

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, USR CNRS 3290)

Mélanie ROSEAU

Génération et piégeage d'espèces transitoires par activation
photochimique en flux continu

Thèse dirigée par le Dr. Maël PENHOAT
Co-dirigée par le Dr. Laëtitia CHAUSSET-BOISSARIE

Soutenue le 15 décembre 2021

Membres du jury :

Dr. Jean-Christophe MONBALIU

Professeur associé, laboratoire CiTOS, Liège

Rapporteur

Dr. Armen PANOSSIAN

Chargé de recherche, UMR 7042, Strasbourg

Rapporteur

Dr. Michel SLIWA

Directeur de Recherches, UMR 8516, Villeneuve d'Ascq

Président du Jury

Dr. Julien LEGROS

Directeur de Recherches, UMR 6014, Mont Saint-Aignan

Examineur

Dr. Maël PENHOAT

Maître de conférences, USR CNRS 3290, Villeneuve d'Ascq

Directeur de thèse

Dr. Laëtitia CHAUSSET-BOISSARIE

Chargée de recherche, USR CNRS 3290, Villeneuve d'Ascq

Co-directrice de thèse

Ces travaux ont été réalisés au sein du laboratoire :
Miniaturisation pour la Synthèse, l'Analyse et la Protéomique (MSAP, USR CNRS 3290)
Cité Scientifique, Bâtiment C4, Avenue Paul Langevin
59655, Villeneuve d'Ascq, France

Résumé

Les travaux développés au cours de cette thèse sont centrés sur le développement de réactions photochimiques en système microfluidique. Dans un premier temps, des dispositifs microstructurés fluidiques destinés à la photochimie à différentes longueurs d'onde ont été caractérisés à l'aide d'une technique d'actinométrie facile et rapide à mettre en place. Ce type de caractérisation est essentiel pour la reproductibilité des procédés et la maintenance des dispositifs. Cette technique d'actinométrie peut permettre à la fois la caractérisation du flux de photon émis par une source lumineuse de longueur d'onde connue mais également la caractérisation d'un photo-microréacteur fluidique. Le développement de réactions photochimiques en système microfluidique a ensuite été étudié. Ainsi, la photo-oxydation aérobie photocatalysée de sels de trifluoroborate benzyliques a été réalisée en flux segmenté avec des temps de séjour assez courts afin de former sélectivement des benzaldéhydes avec d'excellents rendements. Dans un deuxième temps, le mécanisme de photogénération ainsi que la nature de l'*o*-benzyne à partir l'*o*-2-carboxyphényltriazène ont pu être étudiés *via* différentes techniques analytiques. Ces études ont permis de mettre en évidence la formation de benzènediazonium-2-carboxylate comme intermédiaire réactionnel. Les paramètres cinétiques et thermodynamiques de la décomposition thermique du benzènediazonium-2-carboxylate en *o*-benzyne ont aussi été déterminés. De plus, un suivi par RPE de la photolyse de l'*o*-2-carboxyphényltriazène a permis de mettre en évidence le caractère bi-radicalaire à l'état triplet de l'*o*-benzyne. Nous avons ensuite développé le piégeage d'aryne avec différents arynophiles au moyen d'un photoréacteur microstructuré en flux continu thermorégulé. Le piégeage de l'*o*-benzyne avec des composés 1,3 dipolaires et des diènes a permis d'obtenir les cycloadduits correspondants avec des rendements bons à excellents et de bonnes régiosélectivités. Enfin, le développement de nouveaux précurseurs d'arynes permettant la photogénération d'*o*-benzynes à des longueurs d'onde proches du visible a pu être exploré.

Mots clés : Photochimie organique ; microfluidique ; espèces transitoires ; actinométrie ; photorédox ; *o*-benzynes.

Abstract

The work developed during this thesis is focused on the development of photochemical reactions in microfluidic systems. Firstly, commercial microfluidic photoreactors were characterized *via* a rapid and easily implemented actinometry procedure. Indeed, the determination of photon flux received by the reaction mixture is crucial for the characterization of photochemical reactors, their maintenance and their dimensioning to obtain reproducible process. Moreover, (*E*)-azobenzene was introduced as a suitable chemical actinometer in the visible spectral range (440-540 nm) for photon flux determination of fluidic microphotoreactors. Photoisomerization quantum yields ($\Phi_{E\rightarrow Z}$) of (*E*)-azobenzene were accurately determined upon irradiation at several wavelengths and in different solvents based on well-known diarylethene. In a second part, a simple continuous flow process for aerobic oxidation of benzylic organoboron compounds by photoredox catalysis under UV irradiation and Taylor regime was developed. Good to excellent yield by applying short residence times in combination with molecular oxygen as oxidant could be obtained. Finally, we developed a smooth generation protocol under fluidic conditions of *o*-benzyne from stable 2-carboxyphenyltriazene. Transient species such as arynes have been intensively investigated however, their short lifetimes and their reactive characters make them difficult to characterize and experimental structural data are limited. The mechanism of the *o*-benzyne formation has been probed through different spectroscopy methods. These studies suggest that under irradiation, photogenerated benzenediazonium 2-carboxylate intermediate lead to the formation of *o*-benzyne. After the determination of thermodynamics parameters, a highly efficient continuous photochemical benzyne–diene cycloaddition process with broad substrate scope was developed. Finally, the development of new *o*-benzyne photoprecursors in order to generate the transient species under a near-visible wavelength was investigated.

Keywords: Organic photochemistry ; microfluidics ; transient species ; actinometry ; photoredox ; *o*-benzynes.

Remerciements

Je tiens à remercier une nouvelle fois les rapporteurs, à savoir le **Dr. Armen Panossian** et le **Dr. Jean-Christophe Monbaliu** ainsi que les examinateurs de cette thèse, à savoir le **Dr. Michel Sliwa** et le **Dr. Julien Legros** pour avoir accepté d'évaluer ces travaux et pour les discussions scientifiques intéressantes abordées lors de la soutenance. Je remercie également le **Dr. Till Bousquet** d'avoir contribué à l'évaluation du déroulement de la thèse à mi-parcours dans le cadre du comité de suivi individuel.

Je remercie les financeurs de cette thèse, à savoir l'**école doctorale SMRE** et le **laboratoire MSAP** pour m'avoir permis de mener mes travaux pendant ces trois années.

Je remercie le **Dr. Christian Rolando** et le **Pr. Ahmed Mazzah**, qui se sont succédés au niveau de la direction du laboratoire Miniaturisation pour la Synthèse l'Analyse et la Protéomique (MSAP) pour m'avoir accueillie au sein du laboratoire en premier lieu en tant que stagiaire et en second lieu en tant que doctorante et pour m'avoir permis de mener mes travaux de thèse sereinement au sein de l'unité.

Je tiens à remercier mon directeur de thèse, le **Dr. Maël Penhoat**, pour sa confiance, ses conseils et le temps qu'il a pu me consacrer au cours de ces trois années. Ton expertise m'a toujours permis d'avancer dans la bonne direction pour chacun des projets que nous avons menés ensemble.

Cette thèse ne serait pas ce qu'elle est sans l'accompagnement du **Dr. Laëtitia Chausset-Boissarie**, ma co-directrice de thèse. J'imagine que tu sais déjà tout le bien que je pense de toi mais je te remercie encore grandement pour tout ce que tu as pu m'apporter au cours de ces trois ans et demi. Je te remercie de m'avoir toujours fait confiance depuis le début de mon stage de deuxième année de master et d'avoir toujours été présente pour moi jusqu'à la fin. Tu m'as permis de prendre confiance en moi et de croire en ce que je réalise en me guidant dans la bonne direction et en me poussant toujours à donner le meilleur de moi-même. J'ai beaucoup aimé travailler à tes côtés et tu resteras pour moi une des personnes les plus inspirantes que j'ai pu rencontrer jusqu'ici, de par tes valeurs, ta force et ton professionnalisme exemplaire.

Mes remerciements vont également aux personnes qui ont pu contribués aux différents projets présentés dans ce manuscrit. Ainsi, je remercie **Christophe Penverne**, merci pour l'aide précieuse que tu as pu m'apporter tout au long de ces années. Je remercie le **Dr. Philippe Roth**,

de la société Corning, pour m'avoir permis de travailler plusieurs mois sur l'équipement et pour m'avoir accompagnée sur le projet d'actinométrie. Je remercie également le **Dr. Xavier Trivelli** et le **Dr. François-Xavier Cantrelle** pour votre bienveillance, pour m'avoir accordé du temps et pour m'avoir apporté votre expertise dans le domaine de la spectroscopie RMN. Je remercie également le **Dr. Hervé Vezin** pour les mesures effectuées par RPE, le **Dr. Aurélien Moncomble** pour la réalisation de calculs permettant de confirmer un mécanisme réactionnel et le **Dr. Vincent De Waele** pour m'avoir accordé du temps afin de caractériser correctement les différentes sources lumineuses que nous possédons au sein du laboratoire. Enfin je remercie **Ziad Mahmoud** pour avoir travaillé avec moi sur un projet commun entre chimie organique et spectrométrie de masse, ce fût un réel plaisir de travailler en ta compagnie.

Je remercie tous les stagiaires que j'ai pu encadrer au cours de ma thèse : **Nesrine Dhaouadi**, **Florentin Pattou**, **Nasreen Mohamed Feti**, **Fatima Ghemrawi** et **Lucas Dievart**. Merci pour votre sérieux et pour avoir contribué à ces travaux de thèse.

Je remercie grandement tous mes collègues et amis étudiants, doctorants et post-doctorants du laboratoire que j'ai pu côtoyé durant ces 3 années en particulier : **Violaine**, pour ta sympathie, ta bonne humeur, ton soutien et pour ton écoute, tu es une amie formidable ; **Katia**, merci pour ta bonne humeur et tes petits gâteaux qui remontent toujours le moral ; **Stéphanie**, pour ta gentillesse et ta sympathie, merci d'avoir su toujours trouvé les bons mots ; **Élise**, pour ton énergie et ta bonne humeur, nos conversations interminables (scientifiques ou non) sont vraiment de très bons souvenirs pour moi, je te souhaite le meilleur pour la suite de ta thèse ; **Maxime**, pour avoir ta bonne humeur au sein du bureau pendant quelques mois, c'est un réel plaisir de te connaître ; **Amandine**, pour ta gentillesse et ton écoute, je n'oublierai pas nos conversations autour d'une tasse de thé ; **Stan**, pour toute ces discussions enrichissantes autour d'une bonne bière. Je remercie également plus largement **Manal**, **Wissal**, **Julien**, **Fabrice**, **Marc**, **Marie**, **Waël**, **Maud**, **François**, j'ai été ravie de tous vous croisés au cours de ces dernières années. Je remercie également les enseignants du département de chimie de l'université de Lille avec qui j'ai pris plaisir à travailler.

Enfin, je tiens à remercier **toute ma famille et mes amis** sans qui je n'en serais pas là aujourd'hui. Merci de m'avoir soutenue tout au long de ces années. Pour finir, je remercie mon plus grand soutien, **Cyril**, qui a su m'écouter, me soutenir et me supporter mais dans les moments les plus difficiles.

À ma mamie.

Table des Matières

Résumé	iv
Abstract	v
Remerciements	vii
Table des Matières	x
Liste des figures	xv
Liste des tableaux	xxv
Liste des abréviations	xxvii
Préambule	xxxii
Chapitre I : Etat de l'art photochimique et microfluidique	1
I. Principes fondamentaux de la photochimie	1
1. Généralités sur la photochimie	1
2. Lois de la photochimie	1
3. Modèle de Bohr	2
4. Principe de Franck-Condon	3
5. Diagramme de Jablonski	4
6. Mécanismes de désactivation	5
7. Transitions majeures induisant des réactions photochimiques	7
II. La photochimie organique en pratique	10
1. La photochimie en chimie organique	10
2. Dispositif photochimique	12
3. Choix du solvant de réaction	18
4. Limitations de la photochimie	18
III. La chimie en flux continu	19
1. Principes physiques associés à la microfluidique	20

2.	Avantages et limitations de la miniaturisation des réacteurs	24
3.	Composition d'un système microfluidique	27
IV.	Photochimie en système microfluidique	34
1.	Irradiation uniforme du milieu réactionnel	34
2.	Différence de flux de photon reçu entre un réacteur classique et un système microfluidique	35
3.	Efficacité photonique.....	36
4.	Photoréacteurs fluidiques	36
5.	Exemple de réaction photochimique en flux continu avec un intermédiaire réactif 39	
6.	Projet de recherche.....	40
Chapitre II : Développement d'une méthode générale d'actinométrie chimique		42
I.	Introduction	42
1.	Radiométrie	43
2.	Généralités sur l'actinométrie chimique	44
II.	Actinométrie chimique	46
1.	Différentes familles d'actinomètres chimiques pour des longueurs d'onde dans le visible.....	46
2.	Cas de l'azobenzène comme actinomètre chimique	54
III.	Résultats et discussion	62
1.	Caractérisation du flux de photon reçu au sein d'un système fluidique <i>via</i> l'utilisation de diaryléthènes comme actinomètre de référence.....	62
2.	Détermination du rendement quantique de photoisomérisation de l'azobenzène à 458 et 524 nm dans le <i>n</i> -hexane	74
3.	Détermination du rendement quantique de l'azobenzène dans différents solvants et à différentes longueurs d'onde.....	76
4.	Caractérisation d'un réacteur fluidique commercial avec l'azobenzène	77

Chapitre III : Réaction photocatalysée en flux : Oxydation aérobie de sels de trifluoroborates benzyliques.....	94
I. Oxydation utilisant de l'oxygène moléculaire.....	94
1. Le dioxygène en tant qu'oxydant	94
2. Utilisation de l'oxygène à l'état triplet.....	95
II. Oxydation photocatalysée sélective d'alcools benzyliques en benzaldéhydes	98
1. Photocatalyse.....	98
2. Rappels bibliographiques sur l'oxydation photocatalysée sélective d'alcools benzyliques.....	100
3. Les dérivés organoborés.....	103
III. Photochimie en flux segmenté	107
1. Chimie en flux segmenté, régime de Taylor	107
2. Applications en photochimie.....	109
IV. Résultats et discussion	112
1. Synthèse des sels de trifluoroborates	112
2. Optimisation des conditions réactionnelles	112
3. Étendue de la réaction d'oxydation aérobie.....	117
4. Mécanisme de la réaction d'oxydation aérobie de sels de trifluoroborates benzyliques.....	117
5. Réaction d'oxydation aérobie en présence de diacétyle.....	119
V. Conclusion	120
Chapitre IV : Caractérisation de l'<i>o</i>-benzyne	122
I. Introduction sur la chimie des arynes	122
1. Découverte et développement de la chimie des arynes.....	123
2. Analyse de l' <i>o</i> -benzyne dans la littérature	124
3. Réaction modèle : Photogénération de l' <i>o</i> -benzyne à partir d'un précurseur de type triazényle	134

II.	Résultats et discussion	135
1.	Études cinétiques de la photogénération d' <i>o</i> -benzyne	135
2.	Spectroscopie UV-Visible en ligne.....	138
3.	Analyses RMN à basse température	140
4.	Analyses RPE	145
5.	Calculs théoriques.....	146
6.	Synthèse d'un précurseur pour la spectrométrie de masse	149
III.	Conclusion	153
Chapitre V : Développements autour des <i>o</i>-benzynes		155
I.	Génération de l'<i>o</i>-benzyne.....	155
1.	Génération d' <i>o</i> -benzyne par formation transitoire d'un anion	156
2.	Génération d' <i>o</i> -benzyne par formation transitoire d'un zwitterion.....	158
3.	Génération d' <i>o</i> -benzyne par formation transitoire d'un cation	159
4.	Génération d' <i>o</i> -benzyne par formation transitoire d'un radical.....	159
5.	Génération d' <i>o</i> -benzyne par fragmentation concertée	160
6.	Génération d' <i>o</i> -benzyne par réaction de cycloaddition	161
II.	Réactivité de l'<i>o</i>-benzyne	163
1.	Réactions péricycliques	164
2.	Réaction d'addition nucléophile.....	167
3.	Régiosélectivité des réactions péricycliques et d'addition nucléophile.....	169
III.	Résultats et discussion : Réactivité de l'<i>o</i>-benzyne.....	169
1.	Réactivité de l' <i>o</i> -benzyne photogénéré	169
2.	Étendue de la réaction de piégeage de l' <i>o</i> -benzyne en variant l'arynoophile	172
3.	Étendue de la réaction de piégeage entre différents <i>o</i> -benzynes intermédiaires et l'azoture de benzyle	176
4.	Cas des radicaux aryliques	181

IV. Résultats et discussion : Synthèse de précurseur d'<i>o</i>-benzyne.....	182
1. Utilisation de diazosulfones ester silylé en tant que photoprécurseur d'<i>o</i>-benzyne	182
2. Utilisation d'une diazosulfone en milieu basique comme précurseur d'<i>o</i>-benzyne	185
V. Conclusion	188
Conclusion et perspectives.....	190
Partie expérimentale	193
I. Généralités	193
1. Réactifs et solvants.....	193
2. Analyses	193
3. Matériel microfluidique	194
4. Sources lumineuses	195
II. Synthèses et analyses des molécules	195
1. Actinométrie.....	195
2. Oxydation des trifluoroborates de potassium.....	198
3. Réactions autour des <i>o</i>-benzynes.....	202
III. Données utilisées pour les calculs théoriques	236
Références	240

Liste des figures

Figure 1 : Modèle de l'atome de Bohr	3
Figure 2 : Illustration des sous-niveaux vibrationnels définis par Franck et Condon.....	4
Figure 3 : Diagramme de Jablonski	5
Figure 4 : Diagramme représentant les différents modes de désactivation de l'état excité d'une molécule	6
Figure 5 : Schéma représentant les différentes transitions possibles dans le cas d'une molécule organique	8
Figure 6 : Illustration des transitions d-d dans un complexe octaédrique.....	9
Figure 7 : Exemple de transition LMCT avec un métal d^6	10
Figure 8 : Exemple de transition MLCT avec un métal d^6	10
Figure 9 : Photo-réarrangement de l' α -santonine sous la lumière du soleil.....	11
Figure 10 : Photocyclisation intramoléculaire [2+2] de la Carvone sous illumination solaire	11
Figure 11 : Schéma représentant le fonctionnement d'une lampe à décharge.....	13
Figure 12 : Spectre des lampes à vapeur mercure basse et moyenne pression.....	14
Figure 13 : Spectres d'émission des différentes LEDs existantes.....	15
Figure 14 : Différents modèles de LEDs.	16
Figure 15 : Photoréacteur à immersion	17
Figure 16 : Schématisation d'un réacteur à film tombant : la lampe est insérée dans la cavité orange et le film tombe le long de la paroi bleue fléchée	17
Figure 17 : Représentation d'un réacteur de type "Rayonet"	18
Figure 18 : Exemple d'application de chimie flash développée par Yoshida.....	20
Figure 19 : Schématisation d'un flux laminaire (a) et d'un flux turbulent (b)	23
Figure 20 : Schéma d'un dispositif microfluidique.....	27
Figure 21 : Principe de fonctionnement d'un pousse-seringue	28

Figure 22 : Fonctionnement d'une pompe péristaltique	28
Figure 23 : Principe de fonctionnement d'une pompe HPLC.....	29
Figure 24 : Schéma de fonctionnement d'un mélangeur à multi-lamination	31
Figure 25 : Schématisation d'une jonction en T.....	31
Figure 26 : Exemple de régulateur de débit massique ; Le El-Flow Prestige de Bronkhorst.	33
Figure 27 : Illustration d'une contre-pression	34
Figure 28 : Illustration de la transmittance au sein d'un réacteur en fonction de la distance entre la paroi et le centre du réacteur avec une réaction photocatalysée au $Ru(bpy)_3Cl_2$ à différentes concentrations	35
Figure 29 : Exemple de réacteurs photochimiques microstructurés	38
Figure 30 : Exemple d'un réacteur de fabrication industrielle microgravé avec échangeur thermique : le Mikroglas	38
Figure 31 : Gamme de photoréacteurs microfluidiques Corning facilitant la montée en échelle	39
Figure 32 : Couplage sélectif sp^2 - sp^3 sans utilisation de métaux.....	39
Figure 33 : Photogénération d'un composé diazo à partir d' oxadiazoline stable	40
Figure 34 : Photogénération et réaction en système fluide de composés diazo avec des aldéhydes ou des acides boroniques	40
Figure 35 : Décomposition de l'oxalate d'uranyle entre 208 et 426 nm	46
Figure 36 : Décomposition des ions ferrioxalate sous irradiation UV et visible jusque 500 nm	47
Figure 37 : Structure du sel Reinecke	48
Figure 38 : Photolyse du sel de Reinecke sous irradiation et hydrolyse.....	48
Figure 39 : Différence de spectres UV-visible théorique entre deux formes d'une molécule photochrome.....	48
Figure 40 : Photoisomérisation de l'Aberchrome 540 suivie d'une électrocyclisation concertée à six électrons π photoinduite.....	50
Figure 41 : Exemple de fatigue avec la molécule 2.....	51

Figure 42 : Isomérisation des diaryléthènes	52
Figure 43 : Isomérisation de la N ² -phénylhydrazone sous lumière visible	52
Figure 44 : Isomérisation de l'azobenzène.....	53
Figure 45 : Liste des différents actinomètres utilisables dans le domaine du visible	54
Figure 46 : Diagramme d'énergie de l'azobenzène impliquant les états triplets. Les chiffres indiquent les probabilités correspondant à la transition électronique ⁹⁰	55
Figure 47 : Évolution du spectre UV-Visible d'une solution irradiée à différents temps et contenant à la fois de l'azobenzène Z et E ^{88, 92}	56
Figure 48 : Mécanismes d'isomérisation proposés de l'azobenzène dans la littérature	57
Figure 49 : Spectres d'émission des lampes bleue et verte.....	63
Figure 50 : Spectre d'émission des LEDs fuchsia et jaune.....	63
Figure 51 : Photocyclisation des deux diaryléthènes	64
Figure 52 : Spectre d'absorption UV-visible des diaryléthènes	65
Figure 53 : Schéma du dispositif permettant la photocyclisation sous lumière UV.....	65
Figure 54 : Cinétique d'isomérisation de la forme A vers la forme B.....	66
Figure 55 : Spectre RMN ¹ H de la molécule 1a enregistré sur un spectromètre 600 mHz.....	67
Figure 56 : Spectre RMN ¹ H du mélange 1a :1b, enregistré sur un spectromètre 600 mHz ..	67
Figure 57 : Détermination du ratio 1a :1b à l'état photostationnaire par RMN ¹ H (300 mHz)	68
Figure 58 : Spectre RMN ¹ H de la molécule 2a enregistré sur un spectromètre 600 mHz.....	68
Figure 59 : Spectre RMN ¹ H du mélange 2a : 2b, enregistré sur un spectromètre 600 mHz. .	69
Figure 60 : Détermination du ratio 2a :2b à l'état photostationnaire par RMN ¹ H (300 mHz)	69
Figure 61 : Détermination du coefficient d'extinction molaire de 2b à 524 nm.....	70
Figure 62 : Cinétique de photocycloréversion de la molécule 1 (2b → 2a) à 524 nm	71
Figure 63 : Graphique représentant le terme S en fonction du temps	72
Figure 64 : Schématisation des photoréacteurs R ₁ et R ₂	74

Figure 65 : Évolution du (E) et (Z)-azobenzène en fonction du temps sous lumière verte dans R ₂	74
Figure 66 : Étude photocinétique de l'isomérisation de l'azobenzène sous lumière bleue	75
Figure 67 : Présentation du Lab Photo Reactor de Corning®	78
Figure 68 : Rendements quantiques $\Phi_{E \rightarrow Z}$ reportés dans la littérature à différentes longueurs d'ondes	79
Figure 69 : Ratio E/Z à différents temps d'irradiation à 405 nm (10%).....	81
Figure 70 : Cinétique d'isomérisation de l'azobenzène dans le Lab Photo Reactor à 365 nm (20%).....	82
Figure 71 : Cinétique d'isomérisation de l'azobenzène dans le Lab Photo Reactor à 385 nm (10%).....	83
Figure 72 : Cinétique d'isomérisation de l'azobenzène dans le Lab Photo Reactor à 405 nm (10%).....	84
Figure 73 : Cinétique d'isomérisation de l'azobenzène dans le Lab Photo Reactor à 475 nm (10%).....	85
Figure 74 : Variation de I_{photon} en fonction de la puissance des LEDs	88
Figure 75 : Synthèse de la (Z)-isatine N ² -phénylhydrazone	90
Figure 76 : Suivi cinétique de la photoisomérisation de l'isatine N ² -phénylhydrazone.....	91
Figure 77 : Représentation graphique de $\ln(E_{\text{PSS}} - E_t)$ en fonction du temps.....	92
Figure 78 : Diagramme orbitalaire de la molécule de dioxygène à l'état triplet et singulet ..	95
Figure 79 : Oxydation de l'hexaphényléthane	96
Figure 80 : Réaction de l'oxygène à l'état triplet par SET	96
Figure 81 : Voies de photooxygénation	96
Figure 82 : Mécanisme en chaîne pour la réaction d'autooxydation	97
Figure 83 : Réaction d'oxydation catalysée par un métal	97
Figure 84 : Procédé Wacker.....	98
Figure 85 : Exemples de photocatalyseurs	99

Figure 86 : Comportement général d'un photocatalyseur (PC).....	100
Figure 87 : Transfert d'énergie par transfert d'énergie triplet-triplet (TETT).....	100
Figure 88 : Synthèse du benzaldéhyde à partir de toluène ou de chlorure de benzyle	101
Figure 89 : Synthèse aérobie de benzaldéhydes photocatalysée à l'iode	101
Figure 90 : Synthèse aérobie de benzaldéhydes photocatalysée au BDMS	101
Figure 91 : Synthèse aérobie de benzaldéhydes via une photocatalyse hybride.....	102
Figure 92 : Synthèse aérobie de benzaldéhydes photocatalysée avec le Rose Bengale	102
Figure 93 : Synthèse aérobie de benzaldéhydes photocatalysée avec la 9-fluorenone.....	102
Figure 94 : Transformation à partir de composés organoborés	103
Figure 95 : Oxydation d'acide boronique d'aryle par l'acétate de manganèse	104
Figure 96 : Oxydation d'acide boronique arylique par le nitrate d'argent et un co-oxydant	105
Figure 97 : Oxydation du benzyltrifluoroborate par l'acétate de cuivre (II).....	105
Figure 98 : Génération de radicaux par photooxydation de sels de trifluoroborates et de trialkoxyborates.....	105
Figure 99 : Photo-oxydation de sels de trifluoroborate avec des photocatalyseur organiques	106
Figure 100 : Schéma réactionnel de la formation de liaison C-O à partir des trifluoroborates benzyliques de potassium	106
Figure 101 : Formation de radicaux via un mécanisme de type S_H2 en utilisant le diacétyle en tant que photo sensibilisateur	107
Figure 102 : Représentation des différents régimes hydrodynamiques d'un écoulement gazeux confiné dans un canal millimétrique	108
Figure 103 : Illustration des boucles de recirculation présentes dans la phase liquide en flux segmenté sous régime de Taylor ¹⁸⁰	109
Figure 104 : Trifluorométhylation d'hétéroarènes en flux segmenté en présence de iodométhane	110

Figure 105 : Trifluorométhylation de styrènes en flux segmenté en présence de iodométhane	110
Figure 106 : α -carboxylation d'amines en flux segmenté en présence de dioxyde de carbone	111
Figure 107 : Réaction de β -carboxylation de styrènes en flux segmenté en présence de dioxyde de carbone	111
Figure 108 : C-H oxydation en flux segmenté en présence d'oxygène moléculaire	112
Figure 109 : Synthèse des sels de trifluoroborate benzyliques	112
Figure 110 : Structures des photocatalyseurs utilisés au cours de l'étude.....	113
Figure 111 : Dispositif microfluidique mis en place pour l'oxydation aérobie des sels trifluoroborate de potassium.....	115
Figure 112 : Étendue de la réaction d'oxydation aérobie des trifluoroborates de potassium	117
Figure 113 : Mécanismes possibles de photo oxydation aérobie des sels de trifluoroborates benzyliques	118
Figure 114 : Spectre UV-Visible du diacétyle	119
Figure 115 : Oxydation du trifluoro(4-méthoxybenzyl)borate de potassium en 4-méthoxybenzaldéhyde avec le diacétyle	119
Figure 116 : Représentation de l' <i>o</i> -benzyne sous forme d'un alcyne, d'un cumulène ou d'un biradical	122
Figure 117 : Représentation de la famille des benzynes	123
Figure 118 : Arynes et hétéroarynes	123
Figure 119 : Expérience de marquage de l' <i>o</i> -benzyne au ^{14}C	124
Figure 120 : Nombre de publications sur les <i>o</i> -benzynes en fonction des années	124
Figure 121 : Bande de vibration correspondant à l'élongation de la triple liaison de l' <i>o</i> -benzyne selon Chapman.....	125
Figure 122 : Deux mécanismes de photolyse proposés par Alacán à partir du peroxyde de phtaloyle	126

<i>Figure 123 : Étude menée par Münzel pour l'analyse de l'o-benzyne par spectrophotométrie</i>	127
<i>Figure 124 : Réaction de type HDDA photoinduite</i>	128
<i>Figure 125 : Exemple de spectre enregistré dans l'acétonitrile</i>	128
<i>Figure 126 : Schéma du complexe hôte-invité avec un hémicarcarérand utilisé dans le rôle de l'hôte</i>	129
<i>Figure 127 : Génération et piégeage du o-benzyne en flux à partir du benzènediazonium 2-carboxylate</i>	130
<i>Figure 128 : Chemin réactionnel lié à la perte de N₂ à partir du benzènediazonium 2-carboxylate</i>	131
<i>Figure 129 : Chemins réactionnels de formation des autres sous-produits de réaction détectés</i>	131
<i>Figure 130 : Génération et observation d'o-benzyne par AFM</i>	133
<i>Figure 131 : Nature cumulénique du benzyne observé par AFM</i>	133
<i>Figure 132 : Photogénération et piégeage d'o-benzyne à partir d'acide 2-(3-acétyl-3-méthyltriaz-1-en-1-yl)benzoïque</i>	134
<i>Figure 133 : Synthèse du photoprécurseur d'o-benzyne</i>	135
<i>Figure 134 : Irradiance de la lampe UV en fonction de la puissance</i>	136
<i>Figure 135 : Montage microfluidique pour les études cinétiques autour de la photolyse du précurseur</i>	136
<i>Figure 136 : Exemple de cinétique mesurée pour l'entrée 2 de la table 12</i>	137
<i>Figure 137 : Schéma représentant le dispositif d'analyse en ligne par spectrophotométrie</i>	139
<i>Figure 138 : Étude par spectroscopie UV-Visible autour de l'o-benzyne</i>	140
<i>Figure 139 : Schéma de mise en place de l'analyse RMN à basse température</i>	141
<i>Figure 140 : Structure du benzenediazonium-2-carboxylate 9</i>	141
<i>Figure 141 : Déplacements chimiques des espèces en solution par spectroscopie RMN ¹⁵N</i>	141
<i>Figure 142 : Spectres ¹H du milieu réactionnel à différentes températures</i>	142

<i>Figure 143 : Exemple de suivi RMN de la dégradation à 288 K du benzènediazonium-2-carboxylate 9</i>	143
<i>Figure 144 : a) Diagramme d'Arrhénius ; b) Diagramme d'Eyring-Polanyi</i>	144
<i>Figure 145 : Réaction entre l'o-benzynes et le TEMPO</i>	145
<i>Figure 146 : Suivi de l'évolution par analyse RPE de la concentration de TEMPO dans le milieu en présence de benzyne sous UV</i>	146
<i>Figure 147 : Structure de résonance possibles pour l'o-benzynes</i>	146
<i>Figure 148 : Évolution de l'énergie (en kcal mol⁻¹) de la molécule avec le groupement carboxylique protoné (trait bleu) et déprotoné (trait vert) lorsque la liaison C-N₂ (à gauche) ou les liaisons C-CO₂ (à droite) sont allongées.</i>	147
<i>Figure 149 : Évolution de l'énergie (en kcal mol⁻¹) pour la molécule ayant un groupement carboxylique déprotoné lorsque la liaison C-N₂ (trait plein) ou les liaisons C-CO₂ (en pointillés) sont allongées</i>	147
<i>Figure 150 : Stratégie d'observation de l'o-benzynes en spectrométrie de masse</i>	150
<i>Figure 151 : Couplage de Sonogashira</i>	150
<i>Figure 152 : Étapes de synthèses nécessaires à la réalisation d'un couplage de Suzuki-Miyaura</i>	151
<i>Figure 153 : Estérification des différents acides benzoïque</i>	151
<i>Figure 154 : Couplage de Suzuki-Miyaura</i>	152
<i>Figure 155 : Réduction des esters en alcools benzyliques</i>	152
<i>Figure 156 : Voie de synthèse des précurseurs de type carboxyphényltriazène</i>	153
<i>Figure 157 : Principaux précurseurs d'o-benzynes développés entre 1950 et 2020</i>	156
<i>Figure 158 : Mécanismes de formation d'un benzyne</i>	156
<i>Figure 159 : Génération d'o-benzynes à partir de 1,2-dihalogénobenzènes</i>	157
<i>Figure 160 : Génération douce d'o-benzynes avec formation transitoire d'un anion aromatique</i>	157
<i>Figure 161 : Génération et décomposition du benzènediazonium-2-carboxylate</i>	158
<i>Figure 162 : Photogénération de benzènediazonium-2-carboxylate</i>	158

Figure 163 : Formation d'un benzyne par formation transitoire d'un cation	159
Figure 164 : Génération et piégeage de l'o-benzyne à partir du 1,2-diiodobenzène	160
Figure 165 : Exemples de génération de l'o-benzyne par fragmentation concertée	160
Figure 166 : Génération du benzyne à partir du 1-aminobenzotriazole	161
Figure 167 : Formation et photodégradation du peroxyde de phtaloyl	161
Figure 168 : Formation d'un aryne à partir de la HDDA	162
Figure 169 : Travaux de Johnson et Ueda sur la réaction de HDDA	162
Figure 170 : Stratégies développées par Hoye et Lee	163
Figure 171 : Stratégie de réactions en cascade avec les benzynes	163
Figure 172 : Différentes réactivité de l'o-benzyne	164
Figure 173 : Exemples de cycloadditions [2+2] avec les o-benzynes	165
Figure 174 : Exemples de réactions 1,3-dipolaires avec les o-benzynes	165
Figure 175 : Synthèse des anthraquinones et des anthracyclines à partir de l'o-benzyne	166
Figure 176 : Réactions de Diels-Alder avec l'o-benzyne	166
Figure 177 : Exemples de réactions "ène" intra- et intermoléculaires	167
Figure 178 : Modèle orbitalaire pour le o-benzyne compare à un alcyne en utilisant la théorie de Hückel et de Hoffman	168
Figure 179 : Réaction nucléophile avec un o-benzyne non substitué marqué au ¹⁴ C	168
Figure 180 : Réaction d'addition nucléophile avec l'o-benzyne	168
Figure 181 : Modèles proposés pour le contrôle de la régiosélectivité avec l'aryne	169
Figure 182 : Comparaison RMN de la réaction en présence de base	171
Figure 183 : Synthèse des azotures de phényle	172
Figure 184 : Synthèse des azotures allylique et benzylique	172
Figure 185 : Voie de synthèse de l'o-quinone méthide	173
Figure 186 : Étendue de la photoréaction	173
Figure 187 : Diagramme de Hammett	174

Figure 188 : Piégeage du benzènediazonium-2-carboxylate avec un boronate complexe ...	176
Figure 189 : Synthèse des différents précurseurs d'o-benzyne.....	177
Figure 190 : Photogénération et piégeage in -situ de l'o-benzyne à partir de différents précurseurs.....	178
Figure 191 : Modèle de distorsion de l'o-benzyne selon Houk et al. dans le cas d'un groupement méthoxy ou d'un atome de fluor	180
Figure 192 : Facteur pouvant influencer la stabilité des triazènes.....	181
Figure 193 : Formation d'un cation arylique et d'un radical arylique à partir de dérivés type triazène	181
Figure 194 : Différentes voies de synthèses envisagées pour l'obtention de la molécule.....	183
Figure 195 : Analyse rétro synthétique : voies de synthèse d'un précurseur d'aryne (GP : Groupement Protecteur)	184
Figure 196 : Synthèse du photoprécurseur silylé	184
Figure 197 : Photogénération d'o-benzyne espéré	185
Figure 198 : Photogénération de cyclohexyne à partir du 1-tosyl-1,2,3-triazole	185
Figure 199 : Formation du 1-aminobenzotriazole selon Campbell et Rees	186
Figure 200 : Synthèse du 1-aminobenzotriazole en quatre étapes	186
Figure 201 : Préparation des benzènesulfonamides	187
Figure 202 : Spectres UV-Visible des diazosulfones synthétisées.....	188

Liste des tableaux

<i>Tableau 1 : Mini- versus micro et nanoréacteur en flux</i>	21
<i>Tableau 2 : Cinétique de photocycloréversion 2b → 2a sous lumière verte (valeurs moyennées)</i>	70
<i>Tableau 3 : Calcul des valeurs de S (moyennées)</i>	72
<i>Tableau 4 : Résumé des résultats concernant la photocycloréversion des diaryléthènes</i>	73
<i>Tableau 5 : Données cinétique de l'isomérisation de l'azobenzène en solution dans le n-hexane sous lumière verte (524 nm) dans R₂</i>	75
<i>Tableau 6 : Détermination du rendement quantique de l'azobenzène dans différents solvants</i>	76
<i>Tableau 7 : Transmission totale et mesures radiométrique en fonction de la longueur d'onde</i>	80
<i>Tableau 8 : Données cinétiques d'isomérisation de l'azobenzène dans le Lab Photo Reactor à 365 nm (20%)</i>	82
<i>Tableau 9 : Données cinétiques d'isomérisation de l'azobenzène dans le Lab Photo Reactor à 385 nm (10%)</i>	83
<i>Tableau 10 : Données cinétiques d'isomérisation de l'azobenzène dans le Lab Photo Reactor à 405 nm (10%)</i>	84
<i>Tableau 11 : Données cinétiques d'isomérisation de l'azobenzène dans le Lab Photo Reactor à 475 nm (10%)</i>	85
<i>Tableau 12 : Résultats obtenu en effectuant des mesures d'actinométrie avec l'azobenzène au sein du Lab Photo Reactor</i>	86
<i>Tableau 13 : Flux de photons calculé en fonction de la puissance de la lampe à 365 nm</i>	88
<i>Tableau 14 : Flux de photons calculé en fonction de la puissance de la lampe à 385 nm</i>	89
<i>Tableau 15 : Flux de photons calculé en fonction de la puissance de la lampe à 405 nm</i>	89
<i>Tableau 16 : Flux de photons calculé en fonction de la puissance de la lampe à 475 nm</i>	89

Tableau 17 : Données cinétique d'isomérisation de l'isatine N2-phénylhydrazone au sein du Lab Photo Reactor à 405 nm (100%).....	92
Tableau 18 : Optimisation de l'oxydation aérobie du trifluoro(4-méthoxybenzyl)borate de potassium ^[a]	113
Tableau 19 : Influence du temps de résidence et de l'excès de O ₂ sur l'oxydation aérobie du trifluoro(4-méthoxybenzyl)borate de potassium en 4-méthoxybenzaldéhyde	115
Tableau 20 : Optimisation de la réaction d'oxydation en présence de diacétyle ^[a]	120
Tableau 21 : Études cinétiques de photolyse du précurseur d'o-benzynes 6a	136
Tableau 22 : Analyse du milieu réactionnel par spectroscopie UV-Visible de l'o-benzynes pour $\lambda_{max} = 300 \text{ nm}$	139
Tableau 23 : Étude cinétique autour du benzènediazonium-2-carboxylate photogénéré en solution	144
Tableau 24 : Évolution du temps de demi-vie du benzènediazonium-2-carboxylate en fonction de la température d'après les données calculées à partir du diagramme d'Arrhénius	145
Tableau 25 : Longueur d'onde de transition (nm), énergie de transition (eV, entre parenthèses) et force d'oscillateur pour les cinq états excités les plus bas de la molécule étudiée avec les deux états de protonation	148
Tableau 26 : Optimisation de la réaction de cycloaddition	169
Tableau 27 : Réaction de cycloadditions [3+2] entre le benzyne et l'azoture de benzyle en milieu basique	171
Tableau 28 : Récapitulatif des cycloadditions [3+2] entre l'o-benzynes substitué et l'azoture de benzyle	178
Tableau 29 : Réaction de formation et de piégeage de radicaux aryliques	182
Tableau 30 : Rendement de synthèse des benzènesulfonamides.....	187

Liste des abréviations

A : Accepteur d'électron

Ac : Groupement acétyle

acac : Acétylacétone

ACN/MeCN : Acétonitrile

AFM : Microscopie à Force Atomique

AIBN : Azobisisobutyronitrile

AG : Groupement activant (*Activating Group*)

Ar : Composé aromatique

BAC : « Ate » complexes de bore

BDMS : Bromure de BromoDiMéthylSulfonium

Bn : Groupement benzyle

BPin : Groupement acide pinacol boronique (Pinacol boronic acid)

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

Bpy : bipyridyl

Calc. : Calculé

CSI : Croisement intersystème

D : Donneur d'électron

d.i. : Diamètre interne

DIEA : *N,N*-Diisopropyléthylamine

DMAP : 4-diméthylaminopyridine

DMF : *N,N*-Diméthylformamide

DMSO : Diméthylsulfoxyde

Dtbbpy : 4,4'-Di-tert-butyl-2,2'-dipyridyl

E : Paramètre d'Electrophilie/ Électrophile

EI : énergie d'ionisation

Éq. : Équivalent

Et : Ethyle

Ex : Exemple

FEP : Fluoropolymère (*fluorinated ethylene propylene*)

FI : Fonction ionisante

FTICR : Spectrométrie de masse à résonance cyclotronique ionique

FVP : Pyrolyse sous vide (*Flash Vacuum Pyrolysis*)

HDDA : Réaction d'héxadéhydro Diels-Alder

Hét : Hétéroatome

HOMO : Orbitale moléculaire occupée la plus haute

HP : Haute puissance / Haute pression

HPLC : Chromatographie en Phase Liquide Haute Performance

HRMS : Spectrométrie de masse haute résolution

IR : Infrarouge

IUPAC : Union internationale de chimie pure et appliquée

LAH : Tétrahydroaluminat de lithium

LEDs : Diode électroluminescente

LG : Groupement partant (*Leaving Group*)

LMCT : Transfert de charge de ligand à métal

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

MALDI : Désorption-ionisation laser assistée par matrice

Me : Méthyle

MeOH : Méthanol

MFC : Régulateur de débit massique

MLCT : Transfert de charge de métal à ligand

N : Paramètre de nucléophilie

NOE : Effet Overhauser nucléaire

NOESY : *Nuclear Overhauser Effect Spectroscopy*

Nu : Nucléophile

OTf : Groupement triflate

PC/Pcat : Photocatalyseur

PDMS : Polydiméthylsiloxane

Pe : Nombre de Péclet

PES : Spectroscopie photoélectronique

PFA : perfluoroalkoxyalcane

Ph : Groupement phényle

PMMA : Polyméthacrylate de méthyle

PMB : *p*-méthoxybenzyl

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

PSS : État photostationnaire (*Photo Stationary State*)

PTFE : Polytétrafluoroéthylène

Q_{émis} : Flux de photons émis par une source lumineuse

Q_{reçu} : Flux de photon reçu par une solution par le biais d'une source lumineuse

Re : Nombre de Reynolds

Rf : Réflectance

RMN : Résonance magnétique nucléaire

RPE : Résonance paramagnétique électronique

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

SCE : Electrode au calomel saturée

SET : Transfert mono électronique

TA : Température ambiante

TAC : Chlorure de TriméthylstéarylAmmonium

TBADT : TétraButyl-Ammonium DécaTungstate

TBAF : Fluorure de Tétra-*n*-ButylAmmonium

***t*-Bu** : Groupement *tert*-butyle

***t*-Bu-ONO** : *tert*-butyl nitrite

TBS : Groupement *tert*-butyldiméthylsilyle

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

TETT : transfert d'énergie triplet-triplet

THF : Tétrahydrofurane

TMEDA : *N,N,N',N'*-tétraméthyléthylènediamine

TMS : Groupement triméthylsilyl

TMSE : Groupement triméthylsilyl éther

TOF : Spectrométrie à temps de vol

Ts : Groupement tosyle

UV : Ultra-violet

Vis : Visible

Préambule

Depuis plusieurs années, les chimistes organiciens visent à développer des procédés plus verts afin de répondre aux problématiques industrielles directement liées aux enjeux environnementaux actuels. Parmi ces processus, la photochimie semble être une méthode d'activation de choix puisque la lumière peut jouer le rôle de « réactif fantôme » et permet donc d'effectuer des réactions à moindre coût s'inscrivant dans une logique de chimie durable, sans pour autant additionner au milieu réactionnel des agents potentiellement toxiques. Cependant, l'utilisation de la lumière afin d'effectuer certaines transformations donne lieu à la formation d'espèces transitoires au cours de la réaction, qui constituent bien souvent une étape clé au niveau du mécanisme réactionnel. Ces espèces réactives sont souvent peu étudiées de par leur forte réactivité et leur formation est parfois uniquement supposée par analyse du produit final ou par l'utilisation de calculs mécanistiques théoriques.

Dans ce contexte, la microfluidique semble être un partenaire précieux afin de promouvoir le développement de réactions photochimiques, que ce soit à un niveau académique ou industriel. En effet, d'un point de vue académique, en plus de rendre l'étude d'espèces instables difficiles, réaliser des réactions photochimiques en verrerie classique ne permet pas de tirer parti efficacement de la réactivité de certaines espèces transitoires où l'addition séquentielle est complexe à mettre en place car le temps de vie de l'espèce est parfois incompatible avec le temps de la réaction. De plus, l'addition d'un réactif gazeux est difficilement contrôlable. D'un point de vue industriel, l'utilisation de microréacteur pourrait promouvoir la photochimie comme un outil puissant de synthèse à grande échelle, ce qui est pour le moment limité. Cela pourrait ainsi faciliter la synthèse de certains composés (moins d'étapes de synthèse, procédés plus verts, ...) ou encore permettre le développement des nouvelles voies de synthèse. Dans les deux cas, pour obtenir des procédés étant les plus reproductibles possibles, les systèmes (couple microréacteur-lampe) doivent être correctement caractérisés en premier lieu et les constantes liées au flux lumineux doivent être connues.

Cette thèse vise à combler un manque de connaissances au niveau de la caractérisation de réacteurs microstructurés, de réaliser de nouvelles transformations en systèmes microfluidiques et d'utiliser la microfluidique dans le but de collecter des données physico-chimiques sur d'éventuelles espèces transitoires pour faciliter leur génération. Pour cela, cette thèse se déclinera en cinq chapitres :

Le **premier chapitre** sera dédié à l'état de l'art concernant les domaines de la photochimie et de la microfluidique, ainsi que de leur association. Le but premier étant d'exposer les principes fondamentaux sur lesquels reposent ces différentes techniques, de discuter des avantages et des inconvénients que peuvent apporter leur utilisation et enfin de discuter de leur mise en place concrète au sein d'un laboratoire académique ou industriel.

Le **deuxième chapitre** se focalisera sur la caractérisation de sources lumineuses en utilisant un protocole d'actinométrie chimique à l'échelle du laboratoire afin de quantifier le flux de photon à différentes longueurs d'onde, allant de l'UV jusqu'à la région du visible. Le but de ce projet est de trouver une molécule photosensible amenant à une modification détectable pour une longueur d'onde donnée par des techniques analytiques et dont la transformation est réversible et proportionnelle au flux de photons reçu. Dans l'idéal, cet actinomètre devra être peu coûteux, commercialement disponible, peu toxique et utilisable sur une gamme de longueurs d'onde allant de l'UV jusqu'au domaine du visible dans le but d'une application à l'échelle industrielle. Pour cela, différents types de réacteurs seront utilisés comme des réacteurs fabriqués à partir de tubes composés de polymères transparents, des réacteurs microgravés ou encore de type production industrielle.

Le **troisième chapitre** se portera, quant à lui, sur le développement d'une réaction photocatalysée en milieu biphasique, à savoir une phase liquide et une phase gazeuse, en utilisant un système microfluidique. Cette réaction vise à générer de manière rapide des benzaldéhydes, qui sont des composés aromatiques à haute valeur ajoutée, par l'intermédiaire d'un radical benzylique photogénéré à partir d'un sel de trifluoroborate de potassium en présence de dioxygène. Cette réaction sera optimisée en système fluide avec l'utilisation de différents catalyseurs. Les rendements et la sélectivité de la réaction seront comparés à la réaction menée initialement en verrerie classique.

Le **quatrième chapitre** portera sur les caractérisations *via* différentes techniques menées autour d'un intermédiaire clé dans de nombreux procédés chimiques : l'*o*-benzyne. Malgré une utilisation fréquente de cet intermédiaire dans la littérature, il existe peu de données physico-chimiques concernant ce composé très instable. Son instabilité ne permet pas pour le moment de l'inclure dans des procédés industriels, ce qui serait pourtant intéressant de par sa capacité à créer facilement des liaisons carbone-carbone. Ce chapitre vise donc à combler ce manque de données, ainsi, différentes études cinétiques *via* plusieurs techniques analytiques seront présentées et traitées afin d'élucider le mécanisme de photogénération de cet aryne et d'optimiser au mieux la réaction en flux. Ce chapitre traitera également de la mise en place d'un

protocole pouvant permettre l'observation directe de l'espèce transitoire *via* la spectrométrie de masse.

Le **cinquième chapitre** portera sur les applications effectuées autour de l'*o*-benzynes. Cela inclut l'étude de la réactivité de l'intermédiaire photogénéré en système microfluidique en modifiant successivement l'arynophile mais également en substituant le précurseur d'*o*-benzynes sur différentes positions du cycle aromatique. De la même façon, une étude autour d'une potentielle nouvelle réactivité entre les *o*-benzynes et les complexes « ate » de bore sera proposée. Enfin, ce chapitre se clôturera sur la recherche de nouvelles méthodes de génération de cette espèce transitoire dans le but d'apporter de la diversité en termes de conditions expérimentales et de variété de structure.

Pour finir, une conclusion générale ainsi que des perspectives sur les différents projets menés au cours de cette thèse pourront être apportées et une dernière partie permettra d'apporter des explications et des données complémentaires concernant la réalisation des expériences.

Chapitre I

Etat de l'art photochimique et microfluidique

I. Principes fondamentaux de la photochimie

1. Généralités sur la photochimie

Par principe, la photochimie est l'étude des changements à l'échelle moléculaire pouvant être causés par l'irradiation d'un milieu réactionnel.¹ Ce type de réactions met en jeu des molécules organiques photosensibles pouvant être excitées ou activées par l'absorption de la lumière ou, en d'autres termes, par l'absorption de photons. De nos jours, le développement de réactions photochimiques est devenu un enjeu important car cela s'inscrit dans une logique de développement durable. Cette technique a connu un regain d'intérêt cette dernière décennie permettant un accès à des structures chimiques assez complexes uniquement *via* l'utilisation de LEDs. Ceci peut largement simplifier des voies de synthèse mais aussi permettre de réduire le nombre d'étapes de synthèse pour la formation d'un composé d'intérêt. De plus, la photochimie permet la réalisation de réaction qui ne serait pas possible *via* une activation thermique ou électrochimique.

2. Lois de la photochimie

La photochimie est régie par deux lois principales. Bien que Beccari ait proposé une explication concernant des phénomènes similaires au XVIII^{ème} siècle, la première loi de la chimie datant du XIX^{ème} siècle est attribuée à Grotthuss et Draper et stipule que pour qu'une photoréaction ait lieu, il est nécessaire que la lumière soit absorbée par l'un des composés.² En d'autres termes, cela signifie qu'une réaction photochimique constitue le fruit de l'absorption de photons par le milieu réactionnel, ce qui permet en termes d'énergie d'atteindre la barrière d'activation de la réaction.

Plus tard, la seconde loi de la photochimie basée sur les travaux de Stark et d'Einstein stipule que pour chaque photon contenu dans le flux lumineux et absorbé par un système chimique, seulement une molécule sera activée pour la réaction photochimique. Cette loi de photoéquivalence dérive des études d'Albert Einstein en 1913 dans le cadre de ses travaux sur la théorie de rendement quantique en prenant en compte le travail précurseur de Stark sur le sujet.

Chaque photon absorbé par le milieu réactionnel ne produit pas forcément de réaction chimique. En effet, la deuxième loi de la photochimie stipule que chaque photon absorbé permet d'activer au plus une molécule qui pourra prendre part à une réaction photochimique. À l'état excité, la molécule perd ce surplus d'énergie suivant des mécanismes radiatifs (phénomènes de fluorescence ou de phosphorescence) ou non-radiatifs (conversion interne ou croisement inter-système) permettant à cette dernière de retrouver son état fondamental. Pour cela, un indicateur permettant de mesurer l'efficacité d'une photoréaction a été créé : le rendement quantique (ϕ , mol.ein⁻¹). Il s'agit du ratio entre le nombre de molécules ayant réagi au sein de la photoréaction sur le nombre de photons absorbés.

$$\phi = \frac{\text{nombre de molécules ayant réagi}}{\text{nombre de photons absorbés}}$$

Équation 1 : Relation définissant le rendement quantique

Le rendement quantique permet d'évaluer la prépondérance de la réaction de formation de produits par rapport aux processus de désactivation. La valeur de cet indicateur varie entre 0 et 1 pour une réaction qui n'est pas en chaîne. Plus la valeur est proche de 1, plus la photoréaction est efficace. En revanche, pour une réaction en chaîne comme par exemple pour une réaction de photopolymérisation, la valeur du rendement quantique peut être supérieure à 1. Cet indicateur est particulièrement dépendant de la longueur d'onde d'irradiation (λ), mais également de la concentration de la solution, de la température et de la pression. La photochimie repose essentiellement sur ces deux lois, mais des modèles et d'autres principes permettent de mieux comprendre et même de prédire ce qu'il se passe à l'échelle électronique lors d'une réaction photochimique.

3. Modèle de Bohr

En 1913, la théorie de Henri et Wurmser stipule que la lumière mettait les molécules étudiées dans un état tel qu'elles réagissaient ensuite d'elles-mêmes. C'est au cours de cette année que la notion d'activation des molécules apparaît. Cette même année, Bohr précisa cette notion d'activation grâce à ses travaux. Dans le modèle de Bohr, il est démontré que les protons et neutrons occupent une région centrale au sein de l'atome, dans le *nucleus*. Dans ce modèle, les électrons gravitent autour de ce *nucleus* selon des orbites. Pour ce modèle, les orbites sont quantifiées et restreintes à une certaine valeur ou à un certain niveau d'énergie. Ce qui diffère du modèle de l'atome précédemment proposé par Rutherford c'est que les électrons peuvent bouger d'un niveau d'énergie à un autre si l'énergie absorbée ou émise par l'électron est

exactement égale à la différence d'énergie entre deux niveaux comme décrit par la relation définie par Planck :

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

Équation 2 : Définition de la différence entre deux niveaux d'énergie

Avec :

ΔE : quantum d'énergie associé au photon (J)

h : constante de Planck ($= 6,626 \times 10^{-34}$ J.s)

ν : fréquence de l'irradiation émise ou absorbée (s^{-1})

c : célérité ($= 3 \times 10^8$ m.s $^{-1}$)

λ : longueur d'onde (m)

Autrement dit, un électron peut passer d'une orbite à l'autre en absorbant ou en émettant un paquet d'énergie de type lumineuse, donc un photon. Plus l'énergie absorbée ou émise est grande, plus le saut entre deux niveaux d'énergie sera grand. Ce modèle de Bohr a tout d'abord fait ses preuves avec l'atome d'hydrogène en quantifiant avec exactitude les différents niveaux d'énergie des orbites de l'atome puis a été étendu aux autres atomes par application du modèle de Schrödinger.

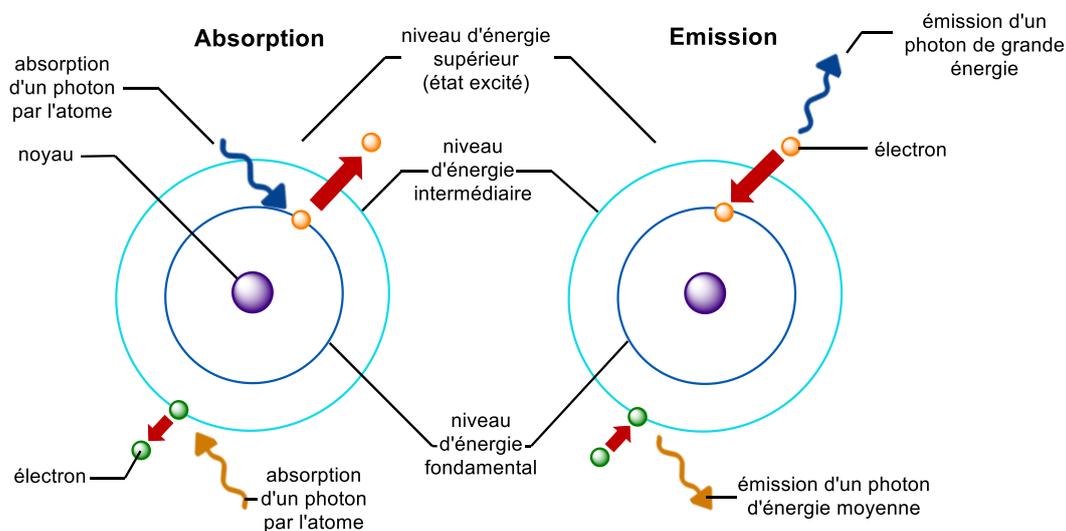


Figure 1 : Modèle de l'atome de Bohr

4. Principe de Franck-Condon

Un modèle énergétique plus avancé prenant en compte les transitions vibrationnelles et rotationnelles en plus des transitions énergétiques a pu être établi par J. Franck et R. Condon. Il s'agit d'une loi de chimie quantique et de spectroscopie permettant l'explication de l'intensité des transitions vibrationnelles pour des molécules diatomiques. Les transitions vibrationnelles

sont définies comme étant des transitions simultanées des niveaux d'énergie électroniques et de vibration d'un atome, les niveaux vibrationnels constituant des sous-niveaux d'énergie. Dans ce modèle, les sous-niveaux vibrationnels sont présents à la fois à l'état fondamental et à l'état excité. Puisque le *nucleus* est beaucoup plus lourd que le nuage électronique, il est alors stipulé que faire passer un électron du plus bas niveau vibrationnel de l'état fondamental au niveau vibrationnel le plus haut de l'état excité est très rapide, plus rapide même qu'une réponse nucléaire ce qui permet au noyau de rester dans la même position tout en acquérant de l'énergie vibrationnelle qui est ensuite dissipée sous forme de chaleur lorsque l'électron repasse à l'état vibrationnel le plus bas de l'état excité. La relaxation qui suit, c'est-à-dire le passage de l'état excité à l'état fondamental, se fait par émission d'un photon, ce qui explique le phénomène de fluorescence.

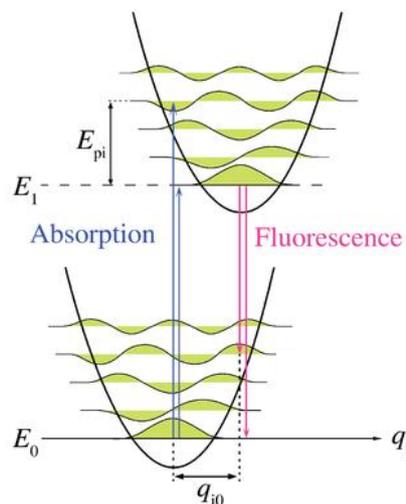


Figure 2 : Illustration des sous-niveaux vibrationnels définis par Franck et Condon

5. Diagramme de Jablonski

Suite au développement du principe de Franck-Condon applicable à des molécules diatomiques, un modèle plus général a ensuite été créé, à savoir le diagramme de Jablonski. Il s'agit en particulier d'un diagramme énergétique permettant de décrire les différentes voies de relaxation d'une molécule se trouvant à l'état excité. Ce retour à l'équilibre nécessite une perte d'énergie en excès qui peut se faire de plusieurs manières. En effet, en suivant le principe de Franck-Condon, lorsqu'une molécule est excitée après l'absorption d'un photon, cette dernière se trouvera donc dans un état excité avec un niveau vibrationnel qui est au plus haut. Cependant, une molécule possède également différents états excités et il existe également des sous-niveaux rotationnels et vibrationnels.

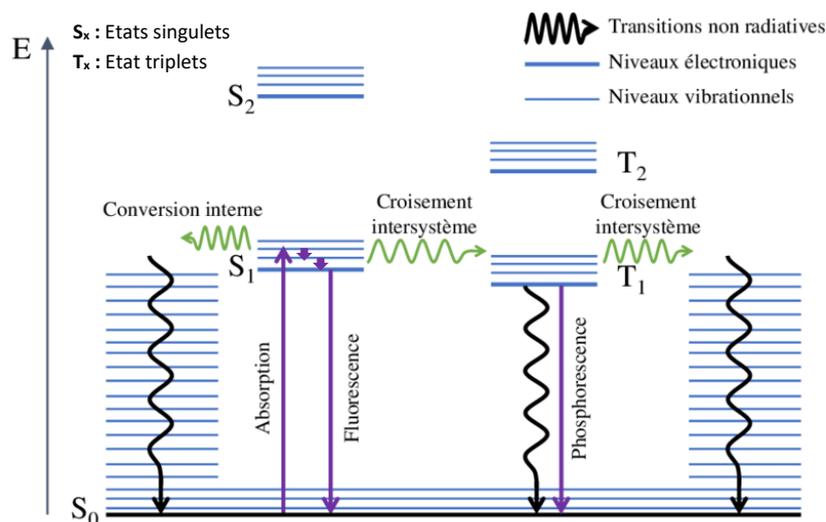


Figure 3 : Diagramme de Jablonski

Selon le moment angulaire de spin électronique, les différents états excités de la molécule peuvent être classifiés en états singulets et triplets. En effet, en revenant au principe de Pauli, les électrons sont généralement appariés deux à deux et donc possèdent des spins opposés lorsque ces derniers occupent une orbitale liante ou non-liante. Dans ce cas, la molécule sera diamagnétique avec un état fondamental à spin nul et la molécule possédera un unique état « singulet » au sein d'un champ magnétique. Cependant, en suivant le principe d'exclusion de Pauli, il existe des exceptions comme c'est le cas dans la molécule de dioxygène O₂. Dans ce cas, les électrons ne sont plus appariés, ont le même état de spin et occupent différentes orbitales ce qui rend la molécule paramagnétique avec un spin égal à 1 à l'état fondamental. En effet, lorsque la molécule sera placée dans un champ magnétique, l'état fondamental possédera trois niveaux d'énergie différents appelé également état « triplet » (-1, 0, +1). La majorité des molécules organiques possèdent un état fondamental avec un état singulet, le deuxième cas est rarement appliqué.

6. Mécanismes de désactivation

Lorsqu'une molécule se trouve à l'état excité, cette dernière va perdre son énergie afin d'atteindre de nouveau son état fondamental au travers de différents mécanismes de désactivation qui peuvent se faire de manière radiative (ex : fluorescence) ou de manière non-radiative (ex : conversion interne). Le mécanisme de désactivation suivi par la molécule en question dépend tout d'abord de sa structure, mais également de son environnement chimique (solvant, autres molécules en solution) car la désactivation peut se faire de façon intramoléculaire tout comme de façon intermoléculaire.

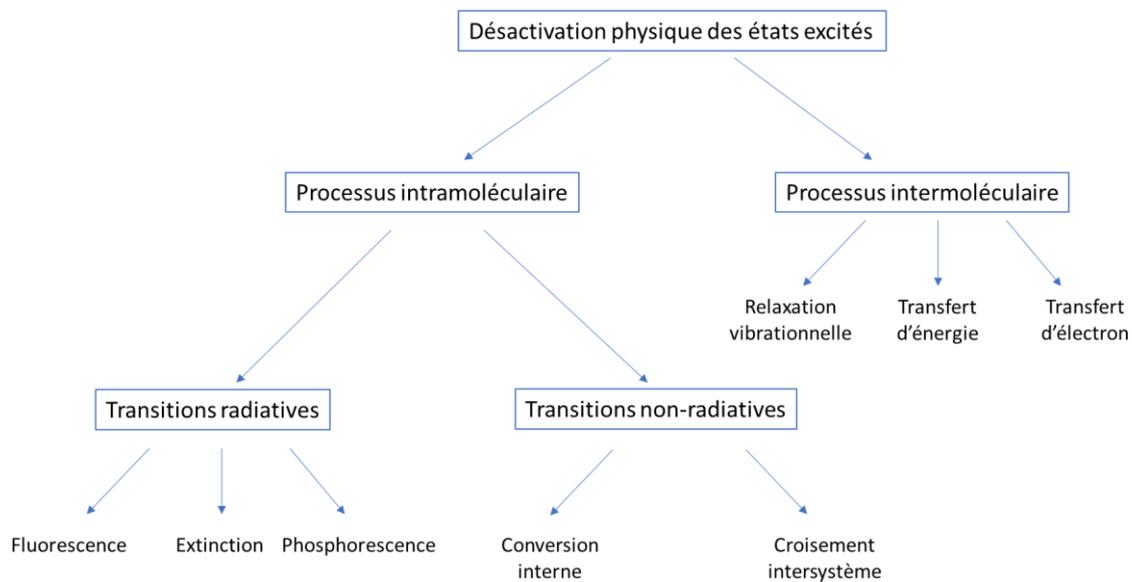


Figure 4 : Diagramme représentant les différents modes de désactivation de l'état excité d'une molécule

i. Transitions non-radiatives

- *Conversion interne*

La conversion interne est une transition non radiative qui permet de passer d'un état excité à un état fondamental avec conservation de multiplicité. Lors de cette transition, l'excès d'énergie vibrationnelle sera convertie grâce à une relaxation vibrationnelle.

- *Relaxation vibrationnelle*

La relaxation vibrationnelle permet à une molécule excitée de rejoindre son état fondamental par relargage de l'excès d'énergie vibrationnelle sous forme de chaleur ou par collision avec d'autres particules. Cette transition est très rapide puisqu'elle est de l'ordre de 10^{-12} s.

- *Conversion intersystème*

La conversion intersystème constitue également une transition non-radiative plus lente que la conversion interne car elle permet le passage d'un état singulet à un état triplet, le spin de l'électron excité est alors inversé. Cette transition s'effectuant à énergie presque constante, cette dernière est plus probable lorsque les états vibratoires des deux états excités se recouvrent. De plus, cette transition a lieu préférentiellement dans des molécules possédant des atomes lourds puisque l'inversion de spin est facilitée par le couplage spin-orbite.

ii. Transitions radiatives

- *Fluorescence et phosphorescence*

La fluorescence et la phosphorescence constituent deux transitions radiatives. Alors que le phénomène de fluorescence est très rapide puisqu'il permet le passage d'un état excité à un état fondamental par émission de photons tout en conservant la multiplicité de spin, la phosphorescence est quant à elle un phénomène plus long pouvant s'étendre sur plusieurs secondes (entre 10^{-3} et 10^2 s). En effet, cela s'explique par le fait que dans le cas de la phosphorescence, le passage à l'état excité se fait avec un retournement de spin et ainsi un passage à un état triplet. Le retour à un état fondamental doit donc se faire avec un nouveau retournement de spin afin de retourner à un état singulet. Puisque cette transition est lente, l'émission lumineuse dure beaucoup plus longtemps que pour le phénomène de fluorescence et peut même se poursuivre après l'extinction de la lumière incidente.

7. Transitions majeures induisant des réactions photochimiques

Selon les parties traitées précédemment, il est donc nécessaire de prendre en compte à la fois le facteur énergétique, à savoir le nombre de photons émis par la source et leurs énergies (se référant directement à la longueur d'onde d'irradiation) mais également la nature de la molécule de départ. En effet, en chimie organique, la plupart des molécules ne sont pas excitables dans la région du visible et dans la région de l'UV profond. Dans la majorité des cas, le substrat doit être excité indirectement en utilisant un chromophore ou un catalyseur (organique ou métallique) afin d'effectuer un transfert d'électrons ou d'énergie pour parvenir au produit de réaction désiré.

Selon l'irradiation, différentes transitions peuvent être mises en jeu, plus particulièrement des transitions en sein de la molécule excitée impliquant des électrons n , σ ou π . Les transitions électroniques sont régies énergétiquement. Cette dernière est favorable lorsqu'il s'agit de passer de l'orbitale HOMO (*Highest Occupied Molecular Orbital*) à l'orbitale LUMO (*Lowest Unoccupied Molecular Orbital*). Dans le cas d'une molécule organique, l'absorbance UV/Vis est continue car il y a des chevauchements de différentes transitions.³

- Les transitions $\pi \rightarrow \pi^*$

Ces transitions font parties de celles que l'on retrouve dans des composés organiques possédant des groupements insaturés fournissant l'orbitale π . Elles impliquent le déplacement d'un électron d'une orbitale liante π à une orbitale anti-liante π^* . Cette transition est facilement détectable *via* un suivi UV-Visible autour de 200 nm à l'aide d'un spectrophotomètre de la molécule excitée. Ce type de transition exprime une forte absorption puisque leur coefficient

d'extinction molaire ϵ est en moyenne de $1000 \text{ M}^{-1} \cdot \text{cm}^{-1}$ mais peut atteindre des valeurs égales à $40\,000 \text{ M}^{-1} \cdot \text{cm}^{-1}$.

- *Les transitions $n \rightarrow \pi^*$*

Ce type de transition implique le déplacement d'un électron provenant d'une orbitale non-liante à une orbitale anti-liante. Ces transitions qui sont également détectables par spectrophotométrie tendent à avoir une absorption et, de ce fait, un coefficient d'extinction molaire peu élevé ($\epsilon \sim 10\text{-}100 \text{ M}^{-1} \cdot \text{cm}^{-1}$). Ces transitions impliquent cette fois un déplacement vers le bleu donc un déplacement de plus haute énergie et de plus basses longueurs d'onde.

- *Les transitions $\sigma \rightarrow \sigma^*$*

Il s'agit ici de l'excitation d'un électron σ jusqu'à un orbitale anti-liante σ^* . En général, ces transitions ne sont pas visibles puisqu'elles nécessitent un grand apport d'énergie au système.

- *Les transitions $n \rightarrow \sigma^*$*

Il s'agit d'une forme rare de transition qui a lieu lorsque la molécule de départ est saturée et ne possède pas d'électrons non-liants. Elle est assez peu visible car un nombre limité de groupement possèdent ce type de transitions (dans les composés saturés comportant un atome avec une paire d'électrons non liants tels que O, N, S, halogènes), cette dernière nécessite cependant moins d'énergie que la transition $\sigma \rightarrow \sigma^*$.

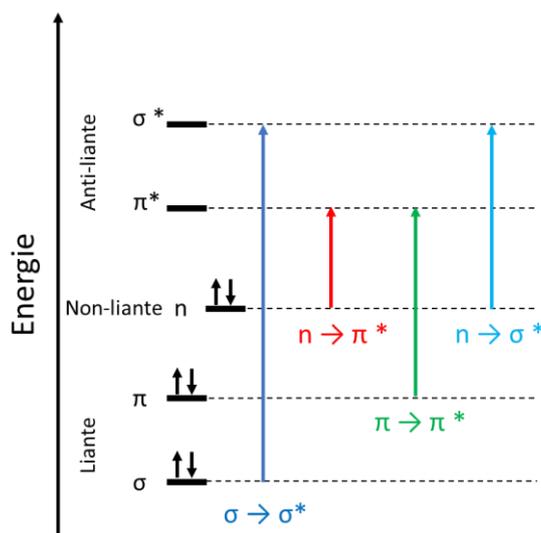


Figure 5 : Schéma représentant les différentes transitions possibles dans le cas d'une molécule organique

Il en découle donc que les transitions électroniques contribuant donc le plus aux réactions photochimiques sont les transitions $\pi \rightarrow \pi^*$ et $n \rightarrow \pi^*$ de par leur faisabilité et leur domaine

d'application en termes de longueurs d'onde. D'autres transitions peuvent cependant être retrouvées en cas de présence de métaux de transition au sein du milieu.

- *Les transitions d-d*

Ce type de transition concerne les métaux de transition. En effet, ici il s'agit de l'excitation par un photon d'un électron placé sur une orbitale d permettant le passage de l'électron sur une orbitale d de plus haute énergie. Selon la règle de Laporte, ce type de transition est interdite puisque cette règle stipule que la transition est interdite si elle implique une redistribution des électrons dans le même type d'orbitale. Cependant, cette transition est tout de même observée grâce à des mécanismes de relaxation causés par des couplages électrons-noyaux (vibrations). Ce type de transition permet de former des complexes métalliques très colorés. En revanche, une transition avec changement de spin est également interdite. Dans le cas où la transition est doublement interdite, cela mène à la formation de complexes peu colorés voire incolores du fait de la faible probabilité de transitions d-d au sein du complexe. Dans tous les cas, les bandes d'absorption liées à ce type de transition sont peu intenses.

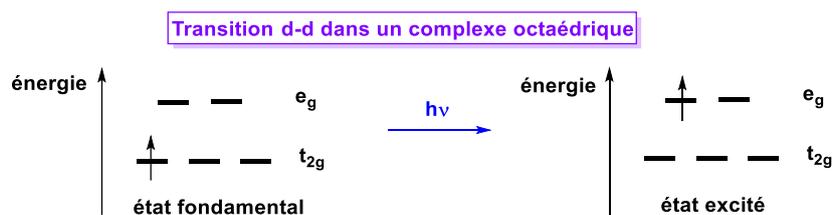


Figure 6 : Illustration des transitions d-d dans un complexe octaédrique

- *Les transitions MLCT (Metal to Ligand Charge Transfer) et LMCT (Ligand to Metal Charge Transfer)*

Ce type de transitions est présent dans les complexes organométalliques. En effet, lorsqu'un ligand du complexe possède des orbitales moléculaires pleines, le phénomène de LMCT peut intervenir, à savoir le transfert d'un électron du ligand (d'une orbitale σ ou π) vers une orbitale d vide ou partiellement remplie du métal. Ce transfert cause la réduction du métal. Les transitions LMCT possèdent des bandes d'absorption très intenses.

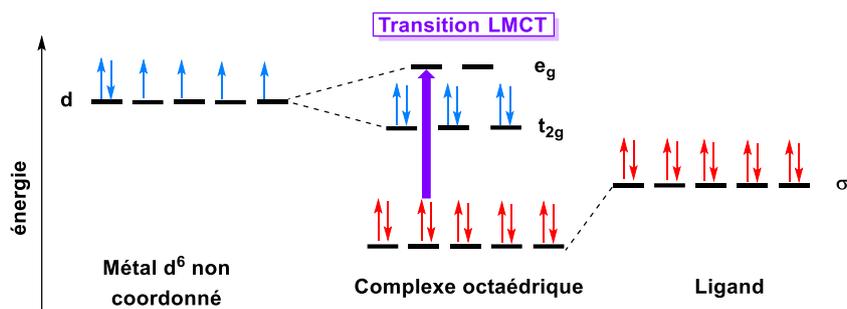


Figure 7 : Exemple de transition LMCT avec un métal d^6

En revanche, lorsque le métal possède un degré d'oxydation bas (et donc dans le cas où ce dernier est riche en électron) et que le ligand possède une orbitale vide de basse énergie (cas des ligands π accepteurs), un électron situé sur une orbitale d du métal peut être excité par un photon et peut passer sur l'orbitale π^* du ligand. La transition met en jeu ici l'oxydation du métal. Ce type de transition possèdent également des bandes d'absorption très intenses.

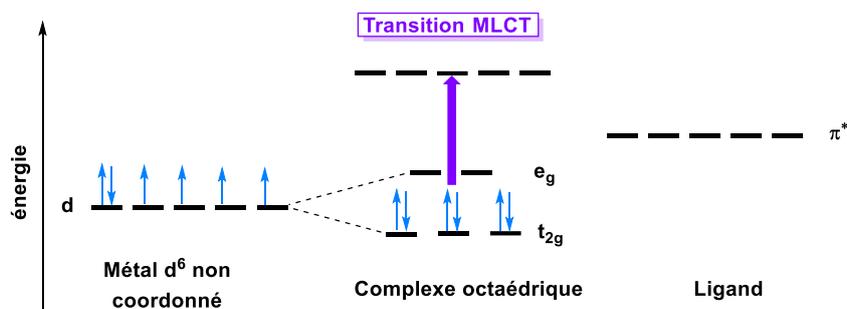


Figure 8 : Exemple de transition MLCT avec un métal d^6

II. La photochimie organique en pratique

1. La photochimie en chimie organique

La photochimie a connu un essor considérable tout au long du XX^{ème} siècle, en particulier en biologie mais également en chimie organique. La première réaction photochimique avérée fût constatée par Trommsdorff en 1834 lorsque ce dernier a pu constater le jaunissement des cristaux d' α -santonine suite à une exposition prolongée au soleil.⁴⁻⁵ Suite à cette découverte, des analyses élémentaires sur le produit formé ont pu être réalisées permettant de conclure que les deux molécules possédaient la même composition mais des structures différentes. Cette photoréaction fût de nouveau constatée plus tard par Cannizzaro et Sestini en 1883 qui ont alors suggéré que l'irradiation d'une solution à 65% d' α -santonine dans l'éthanol menait à la formation d'acide photosantonique qui fût reconnu plus tard comme étant un ester diéthylique pouvant se convertir en lactone/acide. La structure exacte fut élucidée en 1958⁶ et la structure de l'intermédiaire réactionnel ne fut élucidée qu'en 1963.⁷

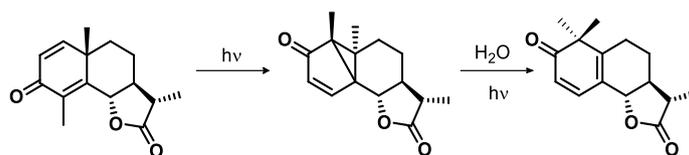


Figure 9 : Photo-réarrangement de l' α -santonine sous la lumière du soleil

Cependant, les bases de la photochimie organique moderne ont finalement été attribuées à l'équipe de Ciamician et Silber au début du XX^{ème} siècle puisque pour la première fois, les états singulets et triplets, les transitions $n \rightarrow \pi^*$ et $\pi \rightarrow \pi^*$ ainsi de la photocyclisation intramoléculaire de cétone ont été démontrés. Ils ont notamment constaté que l'exposition prolongée d'une durée d'un an de la carvone sous le soleil italien provoquait la formation de camphorcarvone en passant par une cyclisation [2+2] intramoléculaire.⁸ Ces travaux ont ensuite pu être confirmés par Buchi et Goldman en 1957.⁹

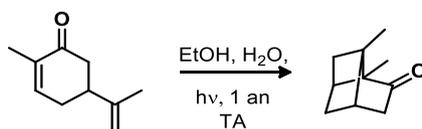


Figure 10 : Photocyclisation intramoléculaire [2+2] de la Carvone sous illumination solaire

Suite à ces développements, de nombreuses réactions photochimiques ont été effectuées en particulier des photoréactions de type photo-oxydations ou photo-réductions¹⁰, des réactions de photocatalyse¹¹, des photo-additions, des photo-éliminations ou encore des réactions de photopolymérisation¹².³

L'intérêt porté par les chimistes organiciens au développement de réactions photochimiques peut s'expliquer de différentes manières. En utilisant des méthodes de synthèse classiques de chimie organique, il peut être parfois difficile d'accéder à des molécules complexes mono- ou polycycliques en peu d'étapes. La photochimie représente ainsi une voie d'accès privilégiée pour la synthèse de certains de ces composés.¹³⁻¹⁶ De plus, la photochimie présente de nombreux avantages¹⁰ :

- Les procédés utilisés sont généralement plus verts qu'en synthèse organique classique puisque la source d'activation est généralement une source lumineuse unique. La réalisation de réactions dans l'eau sous lumière visible, avec l'utilisation de composés non-toxiques sans formation de déchets est un enjeu majeur actuellement ;
- Les processus purement photochimiques sont ON-OFF, c'est-à-dire que la réaction est stoppée lorsque la source lumineuse n'émet plus aucun photon. Ceci permet le suivi spatio-temporel de la réaction et facilite la réalisation d'études cinétiques ;

- Les réactions sont bien souvent chemosélectives permettant de limiter la formation de sous-produits et le nombre d'étapes de synthèse ;

Cette technique comporte cependant quelques limitations car de nombreux paramètres comparés à une activation classique sont à prendre en compte dans un souci de reproductibilité tels que :

- La puissance de la source lumineuse (le flux de photons délivré par la source lumineuse) ainsi que sa/ses longueur(s) d'onde d'émission ;
- La transparence du photoréacteur à la longueur d'onde d'irradiation. Son absorption doit être déterminée afin d'évaluer le flux de photons qui atteindra le milieu réactionnel ;
- La concentration de la solution. Celle-ci doit être finement ajustée car l'absorption du milieu réactionnel ne doit pas être supérieure à 1 afin que les photons puissent toujours traverser la solution, cette dernière peut être obtenue en utilisant directement la loi de Beer-Lambert ;

$$A = \epsilon.l.c$$

Équation 3 : Loi de Beer-Lambert

Avec :

A : Absorption
 ϵ : coefficient d'extinction molaire ($M^{-1}.cm^{-1}$)
l : trajet optique (cm)
c : concentration de la solution (M).

- L'homogénéité de l'irradiation. De ce fait la géométrie du faisceau lumineux ainsi que la géométrie du photoréacteur doivent être pris en compte car, selon la loi de Beer-Lambert, une limite d'absorption existe pour les réacteurs de type « *batch* » ce qui mène rapidement à une hétérogénéité d'irradiation du milieu lorsque le volume du réacteur augmente.

De plus, dans certains cas, la réaction doit être réalisée au mieux dans le noir ou sous lumière rouge pour que la lumière ambiante n'interfère pas avec le milieu réactionnel. Avant de réaliser une réaction photochimique, il est donc nécessaire de s'intéresser à la source lumineuse à utiliser, à la géométrie et à la composition du photoréacteur ainsi qu'au solvant de réaction.

2. Dispositif photochimique

i. Sources lumineuses

Une réaction photochimique est réalisée idéalement sous lumière monochromatique puisqu'elle est directement dépendante de la longueur d'onde d'excitation. Etant donné que la plupart des lampes disponibles sont polychromatiques, il est souvent nécessaire d'utiliser des filtres afin de cibler la longueur d'onde désirée. Le choix d'une lampe reposera donc sur sa gamme d'émission mais également sur sa puissance d'émission. D'autres critères moins importants pour une utilisation à l'échelle d'un laboratoire mais qui sont très importants pour une application industrielle sont le coût, la puissance électrique et radiante, la géométrie et la durée de vie de la source lumineuse. De nombreuses sources lumineuses sont actuellement disponibles pour illuminer les photoréacteurs. Le choix de la source lumineuse dépend principalement du chevauchement des spectres d'émission de la source lumineuse et des spectres d'absorption des réactifs photoactifs ou des catalyseurs. Deux types de sources lumineuses sont majoritairement utilisées de nos jours pour effectuer des réactions photochimiques.

Lampes à décharge

Les premières sources lumineuses polychromatiques encore très utilisées sont des lampes à arc au xénon ou à vapeur de mercure ou de sodium, seules ou dopées au préalable (*ex* : argon). Pour les lampes à arc, l'ionisation des atomes de gaz vaporisés et le rayonnement UV résultant sont obtenus *via* une décharge électrique. Trois types de lampes sont commercialement disponibles à savoir des lampes haute, moyenne et basse pression. Seules les lampes à arc à vapeur de mercure seront décrites ici même si les lampes à sodium sont également utilisées à basse pression.

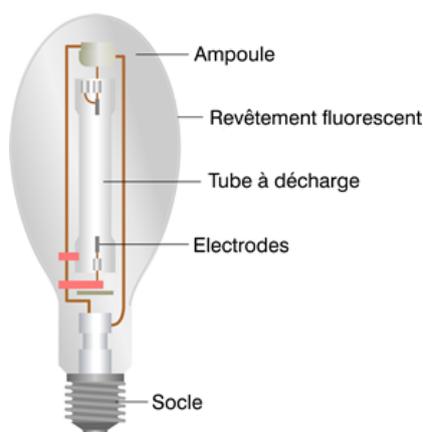
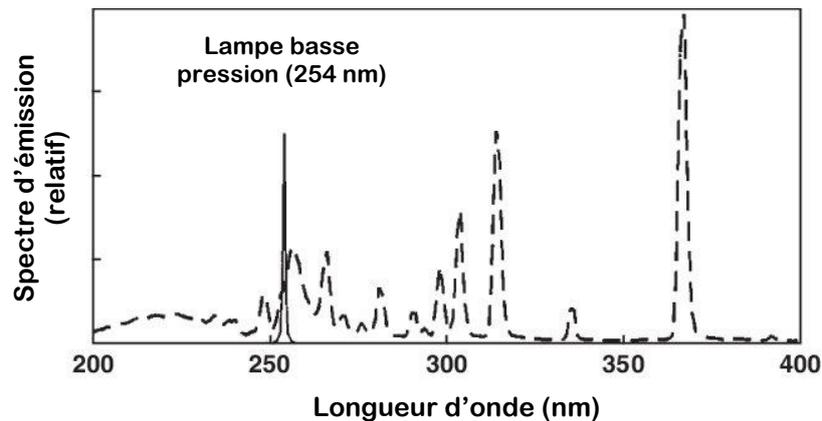


Figure 11 : Schéma représentant le fonctionnement d'une lampe à décharge

- *Lampe à arc à vapeur de mercure basse pression*

La lampe à mercure basse pression est une lampe UV de puissance variable selon le modèle et composée de deux raies d'émission : une première raie située à environ 185 nm et une deuxième raie plus importante à environ 254 nm (80% du flux de photons). Puisque cette lampe n'émet pas dans le domaine de l'infrarouge, elle peut être qualifiée de « source-froide ». De ce fait, cette dernière fonctionne parfaitement à température ambiante et il n'est pas nécessaire de l'équiper d'un dispositif de refroidissement. De plus, elles ont une durée de vie relativement longue et un bon rendement électrique. En y ajoutant du phosphore on parle de tube compact fluorescent, la longueur d'onde d'émission peut varier jusqu'à atteindre les UVA et UVB.¹⁷



*Figure 12 : Spectre des lampes à vapeur de mercure basse et moyenne pression
Basse pression : trait plein (monochromatique) ; moyenne pression : ligne en pointillés (polychromatique)*

- *Lampe à arc à vapeur de mercure moyenne et haute pression*

Ces lampes sont polychromatiques et fonctionnent à plus haute pression que la lampe basse pression, mais également à plus haute température.¹⁷ Elles doivent donc être équipées d'un système de refroidissement adapté. Ces deux lampes sont très intéressantes puisqu'elles possèdent une puissance d'émission assez conséquente et une gamme d'émission qui s'étend des UVC à la région du visible, permettant le développement d'un grand nombre d'applications. Afin de sélectionner la longueur d'onde d'intérêt, il est souvent nécessaire d'utiliser un filtre. Lorsque la longueur d'onde d'émission majoritaire se situe à environ 365 nm, on parle généralement de lampe moyenne pression, en revanche, lorsque cette longueur d'onde d'émission majoritaire se trouve vers 436 ou 546 nm, on parle alors de lampe haute pression.

Les diodes électroluminescentes LEDs

Les sources LEDs (diodes électroluminescentes), qui sont un autre type important de sources lumineuses, connaissent de nos jours un grand succès. Les LEDs sont des ampoules qui émettent de la lumière lorsqu'elles sont allumées en raison des recombinaisons électron-trou.

Suite à d'importants développements au cours des dix dernières années, ces lampes peuvent atteindre plusieurs watts d'émission dans une gamme de longueur d'onde s'étendant de l'UV (365 nm) au visible (jusqu'au rouge).¹⁸

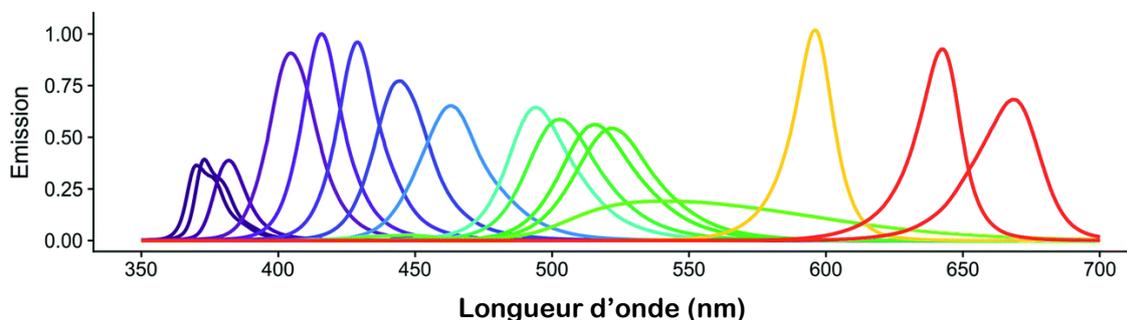
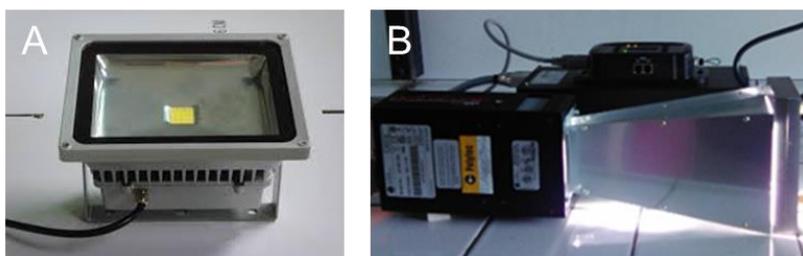


Figure 13 : Spectres d'émission des différentes LEDs existantes

Ces sources présentent de nombreux avantages et s'adaptent parfaitement à une utilisation en photochimie :

- Ces lampes chauffant assez peu ne nécessitent pas d'un gros dispositif de refroidissement, un ventilateur pour les longueurs d'onde situées dans le domaine de l'UV suffit. Cependant, à grande échelle, une quantité importante de chaleur doit encore être dissipée dans l'environnement et des solutions simples et économes en énergie restent à être développées ;
- Elles possèdent un étalement spectral généralement peu étendu ce qui évite d'avoir recours à des filtres assez coûteux, les rendant presque monochromatique (généralement ± 10 nm à partir du maximum d'émission) ;
- L'intensité lumineuse peut être réglée directement en modulant l'intensité électrique.

Le dimensionnement miniaturisé des LEDs permet une intégration facile aux dispositifs fluidiques quel que soit la géométrie du réacteur.¹⁹⁻²² De plus, une durée de vie, un rendement énergétique élevé (surtout pour des LEDs émettant dans le visible) et un faible coût favorisent le développement de cette technologie en combinaison avec les microphotoréacteurs. Toutefois, pour des longueurs d'onde inférieures à 365 nm, les puissances radiantes restent faibles et leur coût est élevé. L'utilisation de LEDs pour conduire des procédés photochimiques à haute performance devrait se généraliser dans les prochaines années.²³



*Figure 14 : Différents modèles de LEDs.
a). LEDs Bleues ; b) LED UV Omnicure*

ii. Photoréacteurs

L'objectif premier d'un photoréacteur est de focaliser un flux de photons sur un fluide afin de former un photoproduit dans des conditions douces. Cependant, il est important de prendre en compte le matériau dans lequel est construit le réacteur qui doit laisser passer le faisceau lumineux. Ainsi, pour réaliser des réactions sous rayonnement UV, le quartz qui est transparent à partir de 170 nm ou le pyrex qui est transparent à partir de 275 nm seront des matériaux à privilégier. Différents types de photoréacteurs existent actuellement au sein des laboratoires et ceux-ci peuvent se regrouper en deux grandes catégories :

- Soit le photoréacteur possède une source lumineuse qui est directement plongée dans le milieu réactionnel, c'est le cas par exemple du photoréacteur à immersion. L'avantage de ce dispositif est que le flux lumineux est totalement délivré au milieu réactionnel ce qui est optimal si on ne considère pas les problèmes de mélange engendrés par l'encombrement spatial créé par la source lumineuse. De plus, des phénomènes d'atténuations lumineuses peuvent intervenir puisque la lampe se situe dans une cavité thermostatée par un fluide caloporteur ;
- Soit le photoréacteur est irradié par une source lumineuse externe. Dans ce cas, il n'y a plus de soucis d'encombrement créé par la source lumineuse cependant le flux de photons n'est pas totalement distribué, il faut donc optimiser la géométrie du système pour distribuer le maximum de photons au milieu réactionnel en faisant par exemple appel à des réflecteurs.

Photoréacteurs avec source lumineuse interne

- *Réacteur à immersion*

Ce type de photoréacteur est le plus répandu au sein des laboratoires et est généralement utilisé avec une lampe à mercure à différentes pressions. Ce dernier se compose de la manière suivante : la lampe est insérée dans une cavité en quartz ou en pyrex qui possède une double

paroi afin de faire circuler un fluide permettant d'absorber la chaleur émise par la lampe. Cette cavité est elle-même immergée dans le réacteur afin d'irradier totalement le milieu réactionnel.²⁴



Figure 15 : Photoreacteur à immersion

- *Réacteur annulaire*

Ce réacteur consiste en deux cylindres imbriqués l'un dans l'autre. La lampe et son éventuel système de refroidissement sont alors placés dans le cylindre interne alors que le milieu réactionnel circule au sein du cylindre externe.²⁵

- *Réacteur à film tombant*

Le réacteur à film tombant est en quelques sortes un réacteur annulaire particulier. Ce système repose sur l'irradiation d'un film qui contient le milieu réactionnel. En effet, un film est formé par l'action de gaz le long de la paroi interne du cylindre externe d'un réacteur annulaire ce qui permet d'irradier une très faible surface de milieu réactionnel en continu. Cela est très utile lorsque le milieu réactionnel est très absorbant. Des modèles plus récents plaçant la lampe en dehors du dispositif existent également.²⁶

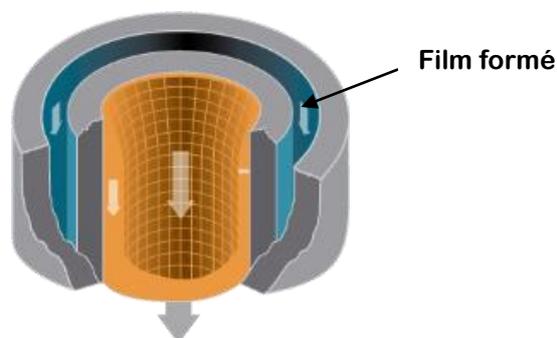


Figure 16 : Schématisation d'un réacteur à film tombant : la lampe est insérée dans la cavité orange et le film tombe le long de la paroi bleue fléchée

Photoreacteurs avec source lumineuse externe : Réacteur tubulaire à éclairage coaxial

Ce réacteur est très utilisé et se nomme aussi « Rayonet ». Dans ce cas, le milieu réactionnel est contenu dans un tube ou une petite cuve pour des volumes à l'échelle du millilitre qui est éclairé(e) de manière externe. L'irradiation se fait par plusieurs sources réparties uniformément autour de l'échantillon et un système de réflecteurs est mis en place afin de focaliser le plus grand pourcentage du flux lumineux émis sur le milieu réactionnel.²⁷



Figure 17 : Représentation d'un réacteur de type "Rayonet"

3. Choix du solvant de réaction

En photochimie, le choix du solvant de réaction peut être crucial car ce dernier pourrait éventuellement prendre part à la réaction et ainsi créer une réaction parasite en sein du milieu réactionnel. Il est ainsi important de prendre en compte leurs propriétés optiques.²⁸ En plus de devoir solubiliser parfaitement le substrat de départ, il faut également vérifier que le solvant n'absorbe pas à la longueur d'onde d'irradiation, afin de minimiser le phénomène d'atténuation. En effet, une trop forte absorption de la part du solvant empêcherait le flux de photons d'atteindre le substrat de manière optimale. De plus, la nature du solvant a une forte influence sur la durée de vie de l'espèce excitée.²⁹ Dans certain cas, le solvant peut agir comme un photosensibilisateur.³⁰ L'acétonitrile est communément utilisé en photochimie, permettant de solubiliser une large gamme de composés, il est facile à séparer des produits formés et il n'absorbe pas au-dessus de 200 nm.

4. Limitations de la photochimie

Il existe certaines limitations à l'utilisation de cette technique, se portant davantage sur des challenges rencontrés au niveau de la productivité et de la montée en échelle de la réaction jusqu'à une échelle industrielle :

- Le mélange doit être assez efficace pour que la totalité du milieu réactionnel soit uniformément irradié ;

- Les transferts thermiques peuvent ne pas être efficaces, des systèmes de refroidissement doivent donc être mis en place ;
- Le flux de photons dégagé par la source lumineuse doit être important, de ce fait de nombreuses mesures de sécurité doivent être mise en place quant à l'exposition des techniciens aux longueurs d'onde pouvant être dangereux pour leur santé.

Dans ce contexte, faire appel à la technologie microfluidique peut permettre de contourner bon nombre de ces limitations.

III. La chimie en flux continu

Le terme microfluidique désigne l'étude d'écoulements liquides ou gazeux, mono- ou polyphasiques dans des réseaux de micro-canaux de dimensions réduites, à l'échelle de centaines de micromètres. Ce terme se rapporte également aux techniques permettant de contrôler le système et non pas seulement au réacteur, à savoir par exemple aux pompes ou pousse-seringues ou encore aux connectiques. De nos jours, les systèmes microfluidiques représentent un croisement entre différents domaines comme la chimie, la physique, la biologie ou encore l'ingénierie. Ces dispositifs ont pu s'installer dans ces différents domaines en répondant à certaines problématiques et en offrant des capacités uniques en termes de manipulation des fluides aussi bien à l'échelle microscopique que nanoscopique tout en étant peu onéreux et facile à mettre en place. En chimie organique, les systèmes microfluidiques ont naturellement trouver leur place après que Ley et Baxendale aient démontré la capacité de synthétiser des molécules organiques complexes en utilisant ce procédé³¹ et connaissent particulièrement un grand succès de par leur capacité à pouvoir intensifier facilement un procédé jusqu'à l'échelle industrielle. En effet, les dimensions milli- voire micrométriques permettent d'avoir un meilleur contrôle sur les réactions et d'ajuster finement des paramètres comme la température ou le temps de résidence, ce qui permet parfois une meilleure sélectivité.³² Cependant, toutes les réactions chimiques ne peuvent pas nécessairement avoir une transposition microfluidique. En effet, le gain est parfois moindre dans le cas de cinétiques lentes ou de réactions non dangereuses fonctionnant déjà très bien en verrerie classique.³³ Ces aspects seront développés plus tard dans ce manuscrit.

De plus, l'utilisation de ce type de dispositif a permis d'introduire la notion de « *chimie flash* » par Yoshida.³⁴ Ce dernier a mis en évidence que certaines réactions non réalisables en ballon du fait de la trop grande réactivité des intermédiaires formés pouvaient être réalisés en système microfluidique en ayant un contrôle précis sur le temps de séjour dans le réacteur et sur la

température du milieu. Ce concept a pu être appliqué à la synthèse multi-étapes³⁵ notamment en développant une carbo-lithiation de benzyne *via* un lithien arylique fonctionnalisé, suivi d'un piégeage électrophile en permettant la décomposition de chacune des étapes réactionnelles.³⁶

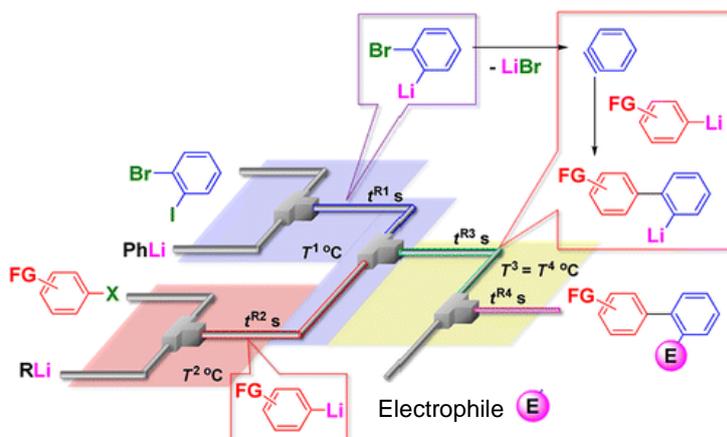


Figure 18 : Exemple d'application de chimie flash développée par Yoshida

1. Principes physiques associés à la microfluidique

Au sein d'un dispositif microfluidique, il est important de noter que contrairement aux réactions réalisées en verrerie classique, le temps de réaction diffère du temps de manipulation. En effet, lorsqu'une réaction est réalisée en verrerie pour un temps donné, chaque molécule sera présente au sein du milieu réactionnel et pourra réagir tout le temps de la manipulation. En système microfluidique, puisque les réactifs sont introduits de manière continue dans le système, chaque molécule aura un temps de séjour (t_s) au sein du réacteur qui correspondra à son temps de réaction réel. En revanche, pour déterminer le temps de manipulation (t_m) total, il faudra alors déterminer le temps nécessaire pour réaliser la réaction sur l'entièreté du volume réactionnel et prendre en compte le débit de la réaction.

Ainsi on note :

$$t_s = \frac{V_{\text{réacteur}}}{Q} \text{ et } t_m = \frac{V_{\text{solution}}}{Q}$$

Équation 4 : Définition des temps de réaction et de manipulation en microfluidique

Avec :

t_s : temps de séjour de séjour des molécules au sein du réacteur (min)

$V_{\text{réacteur}}$: volume interne du réacteur microfluidique (mL)

Q : au débit (mL.min⁻¹)

t_m : temps de manipulation total (min)

V_{solution} : volume total de milieu réactionnel à injecter au sein du microréacteur (mL).

