Flux continu, catalyse hétérogène et économie d'atomes

Une combinaison idéale en synthèse organique à l'ère de la durabilité

Basile WEYL, Lénaïc LE GUÉDARD et Benjamin LAROCHE

ESPCI Paris-PSL, Unité C3M (UMR CNRS 7167).
✉ benjamin.laroche@espci.fr

Résumé La chimie en flux connaît aujourd'hui une implantation croissante dans les laboratoires académiques et industriels, où elle s'intègre de plus en plus aux pratiques synthétiques établies. Cet article présente les principes de cette approche et discute de ses avantages par rapport aux procédés traditionnels (*batch*), notamment en matière de contrôle réactionnel, de sécurité et de reproductibilité. Cette analyse nous conduira à examiner les catégories de transformations qui tirent un bénéfice particulier du mode continu et à en préciser les avantages spécifiques. Nous mettons enfin l'accent sur l'éco-compatibilité des transformations chimiques réalisées en flux, en particulier pour celles associant la (photo)catalyse hétérogène à une stratégie d'économie d'atomes – une combinaison idéale qui invite à repenser la synthèse organique face aux enjeux environnementaux.

Mots-clés **Synthèse organique, flux continu, catalyse hétérogène, économie d'atomes.**

Abstract **Continuous flow, heterogeneous catalysis, and atom economy: an ideal combination for organic synthesis in the era of sustainability**

Flow chemistry is becoming increasingly established in both academic and industrial laboratories, where it is progressively integrating into existing synthetic practices. This article presents the principles of this approach and discusses its advantages over conventional batch processes, particularly with respect to reaction control, safety, and reproducibility. This analysis leads us to examine the categories of transformations that benefit most from continuous processing and to outline their specific advantages. We will then highlight the eco-compatibility of transformations performed under flow conditions, with a particular focus on those combining heterogeneous (photo)catalysis with atom-economical strategies – an advantageous combination that encourages a rethinking of organic synthesis in response to environmental challenges.

Keywords **Organic synthesis, continuous flow, heterogeneous catalysis, atom economy.**

https://doi.org/10.63133/scf.act-chim.2026.519.04

La chimie en flux continu en synthèse organique

La synthèse organique est une discipline fondamentale qui permet de créer des molécules à haute valeur ajoutée à partir de fragments plus simples, issus de source renouvelable (biomasse) ou fossile (pétrochimie). Construire des molécules complexes trouve son intérêt dans de nombreux domaines et, tout particulièrement, dans la recherche et le développement de nouvelles substances bioactives comme en chimie médicinale ou en agrochimie [1]. Il est curieux de constater que, malgré les avancées technologiques de ces dernières décennies et le développement de méthodologies de synthèse de plus en plus élaborées, la synthèse organique exploite à peu de choses près les mêmes équipements que ceux utilisés au siècle dernier. À ce propos, tout chimiste de synthèse est familier avec la procédure traditionnelle, dite *batch*, où les réactifs et solvants sont introduits « à la main » dans un ballon à fond rond contenant un barreau aimanté pour réaliser le mélange (étape 1). Le milieu réactionnel est agité à la température désirée pendant une durée donnée (étape 2), puis traité par une phase aqueuse (étape 3) et transféré dans une ampoule à décanter où seront réalisés les différents lavages et extractions. Le solvant est alors évaporé afin d'obtenir un produit presque pur appelé *brut* (étape 4). Enfin, une dernière étape de purification par colonne chromatographie sur gel de silice (ou parfois seulement une recristallisation) vient compléter le processus (étape 5), pour obtenir *in fine* le produit de la réaction. Toutes ces étapes, parfaitement maîtrisées par les chimistes organiciens, constituent le mode opératoire traditionnel mis au point depuis des siècles pour produire des composés chimiques de toutes sortes (*figure 1a*).

La chimie en flux continu vise à substituer ce protocole bien établi en intégrant les différentes étapes séquentielles discontinues au sein d'un procédé unique et continu [2]. Les réactifs ne sont plus introduits manuellement, mais employés sous forme de solutions mères (réservoirs) acheminées vers le réacteur au moyen de pompes – pousse-seringues, péristaltiques ou à piston (étape 1). Cette organisation impose la dissolution complète des composés dans le solvant réactionnel, paramètre déterminant pour la mise en œuvre en flux. Elle permet également d'envisager certaines synthèses de chimie fine difficiles voire impossibles à réaliser en réacteur batch conventionnel. En amont du réacteur, les différents flux se rejoignent au sein de mélangeurs (en T ou en Y), qui remplacent le barreau aimanté traditionnel et assurent une homogénéisation rapide et contrôlée. Dans ce contexte, la sélectivité des réactions organiques ne dépend pas uniquement de la transformation chimique elle-même, mais également du système réactionnel et des modalités de mélange, sensiblement différentes de celles observées en discontinu.

