

Synthèse organique en réacteurs miniaturisés en flux continu

Faire plus et mieux avec moins

Résumé La chimie en flux continu consiste à faire circuler des composés liquides dans des canaux de faible diamètre (micro- ou millimétriques). La réaction qui a lieu dans ces réacteurs miniaturisés est alors très finement contrôlée au niveau du temps de réaction ainsi que des transferts de masse et de chaleur. La chimie fluidique permet également d'effectuer des transformations avec une sélectivité et une sécurité inégalées. Alkylation d'amines, décontaminations oxydantes et réactions d'échange halogène-métal sont trois exemples présentés dans cet article.

Mots-clés Microfluidique, mésofluidique, agents chimiques de guerre, organolithiens, sélectivité.

Abstract **Organic synthesis in miniaturized continuous flow reactors: making more and better with less** Continuous flow chemistry consists of circulating liquid compounds in small channels (micro- or millimetre-sized). The reaction that takes place in these miniaturised reactors is then very finely controlled in terms of reaction time as well as mass and heat transfer. Fluidic chemistry thus allows transformations to be carried out with unequalled selectivity and safety. Alkylation of amines, oxidative decontaminations and halogen-metal exchange reactions are three examples presented in this article.

Keywords Microfluidics, mesofluidics, chemical warfare agents, organolithium, selectivity.

Les expériences de chimie organique se réalisent depuis des décennies avec des outils qui ont très peu évolué (verrerie, système d'agitation...), et les progrès technologiques les plus sensibles des dernières années ont été accomplis pour mettre au point des outils analytiques de plus en plus puissants et sensibles, comme la spectrométrie de masse ou la résonance magnétique nucléaire. C'est seulement au cours de la dernière décennie qu'une nouvelle technologie est entrée dans les laboratoires de chimie organique : les réacteurs miniaturisés à flux continu [1-6] (*figure 1*).

Réacteurs continus et discontinus

Résumé de façon très sommaire, il s'agit de faire circuler des composés liquides dans des canaux de diamètre micro- ou millimétriques (micro- et mésofluidique, respectivement) pour les faire réagir en leur sein [7]. Les qualités intrinsèques de cette technologie permettent de résoudre de nombreux problèmes rencontrés en synthèse organique. Bien que cela soit contre-intuitif, les dispositifs en flux continu miniaturisé simplifient énormément l'intensification d'un procédé puisqu'un réacteur en flux permet d'obtenir une quantité de matière proportionnelle à son temps de fonctionnement, évitant un redimensionnement de réacteur et une inévitable refonte des conditions réactionnelles [8-10]. Notons que la quantité de matière impliquée à un instant donné reste identique peu importe l'échelle, ce qui est très appréciable pour les réactions difficiles à contrôler sur grande échelle, ou encore la manipulation d'espèces toxiques [11].

Une distinction essentielle entre les conditions en réacteur discontinu (ballon) et les réactions en flux porte sur la composition du milieu réactionnel. Dans un ballon, la composition chimique d'un milieu réactionnel évolue au fur et à mesure du temps, du fait de l'augmentation de la conversion des réactifs/substrats en produits. En revanche, en flux continu sous régime laminaire, tout point du réacteur correspond à un temps précis, et donc à un état d'avancement de la réaction,

selon $t^R = \text{volume}/\text{débit}$ (avec t^R = temps de séjour dans le réacteur en flux) (*figure 2*).

La versatilité de ces systèmes est présentée ci-après au travers d'exemples à la sélectivité exemplaire : l'alkylation d'amines, des décontaminations oxydantes, et des réactions d'échange halogène-métal.

Alkylation d'amines

Les transformations compétitives successives sont un phénomène fréquemment rencontré en synthèse organique. Ainsi, la préparation trompeusement simple d'amines secondaires, ou même tertiaires, par monoalkylation directe avec des réactifs électrophiles, tels que les halogénures d'alkyle, échoue souvent en raison de processus de suralkylations, même si un seul équivalent d'électrophile est utilisé. Bien que ce phénomène soit moins important avec les électrophiles volumineux, la monoalkylation directe avec des chaînes alkyles primaires courtes (C1 à C3) reste extrêmement difficile et peu d'exemples de cette réaction avec des groupes plus courts que le *n*-butyle sont décrits dans la littérature [12-17] (*figure 3*).

Dans ce contexte, la technologie des microréacteurs continus a récemment émergé comme un outil exceptionnel pour contourner le problème de la sélectivité chimique masquée dans les réactions consécutives compétitives. En vertu de l'excellent mélange et du contrôle très précis du temps de réaction dans les microréacteurs, des composés hautement réactifs peuvent être générés dans de tels systèmes et piégés avant que d'autres réactions indésirables ne se produisent [18] (*figure 4*). Une approche réactionnelle à l'aide d'un microréacteur en flux pour effectuer la *N*-alkylation d'amines primaires avec de petites chaînes alkyles permet d'assurer le contrôle de la réaction à la première étape d'alkylation avant que la suralkylation ne se produise. Dans ce but, un système fluidique composé de micromélangeurs ($V = 570 \text{ nL}$) et de tubes ($D = 0,762 \text{ mm}$) a été réalisé.

