

Le développement de procédés chimiques : un métier méconnu et passionnant

Résumé Cet article présente quelques aspects fondamentaux du développement de procédés au travers d'exemples choisis. Il montre la nécessité de créer des synergies entre la recherche fondamentale, des plateformes technologiques et l'industrie de façon à inclure de nouveaux concepts et/ou éléments techniques pour concevoir de nouveaux procédés.

Mots-clés Développement de procédés, industrie pharmaceutique, électrochimie, photochimie, chimie continue.

Abstract **The development of chemical processes: an unknown and exciting profession**

This article presents some fundamental concepts of process development highlighted by several case studies. It shows the need to create synergies between fundamental research, technological platforms and industry in order to include new concepts and/or technical elements to design new processes.

Keywords Development of chemical processes, pharmaceutical industry, electrochemistry, photochemistry, flow chemistry.

Une des particularités de la chimie des principes actifs pharmaceutiques est la grande plage de quantités couverte. En chimie médicinale, les chimistes organiciens inventent des voies de synthèse permettant d'obtenir rapidement les quelques dizaines de milligrammes nécessaires aux tests biologiques. Les méthodes et moyens mis en œuvre sont souvent très voisins de ceux utilisés dans les laboratoires académiques : solvants anhydres et distillés, manipulations sous argon, purifications chromatographiques quasi systématiques, etc. À l'autre extrémité du cycle de vie du médicament (*figure 1A*), les principes actifs des « blockbusters » sont produits à l'échelle de plusieurs centaines de tonnes par an, dans des ateliers industriels dédiés. Là, des ingénieurs en génie chimique conçoivent les installations permettant une efficacité optimale du procédé de synthèse, en dimensionnant les réacteurs, les utilités, les bâtiments. Entre ces deux extrêmes, de nombreux principes actifs et intermédiaires sont produits dans des installations polyvalentes, à l'échelle de quelques kilogrammes à quelques dizaines de tonnes. Le mode opératoire utilisé au laboratoire pour fabriquer les premières quantités est inadapté à une production à plus grande échelle, à cause des contraintes de sécurité, d'environnement, de productivité et de technologies. Quant aux équipements, ils sont conçus pour pouvoir mettre en œuvre une grande diversité de conditions opératoires, et ne sont donc pas optimisés pour un procédé particulier. C'est dans cette échelle intermédiaire qu'intervient le développement de procédés.

Le développement de procédés, un domaine pluridisciplinaire

Le développement de procédés est l'art de convertir un mode opératoire du laboratoire, qui a permis d'obtenir quelques grammes de produit, en un procédé sûr, robuste, efficace et fiable, qui permettra d'obtenir des dizaines ou des centaines de kilogrammes par lot, dans les conditions très réglementées de l'univers pharmaceutique. C'est une discipline qui n'est pour ainsi dire pas enseignée, en France pour le moins. Elle fait appel à de nombreux domaines de compétences, à la croisée de la chimie organique, de la physico-chimie, du génie chimique, de la thermodynamique, etc (*figure 1B*).

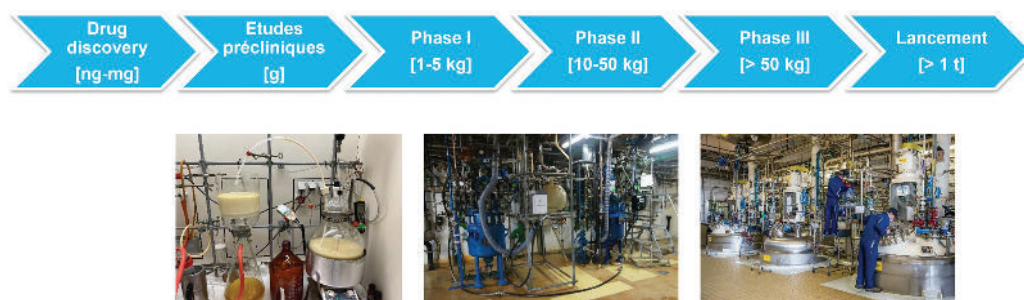
L'importance du contrôle et de l'analyse

Le développement et la fabrication d'un médicament sont des activités très réglementées, régies par les directives de l'ICH (International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use) avec notamment les bonnes pratiques de fabrication (BPF), afin de garantir la qualité du médicament et la sécurité des patients. En particulier, des spécifications strictes sont définies pour le principe actif : pureté minimale, teneur en substances apparentées (typiquement < 0,10 %), en solvants résiduels (quelques centaines de ppm), en métaux (de l'ordre de 10 ppm), etc. Il faut également fixer des spécifications pour les étapes de synthèse amont, afin d'assurer la conformité finale du principe actif. Par sa connaissance du procédé, le chimiste est un des garants de leur respect. Les sciences analytiques jouent également un rôle clé et collaborent très tôt avec le département de développement de procédés afin de déterminer et de valider des méthodes analytiques adaptées au suivi des synthèses, à l'identification des impuretés et leur suivi tout au long du procédé. Une fois en production, les départements contrôle-qualité, assurance-qualité et affaires réglementaires garantissent la conformité analytique du produit, et le respect des règles et des dossiers. Les réglementations et les contrôles se complexifient constamment, d'autant plus si une question sanitaire intervient comme celle des nitrosamines dans les sartans en 2018 [1].

