



**HAL**  
open science

**Le diisopropylaminoborane : un agent de borylation alternatif pour la pformation de liaison carbone-bore.  
Etude de réactivité et développement de nouvelles méthodologies.**

Ludovic Marciasini

► **To cite this version:**

Ludovic Marciasini. Le diisopropylaminoborane : un agent de borylation alternatif pour la pformation de liaison carbone-bore. Etude de réactivité et développement de nouvelles méthodologies.. Génie chimique. Université de Bordeaux, 2014. Français. NNT : 2014BORD0216 . tel-01148159

**HAL Id: tel-01148159**

**<https://theses.hal.science/tel-01148159>**

Submitted on 4 May 2015

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

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

THÈSE PRÉSENTÉE  
POUR OBTENIR LE GRADE DE

**DOCTEUR DE**

**L'UNIVERSITÉ DE BORDEAUX**

ÉCOLE DOCTORALE : Sciences Chimiques  
SPÉCIALITÉ : Chimie

Par Ludovic Daniel Alain MARCIASINI

**Le diisopropylaminoborane : un agent de borylation alternatif pour la formation de liaison carbone-bore. Étude de réactivité et développement de nouvelles méthodologies**

Sous la direction de : Mathieu PUCHEAULT

Soutenue le 14/01/2014

Membres du jury :

M. DAUBAN, Philippe	Directeur de recherches	ICSN - CNRS	Rapporteur
M. RENAUD, Philippe	Professeur des universités	DCB - Univ. Bern	Rapporteur
Mme. MASSON, Geraldine	Directeur de recherches	ICSN - CNRS	Examineur
M. VAULTIER, Michel	Directeur de recherches émérite	ISM - CNRS	Examineur
M. VERLHAC, Jean-Baptiste	Professeur des universités	ISM - Univ. Bordeaux	Examineur
M. PUCHEAULT Mathieu	Chargé de recherches	ISM - CNRS	Directeur



A la mémoire de Yolande et  
Daniel Capuozzo (mamie et  
papoum). Vous me manquez ...



« Le passé n'est qu'un  
prologue »  
William Shakespeare



---

# REMERCIEMENTS

---

Je tiens à remercier le Dr Mireille Blanchard-Desce pour n'avoir accueilli dans son groupe ainsi que pour ses conseils avisés, humainement et professionnellement.

Je remercie le Dr Mathieu Pucheault pour la confiance qu'il m'a manifestée tout au long de cette thèse et même avant, pour sa disponibilité ainsi que ses explications et son encadrement. Nos échanges furent parfois houleux mais souvent constructifs. Je garderai comme bons souvenirs le « tient, tu me testerais pas ça ? », les leçons de géographies à midi, dans la cuisine (je maintiens que si c'est plus haut que Nice, c'est au nord !), les Walt Disney de 45 minutes, nos débats musicaux et cinématographiques et biens d'autres choses. Encore merci pour ces bons moments.

Mes remerciements sincères vont également au Dr Michel Vaultier pour ses conseils en chimie du bore ainsi que sa bonne humeur et ses traditionnelles remarques culinaires lors de nos pauses déjeuner. Fervent adepte et défenseur inébranlable du Kugelrohr, chasseur émérite et chanteur baroque reconnu, j'ai passé pendant ces années de bons moments en votre présence.

Je remercie Monsieur Philippe Dauban, directeur de recherches à l'ICSN et Monsieur Philippe Renaud, professeur à l'université de Bern d'avoir accepté d'être rapporteur de cette thèse ainsi que Madame Géraldine Masson, directeur de recherches à l'ICSN, Monsieur Michel Vaultier, directeur de recherches émérite à l'université de Bordeaux et Monsieur Jean-Baptiste Verlhac, professeur à l'université de Bordeaux pour avoir jugé mon travail de thèse.

Je n'oublie pas le Dr Emilie Genin, pour sa gentillesse, ses conseils très avisés et sa diplomatie légendaire, savant mélange entre le roi Salomon et la Suisse. Je ne te remercierai jamais assez pour m'avoir guidé dans le labyrinthe administratif universitaire ainsi que pour tes nombreuses explications concernant l'enseignement ainsi que la chimie. Je me souviendrai de ton sens de l'orientation aussi aiguisé que le miens, de tes maintenances de photocopieuse, rotavap et autres appareils électriques et de tes tentatives de café le midi. Que de bons moments et d'anecdotes durant ces années. Mais aussi pour m'avoir appris que la diplomatie est nécessaire dans les relations humaines, surtout dans le milieu professionnel. Je t'en remercie.

Je souhaite remercier le Dr Sandra Pinet pour avoir relu ce manuscrit ainsi que pour ses corrections sur la partie expérimentale. Désormais, je me méfierai des couplages carbone-fluor en RMN du carbone.

Comment oublier le Dr Sebastien Picard, picto-charentais grognon, spécialiste de la chimie des susucres et grand amateur de carottes, esthète de l'apéritif pâté/cornichon, aficionados des salades de « reste » et j'en passe (la liste serai trop longue :D). Encadrant émérite lorsqu'il s'agit de petites stagiaires sans défense, dans des labos mal éclairés les soirs d'hivers, grand collectionneur de verrerie et farouche défenseur de son tiroir « personnel ». Je me souviendrai longtemps de tes fonds d'écrans trafiqués, cafés piégés, poste de travail dérangé et autres blagues qui ont rythmés ces dernières années. J'ai pris beaucoup de plaisir à te côtoyer depuis notre rencontre à Rennes (où tu venais nous piquer sans arrêt du DAST). Tu m'as appris

pleins d'astuces de labo et formé à l'utilisation d'appareils. J'espère que tu trouveras un travail à la hauteur de tes compétences et que nos routes se croiseront de nouveau dans le futur.

Un salut à un camarade récent, le Dr Guillaume Sartori aka Jean-Michel. Coutelier compétant, trappeur nocturne et ermite des forêts, passionné d'images GIF et amateur d'hamburger au bleu. Les bons moments passé dans le bureau lors de la rédaction de ce manuscrit m'ont beaucoup aidé et préservé de la folie. Tes blagues fines (Jean-Michel blagues fines), tes remarques pertinentes (Jean-Michel chapeau) et même très pertinentes (Jean-Michel double chapeau), tes manips de chimie (Jean-Michel Bdan) et tes colonnes arc en ciel (Jean-Michel colonne) sont d'excellents moments partagés. Bonne chance à toi pour la suite et courage, le dan, c'est trop bien !!!!

Je voudrais également remercier un « ancien de Nice », le Dr Bastien Cacciuttolo. Cannois pure souche aux origines italiennes (qui a dit mafia ?), de Sicile plus exactement (bon ben là c'est sûr). Gastronomiste accompli et leveur de petit doigt distingué, habitué des restaurants étoilés, je n'oublierais pas ces bons repas que nous avons partagés. J'ai beaucoup apprécié ces discussions de chimie passionnées, nos séances utopiques où l'ont refaisait le monde et tous nos fou rires. J'espère que l'on se croiera encore à l'avenir.

Je remercie tout aussi chaleureusement le Dr Catherine Bronner (et pas bromé), la plus alsacienne de nous tous. Amatrice de bière et de bons petits plats, j'ai passé de bons moments avec toi ainsi qu'avec Pierre l'apéro (je le salut tout aussi fort). Ne te décourage pas avec tes molécules. Comme on dit chez nous « tous les chemins mènent au boronique » et des fois, « il faut faire avec les moyens du bore ». Je te souhaite de la réussite pour la suite et qui sait, à bientôt peut être.

Parmi les joyeux lurons du labo, je remercie tout d'abord Msieur Guillaume Clermont, constamment caché dans la salle d'analyse climatisé quand il n'est pas en réunion avec Catherine dans un lieu variable chaque semaine, utilisateur d'appareil qui dépasse ma compréhension et espion à ses heures. Je n'oublie pas Monsieur Vincent Hugues, aka le vrai, grand manitou des lasers et gourmet spécialisé dans le taboulé, pour sa constante bonne humeur et son énergie débordante. Je poursuis avec Talia, Edu et Imanol, les thésards du labo bleu que je tiens à remercier pour leur bonne humeur et leur gentillesse. Et bien sûr Charlotte Bondu, notre Project Manager qui vient d'être maman d'un joli Timothé.

Un clin d'œil à Nicolas Richey, technicien rencontré à Rennes. J'ai beaucoup apprécié cette petite période de 6 mois durant lesquels nous avons partagé une paillasse et des bons moments. J'espère que tu ne mets plus autant de sel dans ta nourriture ;) Je n'oublie pas le Dr Thomas Kaminsky, le grand-blond-intimidant-du-labo-d'en-face. On s'est connu pendant cette même période, courte certes, mais les parties de basket-ball aux allures de minigolf sont de très bons souvenirs tout comme les expéditions chez Aline (que je salut d'ailleurs). Rencontré durant cette même période, un salut à Yogesh Chandrasekaran, fraîchement diplômé, avec qui j'ai partagé le labo. Même après ton initiation au cricket, je n'arrive toujours pas en taper dans une balle ☺

Quelques lignes pour mes 2 stagiaires de master préférés ; Téo, inventeur de la colonne chromatographie de Pise, pyromane et habitué des réactions malodorantes. Fumeur de cigares cubains et amateur de confit de canard et de pâtés « Lou Gascoun », sans oublier la fameuse

« question de Téo » de midi. Et bien sûr, Jean-Baptiste, fabricant de nitroglycérine et de TNT en flux continu. Beaucoup plus sage et avisé que son collègue Téo mais tout aussi sympathique. Je vous souhaite de la réussite et encore merci pour ces bons moments.

Parmi les thésards du labo bleu, un paragraphe spécial pour Jonathan Daniel était incontournable. Magicien à ses heures, surnommé le Mandrake, le Garcimore, le Copperfield ou le Majax du labo bleu, spécialiste des recristallisations dans le DMSO et des distillations sous pression réduite sans pompe à vide, utilisateur de verrerie exotique (quadriceps de 5 mL) et des nanoparticules visibles à l'œil nu (non je blague ;) ) ainsi que des colonnes de silice de 2 cm de haut. Expert en méthodes d'analyses plus exotiques les unes que les autres (hyper Raman polarisé). En réunion 10 mois de l'année et grand amateur de soupe coréennes « légèrement » épicées. Maître dans l'art de changer les fonds d'écran, aux goûts musicaux très ... particulier (Didier Super et Ultra Vomi en passant par des chansons paillardes dont la bien séance m'interdit de rapporter les paroles ici). Joueur émérite de Diablo 3 et fidèle du marché du dimanche matin auquel tu m'as initié. Embrasse Myriam de ma part ainsi que la mignonne petite Sélène et encore merci pour tous ces bons moments. Bonne chance pour la suite et à bientôt j'espère.

Un remerciement tout aussi sincère au trio italien, il signore Christiano Mastrodonato (il capo di tutti capi), la classe italienne sous la blouse blanche du chimiste, il signore Danilo (il concigliere), le plus baba cool des chimistes et bien sûr il signore Paolo Pagano (il robusto) et ses sandwiches tout droit sorti du Guinness Book. Ce fut un plaisir de croiser votre route et qui sait, peut-être nous nous reverrons au pays de la pizza et des bella signorina.

Je remercie très chaleureusement le Dr Jean-Baptiste Verlhac, le plus rock and roll des professeurs qui m'a été donné de rencontrer. Lecteur assidu de « l'Echo des savanes », à la redoutable descente de bière, kamikaze du labo jaune avec ses reflux du dibrome en bombe de Paar et autre évaporation de chlorure de thionyle au rotavap, pédagogue accompli et bon vivant reconnu, consommateur de tricandilles et autres spécialités porcines odorantes. On ne se sera croisé que sur la fin de ma thèse mais ce fut avec un grand plaisir.

Un salut particulier à notre belge local, Cedric Maton. Tes sandwiches aux lardons crus (oui c'est possible) et gruyère/confiture de fraise (comme quoi, il n'y a pas que les anglais qui ont des goûts particuliers) resteront dans ma mémoire. Expert dans le domaine des catalyseurs anhydres utilisé ensuite en milieu aqueux, en rangement de paillasse et en HPLC-UV. Je te souhaite de la réussite pour ta thèse et garde le courage.

Un remerciement sincère et viril à messieurs Thierry Bataille et Georges Grillet, pour leur travail de l'ombre mais au combien nécessaire à la bonne marche de l'Institut. Merci encore pour les parties de boules lors de la journée de l'ISM, des fou rires dans les caves du A11, des buffets copieux et des soirées au club où vous vous faites trop rare ;) Je n'oublie pas Messieurs Fabrice Forlini, dandy de l'informatique, et Pascal Pajot, la voix de la sagesse pour leur bonne humeur constante.

Je remercie les enseignants avec qui j'ai eu le plaisir de partager des groupes de TD/TP, le Dr Luc Vellutini, le Dr Nathalie Geneste, le Dr Sabine Castano, le Dr Frederic Godde, le Dr Sophie Delair et le Dr Yacine Hannachi ainsi que les intervenant de TP, Thierry et Nathalie.

Comment oublier Melissa Jousseau, stagiaire de 1<sup>er</sup> année de BTS, pour sa participation au développement de la borylation des chlorures d'aryles. Comme disait Paul Morand : « elle était belle comme la femme d'un autre » ;)

Je remercie aussi tous les membres passés et actuels du labo, Magali Ottaviani, le Dr Helene Guerrand, le Dr Virginie Liautard, Paola Forero pour leur bonne humeur et pour avoir contribué à la bonne ambiance générale du labo.

Un spécial thanks à mon british préféré, le Dr John Lawrence Wood. Je pense désormais à lui chaque fois que je savoure cette pièce de viande rouge si caractéristique de ses compatriotes.

Enfin, je remercie ma famille, pour leur soutien durant ces nombreuses années, leurs encouragements ainsi que tous les bons moments que l'on a partagé. Un merci tout particulier à mes parents, Georges et Jocelyne qui ont cru en moi et qui ont toujours été présent pour moi ainsi qu'à mon petit frère Flavien, le beatnik de la famille ;) Je vous aime beaucoup.

# Table des matieres

<b>Remerciements.....</b>	<b>7</b>
<b>Abréviations utilisées .....</b>	<b>14</b>
<b>Introduction generale.....</b>	<b>17</b>
<b>Partie A : Complexes amine-boranes et aminoboranes – Rappels bibliographiques .....</b>	<b>19</b>
1. Introduction .....	19
2. Synthèse de complexes amine-borane.....	20
3. Synthèse d'aminoboranes.....	21
3.1. <i>Par déshydrogénation thermique de complexes amine-borane</i> .....	21
3.2. <i>Par deshydrogenation catalytique de complexes amine-boranes</i> .....	21
4. Réactivité et utilisation des complexes amine-borane et des aminoboranes.....	29
4.1. <i>Hydroboration</i> .....	29
4.2. <i>Le 1,8-diaminonaphtalène borane (HBdan)</i> .....	35
4.3. <i>Réduction de fonctions chimiques</i> .....	38
4.4. <i>Les aminoborohydrures de lithium (ABL)</i> .....	42
4.5. <i>Stockage de l'hydrogéné</i> .....	47
4.6. <i>Agent de borylation</i> .....	50
5. Conclusion.....	52
<b>Partie B : Borylation de sels d'aryldiazonium catalysée par des metallocenes .....</b>	<b>53</b>
1. Rappels bibliographiques .....	53
2. Etude des parametres de la reaction .....	57
2.1. <i>Introduction</i> .....	57
2.2. <i>Étude de la nature du catalyseur</i> .....	57
2.3. <i>Etude de la charge de catalyseur</i> .....	60
2.4. <i>Étude du solvant</i> .....	61
3. Application de la réaction: synthèse d'esters boroniques .....	64
4. Extension de la méthodologie .....	65
5. Transposition au flux continu.....	66
6. Etudes mécanistiques .....	67
6.1. <i>Introduction</i> .....	67
6.2. <i>Mécanisme ionique</i> .....	68

6.3.	<i>Mécanisme radicalaire</i> .....	69
6.4.	<i>Réaction d'horloge radicalaire</i> .....	69
6.5.	<i>Variation des conditions de la réaction</i> .....	71
6.6.	<i>Etude théorique par DFT</i> .....	73
7.	<i>Conclusion</i> .....	77

## **Partie C : Borylation catalytique d'halogénures d'aryle catalysée par des complexes du palladium..... 79**

1.	Rappels bibliographiques .....	79
1.1.	<i>Borylation catalysée par des complexes de palladium</i> .....	80
1.2.	<i>Borylation catalysée par des complexes d'iridium</i> .....	82
1.3.	<i>Borylation catalysée par des complexes de nickel</i> .....	85
1.4.	<i>Borylation catalysée par des complexes de rhodium</i> .....	90
1.5.	<i>Borylation catalysée par des complexes du cuivre</i> .....	91
2.	Les agents de borylation.....	93
2.1.	<i>Les boranes</i> .....	93
2.2.	<i>Les diboranes</i> .....	94
2.3.	<i>Les aminoboranes</i> .....	98
3.	Application: Borylation de bromure d'aryle .....	99
3.1.	<i>Utilisation des Nano-cristaux de palladium Pd@L</i> .....	99
3.2.	<i>Application: Deshydrogenation/couplage</i> .....	106
4.	Application : reaction en tandem de Borylation d'iodures d'aryle/couplage de Suzuki-Miyaura .....	110
4.1.	<i>Résultats préliminaires</i> .....	110
4.2.	<i>Optimisation</i> .....	111
4.3.	<i>Exemples</i> .....	112
4.4.	<i>Conclusion</i> .....	114
5.	Application : Borylation de chlorures d'aryle.....	114
5.1.	<i>Introduction</i> .....	114
5.2.	<i>Optimisation</i> .....	115
6.	Conclusion generale .....	121

## **Partie D : Synthèse de dérivés d'acides boroniques et boriniques à partir d'organometalliques..... 123**

1.	Introduction .....	123
1.1.	<i>Synthèse d'acides aryle boroniques par voie organometallique : rappels bibliographiques</i> .....	123

1.2.	<i>Synthèse de d'acides aryle boriniques : rappels bibliographiques</i>	125
1.3.	<i>Acides aryle boriniques non-symétriques</i>	127
1.4.	<i>Utilisations des acides boriniques</i>	127
2.	Etude de réactivité avec les organolithiens	135
2.1.	<i>Résultats préliminaires</i>	135
2.2.	<i>Optimisation de la synthèse d'acides aryle boriniques avec les organolithiens...</i>	137
3.	Etude mécanistique	144
3.1.	<i>Introduction</i>	144
3.2.	<i>Cas du phenyl lithium</i>	145
3.3.	<i>Cas du bromure de phenyle magnesium</i>	148
3.4.	<i>Conclusion</i>	154
4.	Synthèse d'acides aryle boriniques à partir des organomagnésiens	154
4.1.	<i>Optimisation du système</i>	154
4.2.	<i>Application: synthèse d'acides boriniques complexés par le 2-aminoethanol et la 8-hydroxy quinoléine</i>	160
4.3.	<i>Application : synthèse d'organodifluoroborate de potassium</i>	163
5.	Conclusion	164
	<b>Conclusion générale</b>	<b>165</b>
	<b>Experimental section</b>	<b>169</b>
1.	Generalities	169
1.1.	<i>Purification and experimental procedure</i>	169
1.2.	<i>NMR analysis</i>	169
1.3.	<i>GC-MS analysis</i>	169
1.4.	<i>LC-MS analysis</i>	170
1.5.	<i>Melting point measurement</i>	170
2.	General procedures	170
3.	Aryldiazonium salts analysis	175
3.1.	<i>Aryl boronate analysis</i>	184
4.	Synthesis of borinic acids ethanolamine derivates	226
5.	Synthesis of borinic acids 8-hydroxyquinoline derivates	236
	<b>Publications et brevets 2012-2014</b>	<b>245</b>
1.	Borylation of Aryl diazonium salts	245
2.	Borylation aryl halides using palladium catalysts	245
3.	Boron refunctionalization	246