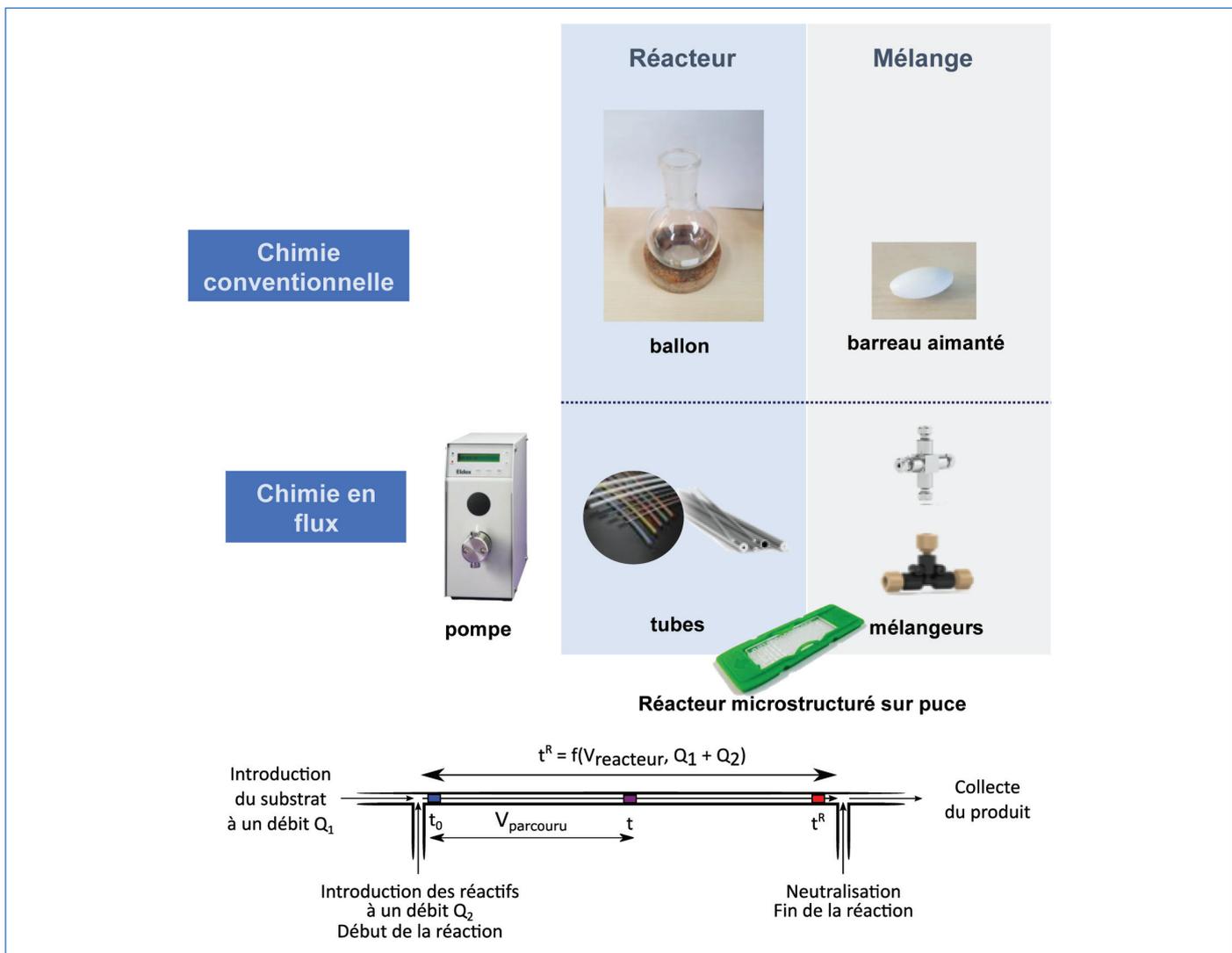


Figure 1 - Matériel de chimie conventionnelle et en flux (haut) et description schématique d'un dispositif à flux continu (bas).

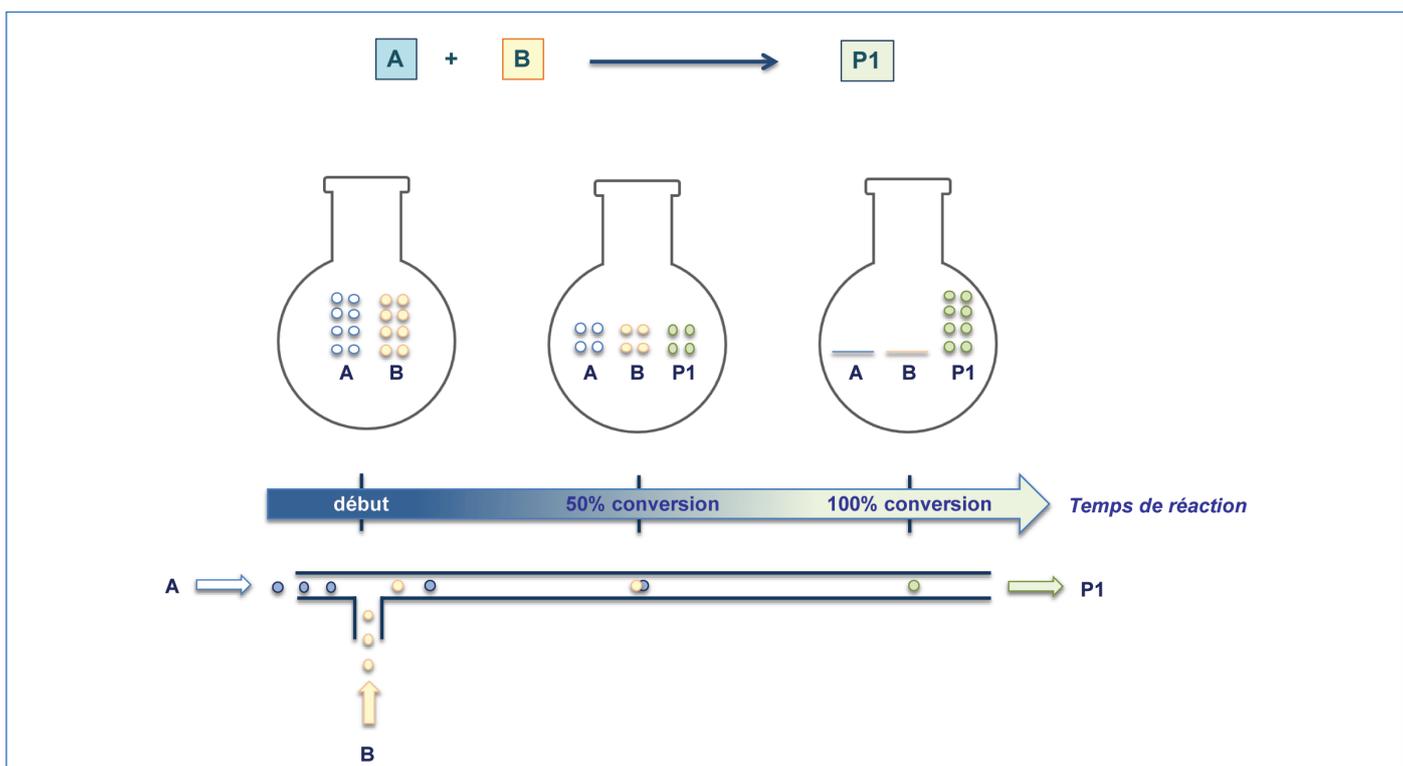


Figure 2 - Comparaison d'une réaction $A + B \rightarrow P1$ en réacteur discontinu (ballon) et en flux continu.