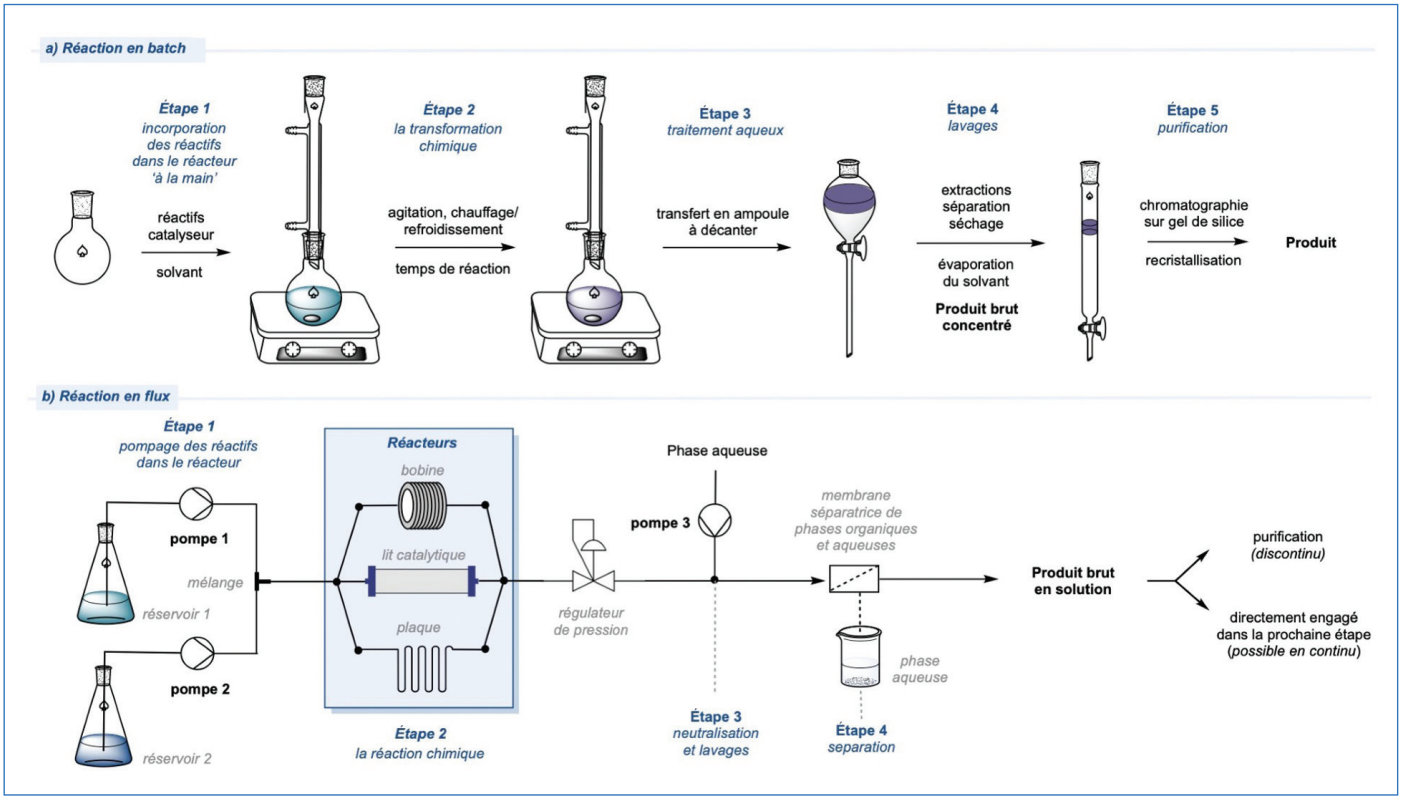


Figure 1 - Méthodes de synthèse : a) en batch et b) en flux.

Par ailleurs, le cisaillement généré par l'écoulement peut, dans certains cas, permettre de s'affranchir de l'usage de solvants, en réduisant la viscosité apparente du milieu et en facilitant les transferts. Le mélange est ensuite dirigé vers un réacteur dont la configuration varie selon la transformation envisagée : tubulaire (bobine), à lit fixe ou à plaques (puce microfluidique) (étape 2). La pression y est aisément maîtrisée par l'installation d'un régulateur de contre-pression (« *back-pressure regulator* ») en sortie. Enfin, les étapes de traitement peuvent être intégrées de manière continue (étape 3). L'addition d'une phase aqueuse suivie d'un module de séparation muni d'une membrane semi-perméable permet, par exemple, de séparer en continu les espèces hydrophiles et hydrophobes. La solution obtenue, contenant le produit brut, peut être directement engagée dans une étape ultérieure télescopée ou purifiée si nécessaire (par chromatographie sur silice, par exemple). Il faut toutefois souligner que la chromatographie sur gel de silice ne constitue pas un procédé strictement continu, la phase stationnaire devant être remplacée lorsqu'elle est saturée, ce qui impose une interruption partielle du système. Une synthèse continue au sens strict doit donc idéalement s'affranchir de cette étape de purification (*figure 1b*). Il convient néanmoins de noter que certaines opérations de purification, telles que la recristallisation, peuvent être mises en œuvre de manière continue [3].

Influence du flux continu sur les paramètres réactionnels et avantages associés

La comparaison directe entre la chimie en batch et la chimie en flux demeure délicate, dans la mesure où il est pratiquement impossible de reproduire à l'identique les conditions réactionnelles propres à chacun de ces modes opératoires. Il importe néanmoins de souligner que le mécanisme réactionnel demeure identique, indépendamment de la technique

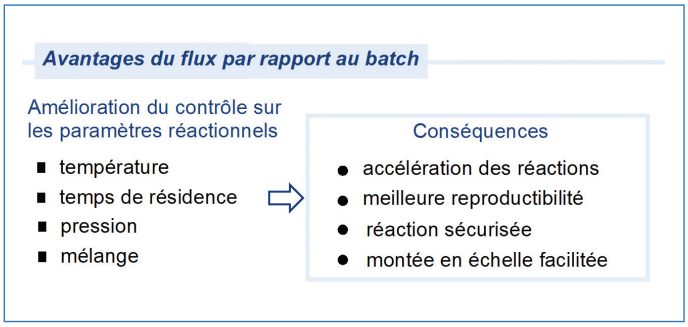


Figure 2 - Avantages de la chimie en flux.

utilisée. La chimie en flux continu bénéficie de l'automatisation des procédés, ce qui permet un contrôle nettement renforcé des paramètres réactionnels clés gouvernant la transformation chimique. Il en résulte généralement une amélioration des rendements ainsi qu'une réduction significative des temps de réaction (*figure 2*).

Le temps de résidence

À ce propos, un premier paramètre important à considérer est le temps de résidence (ou temps de séjour), c'est-à-dire la durée pendant laquelle les réactifs restent dans la zone réactionnelle. Contrairement aux procédés batch où le temps de réaction dépend du moment où l'on mélange les réactifs à une température donnée, en flux, il est déterminé par le débit d'écoulement et le volume du réacteur. Cela permet de fixer exactement combien de temps les molécules passent dans des conditions données, ce qui réduit les risques de surchauffe, de dégradations ou de réactions secondaires. Ce contrôle précis est particulièrement utile pour des réactions rapides (aussi appelées « *flash chemistry* » [4]) comme les réactions d'échange halogène-métal, et garantit une meilleure reproductibilité d'un essai à l'autre.