---

## ABREVIATIONS UTILISEES

---

(PNP)H : bis(2-(*diisopropylphosphino*)phényl)amine  
2-APB : 2-Aminoéthoxydiphényl borate  
ABL : aminoborohydrure de lithium  
AcO : acétate  
AcOEt : acétate d'éthyle  
AIBN : azobis(isobutyronitrile)  
AlQ<sub>3</sub> : tris(8-hydroquinolato)aluminium  
azep : azépane  
B<sub>2</sub>pin<sub>2</sub> : Bis(pinacolato)diboron  
BF<sub>4</sub> : tétrafluoroborate  
BHT : 2,6-di-tert-butyl-4-méthylphénol  
Bn : benzyle  
BPO : peroxyde de benzoyle  
bpy : bipyridine  
catBH : catécholborane  
CCI : couplage croisé itératif  
CO : monoxyde de carbone  
COD : cyclooctadiène  
COE : cyclooctène  
Cp\* : 1,2,3,4,5-pentaméthylcyclopentadiène  
CPG : chromatographie en phase gazeuse  
CPG-SM : chromatographie en phase gazeuse couplée à la spectrométrie de masse  
CTA-NTf<sub>2</sub> : liquide ionique [nC<sub>16</sub>H<sub>33</sub>NMe<sub>3</sub>][NTf<sub>2</sub>]  
DALPHOS : di(1-adamantyl)-2-(diméthylamino)phénylphosphine  
dba : dibenzylidène acétone  
DFT : théorie fonctionnelle de la densité  
DIBAL : hydrure de *diisobutylaluminium*  
Diglyme : di(2-méthoxyéthyl)éther  
DIPA : *diisopropylamine*  
DIPEA : *diisopropyléthylamine* (base de Hünig)  
DMAc : diméthyle acétamide  
DMF : diméthyle formamide

DMSO : diméthyle sulfoxyde  
DPEPhos : bis-[2-(diphénylphosphino)phényl]éther  
dppe : 1,2-bis(diphénylphosphino)éthane  
dppf : 1,1'- bis(diphénylphosphino) ferrocène  
dppm : 1,2-bis(diphénylphosphino)méthane  
dppp : 1,2-bis(diphénylphosphino)propane  
dtbpy : 4,4'-Di-tert-butyl-2,2'-dipyridyl  
Et<sub>2</sub>O : diéthyléther  
Et<sub>3</sub>N : triéthylamine  
GD : groupement directeur  
HBdan : 1,8-diaminonaphtalene borane  
HBpin : pinacol borane  
hfa : Hexafluoroacétylacétone  
HR-MET : microscopie électronique à transmission haute résolution  
hv : lumière  
AcOK : acétate de potassium  
LDA : diisopropylamidure de lithium  
LiTMP : tétraméthylpiperidide de lithium  
MET : microscopie électronique à transmission  
MIDA : N-méthyliminodiacétate  
morph : morpholine  
Ms : mésyle  
MTBE : méthyl *tert*-butyléther  
*n*BuLi : *n*-butyllithium  
neopBH : néopentyl glycol borane  
NHC : carbène N-hétérocyclique  
NTf<sub>2</sub> : triflimidure  
OTf : triflate  
PCy<sub>3</sub> : tricyclohexylphosphine  
Ph<sub>2</sub>BQ : acide diphenyle borinique complexé à la 8-hydroxyquinoline  
pip : pipéridine  
PPh<sub>3</sub> : triphényl phosphine  
pyrr : pyrrole  
RMN : résonance magnétique nucléaire  
SDS : dodécyl sulfate de sodium  
*sec*BuLi : *sec*-butyllithium  
SN<sub>Ar</sub> : substitution nucléophile aromatique

SPHOS : 2-dicyclohexylphosphino-2',6'-diméthoxybiphényle

TBAF : fluorure de tétra-n-butylammonium

TBDPS : *tert*-Butyldiphénylsilyle

tBuDPEPhos : Bis-[2-(*di**tert*butylphosphino)phényl]éther

tBuONO : nitrite de *tert*-butyle

*tert*BuLi : *tert*-butyllithium

THF : tétrahydrofurane

TMS : triméthylsilyle

TMSCl : chlorure de triméthylsilyle

UV : ultraviolet

XPHOS : 2-Dicyclohexylphosphino-2',4',6'-*tri*isopropylbiphényle

# INTRODUCTION GENERALE

La chimie organique dans son ensemble est une discipline très vaste, aux multiples facettes, qu'elle soit fondamentale ou appliquée. Dans sa quête de construction d'édifices moléculaires toujours plus complexes, le chimiste a su développer les outils adéquats lui permettant d'arriver à son but. La découverte de nouvelles réactions, de nouveaux réactifs et de nouveaux catalyseurs font partie des domaines d'activité les plus effervescents, l'objectif étant de créer de nouvelles méthodes pour lier les atomes entre eux mais aussi de transformer une molécule en une autre *i.e.* modifier les fonctions chimiques présentes.

Parmi tous les éléments utilisés en chimie organique, le bore fait partie de ceux ayant une large gamme de réactivité variant en fonction des substituants portés par celui-ci. Cette chimie s'est fortement développée suite aux travaux de H. I. Schlesinger en 1953, puis la découverte du borohydrure de sodium<sup>1</sup> et de la réaction d'hydroboration des oléfines<sup>2</sup> en 1960 par H. C. Brown. Ce dernier sera récompensé par le prix Nobel de chimie en 1979.

La création de liaison carbone-bore, dans sa généralité, peut se diviser en 2 grandes familles de réactions ; les réactions catalysées par des complexes de métaux de transition comme le Palladium, le Cuivre, le Nickel<sup>3</sup>, l'Iridium et le Rhodium<sup>4</sup> et les réactions d'addition, utilisant au moins un équivalent d'organométallique<sup>5</sup> dérivé du magnésium ou du lithium (Schéma 1).

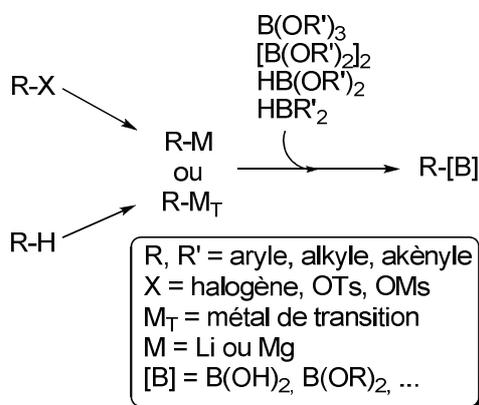


Schéma 1 : Réaction générale de borylation

De tous les réactifs comportant un ou plusieurs atomes de bore, les complexes amine-borane et les aminoboranes occupent une place bien particulière. En effet, les complexes

<sup>1</sup> H. I. Schlesinger, H. C. Brown, B. Abraham, A. C. Bond, N. Davidson, A. E. Finholt, J. R. Gilbreath, H. Hoekstra, L. Horvitz, E. K. Hyde, J. J. Katz, J. Knight, R. A. Lad, D. L. Mayfield, L. Rapp, D. M. Ritter, A. M. Schwartz, I. Sheft, L. D. Tuck, A. O. Walker, *J. Am. Chem. Soc.* **1953**, *75*, 186-190

<sup>2</sup> H. C. Brown, G. Zweifel, *J. Am. Chem. Soc.* **1959**, *81*, 247

<sup>3</sup> Revue sur la borylation catalysée par le palladium, le cuivre et le nickel : W. K. Chow, O. Y. Yuen, P. Y. Choy, C. M. So, C. P. Lau, W. T. Wong, F. Y. Kwong, *RSC Adv.* **2013**, *3*, 12518-12539 et références citées

<sup>4</sup> Revue sur la borylation par activation C-H catalysée par l'iridium et le rhodium: I. A. I. Mkhaliid, J. H. Barnard, T. B. Marder, J. M. Murphy, J. F. Hartwig, *Chem. Rev. (Washington, DC, U. S.)* **2010**, *110*, 890-931 et références citées

<sup>5</sup> D.G. Hall (Ed.) *Boronic Acids – Preparation, applications in Organic Synthesis and Medicine* ; Wiley-VCH Weinheim (Germany), **2005**

amine-boranes ont été très largement étudiés d'un point de vue pratique et théorique, dans le cadre du stockage de l'hydrogène<sup>6</sup> mais aussi en tant que précurseurs de polymères, de matériaux composites<sup>7</sup>, agents de réduction<sup>8</sup>, réactifs d'hydroboration<sup>9</sup> mais paradoxalement très peu en tant que réactifs de borylation alternatifs aux agents classiques (bis(pinacolato)diborane, pinacolborane et catécholborane).

Lors de ce travail de thèse, nous nous sommes intéressés à la borylation de dérivés aryliques en utilisant la chimie des aminoboranes. Ces composés ont fait l'objet de plusieurs études préliminaires au sein du laboratoire<sup>10</sup> et nous nous proposons ici d'en étendre la réactivité et les applications.

Deux approches ont été envisagées ; la première fait intervenir la catalyse par des complexes du palladium pour la borylation d'halogénures d'aryles (bromures et chlorures) ainsi que des métallocènes (fer, titane et zirconium) pour la borylation de sels de diazoniums. Nous nous sommes également préoccupés d'améliorer plus encore la chimie des aminoboranes en utilisant leurs précurseurs : les complexes amine-boranes correspondants. En effet, ces derniers sont plus simples à utiliser et plus économiques à produire. Une étude de déshydrogénation catalytique ainsi que de réaction en tandem de déshydrogénation/couplage ont également été réalisées.

Dans une deuxième approche, nous avons étudié la réactivité du diisopropylaminoborane vis-à-vis d'organométalliques (lithien et magnésien) en vue de préparer des dérivés d'acides boriniques. Une étude mécanistique par RMN <sup>11</sup>B a été réalisée.

---

<sup>6</sup> Revue sur l'utilisation de l'ammonia-borane comme source d'hydrogène : A. Staubitz, A. P. M. Robertson, I. Manners, *Chem. Rev. (Washington, DC, U. S.)* **2010**, *110*, 4079-4124 et références citées

<sup>7</sup> Revue sur le nitrure de bore et ses dérivés : R. T. Paine, C. K. Narula, *Chem. Rev.* **1990**, *90*, 73-91 et références citées

<sup>8</sup> Revue sur la réduction de fonction utilisant des ABL : L. Pasumansky, C. T. Goralski, B. Singaram, *Org. Process Res. Dev.* **2006**, *10*, 959-970 et références citées

<sup>9</sup> Revue sur l'utilisation de complexes amine-borane en hydroboration : J. V. B. Kanth, *Aldrichimica Acta* **2002**, *35*, 57-66 et références citées

<sup>10</sup> L. Euzenat, D. Horhant, Y. Ribourdouille, C. Duriez, G. Alcaraz, M. Vaultier, *Chem. Commun. (Cambridge, U. K.)* **2003**, 2280-2281

# PARTIE A : COMPLEXES AMINE- BORANES ET AMINOBORANES – RAPPELS BIBLIOGRAPHIQUES

## 1. INTRODUCTION

Les mono-aminoboranes sont des composés possédant une liaison covalente bore-azote dont la structure générale est représentée dans le Schéma 2.

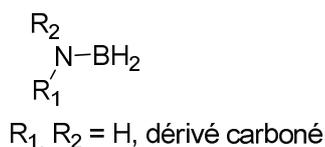


Schéma 2 : Structure générale d'un (mono)aminoborane

Ces composés ont reçu une attention particulière tout au long du 20<sup>ème</sup> siècle et ont fait l'objet de nombreuses recherches, aussi bien dans la manière de les synthétiser que dans leur utilisation<sup>11</sup>.

La méthode de préparation la plus simple est la déshydrogénation thermique d'un complexe amine-borane<sup>12</sup>, mais elle requiert des températures généralement supérieures à 150°C, pouvant même dépasser les 200°C suivant les complexes et des temps de réaction de plusieurs heures pour atteindre une conversion complète.

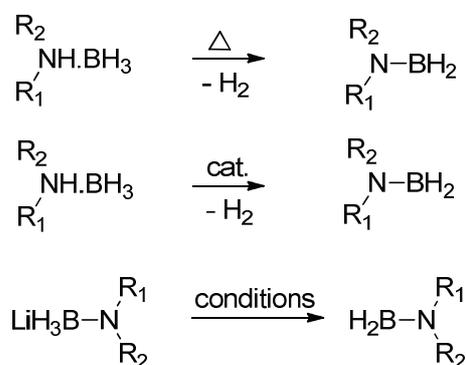


Schéma 3 : Méthodes générales de synthèse d'aminoboranes

Afin d'améliorer les rendements, les temps de réaction ainsi que les conditions expérimentales (aspects pratiques mais aussi sécuritaire), il devint nécessaire de développer une version catalytique de la déshydrogénation de ces complexes. C'est en 2001 que le premier exemple de déshydrogénation catalytique apparaît dans la littérature. Manners publie ainsi la déshydrogénation du complexe ammoniac-borane en borazine grâce à un catalyseur

<sup>11</sup> a) B. Carboni, L. Monnier, *Tetrahedron* **1999**, 55, 1197-1248, b) A. Staubitz, A. P. M. Robertson, M. E. Sloan, I. Manners, *Chem. Rev. (Washington, DC, U. S.)* **2010**, 110, 4023-4078, c) *Science of Synthesis*, **2004**, D.E. Kaufmann et D.S. Matteson, ISBN-13 : 978-0865779457

<sup>12</sup> R. Koester, H. Bellut, S. Hattori, *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1969**, 720, 1-22

au ruthénium<sup>13</sup>. Il est désormais possible de réaliser cette réaction à température ambiante dans des temps plus courts, parfois de l'ordre de quelques dizaines de secondes.

Enfin, il est également possible d'accéder aux aminoboranes à partir des aminoborohydrures de lithium (ABL) correspondant. Cette chimie a été très largement développée par Singaram<sup>8</sup>. (Schéma 3).

## 2. SYNTHÈSE DE COMPLEXES AMINE-BORANE

Il existe plusieurs méthodes de préparation des complexes amine-boranes. La plus simple et la plus utilisée consiste à faire réagir une source de borane avec une amine (primaire, secondaire ou tertiaire).

Historiquement, la réaction employait du diborane, un gaz inflammable et toxique<sup>14</sup>. Depuis, d'autres sources de borane ont été développées et utilisées. Il est ainsi possible de préparer des complexes amine-boranes à partir d'amines et de borane en solution dans un solvant complexant (THF ou DMS) (Schéma 4).

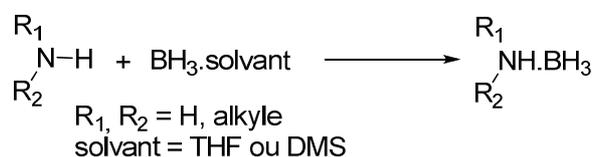


Schéma 4 : préparation d'un complexe amine-borane à partir de BH<sub>3</sub>.solvant

Une autre méthode utilise un sel d'ammonium (chlorhydrate, sulfate) et du NaBH<sub>4</sub>, dans un solvant étheré<sup>15</sup> (Schéma 5). Le borane est généré *in situ* par réaction entre l'acide HX et le NaBH<sub>4</sub>. Cette méthode présente l'avantage d'être très simple et d'utiliser du NaBH<sub>4</sub> qui est facile à manipuler et peu onéreux.

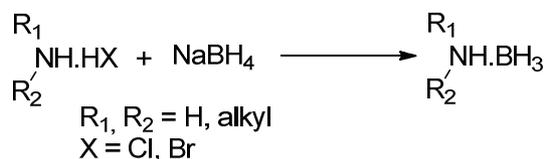


Schéma 5 : préparation d'un complexe amine-borane à partir de NaBH<sub>4</sub>

Il est possible de préparer un complexe amine-borane à partir de NaBH<sub>4</sub> et d'une amine libre en générant le borane *in situ*. Le borane peut être ainsi généré à partir de NaBH<sub>4</sub> et de BF<sub>3</sub>.OEt<sub>2</sub><sup>16</sup> ou de I<sub>2</sub><sup>17</sup>, dans un solvant étheré. Cependant, le BF<sub>3</sub>.OEt<sub>2</sub> est coûteux, sensible à l'air et à l'humidité et son atome de bore est perdu en fin de réaction ce qui rend cette procédure peu rentable économiquement et peu pratique à grande échelle. Enfin, l'utilisation de I<sub>2</sub> est intéressante car ce réactif est peu coûteux et facile à manipuler mais la pureté du produit final en est affectée et une purification est souvent nécessaire.

<sup>13</sup> C. A. Jaska, K. Temple, A. J. Lough, I. Manners, *Chem. Commun. (Cambridge, U. K.)* **2001**, 962-963

<sup>14</sup> A. B. Burg, C. L. Randolph, Jr., *J. Am. Chem. Soc.* **1951**, *73*, 953-957

<sup>15</sup> G. W. Schaeffer, E. R. Anderson, *J. Am. Chem. Soc.* **1949**, *71*, 2143-2145

<sup>16</sup> C. Camacho, G. Uribe, R. Contreras, *Synthesis* **1982**, 1027-1030

<sup>17</sup> K. C. Nainan, G. E. Ryschkewitsch, *Inorg. Chem.* **1969**, *8*, 2671-2674

La méthode la plus intéressante économiquement et applicable à grande échelle de par sa simplicité est celle utilisant une amine, un acide de Bronsted et du NaBH<sub>4</sub>. Cette méthode est utilisée au laboratoire et permet de préparer 0.5 mole de complexe diisopropylamine-borane avec un rendement supérieur à 80%.

### 3. SYNTHÈSE D'AMINOBORANES

#### 3.1. Par déshydrogénation thermique de complexes amine-borane

La déshydrogénation thermique consiste à apporter suffisamment d'énergie au complexe amine-borane pour le transformer en aminoborane. Ce processus permet de créer une liaison covalente bore-azote et de libérer un équivalent d'hydrogène (Schéma 6)

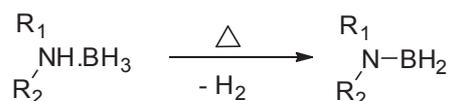


Schéma 6 : déshydrogénation thermique d'un complexe amine borane.

En règle générale, les températures de réaction sont de l'ordre de 160 à 220°C. Une fois le complexe complètement déshydrogéné, l'aminoborane correspondant est obtenu pur après distillation, avec un rendement supérieur à 80% dans le cas du diisopropylaminoborane.

#### 3.2. Par deshydrogenation catalytique de complexes amine-boranes

##### 3.2.1. Introduction

La déshydrogénation thermique, bien que très simple et efficace, nécessite des conditions dures (hautes températures) sur des durées généralement longues (dizaine d'heures) pour obtenir des conversions totales. En vue d'utiliser les complexes amine-boranes comme combustible dans des piles à hydrogène, des conditions moins gourmandes en énergie et plus sûres doivent être développées. La déshydrogénation catalysée par des complexes métalliques a été développée au cours de cette dernière décennie et permet de réaliser cette réaction dans des conditions plus douces et sur des temps beaucoup plus courts.

En 2001, le premier exemple de déshydrogénation catalytique d'un complexe amine-borane a été publié par Manners<sup>18</sup> (Schéma 7).

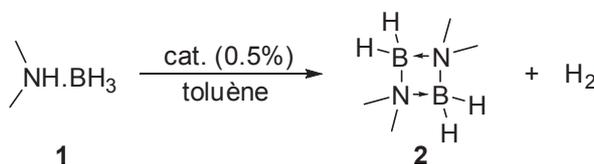


Schéma 7 : Déshydrogénation catalytique de complexe amine-borane catalysée au rhodium

Lorsqu'une solution de complexe di(méthyl)amine-borane dans du toluène est mis en présence de 0.5% de [Rh(cod)(μ-Cl)]<sub>2</sub>, à 25°C pendant 48h à 60h, une complète conversion en aminoborane correspondant est observée. L'utilisation de RhCl<sub>3</sub>.3H<sub>2</sub>O conduit aux mêmes résultats, tandis qu'une augmentation de la température (45°C) ou de la charge de catalyseur

<sup>18</sup> C. A. Jaska, K. Temple, A. J. Lough, I. Manners, *Chem. Commun. (Cambridge, U. K.)* **2001**, 962-963

(5%) entraîne une diminution du temps de réaction à 24h. Enfin, lorsque de l'iridium est utilisé ( $[\text{Ir}(\text{cod})(\mu\text{-Cl})_2]$ ), la réaction nécessite 72h à 45°C pour atteindre des résultats similaires.