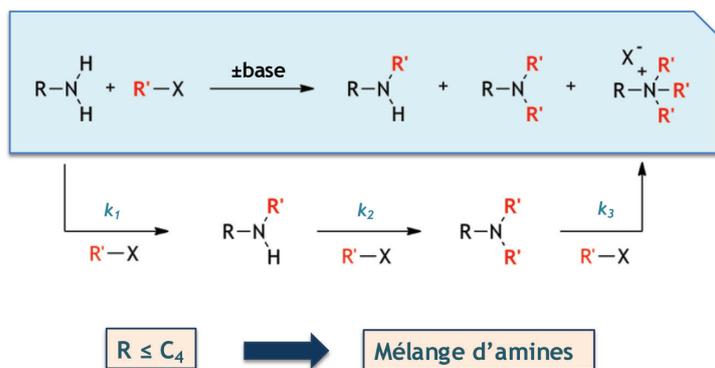


Figure 3 - Suralkylations compétitives.

Dans ces nouvelles conditions, la *N*-éthylbenzylamine a été obtenue avec un rendement de 67 % en 9,3 s. Ces conditions ont été appliquées avec succès à d'autres benzylamines ainsi qu'à des anilines (62-69 %). La propylation a également été réalisée avec le rendement le plus élevé en mono-produit à des t^R plus longs (15 et 31 s), pour donner respectivement la *N*-propyl-benzylamine (64 %) et la *N*-propyl-2,6-aniline (62 %). Ensuite, l'alkylation des amines secondaires a également été étudiée. Les conditions du microréacteur fluïdique ci-dessus ont permis de réussir la *N*-éthylation et la *N*-propylation de la dibenzylamine et de la *N*-benzylaniline pour obtenir les amines tertiaires correspondantes (64-95 %). L'introduction facile des groupes polyvalents allyle et propargyle a également été mise en évidence : l'allylation a donné de bons rendements des produits attendus (81 et 85 %), tandis que la propargylation n'a pas été aussi réussie en raison de l'instabilité du triflate de propargyle (34 %). Bien que la *N*-méthylation très difficile des amines primaires ait été inefficace dans un microréacteur, le transfert d'un seul groupe méthyle sur les amines secondaires a cependant pu être réalisé avec succès : la *N*-méthyl-dibenzylaniline et la *N*-méthyl-*N*-benzylaniline

ont été obtenues avec de bons rendements (64 et 75 %, respectivement).

Oxydations sélectives pour la décontamination d'agents chimiques de guerre soufrés

Le développement de nouvelles technologies et méthodes pour la neutralisation des agents de guerre chimique (CWA, « chemical warfare agent ») demeure une question d'actualité en raison des stocks restants des conflits passés et de leur utilisation dans des événements dramatiques récents en Syrie, en Malaisie, en Grande-Bretagne et en Russie [19-21]. Parmi ces CWA, les moutardes au soufre et les agents neurotoxiques organophosphorés (OPNA) de la série V sont connus pour être très persistants dans l'environnement car ils sont particulièrement réticents à l'hydrolyse. Il est à noter que ces deux agents contiennent un atome de soufre essentiel qui est responsable de leur toxicité (figure 5).

L'ypérite

En raison de l'assistance anchimérique de l'atome de soufre, le « gaz moutarde » (ypérite, HD) est en équilibre avec la forme épisulfonium très électrophile, et donc hautement toxique [22]. En ce qui concerne les agents neurotoxiques de la série V, le motif clé $-S-(CH_2)_2-N(Alk)_2$ offre une capacité modérée de groupe partant et donc une bonne stabilité ; il simule parfaitement l'acétylcholine et les OPNA de la série V réagissent donc avec des conséquences irréversibles sur la neurotransmission par l'inhibition d'une enzyme clé de régulation de l'influx nerveux, à savoir l'AChE (acétylcholinestérase) [23]. En fait, cet atome de soufre dévastateur peut également être le talon d'Achille de ces CWA si des conditions très spécifiques et sélectives sont appliquées, comme détaillé ci-après.

La sélectivité de la sulfoxydation est essentielle car une oxydation excessive donne la sulfone H_2O_2 , qui se décompose rapidement en la divinyl sulfone $DVSO_2$, hautement