La température

L'un des atouts majeurs de la chimie en flux réside dans sa capacité à contrôler très précisément la température des transformations. Cela s'explique par la géométrie particulière des réacteurs en flux, souvent en forme de tubes étroits ou de microcanaux, qui offrent un rapport surface/volume très élevé. Cette configuration permet un échange thermique rapide et efficace entre le fluide réactionnel et l'extérieur du réacteur. Contrairement aux réacteurs batch, où la chaleur peut être difficile à dissiper en raison du grand volume et d'un mélange parfois imparfait, les réacteurs en flux assurent une température homogène et stable sur toute la longueur du système. Il devient ainsi possible de chauffer ou de refroidir instantanément, de minimiser les gradients thermiques, et de maintenir les conditions optimales pour la réaction. Ce contrôle thermique précis améliore non seulement la sécurité, notamment lors de réactions exothermiques ou sensibles, mais aussi la reproductibilité et la qualité des produits obtenus.

La pression

Comme les autres paramètres susmentionnés, le contrôle de la pression est également plus aisé en flux continu. Les réacteurs en flux, souvent ouverts et de faible volume, peuvent facilement fonctionner sous pression élevée – de quelques bars à plusieurs centaines – grâce à des pompes et à des régulateurs de contre-pression. Cela permet non seulement d'atteindre des températures supérieures à la température d'ébullition ordinaire (à pression atmosphérique) des solvants (en utilisant l'effet de pression pour les maintenir liquides, « *superheating chemistry* » [5]), mais aussi d'améliorer la solubilité des gaz dans les liquides, de favoriser certaines réactions ou d'augmenter la vitesse réactionnelle. Dans un système batch, maintenir une pression constante est plus complexe, surtout à grande échelle, et nécessite des dispositifs lourds ou coûteux.

Le mélange

Bien que de nombreuses réactions chimiques puissent être menées en l'absence d'agitation – point qui demeure d'ailleurs l'objet de discussions au sein de la communauté [6] –, la négligence des phénomènes de mélange peut compromettre la reproductibilité des résultats. En mode batch, la maîtrise du mélange constitue fréquemment une difficulté, en particulier pour les transformations rapides ou sensibles, dans la mesure où elle repose sur une agitation magnétique ou mécanique susceptible de générer des gradients de concentration. À l'inverse, le mode flux continu offre généralement un mélange nettement plus efficace : les réactifs y sont introduits simultanément au sein de micro-mélangeurs assurant un brassage quasi instantané à l'échelle moléculaire. Il en découle une homogénéité accrue des conditions initiales, paramètre essentiel pour garantir une réaction propre et rigoureusement contrôlée dès les premiers instants. Cette maîtrise renforcée permet, dans de nombreux cas, d'accélérer les transformations tout en limitant – voire en évitant – la formation de sous-produits et d'améliorer la reproductibilité.

Transposition

L'un des défis classiques de la chimie en batch est la transposition d'une réaction du laboratoire à l'échelle industrielle. Cette montée en échelle nécessite souvent de revalider tous les paramètres de sécurité, de mélange, de transfert thermique ou de cinétique. En chimie en flux, le passage à l'échelle peut se faire selon deux approches. La première est de simplement prolonger le temps de fonctionnement ou de multiplier les unités en parallèle, ce qui rend la montée en échelle plus rapide, plus fiable et moins coûteuse. Bien évidemment, cette approche est limitée par la quantité que peut produire un réacteur en flux à l'échelle du laboratoire, qui n'excède généralement pas le gramme par heure. Une deuxième approche consiste donc à augmenter les volumes des réacteurs en flux, ce qui implique généralement une ré-optimisation du procédé qui peut être coûteuse. Cependant, certaines entreprises spécialisées proposent des réacteurs continus de différents calibres dont les paramètres sont directement transposables pour faciliter la montée en échelle.

Sécurité

La chimie en flux continu présente des avantages considérables en matière de sécurité, notamment pour la manipulation de substances dangereuses, instables ou fortement exothermiques. Contrairement aux systèmes batch, dans lesquels de grandes quantités de réactifs sont traitées simultanément, les réacteurs en flux fonctionnent avec des volumes très réduits à tout instant. Cela limite drastiquement les risques d'emballement thermique, d'explosion ou d'exposition accidentelle. De plus, le confinement du système, l'absence d'ouverture fréquente et la possibilité de travailler sous pression contrôlée réduisent l'exposition de l'opérateur et facilitent l'intégration de barrières de sécurité. Ce niveau de maîtrise permet d'envisager des transformations autrefois jugées trop dangereuses pour être utilisées en production industrielle [7].

Espace

Un autre avantage majeur de la chimie en flux continu réside dans la réduction significative de l'encombrement des installations par rapport aux procédés batch, en particulier à l'échelle industrielle. Les réactions se déroulent en effet dans des réacteurs de faible volume, typiquement compris entre quelques microlitres et quelques millilitres, contrastant avec les réacteurs batch dont le volume est beaucoup plus important pour des quantités équivalentes de réactifs. L'élimination de l'agitation mécanique ou magnétique contribue également à un gain d'espace considérable, tandis que les dispositifs de chauffage et de refroidissement sont miniaturisés et directement intégrés aux réacteurs, contrairement aux bains ou enveloppes de grande taille nécessaires en batch. Par ailleurs, les étapes traditionnellement réalisées hors ligne, telles que les extractions, les lavages ou d'autres opérations de purification, peuvent être directement intégrées dans la ligne de flux. Cette intégration réduit le recours à la verrerie volumineuse et aux dispositifs auxiliaires, simplifiant ainsi l'installation et optimisant l'espace global disponible. Pour quantifier la production par rapport au volume de réacteur, les chimistes utilisent couramment un indicateur appelé rendement espace-temps (« *space-time yield* »). Il permet d'évaluer la faisabilité d'un procédé à l'échelle industrielle : plus ce rendement est élevé, plus le procédé est efficace en termes de production par unité de volume et par unité de temps, ce qui a un impact direct sur les coûts et l'espace nécessaire pour l'installation [8].