De nombreux systèmes catalytiques pour la déshydrogénation de complexes amine-borane ont vu le jour. Les développements ont surtout concerné le complexe ammoniac-borane<sup>19</sup> ( $\text{NH}_3\cdot\text{BH}_3$ ) à cause de sa haute teneur massique en hydrogène (19.5%) ce qui en fait un candidat sérieux pour le stockage de l'hydrogène.

De nombreuses méthodes permettent la déshydrogénation catalytique du complexe diisopropylamine-borane, utilisant plusieurs familles de catalyseurs, de la photochimie et de la catalyse hétérogène. Nous limiterons notre étude bibliographique à ce composé en particulier car il sera utilisé par la suite comme agent de borylation dans nos méthodologies.

### 3.2.2. Utilisation de métallocènes

Parmi les catalyseurs homogènes utilisés, les métallocènes sont les plus efficaces et permettent de convertir quantitativement le complexe diisopropylamine-borane en diisopropylaminoborane à température ambiante (Tableau 1).

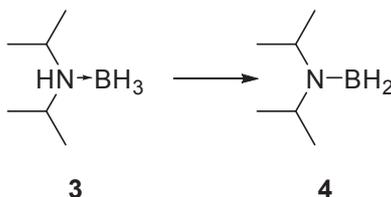


Tableau 1 : Déshydrogénation catalytique utilisant des métallocènes

Entrée	Système catalytique	Taux (%)	T°C	t (h)	Conv. (%)	Ref.
1	$\text{Cp}_2\text{TiCl}_2 + 2 n\text{BuLi}$	2	20	1	100	20
2	$\text{Cp}_2\text{ZrCl}_2 + 2 n\text{BuLi}$	2	20	20	100	21
3	$\text{Cp}_2\text{HfCl}_2 + 2 n\text{BuLi}$	2	20	20	0	11
4	$\text{Cp}_2\text{TiCl}_2 + \text{Na/Hg} + 2 \text{PMe}_3$	2	20	20	100	11
5	$\text{Cp}_2^*\text{TiCl} + \text{Na/Hg}$	2	20	92	0	11
6	$\text{Cp}_2\text{TiCl}_2 + \text{Zn}$	2	20	48	0	11

Manners a démontré que le titanocène  $[\text{Cp}_2\text{Ti}]$ , généré *in situ* par réaction du dichloro titanocène avec 2 équivalents de  $n\text{BuLi}$ , permet de convertir quantitativement le complexe diisopropylamine-borane en diisopropylaminoborane en 1h à température ambiante (Tableau 1, entrée 1).

Une autre série de métallocènes dérivés du zirconium et de l'hafnium a été testée de manière similaire (2 équivalents de  $n\text{BuLi}$ ). Une conversion quantitative est obtenue après 20h de réaction à température ambiante avec le zirconocène  $[\text{Cp}_2\text{Zr}]$  tandis qu'aucune conversion n'est détectée avec l'hafniocène  $[\text{Cp}_2\text{Hf}]$  (Tableau 1, entrées 2 et 3 respectivement).

<sup>19</sup> A. Staubitz, A. P. M. Robertson, I. Manners, *Chem. Rev. (Washington, DC, U. S.)* **2010**, *110*, 4079-4124

<sup>20</sup> T. J. Clark, C. A. Russell, I. Manners, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 9582-9583

<sup>21</sup> M. E. Sloan, A. Staubitz, T. J. Clark, C. A. Russell, G. C. Lloyd-Jones, I. Manners, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 3831-3841

La génération de catalyseur *in situ* pose souvent des problèmes de reproductibilité. De ce fait, la génération de catalyseurs isolables est souvent préférée. L'espèce  $[\text{Cp}_2\text{Ti}]$  n'étant pas stable et donc pas isolable, une alternative a été développée pour contourner ce problème.

Le titanocène  $\text{Cp}^s_2\text{Ti}$  **5**, préparé par Lawless<sup>22</sup>, présente une grande stabilité et est isolable sous la forme de cristaux rouges. Sa préparation requiert cependant l'utilisation d'une grande quantité d'un amalgame sodium/mercure (116 g/g de précurseur) (Schéma 8).

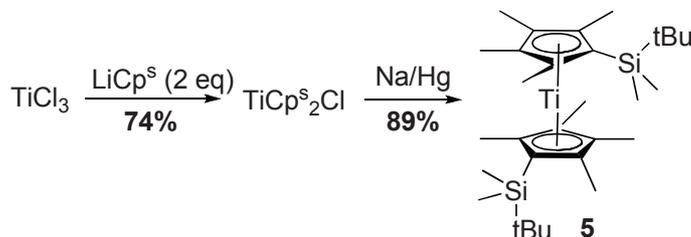


Schéma 8 : Synthèse du  $\text{Cp}^s_2\text{Ti}$

Bien que ce catalyseur soit un titane au degré d'oxydation 2, aucun produit de déshydrogénation n'est détecté au bout de 92h, contrairement au  $[\text{Cp}_2\text{Ti}]$ . L'encombrement stérique trop important en est certainement la cause principale.

Enfin, le chlorotitanocène  $[\text{Cp}_2\text{TiCl}]$  a été préparé par réaction entre le dichlorotitanocène et du zinc dans du THF. Le catalyseur généré *in situ* est ensuite utilisé tel quel en déshydrogénation. Aucun produit de déshydrogénation n'est cependant observé au bout de 48h (Schéma 2, entrées 5 et 6). Il en est de même avec le  $\text{TiCl}_3$ .

Le mécanisme exact de la réaction entre  $[\text{Cp}_2\text{Ti}]$  et un complexe amine-borane n'est pas parfaitement connu.

Cependant, Manners a apporté plusieurs indices sur la nature homogène ou hétérogène de la catalyse<sup>10</sup>. Trois tests ont été réalisés.

Le premier consiste à mesurer la conversion au cours du temps et à analyser la nature de la courbe. Un profil cinétique en « S » est couramment observé avec les processus hétérogènes tandis qu'un profil plutôt linéaire est observé dans les processus homogènes<sup>23</sup>. Le profil linéaire observé avec le  $[\text{Cp}_2\text{Ti}]$ , suggérant que le catalyseur est homogène.

Le deuxième consiste à empoisonner le catalyseur avec du mercure. Si le catalyseur est hétérogène, il formera un amalgame avec le mercure et sera désactivé tandis qu'un catalyseur homogène ne sera pas affecté<sup>24</sup>. Aucun changement dans l'activité catalytique du mélange  $[\text{Cp}_2\text{Ti}]/\text{Hg}$  n'est observé, ce qui tendrait vers un mécanisme est homogène.

Le troisième et dernier test consiste à filtrer le milieu réactionnel sur une membrane très fine (0.2 $\mu\text{m}$ ). De ce fait, les catalyseurs hétérogènes seront éliminés et la réaction sera stoppée. Le phénomène contraire aura lieu avec les catalyseurs homogènes<sup>25</sup>. La filtration de la réaction catalysée par  $[\text{Cp}_2\text{Ti}]$  ne conduit pas à l'arrêt de la réaction, laissant supposer que le catalyseur serait homogène. Il faut cependant garder à l'esprit que cette procédure n'est pas

<sup>22</sup> P. B. Hitchcock, F. M. Kerton, G. A. Lawless, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 10264-10265

<sup>23</sup> C. A. Jaska, K. Temple, A. J. Lough, I. Manners, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 9424-9434

<sup>24</sup> D. R. Anton, R. H. Crabtree, *Organometallics* **1983**, *2*, 855-859

<sup>25</sup> J. A. Widegren, R. G. Finke, *J. Mol. Catal. A Chem.* **2003**, *198*, 317-341

valable pour les catalyseurs nanométriques (nanoparticules de quelques dizaines de nanomètres).

Les preuves expérimentales apportées par Manners se dirigent vers une catalyse homogène bien qu'il soit possible que le  $[\text{Cp}_2\text{Ti}]$  forme une solution colloïdale d'espèces nanométriques, ayant les mêmes propriétés qu'un catalyseur homogène. Des études théoriques et cinétiques ont cependant été réalisées récemment par Ohno et Luo<sup>26</sup> ainsi que Manners<sup>27</sup>.

### 3.2.3. Utilisation de silylamidures métalliques

Une autre classe de catalyseur, les silylamidures métalliques se sont révélés capables de déshydrogéner le complexe diisopropylamine-borane de manière efficace et douce. Leur synthèse, décrite par Westerhausen<sup>28</sup>, est représentée dans le Schéma 9.

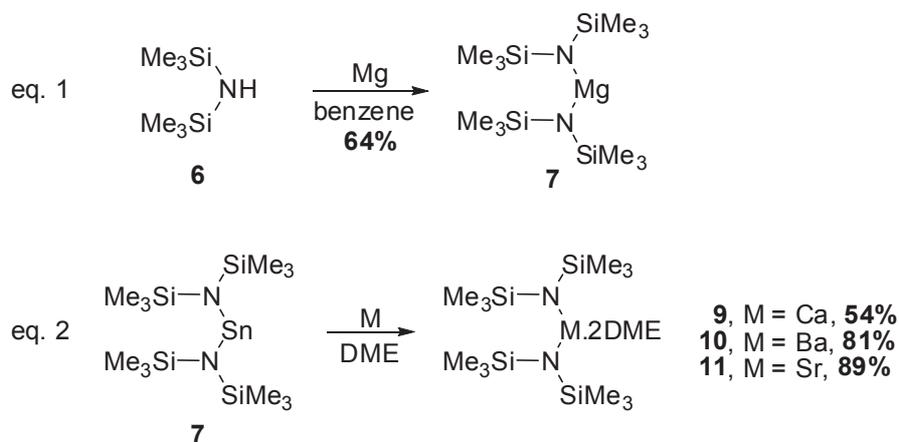


Schéma 9 : Synthèse des silylamidures métalliques

La synthèse directe du complexe de magnésium est possible par réaction entre l'hexaméthylidisilazane et du magnésium métallique, dans du benzène, avec un rendement de 64% (Schéma 9, équation 1). Pour le calcium, le baryum et le strontium, il est nécessaire de réaliser une transmétallation avec le silylamidure d'étain, dans le DME, pour conduire aux complexes correspondant avec des rendements de 54%, 81% et 89% respectivement (Schéma 9, équation 2).

<sup>26</sup> Y. Luo, K. Ohno, *Organometallics* **2007**, *26*, 3597-3600

<sup>27</sup> M. E. Sloan, A. Staubitz, T. J. Clark, C. A. Russell, G. C. Lloyd-Jones, I. Manners, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 3831-3841

<sup>28</sup> M. Westerhausen, *Inorg. Chem.* **1991**, *30*, 96-101

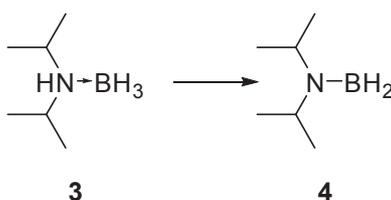


Tableau 2 : Déshydrogénation catalytique utilisant des silylamidure métalliques

Entrée	Catalyseur	Taux (%)	T°C	t (h)	Conv. (%)	Ref.
1	[Mg{N(SiMe <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> }] <sub>2</sub>	5	25	1	100	<sup>29</sup>
2	[Ca{N(SiMe <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> }] <sub>2</sub>	100	25	-	<20	<sup>18</sup>
3	[Sr{N(SiMe <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> }] <sub>2</sub>	100	25	-	<20	<sup>18</sup>
4	[Ba{N(SiMe <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> }] <sub>2</sub>	100	25	-	<20	<sup>18</sup>

Hill rapporte la déshydrogénation du complexe diisopropylamine-borane avec ces catalyseurs (Tableau 2). Le silylamidure de magnésium se révèle très efficace, permettant d'obtenir une conversion totale en diisopropylaminoborane en 1h, à température ambiante (Tableau 1, entrée 1). Ce résultat est tout à fait similaire à celui obtenu par Manners avec le [Cp<sub>2</sub>Ti]. Les autres silylamidures métalliques conduisent à de mauvais résultats, et ce, même en quantité stœchiométrique. Une conversion inférieure à 20% est observée (durée de temps non précisée) (Tableau 1, entrées 2 à 4).

Ces complexes sont malheureusement très sensibles à l'air et à l'humidité, ce qui limite leur application en déshydrogénation tout comme le [Cp<sub>2</sub>Ti]. Le seul avantage par rapport au [Cp<sub>2</sub>Ti] est qu'ils ne sont pas préparés *in situ*.

### 3.2.4. Utilisation de métaux carbonyle activés par la lumière

Les complexes métaux-carbonyle forment une classe importante de catalyseurs à la réactivité bien particulière. Cette réactivité est souvent imputée à la perte d'un ou plusieurs ligands CO entraînant un changement dans la structure du complexe vers sa forme active<sup>30</sup>.

L'émergence de réactions photochimiques de déshydrogénation de complexes amine-borane a logiquement vu le jour (Tableau 3).

<sup>29</sup> M. S. Hill, M. Hodgson, D. J. Liptrot, M. F. Mahon, *Dalton Trans.* **2011**, 40, 7783-7790

<sup>30</sup> M. Wrighton, *Chem. Rev.* **1974**, 74, 401-430

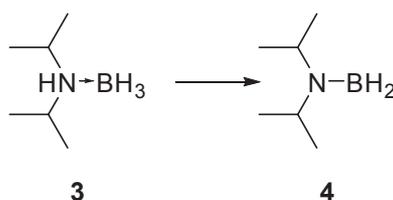


Tableau 3 : Déshydrogénation catalytique photochimique

Entrée	Précatalyseur	Catalyseur	Taux (%)	T°C	t (h)	Conv. (%)	Ref.
1	[{CpFe(CO) <sub>2</sub> } <sub>2</sub> ] + hv	CpFe(CO) <sub>2</sub>	5	20	15	100	<sup>31</sup>
2	[Cr(CO) <sub>6</sub> ] + hv	[Cr(CO) <sub>4</sub> ]	5	8	1	24	<sup>32</sup>
3	[W(CO) <sub>6</sub> ] + hv	[W(CO) <sub>4</sub> ]	5	8	1	12	<sup>21</sup>

Le premier système catalytique de déshydrogénation du complexe diisopropylamine-borane a été développé par Ogino<sup>32</sup>. En utilisant 5% de complexe chrome hexacarbonyle ou tungstène hexacarbonyle sous irradiation UV (lampe au mercure, 450 W,  $\lambda < 300$  nm), des conversions de 24% et 12% sont observées respectivement.

En 2011, Manners publie un système photo-catalytique utilisant du [{CpFe(CO)<sub>2</sub>}<sub>2</sub>] comme précurseur. Après 15h d'irradiation (lampe au mercure, 125 W,  $\lambda < 300$  nm), une conversion totale en diisopropylaminoborane est obtenue, à 20°C.

Ces systèmes catalytiques sont moins efficaces que ceux présentés précédemment et utilisent des précurseurs métalliques assez chers.

### 3.2.5. Utilisation d'autres catalyseurs homogènes

Plusieurs autres systèmes homogènes ont vu le jour, avec des efficacités variables (Tableau 4).

Manners a développé des complexes de rhodium et d'iridium analogues au catalyseur de Wilkinson, afin de déshydrogéner des complexes amine-borane. Le complexe de rhodium RhCl(PHCy<sub>2</sub>)<sub>3</sub> seul ne permet pas la déshydrogénation du complexe diisopropylamine-borane (Tableau 4, entrée 1). L'ajout de 1% d'acide de Lewis, le tris(pentafluorophényl)borane, conduit à 20% de conversion après 10h (Tableau 4, entrée 3). Cet acide de Lewis permet de capter un des ligands du catalyseur, libérant ainsi un site de coordination du rhodium. Le complexe à 14 électrons (Cy<sub>2</sub>PH.(C<sub>6</sub>F<sub>5</sub>)<sub>3</sub>B) a été caractérisé par RMN <sup>31</sup>P. Le complexe d'iridium IrCl(PHCy<sub>2</sub>)<sub>3</sub> ne permet d'obtenir que 15% de conversion en 10h (Tableau 4, entrée 2).

Le complexe de rhodium sous la forme de dimère [Rh(1,5-cod)( $\mu$ -Cl)]<sub>2</sub> est également capable de déshydrogéner le complexe diisopropylamine-borane (Tableau 4, entrée 4). En 4 jours, une conversion de 92% est obtenue ainsi qu'un rendement isolé de 49%, après distillation. La conversion est excellente mais le temps de réaction est très long et il est nécessaire d'évacuer l'hydrogène produit sous vide toutes les 12h pour atteindre cette efficacité.

<sup>31</sup> J. R. Vance, A. P. M. Robertson, K. Lee, I. Manners, *Chem. - Eur. J.* **2011**, *17*, 4099-4103

<sup>32</sup> Y. Kawano, M. Uruichi, M. Shimoi, S. Taki, T. Kawaguchi, T. Kakizawa, H. Ogino, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 14946-14957

Enfin, une autre série de catalyseurs homogènes a été développée par Manners, basée sur des métallocènes de titane(II) et de zirconium(II). L'utilisation du  $\text{Me}_2\text{Si}(\text{C}_2\text{H}_4)_2\text{TiCl}_2$  traité par 2 équivalents de  $n\text{BuLi}$  permet une déshydrogénation quantitative du complexe diisopropylamine-borane en 20h. Cependant, son analogue au zirconium ne permet pas d'effectuer cette réaction. Ce dernier résultat n'est pas surprenant car les catalyseurs à base de zirconium sont connus pour avoir une réactivité plus faible pour la déshydrogénation des complexes amine-boranes.

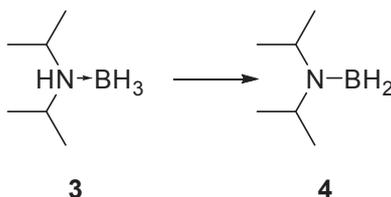


Tableau 4 : Déshydrogénation catalytique homogène

Entrée	Catalyseur	Taux (%)	T°C	t (h)	Conv (R%)	Ref.
1	$\text{RhCl}(\text{P}(\text{HCy}_2)_3)_3$	1	20	10	0	33
2	$\text{IrCl}(\text{P}(\text{HCy}_2)_3)_3$	1	20	10	15	23
3	$\text{RhCl}(\text{P}(\text{HCy}_2)_3)_3 + \text{B}(\text{C}_6\text{F}_5)_3$	1	20	10	20	23
4	$[\text{Rh}(1,5\text{-cod})(\mu\text{-Cl})_2]$	1	25	96	92(49)	34
5	$\text{Me}_2\text{Si}(\text{C}_2\text{H}_4)_2\text{TiCl}_2$	2	20	20	100	35
6	$\text{Me}_2\text{Si}(\text{C}_2\text{H}_4)_2\text{ZrCl}_2$	2	20	20	0	25

La catalyse homogène est donc capable de rivaliser avec les autres méthodes décrites précédemment mais la déshydrogénation du complexe diisopropylamine-borane avec le meilleur de ces catalyseurs, le  $[\text{Rh}(1,5\text{-cod})(\mu\text{-Cl})_2]$  requiert 4 jours à température ambiante pour atteindre 92% de conversion en aminoborane. Cette réactivité limitée est insuffisante lorsqu'on souhaite produire de grandes quantités d'hydrogène ou d'aminoborane. La déshydrogénation thermique reste la méthode de choix dans ces cas-là.