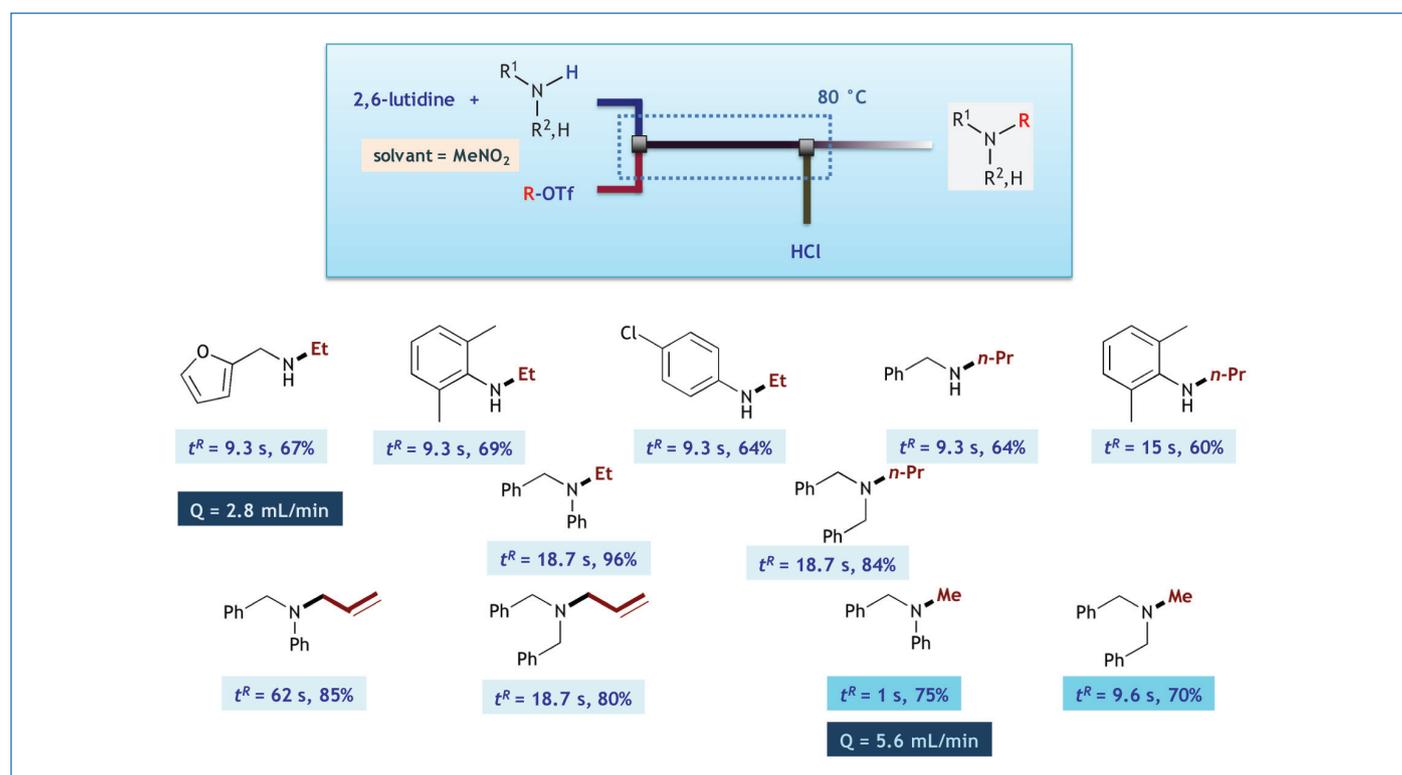
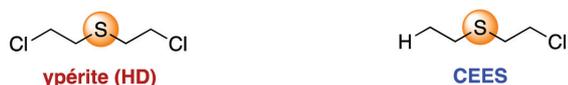


Figure 4 - Dispositif fluïdique pour l'alkylation sélective d'amines.



- VX** R = Et, R' = *i*-Pr
R-VX (VR) R = *i*-Bu, R' = Et
C-VX R = *n*-Bu, R' = Et

Figure 5 - Ypérite et agents chimiques de la série V (gauche) et leurs « simulants » (droite) [22].

électrophile et toxique (figure 6, haut). Pour éviter cette suroxydation, la neutralisation des moutardes soufrées hydrophobes avec des oxydants aqueux est très difficile à contrôler et nécessite l'utilisation de microémulsions avec des résultats variables [24-27]. Ces dernières années, la communauté académique a fait des progrès vers la mise en œuvre d'une sulfoxydation hautement sélective des simulants de HD avec divers oxydants en présence de POM (polyoxométallates) ou de MOF (architectures métallo-organiques) [28-34].

Les OPNA de la série V

Le résidu aminoéthanethiol est un mauvais groupe partant (figure 6, bas), responsable de ses propriétés persistantes. Par exemple, non seulement le composé principal VX est très réticent à la simple hydrolyse, mais il donne même deux molécules organophosphorées distinctes avec des bio-activités séparées selon la sélectivité du clivage. Lorsque la liaison P-S est rompue, l'EMPA (acide éthylméthylphosphonique) inoffensif (et souhaité) est formé, tandis que le clivage de la liaison P-O donne l'acide phosphonique (EA-2192), toujours toxique et stable (figure 6). Par conséquent, un clivage entièrement sélectif de la liaison phosphore-soufre des agents neurotoxiques de type V est une nécessité absolue pour neutraliser complètement ces CWA.

Le développement d'une méthode unique, capable de décontaminer efficacement divers CWA contenant du soufre avec une sélectivité totale est donc un défi majeur. Récemment, un groupe en Israël a rapporté deux méthodes intéressantes conduisant à la réduction des agents HD et VX : soit par H_2O/I^+ (à partir de NIS) [35] ou avec le réactif Me-DABCOF [36]. Dans les deux cas, les protocoles libèrent des quantités stoechiométriques de sous-produits organiques à éliminer avec le CWA transformé. De plus, ces procédés peuvent être difficiles à intensifier. Dans ce contexte, l'utilisation de réacteurs miniaturisés fonctionnant en flux continu s'est avérée être un outil précieux pour atteindre une sélectivité élevée parfois indisponible dans des conditions classiques en batch [18, 37-43]. En outre, ces dispositifs offrent la possibilité de manipuler et de traiter de grands volumes de composés toxiques et corrosifs, sans exposer l'opérateur [11, 44]. Ces caractéristiques en font donc des outils idéaux pour la décontamination durable des agents de guerre chimique avec des oxydants forts.

Pour des raisons évidentes de sécurité, sûreté et légalité, les expériences de neutralisation de toxiques en laboratoire se font sur des « simulants » à la structure proche de celle des agents réels pour une réactivité chimique comparable, mais à la toxicité complètement atténuée pour une manipulation