Les paramètres réglables par l'opérateur sont : la température, la pression, le débit et le volume du réacteur (qui fixent le temps de résidence). Ainsi, le temps de résidence peut être réduit en diminuant la taille du diamètre interne des canaux ou leurs longueurs. De plus, en augmentant le débit, le temps de résidence peut aussi être diminué. L'autre grandeur qui caractérise le microréacteur est la dimension du canal qui détermine le rapport surface sur volume du réacteur :

$$\text{Rapport } \frac{\text{volume}}{\text{surface}} \approx \frac{(\text{dimension du canal})^2}{(\text{dimension du canal})^3} \approx \frac{1}{\text{dimension du canal}}$$

La dimension du canal règle également le temps de diffusion (t_D) qui fournit une estimation du temps de mélange :

$$\text{Temps de diffusion} \approx \frac{(\text{dimension du canal})^2}{\text{Coefficient de diffusion}}$$

On voit donc que la dimension gouverne les propriétés des réacteurs en flux. Deux types de réacteurs en flux ont émergés ces dix dernières années définis par la taille de la dimension interne de leurs canaux et l'application visée : les mini ou mésoréacteurs (500 μm jusqu'à plusieurs mm) et les microréacteurs (10-500 μm). Les différences entre ces deux systèmes sont récapitulées dans le tableau ci-dessous.³⁷

Tableau 1 : Mini- versus micro et nanoréacteur en flux

	Avantages	Inconvénients
Réacteurs minifluidiques (500 μm jusqu'à plusieurs mm)	Flux important (> 1 ml.min ⁻¹). Chute de pression faible (1-10 bars). Pas d'obstruction des canaux. Obtention d'un gramme à plusieurs kilogrammes : transfert industriel.	Proches de la chimie en ballon. Surface d'échange de chaleur, transfert de chaleur bon à faiblement accru.
Réacteurs microfluidiques (10-500 μm)	Transfert de chaleur important idéal pour optimiser des conditions réactionnelles. Mélange efficace : possibilité d'utiliser des espèces instables.	Flux réduit (100 μL .min ⁻¹). Chute de pression élevée (10-100 bars). Obstruction des canaux.

Avec un dispositif microfluidique, nous passons donc d'une échelle initialement macroscopique à une échelle microscopique. À l'échelle du micron, les lois de la physique classique sont bouleversées. En effet, le fluide en mouvement à ces dimensions adopte un comportement complètement différent de celui d'un fluide à l'échelle macroscopique. Aux petites dimensions, certains phénomènes physiques macroscopiques deviennent alors négligeables alors que certains phénomènes physiques microscopiques deviennent très importants. C'est le cas par exemple de la gravité qui devient négligeable au sein de ce type de systèmes et des phénomènes de capillarité et de diffusion qui deviennent prépondérants. Le fluide est alors soumis aux lois d'un écoulement et peut être étudié par le biais de l'équation de Navier-Stokes appliquée au cas d'un liquide incompressible avec un écoulement à petit nombre de Reynolds de la forme :

$$\rho \frac{\partial \vec{v}}{\partial t} = -\rho \vec{v} \nabla \vec{v} - \vec{\nabla} p + \eta \Delta \vec{v}$$

Équation 5 : Équation de Navier-Stokes dans le cas d'un fluide incompressible

En sachant que $\rho \vec{v} \nabla \vec{v}$ se réfère au terme convectif et que $\eta \Delta \vec{v}$ se réfère au terme visqueux du fluide :

\vec{v} : vitesse du fluide ($m.s^{-1}$)

p : pression du système (Pa)

η : viscosité dynamique du fluide ($Pa.s$)

ρ : masse volumique du fluide ($kg.m^{-3}$)

Dans ce cas, l'écoulement est laminaire et est essentiellement gouverné par la viscosité. En microfluidique où le régime est établi, les termes d'inertie peuvent être négligés. Ainsi, cette équation se simplifie largement pour les systèmes microfluidiques :

$$\Delta p = \eta \Delta \vec{v}$$

Équation 6 : Équation de Navier-Stokes en système microfluidique

Plusieurs grandeurs physiques sans dimensions peuvent permettre d'évaluer un écoulement au sein d'un système microfluidique.

- i. Le nombre de Reynolds (Re)

L'écoulement d'un fluide dans un conduit est classiquement caractérisé par le nombre de Reynolds (Re) qui compare les effets inertiels et visqueux. Cette grandeur permet de caractériser la nature de l'écoulement : laminaire, transitoire ou turbulent.

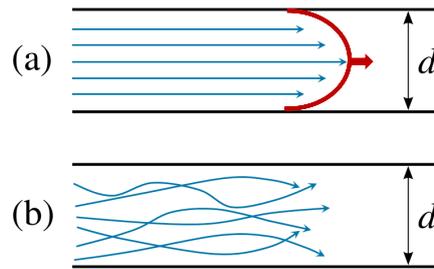


Figure 19 : Schématisation d'un flux laminaire (a) et d'un flux turbulent (b)

Cette grandeur représente le rapport entre les forces d'inertie et les forces visqueuses présentes au sein d'un fluide en mouvement. Si la valeur de Re est inférieure à 2000, l'écoulement est alors dit laminaire, c'est-à-dire que le fluide évolue de manière stratifiée. Si ce nombre est par ailleurs supérieur à 2300, l'écoulement est dit turbulent, ce qui signifie que le fluide s'écoule de manière dispersée.

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

Équation 7 : Définition du nombre de Reynolds

Avec :

ρ : masse volumique du fluide ($kg.m^{-3}$)

v : vitesse caractéristique de l'écoulement ($m.s^{-1}$)

d : diamètre du canal (m)

η : viscosité dynamique du fluide ($Pa.s$)

En microfluidique, la plupart des écoulements sont laminaires avec un nombre de Reynolds généralement compris entre 0,001 et 0,5 et par conséquent le profil de vitesse est parabolique (de type « Poiseuille »). Cette distribution de vitesse implique que le liquide se propage plus rapidement au centre du canal et que la vitesse moyenne diminue rapidement avec le diamètre du canal. Par conséquent, l'écoulement d'un liquide de faible viscosité dans un microcanal est aussi difficile que celle d'un liquide très visqueux dans un canal de grande taille. Au sein de ce type de système, cela signifie que les forces d'inertie sont alors dominées par les forces visqueuses.

ii. Le nombre de Péclet

La nature laminaire des écoulements peut avoir des implications importantes pour le mélange au sein des systèmes microfluidiques. En effet, il n'y a pas de convection radiale pour disperser les fluides sur la largeur du canal, le mélange des espèces en présence s'effectue par diffusion, la réaction ayant lieu à l'interface des deux courants, dans un cône diffusif de largeur croissante.

Ainsi, une grandeur portant le nom de nombre de Péclet (Pe) a été créée afin d'évaluer la nature du transport de matière au sein du réacteur pour ainsi évaluer le mélange au sein du milieu réactionnel. Cela s'exprime en particulier par le rapport entre le temps de diffusion et le temps de convection.

$$Pe = \frac{\text{Temps de diffusion}}{\text{Temps de convection}} = \frac{t_D}{t_C}$$

Équation 8 : Définition du nombre de Péclet

Où :

$$t_D = \frac{d_D^2}{2D} \text{ et } t_C = \frac{d_C}{v}$$

Équation 9 : Définition des temps de convection et de diffusion

Et où D est déterminé comme étant le coefficient de diffusion.

Si $Pe > 1$, cela signifie que l'écoulement est convectif et que la matière est principalement transportée par l'écoulement, par contre si $Pe < 1$, cela signifie que le phénomène de diffusion domine, ce qui permet le mélange entre les deux fluides. La miniaturisation des canaux permet d'obtenir des temps de diffusion très courts ayant pour conséquence un mélange rapide et efficace à l'échelle moléculaire.

2. Avantages et limitations de la miniaturisation des réacteurs

i. Les avantages

La microfluidique présente un développement très important depuis une vingtaine d'années grâce aux avantages qu'elle peut présenter en comparaison aux techniques à l'échelle macroscopique et qui sont déjà bien connus.³⁸ En effet, l'intérêt des microréacteurs est principalement lié à leur taille caractéristique de l'ordre de la centaine de micromètres qui leur confèrent un rapport surface sur volume considérable de deux ordres de grandeur supérieurs par rapport aux réacteurs conventionnels. Leurs petites dimensions favorisent grandement l'homogénéisation du milieu réactionnel par diffusion moléculaire ce qui autorise un mélange homogène très rapide, typiquement inférieur à quelques millisecondes.

Le transfert thermique est également accru. Les dimensions réduites de ces réacteurs impliquent un transfert de chaleur et une diffusion massique extrêmement rapide au sein du système conduisant à un équilibre presque instantané de la température. Un passage de 20 °C à 300 °C

pour un liquide dans un capillaire de diamètre interne de 200 μm peut s'achever en 0,5 secondes (débit volumique de 30 $\mu\text{L}/\text{min}$) ce qui est très court par rapport au même phénomène dans les systèmes de synthèse classique.³⁹ De plus, l'évacuation de la chaleur à travers les parois du microsystème est plus efficace et le mélange plus rapide que dans un réacteur usuel. Cette propriété rend les systèmes microfluidiques particulièrement adaptés à l'étude et la mise en œuvre de réactions fortement exothermiques. Par opposition avec les réacteurs classiques cette technologie permet d'éviter les points chauds ainsi qu'une distribution de température étroite conduisant à une amélioration de la sélectivité.

En résumé, les microréacteurs en flux présentent de nombreux avantages, tels que :

- ✓ Un meilleur contrôle du transfert de chaleur
- ✓ Un meilleur contrôle des conditions opératoires permettant l'utilisation de substances très toxiques et/ou réactives
- ✓ Des temps de mélange diminués qui permettent de mieux contrôler la sélectivité
- ✓ La capacité de conduire des réactions en série, automatisées et couplées avec différentes technologies d'activation.

Les microréacteurs permettent donc de travailler dans des conditions de sécurité quasi maximales. En outre, ils permettent de tester facilement et rapidement un grand nombre de configurations de réactions en variant les paramètres tels que la quantité de réactifs par une simple modification du débit, de la température de consigne, ou encore du type de catalyseur. Il est aussi possible d'utiliser des conditions opératoires impossibles à mettre en place en verrerie classique. De plus, l'utilisation de microréacteurs notamment pour des réactions très rapides peut permettre de déterminer d'une part, la cinétique intrinsèque de la réaction sans les limitations de transfert de masse et de chaleur et d'autre part d'obtenir des informations précieuses afin de concevoir des méthodologies sélectives avec d'excellents rendements.

Une autre caractérisation des réacteurs en flux continu est la facilité de réaliser les réactions à grande échelle sans besoin de ré-optimiser les conditions. Les méthodes utilisées pour réaliser le transfert d'échelle sont :

- L'augmentation du temps de collecte
- L'augmentation du volume du réacteur en augmentant les débits afin de conserver le temps de résidence identique
- L'utilisation de plusieurs réacteurs en parallèle

En effet, les paramètres réactionnels tels que, la température, la concentration, la composition du milieu réactionnel pour un procédé à petite échelle peuvent être directement transférés à une plus grande échelle sans la nécessité d'une modification substantielle des conditions. Cette approche est particulièrement innovante car elle conserve les conditions de mélange et de transfert de chaleur optimisées sur un réacteur tout en permettant la montée en débit. À titre d'exemple, une réaction de couplage de Sonogashira⁴⁰ permettant l'obtention d'un inhibiteur de métalloprotéase a été étudiée à l'aide d'un microsystème en flux continu. Une optimisation rapide des conditions réactionnelles a été effectuée permettant l'obtention de 10 g de produit et une montée en échelle sur 100 g a ensuite été réalisée avec succès sans ré-optimisation.

ii. Limitations rencontrées en microfluidique

Bien que la miniaturisation de procédés paraisse être la solution idéale pour optimiser de manières efficaces les procédés, la miniaturisation n'est pas forcément efficace ou réalisable pour toutes les réactions. Cela concerne tout particulièrement les réactions possédant une cinétique extrêmement lente ou les réactions entraînant un bouchage du canal microfluidique.

- *Réactions à cinétique lente*

Lorsque l'on réalise des réactions avec des cinétiques de réaction très rapide, l'intérêt de miniaturiser le procédé est grand puisque la réaction sera largement optimisée comparée à sa réalisation au sein d'un réacteur d'échelle macroscopique. En revanche, lorsque la cinétique de réaction est très lente, cet intérêt peut être beaucoup moins évident puisque la différence entre les deux procédés sera moindre. De ce fait, toutes les réactions ne peuvent pas forcément être optimisées en utilisant un dispositif microfluidique. L'intérêt de réaliser une réaction ayant une cinétique extrêmement lente en système microfluidique reposera donc plutôt sur la sécurité du processus, en particulier si la réaction met en jeu des espèces toxiques ou si la réaction se trouve être hautement exothermique.

- *Bouchage du système*

Même si la microfluidique possède un grand potentiel pour la réalisation de réactions multiphasiques (en particulier pour les réactions biphasiques liquide-gaz), certaines réactions peuvent mener à la formation de produits ou sous-produits de réaction sous forme solide. La précipitation d'un composé au sein d'un microréacteur pose généralement d'énormes problèmes puisque cela cause en particulier le bouchage du canal microfluidique. De plus, certaines réactions de greffage sur les parois du microréacteur peuvent avoir également lieu et peuvent également entraîner le bouchage du canal microfluidique. Dans ces cas-là, soit la

modification de la taille du canal microfluidique ou de la matière règle ce type de problème, soit une variation de température et de pression permet la dissolution du précipité au sein du milieu réactionnel, sinon, la réaction ne sera pas réalisable en système à l'échelle microscopique.

3. Composition d'un système microfluidique

Un dispositif microfluidique ne se compose pas uniquement du réacteur. En effet, puisqu'il faut injecter le milieu réactionnel au sein du réacteur, de manière continue ou non, un dispositif spécifique doit être mis en place. Chaque composé constituant le dispositif microfluidique a un rôle bien précis comme : injecter le milieu réactionnel dans le réacteur, améliorer le mélange, veiller à l'étanchéité du système et régler la pression à l'intérieur du réacteur. Pour cela, différents réacteurs mais également des systèmes d'injections et des pièces telles que des mélangeurs, des connectiques ou encore des « *back-pressure* » ont pu être conçu pour veiller à ce que la réaction en système microfluidique soit parfaitement optimisée.

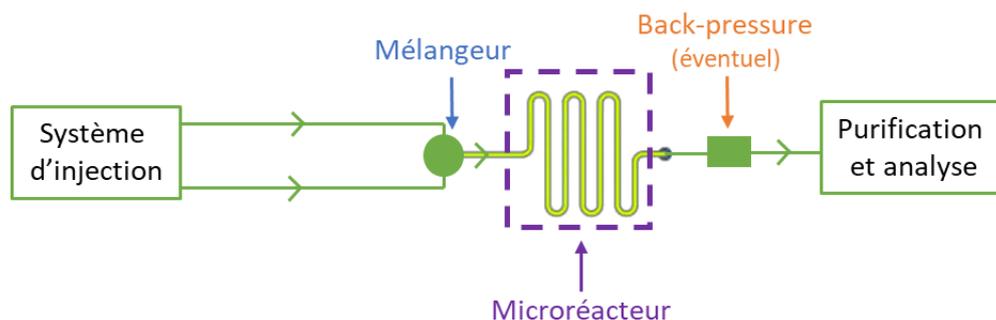


Figure 20 : Schéma d'un dispositif microfluidique

i. Systèmes d'injection

Lorsque l'on travaille en flux continu, le milieu réactionnel doit continuellement être injecté au sein du microréacteur. Pour cela, il existe deux types de dispositifs : des dispositifs mécaniques et non-mécaniques.

Parmi les dispositifs de type mécaniques, on peut retrouver les pousset-seringues, les pompes péristaltiques et les pompes HPLC.

a. Dispositifs mécaniques

Parmi les dispositifs mécaniques les plus utilisés, il est possible de trouver les pousset-seringues, les pompes péristaltiques et les pompes HPLC.

- Pousset-seringues

Dans le cas des pompes seringue, le milieu réactionnel est stocké dans une seringue inerte (inox ou plastique) qui est adaptée sur un pousse seringue qui permet l'introduction contrôlée du milieu réactionnel au sein du réacteur en utilisant un système de vis sans fin.



Figure 21 : Principe de fonctionnement d'un pousse-seringue

- *Pompes péristaltiques*

Concernant les pompes péristaltiques, ces dernières utilisent un système comportant un tube flexible qui accueillera le milieu réactionnel et qui sera vidé sous l'action d'un rotor compressant le tube.

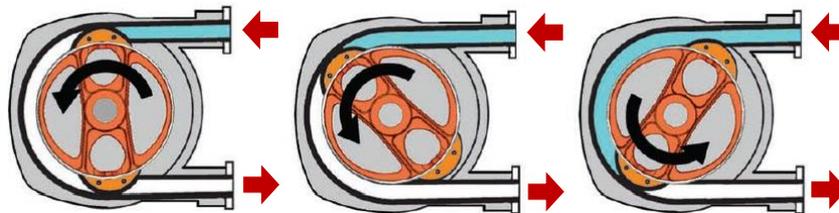


Figure 22 : Fonctionnement d'une pompe péristaltique

- *Pompes HPLC*

Enfin, les pompes HPLC sont basées sur le principe d'un piston qui va forcer le liquide à entrer dans le réacteur microfluidique à un débit contrôlé.

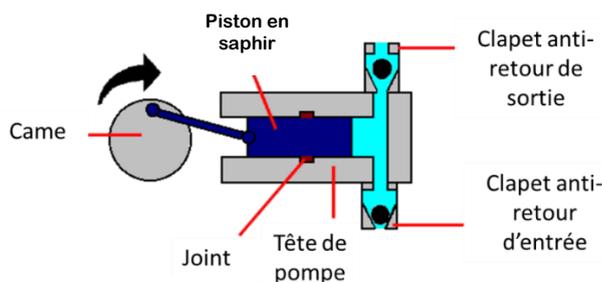


Figure 23 : Principe de fonctionnement d'une pompe HPLC

En microfluidique, les poussois-seringues et les pompes HPLC restent les plus utilisées dans deux cas différents. En effet, le pousse-seringue est d'une grande précision et permet de générer un débit de fluide stable. Il est généralement utilisé pour des débits assez faibles (jusqu'à 12 mL/min environ) et à des pressions faibles. La pompe HPLC est, quant à elle, privilégiée pour des débits et des pressions plus élevées. De plus, des différences entre le débit affiché et délivré peuvent apparaître rapidement et entraîne régulièrement une maintenance de l'appareil.

b. Dispositifs non-mécaniques

Les dispositifs non-mécaniques sont des dispositifs utilisant l'électricité à la place d'une force mécanique pour introduire le milieu réactionnel. De telles pompes possèdent des électrodes qui permettront ainsi de générer un champ électrique et d'accélérer les molécules chargées avec formation d'un flux. C'est le cas par exemple des pompes électro-hydrodynamiques. Dans ce cas précis, le champ électrique peut malgré tout perturber la réaction. De plus, les applications se font pour le moment qu'à faible débit.⁴¹

ii. Les mélangeurs

Pour effectuer une réaction au sein d'un système microfluidique il existe deux méthodes : soit les réactifs sont mélangés au préalable puis introduits au sein du microréacteur, c'est ce que l'on peut qualifier de « réaction *one-pot* », soit les réactifs sont mélangés en continu au sein du microréacteur, c'est ce que l'on appelle communément une addition séquentielle. L'avantage d'une addition séquentielle est que si la réaction est exothermique ou qu'un des réactifs est sensible à l'air ou à la température, ce dernier réagira directement au sein du microréacteur. En effet, les transferts de masse et de chaleur étant beaucoup mieux contrôlés au sein d'un microréacteur de par leurs faibles dimensions, la manipulation est alors moins dangereuse pour l'opérateur.

Le but de l'utilisation d'un mélangeur adapté aux systèmes microfluidiques est d'améliorer et donc d'accélérer le mélange des différents milieux réactionnels, le mélange impactant les

rendements de réaction obtenus. En effet, comme exposé précédemment, le nombre de Reynolds étant très petit, le régime est laminaire et le mélange des réactifs se fait par diffusion. Le but d'un mélangeur est de créer en un point du système microfluidique un régime turbulent tout en conservant un régime laminaire sur tout le reste du dispositif microfluidique. Cela permet de miniaturiser encore davantage le dispositif puisque plus un canal est petit, plus son nombre de Reynolds est faible.

Le mélange au sein de ces dispositifs peut être qualifié d'actif, lorsqu'une énergie externe est appliquée au système afin de perturber les espèces en solution et d'améliorer le mélange. Le mélange peut également être qualifié de « passif » lorsque la surface et le temps de contact des molécules sont améliorés par la géométrie même du dispositif en question. Dans notre cas, nous nous intéresserons particulièrement au mélangeur de type passif, cependant, les mélangeurs actifs les plus utilisés seront tout de même présentés ici.

a. Les systèmes passifs

Les systèmes passifs sont définis comme n'ayant pas besoin de source énergétique extérieure pour fonctionner correctement. Ce type de dispositif engendre un mélange du milieu réactionnel en fonction de sa géométrie. Cette classification inclue donc que des mélangeurs qui fonctionnent soit par gravité, soit par tension de surface. Cette catégorie de systèmes est généralement plus utilisée que les mélangeurs actifs car ils sont dits plus fiables puisque la nature du fluide n'est pas modifiée et qu'il n'est pas nécessaire d'utiliser une source d'énergie externe. Les méthodes de mélange passif les plus utilisées sont décrites ci-dessous :

- La multi-lamination

Beaucoup de dispositifs passifs reposent sur des techniques de multi-lamination permettant l'augmentation de la surface de contact où le phénomène de diffusion peut avoir lieu. Pour cette procédure, le fluide de départ est divisé en plusieurs segments au sein d'une même chaîne ce qui crée des couches alternatives de différents fluides, et ainsi augmente la surface de contact et donc la diffusion entre les différents fluides.

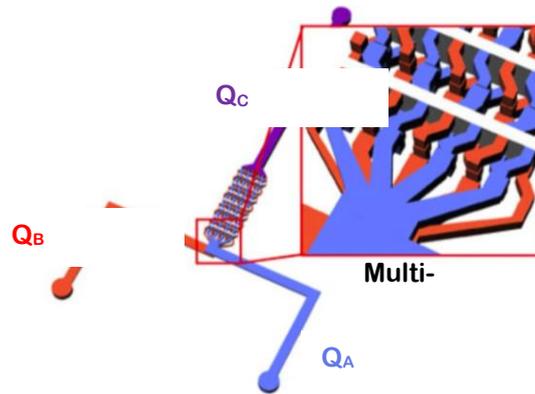


Figure 24 : Schéma de fonctionnement d'un mélangeur à multi-lamination

- Les jonctions Y, T et W

L'utilisation de mélangeurs en Y, T ou W permet de combiner deux flux ou plus séparés qui ont besoin d'être mélangés ensemble. De nombreuses jonctions de ce type doivent fonctionner avec des débits d'injection relativement élevés pour augmenter le nombre de Reynolds au niveau de la jonction et ainsi créer un mélange efficace.

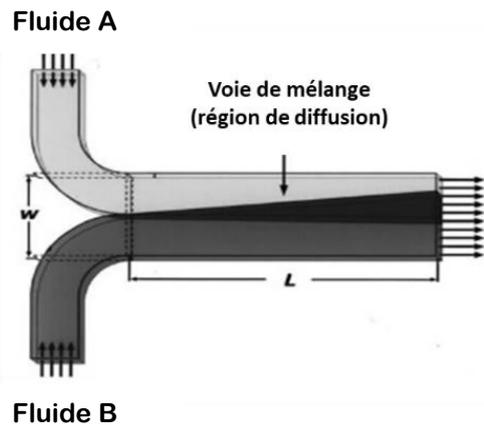


Figure 25 : Schématisation d'une jonction en T

- Méthodes de dissociation puis réassociation

Ce type de mélangeur est basé sur la multi-lamination. Deux fluides sont initialement combinés avec une diffusion horizontale puis sont dissociés puis de nouveau réassociés de manière à former des strates au sein de l'écoulement.

b. Les systèmes actifs

Les systèmes actifs sont définis comme étant des méthodes où l'on force le fluide à agir d'une certaine manière et qui n'est pas réalisable par l'utilisation de systèmes passifs.⁴² En voici quelques exemples :

- *Les mélangeurs basés sur le barreau aimanté*

Les barreaux aimantés sont largement utilisés en chimie organique classique afin d'homogénéiser une solution. Basé sur ce principe, un mélangeur adapté aux systèmes microfluidiques a pu être imaginé.⁴³ Le système utilise un petit barreau aimanté mis en mouvement par un champ magnétique pour produire un tourbillonnement au sein du flux, ce qui permet un mélange efficace autour du barreau aimanté.

- *Les mélangeurs à champ de pression*

Une autre méthode repose sur la création d'irrégularités au sein du flux laminaire en utilisant un champ de pression.⁴⁴ Cela peut se faire par exemple par l'introduction de micro-pompes au sein du réacteur qui pourrait alternativement pousser ou arrêter le flux.

- *Mélangeur électrocinétique*

Dans le cas d'un mélange électrocinétique, le mélange du fluide est activé par une fluctuation d'un champ électrique. Les instabilités électrocinétiques induites par la fluctuation du champ électrique induisent des compressions et étirements des milieux réactionnels à leur interface. Cependant, pour utiliser ce type de mélangeur, il est nécessaire que les différents fluides en présence possèdent des conductivités électriques différentes.⁴⁵

- *Mélangeur à ultrasons*

La propagation d'un ultrason au sein du milieu réactionnel provoque le mélange du fluide. Pour cela, un transducteur piézoélectrique en céramique doit être intégré au sein du réacteur microfluidique. L'onde acoustique alors générée cause un mélange au sein du fluide perpendiculairement à la direction de flux.⁴⁶⁻⁴⁷

iii. Les réacteurs microfluidiques

Les réacteurs microfluidiques peuvent être fabriqués « maison » à l'aide notamment de capillaires tubulaires ou peuvent être de type plaque (microsystème sur puce) fabriqués selon différentes techniques comme le gaufrage à chaud, la gravure à sec, la lithographie, le moulage par injection, etc.⁴⁸ Cela permet d'avoir une grande précision sur les dimensions du réacteur ce qui permet de réduire les incertitudes sur le calcul du volume interne et donc sur le temps de séjour des molécules au sein du microréacteur. Ce type de réacteur peut être constitué d'une multitude de matériau, comme du verre, des polymères ou encore des céramiques. Dans le cas de photoréacteurs fluidiques, certains types de matériau seront privilégiés afin de favoriser la

bonne pénétration du flux de photons au sein du réacteur, ceci sera traité plus tard dans ce manuscrit.

iv. Régulateur de débit massique et contre-pression

D'autres modules peuvent être ajoutés au système microfluidique dans le cas d'une réaction en milieu biphasique ou lorsque la réaction engagée induit une formation assez importante de gaz au sein du réacteur.

Le régulateur de débit massique permet de contrôler le débit du gaz entrant lors d'une réaction biphasique ou lorsque des gaz sont dissouts dans la phase liquide. Cet appareil possède un port entrant et sortant ainsi qu'un capteur et une soupape de contrôle. Il est généralement contrôlé *via* un ordinateur. Ainsi, pour un gaz et une gamme de débits donnés, une consigne est envoyée par l'intermédiaire de l'ordinateur et un signal électrique est envoyé au niveau du capteur de débit massique. Le flux est ensuite sondé et l'ouverture de la soupape de contrôle est ajustée



afin d'obtenir la valeur de débit souhaitée.

La contre-pression est une valve permettant, comme son nom l'indique, d'imposer une résistance c'est à dire une force opposée au fluide contenu dans le microréacteur par une perte de charge induite *via* une modification du diamètre du tube sur une courte section. La contre-pression peut aller de quelques unités de psi à des centaines de psi en fonction de ce qui est souhaité. Dans le cas d'un mélange biphasique cela permet d'augmenter la surface d'échange entre la phase gazeuse et la phase liquide mais cela permet également d'avoir des surfaces d'échange uniformes entre les deux phases sur l'ensemble du microréacteur. Lorsqu'une quantité importante de gaz est formée au cours d'une réaction chimique, la contre pression permet de contrôler parfaitement le débit du liquide ce qui induit la reproductibilité entre les différentes expériences.



Figure 27 : Illustration d'une contre-pression

Il est nécessaire d'être vigilant à la nature des solvants utilisés. Des solvants organiques ou des milieux trop basiques ou acides peuvent les endommager et, dans le cas du régulateur de débit massique, cela peut induire une erreur sur la mesure et ainsi fausser les expériences.

IV. Photochimie en système microfluidique

L'utilisation de la lumière dans le but de promouvoir des réactions a été développée très tôt. Cependant, la photochimie en réacteur conventionnel a souvent été sous exploitée car jugée trop difficile à mettre en œuvre. Il est intéressant de noter que les photochimistes ont adopté la technologie fluidique relativement précocement, reconnaissant les avantages des microsystèmes notamment en termes de pénétration de la lumière, d'amélioration de la sécurité, des sélectivités et de la reproductibilité des procédés ainsi qu'une montée en échelle facilitée en association avec des sources lumineuses modernes et puissantes.⁴⁹⁻⁵³

1. Irradiation uniforme du milieu réactionnel

Les réactions photochimiques reposent directement sur l'absorption de photons, il est donc nécessaire d'avoir une distribution d'énergie homogène au sein du photoréacteur afin d'obtenir la meilleure sélectivité et les plus hauts rendements de réaction tout en ayant une réaction reproductible d'un essai à l'autre. Au sein des réacteurs photochimiques, il existe un gradient d'absorption de photons. Ainsi, la conversion et le rendement dépendent fortement de la distribution d'énergie au sein du réacteur et par conséquent du transport des photons. Afin de maximiser l'efficacité d'un réacteur photochimique, il est donc important que la distribution du rayonnement soit aussi homogène que possible. Cependant, en appliquant la loi de Bouguer-Lambert-Beer, il peut être remarqué que la distribution de la lumière au sein d'un réacteur ne peut être uniforme à cause des phénomènes d'absorption.

$$A = \log T = \log \frac{I_0}{I} = \epsilon \cdot l \cdot c$$

Équation 10 : Relation de Bouguer-Lambert-Beer

Avec :

A : absorbance de la solution
T : transmittance de la solution

ϵ : coefficient d'extinction molaire (mol.L.cm^{-1})
 c : concentration de la solution (mol)
 l : trajet optique (cm)

L'absorbance est directement liée au coefficient d'extinction molaire, à la concentration de la solution ainsi qu'au trajet optique. L'intensité lumineuse décroît de façon exponentielle en fonction de la distance parcourue et de la concentration des molécules absorbantes. Ceci induit une hétérogénéité de la distribution de la lumière au sein des réacteurs photochimiques. Si une réaction impliquant des molécules qui absorbent fortement a lieu en ballon, la transmittance diminuera très fortement en raison du trajet optique, il sera donc nécessaire de diluer très fortement le milieu réactionnel. En revanche, dans un microréacteur, il sera possible de travailler avec des solutions beaucoup plus concentrées pour une même transmittance puisque le trajet optique est moindre. Par exemple, dans le cas d'une solution de photocatalyseur $\text{Ru}(\text{bpy})_3\text{Cl}_2$ à 2 mM ($\epsilon = 13\,000 \text{ cm}^{-1}.\text{M}^{-1}$), les molécules au centre du réacteur absorbent à peine 10% de la lumière émise avec une distance de 0,5 mm entre la paroi du réacteur et le centre.⁵⁰

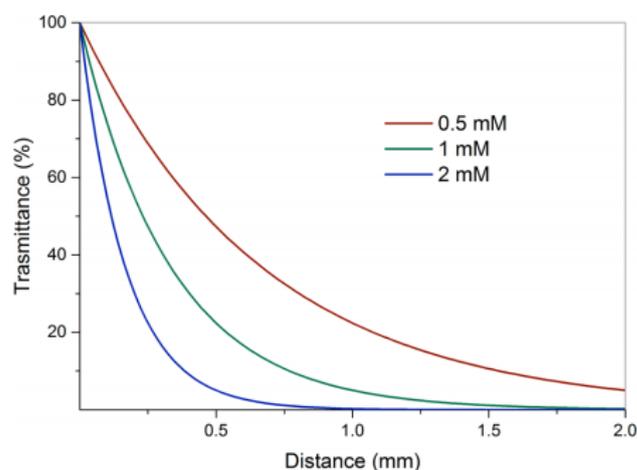


Figure 28 : Illustration de la transmittance au sein d'un réacteur en fonction de la distance entre la paroi et le centre du réacteur avec une réaction photocatalysée au $\text{Ru}(\text{bpy})_3\text{Cl}_2$ à différentes concentrations

2. Différence de flux de photon reçu entre un réacteur classique et un système microfluidique

Un dispositif photochimique est caractérisé par la puissance reçue au sein du réacteur (watt) et le rapport entre puissance reçue et volume interne (W.m^{-3}). Plus le volume du réacteur sera faible et plus la puissance disponible par unité de volume sera importante. La productivité d'un réacteur photochimique va dépendre uniquement de la puissance lumineuse reçue en son sein quel que soit son volume et son mode de fonctionnement. Ainsi pour augmenter la productivité

du photoréacteur il est nécessaire d'augmenter la puissance de la source lumineuse et non son volume ou augmenter la surface irradiée. En 2015, l'équipe de Loubière⁵⁴ a mesuré le flux de photons que la solution recevait au sein d'un réacteur microfluidique et au sein d'un réacteur classique de type ballon en utilisant une même source lumineuse. Alors que le réacteur type ballon a reçu un flux de photon de $7,40 \cdot 10^{-6} \text{ ein.s}^{-1}$, le réacteur microfluidique a, quant à lui, reçu un flux de photon égal à $4,07 \cdot 10^{-6} \text{ ein.s}^{-1}$. En tirant des conclusions hâtives, on pourrait conclure que le flux de photons reçu par le microréacteur est beaucoup plus petit que celui reçu par le ballon, cependant, il est nécessaire de diviser ce chiffre par le volume interne de chacun des réacteurs. Ainsi, le réacteur microfluidique qui possède un volume interne beaucoup plus faible comparé à un ballon reçoit un flux de photons beaucoup plus important ($5,02 \text{ ein.s}^{-1} \cdot \text{m}^{-3}$) comparé à un réacteur classique ($0,033 \text{ ein.s}^{-1} \cdot \text{m}^{-3}$). Étant donné que la solution en microréacteur reçoit 150 fois plus de photons que lorsque la réaction est menée en verrerie classique, le flux de photon perçu influence grandement la cinétique de réaction, ce qui explique en partie pourquoi une réaction photochimique est beaucoup plus rapide lorsqu'elle est menée en microréacteur plutôt qu'en ballon. Le rendement quantique beaucoup plus élevé, est dû à une distribution plus homogène du rayonnement ainsi qu'à un transfert de masse et de chaleur beaucoup plus rapide grâce à un rapport surface sur volume plus important.⁵⁵

3. Efficacité photonique

Avec la miniaturisation des procédés et en particulier avec la miniaturisation des sources lumineuses adaptées aux systèmes microfluidiques, l'efficacité photonique peut être améliorée, ce qui améliorera directement la réaction photochimique. L'efficacité photonique se définit comme étant le ratio entre la vitesse de réaction et le flux de photons (Q) :

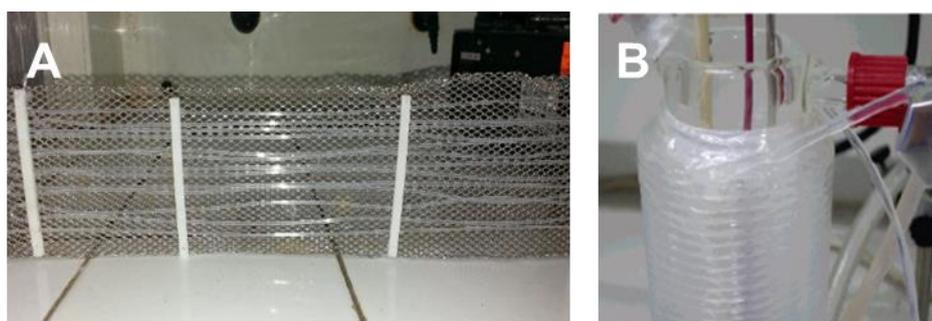
$$\xi = \frac{\text{vitesse de réaction}}{Q}$$

Équation 11 : Définition de l'efficacité photonique

Une étude menée par l'équipe de Noël en 2015⁵⁶ reporte que cette efficacité photonique peut être améliorée en utilisant des dispositifs lumineux miniaturisés comme par exemple des LEDs mais également des réfracteurs. Cette équipe a notamment réussi à obtenir une efficacité photonique de 0,66 avec un microréacteur éclairé par des LEDs alors que cette dernière est généralement comprise entre 0,0086 et 0,0042 en verrerie classique.⁵⁷

4. Photoréacteurs fluidiques

Plusieurs types de réacteurs microstructurés ont été développés pour effectuer des réactions photochimiques.⁵⁸ Un certain nombre de polymères peuvent être utilisés pour fabriquer un photomicroréacteur puisque ces matériaux permettent une excellente transmission de la lumière dans l'UV (250-400 nm) et/ou le visible (400-700 nm) en plus d'être peu coûteux. C'est le cas en particulier du polyméthacrylate de méthyle (PMMA), du polydiméthylsiloxane (PDMS), du perfluoroalkoxyalcane (PFA), du polytétrafluoroéthylène (PTFE) ou encore de l'éthylène propylène fluoré (FEP). Cependant, les réacteurs à base de PMMA ou PDMS ne sont pas résistants aux solvants organiques et ne peuvent donc être utilisés uniquement pour des réactions en milieu aqueux. En revanche, les polymères fluorés type PTFE, PFA et FEP, présentent une bonne résistance chimique et thermique. Le PFA permet une transmission de 91 à 96 % de la lumière visible et de 77 à 91% pour l'UV. Le FEP a des propriétés similaires voir supérieures pour l'UV. Des photo microréacteurs peuvent être « fait-maison » en montant des capillaires tubulaires qui sont disponibles dans une grande variété de longueur et de diamètre interne (250 μm - 1 mm) directement sur un grillage ce qui a l'avantage d'être une solution plutôt économique pour réaliser des réactions en flux continu. Ils peuvent aussi être simplement enroulés autour de la source lumineuse (dispositif Booker-Milburn ou tour de capillaire) afin de maximiser le flux de photon, ces microréacteurs sont donc actuellement communément utilisés (Figure 29). De plus, il est désormais possible de concevoir et d'imprimer directement *via* une imprimante 3D des réacteurs en particulier en FEP avec des dimensions et des volumes assez précis et de la forme souhaitée.



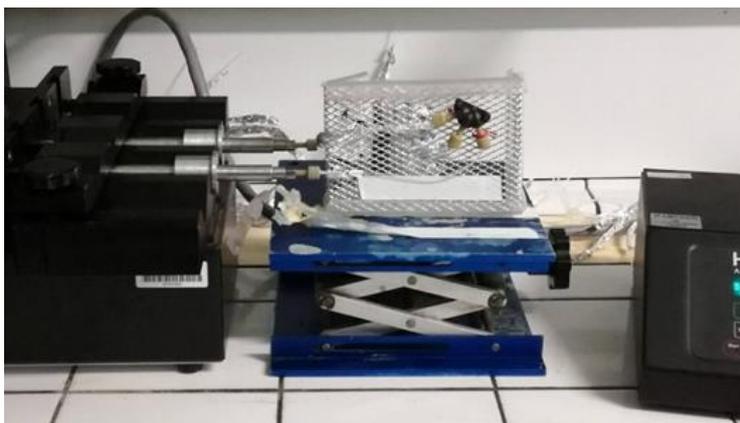


Figure 29 : Exemple de réacteurs photochimiques microstructurés

a) Microréacteur pour la photochimie en FEP. b) Photoréacteur capillaire en FEP (type Booker-Milburn ou capillary tower) avec une irradiation radiale interne. c) Exemple de montage "fait-maison" à l'aide d'un pousse-seringue, de tube en FEP monté sur une grille, d'un mélangeur en W et de connectiques adaptées

Certains types de verre peuvent également être utilisés pour la fabrication de ce type de réacteur, cependant, il faut prendre en compte leur longueurs d'onde d'utilisation puisqu'ils sont transparents pour des longueurs d'onde du visible, mais pas toujours lorsque la longueur d'onde se situe dans les régions UV. Même s'il est difficile à fabriquer, l'avantage majeur à utiliser un réacteur de type plaque en verre est que ce dernier se voit être très résistant aux solvants et est également le plus inerte vis-à-vis du milieu réactionnel. Parmi les verres les plus utilisés il est possible de citer le quartz, qui est le verre permettant d'utiliser les plus courtes longueurs d'onde et pourra être utilisé pour $\lambda > 170$ nm, le pyrex, quant à lui, pourra être utilisé si $\lambda > 275$ nm. D'autres types de verre comme le Corex ($\lambda > 260$ nm) ou le Vycor ($\lambda > 220$ nm) peuvent également être cités.

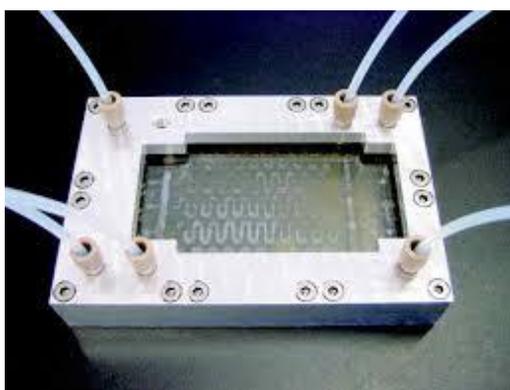


Figure 30 : Exemple d'un réacteur de fabrication industrielle microgravé avec échangeur thermique : le Mikroglas

Certains industriels, comme Corning, une entreprise spécialisée dans la fabrication du verre, ont choisi de fabriquer leur propre verre et ainsi de l'adapter à la fabrication de réacteur, ou le

mélange se fait notamment grâce à un module breveté en forme de cœur. En revanche, ce mélange a été prouvé comme efficace au-delà seulement d'un certain débit (3 mL/min).⁵⁹ Une gamme entière de réacteurs dédiée aux réactions photochimiques réalisées en système microfluidique permet la montée en échelle simplifiée puisque la capacité de production de chacun est différente tout en gardant des points communs entre les réacteurs pour faciliter l'optimisation et la montée en échelle.

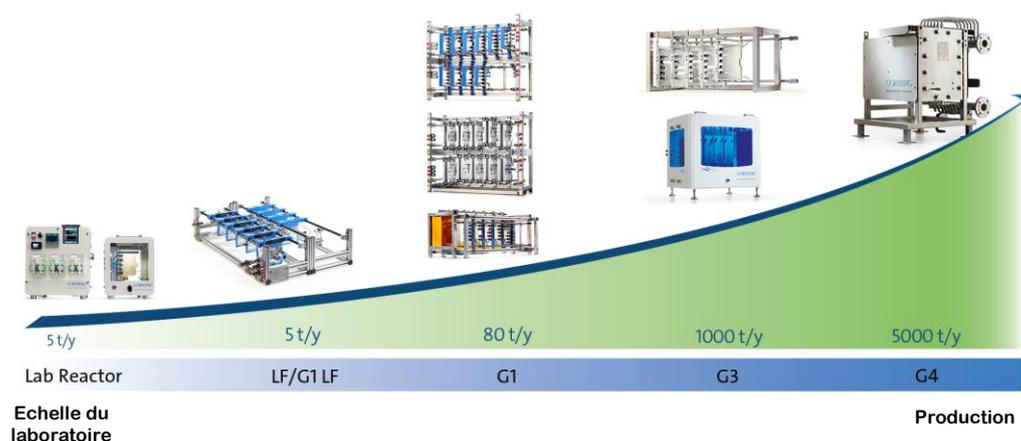


Figure 31 : Gamme de photoréacteurs microfluidiques Corning facilitant la montée en échelle

5. Exemple de réaction photochimique en flux continu avec un intermédiaire réactif

Des exemples de photogénération d'espèces transitoires en système microfluidique peuvent être trouvés dans la littérature. La génération et l'utilisation de composés diazo non stabilisés à titre d'exemple sera traité dans cette partie. En effet, malgré leur grande utilité en synthèse organique,⁶⁰ les composés diazo sont bien souvent écartés des voies de synthèse en raison de leur grande instabilité.⁶¹

En 2015, Ley *et al.* ont décrit la génération *in situ* des composés diazo par oxydation en flux de la 4-bromophenyl hydrazone à l'aide d'une cartouche activée de MnO₂.⁶² Après sa formation, le composé diazo peut réagir facilement dans le milieu en étant transféré au sein d'un deuxième réacteur en présence d'un acide boronique.

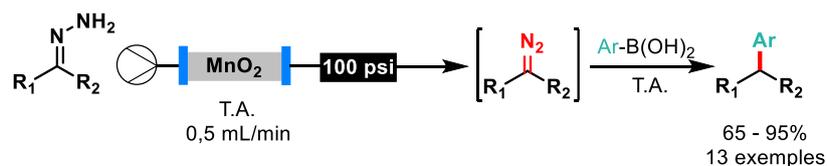


Figure 32 : Couplage sélectif sp^2 - sp^3 sans utilisation de métaux

Plus tard, une stratégie de génération du composé diazo par l'intermédiaire d'un photoprécurseur de type oxadiazoline a pu être développé par la même équipe.⁶³ La réaction peut être suivie par infra-rouge car le composé diazo et l'acétate de méthyle possèdent des pics d'absorbance caractéristiques (respectivement 2040 cm^{-1} et 1746 cm^{-1}).

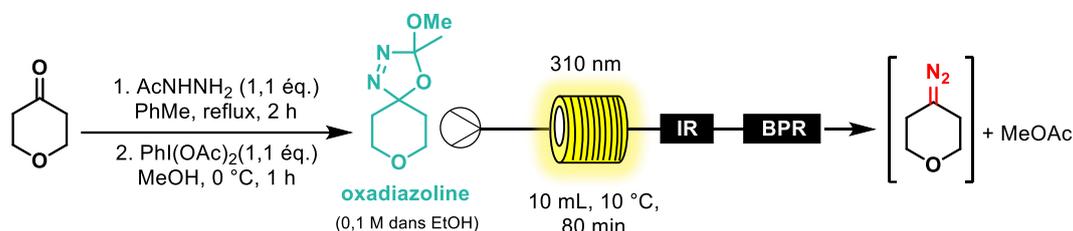


Figure 33 : Photogénération d'un composé diazo à partir d'oxadiazoline stable

L'utilisation de ce type de précurseur a permis une série de couplage sp^2 - sp^3 en présence d'une variété d'acides boroniques⁶³ mais a également permis d'effectuer des additions sur des aldéhydes dans des conditions douces avec un temps de réaction de 80 min.⁶⁴

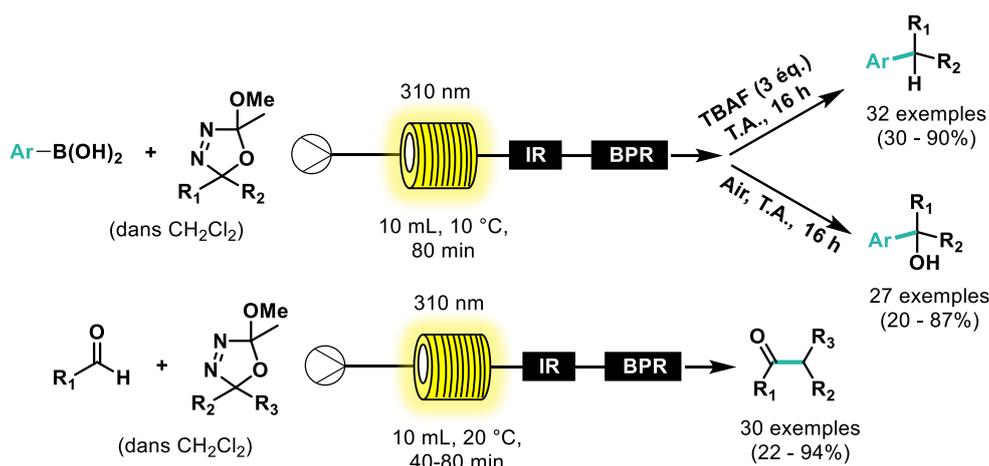


Figure 34 : Photogénération et réaction en système fluidique de composés diazo avec des aldéhydes ou des acides boroniques

6. Projet de recherche

Ce manuscrit de thèse se décomposera en plusieurs parties bien distinctes présentant les différents thèmes abordés au cours de ces trois dernières années. L'objectif premier de ce projet est de développer de nouvelles réactions impliquant des intermédiaires transitoires photogénérés. Lorsque l'on effectue des réactions sous l'action de la lumière, il est nécessaire de connaître parfaitement le système utilisé (lampe, microréacteur). À cette occasion, des protocoles d'actinométrie permettant la quantification du flux de photon délivré à différents dispositifs photofluidiques à une longueur d'onde donnée ont pu être explorés. Une nouvelle

méthode d'oxydation aérobie de sels de trifluoroborates permettant la formation d'aldéhydes a ensuite été développée. L'étude de la photogénération d'aryne *via* différentes méthodes spectroscopiques ainsi que son piégeage en dispositif fluidique ont ensuite été effectuée. Finalement, des travaux concernant le développement de nouveaux photoprécurseur d'arynes seront décrits.

CHAPITRE II

Développement d'une méthode générale d'actinométrie chimique

De nombreux procédés en chimie organique font appel de nos jours à une activation photochimique, que la réaction étudiée soit photocatalysée ou non. Dans ce cas, le flux lumineux permettant d'observer une réactivité au sein du milieu agit de la même façon qu'un réactif. De ce fait, il est important de développer des méthodes faciles et rapides permettant de quantifier expérimentalement le nombre de photons nécessaire au milieu réactionnel pour conduire la réaction de manière efficace.

Pour répondre à ces problématiques, des méthodes de quantification du flux de photons *in-situ* ou *ex-situ* à différentes longueurs d'onde ont pu être proposées par différentes équipes au cours du siècle dernier. Cependant, la multiplication de procédés photochimiques développés en système microfluidique nécessitent une attention particulière liée à la faible dimension des canaux et à la nécessité d'utiliser des solutions de mesures plus concentrées qu'en verrerie classique.

Dans ce cadre et dans la lignée de ce qui a pu être décrit précédemment dans la littérature, ce chapitre traitera du développement de l'utilisation d'une molécule photochrome permettant la mesure du flux de photon de manière rapide et facile à plusieurs longueurs d'onde dans les domaines de l'UV et du visible en système microstructuré. Une première étude traitera de la détermination du rendement quantique de l'azobenzène dans le domaine du visible alors que la deuxième étude sera centrée sur la caractérisation d'un réacteur microfluidique commercial intégrant des LEDs de différentes longueurs d'onde.

I. Introduction

Depuis quelques années, la combinaison de la photochimie et de la chimie microfluidique a su faire ses preuves en termes d'amélioration et d'intensification des procédés photochimiques. En effet, cette symbiose permet un meilleur contrôle des procédés, une meilleure sélectivité, une meilleure reproductivité des résultats et une meilleure productivité qui sont directement liés à un trajet optique optimal et à un parfait contrôle sur le temps de séjour de chacune des molécules au sein des réacteurs. De plus, la réalisation de ce type de réaction en système

microfluidique connaît un succès grandissant auprès des industriels pour faciliter la montée en échelle qui représente toujours un challenge important. Puisque les réactions photochimiques sont des procédés induit par le rayonnement lumineux, à une longueur d'onde précise, il est important de quantifier la valeur du flux de photons pour une photoréaction donnée car il régit la photocinétique de la transformation. Des mesures d'actinométrie permettent la quantification du flux de photons, soit de manière *ex-situ via* un radiomètre ce qui permet de déterminer le flux de photons émit par la source lumineuse, soit de manière *in-situ via* des photochromes ce qui permet de déterminer le flux de photons reçu par le milieu réactionnel.

Le photochromisme se définit comme étant une transformation réversible induite par la lumière entre deux espèces chimiques possédant différents spectres d'absorption et différentes propriétés physico-chimiques comme des spectres de fluorescence différents ou encore des indices de réfractions, des potentiels d'oxydo-réduction et une géométrie dans l'espace différents.⁶⁵ Les molécules photochromes utilisées dans des protocoles d'actinométrie sont alors nommées actinomètres. Un certain nombre de molécules ont été développées par différents laboratoires au cours de ces dernières années mais elles ne sont pas toujours adaptées à des mesures en systèmes microfluidiques. De plus, les gammes de longueurs d'onde d'utilisation de ces molécules sont souvent limitées.⁶⁶

Les travaux présentés ici visent à développer un protocole général d'actinométrie chimique afin de caractériser différents microréacteurs à différentes longueurs d'ondes. Ce projet vise à répondre à une problématique industrielle importante dont le but est de trouver un actinomètre qui soit commercialement disponible, peu onéreux, facilement manipulable, non ou assez peu toxique et qui puisse s'utiliser facilement sur une large gamme de longueurs d'onde afin de pouvoir caractériser et effectuer une maintenance de leurs équipements à tout moment.

1. Radiométrie

La radiométrie se caractérise par l'utilisation d'un instrument de mesure physique (comme une photodiode, un photomultiplicateur ou d'un bolomètre) qui permet la mesure du flux de photons émis par une source lumineuse soit intégralement, soit par unité de temps. De nos jours, l'actinométrie physique est largement utilisée pour sa facilité de mise en place mais cette technique possède de nombreux désavantages comme le coût d'un radiomètre par exemple.

- *Effet du phénomène de réfraction si le flux de photons émis par la source lumineuse*

Le plus grand désavantage à l'utilisation de cette technique est que c'est une méthode de détermination *ex-situ*, c'est-à-dire que l'utilisation d'un radiomètre ne permet que la

détermination du flux de photon émis par la source lumineuse ($Q_{\text{émis}}$) et non la quantité de photons absorbés par le milieu réactionnel ($Q_{\text{reçu}}$). En effet, lorsqu'un flux de photon est émis par une source lumineuse, une partie de celui-ci est perdue avant d'atteindre le milieu réactionnel à cause des phénomènes de réflexion et de réfraction. Cela signifie que seule une partie du flux de photons émis est transmis au milieu réactionnel et donc que $Q_{\text{émis}}$ et $Q_{\text{reçu}}$ sont différents. Ces deux grandeurs sont notamment reliées par une relation faisant intervenir la transmittance du réacteur mais cela nécessite de connaître au préalable les propriétés de transmittance du réacteur utilisé. Ces phénomènes ont lieu aussi bien en réacteur type ballon ou en réacteur fluidique puisque la transmittance dépend du matériau de construction du réacteur. En effet, chaque matériau possédant un indice de réfraction n différents qui est dépendant de la longueur d'onde d'irradiation. Par exemple, si le réacteur est en verre, le flux lumineux traverse deux milieux différents possédant des indices de réfraction n distincts (air-verre et verre-air) que la réaction soit réalisée en ballon ou en microréacteur. Dans ce cas, selon la loi de conservation de l'énergie, la transmittance T_r correspond au ratio de la lumière délivrée au système sur la lumière reçue par le système, qui n'est pas totale.

$$Q_{\text{émis}} = \frac{Q_{\text{reçu}}}{T_r} \quad \text{avec} \quad T_r = 1 - R_f$$

Équation 12 : Relation entre le flux de photons émis par la lampe et reçu par la solution

En supposant que le flux lumineux soit orthogonal à la surface du réacteur et que $i = r = 0$ et par application directe de la loi de Fresnel, la réflectance de la lumière R_f est déterminée par l'équation ci-dessous :

$$R_f = \left[\frac{n_1 \cos i - n_2 \cos r}{n_1 \cos i + n_2 \cos r} \right]^2 = \left[\frac{n_1 - n_2}{n_1 + n_2} \right]^2$$

Équation 13 : Définition de la réflectance

Avec :

i : angle d'incidence
 r : angle de réfraction
 n_1 et n_2 : indice de réfraction des milieux 1 et 2
 R_f : Réflectance

2. Généralités sur l'actinométrie chimique

Contrairement à la radiométrie, l'actinométrie chimique est une méthode *in-situ* et permet donc d'obtenir exactement le flux de photons reçu par le milieu réactionnel. L'utilisation de cette méthode, bien que plus précise et plus directe, reste encore limitée notamment à cause du coût

des actinomètres. De plus, la faible disponibilité de ce type de molécules sur le marché ainsi que les difficultés à mettre en place certains protocoles restent un frein à des applications au-delà de l'échelle du laboratoire.

Les actinomètres chimiques sont des molécules photosensibles exprimant une transformation réversible (isomérisation, décomposition, réduction) sous l'action de la lumière à une longueur d'onde spécifique. Cette transformation doit être proportionnelle au flux de photons reçu pour que la molécule soit considérée comme étant un actinomètre chimique.

En 2004, l'IUPAC (International Union of Pure and Applied Chemistry) a publié une liste⁶⁷ de critères auxquels doit répondre une molécule photochrome pour être un bon actinomètre :

- L'actinomètre doit être bien caractérisé et son rendement quantique φ à la longueur d'onde de travail doit être déterminé. Cette grandeur est très importante pour caractériser un actinomètre chimique puisqu'elle correspond au nombre de molécules transformées (isomérisées, décomposées, réduites, ...) sur le flux de photon reçu. Le rendement quantique dépend en particulier de la longueur d'onde puisqu'un actinomètre n'absorbe pas la même quantité de photons selon la longueur d'onde utilisée ;
- La réaction photochimique mise en jeu doit être aussi simple que possible et son suivi doit être facile *via* différentes méthodes spectroscopiques ;
- L'actinomètre doit être commercialement disponible et doit être facilement manipulable.

D'autres critères sont également importants lors de la réalisation d'un protocole d'actinométrie chimique pour minimiser les erreurs de mesures. Il est notamment important de veiller à la température de travail car une variation de la température au cours de la mesure peut entraîner l'obtention de données erronées. En effet, la température peut impacter la cinétique de la réaction inverse, la solubilité de la molécule dans le solvant, ou encore la densité de la solution, tous ces paramètres devant être stables au cours de la phototransformation.⁶⁷ Ces problèmes peuvent facilement être évités soit en thermorégulant le système, soit en travaillant sur une gamme de température décrite pour l'actinomètre utilisé. Un autre paramètre important qui doit être contrôlé est l'absorbance de la solution. En effet, pour obtenir des données correctes et reproductibles, il est recommandé de travailler dans des conditions d'absorption totale à la longueur d'onde d'irradiation (absorbance proche de 1) afin que tous les photons incidents soient absorbés pendant la réaction cependant, les conditions d'absorption totales sont difficiles à obtenir avec des systèmes microfluidiques. Si l'absorbance de la solution est trop basse ou au-

delà de 1, la cinétique de la réaction sera affectée et les données obtenues ne seront pas correctes.

II. Actinométrie chimique

1. Différentes familles d'actinomètres chimiques pour des longueurs d'onde dans le visible

Le choix de l'actinomètre est fonction de la longueur d'onde d'irradiation souhaitée. De nombreux actinomètres ont été développés dans le domaine de l'UV, cependant seuls quelques actinomètres chimiques ont pu être développés pour des longueurs d'onde dans le visible au cours des soixante-dix dernières années, chacun possédant des avantages et des inconvénients. En se plaçant dans un système microstructuré, certains actinomètres ne peuvent pas être utilisés de manière satisfaisante à cause des caractéristiques physique du système. Les actinomètres chimiques développés se classent en deux catégories bien distinctes : les actinomètres irréversibles qui sont totalement dégradés après une mesure et les actinomètres réversibles avec lesquels il est possible de faire plusieurs cycles de mesure.

i. Les actinomètres irréversibles

- L'oxalate d'uranyle

L'oxalate d'uranyle est une molécule photosensible qui se décompose en CO, CO₂, H₂O et en ions oxalate pour une longueur d'onde comprise entre 208 nm and 426 nm.⁶⁸⁻⁶⁹ Cette réaction peut être suivies par titration au permanganate de potassium des ions oxalate en solution. Cette réaction a, au cours des années, été remplacée par d'autres actinomètres avec le développement en particulier d'une méthode d'actinométrie beaucoup plus sensible faisant intervenir le ferrioxalate de potassium.

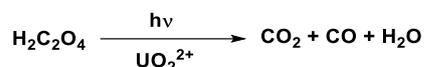


Figure 35 : Décomposition de l'oxalate d'uranyle entre 208 et 426 nm

- Le ferrioxalate de potassium

Cet actinomètre développé par Hatchard-Parker est utilisé sous irradiation UV mais également pour des longueurs d'onde du visible allant jusqu'à 500 nm.⁷⁰ Sous irradiation, les ions ferrioxalate se décomposent en ions ferreux libres en solution. La concentration d'ions ferreux formés peut alors être quantifiée à l'aide d'une réaction de complexation faisant intervenir la phénanthroline, le complexe (tris-phénanthroline de fer) formé pouvant être détecté à l'aide

d'un spectrophotomètre ($\lambda_{\max} = 510 \text{ nm}$). Ce photochrome est toujours utilisé de nos jours, car il se trouve être 1000 fois plus sensible que l'oxalate d'uranyle et il est utilisable sur une large gamme de longueurs d'onde. Cette molécule sert généralement de référence pour la détermination des rendements quantiques des nouveaux actinomètres. Toutefois, il existe des désavantages à l'utilisation de ce protocole, en particulier en microréacteur. Tout d'abord, il possède une solubilité assez faible dans l'eau ce qui ne permet pas de travailler avec des solutions concentrées. Il y a aussi formation de gaz lors de sa décomposition ce qui entraîne la formation de bulles de dioxyde de carbone au sein du microréacteur ce qui peut fausser les mesures en induisant une erreur par rapport au temps de séjour des molécules au sein du microréacteur. Cependant, le problème majeur de l'utilisation de cet actinomètre en réacteur microfluidique repose sur la précipitation des ions ferreux lorsque ces derniers sont présents en solution à trop forte concentration. Cela rend particulièrement difficile la mesure et, dans les cas les plus graves, peut entraîner le bouchage du microcanal. De plus, travailler sous lumière rouge avec cet actinomètre est indispensable du fait de sa grande sensibilité.

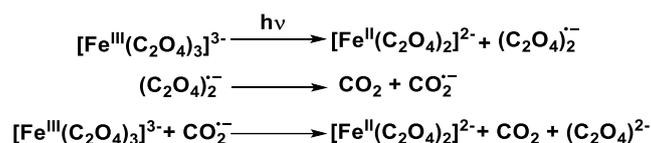


Figure 36 : Décomposition des ions ferrioxalate sous irradiation UV et visible jusque 500 nm

- *Sel de Reinecke*

L'irradiation d'une solution aqueuse de sel de Reinecke pour une longueur d'onde comprise entre 316 et 730 nm mène à la photo-substitution d'un des groupements SCN par une molécule d'eau.⁷¹ Les ions thiocyanate peuvent alors être quantifiés par complexation avec du nitrate ferrique correspondant à la formation d'un complexe de couleur rouge sang qui peut être détecté à l'aide d'un spectrophotomètre ($\lambda_{\max} = 450 \text{ nm}$). Le rendement quantique de cette molécule à une longueur d'onde donnée montre une forte dépendance au pH de la solution, ainsi, avant de mettre en place ce protocole, il est nécessaire de tamponner la solution pour que le pH soit compris entre 5,3 et 5,5. La nécessité de manipuler sous une lumière rouge, de contrôler la température et d'utiliser de l'acide perchlorique toxique pour le dosage limitent son utilisation.⁷² L'équipe de Loubière a cependant récemment démontré que l'acide perchlorique peut être remplacé par de l'acide nitrique beaucoup moins toxique.⁷³ De plus, si le solvant utilisé n'est pas totalement anhydre, le sel de Reinecke se décompose avec la formation de cyanure

d'hydrogène de couleur bleue en solution (après 2 semaines à température ambiante et plus rapidement au-dessus de 65 °C).

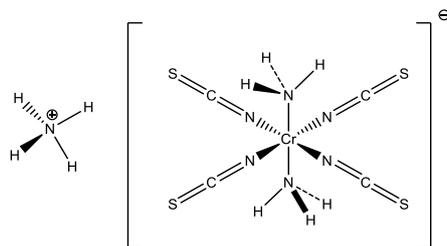


Figure 37 : Structure du sel Reinecke

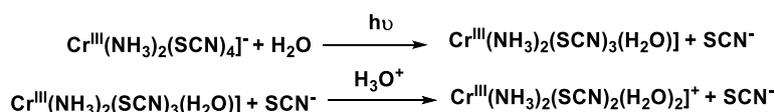


Figure 38 : Photolyse du sel de Reinecke sous irradiation et hydrolyse

ii. Les actinomètres réversibles

Les actinomètres réversibles sont également des molécules photochromes. Le photochromisme est un phénomène décrivant un changement de couleur réversible sous l'action de la lumière qui a fait son apparition dans la littérature dès la fin du XIX^{ème} siècle. En effet, en 1899, Marckwald observe que lorsqu'il expose à la lumière le chlorhydrate anhydre de benzo[c]-1,8-naphthyridine et la 2,3,4,4-tétrachlorol(4*H*)-naphthalenone, ces derniers se colorent puis perdent leur coloration lorsqu'ils sont placés dans le noir.⁷⁴ Le terme photochromisme est ensuite proposé à partir de 1950 par Hirshberg.⁷⁵

De nos jours, le photochromisme est alors décrit plus généralement par l'IUPAC⁷⁶ comme une transformation réversible d'une espèce chimique, induite dans une seule ou dans les deux directions par l'absorption d'une radiation électromagnétique entre deux formes, A et B, qui possèdent des spectres d'absorption différents.

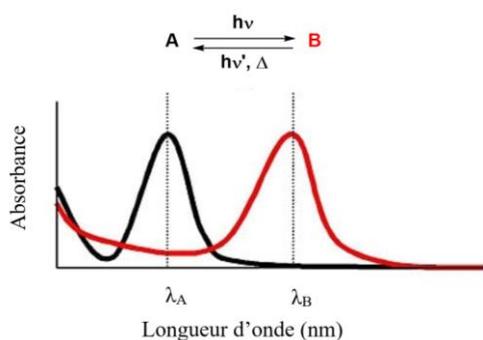


Figure 39 : Différence de spectres UV-visible théorique entre deux formes d'une molécule photochrome

Les molécules photochromes peuvent être classées en deux catégories :

- Les photochromes de type P correspondent aux molécules qui possèdent deux formes qui sont thermiquement stables et qui commutent d'une forme à l'autre de manière photoinduite ;
- Les photochromes de type T correspondent aux molécules qui ne possèdent qu'une seule forme stable thermiquement parmi les deux formes existantes. La commutation entre les deux formes se fait dans un sens et de manière photoinduite ou thermique dans l'autre sens.

Les molécules photochromiques organiques commutent d'une forme A vers une forme B par isomérisation trans/cis, par transfert de proton ou par électrocyclisation. Des mesures d'actinométrie peuvent être effectuées avec ce type de molécule tant que la transformation est proportionnelle au flux de photon reçu.

Il existe plusieurs types d'actinomètres réversibles distincts de par la nature de l'irradiation, le type de photoréaction et le type de relaxation. Nous classerons dans ce manuscrit, les principaux actinomètres selon la nature de la photoréaction.

a) Actinomètre basé sur une isomérisation par ouverture ou fermeture de cycle

- *Les fulgides*

L'utilisation de photochromes de type P appartenant à la famille des fulgides, dérivés de l'anhydride-1,3-butadiène-2,3-dioïque, est basée sur une électrocyclisation concertée à six électrons π photoinduite du motif 1,3,5-hexatriène.⁷⁷ Deux réactions compétitives et exclusives sont possibles : une isomérisation *E/Z* et une électrocyclisation concertée détectable à l'aide d'un spectrophotomètre. L'Aberchrome 540 a été le premier actinomètre de la famille des fulgides à être couramment utilisé pour le domaine du visible. Les constantes de vitesse de formation des photoproduits sont du même ordre de grandeur : 100 fs pour l'isomère *E*, et 250 fs pour la forme fermée cependant le rendement quantique de cyclisation a été mesuré plus de dix fois plus élevé que la photoisomérisation.⁷⁸ Pour ce composé, le retour à la forme ouverte se fait par irradiation dans le spectre visible. Même si cette réaction est réversible, la photoisomérisation par fermeture de cycle est en compétition avec la photoisomérisation inverse (de B vers A) induisant une sous-estimation du flux de photon quand cet actinomètre est utilisé de manière répétée (phénomène de *bleaching*).⁷⁹ De plus, ce composé n'est plus commercialement disponible de nos jours.

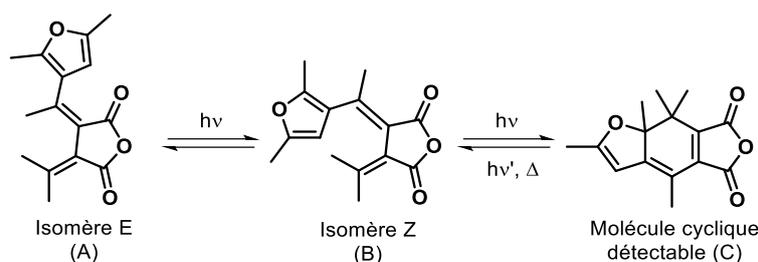


Figure 40 : Photoisomérisation de l'Aberchrome 540 suivie d'une électrocyclisation concertée à six électrons π photoinduite

Récemment l'équipe de Heckel a développé de nouveaux actinomètres du visible dérivés d'indolyfulgides utilisables sur une large gamme de longueurs d'onde (340 – 700 nm) grâce au calcul des rendements quantiques de la molécule dans le toluène.⁸⁰ Les mécanismes mis en jeu sont les mêmes que pour l'Aberchrome 540.

- Les diaryléthènes

Les diaryléthènes, qui dérivent des composés (Z)-stilbène puisqu'ils sont construits autour d'une liaison double C=C substituée par deux groupes aryles en cis, sont des photochromes de type P bien étudiés dans la littérature.⁸¹ Comme pour les fulgides la réaction photochrome des diaryléthènes repose sur une réaction d'électrocyclisation [1,6] du motif 1,3,5-hexatriène formé par l'enchaînement Aryle-Ethylène-Aryle. Ce type de réaction peut être induit thermiquement ou photochimiquement cependant, seul le processus photochimique est efficace dû à une barrière énergétique importante entre le réactif et le produit.⁸² Suivant les règles de Woodward-Hoffmann, la réaction photoinduite d'électrocyclisation suit un mécanisme conrotatoire à partir de la conformation antiparallèle du photochrome. Les diaryléthènes possèdent une grande stabilité thermique sous les deux formes, ainsi qu'une très grande photorésistance. Il y a quelques années, deux diaryléthènes développés par le groupe de Irie le 1,2-bis(2-méthyl-1-benzothiophen-3-yle)perfluorocyclopentène (molécule **1a**) et le 1,2-bis(2,4-diméthyl-5-phényl-3-thiényl)perfluorocyclopentène (molécule **2a**) ont pu être utilisés avec succès comme actinomètre du visible. Afin d'étudier ces molécules, ces dernières sont chacune irradiées à 313 nm afin de former respectivement les molécules **1b** et **2b** par électrocyclisation. La réouverture du cycle sous lumière visible peut alors être étudiée par suivi UV-Visible en solution dans une gamme de longueur d'onde comprise entre 450 et 580 nm (avec $\lambda_{\max} = 515$ nm) pour le premier couple de molécules et entre 480 et 620 nm pour le deuxième couple (avec $\lambda_{\max} = 562$ nm). L'avantage majeur de ces actinomètres est qu'une relation linéaire a été établie par l'équipe de

Irie entre le rendement quantique et la longueur d'onde d'irradiation pour la gamme de longueurs d'onde d'utilisation.⁸³

$$\text{Pour } \mathbf{1b} : \log \varphi_{CO} = -0,796 + \frac{133}{\lambda \text{ (nm)}} \quad (450 \text{ nm} \leq \lambda \leq 580 \text{ nm})$$

Équation 14

$$\text{Pour } \mathbf{2b} : \log \varphi_{CO} = -2,67 + \frac{526}{\lambda \text{ (nm)}} \quad (480 \text{ nm} \leq \lambda \leq 620 \text{ nm})$$

Équation 15

Ces molécules, bien que commercialement disponibles sont très onéreuses ce qui peut limiter leur utilisation à grande échelle (autour de 500 €/mmol). De plus, le protocole pour déterminer la puissance d'une lampe est assez fastidieux et si la solution à l'état photostationnaire est irradiée trop longtemps sous lumière UV, un réarrangement intramoléculaire photo-induit de cinétique assez lente a lieu ce qui fausse la détermination du flux de photons.⁸³⁻⁸⁴

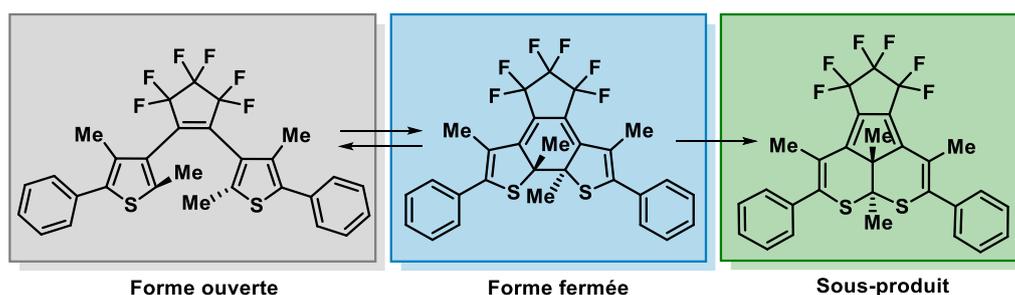


Figure 41 : Exemple de fatigue avec la molécule 2

Il est très facile de travailler dans un système microfluidique avec ce type de molécules sur une grande partie du spectre visible puisque ces dernières sont totalement solubles dans le cyclohexane et possèdent un coefficient d'extinction molaire assez élevé sur cette gamme spectrale.

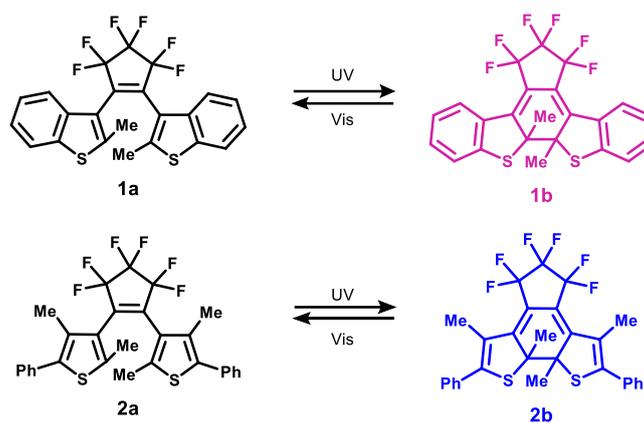


Figure 42 : Isomérisation des diaryléthènes

b) Actinomètre basé sur une isomérisation *E/Z*

- L'isatine *N*²-phénylhydrazone

Suite à l'étude des propriétés photochromes de cette molécule, il a été établi que l'isatine *N*²-phénylhydrazone pouvait être utilisée comme actinomètre.⁸⁵ En effet, l'isomère *E* thermiquement stable peut être synthétisé exclusivement. Sous irradiation à 405 nm, l'isomère *E* est converti jusqu'à 20-30% en isomère *Z* tandis que la photoisomérisation inverse peut-être réalisée photochimiquement en irradiant la solution avec une lumière de plus basse énergie (donc de plus haute longueur d'onde), à savoir 465 nm. L'isomérisation est généralement suivie à l'aide d'un spectrophotomètre. Les inconvénients de cet actinomètre reposent sur le fait que ce dernier possède une faible différence entre les spectres d'absorption des deux isomères due à une faible différence électronique entre les deux isomères et un très faible rendement quantique ce qui permet son utilisation à des coefficients d'extinction molaire très élevé, pour $\lambda_{\text{max}} = 405 \text{ nm}$. Cependant, même si cette molécule n'est pas commercialement disponible, sa synthèse est assez simple à mettre en place et est peu coûteuse.

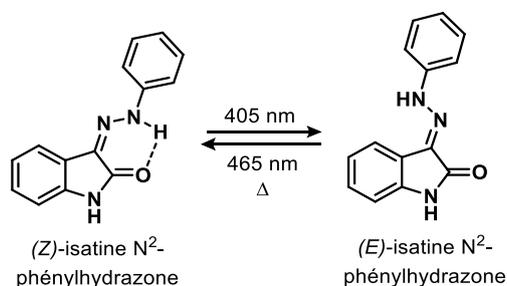


Figure 43 : Isomérisation de la *N*²-phénylhydrazone sous lumière visible

- L'azobenzène

L'azobenzène, qui est un photochrome organique de type T, constitue également un actinomètre de référence dans la gamme 245-440 nm. La structure de l'azobenzène est composée de deux cycles benzéniques reliés par une double liaison N=N. L'isomère *E* qui est plus stable thermodynamiquement que l'isomère *Z* de 50 kJ.mol⁻¹ à température ambiante est la forme prédominante (> 99.9%) dans le noir.⁸⁶ Un apport d'énergie de 200 kJ.mol⁻¹ est nécessaire pour induire l'isomérisation photochimique, de l'ordre de quelques picosecondes, de l'isomère *E* en isomère *Z*. Peu de changements de conjugaison sont observés lors de l'isomérisation. À l'inverse, d'importantes modifications de géométrie ont lieu. Ainsi, la distance entre les deux carbones situés en position para des cycles phényles est de 9 Å pour l'isomère *E* et de 5,5 Å pour l'isomère *Z*. L'isomérisation photochimique peut être suivie *via* la spectroscopie UV-Vis mais également par spectroscopie RMN du proton (300 MHz minimum).⁸⁷ Les avantages principaux de l'utilisation de l'azobenzène en tant qu'actinomètre sont tout d'abord qu'il est commercialement disponible, relativement peu cher et est totalement compatible avec une utilisation en système microfluidique puisque les deux isomères sont solubles dans une assez large gamme de solvant. Ce facteur est important car cela signifie d'une part qu'aucune espèce ne peut boucher le canal microfluidique en cours de réaction. De plus, en actinométrie, les mesures sont à effectuer avec des solutions possédant une absorbance proche de 1 pour des soucis de validité du modèle, ce qui se traduit en microfluidique par une nécessité d'augmenter la concentration des solutions utilisées par rapport à des mesures en verrerie classique selon la loi de Beer-Lambert. L'azobenzène possédant une bonne solubilité et un coefficient d'extinction molaire assez conséquent, ce dernier permet d'effectuer des mesures précises en flux continu. Un autre avantage important est que la réaction de photoisomérisation de l'azobenzène est la réaction photochimique la plus propre connue à ce jour : il n'existe pas de réaction parasite ce qui fait que cet actinomètre peut subir de très nombreux cycles d'isomérisations et de retours sans être dégradé que ce soit sous lumière UV ou visible. La seconde partie de ce chapitre mettra en avant, de façon plus détaillée, l'étude de l'azobenzène.

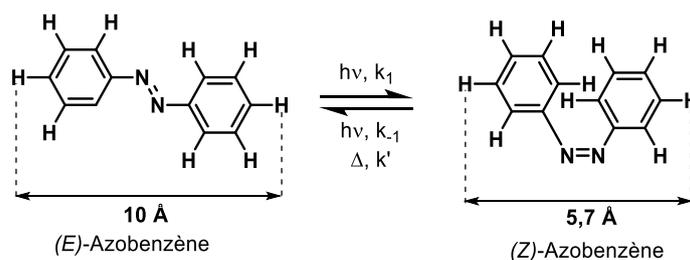


Figure 44 : Isomérisation de l'azobenzène

En résumé, seulement quelques actinomètres peuvent potentiellement être utilisés pour des longueurs d'onde du visible parmi les actinomètres réversibles ou non disponible actuellement. Seuls les actinomètres qui n'entraînent pas un bouchage du système et qui possèdent une haute absorbance peuvent être utilisés en système microfluidique.

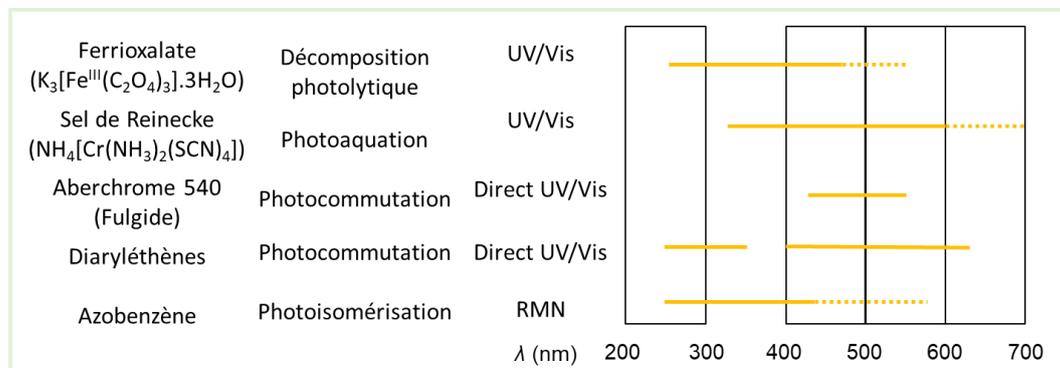


Figure 45 : Liste des différents actinomètres utilisables dans le domaine du visible

2. Cas de l'azobenzène comme actinomètre chimique

Nos études portent plus précisément sur l'azobenzène qui est à la fois un actinomètre dans la région des ultra-violets mais pouvant potentiellement être utilisé dans les régions du visible comme le mentionne Zimmerman.⁸⁸ Jusqu'ici, la cinétique d'isomérisation de l'azobenzène était mesurée en effectuant des analyses spectrophotochimiques UV-visible. Dans le domaine du visible, les deux formes de l'azobenzène absorbent et il est alors difficile de quantifier la proportion d'un isomère par rapport à l'autre dans un mélange par cette méthode dans cette région. Grâce au développement de l'analyse de l'azobenzène par spectroscopie RMN, la quantification peut se faire facilement puisque les deux isomères possèdent des déplacements bien distincts.⁸⁷

Hartley,⁸⁹ en 1937, a pour la première fois mis en évidence l'isomérisation photochimique *cis-trans* de l'azobenzène grâce à une augmentation de la solubilité de l'isomère *Z* (*cis*) dans des solvants polaires comparé à l'isomère *E* (*trans*) et à une différence de leurs moments dipolaires. Cette photoisomérisation peut être effectuée pour des longueurs d'onde allant de 245 à 440 nm et est suivie à l'aide d'un spectrophotomètre, en particulier pour $\lambda = 365$ nm.

Tandis que le passage de la forme *trans* à la forme *cis* doit être photoinduit, le passage de la forme *cis* à la forme *trans* se fait spontanément et de manière thermique de par la stabilité plus importante de l'isomère *trans*.

i. Photoisomérisation de l'azobenzène

a. Spectroscopie

L'isomérisation photochimique est induite par l'excitation d'un électron appartenant soit à une orbitale non liante (n) ou liante (π) occupée vers une orbitale de plus haute énergie non occupée (π^*). Une description des niveaux d'énergie impliqués est décrite dans la figure 46 où :

- $n \rightarrow \pi^*$ indique le passage de la molécule de son état fondamental au premier état singulet ($S_0 \rightarrow S_1$).
- $\pi \rightarrow \pi^*$ au passage d'un électron de l'état fondamental au deuxième état singulet ($S_0 \rightarrow S_2$).

La relaxation peut se produire par différentes voies impliquant plusieurs états intermédiaires et probabilités de transition correspondantes et conduit soit à la relaxation vers l'état initial ou vers l'autre isomère. L'isomérisation peut être induite soit directement, soit photosensibilisée *via* les niveaux triplets intermédiaires. Ronayette a montré que l'isomérisation de l'azobenzène peut être sensibilisée grâce à des transferts d'énergie triplet-triplet.⁹⁰

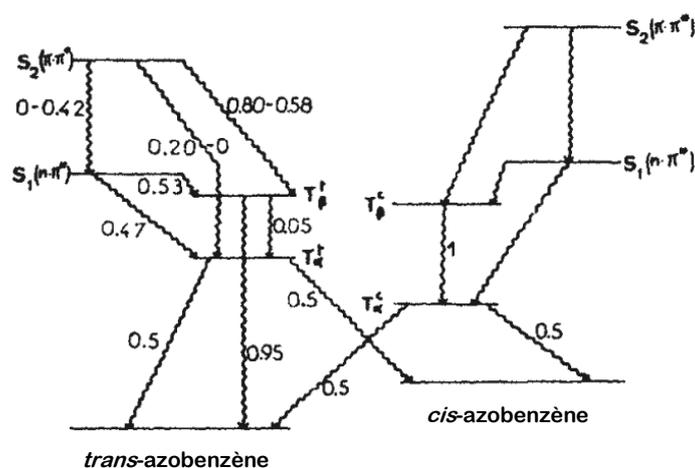


Figure 46 : Diagramme d'énergie de l'azobenzène impliquant les états triplets. Les chiffres indiquent les probabilités correspondant à la transition électronique⁹⁰

À l'aide de données cristallographiques et de données calculées, il a pu être déterminé que l'isomère *E* adoptait plutôt une géométrie plane avec une symétrie C_{2h} .⁹¹ Dans ce cas, la transition $n-\pi^*$ est interdite alors que la transition $\pi-\pi^*$ est permise. L'isomère *Z* adopte une géométrie non-plane avec une symétrie C_2 . Cet isomère n'a plus de caractère $n-\pi^*$ ou $\pi-\pi^*$ aussi bien défini puisque l'angle formé crée une interaction entre les orbitales n et π .

Sur les spectres UV-visible la symétrie autorisée $\pi-\pi^*$ pour l'isomère *E* se caractérise par une bande d'absorption de forte intensité dans la région UV ($\lambda_{\max} \approx 320$ nm) tandis que la géométrie

interdite $n-\pi^*$ est caractérisée par une bande d'absorption de faible intensité dans la région visible ($\lambda_{\max} \approx 420$ nm). Pour l'isomère Z , une bande d'absorption dans la région UV ($\lambda_{\max} \approx 270$ nm) liée à la symétrie $\pi-\pi^*$ est plus faible que pour l'isomère E alors que la bande d'absorption dans le visible lié à la symétrie $n-\pi^*$ ($\lambda_{\max} \approx 450$ nm) est plus importante. L'interconversion $E \leftrightarrow Z$ peut être contrôlée pour chacune des transitions en changeant la puissance lumineuse de la source monochromatique.

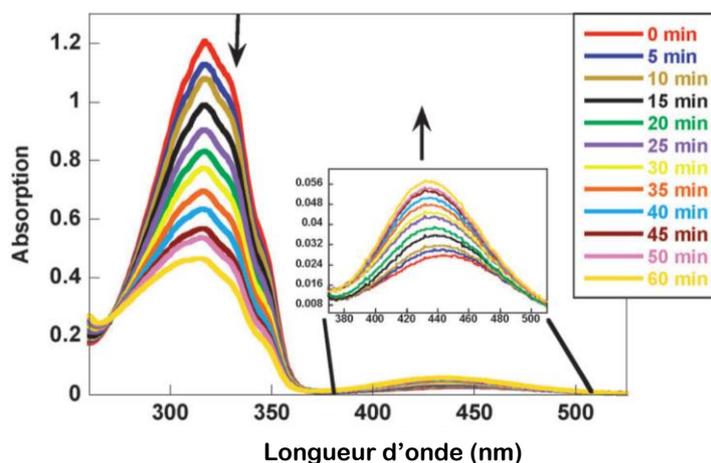


Figure 47 : Évolution du spectre UV-Visible d'une solution irradiée à différents temps et contenant à la fois de l'azobenzène Z et E ^{88, 92}

b. Mécanisme

En termes de mécanisme, on peut noter que la somme des rendements quantiques Φ des conversions $E \rightarrow Z$ et $Z \rightarrow E$ est différente de 1, ce qui suggère l'existence de plusieurs voies d'isomérisation.

Bien que l'isomérisation de l'azobenzène semble être une transformation facile à appréhender, le mécanisme d'isomérisation est sujet à discussion depuis des années. Puisque la vitesse de la photoisomérisation est proche de la picoseconde, il n'a été possible d'étudier cette photo-transformation en temps réel que très récemment à l'aide d'outils spectroscopiques de haute résolution.⁹³⁻⁹⁵ Quatre mécanismes de photoisomérisation ont pu être proposés, chacun basé soit sur une rotation, soit sur une inversion, soit sur une inversion concertée ou soit sur une rotation assistée par une inversion.

En premier lieu, le mécanisme faisant intervenir une rotation engage une rupture de la liaison π de la liaison $N=N$ qui entraîne une rotation libre autour de la liaison σ $N-N$ qui se finalise par une modification de l'angle dièdre $C-N-N-C$.⁹⁶

Le mécanisme d'inversion repose sur l'augmentation jusqu'à 180° d'une des liaisons C-N=N entraînant une modification d'hybridation de l'atome d'azote en passant d'une hybridation sp^2 à une hybridation sp . L'angle dièdre reste inchangé.

Pour le mécanisme d'inversion concertée, cette fois les deux liaisons C-N=N sont sujettes à une augmentation de l'angle de liaison jusqu'à 180° .

Pour finir, le mécanisme de rotation assisté par inversion entraîne à la fois une grande modification de l'angle dièdre C-N=N-C mais également avec une petite modification significative de l'angle de liaison C-N=N.

Le mécanisme d'isomérisation de la molécule n'est pas clairement établi car certaines équipes reportent une relaxation directe de l'état excité S_2 ^{93-94, 97} alors que d'autres privilégient une relaxation par étape de l'état excité S_2 à S_1 suivi d'une relaxation par inversion de S_1 à S_0 .⁹⁸ Des mécanismes combinés impliquant à la fois des inversions et des rotations sont également discutés dans la littérature.⁹⁹⁻¹⁰⁰

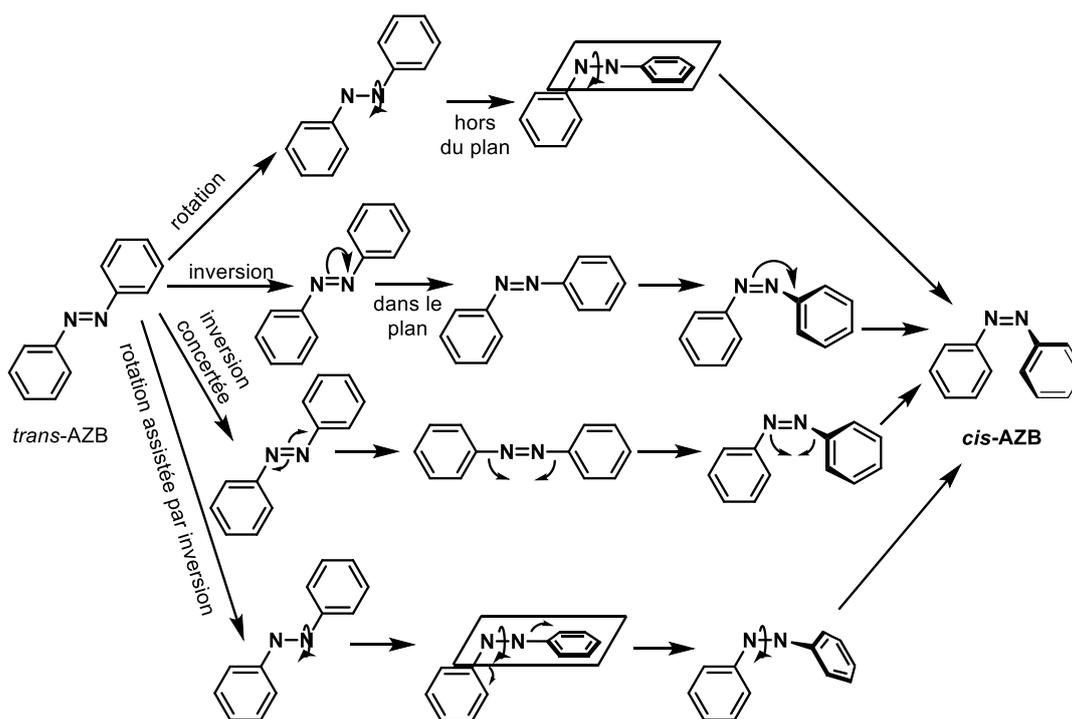


Figure 48 : Mécanismes d'isomérisation proposés de l'azobenzène dans la littérature

Il est à noter que, puisque les deux isomères ont des propriétés physico-chimiques différentes, la viscosité et la polarité du solvant pourrait avoir une influence sur le mécanisme d'isomérisation. Ainsi, dans des solvants non visqueux et polaires, la rotation pourrait être favorisée alors que dans des solvants visqueux et non-polaires, l'inversion pourrait être

favorisée. Dans tous les cas de figure, les différents mécanismes s'accordent sur le fait que l'état photostationnaire est composé à la fois des deux isomères.

ii. Isomérisation thermique *Z/E* de l'azobenzène

En solution, la barrière d'isomérisation de l'isomère *Z* en isomère *E* est située autour de 95 kJ.mol⁻¹ (environ 23 kcal/mol).¹⁰¹⁻¹⁰² Tout comme l'isomérisation photochimique, l'isomérisation thermique a été sujette à discussion concernant son mécanisme. En effet, deux mécanismes réactionnels ont pu être proposés, à savoir une rotation libre autour de la liaison N-N par clivage de la liaison π ¹⁰³ ou une inversion touchant la liaison C-N=N et entraînant notamment une modification de l'hybridation d'un atome d'azote qui passe d'une hybridation *sp*² à une hybridation *sp*.^{102, 104-105}

À température ambiante, l'isomère *Z* a un temps de vie assez conséquent en solution ($t_{1/2} = 2$ jours). En revanche, ce temps de demi-vie varie lors de l'ajout d'un acide au milieu réactionnel puisque ce type d'espèce accélère l'isomérisation thermique de l'azobenzène. La vitesse d'isomérisation thermique est cependant indépendante de la polarité du solvant ou encore de sa viscosité.

iii. Détermination du flux de photons *via* un suivi UV-Visible en solution

Les premières études concernant l'azobenzène ont été dédiées à la détermination de son rendement quantique à la fois pour l'isomérisation $E \rightarrow Z$ et pour l'isomérisation $Z \rightarrow E$ à différentes longueurs d'onde, dans différents solvants et à différentes températures. Ces premières expériences ont pu être mises en place grâce à un suivi UV-Visible du milieu réactionnel.

La première étude menée par Zimmerman⁸⁸ sur l'azobenzène a permis la détermination du rendement quantique de la photoisomérisation de l'azobenzène dans l'isooctane à 25 °C sur une large gamme de longueur d'onde s'étendant de l'UV à des longueurs d'onde du visible (254-578 nm). Il a démontré que la composition de l'état photostationnaire ainsi que les rendements quantiques de la photoisomérisation $E \rightarrow Z$ étaient dépendants de la longueur d'onde d'irradiation. En revanche, il a été mis en évidence que la composition de l'état photostationnaire ainsi que les rendements quantiques étaient peu dépendants de la concentration ou de l'intensité d'irradiation sur les gammes de concentration (10^{-3} à 10^{-5} M). Une cinétique de premier ordre pour l'isomérisation thermique $Z \rightarrow E$ a été confirmée.

Une étude réalisée par Fischer¹⁰⁶ en 1959 confirma les résultats obtenus par Zimmerman. Il a aussi démontré que les rendements quantiques ainsi que la composition des états photostationnaires dépendent également de la température du milieu réactionnel.¹⁰⁷ En effet, des variations importantes ont été observées à différentes longueurs d'onde d'irradiation. Par exemple, lorsque la solution est irradiée à 313 nm, la proportion d'isomère trans en solution à l'état photostationnaire est de 0,18 à 25 °C alors qu'elle est de 0,23 à 0 °C. Fischer a également mis en évidence le fait que lorsque la viscosité d'un solvant augmenté, le rendement quantique d'isomérisation trans → cis diminuait.¹⁰⁸

C'est finalement l'équipe de Gauglitz¹⁰⁹ en 1976 qui a développé un protocole d'actinométrie utilisant l'azobenzène *via* un suivi UV-Visible en utilisant l'équation photocinétique suivante :

$$I_0 = \frac{-1}{Q(t_1 - t_2)} \left[\frac{F(E_1) + F(E_2)}{2} \ln \frac{E_2 - E_\infty}{E_1 - E_\infty} \right]$$

Équation 16 : Détermination du flux de photon par spectrophotométrie à l'aide de l'azobenzène avec E représentant l'absorbance à une longueur d'onde donnée

F est défini comme le facteur photocinétique, Q correspond au pseudo rendement quantique et I₀ correspond à l'intensité lumineuse émise.

$$F(E) = \frac{1 - 10^{-E}}{E}$$

Équation 17 : Définition du facteur photocinétique

$$Q = 1000(\varphi_E \varepsilon_E + \varphi_Z \varepsilon_Z)$$

Équation 18 : Définition du pseudo rendement quantique en fonction des isomères cis et trans

Avec respectivement ε et φ les coefficients d'extinction molaires et les rendements quantiques à une longueur d'onde d'irradiation donnée pour les isomères Z et E de l'azobenzène. Les résultats obtenus à 313 nm en utilisant l'azobenzène étaient comparables à ceux déterminées en utilisant le ferrioxalate de potassium comme actinomètre confirmant la viabilité de la méthode. En 1981, cette même équipe a élargit la gamme d'utilisation de l'azobenzène à de nouvelles longueurs d'ondes (254, 280, 365, 405 et 436 nm). Gauglitz en 1985 a démontré que des solutions plus concentrées d'azobenzène jusqu'à $6,4 \cdot 10^{-4} \text{ mol.L}^{-1}$ pouvaient être utilisées.

iv. *Détermination du flux de photons par spectroscopie RMN*

Pour déterminer le flux de photon en utilisant les équations photocinétiques précédemment décrites *via* un suivi UV/Vis il est nécessaire de déterminer le coefficient d'extinction molaire

des deux isomères *E* et *Z* à la longueur d'onde d'irradiation de travail puisque les isomères *Z* et *E* ont des spectres UV-visible qui se recouvrent en particulier dans la région du visible. L'isomère *Z* n'étant pas stable, il est très difficile d'obtenir ces données. De plus, afin de ne pas saturer le signal d'absorbance il est nécessaire d'utiliser des solutions très diluées.

En travaillant en système microfluidique, il est possible de travailler avec des solutions d'azobenzène *E* de concentration initiale de $1.10^{-3} \text{ mol.L}^{-1}$, ce qui est compatible avec une analyse par RMN. De plus, les pics des deux isomères étant parfaitement dissociés l'un de l'autre, il est possible de quantifier la concentration de chacun des isomères présents dans le milieu réactionnel. En 2014, au sein de notre laboratoire, la méthode classique permettant de déterminer le flux de photon reçu utilisant un suivi par spectroscopie UV/Vis de la photoisomérisation, a été modifiée par un simple suivi cinétique par spectroscopie RMN en adaptant l'équation photocinétique. L'isomérisation thermique a également pu être négligée car sa cinétique a été déterminée comme extrêmement lente ($t_{1/2}$ de l'ordre de deux jours à t.a.).

Dans les équations suivantes, *Z* se réfère à la fraction de l'isomère *Z* présent dans le milieu réactionnel, (1-*Z*) se réfère à la fraction de l'isomère *E* contenu dans le milieu réactionnel, ΔA est l'absorbance de la solution irradiée, ϵ_x (mol.L.cm^{-1}) est le coefficient d'extinction molaire de l'isomère *x*, C_0 (mol.L^{-1}) est la concentration initiale de la solution de (*E*)-azobenzène solution et I_0 et I sont respectivement l'intensité de la lumière émise par la lampe et celle transmis par la solution irradiée. En utilisant la loi de Beer-Lambert et l'approximation de la série de Taylor :

$$\Delta A = \epsilon \cdot C \cdot l \Rightarrow \Delta A_E = \epsilon_E(1 - z)C_0 \cdot l \text{ et } \Delta A_Z = \epsilon_Z \cdot z \cdot C_0 \cdot l$$

Équation 19

$$\Delta A = \log \frac{I_0}{I} \Rightarrow \Delta I = I_0(1 - 10^{-\Delta A}) = I_0 \cdot \ln 10 \cdot \Delta A$$

Équation 20

La cinétique de la réaction de photoisomérisation dépend à la fois du rendement quantique (ϕ_x) et de l'intensité lumineuse par unité de volume (I^*).

$$\frac{d(\text{photoisomérisation})}{dt} = \phi \cdot I^* \text{ avec } I^* = \frac{\Delta I}{V}$$

Équation 21

En utilisant ces équations et en excluant l'isomérisation thermique (qui a été déterminée comme

négligeable car elle possède une cinétique extrêmement lente), la vitesse de formation de l'isomère Z peut être exprimée de la manière suivante :

$$\frac{d[Z]}{dt} = \frac{\varphi_E \cdot I_0 \cdot \ln 10 \cdot \varepsilon_E (1 - Z) C_0 \cdot l}{V} - \frac{\varphi_Z \cdot I_0 \cdot \ln 10 \cdot \varepsilon_Z \cdot Z \cdot C_0 \cdot l}{V}$$

Équation 22

Sachant que $\frac{I_0 \cdot l}{V} = I_{\text{photon}}$ (ein.s⁻¹.m⁻²) :

Équation 23

$$\frac{dZ}{dt} = I_{\text{photon}} \cdot \ln 10 [\varphi_E \cdot \varepsilon_E (1 - Z) - \varphi_Z \cdot \varepsilon_Z \cdot Z]$$

Équation 24

À l'état photostationnaire (PSS), $\frac{dZ_{\text{PSS}}}{dt} = 0$, donc :

$$I_{\text{photon}} \ln 10 [\varphi_E \varepsilon_E (1 - z) - \varphi_Z \varepsilon_Z Z] = 0 \Rightarrow \varphi_Z = \frac{\varphi_E \cdot \varepsilon_E (1 - Z_{\text{PSS}})}{\varepsilon_Z Z_{\text{PSS}}}$$

Équation 25

$$\Rightarrow \varphi_Z \cdot \varepsilon_Z = \frac{\varphi_E \cdot \varepsilon_E (1 - Z_{\text{PSS}})}{Z_{\text{PSS}}}$$

Équation 26

Par réarrangement, les équations suivantes ont pu être obtenues :

$$\frac{dZ}{dt} = I_{\text{photon}} \cdot \ln 10 \left[\varphi_E \cdot \varepsilon_E (1 - z) - \frac{\varphi_E \cdot \varepsilon_E (1 - Z_{\text{PSS}})}{\varepsilon_Z \cdot Z_{\text{PSS}}} \varepsilon_Z \cdot Z \right]$$

Équation 27

$$\Leftrightarrow \frac{dZ}{dt} = I_{\text{photon}} \cdot \ln 10 \frac{\varphi_E \cdot \varepsilon_E}{Z_{\text{PSS}}} [Z_{\text{PSS}} (1 - Z) - (1 - Z_{\text{PSS}}) Z]$$

$$\Leftrightarrow \frac{dZ}{dt} = \frac{I_{\text{photon}} \cdot \ln 10 \varphi_E \cdot \varepsilon_E}{Z_{\text{PSS}}} [Z_{\text{PSS}} - Z]$$

Équation 28

En admettant que $w = \frac{I_{\text{photon}} \cdot \ln 10 \cdot \varphi_E \cdot \varepsilon_E}{Z_{\text{PSS}}}$ et que $y = Z_{\text{PSS}} - Z$

$$\frac{dz}{dt} = w [Z_{PSS} - Z] \Rightarrow \frac{dy}{dt} = -wy \Rightarrow \ln y = -wt + \text{constante}$$

Équation 29

En traçant le graphique de $\ln(y)$ en fonction du temps d'irradiation de chacune des molécules, une régression linéaire est obtenue avec une pente correspondant à « $-w$ ».