La sécurité avant tout

L'adage « sécurité avant tout » résonne très justement lorsqu'on parle de développement de procédés. Il s'avère en effet que certains réactifs ou conditions couramment utilisés dans le domaine académique et en chimie médicinale présentent des risques de sécurité importants. Par exemple, l'association entre l'hydrure de sodium et le *N,N*-diméthylformamide (DMF) peut conduire à basse température à des décompositions exothermiques avec génération importante de gaz. L'agent de couplage usuel HOBt (hydroxybenzotriazole) étant classé comme substance explosive, son transport et son utilisation sont également restreints. Les connaissances et l'expérience des chimistes en développement de procédés doivent permettre de sélectionner suffisamment tôt les voies

A. Etapes de développement d'un médicament



B. Multidisciplinarité du développement de procédés

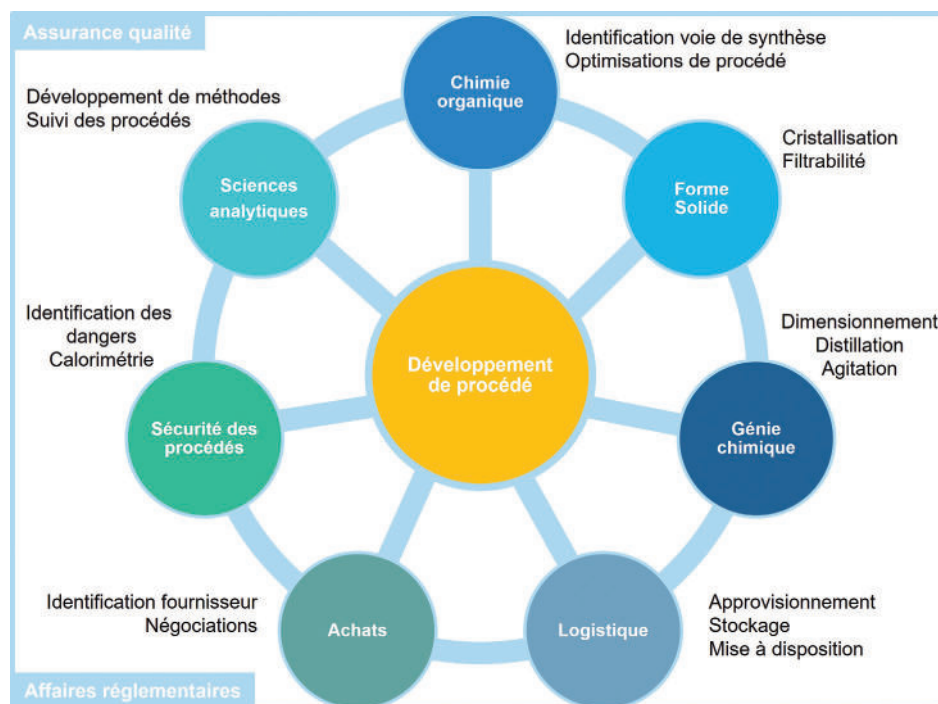


Figure 1 - Étapes de développement d'un médicament (A) et multidisciplinarité du développement de procédés (B).

de synthèse de manière judicieuse afin de minimiser les risques chimiques. La connaissance théorique doit être complétée par l'appui des experts en sécurité des procédés. Concrètement, une fois la première ébauche de procédé fixée, des études calorimétriques sont réalisées afin de vérifier que les diverses opérations (addition, chauffage...) ne présentent pas de risque et que les milieux sont stables dans des fourchettes de température, de temps et de pression prédéfinies. L'analyse thermique différentielle (ATD) de milieux, d'intermédiaires et de produits isolés complète ces études et permet de connaître le comportement des réactifs à la chaleur (point de fusion, de cristallisation, enthalpie de réaction, etc.). Des ajustements de procédés devront alors être implémentés si des risques sont identifiés et, si ceux-ci ne peuvent pas être contournés, une nouvelle voie de synthèse doit être envisagée.

Le cœur de métier

Le cœur de métier du développement de procédés est la mise au point de synthèses robustes, pour éviter la production de produits non conformes et sans aucune valeur marchande.

Les paramètres pouvant conduire à des non-conformités doivent être identifiés, étudiés et éliminés et/ou minimisés. La même exigence n'est généralement pas appliquée à des réactions sans finalité industrielle. Le travail du chimiste doit donc porter prioritairement sur la mise en œuvre de chaque opération unitaire, le choix des paramètres réactionnels tels que les températures, les temps de maintien, de chauffage, de refroidissement, les manières d'ajouter les réactifs... Des plans d'expériences permettront dans ce cas de mieux définir les paramètres clés d'un procédé.

À l'échelle industrielle, l'isolement des produits et intermédiaires de synthèse se fait la plupart du temps par filtration et/ou distillation. Des purifications par CLHP (chromatographie liquide haute performance) préparative peuvent être mises en œuvre mais sont en principe réservées à des produits à haute valeur ajoutée (coûts élevés générés par les larges volumes de solvants nécessaires).

Une expertise en forme solide permet d'optimiser les cristallisations, de purifier des produits plus efficacement (formation de sels ou de nouveaux polymorphes) et d'améliorer la filtrabilité des solides en contrôlant la taille des particules.

Des experts en génie chimique permettent la sélection d'équipements industriels, *ie* le choix du module d'agitation, la mise au point des distillations, ou encore la mise en place de nouveaux procédés en flux continu.

Le chimiste doit souvent composer avec les équipements disponibles et donc adapter le procédé aux installations. En effet, comme mentionné en introduction, les équipements pour produire les premiers kilos sont polyvalents.

Facteurs clés du développement de procédés

Avec la sécurité, l'environnement et le coût sont les principaux facteurs qui impactent le développement de procédés, et en particulier la sélection des voies de synthèse.

L'efficacité d'un procédé est évaluée par des indicateurs, tels que le PMI (« process mass intensity ») qui correspond à la masse totale de réactifs et solvants engagée rapportée à la masse de produit isolé. Un procédé efficace aura donc un PMI faible.

Quant au solvant, bien que l'eau reste le solvant idéal, la majeure partie des réactions chimiques classiques requiert l'utilisation de solvants organiques. Des solvants verts et biosourcés sont donc maintenant de plus en plus utilisés, comme par exemple le 2-méthyltétrahydrofurane (2-MeTHF), un solvant biosourcé qui remplace avantageusement le THF (non toxique, moins volatil, non miscible à l'eau).

Le coût du procédé, étroitement lié à celui des matières premières (disponibilité), a également un impact sur le choix de la voie de synthèse. Par exemple, la catalyse à base de palladium, couramment utilisé dans des couplages de Suzuki ou encore pour des réactions de carbonylation, doit être réexaminée en raison d'une augmentation du prix du métal (multiplié par 4 en six ans) et en direction de métaux plus abondants et moins coûteux tels que le cuivre, le fer ou le nickel.