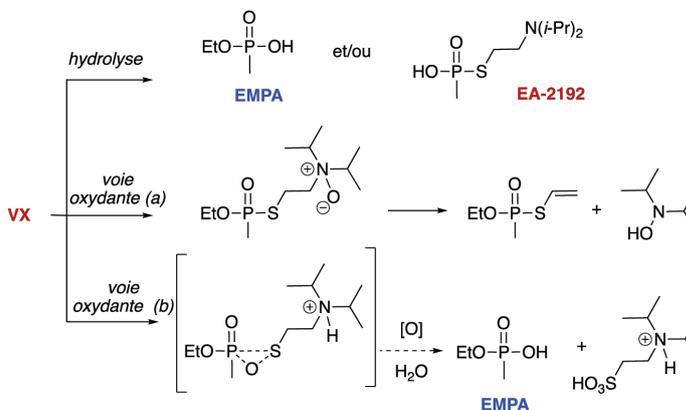
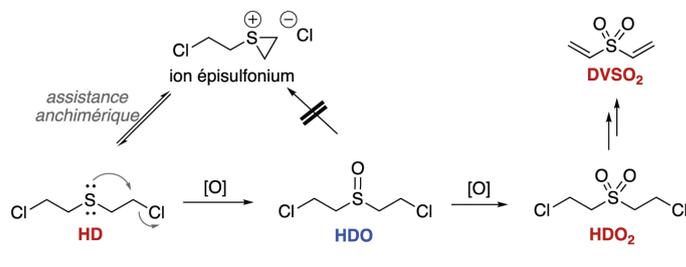


Figure 6 - Voies de neutralisation de l'ypérite (HD) et de l'agent VX.

classique (sorbonne, équipements de protection individuels) [22]. Ainsi, le CEES (sulfure de 2-chloroéthyle et d'éthyle) et le PhX [45] sont les simulants les plus appropriés pour mimer la réactivité de l'ypérite des agents de la série V [46-47], respectivement [22].

Un dispositif en flux continu permettant de neutraliser le CEES, avec une solution alcoolique du complexe urée- H_2O_2 (UHP, forme cristalline et stable de peroxyde d'hydrogène) et d'acide méthane sulfonique (CH_3SO_3H , comme activateur du peroxyde d'hydrogène), a été développé. Il permet de neutraliser 25 g de semi-moutarde CEES pur pour le convertir en sulfoxyde CEESO en 45 min [48] (figure 7, haut).

Ce dispositif permet d'assurer une consommation complète CEES avec une sélectivité complète et un temps de séjour $t^R = 2$ min dans le réacteur continu. De plus, il est possible de coupler ce dispositif neutralisant avec un appareil de spectroscopie RMN de paillasse à bas champ (43 MHz) pour un suivi en ligne de l'évolution de la réaction selon la méthode développée par Giraudeau et Felpin [49] (figure 7, bas). Il devient ainsi possible d'ajuster des paramètres continus comme le débit des pompes (et donc faire varier la stoechiométrie des réactifs) en temps réel en fonction des résultats analytiques.

Par la suite, Monbaliu a développé une méthode très intéressante en générant de l'oxygène singulet (1O_2) comme décontaminant sélectif du CEES, directement dans le système fluide par photocatalyse. Connecté à de l'oxygène (ou simplement de l'air) sous pression, le réacteur à flux peut traiter le CEES sous forme de solution éthanolique contenant une quantité infime (0,06 % molaire) de bleu de méthylène, un photocatalyseur bon marché et non toxique. Après irradiation à lumière visible (lumière orange ou blanche), une neutralisation totale et hautement sélective vers le sulfoxyde correspondant CEESO est obtenue avec des effluents de réacteur contenant moins de 1 % de la sulfone potentiellement toxique correspondante (CEESO₂) [50] (figure 8).

Si les deux systèmes oxydants (UHP/ CH_3SO_3H vs. 1O_2) se sont avérés efficaces pour neutraliser les moutardes soufrées, ils n'ont pas donné de résultats concluants concernant les agents