Toutes les études suivantes se sont déroulées en système microfluidique en se basant sur les équations de l'azobenzène adaptée à une méthode d'analyse par spectroscopie RMN. Le but majeur de ces études a été d'étendre l'utilisation de l'azobenzène aux longueurs d'onde du visible et de généraliser la méthodologie sur des réacteurs commerciaux afin de les caractériser pour faciliter les montées en échelle de réactions photochimiques.

III. Résultats et discussion

1. Caractérisation du flux de photon reçu au sein d'un système fluide via l'utilisation de diaryléthènes comme actinomètre de référence

Dans le but de caractériser l'azobenzène pour permettre son utilisation en tant qu'actinomètre du visible, il est nécessaire de déterminer des paramètres intrinsèques pour chacune des longueurs d'onde utilisées comme le coefficient d'extinction molaire (ϵ , L.mol⁻¹.cm⁻¹) ou le rendement quantique (ϕ , mol.ein⁻¹). Le coefficient d'extinction molaire s'évalue simplement par le biais de mesures UV-visible, en revanche pour déterminer le rendement quantique de l'azobenzène dans différents solvants, il est nécessaire d'utiliser un autre actinomètre de rendement quantique connu à la longueur d'onde d'étude.

i. Caractérisation des sources lumineuses

L'isomérisation photochimique de l'azobenzène pour des longueurs d'onde appartenant au domaine du visible est réalisable et la quantification de chacune des formes au sein du milieu réactionnel est rendue possible par une analyse RMN. Bien que l'azobenzène ne possède pas de coefficient d'extinction molaire très élevé dans le domaine du visible, sa très bonne solubilité dans des solvants comme l'éthanol ou le méthanol permet tout de même des mesures satisfaisantes pour cette gamme de longueur d'onde avec des absorbances proches de 1. Le but de ce projet est de déterminer le flux de photons par unité de surface généré par chacune des LEDs du visible avec un actinomètre possédant des rendements quantiques connues sur cette gamme spectrale afin de déterminer les rendements quantiques de l'azobenzène dans le visible. Pour ce travail, deux LEDs de $\lambda_{\text{max}} = 458$ nm et 524 nm respectivement ont pu être utilisées.

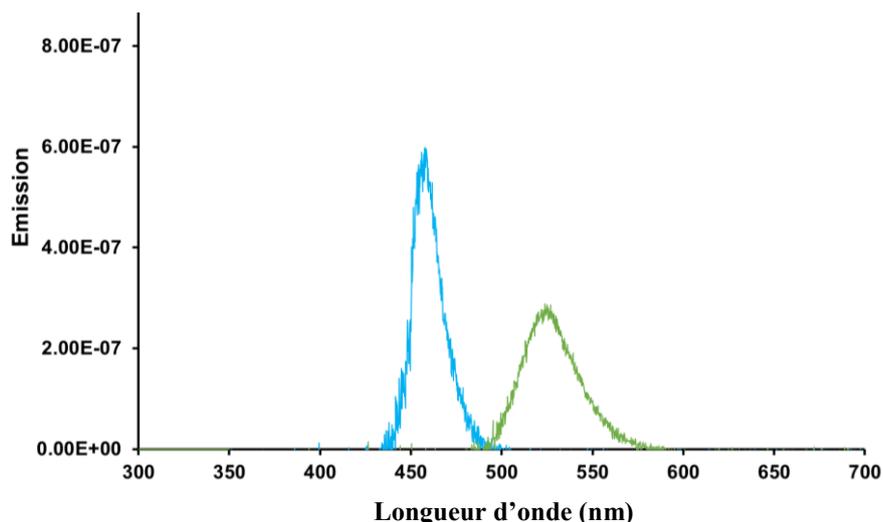


Figure 49 : Spectres d'émission des lampes bleue et verte

Initialement, une lampe fuchsia (~ 410 nm) et une lampe jaune (~ 490 nm) étaient également à l'étude cependant, les LEDs jaune ne possèdent pas de raie d'émission assez fine pour effectuer l'étude avec l'azobenzène qui absorbe très peu à ces longueurs d'ondes et la lampe fuchsia a été déterminée comme polychromatique après avoir enregistré son spectre d'émission.

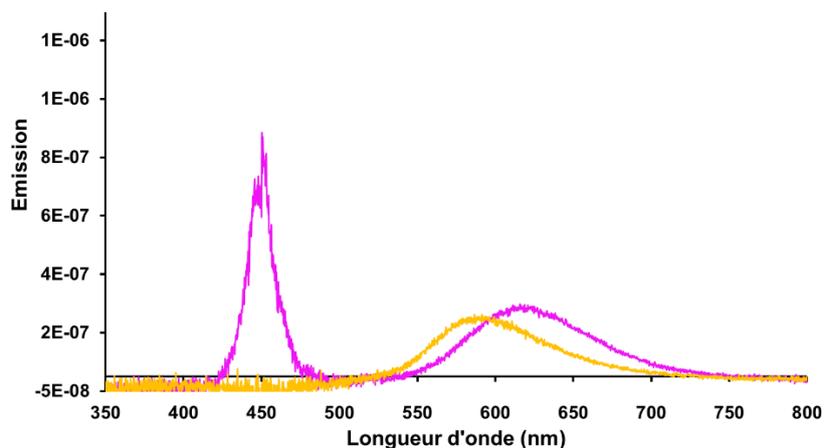


Figure 50 : Spectre d'émission des LEDs fuchsia et jaune

ii. Étude de l'électrocyclisation photoinduite de diaryléthènes

Tout d'abord, le flux de photon des deux sources lumineuses a été déterminé en utilisant l'électrocyclisation de deux molécules de la famille des diaryléthènes selon la procédure décrite par Irie *et al.*⁸³ et Roibu *et al.*¹¹⁰ à savoir le 1,2-bis[2-méthylbenzo[*b*]thiophén-3-yl]-3,3,4,4,5,5-hexafluoro-1-cyclopentène (**1a**) et le 1,2-bis(2,4-diméthyl-5-phényl-3-thiényl)-3,3,4,4,5,5-hexafluoro-1-cyclopentène (**2a**).

Les isomères cyclisés et colorés, les molécules **1b** et **2b**, sont des actinomètres du visible pour des longueurs d'onde entre 450 nm-580 nm et 480-620 nm respectivement doivent dans un

premier temps être générés sont radiation UV à 312 nm à partir de leur isomère incolore thermodynamiquement stable.

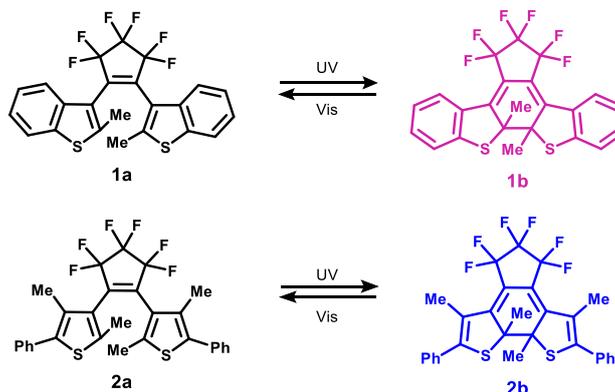
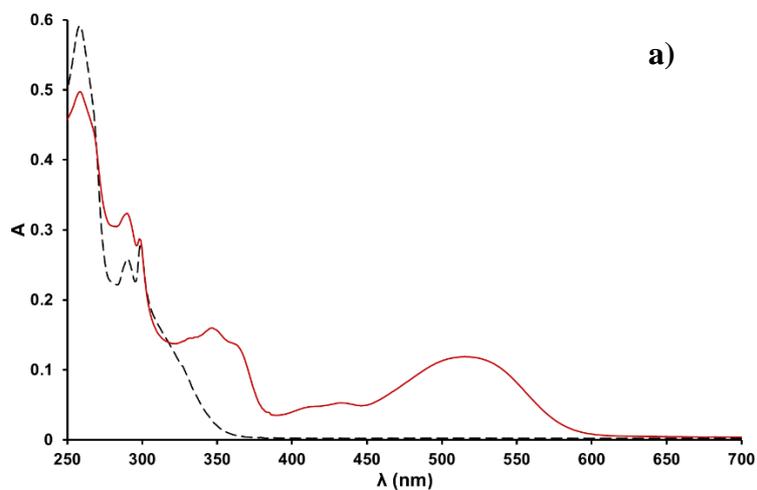


Figure 51 : Photocyclisation des deux diaryléthènes

Afin de connaître la concentration des composés **1b** et **2b** il est nécessaire de déterminer la composition de l'état photostationnaire de la réaction de photocyclisation des composés **1a** et **2a**. Dans un premier temps, le spectre UV-visible des molécules **1a** et **2a** pures ont été enregistrés sans irradiation.



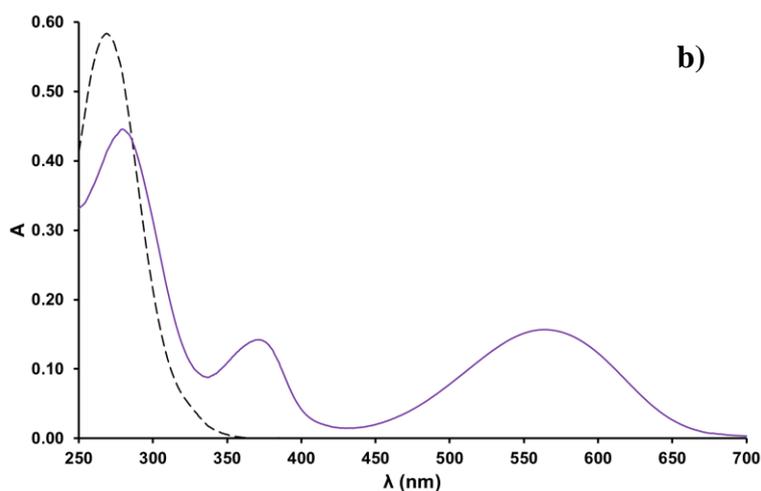


Figure 52 : Spectre d'absorption UV-visible des diaryléthènes

Spectre d'absorption de **1** ($3,6 \times 10^{-5} \text{ mol.L}^{-1}$) dans le *n*-hexane. Ligne en pointillés : Spectre UV-visible de l'isomère pur de forme ouverte **1a** ; Ligne rouge : État photostationnaire après irradiation à 312 nm en réacteur microfluidique (FEP, $\varnothing = 800 \mu\text{m}$, $l = 21 \text{ cm}$, $V = 0,11 \text{ mL}$). b) Spectre d'absorption de **2** ($1,8 \times 10^{-5} \text{ mol.L}^{-1}$) dans le *n*-hexane. Ligne en pointillés : Spectre UV-visible de l'isomère pur de forme ouverte **2a** ; Ligne violette : État photostationnaire après irradiation à 312 nm en réacteur microfluidique (FEP, $\varnothing = 800 \mu\text{m}$, $l = 21 \text{ cm}$, $V = 0,11 \text{ mL}$).

Ensuite, des solutions dans le *n*-hexane contenant respectivement les composés **1a** et **2a** ont été irradiées sous UV en microréacteur à différents temps de séjour et un spectre UV-visible a été enregistré sous lumière rouge après chaque expérience pour suivre la photocyclisation. Pour les deux molécules, les formes fermées **2a** et **2b** possèdent une absorbance maximale située entre 500 et 600 nm, il est donc facile de suivre l'évolution des deux solutions.

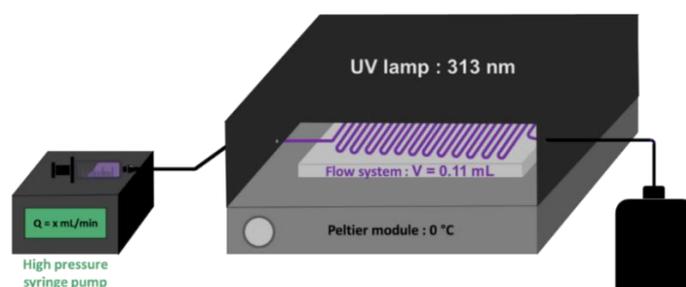


Figure 53 : Schéma du dispositif permettant la photocyclisation sous lumière UV

L'état photostationnaire a été atteint après seulement 9 s d'irradiation à 313 nm en microréacteur (d.i. : 0,8 mm, $l = 21 \text{ cm}$, $V = 0,11 \text{ mL}$). Pour ces espèces, il est nécessaire d'arrêter l'irradiation UV juste après que l'état photostationnaire soit atteint puisqu'un sous-produit non identifié se forme, cela a pour conséquence directe de diminuer le pic d'absorbance de l'isomère fermé et donc de perdre en précision sur la mesure.

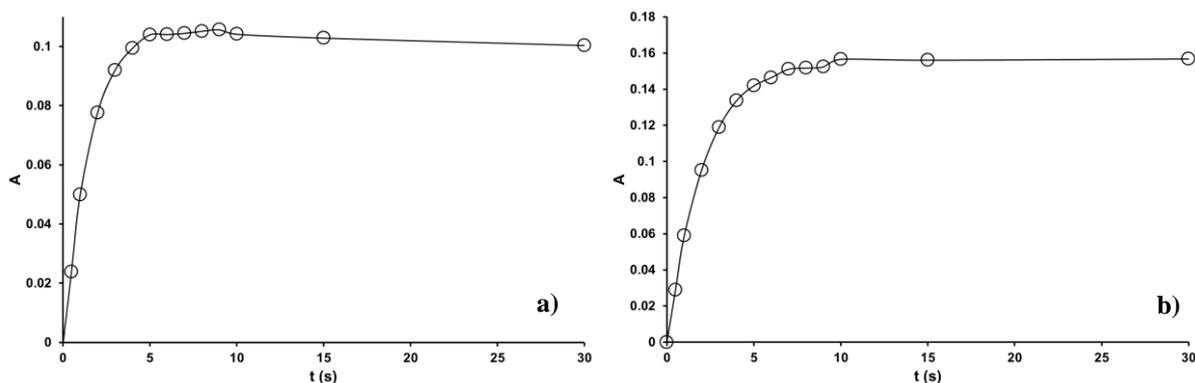


Figure 54 : Cinétique d'isomérisation de la forme A vers la forme B

a) : Isomérisation de la forme **1a** à la forme **1b** ; b) : Isomérisation de la forme **2a** vers la forme **2b**.

La photoconversion de la forme ouverte vers la forme fermée a pu être évaluée par spectroscopie RMN du proton. En effet, bien que le taux de conversion soit décrit dans la littérature pour chacune des molécules, la proportion du sous-produit de réaction induit par l'irradiation UV peut varier. Il est important de vérifier la composition de l'état photostationnaire car la photodégradation peut être plus ou moins importante selon la longueur d'onde et la température dégagée par la lampe. Pour les deux couples d'isomères, les groupements méthyles ont un déplacement distinct entre les formes ouvertes et les formes fermées, ce qui permet de quantifier la proportion de chaque isomère dans le milieu. Pour la molécule **1b**, la conversion a été établie à 30% alors que pour la molécule **2b**, cette dernière a été évaluée à 73%. Ces données se rapprochent de ce qui a pu être décrit dans la littérature (respectivement 47% et 79%).

- Pour la molécule **1** :

L'isomère ouvert **1a** est présent sous-deux formes : une forme parallèle et une forme anti-parallèle :

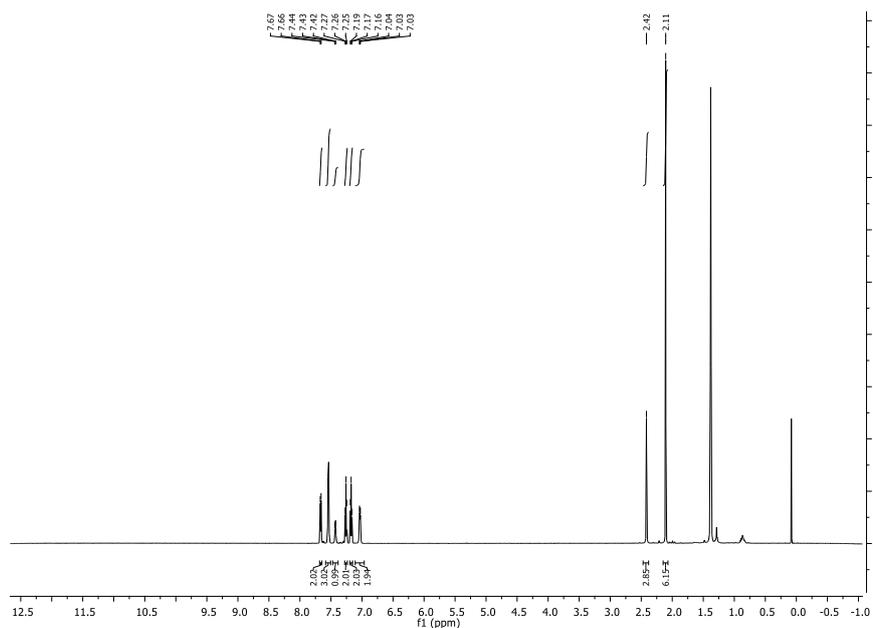


Figure 55 : Spectre RMN ^1H de la molécule **1a** enregistré sur un spectromètre 600 mHz

À l'état photostationnaire, les formes parallèle et antiparallèle **1a** sont présentes et on retrouve la formation de l'isomère fermé **1b**.

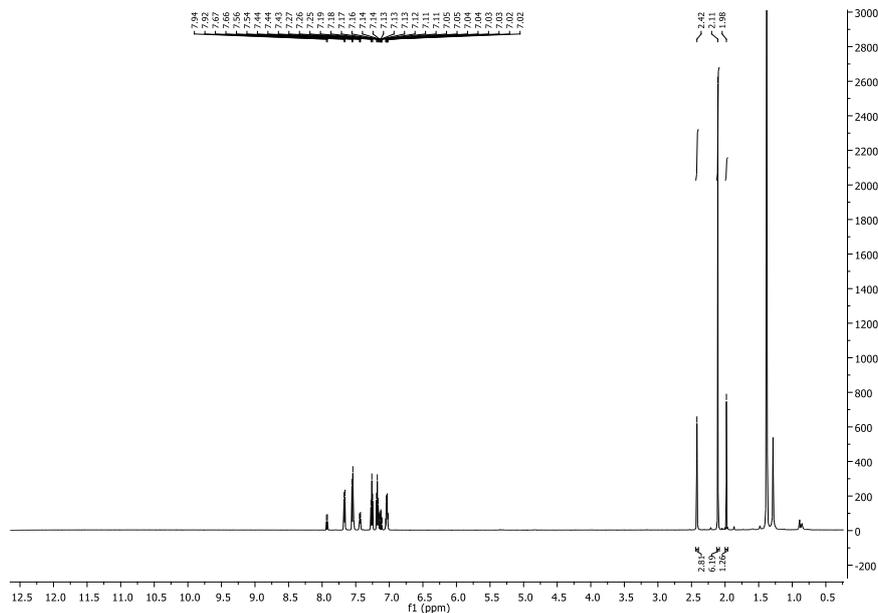


Figure 56 : Spectre RMN ^1H du mélange **1a** : **1b**, enregistré sur un spectromètre 600 mHz

La détermination du ratio **1a** : **1b** à l'état photostationnaire a été effectué à partir des déplacements chimiques des groupements méthyles.

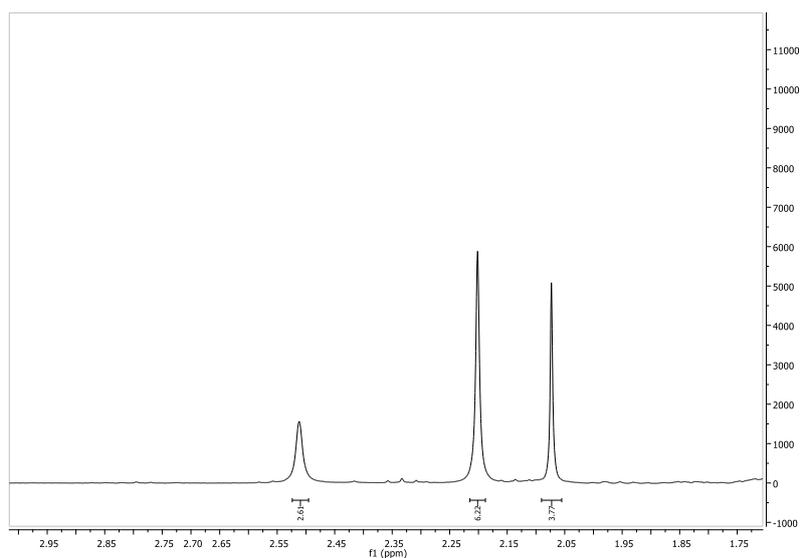


Figure 57 : Détermination du ratio **1a** : **1b** à l'état photostationnaire par RMN ^1H (300 mHz)

- Pour la molécule **2** :

L'isomère ouvert **2a** n'est présente que sous une forme.

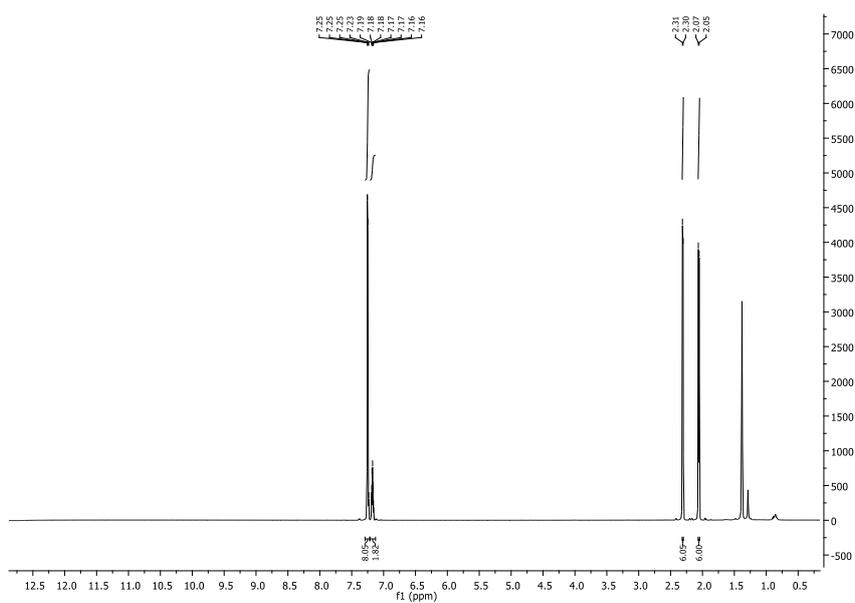


Figure 58 : Spectre RMN ^1H de la molécule **2a** enregistré sur un spectromètre 600 mHz

À l'état photostationnaire, une partie de l'isomère **2a** et la formation de l'isomère fermé **2b** est observée.

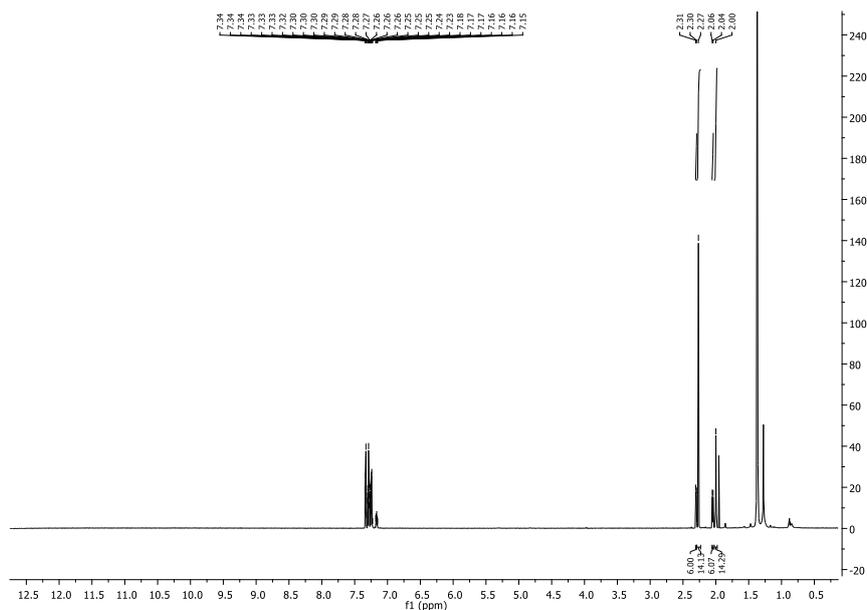


Figure 59 : Spectre RMN ^1H du mélange **2a** : **2b**, enregistré sur un spectromètre 600 mHz

La détermination du ratio **2a** : **2b** à l'état photostationnaire a été effectuée à partir des déplacements chimiques des groupements méthyles.

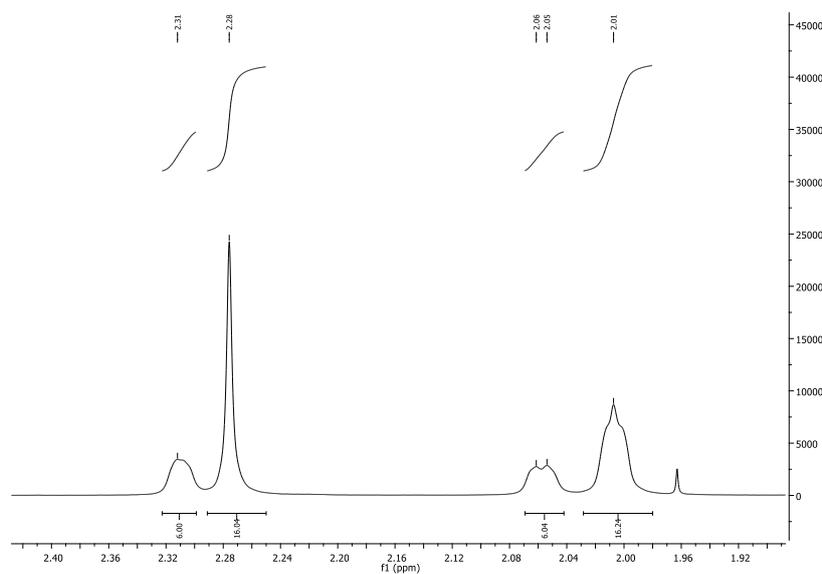


Figure 60 : Détermination du ratio **2a** : **2b** à l'état photostationnaire par RMN ^1H (300 mHz)

La concentration des formes **b** en solution à l'état photostationnaire est connue pour les deux molécules grâce à la détermination du ratio par RMN. Dans la suite de ce manuscrit, la méthode de détermination du flux de photon de la LED verte avec la molécule **2** sera développée. La méthode utilisée est la même pour la détermination d'un flux de photon avec la molécule **1**.

Le coefficient d'extinction molaire de **2b** a ensuite été déterminé *via* des dilutions successives de la solution irradiée et l'enregistrement des spectres UV-visible ont été pour chacune des dilutions.

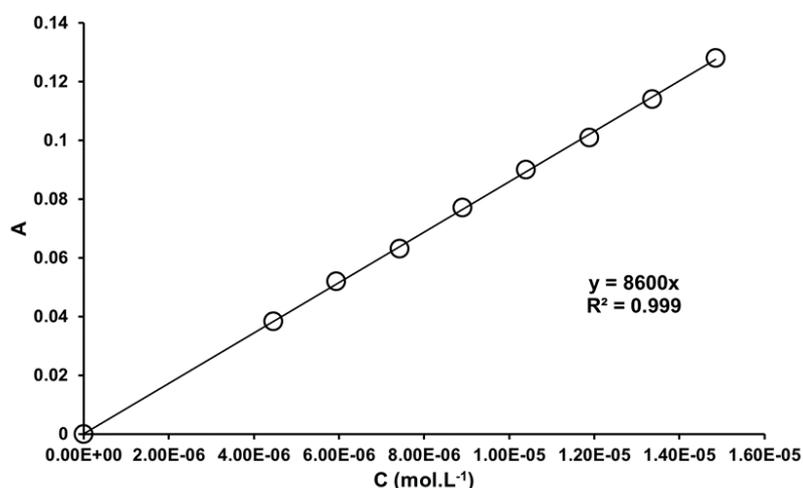


Figure 61 : Détermination du coefficient d'extinction molaire de 2b à 524 nm

iii. Étude de la cycloréversion photoinduite de diaryléthènes

La solution de diaryléthène dans le *n*-hexane à l'état photostationnaire a ensuite été injectée dans un réacteur microfluidique (réacteur en FEP, d.i. = 800 μ m, l = 270 cm, V = 1,37 mL) et irradiée avec la LED verte (λ_{\max} = 524 nm) à différents débits qui correspondent à différents temps d'irradiation. Ces expériences ont été réalisées en triplicat, les résultats obtenus correspondent à une moyenne.

Tableau 2 : Cinétique de photocycloréversion 2b \rightarrow 2a sous lumière verte (valeurs moyennées)

Entrée	t (s)	Q (mL.min ⁻¹)	A	ln(A)
1	0	-	0,116	-2,149
2	6,7	12,00	0,0679	-2,690
3	10	8,23	0,0530	-2,937
4	20	4,12	0,0240	-3,725
5	30	2,74	0,010	-4,513

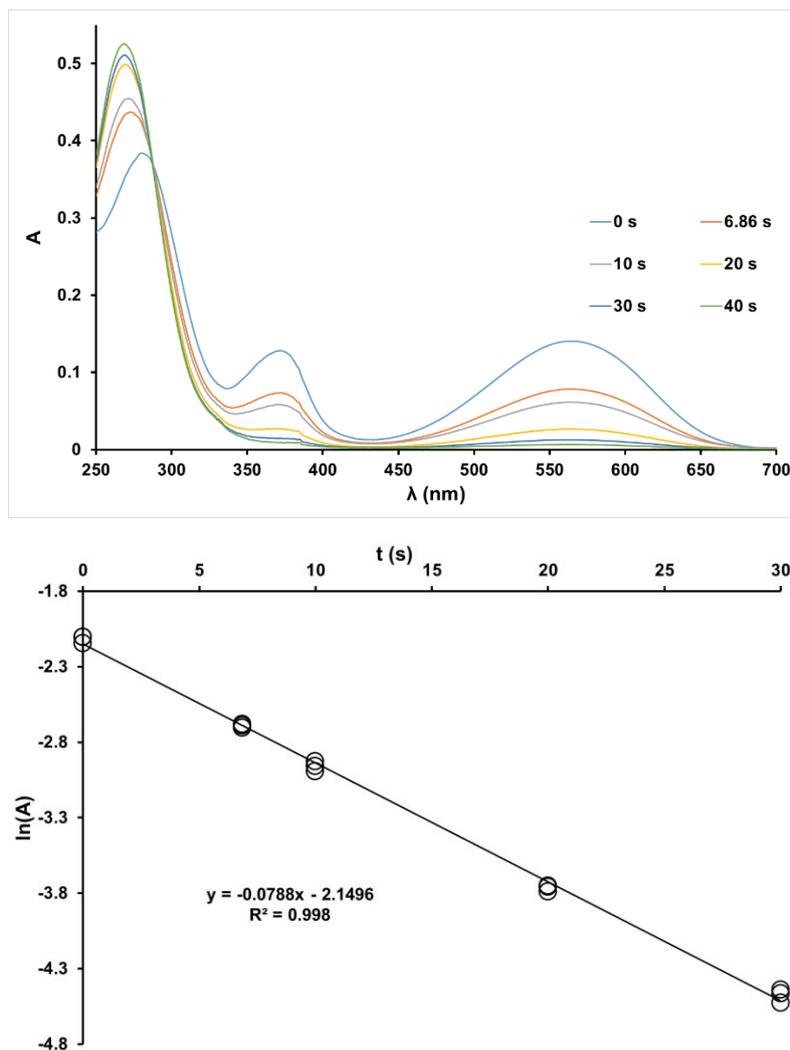


Figure 62 : Cinétique de photocycloréversion de la molécule 1 ($2b \rightarrow 2a$) à 524 nm

En appliquant l'équation suivante le flux de photons reçu par la solution le flux de photon a pu être déterminé :

$$S = \log(10^{A_0} - 1) - \log(10^{A_t} - 1) = \varepsilon_{2b} \Phi_{2b \rightarrow 2a} l \frac{I_0}{V} t$$

Équation 30

Avec A_0 et A_t l'absorbance de la solution à 524 nm, ε_{2b} le coefficient d'extinction molaire de **2b** à 524 nm, l le trajet optique moyen, $\Phi_{2b \rightarrow 2a}$ le rendement quantique d'ouverture de cycle et V le volume de la solution. Les rendements quantiques de la photocycloréversions $\Phi_{1a \rightarrow 1b}$ et $\Phi_{2a \rightarrow 2b}$ sont calculés suivant les équations suivantes⁸³ :

$$\log(\Phi_{1b \rightarrow 1a}) = 0,796 + \frac{133}{\lambda} \quad \text{avec } 450 \text{ nm} \leq \lambda \leq 580 \text{ nm}$$

Équation 31

$$\log(\phi_{2b \rightarrow 2a}) = -2,67 + \frac{526}{\lambda} \quad \text{avec } 480 \text{ nm} \leq \lambda \leq 620 \text{ nm}$$

Équation 32

En considérant que $y = \log(10^{A_0} - 1) - \log(10^{A_t} - 1)$, l'équation 30 peut s'écrire sous la forme :

$$y = k' t \text{ avec } k' = \varepsilon_{2b} \phi_{2b \rightarrow 2a} I_{\text{photon}}$$

Équation 33

Le graphique correspondant à l'équation montre une relation linéaire avec un excellent coefficient de corrélation où le flux de photon peut être déterminé directement à partir de la pente de la courbe k' :

$$I_{\text{photon}} = \frac{k'}{\varepsilon_{2b} \phi_{2b \rightarrow 2a}}$$

Équation 34

Tableau 3 : Calcul des valeurs de S (moyennées)

Entrée	t (s)	Q (mL.min ⁻¹)	ln(A)	S ^[a]
1	0	-	-2,149	0
2	6,7	12,00	-2,690	0,260
3	10	8,23	-2,937	0,375
4	20	4,12	-3,725	0,731
5	30	2,74	-4,513	1,080

^[a] Avec $S = \log(10^{A(0)} - 1) - \log(10^{A(t)} - 1)$ calculé à partir des absorbances expérimentales mesurées.

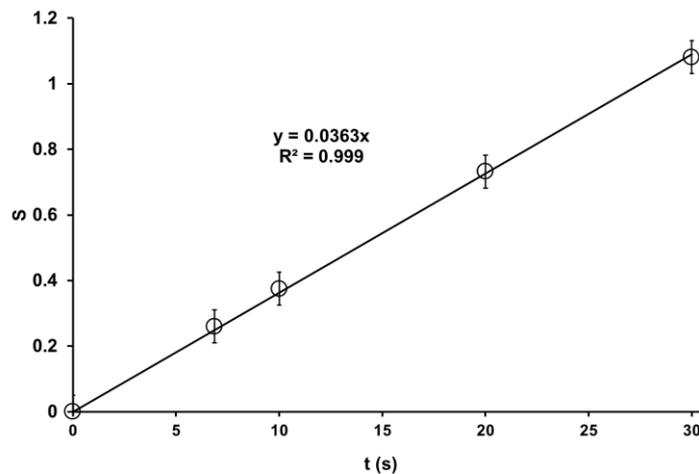


Figure 63 : Graphique représentant le terme S en fonction du temps

Grace aux différentes données obtenues lors de cette étude et en prenant en compte que $\Phi_{1b \rightarrow 1a} = 0,0219 \text{ mol.ein}^{-1}$ à 524 nm le flux de photon a pu être calculé. Les autres expériences ont été menées en suivant la même procédure que celle décrite ci-dessus, soit avec le même réacteur, soit avec un réacteur R_2 en rapport avec la vitesse de photocycloréversion de chacune des molécules. Les résultats sont résumés dans le tableau suivant :

Tableau 4 : Résumé des résultats concernant la photocycloréversion des diaryléthènes

Entrée	Longueur d'onde d'irradiation (nm)	$\epsilon_{1b}^{[a]}$	$\epsilon_{2b}^{[b]}$	$I_{\text{photon}} (10^{-3} \text{ ein.s}^{-1}.\text{m}^{-2})$	
				$R_1^{[c]}$	$R_2^{[d]}$
1	458 ± 25	4700	-	3,303	-
2	524 ± 30	9650	8600	1,564	1,930

^[a] Coefficient d'extinction molaire de la molécule **1b** en $\text{L.mol}^{-1}.\text{cm}^{-1}$ mesurée à 7 concentrations différentes. ^[b] Coefficient d'extinction molaire de la molécule **2b** en $\text{L.mol}^{-1}.\text{cm}^{-1}$ mesurée à 7 concentrations différentes. ^[c] R_1 : Microréacteur en FEP : d.i. = 800 μm , l = 21 cm, V = 0.11 mL. ^[d] R_2 : Microréacteur en FEP : d.i. = 800 μm , l = 2.7 m, V = 1.37 mL.

Pour la lampe verte (entrée 2), la détermination du flux de photon a été effectué en utilisant les deux actinomètres **1a** et **1b** car les deux molécules possèdent un rendement quantique connu à 524 nm. Il est intéressant de constater qu'il y a une légère différence entre les flux de photons calculés par le biais des deux isomérisations. En effet, le flux de photon reçu dépend de la distance entre les LEDs et le microréacteur mais également de la géométrie du microréacteur utilisé. Étant donné que les cinétiques de photocycloréversion sont différentes pour les deux espèces, la géométrie des photoréacteurs utilisés est adaptée à la molécule et à la longueur d'onde utilisée. En effet, le temps nécessaire pour l'atteinte de l'état photostationnaire diffère d'une molécule à une autre et d'une longueur d'onde d'irradiation à une autre. Cette différence de géométrie des réacteurs peut expliquer les variations obtenues pour le flux de photons d'une même lampe. Dans le but d'obtenir des mesures fiables et de diminuer l'incidence de la géométrie du système sur la mesure, l'isomérisation de l'azobenzène sera effectuée dans les mêmes photoréacteurs (Figure 64).

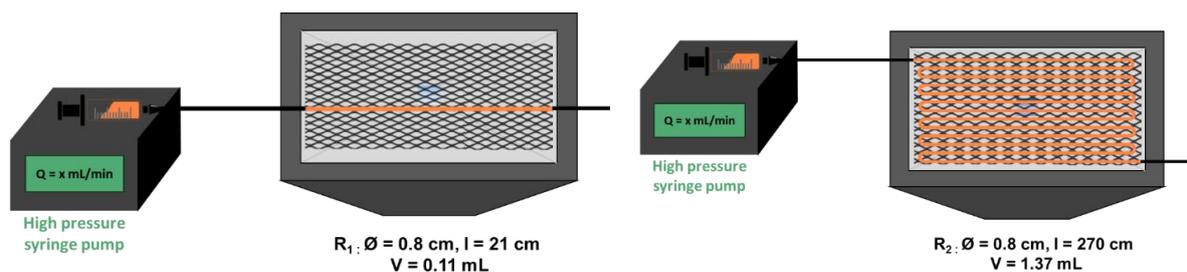


Figure 64 : Schématisation des photoréacteurs R_1 et R_2

2. Détermination du rendement quantique de photoisomérisation de l'azobenzène à 458 et 524 nm dans le *n*-hexane

Pour la suite de l'étude, une solution de (*E*)-azobenzène est préparée dans le *n*-hexane (0,01 M) et est injecté dans le système microfluidique précédemment caractérisé avec les diaryléthènes (R_1 ou R_2 selon le cas) et irradié par la lampe LED à 458 nm et la lampe LED à 524 nm jusqu'à atteindre l'état photostationnaire. La conversion est calculée par spectroscopie RMN ^1H .

L'exemple de l'étude de la LED verte à 524 nm est repris ici. Sur la figure ci-dessous, il est à noter que l'état photostationnaire est atteint relativement rapidement pour une irradiation à 524 nm. Sous lumière bleue à 458 nm, l'état photostationnaire est atteint en moins de 20 s.

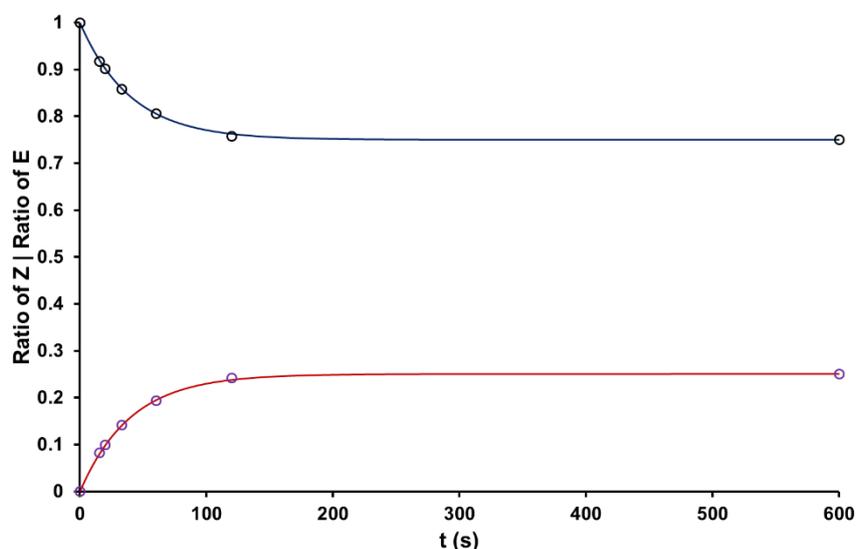


Figure 65 : Évolution du (*E*) et (*Z*)-azobenzène en fonction du temps sous lumière verte dans R_2

Les concentrations en (*E*)-azobenzène ont été choisies de manière à travailler sous les mêmes conditions d'absorption de la lumière que Zimmerman⁸⁸ à titre comparatif. Pour l'irradiation sous lumière bleue, R_1 a été utilisé comme dans l'étude précédente.

La composition de l'état photostationnaire et le coefficient d'extinction molaire sont indépendants de l'intensité de la lumière reçue ou de la géométrie du système mais dépendent

grandement de la longueur d'onde d'irradiation et de la nature du solvant. Pour chaque longueur d'onde, le coefficient d'extinction molaire est déterminé en effectuant une série de spectres UV-visible de solution de (*E*)-azobenzène à différentes concentrations et en appliquant la loi de Beer-Lambert. L'état photostationnaire a également été redéterminé pour la deuxième longueur d'onde en effectuant un nouveau suivi cinétique par spectroscopie RMN.

Tableau 5 : Données cinétique de l'isomérisation de l'azobenzène en solution dans le *n*-hexane sous lumière verte (524 nm) dans R₂

Entrée	t (s)	Q (mL.min ⁻¹)	Proportion de l'isomère Z (%)	Proportion de l'isomère E (%)	ln(Z _{PSS} -Z _t)
1	0	-	0	1	-1,386
2	15,5	5,300	0,08	0,92	-1,787
3	20	4,116	0,10	0,90	-1,891
4	33	2,744	0,14	0,86	-2,222
5	60	1,372	0,19	0,81	-2,874
6	120	0,686	0,24	0,76	-
7	600	0,137	0,25	0,75	-

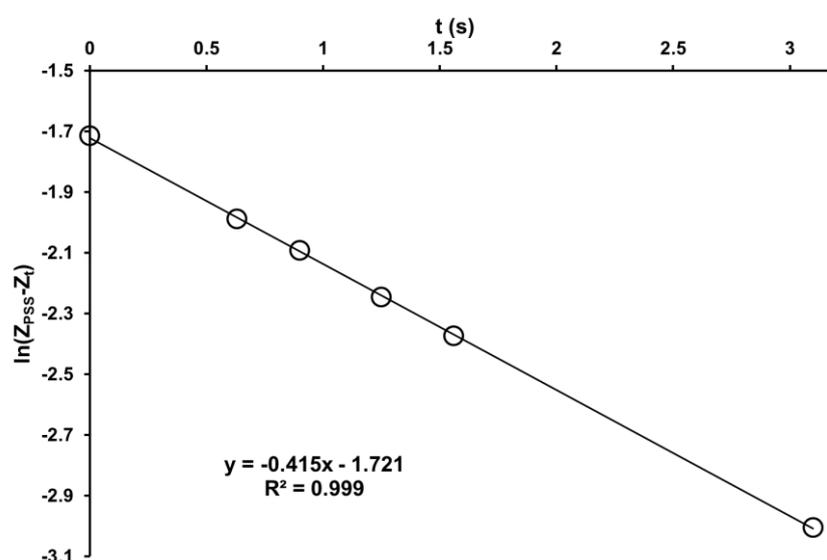


Figure 66 : Étude photocinétique de l'isomérisation de l'azobenzène sous lumière bleue

Pour chaque longueur d'onde, les données cinétiques ont permis de tracer le graphique ln(Z_{PSS}-Z_t) en fonction du temps avec un excellent coefficient de corrélation. En prenant la valeur de la pente -k' (0,025 s⁻¹), Z_{PSS} (0,25), ε_E (52 L.mol⁻¹.cm⁻¹) et I_{photon} (1,93.10⁻³ ein.s⁻¹.m⁻²) et en utilisant l'équation suivante, le rendement quantique de photo-conversion Φ_E (0,27 ± 0,01 mol.ein⁻¹) dans le *n*-hexane a été déterminé.

$$I_{\text{photon}} = \frac{Z_{PSS}k}{\Phi_E \varepsilon_E \ln 10}$$

Équation 35

3. Détermination du rendement quantique de l'azobenzène dans différents solvants et à différentes longueurs d'onde

La même méthode a été appliquée en utilisant la LEDs verte à 458 nm dans le *n*-hexane mais également avec les deux types de LEDs dans différents solvants comme l'acétonitrile et le méthanol. Les résultats sont résumés du le tableau suivant :

Tableau 6 : Détermination du rendement quantique de l'azobenzène dans différents solvants

Entrée	Longueur d'onde d'irradiation ^[a]	Solvant	Z_{PSS} ^[b]	ε_E ^[c]	k' ($10^{-2} \times \text{s}^{-1}$) ^[d]	I_{photon}	Φ_E ^[e]
1 ^[f]	458	hexane	0,18	395	41,5	3,30	0,25±0.01
2 ^[f]	458	MeOH	0,22	510	42,4	3,30	0,25±0.01
3 ^[f]	458	CH ₃ CN	0,25	450	36,0	3,30	0,26±0.01
4 ^[f]	524	hexane	0,25	52	2,03	1,56	0,27±0.01
5 ^[g]	524	hexane	0,25	52	2,50	1,93	0,27±0.01
6 ^[g]	524	MeOH	0,34	50	1,79	1,93	0,27±0.01
7 ^[g]	524	CH ₃ CN	0,34	48	1,78	1,93	0,28±0.01

^[a] en nm. ^[b] Obtenu après 10 min d'irradiation en flux ^[c] Coefficient d'extinction molaire de l'isomère E en $\text{L}\cdot\text{mol}^{-1}\cdot\text{cm}^{-1}$ à l'aide de 8 concentrations différentes. ^[d] Pente du graphique $\ln(Z_{PSS}-Z_i)$ vs. t ^[e] Obtenu par calcul. ^[f]R₁: Photoréacteur en FEP, d.i. = 800 μm , l = 21 cm, V = 0.11 mL. ^[g]R₂: Photoréacteur en FEP, d.i. = 800 μm , l = 2.7 m, V = 1.37 mL.

Dans un solvant aprotique polaire comme le *n*-hexane, le rendement quantique de la photo isomérisation ($E \rightarrow Z$) ne montre quasiment pas de dépendance vis-à-vis de l'irradiation de la bande d'absorption $n-\pi^*$ de l'azobenzène située entre 400 et 550 nm (entrées 1 et 4). La géométrie du système n'affecte pas la valeur du rendement quantique mais uniquement la valeur de I_{photon} (entrées 4 et 5). Les données mesurées dans le *n*-hexane sont en parfait accord avec les rendements quantiques de photo isomérisation reportés dans la littérature ^{88, 111-112} en irradiant la bande $n-\pi^*$ à 436 nm dans un solvant non polaire. La composition de l'état photostationnaire semble dépendre de la nature du solvant. En effet, pour chacune des irradiations, la proportion de l'isomère (*Z*) augmente d'un solvant apolaire (*n*-

hexane) aux solvants polaires (ACN et MeOH). Malgré tout, les données collectées montrent que le rendement quantique est indépendant de la nature du solvant (entrées 1-3 et 5-7).

Cette étude montre qu'il est possible d'utiliser l'azobenzène comme actinomètre dans le visible en système microstructuré en restant vigilant sur l'absorbance de la solution. Une utilisation de cet actinomètre en verrerie classique pourrait être possible aussi mais pourrait amener à des résultats moins reproductibles et donc à une mesure beaucoup plus incertaine puisque que le flux de photon ne serait plus forcément distribué uniformément. Ce dernier peut être utilisé comme actinomètre du visible dans une large gamme de solvant de par sa grande solubilité, ce qui est peu souvent le cas pour un actinomètre. Ces travaux ont donné lieu à la publication des résultats obtenus.¹¹³

4. Caractérisation d'un réacteur fluidique commercial avec l'azobenzène

De nos jours, peu de protocoles d'actinométrie chimique ont été mis en place malgré l'obtention de données plus reproductibles avec l'utilisation de systèmes microfluidiques. Comme le mentionne l'équipe de Roibu dans la littérature, l'utilisation d'une méthode d'actinométrie en système microfluidiques possède également des limites liées aux faibles dimensions du système. En effet, d'après la loi de Beer-Lambert, plus la dimension du canal est petite, plus la solution doit être concentrée pour atteindre une absorbance proche de 1 (condition idéale pour réaliser un protocole d'actinométrie). Bien souvent, la limite de solubilité du substrat est un facteur limitant.¹¹⁰ Cependant, ce type de protocole a pu être mis en place par cette équipe dans le visible en utilisant les diaryléthènes comme actinomètres.

Dans cette partie, les résultats obtenus à partir d'une étude menée en collaboration avec la société Corning® seront reportés, Ce projet vise à caractériser un photoréacteur commercial multi longueur d'onde (*Lab Photo Reactor*) au travers d'un protocole rapide et facile à mettre en place pour toutes les longueurs d'onde disponibles (365, 385, 405 et 475 nm). Ces photoréacteurs sont fabriqués en verre transparent aux radiations UV et visible, de grande épaisseur car ils sont thermostatés et intègrent la technologie de mélange à l'aide d'un motif en cœur breveté par la société. Ce photoréacteur est pris en étau en deux plaques de LEDs permettant d'irradier la solution à la longueur d'onde et à la puissance de lampe désirée avec un contrôle à distance *via* une application sur tablette.



Figure 67 : Présentation du Lab Photo Reactor de Corning®

L'utilisation d'un actinomètre ici aurait pour but d'évaluer dans un premier temps la puissance lumineuse exacte reçue par la solution à l'intérieur du réacteur et dans un second temps d'utiliser l'actinométrie comme moyen de détection d'éventuel défaillance au niveau des LEDs sur des réacteurs comme le *Lab Photo Reactor* mais également sur des réacteurs à échelle industrielle comme le réacteur G1 (Corning®, 80 t/an) et le réacteur G3 (Corning®, 1000 t/an). L'idée d'utiliser l'azobenzène comme actinomètre pour cette étude a du sens puisqu'il est commercialement disponible, peu toxique en faisant attention à sa manipulation, peu coûteux, facile à analyser par spectroscopie RMN et s'isomérise rapidement avec la possibilité d'effectuer une multitude de cycle d'isomérisation après quelques jours à température ambiante dans le noir (temps nécessaire pour effectuer la rétro-isomérisation).

i. Détermination des données intrinsèques au système

En premier lieu, comme tous les rendements quantiques correspondant aux longueurs d'onde de l'appareil ne sont pas forcément connus, une étude dans la littérature a été menée. En effet, depuis plus de cinquante ans, de nombreux rendements quantiques pour l'isomérisation du (*E*)-azobenzène en (*Z*)-azobenzène ont été décrits par plusieurs équipes à différentes longueurs d'onde et dans différents solvants.^{88, 109, 111, 114} De grands écarts de valeurs sont parfois à noter pour une même longueur d'onde. En particulier, Heger et son équipe ont recalculé les rendements quantiques de l'isomérisation dans le méthanol¹¹⁴ et les données sont beaucoup plus élevées que ce qui a pu être décrit précédemment. Ces résultats peuvent être remis en question en regardant les écarts-types proposés lors des mesures ($\leq 1\%$) qui devrait normalement être plus élevés ($\geq 2\%$ pour les valeurs les plus anciennes) en prenant en compte

la précision des instruments de mesure et l'utilisation d'approximations (série de Taylor) nécessaires pour ce type de calcul.

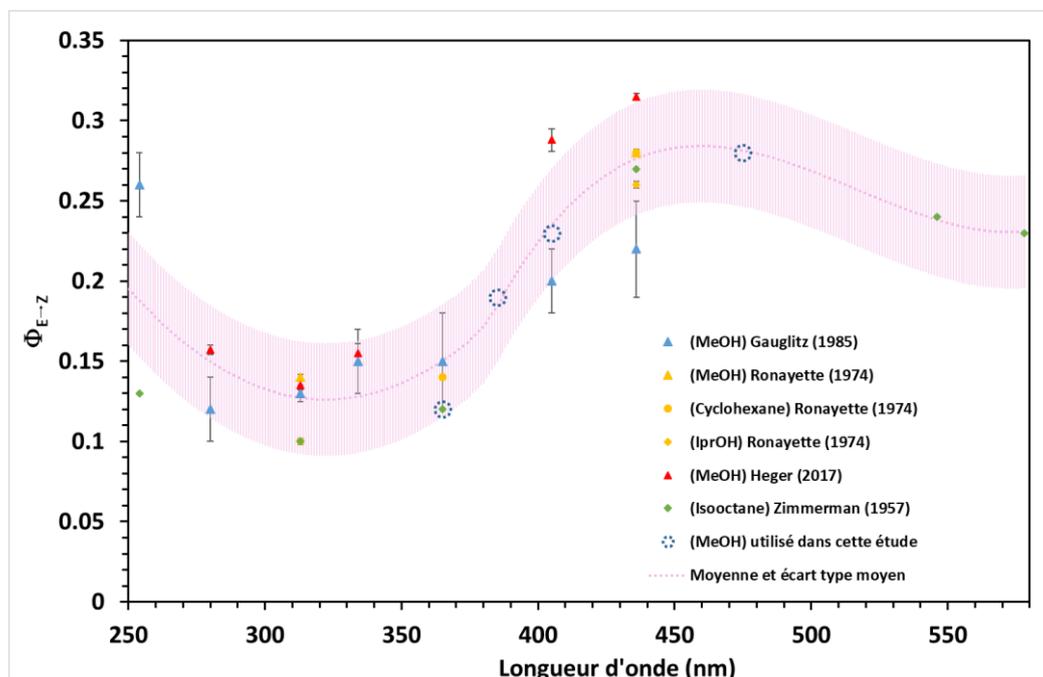


Figure 68 : Rendements quantiques $\Phi_{E \rightarrow Z}$ reportés dans la littérature à différentes longueurs d'ondes

Étant donné que la valeur du rendement quantique peut entraîner une grande variabilité au niveau du calcul du flux de photon, la valeur du rendement quantique a été fixée de la manière la plus appropriée pour chacune des longueurs d'onde. Ainsi, à 365 nm, le rendement quantique décrit par Zimmerman a été utilisé alors qu'une valeur moyenne entre deux rendements quantiques a été utilisée pour 405 nm. En revanche, pour 385 nm et 475 nm, aucun rendement quantique n'ayant été décrit, des valeurs situées sur la courbe ont été sélectionnées en prenant en compte qu'il y aura une incertitude sur le résultat final ($\pm 3,5\%$).

Pour avoir un regard sur l'exactitude des données mesurées avec l'isomérisation de l'azobenzène, l'irradiance de chacune des lampes avec une puissance de 20% a été déterminée en premier lieu par le biais de mesures radiométriques. Étant donné que la mesure par actinométrie nous donne le flux de photon à l'intérieur du réacteur et non le flux de photon émanant de la source lumineuse, il est également nécessaire de connaître la transmission totale du réacteur pour chacune des longueurs d'onde. Pour calculer cette donnée, l'indice de réfraction n_g du verre composant le réacteur a été pris en compte (borosilicate, entre 1,530 et 1,540 selon la longueur d'onde) ainsi que l'indice de réfraction de l'air n_a (1,000), du méthanol n_m (1,326) et du fluide caloporteur n_w (eau, 1,33). La transmission sans absorption a tout d'abord été calculée par l'équation suivante :

$$T\%_{\text{ (sans absorption)}} = \left(1 - \left(\frac{n_a - n_g}{n_a + n_g}\right)^2\right) \times \left(1 - \left(\frac{n_g - n_w}{n_g + n_w}\right)^2\right) \times \left(1 - \left(\frac{n_g - n_w}{n_g + n_w}\right)^2\right) \times \left(1 - \left(\frac{n_g - n_m}{n_g + n_m}\right)^2\right)$$

Équation 36

Afin d'avoir des données expérimentales précises et étant donné que les lampes sont placées de part et d'autre du photoréacteur, une demie plaque du photoréacteur (comprenant la voie de refroidissement) a été placée devant un capteur de spectrophotomètre avec les mêmes distances que dans le *Lab Photo Reactor* pour faire la mesure. Pour obtenir une bonne corrélation, l'absorption du verre et du méthanol ont également été mesurées et pris en compte dans le calcul. Ces données sont reportées dans le tableau suivant :

Tableau 7 : Transmission totale et mesures radiométrique en fonction de la longueur d'onde

Entrée	Longueur d'onde (nm)	Transmission totale ^[a] (%)	Irradiance incidente ^[b] (mW.cm ⁻²)
1	365	71,7	15,2
2	385	71,7	15,4
3	405	75,8	16,4
4	475	75,5	9,2
5	610	78,0	7,4

^[a]Déterminé en utilisant un spectromètre Admesy Hera (360-830 nm) situé à 3,45 cm du panneau de LEDs (réglé à 20% de puissance) et derrière une demie plaque de réacteur du *Lab Photo Reactor*.^[b] Mesuré à 3,45 cm du panneau de LEDs en utilisant un spectromètre Admesy Hera (360-830 nm).

- ii. Étude de la cinétique de photoisomérisation *E/Z* de l'azobenzène à chaque longueur d'onde

Une fois ces données en mains, et après avoir déterminé le coefficient d'extinction molaire ϵ_E pour chaque longueur d'onde par spectrophotométrie de la même façon que précédemment décrits, l'étude cinétique a pu être effectuée. Pour ces mesures, des solutions concentrées dans le méthanol ont été utilisées de manière à ce que les photons soient absorbés à environ 99%, c'est-à-dire à une absorbance quasi-totale, pour obtenir des données fiables.

Afin d'évaluer les cinétiques de photoisomérisation de l'azobenzène, les solutions concentrées de l'isomère *E* sont injectées dans le *Lab Photo Reactor* avec différents temps de résidence à différentes longueurs d'onde (365, 385, 405 et 475 nm) et sont analysées par spectroscopie RMN ¹H après avoir été concentrées *in vacuo*. Étant donné que l'état photostationnaire est atteint trop rapidement lorsque la puissance de la lampe est trop élevée (>30% pour 385, 405 et

485 nm) les cinétiques ont été effectuées en plaçant ces lampes à un maximum de 20% de puissance afin de ralentir l'isomérisation. Puisque la vitesse de photo isomérisation est proportionnelle au flux de photons, le flux de photons de ces lampes peut être facilement déterminé à n'importe quelle puissance à partir des données mesurées à plus basse puissance. Pour déterminer la composition de l'état photostationnaire, la photoisomérisation a été effectuée avec un temps de résidence long et une puissance de lampe parfois supérieure tout en veillant à rester à température ambiante. De plus, étant donné que l'état photostationnaire est dépendant de la longueur d'onde, la mesure peut également donner des informations quant à la calibration de la lampe.

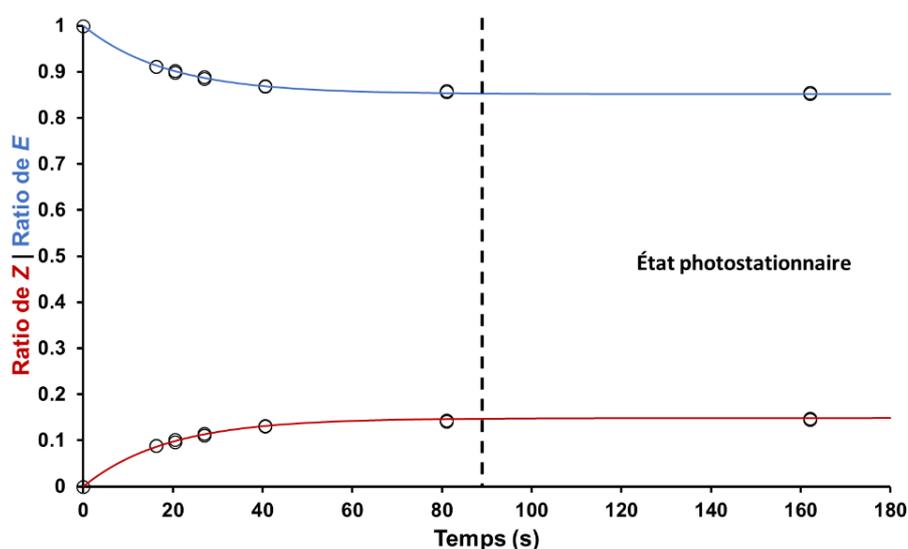


Figure 69 : Ratio E/Z à différents temps d'irradiation à 405 nm (10%)

Pour chacune des cinétiques enregistrées (triplicat), les données ont ensuite été utilisées pour tracer le graphique représentant l'évolution de $\ln(Z_{PSS}-Z_t)$ en fonction du temps qui ont tous de très bons coefficients de corrélation ($R^2 = 0,99$).

Les données obtenues pour une irradiation à 365 nm avec une puissance de 20% sont reportées ci-dessous :

Tableau 8 : Données cinétiques d'isomérisation de l'azobenzène dans le Lab Photo Reactor à 365 nm (20%)

Entrée	t (s)	Q (mL.min ⁻¹)	Fraction molaire de l'isomère Z	Fraction molaire de l'isomère E	ln(Z _{PSS} -Z _t)
1	0	-	0	1	-0,879
2	16,2	10	0,082	0,918	-1,101
3	20,2	8	0,101	0,899	-1,159
4	27	6	0,130	0,870	-1,256
5	40,5	4	0,180	0,820	-1,449
6	81	2	0,283	0,716	-
7	162	1	0,382	0,618	-
8	324	0,5	0,415	0,59	-

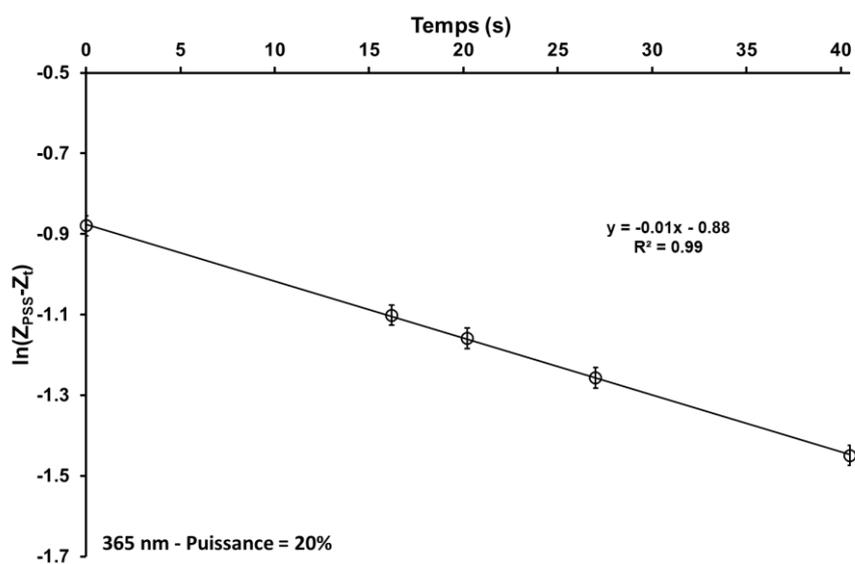


Figure 70 : Cinétique d'isomérisation de l'azobenzène dans le Lab Photo Reactor à 365 nm (20%)

Les données obtenues pour une irradiation à 385 nm avec une puissance de 10% sont reportées ci-dessous :

Tableau 9 : Données cinétiques d'isomérisation de l'azobenzène dans le Lab Photo Reactor à 385 nm (10%)

Entrée	t (s)	Q (mL.min ⁻¹)	Proportion de l'isomère Z (%)	Proportion de l'isomère E (%)	ln(Z _{PSS} -Z _t)
1	0	-	0	1	-1,76
2	16,2	10	0,042	0,958	-2,04
3	20,2	8	0,050	0,950	-2,10
4	27	6	0,0645	0,935	-2,23
5	40,5	4	0,087	0,913	-2,46
6	81	2	0,0125	0,875	-
7	162	1	0,158	0,842	-
8	324	0,5	0,172	0,828	-

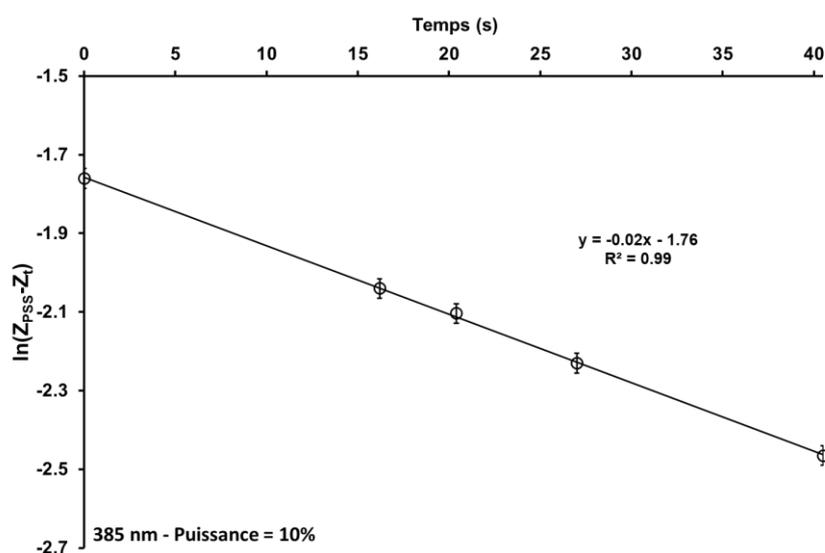


Figure 71 : Cinétique d'isomérisation de l'azobenzène dans le Lab Photo Reactor à 385 nm (10%)

Les données obtenues pour une irradiation à 405 nm avec une puissance de 10% sont reportées ci-dessous :

Tableau 2 : Données cinétiques d'isomérisation de l'azobenzène dans le Lab Photo Reactor à 405 nm (10%)

Entrée	t (s)	Q (mL.min ⁻¹)	Proportion de l'isomère Z (%)	Proportion de l'isomère E (%)	ln(Z _{PSS} -Z _t)
1	0	-	0	1	-1,91
2	16,2	10	0,089	0,911	-2,83
3	20,2	8	0,099	0,901	-3,01
4	27	6	0,113	0,887	-3,35
5	40,5	4	0,131	0,869	-4,10
6	81	2	0,142	0,858	-
7	162	1	0,146	0,854	-
8	324	0,5	0,148	0,852	-

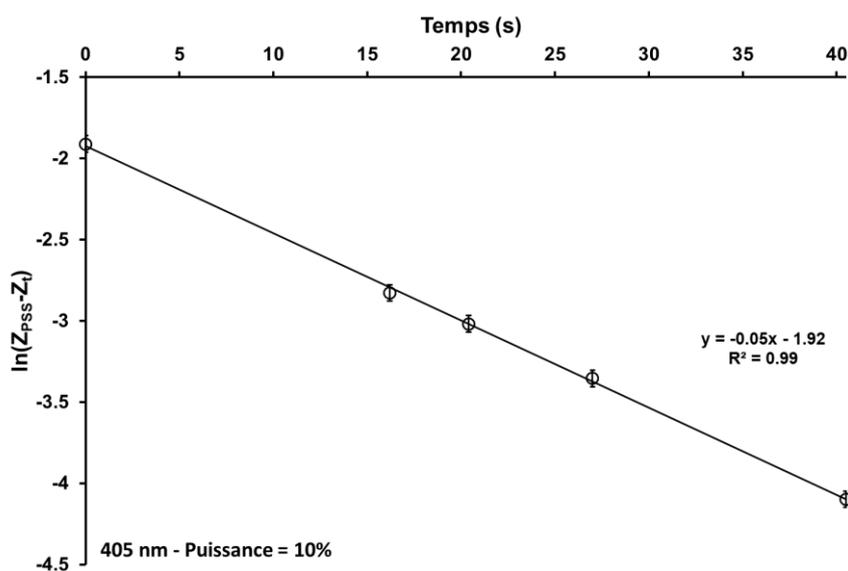


Figure 72 : Cinétique d'isomérisation de l'azobenzène dans le Lab Photo Reactor à 405 nm (10%)

Les données obtenues pour une irradiation à 475 nm avec une puissance de 10% sont reportées ci-dessous :

Tableau 3 : Données cinétiques d'isomérisation de l'azobenzène dans le Lab Photo Reactor à 475 nm (10%)

Entrée	t (s)	Q (mL.min ⁻¹)	Proportion de l'isomère Z (%)	Proportion de l'isomère E (%)	ln(Z _{PSS} -Z _t)
1	0	-	0	1	-1,32
2	16,2	10	0,117	0,883	-1,90
3	20,2	8	0,135	0,865	-2,03
4	27	6	0,160	0,840	-2,24
5	40,5	4	0,197	0,803	-2,67
6	81	2	0,251	0,749	-
7	162	1	0,264	0,736	-
8	324	0,5	0,266	0,734	-

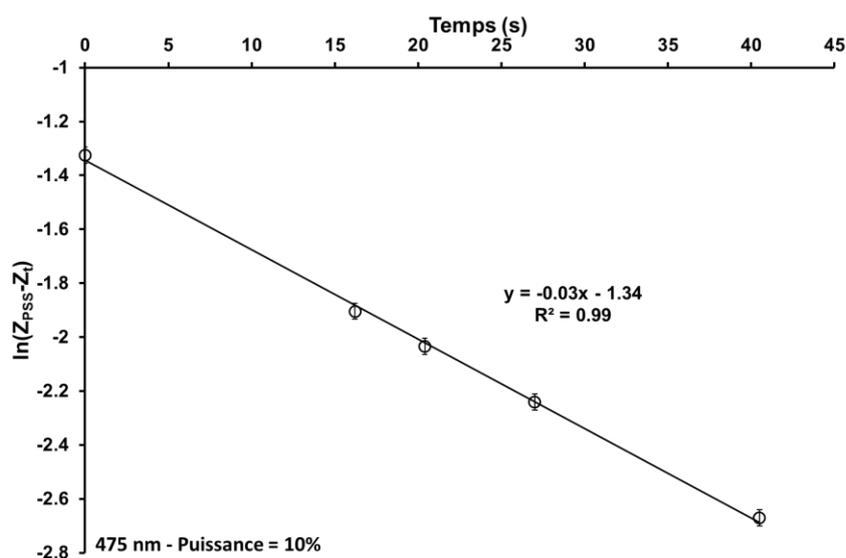


Figure 73 : Cinétique d'isomérisation de l'azobenzène dans le Lab Photo Reactor à 475 nm (10%)

iii. Détermination du flux de photon délivré par chacune des lampes

Le calcul du flux de photons peut être obtenu grâce aux données précédemment déterminées. En effet, la valeur absolue de la pente de chacun des graphiques donne la constante de vitesse k' de photoisomérisation de telle manière que :

$$k' = \frac{I_{\text{photon}} \ln 10 \Phi_E \epsilon_E}{Z_{PSS}}$$

Équation 37

Le rendement quantique de l'isomérisation $\Phi_{E \rightarrow Z}$, le coefficient d'extinction molaire ϵ_E et la composition de l'état photostationnaire (Z_{PSS}) dépendent de la longueur d'onde d'irradiation, ainsi, pour chacune des longueurs d'onde, ϵ_E et Z_{PSS} ont été redéterminés dans le méthanol en faisant appel respectivement à des analyses UV-visible sur une gamme de solutions ou des analyses par RMN.

Grâce aux données déterminées expérimentalement (Z_{PSS} et k'), le flux de photon surfacique I_{Photon} ($\text{ein.s}^{-1}.\text{cm}^{-2}$) a pu être calculé pour chaque source lumineuse. De plus, l'irradiance à l'intérieur du réacteur ($Q_{\text{reçu}}$ en mW.cm^{-2}) a pu être déterminée en multipliant I_{Photon} par l'énergie d'une mole de photons. Dans le but de comparer les données avec celles obtenues par mesures radiométriques, $Q_{\text{reçu}}$ est divisé par la transmittance totale T pour donner l'irradiance émise par la lampe à l'extérieur du photoréacteur ($Q_{\text{émis}}$ en mW.cm^{-2}). Le tableau suivant résume les résultats obtenus pour les lampes à 365, 385, 405 et 475 nm. Les résultats pour 610 nm ne sont pas présentés car ce type d'expérience est impossible à mener avec l'azobenzène puisque ce dernier n'absorbe pas à cette longueur d'onde.

Tableau 4 : Résultats obtenu en effectuant des mesures d'actinométrie avec l'azobenzène au sein du Lab Photo Reactor

Entrée	Longueur d'onde (nm)	Z_{PSS}	$\Phi_{E \rightarrow Z}$	ϵ_E ^[a] (MeOH)	k' ($10^{-2} \times \text{s}^{-1}$)	I_{Photon} ($10^{-4} \times \text{ein.s}^{-1}.\text{m}^{-2}$)	Puissance (%)	$Q_{\text{émis}} \text{ calculé}^{[b]}$ (mW.cm^{-2})	$Q_{\text{émis}} \text{ mesuré}^{[c]}$ (mW.cm^{-2})
1	405	0,148	0,23	370	4,2	2,0	5	4	4,1
2	405	0,148	0,23	370	5,3	4,0	10	7,9	8,2
3	405 ^[d]	0,148	0,23	370	5,1	3,8	20	15,0	16,4
4	475	0,266	0,28	384	3,3	3,6	10	5,9	4,6
5	475 ^[d]	0,266	0,28	384	2,8	3,1	20	10,2	9,2
6	385	0,172	0,19	218	1,7	3,1	10	6,8	7,7
7	385 ^[d]	0,172	0,19	218	1,7	3,1	20	13,3	15,4
8	365	0,415	0,12	312	1,4	6,8	20	15,5	15,2

Études cinétiques effectuées à différentes longueurs d'onde, avec des concentrations ajustées en fonction de la longueur d'onde pour que l'absorbance soit quasi-totale (99%).^[a] Coefficient d'extinction molaire en $L \cdot mol^{-1} \cdot cm^{-1}$ mesuré avec 4 solutions de concentrations différentes.^[b] Calculé pour un panneau de LEDs en prenant en compte la transmittance totale.^[c] Mesuré à 3,45 cm du panneau de LEDs (= distance pour arriver au centre du réacteur microfluidique).^[d] Mesure effectuée avec un seul panneau de LEDs allumé au lieu de deux.

Lorsque ce type de mesure est réalisé, il ne faut pas oublier que l'isomérisation inverse, c'est-à-dire l'isomérisation $(Z) \rightarrow (E)$, a lieu par activation thermique. Il est donc nécessaire de thermo-réguler le microréacteur et de refroidir les lampes afin de pouvoir négliger cette réaction, surtout dans la région UV. De plus, comme mentionné précédemment, la diminution de la puissance des lampes entraîne une diminution de la cinétique de la photoisomérisation permettant d'obtenir des résultats plus fiables, très proches des données mesurées par radiométrie (5-10%, entrées 1, 2, 4 et 6). Même à faible puissance, le flux de photon délivré par les LEDs intégrées dans le *Lab Photo Reactor* est très important. Dans ce type de dispositif, les LEDs sont donc plus puissantes que les lampes traditionnellement utilisées (ampoule, lampes). Ce critère est important pour la productivité d'un procédé photochimique car la vitesse des photoréactions est directement reliée à la quantité de photons atteignant le milieu réactionnel.

En allumant un seul panneau de LEDs au lieu des deux pour les longueurs d'onde 385, 405 et 475 nm (entrées 3, 5 et 7) la valeur de k' a été divisée par deux ce qui est en accord avec une diminution de la puissance d'émission par deux avec des résultats toujours proches des données obtenues par radiométrie. Il est à noter que les puissances d'émission réglées sur le *Lab Photo Reactor* (0-100%) pour chacune des LEDs sont des puissances indicatives qui correspondent à une plage d'émission de flux de photons et pouvant différer d'une longueur d'onde à l'autre. Cette plage d'émission varie d'une longueur d'onde à une autre. Enfin, malgré une régulation thermique du réacteur, les LEDs UV dégagent de la chaleur lorsqu'elles sont allumées sur une période assez longue à forte puissance. Afin d'obtenir des mesures fiables, la photoréaction a donc été effectuée à 20% de puissance pour obtenir des données exploitables (entrée 8).

iv. Étude de la linéarité des lampes

En utilisant la même méthodologie présentée ci-dessus, la linéarité du flux de photon en fonction de la puissance des lampes a été évaluée. Pour cela, la puissance de chacune des lampes a été variée de 5% à 60% et un suivi cinétique a été effectué pour déterminer k' afin d'obtenir les valeurs de I_{Photon} et de $Q_{émis}$. En traçant I_{Photon} en fonction de la puissance de la lampe, d'excellentes corrélations ont été obtenues ($R^2 = 0,99$) signifiant que le flux de photons est proportionnel à la puissance fixée des LEDs.

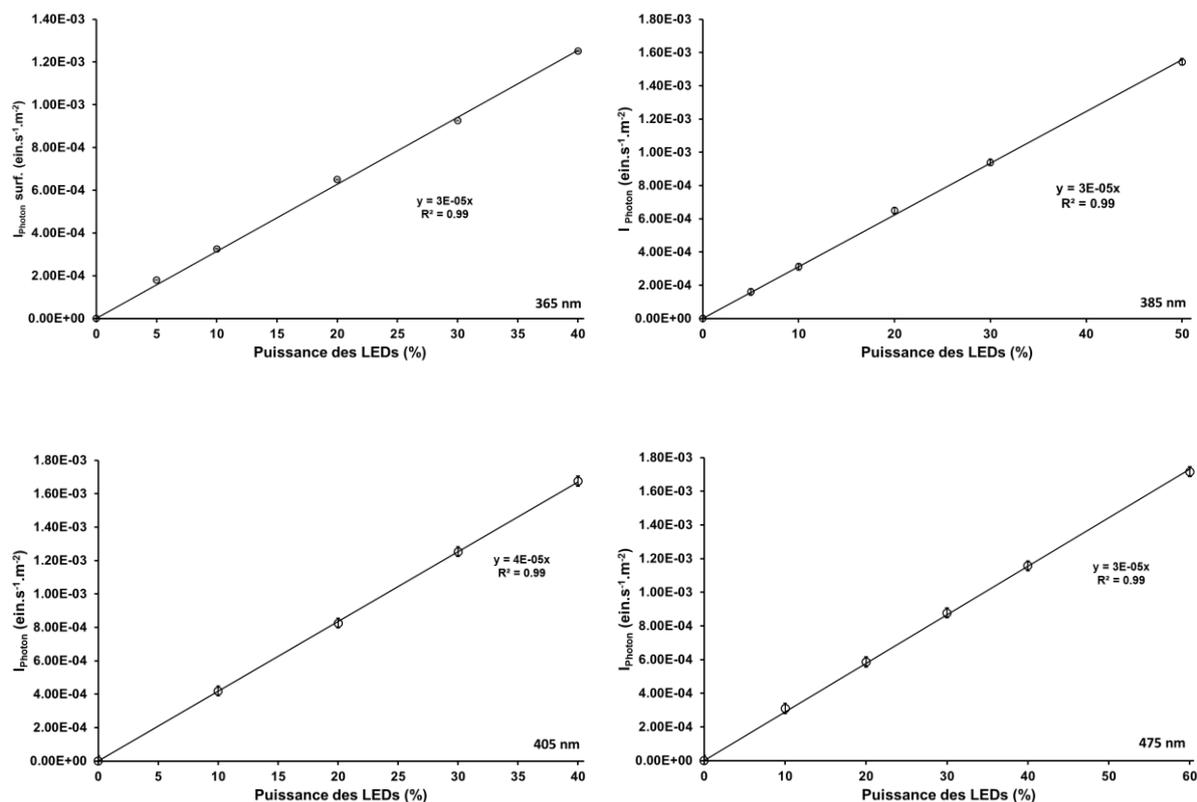


Figure 74 : Variation de I_{photon} en fonction de la puissance des LEDs

Pour un temps d'irradiation fixé à 16,2 s, les proportions d'isomère Z (%), la constante de vitesse de la réaction d'isomérisation k' (s^{-1}), le flux de photon surfacique reçu par la solution à l'intérieur du microréacteur I_{photon} ($\text{ein.s}^{-1}.\text{m}^{-2}$) et la densité surfacique de puissance émise par la lampe $Q_{\text{émis}}$ (mW.cm^{-2}) sont reportés pour chacune des longueurs d'onde dans les tableaux suivants :

Tableau 5 : Flux de photons calculé en fonction de la puissance de la lampe à 365 nm

Entrée	Puissance des LEDs (%)	%Z ^[a]	k' (s^{-1})	I_{photon} ($\text{ein.s}^{-1}.\text{m}^{-2}$) ^[b]	$Q_{\text{émis calc.}}$ ^[c] (mW.cm^{-2})
1	5	2,4	$3,7 \times 10^{-3}$	$1,8 \times 10^{-4}$	4,1
2	10	4,3	$6,8 \times 10^{-3}$	$3,3 \times 10^{-4}$	7,4
3	20	8,1	$1,3 \times 10^{-2}$	$6,5 \times 10^{-4}$	14,8
4	30	11,1	$1,9 \times 10^{-2}$	$9,3 \times 10^{-4}$	21,1
5	40	14,2	$2,6 \times 10^{-2}$	$1,2 \times 10^{-3}$	28,6

^[a]Mesuré par spectroscopie RMN ^1H pour un débit de 10 mL.min^{-1} ($t_s = 16,2 \text{ s}$), $C = 0,11 \text{ M}$. ^[b] $I_{\text{photon vol.}} = I_{\text{photon}}/l$ (avec le trajet optique $l = 0,04 \text{ cm}$). ^[c] Calculé à partir de I_{photon} pour deux panneaux de LEDs allumé en prenant en compte la transmittance totale.

Tableau 6 : Flux de photons calculé en fonction de la puissance de la lampe à 385 nm

Entrée	Puissance des LEDs (%)	%Z ^[a]	k' (s ⁻¹)	I _{photon} (ein.s ⁻¹ .m ⁻²) ^[b]	Q _{émis calc.} ^[c] (mW.cm ⁻²)
1	5	2,3	8,9×10 ⁻³	1,6×10 ⁻⁴	3,5
2	10	4,2	1,7×10 ⁻²	3,1×10 ⁻⁴	6,8
3	20	7,6	3,6×10 ⁻²	6,5×10 ⁻⁴	14,1
4	30	9,8	5,2×10 ⁻²	9,4×10 ⁻⁴	20,4
5	50	12,9	8,6×10 ⁻²	1,5×10 ⁻³	33,4

^[a] Mesuré par spectroscopie RMN ¹H pour un débit de 10 mL.min⁻¹ (t_s = 16,2 s), C = 0,11 M. ^[b] I_{photon vol.} = I_{photon}/l (avec le trajet optique l = 0,04 cm). ^[c] Calculé à partir de I_{photon} pour deux panneaux de LEDs allumé en prenant en compte la transmittance totale.

Tableau 7 : Flux de photons calculé en fonction de la puissance de la lampe à 405 nm

Entrée	Puissance des LEDs (%)	%Z ^[a]	k' (s ⁻¹)	I _{photon} (ein.s ⁻¹ .m ⁻²) ^[b]	Q _{émis calc.} ^[c] (mW.cm ⁻²)
1	10	8,8	5,5×10 ⁻²	4,2×10 ⁻⁴	8,2
2	20	12,3	1,1×10 ⁻¹	8,3×10 ⁻⁴	16,1
3	30	13,8	1,7×10 ⁻¹	1,2×10 ⁻³	24,4
4	40	14,4	2,2×10 ⁻¹	1,7×10 ⁻³	32,6

^[a] Mesuré par spectroscopie RMN ¹H pour un débit de 10 mL.min⁻¹ (t_s = 16,2 s), C = 0,11 M. ^[b] I_{photon vol.} = I_{photon}/l (avec le trajet optique l = 0,04 cm). ^[c] Calculé à partir de I_{photon} pour deux panneaux de LEDs allumé en prenant en compte la transmittance totale.

Tableau 8 : Flux de photons calculé en fonction de la puissance de la lampe à 475 nm

Entrée	Puissance des LEDs (%)	%Z ^[a]	k' (s ⁻¹)	I _{photon} (ein.s ⁻¹ .m ⁻²) ^[b]	Q _{émis calc.} ^[c] (mW.cm ⁻²)
1	10	9,9	2,9×10 ⁻²	3,1×10 ⁻⁴	5,1
2	20	15,6	5,4×10 ⁻²	5,9×10 ⁻⁴	9,8
3	30	19,5	8,2×10 ⁻²	8,8×10 ⁻⁴	14,6
4	40	22,0	1,1×10 ⁻¹	1,1×10 ⁻³	19,3
5	60	24,6	1,6×10 ⁻¹	1,7×10 ⁻³	28,6

^[a] Mesuré par spectroscopie RMN ¹H pour un débit de 10 mL.min⁻¹ (t_s = 16,2 s), C = 0,11 M. ^[b] I_{photon vol.} = I_{photon}/l (avec le trajet optique l = 0,04 cm). ^[c] Calculé à partir de I_{photon} pour deux panneaux de LEDs allumé en prenant en compte la transmittance totale.

Le flux de photon I_{photon} reçu par unité de volume peut facilement être calculé en divisant I_{photon} calculé par unité de surface par le trajet optique du microréacteur (0,04 cm). Ces données nous ont permis de caractériser totalement le *Lab Photo Reactor* de Corning® et les quatre équations suivantes peuvent désormais être utilisées pour directement estimer le flux de photons surfacique dans le cadre d'une détermination de rendement quantique ou de prédiction de cinétiques.

$$365 \text{ nm: } I_{\text{photon}(365)} = 3,1 \times 10^{-5} \times \text{Puissance des LEDs}_{(\%)}$$

Équation 38

$$385 \text{ nm: } I_{\text{photon}(385)} = 3,2 \times 10^{-5} \times \text{Puissance des LEDs}_{(\%)}$$

Équation 39

$$405 \text{ nm: } I_{\text{photon}(405)} = 4,2 \times 10^{-5} \times \text{Puissance des LEDs}_{(\%)}$$

Équation 40

$$475 \text{ nm: } I_{\text{photon}(475)} = 2,8 \times 10^{-5} \times \text{Puissance des LEDs}_{(\%)}$$

Équation 41

v. Isomérisation de la N^2 -phénylhydrazone à 405 nm

Pour valider la caractérisation du *Lab Photo Reactor*, le rendement quantique de l'isatine N^2 -phénylhydrazone a été re-déterminé à 405 nm. En 2019, Cigán *et al.*⁸⁵ ont reporté que la photoisomérisation ($Z \rightleftharpoons E$) de ce photochrome pouvait permettre de déterminer le flux de photons *via* un suivi UV-visible à 405 nm avec un rendement quantique très faible ($\Phi_Z \sim 1 \times 10^{-3} \text{ mol.ein}^{-1}$). Cette molécule n'est pas commercialement disponible mais facilement synthétisable à partir d'isatine et de phénylhydrazine.

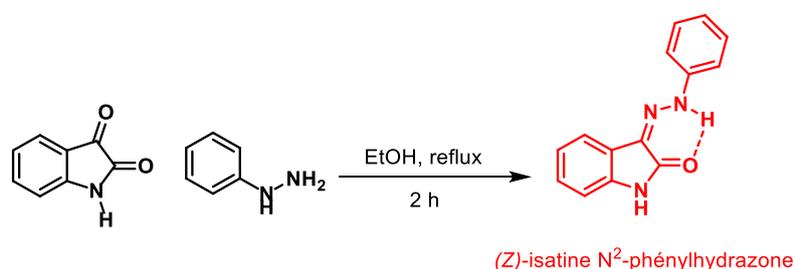
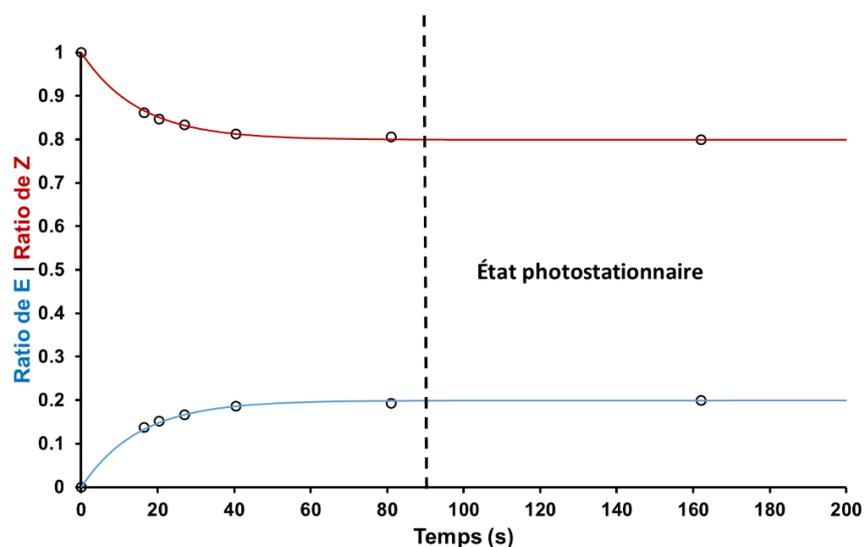


Figure 75 Synthèse de la (Z)-isatine N^2 -phénylhydrazone

Tout comme pour l'azobenzène, les deux isomères possèdent des déplacements chimiques distincts par spectroscopie RMN ^1H grâce à l'absence de liaison hydrogène pour l'isomère (E), ce qui permet de déterminer la concentration de chaque isomère en solution. Dans ce cas, le

modèle photocinétique développé pour l'azobenzène est également valable pour l'isatine *N*²-phénylhydrazone. En prenant en compte le faible trajet optique du *Lab Photo Reactor* (0,04 cm), la concentration est fixée à $2 \cdot 10^{-3}$ M dans le méthanol afin que l'absorbance de cette dernière soit quasi-totale (99%) à 405 nm ($\epsilon_Z = 12270 \text{ L}\cdot\text{mol}^{-1}\cdot\text{cm}^{-1}$), permettant d'obtenir des résultats fiables. Au sein du réacteur commercial la température a été fixée à 20 °C ce qui permet, comme dans le cas de l'azobenzène, de négliger l'isomérisation (*E*) \leftrightarrow (*Z*) thermique. Contrairement à l'azobenzène, les expériences ont été effectuées à 100% de puissance de la lampe et l'état photostationnaire a été évalué avec un temps de séjour important.



*Figure 76 : Suivi cinétique de la photoisomérisation de l'isatine *N*²-phénylhydrazone*

Ainsi, dans ces conditions réactionnelles, l'état photostationnaire de l'isomérisation est atteint après environ 80 s de temps d'irradiation au sein du réacteur avec $E_{PSS} = 0,2$. La composition photostationnaire ainsi que les autres données cinétiques collectées ont permis de tracer la représentation graphique de $\ln(E_{PSS} - E_t)$ en fonction du temps qui est une relation linéaire avec un très bon coefficient de corrélation (R^2 proche de 1).

Tableau 9 : Données cinétique d'isomérisation de l'isatine N2-phénylhydrazone au sein du Lab Photo Reactor à 405 nm (100%)

Entrée	t (s)	Q (mL.min ⁻¹)	Proportion de l'isomère E (%)	Proportion de l'isomère Z (%)	ln(E _{PSS} -E _t)
1	0	-	0	1	-1,61
2	16,2	10	0,138	0,862	-2,78
3	20,2	8	0,152	0,848	-3,04
4	27	6	0,167	0,833	-3,40
5	40,5	4	0,187	0,813	-4,34
6	81	2	0,193	0,807	
7	162	1	0,200	0,800	-

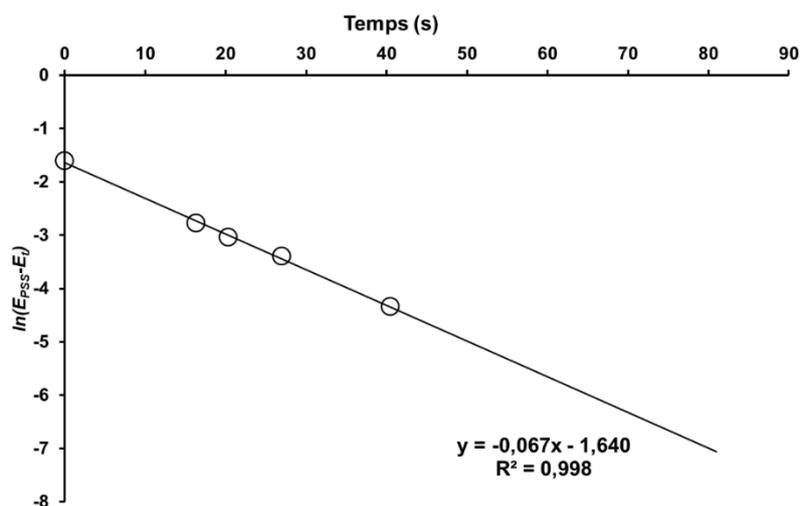


Figure 77 : Représentation graphique de $\ln(E_{PSS}-E_t)$ en fonction du temps

D'après le modèle cinétique établi sur le même modèle que pour l'étude de l'azobenzène, la valeur absolue de la pente de la courbe k'' peut s'écrire sous la forme :

$$k'' = \frac{I_{\text{photon}} \ln 10 \Phi_Z \varepsilon_Z}{E_{PSS}}$$

Équation 42

Ainsi, le rendement quantique peut facilement être exprimé de la manière suivante :

$$\phi_Z = \frac{k'' \times E_{PSS}}{I_{\text{photon}} \times \ln 10 \times \varepsilon_Z}$$

Équation 43

En substituant dans l'équation les valeurs de E_{PSS} (0,2), de k ($0,66 \text{ s}^{-1}$), ϵ_z ($12272 \text{ L.mol}^{-1}.\text{cm}^{-1}$) and I_{photon} ($4.2 \times 10^{-3} \text{ ein.s}^{-1}.\text{m}^{-2}$) déterminées au préalable, le rendement quantique obtenu est de l'ordre de $1,1 \times 10^{-3} \text{ mol.ein}^{-1}$ ce qui est du même ordre de grandeur que ce qui a été décrit dans la littérature ($\Phi_Z \sim 1 \times 10^{-3} \text{ mol.ein}^{-1}$).⁸⁵

En conclusion, le *Lab Photo Reactor* a été caractérisé en effectuant des mesures d'actinométrie chimique simples, rapides et peu coûteuses avec l'azobenzène comme actinomètre *via* un suivi par spectroscopie RMN. Ces données ont permis de déterminer le rendement quantique de l'isatine en utilisant les mêmes équations photocinétiques et une caractérisation par spectroscopie RMN. Les résultats obtenus concernant la caractérisation du réacteur commercial de chez Corning[®] sont en cours de publication dans un journal scientifique.

IV. Conclusion

Au travers de ces différentes études, la détermination des rendements quantiques de l'azobenzène dans le visible a été rendue possible par l'intermédiaire de l'utilisation préalable de diaryléthènes afin de caractériser le flux de photons délivré par chacune des lampes. En effet, ces espèces possèdent un rendement quantique décrit dans la littérature pour des longueurs d'onde du visible et peuvent être utilisées pour caractériser l'azobenzène dans cette gamme. Le rendement quantique de l'azobenzène a pu être déterminé pour des longueurs d'onde égales à $\lambda = 458 \text{ nm}$ (bleu) et $\lambda = 524 \text{ nm}$ (vert) en prenant en compte que l'étalement spectral des LEDs est de $\pm 20 \text{ nm}$. La faible influence du solvant sur le rendement quantique de l'espèce a également été déterminée.

Le second projet fait l'objet d'une caractérisation d'un réacteur commercial, le *Lab Photo Reactor* (Corning[®]) en utilisant l'azobenzène comme actinomètre. Ce projet a pour but de développer une méthode générale de routine de caractérisation de différents réacteurs afin de déterminer facilement le flux de photon délivré par les LEDs à l'intérieur du réacteur et de repérer d'éventuels dysfonctionnement de l'appareil. Les données obtenues à 365 nm, 385 nm, 405 nm et 475 nm sont très proches des données obtenues par radiométrie. Enfin, le rendement quantique d'un actinomètre à 405 nm, l'isatine N²-phénylhydrazone, a pu être recalculé à partir des données expérimentales obtenu avec l'azobenzène. Ce projet doit se poursuivre prochainement à plus grande échelle afin d'évaluer si cette méthode peut être utilisée à une échelle industrielle.

CHAPITRE III

Réaction photocatalysée en flux : Oxydation aérobie de sels de trifluoroborates benzyliques

L'utilisation des benzaldéhydes dans de nombreux domaines comme dans l'élaboration d'arômes ou de parfums (arôme de vanille, arôme d'amande), en agrochimie (répulsif pour les abeilles) ou encore comme synthons pour la synthèse de nombreux composés thérapeutiques, font d'eux des composés à haute valeur ajoutée. De par leur implication dans de nombreuses formulations, il est essentiel de développer des méthodes de synthèses rapides et sélectives. En effet, bien que des méthodes de synthèse existent déjà¹¹⁵, les temps de réaction longs et l'ajout de composés toxiques au milieu réactionnel limite ces approches. Ce type d'oxydation est délicat car bien souvent, l'acide carboxylique est obtenu plutôt que l'aldéhyde.

Cette partie vise à proposer une méthode de synthèse sélective de benzaldéhydes via l'oxydation aérobie photocatalysée à partir des sels de trifluoroborates benzyliques en effectuant la réaction en flux segmenté en utilisant un système microfluidique.

I. Oxydation utilisant de l'oxygène moléculaire

1. Le dioxygène en tant qu'oxydant

Les réactions d'oxydation tiennent une place prépondérante en synthèse organique, tant à l'échelle du laboratoire qu'à l'échelle industrielle. La grande majorité des substrats organiques possèdent des sites oxydables et la plupart des synthèses de produits naturels ou à haute valeur ajoutée contiennent au moins une étape d'oxydation. Depuis une quarantaine d'années, de nombreux efforts ont été faits pour mettre au point des procédés toujours plus efficaces, notamment grâce à l'utilisation d'espèces catalytiques mais aussi et plus éco-compatibles en considérant notamment l'économie d'atomes, la toxicité des espèces mises en jeu et produites, les quantités de catalyseurs introduits et la sécurité des procédés.

De par sa grande disponibilité, l'utilisation de l'oxygène moléculaire représente un grand intérêt puisqu'il constitue l'oxydant le plus simple que l'on puisse trouver et s'inscrit dans une logique d'économie d'atome car bien souvent, les deux atomes d'oxygène participent aux mécanismes d'oxydation avec la formation transition d'intermédiaire de type hydroperoxyde.