Des événements conjoncturels tels que la pandémie de Covid 19 et/ou des conflits localisés (guerre en Ukraine) peuvent engendrer des modifications significatives de disponibilité et de coût de certaines matières premières, mettant en cause la viabilité de certains procédés... Dans ce contexte général, le service achats et logistique joue un rôle majeur dans l'identification des chaînes d'approvisionnement (fournisseurs), de la qualité et de la traçabilité des produits.

Rester au contact en innovant

Développer des procédés simples, robustes et économiquement viables ne doit pas empêcher les chimistes en « développement de procédés » de se tenir informés des nouvelles méthodologies (collaboration avec le milieu académique) qui pourraient faciliter l'accès à certaines molécules. La chimie en flux continu, l'électrochimie, ou encore la photochimie, intégrées dans l'activité de développement de procédés, permettront de générer des voies de synthèse innovantes, plus efficaces, plus sûres et/ou plus courtes. Cette chimie aux frontières permettra également une meilleure gestion des impuretés, une activité souvent négligée mais indispensable lors du développement chimique et analytique.

Au sein de Minakem, l'innovation et le développement de procédés occupent une place centrale (voir ci-après). Cette approche stratégique permet à l'entreprise de se différencier et de rester compétitive dans un monde où les prix et les disponibilités des matières premières fluctuent rapidement et où les réglementations environnementales sont renforcées.

Études de cas au sein du groupe Minafin

Principes actifs et intermédiaires clés

L'ésoméprazole est un principe actif faisant partie de la catégorie des « blockbusters ». Il est fabriqué à l'échelle multi-tonne sur notre site de Dunkerque selon un procédé (optimisé au cours du temps), largement inspiré de la méthodologie développée par Henri Kagan [2] (*figure 2A*). À partir de 2011, Minakem a eu l'ambition de proposer une version générique de l'ésoméprazole en s'inspirant des travaux de Davis autour de l'oxaziridine, oxydant chiral utilisé de façon stœchiométrique [3]. Bien que ce composé soit coûteux et peu disponible, cette chimie présente l'avantage de régénérer le précurseur de l'oxaziridine (la sulfonylimine), permettant ainsi de la recycler. Chaque étape de la synthèse de l'oxaziridine a été optimisée et appliquée avec succès à l'échelle pilote, puis à l'échelle industrielle, au départ respectivement de 70 kg et de 500 kg d'acide camphorsulfonique. Une fois la synthèse robuste et économiquement viable de l'oxydant en place, nous avons développé l'oxydation du sulfure (préalablement sous forme de sel de DBU), permettant ainsi d'obtenir le sulfoxyde chiral en solution (70-75 % ee).

Le sel de potassium de l'ésoméprazole (sous forme de solvate de méthanol) a ensuite été obtenu par réaction avec le méthanolate de potassium, avec un rendement de 85-90 %.

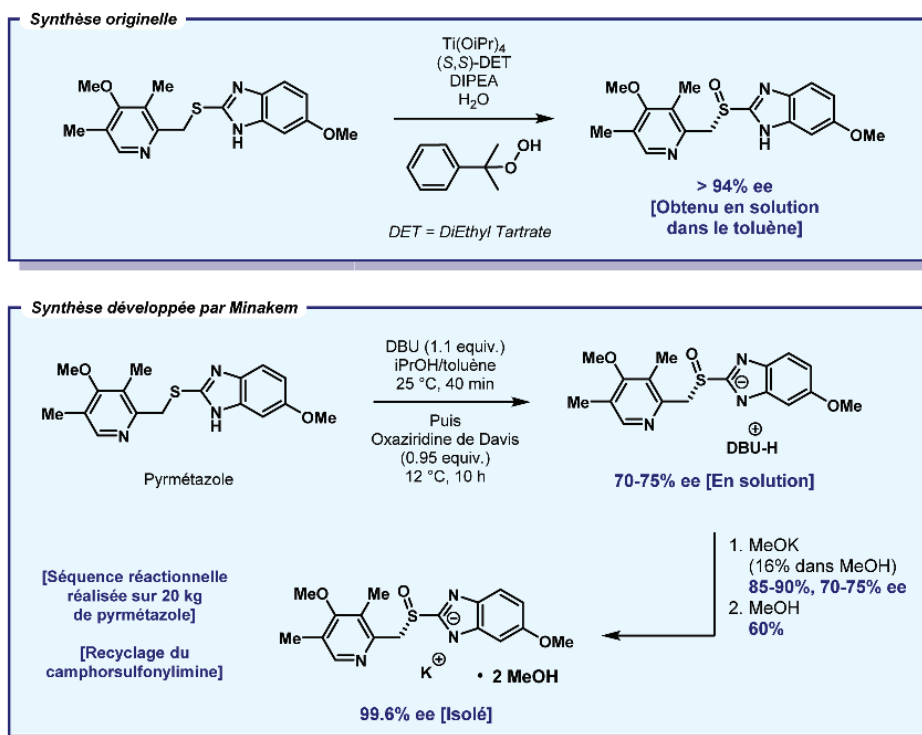
Enfin, la phase suivante du développement a consisté en une reprise dans le méthanol, permettant ainsi d'atteindre un excès énantiomérique de 99,6 %, avec un rendement de 60 %. Le procédé final complet est représenté *figure 2A* [4].