Optimisation, analyses en ligne et intelligence artificielle

La chimie en flux est particulièrement bien adaptée à l'automatisation et à l'optimisation en temps réel. Grâce à l'intégration de capteurs en ligne (spectroscopie IR, UV, RMN, mesures

de pression ou de débit), il est possible de suivre l'évolution de la transformation en direct, sans interrompre le processus. Ces données peuvent ensuite alimenter des boucles de rétroaction qui ajustent automatiquement les paramètres opératoires – température, débit, concentration – pour obtenir des performances optimales. Ce système de contrôle dynamique ouvre la voie à l'utilisation d'algorithmes d'optimisation, voire à des modèles d'intelligence artificielle capables d'explorer un espace de conditions réactionnelles et de proposer en temps réel les meilleures combinaisons [9]. En comparaison, la chimie en batch nécessite de multiples essais successifs pour tester différents paramètres, ce qui est long et coûteux. Ainsi, la chimie en flux permet une optimisation accélérée et souvent beaucoup plus efficace des réactions chimiques.

Les différentes méthodes de synthèse en flux continu

Les systèmes de chimie en flux continu peuvent être classés en quatre grandes catégories (*figure 3*) [10].

Le cas le plus simple, dit **type I**, consiste à faire circuler l'ensemble des réactifs (A et B) de manière continue à travers le réacteur, tandis que le produit est collecté en sortie également de façon continue. Bien que cette approche permette une production continue, elle présente un inconvénient majeur : les réactifs non consommés et les sous-produits sont entraînés avec le produit, induisant une contamination qui nécessite des étapes de purification supplémentaires.

Pour limiter ces opérations en aval, une solution consiste à utiliser des réactifs supportés, immobilisés sur un matériau solide à l'intérieur du réacteur, selon le **type II** [11]. Lorsqu'un des réactifs est fixé sur un support et utilisé en excès, il est possible de limiter la présence de réactifs résiduels dans l'effluent, ce qui simplifie la purification. Toutefois, cette approche présente certaines limites : le réactif immobilisé finit par s'épuiser, ce qui impose l'arrêt du processus pour remplacer le réacteur, interrompant ainsi la continuité du flux. Des réactions secondaires, dues à un excès de réactif, peuvent également survenir.

La catalyse constituant un pilier fondamental de la chimie organique moderne, un grand nombre de réactions mises en œuvre en flux continu font appel à des catalyseurs

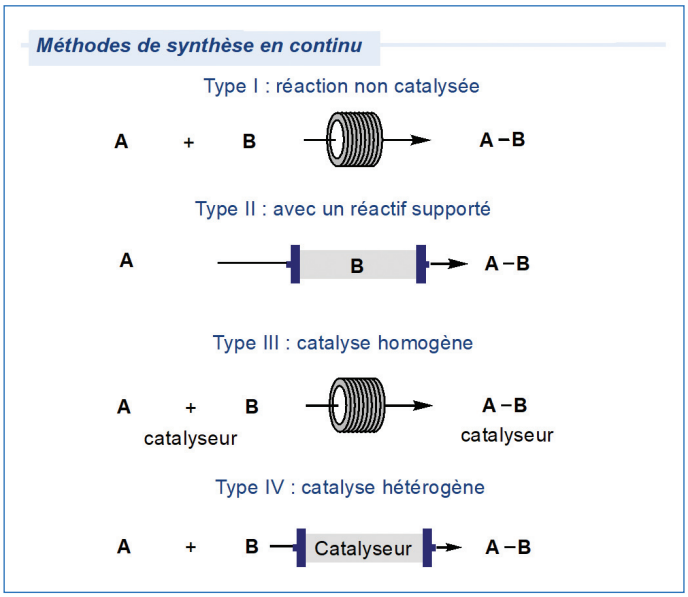


Figure 3 - Types de réactions applicables en flux continu.

homogènes, dissous dans la phase mobile (**type III**) [12]. Dans ce contexte, la photocatalyse homogène tire un bénéfice tout particulier de son application en flux, l'efficacité d'irradiation élevée des réacteurs tubulaires conduisant à une accélération significative des transformations photocatalysées. À titre illustratif, des réactions requérant plus de douze heures d'irradiation en batch peuvent généralement être réalisées avec des temps de résidence de l'ordre de quelques minutes en flux continu, ce qui constitue un avantage considérable [13]. Néanmoins, malgré des niveaux élevés d'efficacité et de sélectivité, ce type de procédé présente une limitation majeure : la contamination du produit final par le catalyseur homogène, dont l'élimination complique les étapes de purification. En outre, ces catalyseurs font rarement l'objet de stratégies de recyclage, ce qui se traduit par une augmentation significative des coûts et par un impact environnemental défavorable. Cette problématique est d'autant plus critique en photocatalyse que les systèmes catalytiques employés reposent majoritairement sur des complexes de ruthénium ou d'iridium, métaux rares et particulièrement onéreux [14]. Par ailleurs, la présence résiduelle de ces métaux pose des risques toxicologiques (notamment dans des composés bioactifs) et impose l'élimination rigoureuse de toute trace métallique.

Pour surmonter cette difficulté, le recours à des catalyseurs hétérogènes, incorporés dans des réacteurs à lit fixe (**type IV**), s'avère particulièrement avantageux [15]. Ce mode de fonctionnement permet d'éliminer toute étape de séparation du catalyseur en aval (celui-ci étant automatiquement réutilisé au sein du réacteur), tout en améliorant la cinétique de réaction. En effet, l'interaction entre le substrat circulant et le catalyseur fixé est favorisée par une concentration locale plus élevée et une fréquence de contact accrue. Ces caractéristiques font du type IV l'une des approches les plus prometteuses pour la synthèse en flux continu. L'efficacité de ce type de système repose toutefois sur une conception rigoureuse du catalyseur : la taille des particules, la surface active disponible et la dispersion du site catalytique sur le support sont autant de paramètres cruciaux. Le développement et l'optimisation de catalyseurs hétérogènes adaptés sont donc essentiels pour tirer pleinement parti des réacteurs en flux de type IV.

Flux continu, catalyse hétérogène et économie d'atomes : vers une synthèse « idéale et durable » ?