### 3.2.6. Utilisation de catalyseurs hétérogènes

La catalyse hétérogène consiste à supporter un catalyseur, normalement soluble dans le milieu réactionnel, sur un support insoluble ou bien d'utiliser un support lui-même actif en catalyse. Peu d'exemples de déshydrogénation du complexe diisopropylamine-borane existent en version hétérogène. Manners a développé un catalyseur hétérogène à base de nickel et d'aluminium permettant d'effectuer cette réaction<sup>36</sup>.

Un alliage constitué de 50% de nickel et de 50% d'aluminium est traité par une solution aqueuse de soude à 50°C. Le solide obtenu après décantation ( $\text{Ni}_{\text{T}50}$ ) est séché et utilisé tel quel en catalyse. Malheureusement, lorsque 5% de ce catalyseur est utilisé, à 20°C, seule 5%

<sup>33</sup> M. E. Sloan, T. J. Clark, I. Manners, *Inorg. Chem.* **2009**, *48*, 2429-2435

<sup>34</sup> C. A. Jaska, K. Temple, A. J. Lough, I. Manners, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 9424-9434

<sup>35</sup> M. E. Sloan, A. Staubitz, T. J. Clark, C. A. Russell, G. C. Lloyd-Jones, I. Manners, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 3831-3841

<sup>36</sup> A. P. M. Robertson, R. Suter, L. Chabanne, G. R. Whittell, I. Manners, *Inorg. Chem.* **2011**, *50*, 12680-12691

de conversion en diisopropylaminoborane sont observés. Une quantité stœchiométrique de catalyseur permet d'atteindre 100% de conversion.

Une étude RMN a été réalisée en présence d'un étalon interne, montrant que 30% du bore présent est perdu. Les complexes amine-borane peuvent former un équilibre en solution, dans lequel l'amine est libérée, laissant le borane libre. De ce fait, Manners postule qu'une partie du borane libre se fixe sur la surface du catalyseur et le désactive, empêchant l'utilisation d'une quantité catalytique de Ni<sub>T50</sub>.

Bien que la catalyse hétérogène soit très intéressante de par les perspectives qu'elle offre, le développement de systèmes catalytiques efficaces reste un challenge. Chandra a développé des catalyseurs sur charbon à base de platine<sup>37</sup> ainsi que de cobalt et de nickel<sup>38</sup> permettant de déshydrogéner efficacement le complexe ammoniac-borane. En utilisant 2% de Pt/C dans l'eau à 20°C, une conversion quasi quantitative est observée en 2 minutes. Le Co/C et le Ni/C, utilisés dans les mêmes conditions, atteignent presque 100% de conversion mais en 1h.

### 3.2.7. A partir d'un aminoborohydrure de lithium (ABL)

Les mono-aminoborohydrures de lithium sont des composés comportant une liaison covalente bore-azote ainsi que 3 hydrogènes sur l'atome de bore. De plus, les amines utilisées pour leur préparation sont toutes secondaires, cycliques ou acycliques, aromatiques ou bien hétéroaromatiques (Schéma 10).

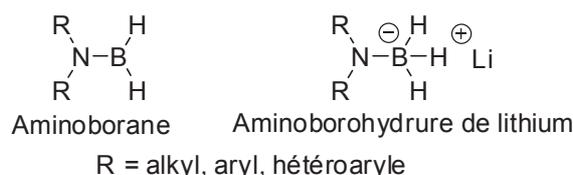


Schéma 10 : Structure générale des aminoboranes et des aminoborohydrures de lithium (ABL)

Leur préparation consiste à faire réagir un complexe amine-borane avec du *n*BuLi dans du THF<sup>39</sup>. La déprotonation de l'amine secondaire génère l'ABL ainsi qu'un dégagement de butane (Schéma 11). Les ABL sont préparés et stockés en solution sans complexe amine-borane résiduel détectable en RMN <sup>11</sup>B.

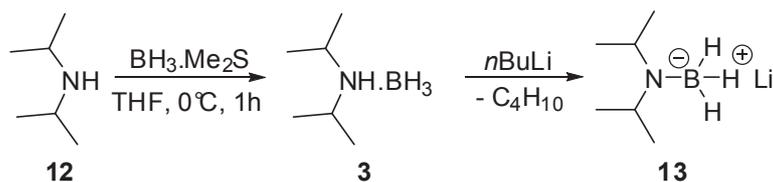


Schéma 11 : Synthèse du diisopropylamino borohydrure de lithium

Parmi les propriétés intéressantes des ABL, qui seront présentés dans le chapitre 2, leur transformation en aminoborane dans des conditions douces sera discutée ici. Singaram a développé plusieurs méthodes pour effectuer cette transformation<sup>30,40</sup> (Schéma 12).

<sup>37</sup> Q. Xu, M. Chandra, *J. Power Sources* **2006**, *163*, 364-370

<sup>38</sup> M. Chandra, Q. Xu, *J. Power Sources* **2006**, *156*, 190-194

<sup>39</sup> G. B. Fisher, J. Harrison, J. C. Fuller, C. T. Goralski, B. Singaram, *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 4533-4536

<sup>40</sup> L. Pasumansky, C. J. Collins, L. M. Pratt, N. V. Nguyen, B. Ramachandran, B. Singaram, *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 971-976

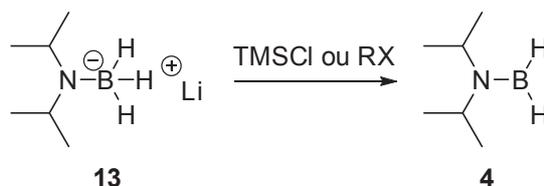


Schéma 12 : Transformation de l'ABL en diisopropylaminoborane

Le diisopropylaminoborane **4** est obtenu en traitant l'ABL **13** par 1 équivalent de  $\text{TMSCl}$ <sup>41</sup> ou bien par un 1 équivalent d'halogénure d'alkyle (iodure de méthyle ou chlorure de benzyle). Les conversions en RMN  $^{11}\text{B}$  sont quantitatives et le diisopropylaminoborane est obtenu avec une grande pureté (pas de complexe amine-borane **3** résiduel, ni aucune autre espèce comportant du bore). Cette solution est utilisable telle quelle pour diverses applications.

Cette méthode est simple et efficace et ne requiert que des produits chimiques commerciaux. Cependant, l'utilisation de  $n\text{BuLi}$  nécessite l'utilisation de matériel anhydre et d'atmosphère inerte ce qui est problématique et onéreux à grande échelle. De plus, le complexe  $\text{BH}_3\cdot\text{DMS}$  est coûteux et génère du diméthylsulfure. Enfin, l'impossibilité d'obtenir du diisopropylaminoborane pur pose problème lorsque le solvant de la réaction diffère du THF et la dilution à 1 molaire oblige d'utiliser de grandes quantités de solvants à grande échelle.

On retiendra de ces méthodes la réactivité intéressante des ABL vis-à-vis du  $\text{TMSCl}$ , du  $\text{MeI}$  et du  $\text{BnCl}$  et la possibilité d'utiliser telle quelle la solution de diisopropylaminoborane ainsi préparée.

## 4. RÉACTIVITÉ ET UTILISATION DES COMPLEXES AMINE-BORANE ET DES AMINOBORANES

La chimie des aminoboranes et des complexes amine-borane est très riche et de nombreuses applications ont vu le jour depuis la découverte des complexes amine-borane en 1937 par Burg et Schlesinger<sup>42</sup>.

Les exemples présentés dans cette partie ne sont pas exhaustifs mais présentent les grandes applications de ces composés en chimie organique et inorganique.

### 4.1. Hydroboration

La réaction d'hydroboration est certainement la réaction la plus étudiée et qui a connu le plus de développement dans la chimie du bore. Depuis sa découverte par Brown<sup>43</sup> en 1959, l'hydroboration d'alcène et d'alcyne a connu de nombreuses améliorations.

Dans sa version initiale, Brown utilise du borohydrure de sodium dans du diglyme (un des rares solvants capables de solubiliser complètement le borohydrure de sodium) et du  $\text{BF}_3\cdot\text{OEt}_2$  pour générer du diborane gazeux ( $\text{B}_2\text{H}_6$ ). Ce diborane est ensuite mis à réagir avec du méthyle-1-cyclopentène **14**, dans du THF à  $0^\circ\text{C}$ , pour conduire, après oxydation

<sup>41</sup> L. Pasumansky, D. Haddenham, J. W. Clary, G. B. Fisher, C. T. Goralski, B. Singaram, *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 1898-1905

<sup>42</sup> A. B. Burg, H. I. Schlesinger, *J. Am. Chem. Soc.* **1937**, *59*, 780-787

<sup>43</sup> H. C. Brown, G. Zweifel, *J. Am. Chem. Soc.* **1959**, *81*, 247

(NaOH/H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>) au *trans*-1-méthylcyclopentanol **15** correspondant avec un rendement de 98% (Schéma 13).

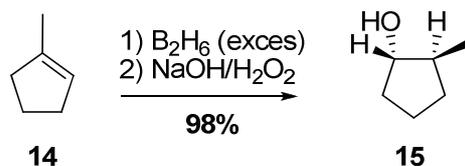


Schéma 13 : Hydroboration/oxydation du méthyle-1-cyclopentène

La réaction d'hydroboration est régiosélective (anti-Markovnikov) et stéréospécifique (*syn* addition). D'un point de vue mécanistique, l'addition est concertée avec passage par un état de transition à 4 centres. La formation de la liaison B-C précède la formation de la liaison C-H rendant le bore et le carbone partiellement chargés dans l'état de transition (Schéma 14).

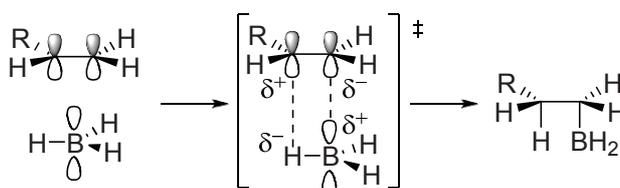


Schéma 14 : Mécanisme de la réaction d'hydroboration

Lorsque du borane est utilisé, la réaction se poursuit jusqu'à l'obtention du tri-alkyle borane correspondant. Ce dernier est ensuite transformé en alcool par traitement oxydant avec un mélange H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>/NaOH (Schéma 15).

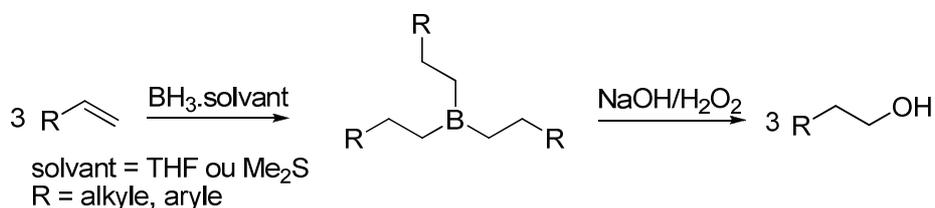


Schéma 15 : Séquence d'hydroboration/oxydation conduisant à l'alcool correspondant

D'autres agents d'hydroboration ont été développés en vue de remplacer les traditionnels BH<sub>3</sub>.THF (instable dans le temps, formant du tri(*n*butoxy)borane) et BH<sub>3</sub>.Me<sub>2</sub>S (stable, mais générant du Me<sub>2</sub>S toxique et malodorant).

Brown a ainsi développé une série de complexes amine-boranes capables de réaliser des hydroboration d'oléfines à température ambiante. Une première génération de complexes amine-borane, basée sur des dialkyles anilines<sup>44</sup>, a vu le jour en 1998 (Schéma 16).

<sup>44</sup> H. C. Brown, M. Zaidlewicz, P. V. Dalvi, *Organometallics* **1998**, *17*, 4202-4205

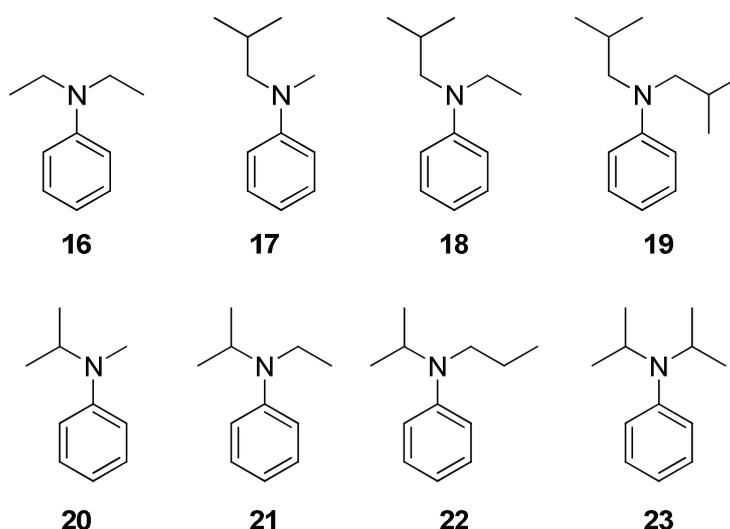


Schéma 16 : Dialkyles anilines utilisées pour la préparation des complexes amine-borane correspondants

Les complexes amine-borane correspondants sont préparés par réaction entre la dialkyle aniline et le diborane gazeux (généré à partir de  $\text{NaBH}_4$  et de  $\text{BF}_3 \cdot \text{diglyme}$ ).

Tableau 5 : Hydroboration du 1-octène avec les complexes amine-borane

Entrée	$\text{PhNR}_2 \cdot \text{BH}_3$	$[\text{BH}_3]^a$	Hydroboration <sup>b</sup>	
			THF	sans solvant
1	16. $\text{BH}_3$	4,8	120 min	12 h
2	17. $\text{BH}_3$	4,5	30 min	2h
3	18. $\text{BH}_3$	4	15 min	1h
4	19. $\text{BH}_3$	0,9	15 min	-
5	20. $\text{BH}_3$	4,9	30 min	12h
6	21. $\text{BH}_3$	4,7	15 min	2h
7	22. $\text{BH}_3$	4,1	15 min	2h
8	23. $\text{BH}_3$	- <sup>c</sup>	15 min	45 min

a : estimé par hydrolyse acide et mesure de l'hydrogène libéré, b : 5% d'excès en 1-octène, 25°C, c : 8. $\text{BH}_3$  est un solide, libérant tout le  $\text{BH}_3$  lors de sa fusion à 36-38°C

Une fois les complexes amine-borane préparés, une étude sur la réaction d'hydroboration du 1-octène à température ambiante, avec ou sans solvant a été réalisée. La réaction est suivie en RMN  $^{11}\text{B}$  au cours du temps (Tableau 5).

La référence choisie pour cette étude est le complexe diméthylaniline-borane commercial. Ce dernier permet une hydroboration complète du 1-octène en solution dans le THF en 120 minutes et en 12h lorsque la réaction est réalisée sans solvant (Tableau 1, entrée 1). La réactivité des complexes *N-isobutyl-N-alkylaniline-borane* (composés 17. $\text{BH}_3$  à 19. $\text{BH}_3$ ) augmente avec l'encombrement stérique. Ainsi, il est possible de réaliser une hydroboration complète du 1-octène en 15 minutes dans le THF avec le complexe *diisobutyle aniline-borane* 19. $\text{BH}_3$  (Tableau 1, entrée 4). La série des complexes *N-isopropyl-N-alkylaniline-borane* (composés 20. $\text{BH}_3$  à 23. $\text{BH}_3$ ) présentent le même type de réactivité ; plus l'encombrement stérique augmente, plus la réaction est efficace. Ainsi, le complexe *diisopropylaniline-borane* 23. $\text{BH}_3$  réalise la réaction d'hydroboration du 1-octène en 15 minute dans le THF et en 45 minutes sans solvant (Tableau 1, entrée 8).

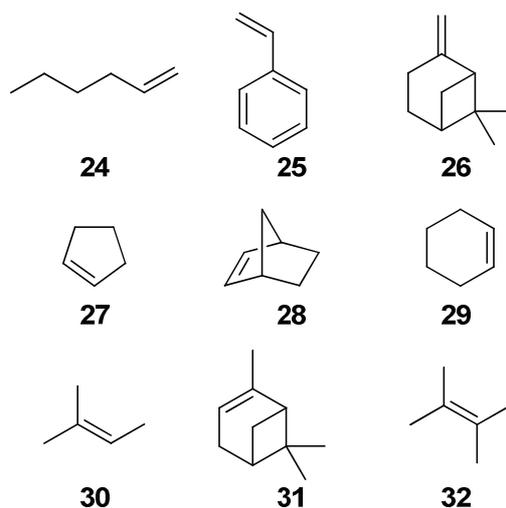


Schéma 17 : Oléfines utilisées en hydroboration

Cette famille de complexes N,N-dialkylaniline-boranes est très efficace en hydroboration. Le complexe **23**.BH<sub>3</sub> se trouve être le meilleur en terme de résultats. De plus, ce complexe étant solide à température ambiante, sa manipulation est plus aisée par rapport aux autres complexes qui sont liquides. Enfin, lors de sa fusion, ce complexe libère la totalité du BH<sub>3</sub> ce qui en fait une source pratique et sûre de B<sub>2</sub>H<sub>6</sub> gazeux. Cependant, la synthèse de l'aniline de départ est longue et sa purification n'est pas facile. Le complexe **21**.BH<sub>3</sub> a ainsi été retenu car il présente de bons résultats en hydroboration et sa synthèse est bien plus simple<sup>45</sup> (Schéma 17).

La réaction utilise un ratio 1/3 de BH<sub>3</sub>.NR<sub>3</sub>/oléfine, dans du THF à 25°C. En effet, dans le cas d'oléfines encombrées, il est difficile d'effectuer des hydroborations multiples car le borane devient de plus en plus encombré.

 Tableau 6 : Hydroboration d'oléfine avec le complexe **6**.BH<sub>3</sub>

Entrée	Oléfine	t (h)	Hydrures utilisés
1	<b>24</b>	< 0,5	3
2	<b>25</b>	0,5	3
3	<b>26</b>	1	3
4	<b>27</b>	1	3
5	<b>28</b>	1,5	3
6	<b>29</b>	24	2,95
7	<b>30</b>	24	2,90
8	<b>31</b>	24	1,93
9	<b>32</b>	24	1,76

Les oléfines les moins encombrées comme le 1-hexène **24**, le styrène **25**, le β-pinène **26**, le cyclopentène **27** et le norbornène **28** conduisent au tri-alkyle borane (Tableau 6, entrées 1 à 5). Les temps de réaction sont courts, compris entre 30 et 90 minutes.

<sup>45</sup> H. C. Brown, J. V. B. Kanth, M. Zaidlewicz, *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 5154-5163

Lorsque l'encombrement stérique augmente, dans le cas du cyclohexène **29** ou du 2-méthyle-2-butène **30** (Tableau 6, entrées 6 et 7) un temps de réaction de 24h est nécessaire pour atteindre une conversion complète de l'oléfine.

Les oléfines les plus encombrées comme l' $\alpha$ -pinène **31** et le 2,3-di-méthyl-2-butène **32** montrent une consommation en oléfine bien moins importante, conduisant à un mélange de mono-alkylborane et de di-alkylborane en faveur de ce dernier (Tableau 6, entrées 8 et 9). Un temps de réaction de 24h est également nécessaire pour effectuer la deuxième hydroboration.

Enfin, une cinétique sur l'hydroboration des oléfines les plus encombrées (Schéma 17, structures **29**, **30**, **31** et **32**) dans plusieurs solvants a été réalisée. La vitesse est très augmentée lorsque la réaction est faite dans du dioxane tandis que le MTBE se montre équivalent au THF. Le pentane diminue légèrement la vitesse de la réaction tandis que le dichlorométhane la ralentit sérieusement. L'étape cinétiquement déterminante dans l'hydroboration des oléfines par du borane complexé par une base de Lewis ( $\text{BH}_3\cdot\text{THF}$ ,  $\text{BH}_3\cdot\text{NR}_3$ , ...) est la formation de borane libre «  $\text{BH}_3$  ». Lorsqu'un complexe de N,N-di-alkylaniline-borane est mis en solution dans un solvant étheré comme le THF, un équilibre se forme, dans lequel une légère quantité de  $\text{BH}_3\cdot\text{THF}$  est produite ( $\approx 2\%$ ). Cet équilibre augmente significativement la vitesse de la réaction d'hydroboration des oléfines.