Dans sa forme la plus stable, le dioxygène existe majoritairement à l'état triplet sous la forme d'un bi-radical $\cdot\text{O}-\text{O}\cdot$ et est donc paramagnétique, ce qui le rend très réactif vis-à-vis des radicaux mais pas vis-à-vis d'espèces diamagnétiques (molécules organiques classiques). Le dioxygène à l'état excité se trouve dans un état singulet $\text{O}=\text{O}$ et est donc diamagnétique. Son temps de demi assez conséquent à température ambiante est à pression ambiante à l'état gazeux (1 h) n'est plus que de quelques nanosecondes en solution.¹¹⁶

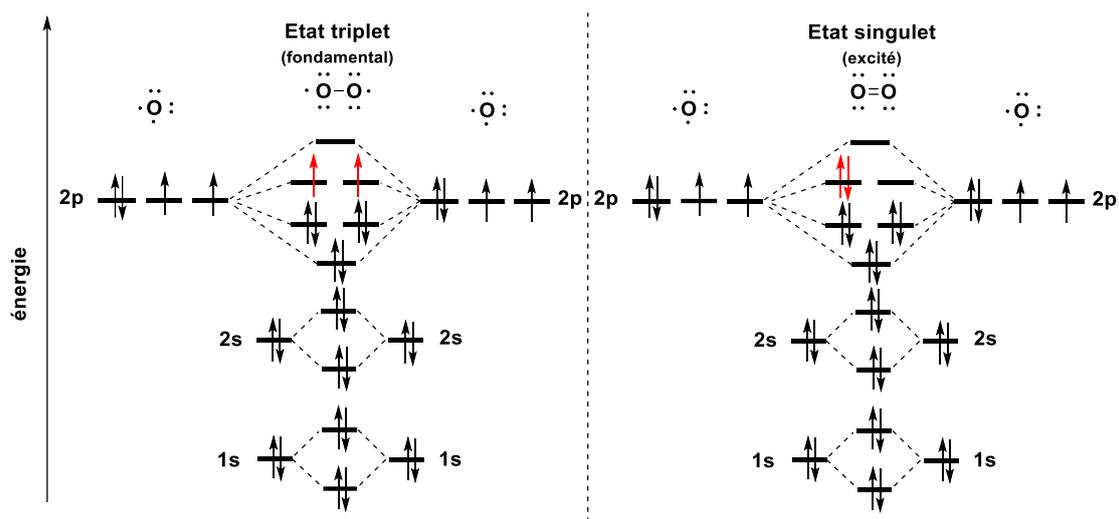


Figure 78 : Diagramme orbitalaire de la molécule de dioxygène à l'état triplet et singulet

Nous nous intéresserons ici à la réactivité du dioxygène à l'état triplet plutôt qu'à l'état singulet.

2. Utilisation de l'oxygène à l'état triplet

Le dioxygène se présente donc sous la forme d'un biradical dans son état fondamental, ce qui empêche une réaction avec des molécules à l'état singulet d'après la règle de conservation de spin de Wigner. Cependant, différentes voies permettent tout de même la réaction de cette espèce. Ces dernières seront présentées dans cette partie.

i. Oxydation directe du substrat par état triplet de basse énergie

Ce type d'oxydation est extrêmement rare et ne s'applique qu'à un faible nombre de substrat. Il est possible de retrouver ce phénomène lorsque le complexe entre l'oxygène à l'état triplet et le substrat possède un état triplet d'énergie suffisamment bas.¹¹⁷ Le premier exemple de ce type de réaction a été reporté dans la littérature en 1930 par Mithoff qui décrit la réaction entre l'héxaphényléthane et le dioxygène.¹¹⁸ D'autres réactions de ce type ont fait l'objet d'études par la suite.¹¹⁹⁻¹²⁰

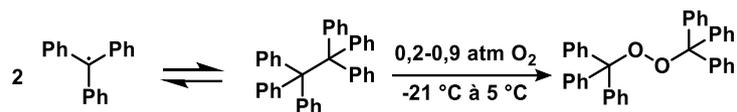


Figure 79 : Oxydation de l'hexaphénylthane

ii. Oxydation directe du substrat par transfert monoélectronique (SET)

Étant donné que l'oxygène à l'état triplet est un oxydant relativement faible (E° [pH 7] = - 0,33 V), la formation transitoire d'un radical anion peroxyde permet de l'activer en présence de protons (E° [pH 7] = + 0,89 V).¹²¹⁻¹²² Ce mécanisme n'intervient que lorsque le substrat est un agent réducteur (un anion). Ce mécanisme procède par un transfert mono-électronique de l'anion au dioxygène pour former le radical anion superoxyde.

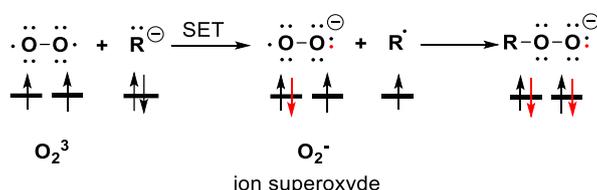


Figure 80 : Réaction de l'oxygène à l'état triplet par SET

iii. Photo-oxygénation

La lumière peut également promouvoir l'oxydation des molécules organiques avec l'oxygène moléculaire. Ce type de réaction s'effectue à l'aide d'un photosensibilisateur. Ces réactions se divisent en trois types¹²³⁻¹²⁴ :

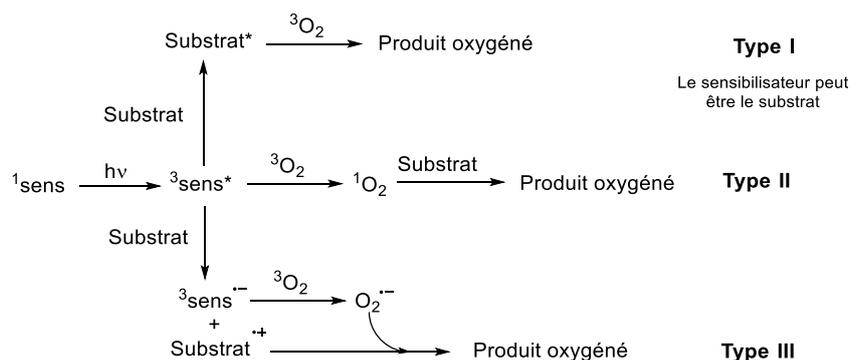


Figure 81 : Voies de photooxygénation

iv. Réaction radicalaire en chaîne

Ce mécanisme d'autooxydation spontanée permettant de générer des hydroperoxydes a lieu à température ambiante et est accompagné d'une activation lumineuse ou de l'ajout d'un

initiateur de radicaux (péroxydes, AIBN) ou de l'ajout d'un métal de transition dans le milieu dans le but de former un radical. Le mécanisme en chaîne est décrit ci-dessous :

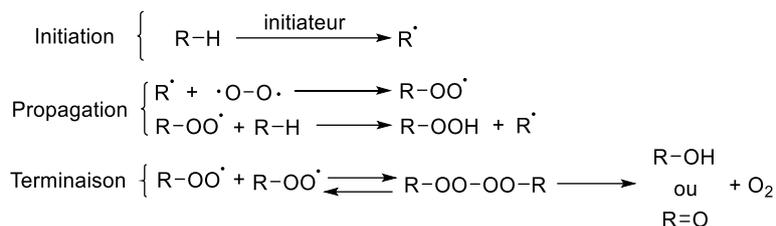


Figure 82 : Mécanisme en chaîne pour la réaction d'autooxydation

Après la formation du radical lors de l'étape d'initiation, ce dernier est alors réactif vis-à-vis de l'oxygène triplet, permettant la formation rapide d'un radical peroxyde. Ce dernier réagit lors d'une étape de propagation avec une molécule de substrat pour former un hydroperoxyde R-OOH et un nouveau radical qui peut commencer un nouveau cycle de propagation. L'étape de terminaison consiste en la dimérisation du radical peroxyde permettant la formation d'une espèce de type tétraoxo qui se décompose pour former le produit d'intérêt.

v. Interaction avec un métal de transition paramagnétique

Le dioxygène à l'état triplet peut intervenir en tant qu'oxydant dans des oxydations aérobies photocatalysées. Son rôle est bien souvent de réoxyder le métal. Il réagit alors comme un accepteur d'électrons ou de protons sans qu'il y ait de transfert direct d'un atome d'oxygène sur le complexe.¹²⁵ L'eau est régulièrement le sous-produit unique de réaction.¹²⁶

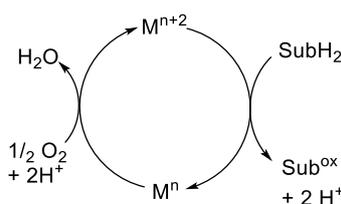


Figure 83 : Réaction d'oxydation catalysée par un métal

Le procédé Wacker est une application très connue dans le domaine industriel.¹²⁷ Ce procédé permet la formation d'acétaldéhyde à partir d'éthylène en utilisant de l'oxygène moléculaire en présence de chlorure de Palladium (PdCl₂) en tant que catalyseur. L'utilisation de chlorure de cuivre (CuCl₂) dans ce procédé permet à la régénération du catalyseur pour effectuer plusieurs cycles catalytiques.

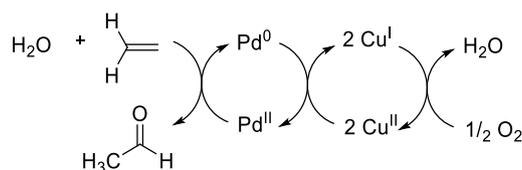


Figure 84 : Procédé Wacker

II. Oxydation photocatalysée sélective d'alcools benzyliques en benzaldéhydes

1. Photocatalyse

i. Principe général

La photocatalyse est l'utilisation d'un catalyseur qui absorbe des photons pour accélérer une réaction chimique. Une réaction photocatalytique est caractérisée par l'utilisation d'une substance activée (catalyseur) par la lumière. Les photocatalyseurs absorbent normalement dans la région visible du spectre électromagnétique où les substrats organiques ne sont pas directement excités. Le photocatalyseur va accélérer la transformation photochimique soit par un transfert d'électron ou par un transfert d'énergie photo-induit.¹²⁸⁻¹²⁹ Les photocatalyseurs peuvent être de nature inorganique, organique ou organométallique. Les photocatalyseurs inorganiques comme le ZrO₂¹³⁰, le TiO₂¹³¹⁻¹³² et le SnO₂¹³³⁻¹³⁴ ont été étudiés récemment pour leurs propriétés photophysiques. Les photocatalyseurs organiques, tels que l'Éosine Y, le catalyseur de Fukuzumi ou le 1,2,3,5-tetrakis-(carbazol-yl)-4,6-dicyanobenzène ont suscité un intérêt croissant pour développer des procédés plus éco-compatibles.¹³⁵⁻¹³⁶ Il existe de nombreux photocatalyseurs à base de métaux de transition, et parmi ceux-ci les complexes polypyridiniques de ruthénium et d'iridium sont les plus utilisés en raison de leurs propriétés photophysiques et d'une large gamme de potentiel redox accessible. Par exemple, le complexe à base de ruthénium [Ru(bpy)₃]²⁺ peut absorber les longueurs d'ondes émises vers 452 nm (lumière visible) et possède un temps de demi-vie d'excitation de 1100 ns. En comparaison, le complexe d'iridium [Ir(dF(CF₃)ppy)₂(bpy)]⁺ absorbe aussi dans la région du faible visible, vers 380 nm, mais son temps de demi-vie est de 2280 ns.

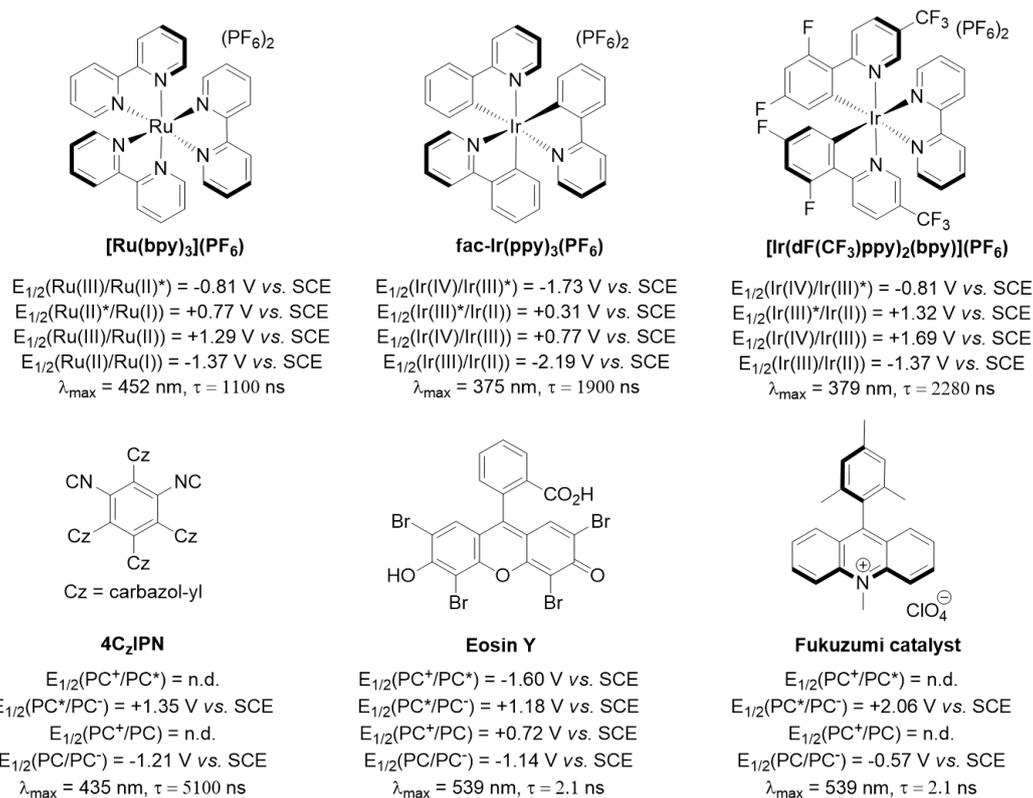


Figure 85 : Exemples de photocatalyseurs

ii. Mécanisme de photocatalyse

a. Catalyse photorédox sous lumière visible

Lors d'une réaction photorédox, sous irradiation à la longueur d'onde λ_{max} , le photocatalyseur P_{Cat} atteint son état excité P_{Cat}^* via une transition électronique du centre métallique au ligand, appelée transfert de charge du métal au ligand (MLCT). Cette espèce excitée P_{Cat}^* peut être désactivée selon deux mécanismes, soit de façon oxydante ou de façon réductrice, par transfert monoélectronique (SET) avec une autre molécule.^{129, 137} Lors d'un cycle réducteur, le photocatalyseur P_{Cat}^* peut oxyder un donneur d'électron sacrificiel (Q_{red}) générant P_{Cat}^- et $\text{Q}_{\text{red}}^{\bullet+}$. Le complexe réduit P_{Cat}^- peut ensuite donner un électron au substrat R régénérant le P_{Cat} . Le radical résultant peut alors subir diverses transformations ultérieures. Inversement, lors d'un cycle oxydant, le complexe photoexcité P_{Cat}^* peut réduire un accepteur d'électrons sacrificiel (Q_{ox}), générant P_{Cat}^+ et $\text{Q}_{\text{red}}^{\bullet-}$. Le complexe oxydé P_{Cat}^+ peut ensuite être réduit par un substrat R pour régénérer le catalyseur de départ.

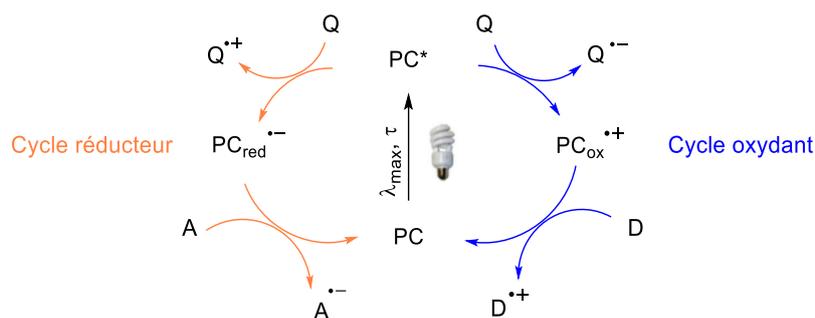


Figure 86 : Comportement général d'un photocatalyseur (PC)

D : donneur d'électron. *A* : Accepteur d'électron

b. Transfert d'énergie

Une réaction photochimique peut être aussi catalysée par transfert d'énergie à partir de l'état excité.¹³⁸ L'irradiation du photocatalyseur métallique excite le complexe de son état fondamental singulet (S_0) vers son état excité singulet (S_1). Un croisement intersystème (CIS) peut ensuite délivrer l'état excité triplet (T_1) plus stable. Cet état triplet (T_1) peut effectuer un transfert d'énergie triplet-triplet (TETT) avec un accepteur d'électron (molécule A). La relaxation de l'état excité P_{cat}^* de son état triplet (T_1) à son état fondamental (S_0) promeut un électron de la molécule A de l'état fondamental (S_0) vers le plus faible état d'énergie triplet (T_1).

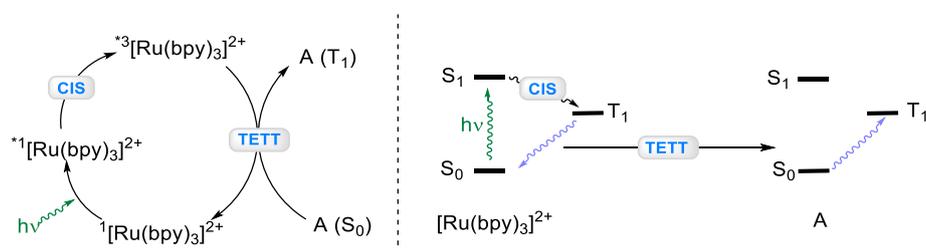


Figure 87 : Transfert d'énergie par transfert d'énergie triplet-triplet (TETT)

2. Rappels bibliographiques sur l'oxydation photocatalysée sélective d'alcools benzyliques

Traditionnellement formés *via* l'oxydation du toluène (réaction d'Etard) ou du chlorure de benzyle, de nouvelles méthodes de synthèse de benzaldéhydes ont pu être décrites dans la littérature.

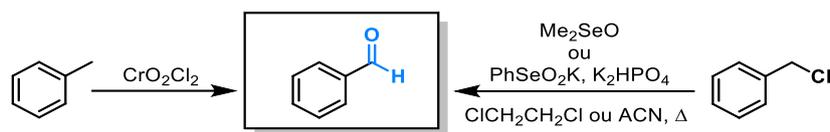


Figure 88 : Synthèse du benzaldéhyde à partir de toluène ou de chlorure de benzyle

En premier lieu, l'oxydation sélective d'alcool benzylique a pu être effectuée par ajout d'une quantité stœchiométrique de dioxyde de manganèse en tant qu'oxydant.¹³⁹ Suite à cela, des méthodes plus vertes comme des oxydations aérobies photocatalysées ont été développées.

En 2006, Nakayama et Itoh ont développé une synthèse sélective d'alcool benzylique en benzaldéhyde photocatalysée avec de l'iode sous lumière fluorescente en utilisant une lampe fluorescente en présence d'oxygène moléculaire.¹⁴⁰ Cette réaction, qui évolue suivant un mécanisme radicalaire *via* la formation transitoire d'un iodo radical, nécessite un temps d'irradiation important.

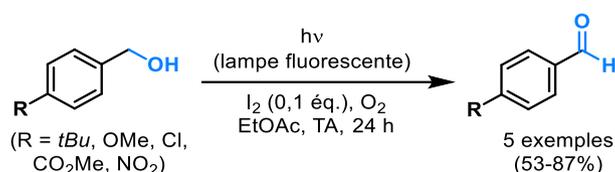


Figure 89 : Synthèse aérobie de benzaldéhydes photocatalysée à l'iode

Plus récemment, des oxydations aérobies d'alcools benzyliques sous lumière visible ont pu être développées. En 2012, Gazi et Ananthkrishnan ont mis au point une oxydation aérobie d'alcool benzylique en benzaldéhyde, en présence d'une quantité catalytique de bromure de bromodiméthylsulfonium (BDMS) et en passant par la formation transitoire d'un radical peroxy.¹⁴¹ Cette méthodologie permet la synthèse de dérivés du benzaldéhyde après seulement 12 h d'irradiation avec d'excellents rendements (95-98%). De plus, une irradiation prolongée du milieu réactionnel ne s'accompagne pas d'une sur-oxydation des benzaldéhydes en acides benzoïques.

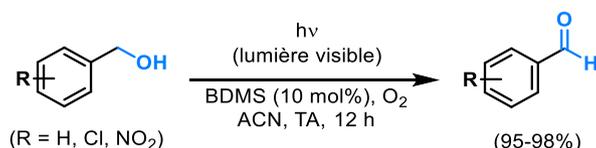


Figure 90 : Synthèse aérobie de benzaldéhydes photocatalysée au BDMS

En 2015, l'équipe de Tada a développé la première oxydation aérobie sélective (> 99%) par photocatalyse hybride dans le visible.¹⁴² En effet, l'utilisation d'un photocatalyseur de type Cu(acac)₂/BiVO₄ dans un mélange eau/acétonitrile à température ambiante avec l'addition de

chlorure de triméthylstéarylammonium (C_{18} -TAC) comme surfactant cationique permet formation des produits désirés avec des rendements faibles à bons (31-78%) en 24 h. Cette méthodologie ouvre la voie aux possibilités de synthèse « verte » de composés à haute valeur ajoutée.

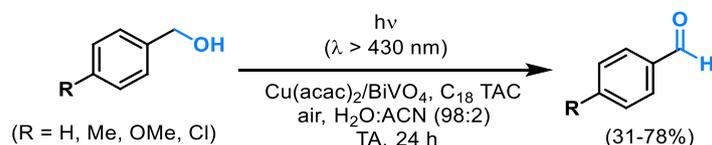


Figure 91 : Synthèse aérobie de benzaldéhydes via une photocatalyse hybride

En 2018, Shah et Pradeep Singh ont développé une oxydation aérobie photocatalysée par un catalyseur organique peu coûteux.¹⁴³ En effet, l'utilisation de rose bengale comme catalyseur en présence de thiocyanate d'ammonium, jouant le rôle d'abstracteur d'hydrogène, a permis d'obtenir sélectivement une large gamme de benzaldéhydes avec des rendements de modérés à excellents après 20 h d'irradiation sous lumière visible.

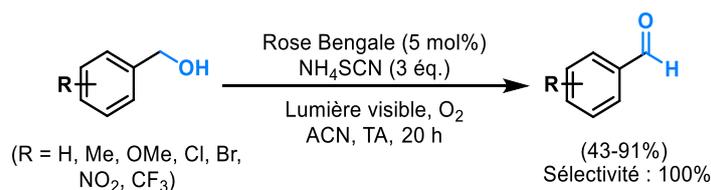


Figure 92 : Synthèse aérobie de benzaldéhydes photocatalysée avec le Rose Bengal

Au cours de la même année, la synthèse du benzaldéhyde et du 3-méthoxybenzaldéhyde par oxydation aérobie de leurs alcools benzyliques correspondants a été décrite par le groupe de Das.¹⁴⁴ Le benzaldéhyde a été obtenu avec un excellent rendement en utilisant la 9-fluorenone comme catalyseur photorédox organique dans le DMSO sous irradiation bleue, cependant les temps de réaction restent élevés.

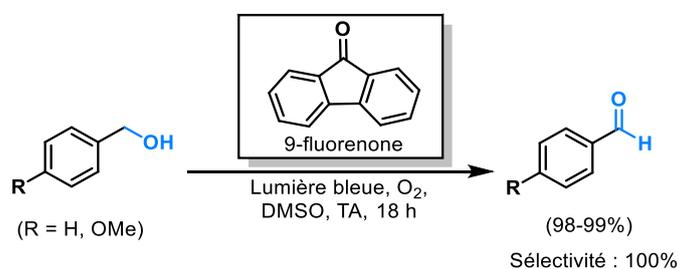


Figure 93 : Synthèse aérobie de benzaldéhydes photocatalysée avec la 9-fluorenone

D'autres méthodes d'oxydation aérobie d'alcools benzyliques en aldéhydes ont récemment été explorées¹⁴⁵ permettant l'obtention de dérivés benzaldéhydes avec un excellente sélectivité et bons rendements dans des conditions vertes, les temps de réaction restent importants.

3. Les dérivés organoborés

Les composés organoborés de types acides et esters boroniques sont de nos jours des synthons d'un grand intérêt en chimie organique. En effet, ces composés sont majoritairement stables à l'air à température ambiante, non toxiques et commercialement disponibles.

Parmi les composés organoborés, la structure *salt-like* des sels de trifluoroborates de potassium leur donne l'avantage d'être très stables à l'humidité et faciles à manipuler.¹⁴⁶ Ils sont compatibles avec un grand nombre de transformations telles que des réactions d'oxydation¹⁴⁷, de réduction, d'oléfination, ... Ils sont obtenus à partir de l'acide ou de l'ester boronique correspond *via* l'ajout de KF¹⁴⁸ ou d'une solution saturée de KHF₂.¹⁴⁹⁻¹⁵¹

Les composés organoborés sont utilisés en particulier comme partenaire de couplage pour la formation de liaisons Carbone-Carbone ou Carbone-Hétéroatome dans des réactions métallo-catalysées de type Suzuki-Miyaura,¹⁵² Petasis,¹⁵³⁻¹⁵⁴ Chan-Lam¹⁵⁵ ou Hayashi-Miyaura.¹⁵⁶ Ils peuvent aussi être engagés dans de nombreuses transformations chimiques permettant d'accéder à de nombreuses fonctions d'intérêt tels que des alcools¹⁵⁷⁻¹⁵⁸, des aldéhydes ou des cétones *via* l'ajout de peroxyde.¹⁵⁹

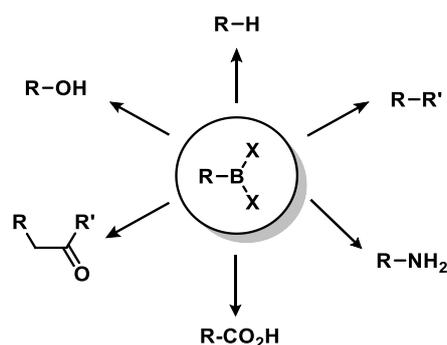


Figure 94 : Transformation à partir de composés organoborés

Un autre aspect important de la réactivité de ces composés est leur capacité à générer des radicaux centrés carbones par oxydation chimique ou par catalyse photorédox permettant la formation de liaisons carbone-carbone.¹⁶⁰⁻¹⁶¹ La génération de ces entités hautement réactives est un enjeu majeur en synthèse.

i. Formation de radicaux carbonés par oxydation chimique de dérivés organoborés

La grande diversité des radicaux carbonés générés (aryle, vinyle, alkyle) obtenus par oxydation chimique rend cette méthode très intéressante. Ainsi, de nombreux travaux sur la génération de tels intermédiaires ont été réalisés, en commençant par la formation de radicaux de type aryle.

En 2002, Demir *et al.* ont développé une réaction de couplage entre un acide boronique d'aryle et un arène utilisé comme solvant de réaction permettant la formation de composé biarylique catalysée par de l'acétate de manganèse à haute température.¹⁶² La synthèse d'arylfuranes et d'arylthiophènes a pu également être réalisée par cette méthode.

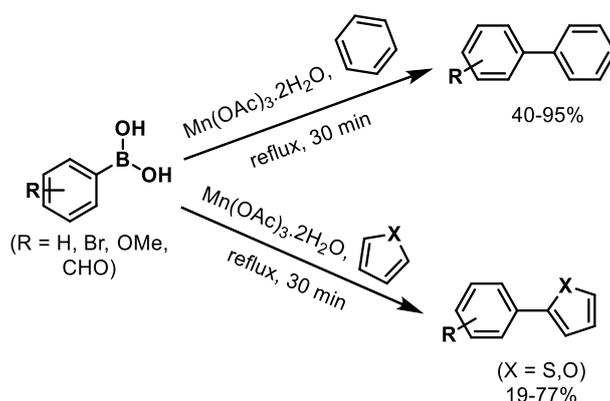


Figure 95 : Oxydation d'acide boronique d'aryle par l'acétate de manganèse

En utilisant la même stratégie, Dickschat et Studer ont reporté en 2010 la première addition intermoléculaire entre un radical de type aryle et une série d'oléfine permettant la formation de dérivés de type tétraline.¹⁶³

La même année, Baran *et al.* ont décrit une arylation directe et régiosélective de type Minisci d'une grande variété d'hétérocycles déficients en électrons *via* des acides boroniques d'aryle.¹⁶⁴ La transformation se déroule facilement à température ambiante en utilisant une quantité catalytique de nitrate d'argent (I) en présence d'un co-oxydant persulfate ($K_2S_2O_8$). En présence de sels d'argent (I), l'anion persulfate se disproporctionne en dianion sulfate (SO_4^{2-}) et en anion radical sulfate ($SO_4^{\cdot-}$). Ce radical peut réagir avec l'acide boronique fournissant un radical d'aryle.

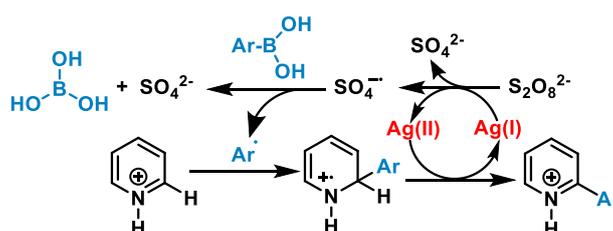


Figure 96 : Oxydation d'acide boronique arylique par le nitrate d'argent et un co-oxydant

Il a ensuite étendu cette méthodologie au sels de trifluoroborates permettant la fonctionnalisation C-H de benzoquinones¹⁶⁵ ou la formation de composés polycycliques.¹⁶⁶

En 2010, les groupes de Fensterbank¹⁶⁷ et de Molander¹⁶⁸⁻¹⁶⁹ ont démontré que des sels de trifluoroborates d'alkyle pouvaient être oxydés en leurs radicaux correspondants en utilisant une quantité stœchiométrique d'acétate de cuivre (II) à température ambiante. L'inconvénient de cette méthode est l'utilisation sur-stœchiométrique d'oxydant. Comme précédemment, la formation du radical passe par un mécanisme de type SET.

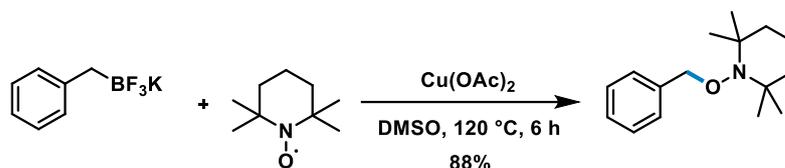


Figure 97 : Oxydation du benzyltrifluoroborate par l'acétate de cuivre (II)

ii. Formation de radicaux carbonés par photo-oxydation de dérivés organoborés

Afin de réaliser la formation de radicaux avec des conditions plus respectueuses de l'environnement, Akita et Koike ont développé une oxydation d'organoborates photo-catalysée avec un complexe d'iridium $[\text{Ir}(\text{dF}(\text{CF}_3)\text{ppy})_2(\text{bpy})](\text{PF}_6)$ comme catalyseur photorédox sous lumière bleue et à température ambiante.¹⁷⁰ Afin de prouver la faisabilité de la photooxydation, des expériences de piégeage avec du TEMPO ont été effectuées montrant que les trifluoroborates d'allyle, de benzyle et d'alkyle tertiaire pouvaient former les adduits alkyle-TEMPO correspondants. Cependant, les trifluoroborates d'alkyle secondaire et primaire n'ont pas réagi. Seuls les (triol)borates de 2-(hydroxyméthyl)-2-méthylpropane-1,3-diol avec des potentiels d'oxydation plus faibles ont fourni les adduits correspondants avec cependant des rendements modérés. Des réactions de type Giese ont aussi été développées.

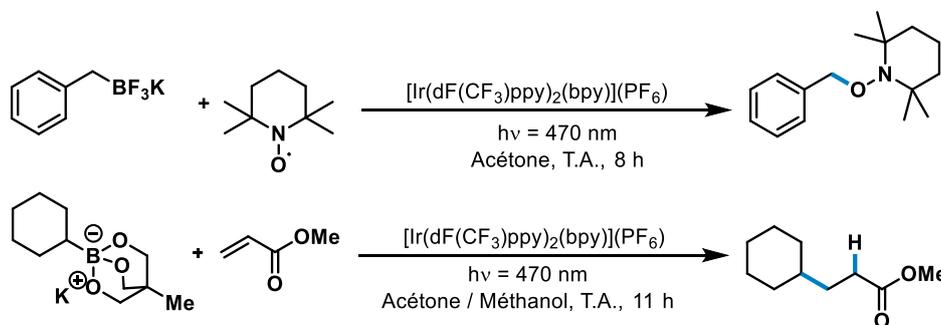


Figure 98 : Génération de radicaux par photooxydation de sels de trifluoroborates et de trialkoxyborates

Akita a ensuite étendu cette méthodologie à des sels de trifluoroborates contenant des hétéroatomes.¹⁷¹⁻¹⁷³

Quelques années plus tard, Molander *et al.* ont démontré que l' α -pyrrolidinyltrifluoroborate ($E_{1/2}^{ox} = + 0,78 \text{ V vs SCE}$) pouvait être oxydé en utilisant de l'Éosine Y ($E_{1/2} = + 0,83 \text{ V vs SCE}$) à 50°C.¹⁷⁴ Le radical α -amino généré a été engagé dans des réactions d'alcénylation avec des vinylsulfones et des réactions d'allylation avec des allylsulfones. Des cyanations *via* des trifluoroborates d'alkyle primaire et secondaire pouvaient également être réalisés en utilisant le catalyseur de Fukuzumi hautement oxydant ($E_{1/2} = + 2,06 \text{ V vs SCE}$)¹⁷⁵ et le tosylcyanure comme accepteur de radical. Les trifluoroborates d'alkyle cycliques secondaires ont donné les meilleurs rendements tandis qu'un trifluoroborate aliphatique primaire non activé a fourni le produit attendu avec un faible rendement.

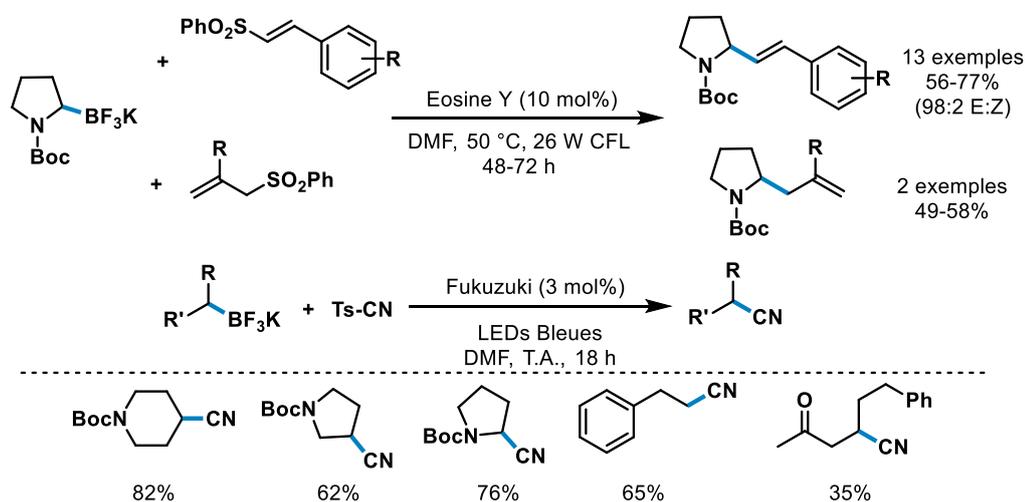


Figure 99 : Photo-oxydation de sels de trifluoroborate avec des photocatalyseur organiques

Une étude sur la formation de liaisons C-C et C-O à partir de trifluoroborate de potassium sous irradiation UV *via* une photocatalyse à l'iridium a été effectuée antérieurement au sein du laboratoire.¹⁷⁶ Des produits secondaires de type aldéhyde et acide carboxylique ont été obtenus lors de l'optimisation de la réaction de type Giese en ballon.

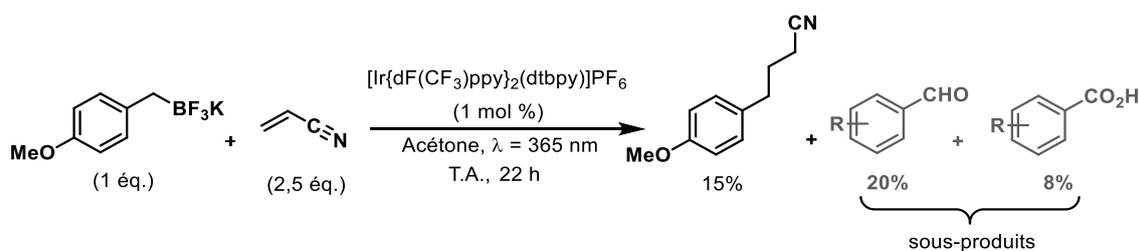


Figure 100 : Schéma réactionnel de la formation de liaison C-O à partir des trifluoroborates benzyliques de potassium

En 2018, l'équipe de Li¹⁷⁷ a développé une photo-oxydation de trifluoroborates d'aryle et d'alkyle en cétones sous lumière visible en utilisant le diacétyle comme photo-sensibilisateur qui est commercialement disponible, peu coûteux et non toxique. Le radical aryle est formé via un mécanisme de type substitution homolytique bimoléculaire (S_H2) qui représente une bonne alternative au mécanisme SET.

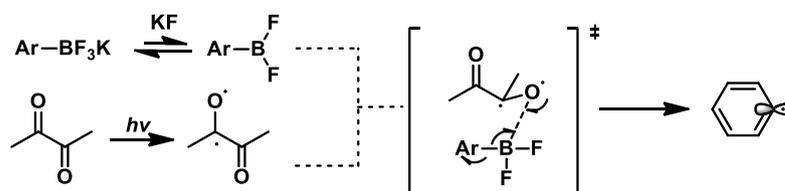


Figure 101 : Formation de radicaux via un mécanisme de type S_H2 en utilisant le diacétyle en tant que photo sensibilisateur

III. Photochimie en flux segmenté

1. Chimie en flux segmenté, régime de Taylor

L'utilisation de composés gazeux est bien souvent un procédé moins coûteux et plus durable et s'inscrit dans une optique de chimie verte puisque cela peut permettre la synthèse de composés d'intérêt avec une économie d'atomes. Malheureusement, la manipulation de gaz est souvent difficile en réacteur classique de type ballon. Dans le cas d'un système dépressurisé, même si le gaz occupe toute la surface disponible le transfert de masse est limité. La pressurisation du système *via* l'utilisation d'un autoclave permet d'augmenter ce transfert de masse cependant ce type de dispositif limite les applications photochimiques. De plus, l'utilisation de gaz toxiques ou hautement réactifs en toute sécurité reste difficile à mettre surtout à l'échelle industrielle. Dans ce contexte, l'utilisation de systèmes microstructurés représente une alternative pour mettre en œuvre des procédés biphasiques.

Comme mentionné précédemment, lorsqu'un écoulement est confiné, les relations entre forces visqueuses, inertielles et gravitaires sont modifiées. La diversité des régimes hydrodynamiques repose donc sur la contribution prépondérante des forces visqueuses et capillaires, puis dans une moindre mesure, des forces inertielles. Les différents régimes hydrodynamiques peuvent être regroupés suivant différentes catégories.¹⁷⁸

- écoulement à bulles (*bubbly flow*, a et b), observé à faible u_G/u_L , pour des vitesses modérées.
- écoulement de Taylor (*Taylor flow*, (c) et (d)), caractérisé par des bulles occupant la quasi-totalité de la section du canal, dites bulles de Taylor.

- écoulement agité (*churn flow*, (e) et (f)), caractérisé par l'apparition de petites bulles à l'arrière des bulles de Taylor et pouvant aller jusqu'à un écoulement beaucoup moins structuré avec une alternance de grosses et petites bulles. Il est observé à haute vitesse.
- écoulement en film (*film flow*, g), observé à des rapports u_G/u_L élevés avec de très faibles vitesses de liquide (mm.s^{-1}), uniquement en écoulement descendant (co-courant ou contre-courant).
- écoulement annulaire (*annular flow*, (h)), observé à des rapports u_G/u_L très importants et à des vitesses cumulées importantes. La phase gazeuse peut entraîner des gouttelettes de liquide au centre du canal.

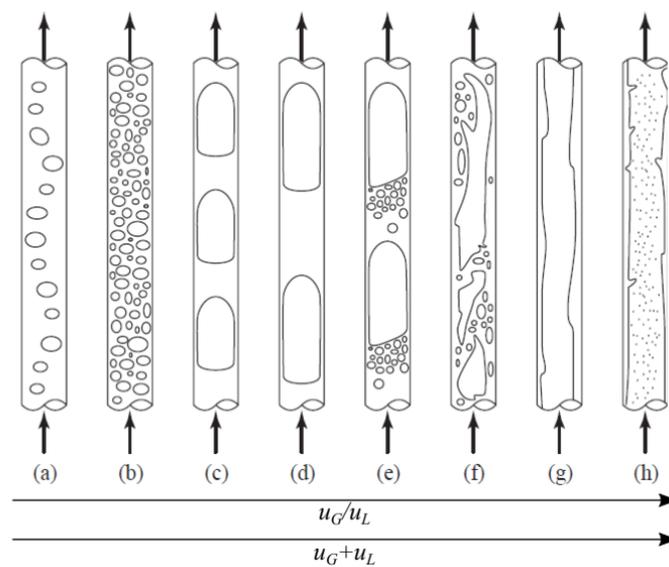


Figure 102 : Représentation des différents régimes hydrodynamiques d'un écoulement gaz-liquide confiné dans un canal millimétrique

(a, b) "bubbly flow", (c, d) "Taylor flow", (e, f) "churn flow", (g) "film flow", (h) "annular flow. u_L : vitesse superficielle du liquide [m.s^{-1}]; u_G : vitesse superficielle du gaz [m.s^{-1}]

Le régime de Taylor est très bien caractérisé ¹⁷⁹ et il permet de bons transferts de masse et chaleur grâce à la présence de recirculations (écoulements convectifs) dans la phase liquide qui augmente (i) le transfert interfacial gaz-liquide et le transfert en paroi (thermique ou massique), (ii) le renouvellement des interfaces gaz-liquide et (iii) la présence de films minces de liquide autour des bulles.

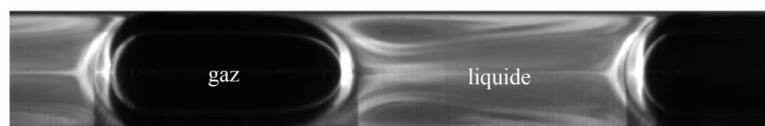


Figure 103 : Illustration des boucles de recirculation présentes dans la phase liquide en flux segmenté sous régime de Taylor¹⁸⁰

L'utilisation d'un flux segmenté est la méthode la plus simple pour mettre en contact une phase gazeuse et une phase liquide au sein d'un microréacteur car elle ne nécessite que peu d'équipement. Pour se faire, le gaz et le réactif dilué dans un solvant sont mis en contact par le biais d'un mélangeur en T la formation alternative de bulles de gaz et de portions de solvant. Cette technique permet à la fois une facilité de pressurisation du milieu tout en favorisant un meilleur mélange et un meilleur transfert de masse que ce qui pourrait être obtenu en verrerie classique.¹⁸¹⁻¹⁸³

Avec le développement de la microfluidique, de nombreuses réactions en milieu biphasique ont pu être effectuées au fil des années.¹⁸⁴ Ces systèmes microfluidiques sont équipés d'un débitmètre massique pour l'entrée du gaz dans le réacteur ce qui permet une bonne reproductibilité des résultats obtenus. En effet, le débitmètre permet de connaître la quantité de gaz injecté dans le système et ainsi permet de calculer le nombre d'équivalent de gaz nécessaire à la réaction. Ces systèmes sont également équipés d'un régulateur de pression en sortie pour permettre la pressurisation du système. Ces réactions, souvent chauffées, font intervenir divers gaz comme du dioxygène, du monoxyde de carbone, du dihydrogène ou encore du dioxyde de carbone. Plus récemment, la possibilité offerte par les photoréacteurs microfluidiques de réaliser des réactions photochimiques en milieu biphasique a été étudiée par différentes équipes.

2. Applications en photochimie

En combinant les avantages de la photochimie en flux continu avec la possibilité de réaliser des réactions biphasiques gaz/liquide, des réactions de trifluorométhylation, de C-H oxydation et de carboxylations photo-catalysées ont pu être récemment développées.

i. Exemples de réactions de trifluorométhylation

La première trifluorométhylation d'hétéroarènes en flux continu sous régime de Taylor a été décrit en 2014 par l'équipe de Noël.¹⁸⁵ Alors que les temps de réaction en réacteur conventionnel étaient compris entre 12 et 72 h, la miniaturisation du système a permis d'obtenir les hétéroarènes trifluorométhylé avec de bons rendements (55-95%) avec des temps de séjours compris entre 8 et 32 minutes.

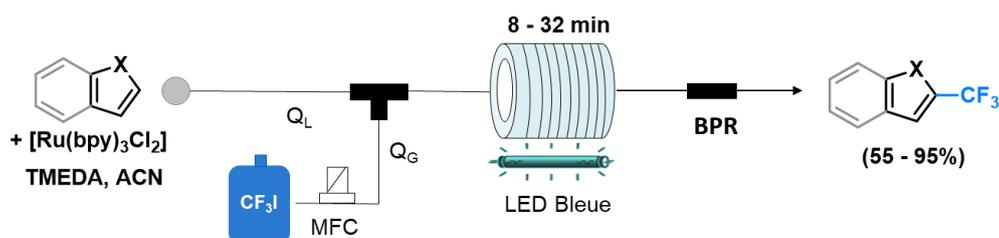


Figure 104 : Trifluorométhylation d'hétéroarènes en flux segmenté en présence de iodométhane

La même équipe a étendu la trifluorométhylation photocatalysée aux dérivés de type styrènes en verrerie classique et en système microstructuré.¹⁸⁶ Même si les rendements obtenus en ballon sont légèrement supérieurs à ceux obtenus en système microfluidique, les temps de réaction en ballon sont beaucoup plus élevés. En effet, alors qu'il faut de 48 à 72 h de temps de réaction en verrerie classique, seulement entre 30 et 90 minutes sont nécessaires en flux segmenté pour obtenir des rendements similaires.

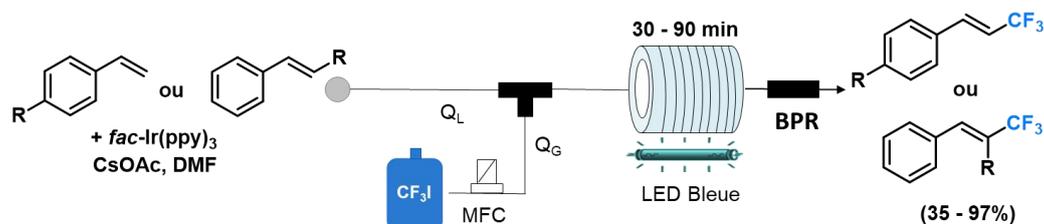


Figure 105 : Trifluorométhylation de styrènes en flux segmenté en présence de iodométhane

ii. Exemples de réactions de carboxylation

En 2016, l'équipe de Jamison a développé une réaction d' α -carboxylation d'amines en système microfluidique sous régime de Taylor par activation photorédox de dioxyde de carbone.¹⁸⁷ Le CO_2 est introduit au sein du système microfluidique sous forme gazeux *via* un régulateur de débit massique. Une solution d'amine, de photocatalyseur (*p*-terphényl) et de base (CF_3COOK) dans le DMF est injectée dans le système à l'aide d'un pousse seringue. Les deux phases sont mises en contact par le biais d'un mélangeur et le milieu est illuminé sous irradiation UV. Le contrôle de la pression permet de connaître le nombre d'équivalent de CO_2 nécessaire à la réaction, à savoir 3,6 équivalents. Grâce à cette procédure, l' α -carboxylation d'une variété d'amines, incluant également des hétérocycles tels que des pipéridines, des morpholines ou encore des pipérazines, a pu être effectuée avec des rendements de bons à excellents (55 – 99%) après seulement 10 minutes d'irradiation.

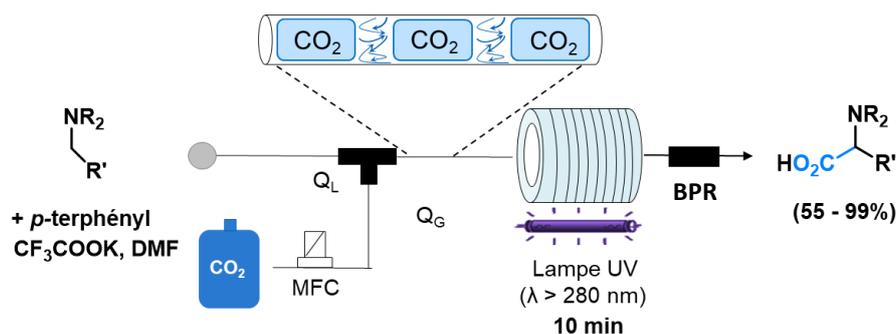


Figure 106 : α -carboxylation d'amines en flux segmenté en présence de dioxyde de carbone

La même équipe a également développé une β -hydrocarboxylation photocatalysée de styrènes en utilisant le même dispositif.¹⁸⁸ Cette méthode est intéressante car il existe peu de méthodes permettant d'obtenir sélectivement le produit anti-Markovnikov. Une série de produits monocarboxylés ont pu être obtenus après seulement 8 minutes de temps de réaction à partir d'une large gamme de styrènes classiques avec de bons rendements (33 – 87%).

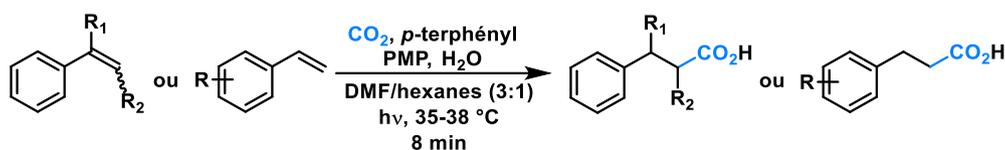


Figure 107 : Réaction de β -carboxylation de styrènes en flux segmenté en présence de dioxyde de carbone

iii. Exemple de C-H oxydation aérobie

La photochimie en flux segmentée a également pu être utilisée afin de réaliser des oxydations en utilisant directement l'oxygène moléculaire comme réactif.¹⁸⁹ Par exemple, Noël *et al.* ont développé une réaction d'oxydation aérobie photocatalysée de liaison C(sp³)-H de différents composés aliphatiques possédant des liaisons C-H aliphatiques activées ou non en utilisant le tétrabutyl-ammonium decatungstate (TBADT) comme photocatalyseur sous irradiation UV. L'utilisation d'un flux segmenté n'a pas significativement augmenté la sélectivité de la réaction (optimisée en premier lieu en verrerie classique) mais a permis une augmentation du rendement (81% en flux segmenté vs. 61% en ballon) avec un temps de réaction beaucoup plus court (4 h en verrerie classique vs. 45 min en flux segmenté). La réaction a pu être effectuée sur une trentaine de substrats différents (23 - 91%), permettant la synthèse de composés naturels chiraux comme par le (+)-sclaréolide.

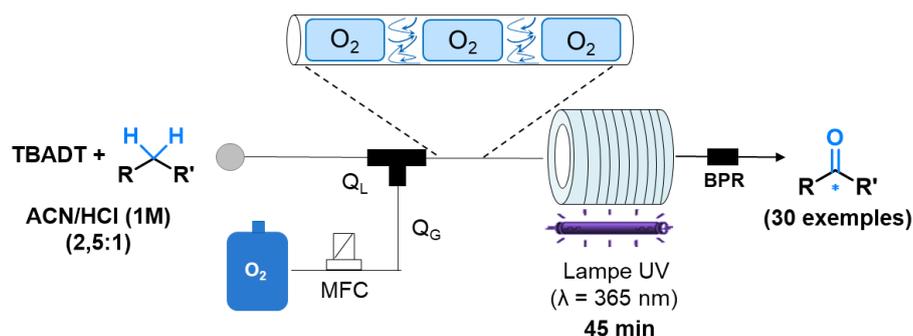


Figure 108 : C-H oxydation en flux segmenté en présence d'oxygène moléculaire

Étant donné que des radicaux peuvent être facilement obtenus par photolyse de trifluoroborate de potassium et que ces radicaux semblent avoir une certaine réactivité face à l'oxygène, l'utilisation d'un système microfluidique permettant de réaliser des photoréactions en flux segmenté pourrait être adapté.

IV. Résultats et discussion

Pour ce projet, l'étude de la photo-oxydation de différents sels de trifluoroborates de potassium benzyliques a été menée dans un premier temps en verrerie classique puis à l'aide d'un système microfluidique sous régime de Taylor.

1. Synthèse des sels de trifluoroborates

La synthèse d'une variété de trifluoroborates de potassium benzyliques avec différents groupements situés en position *mé*ta ou *para* a été effectuée en suivant la méthode de Vedejs décrite dans la littérature.¹⁴⁹ Les sels de trifluoroborates ont été synthétisés en deux étapes *via* des esters boroniques obtenus par une réaction de borylation pallado-catalysée d'halogénures de benzyle avec des rendements globaux sur les deux étapes de synthèse de bons à excellents.

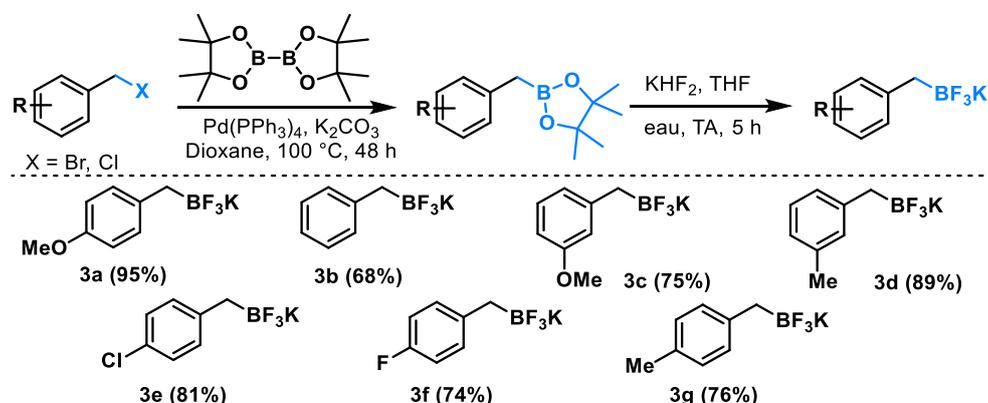


Figure 109 : Synthèse des sels de trifluoroborate benzyliques

2. Optimisation des conditions réactionnelles

Tout d'abord, afin de déterminer les meilleures conditions réactionnelles possibles, le *p*-méthoxybenzyltrifluoroborate de potassium **3a** a été sélectionné comme substrat modèle. Cette étude a été menée en première lieu en utilisant un catalyseur à l'Iridium ([Ir(dtbbpy)](PF₆)) pour lequel de bons résultats ont été obtenus lors de la génération de radicaux en présence de dioxygène moléculaire.¹⁷⁶ D'autres photocatalyseurs métalliques (à base de ruthénium) ou organique (éosine Y, sels d'acridinium, rose bengale) ont pu être testés au cours de l'optimisation.

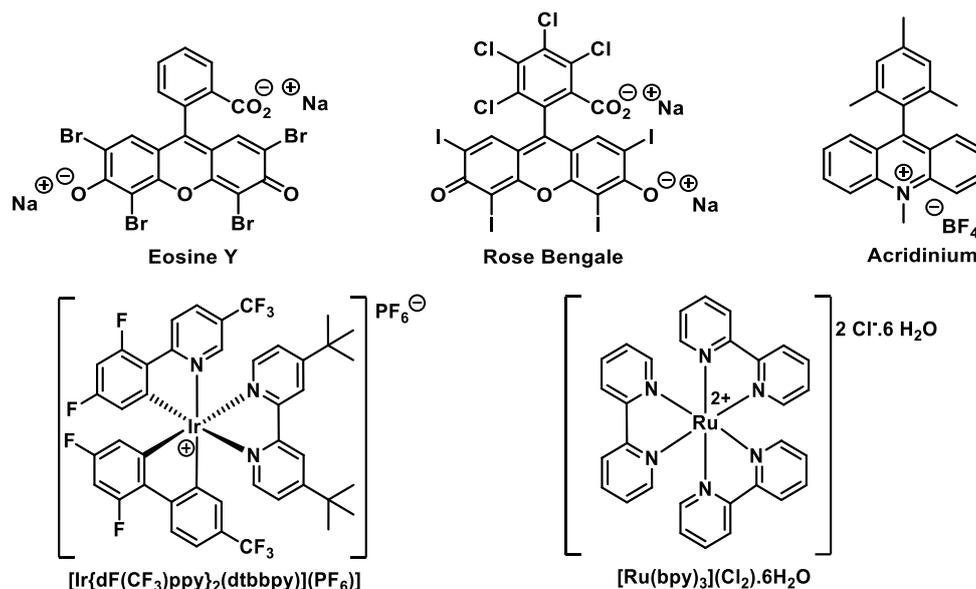
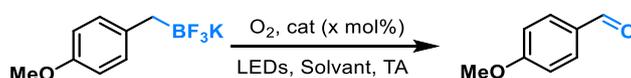


Figure 110 : Structures des photocatalyseurs utilisés au cours de l'étude

La réaction a été effectuée à 365 nm c'est-à-dire autour du maximum d'absorbance ($\lambda_{\text{max}} = 380$ nm) du catalyseur à l'Iridium. Au cours de l'étude, la source lumineuse est adaptée à la longueur d'onde d'absorbance du photocatalyseur utilisé.

Tableau 10 : Optimisation de l'oxydation aérobie du trifluoro(4-méthoxybenzyl)borate de potassium
[a]



Entrée	Catalyseur (% mol)	Solvant	Temps [min] ^[b]	Rendement [%] ^[c]
1 ^[d]	[Ir(dF(CF ₃)ppy) ₂ (dtbbpy)](PF ₆) ^[e] (2%)	Acétone/Méthanol ^[f]	180	12 ^[k]
2	[Ir(dF(CF ₃)ppy) ₂ (dtbbpy)](PF ₆) ^[e] (2%)	Acétone/Méthanol ^[f]	4	82
3	[Ir(dF(CF ₃)ppy) ₂ (dtbbpy)](PF ₆) ^[e] (2%)	Acétone	4	52
4	[Ir(dF(CF ₃)ppy) ₂ (dtbbpy)](PF ₆) ^[e] (2%)	Méthanol	4	50
5	[Ru(bpy) ₃](Cl ₂).6H ₂ O ^[g] (2%)	Acétone/Méthanol ^[f]	4	19
6 ^[h]	Eosine Y (5%)	Acétone/Méthanol ^[f]	4	2
7 ^[i]	Rose Bengale (2%)	Acétone/Méthanol ^[f]	4	2
8 ^[i]	Acridinium (5%)	Acétone/Méthanol ^[f]	4	8
9	-	Acétone/Méthanol ^[f]	4	7
10 ^[j]	[Ir(dF(CF ₃)ppy) ₂ (dtbbpy)](PF ₆) ^[e] (2%)	Acétone/Méthanol ^[f]	4	-

^[a] Conditions réactionnelles : **3a** (0.13 mmol, 1 éq.), photocatalyseur (2 mol %), O₂ (2 éq.) dans 3 mL de solvant à TA sous LEDs de longueur d'onde variable selon le photocatalyseur (LEDs UV HP 365 nm sans indication) dans un réacteur fait en tube FEP (1/16" × Ø 0.8 mm × 1.74 m, V = 0.875 mL) ^[b] Temps de réaction = temps de résidence. ^[c] Rendement déterminé par spectroscopie ¹H RMN en utilisant le 1,3,5-triméthoxybenzène comme étalon interne. ^[d] Réaction effectuée en ballon (V = 25 mL). ^[e] ppy: 2-(2,4-difluorophényl)-5-(trifluorométhyl)pyridine, dtbbpy: 4,4-di-tert-butyl-2,2'-bipyridine. ^[f] Ratio acétone/méthanol 3:1. ^[g] bpy: bipyridyl. ^[h] 532 nm LEDs comme source lumineuse. ^[i] LEDs visible à 452 nm utilisées comme source lumineuse. ^[j] sans irradiation. ^[k] sous-produits présents : (4-méthoxyphényl)méthanol (5%) et acide *p*-méthoxybenzoïque (2%).

Lorsque la réaction est effectuée en verrerie classique (ballon de 25 mL en pyrex contenant 8 mL de milieu réactionnel et connecté à un ballon de baudruche rempli de O₂ et bullant dans la solution), uniquement 12% de benzaldéhyde analogue a été obtenu après 3 h d'irradiation à 365 nm. La sélectivité de la réaction est faible puisque la présence d'acide carboxylique (2%) et d'alcool benzylique (5%) comme sous-produits de réaction est observée (entrée 1). Ce faible rendement peut être lié à une faible surface de contact entre la phase liquide et la phase gazeuse mais également à une mauvaise pénétration des photons au sein du milieu réactionnel. Afin d'améliorer le procédé, l'oxydation aérobie a ensuite été effectuée en flux continu segmenté à l'aide d'un microréacteur en FEP. L'utilisation de ce type de dispositif est très efficace en photochimie car les faibles dimensions du canal permettent une meilleure pénétration du flux de photon mais également une distribution homogène des photons au sein du milieu réactionnel. Ici, un avantage supplémentaire est apporté par l'utilisation d'un dispositif microfluidique. En effet, cela permet d'avoir recours à un régulateur de débit massique pour faire rentrer le dioxygène dans le réacteur ce qui permet d'avoir un contrôle quasi parfait sur le débit et sur la molarité du dioxygène injecté en continu au sein du réacteur. De plus, en contrôlant à la fois le

débit liquide et gazeux, la taille des gouttes formées est contrôlée ce qui permet d'optimiser la surface de contact entre les deux phases et ainsi d'optimiser le transfert de masse.

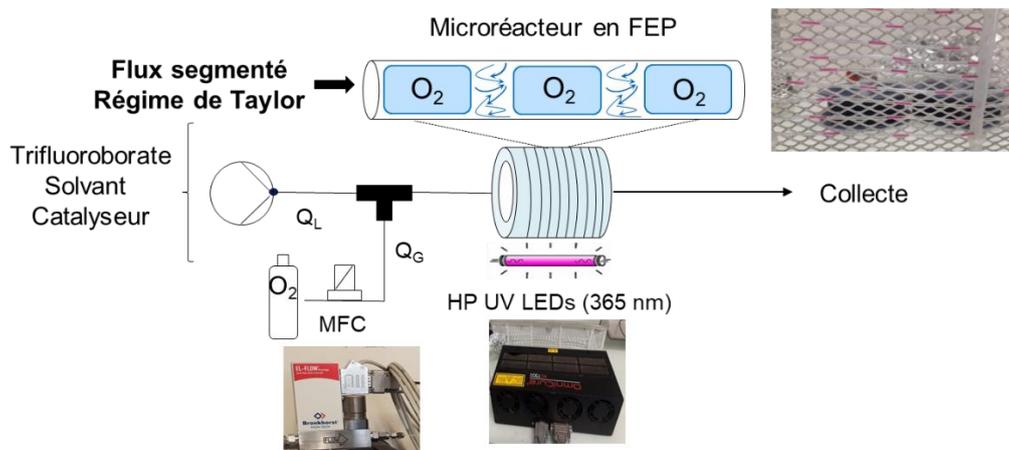


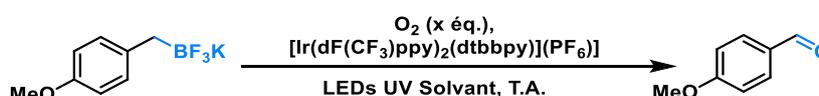
Figure 111 : Dispositif microfluidique mis en place pour l'oxydation aérobie des sels trifluoroborate de potassium

En utilisant les mêmes conditions en flux, le rendement de formation de l'aldéhyde a fortement augmenté (82%), après seulement 4 minutes de temps de séjour traduisant à la fois une meilleure pénétration des photons au sein du milieu réactionnel et une meilleure surface d'échange (entrée 2).

Une modification du mélange solvant de réaction n'a pas permis une augmentation du rendement et une diminution de la sélectivité a été obtenue (entrées 3 et 4). L'utilisation d'autres photocatalyseurs métalliques ou organiques n'a pas permis d'améliorer le rendement de réaction. (entrées 5 à 8). Des réactions de contrôles ont également été effectuées : la réaction réalisée sans catalyseur sous irradiation à 365 nm permet la formation du produit désiré avec un très faible rendement (7%, entrée 9) cependant en l'absence de lumière, la réaction n'a pas lieu (entrée 10).

L'optimisation de la réaction en système microfluidique est ensuite poursuivie en utilisant le catalyseur $[\text{Ir}(\text{dF}(\text{CF}_3)\text{ppy})_2(\text{dtbbpy})](\text{PF}_6)$ comme photocatalyseur, en utilisant un mélange acétone/méthanol (3:1) comme solvant sous irradiation à 365 nm.

Tableau 19: Influence du temps de résidence et de l'excès de O_2 sur l'oxydation aérobie du trifluoro(4-méthoxybenzyl)borate de potassium en 4-méthoxybenzaldéhyde



Entrée	Q _L [μL.min ⁻¹]	Q _G [μL.min ⁻¹]	<i>p</i> -OMe-BF ₃ K [mmol.L ⁻¹]	Temps ^[b] [min]	Excès de O ₂	Rendement ^[c] [%]
1	228	210	43,3	2	0,94	45
2	70	141	43,3	4	2,05	82
3	70	105	43,3	5	1,53	65
4	20	105	43,3	7	5,41	99
5	41	105	21,9	6	5,27	79
6	41	105	32,9	6	3,15	69
7	41	105	43,3	6	2,64	65
8	41	105	87,7	6	1,32	48

^[a] Conditions réactionnelles : **3a** (0.13 mmol, 1 éq.), [Ir(dF(CF₃)ppy)₂(dtbbpy)](PF₆) (2 mol %), O₂ (x éq.) dans 3 mL d'un mélange acétone/méthanol (3:1) à T.A. avec une irradiation par des LEDs UV HP à 365 nm. ^[b] Temps de réaction = temps de résidence. ^[c] le rendement de réaction a été déterminé par spectroscopie ¹H RMN en utilisant le 1,3,5-triméthoxybenzène comme étalon interne.

En variant à la fois le débit de la phase liquide (Q_L) et de la phase gazeuse (Q_G) les temps de résidence et la quantité de dioxygène présente dans le milieu réactionnel, la réaction est directement influencée. L'excès de dioxygène au sein du milieu réactionnel est calculé en effectuant le ratio du nombre de moles de dioxygène présentes dans le milieu sur le nombre de moles de sel de trifluoroborate présentes dans le milieu. Ces résultats montrent clairement l'influence de l'excès d'oxygène sur la réaction. En effet, en augmentant le temps de résidence de 4 à 5 minutes tout en réduisant l'excès d'oxygène dans le milieu, une chute de rendement est observée (entrées 2 et 3). Au contraire, lorsque l'excès de dioxygène dans le milieu est maintenu constant au sein du milieu et que le temps de résidence est augmenté, une augmentation du rendement de réaction est observée (entrées 3 et 4).

L'augmentation combinée du temps de résidence et de l'excès de dioxygène au sein du milieu réactionnel permet d'obtenir à un rendement de réaction quasi-quantitatif (99%, entrée 4).

Afin d'évaluer l'effet de la concentration du sel de trifluoroborate sur la réaction, la concentration de ce dernier est variée tout en maintenant le temps de résidence (6 min) ainsi que les débits Q_G et Q_L constants (entrées 5 à 8). Le rendement de réaction est clairement dépendant de l'excès de dioxygène présent dans le milieu, les meilleurs rendements de réaction sont obtenus lorsque le nombre d'équivalents de dioxygène est au moins cinq fois supérieur au nombre d'équivalent de trifluoroborate. Ces résultats suggèrent aussi que la réaction suit une

cinétique d'ordre 2, tout comme les réactions bimoléculaires. En effet, le rendement de réaction semble varier en fonction de la concentration en trifluoroborate de potassium (entrées 1-4) mais également en fonction de la concentration en dioxygène (entrées 5-8) dans le milieu ce qui indique que la réaction dépend de la concentration des deux partenaires.

3. Étendue de la réaction d'oxydation aérobie

En utilisant les conditions optimales de photo-oxydation aérobie, l'étendue de la transformation a été étudiée à l'aide des sels de trifluoroborates benzyliques préalablement synthétisés.

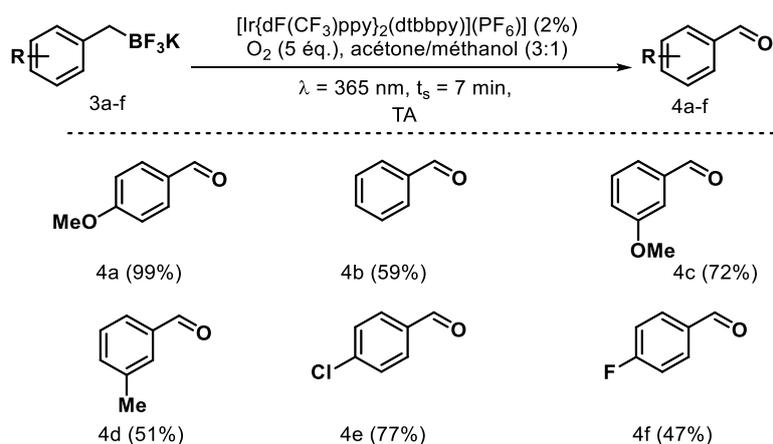


Figure 112 : Étendue de la réaction d'oxydation aérobie des trifluoroborates de potassium

L'oxydation des trifluoroborates de potassium benzyliques est efficace et permet d'obtenir les aldéhydes désirés avec des rendements de bons à excellents (jusqu'à 99%) avec un temps de résidence très faible (7 min). La réaction n'a pas pu être réalisée avec le *p*-méthylbenzyltrifluoroborate de potassium car il était insoluble dans le solvant de réaction. Comme attendu, en faisant varier le substituant en position *para*, le meilleur rendement a été obtenu avec le *p*-méthoxybenzyltrifluoroborate de potassium, ce qui suggère un mécanisme radicalaire impliquant la formation d'un radical benzylique puisque ce dernier est stabilisé par des effets mésomères donneurs.

Afin d'élucider le mécanisme réactionnel, l'oxydation d'un alcool benzylique a été effectuée dans les mêmes conditions. L'aldéhyde correspondant a été obtenu avec un rendement de 30% et sans formation d'acide carboxylique, signifiant que l'oxydation est possible dans ces conditions mais qu'elle est beaucoup plus lente, que l'oxydations des trifluoroborates.

4. Mécanisme de la réaction d'oxydation aérobie de sels de trifluoroborates benzyliques

En considérant les travaux effectués précédemment au sein du laboratoire sur la photogénération de radicaux benzyliques et, en prenant en compte la littérature existante sur la photo-oxygénation de liaison C-H benzyliques,¹⁹⁰ un mécanisme a pu être proposé.

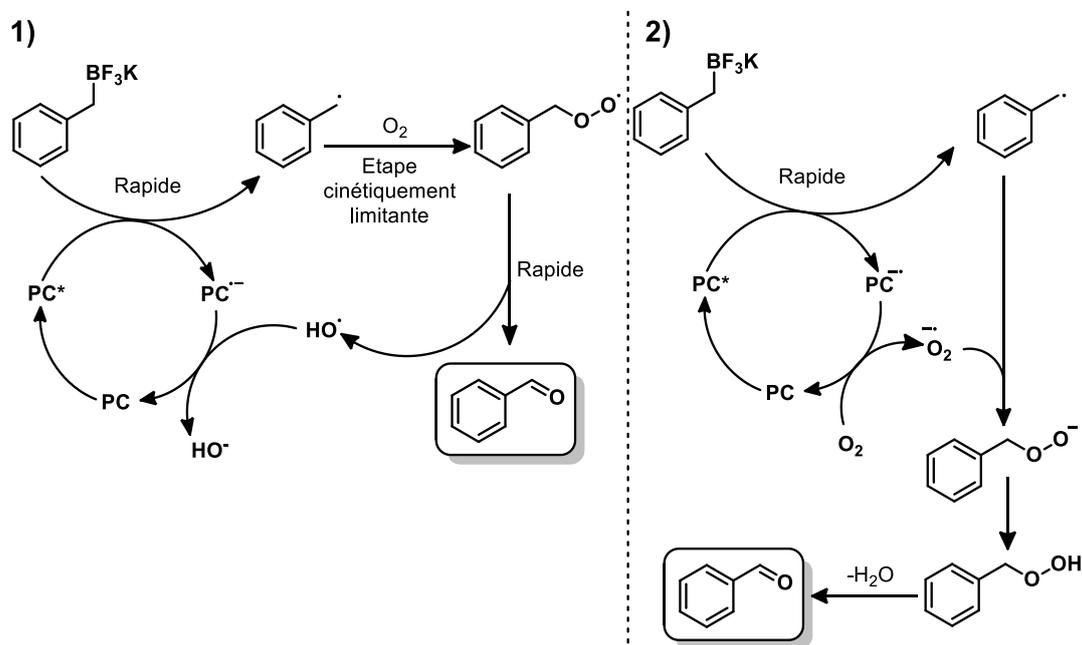


Figure 113 : Mécanismes possibles de photo oxydation aérobie des sels de trifluoroborates benzyliques

Tout d'abord, sous irradiation le photocatalyseur passe d'un état fondamental à un état excité Ir*(III). Celui-ci va oxyder le sel de trifluoroborate *via* un transfert mono-électronique (SET) générant un radical benzylique au sein du milieu réactionnel. Le devenir des espèces borées formées au cours de cette étape n'est pas clairement identifié. Ensuite, en se basant sur la littérature existante¹⁹¹, le radical benzylique généré peut réagir avec le dioxygène pour former un radical de type peroxyde en position benzylique. La dernière étape consiste en un réarrangement de la molécule menant à la formation de benzaldéhyde et de radical hydroxy souvent impliqué dans les réactions de Fenton.¹⁹² Ce dernier pourrait être réduit par l'Iridium (II) afin de fermer le cycle catalytique et former l'ion hydroxyle. La présence de cet anion au sein du milieu réactionnel pourrait permettre le piégeage des espèces borées formées dans l'étape de formation du radical benzylique. L'étape limitante proposée ici est en accord avec les observations pratiques.

Du fait de la faible durée de vie du radical hydroxy au sein du milieu réactionnel, un tout autre mécanisme peut également être proposé. Ce dernier est basé sur la formation d'un ion superoxyde ($O_2^{\bullet-}$) au travers d'un mécanisme de transfert mono-électronique entre le dioxygène et l'Ir(II) permettant la fermeture du cycle catalytique. La réaction entre le radical benzylique

et l'ion superoxyde permettrait la formation d'aldéhyde *via* un réarrangement de l'hydropéroxyde de benzyle.

5. Réaction d'oxydation aérobie en présence de diacétyle

Dans le cadre de cette étude, des expériences sans catalyseurs photorédox ont pu être menées. En effet, la conversion de trifluoroborates organiques en cétones en utilisant le diacétyle a pu être décrite par Li *et al.* en 2018.¹⁷⁷

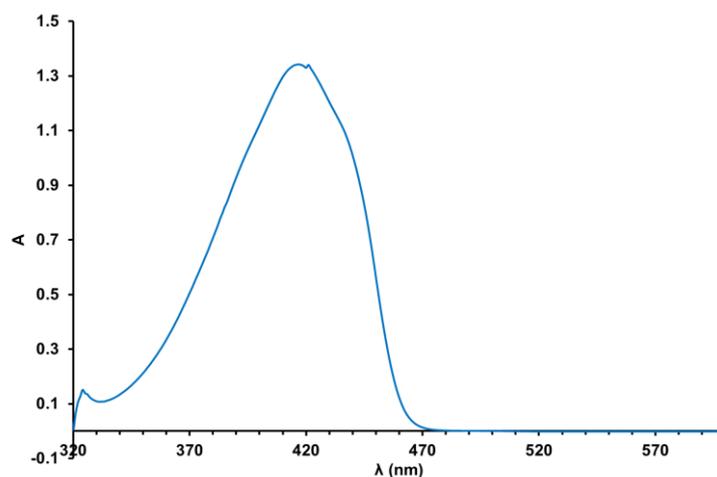


Figure 114 : Spectre UV-Visible du diacétyle

En prenant en compte ces considérations, l'oxydation des trifluoroborates de potassium, avec en partit le trifluoro(4-méthoxybenzyl)borate de potassium, sous UV avec présence de diacétyle a été effectuée en utilisant le même système de solvant que précédemment.

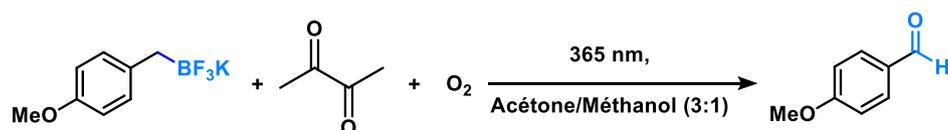


Figure 115 : Oxydation du trifluoro(4-méthoxybenzyl)borate de potassium en 4-méthoxybenzaldéhyde avec le diacétyle

La réaction a directement été étudiée en flux segmenté au sein du microréacteur décrit précédemment. Plusieurs facteurs ont été étudiés, à savoir le nombre d'équivalent de diacétyle mais également le temps de résidence et l'excès de dioxygène.

Tableau 11 : Optimisation de la réaction d'oxydation en présence de diacétyle^[a]

Entrée	Q _L [μL.min ⁻¹]	Q _G [μL.min ⁻¹]	Diacétyle (éq.)	Temps ^[b] [min]	Excès de O ₂	Rendement ^[c] [%]
1 ^[d]	70	141	-	4	2	7
2	70	141	0,1	4	2	15
3	41	105	0,5	6	2,6	25
4	41	105	1	6	2,6	41
5	18	91	1	8	5	54
6	18	91	1,5	8	5	59

^[a] Conditions réactionnelles : **3a** (0.13 mmol, 1 éq.), diacétyle (n éq.), O₂ (x éq.) dans 3 mL d'un mélange acétone/méthanol (3:1) à TA avec une irradiation par des LEDs UV HP à 365 nm. ^[b] Temps de réaction = temps de résidence. ^[c] le rendement de réaction a été déterminé par spectroscopie ¹H RMN en utilisant le 1,3,5-triméthoxybenzène comme étalon interne. ^[d] Réaction de contrôle effectuée sans additif.

En premier lieu, l'oxydation aérobie sans métaux semble fonctionner en présence d'une quantité catalytique de diacétyle (0,1 éq.) même si le rendement de la réaction est faible (entrées 2 vs. 1). En fixant le temps de résidence et le nombre d'équivalent de dioxygène tout en augmentant le nombre d'équivalent de diacétyle, une augmentation nette du rendement a pu être observée (entrée 3 vs. 4) indiquant que le diacétyle ne doit pas être introduit en quantité catalytique mais doit bien être considéré comme un réactif à part entière. En augmentant à la fois le temps de résidence et le nombre d'équivalent de dioxygène, le produit est formé avec un rendement de 54 % (entrée 4). Une augmentation du nombre d'équivalent de diacétyle n'a pas permis d'augmenter significativement le rendement (59%, entrée 5).

Ce résultat est intéressant car la réaction ne fait pas appel à l'utilisation de catalyseur métallique mais à un réactif peu coûteux qui permet de former la sélectivement le produit désiré. Une modification de la longueur d'onde (18% à 425 nm avec un temps de résidence de 8 minutes) n'a pas permis ici une augmentation significative des rendements de réaction. Cette étude devra être poursuivie pour atteindre des rendements satisfaisant afin de valoriser cette méthodologie.

V. Conclusion

En conclusion sur ces travaux, une méthode de photo-oxydation aérobie en flux segmenté a pu être développée permettant une génération rapide et sélective d'aldéhyde benzylique à partir de sels de trifluoroborates avec d'excellents rendements. La réaction peut être photocatalysée en utilisant un catalyseur métallique cependant le produit désiré peut être obtenu avec des rendements modérés via l'ajout de diacétyle qui est peu cher et commercialement disponible.

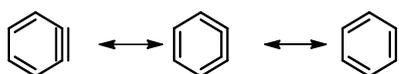
Les travaux concernant la photo-oxydation aérobie catalysée à l'Iridium des trifluoroborates benzyliques de potassium ont donné lieu à une publication dans un journal scientifique.¹⁹³

CHAPITRE IV

Caractérisation de l'*o*-benzyne

De nos jours, beaucoup de processus chimiques impliquent la formation d'un intermédiaire réactionnel hautement réactif avec une courte durée de vie. Parmi ces espèces, l'*o*-benzyne est une espèce particulièrement intéressante avec différentes applications dans de nombreux domaines du fait de sa réactivité importante due à sa structure. Bien que cette espèce soit impliquée dans de nombreuses réactions chimiques, assez peu d'étude physico-chimiques ont été menées, du fait de son instabilité et sa faible durée de vie. Cependant, l'obtention de données physico-chimiques peut être particulièrement intéressant pour tirer profit de la réactivité de cet intermédiaire d'intérêt et ainsi d'étendre champs d'application.

Dans cette partie différentes études autour de la caractérisation de l'*o*-benzyne ont été menées. Un premier projet traitera de l'étude cinétique de la photo-génération de l'*o*-benzyne ayant été en système microfluidique pour ensuite étudier le mécanisme par spectroscopie UV-visible *in situ* et par spectroscopie RMN *ex-situ* à basse température. La nature de l'*o*-benzyne sera aussi étudiée en faisant appel à des analyses RPE et des calculs théoriques seront effectués afin d'élucider le mécanisme de la réaction. En effet, l'*o*-benzyne est décrit dans la littérature soit sous la forme d'un alcyne, soit sous la forme d'une structure de type cumulène ou encore sous la forme d'un biradical.



*Figure 116 : Représentation de l'*o*-benzyne sous forme d'un alcyne, d'un cumulène ou d'un biradical*

Une deuxième partie sera dédiée à l'obtention d'un spectre de masse de cet intermédiaire réactionnel, ce qui prouverait de manière directe son existence au sein du milieu réactionnel.

I. Introduction sur la chimie des arynes

Les benzynes constituent une famille de composés organiques très réactifs à caractère neutre dérivant des arènes. En particulier, l'*o*-benzyne dérive du benzène par abstraction de deux atomes d'hydrogènes sur des carbones adjacents. Contrairement au *p*-benzyne et au *m*-benzyne qui se présentent sous la forme de biradicaux, l'*o*-benzyne est bien souvent décrit comme un

benzène possédant une triple liaison au sein de sa structure de par sa réactivité proche d'un alcyne, causant ainsi une grande tension au sein du cycle aromatique.

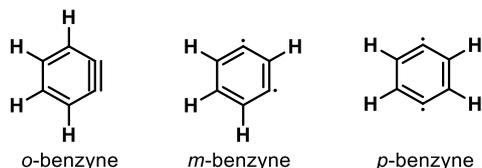


Figure 117 : Représentation de la famille des benzyne

La tension de cycle présente au sein de cette structure cause alors une grande réactivité de l'espèce et une grande instabilité ce qui empêche toute isolation. Cette espèce transitoire doit alors être générée *in-situ* à partir d'un précurseur avec une étape de génération de l'intermédiaire étant indissociable de l'étape de piégeage de ce dernier.

Lors de ce projet, nous nous intéresserons uniquement à l'*o*-benzyne, mais des structures similaires existent comme le naphthalène qui dérive du naphthalène ou les hétéroarynes qui possèdent un hétéroatome dans son cycle, comme par exemple des pyridynes qui dérivent de la pyridine et des quinolyne qui dérivent des quinoléines.

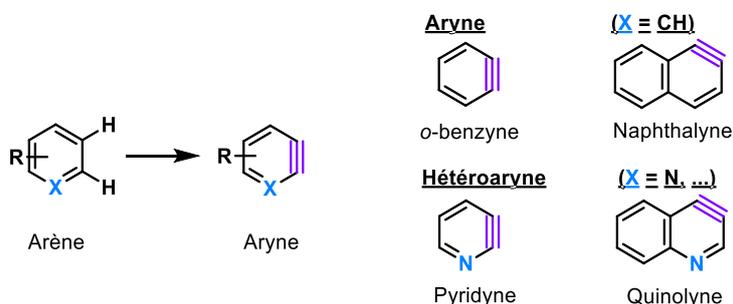


Figure 118 : Arynes et hétéroarynes

1. Découverte et développement de la chimie des arynes

L'existence de l'*o*-benzyne dans la littérature a été supposée pour la première fois dans la littérature en 1902, lorsque Stoermer et Khalert¹⁹⁴ qui ont observé la formation de 2-éthoxybenzofurane à partir d'un traitement basique d'une solution de 3-bromobenzofurane dans l'éthanol. Basé sur ces expériences, Bachmann et Clarke¹⁹⁵ en 1927 ainsi que Wittig¹⁹⁶⁻¹⁹⁸ et son équipe ont fait la supposition de la formation d'une espèce transitoire de type benzyne au cours de la réaction. Roberts a été le premier en 1953¹⁹⁹⁻²⁰⁰ a démontré l'existence de l'intermédiaire *via* des études sur la réactivité du chlorobenzène en marquant ce dernier au ¹⁴C avec l'amidure de potassium en solution dans l'ammoniac.

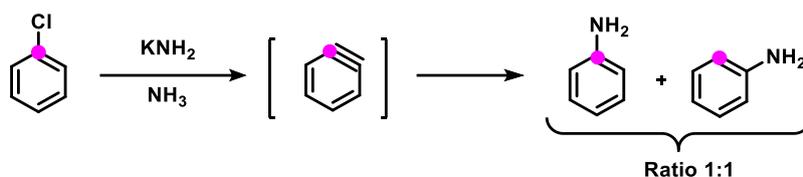


Figure 119 : Expérience de marquage de l'*o*-benzyne au ^{14}C

Depuis sa découverte, l'*o*-benzyne connaît un intérêt croissant dans la littérature depuis les années 60, cependant depuis les années 80 on a observé une renaissance de la chimie des benzyne après le développement du précurseur de Kobayashi qui permet une génération douce de l'intermédiaire.²⁰¹ Ce type de molécule fait partie des intermédiaires électrophiles les plus réactifs et permet une formation rapide et directe de molécules polycycliques complexes.

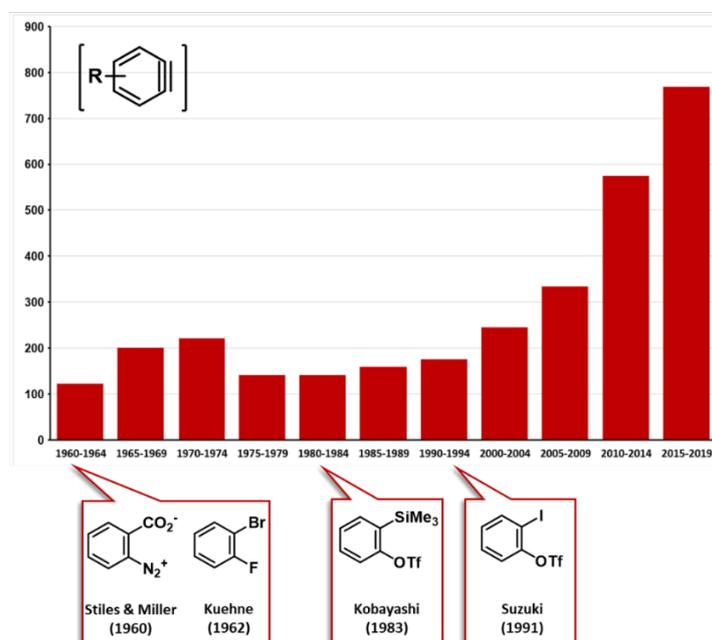


Figure 120 : Nombre de publications sur les *o*-benzyne en fonction des années

Ces publications font souvent l'objet du développement de nouvelles réactions, qui sont facilitées par la génération dans des conditions douces avec cet intermédiaire. Cependant, récemment peu de publications font l'objet d'étude autour de la caractérisation de cette espèce transitoire.

2. Analyse de l'*o*-benzyne dans la littérature

Comme mentionné précédemment, les arynes sont des espèces transitoires qui ne peuvent pas être isolées. Dans ce cas, l'analyse de ce type d'intermédiaire *via* des méthodes spectroscopiques ou spectrométriques reste difficile. En effet, ce type d'espèce étant très réactive, son temps de vie est très court (à l'échelle de la milliseconde) et ainsi, le temps

d'analyse ne doit donc pas dépasser le temps de vie de l'espèce. Malgré ces limitations, plusieurs études menées par différentes équipes ont pu être réalisées au cours de ces cinquante dernières années.

i. Exemples d'études en spectroscopie infrarouge et en micro-ondes

Les premières études spectrales de l'*o*-benzyne apparaissant dans la littérature ont été effectuées en utilisant la spectroscopie infrarouge. En effet, la première étude de spectroscopie des groupements fonctionnels de l'aryne a été effectuée par l'équipe de Chapman en 1973.²⁰² Deux ans plus tard, cette équipe décrit le tout premier spectre infrarouge de l'espèce transitoire à partir d'une matrice d'argon à 8 K de 3-diazobenzofuranone ayant subi une photolyse pendant 10 minutes ($\lambda > 274$ nm). L'analyse a permis de mettre en évidence une fréquence de vibration de 2085 cm^{-1} assignée à la fréquence l'élongation de la triple liaison du benzyne.²⁰³

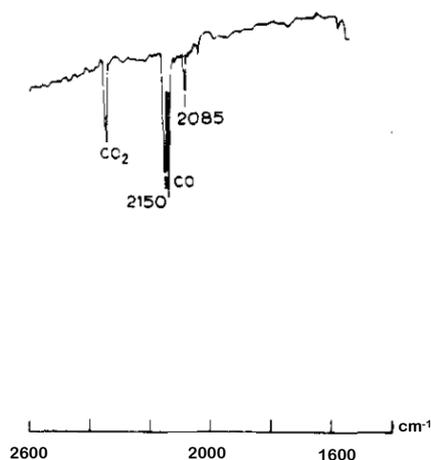


Figure 121 : Bande de vibration correspondant à l'élongation de la triple liaison de l'o-benzyne selon Chapman

Malheureusement, par la suite cette fréquence de vibration a été attribuée à la présence de cyclopentadiénylidèneacétylène dans le milieu.²⁰⁴⁻²⁰⁵ C'est également au travers de cette étude qu'a été mise en évidence pour la première fois la réactivité de l'aryne vis-à-vis du furane à 50 K par un mécanisme de Diels-Alder.

En 1992, l'équipe de Radziszewski a ensuite réexaminé le spectre infrarouge de l'*o*-benzyne.²⁰⁶ Dans cette étude, une matrice cryogénique de peroxyde de phtaloyle est utilisée et irradiée à différentes longueurs d'onde. Cette étude a notamment mené à la visualisation d'une vibration de faible intensité ($2,0 \pm 0,4\text{ km.mol}^{-1}$) liée à la tension de la liaison $\text{C}\equiv\text{C}$ et apparaissant sur le spectre à une fréquence de vibration de 1846 cm^{-1} en accord avec les calculs DFT (1884 cm^{-1}

calculé). Cette valeur est éloignée de la fréquence de vibration d'un alcyne plat classique (environ 2150 cm^{-1}) et se situe plutôt entre la fréquence de vibration classique d'une double et d'une triple liaison.

Malgré tout, il reste difficile d'apporter une véritable conclusion à ces études car des méthodes de génération drastiques induisent la formation d'une multitude d'espèces transitoires non caractérisables. Dans ce cas, les fréquences de vibration sont difficilement attribuables.

En 2016, Alacán²⁰⁷ initia également des études spectrales sur l'*o*-benzyne afin de prouver la photogénération de l'*o*-benzyne à partir de peroxyde de phtaloyle dans l'acétonitrile à température ambiante sous irradiation à 266 nm avec un laser *via* une analyse en spectroscopie infrarouge à transformée de Fourier (FTIR).

Des résultats intéressants ont été obtenus, il a notamment démontré que la photolyse du peroxyde de phtaloyle permet de former 2 intermédiaires distincts. Tout d'abord, une bande caractéristique d'un groupement carbonyle à 1636 cm^{-1} et une autre caractéristique du groupement cétène à 2140 cm^{-1} confirme la formation du 6-oxocyclohexa-2,4-diénylidènetène *via* la perte d'une molécule de CO_2 à partir du peroxyde de phtaloyle. L'*o*-benzyne peut être formé *via* la perte de 2 molécules de CO_2 . Afin de prouver la formation de l'*o*-benzyne, des expériences de piégeage ont été effectuées avec le 1-méthylpyrrole-2-carboxylate de méthyle.

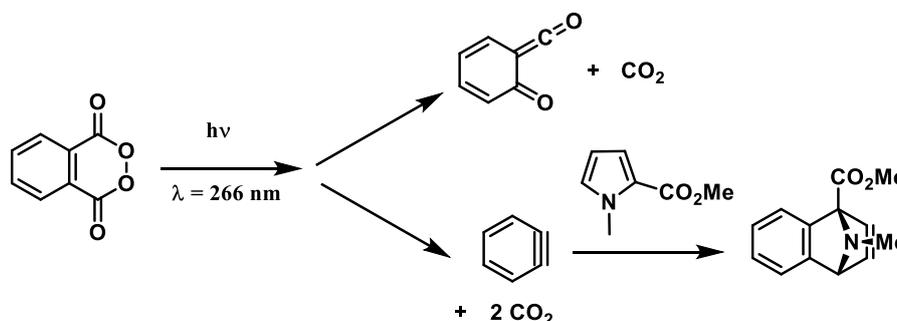


Figure 122 : Deux mécanismes de photolyse proposés par Alacán à partir du peroxyde de phtaloyle

Sur le spectre, la présence d'un pic à 1731 cm^{-1} de faible intensité détectée avec une vitesse de balayage de 100 ms correspondant à du CO_2 a permis de mettre en évidence de manière indirecte la formation de l'*o*-benzyne après constatation du piégeage de l'intermédiaire.

Rodler *et al.* a publié en 1986 le premier spectre micro-onde expérimental de l'*o*-benzyne.²⁰⁸ Suite à ces travaux, d'autres spectres basés sur des données expérimentales et des calculs théoriques de complexité de plus en plus importante ont pu être décrits dans la littérature.²⁰⁹⁻²¹²

ii. Exemple d'études par spectroscopie UV-visible

La première étude de l'*o*-benzynes par spectroscopie UV-visible remonte à 1988. L'équipe de Münzel a étudié la photogénération d'*o*-benzynes afin d'obtenir son spectre UV-visible et de plus amples informations quant à sa structure et à sa géométrie.²¹³ Une matrice composée de 3-diazobenzofuranone et de benzocyclobutendione a été irradiée avec une lampe à Mercure HP. Un spectre comportant 5 bandes d'absorptions qui se chevauchent a pu être obtenu avec des maxima d'absorption s'étendant de l'UV au proche visible à savoir à 380 nm (3,26 eV), à 293 nm (4,23 eV), à 246 nm (5,03 eV), 214 nm (5,8 eV) et 199 nm (6,24 eV). Le spectre a été comparé à des données théoriques correspondant aux sept premiers états singulets excités supposés de l'*o*-benzynes. Le spectre expérimental obtenu est compatible avec le spectre d'une structure de type *benzène-like*. Malgré tout, la présence d'*o*-benzynes n'a pas pu être confirmée, seule la présence de benzocyclopropènone photogénéré à partir de benzocyclobutènedione a pu être démontrée.

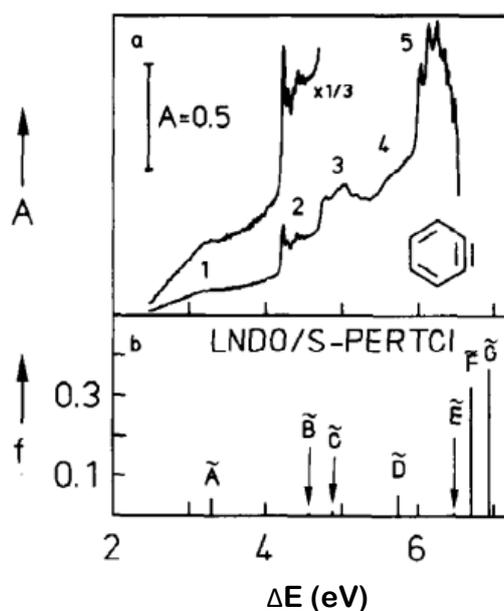


Figure 123 : Étude menée par Münzel pour l'analyse de l'*o*-benzynes par spectrophotométrie
a) spectre UV-visible de l'*o*-benzynes proposé par l'équipe de Münzel ; b) Spectre d'excitation de l'*o*-benzynes simulé (LND0/S-PERTCI) correspondant aux sept premiers états singulets excités de l'espèce

Ce qu'il en ressort de cette étude est que ce spectre est compatible avec le spectre d'une structure de type *benzène-like*. Malgré tout, la présence d'*o*-benzynes n'est pas confirmée, seule la présence de benzocyclopropènone photogénéré à partir de benzocyclobutènedione a pu être confirmée.

Brixtner et Mitric ont récemment décrit un spectre UV-Visible en solution de l'*o*-benzynes photogénéré via une réaction de type HDDA (Héxadéhydro-Diels-Alder).²¹⁴

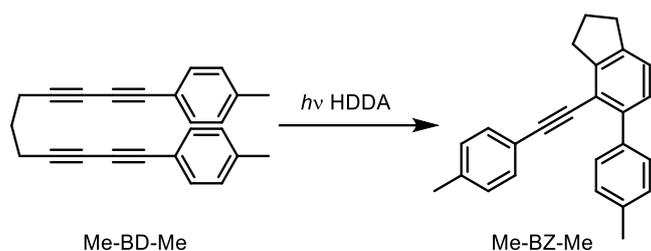


Figure 124 : Réaction de type HDDA photoinduite

Pour cela, un suivi de la HDDA photoinduite par spectroscopie d'absorption transitoire en solution dans différents solvants (chloroforme, ACN, 1,4-dioxane ou THF) a été réalisé révélant la présence de quatre espèces transitoires faisant partie d'une même séquence réactionnelle. Ce suivi par spectroscopie d'absorption transitoire permet de relier l'énergie d'absorption des molécules photogénérées à l'état excité à leur temps de vie. Dans ce cas, l'*o*-benzyne a été déterminé comme étant la troisième espèce transitoire avec une bande d'absorbance à environ 370 nm avec une mesure effectuée.

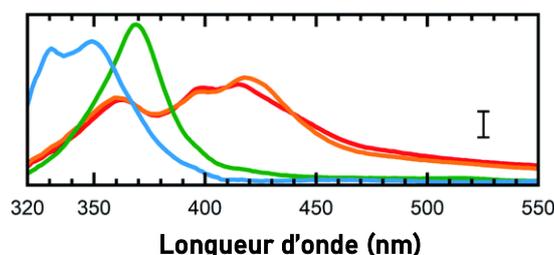


Figure 125 : Exemple de spectre enregistré dans l'acétonitrile

Rouge : espèce I ; Orange : espèce II ; Vert : espèce III (**Me-Bz-Me**) ; Bleu : espèce IV

La structure de l'intermédiaire de type *o*-benzyne a été décrite comme étant de type cumulène contrairement à ce qui a pu être décrit précédemment. En effet, la structure de l'*o*-benzyne était plutôt décrite comme étant de type alcyne. On peut noter des différences en termes d'absorbance par rapport à l'*o*-benzyne puisque le l'intermédiaire est ici intégré dans une structure aromatique assez étendue.

iii. Exemple d'études faisant appel à la spectroscopie RMN

L'équipe de Michl a étudié la photogénération d'*o*-benzyne à partir d'anhydride phthalique-*1,2*-¹³C₂ isolé dans une matrice d'argon étant irradié sous rayonnement UV à 20 K en analysant les couplages dipolaires par spectroscopie RMN ¹³C.²¹⁵ Ils ont pu déterminer une longueur de liaison égale à 1,24 Å par le biais de ces analyses, en accord avec des calculs théoriques par DFT. En étudiant le tenseur de déplacement chimique, il est possible de déduire que bien que son orientation soit similaire à celle d'une triple liaison, les valeurs principales sont très

différentes par rapport aux valeurs obtenues dans le cas d'une triple liaison. Ces différences peuvent s'expliquer par une distorsion de la liaison dans le cas de l'*o*-benzyne.

Une seconde étude par spectroscopie RMN en solution dans le THF- d^8 a été décrite par Warmuth en 1997.²¹⁶ Le benzocyclopropenone a été piégé au sein d'un hémicarcérand afin de stabiliser l'aryne formé intermédiairement. Le milieu a été irradié à 77 K pendant 88 h à l'aide d'une lampe xénon 300 W ($\lambda < 275$ nm).