La catalyse hétérogène constitue donc un levier majeur pour la mise en œuvre de procédés en flux répondant aux exigences contemporaines de durabilité. En particulier, son intégration dans des systèmes continus permet de télescoper aisément plusieurs étapes réactionnelles en connectant la sortie d'un réacteur à lit fixe à des modules subséquents, rendant possible la synthèse multi-étapes en continu de composés à haute valeur ajoutée. Toutefois, la réalisation de telles séquences sans opérations intermédiaires de purification impose de limiter la formation de déchets indésirables. À cet égard, les réactions de substitution, intrinsèquement génératrices de déchets, s'avèrent moins propices aux enchaînements télescopés. À l'inverse, les réactions d'addition, d'isomérisation, les réarrangements sigmatropiques ou encore les réactions multicomposants constituent des alternatives privilégiées, car elles présentent une meilleure économie d'atomes (c'est-à-dire qu'une proportion élevée des atomes des réactifs est incorporée dans le produit final) et s'inscrivent ainsi plus

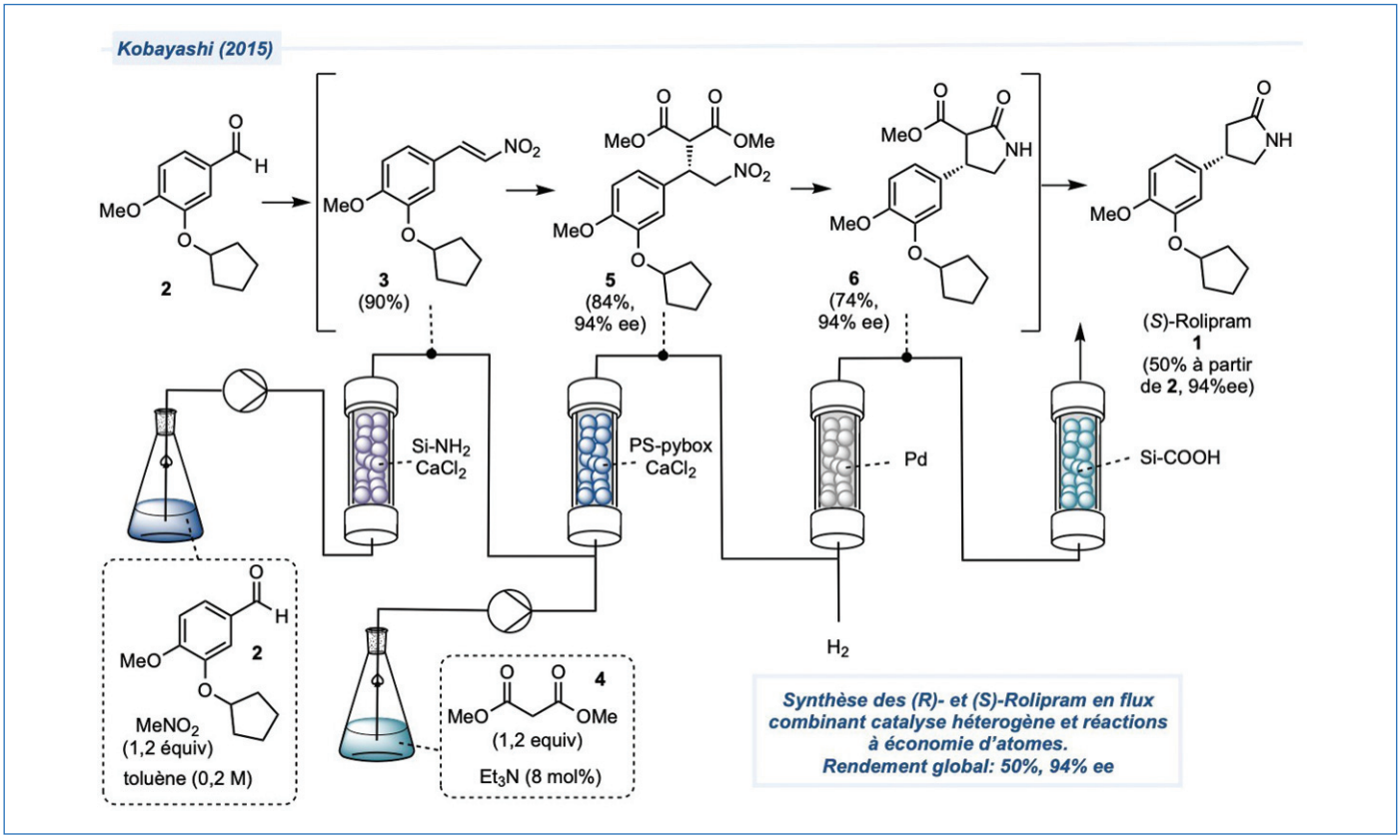


Figure 4 - Synthèse du rolipram en flux.

efficacement dans une démarche de réduction des déchets. La combinaison de la catalyse hétérogène en flux avec des transformations atome-économes ouvre dès lors un accès particulièrement efficace à des synthèses idéales de cibles moléculaires complexes [16].

Synthèse du rolipram

Cette approche a été exploitée de manière exemplaire par l'équipe de S. Kobayashi dans la synthèse asymétrique des (*R*)- et (*S*)-rolipram (**1**), molécules connues pour leurs propriétés anti-inflammatoires (*figure 4*) [17]. La séquence débute par une réaction de Henry entre l'aldéhyde **2** et le nitrométhane, suivie d'une déshydratation conduisant au nitroalcène **3**. Cette transformation a été réalisée en flux continu avec un catalyseur basique hétérogène constitué de silice fonctionnalisée par des groupes amino (Si–NH_2), en présence de $CaCl_2$ jouant le rôle d'agent déshydratant. L'intermédiaire **3** a été obtenu avec des rendements supérieurs à 90 %. Le flux contenant **3** a été directement combiné avec une solution de diméthylmalonate **4** et de triéthylamine, puis envoyé dans une colonne garnie d'un catalyseur chiral supporté sur polystyrène (PS-(*S* ou *R*)-pybox-$CaCl_2$). Cette étape a permis la réalisation d'une addition 1,4 énantiosélective menant au γ-nitroester **5** avec un rendement de 84 % et un excès énantiomérique (ee) de 94 %, démontrant l'efficacité d'une catalyse asymétrique totalement hétérogène en flux. Le γ-nitroester **5** a ensuite été soumis à une hydrogénation en présence de Pd et de H_2 conduisant à l'amine correspondante, laquelle s'est cyclisée spontanément pour former le γ-lactame **6** (74 % de rendement, 94 % ee). Enfin, l'hydrolyse et la décarboxylation de **6** ont été réalisées dans une colonne contenant de la silice fonctionnalisée par des groupes carboxyle (Si–COOH) chauffée à 120 °C, conduisant au (*S* ou *R*)-rolipram avec un rendement global de 50 %. De manière remarquable, l'ensemble du dispositif a opéré de façon continue pendant plus d'une semaine, permettant la production d'environ 1 g par jour de (*S* ou *R*)-rolipram. À ce jour, cette étude représente l'un des exemples les plus aboutis de synthèse multi-étapes en flux continu reposant exclusivement sur de la catalyse hétérogène couplée à des transformations à haute économie d'atomes.