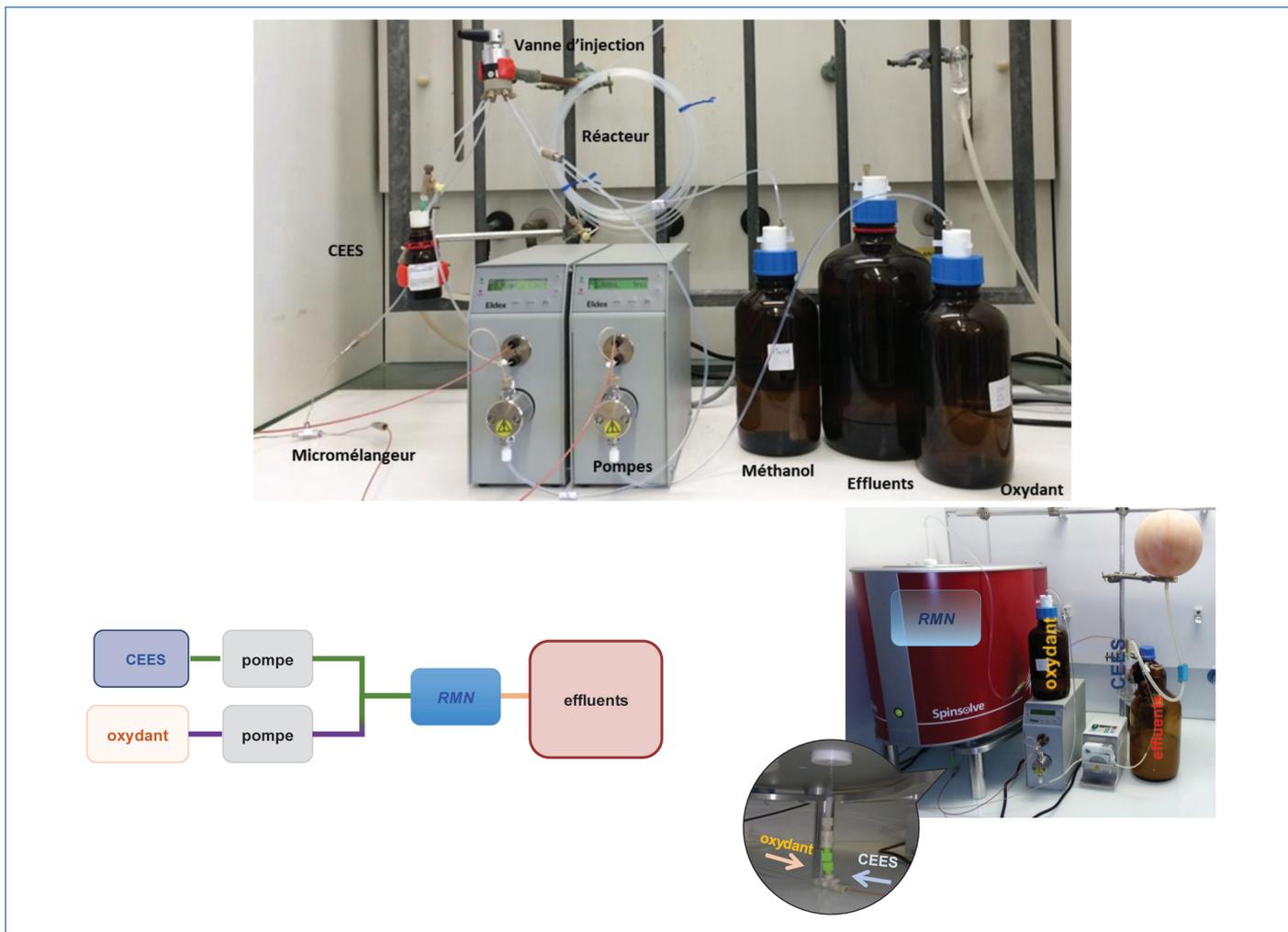


Figure 7 - Dispositif de neutralisation en flux continu du simulant d'ypérite (CEES) par un mélange oxydant (H_2O_2/CH_3SO_3H) (haut), et dispositif avec suivi en ligne par RMN (bas) [48].

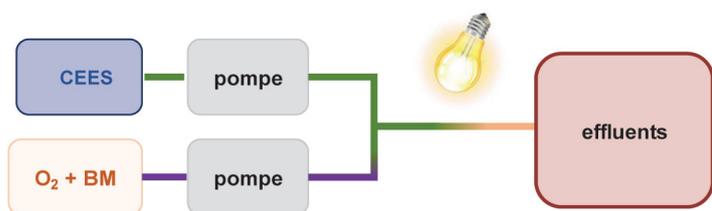


Figure 8 - Dispositif de Monbaliu pour la neutralisation en flux continu du simulant d'ypérite (CEES) avec de l'oxygène singlet généré par photocatalyse (BM : bleu de méthylène) [50].

de la série V. De plus, aucun système fluide n'a jamais été développé pour la décontamination oxydante des OPNA [51-55]. Nous avons maintenant pu utiliser l'Oxone® ($KHSO_5 \cdot 0.5 KHSO_4 \cdot 0.5 K_2SO_4$) comme promoteur commun efficace pour la détoxification par flux oxydatif d'agents de guerre chimique persistants dans l'environnement, à savoir les simulants d'ypérite (CEES) et d'OPNA de la série V (PhX). Alors que l'utilisation d'Oxone® aqueux est peu sélective en batch (formation compétitive de sulfone CEESO₂ toxique) et inapplicable en flux (bouchage systématique des réacteurs fluidiques), il est en revanche possible d'utiliser un système fluide équipé d'un réacteur à lit fixe rempli d'Oxone® pour réaliser une neutralisation entièrement sélective du CEES (figure 9). Cette excellente sélectivité a été obtenue grâce au contrôle parfait du temps de réaction permis par les systèmes en flux : avec $t^R = 5,26$ min la réaction a conduit exclusivement au CEESO inoffensif, alors qu'à partir de $t^R = 6,58$ min le produit toxique de suroxydation (CEESO₂) a été formé.

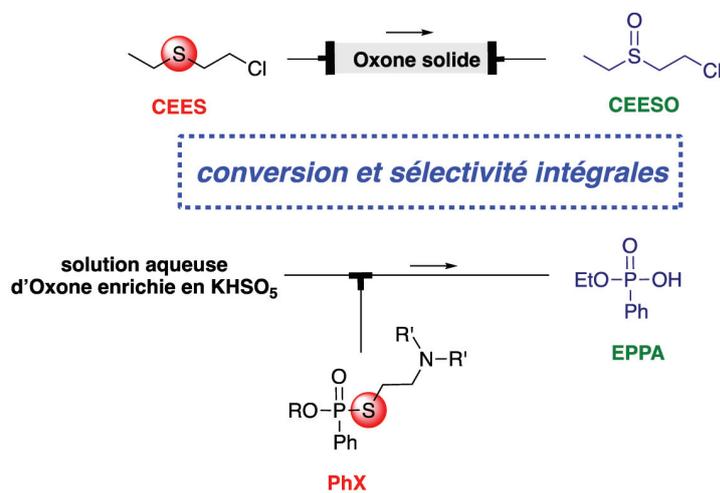


Figure 9 - Systèmes fluidiques pour la décontamination oxydante d'agents chimiques de guerre sulfurés (CEES et PhX comme mimes de HD et VX respectivement). Adapté avec permission de [46] - © 2021 Royal Society of Chemistry.

Concernant le PhX, la neutralisation a eu lieu avec un flux d'Oxone® aqueux enrichi en $KHSO_5$ pour donner l'inoffensif acide éthyl phényl phosphonique (EPPA) comme seul produit (figure 9). Il est intéressant de noter que les mesures cinétiques effectuées au moyen d'analyses de RMN ³¹P ont montré que la réaction se produit 1,3 fois plus rapidement dans le micro-réacteur à flux ($t_{1/2} = 1,85$ min) qu'en réacteur discontinu ($t_{1/2} = 1,48$ min) [46].

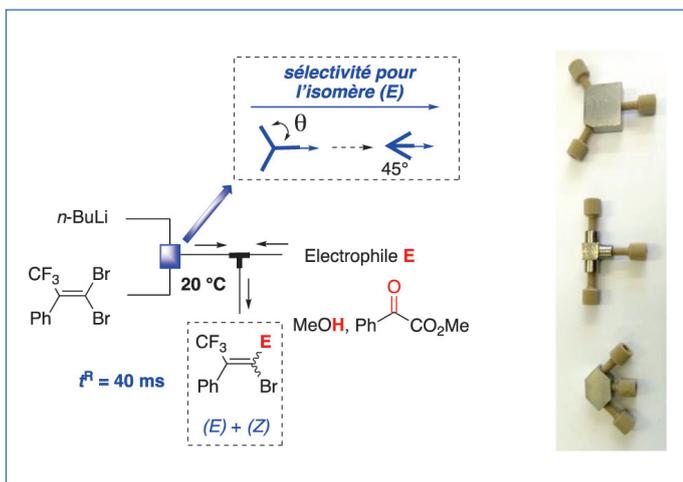


Figure 10 - Influence d'un micromélangeur microfluidique dans une réaction d'échange halogène-métal (gauche) et photographies de micromélangeurs avec des angles $\theta = 120, 90$ et 45° (droite). Adapté avec permission de [38] - © 2020 American Chemical Society.