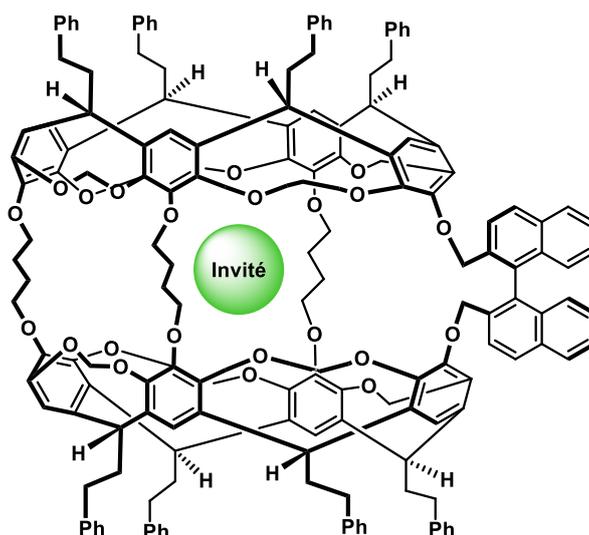


Figure 126 : Schéma du complexe hôte-invité avec un hémicarcérand utilisé dans le rôle de l'hôte

Au travers de ces expériences, la haute réactivité de l'intermédiaire formé a pu être mise en évidence puisque le temps de demi-vie de l'espèce ($t_{1/2}$) a été estimé à 205 secondes à 77 K. Il en ressort également que l'*o*-benzyne peut être stabilisé en solution par une incarcération au sein d'une cavité. Le spectre RMN ^{13}C de la solution ont permis la visualisation de l'espèce transitoire selon eux. Néanmoins, cette étude ne permet pas d'affirmer que ces déplacements correspondent au benzyne puisque le groupe de Swart a pu démontrer que des divergences importantes entre la théorie et la pratique existaient, que ça soit pour le benzyne incarcéré ou non, malheureusement, aucune théorie n'a pas été avancée quant à la cause de ces déviations.²¹⁷

iv. Exemples d'études faisant appel à la spectrométrie de masse

Dans la littérature, plusieurs études par spectrométrie de masse ont été reportées en générant l'*o*-benzyne par voie photochimique ou par voie thermique. La première étude fut reportée en 1963 par Fisher et Lossing qui ont étudié la génération de l'*o*-benzyne par pyrolyse du l'*o*-diiodobenzène à 960 °C dans un réacteur placé à l'entrée du spectromètre de masse.²¹⁸ La présence d'un ion $C_6H_4^{\bullet+}$ de $m/z = 76$ qui ne correspond pas à l'*o*-benzyne mais à une molécule réarrangée a été observée. Grützmacher et Lohmann²¹⁹ en 1967, ont obtenu les mêmes résultats

via la pyrolyse du bis(*o*-iodophényl)mercure à 800 °C. En 1992, un ion de $m/z = 76$ a de nouveau été observé par spectrométrie TOF par l'équipe de Chen.²²⁰ En effectuant une pyrolyse flash du *o*-diiodobenzène et du benzocyclobutènedione, un pic de $m/z = 50$ attribué au butendiène a été observé. Il a été démontré par la suite que la pyrolyse dans ces conditions entraînait une fragmentation de l'*o*-benzyne en butendiène et en acétylène.²²¹ Il est à noter que le butendiyne est également un fragment de l'espèce $C_6H_4^{\bullet+}$. En 2010, Wentrup *et al.* ont étudié la formation de cyclopentadiénylidencétène et d'*o*-benzyne par thermolyse flash sous vide de dérivés de type norbornène.²²² Les échantillons ont été analysés avec un spectromètre de masse. L'analyse du spectre indique également la formation de l'ion $C_6H_4^{\bullet+}$, probablement dû à une ouverture du cycle au sein du spectromètre de masse.

Berry *et al.* ont étudié en 1964 et 1965 la photolyse flash du benzènediazonium-2-carboxylate par spectrométrie de masse.²²³ Un intermédiaire de $m/z = 76$ formé après 50 microsecondes a été obtenu. Au bout de 250-300 microsecondes, la disparition du signal $m/z = 76$ est observée en même temps que l'apparition d'un pic $m/z = 152$ correspondant au biphénylène (produit de dimérisation du benzyne). Malgré tout, il semblerait que le pic $m/z = 76$ ne correspondent pas exactement à l'*o*-benzyne mais plutôt à un ion formé par ouverture de cycle au cours de l'expérience.

Plus récemment, un suivi en ligne par spectrométrie de masse de l'*o*-benzyne par thermolyse du benzènediazonium-2-carboxylate en flux continu a été réalisé en 2012 par l'équipe de Ley.²²⁴ L'*o*-benzyne n'a pas été observé cependant l'analyse a permis de mettre en évidence les sous-produits de réactions possibles. Le benzènediazonium-2-carboxylate étant explosif à température ambiante, il a été généré *in situ* au sein du dispositif fluïdique. Ainsi, l'acide anthranilique est introduit dans une première voie en solution dans l'acétonitrile et la *tert*-butyle nitrite en solution dans l'acétonitrile est introduit dans une seconde voie. Les deux sont mélangées dans un réacteur chauffé à 50 °C où le benzènediazonium-2-carboxylate obtenu par diazotation génère directement l'*o*-benzyne qui est ensuite piégé avec du furane par une réaction de Diels-Alder.

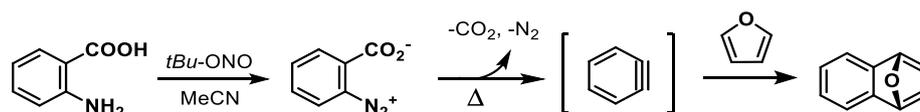


Figure 127 : Génération et piégeage du *o*-benzyne en flux à partir du benzènediazonium 2-carboxylate

Une source électrospray a été utilisée afin d'analyser le milieu réactionnel dilué dans de l'eau (mélange 50:50 acétonitrile : eau) et 0,1% d'acide formique pour aider à la ionisation des espèces.

Les spectres de masses obtenu sont permis d'identifier plusieurs sous-produits de réaction. Les premiers étant liés à la perte de N₂ à partir du benzènediazonium-2-carboxylate engendrant soit une addition du solvant soit une cyclisation intramoléculaire.

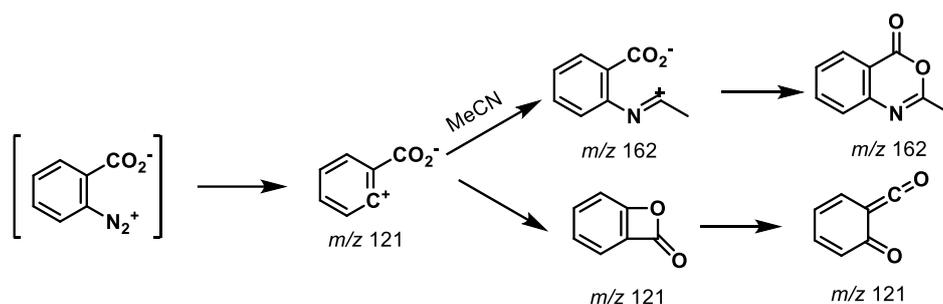


Figure 128 : Chemin réactionnel lié à la perte de N₂ à partir du benzènediazonium 2-carboxylate

Les autres sous-produits détectés quant à eux proviennent d'addition de deux ou plusieurs molécules différentes, les molécules étant les produits d'intérêt de base à savoir l'acide anthranilique pas totalement consommé, le benzènediazonium 2-carboxylate et l'*o*-benzyne.

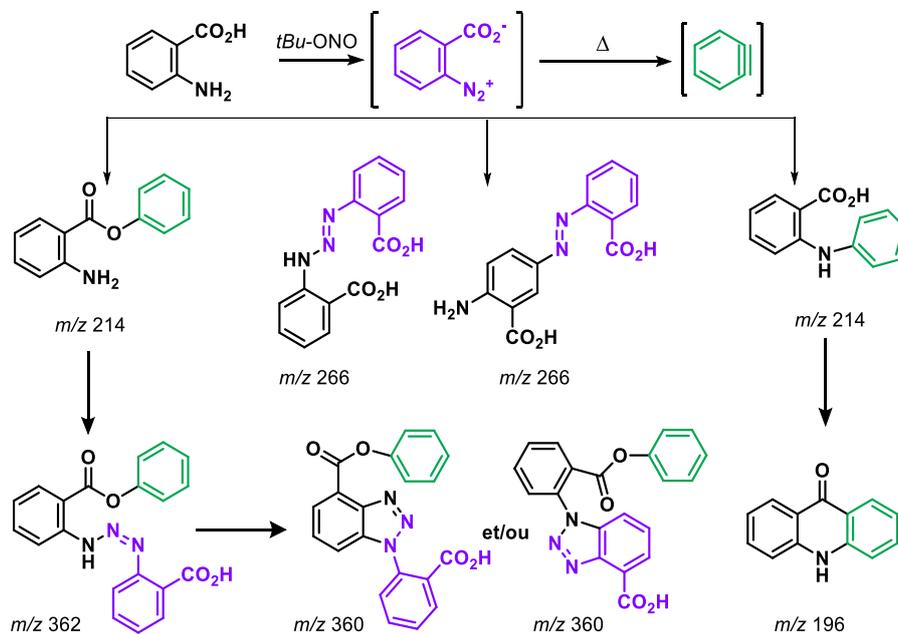


Figure 129 : Chemins réactionnels de formation des autres sous-produits de réaction détectés

La génération de l'*o*-benzyne doit donc être aussi simple que possible et le milieu réactionnel doit contenir un minimum d'espèces chimiques afin de contrôler au mieux la réactivité de l'*o*-benzyne.

v. Spectroscopie photoélectronique (PES)

La spectroscopie photoélectronique est une méthode d'analyse permettant de déterminer la structure électronique d'atomes ou de molécules en bombardant l'échantillon avec des photons très énergétiques (UV ou rayons X) et en détectant l'énergie des électrons éjectés. Les spectres obtenus à l'aide de techniques spectroscopiques photoélectroniques ne sont pas toujours en accord les uns avec les autres, ceci peut être dû à des erreurs d'attribution. Par exemple, le tout premier PES de l'*o*-benzyne généré par thermolyse flash sous vide (FVT) à partir d'anhydride phtalique et d'indanetrione a été décrit dans la littérature en 1985 par Tien²²⁵ avec une énergie d'ionisation (EI) égale à 9,24 eV. En revanche, une étude plus récente menée par Zhang et Chen²²⁰ décrit des EIs de 9,03 eV et 9,77 eV pour les ionisations à partir des orbitales π hors du plan et dans le plan respectivement. Werstiuk *et al.* ont décrit une bande assignée à l'*o*-benzyne avec une valeur similaire (9,7 eV) par photolyse du 1,2,3-benzotriazine à l'aide d'un laser CO₂.²²⁶

En analysant les spectres photoélectroniques recensés dans la littérature Wentrup *et al.*²²⁷ ont conclu que la bande située à 9,24 eV n'était pas liée à la présence d'*o*-benzyne ou de cyclopentadiénylidènecétène mais plutôt à la présence d'ion butadyne. Un pic à 9,03 eV n'a pas été observé sous leurs conditions expérimentales mais un pic à 9,65 eV attribué à l'*o*-benzyne a pu être observé.

Le spectre photoélectronique de l'*o*-benzyne a été obtenu par Kaiser *et al.* en réalisant un spectre de seuil photoélectronique et en effectuant des calculs *ab initio*.²²⁸ Dans ces conditions, la bande située à 9,06 eV a été observée mais d'après les données calculées cette dernière ne correspondait pas à l'*o*-benzyne. Cette bande a été attribuée à un isomère non cyclique généré lors de la pyrolyse du benzocyclobutènedione : le *cis*- et *trans*-1,5-hexadiène-3-ène. L'énergie d'ionisation de l'*o*-benzyne proposée par ce groupe est de 9,51 eV, ce qui est en accord avec les données déterminées par d'autres équipes en utilisant la spectrométrie de masse.²¹⁸⁻²¹⁹

vi. Microscopie à force atomique (AFM)

Récemment, le groupe de Pavliček and Peña a réalisé la synthèse en deux étapes de diiodoarène comme précurseur d'*o*-benzyne à partir de 1,4-benzdiyne et de pérylène.²²⁹

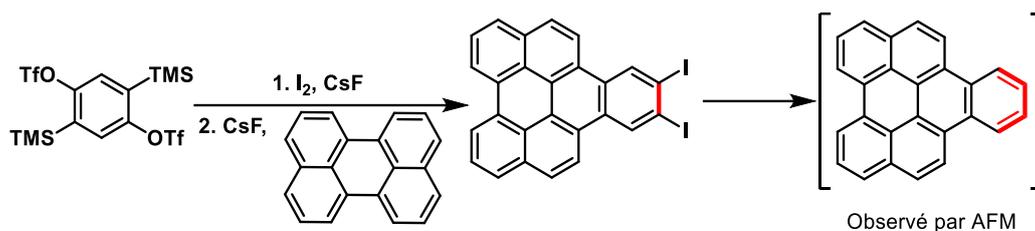


Figure 130 : Génération et observation d'*o*-benzyne par AFM

Ces derniers ont pu observer la formation d'*o*-benzyne à partir du diiodoarene par microscopie à force atomique et suggérer la nature plutôt cumulénique de l'espèce grâce à une analyse par ordre de liaisons.

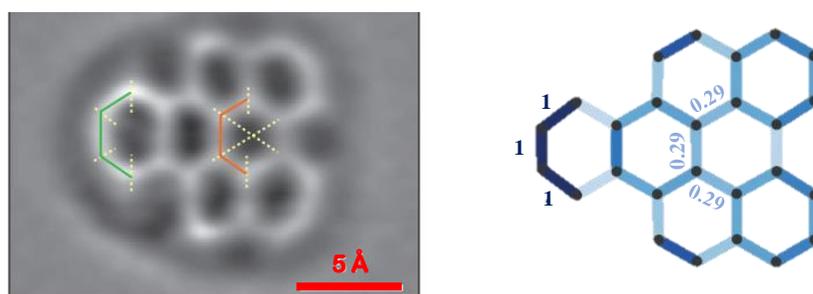


Figure 131 : Nature cumulénique du benzyne observé par AFM

vii. Conclusions sur les études spectrales menées autour de l'*o*-benzyne

En dehors de l'étude réalisée par AFM qui permet la visualisation directe des molécules à leur échelle, bien que l'*o*-benzyne ait fait l'objet de nombreuses études *via* différentes techniques analytiques par le passé, il est difficile de conclure quant à sa réelle observation au sein du milieu réactionnel. En effet, la présence d'intermédiaires ou de sous-produits réactionnels non identifiés, en particulier lorsque des méthodes de génération drastiques sont utilisées mène bien souvent à une mauvaise interprétation des spectres obtenus. De la même façon, la présence de multiples composés dans le milieu a pu fausser l'interprétation et l'attribution des spectres de l'*o*-benzyne. On peut cependant noter que les données obtenues par spectroscopie photoélectronique en s'appuyant sur d'autres techniques comme la spectrométrie de masse pour identifier les sous-produits et les intermédiaires réactionnels transitoires mis en jeu peuvent être proches de la réalité.

Afin de mener de nouvelles études physico-chimiques sur cette espèce transitoire, il est nécessaire que le temps d'acquisition de la technique utilisée soit du même ordre de grandeur que le temps de vie de l'espèce (de l'ordre de la milliseconde voire moins) et qui peut dépendre des conditions de génération utilisées. De plus, il serait intéressant d'utiliser des méthodes de

génération douce plus proche des conditions synthétiques usuelles. L'utilisation de méthodes plus douces pourrait permettre de minimiser la formation de sous-produits et d'espèces transitoires mais également de stabiliser l'*o*-benzyne pour pouvoir l'analyser correctement. Parmi toutes ces techniques, la spectrométrie de masse semble être la plus appropriée pour écarter les soucis d'interprétation de spectre puisque les pics observés correspondent directement aux masses des produits observés. Étant donné que l'intermédiaire réactionnel d'intérêt n'est constitué que d'atomes d'hydrogènes et de carbones, il serait intéressant de générer un aryne possédant au moins un atome d'azote par le biais d'une fonction amine ou amide afin de faciliter l'ionisation de la molécule et ainsi faciliter sa détection.

Bien que la réaction de l'*o*-benzyne avec des radicaux ait déjà été décrite dans la littérature,²³⁰ l'analyse de l'intermédiaire par RPE n'a pas été effectuée, il serait également intéressant d'effectuer une étude de l'espèce *via* cette technique.

3. Réaction modèle : Photogénération de l'*o*-benzyne à partir d'un précurseur de type triazényle

À partir des travaux réalisés par Suzuki dans les années 70,²³¹⁻²³² Schnarr *et al.* ont décrit la synthèse d'un nouveau précurseur permettant la photogénération d'*o*-benzyne sans additif à partir d'un dérivé de type triazényle.²³³

Cette méthode de génération permet de former rapidement de façon douce l'intermédiaire *o*-benzyne (UV-A, moins de 5 minutes) en ne libérant uniquement que du dioxyde de carbone, du diazote et de l'*N*-méthylacétamide.

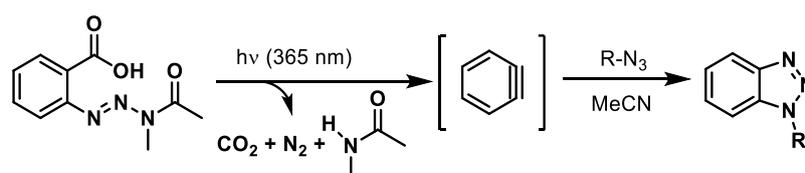


Figure 132 : Photogénération et piégeage d'*o*-benzyne à partir d'acide 2-(3-acétyl-3-méthyltriaz-1-en-1-yl)benzoïque

Bien que les résultats décrit par cet article soient très intéressants, aucune étude permettant d'apporter de la variété en termes de substituants au niveau du site aryne n'a été effectuée. De plus, aucune étude mécanistique n'a permis jusqu'à aujourd'hui de déterminer si la photodégradation du précurseur engendrait la génération de benzènediazonium 2-carboxylate qui, à son tour, permettrait la génération d'*o*-benzyne dans le milieu. Les études effectuées dans le cadre de ce chapitre visent donc à répondre à deux problématiques différentes : effectuer

l'étude mécanistique complète de la réaction afin de déterminer les différents intermédiaires clés et essayer de détecter par spectrométrie de masse si l'*o*-benzyne est présent au sein du milieu réactionnel.

II. Résultats et discussion

1. Études cinétiques de la photogénération d'*o*-benzyne

Avant de débiter l'étude cinétique de la photogénération d'*o*-benzyne, il est nécessaire de synthétiser l'acide 2-(3-acétyl-3-méthyltriaz-1-en-1-yl)benzoïque **6a**. Pour cela, la procédure décrite par Schnarr *et al.* a été suivie. Cela consiste en une synthèse en quatre étapes à partir d'un alcool benzylique **5a**, sans isolation des intermédiaires réactionnels. Cette réaction a été effectuée avec un rendement global de 35%.

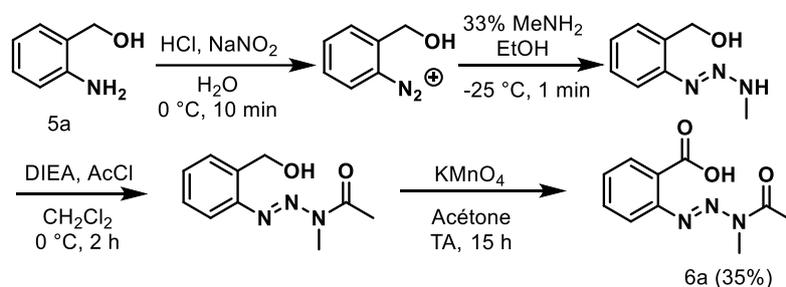


Figure 133 : Synthèse du photoprécurseur d'*o*-benzyne

En premier lieu, l'intensité lumineuse délivrée par la lampe UV à $\lambda_{\text{max}} = 365\text{ nm}$ a été déterminée à l'aide d'un radiomètre pour définir le flux de photon fournie par cette dernière en fonction du pourcentage d'intensité réglé sur le boîtier de contrôle (entre 20% et 100%). La relation entre ces deux données est bien linéaire et nous donne une équation permettant de mesurer l'intensité du flux de photon directement en fonction du pourcentage d'intensité.

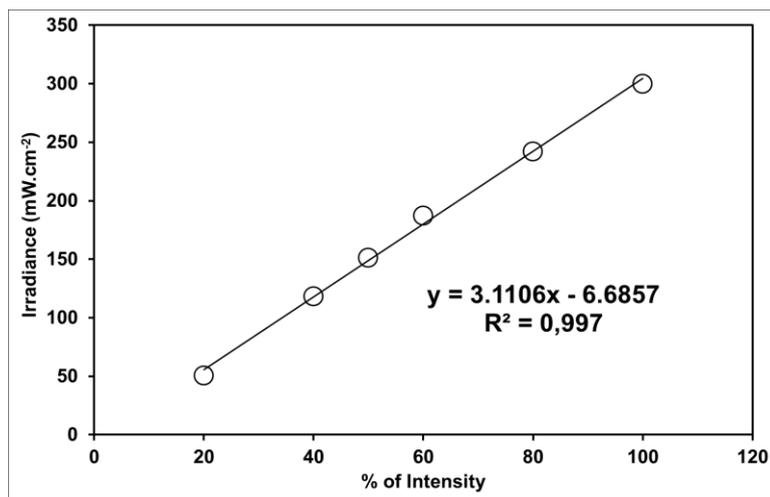


Figure 134 : Irradiance de la lampe UV en fonction de la puissance

Afin de générer et d'étudier au mieux l'*o*-benzyne, des études cinétiques ont été effectuées dans un premier temps en microréacteurs en FEP ($300 \mu\text{m} \leq \text{d.i.} \leq 800 \mu\text{m}$) afin d'étudier uniquement l'étape de photogénération. La photolyse du précurseur est effectuée dans un premier réacteur sous irradiation UV et le piégeage de l'espèce transitoire est effectuée dans un second réacteur relié au premier grâce à un mélangeur en W. La réaction entre l'aryne généré et l'arynophile a alors lieu au sein d'un second réacteur non illuminé.

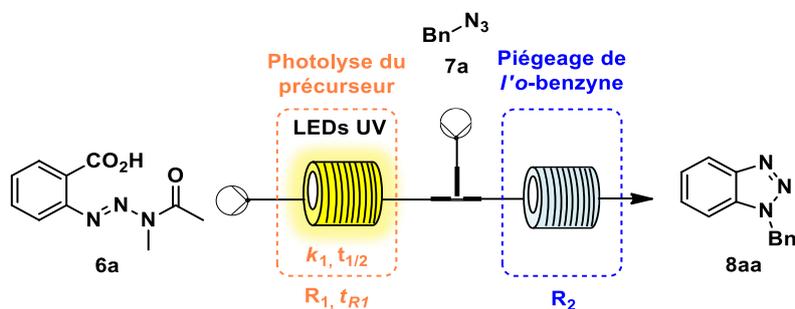


Figure 135 : Montage microfluidique pour les études cinétiques autour de la photolyse du précurseur

L'utilisation d'azoture de benzyle qui est un piège rapide de l'*o*-benzyne permet de prévenir la formation de sous-produits dû à sa dégradation, permettant de simplifier le spectre obtenu. Les cinétiques de décomposition du photoprécurseur **6a** ont été déterminées en évaluant la concentration de photo-précurseur restant après différents temps de séjour au sein du photoréacteur **R₁**. Ces concentrations ont été évaluées par RMN en utilisant le 1,3,5-triméthoxybenzène comme étalon interne.

*Tableau 12 : Études cinétiques de photolyse du précurseur d'*o*-benzyne 6a*

Entrée ^[a]	Irradiance [mW.cm ⁻²]	Ø [µm] ^[b]	6a × 10 ⁻² [mol.L ⁻¹]	t _{1/2} [s]	k _I × 10 ⁻² [s ⁻¹]
1 ^[c]	230	2000	0.83	37.26	1.86
2	230	800	0.83	3.66	18.92
3	230	300	0.83	2.57	26.88
4	230	800	1.66	3.13	22.12
5	230	800	0.41	3.81	18.80
6	37.2	800	0.83	20.14	3.44
7 ^[d]	37.2	500	0.83	26.45	2.62

^[a] Études cinétiques complètes fournies dans la partie expérimentale ^[b] Conditions réactionnelles : **6a** (0.10 mmol, 1 éq.) dans de l'acétonitrile sec (voir table), 20 °C avec R₁: réacteur en FEP (*Fluorinated Ethylene Propylene*) (Ø voir table, longueur = 10 cm) comme photo-microréacteur illuminé par des LEDs UV HP (λ = 365 ± 15 nm, Omnicure AC475), **7a** (2 éq.), R₃ = réacteur en FEP (Ø = 800 µm, longueur = 10 cm). ^[c] Tube en verre (trajet optique = 4 cm) comme photoréacteur sous conditions réactionnelles classiques. ^[d] Un réacteur Mikroglas® Dwell Device fait en verre FOTURAN (1.15 m x 2000 µm x 500 µm) a été utilisé comme microphotoréacteur.

Chacune des cinétiques mesurées suit une cinétique de premier ordre avec d'excellents coefficients de corrélation ($0,977 \leq R^2 \leq 0,993$) en accord avec une réaction mono moléculaire.

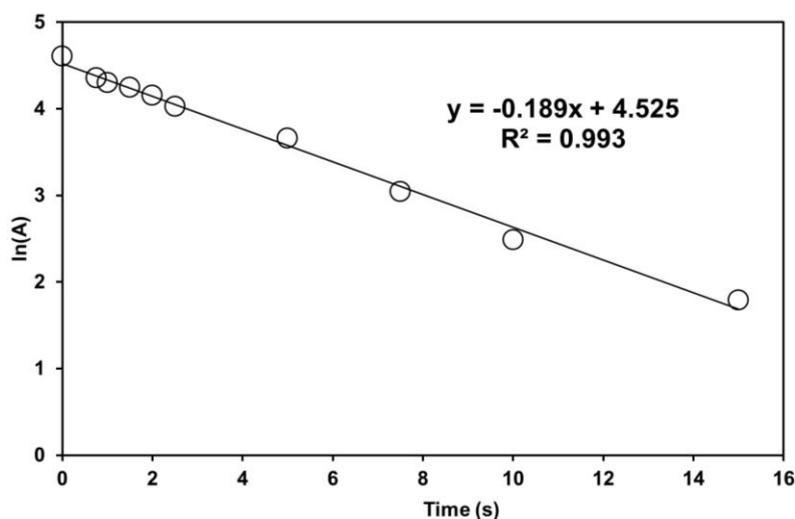


Figure 136 : Exemple de cinétique mesurée pour l'entrée 2 de la table 12

Le temps de demi-vie pour une cinétique de premier ordre est alors calculé via l'équation suivante :

$$t_{1/2} = \frac{\ln 2}{k}$$

Équation 44 : Calcul du temps de demi-vie du photoprécurseur

Lorsque la photolyse est réalisée dans un tube à hémolyse, le temps de demi-vie du précurseur **6a** se situe autour de 37 s (entrée 1). En réalisant la réaction en système microfluidique, ce temps de demi-vie est divisé par dix (entrée 2) et la cinétique de photo-décomposition est alors nettement accélérée grâce à une diminution du trajet optique qui permet une meilleure pénétration des rayons UVs et une irradiation homogène. Une diminution du diamètre interne du canal du photoréacteur l'accélère légèrement la cinétique de la réaction (entrée 3). Lorsque le photoréacteur est constitué de capillaire en silice fondue de diamètre interne de 300 μm l'apparition d'espèces polymériques non identifiées engendre un bouchage partiel du canal après plusieurs réactions successives, il est donc nécessaire d'utiliser un diamètre de canal supérieur ou des capillaires en FEP. On peut noter aussi que la concentration de la solution a peu d'influence sur la cinétique de photolyse du précurseur **6a** (entrées 4 et 5).

La puissance émise par la lampe UV a également été variée, une relation proportionnelle entre la puissance d'irradiation et la vitesse de photolyse du précurseur a été observée puisque le temps de demi-vie du précurseur **6a** est à peu près multiplié par 5 lorsque l'on divise la puissance lumineuse émise par 5 (entrée 6). Bien que la cinétique soit largement ralentie, la formation d'espèces polymériques est largement diminuée, les conditions réactionnelles peuvent donc potentiellement être plus intéressante avec un flux de photons réduit.

Finalement, un réacteur commercial microstructuré pouvant être thermostaté a été utilisé pour effectuer la photolyse (entrée 7). Bien que le diamètre interne du canal utilisé soit plus faible (500 μm vs. 800 μm), la cinétique de réaction est réduite. Le diamètre interne n'est pas le seul paramètre à prendre en compte, il faut également prendre en compte le matériau du photoréacteur (verre FOTURAN vs. FEP) et son épaisseur qui peut influencer sur la pénétration de la lumière et les effets de réflexion. Le réacteur commercial étant beaucoup plus épais, notamment avec la présence d'une deuxième voie permettant de thermostaté le photoréacteur, la pénétration du flux de photon est atténuée.

2. Spectroscopie UV-Visible en ligne

Après avoir déterminé la vitesse de décomposition du photoprécurseur **6a**, nous avons voulu déterminer si la photolyse engendre directement l'*o*-benzyne ou si un ou de plusieurs autre(s) intermédiaire(s) réactionnel(s) sont impliqués. Dans un premier temps, l'analyse du milieu réactionnel après avoir effectué la photolyse du précurseur en tube FEP (*i.e.* après 20 s de temps d'irradiation sous UV avec une puissance de 37.2 $\text{mW}\cdot\text{cm}^{-2}$). Les analyses RMN et de

spectrométrie de masse ont révélées la présence de *N*-méthylacétamide et de sous-produits de type polymériques sans pour autant en déterminer les structures exactes.

En parallèle, des analyses en ligne par spectroscopie UV-visible ont pu être réalisées en connectant une cuvette UV-Visible en flux en sortie du photoréacteur. Cette cuvette a la particularité d'avoir un chemin optique très faible (3 mm) ce qui permet de travailler avec des concentrations plus élevées qu'en utilisant une cuvette UV-visible classique (ayant un chemin optique de 1 cm généralement). Dans ce cas, la variation du débit d'injection du pousse-seringue permet de faire varier le temps de séjour du précurseur au sein du photoréacteur (temps d'irradiation du photoprécurseur) et permet d'analyser le milieu réactionnel en temps réel après différents temps d'irradiation.

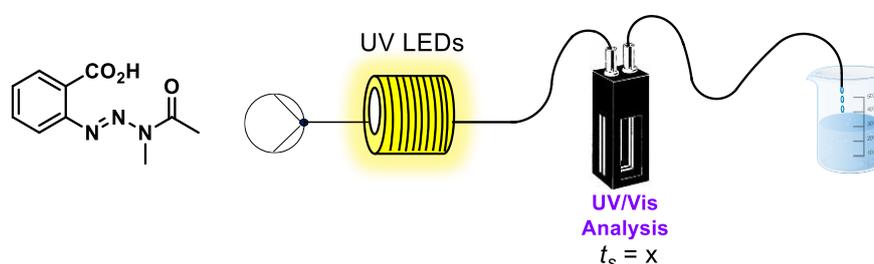


Figure 137 : Schéma représentant le dispositif d'analyse en ligne par spectrophotométrie

Ces analyses ont été effectuées en utilisant une solution de précurseur dans l'acétonitrile avec une concentration initiale à $t = 0$ s de $2,76 \cdot 10^{-4}$ M. Bien que la photolyse puisse être facilement suivi grâce à la diminution du pic d'absorbance au cours du temps à $\lambda_{\max} \sim 300$ nm, les résultats restent peu concluants quant à l'identification des espèces apparaissant au cours du temps. En revanche, la vitesse de photolyse du précurseur calculée à l'aide des spectres UV-visible est du même ordre de grandeur que celle déterminée par spectroscopie RMN.

*Tableau 13 : Analyse du milieu réactionnel par spectroscopie UV-Visible de l'*o*-benzyne pour $\lambda_{\max} = 300$ nm*

Temps d'irradiation (s)	[A]	ln(A)
5,0	0,850	-0,163
7,5	0,765	-0,2683
10,0	0,695	-0,364
15,0	0,605	-0,503
20,0	0,500	-0,693
30,0	0,352	-1,044

Il est difficile de conclure quant à la nature des espèces qui apparaissent au cours du temps sous deux pics distincts : le premier situé autour de 250 nm et le deuxième autour de 360 nm. En effet, il s'agit ici de pics assez large et non caractéristique d'une espèce en particulier.

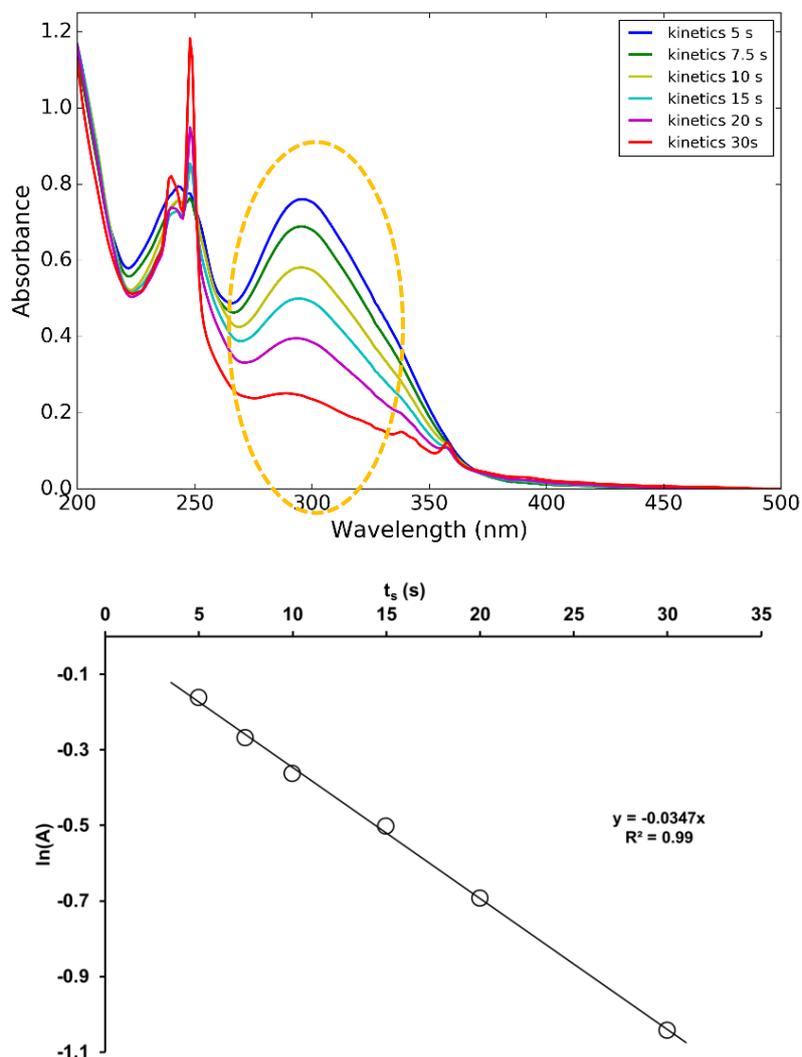


Figure 138 : Étude par spectroscopie UV-Visible autour de l'*o*-benzyne

- a) Spectre UV-Visible du milieu réactionnel de la réaction de photolyse après différents temps d'irradiation ; b) Cinétique de photolyse du précurseur déduite des analyses UV-Visible

3. Analyses RMN à basse température

Afin de ralentir l'éventuelle décomposition d'intermédiaires réactionnels dans le ballon de réception, la collecte du milieu réactionnel après 20 s d'irradiation ($t_{1/2}$) a été effectuée à 233 K, ce qui correspond à une température proche du point de solidification de l'acétonitrile situé à environ 227 K. Cette réaction a, dans un premier temps, été étudiée sans agent de piégeage afin de pouvoir observer un maximum d'intermédiaires réactionnels. La réaction a été effectuée

dans l'acétonitrile deutéré (CD_3CN) pour pouvoir analyser directement le milieu réactionnel à basse température (233 K) par RMN ^1H , ^{13}C et ^{15}N .

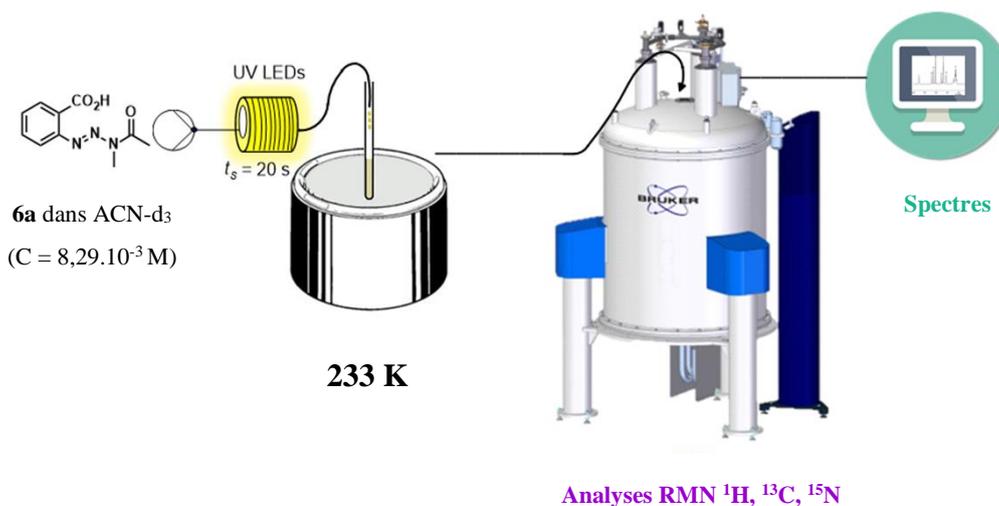


Figure 139 : Schéma de mise en place de l'analyse RMN à basse température

L'analyse des spectres a permis de mettre en évidence la présence de précurseur **6a**, toujours en solution car seulement la moitié a été consommé après 20 s d'irradiation, la présence de *N*-méthylacétamide due à la photolyse du groupement triazényl mais également la présence de benzenediazonium 2-carboxylate **9** avec un signal proton caractéristique à 8,35 ppm dont la quantité en solution semble assez bien correspondre à la quantité de précurseur consommé. Ceci indique que la formation de *o*-benzyne s'effectue en deux étapes clé.

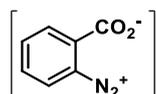


Figure 140 : Structure du benzenediazonium-2-carboxylate **9**

Des analyses réalisées par spectroscopie RMN ^{15}N puisque les atomes d'azotes placés sur les différentes molécules observées dans le milieu possèdent des déplacements chimiques bien distincts.



Figure 141 : Déplacements chimiques des espèces en solution par spectroscopie RMN ^{15}N

Afin d'étudier la stabilité thermique de cet intermédiaire, la température a été progressivement augmentée au sein du spectromètre par palier de 10 K. Ainsi, des spectres ^1H ont été enregistrés entre 238 K et 298 K (Figure 104). Sur ce spectre, le benzenediazonium 2-carboxylate est

représenté par une étoile bleue tandis que le losange rouge est utilisé pour représenter le précurseur d'*o*-benzyne encore présent en solution. On peut constater que la concentration de diazonium est stable entre 238 K et 278 K. Cependant, la concentration diminue à partir de 288 K et à 298 K et les signaux correspondants au diazonium sont absents ce qui signifie que le benzènediazonium 2-carboxylate n'est pas stable à température ambiante dans le noir. La stabilité de cet intermédiaire photogénéré est différente de celle du benzènediazonium 2-carboxylate généré par diazotation²³⁴ qui est beaucoup plus stable à température ambiante et qu'il faut généralement chauffer jusqu'à au moins 318 K pour induire sa décomposition thermique.

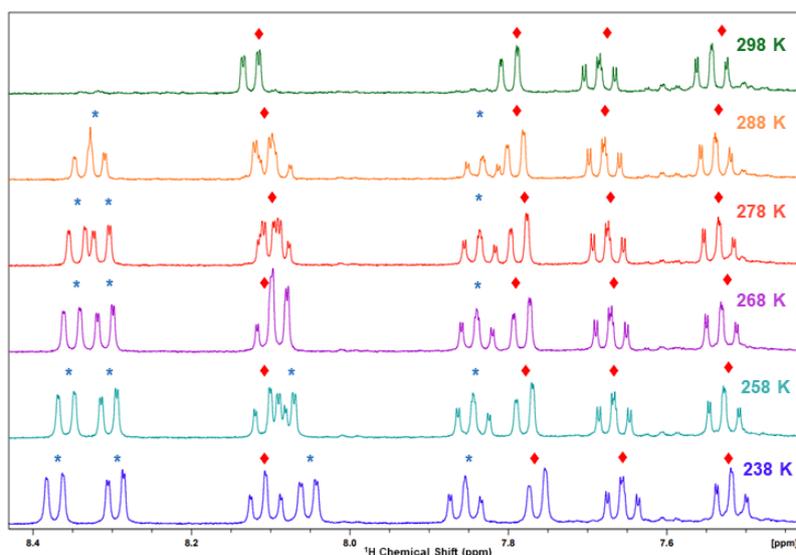


Figure 142 : Spectres ¹H du milieu réactionnel à différentes températures

Afin d'évaluer l'impact de la température sur la décomposition du benzènediazonium-2-carboxylate photogénéré et ainsi sur la formation d'*o*-benzyne au sein de notre milieu réactionnel, des cinétiques ont été effectuées à différentes températures. Comme précédemment, le milieu réactionnel a été collecté et conservé quelques minutes à 233 K le temps de placer l'échantillon dans le spectromètre RMN. Cette fois, un agent de piégeage (azoture de benzyle) a été ajouté au milieu réactionnel pour suivre parallèlement la formation du produit de cyclisation. Le spectromètre a été réglé à une température bien précise (277 K, 283 K, 288 K, 291 K ou 295 K) et des spectres RMN ont été effectués toutes les 5 minutes pour les températures les plus basses, toutes les minutes pour les températures les plus élevées pour évaluer la durée de vie précise de l'intermédiaire à une température donnée.

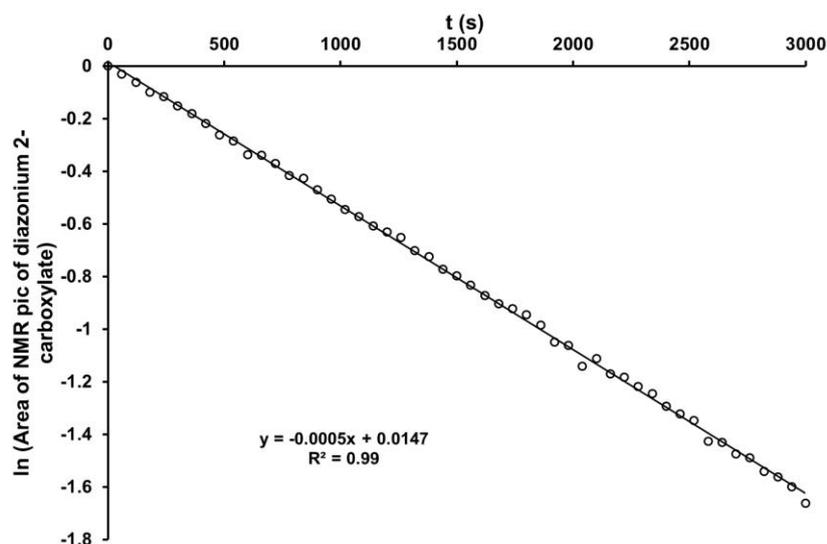


Figure 143 : Exemple de suivi RMN de la dégradation à 288 K du benzènediazonium-2-carboxylate 9

L'ajout d'azoture de benzyle au sein du milieu réactionnel induit la formation du cycloadduit caractérisé par un nouveau pic avec un déplacement chimique à 5,89 ppm correspondant au CH₂ du triazole ce qui signifie que le benzènediazonium-2-carboxylate se fragmente en *o*-benzyne de manière assez rapide. Un suivi cinétique de la cycloaddition n'a pas permis de déterminer l'ordre de cette dernière. En effet, plusieurs cinétiques entrent en ligne de compte, à savoir la génération d'*o*-benzyne qui suit une loi de vitesse d'ordre 1 suivie de la réaction bimoléculaire entre l'*o*-benzyne et l'azoture de benzyle qui doit suivre une loi de vitesse d'ordre 2. En revanche, toutes les cinétiques de dégradation du benzènediazonium-2-carboxylate provenant de la dégradation du précurseur de Schnarr sous irradiation à différentes températures suivent une cinétique du premier ordre avec de bons coefficients de corrélation. De la même façon que pour la photolyse du précurseur, le temps de demi-vie de l'espèce à une température donnée peut être facilement déterminé. Les résultats sont combinés dans le tableau 23.

À des températures proches de 0 °C, la cinétique de dégradation de l'intermédiaire diazonium est assez lente avec un temps de demi-vie proche de 2,5 h (entrée 1). En augmentant la température d'analyse de 18 °C pour atteindre une température équivalente à la température ambiante, la cinétique de dégradation de l'intermédiaire diazonium est beaucoup plus rapide puisque le temps de demi-vie se situe autour de 11 minutes (entrée 5).

Tableau 14 : Étude cinétique autour du benzènediazonium-2-carboxylate photogénéré en solution

Entrée	T [K]	T [°C]	$k_2 \times 10^{-4}$ [s ⁻¹]	$t_{1/2}$ [s]	$t_{1/2}$ [min]
1	277	4	0,75	9242	154,0
2	283	10	2,00	3466	57,8
3	288	15	5,00	1386	23,1
4	291	18	6,30	1100	18,3
5	295	22	10,4	666	11,0

À partir de cette étude, des données thermodynamiques ont pu être calculées. L'énergie d'activation de la réaction de décomposition du benzènediazonium-2-carboxylate a été évaluée à 100 kJ.mol⁻¹ en utilisant la relation d'Arrhénius en traçant $\ln(k)$ en fonction de $1/T$ (figure 105, a) et dont la pente était égale à $-E_a/R$.

Grâce à la relation d'Eyring-Polanyi, en traçant $\ln(kh/k_B T)$ en fonction de $1/T$ (figure 105, b), l'enthalpie d'activation ΔH^\ddagger a été déterminée comme égale à 98 kJ.mol⁻¹ à partir du coefficient directeur de la droite qui est égale à $-\Delta H^\ddagger/R$ et l'entropie d'activation ΔS^\ddagger a été déterminée comme étant égale à 30,5 J.K⁻¹ en utilisant l'ordonnée à l'origine de la droite qui est égale à $\Delta S^\ddagger/R$. Cette dernière ayant une valeur positive, cela signifie qu'il y a formation de désordre au sein du milieu réactionnel ce qui transcrit une réaction irréversible avec rupture de liaison covalente, ce qui est en accord avec ce qui a été observé à l'aide des différentes techniques.

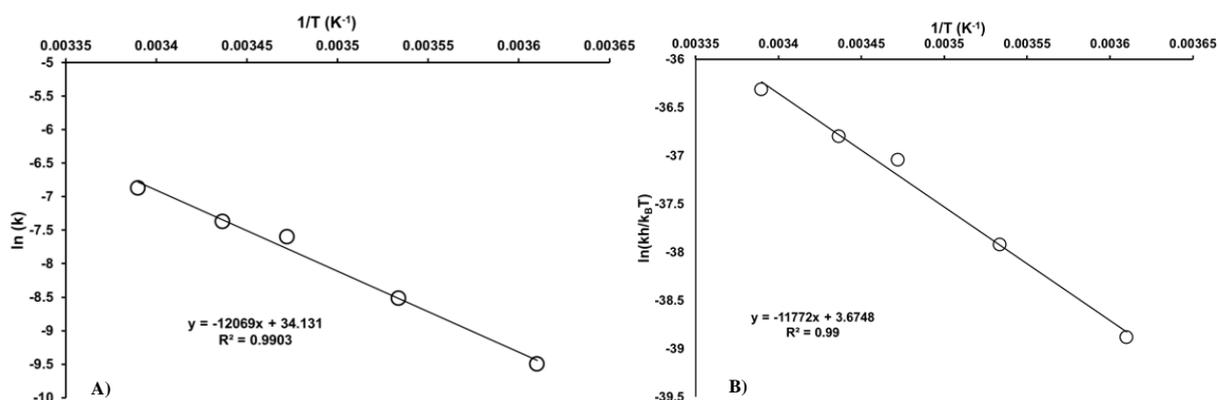


Figure 144 : a) Diagramme d'Arrhénius ; b) Diagramme d'Eyring-Polanyi

Le diagramme d'Arrhénius permet de déterminer le temps de demi-vie du benzènediazonium-2-carboxylate à n'importe quelle température. Un exemple de l'évolution du temps de vie de

l'espèce en fonction de la température est présenté ci-après. On peut voir qu'autour de 60 °C, le temps de vie de l'espèce dans le milieu est très faible (entrée 4-5).

Tableau 15 : Évolution du temps de demi-vie du benzènediazonium-2-carboxylate en fonction de la température d'après les données calculées à partir du diagramme d'Arrhénius

Entrée	T [°C]	T [°K]	$k_2 \times 10^{-4}$ [s ⁻¹]	t _{1/2} [s]
1	20	293	8,59	807
2	30	303	33,4	207
3	40	313	119,4	58
4	50	323	393,9	17
5	60	333	1209,6	6

Étant donné que la réaction évolue en deux étapes consécutives : une première correspondant à la photolyse du précurseur permettant la formation du benzènediazonium-2-carboxylate et une seconde correspondant à une décomposition thermique du benzènediazonium-2-carboxylate en *o*-benzyne, les deux vitesses de réaction doivent être du même ordre de grandeur afin de s'assurer que le cycloadduit est totalement formé à la sortie du microréacteur.

4. Analyses RPE

Afin d'étudier davantage le mécanisme réactionnel, la réaction a été effectuée en présence de TEMPO, qui est un piège de radicaux libre. La formation du cycloadduit n'a pas été observé en revanche, un adduit formé entre l'*o*-benzyne et le TEMPO a été observé comme décrit par Studer *et al.*²³⁰

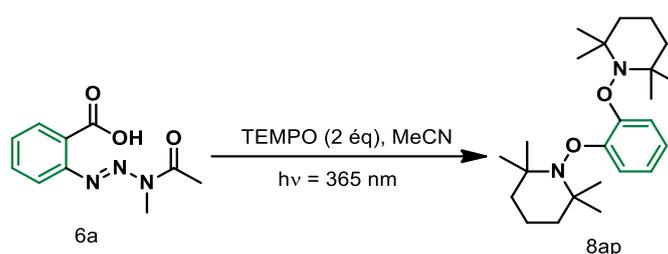


Figure 145 : Réaction entre l'*o*-benzyne et le TEMPO

En étudiant l'évolution de la concentration de TEMPO dans le milieu en présence du précurseur d'*o*-benzyne sous lumière UV par analyses RPE, il est possible de distinguer deux cinétiques différentes. La première pourrait correspondre à l'addition du premier équivalent de TEMPO sur le benzyne qui est assez rapide et la deuxième cinétique plus lente correspondrait à la deuxième addition de TEMPO sur l'intermédiaire benzyne-TEMPO formé.

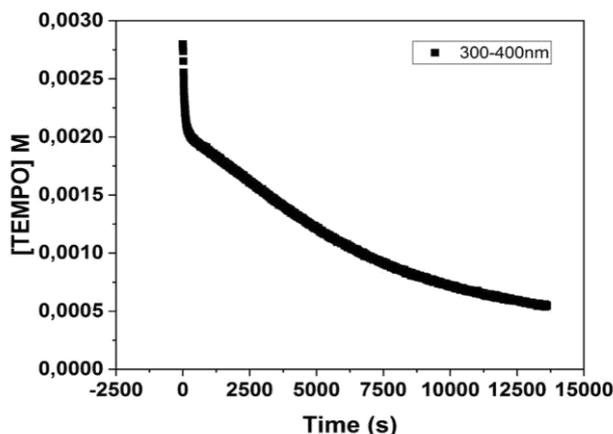
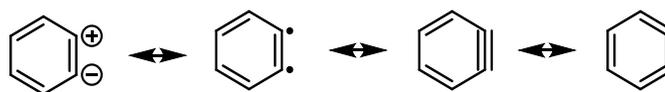


Figure 146 : Suivi de l'évolution par analyse RPE de la concentration de TEMPO dans le milieu en présence de benzyne sous UV

Puisque l'*o*-benzyne possède plusieurs structures de résonance et est souvent représenté sous la forme d'un cycle benzénique avec une triple liaison, il peut être intéressant de déterminer sous quelle forme l'intermédiaire se présente à l'état excité.



*Figure 147 : Structure de résonance possibles pour l'*o*-benzyne*

La formation d'un adduit *o*-benzyne-TEMPO peut laisser supposer que l'*o*-benzyne se présenterait sous la forme d'un biradical à l'état triplet. Bien que ce type d'hypothèse ait déjà été mentionnée dans la littérature,²³⁵ aucune preuve directe de la présence d'un *o*-benzyne biradicalaire au sein du milieu réactionnel n'a été obtenue par le passé. En effet, même si la réaction entre l'*o*-benzyne et des dérivés du TEMPO a déjà été décrite dans la littérature aucune étude RPE a été effectuée afin d'évaluer la nature à l'état triplet de l'intermédiaire réactionnel. Pour répondre à cette problématique, des analyses par RPE sont en cours au sein du laboratoire qui tendent à confirmer le caractère bi-radicalaire de l'intermédiaire.

5. Calculs théoriques

La formation de l'*o*-benzyne à partir du diazonium-2-carboxylate a été investiguée par deux approches théoriques. Tout d'abord, l'évolution de l'énergie moléculaire avec l'allongement de la liaison pourrait donner une information sur l'identité du groupement qui part en premier (N₂

ou CO₂). Dans un second temps, l'étude des états excités a permis de déterminer l'évolution photochimique de la réaction.

i. Évolution de la longueur de la liaison

Un balayage le long de la liaison reliant les deux substituants du cycle aromatique a été effectué et les résultats sont illustrés ci-dessous.

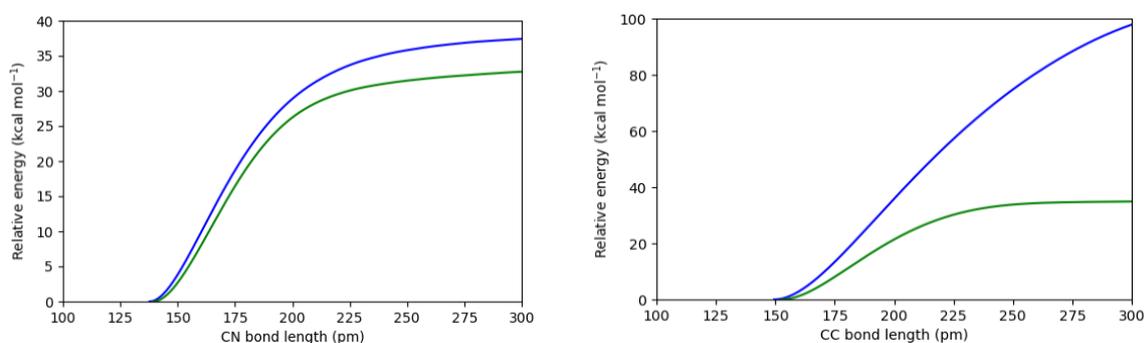


Figure 148 : Évolution de l'énergie (en kcal mol⁻¹) de la molécule avec le groupement carboxylique protoné (trait bleu) et déprotoné (trait vert) lorsque la liaison C-N₂ (à gauche) ou les liaisons C-CO₂ (à droite) sont allongées.

Le premier résultat issu de cette étude est que, quelle que soit la liaison étudiée, la réaction doit se produire sur l'espèce déprotonée. Ceci est particulièrement évident dans le cas d'un départ du groupe carboxylique (l'énergie énorme pourrait être une conséquence de la libération de l'espèce CO₂H⁺ assez instable), mais le résultat est le même pour le départ de la molécule de diazote.

Ainsi, les deux extensions de liaisons se chevauchent sur un même graphique pour les espèces déprotonées.

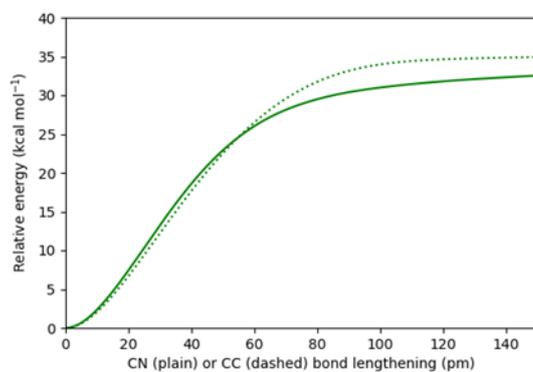


Figure 149 : Évolution de l'énergie (en kcal mol⁻¹) pour la molécule ayant un groupement carboxylique déprotoné lorsque la liaison C-N₂ (trait plein) ou les liaisons C-CO₂ (en pointillés) sont allongées

Au début de l'extension, aucune différence significative entre les deux évolutions n'est observée. La différence d'énergie est assez difficile à calculer avec précision en raison de

l'absence d'états de transition le long de ces voies, de ce fait les barrières énergétiques calculées sont assez élevées (30-35 kcal mol⁻¹) de sorte à être cohérentes avec celle mesurée expérimentalement (24 kcal mol⁻¹). Compte tenu du fait que deux molécules sont libérées à partir d'une seule molécule, le calcul de l'énergie libre de Gibbs doit inclure la contribution d'une entropie négative. En effet, la réaction semble être induite par l'entropie mais cette hypothèse ne peut pas être testée avec ce niveau de théorie : les différences d'énergie libre de Gibbs nécessiteraient le calcul de la localisation des points critiques. Néanmoins, le départ du diazote semble être plus facile de quelques kcal mol⁻¹. Ainsi, on suppose que ce départ se produit en premier.

ii. Étude de la voie photochimique

Les états excités à basse altitude du benzènediazonium-2-carboxylate ont été calculés à la fois pour les espèces protonées et déprotonées. Certains de ces états sont regroupés dans le tableau ci-dessous.

Tableau 16 : Longueur d'onde de transition (nm), énergie de transition (eV, entre parenthèses) et force d'oscillateur pour les cinq états excités les plus bas de la molécule étudiée avec les deux états de protonation

État excité	Espèce protonée	Espèce déprotonée
1	305 (4,06); f = 0,015	408 (3,04); f = 0,000
2	301 (4,11); f = 0,079	386 (3,21); f = 0,000
3	271 (4,58); f = 0,000	347 (3,57); f = 0,012
4	265 (4,68); f = 0,000	319 (3,89); f = 0,011
5	263 (4,70); f = 0,264	311 (3,99); f = 0,003

La réaction peut être traitée par irradiation à 365 nm. Cette valeur n'est pas compatible avec une absorption de l'espèce protonée, alors qu'elle serait possible pour l'espèce déprotonée, à l'instar de la voie thermique. Aucun résultat clair n'a été obtenu en optimisant les trois états excités les plus bas (le troisième car il s'agit de celui qui devrait être excité lors de l'expérience, et les deux plus bas pour faire face à un éventuel croisement des niveaux d'énergie). En effet, des croisements se produisent lors des optimisations et des géométries similaires sont récupérées dans les trois cas : la liaison CN diminue de 139 pm à 134 pm, tandis que la liaison CC diminue de 152 pm à 146 pm. Par conséquent, l'ordre dans le départ des groupes ne peut pas être établi pour la voie photochimique.

Les résultats obtenus concernant l'étude mécanistique et l'étude de la nature structurale de l'*o*-benzyne sont en cours de publication.

6. Synthèse d'un précurseur pour la spectrométrie de masse

Afin de clôturer totalement l'analyse mécanistique de cette réaction de photogénération d'*o*-benzyne, pour obtenir une preuve formelle de la formation de l'intermédiaire au sein du milieu réactionnel serait nécessaire. En effet, comme mentionné précédemment, aucune analyse n'a permis d'identifier de manière claire la présence d'*o*-benzyne en solution, que ce soit par spectrophotométrie²¹³ ou par spectroscopie RMN.²¹⁶ Une analyse par spectrométrie de masse permettrait d'obtenir la masse exacte de l'intermédiaire réactionnel afin d'obtenir des résultats moins discutables.

Pour effectuer ce type d'analyse, il faut utiliser une méthode d'analyse rapide pour être capable de détecter l'espèce transitoire. Pour cela, nous avons décidé d'utiliser un spectromètre de masse à transformée de Fourier (FT-ICR) équipé d'une source d'ionisation de type electrospray (ESI) pour sa sensibilité et sa vitesse de balayage (< 100 ms). Cette vitesse de balayage peut être modifiée en fonction de la résolution du spectre souhaité. Une problématique majeure pour la caractérisation de l'*o*-benzyne par spectrométrie de masse est que cet intermédiaire réactionnel est composé uniquement de carbones et d'hydrogène et ce qui ne permet pas de l'observer directement puisque l'ionisation de ce type de molécule est très difficile. Pour faciliter l'observation de cette espèce transitoire, il est donc nécessaire d'ajouter un groupement ionisant, idéalement composé d'un atome d'azote, sur le squelette du précurseur d'*o*-benzyne. Il faut que la synthèse soit le plus simple possible mais également que la présence de la fonction ionisante ne modifie pas drastiquement les cinétiques de génération et de dégradation de l'*o*-benzyne. Deux types de précurseurs peuvent être choisis ici, à savoir un précurseur de type *o*-carboxyphényltriazène ou un précurseur de type benzènediazonium-2-carboxylate généré par diazotation à partir d'un acide anthranilique.

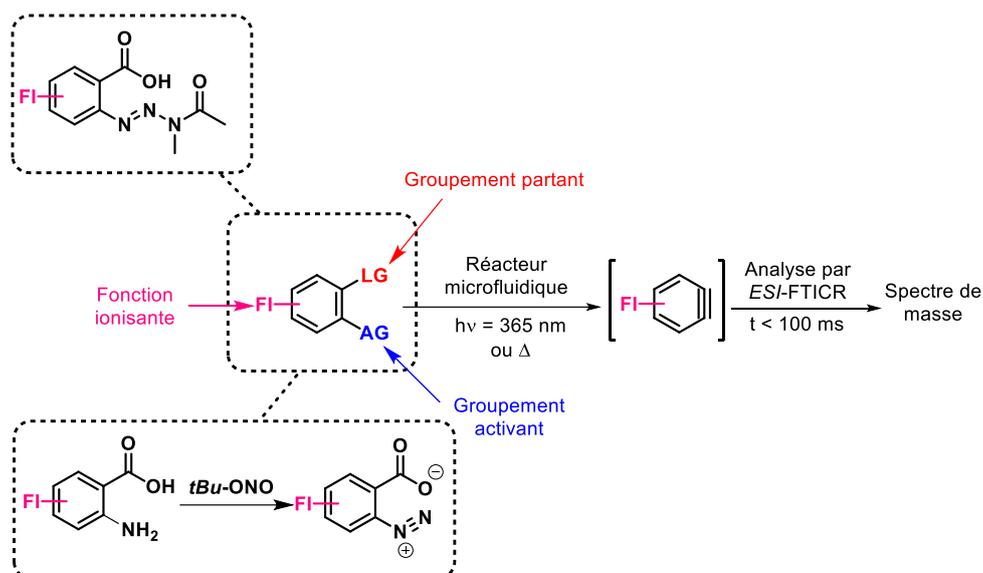


Figure 150 : Stratégie d'observation de l'*o*-benzyne en spectrométrie de masse

i. Synthèse d'un aminobenzyl alcool substitué

Dans le but d'observer l'intermédiaire, deux fonctions ionisantes différentes basées sur l'intégration d'un motif *N*-diméthyle ont été envisagées. Ces fonctions nécessitent l'utilisation de réactions de couplage, à savoir soit une réaction de Sonogashira, soit une réaction de Suzuki-Miyaura.

- Couplage de Sonogashira

La première stratégie a été d'intégrer la fonction diméthylamino à l'aide d'un couplage de Sonogashira en utilisant le 3-diméthylamino-1-propyne comme partenaire de couplage.

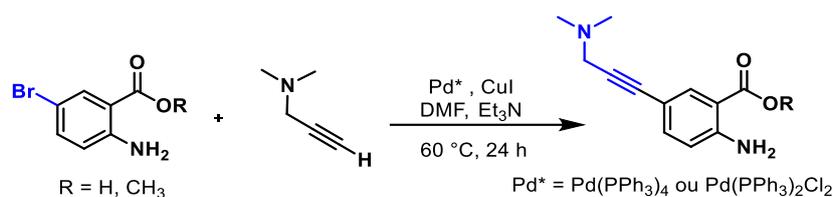


Figure 151 : Couplage de Sonogashira

Ce couplage a été réalisé en milieu anhydre sous pression d'azote, en utilisant différentes sources de catalyseur au palladium ($\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ ou $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$) et en utilisant différents produits de départ (acide ou ester) mais dans chacun des cas, le couplage n'a pas fonctionné et le substrat de départ est récupéré en fin de réaction. L'hypothèse la plus probable dans ce cas est que l'alcyne possède une réactivité assez faible en utilisant ces conditions réactionnelles. Ce couplage a été écarté pour la suite du travail puisqu'il nécessite une étape supplémentaire de

réduction de l'alcyne qui pourraient grandement influencer la réactivité de l'*o*-benzène et également produire des réactions parasite au sein du milieu réactionnel.

- *Couplage de Suzuki-Miyaura*

Le composé d'intérêt pourrait être synthétisé *via* un couplage de Suzuki-Miyaura comme étape clé. Cette approche synthétique ajoute cependant 3 étapes à la voie de synthèse classique, à savoir une étape d'estérification, l'étape de couplage de Suzuki-Miyaura et une étape de réduction. Les quatre positions du cycle benzénique ont été fonctionnalisées en utilisant l'acide diméthylaminophénylboronique comme partenaire de couplage afin d'introduire la fonction ionisante sur le squelette du précurseur d'*o*-benzène.

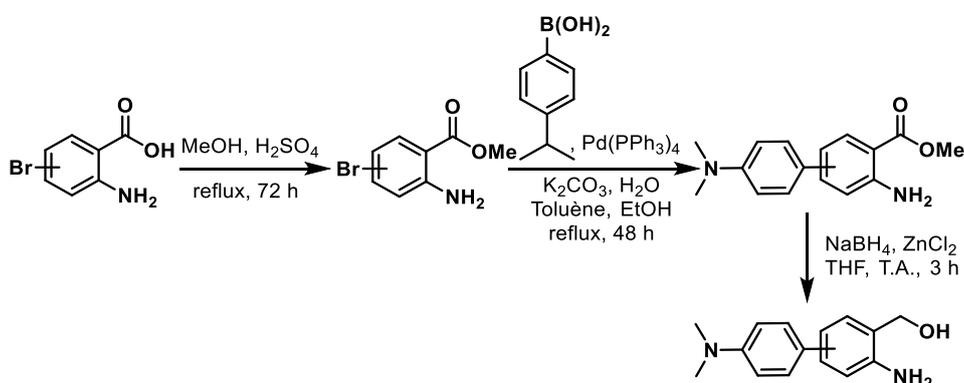


Figure 152 : Étapes de synthèses nécessaires à la réalisation d'un couplage de Suzuki-Miyaura

a. Estérification

La première étape de synthèse consiste en une estérification en utilisant des conditions réactionnelles classiques de l'acide benzoïque analogue.

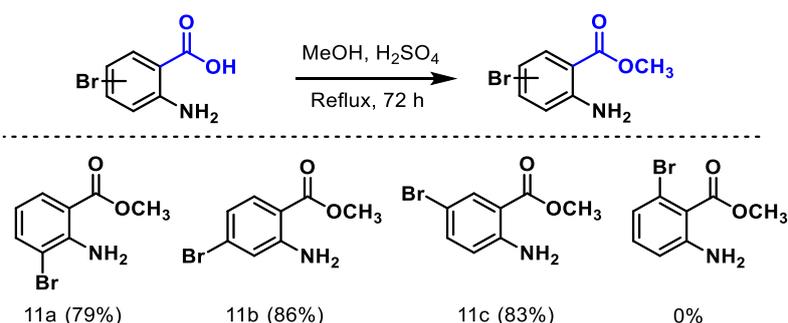


Figure 153 : Estérification des différents acides benzoïque

Les esters possédant un atome de brome en position 3, 4 et 5 ont pu être synthétisés avec de bons rendements. Le 2-amino-6-bromobenzoate de méthyle n'a pas pu être synthétisé par cette voie, sans doute à cause d'un manque de réactivité de l'acide carboxylique puisque le substrat

de départ est récupéré en fin de réaction. Cette difficulté pourrait être facilement contournée en formant le chlorure d'acyle correspondant ce qui permettrait d'augmenter la réactivité de cette position. Seuls les trois composés synthétisés ont ensuite été utilisés pour la suite de la synthèse.

Le couplage de Suzuki-Miyaura a été effectué sous atmosphère inerte en utilisant l'acide 4-(diméthylamino)phénylboronique comme partenaire de couplage du Pd(PPh₃)₄ comme catalyseur K₂CO₃ comme base dans un mélange Toluène/EtOH à reflux pendant 48 h.

b. Couplage de Suzuki-Miyaura

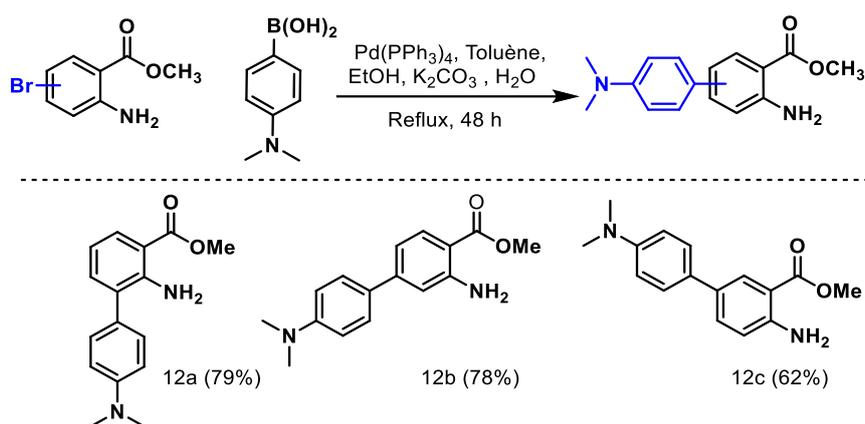


Figure 154 : Couplage de Suzuki-Miyaura

Les trois molécules désirées ont été obtenues après purification par chromatographie avec des bons à excellents rendements.

c. Réduction d'ester

Pour la réduction de ces composés, une méthode plus douce et plus efficace que l'utilisation de tétrahydroaluminat de lithium (LAH) a été utilisée. Cette méthode de réduction décrite par Nohira *et al.*²³⁶ pour des composés de type anthranilate de méthyle utilise un mélange de borohydrure de sodium et de chlorure de zinc.

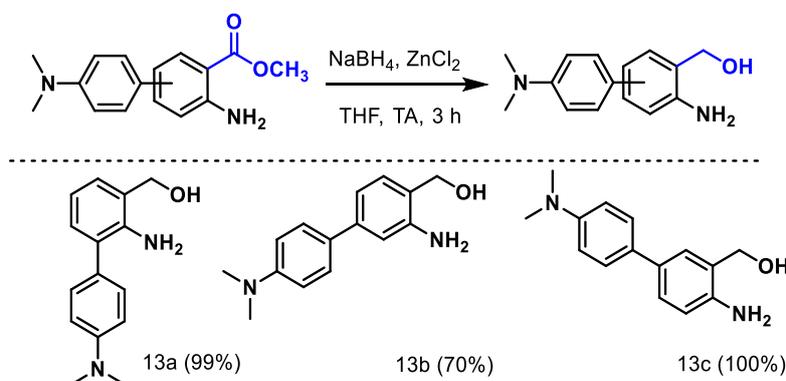


Figure 155 : Réduction des esters en alcools benzyliques

Cette méthode fonctionne bien voire est quantitative selon la position de la fonction ionisante et permet d'obtenir les composés désirés sans étape de purification complémentaire.

ii. Synthèse d'un précurseur de type *o*-carboxyphényltriazène

Afin de vérifier la formation des molécules désirées à chacune des étapes de la synthèse, une analyse par spectrométrie de masse et par spectroscopie RMN est effectuée après addition de la méthylamine, après l'acétylation et après l'oxydation.

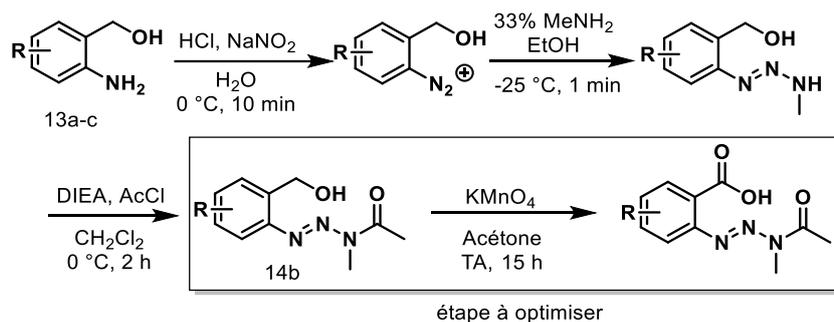


Figure 156 : Voie de synthèse des précurseurs de type carboxyphényltriazène

Les premières étapes de synthèse n'ont pas été concluantes pour les molécules **13a** et **13c** dont les spectres montrent soit de la dégradation soit un manque de réactivité au niveau des trois premières étapes de synthèse (diazotation, addition et acétylation).

Concernant la molécule **13b**, en observant le spectre RMN, cette dernière a pu être convertie de manière satisfaisante au cours des trois premières étapes de synthèse (produit majoritaire). En revanche, l'étape d'oxydation à l'aide du permanganate de potassium n'a pas permis l'obtention du précurseur attendu. L'étape d'oxydation doit ici être optimisée au cours des prochaines semaines.

III. Conclusion

En conclusion de ce chapitre, la réaction de photogénération d'*o*-benzyne a pu être dans un premier temps optimisée en effectuant des cinétiques via l'utilisation d'un photoréacteur microstructuré. Des analyses par spectroscopie RMN ¹H ont permis de mettre en évidence l'existence de benzènediazonium-2-carboxylate dans le milieu qui est un précurseur déjà connu mais très sensible. Grâce à une cinétique par RMN à différentes températures, le temps de vie non négligeable de l'espèce a pu être déterminé. La génération de benzyne à partir de cette espèce a pu être calculée *via* des méthodes de calcul théoriques (étude d'allongement de liaison et analyse des états excités). Cela a permis de mettre en évidence que le benzènediazonium-2-carboxylate était bien présent sous une forme déprotonée dans le milieu et, au niveau

mécanistique, cela a permis de mettre en évidence le mécanisme thermique de génération de l'*o*-benzyne dans le milieu. La génération photochimique à partir du benzènediazonium-2-carboxylate n'a pas pu être calculée dans ce cas. Des analyses par RPE pourrait également prochainement nous éclairer sur la nature électronique de l'intermédiaire d'intérêt.

Concernant la synthèse d'un précurseur d'*o*-benzyne dédié à l'observation de l'intermédiaire en spectrométrie de masse, le projet n'a pas encore abouti en raison d'une dernière étape d'oxydation difficile. Ce projet est encore en cours d'investigation au sein du laboratoire.

Chapitre V

Développements autour des *o*-benzynes

Tout comme mentionné dans le chapitre précédent, l'*o*-benzyne fait partie des espèces électrophiles transitoires les plus réactives, pouvant réagir avec une multitude d'espèces chimiques, qu'elles soient de nature radicalaire ou ioniques. La grande réactivité de ce dernier peut être un inconvénient car sa cinétique de dégradation peut être plus rapide que la réaction d'intérêt. De plus, l'instabilité du benzyne rend son étape de génération indissociable de son piégeage, il est donc nécessaire d'avoir une compatibilité réactionnelle entre l'arynoophile et le milieu réactionnel. Cela a pour conséquence que le choix de la méthode de génération de l'intermédiaire constitue alors une étape clé pour la bonne réactivité de ce dernier.

Ces problématiques seront traitées dans cette partie au travers de plusieurs projets. Le premier fera l'objet de l'étude de la réactivité de différents *o*-benzynes photogénérés et piégés en système microfluidique par différents arynoophiles. Un deuxième projet s'attardera davantage sur la recherche de nouvelles méthodes de génération douces de l'intermédiaire en système microfluidique en mettant en avant les étapes de synthèse et les différents essais de génération.

I. Génération de l'*o*-benzyne

Au cours des dernières décennies, de nombreuses méthodes de génération de l'*o*-benzyne ont pu être développées. Les premières méthodes développées utilisaient des conditions assez drastiques alors que les méthodes de générations les plus récentes visent à générer l'intermédiaire de la manière la plus douce possible. Ainsi, l'*o*-benzyne peut être obtenu *via* l'ajout d'additifs comme des bases ou des oxydants ou *via* différentes méthodes d'activation comme une activation thermique, électrochimique ou photochimique.

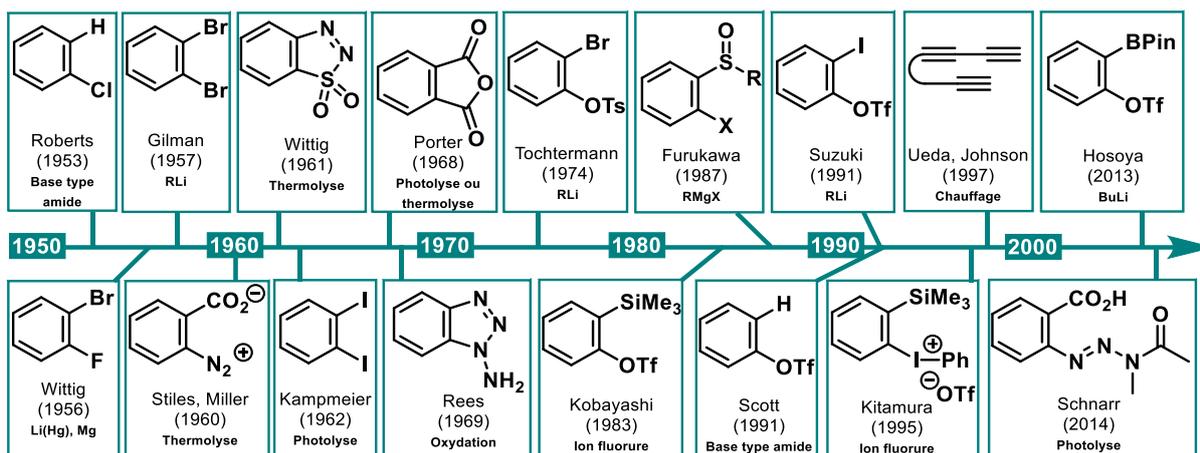


Figure 157 : Principaux précurseurs d'*o*-benzynes développés entre 1950 et 2020

Les différentes méthodes de génération peuvent être regroupées en six voies distinctes. En effet, quand certains précurseurs permettent la génération du benzyne par formation transitoire d'un cation, d'un anion, d'un zwitterion ou encore d'un radical, d'autres permettent la génération directe de l'intermédiaire par fragmentation concertée ou par réaction domino.

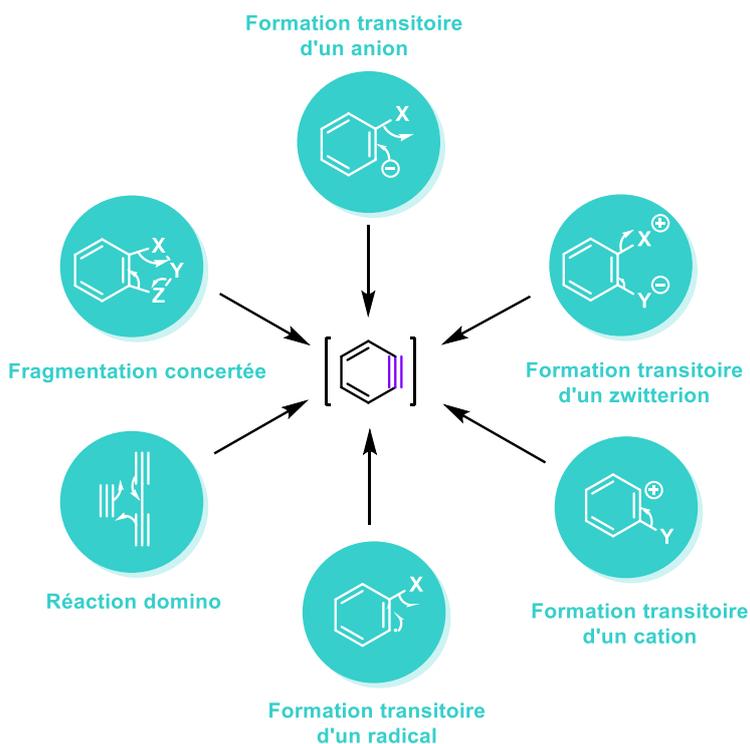


Figure 158 : Mécanismes de formation d'un benzyne

1. Génération d'*o*-benzyne par formation transitoire d'un anion

Cette méthode consiste à la formation transitoire d'un anion aromatique. Cette voie de génération est la plus ancienne puisque la métallation directe de cycle aromatique en *ortho* d'un

halogène par utilisation de base forte a été l'une des premières méthodes décrites dans la littérature pour générer un benzyne.²³⁷ Malheureusement, la forte basicité du milieu limite l'utilisation de cette méthodologie et la réaction compétitive d'échange halogène-métal entraîne la formation de sous-produits. À la fin des années 50, Wittig décrit l'utilisation de 1,2-dihalogénobenzènes (plus particulièrement le 2-bromofluorobenzène) comme précurseurs de benzyne en présence d'un amalgame de lithium ou de magnésium pour former le réactif de Grignard.²³⁸⁻²³⁹ Cette méthode de génération a notamment permis d'obtenir un rendement de 76% pour la réaction de Diels-Alder entre l'*o*-benzyne et le furane.

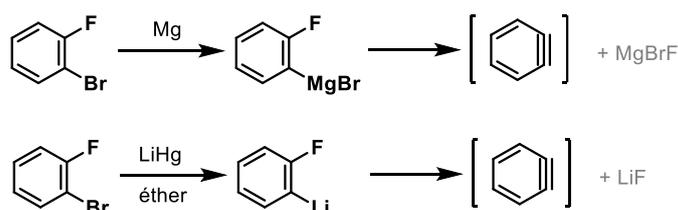


Figure 159 : Génération d'*o*-benzyne à partir de 1,2-dihalogénobenzènes

Ce type de méthode a été utilisé jusque dans les années 80 mais les conditions réactionnelles toujours assez drastiques continuent à poser des problèmes de compatibilité avec certains groupements fonctionnels et certains arynophiles.

En 1983, la première méthode de génération d'*o*-benzyne dans des conditions douces a été décrite par Kobayashi *via* l'utilisation d'un triflate *ortho*-silylé comme précurseur en présence d'ions fluorures.²⁰¹ L'utilisation de ce type de précurseur a permis d'étendre l'utilisation de la chimie des arynes et cela reste encore de nos jours la méthode de génération la plus utilisée pour développer de nouvelles réactions. Basé sur ces travaux, Kitamura *et al.* ont remplacé le groupement triflate par un iode hypervalent pour améliorer le nucléofuge.²⁴⁰

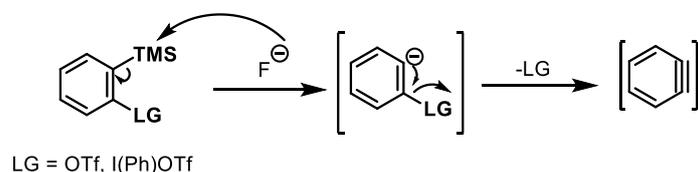


Figure 160 : Génération douce d'*o*-benzyne avec formation transitoire d'un anion aromatique

Une assez large gamme d'*o*-arènes di-substitués intégrant à la fois un groupement partant et un groupement activant au sein de la structure chimique a pu être développée et utilisée en tant que précurseur d'*o*-benzyne. Malheureusement, la fonctionnalisation de ce type de molécule est rapidement limitée à cause des voies synthétiques complexes.²⁴¹

2. Génération d'*o*-benzyne par formation transitoire d'un zwitterion

Cette méthode est basée sur la formation transitoire d'un zwitterion aromatique permettant la génération *in-situ* d'*o*-benzyne. Stiles et Miller ont décrit en 1960 la génération d'*o*-benzyne *via* la décomposition thermique du benzènediazonium-2-carboxylate, généré par diazotation de l'acide anthranilique.²³⁴ Une des limitations de cette méthodologie est la nature explosive du benzènediazonium-2-carboxylate qui doit être généré *in-situ*. Sa génération a tout d'abord été décrite en milieu aqueux cependant sa décomposition entraînait la formation de nombreux sous-produits. En 1968, une méthode de génération du benzènediazonium-2-carboxylate en milieu organique par ajout d'iso-amyl nitrite a été décrite par Yanagi.²⁴² La réactivité de l'intermédiaire est ensuite assez bien contrôlée en utilisant des dispositifs fluidiques en milieu organique.²²⁴

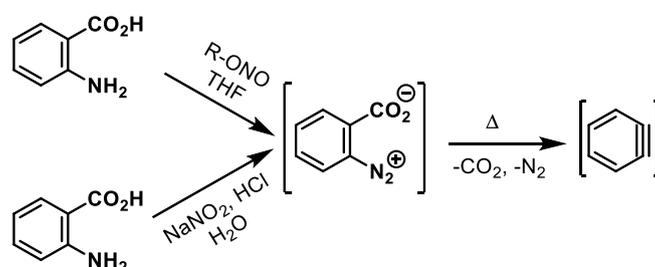


Figure 161 : Génération et décomposition du benzènediazonium-2-carboxylate

Plus récemment, Le Goff *et al.* ont décrit le diphenyliodonium-2-carboxylate, un composé relativement stable, comme un précurseur alternatif d'*o*-benzyne permettant de limiter les dégagements gazeux dans le milieu cependant il n'a pas suscité d'intérêt en synthèse organique.²⁴³

Plus récemment, la méthode de photogénération à 365 nm d'*o*-benzyne décrite par Schnarr²³³ à partir de dérivés de type triazène a permis de générer transitoirement le benzènediazonium-2-carboxylate dans le milieu de manière douce et contrôlée comme le décrit l'étude mécanistique de la réaction traitée dans le chapitre 4 de ce manuscrit. En effet, ce type de précurseur se révèle être un diazonium protégé qui se décompose de façon contrôlée sous rayonnement UV en milieu organique, permettant de générer l'*o*-benzyne rapidement sans activation thermique.

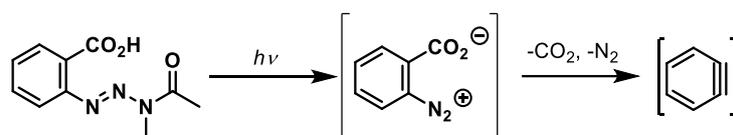


Figure 162 : Photogénération de benzènediazonium-2-carboxylate

3. Génération d'*o*-benzyne par formation transitoire d'un cation

Cette méthode a été reportée dans une unique étude en 1968 par Yanagi.²⁴² Elle consiste en la génération d'*o*-benzyne *via* la formation transitoire d'un cation aromatique généré par relargage de diazote en milieu aprotique à partir de la 2,5-di-*tert*-butylaniline diazotée *in situ* par ajout de nitrite de butyle. Les auteurs proposent une formation de l'intermédiaire benzynique par perte d'un proton en position *ortho*.

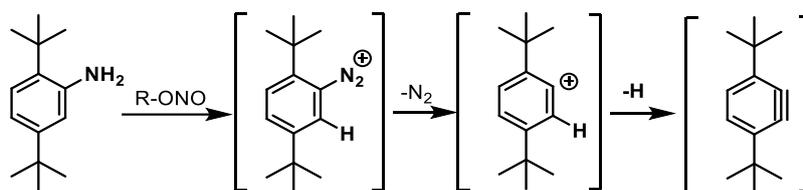


Figure 163 : Formation d'un benzyne par formation transitoire d'un cation

La formation d'*o*-benzyne est limitée comme l'indique le faible rendement de cycloaddition avec du furane. Dans ces conditions, la réaction mène à la formation de plusieurs sous-produits identifiés par spectroscopie RMN.

4. Génération d'*o*-benzyne par formation transitoire d'un radical

La génération de l'intermédiaire benzynique est également possible par formation transitoire d'une espèce radicalaire bien que peu d'études décrivent cette approche. En effet, la formation transitoire d'un radical 2-iodophényle a été observé par Kampmeier lors de la photolyse du 1,2-diiodobenzène en solution.²⁴⁴

La formation de benzyne est quant à elle confirmée par la formation du cycloadduit *via* une réaction de Diels-Alder avec la tétracyclone, même si le rendement est faible (10%). Ce faible rendement et la formation de nombreux sous-produits de réaction transcrivent une formation difficile de l'*o*-benzyne dans ces conditions, sans doute lié à la réversibilité de la réaction de formation de l'intermédiaire.

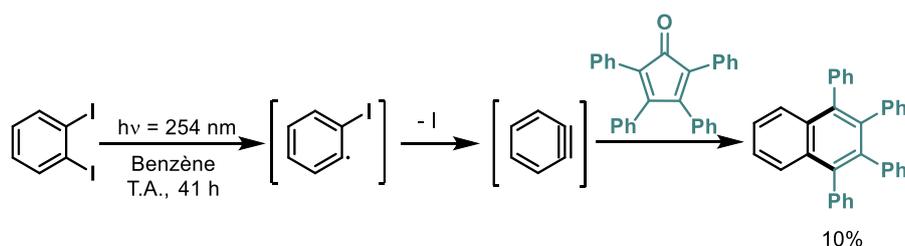


Figure 164 : Génération et piégeage de l'*o*-benzyne à partir du 1,2-diiodobenzène

5. Génération d'*o*-benzyne par fragmentation concertée

La formation de benzyne peut être obtenue *via* une fragmentation oxydative, thermique, photochimique ou électrochimique d'un précurseur suivi d'un réarrangement électronique. Cette voie a été explorée par plusieurs équipes depuis la découverte de l'espèce transitoire.²⁴⁵⁻²⁴⁹

Meyerson *et al.* en 1968 ont décrit la formation différents benzynes substitués par pyrolyse en phase gazeuse d'anhydride phtalique.²⁵⁰ Les températures très élevées utilisées peuvent engendrer des difficultés de mise en œuvre de la procédure.

À la même période, Wittig a décrit l'utilisation de 1,1-dioxyde et de 1,2,3-benzothiadiazole comme précurseur d'aryne, généré *in-situ* par diazotation du 2-aminobenzènesulfinate de sodium.²⁴⁶ Bien que cette réaction permet la génération de l'*o*-benzyne dans des conditions douces (fragmentation spontanée à 10 °C) elle n'a cependant pas suscité un grand intérêt sûrement dû à la formation transitoire d'un intermédiaire hautement explosif et d'une mise en œuvre difficile. De plus, le nombre d'étapes nécessaire à la synthèse du précurseur d'*o*-benzyne représente une limitation quant à la substitution de l'intermédiaire.

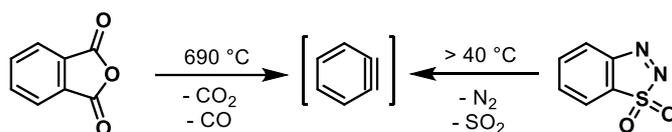


Figure 165 : Exemples de génération de l'*o*-benzyne par fragmentation concertée

Un précurseur d'*o*-benzyne a été également développé par Rees et Campbell.²⁴⁷ Ces derniers proposent la génération de l'intermédiaire par oxydation du 1-aminobenzotriazole en utilisant de l'acétate de plomb (Pb(OAc)₄). La toxicité de l'oxydant utilisé n'a pas permis de généraliser l'utilisation de ce précurseur. En revanche, plus récemment, l'équipe de Luo a décrit la génération électrochimique de l'*o*-benzyne en utilisant des électrodes de platine et en ajoutant de l'acétate de cobalt au milieu réactionnel.²⁴⁸ Cette méthode de génération plus verte pourrait

susciter davantage d'intérêt, surtout si la substitution du benzyne est rendue possible, bien que les temps de réaction restent assez élevés (4 à 5 h).

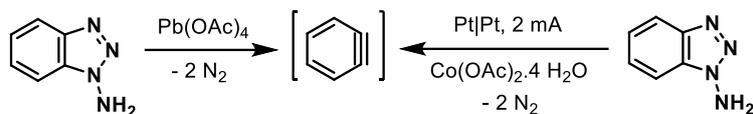


Figure 166 : Génération du benzyne à partir du 1-aminobenzotriazole

Bien que les mécanismes de photolyse du peroxyde de phtaloyle aient été étudiés dans différents solvants au début des années 70,^{202, 251} l'équipe de Shi en 2015 a développé des réactions de cycloadditions [3+2] entre l'*o*-benzyne et une série d'azoture avec de bons rendements *via* une photolyse de ce précurseur à 254 nm pendant 2 h dans le dichloroéthane.²⁴⁹

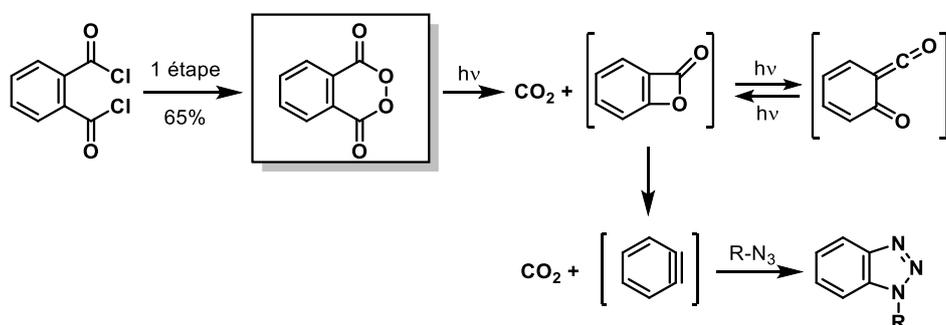


Figure 167 : Formation et photodégradation du peroxyde de phtaloyle

Malgré des conditions de génération assez douces, le précurseur d'*o*-benzyne est introduit en large excès ce qui suggère une formation limitée puisque quand ce dernier est introduit de manière équimolaire, de faibles rendements de réaction sont obtenus. De plus, l'utilisation d'un rayonnement UV à la fois nocif (UVC) mais pouvant également entraîner une photodécomposition de nombreux composés organiques peut limiter les applications.

6. Génération d'*o*-benzyne par réaction de cycloaddition

Ce type de génération concerne en particulier la réaction de Hexahydro-Diels-Alder (HDDA) qui consiste en une cycloaddition [4+2] entre un 1,3-diène en tant que diène et un alcyne en tant que diénophile, éventuellement connectés par le biais d'un espaceur. Le composé cyclique obtenu sous la forme d'un cumulène se réarrange rapidement pour permettre la formation de l'aryne. Ce dernier peut ainsi réagir de façon inter- ou intramoléculaire.

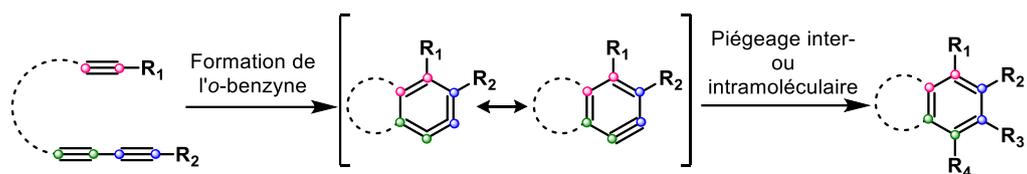


Figure 168 : Formation d'un aryne à partir de la HDDA

En 1997, les groupes de Johnson²⁵² et Ueda²⁵³ ont publié indépendamment les premiers exemples de HDDA. Alors que les travaux de Johnson reposent sur la formation d'indane et d'indène avec un rendement combiné quasi quantitatif (95%) par pyrolyse sous vide de 1,3,8-nonatriyne, les travaux d'Ueda reposent sur la formation spontanée à température ambiante d'une molécule polycyclique (dérivés 5*H*-fluorenol) à partir de tétraynes en présence d'anthracène.

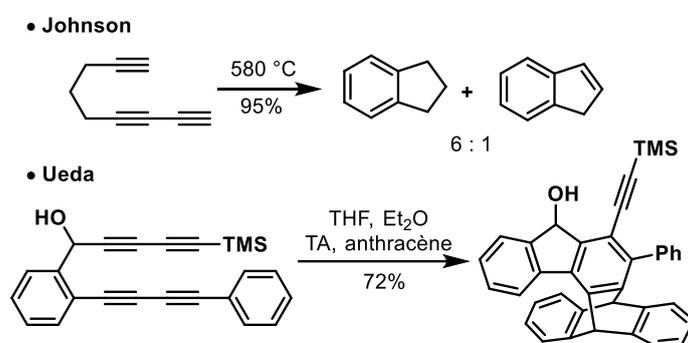


Figure 169 : Travaux de Johnson et Ueda sur la réaction de HDDA

L'équipe de Ueda a poursuivi ses travaux en évaluant l'étendue de la réaction de HDDA et en réalisant divers piégeages intramoléculaires avec différents nucléophiles.²⁵⁴⁻²⁵⁵

Plus récemment, Les groupes de Hoyer²²² et de Lee²²³ ont étendu ce type réaction. Hoyer *et al.* ont décrit la synthèse de deux séries de polycycles en faisant varier l'espaceur reliant le diène et le diénophile, par une activation thermique suivi d'un piégeage intra- et intermoléculaire de l'*o*-benzyne. Lee *et al.* ont synthétisé plusieurs polycycles *via* une réaction de type HDDA catalysée avec du triflate d'argent en modifiant le groupement porté par le diénophile.

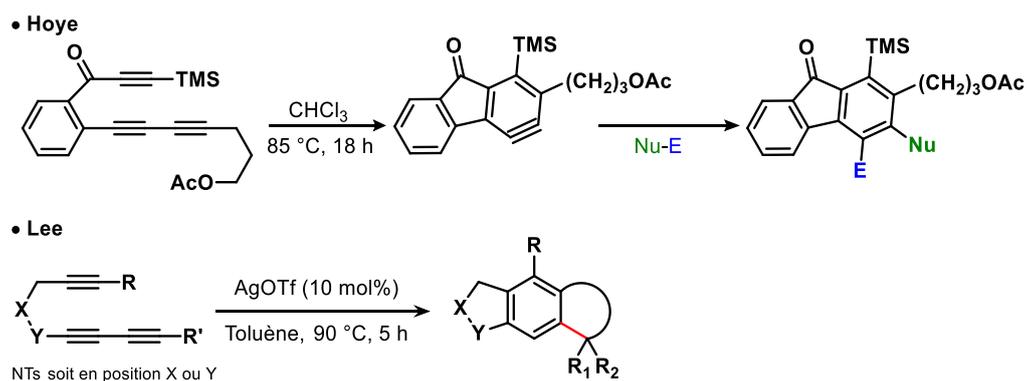


Figure 170 : Stratégies développées par Hoye et Lee

De nombreux développements ont depuis été effectués, avec une large variété de conditions réactionnelles (catalyse, activation thermique, activation photochimique).²⁵⁶ Actuellement, les efforts s'orientent vers la formation de polycycles de plus en plus grand, notamment en combinant différentes méthodes de générations.²⁵⁷

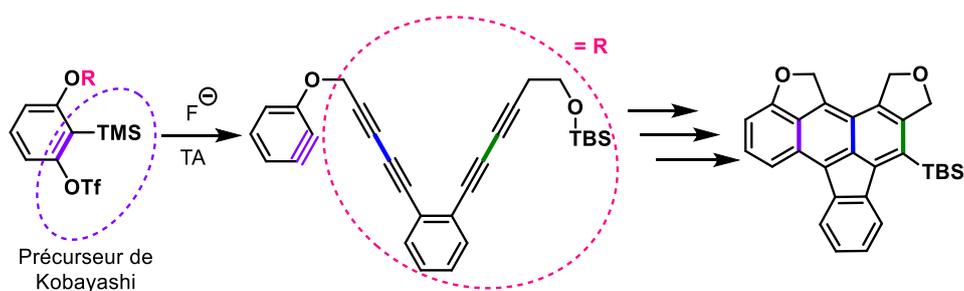


Figure 171 : Stratégie de réactions en cascade avec les benzyne

II. Réactivité de l'*o*-benzyne

Avec sa grande tension de cycle lui conférant une grande réactivité, l'*o*-benzyne peut être impliqué dans différents types de réactions. L'*o*-benzyne peut être impliqué dans des réactions péricycliques ou dans des réactions d'insertion mais peut également réagir comme un électrophile.

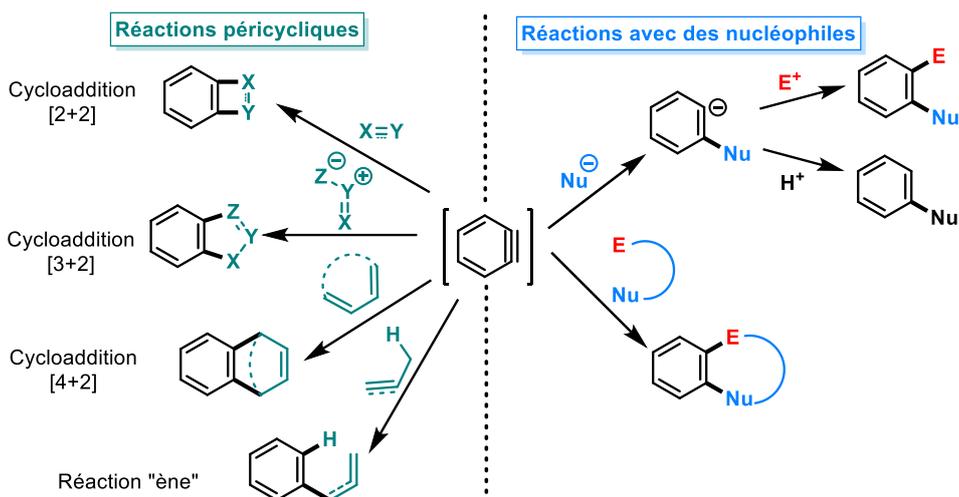


Figure 172 : Différentes réactivité de l'*o*-benzyne

1. Réactions péricycliques

De par la nature unique de son nuage électronique, les *o*-benzynes peuvent être impliqués dans plusieurs types de réactions péricycliques tout comme un alcyne classique. Cela implique les cycloadditions [2+2], les cycloadditions [3+2], les cycloadditions [4+2] ainsi que les réactions de type « ène ».

i. Cycloaddition [2+2]

Bien que la cycloaddition thermique [2+2] soit théoriquement interdite entre l'*o*-benzyne et des alcènes ou alcynes selon la théorie des orbitales frontières, il a été constaté expérimentalement que cet intermédiaire réactionnel pouvait tout de même être impliqué dans ce type de réaction.²⁵⁸ Cette réactivité a été expliquée par des effets de pseudo-excitation.²⁵⁹

Ainsi, l'espèce transitoire peut être impliquée dans des cycloadditions [2+2] permettant de créer des liaisons C-C avec des dérivés de type énamide²⁶⁰ et cétène silyl acétal²⁶¹⁻²⁶³ mais également dans des réactions de cycloadditions permettant de créer des liaisons C-Hét avec des thiones²⁶⁴ ou encore des aldéhydes.²⁶⁵ Concernant les aldéhydes, le mécanisme réactionnel est différent et implique une addition nucléophile formant un zwitterion suivi d'une cyclisation intramoléculaire. Enfin, l'isolation du produit de dimérisation correspondant à l'auto condensation thermique de l'*o*-benzyne a été largement décrite dans la littérature. Les cycles tendus à 4 chaînons obtenus sont souvent peu stables et ils réagissent pour beaucoup relativement facilement au sein du milieu réactionnel.