Le motif tétrahydropyranyl est rencontré dans de nombreux principes actifs. Un synthon clé permettant son introduction est la tétrahydropyranone (THPone). Minakem a mis en place un programme de recherche dans le but d'identifier une voie de synthèse directe de cette molécule, facilement industrialisable et compétitive. Une réaction de type Prins permettant d'accéder au tétrahydropyranol (THPol) est d'abord réalisée, puis ce dernier, après oxydation de l'alcool secondaire, conduit à la THPone. Après une réalisation à l'échelle du laboratoire, l'optimisation a été réalisée en collaboration étroite avec les équipes « procédés » (plan d'expériences) et « développement analytique ». Cette étude a notamment permis de diminuer la quantité d'acide acétique, influençant directement la sélectivité et réduisant drastiquement la durée de distillation en fin de réaction ainsi que le volume de déchets. Une fois l'acétate isolé par distillation fractionnée avec un rendement de 65-70 %, la déprotection de ce dernier a été effectuée dans les conditions dites de Zemplén en traitant l'acétate par une quantité catalytique de méthanolate de sodium dans le méthanol [5]. Après neutralisation et distillation fractionnée, le THPol a été obtenu avec un rendement de 89 % (*figure 2B*). La dernière étape de ce procédé, l'oxydation de l'alcool en cétone, a été réalisée en utilisant une variante de la réaction d'Anelli, l'hypochlorite de calcium ayant permis de limiter la quantité d'eau présente dans le milieu réactionnel et de faciliter l'extraction du produit [6]. Dans ces conditions, 16 kg de THPone ont été obtenus avec une pureté de 99,6 % par CPV (*figure 2B*).

Synergies entre développement de procédés et technologies nouvelles

Une des grandes caractéristiques du développement chimique consiste en l'utilisation de réactions robustes, souvent issues d'une chimie ancienne qui a fait ses preuves.

A. Synthèse de l'ésoméprazole



B. Développement d'une voie d'accès à la THPone

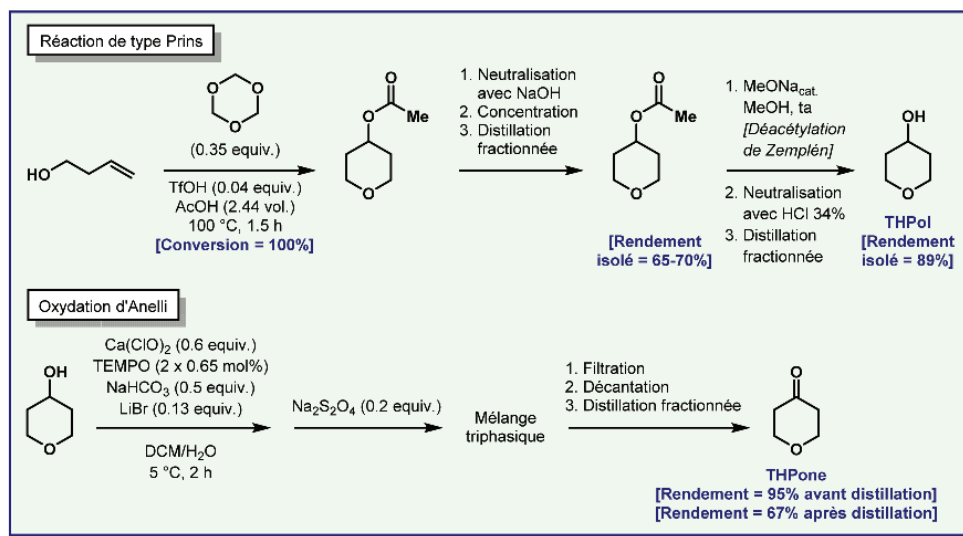


Figure 2 - Synthèse de l'ésoméprazole (A) et développement d'une voie d'accès à la THPone (B).

Les marchés de plus en plus concurrentiels et les contraintes environnementales de plus en plus strictes ont conduit les chimistes à étudier la montée en échelle de réactions issues de la chimie moderne [7], en utilisant des technologies modernes et en collaboration avec des partenaires académiques (figure 3). Ces synergies sont essentielles puisqu'elles permettent tout d'abord d'enrichir l'approche rétrosynthétique, mais aussi d'établir des ponts entre chimie médicinale et procédés chimiques. En deuxième lieu, elles aident à moderniser la synthèse des principes actifs ou des intermédiaires en limitant l'utilisation de composés dangereux et/ou toxiques (via notamment l'utilisation de chimie continue), en diminuant les coûts de production et en réduisant l'impact environnemental. Enfin, l'aspect multidisciplinaire, avec notamment l'ingénierie, facilite la montée en échelle de réactions de

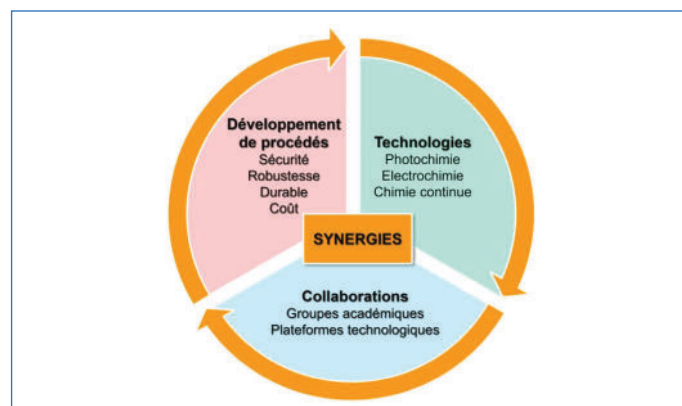


Figure 3 - Synergies entre développement de procédés, technologies émergentes et collaborations.

chimie fine. Le lien entre le monde industriel et le monde académique permet d'identifier des thématiques de recherche issues de questions industrielles (à la fois en chimie médicinale et en ingénierie chimique). L'industriel peut ainsi avoir un regard nouveau et innovant sur des verrous rencontrés et l'équipe académique peut participer à la résolution de problèmes concrets ; tout ceci pouvant également conduire à des publications communes dans des revues internationales à haut facteur d'impact [8], voire à la prise de brevets.

• Électrochimie organique

En 2018, cette volonté de développer ce type de synergies s'est traduite au sein de Minakem par un intérêt dans le domaine de l'électrochimie organique [9] et la mise en place de partenariats avec des groupes académiques et des plateformes technologiques (voir ci-après).