Par la suite, Brown a continué le développement de la réaction d'hydroboration avec des complexes amine-borane. En 1999, une nouvelle famille de composés, les trialkylamine-boranes, ont été développés et utilisés en hydroboration d'oléfines<sup>46,47</sup>. Le meilleur complexe amine-borane est le *N*-isobutyl-diisopropylamine-borane<sup>36</sup>. Ce composé est synthétisé par réaction entre le diborane gazeux et la *N*-isobutyle-diisopropylamine et se présente sous la forme d'un liquide stable indéfiniment à température ambiante sous atmosphère inerte.

Les résultats en hydroboration sont similaires à ceux obtenus avec les di-alkylanilines. Cependant, l'utilisation du complexe *N*-isobutyl-diisopropylamine-borane constitue le premier exemple d'hydroboration d'oléfine avec un complexe de type trialkylamine-borane. L'amine de départ étant commerciale, il n'est plus nécessaire de synthétiser au préalable la di-alkylaniline ce qui est un gain de temps considérable.

Un autre exemple d'hydroboration d'oléfine utilisant cette fois-ci des aminoboranes a été publié par Schwarze<sup>48</sup> en 1997. Les aminoboranes utilisés font partie de la famille des pyrrolylboranes ( $\text{py-BH}_2\cdot\text{THF}$ ) (Schéma 18).

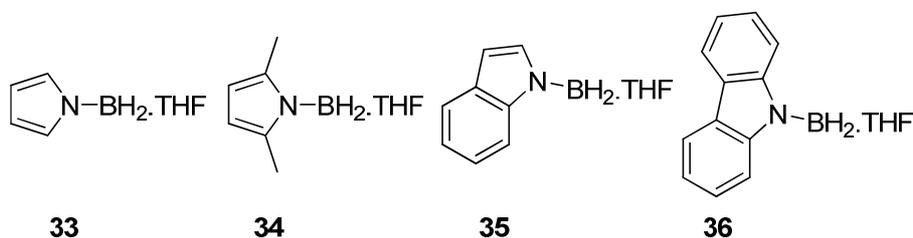


Schéma 18 : Pyrrolylboranes ( $\text{py-BH}_2\cdot\text{THF}$ ) utilisés en hydroboration

<sup>46</sup> H. C. Brown, J. V. B. Kanth, M. Zaidlewicz, *Organometallics* **1999**, *18*, 1310-1317

<sup>47</sup> H. C. Brown, J. V. B. Kanth, P. V. Dalvi, M. Zaidlewicz, *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 6263-6274

<sup>48</sup> B. Wrackmeyer, B. Schwarze, *J. Organomet. Chem.* **1997**, *534*, 207-211

Dans une première partie, Schwarze réalise l'hydroboration de l'isoprène avec les pyrrolylboranes (Tableau 7).

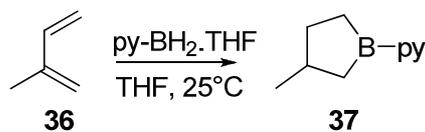


Tableau 7 : Hydroboration de l'isoprène

Entrée	Pyrrolylborane	Rendement <sup>a</sup>
1	33	70%
2	34	11% <sup>b</sup>
3	35	50% <sup>c</sup>
4	36	57%

a : rendement global, b : mélange 95/5 de **37** / **37** hydrogéné, c : mélange 70/30 de **37** / **37** hydrogéné

Le pyrrolylborane **33** conduit à un rendement de 70% (Tableau 7, entrée 1) tandis que le pyrrolylborane **36** conduit à un rendement de 57% (Tableau 7, entrée 4). De façon surprenante, les pyrrolylboranes **34** et **35** conduisent à des rendements de 11% et 50% respectivement mais une quantité non négligeable de produit hydrogéné est présente (5% et 30% respectivement), correspondant à l'hydrogénation du noyau pyrrole et indole.

Dans une deuxième partie, ces mêmes pyrrolylboranes sont mis à réagir avec le 1,4-cyclooctadiène **38** (Tableau 8).

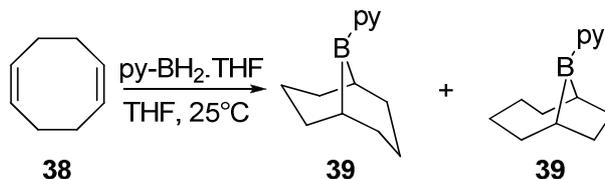


Tableau 8 : Hydroboration du 1,4-cyclooctadiène

Entrée	Azolylborane	Rendement <sup>a</sup>	Ratio	
			39	40
1	33	22%	40	60
2	34	27%	50	50
3	35	19%	40	60
4	36	90%	0	100

a : rendement global

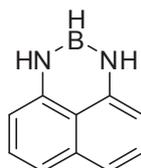
Les rendements et les sélectivités sont plus modestes avec les azolylboranes **33**, **34** et **35** conduisant à des rendements globaux de 22%, 27% et 19% (Tableau 8, entrées 1 à 3). Lorsque l'azolylborane **36** est utilisé, le rendement isolé est de 90% avec une sélectivité complète en faveur de **40**. Une telle sélectivité peut être expliquée par la nature très encombrée de l'azolylborane **36**, dérivé du carbazole.

Cette méthodologie permet d'accéder à des amino(di-alkyl)boranes cycliques facilement. Ces composés peuvent être ensuite converti en d'autres boranes d'intérêt comme le 9-BBN par exemple.

## 4.2. Le 1,8-diaminonaphtalène borane (HBdan)

Comme nous l'avons vu précédemment, les monoaminoboranes présentent une chimie riche et intéressante avec des réactivités différentes. Il existe une autre classe de composés tout aussi intéressante, les diaminoboranes. Ces composés possèdent 2 liaisons covalentes bore-azote et une seule liaison covalente bore-hydrogène.

Parmi les diaminoboranes d'intérêt, le 1,8-diaminonaphtalène borane (HBdan, **41**) est un réactif intéressant, aux multiples applications et dont la structure est représentée dans le Schéma 19.



**41**

Schéma 19 : Structure du HBdan

Découvert en 1961 par Wagner<sup>49</sup>, son utilisation a été plus approfondie par Suginome depuis les années 2000 en déhydroborylation du styrène, hydroboration d'alcynes et en borylation d'arènes par activation C-H.

La synthèse initiale de Wagner consiste à faire réagir le 1,8-diaminonaphtalène **42** avec du  $\text{BCl}_3$  dans du benzène. Après réaction, le diaminochloroborane **43** est réduit par du  $\text{LiAlH}_4$  pour conduire à du HBdan **41** impur avec un rendement de 42% après sublimation (Schéma 20).

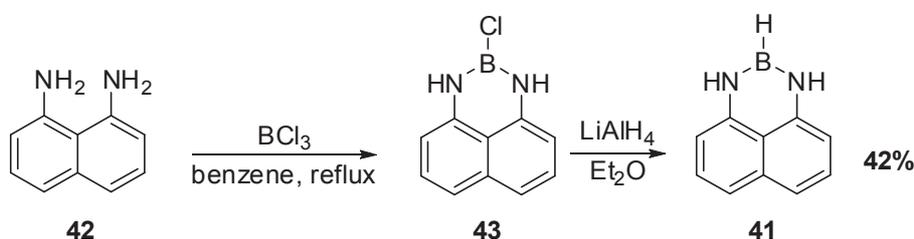


Schéma 20 : Synthèse de Wagner du HBdan

Cette voie de synthèse est identique à celle du  $(i\text{Pr}_2\text{N})_2\text{BH}$ .

Suginome a grandement amélioré la synthèse du HBdan en utilisant du  $\text{BH}_3 \cdot \text{Me}_2\text{S}$  commercial ainsi que du 1,8-diaminonaphtalène, dans des conditions douces<sup>50</sup> (Schéma 21)

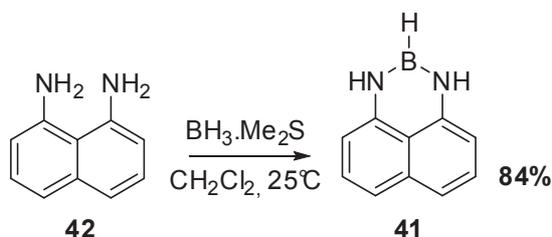


Schéma 21 : Synthèse de Suginome du HBdan

<sup>49</sup> F. F. Caserio, Jr., J. J. Cavallo, R. I. Wagner, *J. Org. Chem.* **1961**, 26, 2157-2158

<sup>50</sup> N. Iwadate, M. Suginome, *J. Organomet. Chem.* **2009**, 694, 1713-1717

Le composé peut être produit à grande échelle et est purifiable par sublimation bien qu'une simple évaporation du milieu réactionnel fournisse un HBdan de très bonne pureté.

#### 4.2.1. Hydroboration d'alcyne

Une des premières applications du HBdan développée par Suginome est l'hydroboration d'alcyne, catalysée par l'iridium<sup>51</sup> (Schéma 22).

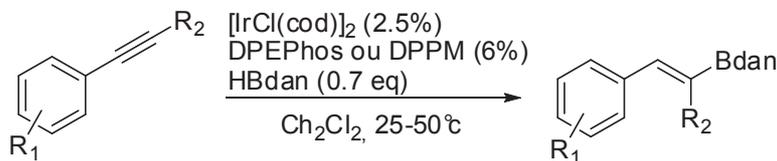


Schéma 22 : Hydroboration d'alcyne catalysée par l'iridium

La réaction est générale, fonctionnant aussi bien avec les alcynes riches en électrons ( $R_1 = \text{Me}, \text{OMe}, \text{NMe}_2$ ) que pauvres en électrons ( $R_1 = \text{CO}_2\text{Et}, \text{Br}$ ), conduisant aux produits de *syn* addition, avec des rendements compris entre 63% et 84% et une excellente sélectivité (la stéréochimie *trans* est systématiquement observée en série aryle). L'hydroboration d'alcynes aliphatiques conduit à des sélectivités  $>10:1$  en faveur de l'isomère *trans*. La réaction fonctionne sur les acétyléniques internes ( $R_2 = \text{Me}$ ) avec un rendement de 81%.

Le motif [Bdan] est inerte dans les couplages au palladium tel que le couplage de Suzuki-Miyaura. De ce fait, il est possible de réaliser ce genre de couplage sur un styrène bromé, en présence du [Bdan] et par la suite, de le déprotéger. Cette technique permet de réaliser des couplages croisés itératifs (CCI) et ouvre l'accès aux composés de type oligo(phénylènevinylène)s (Schéma 23).

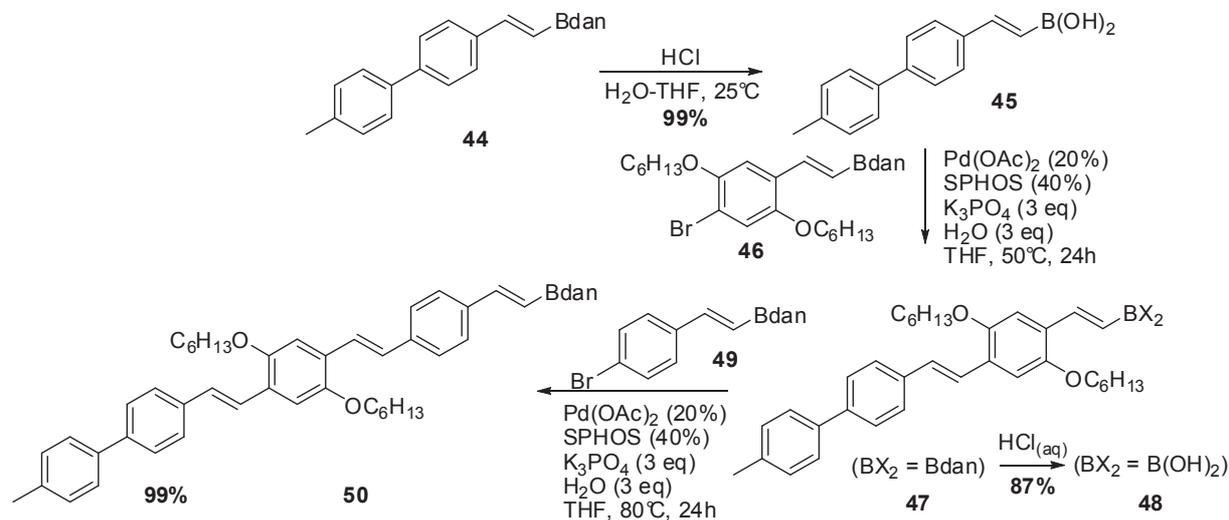


Schéma 23 : Synthèse d'oligo(phénylènevinylène)s par CCI

Les étapes de déprotections se font en milieu biphasique organo-aqueux acide, à température ambiante, ce qui permet de déprotéger presque quantitativement le [Bdan] en  $[\text{B}(\text{OH})_2]$ . Les couplages de Suzuki sont catalysés par du  $\text{Pd}(\text{OAc})_2/\text{SPHOS}$  et permettent d'isoler les stylbènes correspondants avec d'excellents rendements.

<sup>51</sup> N. Iwadate, M. Suginome, *Org. Lett.* **2009**, *11*, 1899-1902

D'autres CCI ont été développés par Suginome, toujours en utilisant la stratégie de bore masqué sous forme de Bdan, en série aryle<sup>52,53</sup>.

#### 4.2.2. Borylation d'arènes par activation C-H catalysée par l'iridium

Suginome a ensuite développé une méthodologie de borylation d'arènes, utilisant du HBdan catalysée par l'iridium<sup>54</sup> (Schéma 24).

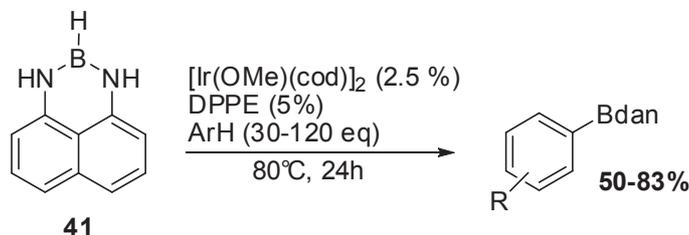


Schéma 24 : Borylation d'arènes par activation C-H, catalysée par l'iridium

Le HBdan est utilisé en défaut et mis à réagir avec l'arène présente en très large excès (30 à 120 équivalents) et donc utilisé comme solvant. La réaction est catalysée par 2.5% d'iridium(I) sous la forme de dimère en présence de 5% de DPPE, à 80°C pendant 24h.

Les rendements sont compris entre 50% et 83%. La réaction tolère aussi bien les arènes riches en électrons (Me, OMe) que pauvres en électrons (Cl, Br, CF<sub>3</sub>). La régiosélectivité est bonne, conduisant à un seul produit, lorsque l'arène est symétrique (substitution 1,3-) ou bien 1,2-di-substituée. Lorsque l'arène est monosubstitué, un mélange d'isomères borylés en positions 3 et 4 apparaît, en faveur de l'isomère *para*.

L'activation de liaison C-H est une méthode très intéressante pour boryler des arènes polysubstitués par des halogènes car ces derniers ne réagissent pas avec l'iridium. L'avantage majeur du HBdan dans ce genre de méthodologie par rapport au HBpin ou au B<sub>2</sub>pin<sub>2</sub> est l'obtention d'un produit borylé protégé non réactif dans les conditions de couplage de Suzuki, ce qui n'est pas le cas avec le motif [Bpin]. De ce fait, il est possible de réaliser un couplage pallado catalysé sur les halogènes sans toucher à l'atome de bore, de déprotéger ce dernier et de répéter cette procédure.

Cette technique est complémentaire à celle présentée précédemment et permet de préparer des oligoarènes.

#### 4.2.3. Déhydroborylation d'alcènes catalysée par le rhodium

L'hydroboration d'oléfine conduit à l'alcane borylé correspondant. Cette réaction est très intéressante lorsque l'on veut préparer des composés aliphatiques borylés. Cependant, l'obtention d'acides boroniques vinyliques nécessite une triple liaison carbone-carbone, ce qui n'est pas toujours évident à avoir sur une molécule.

La déhydroborylation d'alcènes, catalysée par le rhodium, permet de contourner ce problème (Schéma 25).

<sup>52</sup> H. Noguchi, K. Hojo, M. Suginome, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 758-759

<sup>53</sup> H. Noguchi, T. Shioda, C.-M. Chou, M. Suginome, *Org. Lett.* **2008**, *10*, 377-380

<sup>54</sup> N. Iwadate, M. Suginome, *J. Organomet. Chem.* **2009**, *694*, 1713-1717

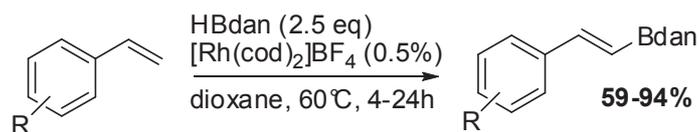


Schéma 25 : Déhydroborylation d'alcènes catalysée par le rhodium

La réaction nécessite cependant un excès de HBdan (2.5 équivalents) mais seulement 0.5% de rhodium(I) cationique et aucun ligand. La réaction tolère les styrènes riches en électrons (R = Me, OMe) ainsi que les styrènes pauvres en électrons (F, Cl, CO<sub>2</sub>Et). De plus, il est possible d'utiliser des styrènes déjà borylés (R = Bpin), ce qui conduit aux styrènes bis-borylés correspondants avec de bons rendements (59% à 84%).

Il est possible de réaliser des couplages croisés de Suzuki-Miyaura sur ces dérivés, permettant d'accéder à des structures complexes en 1 étape (Schéma 26).

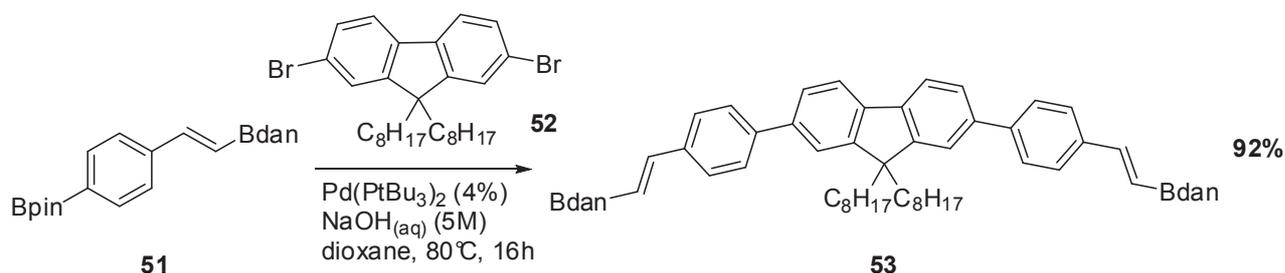


Schéma 26 : Exemple de double couplage croisé de Suzuki-Miyaura<sup>54</sup>

#### 4.2.4. Conclusion

Le HBdan s'est révélé être un agent de borylation versatile, actif aussi bien en activation C-H, qu'en hydroboration mais aussi dans l'exemple de deshydroborylation.

Sa synthèse est facile et applicable à grande échelle bien que nécessitant l'utilisation de BH<sub>3</sub>.Me<sub>2</sub>S.

### 4.3. Réduction de fonctions chimiques

La transformation sélective des fonctions chimiques a toujours été une préoccupation pour le chimiste de synthèse. Prévoir la stratégie de synthèse d'une molécule comportant plusieurs fonctions chimiques (alcool, ester, amine, amide, ...) nécessite souvent des séquences de protection/déprotection afin de modifier sélectivement une fonction par rapport à une autre. Par exemple, réduire un ester au LiAlH<sub>4</sub> en présence d'un aldéhyde nécessite de protéger ce dernier (sous forme d'acétal par exemple) au préalable.