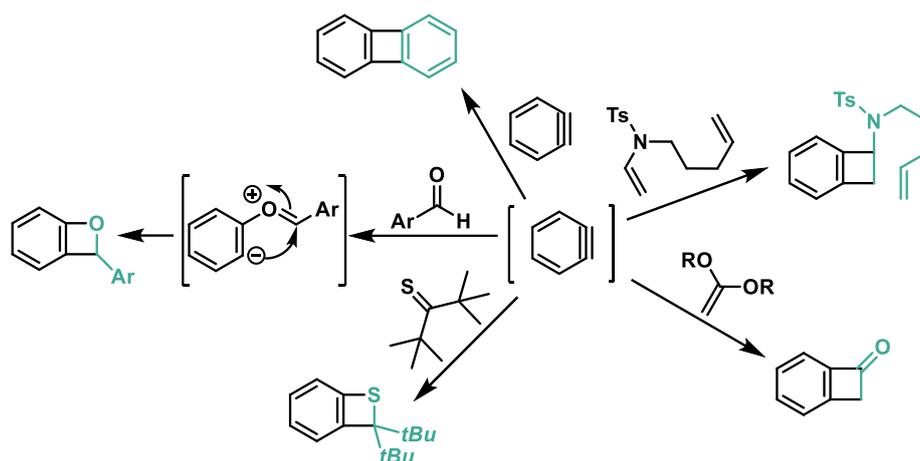


Figure 173 : Exemples de cycloadditions [2+2] avec les *o*-benzynes

ii. Cycloaddition [3+2]

Les *o*-benzynes peuvent également être impliqués dans de nombreuses cycloadditions 1,3-dipolaires en tant que dipolarophile pour former des hétérocycles à 5 chaînons. En citant une liste non exhaustive, ce dernier peut notamment réagir avec des azotures pour former des triazoles,²⁶⁶ avec des nitrones²⁶⁷ mais aussi avec des azométhine imines.²⁶⁸ La réaction avec un dérivé de type azaallyllithium entraîne une compétition entre une cycloaddition de type [3+2] et [2+2] suivie d'un réarrangement, ce qui conduit à des faibles rendements de réaction (38%).²⁶⁹

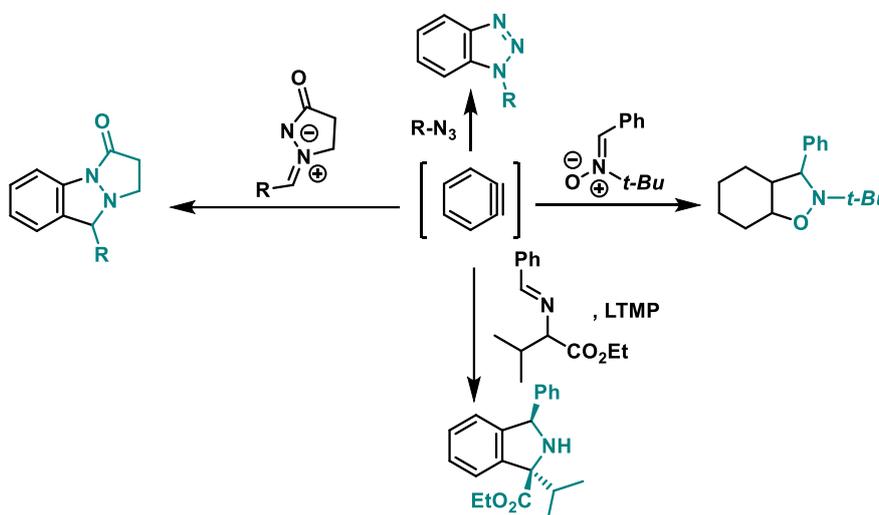


Figure 174 : Exemples de réactions 1,3-dipolaires avec les *o*-benzynes

iii. Cycloaddition [4+2]

Ce type de cycloadditions, permettant de former des cycles à 6 chaînons, regroupe deux réactions distinctes, à savoir la réaction 1,4-dipolaire et la réaction de Diels-Alder.

a. Réaction 1,4-dipolaire

Cette réaction concerne plus particulièrement l'utilisation de cyanophthalides en tant que dipôle 1,4 en présence d'*o*-benzyne. Cette réaction a été utilisée par l'équipe de Biehl pour synthétiser une série d'antraquinones et d'anthracyclines.²⁷⁰⁻²⁷¹

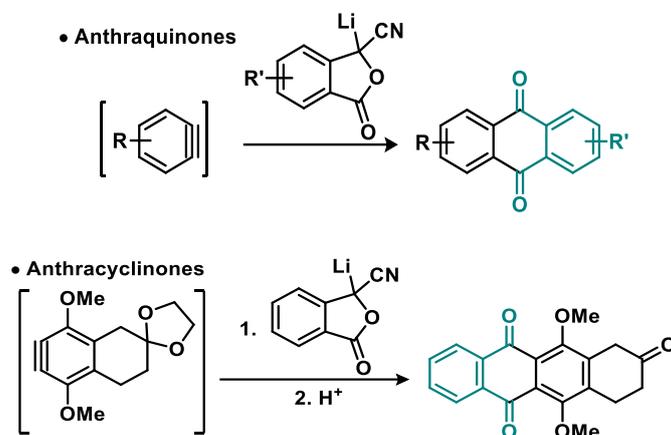


Figure 175 : Synthèse des anthraquinones et des anthracyclines à partir de l'*o*-benzyne

b. Réaction de Diels-Alder

L'*o*-benzyne peut être également engagé dans des réactions de Diels-Alder en tant que diénophile permettant la formation de cycles à 6 chaînons. Comme mentionné précédemment, le furane a largement été utilisé pour prouver la formation intermédiaire d'aryne. Lors d'une réaction de Diels-Alder intermoléculaire, les diènes classiquement utilisés sont le furane et ses dérivés, le pyrrole et ses dérivés, la tétracyclone et l'antracène.²⁷²⁻²⁷⁴ Des diènes acycliques ont également été utilisés.²⁷⁵

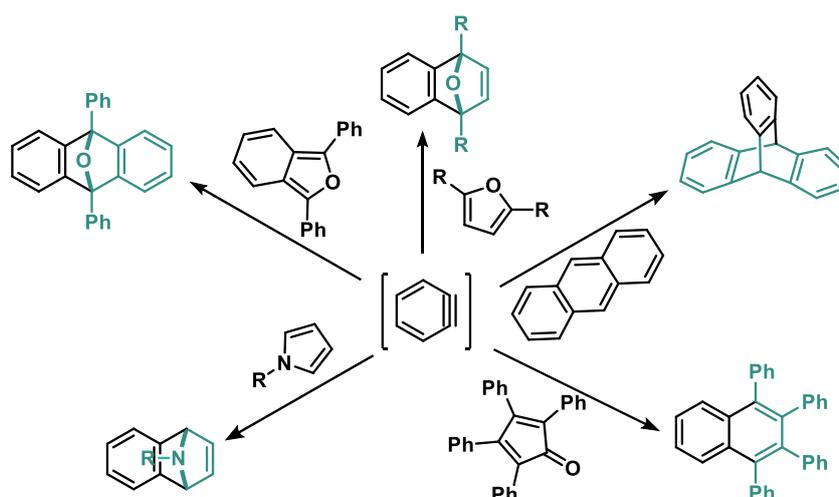


Figure 176 : Réactions de Diels-Alder avec l'*o*-benzyne

La réaction peut également se faire intramoléculairement pour former des molécules polycycliques de taille intéressante.²⁷⁶

iv. Réaction « ène »

Les benzyne peuvent également réagir inter- ou intramoléculairement selon une réaction de type « ène » avec des oléfines portant un hydrogène allylique. Ce type de réaction n'a été que très peu appliqué en synthèse en raison de faibles rendements et de faibles sélectivités pouvant être causées par une compétition entre un mécanisme de type ène et des mécanismes de type cycloadditions [2+2] et [2+4]. Cependant en 1994 Nakayama et Yoshimura ont développé une réaction intermoléculaire de type « ène » entre un intermédiaire *o*-benzyne et du 1,1-dioxyde de 3,4-dinéopentylthiophène avec un bon rendement.¹⁴⁰ En 2011, le groupe de Lautens a développé une version intramoléculaire avec de très bons rendements.²⁷⁷

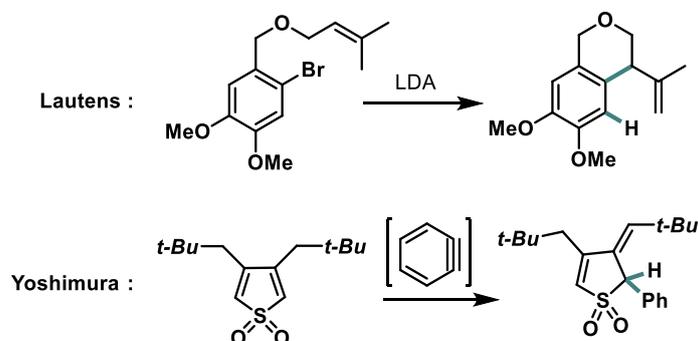


Figure 177 : Exemples de réactions "ène" intra- et intermoléculaires

Ce large spectre de réactions péricycliques avec l'*o*-benzyne permet la formation de molécules polycycliques variées en utilisant relativement peu d'étapes de synthèse et avec de bons rendements de réaction.

2. Réaction d'addition nucléophile

Les *o*-benzyne peuvent également être engagés dans une deuxième grande catégorie de réaction, à savoir les réactions d'additions nucléophiles. Cela peut s'expliquer en utilisant la théorie de Hückel et de Hoffman²⁷⁸ et en comparant les niveaux d'énergie des orbitales HOMO et LUMO de l'*o*-benzyne et d'un alcyne classique. En effet, bien que les orbitales HOMO ont un niveau d'énergie similaire, il peut être constaté que l'orbitale LUMO de l'*o*-benzyne est beaucoup plus basse que celle d'un alcyne classique (respectivement 1,33 eV et 6,41 eV) ce qui confère à cette espèce une nature électrophile assez importante.

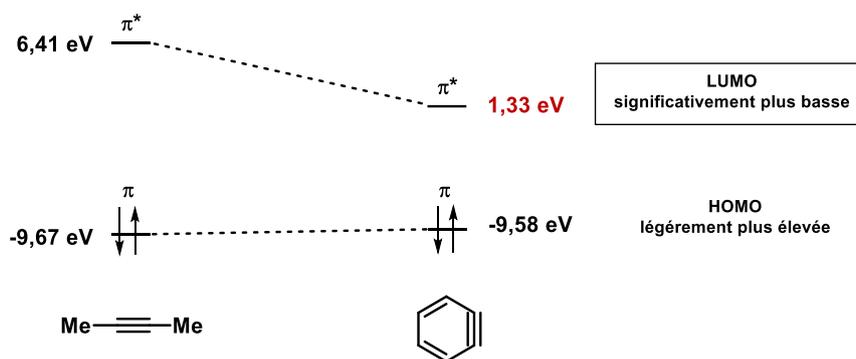


Figure 178 : Modèle orbitalaire pour le *o*-benzyne compare à un alcyne en utilisant la théorie de Hückel et de Hoffman

L'électrophilie de certains *o*-benzynes générés à partir de précurseurs de Kobayashi a pu être évaluée par le groupe de Mayr, entre -1 et 4.²⁷⁹ Des études mécanistiques sur l'attaque nucléophile ont été réalisées en marquant l'un des carbones de la « triple liaison » au ¹⁴C.¹⁹⁹⁻²⁰⁰ Ces expériences suggèrent que l'attaque nucléophile de l'intermédiaire peut être effectuée de part et d'autre de la liaison lorsque l'*o*-benzyne ne porte pas de substituants sur le cycle aromatique.

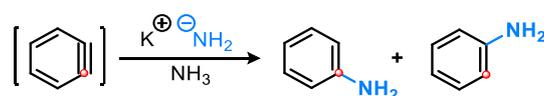


Figure 179 : Réaction nucléophile avec un *o*-benzyne non substitué marqué au ¹⁴C

De nombreux exemples d'addition nucléophile sur un benzyne intermédiaire ont été décrits dans la littérature.²⁸⁰ Les réactions nucléophiles peuvent être divisées en quatre types.

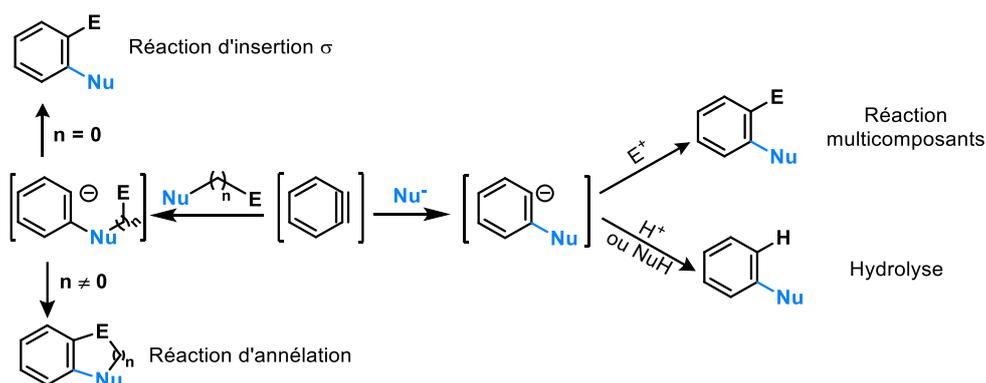


Figure 180 : Réaction d'addition nucléophile avec l'*o*-benzyne

Le piégeage de l'anion arylique formé après l'addition d'un nucléophile permet la formation de diverses molécules. En l'absence d'un électrophile dans le milieu, l'hydrolyse de l'anion permet la formation d'un composé aromatique monosubstitué. Si un électrophile est présent dans le

milieu, l'*o*-benzyne peut réagir au travers d'une réaction multicomposants, d'une réaction d'annélation ou d'une réaction d'insertion σ pour former une molécule aromatique disubstituée.

3. Régiosélectivité des réactions péricycliques et d'addition nucléophile

En présence de substituants sur le cycle benzénique, la régiosélectivité de la réaction dépend avant tout des effets inductifs et mésomères de chacun des substituants, de leurs positions sur le cycle par rapport à la « triple liaison » mais également de leurs encombrements stériques et de la distorsion du cycle. En effet, la régiosélectivité des réactions a été rationalisée selon trois modèles : par un modèle par contrôle de charge^{273, 281-283}, par un modèle stérique²⁸⁴⁻²⁸⁵ et plus récemment par un modèle de distorsion de l'*o*-benzyne.²⁸⁶ Alors que le modèle de contrôle de charge se base sur le fait que l'attaque s'effectue sur le côté de l'aryne le plus positivement chargé, le modèle stérique prédit une attaque du côté le moins encombré stériquement. Le modèle de distorsion de l'aryne suggère quant à lui une déformation de la liaison en fonction des substituants avec une attaque sur le côté le plus déformé.

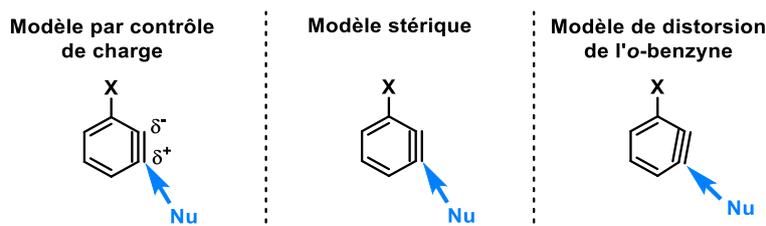


Figure 181 : Modèles proposés pour le contrôle de la régiosélectivité avec l'aryne

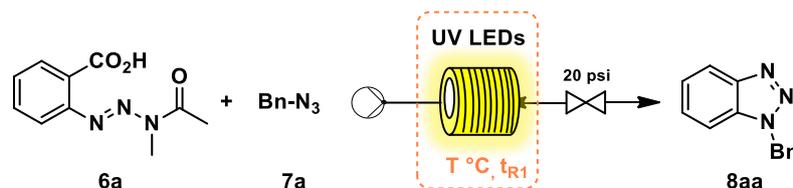
III. Résultats et discussion : Réactivité de l'*o*-benzyne

1. Réactivité de l'*o*-benzyne photogénéré

i. Optimisation de la réaction en flux

Après s'être concentré sur la photogénération de l'*o*-benzyne, l'étape de piégeage à l'aide d'azoture de benzyle a été étudiée en utilisant un photoréacteur microfluidique commercial thermostaté.

Tableau 17 : Optimisation de la réaction de cycloaddition



Entrée	t _{R1} ^[b] [s]	Température [°C]	Irradiance [mW.cm ⁻²]	Rendement de 8aa ^[c] [%]
1	60	20	37.2	30
2	150	20	37.2	77
3	150 ^[d]	20	37.2	25
4	150	-4	37.2	54
5	150	4	37.2	65
6	150	50	37.2	90
7	150	60	37.2	90
8	60	20	230	77
9	60	60	230	82

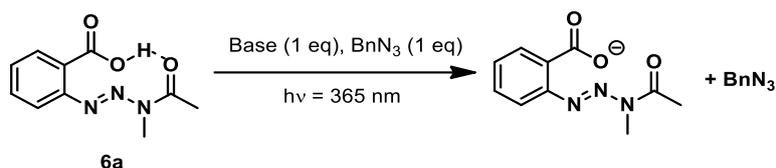
^[a] Conditions réactionnelles : **6a** (0.10 mmol, 1 equiv), **7a** (2 equiv) dans du CD₃CN-d₃ sec [0.0083], avec R₁: photoréacteur *Mikroglas® Dwell Device* (Ø = 500 µm, L = 1.15 m, V = 1.15 mL) illuminé par des LEDs UV HP (λ = 365 ± 15 nm, Omnicure AC475) à différentes températures. ^[b] t_{R1} = Temps de résidence au sein de R₁. ^[c] Le rendement de réaction a été déterminé par spectroscopie RMN ¹H à partir du brut réactionnel en utilisant le 1,3,5-trimethoxybenzène comme étalon interne. ^[d] Réaction effectuée en tube en verre (V = 5 mL).

Après 60 s de temps d'irradiation, le cycloadduit est obtenu avec un faible rendement (30%, entrée 1). Cependant, le rendement de cycloaddition peut être augmenté jusque 77% en augmentant le temps de résidence jusqu'à 150 s (entrée 2). Comme attendu, des rendements plus faibles ont été obtenus en ballon en utilisant les mêmes conditions réactionnelles (entrée 3). Dans le but d'étudier la photo-décomposition du benzènediazonium-2-carboxylate **9** en *o*-benzyne, la température de réaction a été diminuée afin de ralentir la décomposition thermique de l'intermédiaire (entrées 4-5). De manière intéressante, à -4 °C sous irradiation à 365 nm le cycloadduit a été obtenu avec un rendement de 54% (entrée 4). Cependant, quand les contributions thermiques et photochimiques sont associées, le cycloadduit est obtenu avec un excellent rendement de 90% (entrée 7). Cependant, lorsque la puissance du flux de photon est augmentée une diminution du rendement est observée (entrée 9), dû à une instabilité des intermédiaires sous ces conditions.

ii. Photogénération de l'*o*-benzyne en présence de base

Dans le but d'évaluer la possibilité d'effectuer une réaction de piégeage de l'*o*-benzyne en présence de base, la réaction de piégeage de l'*o*-benzyne avec l'azoture de benzyle a été effectuée. Un milieu basique n'a, a priori, pas d'effet sur la réactivité de l'*o*-benzyne puisque des méthodes de générations en conditions basiques sont décrites dans la littérature.^{237, 241} Différentes bases plus ou moins fortes et plus ou moins encombrées ont été testées :

Tableau 18 : Réaction de cycloadditions [3+2] entre le benzyne et l'azoture de benzyle en milieu basique



Entrée	Base utilisée	pKa (dans ACN)	Déprotonation	Réaction de cycloaddition [3+2]
1	-	-	-	88%
2	DIEA	~18,2 ^[a]	Totale	Non
3	Et ₃ N	18,83 ^[b]	Totale	Non
4	Pyridine	12,53 ^[b]	Partielle	Non
5	Pyrrolidine	19,62 ^[b]	Partielle	Non
6	DBU	24,31 ^[b]	Totale	Non

^[a] Valeur du pKa de la DIEA dans l'acétonitrile non reportée dans la littérature ^[b] Valeurs des pKa dans l'acétonitrile reportées dans la littérature ²⁸⁷.

En utilisant certaines bases la déprotonation peut être partielle, c'est-à-dire que le spectre RMN indique à la fois la présence de l'acide carboxylique et du carboxylate en solution (entrées 4 et 5) alors qu'avec d'autres bases, la présence unique du carboxylate est observée en solution (entrées 2, 3 et 6). Même dans le cas d'une déprotonation partielle, la réaction de cycloaddition n'a pas lieu après irradiation de la solution et on retrouve le carboxylate intact. Cela signifie donc que la présence de base inhibe la photogénération du benzènediazonium-2-carboxylate et que la liaison hydrogène entre le proton de l'acide carboxylique et l'oxygène est essentielle à la photodégradation de l'intermédiaire.

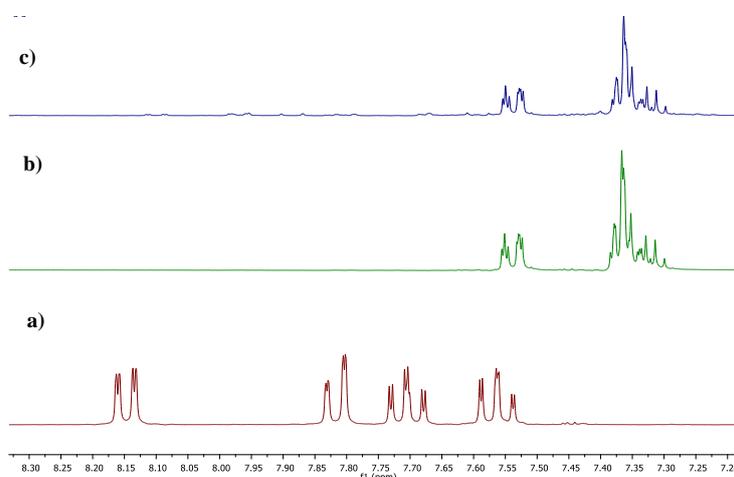


Figure 182 : Comparaison RMN de la réaction en présence de base

a) Spectre RMN du précurseur non déprotoné (sans base) ; b) Spectre RMN du précurseur déprotoné (présence de Et_3N) ; c) Spectre RMN du mélange précurseur- Et_3N après irradiation

2. Étendue de la réaction de piégeage de l'*o*-benzyne en variant l'arynophile

i. Synthèse des nucléophiles

L'étude de l'étendue et des limitations de la réaction a été effectuée en utilisant les conditions réactionnelles précédemment déterminées en flux continu. Dans un premier temps les aryphiles non commerciaux ont pu être fraîchement synthétisés en suivant une procédure décrite par l'équipe de Schnarr.²³³ Ainsi, une série d'azoture de phényle a pu être préparée à partir des anilines correspondantes avec des rendements de bons à excellents (62% à 85%).

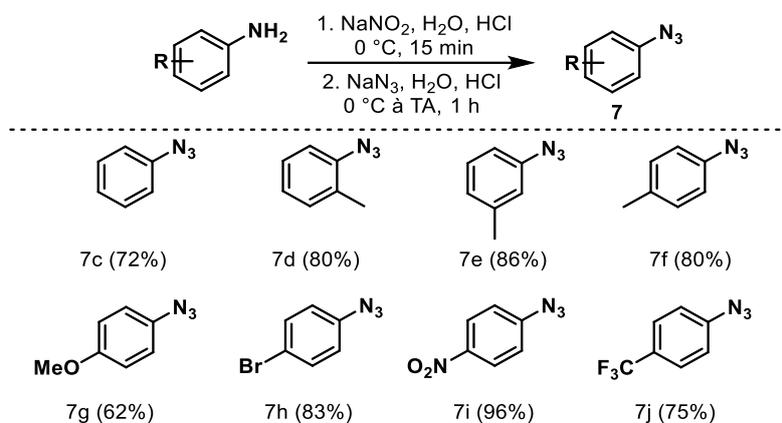


Figure 183 : Synthèse des azotures de phényle

La synthèse d'azotures benzylique et allylique a pu être effectuée en appliquant la même procédure à partir du dérivé bromé correspondant avec de très bons rendements.

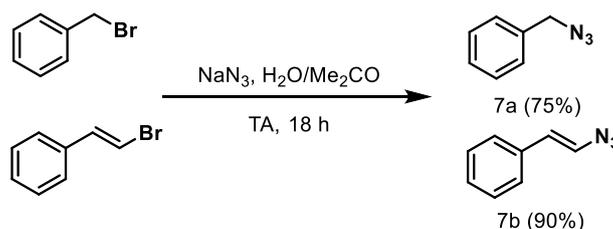


Figure 184 : Synthèse des azotures allylique et benzylique

Pour finir, l'*o*-quinone méthide a été synthétisée en deux étapes à partir de sésamol et d'alcool benzylique pour obtenir l'intermédiaire avec un rendement global de 18%.

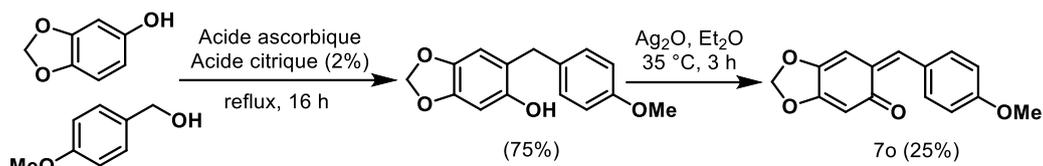


Figure 185 : Voie de synthèse de l'*o*-quinone méthide

ii. Étendue de la réaction entre l'*o*-benzyne et différents aryphiles

La réaction de cycloaddition entre l'*o*-benzyne et différents aryphiles tel qu'un azoture de benzyle et un azoture allylique a fourni les cycloadduits correspondants avec d'excellents rendements (respectivement 90% et 78%). Une série d'azotures de phényle préalablement synthétisés et fonctionnalisés avec différents substituants (groupements méthyle ou méthoxy, halogène, ...) sur le cycle aromatique ont été testés et les cycloadduits désirés ont été obtenus avec des rendements de modérés à bons (de 44% à 78%).

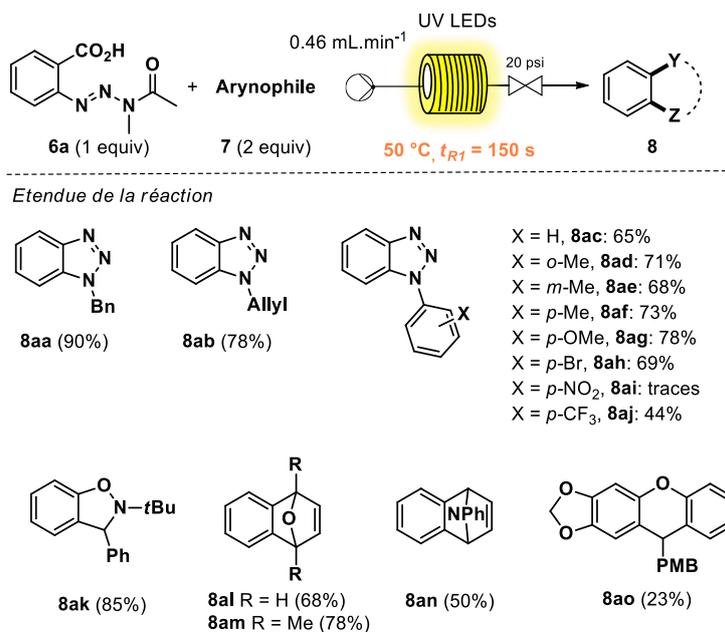


Figure 186 : Étendue de la photoréaction

Afin de rationaliser ces résultats, un diagramme de pseudo Hammett a été construit en traçant le $\log(\text{rendement}(X)/\text{rendement}(H))$ en fonction des constantes de Hammett de chacun des substituants σ^{288} permettant d'obtenir une corrélation linéaire ($R^2 = 0,98$, figure 187) en isolant le cas particulier du brome.

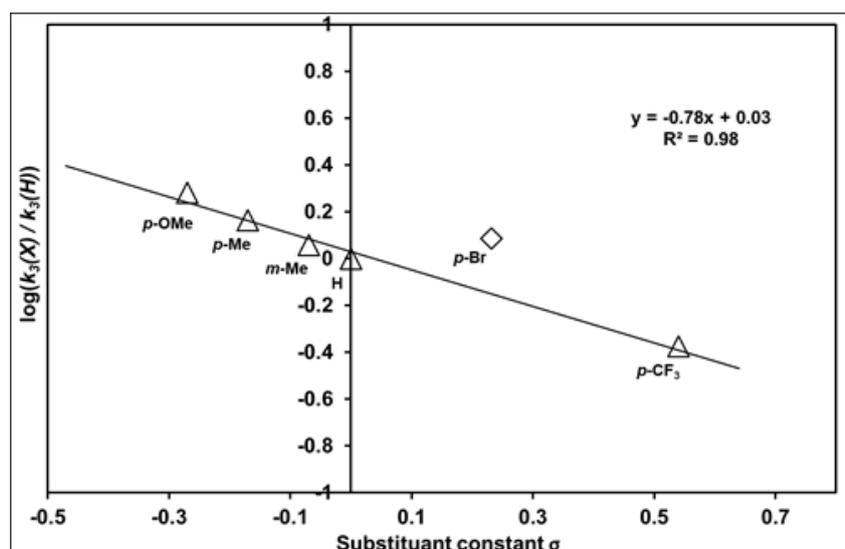


Figure 187 : Diagramme de Hammett

La divergence de comportement des substituants halogénés situé en *para* par rapport à la corrélation de Hammett n'est pas surprenante puisque cette différence a déjà été décrite dans la littérature lorsque la réaction est effectuée dans un solvant aprotique polaire.²⁸⁹

La pente négative transcrit une préférence de l'intermédiaire pour les substrats riches en électrons. Ainsi, une diminution de la densité électronique au niveau de l'état de transition entraîne directement une diminution des rendements de réaction avec une formation importante de produits de dégradations.

Le piégeage de l'*o*-benzyne avec d'autres arynophiles de type 1,3-dipolaires ou des diènes donnent également lieu à la formation des produits désirés avec des rendements de bons à excellents.

En modifiant légèrement les conditions réactionnelles, l'*o*-benzyne a pu être piégé avec l'*o*-quinone méthide **7a**. La réaction a été effectuée en 2 étapes successives, le benzènediazonium-2-carboxylate a été photogénéré au temps de demi-vie du précurseur (2 eq.) dans un premier photoréacteur puis transféré dans un autre réacteur où l'*o*-quinone méthide a été additionnée pour fournir le cycloadduit avec un rendement moyen de 23%. Ce dispositif a été utilisé en raison de la grande absorption de l'*o*-quinone méthide en solution qui inhibe la photogénération dans de bonnes conditions de l'*o*-benzyne.

Le piégeage de l'*o*-benzyne a également été testé en utilisant un complexe « ate » de bore (BAC) comme nucléophilie. En effet, cette chimie développée par le groupe d'Aggarwal²⁹⁰ permet la formation asymétrique de liaisons Csp²-Csp³ par addition stéréospécifique d'ester boronique, rendu nucléophile *via* la génération d'un complexe « ate » par addition d'un réactif

organométallique. Cependant, cette méthodologie est limitée à des électrophiles activés tel que notamment des carbocations sous forme tropylium et des ions iminium cycliques.

En 1994, les travaux de Mayr et Patz ont permis de proposer une relation permettant de relier la vitesse d'une réaction entre un nucléophile à la force respective du nucléophile et de l'électrophile.²⁹¹

$$\log k (20^{\circ}\text{C}) = s(N + E)$$

Équation 45

Avec :

k = constante de vitesse bimoléculaire
s = paramètre de pente spécifique aux nucléophiles
N : Paramètre de nucléophilie
E : Paramètre d'électrophilie

Sur la base de cette équation, les paramètres de nucléophilie de plus de 1200 nucléophiles ($-8,8 \leq N \leq 30,8$) et les paramètres d'électrophilie de plus de 300 électrophiles ($-29,6 \leq E \leq 8,0$) ont été déterminés expérimentalement par cette équipe et ont été reportés dans une base de données.

D'un point de vue théorique selon les calculs de Mayr, en ne prenant en compte que les paramètres de nucléophilie (*N*) et d'électrophilie (*E*) de de certains BACs ($6,30 \leq N \leq 11,30$, $s \approx 0,75$)²⁹² ainsi que de certains intermédiaires aryriques ($-1 \leq E \leq 4$)²⁷⁹ les deux partenaires devraient pouvoir réagir ensemble à température ambiante puisque (*E* + *N*) est supérieur à -5.

La réaction a été effectuée *via* une addition séquentielle pour éviter une photodégradation du boronate complexe et également pour des raisons de compatibilité puisque l'*o*-benzyne ne se forme pas en milieu basique. Comme pour le piégeage effectué avec l'*o*-quinone méthide, la photogénération du benzènediazonium-2-carboxylate **9** a été effectuée à 15 °C puis le diazonium a été transféré dans un autre réacteur ou un complexe « ate » de bore a été additionné. Malheureusement, l'addition nucléophile du boronate n'a pas été obtenu cependant le complexe de bore s'est additionné sur le benzènediazonium-2-carboxylate intermédiaire. Le produit d'addition a été isolé mais n'a pas été quantifié. Afin de développer la formation asymétrique de liaisons Csp²-Csp³ par addition stéréospécifique il sera nécessaire d'utiliser un autre précurseur.

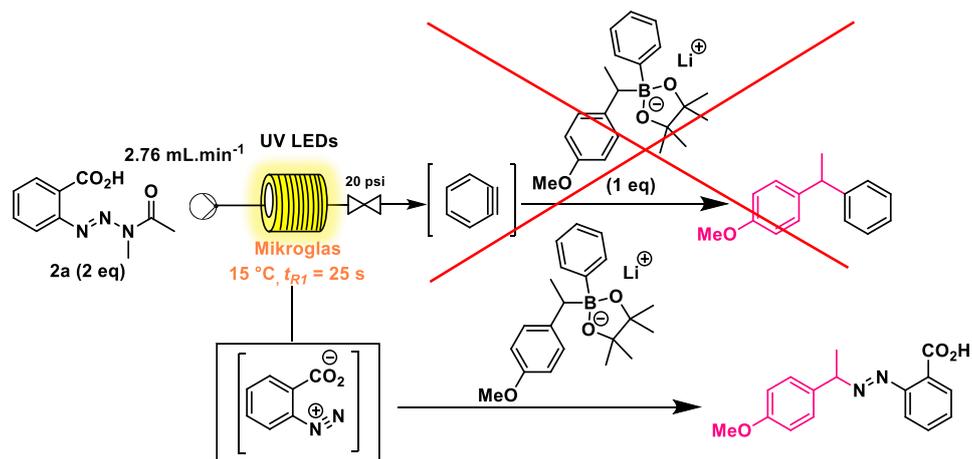


Figure 188 : Piégeage du benzènediazonium-2-carboxylate avec un boronate complexe

3. Étendue de la réaction de piégeage entre différents *o*-benzynes intermédiaires et l'azoture de benzyle

i. Synthèse des précurseurs de type triazènes

Pour poursuivre l'étude quant à la réactivité de l'*o*-benzyne et pour enrichir l'étendue de cette réaction, une série de précurseur possédant différents substituants sur le cycle aromatique a été

synthétisé. Les dérivés de type triazène ont été synthétisés en suivant la même procédure que pour la synthèse du précurseur classique.

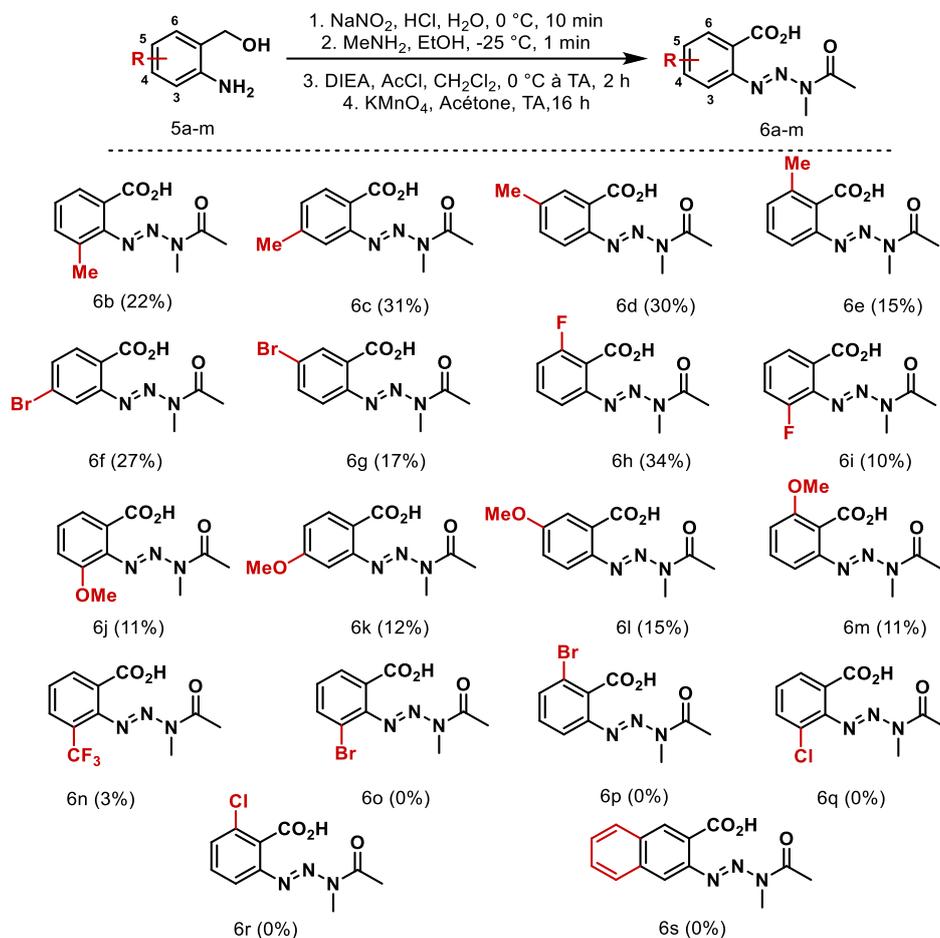


Figure 189 : Synthèse des différents précurseurs d'*o*-benzyne

Certains précurseurs, en particulier les dérivés halogénés sur les positions 3 et 6, n'ont pas pu être obtenus ou ont été synthétisés avec des rendements de réactions assez faibles. Le dérivé de type naphthalène n'a également pas pu être synthétisé. L'étape d'oxydation est souvent l'étape limitante, l'alcool benzylique étant isolé en fin de réaction. Les faibles rendements peuvent être dus à des difficultés de purification dû à la faible solubilité de certains précurseurs, en particulier lorsque qu'un groupement méthoxy est présent sur le cycle.

ii. Étendue de la réaction entre les *o*-benzynes et l'azoture de benzyle

Chacun des précurseurs ci-dessus ont été utilisés afin de photogénérer l'*o*-benzyne en appliquant les conditions précédemment décrites, pour former le cycloadduit présent sous la forme de deux régioisomères distal et proximal.

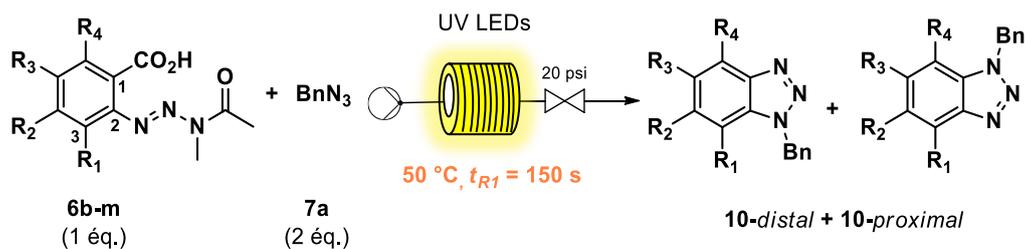
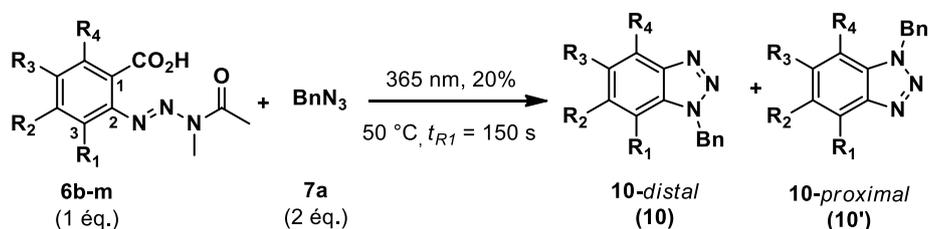


Figure 190 : Photogénération et piégeage *in-situ* de l'*o*-benzyne à partir de différents précurseurs

Le tableau résume les différentes réactions effectuées entre les différents arynes substitués en présence d'azoture de benzyle. Pour chacune des réactions, le rendement global de réaction ainsi que le ratio entre les deux régioisomères ont été déterminés par RMN avec le triméthoxybenzène comme standard interne.

Tableau 19 : Récapitulatif des cycloadditions [3+2] entre l'*o*-benzyne substitué et l'azoture de benzyle



Entrée	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	Rendement [%] ^[b]	Ratio 10:10' ^[c]
1	Me	H	H	H	78	52:48
2	H	Me	H	H	58	45:55
3	H	H	Me	H	45	45:55
4	H	H	H	Me	48	52:48
5	H	H	Br	H	30	65:35
6	H	Br	H	H	79	65:35
7	H	H	H	F	62	100:0
8	F	H	H	H	10	100:0
9	OMe	H	H	H	64	100:0
10	H	OMe	H	H	89	52:48
11	H	H	OMe	H	27	52:48
12 ^[d]	H	H	H	OMe	64	100:0

^[a] Conditions réactionnelles: **2** (0,099 mmol, 1 éq.), dans l'acétonitrile sec (12 mL) avec de l'azoture de benzyle **4a** (2 éq.). Le montage utilisé est le même que précédemment à savoir un pousse-seringue utilisé à un débit de 0.46 mL/min, un photoréacteur Mikrogilas[®] Dwell Device (Ø = 500 µm, L = 1,15 m, V = 1,15 mL) illuminé par

des LEDs UV HP ($\lambda = 365 \pm 15$ nm, Irradiance = 37.2 mW.cm^{-2} , Omnicure AC475) à 50°C . ^[b] Rendements isolés combinés des régioisomères ^[c] Le ratio a été déterminé par spectroscopie RMN ^1H à partir du brut réactionnel. ^[d] La réaction a été effectuée à 2,73 mM au lieu de 8,29 mM pour des problèmes liés à la solubilité du précurseur dans l'acétonitrile.

D'après les résultats ci-dessus, le piégeage de l'*o*-benzyne est sensible à la substitution les différents benzotriazoles étant obtenus avec des rendements de très faibles à bons.

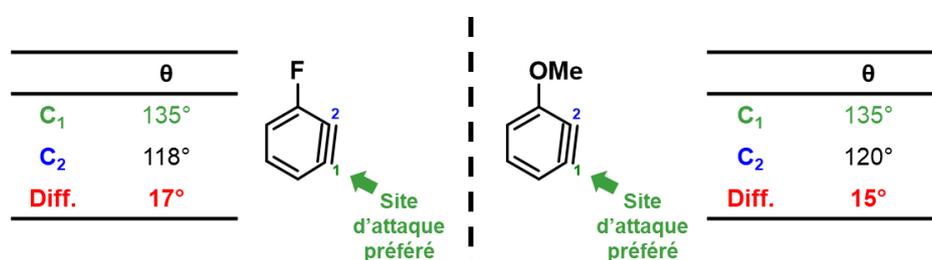
La position 4 semble être la moins impactée par l'ajout d'un substituant, en particulier lorsque groupement inductif attracteur est présent (entrée 10) puisque le cycloadduit est obtenu avec un rendement similaire (89% *vs* 90%) qu'avec l'*o*-benzyne non substitué. En revanche, la substitution de la position 5 soit avec un groupement méthyle (entrée 2 *vs* 3), soit par un atome de brome (entrée 6 *vs* 5) ou par un groupement méthoxy (entrée 10 *vs* 11) a un impact défavorable sur la réaction.

Lorsque l'on utilise un substituant inductif donneur comme le groupement méthyle est utilisé en tant que substituant (entrée 1-4), la position R₁ semble être la plus favorable à la réaction car le rendement obtenu est plus élevé que sur les autres positions (78%). En revanche, une mauvaise sélectivité est observée sur l'ensemble des positions. La sélectivité est plus importante en plaçant un substituant inductif attracteur de type brome sur les positions R₂ et R₃ (entrées 5-6) mais le rendement obtenu en utilisant le précurseur substitué sur la position R₂ est beaucoup plus important (79% *vs* 30%). Puisque la synthèse de précurseur substitué sur les positions R₁ et R₄ par un brome a été impossible, des précurseurs substitués par un iode ont été utilisés pour étudier ces positions (entrées 7 et 8). Dans ce cas, une sélectivité totale en faveur du régioisomère distal a été observée avec des rendements plus élevés avec la substitution sur la position R₄ par rapport à R₁ où beaucoup de sous-produits liés à une dégradation ont été observé par spectroscopie RMN (69% *vs.* 10% respectivement) Enfin, en utilisant le groupement méthoxy- comme substituant inductif attracteur, la sélectivité totale en faveur du régioisomère distal avec une substitution sur les positions R₁ et R₄ a de nouveau été observée (entrées 9 et 12). Cette fois, le rendement de réaction est le même sur les deux positions. La sélectivité diminue nettement avec une substitution sur la position R₂ et R₃ (entrées 10-11) mais la position R₂ est plus favorable que la position R₃ en raison d'une différence importante de rendement de réaction (89% *vs* 27%).

Ces différences de réactivité peuvent s'expliquer à la fois par une photogénération de benzènediazonium-2-carboxylate plus ou moins facilité en fonction du substituant, d'une solubilité plus ou moins bonne de cet intermédiaire au sein du milieu réactionnel ou encore par

une vitesse de décomposition de l'*o*-benzyne potentiellement plus élevée selon les cas que la vitesse de piégeage de l'*o*-benzyne par l'azoture de benzyle.

Nos résultats sont en accords avec ceux décrits par Houk *et al.* qui a étudié le piégeage d'*o*-benzynes générés par ajout de fluorure à un triflate arylique ortho-silylé.²⁸⁶ La régiosélectivité de la réaction est attribuée à une distorsion de la structure de l'*o*-benzyne à l'état excité avec un écart d'angle de liaison qui est plus ou moins important selon le substituant utilisé. La distorsion étant plus importante en présence d'un atome de fluor ou d'un groupement méthoxy plutôt qu'un atome de brome ou de chlore, la réaction est donc totalement régiosélective. L'attaque du nucléophile a lieu sur l'atome de carbone possédant le plus grand angle de liaison, à savoir le carbone 1 dans les deux cas.



*Figure 191 : Modèle de distorsion de l'*o*-benzyne selon Houk et al. dans le cas d'un groupement méthoxy ou d'un atome de fluor*

De plus, la formation unique du régioisomère *distal* renforce l'idée que l'attaque s'effectue du côté le plus dégagé de l'*o*-benzyne pour des raisons stériques.

En étudiant la réactivité de l'*o*-benzyne au travers de ce projet, il est à noter que ce dernier peut réagir avec un nombre important d'espèces de manière satisfaisante mais pas en présence de composés suffisamment basique favorisant la déprotonation du photoprécurseur. De plus, la génération d'un autre intermédiaire réactionnel dans le milieu, à savoir le benzènediazonium-2-carboxylate dont la durée de vie et la réactivité sont non négligeables, peut permettre l'existence de réactions compétitives pouvant interférer au niveau de la génération ou la réactivité de l'*o*-benzyne. Enfin, l'effet de différents groupements sur la réactivité du benzyne a été étudié en synthétisant une gamme de photoprécurseur substitués. Une régiosélectivité est observée lorsqu'un substituant inductif attracteur est placé en ortho du site réactif ce qui n'est pas le cas pour un groupement inductif donneur. Une mauvaise sélectivité a été obtenue lorsque les substituants sont placés en méta du site réactif (en R₂ et R₃).

Les résultats concernant l'étendue de la réaction de photogénération et de piégeage des *o*-benzynes sont en cours de publication dans le cadre d'un article commun avec l'étude mécanistique de la photoréaction.

4. Cas des radicaux aryliques

Les dérivés de type triazène correspondent à une forme protégée de sels de diazonium qui est stable et manipulable dans des conditions ambiantes de température et de pression contrairement aux sels correspondants. Une activation est nécessaire pour induire leur réaction et leur stabilité relative dépend de la nature des substituants portés par le cycle aromatique et de la nature de l'amine secondaire.²⁹³

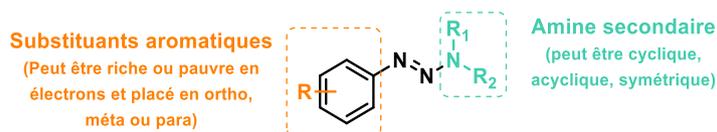


Figure 192 : Facteur pouvant influencer la stabilité des triazènes

La protonation du triazène entraîne donc la formation dans un premier temps d'un sel de diazonium.²⁹⁴ La décomposition de ce dernier peut suivre deux chemins différents en présence d'un acide avec d'une part la formation transitoire d'un cation arylique ou d'autre part avec la formation d'un radical arylique d'après Phelps *et al.*²⁹⁵

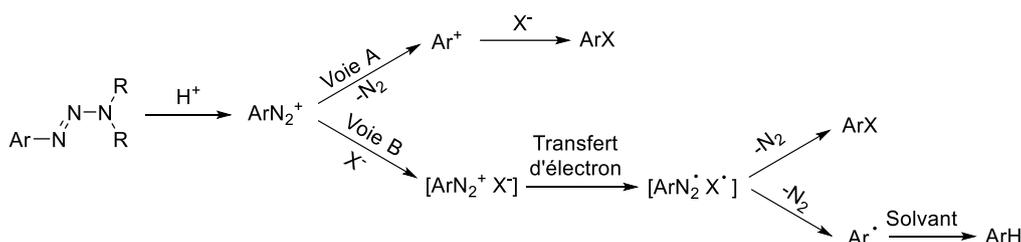


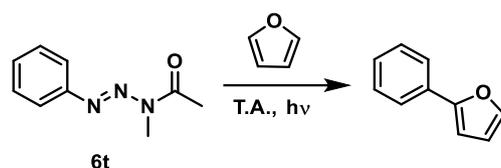
Figure 193 : Formation d'un cation arylique et d'un radical arylique à partir de dérivés type triazène

La décomposition de triazènes avec la formation transitoire d'un radical arylique a notamment été démontrée par photolyse sous UV du triazène,²⁹⁶⁻²⁹⁷ en milieu acide avec l'ajout de TFA et chauffage du milieu réactionnel,²⁹⁸⁻³⁰⁰ en présence d'un agent oxydant en milieu acide,³⁰¹⁻³⁰² en utilisant un métal³⁰³ ou encore sous irradiation UV en milieu acide.³⁰⁴

C'est dans ce contexte que le projet concernant la photolyse sous UV du (*E*)-1-(1-méthyl-3-phenyltriaz-2-en-1-yl)éthan-1-one, qui possède le même groupement photoclivable que le précurseur d'*o*-benzyne étudié, afin de générer des radicaux aryliques a pu être imaginé.

La réaction avec le furane a pu être étudiée sous différentes longueurs d'onde et dans différents solvants.

Tableau 29: Réaction de formation et de piégeage de radicaux aryliques



Entrée ^[a]	λ [nm]	Solvant	Éq. de furane	Rendement [%]
1	365	ACN	10	12
2	395	ACN	10	12
3 ^[b]	458	ACN	10	0
4	365	ACN	20	20
5	365	ACN	40	32
6	365	EtOH	20	0
7	365	DMSO	20	20
8	365	DMF	20	0
9	365	ACN/H ₂ O (9:1)	10	0

^[a] Conditions réactionnelles : Triazène (0.28 mmol, 1 éq.), furane (x éq.) dans le solvant indiqué (8 mL), illuminé en tube en verre (V = 20 mL) pendant 8 h. ^[b] Temps d'irradiation = 16 h.

La génération de radicaux fonctionne uniquement dans l'acétonitrile et le DMSO (entrées 4 et 7) cependant avec de faibles rendements. Du benzène est produit en tant que sous-produit de réaction. Le rendement a pu être légèrement augmenté en utilisant un très large excès de furane (entrée 5). La photodécomposition du triazène est observé sous irradiation à 365 et 395 nm (entrées 1 et 2) cependant une irradiation dans le visible n'a permis de former le radical et le substrat de départ est récupéré en fin de réaction (entrée 3).

Au regard des faibles rendements de réaction ainsi qu'une littérature assez riche ³⁰⁵⁻³⁰⁷, l'étude n'a pas été poursuivie.

IV. Résultats et discussion : Synthèse de précurseur d'*o*-benzyne

Les méthodes douces de photogénération d'*o*-benzyne étant peu décrites dans la littérature, nous avons voulu développer de nouveaux photoprécurseurs stables et facile d'accès permettant une génération si possible dans le visible.

1. Utilisation de diazosulfones ester silylé en tant que photoprécurseur d'*o*-benzyne

Afin de créer un nouveau précurseur d'*o*-benzyne, des exemples de liaisons photolabiles dans la littérature ont été recherchés. Les travaux de Fagnoni sur le photoclivage de la liaison N-S permettant de former des radicaux aryliques dans des conditions douces ont retenu notre attention en raison des conditions douces de génération (lumière visible, température ambiante).

308

Grâce aux études précédemment menées sur la photogénération d'aryne à partir de molécules de type triazène, la synthèse d'un potentiel photoprécurseur permettant de relarguer un benzènediazonium-2-carboxylate dans le milieu de la même façon a pu être imaginée. Pour se faire, la manière la plus simple de créer un tel précurseur serait de placer un groupement protecteur sur l'acide carboxylique qui possède des conditions de déprotection douces et compatibles avec une photogénération. D'un autre côté, il faudrait installer un groupement photolabile permettant de générer le motif diazonium dans le milieu. Ce type de molécule pourrait être synthétisé à partir d'anhydride isatoïque.

Des études préliminaires ont été effectuées au sein du laboratoire. Diverses stratégies de synthèse ont été envisagées en partant soit de l'alcool 2-aminobenzyle (Voie 1, figure 194), soit de l'acide anthranilique (Voie 2, figure 194). Dans un premier temps, l'obtention du précurseur à partir de l'alcool 2-aminobenzyle comme réactif de départ a été envisagé. Le précurseur pourrait être obtenu *via* une oxydation de la 2-[(méthylsulfonyl)diazényle]phénylméthanol obtenu par diazotation suivi d'une addition nucléophile de sulfinate de méthyle de l'alcool 2-aminobenzyle. Lors de l'étape de formation du diazonium aucun produit n'a été isolé seul, malgré l'utilisation de conditions classiques de diazotation, seule la décomposition du produit de départ a été observée. Cette voie de synthèse a été abandonnée.

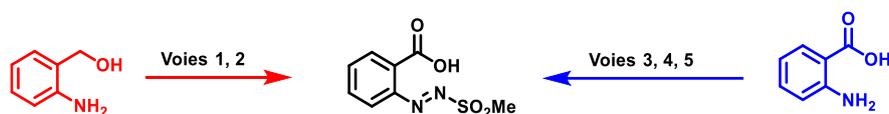


Figure 194 : Différentes voies de synthèses envisagées pour l'obtention de la molécule

L'approche rétrosynthétique décrite dans la figure 195 a ensuite été envisagée. Le précurseur pourrait être obtenu *via* une déprotection de l'ester de 2-[(méthylsulfonyl)diazényle]benzoate obtenu par diazotation suivi d'une addition nucléophile de sulfinate de méthyle de l'ester de 2-aminobenzoate. Celui-ci pourrait être obtenu par une protection sélective de l'acide anthranilique.

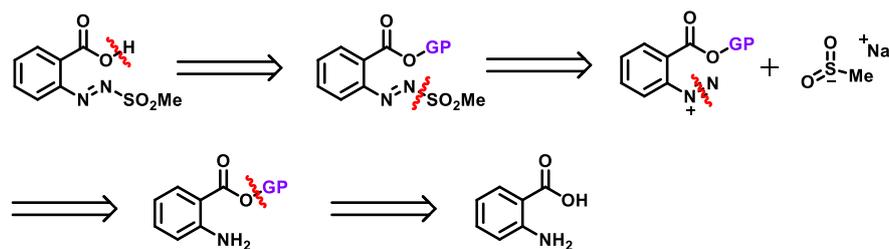


Figure 195 : Analyse rétro synthétique : voies de synthèse d'un précurseur d'aryne (GP : Groupement Protecteur)

Le (*N*-tosylamino)tryptophane protégé avec groupement protecteur facilement clivable en milieu basique (ester méthylique) ou en milieu acide (le groupement *tert*-butyle) a été obtenu avec de bons rendements. Différentes conditions de déprotection en condition acide ou basique ont été testées afin d'obtenir le précurseur cependant uniquement des produits de dégradation ont été observés.

Suite à ces travaux nous avons envisagé d'utiliser le groupement triméthylsilyléther (TMSE) qui peut être facilement clivable par ajout de fluorures. La synthèse du précurseur protégé s'effectue donc en 3 étapes à partir de l'anhydride isatoïque avec un rendement global de 47%.

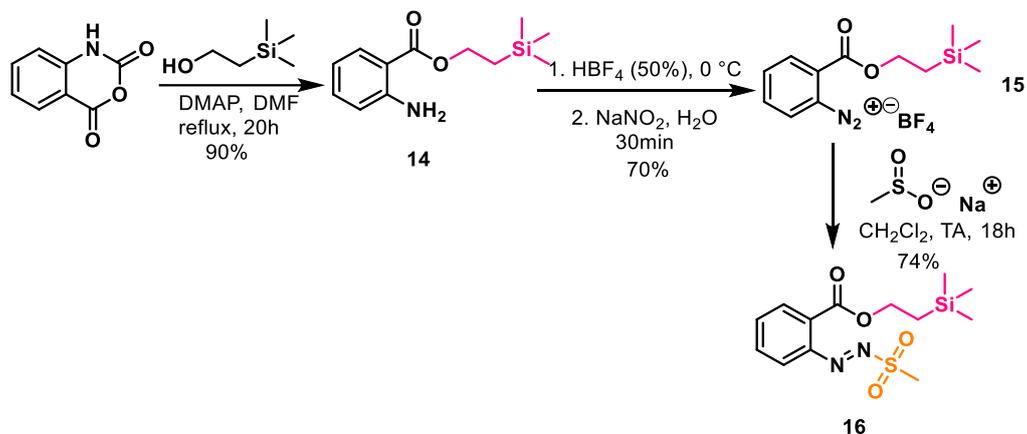
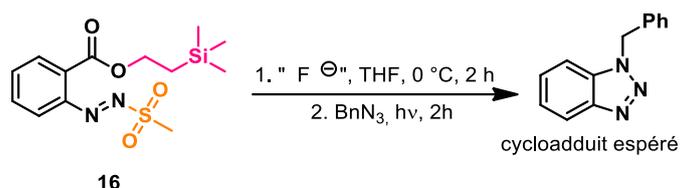


Figure 196 : Synthèse du photoprécurseur silylé

La déprotection du TMSE a pu ensuite être réalisée avec différentes sources d'ion fluorure (TBAF, CsF). La déprotection photochimique a pu être réalisée à température ambiante en utilisant une lampe LEDs de $\lambda_{\text{max}} = 365 \text{ nm}$ avec présence d'un arynophile dans le milieu.



*Figure 197 : Photogénération d'*o*-benzyne espéré*

En décomposant les étapes de déprotection du TMSE et de photogénération, nous avons pu constater que la déprotection au TBAF était la plus efficace. Malheureusement, cette réaction doit aboutir à la formation d'un substrat peu stable car de nombreux produits de dégradation ont été observés. Ces expériences n'ont pas été concluantes car les diverses combinaisons de conditions réactionnelles n'ont pas permis de générer l'*o*-benzyne.

2. Utilisation d'une diazosulfone en milieu basique comme précurseur d'*o*-benzyne

En 1964, la photolyse du (*N*-tosylamino)triazole permettant la formation transitoire d'un cyclohexyne dans le dioxane avec un rendement satisfaisant a pu être reporté par Wiley.³⁰⁹

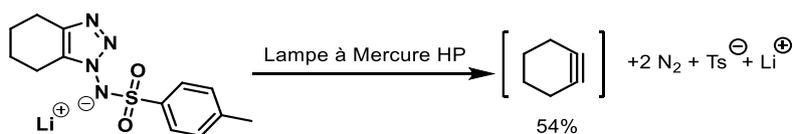


Figure 198 : Photogénération de cyclohexyne à partir du 1-tosyl-1,2,3-triazole

Par analogie avec cette méthode, il serait alors possible de former des benzyne en suivant une méthode similaire et en utilisant un précurseur de type 1-tosylamino-1,2,3-benzotriazole. En effet, la famille des 1-(sulphonamido)benzotriazole pourrait être intéressante en raison de la présence d'une liaison N-S potentiellement photoclivable. Sous forme de sel, la photolyse de la liaison peut entraîner la formation spontanée d'un nitrene suivie d'une formation d'*o*-benzyne.

La synthèse du sel de lithium 1-(toluène-*p*-sulphonamido)-benzotriazole a été décrite en 1969 par C.D. Campbell et C.W. Rees.²⁴⁷

i. Synthèse du 1-aminobenzotriazole

Le sel de lithium 1-(toluène-*p*-sulphonamido)-benzotriazole est synthétisé à partir d'un autre précurseur d'*o*-benzyne à savoir le 1-aminobenzotriazole. Ce composé est commercialement disponible mais très onéreux, nous avons donc fait le choix de le synthétiser.

En appliquant les conditions d'amidation décrites dans la littérature, l'aminobenzotriazole a été obtenu qu'avec un très faible rendement (5%). Cela s'explique par la formation majoritaire du 2-aminobenzotriazole qui a été observée malgré le contrôle de la température de réaction. Le

solvant a été modifié selon les conditions réactionnelles décrites par Knight et Little.³¹⁰ Cependant, en utilisant un mélange de DMF et d'eau (20 :1) la dissolution de l'hydroxyde de potassium est difficile et le 2-aminobenzotriazole a été isolé majoritairement.

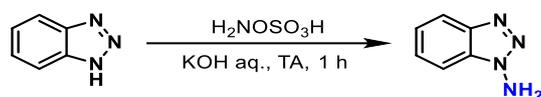


Figure 199 : Formation du 1-aminobenzotriazole selon Campbell et Rees

Finalement, l'aminobenzotriazole a été synthétisé en quatre étapes en suivant le protocole décrit par Campbell et Rees.²⁴⁷

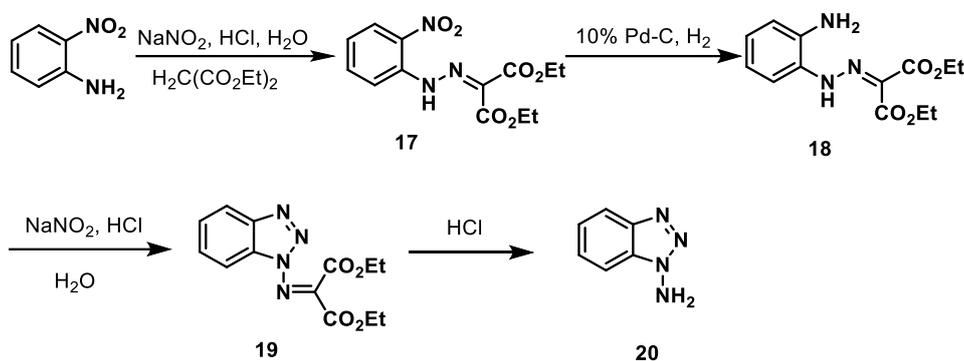


Figure 200 : Synthèse du 1-aminobenzotriazole en quatre étapes

La première étape consiste en une diazotation à l'aide de nitrite de sodium dans de l'eau et de l'acide chlorhydrique suivie d'une addition nucléophile de malonate de diéthyle permettant d'obtenir le produit désiré à 80%. Il est nécessaire de broyer finement l'aniline de départ afin d'obtenir de bons rendements. Ne disposant pas d'autoclave au sein du laboratoire, l'étape de réduction du groupement nitro en amine a été effectuée en utilisant du Fer sous forme métallique dans un mélange éthanol/eau pour obtenir le produit désiré à 95%.

L'étape suivante n'a pas été modifiée par rapport à la publication d'origine, il s'agit d'une diazotation entraînant une cyclisation intramoléculaire, le rendement de cette réaction obtenu au sein du laboratoire est de 80%. La dernière étape consiste en une hydrolyse du composé en milieu acide, du méthanol a été additionné au milieu réactionnel pour aider à la solubilisation de la molécule ce qui a permis d'obtenir un rendement de 66% pour cette étape.

ii. Synthèse de benzènesulfonamides

Les benzènesulfonamides sont préparés en deux étapes à partir du 1-aminobenzotriazole et des chlorures de sulfonyles correspondant avec une hydrolyse à l'éthanolate de sodium en fin de réaction.

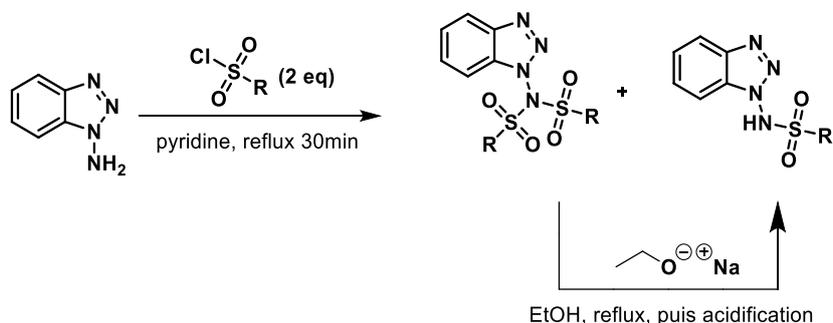


Figure 201 : Préparation des benzènesulfonamides

Afin d'étudier les effets bathochrome ou hypsochrome que pourrait apporter l'ajout de certain groupement, une série de benzènesulfonamides a été synthétisé au sein du laboratoire. L'ajout de certains groupements comme des attracteurs forts pourrait également être intéressant en termes de réactivité. En effet, certains groupements pourrait favoriser la rupture de la liaison N-S et ainsi facilité la génération d'*o*-benzyne dans le milieu. Pour chacune des molécules, le cycle aromatique a été conservé en y ajoutant des groupements méthyles, méthoxy, trifluorométhyle ou encore nitro. Les rendements de réaction sont décrits dans le tableau ci-dessous :

Tableau 20 : Rendement de synthèse des benzènesulfonamides

Chlorure de sulfonyle	Sulfonamide désirée	Rendement (%)
		48
		23
		38
		15

Les spectres UV-Visible des différentes diazosulfones ont ensuite pu être enregistrés à une même concentration dans l'acétonitrile. De faibles variations d'absorbances peuvent être observées en particulier en présence du groupement méthoxy et trifluorométhyle. Il est donc difficile de prédire la variation d'absorbance des sels de lithium synthétisés par la suite.

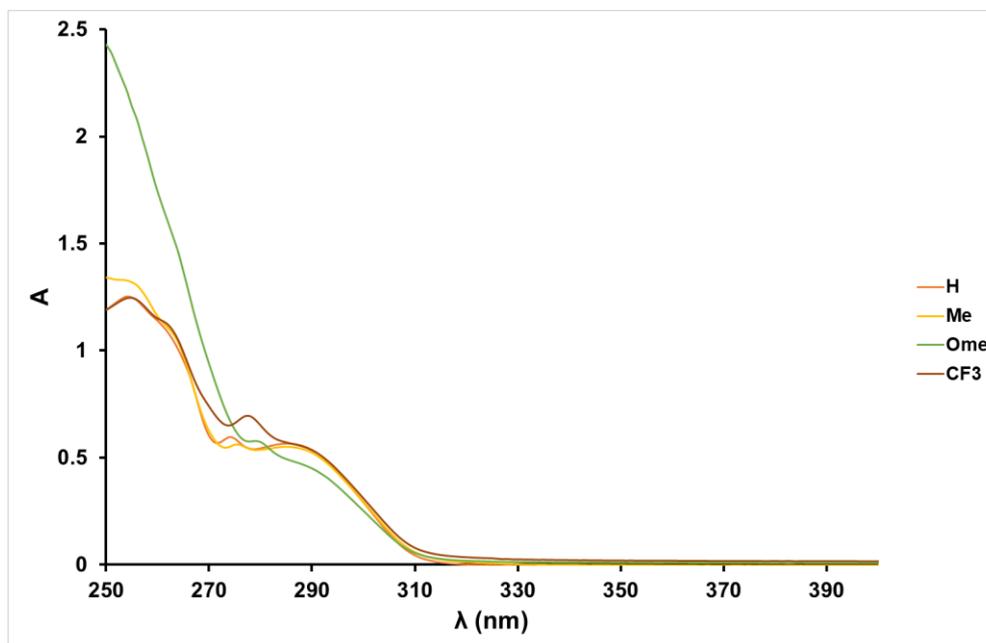


Figure 202 : Spectres UV-Visible des diazosulfones synthétisées

La synthèse et l'analyse des sels de lithium sont en cours d'investigation au sein du laboratoire, ainsi, ce projet correspond toujours à un axe de recherche actif au sein de l'unité.

V. Conclusion

En conclusion sur ces travaux, les données physico-chimiques collectées grâce aux expériences menées dans le chapitre précédent ont permis l'optimisation de la réaction et ont permis d'évaluer l'étendue de la réaction, en premier lieu par la modification de l'arynoophile qui a permis de former de nombreux cycloadduits avec de bons rendements de réaction. Une évolution de la réaction en milieu basique constitue une limite pour cette réaction.

Une série de précurseurs possédant des substituants sur différentes positions du cycle aromatique a pu être synthétisée, permettant d'évaluer l'influence de ces substituants sur cette réaction de cycloaddition. Les rendements et la sélectivité de la réaction varient en fonction du substituant et certaines positions paraissent plus favorables que d'autres à la formation du cycloadduit. Une sélectivité totale est constatée dans le cas où un substituant attracteur inductif est positionné en *ortho* de la « triple liaison ».

Enfin, des stratégies ont été mises en place dans le but de synthétiser de nouveaux précurseurs d'*o*-benzyne mais ces expériences n'ont, pour le moment, pas abouties et sont toujours à l'étude au sein du laboratoire.

Conclusion et perspectives

Le travail présenté tout au long de ce manuscrit repose sur l'étude et le développement de réactions photochimiques en réacteurs microstructurés. L'utilisation d'un dispositif microfluidique permet d'effectuer des analyses physico-chimiques précises, rapides et facilement reproductibles tout en permettant de générer de manière efficace des espèces instables.

Le **chapitre I** a eu pour but d'introduire les concepts de photochimie et de chimie microfluidique. Cela a notamment permis de mettre en lumière les avantages liés à l'utilisation de systèmes microfluidiques pour conduire des réactions photochimiques. Quelques exemples de réactions photochimiques conduites en systèmes microstructurés ont pu illustrer les performances de procédés photochimiques en systèmes microfluidiques.

Le **chapitre II** s'est concentré sur la caractérisation de systèmes microfluidiques en effectuant des mesures d'actinométrie sur une gamme spectrale assez large en utilisant l'isomérisation réversible de l'azobenzène comme actinomètre chimique. En effet, dans un souci de reproductibilité des procédés et de maintenance des réacteurs il est nécessaire de déterminer le flux de photons au sein du microsystème. Deux études indépendantes ont pu être réalisées : le premier projet a permis de déterminer le rendement quantique de la photoisomérisation $E \rightarrow Z$ de l'azobenzène dans plusieurs solvants sous un irradiation bleue ou verte afin qu'il puisse être utilisé comme un actinomètre chimique dans le domaine du visible. La seconde étude a permis de caractériser un réacteur photochimique commercial muni de différentes sources lumineuses toujours en utilisant l'azobenzène. Cette méthodologie rapide, précise et relativement peu coûteuse pourra être utilisée pour détecter d'éventuels problèmes au niveau des lampes ou du réacteur. Plusieurs perspectives peuvent être envisagées sur ce projet. Tout d'abord, la réalisation de mesures actinométriques sur des réacteurs de dimensions industrielles sont planifiées pour étendre la méthode développée à l'échelle du laboratoire. Dans un deuxième temps, le développement d'autres actinomètres dérivés de l'azobenzène pourrait permettre l'extension de la gamme spectrale d'utilisation vers le domaine du visible et du proche infrarouge. Enfin, le développement d'un actinomètre réversible soluble dans l'eau pourrait être très intéressant puisqu'actuellement seul le ferrioxalate de potassium qui est un actinomètre irréversible à utilisation limitée en système fluidique peut être utilisé en milieu aqueux.

Le **chapitre III** décrit le développement d'une réaction de photo-oxydation aérobie de sels de trifluoroborate benzyliques en utilisant un catalyseur photorédox métallique afin de synthétiser une série de benzaldéhyde. L'utilisation d'un système microfluidique irradié à l'aide d'une lampe HP à 365 nm dans des conditions de flux segmenté avec une alternance de gaz et de solution a permis d'obtenir les benzaldéhydes désirés avec une grande sélectivité après seulement 7 minutes de réaction. En utilisant du diacétylène au milieu réactionnel, l'oxydation aérobie fonctionne également en suivant un autre type de mécanisme avec une très bonne sélectivité mais avec des rendements de réaction faibles. Cette méthode peut tout de même être utilisée pour contourner l'utilisation de catalyseurs métalliques. En résumé, l'utilisation d'un dispositif fluidique pour effectuer des photoréactions en milieu biphasique est une méthode efficace et pouvant être source de développements importants.

Le **chapitre IV** s'intéresse quant à lui à la caractérisation d'une espèce transitoire photogénérée à partir d'un précurseur sous rayonnements UV : l'*o*-benzyne. L'utilisation d'un système microfluidique pour étudier la cinétique de photodégradation suivant un ordre 1 dans différentes conditions du précurseur a permis l'obtention de données très précises confirmées en effectuant des analyses de spectroscopie UV-Visible *in situ*. L'utilisation du dispositif fluidique dans le but de collecter des échantillons au temps de demi-vie de l'espèce a permis d'effectuer des analyses en solvant deutéré à l'aide de la spectroscopie RMN ^1H , ^{13}C et ^{15}N à froid. Ces analyses ont permis d'identifier la présence d'un autre intermédiaire réactionnel au sein du milieu, à savoir le benzènediazonium-2-carboxylate qui est un précurseur thermique connu de l'*o*-benzyne. Ce dernier se décompose à température ambiante et le suivi cinétique de la dégradation de l'espèce à différentes températures a permis de déterminer l'énergie d'activation de l'espèce ainsi que de prédire le temps de vie du benzènediazonium-2-carboxylate en solution à une température donnée. Des calculs théoriques ont permis de confirmer le mécanisme thermique de génération de l'*o*-benzyne mis en jeu à partir de benzènediazonium-2-carboxylate. Des analyses RPE ont débutées et tendent à démontrer une nature bi-radicalaire de l'intermédiaire mais ces expériences sont toujours en cours d'étude au sein du laboratoire à l'heure actuelle.

Un second projet qui a été développer concerne l'observation de l'intermédiaire par spectrométrie de masse. L'étape d'oxydation finale afin d'obtenir le précurseur d'intérêt doit être optimisée avant de passer à l'observation de l'*o*-benzyne substitué par spectrométrie de masse. Cela fait partie d'une des perspectives qu'il reste à développer au sein du laboratoire.

Le **chapitre V** consiste à l'optimisation de la réaction de cycloaddition 1,3-dipolaire entre l'azoture de benzyle et l'*o*-benzyne dans le but d'obtenir une étendue de réaction assez intéressante. Grâce à l'utilisation d'un microréacteur thermostaté et après avoir fait varier différents paramètres comme le temps de séjour, la température de réaction ou encore la puissance d'irradiation, les conditions optimales ont permis d'obtenir le cycloadduit désiré avec un très bon rendement après 2,5 minutes de réaction. L'étendue de la réaction a pu être évaluée en effectuant des réactions avec différents dipôles 1,3 et différents diènes. La réaction avec des composés basiques est impossible car ces derniers mènent à la formation d'un précurseur sous la forme d'un carboxylate qui ne se décompose pas sous rayonnement UV. La synthèse de photoprécurseur d'*o*-benzyne permettant la substitution, une série de précurseur a pu être synthétisée afin d'évaluer l'influence des substituants sur la réactivité de l'espèce transitoire impliquée dans une réaction de type 1,3-dipolaire.

Ce chapitre s'intéresse également à la synthèse d'un nouveau précurseur d'*o*-benzyne prenant la forme d'un sel de lithium permettant de générer l'espèce de manière photochimique avec une liaison N-S potentiellement photolabile. La synthèse d'une série de sels possédant différents substituants a été réalisée afin d'évaluer d'éventuels effets bathochromes ou hypsochromes. Malheureusement, ces précurseurs n'ont, pour le moment, pas permis de générer l'intermédiaire de manière efficace et doivent faire l'objet d'études plus approfondies.

Ces travaux réalisés à la frontière entre photochimie et la microfluidique nous montre que la miniaturisation permet d'accéder à des données physico-chimiques très importantes et à améliorer les rendements de réaction et la sélectivité tout en utilisant des temps de réaction beaucoup plus court. De plus, la miniaturisation des méthodes d'analyses permettant des analyses *in-situ* permet de lever le doute sur de nombreux mécanismes.

La variété des projets présentés dans ce manuscrit permet de mettre en lumière la variété des domaines d'application de cette technique s'inscrivant dans une démarche de chimie verte. De la même façon, la miniaturisation d'autres techniques peut également apporter les mêmes bénéfices comme par exemple en remplaçant l'activation photochimique par une activation électrochimique. L'ensemble de ces travaux ont donnés lieu à trois articles publiés dans des journaux scientifiques et à un article en cours de soumission.

Partie expérimentale

I. Généralités

1. Réactifs et solvants

Tous les réactifs et solvants utilisés lors des synthèses ont été fournis par des fournisseurs de produits chimiques (Merck, Thermo Fisher Scientific, Fluorochem, TCI ou abcr GmbH Chimie) et ont été utilisés sans purification supplémentaire sauf indication contraire. Le tétrahydrofurane (THF), l'acétonitrile et l'éther diéthylique sont séchés si nécessaire sur colonne PureSolv™ (Merck), les autres solvants sont séchés sur tamis moléculaire 3 ou 4 Å si nécessaire. Les solvants deutérés ont été fournis par Eurisotop et Merck.

2. Analyses

Les chromatographies sur couche mince (CCM) ont été effectuées sur plaques de gel de Silice 60 F254 (Merck) et visualisée sous UV (254 nm) ou par révélation au permanganate de potassium ou à l'acide phosphomolybdique. La purification des milieux réactionnels a été effectuée par chromatographie flash en utilisant la PuriFlash® 215 équipée d'un détecteur UV (90-840 nm) et d'un détecteur DEDL fournie par Interchim ou directement par chromatographie sur gel de silice après révélation sous lampe UV. Dans ce cas, des colonnes de silice haute pression prêtes à l'emploi de chromatographie flash prêtes à l'emploi (30 µm) ont été utilisées. Les spectres RMN (1D et 2D) ont, pour la majorité, été enregistrés sur un spectromètre Bruker AVANCEIIIHD 300 opérant à $^1\text{H} = 300$ MHz et $^{13}\text{C} = 75$ MHz, équipée d'une sonde BBFO de 5 mm. Des études cinétiques ont pu également être menées sur le spectromètre Bruker AVANCE NEO 400 opérant à $^1\text{H} = 400$ MHz, $^{13}\text{C} = 100$ MHz et $^{15}\text{N} = 41$ MHz, équipé d'une sonde TBI 5 mm et d'une unité de refroidissement Bruker BCU II. Les déplacements chimiques δ sont exprimés en parties par million (ppm) par rapport au signal du solvant deutéré utilisé. Les multiplicités sont nommées selon les abréviations suivantes : s = singulet, d = doublet, t = triplet, q = quadruplet, m = multiplet, brs = signal large. Les constantes de couplage (J) sont exprimées en Hz. Les spectres UV-Visible ont été enregistrés sur le spectrophotomètre Lambda 25 (PerkinElmer) sur une gamme de longueur d'onde entre $\lambda = 200$ nm et $\lambda = 700$ nm à l'aide de cuvettes haute précision faites en Quartz SUPRASIL® (avec un chemin optique de 10 mm, Hellma Analytics). Les analyses UV-Visible en flux ont été effectuées avec le même appareil en utilisant une cuvette en flux (176.751-QS, avec un chemin optique de 3 mm, V 100 µL, de hauteur centrale Z 8.5 mm, Hellma Analytics). Les spectres de masse (HRMS) ont été

enregistrés sur un LTQ Orbitrap XL (ThermoFisher Scientific) équipé d'une source d'ionisation par électrobuliseur (ESI). Les analyses en spectrométrie de masse autour de l'observation de l'*o*-benzyne et des sous-produits de réaction ont été réalisées sur le spectromètre Solarix XR Bruker Daltonic 9.4 T Actively Shield en infusion en utilisant une source d'ionisation nano-ESI avec un analyseur à résonance cyclotron d'ions à transformée de Fourier (FT-ICR).

Tous les calculs théoriques ont été effectués à l'aide du logiciel Gaussian 16.³¹¹ L'énergie a été calculée à partir de la densité électronique à l'aide de la Théorie Fonctionnelle de Densité (DFT), et, plus précisément en utilisant la fonctionnelle hybride PBE0³¹²⁻³¹³ et la base 6-311+G(d,p) sur tous les atomes.³¹⁴ Le solvant, l'acétonitrile, est inclus en utilisant une approche implicite (PCM).³¹⁵ Des algorithmes standards ont été utilisés pour calculer les minima d'énergie des structures et la nature des minima a été validé par une analyse vibrationnelle. Lorsque le scan le long d'une liaison a été effectué, les longueurs de liaison ont été augmentées par pas de 1 pm et les géométries ont été entièrement optimisées (sauf pour la liaison étudiée). Les états excités ont été calculés en utilisant la variation temporelle de la DFT (TD-DFT) ; pour obtenir une bonne convergence des énergies de transition, les cinquante états excités de plus basse énergie ont été calculés dans un formalisme de réponse linéaire. Le solvant n'a pas été équilibré pour les calculs d'absorption et a été équilibré pour la relaxation des états excités.

3. Matériel microfluidique

Des pousses seringues Haute Pression PHD ULTRA CP (Harvard Apparatus) ont été utilisés pour la quasi-intégralité des expériences microfluidiques, hormis pour les expériences menées sur le *Lab Photo Reactor* qui possède son propre système d'injection. Selon les expériences, des seringues en acier inoxydable de 8 mL (Harvard Apparatus) ou de 50 mL (Chemix) avec Luer Lock ont été utilisées. Selon les expériences, des seringues en plastique à usage unique NORM-JECT (VWR) de différents volumes allant de 1 mL à 50 mL ont pu également être utilisées. Toutes les connectiques de type férules (10-32 PEEK, 1/16", F-120X), mélangeur en T Haute pression (10-32 conical PEEK, 1/16", Fritt 10 µm, U-466S), contre-pressions (5, 20, 40 ou 75 psi) utilisées sont construits en PEEK (Cluzeau Info Labo (C.I.L.)). Un régulateur de débit massique EL-FLOW® Prestige a également pu être utilisé afin de libérer du dioxygène à débit constant dans un système microfluidique (Bronkhorst).

Concernant le réacteur microfluidique en tant que tel, le tube utilisé pour fabriquer des systèmes microfluidiques destinés à la photochimie est constitué de FEP (Fluorinated Ethylene Propylene) de diamètre variable selon les expériences ($\varnothing = 300, 500$ ou $800 \mu\text{m}$, Cluzeau Info

Labo (C.I.L.)). Un réacteur microgravé Mikroglas Dwell Device® (1.15 m x 2000 µm x 500 µm, Mikroglas Chemtech GmbH) fait de verre Foturan a également pu être utilisé. Ce dernier possède une voie permettant de faire circuler un fluide caloporteur qui a été connecté au MultitempIII Thermostatic Circulator Chiller Bath (Amersham Biosciences) permettant de réguler la température de 0 à 60 °C au sein du microréacteur. La LabPhotoreactor (Corning) a également pu être utilisé dans le cadre d'expérience en actinométrie. Il intègre son propre système d'injection (type pompe HPLC, de 0.5 à 10 mL/min), son propre système de refroidissement (des lampes et du microréacteur), son microréacteur (V = 2.7 mL) avec sa technologie en forme de cœurs et son système de LEDs ($\lambda = 365, 385, 405, 485$ et 610 nm ainsi qu'une lampe reproduisant le spectre d'émission du Soleil).

4. Sources lumineuses

- Des spots LED haute puissance (50 W electrical power) rose ($\lambda_{\max} = 420$ nm), bleu ($\lambda_{\max} = 450$ nm), verte ($\lambda_{\max} = 530$ nm), jaune ($\lambda_{\max} = 590$ nm) and rouge ($\lambda_{\max} = 620$ nm) ont pu être utilisés (Bridgelux) ;
- Une LED UVB : Omnicure® AC475 avec $\lambda_{\max} = 365$ nm et une puissance lumineuse allant jusqu'à 250 mW.cm⁻² a pu être utilisée (Lumen Dynamics);
- Une LED UVB : Omnicure® AC7300 avec $\lambda = 365$ nm et une puissance allant jusqu'à 3 W.cm⁻² (Lumen Dynamics).

II. Synthèses et analyses des molécules

1. Actinométrie

Protocole général pour les mesures d'actinométrie

Afin d'effectuer des mesures d'actinométrie à l'aide de l'azobenzène, le coefficient d'extinction molaire (ϵ_{λ}) de la molécule a été déterminé expérimentalement pour différentes longueurs d'onde. Pour réaliser la mesure, une gamme composée de 11 solutions d'azobenzène est préparée (de 0,3 M à 1,17. 10⁻² mM) dans le solvant désiré (méthanol, *n*-hexane ou acétonitrile) et leur absorbance a été mesurée entre 350 et 600 nm à l'aide d'un spectroscope UV-Visible Lambda 25 équipé de cuvettes haute précision faites en Quartz SUPRASIL® (avec un chemin optique de 10 mm, Hellma Analytics). Ces mesures ont été effectuées deux fois pour chaque concentration et chaque solvant et ont été moyennées. Une régression linéaire est tracée entre l'absorbance en fonction de la concentration des solutions étudiées afin de déterminer le $\epsilon_{\lambda(\text{solvant})}$ désiré. Le rendement quantique (ϕ) est quant à lui déterminé grâce aux données fournies par la littérature ou par détermination à l'aide d'un autre actinomètre.

Pour la détermination des rendements quantiques à l'aide des diaryléthènes, des expériences sans rayonnement lumineux parasites ont été effectuées. Ces actinomètres sont très utiles car leurs rendements quantiques sont décrits dans la littérature sur une gamme de longueur d'onde par une équation (cf. **Chapitre II**). Les diaryléthènes ont été mis en solution dans le *n*-hexane à la concentration indiquée dans la littérature et des cinétiques d'isomérisation de la forme ouverte vers la forme fermée sous lumière UV (313 nm) sont réalisées en système microfluidique (tube en FEP) et sont suivies par spectroscopie UV-Visible (cuvette en quartz, trajet optique 1 cm) au $\lambda_{\max(\text{visible})}$ de l'isomère possède une forme fermée. Ces mesures ont été répétées trois fois pour les deux molécules. Lorsque l'état photostationnaire est atteint, la composition de cet état photostationnaire est vérifiée grâce à des analyses RMN (600 MHz, dans du cyclohexane deutéré) menées en parallèle. En connaissant la concentration de la solution étudiée à l'état photostationnaire en isomère fermé, la solution de l'état photostationnaire est diluée successivement pour obtenir plusieurs solutions filles afin de déterminer les coefficients d'extinction molaire de la même façon que pour l'azobenzène.

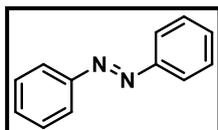
Une fois l'état photostationnaire atteint, la cyclophotoréversion peut avoir lieu sous lumière visible. Pour se faire, après une irradiation sous UV jusqu'à l'état photostationnaire, la solution est placée de nouveau dans le système microfluidique (tube en FEP) et des cinétiques de photoisomérisation sont effectuées en variant le débit entrant et le suivi s'effectue par spectroscopie UV-Visible toujours à l'aide d'une cuvette UV-Visible de 1 cm de trajet optique. Ces expériences ont également été effectuées trois fois pour chaque longueur d'onde (458 ou 524 nm) et pour les deux molécules. Le signal enregistré au maximum d'absorbance de la solution dans la région du visible décroît au cours du temps jusqu'à disparition. En appliquant le modèle mathématique lié à l'utilisation des diaryléthènes en tant qu'actinomètre, le flux de photon émis par les lampes est recalculé. Des mesures sont ensuite nécessaires avec l'azobenzène pour recalculer les rendements quantiques grâce à l'équation 29 et au flux de photon calculé grâce aux diaryléthènes.

Concernant les mesures d'actinométrie, la solution d'azobenzène a été préparée de sorte à avoir une absorbance proche de 1 sans jamais dépasser cette limite ($A \sim 0.99$) lorsque cela a été rendu possible. Pour les longueurs d'onde du visible, la concentration a été choisie de façon à comparer les données à celles de la littérature (concentration maximale). La solution d'azobenzène est injectée à l'aide d'une pompe HPLC ou d'un pousse seringue au sein d'un réacteur microfluidique adapté pour la photochimie (LabPhotoReactor de Corning, Mikroglas de Dwell Device ou tube en FEP) à différents débits correspondant à différents temps de

réaction. En sortie de réacteur, le milieu est collecté dans un ballon à l'abri de la lumière, évaporé à température ambiante à l'abri de la lumière puis est immédiatement analysé par RMN 300 MHz en utilisant le CDCl_3 comme solvant deutéré. La cinétique d'isomérisation obtenue par les différents ratios d'isomères en fonction du temps permet la quantification du flux de photons pour une longueur d'onde définie en appliquant directement l'équation 29.

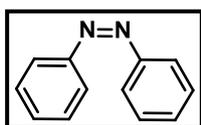
i. Caractérisation des azobenzènes par RMN

- (*E*)-azobenzène/ *trans*-azobenzène



RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) : δ (ppm) 7.93 – 7.87 (m, 4 H), 7.54 – 7.42 (m, 6 H). **RMN ^{13}C** (75 MHz, CDCl_3) : δ (ppm) 152.25, 130.96, 129.02, 122.86.

- (*Z*)-azobenzène/ *cis*-azobenzène

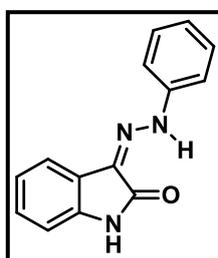


RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) : δ (ppm) 7.22-7.17 (m, 4 H), 7.14 – 7.07 (m, 2 H), 6.82-6.78 (m, 4 H).

RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) : δ (ppm) 153.99, 129.36, 127.78, 120.32.

ii. Synthèse de la (*Z*)- 3-(phénylhydrazono)indolin-2-one

À une solution d'isatine (970 mg, 6,8 mmol, 1 éq.) dans l'éthanol (100 mL) est additionnée de la phénylhydrazine (0,67 mL, 6,8 mmol, 1 éq.). Le milieu réactionnel est agité et chauffé à reflux pendant 2 h et le solvant est ensuite retiré *in vacuo*. Le résidu est lavé à l'éthanol et filtré pour donner la (*Z*)-isatin *N*²-phénylhydrazone pure sous la forme d'un solide jaune (1,45 g, 90%).

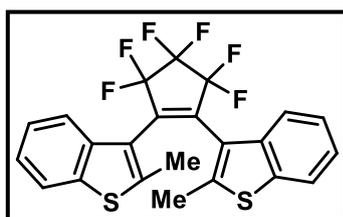


RMN ^1H (300 MHz, DMSO) : δ (ppm) 12.74 (s, 1 H), 11.01 (s, 1 H), 7.55 (d, $J = 7.3$ Hz, 1 H), 7.48-7.32 (m, 4 H), 7.25 (td, $J = 7.2$ Hz, 1 H), 7.06 (m, 2 H), 6.92 (d, $J = 7.7$ Hz, 1 H). **RMN ^{13}C** (75 MHz, DMSO) : δ (ppm) 163.16, 142.50, 139.80, 129.46, 128.49, 127.69, 122.88, 121.84, 121.15, 118.60, 114.07, 110.48.

iii. Caractérisation des diaryléthènes par RMN

Chacun des diaryléthènes en forme ouverte est présent sous deux formes : une forme parallèle et une forme anti-parallèle.

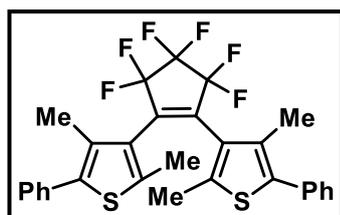
- 1,2-bis(2-méthyl-1-benzothiophen-3-yle)perfluorocyclopentène (molécule 1a)



Pour **1a anti-parallèle** (majeur) : RMN ^1H (300 MHz, C_6D_{12}): δ (ppm) 7.66 (d, $J = 7.9$ Hz, 2 H), 7.25 (t, $J = 7.4$ Hz, 2 H), 7.16 (t, $J = 7.4$ Hz, 2 H), 7.03 (dd, $J = 5.6, 2.9$ Hz, 2 H), 2.11 (s, 6 H).

Pour **1a parallèle** (mineur) : RMN ^1H (300 MHz, C_6D_{12}): δ (ppm) 7.53 (d, $J = 7.8$ Hz, 6 H), 7.41-7.37 (m, 2 H), 2.41 (s, 6 H).

- 1,2-bis(2,4-diméthyl-5-phényl-3-thiényl)perfluorocyclopentène (molécule 2a)



RMN ^1H (600 MHz, C_6D_{12}) δ 7.31 – 7.08 (m, 8 H), 2.31 (d, $J = 6.3$ Hz, 6 H), 2.06 (d, $J = 8.1$ Hz, 6 H).

2. Oxydation des trifluoroborates de potassium

i. Synthèse des trifluoroborates de potassium

Procédure générale pour la synthèse des trifluoroborates de potassium

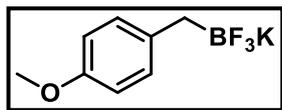
Le bromure/chlorure d'alkyle (3 mmol) est dissout dans 30 mL de dioxane anhydre avec du bis(pinacolato)diboron (3,6 mmol, 1,2 éq.), du K_2CO_3 (9 mmol, 3 éq.) et le catalyseur au palladium $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (0,05 mmol, 5 mol%). La réaction est chauffée à reflux pendant 48 h. Après avoir refroidit la solution à température ambiante, la solution est transférée dans une ampoule à décanter et le milieu réactionnel est extrait à l'éther diéthylique (3 x 30 mL). Les phases organiques sont assemblées et lavées à l'eau salée, séchées sur MgSO_4 et concentrée *in vacuo*.

Le résidu est dissout dans 10 mL de THF. Une solution aqueuse de KHF_2 (18 mmol, 6 éq., 5 mL) est ensuite additionnée goutte à goutte et le milieu réactionnel est agité pendant 5 heures à température ambiante puis est concentré *in vacuo*. Le résidu obtenu est dissout dans de l'acétone chaud puis est filtré. Le solide blanc collecté par filtration est ensuite lavé plusieurs fois avec de l'éther chaud afin de récupérer le trifluoroborate de potassium souhaité sans impureté. La structure des différents sels a pu être confirmée par RMN.

- Trifluoro(4-méthoxybenzyl)borate de potassium **3a**

Selon la procédure générale en utilisant du 1-(chlorométhyl)-4-méthoxybenzène (468 mg, 3 mmol), bis(pinacolato)diboron (914 mg, 3,6 mmol), du K_2CO_3 (1,24 g, 9 mmol), du $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ 39,3 mg, 0,05 mmol) dans 30 mL de dioxane suivi d'une addition de KHF_2 (1,4 g, 18 mmol

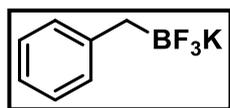
dans 5 mL d'eau) dans le THF (10 mL), le trifluoro(4-méthoxybenzyl)borate de potassium pur a été obtenu sous la forme d'un solide blanc (684 mg, 95%).



RMN ¹H (300 MHz, DMSO) : δ (ppm) 6.89 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 6.62 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H), 3.65 (s, 3H), 1.36 (d, $J = 0.5$ Hz, 2H). **RMN ¹³C** (75 MHz, DMSO) : δ (ppm) 158.15, 131.82, 127.91, 113.45, 62.55, 55.01.

- *Trifluorobenzylborate de potassium 3b*

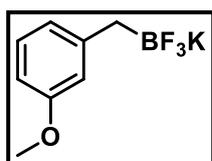
Selon la procédure générale en utilisant du bromure de benzyle (512 mg, 356 μ L, 3 mmol), bis(pinacolato)diboron (914 mg, 3,6 mmol), du K_2CO_3 (1,24 g, 9 mmol), du $Pd(PPh_3)_4$ 39,3 mg, 0,05 mmol) dans 30 mL de dioxane suivi d'une addition de KHF_2 (1,4 g, 18 mmol dans 5 mL d'eau) dans le THF (10 mL), le trifluorobenzylborate de potassium pur a été obtenu sous la forme d'un solide blanc (404 mg, 68%).



RMN ¹H (300 MHz, DMSO) : δ (ppm) 7.07 – 7.03 (m, 1H), 7.02 – 6.96 (m, 3H), 6.90 – 6.82 (m, 1H), 1.46 (d, $J = 5.3$ Hz, 2H). **RMN ¹³C** (75 MHz, DMSO) : δ (ppm) 146.89, 128.59, 126.89, 121.90.

- *Trifluoro(3-méthoxybenzyl)borate de potassium 3c*

Selon la procédure générale en utilisant du 1-(chlorométhyl)-3-méthoxybenzène (468 mg, 3 mmol), bis(pinacolato)diboron (914 mg, 3,6 mmol), du K_2CO_3 (1,24 g, 9 mmol), du $Pd(PPh_3)_4$ 39,3 mg, 0,05 mmol) dans 30 mL de dioxane suivi d'une addition de KHF_2 (1,4 g, 18 mmol dans 5 mL d'eau) dans le THF (10 mL), le trifluoro(3-méthoxybenzyl)borate de potassium pur a été obtenu sous la forme d'un solide blanc (540 mg, 75%).

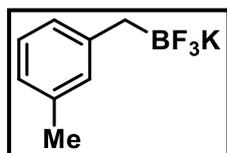


RMN ¹H (300 MHz, DMSO) : δ (ppm) 6.94 (dd, $J = 11.5, 4.3$ Hz, 1H), 6.59 – 6.53 (m, 2H), 6.48 – 6.40 (m, 1H), 3.66 (s, 3H), 1.44 (d, $J = 5.7$ Hz, 2H). **RMN ¹³C** (75 MHz, DMSO) : δ (ppm) 158.54, 148.60, 127.62, 121.38,

114.22, 107.48, 54.52.

- *Trifluoro(3-méthylbenzyl)borate de potassium 3d*

Selon la procédure générale en utilisant du bromure de 3-méthylbenzyle (555 mg, 405 μ L, 3 mmol), bis(pinacolato)diboron (914 mg, 3,6 mmol), du K_2CO_3 (1,24 g, 9 mmol), du $Pd(PPh_3)_4$ 39,3 mg, 0,05 mmol) dans 30 mL de dioxane suivi d'une addition de KHF_2 (1,4 g, 18 mmol dans 5 mL d'eau) dans le THF (10 mL), le trifluoro(3-méthylbenzyl)borate de potassium pur a été obtenu sous la forme d'un solide blanc (566 mg, 89%).

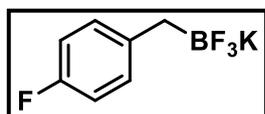


RMN ¹H (300 MHz, DMSO): δ (ppm) 6.91 (t, $J = 7.4$ Hz, 1H), 6.82 – 6.74 (m, 2H), 6.68 (d, $J = 7.3$ Hz, 1H), 2.19 (s, 3H), 1.42 (d, $J = 5.8$ Hz, 2H).

RMN ¹³C (75 MHz, DMSO) : δ (ppm) 146.74, 146.71, 135.33, 129.41, 126.78, 125.78, 122.62, 21.18.

- *Trifluoro(4-fluorobenzyl)borate de potassium 3e*

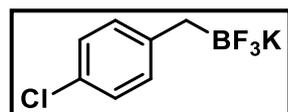
Selon la procédure générale en utilisant du bromure de 4-fluorobenzyle (567 mg, 470 μ L, 3 mmol), bis(pinacolato)diboron (914 mg, 3,6 mmol), du K_2CO_3 (1,24 g, 9 mmol), du $Pd(PPh_3)_4$ 39,3 mg, 0,05 mmol) dans 30 mL de dioxane suivi d'une addition de KHF_2 (1,4 g, 18 mmol dans 5 mL d'eau) dans le THF (10 mL), le trifluoro(4-fluorobenzyl)borate de potassium pur a été obtenu sous la forme d'un solide blanc (479 mg, 74%).



RMN ¹H (300 MHz, DMSO) : δ (ppm) 6.98 (dd, $J = 8.4, 6.0$ Hz, 2H), 6.88 – 6.78 (m, 2H), 1.44 (d, $J = 5.1$ Hz, 2H). **RMN ¹³C** (75 MHz, DMSO) : δ (ppm) 160.86, 157.73, 143.19, 130.10, 113.75.