Dans ce cadre-là, nous avons développé en 2018 la **synthèse électrochimique du 2,5-diméthoxy-2,5-dihydrofurane (DMDHF)** à partir de furane biosourcé (fabriqué sur notre site américain). L'utilisation de l'électrochimie a ici permis d'éviter l'utilisation de dibrome (Br_2). La réaction, d'abord optimisée en mode batch, a permis d'obtenir une conversion totale du furane et une sélectivité de 88 %, et ce avec une efficacité faradique de 100 %. Cette réaction a ensuite été transposée en mode continu en partenariat avec Electro-synthesis [10], une plateforme technologique américaine spécialisée en électrochimie. L'augmentation de la densité de courant, la diminution de l'espace inter-électrode et la mise au point d'un procédé continu (permettant une conversion partielle du furane) ont permis d'accéder à un procédé capable de délivrer 120 g/jour, avec un rendement global de 82 % et une excellente sélectivité (> 99 %) [11] (figure 4A).

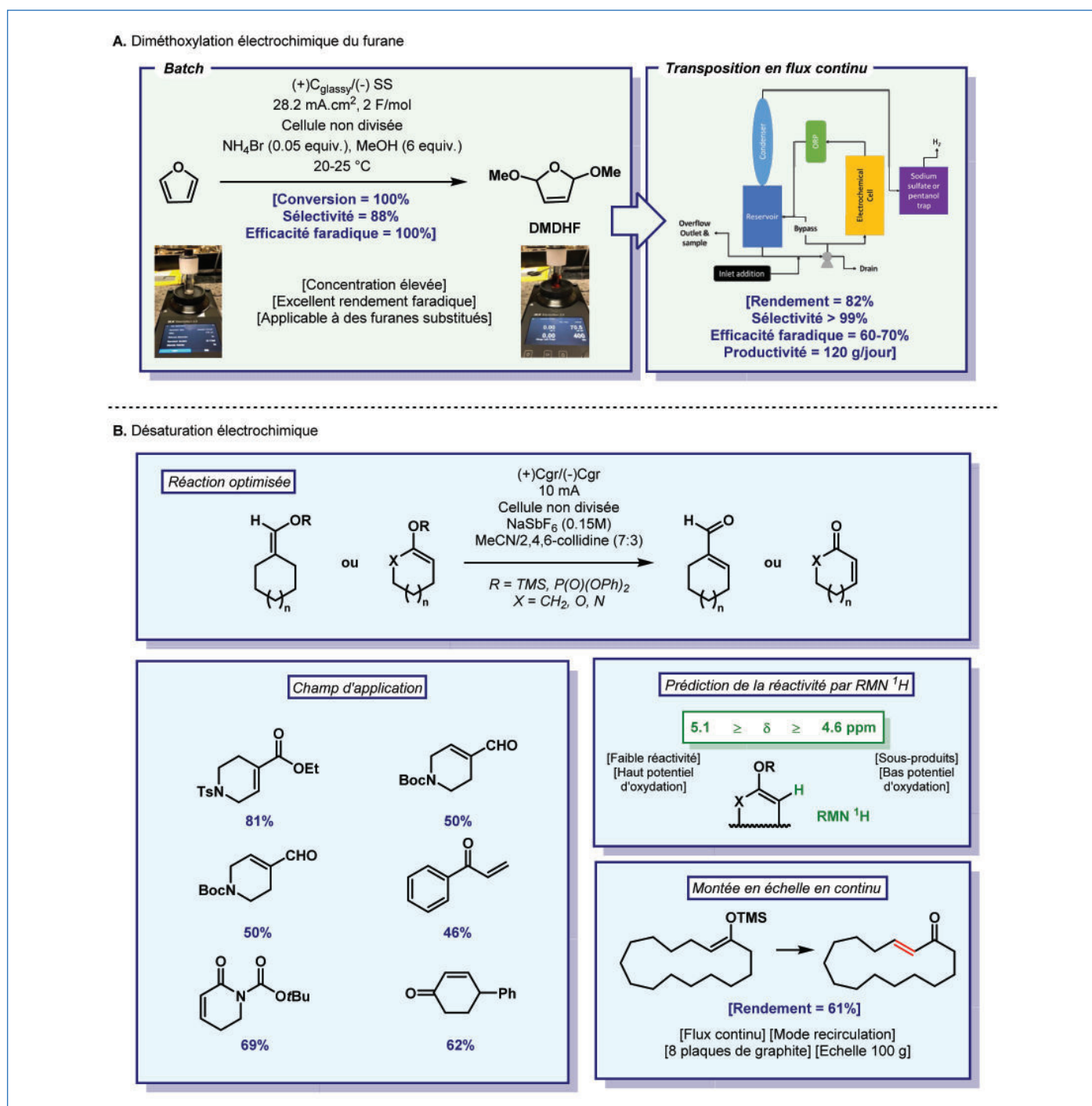
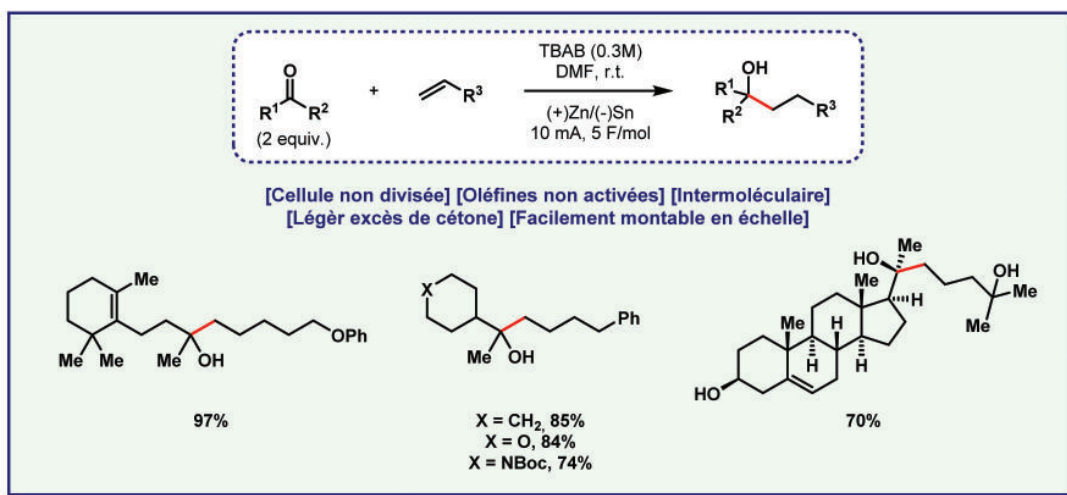


Figure 4 - Diméthoxylation du furane par électrochimie (A) et désaturation électrochimique (B).