Les réactions présentées ci-dessus ont été réalisées à l'aide de simples « T » en guise de micromélangeurs. Cependant, dans le cas de cinétiques très rapides (chimie éclair) où la vitesse de réaction et la rapidité du mélange entrent en compétition, la forme du mélangeur peut avoir des conséquences importantes comme nous allons le voir ci-après.

Réactions d'échange halogène-métal et micromélangeurs

En général, les travaux en chimie organique accordent peu d'importance à certains aspects techniques critiques, tels que la géométrie du ballon, le temps d'addition ou la vitesse d'agitation. En revanche, dans la chimie en flux, la mécanique des fluides est omniprésente et il est bien établi que la conception du réacteur à écoulement continu joue un rôle fondamental dans le résultat de la réaction [7]. On considère généralement que les dispositifs microfluidiques fonctionnent en régime d'écoulement laminaire en raison de la nature micro-métrique du trajet d'écoulement et de la limite supérieure des débits réalisables. Par conséquent, deux flux ont tendance à se déplacer de manière parallèle, sans se mélanger l'un à l'autre [56].

Cependant en présence de mélangeurs, l'endroit exact où les deux flux se rencontrent, et la façon dont ces flux se comportent à cet endroit, influencent le résultat des réactions, ce qui suggère que la forme du micromélangeur peut être spécifiquement conçue pour induire une instationnarité locale (perte locale du comportement laminaire stable) favorisant le mélange même dans un régime laminaire formel. Dans cette optique, l'influence de la forme de huit micromélangeurs de section circulaire de structure Y à W (angles $\theta = 135, 120, 105, 90, 75, 60, 45$ et 30°) avec deux diamètres internes (500 et $250 \mu\text{m}$) a été étudiée sur la stéréosélectivité de l'échange lithium-halogène d'un *gem*-dibromoalcène dans des conditions microfluidiques (figure 10).

L'influence de seize mélangeurs passifs avec huit angles différents de $135, 120, 105^\circ$ (mélangeurs Y), 90° (mélangeur T), $75, 60, 45$ et 30° (mélangeurs W) et deux diamètres internes (ID = 500 et $250 \mu\text{m}$) associés à un réacteur tubulaire à micro-écoulement de DI = $500 \mu\text{m}$ a été mesurée dans la stéréosélectivité de l'échange lithium-brome sur un alcène *gem*-dibromé, suivi par le piégeage des protons.



Figure 11 - Un dispositif de synthèse en flux continu.

Le mélangeur en W à 45° avec un DI plus fin a donné la meilleure sélectivité pour le produit E monobromé sur une gamme de débits sans les conditions cryogéniques habituelles (20°C). Avec le benzoylformate de méthyle comme électrophile, le produit polyfonctionnelisé correspondant a été obtenu avec un rendement en temps spatial de 81 kg/L/h .

Vers des usines miniatures intelligentes

Contrairement à d'autres sciences qui ont révolutionné leurs concepts au cours des dernières décennies, la synthèse organique utilise *grosso modo* les mêmes outils depuis les années cinquante et repose encore aujourd'hui sur des connaissances souvent empiriques. Désormais, les réacteurs miniaturisés en flux continu représentent une technologie alternative à cette synthèse en grands réacteurs (dite « batch »). Là où la production classique nécessite des installations de très grande taille, la synthèse en flux utilise un outil de production de la taille d'un appareil électroménager domestique (figure 11). Cette technologie de flux continu fournit également un système tout intégré pour la découverte et la production de molécules en réduisant au minimum les lourdes étapes d'intensification pour des rendements spatio-temporels élevés – donc un gain de temps et d'énergie, et une économie de réactifs pour des procédés plus durables. La souplesse du flux continu permet d'y connecter différents outils d'analyse pour un suivi en temps réel d'une réaction chimique. De plus, le système est intégralement pilotable par informatique et les progrès de l'intelligence artificielle (« machine learning ») permettront, dans un futur proche, d'avoir pour la chimie des « usines miniatures » automatisées, voire autonomes.

- [1] Chimie en flux continu/flow chemistry, *Techniques de l'Ingénieur*, 2021.
- [2] S. Descroix, J. Legros, J.-B. Salmon, in *Étonnante Chimie*, CNRS Éditions, 2021.
- [3] W.-J. Yoo, H. Ishitani, Y. Saito, B. Laroche, S. Kobayashi, *J. Org. Chem.*, 2020, 85, p. 5132-145.
- [4] M. Guidi, P.H. Seeberger, K. Gilmore, *Chem. Soc. Rev.*, 2020, 49, p. 8910-932.
- [5] R. Gérardy et al., *Eur. J. Org. Chem.*, 2018, 2018, p. 2301-351.
- [6] M.B. Plutschack, B. Pieber, K. Gilmore, P.H. Seeberger, *Chem. Rev.*, 2017, 117, p. 11796-893.
- [7] L. Falk, J.-M. Commenge, J.-F. Portha, *Techniques de l'Ingénieur*, 2019, J8025.
- [8] C. Gourdon, *Techniques de l'Ingénieur*, 2015, J7002.
- [9] C. Mariet et al., *Techniques de l'Ingénieur*, 2016, CHV2227.
- [10] B. Picard, J. Legros, *Techniques de l'Ingénieur*, 2019, J8035.
- [11] D. Dallinger, B. Gutmann, C.O. Kappe, *Acc. Chem. Res.*, 2020, 53, p. 1330-341.
- [12] D.H.R. Barton, N. Ozbaliik, M. Ramesh, *Tetrahedron Lett.*, 1988, 29, p. 857-860.
- [13] M. Selva, P. Tundo, A. Perosa, *J. Org. Chem.*, 2002, 67, p. 9238-247.