Synthèse du donépézil

Dans cette lignée, l'équipe de S. Kobayashi a également démontré la puissance de cette approche en développant une synthèse en flux continu du donépézil (**7**), un agent thérapeutique utilisé dans le traitement des symptômes de démence associés à la maladie d'Alzheimer (*figure 5*) [18]. La séquence débute par une condensation aldolique entre l'indanone **8** et l'aldéhyde **9**, réalisée à l'aide d'une résine basique échangeuse d'ions (Amberlyst A26) employée ici comme catalyseur hétérogène. Pour ce faire, une solution contenant un mélange quasi-stœchiométrique des deux réactifs a été pompée à 55 °C à travers une colonne remplie de A26, permettant la formation en continu de la cétone α,β-insaturée **10** avec d'excellents rendements (92-95 %). L'influence du solvant sur la stabilité opérationnelle de cette étape est particulièrement marquante. En effet, l'utilisation du THF pur conduit à une désactivation rapide du catalyseur, se traduisant par une chute drastique du rendement après quelques heures de fonctionnement. À l'inverse, l'emploi d'un mélange de THF, d'isopropanol et de quelques pourcents d'eau (2 %) permet non seulement d'atteindre des rendements plus élevés plus rapidement (95 % après 1 h d'opération), mais assure également une stabilité remarquable du système, la production pouvant être maintenue pendant plus d'une semaine sans perte significative d'activité catalytique. Cette robustesse a permis de télescoper directement la sortie de la colonne vers un second module catalytique contenant du palladium

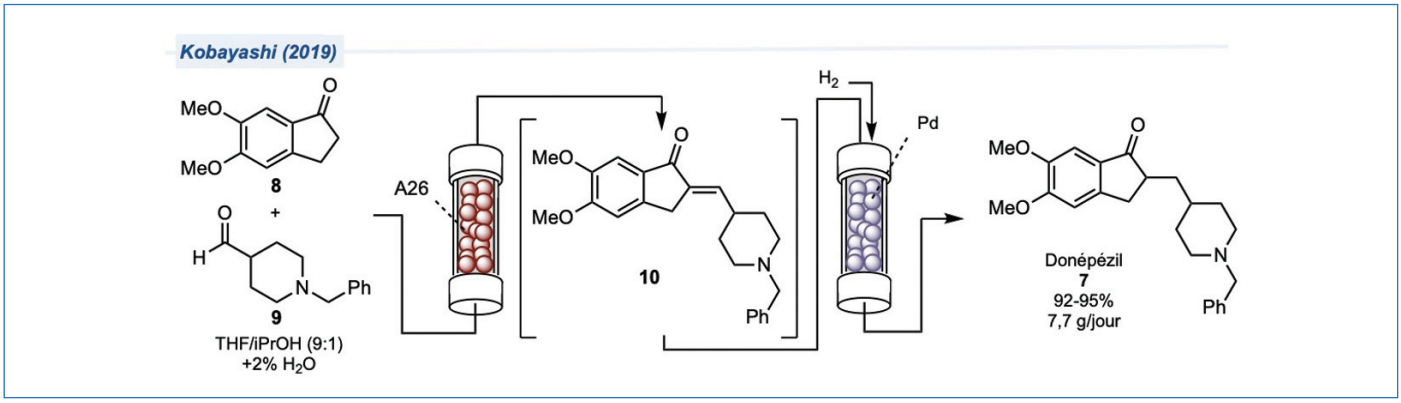


Figure 5 - Synthèse en flux du donépézil.