A. Couplage réducteur électrochimique entre une cétone et une oléfine non activée



B. e-HAT

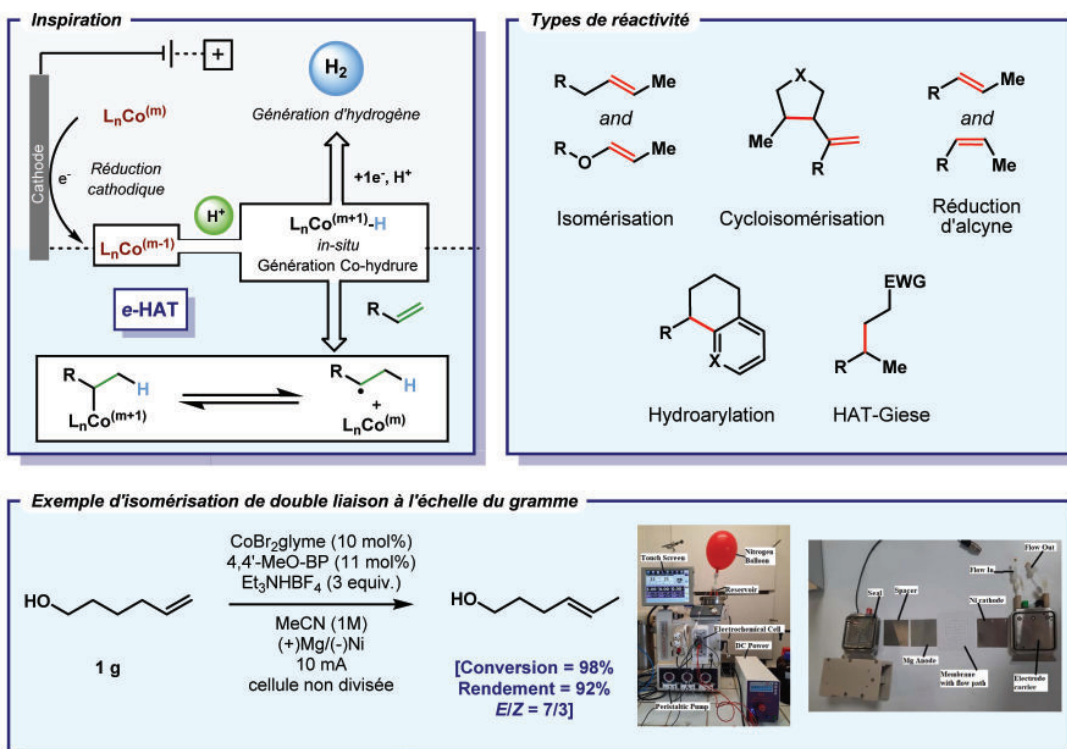


Figure 5 - Couplage réducteur électrochimique (A) et e-HAT (B).

Conscients des limites des méthodes actuelles permettant de réaliser des **réactions de désaturation** [12], nous avons mis au point une réaction électrochimique de désaturation de cétones, d'esters, de lactames et d'aldéhydes (préalablement convertis en éthers d'énol silylés ou en phosphates d'éther d'énol) en partenariat avec l'équipe du Prof. Phil Baran. L'utilisation d'un électrolyte non nucléophile possédant un contre-ion sodium (NaSbF₆) a été un paramètre clé de la réaction, tout comme l'utilisation d'un excès de 2,4,6-collidine. Il est alors possible de prédire l'issue de la réaction en mesurant simplement le déplacement chimique du proton vinylique en RMN ¹H. En outre, un transfert d'échelle est facile en flux continu, ce qui a permis d'obtenir un intermédiaire clé de la (*R*)-muscone avec un rendement de 61 % (sur une échelle de 100 g d'éther d'énol de départ) [13-14] (figure 4B).

En 2021, inspirés par les travaux pionniers de Shono [15], nous avons reporté le couplage réducteur entre une cétone et une oléfine non activée en partenariat avec le même groupe afin de former des alcools tertiaires.

Trois paramètres clés ont été identifiés lors de la phase d'optimisation : l'utilisation d'une électrode de zinc sacrificielle, l'utilisation d'un courant faible, et l'utilisation de bromure de tétrabutylammonium comme électrolyte. Dans chaque cas, une excellente sélectivité en faveur de l'isomère linéaire est obtenue. Le développement de cette méthodologie a permis d'améliorer grandement le champ d'application de la réaction ainsi que sa praticité [16] (figure 5A).

L'abondante littérature concernant le stockage d'énergie montre qu'il est facile de générer efficacement des hydrures de cobalt. Une méthode de transfert d'hydrogène sûre et

facilement « extrapolable », à partir d'un système électrochimique original, a alors été conçue. Elle présente une chimiosélectivité unique et une réactivité facilement modulable qui a permis d'accéder à une large variété de réactions telles que l'isomérisation, la cycloisomérisation, la réduction sélective d'alcyne ou d'alcènes, mais aussi les additions de type Minisci ou Giese [17]. À titre d'exemple, la réaction d'isomérisation du hex-5-èn-1-ol en flux continu, après une phase d'optimisation extrêmement rapide, a permis de transformer 1 g de réactif avec une excellente conversion et un rendement isolé de 92 % (figure 5B).

• Photochimie

La photochimie est également une chimie attractive qui peut être complémentaire de l'électrochimie.