- [14] A. Adima, C. Bied, J.J.E. Moreau, M. Wong Chi Man, *Eur. J. Org. Chem.*, **2004**, 12, p. 2582-588.
- [15] R.M. Yebeutchou, E. Dalcanele, *J. Am. Chem. Soc.*, **2009**, 131, p. 2452-453.
- [16] R.N. Salvatore, C.H. Yoon, K.W. Jung, *Tetrahedron*, **2001**, 57, p. 7785-811.
- [17] Y. Chen, *Chem. - Eur. J.*, **2019**, 25, p. 3405-439.
- [18] T. Lebleu, J. Maddaluno, J. Legros, *Org. Chem. Front.*, **2015**, 2, p. 324-327.
- [19] D. Hafemeister, in *Nuclear Proliferation and Terrorism in the Post-9/11 World*, Springer, **2016**, p. 337-351.
- [20] M. Peplow, *Chem. Eng. News*, **2018**, 96, p. 3.
- [21] H. John *et al.*, *Forensic Toxicol.*, **2018**, 36, p. 61-71.
- [22] B. Picard, I. Chataigner, J. Maddaluno, J. Legros, *Org. Biomol. Chem.*, **2019**, 17, p. 6528-537.
- [23] G. Mercey *et al.*, *Acc. Chem. Res.*, **2012**, 45, p. 756-766.
- [24] X. Li *et al.*, *J. Hazard. Mater.*, **2018**, 344, p. 994-999.
- [25] I.A. Fallis *et al.*, *J. Am. Chem. Soc.*, **2009**, 131, p. 9746-755.
- [26] G.W. Wagner, L.R. Procell, Y.-C. Yang, C.A. Bunton, *Langmuir*, **2001**, 17, p. 4809-811.
- [27] F. Gonzaga, E. Perez, I. Rico-Lattes, A. Lattes, *New J. Chem.*, **2001**, 25, p. 151-155.
- [28] N. Zhen *et al.*, *Chem. Commun.*, **2020**, 56, p. 13967-970.
- [29] S. Mohamed *et al.*, *Chem. Commun.*, **2019**, 55, p. 13243-246.
- [30] E. Doris, E. Oheix, E. Gravel, *Chem. Eur. J.*, **2020**, chem.202003665.
- [31] A.J. Howarth *et al.*, *Chem. Eur. J.*, **2017**, 23, p. 214-218.
- [32] J. Dong *et al.*, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2017**, 56, p. 4473-477.
- [33] Y. Liu, A. J. Howarth, J.T. Hupp, O.K. Farha, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2015**, 54, p. 9001-9005.
- [34] F. Carniato, C. Bisio, R. Psaro, L. Marchese, M. Guidotti, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2014**, 53, p. 10095-098.
- [35] B. Smolkin *et al.*, *J. Org. Chem.*, **2018**, 83, p. 13949-955.
- [36] N. Karton-Lifshin *et al.*, *Chem. Commun.*, **2019**, 55, p. 12471-474.
- [37] B. Picard, J. Legros *et al.*, *J. Flow Chem.*, **2020**, 10, p. 139-143.
- [38] K. Pérez, J. Legros *et al.*, *Org. Process Res. Dev.*, **2020**, 24, p. 787-791.
- [39] A. Nagaki, H. Kim, J. Yoshida, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2009**, 48, p. 8063-065.
- [40] A. Nagaki, D. Ichinari, J. Yoshida, *Chem. Commun.*, **2013**, 49, 3242.
- [41] J. Yoshida, A. Nagaki, T. Iwasaki, S. Suga, *Chem. Eng. Technol.*, **2005**, 28, p. 259-266.
- [42] H. Kim, A. Nagaki, J. Yoshida, *Nat. Commun.*, **2011**, 2, 264.
- [43] H. Kim *et al.*, *Science*, **2016**, 352, p. 691-694.
- [44] M. Movsisyan *et al.*, *Chem. Soc. Rev.*, **2016**, 45, p. 4892-928.
- [45] P.-Y. Renard *et al.*, *Chem. Eur. J.*, **2002**, 8, p. 2910-916.
- [46] A. Delaune, J. Legros *et al.*, *Green Chem.*, **2021**, 23, p. 2925-930.
- [47] S. Mansour, J. Legros *et al.*, *Green Chem.*, **2021**, 23, p. 7522-527.
- [48] B. Picard, J. Legros *et al.*, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2017**, 56, p. 7568-572.
- [49] P. Giraudeau, F.-X. Felpin, *React. Chem. Eng.*, **2018**, 3, p. 399-413.
- [50] N. Emmanuel, P. Bianchi, J. Legros, J.-C.M. Monbaliu, *Green Chem.*, **2020**, 22, p. 4105-115.
- [51] Y.-C. Yang, *Acc. Chem. Res.*, **1999**, 32, p. 109-115.
- [52] Y.J. Jang, K. Kim, O.G. Tsay, D.A. Atwood, D.G. Churchill, *Chem. Rev.*, **2015**, 115, PR1-PR76.
- [53] T. Islamoglu *et al.*, *Chem. Rev.*, **2020**, 120, p. 8130-160.
- [54] M.M.Y. Motamedhashemi, F. Egolfopoulos, T. Tsotsis, *J. Membr. Sci.*, **2011**, 376, p. 119-131.
- [55] A.A. Wang, W. Chen, A. Mulchandani, *Biotechnol. Bioeng.*, **2005**, 91, p. 379-386.
- [56] K.S. Elvira, X.C.i Solvas, R.C.R. Wootton, A.J. deMello, *Nat. Chem.*, **2013**, 5, p. 905-915.

Julien LEGROS,

Directeur de recherche au CNRS, Laboratoire COBRA, Normandie Université, INSA Rouen, Université de Rouen Normandie, et directeur du Groupement de recherche pour la Synthèse en flux (GDR CNRS 2053).

* julien.legros@univ-rouen.fr

CHIMIE ET...

Déjà 23 titres dans cette collection...

Des livres à mettre en toutes les mains !

Commandez en ligne sur laboutique.edpsciences.fr