- *Trifluoro(4-chlorobenzyl)borate de potassium 3f*

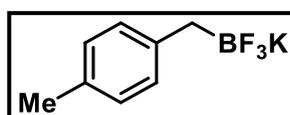
Selon la procédure générale en utilisant du bromure de 4-chlorobenzyle (483 mg, 380 μ L, 3 mmol), bis(pinacolato)diboron (914 mg, 3,6 mmol), du K_2CO_3 (1,24 g, 9 mmol), du $Pd(PPh_3)_4$ 39,3 mg, 0,05 mmol) dans 30 mL de dioxane suivi d'une addition de KHF_2 (1,4 g, 18 mmol dans 5 mL d'eau) dans le THF (10 mL), le trifluoro(4-chlorobenzyl)borate de potassium pur a été obtenu sous la forme d'un solide blanc (565 mg, 81%).



RMN ¹H (300 MHz, DMSO) : δ (ppm) 7.09 – 7.03 (m, 2H), 6.98 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 1.45 (d, $J = 5.5$ Hz, 2H). **RMN ¹³C** (75 MHz, DMSO) : δ (ppm) 146.08, 130.21, 126.75, 126.49.

- *Trifluoro(4-méthylbenzyl)borate de potassium 3g*

Selon la procédure générale en utilisant du bromure de 4-méthylbenzyle (555 mg, 3 mmol), bis(pinacolato)diboron (914 mg, 3,6 mmol), du K_2CO_3 (1,24 g, 9 mmol), du $Pd(PPh_3)_4$ 39,3 mg, 0,05 mmol) dans 30 mL de dioxane suivi d'une addition de KHF_2 (1,4 g, 18 mmol dans 5 mL d'eau) dans le THF (10 mL), le trifluoro(4-méthylbenzyl)borate de potassium pur a été obtenu sous la forme d'un solide blanc (483 mg, 76%).



RMN ¹H (300 MHz, acetone- d_6) : δ (ppm) 6.95 – 6,86 (m, 3H), 6.72 – 6,65 (m, 1H), 2.19 (s, 3H), 1.59 (brs, 2H). **RMN ¹³C** (75 MHz, acetone- d_6) : δ (ppm) 143.9, 132.1, 129.7, 128.9, 21.1.

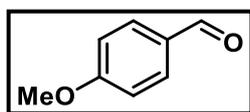
ii. Synthèse des aldéhydes

Procédure générale pour la synthèse des benzaldéhydes

Une solution de trifluoroborate de potassium (0,13 mmol, 1 éq.) et de catalyseur [Ir (dtbbpy)][PF₆] (2 mol%) dans 3 mL d'un mélange acétone/méthanol (3 :1) est préparée et est placée dans une seringue adaptée sur un pousse-seringue. La seringue est reliée à un réacteur microfluidique fabriqué en FEP et à une ligne d'entrée de dioxygène (contrôlée par un régulateur de débit massique) *via* un mélangeur en T. La solution et le gaz sont injectés respectivement à des débits de 20 µL/min et de 105 µL/min (7 min de temps de séjour) et sont irradiés par des LEDs UV HP (300 mW.cm⁻²). Le milieu réactionnel est collecté en ballon en fin de réacteur. Le milieu réactionnel est analysé par spectroscopie ¹H RMN en utilisant le 1,3,5-triméthoxybenzène en tant qu'étalon interne après concentration de la mixture *in vacuo*. Le produit désiré est ensuite purifié par chromatographie flash sur silice (Ether de pétrole/EtOAc = gradient d'élution de 100:0 à 60:40).

- *4-méthoxybenzaldéhyde 4a*

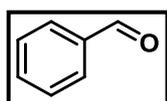
Selon la procédure générale, le benzaldéhyde est obtenu avec un rendement de 99% après 7 min de réaction dans le photoréacteur en utilisant le trifluoro(4-méthoxybenzyl)borate de potassium (30 mg, 0,13 mmol) comme réactif.



RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) : δ (ppm) 9.80 (s, 1H), 7.80 – 7.70 (m, 2H), 6.96 – 6.88 (m, 2H), 3.80 (s, 3H). **RMN ¹³C** (75 MHz, CDCl₃) : δ (ppm) 190.72, 164.54, 131.87, 129.84, 114.24, 55.47.

- *Benzaldéhyde 4b*

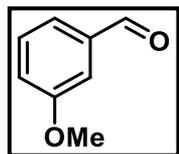
Selon la procédure générale, le benzaldéhyde est obtenu avec un rendement de 59% après 7 min de réaction au sein du photoréacteur en utilisant le trifluorobenzylborate de potassium (26 mg, 0,13 mmol) comme réactif.



RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) : δ (ppm) 9.98 (d, *J* = 1.5 Hz, 1H), 7.88 – 7.82 (m, 2H), 7.59 (ddt, *J* = 9.1, 3.0, 1.5 Hz, 1H), 7.53 – 7.45 (m, 2H). **RMN ¹³C** (75 MHz, CDCl₃) : δ (ppm) 192.39, 136.42, 134.47, 129.74, 129.01.

- *3-méthoxybenzaldéhyde 4c*

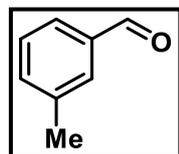
Selon la procédure générale, le benzaldéhyde est obtenu avec un rendement de 72% après 7 min de réaction dans le photoréacteur en utilisant le trifluoro(3-méthoxybenzyl)borate de potassium (30 mg, 0,13 mmol) comme réactif.



RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) : δ (ppm) 9.92 (s, 1H), 7.45 – 7.38 (m, 2H), 7.35 (dd, J = 3.8, 3.1 Hz, 1H), 7.17 – 7.08 (m, 1H), 3.81 (s, 3H). **RMN ¹³C** (75 MHz, CDCl₃) : δ (ppm) 192.12, 160.16, 137.83, 130.04, 123.48, 121.46, 112.12, 55.44.

- *3-méthylbenzaldéhyde 4d*

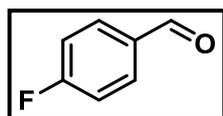
Selon la procédure générale, le benzaldéhyde est obtenu avec un rendement de 51% après 7 min de réaction dans le photoréacteur en utilisant le trifluoro(3-méthylbenzyl)borate de potassium (27,6 mg, 0,13 mmol) comme réactif.



RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) : δ (ppm) 9.97 (s, 1H), 7.67 (d, J = 5.4 Hz, 2H), 7.45 – 7.36 (m, 2H), 2.42 (s, 3H). **RMN ¹³C** (75 MHz, CDCl₃) : δ (ppm) 192.66, 138.99, 136.57, 135.36, 130.09, 128.96, 127.29, 21.25.

- *4-fluorobenzaldéhyde 4e*

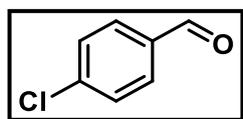
Selon la procédure générale, le benzaldéhyde est obtenu avec un rendement de 47% après 7 min de réaction dans le photoréacteur en utilisant le trifluoro(4-fluorobenzyl)borate de potassium (28,1 mg, 0,13 mmol) comme réactif.



RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) : δ (ppm) 9.92 (s, 1H), 7.86 (ddd, J = 8.1, 5.0, 2.4 Hz, 2H), 7.21 – 7.11 (m, 2H). **RMN ¹³C** (75 MHz, CDCl₃) : δ (ppm) 190.55, 168.25, 164.85, 133.03 (d, J = 2.7 Hz), 132.26 (d, J = 9.7 Hz), 116.37 (d, J = 22.3 Hz).

- *4-chlorobenzaldéhyde 4f*

Selon la procédure générale, le benzaldéhyde est obtenu avec un rendement de 77% après 7 min de réaction dans le photoréacteur en utilisant le trifluoro(4-chlorobenzyl)borate de potassium (30,2 mg, 0,13 mmol) comme réactif.



RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) : δ (ppm) 9.99 (s, 1 H), 7.85 – 7.80 (m, 2H), 7.54 – 7.50 (m, 2H). **RMN ¹³C** (75 MHz, CDCl₃) : δ (ppm) 191.01, 141.12, 134.86, 131.06, 129.61.

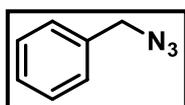
3. Réactions autour des *o*-benzynes

i. Synthèse des pièges d'*o*-benzyne

a. Synthèse des azotures

- (azidométhyl)benzène **7a**

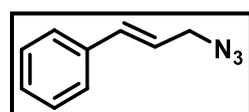
A une solution agitée de bromure de benzyle (1,2 mL, 10 mmol) dans 500 mL d'un mélange 1:4 eau/acétone (v/v) est ajouté du NaN₃ (960 mg, 15 mmol). Le milieu réactionnel est agité à température ambiante pendant 18 h puis est concentré *in vacuo*. Le résidu est extrait à l'éther diéthylique (3 x 100 mL), les phases organiques sont assemblées, lavées à l'eau salée (100 mL) puis séchées sur K₂CO₃ et concentrées *in vacuo* pour obtenir l'(azidométhyl)benzène sous la forme d'une huile jaune avec un rendement de 75%.



RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) : δ (ppm) 7.36 (ddd, *J* = 8.6, 7.8, 4.7 Hz, 5H), 4.35 (s, 2H). **RMN ¹³C** (75 MHz, CDCl₃) : δ (ppm) 135.55, 129.0, 128.44, 128.35, 55.38.

- (*E*)-(3-Azidoprop-1-en-1-yl)benzène **7b**

À une solution agitée de NaN₃ (3,25 g, 50 mmol) d'un mélange 1:4 eau/acétone (100 mL) est additionné du bromure de cinnamyle (1,97 g, 10 mmol). Après avoir agité le milieu réactionnel à température ambiante pendant 18 h, ce dernier est dilué puis extrait à l'acétate d'éthyle (3 x 50 mL). Les phases organiques sont combinées et lavées à l'eau salée (3 x 50 mL), séchées sur K₂CO₃ et concentrée *in vacuo* pour obtenir le (*E*)-(3-Azidoprop-1-en-1-yl)benzène sous la forme d'une huile brune avec un rendement de 90%.



RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) : δ (ppm) 7.40 (ddd, *J* = 19.8, 10.8, 3.7 Hz, 5H), 6.69 (d, *J* = 15.8 Hz, 1H), 6.27 (dt, *J* = 15.8, 6.6 Hz, 1H), 3.98 (d, *J* = 6.6 Hz, 2H). **RMN ¹³C** (75 MHz, CDCl₃) : δ (ppm) 136.16, 134.7, 128.80, 128.32, 126.78, 122.75, 53.26.

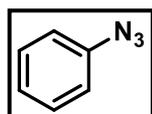
Procédure générale pour la synthèse des azotures de phényle

À une solution agitée de phénylamine dans de l'eau et dans du HCl concentré à 0 °C est additionné goutte à goutte une solution aqueuse de NaNO₂ (1,3 éq.). Après avoir agité la solution pendant 15 minutes, une solution aqueuse de NaN₃ (1,2 éq) est additionnée goutte à goutte. Après avoir agité le milieu réactionnel à température ambiante pendant 1 h, la solution est extraite à l'aide d'éther diéthylique (3 x 10 mL). Les phases organiques sont combinées et

lavées à l'eau salée puis séchée sur K_2CO_3 pour ensuite être concentré *in vacuo* pour obtenir l'azoture pur sans étape de purification supplémentaire.

- Azoture de phényle **7c**

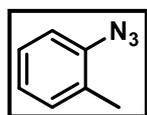
Selon la procédure générale, l'azoture de phényle a été obtenu sous la forme d'une huile orangée avec un rendement de 72% à partir de l'aniline (1,465 mL, 16,1 mmol) dans de l'eau (10 mL) et du HCl (5 mL) après avoir additionné les solutions aqueuses de $NaNO_2$ (1,455 g, 20,95 mmol, 5 mL d'eau) puis de NaN_3 (1,255 g, 19,25 mmol, 5 mL d'eau).



RMN 1H (300 MHz, $CDCl_3$) : δ (ppm) 7.37 (t, $J = 7.9$ Hz, 2H), 7.18 (d, $J = 7.4$ Hz, 1H), 7.06 – 6.97 (m, 2H). **RMN ^{13}C** (75 MHz, $CDCl_3$) : δ (ppm) 140.2, 129.9, 125.0, 119.2.

- 1-azido-2-méthylbenzène **7d**

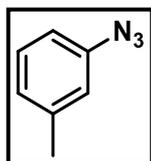
Selon la procédure générale, le 1-azido-2-méthylbenzène a été obtenu sous la forme d'une huile brune avec un rendement de 80% à partir de l'*o*-toluidine (1 g, 9,3 mmol) dans de l'eau (5,8 mL) et du HCl (2,9 mL) après avoir additionné les solutions aqueuses de $NaNO_2$ (835 mg, 12,1 mmol, 2,9 mL d'eau) puis de NaN_3 (720 mg, 11,1 mmol, 2,9 mL d'eau).



RMN 1H (300 MHz, $CDCl_3$) : δ (ppm) 7.12-6.90 (m, 4H), 2.12 (s, 3H). **RMN ^{13}C** (75 MHz, $CDCl_3$) : δ (ppm) 138.77, 131.31, 129.84, 127.11, 125.12, 118.45, 17.66.

- 1-azido-3-méthylbenzène **7e**

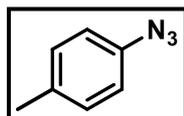
Selon la procédure générale, le 1-azido-3-méthylbenzène a été obtenu sous la forme d'une huile brune avec un rendement de 86% à partir de la *m*-toluidine (1 g, 9,3 mmol) dans de l'eau (5,8 mL) et du HCl (2,9 mL) après avoir additionné les solutions aqueuses de $NaNO_2$ (835 mg, 12,1 mmol, 2,9 mL d'eau) puis de NaN_3 (720 mg, 11,1 mmol, 2,9 mL d'eau).



RMN 1H (300 MHz, $CDCl_3$) : δ (ppm) 7.13 (s, 1 H), 6.87 (s, 1H), 6.75 (d, $J = 1.9$ Hz, 2H), 2.25 (s, 3H). **RMN ^{13}C** (75 MHz, $CDCl_3$) : δ (ppm) 140.40, 130.01, 126.28, 120.12, 116.65, 21.85.

- 1-azido-4-méthylbenzène **7f**

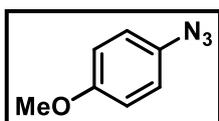
Selon la procédure générale, le 1-azido-4-méthylbenzène a été obtenu sous la forme d'une huile brune avec un rendement de 80% à partir de la *p*-toluidine (1 g, 9,3 mmol) dans de l'eau (5,8 mL) et du HCl (2,9 mL) après avoir additionné les solutions aqueuses de $NaNO_2$ (835 mg, 12,1 mmol, 2,9 mL d'eau) puis de NaN_3 (720 mg, 11,1 mmol, 2,9 mL d'eau).



RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) : δ (ppm) 7.06 – 7.00 (m, 2H), 6.68 – 6.63 (m, 2H), 2.31 (s, 3H). **RMN ¹³C** (75 MHz, CDCl₃) : δ (ppm) 137.20, 134.72, 130.35, 118.59, 20.76.

- *1-azido-4-méthoxybenzène 7g*

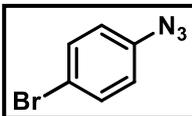
Selon la procédure générale, le 1-azido-4-méthoxybenzène a été obtenu sous la forme d'une huile brune avec un rendement de 62% à partir de la 4-méthoxyaniline (1 g, 8,12 mmol) dans de l'eau (5 mL) et du HCl (2,5 mL) après avoir additionné les solutions aqueuses de NaNO₂ (729 mg, 10,6 mmol, 2,5 mL d'eau) puis de NaN₃ (630 mg, 9,7 mmol, 2,5 mL d'eau).



RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) : δ 6.99 – 6.92 (m, 2H), 6.92 – 6.86 (m, 2H), 3.79 (s, 3H). **RMN ¹³C** (75 MHz, CDCl₃) : δ 132.83, 120.57, 115.58, 56.06.

- *1-azido-4-bromobenzène 7h*

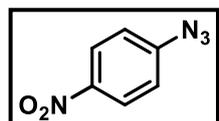
Selon la procédure générale, le 1-azido-4-bromobenzène a été obtenu sous la forme d'une huile brune avec un rendement de 83% à partir de la 4-bromoaniline (1 g, 5,85 mmol) dans de l'eau (3,6 mL) et du HCl (1,8 mL) après avoir additionné les solutions aqueuses de NaNO₂ (520 mg, 7,6 mmol, 1,8 mL d'eau) puis de NaN₃ (460 mg, 7 mmol, 1,8 mL d'eau).



RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) : δ (ppm) 7.45 (d, J = 9.7 Hz, 2H), 6.90 (d, J = 6.7 Hz, 2H). **RMN ¹³C** (75 MHz, CDCl₃) : δ (ppm) 139.57, 133.36, 121.26, 117.92.

- *1-azido-4-nitrobenzène 7i*

Selon la procédure générale, le 1-azido-4-nitrobenzène a été obtenu sous la forme d'une huile brune avec un rendement de 96% à partir de la 4-nitroaniline (1 g, 7,25 mmol) dans de l'eau (4,5 mL) et du HCl (2,2 mL) après avoir additionné les solutions aqueuses de NaNO₂ (660 mg, 9,4 mmol, 2,2 mL d'eau) puis de NaN₃ (860 mg, 8,7 mmol, 2,2 mL d'eau).

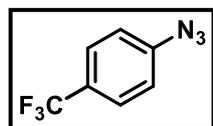


RMN ¹H (300 MHz, DMSO) : δ (ppm) 8.29 (s, 2H), 7.37 (d, J = 7.0 Hz, 2H). **RMN ¹³C** (75 MHz, DMSO) : δ (ppm) 151.92, 149.32, 130.72, 125.30.

- *1-azido-4-fluorobenzène 7j*

Selon la procédure générale, le 1-azido-4-fluorobenzène a été obtenu sous la forme d'une huile incolore avec un rendement de 75% à partir de la 4-fluoroaniline (620 mg, 3,21 mmol) dans de

l'eau (2 mL) et du HCl (1 mL) après avoir additionné les solutions aqueuses de NaNO₂ (289 mg, 4,2 mmol, 1 mL d'eau) puis de NaN₃ (251 mg, 3,9 mmol, 1 mL d'eau).



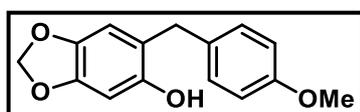
RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) : δ (ppm) 7.61 (dd, *J* = 8.9, 0.6 Hz, 2H), 7.12 (dd, *J* = 8.9, 0.7 Hz, 2H). **RMN ¹⁹F** (282 MHz, CDCl₃) : δ (ppm) -62.21. **RMN ¹³C** (75 MHz, CDCl₃) : δ (ppm) 143.89, 127.17 (dd, *J* = 7.4, 3.7 Hz), 125.86, 122.26, 119.36.

b. Synthèse de l'*o*-quinone méthide

La synthèse de l'*o*-quinone méthide s'effectue en deux étapes :

- Synthèse du 6-(4-méthoxybenzyl)benzo[d][1,3]dioxol-5-ol

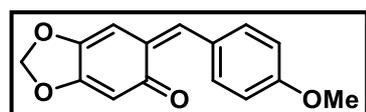
À une solution aqueuse d'acide ascorbique (1 g, 5,6 mmol) dans de l'acide citrique (100 mL, 2%) est ajouté du sésamol (2,68 g, 20 mmol) et de l'alcool 4-méthoxybenzyle (2,76 g, 20 mmol). Le milieu réactionnel est agité et chauffé à reflux pendant 16 h avant d'être refroidi à température ambiante. Avec le refroidissement de la solution, des cristaux précipitent. Ces derniers sont filtrés et recristallisés dans le toluène pour former le produit désiré pur sous la forme d'une poudre brune (3,75 g, 73%).



RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) : δ (ppm) 7.13 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 6.84 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 6.59 (s, 1H), 6.41 (s, 1H), 5.88 (s, 2H), 4.50 (s, 1H), 3.83 (s, 2H), 3.78 (s, 3H). **RMN ¹³C** (75 MHz, CDCl₃) : δ (ppm) 158.41, 148.37, 146.76, 141.63, 131.87, 129.63, 119.20, 114.33, 110.11, 101.15, 98.82, 55.44, 35.59.

- Synthèse de la (Z)-6-(4-méthoxybenzylidène)benzo[d][1,3]dioxol-5(6H)-one **7o**

À une solution de 6-(4-méthoxybenzyl)benzo[d][1,3]dioxol-5-ol (3 mmol) dans de l'éthyl diéthylique (50 mL) est ajouté de l'oxyde d'argent (6 mmol) par portions à température ambiante. Le milieu réactionnel est ensuite chauffé 35 °C pendant 3 h. Le mélange est refroidi à température ambiante puis est filtré sur filtre plusieurs fois. Le filtrat est récupéré et est concentré jusque 20 mL. Le résidu est refroidi à 0 °C et le précipité orange correspondant à la molécule désirée est récupéré par filtration (25 %).



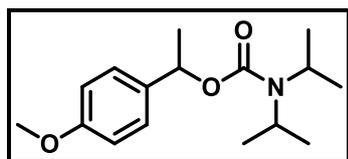
RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) : δ (ppm) 7.89 (s, 1H), 7.49 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 6.96 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 6.71 (s, 1H), 5.97 (s, 1H), 5.89 (s, 2H), 3.86 (s, 3H). **RMN ¹³C** (75 MHz, CDCl₃) : δ (ppm) 185.67, 161.51, 161.03, 146.20, 142.32, 132.60, 129.25, 128.38, 114.57, 101.92, 99.43, 55.56.

c. *Synthèse du boronate complexe*

Cette synthèse s'effectue en trois étapes

- *Synthèse du carbamate de 1-(4-méthoxyphényl)éthyl-diisopropyle*

À une solution de 1-(4-méthoxyphényl)éthanol (4,38 mL, 31,1 mmol) et de chlorure de diisopropylcarbamoyl (5,35 g, 32,7 mmol) dans le dichlorométhane (50 mL) à 0 °C est additionné goutte à goutte de la triéthylamine (4,54 mL, 32,7 mmol) puis la solution est chauffée à reflux pendant 48 h. Après avoir refroidi la solution à température ambiante, le solvant est retiré *in vacuo* et le résidu est dissout dans un mélange d'eau (50 mL) et d'éther diéthylique (50 mL) pour extraire le milieu. Les phases sont séparées et la phase aqueuse est extraite de nouveau à l'aide d'éther diéthylique (3 x 50 mL). Les phases organiques sont combinées, séchées sur MgSO₄ et concentrée *in vacuo*. Le résidu est purifié par chromatographie sur gel de silice (pentane/EtOAc 9:1) pour obtenir le produit pur désiré sous la forme d'une huile jaune (86%).



RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) : δ (ppm) 7.31 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 6.88 (d, J = 6.7 Hz, 2H), 5.82 (q, J = 6.6 Hz, 1H), 4.06 - 3.70 (m, 5H), 1.53 (s, 3H), 1.23 - 1.14 (m, 12H). **RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃)** : δ (ppm) 159.26, 155.12, 135.25, 127.70, 113.99, 72.66, 60.67, 55.41, 22.97,

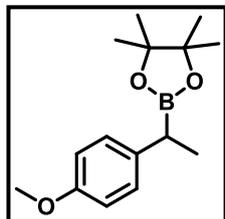
14.50.

- *Synthèse de l'ester boronique*

À une solution de carbamate de 1-(4-méthoxyphényl)éthyl-diisopropyle (1 g, 3,5 mmol) dans de l'éther diéthylique anhydre (13 mL) placée à -78 °C est ajoutée de la TMEDA (895 µL, 6 mmol) suivie d'une addition goutte à goutte d'une solution de s-BuLi (solution de 1,3 M dans un mélange cyclohexane/hexane, 3,6 mL, 4,7 mmol). Après avoir agité le milieu réactionnel à cette température pendant 1 h, une solution de pinacolborane (780 mg, 880 µL, 4,7 mmol) dans de l'éther diéthylique (6,5 mL) est ajoutée goutte à goutte à la solution. Après 2 h supplémentaires d'agitation à -78 °C, le milieu réactionnel est remonté à température ambiante et est agité pendant 1 h.

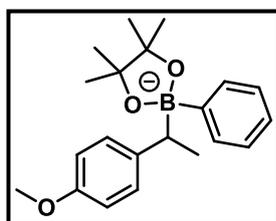
En fin de réaction, de l'eau (25 mL) est additionnée au milieu, la solution est transférée dans une ampoule à décanter et les phases sont séparées. La phase aqueuse est extraite à l'éther diéthylique (3 x 20 mL) puis les phases organiques sont combinées, lavées à l'eau salée (50

mL), séchées sur MgSO₄ puis concentrées *in vacuo*. Le résidu est purifié par chromatographie sur gel de silice (éther de pétrole/Acétate d'éthyle 9 :1) pour obtenir l'ester boronique désiré pur sous la forme d'une huile incolore.



RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) : δ (ppm) 7.17 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.85 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 3.81 (s, 3H), 2.39 (m, 1H), 1.33 (m, 3H), 1.24 (d, J = 3.6 Hz, 12H). **RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃)** : δ (ppm) 157.87, 137.65, 129.23, 114.39, 83.83, 55.81, 26.74, 25.23, 17.97. **RMN ¹¹B (96 MHz, CDCl₃)** : δ (ppm) 33,4.

- *Synthèse du boronate complex 7p*



À une solution d'ester boronique (240 mg, 0,9 mmol) dans du THF sec (16 mL) sous azote et placée à -78 °C est additionné goutte à goutte une solution de PhLi (1,9 M dans le dibutyléther, 480 µL, 0,9 mmol). La solution est agitée pendant 30 minutes à cette température puis est remontée à température ambiante et est agitée de nouveau pendant 30 minutes. La solution de boronate complex s'utilise directement du fait de l'instabilité de l'intermédiaire, sa formation peut être suivie en effectuant un suivi par spectroscopie RMN ¹¹B.

RMN ¹¹B (96 MHz, CDCl₃) : δ (ppm) 14,6.

ii. Synthèse des précurseurs d'*o*-benzyne

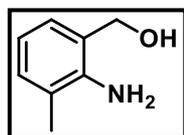
a. Synthèse des alcools de départ

Procédure générale pour la synthèse des alcools benzyliques

L'acide benzoïque (17,86 mmol) est dissout dans du THF sec (25 mL) sous pression d'azote à 0 °C. En parallèle, une suspension de LAH (1,7 g, 44,65 mmol) dans du THF sec (36 mL) est également préparée sous pression d'azote. La suspension de LAH est ensuite additionnée goutte à goutte à la solution d'acide benzoïque et la solution est agitée pendant 2 h à température ambiante. En fin de réaction, de l'eau (1,5 mL) ainsi qu'une solution aqueuse de NaOH (5%, 4,4 mL) sont doucement ajoutée au milieu réactionnel. La solution est filtrée et le solide résiduel est lavé à l'acétate d'éthyle. Le filtrat est récupéré et extrait. Les phases sont séparées et la phase aqueuse est extraite à l'acétate d'éthyle (3 x 20 mL) ; Les phases organiques sont ensuite combinées et lavées à l'eau salée (50 mL), séchées sur MgSO₄ puis concentrées *in vacuo* pour obtenir l'alcool benzylique désiré sans étape de purification supplémentaire.

- (2-amino-3-méthylphényl)méthanol **5b**

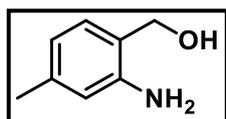
Selon la procédure générale en utilisant l'acide 2-amino-3-méthylbenzoïque (2,7 g) comme réactif de départ, le (2-amino-3-méthylphényl)méthanol (1,72 g, 70 %) est obtenu sous la forme d'une poudre jaune.



RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) : δ (ppm) 7.05 (dd, *J* = 7.5, 0.7 Hz, 1H), 6.96 (ddd, *J* = 7.5, 1.0, 0.5 Hz, 1H), 6.65 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H), 4.69 (s, 2H), 4.19 (brs, 2H), 2.19 (s, 3H).
RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) : δ (ppm) 144.45, 130.79, 127.30, 124.19, 122.78, 117.70, 64.85, 17.44.

- (2-amino-4-méthylphényl)méthanol **5c**

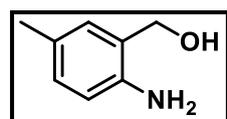
Selon la procédure générale en utilisant l'acide 2-amino-4-méthylbenzoïque (2,7 g) comme réactif de départ, le (2-amino-4-méthylphényl)méthanol (1,94 g, 80 %) est obtenu sous la forme d'une poudre beige.



RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 6.99 – 6.90 (m, 1H), 6.57 – 6.49 (m, 2H), 4.63 (s, 2H), 2.26 (s, 3H). **RMN ¹³C** (75 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 146.09, 139.55, 129.37, 122.26, 119.07, 116.85, 64.29, 21.36.

- (2-amino-5-méthylphényl)méthanol **5d**

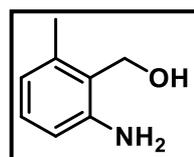
Selon la procédure générale en utilisant l'acide 2-amino-5-méthylbenzoïque (2,7 g) comme réactif de départ, le (2-amino-5-méthylphényl)méthanol (1,99 g, 82 %) est obtenu sous la forme d'une poudre jaune.



RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) : δ (ppm) 6.95 (dd, *J* = 8.0, 1.6 Hz, 1H), 6.89 (s, 1H), 6.62 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 4.63 (s, 2H), 2.24 (s, 3H). **RMN ¹³C** (75 MHz, CDCl₃) : δ (ppm) 143.52, 129.93, 129.90, 127.62, 125.15, 116.37, 64.48, 20.46.

- (2-amino-6-méthylphényl)méthanol **5e**

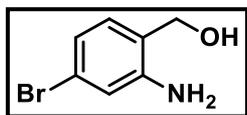
Selon la procédure générale en utilisant l'acide 2-amino-6-méthylbenzoïque (2,7 g) comme réactif de départ, le (2-amino-6-méthylphényl)méthanol (2,08 g, 86 %) est obtenu sous la forme d'une poudre beige.



RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) : δ (ppm) 7.01 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H), 6.58 (t, *J* = 8.4 Hz, 2H), 4.72 (s, 2H), 2.32 (s, 3H). **RMN ¹³C** (75 MHz, CDCl₃) : δ (ppm) 146.60, 136.89, 128.91, 123.41, 120.84, 114.49, 59.04, 19.65.

- (2-amino-4-bromophényl)méthanol **5f**

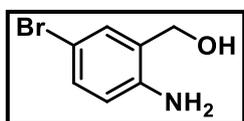
Selon la procédure générale en utilisant l'acide 2-amino-4-bromobenzoïque (3,59 g) comme réactif de départ, le (2-amino-4-bromophényl)méthanol (2,41 g, 67 %) est obtenu sous la forme d'une poudre beige.



RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 6.92 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 6.85 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 6.82 (dd, *J* = 7.8, 1.9 Hz, 1H), 4.62 (s, 2H). **RMN ¹³C** (75 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 147.67, 130.57, 123.59, 123.02, 120.93, 118.62, 64.08.

- (2-amino-5-bromophényl)méthanol **5g**

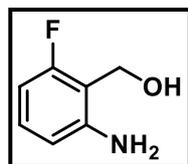
Selon la procédure générale en utilisant l'acide 2-amino-5-bromobenzoïque (3,59 g) comme réactif de départ, le (2-amino-5-bromophényl)méthanol (2,69 g, 75 %) est obtenu sous la forme d'une poudre jaune.



RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 7.21 (dd, *J* = 8.3, 2.3 Hz, 1H), 7.18 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 6.57 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 4.61 (s, 2H). **RMN ¹³C** (75 MHz, CDCl₃): δ(ppm) 145.21, 132.00, 131.71, 126.70, 117.66, 109.69, 63.90.

- (2-amino-6-fluorophényl)méthanol **5h**

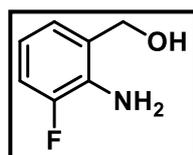
Selon la procédure générale en utilisant l'acide 2-amino-6-fluorobenzoïque (2,77 g) comme réactif de départ, le (2-amino-6-fluorophényl)méthanol (2,16 g, 86 %) est obtenu sous la forme d'une poudre marron.



RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 7.04 (td, *J* = 8.1, 6.4 Hz, 1H), 6.50 – 6.39 (m, 2H), 4.78 (s, 2H), 4.32 (brs, 2H). **RMN ¹³C** (75 MHz, CDCl₃): δ(ppm) 162.81, 159.58, 148.44 (d, *J* = 6.3 Hz), 129.94 (d, *J* = 10.9 Hz), 111.57 (d, *J* = 2.6 Hz), 104.81 (d, *J* = 23.4 Hz), 55.46 (d, *J* = 7.0 Hz). **RMN ¹⁹F** (282 MHz, CDCl₃): δ(ppm) -120.38.

- (2-amino-3-fluorophényl)méthanol **5i**

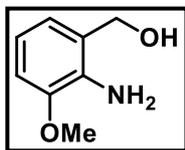
Selon la procédure générale en utilisant l'acide 2-amino-3-fluorobenzoïque (2,77 g) comme réactif de départ, le (2-amino-3-fluorophényl)méthanol (2,01 g, 80 %) est obtenu sous la forme d'une poudre jaune clair.



RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 6.96 (ddd, *J* = 10.8, 8.1, 1.4 Hz, 1H), 6.85 (dd, *J* = 7.6, 0.5 Hz, 1H), 6.69 – 6.57 (m, 1H), 4.68 (s, 2H), 4.23 (s, 2H). **RMN ¹³C** (75 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 152.07 (d, *J* = 238.4 Hz), 134.36 (d, *J* = 13.0 Hz), 127.17 (d, *J* = 3.2 Hz), 124.27 (d, *J* = 2.8 Hz), 117.54 (d, *J* = 7.4 Hz), 115.13 (d, *J* = 19.1 Hz), 63.92 (d, *J* = 3.0 Hz). **RMN ¹⁹F** (282 MHz, CDCl₃): δ(ppm) -136.24.

- (2-amino-3-méthoxyphényl)méthanol **5j**

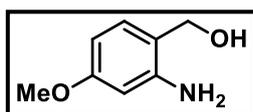
Selon la procédure générale en utilisant l'acide 2-amino-3-méthoxybenzoïque (2,98 g) comme réactif de départ, le (2-amino-3-méthoxyphényl)méthanol (2,2 g, 82 %) est obtenu sous la forme d'une poudre brune.



RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) : δ(ppm) 6.78 (dd, *J* = 7.1, 2.4 Hz, 1H), 6.72 – 6.64 (m, 2H), 4.62 (s, 2H), 3.85 (s, 3H). **RMN ¹³C** (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 147.57, 135.67, 125.21, 121.30, 117.47, 110.38, 63.94, 55.77.

- (2-amino-4-méthoxyphényl)méthanol **5k**

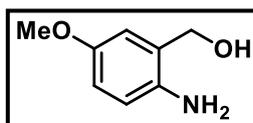
Selon la procédure générale en utilisant l'acide 2-amino-4-méthoxybenzoïque (2,98 g) comme réactif de départ, le (2-amino-4-méthoxyphényl)méthanol (2,36 g, 88 %) est obtenu sous la forme d'une poudre brune.



RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) : δ(ppm) 7.01 – 6.92 (m, 1H), 6.30 – 6.23 (m, 2H), 4.60 (s, 2H), 3.76 (s, 3H). **RMN ¹³C** (75 MHz, CDCl₃) : δ (ppm) 160.99, 147.54, 130.52, 118.02, 103.30, 101.85, 64.01, 55.31.

- (2-amino-5-méthoxyphényl)méthanol **5l**

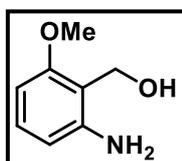
Selon la procédure générale en utilisant l'acide 2-amino-5-méthoxybenzoïque (2,98 g) comme réactif de départ, le (2-amino-5-méthoxyphényl)méthanol (2,28 g, 85 %) est obtenu sous la forme d'une poudre brune.



RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) : δ(ppm) 6.72 (dd, *J* = 8.4, 2.9 Hz, 1H), 6.68 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 6.64 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 4.61 (s, 2H), 3.74 (s, 3H). **RMN ¹³C** (75 MHz, CDCl₃) : δ(ppm) 152.63, 139.34, 126.67, 117.50, 115.05, 114.61, 64.25, 55.93.

- (2-amino-6-méthoxyphényl)méthanol **5m**

Selon la procédure générale en utilisant l'acide 2-amino-6-méthoxybenzoïque (2,98 g) comme réactif de départ, le (2-amino-6-méthoxyphényl)méthanol (2,2 g, 82 %) est obtenu sous la forme d'une poudre brune.



RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) : δ(ppm) 7.05 (t, *J* = 8.1 Hz, 1H), 6.32 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 4.76 (s, 2H), 3.78 (s, 3H). **RMN ¹³C** (75 MHz, CDCl₃) : δ (ppm) 158.12, 147.46, 129.52, 113.33, 109.48, 101.01, 55.92, 55.66.

b. Synthèse des précurseurs d'*o*-benzyne

Procédure générale pour la synthèse des précurseurs d'*o*-benzyne

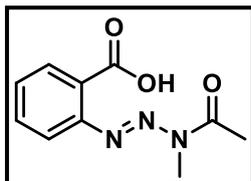
A une suspension d'alcool aminobenzyle (15 mmol) dans de l'eau (12 mL) à 0 °C est ajouté du HCl concentré (90 mmol, 7,5 mL). Une solution aqueuse de NaNO₂ (15,6 mmol, 1,08 g dans 3 mL d'eau) est ajoutée goutte à goutte. Après 10 minutes à 0 °C, la solution de diazonium formé est additionnée goutte à goutte à une solution de MeNH₂ (33% dans l'éthanol, 288 mmol, 36 mL) à -25 °C. Immédiatement après addition, le milieu réactionnel est extrait au chloroforme (2 x 60 mL). Les phases organiques combinées sont lavées à l'aide d'une solution saturée de NaHCO₃ (4 x 60 mL), à l'eau salée (60 mL), puis sont séchées sur sulfate de sodium et concentrée *in vacuo*.

Le résidu est dissout dans 100 mL de dichlorométhane et la solution est agitée à 0 °C. De la DIEA (60 mmol, 10,5 mL) est ajoutée suivie d'une addition goutte à goutte de chlorure d'acétyle (15 mmol, 1,07 mL). La solution est agitée pendant 2 h à température ambiante puis est lavée plusieurs fois à l'acide chlorhydrique (1 M) jusqu'à ce que le pH de la phase aqueuse atteigne 5. La phase organique est lavée à l'eau salée, séchée sur sulfate de sodium et est concentrée *in vacuo*.

Le résidu est dissout dans 250 mL d'acétone et du permanganate de potassium (21,1 mmol, 3,34 g) est ajouté à la solution qui est agitée à température ambiante pendant 16 h. Une solution saturée de Na₂SO₃ est ajoutée à la solution jusqu'à ce que la coloration violette ne soit plus persistante. Le milieu réactionnel est filtré et le filtrat est récupéré. Ce dernier est dilué avec 200 mL d'acétate d'éthyle et la phase aqueuse est acidifié doucement jusqu'à ce que cette dernière atteigne un pH de 5. La phase organique est séparée, lavée à l'eau salée, séchée sur sulfate de sodium et est concentrée *in vacuo*. Le résidu est soit trituré dans l'éther diéthylique soit purifié sur colonne selon la solubilité des substrats afin d'obtenir le précurseur d'*o*-benzyne désiré.

- Acide (*E*)-2-(3-acétyl-3-méthyltriaz-1-en-1-yl)benzoïque **6a**

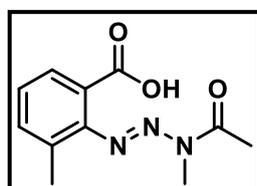
En suivant la procédure générale en utilisant l'alcool 2-aminobenzyle (1,85 g), l'acide (*E*)-2-(3-acétyl-3-méthyltriaz-1-en-1-yl)benzoïque est obtenu pur (1,16 g, 35%) sous la forme d'une poudre marron après trituration dans l'éther diéthylique.



RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) : δ (ppm) 8.37 (dd, *J* = 7.8, 1.2 Hz, 1H), 7.78 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.65 (td, *J* = 7.8, 1.4 Hz, 1H), 7.55 (t, *J* = 7.1 Hz, 1H), 3.53 (s, 3H), 2.65 (s, 3H). **RMN ¹³C** (75 MHz, CDCl₃) : δ (ppm) 172.55, 165.99, 146.40, 134.04, 133.40, 130.25, 125.22, 116.65, 28.69, 22.19. **HRMS** (ESI) : *m/z* [M+Na]⁺ calculée pour C₁₀H₁₁N₃NaO₃, 244.0693, masse trouvée : 244.0694.

- Acide (*E*)-2-(3-acétyl-3-méthyltriaz-1-en-1-yl)-3-méthylbenzoïque **6b**

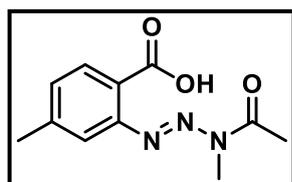
En suivant la procédure générale à partir du (2-amino-3-méthylphényl)méthanol (2,05 g), l'acide (*E*)-2-(3-acétyl-3-méthyltriaz-1-en-1-yl)-3-méthylbenzoïque est obtenu pur (776 mg, 22%) sous la forme d'une poudre jaune après purification par chromatographie sur gel de silice (cyclohexane/EtOAc = 100:0 à 70:30).



RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) : δ (ppm) 7.79 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.45 (d, *J* = 7.3 Hz, 1H), 7.31 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 3.47 (s, 3H), 2.44 (s, 3H), 2.39 (s, 3H). **RMN ¹³C** (75 MHz, CDCl₃) : δ (ppm) 173.43, 171.95, 147.43, 135.28, 132.73, 129.22, 127.59, 123.72, 27.95, 21.81, 18.79. **HRMS** (ESI) : *m/z* [M+Na]⁺ calculée pour C₁₁H₁₃N₃NaO₃, 258.0849, masse trouvée : 258.0852.

- Acide (*E*)-2-(3-acétyl-3-méthyltriaz-1-en-1-yl)-4-méthylbenzoïque **6c**

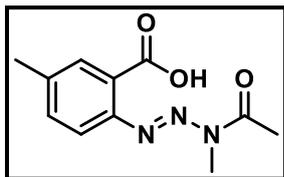
En suivant la procédure générale à partir du (2-amino-4-méthylphényl)méthanol (2,05 g), l'acide (*E*)-2-(3-acétyl-3-méthyltriaz-1-en-1-yl)-4-méthylbenzoïque est obtenu pur (1,09 g, 31%) sous la forme d'une poudre rose après trituration dans l'éther diéthylique.



RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) : δ (ppm) 8.26 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.36 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 3.52 (s, 3H), 2.67 (s, 3H), 2.48 (s, 3H). **RMN ¹³C** (75 MHz, CDCl₃) : δ (ppm) 172.58, 166.07, 146.21, 145.13, 133.39, 131.29, 122.71, 116.75, 28.67, 22.26, 21.95. **HRMS** (ESI) : *m/z* [M+Na]⁺ calculée pour C₁₁H₁₃N₃NaO₃, 258.0849, masse trouvée : 258.0851.

- Acide (*E*)-2-(3-acétyl-3-méthyltriaz-1-en-1-yl)-5-méthylbenzoïque **6d**

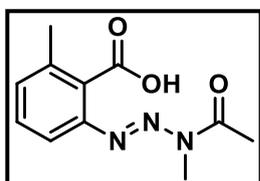
En suivant la procédure générale à partir du (2-amino-5-méthylphényl)méthanol (2,05 g), l'acide (*E*)-2-(3-acétyl-3-méthyltriaz-1-en-1-yl)-5-méthylbenzoïque est obtenu pur (1,06 g, 30%) sous la forme d'une poudre jaune après trituration dans l'éther diéthylique.



RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) : δ (ppm) 8.18 (d, *J* = 1.3 Hz, 1H), 7.68 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.43 (dd, *J* = 8.3, 1.5 Hz, 1H), 3.51 (s, 3H), 2.64 (s, 3H), 2.46 (s, 3H). **RMN ¹³C** (75 MHz, CDCl₃) : δ (ppm) 172.57, 166.27, 144.26, 140.99, 134.85, 133.56, 124.92, 116.49, 28.59, 22.19, 21.38. **HRMS** (ESI): *m/z* [M+Na]⁺ calculée pour C₁₁H₁₃N₃NaO₃, 258.0849, masse trouvée : 258.0851.

- Acide (*E*)-2-(3-acétyl-3-méthyltriaz-1-en-1-yl)-6-méthylbenzoïque **6e**

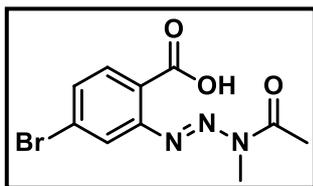
En suivant la procédure générale à partir du (2-amino-6-méthylphényl)méthanol (2,05 g), l'acide (*E*)-2-(3-acétyl-3-méthyltriaz-1-en-1-yl)-6-méthylbenzoïque est obtenu pur (529 mg, 15%) sous la forme d'une poudre rose après trituration dans l'éther diéthylique et recristallisation dans l'acétate d'éthyle.



RMN ¹H (300 MHz, DMSO): δ (ppm) 7.50 – 7.37 (m, 2H), 7.31 (dd, *J* = 6.3, 2.0 Hz, 1H), 3.28 (s, 3H), 2.47 (s, 3H), 2.34 (s, 3H). **RMN ¹³C** (75 MHz, DMSO) : δ (ppm) 172.67, 169.11, 144.63, 134.85, 131.93, 130.30, 129.42, 116.55, 27.29, 21.76, 18.69. **HRMS** (ESI) : *m/z* [M+Na]⁺ calculée pour C₁₁H₁₃N₃NaO₃, 258.0849, masse trouvée : 258.0853.

- Acide (*E*)-2-(3-acétyl-3-méthyltriaz-1-en-1-yl)-4-bromobenzoïque **6f**

En suivant la procédure générale à partir du (2-amino-4-bromophényl)méthanol (3,01 g), l'acide (*E*)-2-(3-acétyl-3-méthyltriaz-1-en-1-yl)-4-bromobenzoïque est obtenu pur (1,21 g, 27%) sous la forme d'une poudre jaune claire après trituration dans l'éther diéthylique.

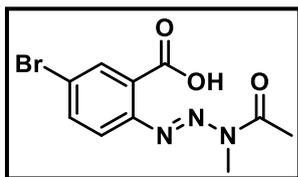


RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) : δ (ppm) 8.23 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.88 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H), 7.67 (dd, *J* = 8.5, 1.9 Hz, 1H), 3.53 (s, 3H), 2.67 (s, 3H). **RMN ¹³C** (75 MHz, CDCl₃) : δ (ppm) 172.37, 165.19, 147.02, 134.71, 133.16, 128.85, 124.03, 119.94, 28.93, 22.25. **HRMS** (ESI) : *m/z* [M+Na]⁺ calculée pour C₁₀H₁₀BrN₃NaO₃, 321.9798, masse trouvée :

321.9793.

- Acide (*E*)-2-(3-acétyl-3-méthyltriaz-1-en-1-yl)-5-bromobenzoïque **6g**

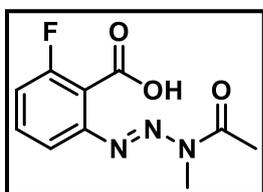
En suivant la procédure générale à partir du (2-amino-5-bromophényl)méthanol (3,01 g), l'acide (*E*)-2-(3-acétyl-3-méthyltriaz-1-en-1-yl)-5-bromobenzoïque est obtenu pur (762 mg, 17%) sous la forme d'une poudre jaune claire après trituration dans l'éther diéthylique.



RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) : δ(ppm) 8.48 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 7.79 – 7.57 (m, 2H), 3.52 (s, 3H), 2.64 (s, 3H). **RMN ¹³C** (75 MHz, CDCl₃) : δ (ppm) 172.37, 164.73, 145.32, 137.03, 136.02, 126.53, 124.31, 118.32, 28.83, 22.16. **HRMS** (ESI) : *m/z* [M+H]⁺ calculée pour C₁₀H₁₁BrN₃O₃, 299.9978, masse trouvée : 299.9982

- Acide (*E*)-2-(3-acétyl-3-méthyltriaz-1-en-1-yl)-6-fluorobenzoïque **6h**

En suivant la procédure générale à partir du (2-amino-6-fluorophényl)méthanol (2,11 g), l'acide (*E*)-2-(3-acétyl-3-méthyltriaz-1-en-1-yl)-6-fluorobenzoïque est obtenu pur (1,22 g, 34%) sous la forme d'une poudre jaune claire après trituration dans l'éther diéthylique.

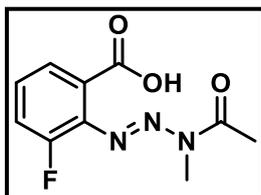


RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) : δ (ppm) 7.52 (td, *J* = 8.2, 5.6 Hz, 1H), 7.42 (dd, *J* = 7.9, 0.9 Hz, 1H), 7.18 (ddd, *J* = 9.3, 8.2, 1.1 Hz, 1H), 3.44 (s, 3H), 2.56 (s, 3H). **RMN ¹³C** (75 MHz, DMSO) δ (ppm) : 172.72, 164.85, 160.19, 156.92, 146.38 (d, *J* = 5.0 Hz), 131.43 (d, *J* = 9.3 Hz), 116.80 (d, *J* = 2.8 Hz), 115.66 (d, *J* = 21.5 Hz), 27.54, 21.68. **RMN ¹⁹F** (282 MHz, DMSO) : δ (ppm) -116.55.

HRMS (ESI) : *m/z* [M+Na]⁺ calculée pour C₁₀H₁₀FN₃NaO₃, 262.0598, masse trouvée : 262.0602.

- Acide (*E*)-2-(3-acétyl-3-méthyltriaz-1-en-1-yl)-3-fluorobenzoïque **6i**

En suivant la procédure générale à partir du (2-amino-3-fluorophényl)méthanol (2,11 g), l'acide (*E*)-2-(3-acétyl-3-méthyltriaz-1-en-1-yl)-3-fluorobenzoïque est obtenu pur (358 mg, 10%) sous la forme d'une poudre jaune claire après purification par chromatographie sur gel de silice (cyclohexane/EtOAc = 100:0 à 70:30).



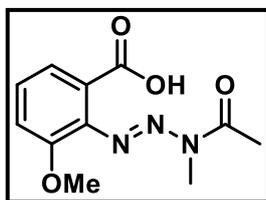
RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) : δ (ppm) 8.11 – 8.00 (m, 1H), 7.46 – 7.38 (m, 2H), 3.50 (s, 3H), 2.55 (s, 3H). **RMN ¹³C** (75 MHz, CDCl₃) : δ (ppm) 173.10, 166.47, 155.59, 152.16, 129.28 (d, *J* = 8.7 Hz), 128.22 (d, *J* = 3.5 Hz), 126.77, 121.80 (d, *J* = 21.0 Hz), 28.03, 21.86. **RMN ¹⁹F** (282 MHz, CDCl₃) : δ (ppm) -

122.80. **HRMS** (ESI) : *m/z* [M+Na]⁺ calculée pour C₁₀H₁₀FN₃NaO₃, 262.0598, masse trouvée : 262.0599.

- Acide (*E*)-2-(3-acétyl-3-méthyltriaz-1-en-1-yl)-3-méthoxybenzoïque **6j**

En suivant la procédure générale à partir du (2-amino-3-méthoxyphényl)méthanol (2,29 g), l'acide (*E*)-2-(3-acétyl-3-méthyltriaz-1-en-1-yl)-3-méthoxybenzoïque est obtenu pur (414 mg,

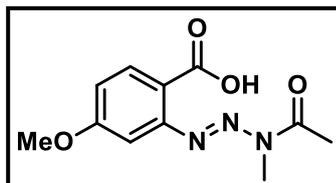
11%) sous la forme d'une poudre beige après purification par chromatographie sur gel de silice (cyclohexane/EtOAc = 100:0 à 70:30).



RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) : δ (ppm) 7.72 (dd, *J* = 7.8, 1.0 Hz, 1H), 7.39 (t, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.22 (dd, *J* = 8.4, 0.8 Hz, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.47 (s, 3H), 2.48 (s, 3H). **RMN ¹³C** (75 MHz, CDCl₃) : δ (ppm) 173.45, 168.91, 152.16, 137.75, 128.86, 125.58, 123.79, 116.66, 56.66, 27.78, 21.88. **HRMS** (ESI) : *m/z* [M+Na]⁺ calculée pour C₁₁H₁₃N₃NaO₄, 274.0798, masse trouvée : 274.0802.

- Acide (*E*)-2-(3-acétyl-3-méthyltriaz-1-en-1-yl)-4-méthoxybenzoïque **6k**

En suivant la procédure générale à partir du (2-amino-4-méthoxyphényl)méthanol (2,29 g), l'acide (*E*)-2-(3-acétyl-3-méthyltriaz-1-en-1-yl)-4-méthoxybenzoïque est obtenu pur (451 mg, 12%) sous la forme d'une poudre beige après purification par chromatographie sur gel de silice (cyclohexane/EtOAc = 100:0 à 50:50).

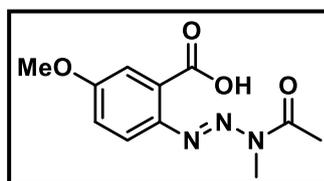


RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) : δ (ppm) 8.33 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 7.22 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 7.07 (dd, *J* = 8.9, 2.6 Hz, 1H), 3.92 (s, 3H), 3.53 (s, 3H), 2.65 (s, 3H). **RMN ¹³C** (75 MHz, CDCl₃) : δ (ppm) 172.48, 165.78, 163.86, 147.80, 135.33, 118.16, 115.75, 101.50, 55.92, 28.77, 22.18. **HRMS** (ESI) : *m/z* [M+Na]⁺ calculée pour C₁₁H₁₃N₃NaO₄, 274.0798, masse trouvée :

274.0799.

- Acide (*E*)-2-(3-acétyl-3-méthyltriaz-1-en-1-yl)-5-méthoxybenzoïque **6l**

En suivant la procédure générale à partir du (2-amino-5-méthoxyphényl)méthanol (2,29 g), l'acide (*E*)-2-(3-acétyl-3-méthyltriaz-1-en-1-yl)-5-méthoxybenzoïque est obtenu pur (565 mg, 15%) sous la forme d'une poudre beige après trituration dans l'éther diéthylique.

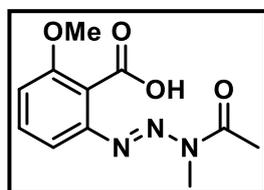


RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) : δ (ppm) 7.84 (d, *J* = 3.0 Hz, 1H), 7.77 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 7.17 (dd, *J* = 9.1, 3.0 Hz, 1H), 3.93 (s, 3H), 3.50 (s, 3H), 2.63 (s, 3H). **RMN ¹³C** (75 MHz, CDCl₃) : δ (ppm) 172.48, 165.94, 161.09, 140.17, 126.69, 121.92, 118.16, 115.25, 56.12, 28.52, 22.20.

HRMS (ESI) : *m/z* [M+Na]⁺ calculée pour C₁₁H₁₃N₃NaO₄, 274.0798, masse trouvée : 274.0800.

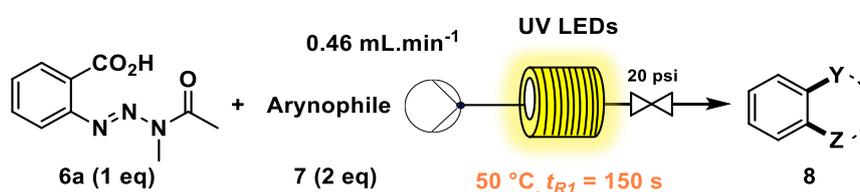
- Acide (*E*)-2-(3-acétyl-3-méthyltriaz-1-en-1-yl)-6-méthoxybenzoïque **6m**

En suivant la procédure générale à partir du (2-amino-6-méthoxyphényl)méthanol (2,29 g), l'acide (*E*)-2-(3-acétyl-3-méthyltriaz-1-en-1-yl)-6-méthoxybenzoïque est obtenu pur (414 mg, 11%) sous la forme d'une poudre beige après recristallisation dans le chloroforme.



RMN ¹H (300 MHz, acétone-d₆) : δ (ppm) 7.46 (t, J = 8.2 Hz, 1H), 7.24 (dd, J = 8.1, 0.7 Hz, 1H), 7.12 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.32 (s, 3H), 2.49 (s, 3H). **RMN ¹³C** (75 MHz, acétone-d₆) : δ (ppm) 173.35, 167.35, 157.69, 147.06, 131.22, 129.79, 112.23, 112.15, 56.55, 27.62, 21.99. **HRMS** (ESI) : *m/z* [M+Na]⁺ calculée pour C₁₁H₁₃N₃NaO₄, 274.0798, masse trouvée : 274.0799.

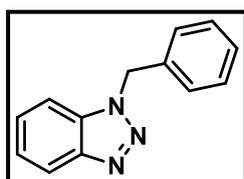
iii. Synthèse des adduits en modifiant l'arynophile



Procédure générale

Une solution d'acide 2-(3-acétyl-3-méthyltriaz-1-en-1-yl)benzoïque (22 mg, 99,4 μmol, 1 éq.), d'(azidométhyl)benzène **4a** (26.4 mg, 0,196 mmol, 2 éq.) et de 1,3,5-triméthoxybenzène (16,6 mg, 99,4 μmol, 1 éq.) dans 12 mL d'acétonitrile sec est injectée dans le photoréacteur Mikroglas[®] Dwell Device R₁ (Ø = 500 μm, L = 1,15 m, V = 1,15 mL) et est irradiée par des LEDs UV HP (20%, irradiance à la surface = 37,2 mW.cm⁻²) placées à 2 cm de la surface du réacteur pour 150 s (Q = 0.46 mL.min⁻¹) de temps de séjour à 50 °C avec une contre-pression de 20 psi. La solution a été concentrée sous vide et le résidu est purifié par chromatographie flash sur gel de silice (Éther de pétrole/EtOAc = 100:0 à 95:5) pour obtenir le composé désiré sous la forme d'un solide marron clair. Le rendement de réaction (90%) a été déterminé par spectroscopie RMN ¹H à partir du brut réactionnel en utilisant le 1,3,5-triméthoxybenzène comme standard interne. Les données spectrales sont en accord avec la littérature.

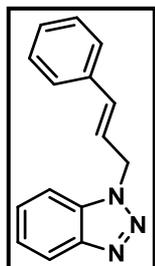
- 1-benzyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazole **8aa**



RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) : δ (ppm) 8.12 – 8.02 (m, 1H), 7.32 (ddd, J = 17.9, 12.3, 4.8 Hz, 8H), 5.85 (s, 2H). **RMN ¹³C** (75 MHz, CDCl₃) : δ (ppm) 134.9, 133.1, 133.0, 129.2, 128.6, 127.7, 127.5, 124.1, 120.3, 109.9, 52.4. **HRMS** (ESI) : *m/z* [M+H]⁺ calculée pour C₁₃H₁₂N₃, 210.1025, masse trouvée : 210.1020.

- *1-cinnamyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazole 8ab*

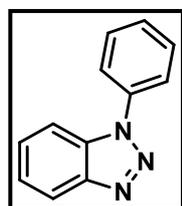
Selon la procédure générale, le composé désiré a été obtenu à partir de l'acide 2-(3-acétyl-3-méthyltriaz-1-en-1-yl)benzoïque et du (*E*)-(3-azidoprop-1-en-1-yl)benzène (26.4 mg, 0.196 mmol) sous la forme d'un solide jaune (78%) après purification par chromatographie sur gel de silice (éther de pétrole/EtOAc = 100:0 à 95:5).



RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) : δ (ppm) 8.11 – 8.08 (m, 1H), 7.59 – 7.55 (m, 1H), 7.47 – 7.30 (m, 7H), 6.69 (d, *J* = 15.9 Hz, 1H), 6.47 – 6.34 (m, 1H), 5.46 (dd, *J* = 6.3, 1.4 Hz, 2H). **RMN ¹³C** (75 MHz, CDCl₃) : δ (ppm) 146.5, 135.8, 134.7, 133.7, 133.1, 130.3, 128.9, 128.6, 127.6, 126.8, 124.1, 122.3, 120.3, 109.9, 50.8. **HRMS** (ESI) : *m/z* [M+H]⁺ calculée pour C₁₅H₁₄N₃, 236.1182, masse trouvée : 236.1172.

- *1-phényl-1H-benzo[d][1,2,3]triazole 8ac*

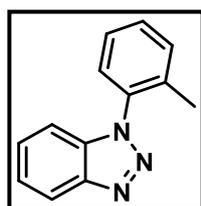
Selon la procédure générale, le composé désiré a été obtenu à partir de l'acide 2-(3-acétyl-3-méthyltriaz-1-en-1-yl)benzoïque et de l'azidobenzène (23,6 mg, 0.196 mmol) sous la forme d'un solide jaune clair (65%) après purification par chromatographie sur gel de silice (éther de pétrole/EtOAc = 100:0 à 95:5).



RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) : δ (ppm) 8.16 (dt, *J* = 8.3, 0.9 Hz, 1H), 7.78 (ddt, *J* = 8.4, 1.8, 1.1 Hz, 3H), 7.68 - 7.49 (m, 2H), 7.59 - 7.49 (m, 2H), 7.45 (ddd, *J* = 8.1, 7.0, 0.9 Hz, 1H). **RMN ¹³C** (75 MHz, CDCl₃) : δ (ppm) 146.7, 137.27, 132.5, 130.0, 128.8, 128.4, 124.5, 123.0, 120.5, 110.5. **HRMS** (ESI) : *m/z* [M+H]⁺ calculée pour C₁₂H₁₀N₃ 196.0860, masse trouvée : 196.0860.

- *1-(o-tolyl)-1H-benzo[d][1,2,3]triazole 8ad*

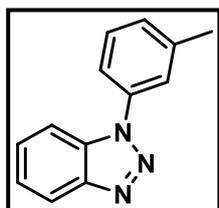
Selon la procédure générale, le composé désiré a été obtenu à partir de l'acide 2-(3-acétyl-3-méthyltriaz-1-en-1-yl)benzoïque et du 1-azido-2-méthylbenzène (26,4 mg, 0.196 mmol) sous la forme d'une huile jaune pâle (71%) après purification par chromatographie sur gel de silice (éther de pétrole/EtOAc = 100:0 à 95:5).



RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) : δ (ppm) 8.15 (dd, *J* = 5.1, 4.2 Hz, 1H), 7.56 - 7.38 (m, 6H), 7.36 (dd, *J* = 5.1, 4.1 Hz, 1H), 2.14 (s, 3H). **RMN ¹³C** (75 MHz, CDCl₃) : δ (ppm) 145.7, 135.5, 135.4, 134.1, 131.8, 130.2, 128.2, 127.1, 127.1, 124.3, 120.2, 110.3, 17.9. **HRMS** (ESI) : *m/z* [M+H]⁺ calculée pour C₁₃H₁₂N₃ 210.1025, masse trouvée : 210.1020.

- *1-(m-tolyl)-1H-benzo[d][1,2,3]triazole 8ae*

Selon la procédure générale, le composé désiré a été obtenu à partir de l'acide 2-(3-acétyl-3-méthyltriaz-1-en-1-yl)benzoïque et du 1-azido-3-méthylbenzène (26,4 mg, 0.196 mmol) sous la forme d'un solide blanc (68%) après purification par chromatographie sur gel de silice (éther de pétrole/EtOAc = 100:0 à 95:5).

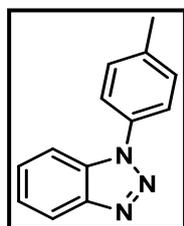


RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) : δ (ppm) 8.15 (dt, *J* = 8.3, 0.9 Hz, 1H), 7.75 (dt, *J* = 8.4, 0.9 Hz, 1H), 7.64 - 7.52 (m, 3H), 7.48 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.46 - 7.40 (m, 1H), 7.32 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 2.50 (s, 3H). **RMN ¹³C** (75 MHz, CDCl₃) : δ (ppm) 146.6, 140.3, 137.1, 132.5, 129.8, 129.6, 128.3, 124.5, 123.8, 120.4, 120.1, 110.6, 21.6. **HRMS** (ESI) : *m/z* [M+H]⁺ calculée pour C₁₃H₁₂N₃ 210.1025, masse trouvée : 210.1014.

C₁₃H₁₂N₃ 210.1025, masse trouvée : 210.1014.

- *1-(p-tolyl)-1H-benzo[d][1,2,3]triazole 8af*

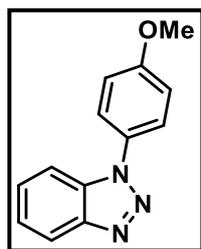
Selon la procédure générale, le composé désiré a été obtenu à partir de l'acide 2-(3-acétyl-3-méthyltriaz-1-en-1-yl)benzoïque et du 1-azido-4-méthylbenzène (26,4 mg, 0.196 mmol) sous la forme d'un solide blanc (73%) après purification par chromatographie sur gel de silice (éther de pétrole/EtOAc = 100:0 à 95:5).



RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) : δ (ppm) 8.14 (dt, *J* = 8.3, 0.9 Hz, 1H), 7.71 (dd, *J* = 5.1, 4.2 Hz, 1H), 7.69 - 7.61 (m, 2H), 7.58 - 7.48 (m, 1H), 7.47 - 7.37 (m, 3H), 2.48 (s, 3H). **RMN ¹³C** (75 MHz, CDCl₃) : δ (ppm) 146.6, 139.0, 134.7, 132.6, 130.5, 128.2, 124.4, 123.0, 120.4, 110.5, 21.6. **HRMS** (ESI) : *m/z* [M+H]⁺ calculée pour C₁₃H₁₂N₃ 210.1025, masse trouvée : 210.1021.

- *1-(4-méthoxyphényl)-1H-benzo[d][1,2,3]triazole 8ag*

Selon la procédure générale, le composé désiré a été obtenu à partir de l'acide 2-(3-acétyl-3-méthyltriaz-1-en-1-yl)benzoïque et du 1-azido-4-méthoxybenzène (29,6 mg, 0.196 mmol) sous la forme d'un solide jaune (78%) après purification par chromatographie sur gel de silice (éther de pétrole/EtOAc = 100:0 à 90:10).

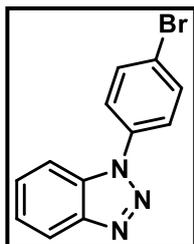


RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) : δ (ppm) 8.13 (dt, *J* = 8.3, 0.9 Hz, 1H), 7.72 - 7.62 (m, 3H), 7.53 (ddd, *J* = 8.3, 6.9, 1.1 Hz, 1H), 7.42 (ddd, *J* = 8.1, 6.9, 1.0 Hz, 1H), 7.11 (d, *J* = 9.0 Hz, 2H), 3.91 (s, 3H). **RMN ¹³C** (75 MHz, CDCl₃) : δ (ppm) 160.0, 146.4, 132.8, 130.1, 128.2, 124.7, 124.4, 120.3, 115.1, 110.4, 55.8. **HRMS** (ESI) : *m/z* [M+H]⁺ calculée pour C₁₃H₁₂N₃O, 226.0974, masse

trouvée : 226.0971.

- *1-(4-bromophényl)-1H-benzo[d][1,2,3]triazole 8ah*

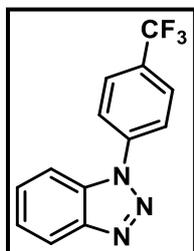
Selon la procédure générale, le composé désiré a été obtenu à partir de l'acide 2-(3-acétyl-3-méthyltriaz-1-en-1-yl)benzoïque et du 1-azido-4-bromobenzène (39,2 mg, 0.196 mmol) sous la forme d'un solide gris (69%) après purification par chromatographie sur gel de silice (éther de pétrole/EtOAc = 100:0 à 95:5).



RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) : δ (ppm) 8.06 (dt, *J* = 8.3, 0.9 Hz, 1H), 7.69 – 7.56 (m, 5H), 7.48 (ddd, *J* = 8.3, 7.0, 1.1 Hz, 1H), 7.36 (ddd, *J* = 8.1, 7.0, 1.0 Hz, 1H). **RMN ¹³C** (75 MHz, CDCl₃) : δ (ppm) 146.8, 136.2, 133.2, 132.3, 128.7, 124.7, 124.4, 122.5, 120.7, 110.2. **HRMS** (ESI) : *m/z* [M+H]⁺ calculée pour C₁₂H₉BrN₃, 273.9974, masse trouvée : 273.9961.

- *1-(4-trifluorométhylbenzène)-1H-benzo[d][1,2,3]triazole 8aj*

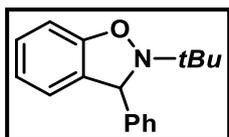
Selon la procédure générale, le composé désiré a été obtenu à partir de l'acide 2-(3-acétyl-3-méthyltriaz-1-en-1-yl)benzoïque et du 1-azido-4-trifluorométhylbenzène (36,6 mg, 0.196 mmol) sous la forme d'un solide jaune clair (44%) après purification par chromatographie sur gel de silice (éther de pétrole/EtOAc = 100:0 à 90:10).



RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) : δ (ppm) 8.18 (dt, *J* = 8.3, 0.9 Hz, 1H), 7.99 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 7.90 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 7.79 (dt, *J* = 8.4, 0.9 Hz, 1H), 7.61 (ddd, *J* = 8.3, 7.0, 1.0 Hz, 1H), 7.48 (ddd, *J* = 8.1, 7.0, 1.0 Hz, 1H). **RMN ¹³C** (75 MHz, CDCl₃) : δ (ppm) 146.90, 139.99, 132.08, 130.62 (q, *J* = 33.1 Hz), 129.67, 129.01, 127.32 (q, *J* = 3.6 Hz), 124.96, 122.69, 120.85, 110.25. **¹⁹F** **RMN** (282 MHz, CDCl₃) : δ (ppm) -62.54. **HRMS** (ESI) : *m/z* [M+H]⁺ calculée pour C₁₃H₉F₃N₃, 264.0743, masse trouvée : 264.0746.

- *2-(tert-butyl)-2,3-dihydro-3-phényl-1,2-benzisoxazole 8ak*

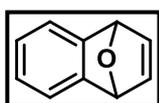
Selon la procédure générale, le composé désiré a été obtenu à partir de l'acide 2-(3-acétyl-3-méthyltriaz-1-en-1-yl)benzoïque et de la *N*-*tert*-butyl- α -phénylnitronne (34,6 mg, 0.196 mmol) sous la forme d'un solide blanc (85%) après purification par chromatographie sur gel de silice (éther de pétrole/EtOAc = 100:0 à 90:10).



RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) : δ (ppm) 7.39 (dt, J = 3.1, 1.9 Hz, 2H), 7.34 – 7.27 (m, 2H), 7.26 – 7.19 (m, 1H), 7.15 – 7.08 (m, 1H), 6.89 – 6.84 (m, 1H), 6.81 – 6.74 (m, 2H), 5.58 (s, 1H), 1.17 (s, 9H). **RMN ¹³C** (75 MHz, CDCl₃) : δ (ppm) 156.26, 144.01, 129.96, 128.69, 127.47, 127.44, 123.70, 120.77, 106.81, 67.08, 61.08, 25.59. **HRMS** (ESI) : *m/z* [M+H]⁺ calculée pour C₁₇H₂₀NO, 254.1539, masse trouvée : 254.1538.

- *1,4-dihydro-1,4-époxy-naphthalène 8al*

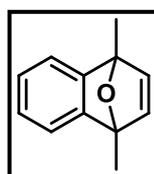
Selon la procédure générale, le composé désiré a été obtenu à partir de l'acide 2-(3-acétyl-3-méthyltriaz-1-en-1-yl)benzoïque et du furane (13,4 mg, 0.196 mmol) sous la forme d'une huile jaune clair (68%) après purification par chromatographie sur gel de silice (éther de pétrole/EtOAc = 100:0 à 95:5).



RMN ¹H (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). **RMN ¹³C** (75 MHz, CDCl₃) : δ (ppm) 149.19, 143.20, 125.18, 120.44, 82.50. **HRMS** (ESI) : *m/z* [M+H]⁺ calculée pour C₁₀H₉O, 145.0575, masse trouvée : 145.0570.

- *1,4-dihydro-1,4-diméthyl-1,4-époxy-naphthalène 8am*

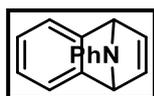
Selon la procédure générale, le composé désiré a été obtenu à partir de l'acide 2-(3-acétyl-3-méthyltriaz-1-en-1-yl)benzoïque et du 2,5-diméthylfurane (18,8 mg, 0.196 mmol) sous la forme d'une huile incolore (78%) après purification par chromatographie sur gel de silice (éther de pétrole/EtOAc = 100:0 à 90:10).



RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) : δ (ppm) 7.18 – 7.11 (m, 2H), 7.03 – 6.95 (m, 2H), 6.83 – 6.75 (m, 2H), 1.91 (s, 6H). **RMN ¹³C** (75 MHz, CDCl₃) : δ (ppm) 152.84, 146.90, 124.81, 118.43, 88.69, 15.37. **HRMS** (ESI) : *m/z* [M+H]⁺ calculée pour C₁₂H₁₃O, 173.0961, masse trouvée : 173.0965.

- *1,4-dihydro-9-phénylnaphthalène-1,4-imine 8an*

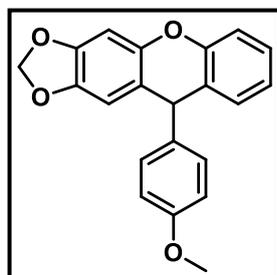
Selon la procédure générale, le composé désiré a été obtenu à partir de l'acide 2-(3-acétyl-3-méthyltriaz-1-en-1-yl)benzoïque et du 1-phénylpyrrole (28 mg, 0.196 mmol) sous la forme d'un solide marron clair (50%) après purification par chromatographie sur gel de silice (éther de pétrole/EtOAc = 100:0 à 60:40).



¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 7.28 – 7.23 (m, 2H), 7.17 (dd, *J* = 10.1, 5.8 Hz, 2H), 6.98 – 6.88 (m, 4H), 6.88 – 6.77 (m, 3H), 5.48 – 5.38 (m, 2H). **¹³C RMN** (75 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 148.56, 146.95, 141.87, 128.80, 124.92, 121.46, 120.81, 117.97, 69.27. **HRMS** (ESI) : *m/z* [M+H]⁺ calculée pour C₁₆H₁₄N, 220.1121, masse trouvée : 220.1124.

- iv. *Cas des additions avec conditions réactionnelles variables*
 - 10-(4-méthoxyphenyl)-10H-[1,3]dioxolo[4,5-*b*]xanthènes **8ao**

Une solution d'acide 2-(3-acétyl-3-méthyltriaz-1-en-1-yl)benzoïque (44 mg, 0,196 mmol, 2 éq.) dans l'acétonitrile sec (12 mL) est injectée dans le photoréacteur Mikrogas® Dwell Device R1 (Ø = 500 µm, L = 1,15 m, V = 1,15 mL) et est irradiée par des LEDs UV HP (20%, irradiance à la surface = 37,2 mW.cm⁻²) placées à 2 cm de la surface du réacteur pour 20 s (Q = 2,76 mL.min⁻¹) de temps de séjour à 15 °C. En sortie du photoréacteur est placé un ballon contenant une solution de la (Z)-6-(4-méthoxybenzylidène)benzo[d][1,3]dioxol-5(6H)-one (25,4 mg, 99,4 µmol, 1 éq.) et du 1,3,5-triméthoxybenzène (16,6 mg, 99,4 µmol, 1 éq.) dans l'acétonitrile (6 mL). La solution est agitée pendant 30 minutes puis est concentrée sous vide pour obtenir le produit désiré sous la forme d'un solide blanc (23%) après purification par chromatographie sur gel de silice (cyclohexane/EtOAc = 100:0 à 60:40).

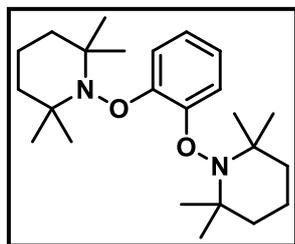


RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) : δ (ppm) 7.21 – 7.15 (m, 1H), 7.12 – 7.08 (m, 2H), 7.08 – 6.99 (m, 2H), 6.97 (dd, *J* = 6.8, 1.2 Hz, 1H), 6.83 – 6.78 (m, 2H), 6.64 (s, 1H), 6.44 (d, *J* = 0.4 Hz, 1H), 5.89 (dd, *J* = 9.0, 1.4 Hz, 2H), 5.09 (s, 1H), 3.76 (s, 3H). **RMN ¹³C** (75 MHz, CDCl₃) : δ (ppm) 158.47, 151.10, 147.06, 145.78, 143.60, 139.11, 129.74, 129.38, 127.81, 124.28, 123.26, 116.57, 116.45, 114.26, 108.15, 101.37, 98.33, 55.37, 43.89. **HRMS** (ESI) : *m/z* [M+H]⁺ calculée pour C₂₁H₁₇O₄, 333.1121, masse trouvée : 333.1122.

- 1,2-Bis((2,2,6,6-tétraméthylpiperidin-1-yl)oxy)benzène **8ap**

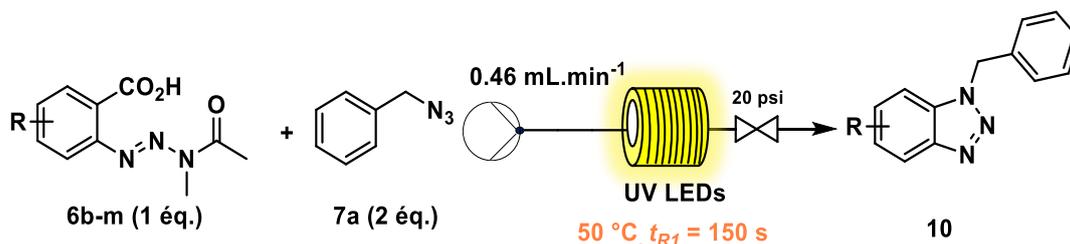
A une solution d'acide 2-(3-acétyl-3-méthyltriaz-1-en-1-yl)benzoïque (100 mg, 0,45 mmol, 1 éq.) est ajouté du TEMPO (140 mg, 0,9 mmol, 2 éq.). Après avoir agité la solution à température ambiante pendant 3h30 sous UV (100%, 185 mW.cm⁻²), le milieu réactionnel est dilué avec de l'eau (5 mL) et est extrait au pentane (3 x 25 mL). Les phases organiques sont combinées, lavées à l'eau salée, séchées sur MgSO₄ et concentrées *in vacuo*. Du méthanol très froid est ajouté au résidu et la solution est décanté jusqu'à temps que tout le TEMPO rouge ait disparu du milieu

réactionnel. Le produit résiduel sous la forme d'un solide blanc correspond au produit désiré (55 mg, 32%).



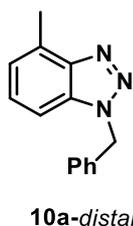
RMN ¹H (300 MHz, C₆D₆) : δ (ppm) 7.71 – 7.61 (m, 2H), 6.90 – 6.82 (m, 2H), 1.59 – 1.46 (m, 6H), 1.40 – 1.34 (m, 15H), 1.24 – 1.05 (m, 15H). **RMN ¹³C (75 MHz, C₆D₆)** : δ (ppm) 150.31, 119.96, 114.94, 60.63, 39.83, 32.98, 20.84, 17.41. **HRMS (ESI)**: m/z [M+H]⁺ calculée pour C₂₄H₄₁N₂O₂, 389.3163, masse trouvée : 389.3162.

v. Synthèse de cycloadduits par modification du précurseur de *o*-benzyne

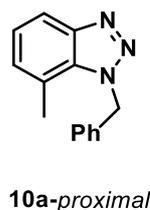


Une solution de précurseur d'*o*-benzyne (99.4 μmol, 1 éq.), d'(azidométhyl)benzène (26.4 mg, 0.196 mmol, 2 éq.) et de (1,3,5-triméthoxybenzène, 1 éq.) dans 12 mL d'acétonitrile sec est injectée dans le photoréacteur Mikroglas® Dwell Device R₁ (Ø = 500 μm, L = 1.15 m, V = 1.15 mL) et est irradiée sous UV avec des LEDs UV HP (puissance de 20 %, irradiance à la surface : 37.2 mW.cm⁻²) placée à 2 cm de la surface du réacteur pendant 150 s (Q = 0.46 mL.min⁻¹) à 50 °C avec une contre-pression de 20 psi. La solution a été concentrée sous vide et le résidu est purifié par chromatographie flash sur gel de silice (Ether de pétrole/EtOAc = 100:0 à 95:5) pour obtenir le composé désiré. Le rendement de réaction a été déterminé par spectroscopie RMN ¹H à partir du brut réactionnel en utilisant le 1,3,5-triméthoxybenzène comme standard interne. Les données spectrales sont en accord avec la littérature.

- *1-benzyl-4-méthyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazole (10a-distal)* et *1-benzyl-7-méthyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazole (10a-proximal)*



+



Selon la procédure générale, ces deux régioisomères ont été obtenus à partir des précurseurs d'*o*-benzyne **6b** et **6e**. Après purification par chromatographie sur gel de silice, un solide blanc contenant les deux régioisomères a été obtenue.

- En utilisant le précurseur **6b**, le rendement de réaction est de 78% avec un ratio distal/proximal de 52:48.
- En utilisant le précurseur **6e**, le rendement de réaction est de 48% avec un ratio distal/proximal de 52:48.

1-benzyl-4-méthyl-1*H*-benzo[*d*][1,2,3]triazole (10a-*distal*):

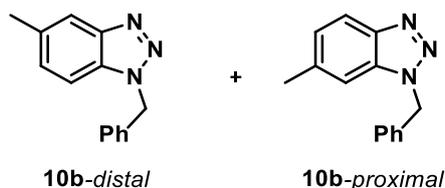
RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) : δ (ppm) 7.36 – 7.00 (m, 8H), 5.81 (s, 2H), 2.79 (s, 3H). **RMN ¹³C** (75 MHz, CDCl₃) : δ (ppm) 146.36, 135.03, 132.56, 131.00, 129.01, 128.43, 127.59, 127.46, 123.80, 107.09, 52.29, 16.81.

1-benzyl-7-méthyl-1*H*-benzo[*d*][1,2,3]triazole (10a-*proximal*):

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) : δ (ppm) 7.91 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.36 – 7.00 (m, 7H), 6.02 (s, 2H), 2.50 (s, 3H). **RMN ¹³C** (75 MHz, CDCl₃) : δ (ppm) 146.92, 136.90, 132.77, 129.07, 128.80, 128.14, 126.20, 124.35, 120.92, 117.89, 53.16, 18.43.

HRMS du mélange (ESI) : *m/z* [M+H]⁺ calculée pour C₁₄H₁₄N₃, 224.1182, masse déterminée : 224.1187.

- *1-benzyl-5-méthyl-1*H*-benzo[*d*][1,2,3]triazole (10b-*distal*) et 1-benzyl-6-méthyl-1*H*-benzo[*d*][1,2,3]triazole (10b-*proximal*)*



Selon la procédure générale, ces deux régioisomères ont été obtenus à partir des précurseurs d'*o*-benzyne **6c** et **6d**. Après purification par chromatographie sur gel de silice, un solide blanc contenant les deux régioisomères a été obtenue.

- En utilisant le précurseur **6c**, le rendement de réaction est de 58% avec un ratio distal/proximal de 45:55.
- En utilisant le précurseur **6d**, le rendement de réaction est de 45% avec un ratio distal/proximal de 45:55.

1-benzyl-5-méthyl-1*H*-benzo[*d*][1,2,3]triazole (10b-*distal*) :

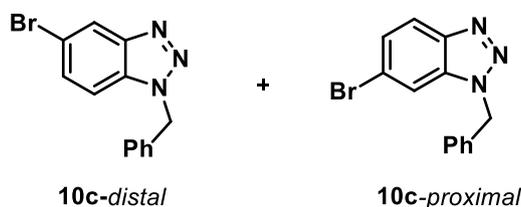
RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) : δ (ppm) 7.81 (dd, *J* = 2.0, 1.0 Hz, 1H), 7.36 – 7.11 (m, 7H), 5.80 (s, 2H), 2.47 (s, 3H). **RMN ¹³C** (75 MHz, CDCl₃) : δ (ppm) 147.05, 134.97, 133.38, 131.42, 129.66, 129.06, 128.50, 127.63, 119.03, 109.33, 52.35, 21.55.

1-benzyl-6-méthyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazole (10b-proximal) :

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) : δ (ppm) 7.92 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.38 – 7.20 (m, 5H), 7.16 (dd, *J* = 8.6, 1.1 Hz, 1H), 7.12 (dt, *J* = 1.5, 0.8 Hz, 1H), 5.79 (s, 2H), 2.45 (s, 3H). **RMN ¹³C** (75 MHz, CDCl₃) : δ (ppm) 145.05, 138.16, 135.07, 134.05, 129.06, 128.45, 127.55, 126.34, 119.56, 108.90, 52.06, 22.07.

HRMS du mélange (ESI) : *m/z* [M+H]⁺ calculée pour C₁₄H₁₄N₃, 224.1182, masse déterminée : 224.1187.

- 1-benzyl-5-bromo-1H-benzo[d][1,2,3]triazole (**10c-distal**) et 1-benzyl-6-bromo-1H-benzo[d][1,2,3]triazole (**10c-proximal**)



Selon la procédure générale, ces deux régioisomères ont été obtenus à partir des précurseurs d'*o*-benzyne **6f** et **6g**. Après purification par chromatographie sur gel de silice, un solide blanc contenant les deux régioisomères a été obtenue.

- En utilisant le précurseur **6f**, le rendement de réaction est de 30% avec un ratio distal/proximal de 65:35.
- En utilisant le précurseur **6g**, le rendement de réaction est de 79% avec un ratio distal/proximal de 65:35.

1-benzyl-5-bromo-1H-benzo[d][1,2,3]triazole (10c-distal) :

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) : δ (ppm) 8.21 (dd, *J* = 1.6, 0.6 Hz, 1H), 7.47 (dd, *J* = 8.8, 1.7 Hz, 1H), 7.38 – 7.30 (m, 3H), 7.25 (m, 2H), 7.21 (dd, *J* = 8.8, 0.6 Hz, 1H), 5.83 (s, 2H). **RMN ¹³C** (75 MHz, CDCl₃) : δ (ppm) 147.64, 134.38, 134.36, 130.91, 129.23, 128.81, 127.68, 122.80, 117.40, 111.15, 52.67.

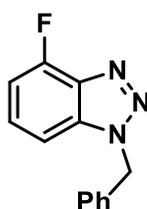
1-benzyl-6-bromo-1H-benzo[d][1,2,3]triazole (10c-proximal) :

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) : δ (ppm) 7.92 (dd, *J* = 8.8, 0.6 Hz, 1H), 7.53 (dd, *J* = 1.6, 0.6 Hz, 1H), 7.43 (dd, *J* = 9.0, 1.9 Hz, 1H), 7.38 – 7.30 (m, 3H), 7.25 (m, 2H), 5.80 (s, 2H). **RMN ¹³C** (75 MHz,

CDCl₃) : δ (ppm) 145.30, 133.95, 131.84, 129.27, 128.81, 127.83, 127.66, 121.91, 121.37, 112.74, 52.47.

HRMS of the mixture (ESI) : m/z [M+H]⁺ calculée pour C₁₃H₁₁BrN₃, 288.0131, masse déterminée : 288.0134.

- 1-benzyl-4-fluoro-1H-benzo[d][1,2,3]triazole (**10d-distal**)



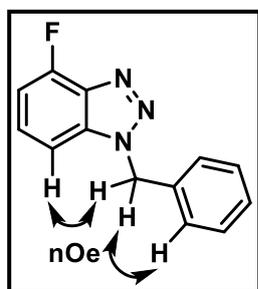
10d-distal

Selon la procédure générale, ces deux régioisomères ont été obtenus à partir des précurseurs d'*o*-benzynes **6h** et **6i**. Après purification par chromatographie sur gel de silice, un solide blanc correspondant au régioisomère *distal* pur a été obtenu.

- En utilisant le précurseur **6h**, le rendement de réaction est de 62%.
- En utilisant le précurseur **6i**, le rendement de réaction est de 10%.

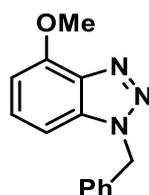
1-benzyl-4-fluoro-1H-benzo[d][1,2,3]triazole (**10d-distal**) :

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) : δ (ppm) 7.37 – 7.25 (m, 6H), 7.14 (dd, J = 8.4, 0.4 Hz, 1H), 6.99 (dd, J = 10.1, 7.8 Hz, 1H), 5.84 (s, 2H). **RMN** ¹³C (75 MHz, CDCl₃) : δ (ppm) 153.58 (d, J = 259.4 Hz), 136.73 (d, J = 18.8 Hz), 135.76 (d, J = 6.6 Hz), 134.42, 129.19, 128.75, 128.39 (d, J = 6.9 Hz), 127.72, 108.68 (d, J = 16.9 Hz), 105.93 (d, J = 4.8 Hz), 52.65. **RMN** ¹⁹F (282 MHz, CDCl₃) : δ (ppm) -123.20. **HRMS (ESI)** : m/z [M+H]⁺ calculée pour C₁₃H₁₁FN₃, 228.0932, masse déterminée : 228.0938.



La position de l'atome de fluor a été attribuée par spectroscopie RMN en effectuant une expérience de type NOESY 2D. En effet, les protons CH₂ protons montrent deux corrélations avec deux protons aromatiques (un étant situé sur le triazole et l'autre sur le phényle), cela ne peut s'expliquer qu'en plaçant l'atome de fluor sur la position du haut, à savoir la position 4.

- 1-benzyl-4-méthoxy-1H-benzo[d][1,2,3]triazole (**10e-distal**)



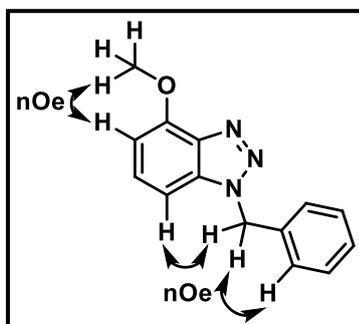
10e-distal

Selon la procédure générale, ces deux régioisomères ont été obtenus à partir des précurseurs d'*o*-benzyne **6j** et **6m**. Après purification par chromatographie sur gel de silice, un solide blanc correspondant au régioisomère *distal* pur a été obtenu.

- En utilisant le précurseur **6j**, le rendement de réaction est de 64%.
- En utilisant le précurseur **6m**, le rendement de réaction est de 64%.

1-benzyl-4-methoxy-1H-benzo[d][1,2,3]triazole (10e-distal) :

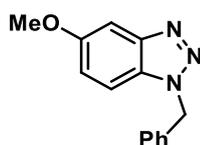
RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) : δ (ppm) 7.35 – 7.22 (m, 6H), 6.89 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 6.65 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 5.80 (s, 2H), 4.09 (s, 3H). **RMN ¹³C** (75 MHz, CDCl₃) : δ (ppm) 151.87, 138.40, 134.89, 134.87, 129.02, 128.73, 128.47, 127.61, 103.41, 101.90, 56.33, 52.31. **HRMS (ESI) :** *m/z* [M+H]⁺ calculée pour C₁₄H₁₄N₃O, 240.1131, masse déterminée : 240.1136.



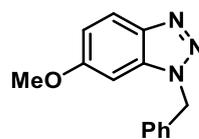
La position du groupement méthoxy a été attribuée par spectroscopie RMN en effectuant une expérience de type NOESY 2D. En effet, les protons CH₂ protons montrent deux corrélations avec deux protons aromatiques (un étant situé sur le triazole et l'autre sur le phényle), cela ne peut s'expliquer qu'en plaçant le groupement méthoxy sur la position du haut, à savoir la position 4.

De plus, les protons situés au niveau du groupement CH₃ ne montrent qu'une seule corrélation avec des protons aromatiques.

- *1-benzyl-5-méthoxy-1H-benzo[d][1,2,3]triazole (10f-distal)* et *1-benzyl-6-méthoxy-1H-benzo[d][1,2,3]triazole (10f-proximal)*



10f-distal



10f-proximal

Selon la procédure générale, ces deux régioisomères ont été obtenus à partir des précurseurs d'*o*-benzyne **6k** et **6l**. Après purification par chromatographie sur gel de silice, un solide marron clair contenant les deux régioisomères a été obtenue.

- En utilisant le précurseur **6k**, le rendement de réaction est de 27% avec un ratio distal/proximal de 52:48.
- En utilisant le précurseur **6l**, le rendement de réaction est de 89% avec un ratio distal/proximal de 52:48.

1-benzyl-5-méthoxy-1*H*-benzo[*d*][1,2,3]triazole (10f-*distal*) :

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) : δ (ppm) 7.38 – 7.23 (m, 6H), 7.20 (dd, *J* = 9.0, 0.6 Hz, 1H), 7.05 (dd, *J* = 9.0, 2.3 Hz, 1H), 5.80 (s, 2H), 3.87 (s, 3H). **RMN ¹³C** (75 MHz, CDCl₃) : δ (ppm) 157.32, 147.54, 134.88, 129.13, 128.61, 128.47, 127.68, 120.37, 110.49, 98.91, 55.82, 52.57.

1-benzyl-6-méthoxy-1*H*-benzo[*d*][1,2,3]triazole (10f-*proximal*) :

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) : δ (ppm) 7.91 (dd, *J* = 9.1, 0.5 Hz, 1H), 7.38 – 7.23 (m, 5H), 6.98 (dd, *J* = 9.1, 2.2 Hz, 1H), 6.59 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 5.78 (s, 2H), 3.78 (s, 3H). **RMN ¹³C** (75 MHz, CDCl₃) : δ (ppm) 160.02, 141.87, 134.95, 134.11, 129.13, 128.53, 127.61, 120.88, 116.26, 90.14, 55.82, 52.08.

HRMS of the mixture (ESI) : *m/z* [M+H]⁺ calculée pour C₁₄H₁₄N₃O, 240.1131, masse trouvée : 224.1137.

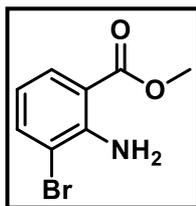
- vi. Synthèse d'un précurseur d'*o*-benzyne pour la spectrométrie de masse
 - a. Synthèse des esters

Procédure générale

À une solution d'acide 2-aminobromobenzoïque (18,6 mmol) dans le méthanol (30 mL) est ajouté de l'acide sulfurique (2,5 mL). La solution est agitée et portée à reflux pendant 48 h. En fin de réaction, la solution est refroidie à température ambiante et le solvant est évaporé, une solution diluée d'hydroxyde de sodium (1 M) est additionnée au résidu jusqu'à atteindre un pH de de 11. Le milieu réactionnel est ensuite extrait à l'acétate d'éthyle (2 x 30 mL) puis les phases organiques sont combinées et lavées à l'eau salée, séchées sur sulfate de sodium, filtrées et concentrées *in vacuo* pour obtenir le produit désiré pur.

- 2-amino-3-bromobenzoate de méthyle **11a**

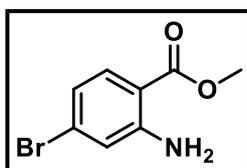
Selon la procédure générale, le composé désiré a été obtenu à partir de l'acide 2-amino-3-bromobenzoïque (4 g ; 18,6 mmol) sous la forme d'un solide semi-cristallin jaune (79%).



RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) : δ (ppm) 7.85 (dd, *J* = 8.0, 1.5 Hz, 1H), 7.56 (dd, *J* = 7.8, 1.5 Hz, 1H), 6.52 (t, *J* = 7.9 Hz, 1H), 6.33 (brs, 2H), 3.88 (s, 3H). **RMN ¹³C** (75 MHz, CDCl₃) : δ (ppm) 168.11, 147.64, 137.36, 130.85, 116.45, 110.78, 52.00.

- 2-amino-4-bromobenzoate de méthyle **11b**

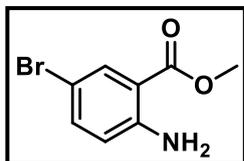
Selon la procédure générale, le composé désiré a été obtenu à partir de l'acide 2-amino-5-bromobenzoïque (4 g ; 18,6 mmol) sous la forme d'un solide beige (83%).



RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) : δ (ppm) 7.69 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 6.84 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H), 6.75 (dd, *J* = 8.6, 1.9 Hz, 1H), 5.78 (brs, 2H), 3.86 (s, 3H). **RMN ¹³C** (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 168.23, 151.35, 132.74, 128.85, 119.69, 119.15, 109.79, 51.81.

- 2-amino-5-bromobenzoate de méthyle **11c**

Selon la procédure générale, le composé désiré a été obtenu à partir de l'acide 2-amino-5-bromobenzoïque (4 g ; 18,6 mmol) sous la forme d'un solide marron clair (86%).



RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) : δ (ppm) 7.96 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 7.32 (dd, *J* = 8.8, 2.4 Hz, 1H), 6.56 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 5.56 (brs, 2H), 3.86 (s, 3H). **RMN ¹³C** (75 MHz, CDCl₃) : δ (ppm) 167.52, 149.38, 136.76, 133.41, 118.42, 112.00, 107.31, 51.83.

b. Couplage de Suzuki-Miyaura

Procédure générale

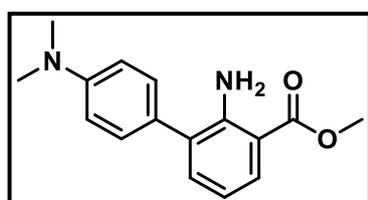
À une solution de 2-aminobromobenzoate de méthyle (2 g, 8,8 mmol, 1 éq.) dans un mélange de toluène sec (140 mL) et d'éthanol (12 mL) sous pression d'azote est ajouté de l'acide (4-(diméthylamino)phényl)boronique (1,452 g, 8,8 mmol, 1 éq.). La solution est dégazée et une solution aqueuse de K₂CO₃ (3,642 g dans 14 mL) est doucement ajoutée au milieu réactionnel. La solution est de nouveau dégazée puis le catalyseur au Palladium Pd(PPh₃)₄ (508 mg, 0,44 mmol, 5 mol%) est ajouté avant de chauffer le milieu à reflux pendant 48 h.

Le milieu réactionnel est refroidi à température ambiante puis est filtré sur célite en utilisant de l'acétate d'éthyle. La solution est transférée dans une ampoule à décanter où les phases sont séparées et la phase aqueuse est extraite à l'acétate d'éthyle (3 x 20 mL). Les phases organiques sont combinées et lavées à l'eau salée, séchées sur Na₂SO₄ et concentrées *in vacuo*.

Le résidu est purifié par chromatographie sur gel de silice (cyclohexane/EtOAc 90:10) pour obtenir le produit pur désiré.

- 2-amino-4'-(diméthylamino)-[1,1'-biphényl]-3-carboxylate de méthyle **12a**

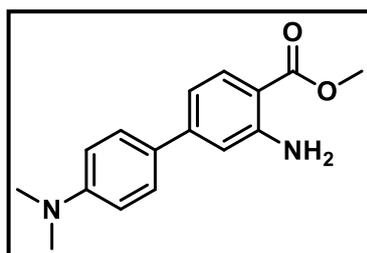
Le composé est obtenu à partir du 2-amino-3-bromobenzoate de méthyle sous la forme d'un solide beige avec un rendement de 79% après purification par chromatographie.



RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) : δ (ppm) 7.85 (dd, *J* = 8.1, 1.7 Hz, 1H), 7.32 – 7.26 (m, 2H), 7.21 (dd, *J* = 7.3, 1.6 Hz, 1H), 6.85 – 6.78 (m, 2H), 6.67 (dd, *J* = 8.1, 7.3 Hz, 1H), 6.01 (s, 2H), 3.88 (s, 3H), 3.00 (s, 6H). **¹³C NMR** (75 MHz, CDCl₃) : δ (ppm) 169.15, 150.08, 148.61, 135.15, 130.09, 129.30, 126.27, 115.73, 112.94, 110.48, 51.67, 40.66.

- 3-amino-4'-(diméthylamino)-[1,1'-biphényl]-4-carboxylate de méthyle **12b**

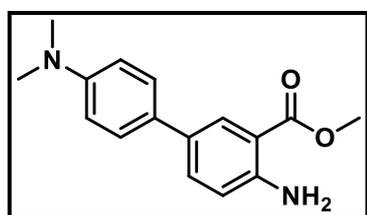
Le composé est obtenu à partir du 2-amino-4-bromobenzoate de méthyle sous la forme d'un solide jaune pâle avec un rendement de 78% après purification par chromatographie.



¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) : δ (ppm) 7.87 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.51 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H), 6.88 (dd, *J* = 8.4, 1.7 Hz, 1H), 6.84 (d, *J* = 1.5 Hz, 1H), 6.77 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 5.74 (s, 2H), 3.88 (s, 3H), 3.00 (s, 6H). **¹³C NMR** (75 MHz, CDCl₃) : δ (ppm) 168.76, 150.86, 150.63, 146.86, 131.74, 127.90, 127.78, 115.00, 113.62, 112.58, 108.81, 51.57, 40.58.

- 4-amino-4'-(diméthylamino)-[1,1'-biphényl]-3-carboxylate de méthyle **12c**

Le composé est obtenu à partir du 2-amino-5-bromobenzoate de méthyle sous la forme d'un solide rose avec un rendement de 62% après purification par chromatographie.



¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) : δ (ppm) 8.07 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 7.51 (dd, *J* = 8.5, 2.2 Hz, 1H), 7.45 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 6.81 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 6.72 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 5.69 (brs, 2H), 3.90 (s, 3H), 2.98 (s, 6H). **¹³C NMR** (75 MHz, CDCl₃) : δ (ppm) 168.84, 149.46, 149.04, 132.49, 129.81, 129.35, 128.64, 127.05, 117.34, 113.34, 111.20, 77.36, 51.69, 41.01.