En partenariat avec la plateforme technologique Paris FLOW Tech, une réaction (en flux continu) de monochloration photochimique du 2-fluorotoluène en utilisant un photosensibilisateur simple, disponible commercialement et peu coûteux a été étudiée. Dans un premier temps, une optimisation a permis de définir les conditions réactionnelles d'un premier réacteur photochimique commercial (Vapourtec®). Au cours d'une deuxième phase, les conditions optimales de fonctionnement ont été établies afin de minimiser la formation du sous-produit dichloré 1-(dichlorométhyl)-2-fluorobenzène. Pour la montée en échelle, un deuxième réacteur photochimique commercial a été utilisé (Corning G1LF®) pour réaliser la réaction avec une productivité de 331 g/jour et des performances améliorées en termes de sélectivité [18] (figure 6A).

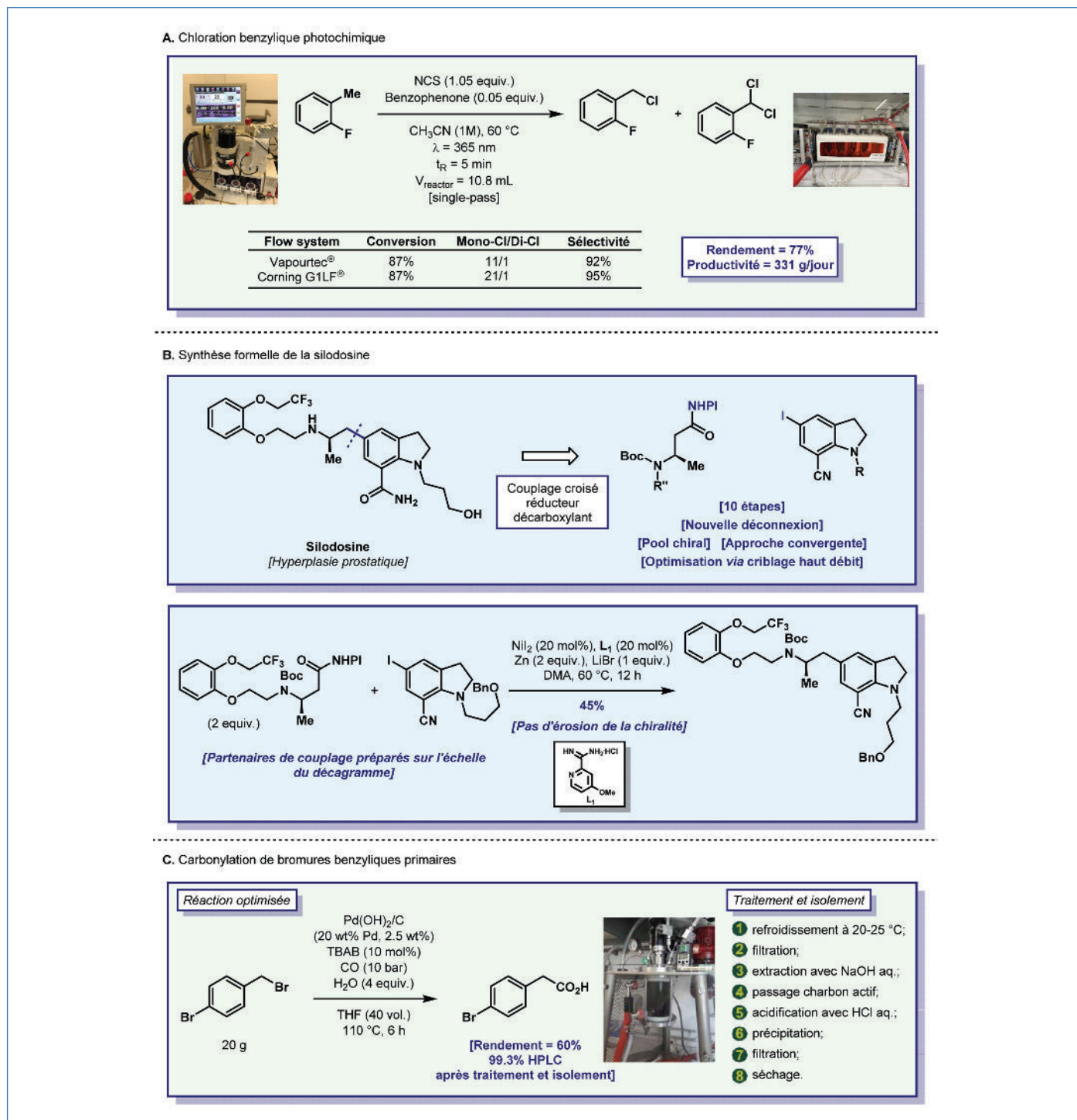


Figure 6 - Chloration benzylque photochimique (A) ; synthèse de la silodosine (B) ; et carbonylation de bromures benzylques primaires (C).

• Mise en œuvre de nouveaux concepts

Dans le cadre de notre activité générique et de notre collaboration avec le SCRIPPS, nous nous sommes intéressés à une nouvelle approche synthétique de la **silodosine**, principe actif utilisé dans le traitement de l'hyperplasie bénigne de la prostate. Les approches reportées dans la littérature font état de synthèses linéaires, longues, dont la chiralité est introduite par catalyse asymétrique, par voie enzymatique ou par résolution.

Une approche rétrosynthétique radicalaire a permis d'obtenir une synthèse convergente et d'introduire le centre stéréogène via le pool chiral (à savoir l'alanine). Les deux précurseurs ont été préparés à l'échelle du décagramme et le couplage clé de la synthèse a été étudié à partir d'un modèle et d'un criblage à haut débit permettant d'identifier les conditions réactionnelles optimales. Un précurseur avancé de la silodosine a alors été obtenu, avec un rendement isolé de 45 % [19-20] (figure 6B).