Outre cette stratégie de protection/déprotection, il est possible de réaliser ces transformations en utilisant un réactif sélectif, qui n'agira que sur une famille de fonctions tout en restant inerte vis-à-vis des autres. Dans le domaine des réductions, un des réactifs très populaire et incontournable est le borohydure de sodium.

La réactivité du borohydure de sodium peut ainsi être modulée de plusieurs manières, par ajout d'additifs, par modification de sa structure ou en changeant les conditions expérimentales (solvant, température, pH) (Tableau 9).

Tableau 9 : Réductions sélectives de fonctions chimiques en fonction de l'agent réducteur utilisé

Entrée	Réducteur	Cétone	Aldéhyde	Ester	Amide	Imine	Nitro	Nitrile	Acide
1	NaBH <sub>4</sub>	x	x			x			
2	NaBH <sub>3</sub> CN	x <sup>b</sup>	x <sup>b</sup>			x			
3	NaBH(OAc) <sub>3</sub>	x	x			x			
4	LiBHEt <sub>3</sub>	x	x	x	x	x		x	x
5	NaBH <sub>4</sub> +NiCl <sub>2</sub>	x	x				x	x	
6	BH <sub>3</sub> .THF	x	x	x	x	x		x	x
7	NaBH <sub>4</sub> +BF <sub>3</sub> .OEt <sub>2</sub>	x	x	x	x	x		x	x
8	Li(tri-sec(Bu))BH	x	x						

a : THF utilisé comme solvant, b : réduction à pH = 4

L'ajout de NiCl<sub>2</sub> permet d'augmenter le pouvoir réducteur du NaBH<sub>4</sub>, lui permettant de réduire les nitro et les nitriles. En remplaçant des hydrures par des groupements alkyles, cyano ou acétoxy, une grande modulation est obtenue. Le LiBHEt<sub>3</sub> (super-hydrure ®) peut par exemple, réduire les esters, les amides, les nitriles et les acides contrairement au NaBH<sub>4</sub>. L'augmentation de la taille des groupements alkyles induit une grande sélectivité lors de réduction diastéroselective de cétones.

Ce panel de réactivité varié est à mettre en contraste avec la difficulté d'utilisation de certains de ces réactifs, comme les alkyles boranes, et la nécessité de rajouter un acide de Lewis, qui peut poser des problèmes de compatibilité avec certaines fonctions chimiques. Enfin, la solubilité des borohydrures est souvent faible dans les solvants organiques aprotiques tels que le THF et nécessite souvent l'utilisation de solvants protiques tels que l'éthanol, modifiant la réactivité du borohydrure.

Depuis ces 15 dernières années, une autre classe d'agents réducteurs a émergé et permet de contourner ces problèmes tout en gardant la sélectivité tant recherchée. Il s'agit des complexes amine-boranes. Bien que ces composés soient connus depuis les années 60<sup>55</sup>, ils n'ont que peu été utilisés comme agent de réduction.

La réactivité des complexes amine-borane peut être facilement modulée en jouant sur la substitution de l'atome d'azote ainsi que sur la température de la réaction (Tableau 10).

Tableau 10 : Réductions sélectives de fonctions chimiques avec des complexes amine-borane

Entrée	R <sub>3</sub> N.BH <sub>3</sub> <sup>a</sup>	Cétone	Aldéhyde	Ester	Amide	Imine	Chlorure d'acide	Nitrile	Acide	Réf.
1	ArN(Et) <sub>2</sub> .BH <sub>3</sub>	80°C	25°C	80°C	80°C	80°C	- <sup>b</sup>	- <sup>b</sup>	80°C	56
2	ArNEt(iPr).BH <sub>3</sub>	25°C	25°C	80°C	25°C	25°C	X	80°C	25°C	57
3	tBuNMe(iPr).BH <sub>3</sub>	25°C	25°C	80°C	80°C	25°C	X	80°C	25°C	58
4	NH <sub>3</sub> .BH <sub>3</sub>	25°C	25°C	X	X	25°C	X	X	X	59

a : THF utilisé comme solvant, b : non décrit, X : pas de réaction

<sup>55</sup> H. C. Kelly, M. B. Giusto, F. R. Marchelli, *J. Am. Chem. Soc.* **1964**, *86*, 3882-3884

<sup>56</sup> A. M. Salunkhe, E. R. Burkhardt, *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 1519-1522

<sup>57</sup> H. C. Brown, J. V. B. Kanth, M. Zaidlewicz, *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 5154-5163

<sup>58</sup> H. C. Brown, J. V. B. Kanth, P. V. Dalvi, M. Zaidlewicz, *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 6263-6274

<sup>59</sup> G. C. Andrews, T. C. Crawford, *Tetrahedron Lett.* **1980**, *21*, 693-696

Ainsi, Burkhardt a démontré que le complexe *N,N*-diéthylaniline-borane est capable de réduire les aldéhydes à température ambiante, dans le THF. Cependant, il est nécessaire d'être au reflux du THF pour réduire les cétones de même que les esters, les amides, les imines et les acides carboxyliques. Ce réactif est donc intéressant pour réduire chimiosélectivement un aldéhyde sur une molécule présentant d'autres fonctions chimiques.

Brown a ensuite développé une série de complexes *N,N*-dialkylaniline-borane dont le meilleur se trouve être le *N*-éthyl-*N*-isopropylaniline-borane. Ce complexe est un peu meilleur réducteur que celui de Burkhardt et permet de réduire les cétones, les aldéhydes, les amides, les imines et les acides carboxyliques à température ambiante, dans le THF. Les esters et les nitriles nécessitent un reflux du THF pour être réduits. Les chlorures d'acides ne sont pas affectés par ce complexe amine-borane.

Une seconde série de complexes amine-boranes a été développée par Brown avec des trialkyles amines. Le meilleur d'entre eux est le complexe *N,N,N*-*tert*butyleméthylisopropylamine-borane. Ce dernier réduit les cétones, les aldéhydes, les imines et les acides carboxyliques à température ambiante tandis que les esters et les amides nécessitent un reflux du THF. Encore une fois, les chlorures d'acides ne sont pas affectés. L'avantage de ce complexe par rapport au précédent et de ne pas réduire les amides à température ambiante ce qui est un avantage en chimie peptidique par exemple où les amides sont nombreux.

Enfin, le complexe ammoniac-borane, le plus simple des complexes amine-boranes, est capable de réduire les cétones, les aldéhydes et les imines à température ambiante, ne réduisant pas les autres fonctions.

On trouve dans la littérature des exemples de réduction utilisant des complexes amine-borane combinés à un catalyseur, renforçant davantage leur efficacité.

Couturier décrit<sup>60</sup> la réduction de doubles et de triples liaisons carbone-carbone, d'époxydes, d'alcools propargyliques, de chlorures et triflates aromatiques. Le complexe *tert*butylamine-borane **54** (0.4 équivalent pour les doubles liaisons carbone-carbone et 0.8 équivalent pour les liaisons triples ou 2 liaisons carbone-carbone) avec du palladium sur charbon à 10% (0.8% de palladium) dans le méthanol à température ambiante. Cette méthode permet de réduire des fonctions non réductibles d'ordinaire avec des complexes amine-borane en conditions douces avec de très bons rendements (81% à 97%). Cette méthodologie est basée sur la solvolysé des complexes amine-boranes. En présence de palladium sur charbon et de méthanol, les complexes amine-boranes sont méthanolysés et libèrent de l'hydrogène<sup>61</sup> (Schéma 27)

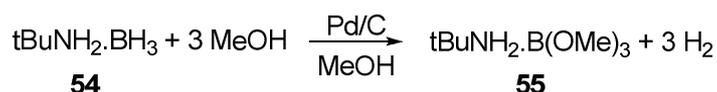


Schéma 27 : Méthanolyse catalytique du complexe *tert*butylamine-borane

<sup>60</sup> M. Couturier, B. M. Andresen, J. L. Tucker, P. Dube, S. J. Brenek, J. T. Negri, *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 2763-2766

<sup>61</sup> M. Couturier, J. L. Tucker, B. M. Andresen, P. Dube, S. J. Brenek, J. T. Negri, *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 2285-2288

Dans ces conditions, il est également possible de réaliser une hydroboration de la liaison multiple carbone-carbone et, en présence de méthanol, de cliver la liaison carbone-bore par protodéboronation ce qui conduit au produit réduit (Schéma 28).

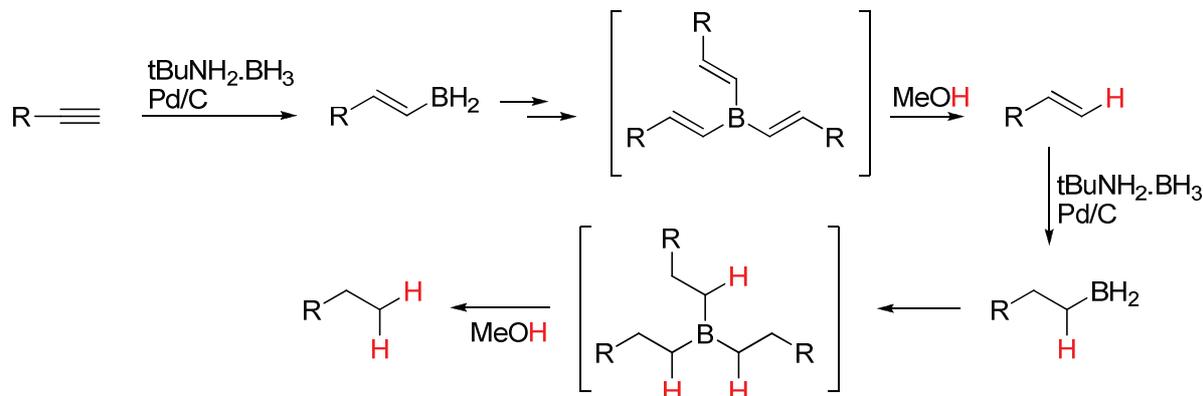


Schéma 28 : Mécanisme de réduction par borylation/protodéboronation

En 2004, Manners publie une réaction tandem de déshydrogénation du complexe diméthylamine-borane/hydrogénation d'oléfines, catalysée par un colloïde de rhodium<sup>62</sup>. Le précatalyseur, le  $[\text{Rh}(\text{cod})\text{Cl}]_2$  utilisé est réduit *in situ* par le complexe diméthylamine-borane pour former le colloïde de rhodium. Ce dernier catalyse la réaction de déshydrogénation du complexe amine-borane **1**, libérant de l'hydrogène. L'hydrogène ainsi produit permet d'hydrogéner une oléfine présente dans le milieu. La particularité de cette méthode est que la réaction se fait en système ouvert, dans une boîte à gant remplie d'azote. Ainsi, le cyclohexène **29** est transformé en cyclohexane **56** quantitativement (rendement RMN) (Schéma 29).

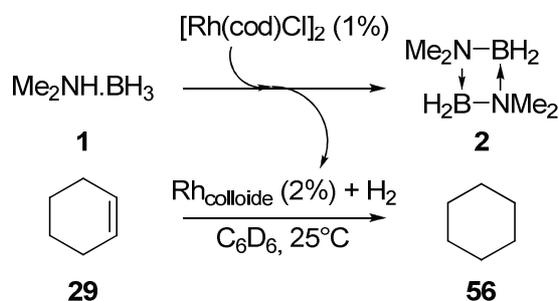


Schéma 29 : Réaction tandem de déshydrogénation/hydrogénation d'oléfine catalysée par le rhodium

Ce résultat suggère que la réaction procède par un transfert d'hydrogénation catalytique dans lequel l'hydrogène formé par la déshydrogénation du complexe amine-borane est presque instantanément transféré sur l'oléfine, sans accumulation dans le milieu ou perte par dégagement gazeux. Une réaction en réacteur fermé conduit au même résultat. Les colloïdes de rhodium sont connus pour former avec le temps des agrégats<sup>63</sup> (rhodium black) non actifs en catalyse. Dans le cas de cette réaction en tandem, le rhodium black est récupéré et remis en réaction avec du complexe diméthylamine-borane ainsi que du cyclohexène ce qui conduit à une conversion quasi quantitative en diméthylaminoborane dimère **2** (98%) et en cyclohexane **56** (96%).

<sup>62</sup> C. A. Jaska, I. Manners, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 2698-2699

<sup>63</sup> C. A. Jaska, I. Manners, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 1334-1335

Enfin, un autre exemple de réaction tandem déshydrogénation/hydrogénation est décrit par Berke<sup>64</sup> en 2007. Le complexe amine-borane est le même que celui de Manners mais le catalyseur utilisé est un complexe de rhénium (1%), dans du dioxane à 85°C. Bien qu'il soit nécessaire de chauffer, une réaction sans catalyseur ne conduit à aucun produit d'hydrogénation, excluant la déshydrogénation thermique du complexe amine-borane. Diverses oléfines sont ainsi hydrogénées avec de bons rendements dans l'ensemble (47% à 99%) (Schéma 30).



Schéma 30 : Réaction tandem de déshydrogénation/hydrogénation d'oléfine catalysée par le rhénium

Cette technique est moins intéressante que celle développée par Manners car elle utilise un complexe de rhénium non commercial, nécessitant d'être préparé. De plus, il est nécessaire de chauffer et d'utiliser le dioxane comme solvant.

Les complexes amine-borane présentent de nombreux avantages à être utilisés en tant que réducteurs ; ils sont solubles dans une large variété de solvants organiques, présentent une sélectivité élevée pouvant être modulée en modifiant la température de la réaction, ne sont pas toxiques et ne génèrent pas de sous-produits toxiques. Enfin, leur préparation est simple et peut être réalisée à grande échelle au laboratoire avec des produits de départ bon marché (NaBH<sub>4</sub>, amine, ...).

#### 4.4. Les aminoborohydrures de lithium (ABL)

##### 4.4.1. Introduction

Les borohydrures comportant des groupements alkoxy ou acétoxy sont connus pour être des réducteurs doux et offrant une bonne sélectivité lors de réduction diastéroselective de β-hydroxycétones comme la réaction d'Evans-Saksena<sup>65,66</sup>. Par la suite, Hutchins publie en 1984 la préparation d'aminoborohydrures de sodium<sup>67</sup> par addition de NaH sur un complexe amine-borane (diméthylamine-borane et *di*tertbutylamine-borane) et leur utilisation en tant que réducteur.

Par la suite, Singaram a développé les aminoborohydrures de lithium<sup>68</sup>, préparés autrement et possédant des réactivités différentes.

##### 4.4.2. Synthèse et propriétés

La synthèse des ABL est très simple et consiste à faire réagir un équivalent de *n*BuLi sur un complexe amine-borane dans du THF, à 0°C. Ce dernier est préparé de façon classique par réaction d'une amine avec du BH<sub>3</sub>.THF (Schéma 31).

<sup>64</sup> Y. Jiang, H. Berke, *Chem. Commun. (Cambridge, U. K.)* **2007**, 3571-3573

<sup>65</sup> A. K. Saksena, P. Mangiaracina, *Tetrahedron Lett.* **1983**, 24, 273-276

<sup>66</sup> D. A. Evans, K. T. Chapman, E. M. Carreira, *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, 110, 3560-3578

<sup>67</sup> R. O. Hutchins, K. Learn, F. El-Telbany, Y. P. Stercho, *J. Org. Chem.* **1984**, 49, 2438-2443

<sup>68</sup> G. B. Fisher, J. Harrison, J. C. Fuller, C. T. Goralski, B. Singaram, *Tetrahedron Lett.* **1992**, 33, 4533-4536

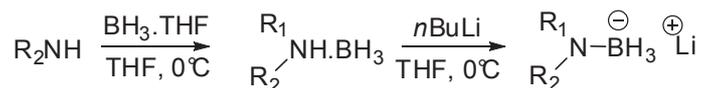


Schéma 31 : Synthèse des ABL

Les ABL sont isolés avec des rendements quantitatifs. Ces composés sont stables à 25°C sous azote et durant des mois. De plus, les ABL ne sont pas pyrophoriques et ne réagissent pas avec l'eau ou l'air. Ils réagissent lentement avec le méthanol mais violemment avec les acides ayant un pKa inférieur à 4.

Les ABL possèdent des propriétés variées qui seront décrites dans les parties suivantes.

#### 4.4.3. Propriétés réductrices

Les ABL sont capables de réduire beaucoup de fonctions telles que les aldéhydes, les cétones, les esters, les lactones, les chlorures d'acides, les anhydrides d'acides, les amides, les azotures, les époxydes, les oximes, les nitriles et les halogénures d'alkyles. Seuls les acides carboxyliques et les doubles et triples liaisons carbone-carbone ne sont pas affectés<sup>57</sup>.

Parmi la grande variété d'ABL existant, le pyrrolidinoborohydrure de lithium (LiPyrBH<sub>3</sub>) est représentatif de ce grand éventail de réactivité<sup>69</sup>.

Outre les fonctions listées précédemment, le LiPyrBH<sub>3</sub> réalise des réductions 1,2 de cétones, d'aldéhydes et d'esters α,β-insaturés avec une très grande sélectivité (>99 :1).

Un cas particulier de réduction d'amides avec les ABL est intéressant à noter. Il est possible de réduire sélectivement un amide encombré en amine correspondante ou bien en alcool en fonction de l'encombrement stérique de l'ABL utilisé<sup>70</sup> (Schéma 32).

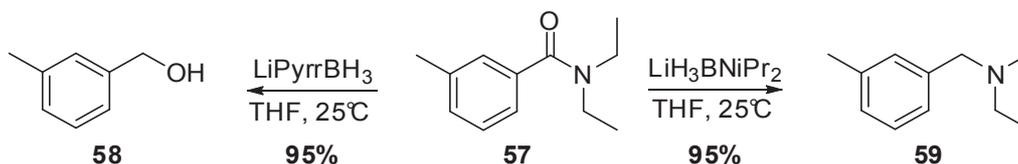


Schéma 32 : Réduction sélective de la N,N-di-éthyle-benzamide

Le mécanisme invoqué pour expliquer une telle sélectivité est résumé dans le Schéma 33.

<sup>69</sup> G. B. Fisher, J. C. Fuller, J. Harrison, S. G. Alvarez, E. R. Burkhardt, C. T. Goralski, B. Singaram, *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 6378-6385

<sup>70</sup> L. Pasumansky, C. T. Goralski, B. Singaram, *Org. Process Res. Dev.* **2006**, *10*, 959-970

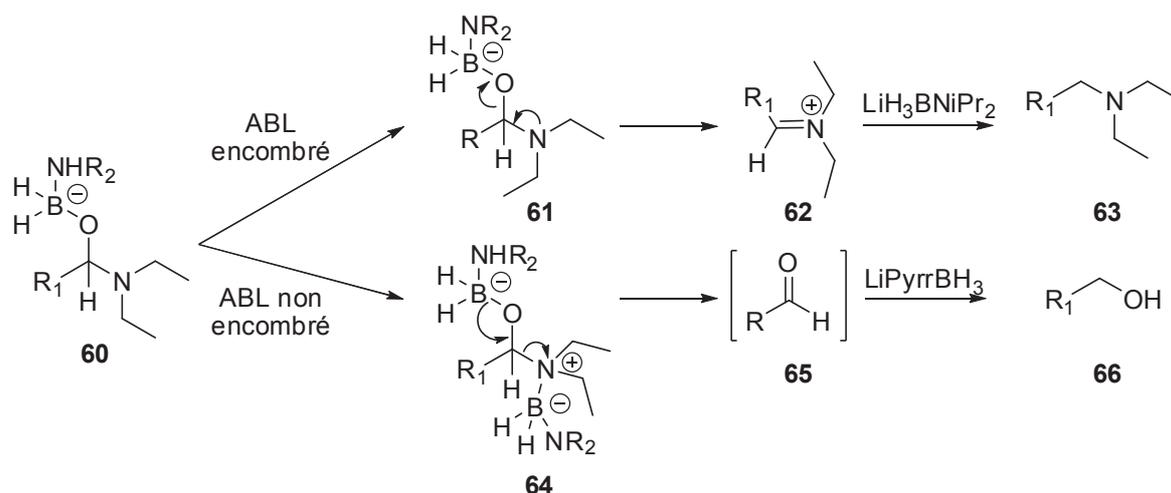


Schéma 33 : Mécanisme proposé pour la réduction sélective d'amides en fonction de l'encombrement de l'ABL

Une première addition d'hydrure sur l'amide conduit à l'alcoolate de bore **60**. Si un ABL encombré ( $\text{LiH}_3\text{BNiPr}_2$ ) est utilisé, un clivage de la liaison carbone-oxygène se produit et conduit à l'iminium **62**. Ce dernier est réduit par le  $\text{LiH}_3\text{BNiPr}_2$  pour donner la dialkylamine correspondante **63**. Lorsqu'un ABL peu encombré est utilisé ( $\text{LiPyrrBH}_3$ ), une complexation de l'atome d'azote est alors possible conduisant à l'intermédiaire **64**. Par rupture de la liaison carbone-azote, l'aldéhyde **65** est généré et réduit par le  $\text{LiPyrrBH}_3$  pour donner l'alcool correspondant **66**.