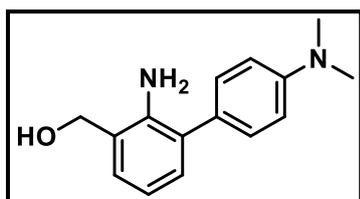
c. Synthèse des alcools benzyliques

Procédure générale

Dans un bicol, du ZnCl₂ (605 mg, 4,4 mmol, 1 éq.) est chauffé sous vide jusqu'à ce qu'il soit parfaitement sec. Une solution de d' amino-4'-(diméthylamino)-[1,1'-biphényl]-4-carboxylate de méthyle (1,2 g, 4,4 mmol, 1 éq.) dans le THF (40 mL) est ajouté sous pression d'azote suivie d'une addition par portions de NaBH₄ (336 mg, 8,8 mmol, 2 éq.). La solution est chauffée à reflux pendant 3 h avant d'être refroidie à température ambiante. Une solution saturée de NH₄Cl est ajoutée goutte à goutte au milieu réactionnel qui est ensuite dissout dans du chloroforme. Les phases sont séparées, la phase aqueuse est lavée au chloroforme (3 x 15 mL) et les phases organiques sont combinées et lavées à l'eau salée, séchées sur sulfate de sodium et concentrée *in vacuo* pour obtenir le composé désiré pur.

- (2-amino-4'-(diméthylamino)-[1,1'-biphényl]-3-yl)méthanol **13a**

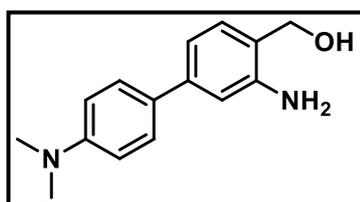
Le composé désiré est obtenu à partir du 2-amino-4'-(diméthylamino)-[1,1'-biphényl]-3-carboxylate de méthyle sous la forme d'une poudre beige avec un rendement de réaction quantitatif.



¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) : δ (ppm) 7.35 – 7.29 (m, 2H), 7.11 (dd, *J* = 7.5, 1.6 Hz, 1H), 7.05 (dd, *J* = 7.4, 1.6 Hz, 1H), 6.84 – 6.80 (m, 2H), 6.76 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H), 4.73 (s, 2H), 3.00 (s, 6H). ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) : δ (ppm) 149.90, 143.69, 130.84, 130.07, 128.96, 128.08, 127.14, 124.81, 117.80, 112.91, 65.00, 40.72.

- (3-amino-4'-(diméthylamino)-[1,1'-biphényl]-4-yl)méthanol **13b**

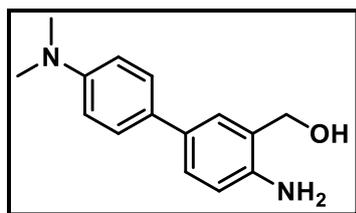
Le composé désiré est obtenu à partir du 3-amino-4'-(diméthylamino)-[1,1'-biphényl]-4-carboxylate de méthyle de méthyle sous la forme d'un solide jaune pâle avec un rendement de réaction de 62%.



¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) : δ (ppm) 7.47 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H), 7.10 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 6.94 – 6.89 (m, 2H), 6.82 – 6.75 (m, 2H), 4.70 (s, 2H), 2.99 (s, 6H). ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) : δ (ppm) 150.14, 146.42, 142.73, 129.79, 129.19, 127.76, 122.91, 116.48, 114.03, 112.84, 64.35, 40.76.

- (4-amino-4'-(diméthylamino)-[1,1'-biphényl]-3-yl)méthanol **13c**

Le composé désiré est obtenu à partir du 4-amino-4'-(diméthylamino)-[1,1'-biphényl]-3-carboxylate de méthyle sous la forme d'une poudre beige avec un rendement de réaction quantitatif.



^1H NMR (300 MHz, DMSO) : δ (ppm) 7.40 – 7.34 (m, 2H), 7.30 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 7.20 (dd, $J = 8.2, 2.3$ Hz, 1H), 6.78 – 6.72 (m, 2H), 6.66 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 5.01 (t, $J = 5.5$ Hz, 1H), 4.90 (brs, 2H), 4.43 (d, $J = 5.5$ Hz, 2H), 2.89 (s, 6H). **^{13}C NMR** (75 MHz,

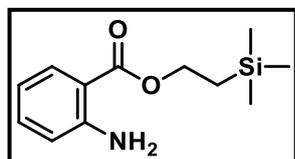
DMSO) : δ (ppm) 148.84, 144.80, 129.05, 128.17, 125.93, 125.69, 125.01, 124.82, 115.03, 112.88, 61.25, 40.25.

vii. Synthèse d'un nouveau précurseur d'*o*-benzyne

a. Synthèse de l'ester 2-((méthylsulfonyl)diazényl)benzoate de 2-(triméthylsilyl)éthyle

- 2-aminobenzoate de 2-(triméthylsilyl) **14**

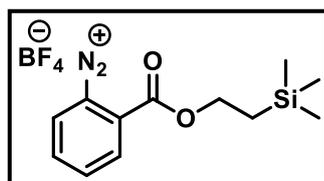
À une solution d'anhydride isatoïque (5 g, 30,5 mmol, 1 éq.) dans du DMF (25 mL) est ajouté du 2-triméthylsilyléthanol (8.5 mL, 62,5 mmol, 2 éq.) puis de la DMAP (0.375 g, 3 mmol, 0.1 éq.). Le milieu réactionnel est chauffé à reflux pendant 20 heures puis est refroidit à température ambiante. Dans l'eau (100 mL) est additionné puis le milieu est extrait à l'acétate d'éthyle (3 x 100 mL). Les phases organiques sont combinées, lavées à l'eau salée et séchées sur MgSO_4 avant d'être concentrées *in vacuo*. Le produit est obtenu sans purification complémentaire avec un rendement de 90%.



^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) : δ (ppm) 7.89 – 7.83 (m, 1H), 7.30 – 7.22 (m, 1H), 6.67 – 6.60 (m, 2H), 5.71 (brs, 2H), 4.43 – 4.33 (m, 2H), 1.18 – 1.06 (m, 2H), 0.08 (s, 9H).

- 2-((2-(triméthylsilyl)éthoxy)carbonyl)benzènediazonium **15**

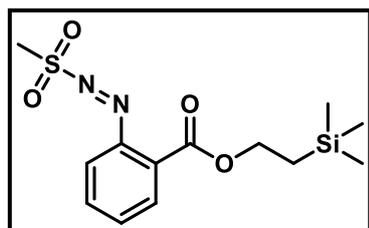
À une solution 3-triméthylsilyl)propyl 2-aminobenzoate (7.288 g, 30,7 mmol, 1 éq.) dans de l'eau distillée (12 mL) est ajoutée une solution de HBF_4 à 50% (10.4 mL, 2,28 mmol, 2.7 éq.) à 0 °C. Une solution de NaNO_2 (2.118 g, 30.7 mmol, 1 éq.) dans de l'eau (5 mL) est ensuite ajoutée goutte à goutte pendant 5 minutes puis le milieu réactionnel est agité à cette température pendant 30 minutes. Le précipité est filtré sur fritté, lavé avec de l'éther diéthylique et séché sous vide afin d'obtenir un solide blanc avec un rendement de 70%.



RMN ^1H (300 MHz, DMSO) : δ (ppm) 8.96 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 8.40 (d, $J = 4.1$ Hz, 2H), 8.32 – 8.13 (m, 1H), 4.70 – 4.45 (m, 2H), 1.29 – 1.05 (m, 2H), 0.10 (s, 9H). **RMN ^{13}C** (75 MHz, DMSO) : δ (ppm) 160.9, 140.9, 135.4, 135.1, 132.1, 130.6, 115.8, 65.9, 16.7, 1.6.

- 2-((méthylsulfonyl)diazényl)benzoate de 2-(triméthylsilyl)éthyle **16**

A une solution de sel de diazonium (6,074 g, 181 mmol, 1 éq.) dans du dichlorométhane (60 mL) est ajouté à 0 °C du CH₃SO₂Na (1,848 g, 10,8 mmol, 1 éq.). Le milieu réactionnel est agité pendant 16 h à température ambiante. Le mélange réactionnel est ensuite filtré, lavé avec du dichlorométhane et le filtrat évaporé sous pression réduite. Le solide obtenu est dissout dans un minimum de dichlorométhane et précipité par ajout de *n*-hexane pour obtenir le produit désiré sous la forme d'un solide orange avec un rendement de 74%.

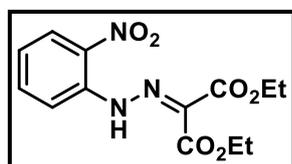


RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) : δ (ppm) 7.99 – 7.91 (m, 1H), 7.72 – 7.55 (m, 3H), 4.48 – 4.35 (m, 2H), 3.20 (s, 3H), 1.17 – 1.06 (m, 2H) 0.07 (s, 9H). **RMN ¹³C** (75 MHz, CDCl₃) : δ (ppm) 165.6, 148.1, 140.8, 135.7, 133.7, 132.6, 131.3, 130.8, 117.6, 64.6, 34.8, 17.6, 1.4.

b. Synthèse du 1-aminobenzotriazole

- 2-(2-(2-nitrophényl)hydrazineylidène)malonate de diéthyle **17**

L'*o*-nitroaniline préalablement réduite en poudre (5 g, 36 mmol, 1 éq.) est agitée avec de l'acide chlorhydrique (33 mL, 1,07 mol, 30 éq) à 0 °C jusqu'à totale dissolution produit de départ. De l'eau (24 mL) est ensuite additionnée au milieu réactionnel puis une solution de nitrite de sodium (2,91 g, 42 mmol, 1,17 éq.) dans de l'eau (6 mL) est additionnée goutte à goutte. Après quelques minutes, la solution de diazonium transitoirement formée est récupérée. Cette dernière est additionnée goutte à goutte à une émulsion vigoureusement agitée de malonate de diéthyle (5.47 mL, 36 mmol, 1 éq.) dans de l'eau (24 mL) à 5°C. L'acétate de sodium (35,4 g, 432 mmol, 12 éq.) est ensuite ajouté à la solution pour tamponner le milieu réactionnel. Ce dernier est ensuite agité pendant 1 h, puis le précipité obtenu est filtré, lavé à l'eau (20 mL) et recristallisée dans de l'éthanol. Le composé est obtenu pur sous la forme d'un solide orange sans étape de purification supplémentaire.

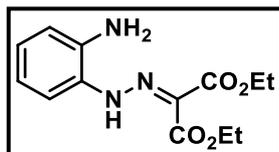


RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) : δ (ppm) 14.07 (brs, 1H), 8.24 (dd, J = 8.5, 1.4 Hz, 1H), 8.09 (dd, J = 8.6, 1.3 Hz, 1H), 7.66 (td, J = 8.0, 0.9 Hz, 1H), 7.14 (ddd, J = 8.5, 7.2, 1.3 Hz, 1H), 4.41 (dq, J = 21.1, 7.1 Hz, 4H), 1.40 (td, J = 7.1, 3.9 Hz, 6H). **RMN ¹³C** (75 MHz, CDCl₃) : δ (ppm) 161.40, 139.04, 136.05, 126.54, 126.02, 122.78, 117.45, 114.17, 62.36, 61.91, 14.33, 14.23.

- 2-(2-(2-aminophényl)hydrazineylidène)malonate de diéthyle **18**

Le 2-(2-(2-aminophényl)hydrazineylidène)malonate de diéthyle (3,55 g, 11.5 mmol, 1 éq.) est dissout dans une mélange 3:1 éthanol/eau (70 mL). Du chlorure d'ammonium (3,5 g, 65,4

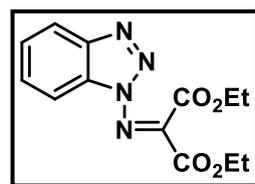
mmol, 6 éq.) ainsi que du fer (2,5 g, 44,8 mmol, 4 éq.) sont ensuite additionnés au milieu réactionnel qui est agité pendant 16 h à reflux. À la fin de la réaction, la solution résultante est filtrée sur célite et lavée avec de l'acétate d'éthyle jusqu'à ce que la solution filtrée soit incolore. La solution est ensuite extraite à l'acétate d'éthyle (2 x 60 mL), puis les phases organiques sont combinées et lavées à l'eau salée, séchées sur sulfate de sodium, et concentrées *in vacuo* pour obtenir le 2-(2-(2-aminophényl)hydrazineylidène) malonate de diéthyle pur sous forme d'huile noire-orangée avec un rendement de 95 %.



RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) : δ (ppm) 13.21 (brs, 1H), 7.03 (dd, *J* = 8.3, 1.4 Hz, 1H), 7.00 – 6.93 (m, 1H), 6.78 – 6.69 (m, 2H), 4.40 – 4.26 (m, 4H), 1.37 (dt, *J* = 16.9, 7.1 Hz, 6H). **RMN ¹³C** (75 MHz, CDCl₃) : δ (ppm) 164.17, 163.04, 137.23, 127.00, 125.97, 118.75, 118.33, 116.08, 61.31, 60.89, 14.44, 14.30.

- *Synthèse du 2-((1H-benzo[d][1,2,3]triazol-1-yl)imino)malonate de diéthyle 19*

Une solution de nitrite de sodium (0,598 g, 8,7 mmol, 1 éq.) dans l'eau (1,5 mL) est ajoutée goutte à goutte à une solution de 2-(2-(2-aminophényl)hydrazineylidène)malonate de diéthyle (2,2 g, 7,9 mmol, 1 éq.) dans le méthanol (2,9 mL) préalablement préparée. Ce mélange est ensuite ajouté goutte à goutte dans une solution d'acide chlorhydrique (2,2 mL) dans l'eau (8,5 mL) à 5 °C. Le solide résultant est filtré, lavé avec de l'eau et recristallisé dans l'éthanol pour obtenir le 2-((1H-benzo[d][1,2,3]triazol-1-yl)imino)malonate de diéthyle pur sous la forme d'un solide marron pur avec un rendement de réaction de 70 %.

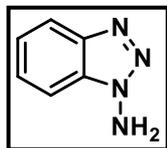


RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) : δ (ppm) 8.07 (dt, *J* = 8.3, 0.9 Hz, 1H), 7.89 (dt, *J* = 8.3, 0.9 Hz, 1H), 7.65 (ddd, *J* = 8.2, 7.1, 0.9 Hz, 1H), 7.48 (ddd, *J* = 8.2, 7.1, 1.0 Hz, 1H), 4.51 (dq, *J* = 21.7, 7.1 Hz, 4H), 1.43 (td, *J* = 7.1, 2.7 Hz, 6H). **RMN ¹³C** (75 MHz, CDCl₃) : δ (ppm) 162.26, 160.59, 145.02, 141.45, 132.00, 130.05, 126.01, 120.62, 111.04, 63.46, 63.35, 14.20, 13.92.

- *1-aminobenzotriazole 20*

Le 2-((1H-benzo[d][1,2,3]triazol-1-yl)imino)malonate de diéthyle (1,3 g, 4,5 mmol, 1 éq.) est agité à reflux avec de l'acide chlorhydrique concentré (37%, 7,4 mL) pendant une nuit. Le milieu réactionnel est ensuite refroidi à température ambiante et de l'eau (9 mL) est ensuite ajoutée. La solution est extraite avec de l'éther diéthylique (15 mL), et la phase étherée mise de côté. La phase aqueuse acide est neutralisée avec du carbonate de sodium solide et extraite de

nouveau avec de l'éther diéthylique (2 x 20 mL). La phase étherée est séchée sur sulfate de sodium, filtrée et concentrée à l'évaporateur rotatif. Le solide résultant est recristallisé dans du toluène pour donner le 1-aminobenzotriazole pur sous forme de solide blanc avec un rendement de 66%.



RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) : 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). **RMN ¹³C** (75 MHz, CDCl₃) : δ (ppm) 144.79, 132.68, 128.02, 124.30, 120.06, 109.96.

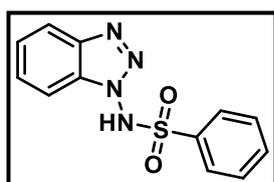
c. Synthèse des benzènesulfonamides

Procédure générale

Le 1-aminobenzotriazole (0,5 g, 3,73 mmol, 1 éq.) et le chlorure de sulfonyle correspondant (7,46 mmol, 2 éq.) sont dissout dans la pyridine sèche (12,5 mL) et le milieu réactionnel est porté à reflux pendant 30 minutes. Le milieu réactionnel est ensuite versé dans de l'eau (12,5 mL) et le précipité est filtré et recristallisé dans l'éthanol pour obtenir le *bis*-benzènesulfonamide. Le filtrat est acidifié puis filtré pour obtenir le *mono*-benzènesulfonamide. Le *bis*-benzènesulfonamide est récupéré et est hydrolysé à l'aide d'une solution d'éthanolate de sodium (1 éq.) à reflux sous pression d'azote dans de l'éthanol sec (30 mL). Après 15min, l'éthanol est évaporé et le résidu dissout dans un minimum d'eau. Le milieu réactionnel est acidifié à l'aide d'acide chlorhydrique jusqu'à précipitation du *mono*-benzènesulfonamide. Les deux portions de *mono*-benzènesulfonamide sous rassemblées pour obtenir le rendement global de réaction en *mono*-benzènesulfonamide.

- *N*-(1H-benzo[*d*][1,2,3]triazol-1-yl)benzènesulfonamide **21a**

Le *N*-(1H-benzo[*d*][1,2,3]triazol-1-yl)benzènesulfonamide a été obtenu sous la forme d'un solide blanc en suivant la procédure générale avec un rendement global de 48% en utilisant comme réactif le chlorure de benzènesulfonyle.

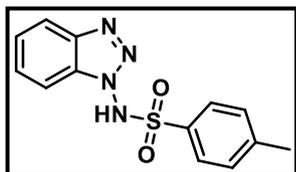


RMN ¹H (300 MHz, DMSO) : δ (ppm) 12.91 (s, 1H), 8.08 – 8.02 (m, 1H), 7.81 – 7.71 (m, 3H), 7.66 – 7.57 (m, 3H), 7.53 (dt, *J* = 8.4, 1.1 Hz, 1H), 7.46 (ddd, *J* = 8.1, 6.7, 1.3 Hz, 1H). **RMN ¹³C** (75 MHz, DMSO) : δ (ppm) 143.30, 137.29, 134.23, 132.07, 129.55, 128.93, 127.88, 124.92,

119.64, 110.07.

- *N*-(1*H*-benzo[*d*][1,2,3]triazol-1-yl)-4-méthylbenzènesulfonamide **21b**

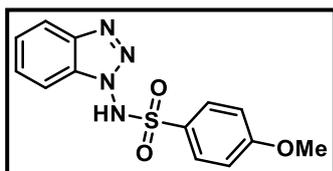
Le *N*-(1*H*-benzo[*d*][1,2,3]triazol-1-yl)-4-méthylbenzènesulfonamide a été obtenu sous la forme d'un solide blanc en suivant la procédure générale avec un rendement global de 23% en utilisant comme réactif le chlorure de toluène-*p*-sulphonyle (1,42 g, 7,46 mmol, 2 équ.).



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*-(1*H*-benzo[*d*][1,2,3]triazol-1-yl)-4-méthoxybenzènesulfonamide **21c**

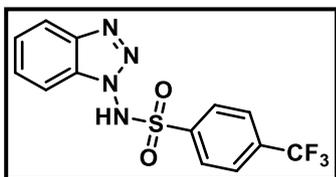
Le *N*-(1*H*-benzo[*d*][1,2,3]triazol-1-yl)-4-méthoxybenzènesulfonamide a été obtenu sous la forme d'un solide blanc en suivant la procédure générale avec un rendement global de 38% en utilisant comme réactif le chlorure de 4-méthoxybenzènesulphonyle (1,54 g, 7,46 mmol, 2 équ.).



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*-(1*H*-benzo[*d*][1,2,3]triazol-1-yl)-4-(trifluorométhyl)benzènesulfonamide **21d**

Le *N*-(1*H*-benzo[*d*][1,2,3]triazol-1-yl)-4-(trifluorométhyl)benzènesulfonamide a été obtenu sous la forme d'un solide brun-noir en suivant la procédure générale avec un rendement global de 15% en utilisant comme réactif le chlorure de 4-(trifluorométhyl) benzènesulphonyle (1,82 g, 7,46 mmol, 2 équ.).



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.

III. Données utilisées pour les calculs théoriques

Coordonnées cartésiennes pour la géométrie optimisée du benzènediazonium-2-carboxylate
(déprotonée)

C	-0.118094	-0.012548	0.112669
C	0.011880	-0.101159	1.488802
C	1.270774	-0.093418	2.082652
C	2.429097	0.003051	1.311506
C	2.342633	0.093210	-0.066138
C	1.061220	0.082218	-0.624474
H	-0.892111	-0.175992	2.081931
H	1.354283	-0.163468	3.161656
H	3.404117	0.008135	1.783875
H	3.223359	0.169090	-0.691624
N	0.991001	0.173944	-2.012035
C	-1.458479	-0.014007	-0.613885
O	-1.337892	0.075976	-1.859722
O	-2.480893	-0.100269	0.076300
N	1.261099	0.256684	-3.079909

Coordonnées cartésiennes pour la géométrie optimisée du benzènediazonium-2-carboxylate
(protonée)

C	-0.113488	0.057785	0.104728
C	0.020641	-0.071929	1.475784
C	1.276709	-0.124709	2.077482
C	2.436508	-0.050690	1.315990
C	2.353910	0.076448	-0.060124
C	1.082883	0.128662	-0.636568
H	-0.883189	-0.129804	2.070290
H	1.345130	-0.224793	3.154413
H	3.410844	-0.092126	1.787011
H	3.239603	0.133951	-0.680340
N	1.068062	0.251586	-2.008344
C	-1.495616	0.111815	-0.462183
O	-1.494399	0.294655	-1.778215
O	-2.480978	0.002996	0.215695
H	-2.405724	0.323679	-2.104728
N	1.135281	0.347569	-3.101710

Coordonnées cartésiennes pour la géométrie optimisée du benzènediazonium-2-carboxylate
dans le premier état excité

C	-0.055725	-0.010051	0.051707
C	0.029128	-0.105536	1.440168

C	1. 247446	-0. 099074	2. 094612
C	2. 429777	0. 006009	1. 345422
C	2. 399929	0. 096001	-0. 026533
C	1. 152958	0. 088923	-0. 692854
H	-0. 893625	-0. 181581	2. 005788
H	1. 287769	-0. 172314	3. 174047
H	3. 390158	0. 015882	1. 848932
H	3. 310015	0. 172583	-0. 608170
N	1. 139725	0. 147029	-2. 027836
C	-1. 377592	-0. 008916	-0. 566781
O	-1. 611633	0. 053294	-1. 803173
O	-2. 451316	-0. 071571	0. 075693
N	1. 064980	0. 270769	-3. 159417

Coordonnées cartésiennes pour la géométrie optimisée du benzènediazonium-2-carboxylate dans le deuxième état excité

C	-0. 056257	-0. 006008	0. 052209
C	0. 028842	-0. 096892	1. 440969
C	1. 247443	-0. 094943	2. 094870
C	2. 430274	0. 000809	1. 344811
C	2. 400459	0. 092553	-0. 026781
C	1. 152907	0. 090320	-0. 692994
H	-0. 893771	-0. 170236	2. 007155
H	1. 287863	-0. 166642	3. 174385
H	3. 391004	0. 003315	1. 847767
H	3. 310592	0. 166496	-0. 608652
N	1. 137711	0. 179365	-2. 025023
C	-1. 377452	-0. 013774	-0. 567006
O	-1. 611759	0. 061314	-1. 802722
O	-2. 451087	-0. 097977	0. 073505
N	1. 065226	0. 253747	-3. 160890

Coordonnées cartésiennes pour la géométrie optimisée du benzènediazonium-2-carboxylate dans le troisième état excité

C	-0. 055607	-0. 010321	0. 051943
C	0. 029323	-0. 102824	1. 440522
C	1. 247925	-0. 094242	2. 094677
C	2. 430112	0. 009662	1. 345228
C	2. 399988	0. 098195	-0. 026888
C	1. 152905	0. 089014	-0. 692873
H	-0. 893135	-0. 179230	2. 006552
H	1. 288357	-0. 165418	3. 174246
H	3. 390625	0. 019997	1. 848462

H	3.309968	0.174651	-0.608682
N	1.138385	0.152903	-2.027089
C	-1.377317	-0.015253	-0.566868
O	-1.612320	0.048554	-1.802890
O	-2.451051	-0.085352	0.075591
N	1.063836	0.261112	-3.160327

Références

1. Braslavsky, S. E., Glossary of terms used in photochemistry, 3rd edition (IUPAC Recommendations 2006). *Pure Appl. Chem.* **2007**, *79* (3), 293-465.
2. Albini, A., Some remarks on the first law of photochemistry. *Photochemical & Photobiological Sciences* **2016**, *15* (3), 319-324.
3. Montalti, M.; Credi, A.; Prodi, L.; Gandolfi, M. T., *Handbook of Photochemistry*. CRC Press: 2006.
4. Trommsdorff, H., Ueber Santonin. *Annalen der Pharmacie* **1834**, *11* (2), 190-207.
5. Roth, H. D., The Beginnings of Organic Photochemistry. *Angewandte Chemie International Edition in English* **1989**, *28* (9), 1193-1207.
6. Van Tamelen, E. E.; Levin, S. H.; Brenner, G.; Wolinsky, J.; Aldrich, P., The structure of photosantonic acid. *Journal of the American Chemical Society* **1958**, *80* (2), 501-502.
7. Fisch, M. H.; Richards, J. H., The Mechanism of the Photoconversion of Santonin. *Journal of the American Chemical Society* **1963**, *85* (19), 3029-3030.
8. Ciamician, G.; Silber, P., Chemische Lichtwirkungen. *Berichte der deutschen chemischen Gesellschaft* **1908**, *41* (2), 1928-1935.
9. Büchi, G.; Goldman, I. M., Photochemical Reactions. VII.1 The Intramolecular Cyclization of Carvone to Carvonecamphor. *Journal of the American Chemical Society* **1957**, *79* (17), 4741-4748.
10. Protti, S.; Dondi, D.; Fagnoni, M.; Albini, A., Photochemistry in synthesis: Where, when, and why. *Pure Appl. Chem.* **2007**, *79* (11), 1929-1938.
11. Sun, K.; Lv, Q.-Y.; Chen, X.-L.; Qu, L.-B.; Yu, B., Recent advances in visible-light-mediated organic transformations in water. *Green Chemistry* **2021**, *23* (1), 232-248.
12. Kaur, M.; Srivastava, A. K., Photopolymerization : A review. *Journal of Macromolecular Science, Part C* **2002**, *42* (4), 481-512.
13. Kärkäs, M. D.; Porco, J. A.; Stephenson, C. R. J., Photochemical Approaches to Complex Chemotypes: Applications in Natural Product Synthesis. *Chemical Reviews* **2016**, *116* (17), 9683-9747.

14. Nicholls, T. P.; Leonori, D.; Bissember, A. C., Applications of visible light photoredox catalysis to the synthesis of natural products and related compounds. *Nat. Prod. Rep.* **2016**, *33* (11), 1248-1254.
15. Douglas, J. J.; Sevrin, M. J.; Stephenson, C. R. J., Visible Light Photocatalysis: Applications and New Disconnections in the Synthesis of Pharmaceutical Agents. *Organic Process Research & Development* **2016**, *20* (7), 1134-1147.
16. Bach, T.; Hehn, J. P., Photochemical Reactions as Key Steps in Natural Product Synthesis. *Angewandte Chemie International Edition* **2011**, *50* (5), 1000-1045.
17. Cutler, T. D.; Zimmerman, J. J., Ultraviolet irradiation and the mechanisms underlying its inactivation of infectious agents. *Animal Health Research Reviews* **2011**, *12* (1), 15-23.
18. Haas, C. P.; Roider, T.; Hoffmann, R. W.; Tallarek, U., Light as a reaction parameter – systematic wavelength screening in photochemical synthesis. *Reaction Chemistry & Engineering* **2019**, *4* (11), 1912-1916.
19. Gorges, R.; Meyer, S.; Kreisel, G., Photocatalysis in microreactors. *Journal of Photochemistry and Photobiology A: Chemistry* **2004**, *167* (2), 95-99.
20. Chen, D. H.; Ye, X.; Li, K., Oxidation of PCE with a UV LED Photocatalytic Reactor. *Chemical Engineering & Technology* **2005**, *28* (1), 95-97.
21. Yoshihisa, M.; Shinji, K.; Kazuhito, W.; Kosaku, S.; Tejiro, I., Photocatalytic Reduction in Microreactors. *Chem. Lett.* **2006**, *35* (4), 410-411.
22. Silvestrini, S.; Carofiglio, T.; Maggini, M., Shape-selective growth of silver nanoparticles under continuous flow photochemical conditions. *Chemical Communications* **2013**, *49* (1), 84-86.
23. Sender, M.; Ziegenbalg, D., Light Sources for Photochemical Processes – Estimation of Technological Potentials. *Chemie Ingenieur Technik* **2017**, *89* (9), 1159-1173.
24. Knowles, J. P.; Elliott, L. D.; Booker-Milburn, K. I., Flow photochemistry: Old light through new windows. *Beilstein Journal of Organic Chemistry* **2012**, *8*, 2025-2052.
25. Chong, M. N.; Lei, S.; Jin, B.; Saint, C.; Chow, C. W. K., Optimisation of an annular photoreactor process for degradation of Congo Red using a newly synthesized titania impregnated kaolinite nano-photocatalyst. *Separation and Purification Technology* **2009**, *67* (3), 355-363.

26. Jähnisch, K.; Dingerdissen, U., Photochemical Generation and [4+2]-Cycloaddition of Singlet Oxygen in a Falling-Film Micro Reactor. *Chemical Engineering & Technology* **2005**, *28*, 426-427.
27. Bachollet, S.; Terao, K.; Aida, S.; Nishiyama, Y.; Kakiuchi, K.; Oelgemöller, M., Microflow photochemistry: UVC-induced [2 + 2]-photoadditions to furanone in a microcapillary reactor. *Beilstein journal of organic chemistry* **2013**, *9*, 2015-21.
28. Reichardt, C.; Welton, T., *Solvents and solvent effects in organic chemistry*. John Wiley & Sons: 2010.
29. Scaiano, J. C., Solvent effects in the photochemistry of xanthone. *Journal of the American Chemical Society* **1980**, *102* (26), 7747-7753.
30. Shvydkiv, O.; Gallagher, S.; Nolan, K.; Oelgemöller, M., From Conventional to Microphotochemistry: Photodecarboxylation Reactions Involving Phthalimides. *Organic Letters* **2010**, *12* (22), 5170-5173.
31. Ley, S. V.; Baxendale, I. R., New tools and concepts for modern organic synthesis. *Nature Reviews Drug Discovery* **2002**, *1* (8), 573-586.
32. Tatsuro, A.; Atsushi, T.; Yousuke, U.; Yoshiharu, I.; Aiichiro, N.; Jun-ichi, Y., Switching Reaction Pathways of Benzo[b]thiophen-3-ylolithium and Benzo[b]furan-3-ylolithium Based on High-resolution Residence-time and Temperature Control in a Flow Microreactor. *Chem. Lett.* **2011**, *40* (4), 393-395.
33. Hartman, R. L.; McMullen, J. P.; Jensen, K. F., Deciding Whether To Go with the Flow: Evaluating the Merits of Flow Reactors for Synthesis. *Angewandte Chemie International Edition* **2011**, *50* (33), 7502-7519.
34. Yoshida, J.-i.; Takahashi, Y.; Nagaki, A., Flash chemistry: flow chemistry that cannot be done in batch. *Chemical Communications* **2013**, *49* (85), 9896-9904.
35. Seiji, S.; Daisuke, Y.; Jun-ichi, Y., Cationic Three-component Coupling Involving an Optically Active Enamine Derivative. From Time Integration to Space Integration of Reactions. *Chem. Lett.* **2010**, *39* (4), 404-406.
36. Nagaki, A.; Ichinari, D.; Yoshida, J.-i., Three-Component Coupling Based on Flash Chemistry. Carbolithiation of Benzyne with Functionalized Aryllithiums Followed by Reactions with Electrophiles. *Journal of the American Chemical Society* **2014**, *136* (35), 12245-12248.

37. Hessel, V.; Renken, A.; Schouten, J. C.; Yoshida, J.-i., *Micro Process Engineering, 3 Volume Set: A Comprehensive Handbook*. John Wiley & Sons: 2009; Vol. 1.
38. Plutschack, M. B.; Pieber, B.; Gilmore, K.; Seeberger, P. H., The Hitchhiker's Guide to Flow Chemistry. *Chemical Reviews* **2017**, *117* (18), 11796-11893.
39. Zhao, C.-X.; He, L.; Qiao, S. Z.; Middelberg, A. P. J., Nanoparticle synthesis in microreactors. *Chemical Engineering Science* **2011**, *66* (7), 1463-1479.
40. Sugimoto, A.; Fukuyama, T.; Rahman, M. T.; Ryu, I., An automated-flow microreactor system for quick optimization and production: application of 10- and 100-gram order productions of a matrix metalloproteinase inhibitor using a Sonogashira coupling reaction. *Tetrahedron Letters* **2009**, *50* (46), 6364-6367.
41. Aryana, K.; Ghiami, A.; Edalatpour, M.; Passandideh-Fard, M., *A review on Electrohydrodynamic (EHD) pumps*. 2016.
42. Green, J.; Holdø, A.; Khan, A., A review of passive and active mixing systems in microfluidic devices. *The International Journal of Multiphysics* **2007**, *1*, 1-32.
43. Liang-Hsuan, L.; Kee Suk, R.; Chang, L., A magnetic microstirrer and array for microfluidic mixing. *Journal of Microelectromechanical Systems* **2002**, *11* (5), 462-469.
44. Niu, X.; Lee, Y.-K., Efficient spatial-temporal chaotic mixing in microchannels. *Journal of Micromechanics and Microengineering* **2003**, *13* (3), 454-462.
45. Lemoff, A. V.; Lee, A. P., An AC magnetohydrodynamic micropump. *Sensors and Actuators B: Chemical* **2000**, *63* (3), 178-185.
46. Rife, J. C.; Bell, M. I.; Horwitz, J. S.; Kabler, M. N.; Auyeung, R. C. Y.; Kim, W. J., Miniature valveless ultrasonic pumps and mixers. *Sensors and Actuators A: Physical* **2000**, *86* (1), 135-140.
47. Yang, Z.; Goto, H.; Matsumoto, M.; Maeda, R. In *Ultrasonic micromixer for microfluidic systems*, Proceedings IEEE Thirteenth Annual International Conference on Micro Electro Mechanical Systems (Cat. No.00CH36308), 23-27 Jan. 2000; 2000; pp 80-85.
48. Niculescu, A.-G.; Chircov, C.; Bîrcă, A. C.; Grumezescu, A. M., Fabrication and Applications of Microfluidic Devices: A Review. *International Journal of Molecular Sciences* **2021**, *22* (4), 2011.

49. Oelgemöller, M.; Shvydkiv, O., Recent Advances in Microflow Photochemistry. *Molecules* **2011**, *16* (9), 7522-7550.
50. Cambié, D.; Bottecchia, C.; Straathof, N. J. W.; Hessel, V.; Noël, T., Applications of Continuous-Flow Photochemistry in Organic Synthesis, Material Science, and Water Treatment. *Chemical Reviews* **2016**, *116* (17), 10276-10341.
51. Di Filippo, M.; Bracken, C.; Baumann, M., Continuous Flow Photochemistry for the Preparation of Bioactive Molecules. *Molecules* **2020**, *25* (2), 356.
52. Lovato, K.; Fier, P. S.; Maloney, K. M., The application of modern reactions in large-scale synthesis. *Nature Reviews Chemistry* **2021**, *5* (8), 546-563.
53. Politano, F.; Oksdath-Mansilla, G., Light on the Horizon: Current Research and Future Perspectives in Flow Photochemistry. *Organic Process Research & Development* **2018**, *22* (9), 1045-1062.
54. Aillet, T.; Loubiere, K.; Dechy-Cabaret, O.; Prat, L., Accurate Measurement of the Photon Flux Received Inside Two Continuous Flow Microphotoreactors by Actinometry. *International Journal of Chemical Reactor Engineering* **2014**, *12* (1), 257-269.
55. Matsushita, Y.; Ichimura, T.; Ohba, N.; Kumada, S.; Sakeda, K.; Suzuki, T.; Tanibata, H.; Murata, T., Recent progress on photoreactions in microreactors. *Pure Appl. Chem.* **2007**, *79* (11), 1959-1968.
56. Su, Y.; Hessel, V.; Noël, T., A compact photomicroreactor design for kinetic studies of gas-liquid photocatalytic transformations. *AIChE Journal* **2015**, *61* (7), 2215-2227.
57. Jamali, A.; Vanraes, R.; Hanselaer, P.; Van Gerven, T., A batch LED reactor for the photocatalytic degradation of phenol. *Chemical Engineering and Processing: Process Intensification* **2013**, *71*, 43-50.
58. Rehm, T. H., Reactor Technology Concepts for Flow Photochemistry. *ChemPhotoChem* **2020**, *4* (4), 235-254.
59. Penverne, C.; Hazard, B.; Rolando, C.; Penhoat, M., Scale-up Study of Benzoic Acid Alkylation in Flow: From Microflow Capillary Reactor to a Milliflow Reactor. *Organic Process Research & Development* **2017**, *21* (11), 1864-1868.
60. Regitz, M., *Diazo compounds: properties and synthesis*. Elsevier: 2012.

61. Green, S. P.; Wheelhouse, K. M.; Payne, A. D.; Hallett, J. P.; Miller, P. W.; Bull, J. A., Thermal Stability and Explosive Hazard Assessment of Diazo Compounds and Diazo Transfer Reagents. *Organic Process Research & Development* **2020**, *24* (1), 67-84.
62. Tran, D. N.; Battilocchio, C.; Lou, S.-B.; Hawkins, J. M.; Ley, S. V., Flow chemistry as a discovery tool to access sp²-sp³ cross-coupling reactions via diazo compounds. *Chemical Science* **2015**, *6* (2), 1120-1125.
63. Greb, A.; Poh, J.-S.; Greed, S.; Battilocchio, C.; Pasau, P.; Blakemore, D. C.; Ley, S. V., A Versatile Route to Unstable Diazo Compounds via Oxadiazolines and their Use in Aryl-Alkyl Cross-Coupling Reactions. *Angewandte Chemie International Edition* **2017**, *56* (52), 16602-16605.
64. Dingwall, P.; Greb, A.; Crespin, L. N. S.; Labes, R.; Musio, B.; Poh, J.-S.; Pasau, P.; Blakemore, D. C.; Ley, S. V., C-H functionalisation of aldehydes using light generated, non-stabilised diazo compounds in flow. *Chemical Communications* **2018**, *54* (83), 11685-11688.
65. Bertelson, R.; Maeda, S.; Van Gemert, B.; Irie, M.; Fan, M.; Durr, H.; Minkin, V., *Organic Photochromic and Thermochromic Compounds: Volume 1: Photochromic Families*. Springer Science & Business Media: 1999; Vol. 1.
66. Wriedt, B.; Ziegenbalg, D., Common pitfalls in chemical actinometry. *Journal of Flow Chemistry* **2020**, *10* (1), 295-306.
67. Kuhn, H. J.; Braslavsky, S. E.; Schmidt, R., Chemical actinometry (IUPAC Technical Report). In *Pure Appl. Chem.*, 2004; Vol. 76, p 2105.
68. Volman, D. H.; Seed, J. R., The Photochemistry of Uranyl Oxalate. *Journal of the American Chemical Society* **1964**, *86* (23), 5095-5098.
69. Leighton, W. G.; Forbes, G. S., PRECISION ACTINOMETRY WITH URANYL OXALATE. *Journal of the American Chemical Society* **1930**, *52* (8), 3139-3152.
70. C.A., H. C. G. P., A new sensitive chemical actinometer - II. Potassium ferrioxalate as a standard chemical actinometer. *Proceedings of the Royal Society of London. Series A. Mathematical and Physical Sciences* **1956**, *235* (1203), 518-536.
71. Szychliński, J.; Bilski, P.; Martuszewski, K.; Błażejowski, J., Complementary study on the use of the potassium Reinecke's salt as a chemical actinometer. *Analyst* **1989**, *114* (6), 739-741.

72. Cornet, J.-F.; Marty, A.; Gros, J.-B., Revised Technique for the Determination of Mean Incident Light Fluxes on Photobioreactors. *Biotechnology Progress* **1997**, *13* (4), 408-415.
73. Radjagobalou, R.; Blanco, J.-F.; Dias da Silva Freitas, V.; Supplis, C.; Gros, F.; Dechy-Cabaret, O.; Loubière, K., A revised experimental protocol for implementing the actinometry method with the Reinecke's salt. *Journal of Photochemistry and Photobiology A: Chemistry* **2019**, *382*, 111934.
74. Marckwald, W., Ueber Phototropie. *Zeitschrift für Physikalische Chemie* **1899**, *30U* (1), 140-145.
75. Hirshberg, Y.; Fischer, E., Thermochromism and Photochromism. *The Journal of Chemical Physics* **1955**, *23* (9), 1723-1723.
76. Bouas-Laurent, H.; Dürr, H., Organic photochromism (IUPAC Technical Report). *Pure Appl. Chem.* **2001**, *73* (4), 639-665.
77. Wintgens, V.; Johnston, L. J.; Scaiano, J. C., Use of a photoreversible fulgide as an actinometer in one- and two-laser experiments. *Journal of the American Chemical Society* **1988**, *110* (2), 511-517.
78. Siewertsen, R.; Renth, F.; Temps, F.; Sönnichsen, F., Parallel ultrafast E–C ring closure and E–Z isomerisation in a photochromic furylfulgide studied by femtosecond time-resolved spectroscopy. *Phys. Chem. Chem. Phys.* **2009**, *11* (28), 5952-5961.
79. Guo, Z.; Wang, G.; Tang, Y.; Song, X., Photokinetic study on the photochromic reaction of Aberchrome 540TM: a further comment about the use of Aberchrome 540TM in chemical actinometry. *Journal of Photochemistry and Photobiology A: Chemistry* **1995**, *88* (1), 31-34.
80. Reinfelds, M.; Hermanns, V.; Halbritter, T.; Wachtveitl, J.; Braun, M.; Slanina, T.; Heckel, A., A Robust, Broadly Absorbing Fulgide Derivative as a Universal Chemical Actinometer for the UV to NIR Region. *ChemPhotoChem* **2019**, *3* (6), 441-449.
81. Irie, M.; Fukaminato, T.; Matsuda, K.; Kobatake, S., Photochromism of Diarylethene Molecules and Crystals: Memories, Switches, and Actuators. *Chemical Reviews* **2014**, *114* (24), 12174-12277.
82. Nakamura, S.; Irie, M., Thermally irreversible photochromic systems. A theoretical study. *The Journal of Organic Chemistry* **1988**, *53* (26), 6136-6138.

83. Sumi, T.; Takagi, Y.; Yagi, A.; Morimoto, M.; Irie, M., Photoirradiation wavelength dependence of cycloreversion quantum yields of diarylethenes. *Chemical Communications* **2014**, *50* (30), 3928-3930.
84. Mendive-Tapia, D.; Perrier, A.; Bearpark, M. J.; Robb, M. A.; Lasorne, B.; Jacquemin, D., New insights into the by-product fatigue mechanism of the photo-induced ring-opening in diarylethenes. *Phys. Chem. Chem. Phys.* **2014**, *16* (34), 18463-71.
85. Cigáň, M.; Jakusová, K.; Gáplovský, M.; Filo, J.; Donovalová, J.; Gáplovský, A., Isatin phenylhydrazones: anion enhanced photochromic behaviour. *Photochemical & Photobiological Sciences* **2015**, *14* (11), 2064-2073.
86. Rau, H., Spectroscopic Properties of Organic Azo Compounds. *Angewandte Chemie International Edition in English* **1973**, *12* (3), 224-235.
87. El Achi, N.; Bakkour, Y.; Chausset-Boissarie, L.; Penhoat, M.; Rolando, C., Rapid and facile chemical actinometric protocol for photo-microfluidic systems using azobenzene and NMR spectroscopy. *RSC Advances* **2017**, *7* (47), 29815-29820.
88. Zimmerman, G.; Chow, L.-Y.; Paik, U.-J., The Photochemical Isomerization of Azobenzene. *Journal of the American Chemical Society* **1958**, *80* (14), 3528-3531.
89. Hartley, G. S., The Cis-form of Azobenzene. *Nature* **1937**, *140* (3537), 281-281.
90. Ronayette, J.; Arnaud, R.; Lemaire, J., Isomérisation photosensibilisée par des colorants et photoréduction de l'azobenzène en solution. *Canadian Journal of Chemistry* **1974**, *52* (10), 1858-1867.
91. Tan, E. M. M.; Amirjalayer, S.; Smolarek, S.; Vdovin, A.; Zerbetto, F.; Buma, W. J., Fast photodynamics of azobenzene probed by scanning excited-state potential energy surfaces using slow spectroscopy. *Nature Communications* **2015**, *6* (1), 5860.
92. Bandara, H. M. D.; Burdette, S. C., Photoisomerization in different classes of azobenzene. *Chemical Society Reviews* **2012**, *41* (5), 1809-1825.
93. Lednev, I. K.; Ye, T.-Q.; Hester, R. E.; Moore, J. N., Femtosecond Time-Resolved UV-Visible Absorption Spectroscopy of trans-Azobenzene in Solution. *The Journal of Physical Chemistry* **1996**, *100* (32), 13338-13341.
94. Cattaneo, P.; Persico, M., An abinitio study of the photochemistry of azobenzene. *Phys. Chem. Chem. Phys.* **1999**, *1* (20), 4739-4743.

95. Schultz, T.; Quenneville, J.; Levine, B.; Toniolo, A.; Martínez, T. J.; Lochbrunner, S.; Schmitt, M.; Shaffer, J. P.; Zgierski, M. Z.; Stolow, A., Mechanism and Dynamics of Azobenzene Photoisomerization. *Journal of the American Chemical Society* **2003**, *125* (27), 8098-8099.
96. Tiberio, G.; Muccioli, L.; Berardi, R.; Zannoni, C., How Does the Trans–Cis Photoisomerization of Azobenzene Take Place in Organic Solvents? *ChemPhysChem* **2010**, *11* (5), 1018-1028.
97. Monti, S.; Orlandi, G.; Palmieri, P., Features of the photochemically active state surfaces of azobenzene. *Chem. Phys.* **1982**, *71* (1), 87-99.
98. Tatsuya, F.; Yu., A. S.; Tahei, T., Femtosecond/Picosecond Time-Resolved Spectroscopy of trans- Azobenzene: Isomerization Mechanism Following $S_2(\pi\pi^*) \leftarrow S_0$ Photoexcitation. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **2002**, *75* (5), 1031-1040.
99. Dou, Y.; Hu, Y.; Yuan, S.; Wu, W.; Tang, H., Detailed mechanism of trans–cis photoisomerization of azobenzene studied by semiclassical dynamics simulation. *Mol. Phys.* **2009**, *107* (2), 181-190.
100. Wei-Guang Diao, E., A New Trans-to-Cis Photoisomerization Mechanism of Azobenzene on the $S_1(n,\pi^*)$ Surface. *The Journal of Physical Chemistry A* **2004**, *108* (6), 950-956.
101. Garcia-Amorós, J.; Stopa, G.; Stochel, G.; van Eldik, R.; Martínez, M.; Velasco, D., Activation volumes for cis-to-trans isomerisation reactions of azophenols: a clear mechanistic indicator? *Phys. Chem. Chem. Phys.* **2018**, *20* (2), 1286-1292.
102. Talaty, E. R.; Fargo, J. C., Thermal cis–trans-isomerization of substituted azobenzenes: a correction of the literature. *Chemical Communications (London)* **1967**, (2), 65-66.
103. Nerbonne, J. M.; Weiss, R. G., Elucidation of the thermal isomerization mechanism for azobenzene in a cholesteric liquid crystal solvent. *Journal of the American Chemical Society* **1978**, *100* (18), 5953-5954.
104. Brown, E. V.; Granneman, G. R., Cis-trans isomerism in the pyridyl analogs of azobenzene. Kinetic and molecular orbital analysis. *Journal of the American Chemical Society* **1975**, *97* (3), 621-627.
105. Asano, T.; Okada, T.; Shinkai, S.; Shigematsu, K.; Kusano, Y.; Manabe, O., Temperature and pressure dependences of thermal cis-to-trans isomerization of azobenzenes

which evidence an inversion mechanism. *Journal of the American Chemical Society* **1981**, *103* (17), 5161-5165.

106. Fischer, E., Temperature Dependence of Photoisomerization Equilibria. Part I. Azobenzene and the Azonaphthalenes. *Journal of the American Chemical Society* **1960**, *82* (13), 3249-3252.

107. Malkin, S.; Fischer, E., Temperature dependence of photoisomerization. Part II.1 Quantum Yields of cis \rightleftharpoons trans isomerizations in azo-compounds. *The Journal of Physical Chemistry* **1962**, *66* (12), 2482-2486.

108. Gegiou, D.; Muszkat, K. A.; Fischer, E., Temperature dependence of photoisomerization. VI. Viscosity effect. *Journal of the American Chemical Society* **1968**, *90* (1), 12-18.

109. Gauglitz, G.; Hubig, S., Chemical actinometry in the UV by azobenzene in concentrated solution: A convenient method. *Journal of Photochemistry* **1985**, *30* (2), 121-125.

110. Roibu, A.; Fransen, S.; Leblebici, M. E.; Meir, G.; Van Gerven, T.; Kuhn, S., An accessible visible-light actinometer for the determination of photon flux and optical pathlength in flow photo microreactors. *Scientific Reports* **2018**, *8* (1), 5421.

111. Ronayette, J.; Arnaud, R.; Lebourgeois, P.; Lemaire, J., Isomérisation photochimique de l'azobenzène en solution. I. *Canadian Journal of Chemistry* **1974**, *52* (10), 1848-1857.

112. Shigeru, Y.; Hiroshi, O.; Osamu, T., The cis-trans Photoisomerization of Azobenzene. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1962**, *35* (11), 1849-1853.

113. Roseau, M.; De Waele, V.; Trivelli, X.; Cantrelle, F. X.; Penhoat, M.; Chausset-Boissarie, L., Azobenzene: a Visible-Light Chemical Actinometer for the Characterization of Fluidic Photosystems. *Helv. Chim. Acta* **2021**, *104* (7), e2100071.

114. Ladányi, V.; Dvořák, P.; Al Anshori, J.; Vetráková, Ľ.; Wirz, J.; Heger, D., Azobenzene photoisomerization quantum yields in methanol redetermined. *Photochemical & Photobiological Sciences* **2017**, *16* (12), 1757-1761.

115. Ferguson, L. N., The Synthesis of Aromatic Aldehydes. *Chemical Reviews* **1946**, *38* (2), 227-254.

116. Schweitzer, C.; Schmidt, R., Physical Mechanisms of Generation and Deactivation of Singlet Oxygen. *Chemical Reviews* **2003**, *103* (5), 1685-1758.

117. Arzoumanian, H., Oxygen Activation. Various Aspects of the Metal Oxo and Peroxo Function. *Bull. Soc. Chim. Belg.* **1991**, *100* (10), 717-729.
118. Mithoff, R. C.; Branch, G. E. K., THE KINETICS OF THE REACTION OF HEXAPHENYLETHANE WITH OXYGEN. *Journal of the American Chemical Society* **1930**, *52* (1), 255-268.
119. Wiberg, N.; Buchler, J. W., Tetrakisdimethylamino-ethylene, a Strong Electron Donor. *Angewandte Chemie International Edition in English* **1962**, *1* (7), 406-406.
120. Bowes, C. M.; Montecalvo, D. F.; Sondheimer, F., o-Dipropadienylbenzene and 2,3-dipropadienylnaphthalene. The oxidation of diallenes to cyclic peroxides with triplet oxygen. *Tetrahedron Letters* **1973**, *14* (34), 3181-3184.
121. Ingraham, L. L.; Meyer, D. In *Biochemistry of Dioxygen*, Biochemistry of the Elements, 1985.
122. Minaev, B. F., Electronic mechanisms of activation of molecular oxygen. *Russian Chemical Reviews* **2007**, *76* (11), 1059-1083.
123. Mirbach, M. F.; Mirbach, M. J.; Saus, A., High-pressure photochemistry and UV spectroscopy in gas-liquid systems. *Chemical Reviews* **1982**, *82* (1), 59-76.
124. Iesce, M. R.; Flavio, C.; Fabio, T., Photooxygenation of Heterocycles. *Current Organic Chemistry* **2005**, *9* (2), 109-139.
125. Recupero, F.; Punta, C., Free Radical Functionalization of Organic Compounds Catalyzed by N-Hydroxyphthalimide. *Chemical Reviews* **2007**, *107* (9), 3800-3842.
126. Stahl, S. S., Palladium Oxidase Catalysis: Selective Oxidation of Organic Chemicals by Direct Dioxygen-Coupled Turnover. *Angewandte Chemie International Edition* **2004**, *43* (26), 3400-3420.
127. Michel, B. W.; Steffens, L. D.; Sigman, M. S., The Wacker Oxidation. In *Organic Reactions*, pp 75-414.
128. Narayanam, J. M. R.; Stephenson, C. R. J., Visible light photoredox catalysis: applications in organic synthesis. *Chemical Society Reviews* **2011**, *40* (1), 102-113.
129. Prier, C. K.; Rankic, D. A.; MacMillan, D. W. C., Visible Light Photoredox Catalysis with Transition Metal Complexes: Applications in Organic Synthesis. *Chemical Reviews* **2013**, *113* (7), 5322-5363.

130. Basahel, S. N.; Ali, T. T.; Mokhtar, M.; Narasimharao, K., Influence of crystal structure of nanosized ZrO₂ on photocatalytic degradation of methyl orange. *Nanoscale Research Letters* **2015**, *10* (1), 73.
131. Nakayama, K.; Maeta, N.; Horiguchi, G.; Kamiya, H.; Okada, Y., Radical Cation Diels–Alder Reactions by TiO₂ Photocatalysis. *Organic Letters* **2019**, *21* (7), 2246-2250.
132. Okada, Y.; Maeta, N.; Nakayama, K.; Kamiya, H., TiO₂ Photocatalysis in Aromatic “Redox Tag”-Guided Intermolecular Formal [2 + 2] Cycloadditions. *The Journal of Organic Chemistry* **2018**, *83* (9), 4948-4962.
133. Elango, G.; Roopan, S. M., Efficacy of SnO₂ nanoparticles toward photocatalytic degradation of methylene blue dye. *Journal of Photochemistry and Photobiology B: Biology* **2016**, *155*, 34-38.
134. Li, Y.; Yang, Q.; Wang, Z.; Wang, G.; Zhang, B.; Zhang, Q.; Yang, D., Rapid fabrication of SnO₂ nanoparticle photocatalyst: computational understanding and photocatalytic degradation of organic dye. *Inorganic Chemistry Frontiers* **2018**, *5* (12), 3005-3014.
135. Romero, N. A.; Nicewicz, D. A., Organic Photoredox Catalysis. *Chemical Reviews* **2016**, *116* (17), 10075-10166.
136. Neumann, M.; Földner, S.; König, B.; Zeitler, K., Metal-Free, Cooperative Asymmetric Organophotoredox Catalysis with Visible Light. *Angewandte Chemie International Edition* **2011**, *50* (4), 951-954.
137. Tucker, J. W.; Stephenson, C. R. J., Shining Light on Photoredox Catalysis: Theory and Synthetic Applications. *The Journal of Organic Chemistry* **2012**, *77* (4), 1617-1622.
138. Farney, E. P.; Yoon, T. P., Visible-Light Sensitization of Vinyl Azides by Transition-Metal Photocatalysis. *Angewandte Chemie International Edition* **2014**, *53* (3), 793-797.
139. Caron, S.; Dugger, R. W.; Ruggeri, S. G.; Ragan, J. A.; Ripin, D. H. B., Large-Scale Oxidations in the Pharmaceutical Industry. *Chemical Reviews* **2006**, *106* (7), 2943-2989.
140. Nakayama, H.; Itoh, A., Aerobic Oxidation of Benzyl- and Allylic Alcohols under Visible Light Irradiation of a Fluorescent Lamp in the Presence of Catalytic Iodine. *Chem. Pharm. Bull.* **2006**, *54* (11), 1620-1621.

141. Gazi, S.; Ananthkrishnan, R., Bromodimethylsulfonium bromide as a potential candidate for photocatalytic selective oxidation of benzylic alcohols using oxygen and visible light. *RSC Advances* **2012**, 2 (20), 7781-7787.
142. Negishi, R.; Naya, S.-i.; Tada, H., Visible Light-Driven Selective Aerobic Oxidation of Benzylalcohols to Benzaldehydes by a Cu(acac)₂-BiVO₄-Admicelle Three-Component Heterosupramolecular Photocatalyst. *J. Phys. Chem. C* **2015**, 119 (21), 11771-11776.
143. Sheriff Shah, S.; Pradeep Singh, N. D., Pseudohalide assisted aerobic oxidation of alcohols in the presence of visible-light. *Tetrahedron Letters* **2018**, 59 (3), 247-251.
144. Schilling, W.; Riemer, D.; Zhang, Y.; Hatami, N.; Das, S., Metal-Free Catalyst for Visible-Light-Induced Oxidation of Unactivated Alcohols Using Air/Oxygen as an Oxidant. *ACS Catal.* **2018**, 8 (6), 5425-5430.
145. Xu, S.; Wu, J.; Huang, P.; Lao, C.; Lai, H.; Wang, Y.; Wang, Z.; Zhong, G.; Fu, X.; Peng, F., Selective Catalytic Oxidation of Benzyl Alcohol to Benzaldehyde by Nitrates. *Frontiers in Chemistry* **2020**, 8 (151).
146. Darses, S.; Genet, J.-P., Potassium Organotrifluoroborates: New Perspectives in Organic Synthesis. *Chemical Reviews* **2008**, 108 (1), 288-325.
147. Molander, G. A.; Petrillo, D. E., Oxidation of Hydroxyl-Substituted Organotrifluoroborates. *Journal of the American Chemical Society* **2006**, 128 (30), 9634-9635.
148. Lennox, A. J. J.; Lloyd-Jones, G. C., Preparation of Organotrifluoroborate Salts: Precipitation-Driven Equilibrium under Non-Etching Conditions. *Angewandte Chemie International Edition* **2012**, 51 (37), 9385-9388.
149. Vedejs, E.; Chapman, R. W.; Fields, S. C.; Lin, S.; Schrimpf, M. R., Conversion of Arylboronic Acids into Potassium Aryltrifluoroborates: Convenient Precursors of Arylboron Difluoride Lewis Acids. *The Journal of Organic Chemistry* **1995**, 60 (10), 3020-3027.
150. Murphy, J. M.; Tzschucke, C. C.; Hartwig, J. F., One-Pot Synthesis of Arylboronic Acids and Aryl Trifluoroborates by Ir-Catalyzed Borylation of Arenes. *Organic Letters* **2007**, 9 (5), 757-760.
151. Darses, S.; Genet, J.-P., Potassium Trifluoro(organo)borates: New Perspectives in Organic Chemistry. *European Journal of Organic Chemistry* **2003**, 2003 (22), 4313-4327.

152. Lennox, A. J. J.; Lloyd-Jones, G. C., Selection of boron reagents for Suzuki–Miyaura coupling. *Chemical Society Reviews* **2014**, *43* (1), 412-443.
153. Petasis, N. A.; Akritopoulou, I., The boronic acid mannich reaction: A new method for the synthesis of geometrically pure allylamines. *Tetrahedron Letters* **1993**, *34* (4), 583-586.
154. Wu, P.; Givskov, M.; Nielsen, T. E., Reactivity and Synthetic Applications of Multicomponent Petasis Reactions. *Chemical Reviews* **2019**, *119* (20), 11245-11290.
155. Chen, J.-Q.; Li, J.-H.; Dong, Z.-B., A Review on the Latest Progress of Chan-Lam Coupling Reaction. *Advanced Synthesis & Catalysis* **2020**, *362* (16), 3311-3331.
156. Roscales, S.; Csáky, A. G., Transition-metal-free C–C bond forming reactions of aryl, alkenyl and alkynylboronic acids and their derivatives. *Chemical Society Reviews* **2014**, *43* (24), 8215-8225.
157. Wagh, R. B.; Nagarkar, J. M., Facile and effective approach for oxidation of boronic acids. *Tetrahedron Letters* **2017**, *58* (48), 4572-4575.
158. Tripathy, P. B.; Matteson, D. S., Asymmetric Synthesis of the Four Stereoisomers of 4-Methyl-3-heptanol via Boronic Esters: Sequential Double Stereodifferentiation Leads to Very High Purity. *Synthesis* **1990**, *1990* (03), 200-206.
159. Brown, H. C.; Basavaiah, D.; Kulkarni, S. U., A general and stereospecific synthesis of trans-alkenes and regiospecific synthesis of ketones via stepwise hydroboration. *The Journal of Organic Chemistry* **1982**, *47* (19), 3808-3810.
160. Duan, K.; Yan, X.; Liu, Y.; Li, Z., Recent Progress in the Radical Chemistry of Alkylborates and Alkylboronates. *Advanced Synthesis & Catalysis* **2018**, *360* (15), 2781-2795.
161. Lima, F.; Sharma, U. K.; Grunenberg, L.; Saha, D.; Johannsen, S.; Sedelmeier, J.; Van der Eycken, E. V.; Ley, S. V., A Lewis Base Catalysis Approach for the Photoredox Activation of Boronic Acids and Esters. *Angewandte Chemie International Edition* **2017**, *56* (47), 15136-15140.
162. Demir, A. S.; Reis, Ö.; Emrullahoglu, M., Generation of Aryl Radicals from Arylboronic Acids by Manganese(III) Acetate: Synthesis of Biaryls and Heterobiaryls. *The Journal of Organic Chemistry* **2003**, *68* (2), 578-580.
163. Dickschat, A.; Studer, A., Radical Addition of Arylboronic Acids to Various Olefins under Oxidative Conditions. *Organic Letters* **2010**, *12* (18), 3972-3974.

164. Seiple, I. B.; Su, S.; Rodriguez, R. A.; Gianatassio, R.; Fujiwara, Y.; Sobel, A. L.; Baran, P. S., Direct C–H Arylation of Electron-Deficient Heterocycles with Arylboronic Acids. *Journal of the American Chemical Society* **2010**, *132* (38), 13194-13196.
165. Fujiwara, Y.; Domingo, V.; Seiple, I. B.; Gianatassio, R.; Del Bel, M.; Baran, P. S., Practical C–H Functionalization of Quinones with Boronic Acids. *Journal of the American Chemical Society* **2011**, *133* (10), 3292-3295.
166. Lockner, J. W.; Dixon, D. D.; Risgaard, R.; Baran, P. S., Practical Radical Cyclizations with Arylboronic Acids and Trifluoroborates. *Organic Letters* **2011**, *13* (20), 5628-5631.
167. Sorin, G.; Martinez Mallorquin, R.; Contie, Y.; Baralle, A.; Malacria, M.; Goddard, J.-P.; Fensterbank, L., Oxidation of Alkyl Trifluoroborates: An Opportunity for Tin-Free Radical Chemistry. *Angewandte Chemie International Edition* **2010**, *49* (46), 8721-8723.
168. Molander, G. A.; Cavalcanti, L. N., Oxidation of Organotrifluoroborates via Oxone. *The Journal of Organic Chemistry* **2011**, *76* (2), 623-630.
169. Molander, G. A.; Colombel, V.; Braz, V. A., Direct Alkylation of Heteroaryls Using Potassium Alkyl- and Alkoxyethyltrifluoroborates. *Organic Letters* **2011**, *13* (7), 1852-1855.
170. Yasu, Y.; Koike, T.; Akita, M., Visible Light-Induced Selective Generation of Radicals from Organoborates by Photoredox Catalysis. *Advanced Synthesis & Catalysis* **2012**, *354* (18), 3414-3420.
171. Miyazawa, K.; Koike, T.; Akita, M., Hydroaminomethylation of Olefins with Aminomethyltrifluoroborate by Photoredox Catalysis. *Advanced Synthesis & Catalysis* **2014**, *356* (13), 2749-2755.
172. Miyazawa, K.; Yasu, Y.; Koike, T.; Akita, M., Visible-light-induced hydroalkoxymethylation of electron-deficient alkenes by photoredox catalysis. *Chemical Communications* **2013**, *49* (65), 7249-7251.
173. Li, Y.; Miyazawa, K.; Koike, T.; Akita, M., Alkyl- and aryl-thioalkylation of olefins with organotrifluoroborates by photoredox catalysis. *Organic Chemistry Frontiers* **2015**, *2* (4), 319-323.
174. Heitz, D. R.; Rizwan, K.; Molander, G. A., Visible-Light-Mediated Alkenylation, Allylation, and Cyanation of Potassium Alkyltrifluoroborates with Organic Photoredox Catalysts. *The Journal of Organic Chemistry* **2016**, *81* (16), 7308-7313.

175. Benniston, A. C.; Harriman, A.; Li, P.; Rostron, J. P.; van Ramesdonk, H. J.; Groeneveld, M. M.; Zhang, H.; Verhoeven, J. W., Charge Shift and Triplet State Formation in the 9-Mesityl-10-methylacridinium Cation. *Journal of the American Chemical Society* **2005**, *127* (46), 16054-16064.
176. El Achi, N.; Penhoat, M.; Bakkour, Y.; Rolando, C.; Chausset-Boissarie, L., Continuous UV-Flow Microsystem for Efficient Radical Generation from Organotrifluoroborates by Photoredox Catalysis. *European Journal of Organic Chemistry* **2016**, *2016* (25), 4284-4288.
177. Liu, W.; Liu, P.; Lv, L.; Li, C.-J., Metal-Free and Redox-Neutral Conversion of Organotrifluoroborates into Radicals Enabled by Visible Light. *Angewandte Chemie International Edition* **2018**, *57* (41), 13499-13503.
178. Kreutzer, M. T.; Kapteijn, F.; Moulijn, J. A.; Heiszwolf, J. J., Multiphase monolith reactors: Chemical reaction engineering of segmented flow in microchannels. *Chemical Engineering Science* **2005**, *60* (22), 5895-5916.
179. Roudet, M.; Loubiere, K.; Gourdon, C.; Cabassud, M., Hydrodynamic and mass transfer in inertial gas-liquid flow regimes through straight and meandering millimetric square channels. *Chemical Engineering Science* **2011**, *66* (13), 2974-2990.
180. Butler, C.; Cid, E.; Billet, A. M., Modelling of mass transfer in Taylor flow: Investigation with the PLIF-I technique. *Chemical Engineering Research and Design* **2016**, *115*, 292-302.
181. Noël, T., *Photochemical Processes in Continuous-Flow Reactors*. 2017.
182. Su, Y.; Straathof, N. J. W.; Hessel, V.; Noël, T., Photochemical Transformations Accelerated in Continuous-Flow Reactors: Basic Concepts and Applications. *Chemistry – A European Journal* **2014**, *20* (34), 10562-10589.
183. Razzaq, T.; Glasnov, T. N.; Kappe, C. O., Continuous-Flow Microreactor Chemistry under High-Temperature/Pressure Conditions. *European Journal of Organic Chemistry* **2009**, *2009* (9), 1321-1325.
184. Mallia, C. J.; Baxendale, I. R., The Use of Gases in Flow Synthesis. *Organic Process Research & Development* **2016**, *20* (2), 327-360.
185. Straathof, N. J. W.; Gemoets, H. P. L.; Wang, X.; Schouten, J. C.; Hessel, V.; Noël, T., Rapid Trifluoromethylation and Perfluoroalkylation of Five-Membered Heterocycles by Photoredox Catalysis in Continuous Flow. *ChemSusChem* **2014**, *7* (6), 1612-1617.

186. Straathof, N. J. W.; Cramer, S. E.; Hessel, V.; Noël, T., Practical Photocatalytic Trifluoromethylation and Hydrotrifluoromethylation of Styrenes in Batch and Flow. *Angewandte Chemie International Edition* **2016**, *55* (50), 15549-15553.
187. Seo, H.; Katcher, M. H.; Jamison, T. F., Photoredox activation of carbon dioxide for amino acid synthesis in continuous flow. *Nature Chemistry* **2017**, *9* (5), 453-456.
188. Seo, H.; Liu, A.; Jamison, T. F., Direct β -Selective Hydrocarboxylation of Styrenes with CO₂ Enabled by Continuous Flow Photoredox Catalysis. *Journal of the American Chemical Society* **2017**, *139* (40), 13969-13972.
189. Laudadio, G.; Govaerts, S.; Wang, Y.; Ravelli, D.; Koolman, H. F.; Fagnoni, M.; Djuric, S. W.; Noël, T., Selective C(sp³)-H Aerobic Oxidation Enabled by Decatungstate Photocatalysis in Flow. *Angewandte Chemie International Edition* **2018**, *57* (15), 4078-4082.
190. Yi, H.; Bian, C.; Hu, X.; Niu, L.; Lei, A., Visible light mediated efficient oxidative benzylic sp³ C-H to ketone derivatives obtained under mild conditions using O₂. *Chemical Communications* **2015**, *51* (74), 14046-14049.
191. Lee, R.; Gryn'ova, G.; Ingold, K. U.; Coote, M. L., Why are sec-alkylperoxyl bimolecular self-reactions orders of magnitude faster than the analogous reactions of tert-alkylperoxyls? The unanticipated role of CH hydrogen bond donation. *Phys. Chem. Chem. Phys.* **2016**, *18* (34), 23673-23679.
192. Chou, C. F.; Chou, T. C., Kinetics of Anodic Oxidation of Sodium Gluconate by Using Graphite Electrode. *J. Chem. Eng. Jpn.* **2008**, *41* (2), 84-89.
193. Roseau, M.; Dhaouadi, N.; Rolando, C.; Chausset-Boissarie, L.; Penhoat, M., Continuous photocatalyzed aerobic oxidation of benzylic organotrifluoroborates to benzaldehydes under Taylor flow conditions. *Journal of Flow Chemistry* **2020**, *10* (1), 347-352.
194. Stoermer, R.; Kahlert, B., Ueber das 1- und 2-Brom-cumaron. *Berichte der deutschen chemischen Gesellschaft* **1902**, *35* (2), 1633-1640.
195. Bachmann, W. E.; Clarke, H. T., THE MECHANISM OF THE WURTZ-FITTIG REACTION¹. *Journal of the American Chemical Society* **1927**, *49* (8), 2089-2098.
196. Wittig, G.; Pieper, G.; Fuhrmann, G., Über die Bildung von Diphenyl aus Fluorbenzol und Phenyl-lithium *Berichte der deutschen chemischen Gesellschaft (A and B Series)* **1940**, *73* (11), 1193-1197.

197. Wittig, G., Phenyl-lithium, der Schlüssel zu einer neuen Chemie metallorganischer Verbindungen. *Naturwissenschaften* **1942**, *30* (46), 696-703.
198. Wittig, G., Fortschritte auf dem Gebiet der organischen Aniono Chemie. *Angewandte Chemie* **1954**, *66*, 10-17.
199. Roberts, J. D.; Simmons, H. E.; Carlsmith, L. A.; Vaughan, C. W., Rearrangement in the reaction of chlorobenzene-1-C14 with potassium amide *Journal of the American Chemical Society* **1953**, *75* (13), 3290-3291.
200. Roberts, J. D.; Semenov, D. A.; Simmons, H. E.; Carlsmith, L. A., The Mechanism of Aminations of Halobenzenes1. *Journal of the American Chemical Society* **1956**, *78* (3), 601-611.
201. Yoshio, H.; Takaaki, S.; Hiroshi, K., Fluoride-induced 1,2-elimination of o-trimethylsilylphenyl triflate to benzyne under mild conditions. *Chem. Lett.* **1983**, *12* (8), 1211-1214.
202. Chapman, O. L.; Mattes, K.; McIntosh, C. L.; Pacansky, J.; Calder, G. V.; Orr, G., Photochemical transformations. LII. Benzyne. *Journal of the American Chemical Society* **1973**, *95* (18), 6134-6135.
203. Chapman, O. L.; Chang, C. C.; Kolc, J.; Rosenquist, N. R.; Tomioka, H., Photochemical method for the introduction of strained multiple bonds. Benzyne C .tbd. C stretch. *Journal of the American Chemical Society* **1975**, *97* (22), 6586-6588.
204. Wentrup, C.; Blanch, R.; Briehl, H.; Gross, G., Benzyne, cyclohexyne, and 3-azacyclohexyne and the problem of cycloalkyne versus cycloalkylideneketene genesis. *Journal of the American Chemical Society* **1988**, *110* (6), 1874-1880.
205. Simon, J. G. G.; Münzel, N.; Schweig, A., Matrix isolation photochemistry: photoequilibrium between transient o-benzyne, carbon monoxide and transient cyclopentadienylideneketene in an argon matrix. *Chemical Physics Letters* **1990**, *170* (2), 187-192.
206. Radziszewski, J. G.; Hess, B. A.; Zahradnik, R., Infrared spectrum of o-benzyne: experiment and theory. *Journal of the American Chemical Society* **1992**, *114* (1), 52-57.
207. Torres-Alacan, J., Photolysis of a Benzyne Precursor Studied by Time-Resolved FTIR Spectroscopy. *The Journal of Organic Chemistry* **2016**, *81* (3), 1151-1156.

208. Brown, R. D.; Godfrey, P. D.; Rodler, M., Microwave spectrum of benzyne. *Journal of the American Chemical Society* **1986**, *108* (6), 1296-1297.
209. Kukolich, S. G.; Tanjaroon, C.; McCarthy, M. C.; Thaddeus, P., Microwave spectrum of o-benzyne produced in a discharge nozzle. *The Journal of Chemical Physics* **2003**, *119* (8), 4353-4359.
210. Robertson, E. G.; Godfrey, P. D.; McNaughton, D., The microwave spectrum of o-benzyne measured in a novel Stark modulated spectrometer for transient molecules. *J. Mol. Spectrosc.* **2003**, *217* (1), 123-126.
211. Kukolich, S. G.; McCarthy, M. C.; Thaddeus, P., Molecular Structure of o-Benzyne from Microwave Measurements. *The Journal of Physical Chemistry A* **2004**, *108* (14), 2645-2651.
212. Godfrey, P. D., Microwave Spectroscopy of Benzyne. *Australian Journal of Chemistry* **2010**, *63* (7), 1061-1065.
213. Münzel, N.; Schweig, A., UV/VIS absorption spectrum, geometry and electronic structure of transient o-benzyne. *Chemical Physics Letters* **1988**, *147* (2), 192-194.
214. Ma, X.; Maier, J.; Wenzel, M.; Friedrich, A.; Steffen, A.; Marder, T. B.; Mitrić, R.; Brixner, T., Direct observation of o-benzyne formation in photochemical hexadehydro-Diels–Alder (hv-HDDA) reactions. *Chemical Science* **2020**, *11* (34), 9198-9208.
215. Orendt, A. M.; Facelli, J. C.; Radziszewski, J. G.; Horton, W. J.; Grant, D. M.; Michl, J., ¹³C Dipolar NMR Spectrum of Matrix-Isolated o-Benzyne-1,2-¹³C₂. *Journal of the American Chemical Society* **1996**, *118* (4), 846-852.
216. Warmuth, R., o-Benzyne: Strained Alkyne or Cumulene?—NMR Characterization in a Molecular Container. *Angewandte Chemie International Edition in English* **1997**, *36* (12), 1347-1350.
217. Castro, A. C.; Romero-Rivera, A.; Osuna, S.; Houk, K. N.; Swart, M., Computational NMR Spectra of o-Benzyne and Stable Guests and Their Hemicarceplexes. *Chemistry – A European Journal* **2020**, *26* (12), 2626-2634.
218. Fisher, I. P.; Lossing, F. P., Ionization Potential of Benzyne. *Journal of the American Chemical Society* **1963**, *85* (7), 1018-1019.

219. Grützmacher, H.-F.; Lohmann, J., Massenspektrometrie instabiler organischer Moleküle, I. Ionisationspotential und Bildungsenthalpie von Dehydrobenzol. *Justus Liebigs Annalen der Chemie* **1967**, 705 (1), 81-90.
220. Zhang, X.; Chen, P., Photoelectron spectrum of o-benzyne. Ionization potentials as a measure of singlet-triplet gaps. *Journal of the American Chemical Society* **1992**, 114 (8), 3147-3148.
221. Zhang, X.; Maccarone, A. T.; Nimlos, M. R.; Kato, S.; Bierbaum, V. M.; Ellison, G. B.; Ruscic, B.; Simmonett, A. C.; Allen, W. D.; III, H. F. S., Unimolecular thermal fragmentation of ortho-benzyne. *The Journal of Chemical Physics* **2007**, 126 (4), 044312.
222. Monsandl, T.; Macfarlane, G.; Flammang, R.; Wentrup, C., Mass Spectrometry of Benzyne and Cyclopentadienylideneketene. *Australian Journal of Chemistry* **2010**, 63 (7), 1076-1083.
223. Berry, R. S.; Clardy, J.; Schafer, M. E., Benzyne. *Journal of the American Chemical Society* **1964**, 86 (13), 2738-2739.
224. Browne, D. L.; Wright, S.; Deadman, B. J.; Dunnage, S.; Baxendale, I. R.; Turner, R. M.; Ley, S. V., Continuous flow reaction monitoring using an on-line miniature mass spectrometer. *Rapid Communications in Mass Spectrometry* **2012**, 26 (17), 1999-2010.
225. Dewar, M. J. S.; Tien, T.-P., Photoelectron spectrum of benzyne. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1985**, (18), 1243-1244.
226. Werstiuk, N. H.; Roy, C. D.; Ma, J., A study of the vacuum pyrolysis of 1,2,3-benzotriazines. The Hel ultraviolet photoelectron spectra of benzazete and o-benzyne. *Canadian Journal of Chemistry* **1995**, 73 (1), 146-149.
227. Chrostowska, A.; Pfister-Guillouzo, G.; Gracian, F.; Wentrup, C., Pitfalls in the Photoelectron Spectroscopic Investigations of Benzyne. Photoelectron Spectrum of Cyclopentadienylideneketene. *Australian Journal of Chemistry* **2010**, 63 (7), 1084-1090.
228. Kaiser, D.; Reusch, E.; Hemberger, P.; Bodi, A.; Welz, E.; Engels, B.; Fischer, I., The ortho-benzyne cation is not planar. *Phys. Chem. Chem. Phys.* **2018**, 20 (6), 3988-3996.
229. Pavliček, N.; Schuler, B.; Collazos, S.; Moll, N.; Pérez, D.; Guitián, E.; Meyer, G.; Peña, D.; Gross, L., On-surface generation and imaging of arynes by atomic force microscopy. *Nature Chemistry* **2015**, 7 (8), 623-628.

230. Scherübl, M.; Daniliuc, C. G.; Studer, A., Arynes as Radical Acceptors: TEMPO-Mediated Cascades Comprising Addition, Cyclization, and Trapping. *Angewandte Chemie International Edition* **2021**, *60* (2), 711-715.
231. Maki, Y.; Furuta, T.; Kuzuya, M.; Suzuki, M., Photochemistry of o-nitrobenzaldehyde N-acetyl-N-alkylhydrazones resulting in the formation of benzyne. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1975**, (15), 616-617.
232. Maki, Y.; Furuta, T.; Suzuki, M., Photochemical reactions. Part 20. Photolysis of o-nitrobenzaldehyde N-acylhydrazones leading to benzyne and 5-nitrophthalazines. *Journal of the Chemical Society, Perkin Transactions 1* **1979**, (0), 553-557.
233. Gann, A. W.; Amoroso, J. W.; Einck, V. J.; Rice, W. P.; Chambers, J. J.; Schnarr, N. A., A Photoinduced, Benzyne Click Reaction. *Organic Letters* **2014**, *16* (7), 2003-2005.
234. Stiles, M.; Miller, R. G., Decomposition of benzenediazonium-2-carboxylate. *Journal of the American Chemical Society* **1960**, *82* (14), 3802-3802.
235. Porter, G.; Steinfeld, J. I., Rate of dimerisation of gaseous benzyne. *Journal of the Chemical Society A: Inorganic, Physical, Theoretical* **1968**, (0), 877-878.
236. Tomio, Y.; Mitsuo, M.; Hiroyuki, N., A New Reduction of Some Carboxylic Esters with Sodium Borohydride and Zinc Chloride in the Presence of a Tertiary Amine. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1991**, *64* (9), 2730-2734.
237. Wittig, G. P., L., Intermediäre Bildung von Dehydrobenzol (Cyclohexa-dienin). *Angewandte Chemie* **1955**, *67*, 348.
238. Wittig, G.; Knauss, E., Dehydrobenzol und Cyclopentadien. *Chem. Ber.* **1958**, *91* (5), 895-907.
239. Wittig, G., Triptycene. *Org. Synth.* **1959**, *39*, 75.
240. Kitamura, T.; Yamane, M., (Phenyl)[o-(trimethylsilyl)phenyl]iodonium triflate. A new and efficient precursor of benzyne. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1995**, (9), 983-984.
241. Shi, J.; Li, L.; Li, Y., o-Silylaryl Triflates: A Journey of Kobayashi Aryne Precursors. *Chemical Reviews* **2021**, *121* (7), 3892-4044.
242. Franck, R. W.; Yanagi, K., An aryne pathway in the decomposition of diazotized 2,5-di-tert-butylaniline. *Journal of the American Chemical Society* **1968**, *90* (21), 5814-5817.

243. Le Goff, E., Aprotic Generation of Benzyne from Diphenyliodonium-2-Carboxylate. *Journal of the American Chemical Society* **1962**, *84* (19), 3786-3786.
244. Kampmeier, J. A.; Hoffmeister, E., The Photolysis of 1,2-Diiodobenzene: A Photochemical Source of Benzyne. *Journal of the American Chemical Society* **1962**, *84* (19), 3787-3788.
245. Fields, E. K.; Meyerson, S., Mechanisms of Formation and Reactions of arynes at high Temperatures. In *Adv. Phys. Org. Chem.*, Gold, V., Ed. Academic Press: 1968; Vol. 6, pp 1-61.
246. Wittig, G. H., R. W., 1,2,3-benzothiadazole-1,1-dioxide. *Org. Synth.* **1967**, *47* (4).
247. Campbell, C. D.; Rees, C. W., Oxidation of 1- and 2-aminobenzotriazole. *Chemical Communications (London)* **1965**, (10), 192-193.
248. Li, L.; Li, Y.; Fu, N.; Zhang, L.; Luo, S., Catalytic Asymmetric Electrochemical α -Arylation of Cyclic β -Ketocarboxyls with Anodic Benzyne Intermediates. *Angewandte Chemie International Edition* **2020**, *59* (34), 14347-14351.
249. Chang, D.; Zhu, D.; Shi, L., [3 + 2] Cycloadditions of Azides with Arynes via Photolysis of Phthaloyl Peroxide Derivatives. *The Journal of Organic Chemistry* **2015**, *80* (11), 5928-5933.
250. Fields, E. K.; Meyerson, S., Arynes by Pyrolysis of Acid Anhydrides. *The Journal of Organic Chemistry* **1966**, *31* (10), 3307-3309.
251. Jones, M.; DeCamp, M. R., Photochemically generated benzyne. *The Journal of Organic Chemistry* **1971**, *36* (11), 1536-1539.
252. Bradley, A. Z.; Johnson, R. P., Thermolysis of 1,3,8-Nonatriyne: Evidence for Intramolecular [2 + 4] Cycloaromatization to a Benzyne Intermediate. *Journal of the American Chemical Society* **1997**, *119* (41), 9917-9918.
253. Miyawaki, K.; Suzuki, R.; Kawano, T.; Ueda, I., Cycloaromatization of a non-conjugated polyenyne system: Synthesis of 5H-benzo[d]fluoreno[3,2-b]pyrans via diradicals generated from 1-[2-{4-(2-alkoxymethylphenyl)butan-1,3-diynyl}]phenylpentan-2,4-diyn-1-ols and trapping evidence for the 1,2-didehydrobenzene diradical. *Tetrahedron Letters* **1997**, *38* (22), 3943-3946.

254. Miyawaki, K.; Kawano, T.; Ueda, I., Domino thermal radical cycloaromatization of non-conjugated aromatic hexa- and heptynes: synthesis of fluoranthene and benzo[a]rubicene skeletons. *Tetrahedron Letters* **2000**, *41* (9), 1447-1451.
255. Miyawaki, K.; Ueno, F.; Ueda, I., Synthesis of Indeno[1,2-b]phenanthrene-Type Heterocycles by Cycloaromatization of Acyclic Non-conjugated Benzotetraynes. *Heterocycles* **2001**, *54* (2), 887-900.
256. Diamond, O. J.; Marder, T. B., Methodology and applications of the hexadehydro-Diels–Alder (HDDA) reaction. *Organic Chemistry Frontiers* **2017**, *4* (5), 891-910.
257. Arora, S.; Hoye, T. R., “Kobayashi Benzyne” as Hexadehydro-Diels–Alder Diynophiles. *Organic Letters* **2021**, *23* (9), 3349-3353.
258. Woodward, R. B.; Hoffmann, R., The Conservation of Orbital Symmetry. *Angewandte Chemie International Edition in English* **1969**, *8* (11), 781-853.
259. Hayes, D. M.; Hoffmann, R., Potential energy surface for the addition of benzyne to ethylene. *The Journal of Physical Chemistry* **1972**, *76* (5), 656-663.
260. Feltenberger, J. B.; Hayashi, R.; Tang, Y.; Babiash, E. S. C.; Hsung, R. P., Enamide-Benzyne-[2 + 2] Cycloaddition: Stereoselective Tandem [2 + 2]–Pericyclic Ring-Opening–Intramolecular N-Tethered [4 + 2] Cycloadditions. *Organic Letters* **2009**, *11* (16), 3666-3669.
261. Hosoya, T.; Hasegawa, T.; Kuriyama, Y.; Matsumoto, T.; Suzuki, K., [2+2] Cycloaddition of Benzyne and Ketene Silyl Acetal as an Efficient Route to Benzocyclobutenones. *Synlett* **1995**, *1995* (02), 177-179.
262. Hosoya, T.; Hasegawa, T.; Kuriyama, Y.; Suzuki, K., Stereospecificity in [2 + 2] cycloaddition of benzyne and ketene silyl acetal. *Tetrahedron Letters* **1995**, *36* (19), 3377-3380.
263. Hamura, T.; Ibusuki, Y.; Uekusa, H.; Matsumoto, T.; Suzuki, K., Poly-Oxygenated Tricyclobutabenzenes via Repeated [2 + 2] Cycloaddition of Benzyne and Ketene Silyl Acetal. *Journal of the American Chemical Society* **2006**, *128* (11), 3534-3535.
264. Okuma, K.; Sonoda, S.; Koga, Y.; Shioji, K., Reaction of sterically congested thiones with benzyne. The first isolation of a thioaldehyde–benzyne adduct. *Journal of the Chemical Society, Perkin Transactions 1* **1999**, (20), 2997-3000.

265. Yoshida, H.; Watanabe, M.; Fukushima, H.; Ohshita, J.; Kunai, A., A 2:1 Coupling Reaction of Arynes with Aldehydes via o-Quinone Methides: Straightforward Synthesis of 9-Arylxanthenes. *Organic Letters* **2004**, *6* (22), 4049-4051.
266. Bryce, M. R.; Vernon, M., Reactions of Benzyne with Heterocyclic Compounds. In *Adv. Heterocycl. Chem.*, Katritzky, A. R.; Boulton, A. J., Eds. Academic Press: 1981; Vol. 28, pp 183-229.
267. Matsumoto, T.; Sohma, T.; Hatazaki, S.; Suzuki, K., On the Regiochemistry of Cycloaddition of Unsymmetrical Aryne with Nitrene Remarkable Effect of Trialkylsilyl Substituent. *Synlett* **1993**, *1993* (11), 843-846.
268. Shi, F.; Mancuso, R.; Larock, R. C., 1,3-Dipolar cycloaddition of arynes with azomethine imines: synthesis of 1,2-dihydropyrazolo[1,2-a]indazol-3(9H)-ones. *Tetrahedron Letters* **2009**, *50* (28), 4067-4070.
269. Hussain, H.; Kianmehr, E.; Durst, T., Competitive 3+2 and 2+2 cycloadditions of ester stabilized azaallyl anions to benzyne. Ring expansion of initial 3+2 products to isoquinolin-3-ones. *Tetrahedron Letters* **2001**, *42* (12), 2245-2248.
270. Khanapure, S. P.; Reddy, R. T.; Biehl, E. R., The preparation of anthraquinones and anthracyclinones via the reaction of haloarenes and cyanophthalides under aryne-forming conditions. *The Journal of Organic Chemistry* **1987**, *52* (26), 5685-5690.
271. Khanapure, S. P.; Biehl, E. R., Synthesis of Morindaparvin A, an Antitumor Agent, and Related Anthraquinones. *J. Nat. Prod.* **1989**, *52* (6), 1357-1359.
272. Klanderman, B. H.; Criswell, T. R., Reactivity of benzyne toward anthracene systems. *The Journal of Organic Chemistry* **1969**, *34* (11), 3426-3430.
273. Takagi, A.; Ikawa, T.; Kurita, Y.; Saito, K.; Azechi, K.; Egi, M.; Itoh, Y.; Tokiwa, H.; Kita, Y.; Akai, S., Generation of 3-borylbenzyne, their regioselective Diels–Alder reactions, and theoretical analysis. *Tetrahedron* **2013**, *69* (21), 4338-4352.
274. Oppolzer, W., 4.1 - Intermolecular Diels–Alder Reactions. In *Comprehensive Organic Synthesis*, Trost, B. M.; Fleming, I., Eds. Pergamon: Oxford, 1991; pp 315-399.
275. Dockendorff, C.; Sahli, S.; Olsen, M.; Milhau, L.; Lautens, M., Synthesis of Dihydronaphthalenes via Aryne Diels–Alder Reactions: Scope and Diastereoselectivity. *Journal of the American Chemical Society* **2005**, *127* (43), 15028-15029.

276. Hayes, M. E.; Shinokubo, H.; Danheiser, R. L., Intramolecular [4 + 2] cycloadditions of benzyne with conjugated enynes, arenynes, and dienes. *Organic letters* **2005**, 7 (18), 3917-3920.
277. Candito, D. A.; Panteleev, J.; Lautens, M., Intramolecular Aryne–Ene Reaction: Synthetic and Mechanistic Studies. *Journal of the American Chemical Society* **2011**, 133 (36), 14200-14203.
278. Hoffmann, R.; Imamura, A.; Hehre, W. J., Benzyne, dehydroconjugated molecules, and the interaction of orbitals separated by a number of intervening sigma bonds. *Journal of the American Chemical Society* **1968**, 90 (6), 1499-1509.
279. Fine Nathel, N. F.; Morrill, L. A.; Mayr, H.; Garg, N. K., Quantification of the Electrophilicity of Benzyne and Related Intermediates. *Journal of the American Chemical Society* **2016**, 138 (33), 10402-10405.
280. Wu, C.; Shi, F., A Closer Look at Aryne Chemistry: Details that Remain Mysterious. *Asian Journal of Organic Chemistry* **2013**, 2 (2), 116-125.
281. Ikawa, T.; Nishiyama, T.; Shigeta, T.; Mohri, S.; Morita, S.; Takayanagi, S.-i.; Terauchi, Y.; Morikawa, Y.; Takagi, A.; Ishikawa, Y.; Fujii, S.; Kita, Y.; Akai, S., ortho-Selective Nucleophilic Addition of Primary Amines to Silylbenzyne: Synthesis of 2-Silylanilines. *Angewandte Chemie International Edition* **2011**, 50 (25), 5674-5677.
282. Ikawa, T.; Takagi, A.; Goto, M.; Aoyama, Y.; Ishikawa, Y.; Itoh, Y.; Fujii, S.; Tokiwa, H.; Akai, S., Regio-complementary Cycloaddition Reactions of Boryl- and Silylbenzyne with 1,3-Dipoles: Selective Synthesis of Benzo-Fused Azole Derivatives. *The Journal of Organic Chemistry* **2013**, 78 (7), 2965-2983.
283. Takagi, A.; Ikawa, T.; Saito, K.; Masuda, S.; Ito, T.; Akai, S., ortho-Selective nucleophilic addition of amines to 3-borylbenzyne: synthesis of multisubstituted anilines by the triple role of the boryl group. *Organic & Biomolecular Chemistry* **2013**, 11 (46), 8145-8150.
284. Liu, Z.; Larock, R. C., Facile N-Arylation of Amines and Sulfonamides and O-Arylation of Phenols and Arenecarboxylic Acids. *The Journal of Organic Chemistry* **2006**, 71 (8), 3198-3209.
285. Hamura, T.; Ibusuki, Y.; Sato, K.; Matsumoto, T.; Osamura, Y.; Suzuki, K., Strain-Induced Regioselectivities in Reactions of Benzyne Possessing a Fused Four-Membered Ring. *Org. Lett.* **2003**, 5, 3551.

286. Medina, J. M.; Mackey, J. L.; Garg, N. K.; Houk, K. N., The Role of Aryne Distortions, Steric Effects, and Charges in Regioselectivities of Aryne Reactions. *Journal of the American Chemical Society* **2014**, *136* (44), 15798-15805.
287. Tshepelevitsh, S.; Kütt, A.; Lõkov, M.; Kaljurand, I.; Saame, J.; Heering, A.; Plieger, P. G.; Vianello, R.; Leito, I., On the Basicity of Organic Bases in Different Media. *European Journal of Organic Chemistry* **2019**, *2019* (40), 6735-6748.
288. Creary, X.; Mehrsheikh-Mohammadi, M. E.; McDonald, S., Methylene cyclopropane rearrangement as a probe for free radical substituent effects. *The Journal of Organic Chemistry* **1987**, *52* (15), 3254-3263.
289. Gholamipour-Shirazi, A.; Rolando, C., Alkylation of Substituted Benzoic Acids in a Continuous Flow Microfluidic Microreactor: Kinetics and Linear Free Energy Relationships. *Organic Process Research & Development* **2012**, *16* (5), 811-818.
290. Watson, C. G.; Unsworth, P. J.; Leonori, D.; Aggarwal, V. K., Lithium–Boron Chemistry: A Synergistic Strategy in Modern Synthesis. In *Lithium Compounds in Organic Synthesis*, 2014; pp 397-422.
291. Mayr, H.; Patz, M., Scales of Nucleophilicity and Electrophilicity: A System for Ordering Polar Organic and Organometallic Reactions. *Angewandte Chemie International Edition in English* **1994**, *33* (9), 938-957.
292. García-Ruiz, C.; Chen, J. L. Y.; Sandford, C.; Feeney, K.; Lorenzo, P.; Berionni, G.; Mayr, H.; Aggarwal, V. K., Stereospecific Allylic Functionalization: The Reactions of Allylboronate Complexes with Electrophiles. *Journal of the American Chemical Society* **2017**, *139* (43), 15324-15327.
293. Schotten, C.; Leprevost, S. K.; Yong, L. M.; Hughes, C. E.; Harris, K. D. M.; Browne, D. L., Comparison of the Thermal Stabilities of Diazonium Salts and Their Corresponding Triazenes. *Organic Process Research & Development* **2020**, *24* (10), 2336-2341.
294. Tabaković, I., Anodic synthesis of heterocyclic compounds. *Electrochemistry VI Electroorganic Synthesis: Bond Formation at Anode and Cathode* **1997**, 87-139.
295. Satyamurthy, N.; Barrio, J. R.; Schmidt, D. G.; Kammerer, C.; Bida, G. T.; Phelps, M. E., Acid-catalyzed thermal decomposition of 1-aryl-3,3-dialkyltriazenes in the presence of nucleophiles. *The Journal of Organic Chemistry* **1990**, *55* (15), 4560-4564.

296. Lu, H.; Li, C., Facile cyclization of amidyl radicals generated from N-acyltriazenes. *Tetrahedron Letters* **2005**, *46* (36), 5983-5985.
297. Baro, J.; Dudek, D.; Luther, K.; Troe, J., The Photochemistry of 1,3-Diphenyltriazene in Various Media. I: Photolysis in Liquid Solutions. *Berichte der Bunsengesellschaft für physikalische Chemie* **1983**, *87* (12), 1155-1161.
298. Patrick, T. B.; Willaredt, R. P.; DeGonia, D. J., Synthesis of biaryls from aryltriazenes. *The Journal of Organic Chemistry* **1985**, *50* (13), 2232-2235.
299. Ando, S.; Burrows, J.; Koide, K., Synthesis of Violaceic Acid and Related Compounds through Aryl Triazene. *Organic Letters* **2017**, *19* (5), 1116-1119.
300. Voica, A.-F.; Mendoza, A.; Gutekunst, W. R.; Fraga, J. O.; Baran, P. S., Guided desaturation of unactivated aliphatics. *Nature Chemistry* **2012**, *4* (8), 629-635.
301. Wang, R.; Falck, J. R., Room temperature, open-flask C–H arylation of electron-deficient heteroarenes with triazenes: rapid synthesis of heterobiaryls. *Organic Chemistry Frontiers* **2014**, *1* (9), 1029-1034.
302. Chaubey, N. R.; Vishwakarma, R. K.; Singh, K. N., Direct C-H Arylation of N-Heterocycles with Aryl Triazenes Using Molecular Oxygen as Oxidant. *ChemistrySelect* **2019**, *4* (29), 8522-8525.
303. Patrick, T. B.; Juehne, T.; Reeb, E.; Hennessy, D., Zinc(II) promoted conversion of aryltriazenes to aryl iodides and aryl nitriles. *Tetrahedron Letters* **2001**, *42* (21), 3553-3554.
304. Barragan, E.; Noonikara Poyil, A.; Yang, C.-H.; Wang, H.; Bugarin, A., Metal-free cross-coupling of π -conjugated triazenes with unactivated arenes via photoactivation. *Organic Chemistry Frontiers* **2019**, *6* (2), 152-161.
305. Hari, D. P.; König, B., The Photocatalyzed Meerwein Arylation: Classic Reaction of Aryl Diazonium Salts in a New Light. *Angewandte Chemie International Edition* **2013**, *52* (18), 4734-4743.
306. Tatunashvili, E.; Chan, B.; Nashar, P. E.; McErlean, C. S. P., σ -Bond initiated generation of aryl radicals from aryl diazonium salts. *Organic & Biomolecular Chemistry* **2020**, *18* (9), 1812-1819.
307. Mo, F.; Dong, G.; Zhang, Y.; Wang, J., Recent applications of arene diazonium salts in organic synthesis. *Organic & Biomolecular Chemistry* **2013**, *11* (10), 1582-1593.

308. Crespi, S.; Protti, S.; Fagnoni, M., Wavelength Selective Generation of Aryl Radicals and Aryl Cations for Metal-Free Photoarylations. *The Journal of Organic Chemistry* **2016**, *81* (20), 9612-9619.
309. Willey, F. G., Photolysis of 1-Tosylamino-1,2,3-triazole Anions; A New Synthesis of Alkynes. *Angewandte Chemie International Edition in English* **1964**, *3* (2), 138-138.
310. Knight, D. W.; Little, P. B., 1-Aminobenzotriazole functionalisation using directed metallation: new routes to chromanes and chromenes using intramolecular benzyne trapping by alcohols. *Journal of the Chemical Society, Perkin Transactions 1* **2000**, (15), 2343-2355.
311. Frisch, M. J.; Trucks, G. W.; Schlegel, H. B.; Scuseria, G. E.; Robb, M. A.; Cheeseman, J. R.; Scalmani, G.; Barone, V.; Petersson, G. A.; Nakatsuji, H.; Li, X.; Caricato, M.; Marenich, A. V.; Bloino, J.; Janesko, B. G.; Gomperts, R.; Mennucci, B.; Hratchian, H. P.; Ortiz, J. V.; Izmaylov, A. F.; Sonnenberg, J. L.; Williams; Ding, F.; Lipparini, F.; Egidi, F.; Goings, J.; Peng, B.; Petrone, A.; Henderson, T.; Ranasinghe, D.; Zakrzewski, V. G.; Gao, J.; Rega, N.; Zheng, G.; Liang, W.; Hada, M.; Ehara, M.; Toyota, K.; Fukuda, R.; Hasegawa, J.; Ishida, M.; Nakajima, T.; Honda, Y.; Kitao, O.; Nakai, H.; Vreven, T.; Throssell, K.; Montgomery Jr., J. A.; Peralta, J. E.; Ogliaro, F.; Bearpark, M. J.; Heyd, J. J.; Brothers, E. N.; Kudin, K. N.; Staroverov, V. N.; Keith, T. A.; Kobayashi, R.; Normand, J.; Raghavachari, K.; Rendell, A. P.; Burant, J. C.; Iyengar, S. S.; Tomasi, J.; Cossi, M.; Millam, J. M.; Klene, M.; Adamo, C.; Cammi, R.; Ochterski, J. W.; Martin, R. L.; Morokuma, K.; Farkas, O.; Foresman, J. B.; Fox, D. J. *Gaussian 16 Rev. A.03*, Wallingford, CT, 2016.
312. Perdew, J. P.; Burke, K.; Ernzerhof, M., Generalized Gradient Approximation Made Simple. *Phys. Rev. Lett.* **1996**, *77* (18), 3865-3868.
313. Adamo, C.; Barone, V., Toward reliable density functional methods without adjustable parameters: The PBE0 model. *The Journal of Chemical Physics* **1999**, *110* (13), 6158-6170.
314. Krishnan, R.; Binkley, J. S.; Seeger, R.; Pople, J. A., Self-consistent molecular orbital methods. XX. A basis set for correlated wave functions. *The Journal of Chemical Physics* **1980**, *72* (1), 650-654.
315. Tomasi, J.; Mennucci, B.; Cammi, R., Quantum Mechanical Continuum Solvation Models. *Chemical Reviews* **2005**, *105* (8), 2999-3094.