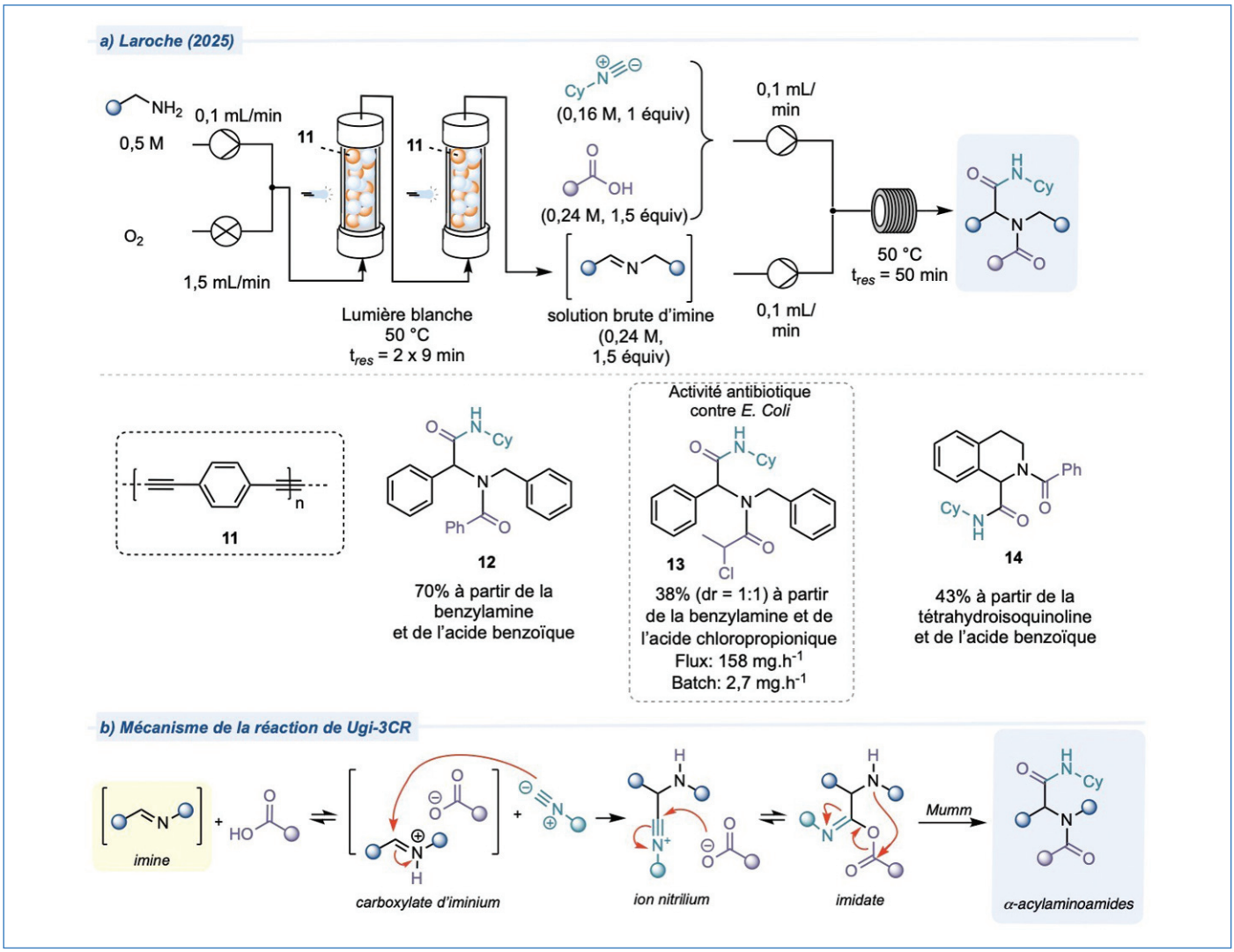


Figure 6 - Synthèse d'α-acylaminoamides en flux.

sous atmosphère d'hydrogène, afin d'effectuer la réduction sélective de la double liaison. Le donépézil **7** a ainsi été obtenu en continu avec des rendements globaux compris entre 92 et 95 %. De manière notable, cette stratégie a permis d'atteindre une productivité d'environ 7,7 g par jour, sans génération significative de déchets chimiques.

Synthèse d'α-acylamino-amides

Notre équipe a récemment mis en œuvre cette approche combinant flux continu, catalyse hétérogène et économie d'atomes en utilisant cette fois un photocatalyseur à l'état solide [19]. Nous avons ainsi pu accéder à une série d'α-acylamino-amides, composés d'intérêt en raison de leurs propriétés peptidomimétiques (*figure 6a*). Dans un premier temps, nous avons effectué la synthèse d'imines en flux continu par oxydation photocatalytique d'amines en présence de dioxygène. Cette transformation repose sur l'utilisation d'un photocatalyseur polymère π-conjugué, le poly(*para*-phénylène-éthynylène) **11**, dont les propriétés semi-conductrices remarquables et le fort pouvoir oxydant sous irradiation lumineuse en font un photocatalyseur hétérogène particulièrement adapté à une intégration en réacteur à lit fixe. L'incorporation

de ce photocatalyseur au sein d'un dispositif en flux a permis d'obtenir un large ensemble d'imines avec d'excellents rendements. L'avantage du mode continu apparaît clairement : les réactions atteignent une conversion complète en 9 à 18 minutes de temps de résidence, alors que les conditions équivalentes en batch requièrent typiquement plus de 19 heures d'irradiation. Par ailleurs, l'utilisation du dioxygène comme oxydant « sans trace » conduit à des solutions d'imines brutes d'excellente qualité, compatibles avec un télescopage direct. Ainsi, les solutions obtenues ont pu être directement introduites dans un deuxième module en flux constitué d'une bobine chauffée à 50 °C, alimentée par un second réservoir contenant un acide carboxylique et un isonitrile, afin de réaliser une réaction multicomposant de type Ugi (mécanisme détaillé en *figure 6b*). À la sortie de ce module, plusieurs α-acylamino-amides (**12**-**14**) ont été isolés avec des rendements bons à modérés et une productivité systématiquement supérieure à celle obtenue en conditions batch. En particulier le produit **13**, connu pour son activité antibiotique contre *E. Coli* [20], a été obtenu avec une productivité plus de cinquante fois supérieure en flux qu'en batch.

Perspectives d'évolution de la synthèse organique

La chimie en flux continu s'impose aujourd'hui comme un outil central pour repenser la manière dont les synthèses organiques sont conçues, optimisées et mises en œuvre [21]. En offrant des procédés plus efficaces, reproductibles, sûrs et aisément transposables à l'échelle industrielle, elle constitue un cadre privilégié pour le développement de stratégies de synthèse en adéquation avec les exigences croissantes de durabilité. Néanmoins, la durabilité intrinsèque de la chimie en flux ne peut être dissociée des choix stratégiques effectués lors de la conception des voies de synthèse. À plus long terme, une évolution profonde de la synthèse organique pourrait résider dans l'intégration systématique de critères environnementaux dès les premières étapes de la planification rétrosynthétique. Dans cette optique, les transformations génératrices de déchets chimiques inutiles pourraient être progressivement écartées au profit de réactions intrinsèquement atome-économes. Une telle démarche impliquerait une redéfinition des logiques de construction moléculaire et marquerait un changement de paradigme dans la conception des synthèses multi-étapes. Cependant, la mise en œuvre de ces stratégies « idéales » demeure conditionnée par des avancées méthodologiques majeures. En particulier, le développement de la catalyse hétérogène, encore largement sous-exploitée en synthèse organique, représente un enjeu majeur. Les progrès futurs dépendront d'efforts concertés en conception rationnelle de catalyseurs, en caractérisation avancée des systèmes catalytiques et en intégration de compétences issues de disciplines connexes. À terme, cette convergence pourrait permettre l'émergence de nouvelles plateformes de synthèse, conciliant efficacité, durabilité et innovation, et redéfinir en profondeur les pratiques de la synthèse organique moderne.