Singaram a aussi utilisé les aminoboranes comme agents de réduction. Les aminoboranes monomériques seuls sont connus pour être de mauvais agents de réduction tandis que les aminoboranes polymériques (di-, tri- et au-delà) sont complètement inactifs en tant que réducteurs<sup>71</sup>. Cependant, l'ajout d'une quantité catalytique de  $\text{LiBH}_4$  (10%) permet de réduire efficacement les nitriles<sup>72</sup> (le  $\text{LiBH}_4$  seul ne permet pas de réduire les nitriles, même à 65°C), les esters, les aldéhydes et les cétones. Aucun produit de complexation ou de réaction entre le  $\text{LiBH}_4$  et le *diisopropylaminoborane* n'est observé en RMN  $^{11}\text{B}$  laissant plutôt supposer une activation des fonctions chimiques par l'ion  $\text{Li}^+$ .

#### 4.4.4. Alkylations d'amines et reactions tandem d'amination/réduction

Lors des études de réactivité des ABL, Singaram a remarqué leur réactivité particulière avec l'iodure de méthyle, produisant une réaction très exothermique avec un dégagement de méthane<sup>57</sup>. Plus tard, il a été démontré que la méthode de préparation des ABL a un impact important sur son pouvoir réducteur. Lorsqu'un léger excès de  $n\text{BuLi}$  est utilisé (1.1 équivalents), les ABL se comportent comme des réducteurs, réduisant même les liaisons carbone-iodure. Lorsque l'ABL est préparé avec un équivalent strict de  $n\text{BuLi}$ , le produit d'amination avec un iodure d'alkyle est observé<sup>58</sup>.

<sup>71</sup> L. Pasumansky, D. Haddenham, J. W. Clary, G. B. Fisher, C. T. Goralski, B. Singaram, *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 1898-1905

<sup>72</sup> D. Haddenham, L. Pasumansky, J. DeSoto, S. Eagon, B. Singaram, *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 1964-1970

De ce fait, il devient possible de convertir des iodures d'alkyles et des mésylates aliphatiques en alkylamines correspondantes<sup>59,60,61,73</sup> (Schéma 34).

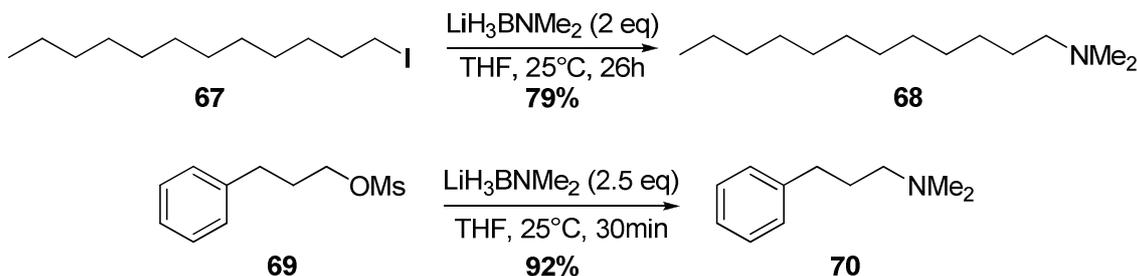


Schéma 34 : Amination d'iodure et de mésylate d'alkyle avec le  $\text{LiH}_3\text{BNMe}_2$

Ainsi, le 1-iododécane est converti en 1-(diméthylamino)décane par le  $\text{LiH}_3\text{BNMe}_2$  avec un rendement isolé de 79%. De même, le 3-phénylpropyl méthyl sulfonate est converti en 3-phénylpropyl(diméthyl)amine avec un rendement isolé de 92%.

Enfin, une méthodologie générale basée sur la réaction en tandem d'amination/réduction de 2-halogénobenzonitrile a été développée<sup>74</sup> (Schéma 35).

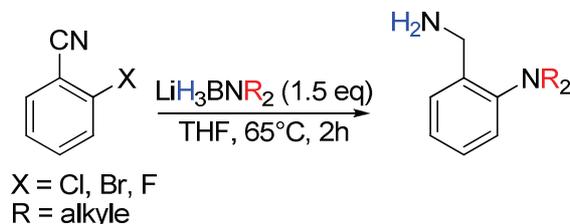


Schéma 35 : Réaction tandem d'amination/réduction des 2-halogénobenzonitriles

Durant la phase d'optimisation, la réaction entre les 2-bromo et 2-chlorobenzonitriles et le  $\text{LiH}_3\text{BPyrr}$  ont donné les moins bons rendements CPG (10% et 70% respectivement) tandis que le 2-fluorobenzonitrile conduit à un rendement CPG quantitatif. En changeant pour le  $\text{LiH}_3\text{BNMe}_2$ , le rendement isolé est de 81%.

Une série d'ABL ont été utilisés avec le 2-fluorobenzonitrile **71**, conduisant aux 2-(dialkylamino)benzylamines avec de bons rendements (Tableau 11).

L'encombrement stérique des ABL n'a pas une grande influence sur le rendement. Lorsque l'ABL dérivé de l'azépane (Tableau 11, entrée 6) est utilisé, un rendement de 75% est obtenu ce qui est proche de celui avec le dérivé diméthylé (Tableau 11, entrée 1).

<sup>73</sup> L. Pasumansky, C. J. Collins, L. M. Pratt, N. V. Nguyen, B. Ramachandran, B. Singaram, *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 971-976

<sup>74</sup> S. Thomas, C. J. Collins, J. R. Cuzens, D. Spiciarich, C. T. Goralski, B. Singaram, *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 1999-2004

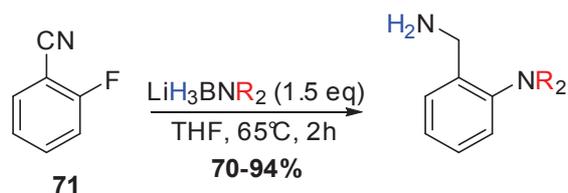


Tableau 11 : Amination/réduction du 2-fluorobenzonitrile

Entrée	LiH <sub>3</sub> BNR <sub>2</sub>	Rendement (%)
1	LiH <sub>3</sub> BNMe <sub>2</sub>	81
2	LiH <sub>3</sub> BNEt <sub>2</sub>	70
3	LiH <sub>3</sub> BPyrr	84
4	LiH <sub>3</sub> BPip	94
5	LiH <sub>3</sub> BMorph	81
6	LiH <sub>3</sub> BAzep	75

Le mécanisme proposé pour cette réaction est décrit dans le Schéma 36.

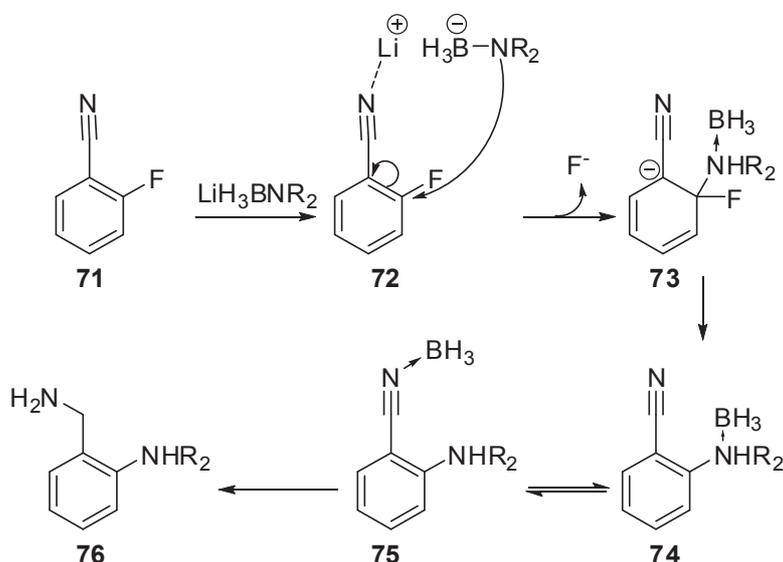


Schéma 36 : Mécanisme proposé pour la réaction tandem d'amination/réduction

Dans un premier temps, l'atome d'azote de l'ABL réalise une S<sub>N</sub>Ar sur le 2-fluorobenzonitrile activé par le cation Li<sup>+</sup> pour conduire à l'intermédiaire **73**. Ce dernier élimine un ion fluorure pour conduire au complexe amine-borane **74**, en équilibre avec le complexe amine-borane **75**. Enfin, le nitrile est réduit de manière classique en benzylamine **76**.

#### 4.4.5. Conclusion

Les ABL sont des composés simples à préparer en grande quantité et stables pendant des mois à température ambiante et sous azote. De plus, ils ne sont pas pyrophoriques contrairement aux réducteurs à base d'aluminium et permettent une manipulation beaucoup plus sûre. Leur solubilité dans les solvants organiques les rend encore plus attractifs et permettent de réaliser des réactions en milieu homogène.

Ces réactifs offrent un grand éventail de réactivité, permettant de réduire de nombreuses fonctions chimiques dans des conditions douces mais aussi de réaliser des aminations

d'iodures et de mésylates aliphatiques ainsi que des aminations/réductions de 2-fluorobenzonitriles.

Le *diisopropylaminoborane* a été utilisé efficacement comme agent de réduction conjointement à du  $\text{LiBH}_4$  catalytique, permettant de réduire sélectivement des fonctions par rapport à d'autres.

## 4.5. Stockage de l'hydrogène

### 4.5.1. Introduction

L'énergie est une problématique universelle dans nos sociétés évoluées. L'augmentation exponentielle d'appareils électriques à travers le monde nécessite une production d'énergie toujours plus grande et donc des solutions robustes pour fournir cette énergie. Depuis les années 60, les centrales nucléaires ont fourni cette grande quantité d'énergie mais au prix d'une production de déchets radioactifs à grande durée de vie hautement toxiques. Dans le domaine de l'automobile et des transports en général, les carburants sont dérivés du pétrole, une matière première vouée à disparaître, et qui engendre beaucoup de pollution (sol, eau, air, couche d'ozone ...) ainsi qu'une accélération du réchauffement climatique *via* le dégagement de  $\text{CO}_2$ .

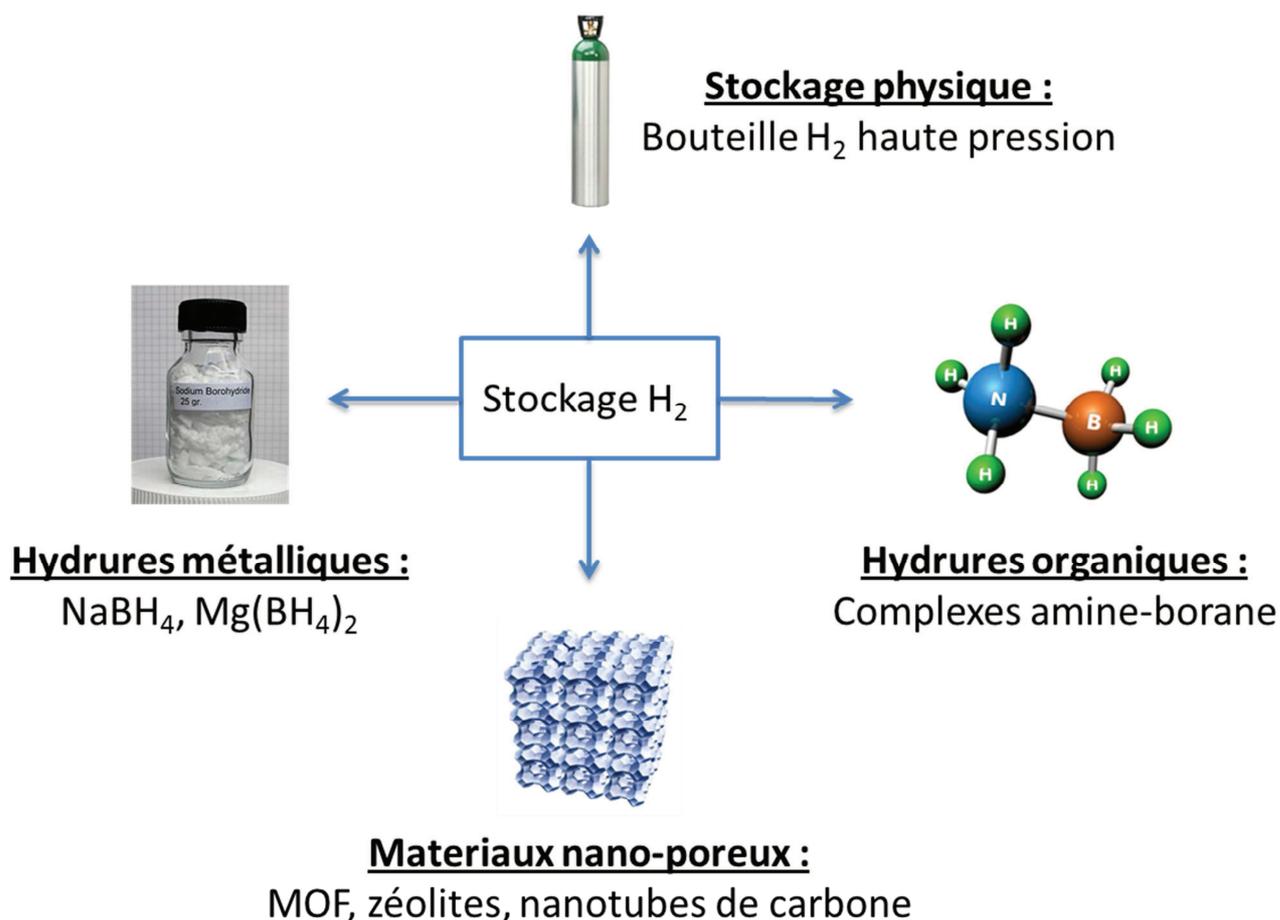


Schéma 37 : Méthodes de stockage de l'hydrogène

De ce fait, de nombreuses stratégies sont à l'étude depuis quelques décennies pour limiter l'utilisation des matières premières fossiles et la pollution en général. L'hydrogène, de par son

abondance, sa combustion non polluante (rejet d'eau comme sous-produit) et sa haute capacité énergétique (120 MJ/kg) apparaît comme un concurrent sérieux. La problématique majeure est son stockage. Actuellement, 4 méthodes principales de stockages existent (Schéma 37).

En effet, l'hydrogène a une très faible densité (0.09 g/L à l'état gazeux) ce qui correspond à un volume de 11m<sup>3</sup> pour stocker 1 kg, dans les conditions standards de pression et de température. Les solutions de stockage actuelles sont basées sur la compression à haute pression ( $\geq 700$  bar) ce qui pose des problèmes de sécurité et de perte d'énergie liés à ce mode de stockage.

Les hydrures métalliques permettent de stocker l'hydrogène efficacement mais l'utilisation de métaux lourds diminue l'efficacité de la méthode (diminution de la capacité gravimétrique).

Les matériaux nano-poreux comme les zéolites représentent une solution intéressante car le phénomène d'adsorption/désorption est réversible mais cet avantage est aussi un inconvénient. Les interactions entre l'hydrogène et le support sont faibles (van der Waals) et une fois l'hydrogène fixé, il est souvent nécessaire de refroidir le support à de basses températures (-196°C) pour conserver l'hydrogène. Notons que dans le domaine du stockage de l'hydrogène solide, une grande avancée a été réalisée par la société McPhy qui propose un support de MgH<sub>2</sub> nano-poreux capable de stocker efficacement l'hydrogène (une pastille de quelques dizaines de cm de diamètre contient 600L d'hydrogène) et de manière totalement sûre (un chauffage au chalumeau ne cause aucune explosion mais plutôt une combustion lente et contrôlée de l'hydrogène)<sup>75</sup>.

Une solution alternative aux stockages solides et aux hydrures métalliques est le stockage chimique, utilisant les complexes amine-borane.

#### **4.5.2. Utilisation des complexes amine-borane en stockage de l'hydrogène**

De nombreux travaux ont été réalisés dans ce domaine et plusieurs complexes amine-borane ont été préparés, en vue d'une utilisation future comme carburant par exemple (Tableau 12).

Parmi les complexes amine-borane les plus efficaces en terme de capacité massique de stockage de l'hydrogène, le complexe ammoniac-borane (Tableau 12, entrée 5) présente le plus haut pourcentage (19.6%). Cependant, il faut garder à l'esprit que la déshydrogénation complète du complexe ammoniac-borane entraîne la production de nitrure de bore, un composé d'une très grande stabilité ( $\Delta H^0 = -59.97$  kcal/mol). Régénérer le complexe ammoniac-borane à partir de nitrure de bore devient beaucoup trop coûteux en énergie et rend le procédé non viable économiquement. De ce fait, seules les 2 premières déshydrogénations sont réalisées, réduisant la capacité massique de stockage à 13.06%.

Une des cibles majeures dans l'utilisation des complexes amine-boranes est le secteur automobile. Les complexes sont déshydrogénés dans la cellule et l'hydrogène réagit à l'anode pour former des ions H<sub>3</sub>O<sup>+</sup> et des électrons. Ces derniers parcourent le circuit, générant de

<sup>75</sup> <http://www.mcphy.com/fr/produits/stockage-hydrogene-solide/>

l'électricité. L'eau est ainsi le seul sous-produit de la réaction. Les complexes amine-borane forment des polymères (borazines, polyborazylènes, ...) en se déshydrogénant ce qui empoisonne la cellule.

Tableau 12 : Complexes amine-borane utilisés en stockage de l'hydrogène et leur synthèse

Entrée	Complexe	Nom	Synthèse	% H <sub>2</sub>	Réf.
1	NH <sub>2</sub> NH <sub>2</sub> .BH <sub>3</sub>	hydrazine-borane	NH <sub>2</sub> NH <sub>2</sub> .HCl + NaBH <sub>4</sub>	13,10%	<sup>76</sup>
2	NH <sub>2</sub> NH <sub>2</sub> .2BH <sub>3</sub>	hydrazine-diborane	NH <sub>2</sub> NH <sub>2</sub> .H <sub>2</sub> SO <sub>4</sub> + 2NaBH <sub>4</sub>	13,40%	<sup>64</sup>
3	[C(NH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> ][B <sub>3</sub> H <sub>8</sub> ]	guanidinium-triborane	[CN <sub>3</sub> H <sub>5</sub> ] <sub>2</sub> .H <sub>2</sub> SO <sub>4</sub> + 2NaB <sub>3</sub> H <sub>8</sub>	12,30%	<sup>77</sup>
4	NH <sub>3</sub> .B <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	ammoniac-triborane	B <sub>4</sub> H <sub>10</sub> + NH <sub>3</sub>	10,60%	<sup>78</sup>
5	NH <sub>3</sub> .BH <sub>3</sub>	ammoniac-borane	NaBH <sub>4</sub> + (NH <sub>4</sub> ) <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	19,60%	<sup>79</sup>
6	[NH <sub>4</sub> ][B <sub>3</sub> H <sub>8</sub> ]	ammonium-triborane	B <sub>5</sub> H <sub>9</sub> + NH <sub>4</sub> OH	13,80%	<sup>80</sup>
7	[NH <sub>4</sub> ][BH <sub>4</sub> ]	Borohydrure d'ammonium	NH <sub>4</sub> F + NaBH <sub>4</sub> + NH <sub>3</sub>	13,90%	<sup>81</sup>

La déshydrogénation catalytique contrôlée du complexe ammoniac-borane est une solution prometteuse, pouvant produire de manière contrôlée 2 équivalents d'hydrogène tout en étant réversible sans empoisonnement de la cellule.