En collaboration avec l'équipe de Gwilherm Evano à l'Université Libre de Bruxelles (ULB), Minakem a mis au point une voie de synthèse de **dérivés d'acide phénylacétique**, fragment clé à diverses applications dans l'industrie pharmaceutique [21]. L'objectif était d'accéder de manière simple, directe et économique à ce fragment sans avoir recours à la voie « cyanures », approche classiquement utilisée industriellement. Dans ce contexte, une réaction pallado-catalysée de carbonylation de bromures benzyliques a été développée, avec comme avantage principal l'utilisation du catalyseur hétérogène de Pearlman (Pd(OH)₂/C). En fin de réaction, ce dernier est facilement éliminé par filtration, puis recyclé, induisant directement une diminution du coût du procédé. À la suite de l'optimisation des conditions et du traitement (figure 6C), ainsi que de l'extrapolation de la méthode à plusieurs substrats, cette approche a pu être transposée avec succès sur un réactif d'intérêt (essai de 90 kg en autoclave de 1 600 L sur le site de Beuvry-la-Forêt) et ainsi fournir l'acide carboxylique correspondant, avec un rendement isolé de 53 %.

De nécessaires collaborations

Le développement de procédés est une spécialité pluridisciplinaire, où tous les domaines de la chimie organique, de l'analyse, du génie chimique, de la chimie des solides, de la sécurité, de l'environnement, de l'assurance qualité, des affaires réglementaires et des achats sont concernés. En outre, l'innovation, interne à la société ou/et en collaboration avec des groupes académiques, est cruciale pour le développement de procédés économiquement viables et respectueux de l'environnement. La flexibilité et les concepts développés par les laboratoires de recherche permettent en effet d'apporter une contribution significative à la levée de verrous scientifiques et techniques industriels, et ainsi de conduire à la réalisation de projets de grande envergure. De telles collaborations

doivent être soutenues significativement pour le développement et la relocalisation de l'industrie chimique, en particulier.

- [1] J.C. Beard, T.M. Swager, An organic chemist's guide to *N*-nitrosamines: their structure, reactivity, and role as contaminants, *J. Org. Chem.*, **2021**, *86*, p. 2037-57.
- [2] P. Pitchen, E. Dunach, M.N. Deshmukh, H.B. Kagan, An efficient asymmetric oxidation of sulfides to sulfoxides, *J. Am. Chem. Soc.*, **1984**, *106*, p. 8188-93.
- [3] J.C. Towson *et al.*, (+)-(2*R*,8*aS*)-10-(camphorylsulfonyl)oxaziridine, *Org. Synth.*, **1990**, *69*, p. 158-164.
- [4] C. Delsarte, R. Santraine, B. Fours, L. Petit, Metal-free synthesis of the methanol solvate of (5*S*)-omeprazole potassium salt using (1*R*)-(-)-10-camphorsulfonyloxaziridine: oxidation process development and optical purity enhancement strategy, *Org. Process Res. Dev.*, **2018**, *22*, p. 321-327.
- [5] B. Ren *et al.*, Zemplén transesterification: a name reaction that has misled us for 90 years, *Green Chem.*, **2015**, *17*, p. 1390-94.
- [6] S. Caron *et al.*, Large-scale oxidations in the pharmaceutical industry, *Chem. Rev.*, **2006**, *106*, p. 2943-89.
- [7] K. Lovato, P.S. Fier, K.M. Maloney, The application of modern reactions in large-scale synthesis, *Nat. Rev. Chem.*, **2021**, *5*, p. 546-564.
- [8] Q. Michaudel, Y. Ishihara, P.S. Baran, Academia-industry symbiosis in organic chemistry, *Acc. Chem. Res.*, **2015**, *48*, p. 712-721.
- [9] F. Nomertin *et al.*, The spectacular resurgence of electrochemical redox reactions in organic synthesis, *Aldrichimica Acta*, **2018**, *51*, 3.
- [10] <https://electrosynthesis.com>
- [11] M. Hartle, P. Symons, S. Hegde, P.-G. Echeverria, Electrochemical oxidation of bio-based furan in batch and flow mode, *Chim. Oggi*, **2021**, *39*, p. 6-8.
- [12] S. Gnaïm, J.C. Vantourout, F. Serpier, P.-G. Echeverria, P.S. Baran, Carbonyl desaturation: where does catalysis stand?, *ACS Catal.*, **2021**, *11*, p. 883-892.
- [13] S. Gnaïm *et al.*, Electrochemically driven desaturation of carbonyl compounds, *Nat. Chem.*, **2021**, *13*, 367.
- [14] P.S. Baran, S. Gnaïm, P.-G. Echeverria, L. Petit, US20210387936.
- [15] T. Shono, Y. Morishima, N. Moriyoshi, M. Ishifune, S. Kashimura, Electroorganic chemistry. 143. Electroreductively promoted diastereoselective coupling of ketones with allylic alcohols. Synthesis of optically active 1,4-diols, *J. Org. Chem.*, **1994**, *59*, p. 273-275.
- [16] P. Hu *et al.*, Electroreductive olefin-ketone coupling, *J. Am. Chem. Soc.*, **2020**, *142*, p. 20979-986.
- [17] S. Gnaïm *et al.*, Cobalt-electrocatalytic HAT for functionalization of unsaturated C-C bonds, *Nature*, **2022**, *605*, p. 687-695.
- [18] Radjagobalou *et al.*, Selective photochemical continuous flow benzylic monochlorination, *Org. Process Res. Dev.*, **2022**, *26*, p. 1496-1505.
- [19] T.-G. Chen *et al.*, Convergent synthesis of (R)-silodosin via decarboxylative cross-coupling, *Tetrahedron Lett.*, **2021**, *79*, 153290.
- [20] P.S. Baran, J.C. Vantourout, T.-G. Chen, D. Delbrayelle, P.-G. Echeverria, WO2021205023A1.
- [21] A.-M. Wakuluk-Machado *et al.*, Pd(OH)₂/C, a practical and efficient catalyst for the carbonylation of benzylic bromides with carbon monoxide, *Org. Process Res. Dev.*, **2020**, *24*, 713.

Fabien SERPIER¹, ingénieur R&D, **Dominique DELBRAYELLE**², directeur scientifique, **Laurent PETIT**², directeur R&D, et **Pierre-Georges ECHEVERRIA**^{2*}, responsable Innovation.

¹Minakem High Potent, Mont-Saint-Guibert (Belgique).

²Minakem Recherche, Beuvry-La-Forêt (France).

* Pierre-Georges.ECHEVERRIA@minakem.com