[1] K. C. Nicolaou, E. J. Sorensen, N. Winssinger, The Art and Science of Organic and Natural Products Synthesis, *J. Chem. Educ.*, **1998**, *75*, p. 1225-58, https://doi.org/10.1021/ed075p1225

[2] S. E. Raby-Buck, *et al.*, Continuous Flow Chemistry for Molecular Synthesis, *Nat. Rev. Methods Primers*, **2025**, *5*, 44, https://doi.org/10.1038/s43586-025-00414-x

[3] M. Jiang, R. D. Braatz, Designs of continuous-flow pharmaceutical crystallizers: developments and practice, *CrystEngComm*, 2019, *21*, p. 3534-51, https://doi.org/10.1039/c8ce00042e

[4] a) J.-I. Yoshida, Y. Takahashi, A. Nagaki, Flash Chemistry: Flow Chemistry That Cannot Be Done in Batch, *Chem. Commun.*, **2013**, *49*, p. 9896-904, https://doi.org/10.1039/C3CC44709J ; b) B. Picard, J. Legros, Chimie Éclair – Synthèse Microfluidique Ultra-Rapide, *Techniques de l'ingénieur* **2019**, fiche J8025.

[5] P. Bianchi, J.-C. M. Monbaliu, New Opportunities for Organic Synthesis with Superheated Flow Chemistry, *Acc. Chem. Res.*, **2024**, *57*, p. 2207-18, https://doi.org/10.1021/acs.accounts.4c00340

[6] J. H. A. Schuurmans, S. D. A. Zondag, A. Chaudhuri, J. van der Schaaf, T. Noël, Stirring the Debate: How Mixing Influences Reproducibility and Efficiency in Synthetic Organic Chemistry, *ACS Cent. Sci.*, **2026**, *12*, p. 7-13, https://doi.org/10.1021/acscentsci.5c01825

[7] M. Movsisyan *et al.*, Taming Hazardous Chemistry by Continuous-Flow Technology, *Chem. Soc. Rev.*, **2016**, *45*, p. 4892-928, https://doi.org/10.1039/C5CS00902B

[8] C. A. Hone, C. O. Kappe, Towards the Standardization of Flow Chemistry Protocols for Organic Reactions, *Chem. Methods*, **2021**, *1*, p. 454-67, https://doi.org/10.1002/cmtd.202100059

[9] A. Slattery *et al.*, Automated Self-Optimization, Intensification, and Scale-Up of Photocatalysis in Flow, *Science*, **2024**, *383*, p. 1-12, https://doi.org/10.1126/science.adj1817

[10] S. Kobayashi, Flow "Fine" Synthesis: High Yielding and Selective Organic Synthesis by Flow Methods, *Chem. Asian J.*, **2016**, *11*, p. 425-36, https://doi.org/10.1002/asia.201500916

[11] P. Hodge, Synthesis of Organic Compounds Using Polymer-Supported Reagents, Catalysts, and/or Scavengers in Benchtop Flow Systems, *Ind. Eng. Chem. Res.*, **2005**, *44*, p. 8542-53, https://doi.org/10.1021/ie040285e

[12] L. F. Peña, L. G. Parte, C. Díez-Poza, J. Guerra, E. López, Homogeneous Catalysis in Continuous Flow Integrating Photocatalysis, Electrocatalysis, and Automation Technologies, *Commun. Chem.*, **2025**, *8*, 336, https://doi.org/10.1038/s42004-025-01725-6

[13] Y. Su, N. J. W. Straathof, V. Hessel, T. Noël, Photochemical Transformations Accelerated in Continuous-Flow Reactors: Basic Concepts and Applications, *Chem. Eur. J.*, **2014**, *20*, p. 10562-89, https://doi.org/10.1002/chem.201400283

[14] C. K. Prier, D. A. Rankic, D. W. C. MacMillan, Visible Light Photoredox Catalysis with Transition Metal Complexes: Applications in Organic Synthesis, *Chem. Rev.*, **2023**, *113*, p. 5322-63, https://doi.org/10.1021/cr300503r

[15] K. Masuda, T. Ichitsuka, N. Koumura, K. Sato, S. Kobayashi, Flow Fine Synthesis With Heterogeneous Catalysts, *Tetrahedron*, **2018**, *75*, p. 1705-30, https://doi.org/10.1016/j.tet.2018.02.006

[16] W.-J. Yoo, H. Ishitani, Y. Saito, B. Laroche, S. Kobayashi, Reworking Organic Synthesis for the Modern Age: Synthetic Strategies Based on Continuous-Flow Addition and Condensation Reactions with Heterogeneous Catalysts, *J. Org. Chem.*, **2020**, *85*, p. 5132-45, https://doi.org/10.1021/acs.joc/9b03416

[17] T. Tsubogo, H. Oyamada, S. Kobayashi, Multistep Continuous-Flow Synthesis of (*R*)- and (*S*)-Rolipram using Heterogeneous Catalysts, *Nature*, **2015**, *520*, p. 329-32, https://doi.org/10.1038/nature14243

[18] B. Laroche, Y. Saito, H. Ishitani, S. Kobayashi, Basic Anion-Exchange Resin-Catalyzed Aldol Condensation of Aromatic Ketones with Aldehydes in Continuous Flow, *Org. Process Res. Dev.*, **2019**, *23*, p. 961-67, https://doi.org/10.1021/acs.oprd.9b00048

[19] B. Weyl *et al.*, Visible Light Excitation of Poly-(*para*-Phenylene Ethynylene) Enables Heterogeneous Photocatalytic Oxidations of Amines in Flow, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2025**, *64*, e202419169, https://doi.org/10.1002/anie.202419169

[20] P. Sahrawat *et al.*, Influence of Open Chain and Cyclic Structure of Peptidomimetics on Antibacterial Activity in *E. Coli* Strains, *Molecules*, **2022**, *27*, 3633, https://doi.org/10.3390/molecules27113633

[21] Précédents articles parus dans *L'Actualité Chimique* sur ce sujet (à retrouver sur www.lactualitechimique.org) : a) J. Legros, Synthèse organique en réacteurs miniaturisés en flux continu, *L'Act. Chim.*, **2021**, *467*, p. 7-13 ; b) M. Lancel, C. Gomez, M. Port, Z. Amara, Des photocatalyseurs immobilisés pour des réactions en flux continu, *L'Act. Chim.*, **2023**, *488*, p. 7-16.