En 2011, Williams décrit<sup>82</sup> un complexe à base de ruthénium capable de catalyser cette réaction contrôlée de déshydrogénation (2 équivalents de H<sub>2</sub> libérés) sur une longue période de temps (TON > 5000), à l'air libre. Le système catalytique peut être recyclé 4 fois, avec des résultats reproductibles.

#### 4.5.3. Conclusion

L'utilisation de l'hydrogène comme carburant dans le secteur automobile est une perspective intéressante d'un point de vue écologique car le seul sous-produit de la réaction est de l'eau. En alternative au stockage physique (bouteille sous pression), les matériaux nano-poreux semblent être une alternative solide (pastilles de MgH<sub>2</sub> de McPhy) tandis que les complexes amine-boranes, simples à préparer et à manipuler, peuvent eux aussi jouer un rôle important dans ce challenge.

Le plus prometteur d'entre eux, le complexe ammoniac-borane, possède la plus grande capacité de stockage massique (19.6%) ce qui en fait un candidat de choix. Malheureusement, l'empoisonnement de la cellule par les polymères de bore formés lors de la déshydrogénation limite grandement leur utilisation. De plus, il est impératif de contrôler la déshydrogénation afin de ne pas atteindre le nitrure de bore (BN), un composé extrêmement stable et très difficile à régénérer en complexe ammoniac-borane. Enfin, il est nécessaire de réaliser la réaction de déshydrogénation sans apport conséquent d'énergie pour que le système reste viable, ce qui ouvre la voie à la déshydrogénation catalytique, seule alternative pour réaliser ceci.

<sup>76</sup> F. C. Gunderloy, Jr., *Inorg. Synth.* **1967**, 9, 13-16

<sup>77</sup> L. V. Titov, M. D. Levicheva, G. N. Dubikhina, *Izv. Akad. Nauk SSSR, Ser. Khim.* **1976**, 1856-1859

<sup>78</sup> G. Kodama, R. W. Parry, J. C. Carter, *J. Am. Chem. Soc.* **1959**, 81, 3534-3538

<sup>79</sup> M. G. Hu, J. M. Van Paasschen, R. A. Geanangel, *J. Inorg. Nucl. Chem.* **1977**, 39, 2147-2150

<sup>80</sup> W. V. Hough, J. M. Makhlof, (Callery Chemical Co., USA). Application: US, **1967**, p. 2

<sup>81</sup> R. W. Parry, D. R. Schultz, P. R. Girardot, *J. Am. Chem. Soc.* **1958**, 80, 1-3

<sup>82</sup> B. L. Conley, D. Guess, T. J. Williams, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, 133, 14212-14215

Même si plusieurs catalyseurs sont connus pour déshydrogéner le complexe ammoniac-borane dans des conditions acceptables, ils font appel à des métaux précieux (Ir, Rh, Ru) ou bien des catalyseurs à générer *in situ* et instables ([Cp<sub>2</sub>Ti]).

Beaucoup de chemin reste donc à faire dans ce domaine mais les nombreuses avancées de ces dernières années et les enjeux économiques ne peuvent que pousser le développement de nouveaux systèmes toujours plus efficaces

#### 4.6. Agent de borylation

Le terme « agent de borylation » de cette partie concerne tous les réactifs dont la structure est décrite dans le Schéma 38.

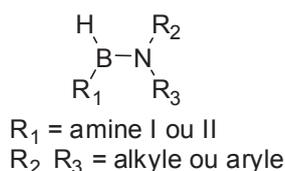


Schéma 38 : Structure générale des agents de borylation discutés dans ce chapitre

Les aminoboranes et leurs dérivés peuvent être utilisés comme agent de borylation depuis la découverte en 2003 par Vaultier de la borylation des halogénures d'aryles catalysée par des complexes de palladium, utilisant du *diisopropylaminoborane*<sup>83</sup>.

Il a été démontré que les aminoboranes polymériques (dimère et plus) sont beaucoup moins efficaces en borylation voire même inactifs.

Depuis 2003, peu d'exemples dans la littérature font état de l'utilisation d'aminoboranes ou de di(amino)boranes en borylation. En 2001, Molander décrit une réaction en tandem de cyclisation/borylation de 1,5- et 1,6-diènes, catalysée par du samarium (Tableau 13).

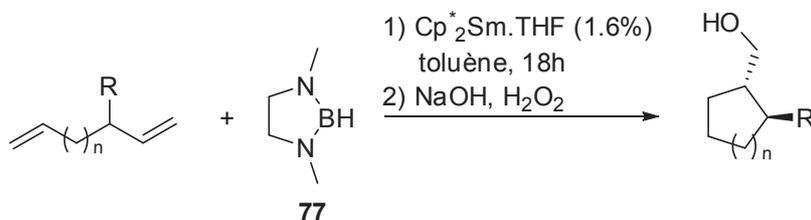


Tableau 13 : Réaction tandem de cyclisation/borylation, suivie par un traitement oxydant

Entrée	R	n	T°C	Rendement
1	H	1	25°C	86%
2	Ph	1	80°C	64%
3	H	2	25°C	55%
4	Ph	2	80°C	52%
5	OTBDPS	1	25°C	0%

Les produits borylés sont convertis en alcools correspondants par traitement oxydant (NaOH, H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>). Le borane intermédiaire, sensible à l'air et à l'eau, peut cependant être isolé

<sup>83</sup> L. Euzenat, D. Horhant, Y. Ribourdouille, C. Duriez, G. Alcaraz, M. Vaultier, *Chem. Commun. (Cambridge, U. K.)* **2003**, 2280-2281

par distillation sous argon et être traité par du  $\text{KHF}_2$  dans un mélange eau/méthanol pour conduire au trifluoroorganoborate de potassium correspondant (Schéma 39).

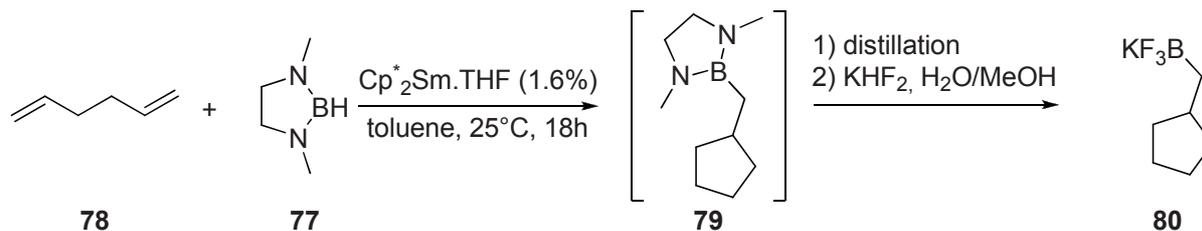


Schéma 39 : Isolation sous forme d'organotrifluoroborate de potassium

L'organotrifluoroborate de potassium obtenu peut être engagé dans une réaction de couplage croisé de Suzuki-Miyaura avec un triflate d'aryle<sup>84</sup>.

En 2005, Vaultier décrit une méthode de borylation d'halogénures de vinyle<sup>85</sup> avec du diisopropylaminoborane comme agent de borylation, catalysée au palladium (Tableau 14).

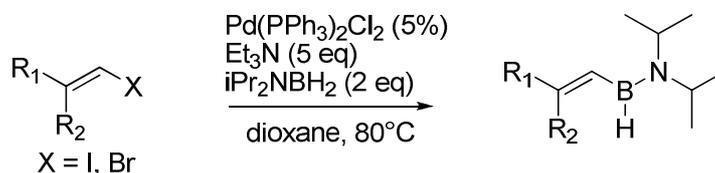


Tableau 14 : Borylation d'halogénure de vinyle

Entrée	X	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	Rendement
1	I	Ph	H	33%
2	Br	Ph	H	94%
3	Br	H	Ph	72%
4	Br	4-OMeC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	H	34%
5	Br	H	4-OMeC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	84%
6	Br	(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub>		81%

La méthode utilise du  $\text{Pd(PPh}_3)_2\text{Cl}_2$  (5%) ainsi que de la triéthylamine comme base (5 équivalents) et du diisopropylaminoborane (2 équivalents) comme agent de borylation, dans du dioxane à 80°C. Les vinylaminoboranes sont isolés et caractérisés par RMN <sup>11</sup>B par la suite. Ce qui est intéressant dans cette méthodologie est la stéréochimie du produit final. L'utilisation des halogénures vinyliques *cis* ou *trans* conduit toujours à l'isomère borylé *trans*. Les *cis*-vinylpalladium(II) sont connus pour s'isomériser en *trans*-vinylpalladium(II), plus stables thermodynamiquement<sup>86</sup>, ce qui explique la stéréochimie du produit final.

Enfin, en 2011, Singaram décrit une méthode de borylation d'halogénures et de triflates d'aryle en utilisant du diisopropylaminoborane généré à partir de l'ABL correspondant<sup>87</sup>. La méthodologie est très similaire à celle utilisée par Vaultier en 2003, utilisant du  $\text{PdCl}_2$  (5%) et de la triphénylphosphine (20%) comme système catalytique ainsi que de la triéthylamine (5

<sup>84</sup> G. A. Molander, T. Ito, *Org. Lett.* **2001**, 3, 393-396

<sup>85</sup> a) L. Euzenat, D. Horhant, C. Brielles, G. Alcaraz, M. Vaultier, *J. Organomet. Chem.* **2005**, 690, 2721-2724, b) M. Vaultier, C. Duriez, L. Euzenat, Y. Ribourdouille, G. Alcaraz, (Centre National De La Recherche Scientifique) CNRS, Fr.; Université Rennes 1, Application: FR, **2003**, p. 15

<sup>86</sup> C. Amatore, M. Azzabi, A. Jutand, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, 113, 1670-1677

<sup>87</sup> D. Haddenham, C. L. Bailey, C. Vu, G. Nepomuceno, S. Eagon, L. Pasumansky, B. Singaram, *Tetrahedron* **2011**, 67, 576-583

équivalents) et du *diisopropylaminoborane* (2 équivalents) comme agent de borylation. le *diisopropylaminoborane* est préparé à partir du *diisopropylaminoborohydrure* de lithium, par réaction avec du MeI ou du TMSCl.

## 5. CONCLUSION

L'essor de la chimie fine tout au long du siècle a permis au chimiste organicien de renforcer son arsenal de réactions et de synthétiser des molécules toujours plus complexes. La chimie du bore en général a très largement participé à ce succès, depuis l'hydroboration de doubles et de triples liaisons carbone-carbone en passant par les agents de réduction sélectifs ainsi que les auxiliaires de couplages (acides boroniques, organotrifluoroborates de potassium, ...) ou bien comme élément chimique privilégié dans des applications bien ciblées comme la fluorescence (BODIPY, ...).

Parmi les avancées de la chimie du bore, certains réactifs sont passés un peu plus inaperçus alors que leur potentiel est tout aussi grand. Les complexes amine-boranes sont assez utilisés en tant qu'agents de réduction doux mais surtout en tant que potentiel réservoir d'hydrogène, dans des applications énergétiques (automobile, ...).

Bien moins employés, les aminoboranes ont du mal à s'imposer dans le paysage de la chimie du bore bien que leur réactivité atypique soit source de nouvelles méthodologies intéressantes. Au sein du laboratoire, le *diisopropylaminoborane* a su être utilisé efficacement en tant qu'agent de borylation et de nouvelles méthodologies ont été développées par la suite. Ces nouvelles applications feront l'objet des parties suivantes de ce manuscrit.

# PARTIE B : BORYLATION DE SELS D'ARYLDIAZONIUM CATALYSEE PAR DES METALLOCENES

## 1. RAPPELS BIBLIOGRAPHIQUES

Les sels d'aryldiazonium sont des composés plus réactifs que les halogénures d'aryles ou les triflates et les sulfonates. Paradoxalement, peu de méthodologies utilisant les sels de diazoniums sont décrites dans la littérature comparées à celles utilisant les halogénures. Cela s'explique par la dangerosité de ces composés et l'impossibilité de les isoler dans la majorité des cas. Néanmoins, lorsque le contre anion est  $\text{BF}_4^-$ ,  $\text{PF}_6^-$ ,  $\text{NTf}_2^-$  ou  $\text{TfO}^-$ , le sel de diazonium est stable et peut être isolé.

La synthèse des sels de diazonium est simple et peu coûteuse. Une aniline est mise à réagir avec un acide de Brønsted en présence de nitrite organique ou inorganique. La réaction peut se faire dans l'eau ou bien dans un solvant organique tel que du THF (Schéma 40).

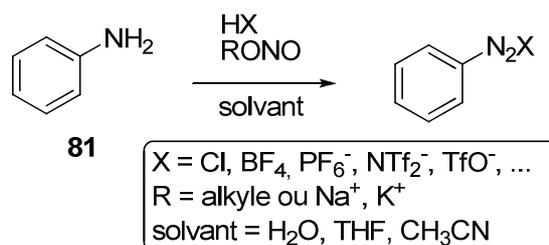


Schéma 40 : Méthode générale de synthèse des sels de diazonium

Actuellement, la borylation de sels de diazonium repose sur des méthodologies similaires utilisant un sel de diazonium (pur ou généré *in situ*), du  $\text{B}_2\text{pin}_2$  comme agent de borylation, un système catalytique (catalyseur + ligand) dans un solvant approprié (Schéma 41).

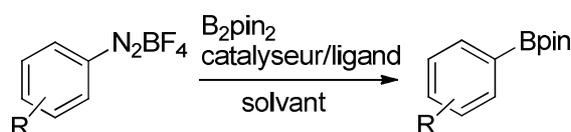


Schéma 41 : Méthode générale de synthèse d'esters aryloxy pinacoliques à partir de sels de diazonium

Le premier exemple de borylation utilisant des sels de diazonium a été publié en 2000 par Strongin<sup>88</sup>. Strongin utilise du  $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$  comme catalyseur en quantité variable (6 à 8.5% molaire), du  $\text{B}_2\text{pin}_2$  comme agent de borylation (réactif limitant) et un excès de sel de diazonium (3 à 4.5 équivalents), dans le méthanol à 40°C. Les temps de réaction varient de 3 à 8h. Les rendements sont généralement bons (42 à 96%) sur des substrats para substitués (I, Br, OMe, ...).

<sup>88</sup> D. M. Willis, R. M. Strongin, *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 8683-8686

Ces conditions sont coûteuses en produit de départ ainsi qu'en catalyseur et la réaction ne semble fonctionner que sur des arènes para substitués. En revanche, cette approche permet de synthétiser des substrats halogénés ce qui est très difficile par des approches plus « classiques » (échange métal/halogène ou utilisation d'organomagnésiens).

En 2003, Andrus a développé une autre méthodologie de borylation catalysée au palladium<sup>89</sup>. Le catalyseur est un carbène de palladium, généré *in situ* et sans base. Le système ne nécessite que 1% de Pd(OAc)<sub>2</sub> et 2% de ligand et utilise 1 équivalent de sel de diazonium et 1 équivalent de B<sub>2</sub>pin<sub>2</sub>. La réaction utilise du THF comme solvant à température ambiante, les temps de réaction sont bien plus courts (1 à 2h), les rendements meilleurs (63% à 95%) et la réaction tolère une large variété de fonctions chimiques (OAc, NO<sub>2</sub>, CH<sub>3</sub>CO, Br, CN).

En 2010, une avancée majeure est faite avec la publication des travaux de Wang<sup>90</sup>. La méthodologie consiste à générer le sel de diazonium à partir d'une aniline et de réaliser ensuite la borylation *in situ*. L'isolation du sel de diazonium n'est donc plus nécessaire et la quantité réellement présente en solution est toujours faible ce qui rend la méthode beaucoup plus sûre. De plus, aucun catalyseur n'est nécessaire. La réaction met en jeu 1 équivalent d'aniline et de B<sub>2</sub>pin<sub>2</sub> ainsi que 1.5 équivalents de nitrite de tertio-butyle (tBuONO), en présence de 2% molaire de peroxyde de benzoyle (BPO) utilisé pour initier la réaction.

Wang propose un mécanisme radicalaire en se basant sur la réaction équimolaire entre le BPO et le B<sub>2</sub>pin<sub>2</sub> dans l'acétonitrile à 100°C, conduisant à 37% de PhBpin isolé. De plus, en présence de 1.5 équivalents de TEMPO (un piègeur de radicaux), 8% de produit borylé est isolé seulement ce qui est concordant avec un mécanisme radicalaire.

En 2012, une version photochimique de cette réaction est développée par Yan<sup>91</sup>. Le B<sub>2</sub>pin<sub>2</sub> est utilisé en défaut (1 équivalent) par rapport au diazonium (1.5 équivalents) en présence d'éosine Y (5% molaire) sous irradiation de lumière visible (25 W), dans l'acétonitrile à température ambiante (Schéma 42). La réaction tolère quelques groupements fonctionnels (NO<sub>2</sub>, CH<sub>3</sub>CO) et permet de préparer des esters pinacoliques halogénés. Les rendements sont bons (60 à 80%) mais les temps de réaction sont relativement longs (18h).

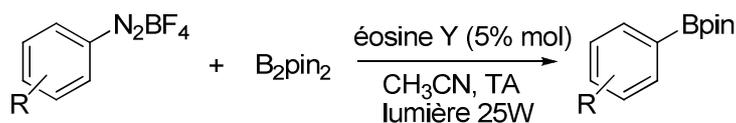


Schéma 42 : Borylation photochimique de sel de diazonium

Le mécanisme proposé est également radicalaire. L'éosine sert à transférer les électrons entre le substrat et le B<sub>2</sub>pin<sub>2</sub> (Schéma 43). L'irradiation de l'Eosine Y **92** par de la lumière visible produit de l'Eosine Y excitée **93**. Par un mécanisme de transfert d'électron, le sel d'aryle diazonium **82** est transformé en radical aryle **84** avec dégagement de diazote **83** et de l'anion tétrafluoroborate **85** ainsi que production du radical cation de l'Eosine Y **90**. En parallèle, le B<sub>2</sub>pin<sub>2</sub> **86** est activé par l'anion tétrafluoroborate **85** et conduit à l'intermédiaire **87**, véritable agent de borylation dans cette réaction. Ce dernier réagit avec le radical aryle **84**

<sup>89</sup> Y. Ma, C. Song, W. Jiang, G. Xue, J. F. Cannon, X. Wang, M. B. Andrus, *Org. Lett.* **2003**, *5*, 4635-4638

<sup>90</sup> F. Mo, Y. Jiang, D. Qiu, Y. Zhang, J. Wang, *Angew. Chem., Int. Ed.* **2010**, *49*, 1846-1849

<sup>91</sup> J. Yu, L. Zhang, G. Yan, *Adv. Synth. Catal.* **2012**, *354*, 2625-2628

## Partie B : borylation de sels de diazonium catalysée par des métallocènes

pour donner l'ester aryle pinacolique **88** ainsi que le composé **89**. Enfin, le radical cation de l'Eosine Y **90** réagit avec le radical anion **89** permettant la régénération de l'Eosine Y **92** de départ avec élimination du composé **91**.

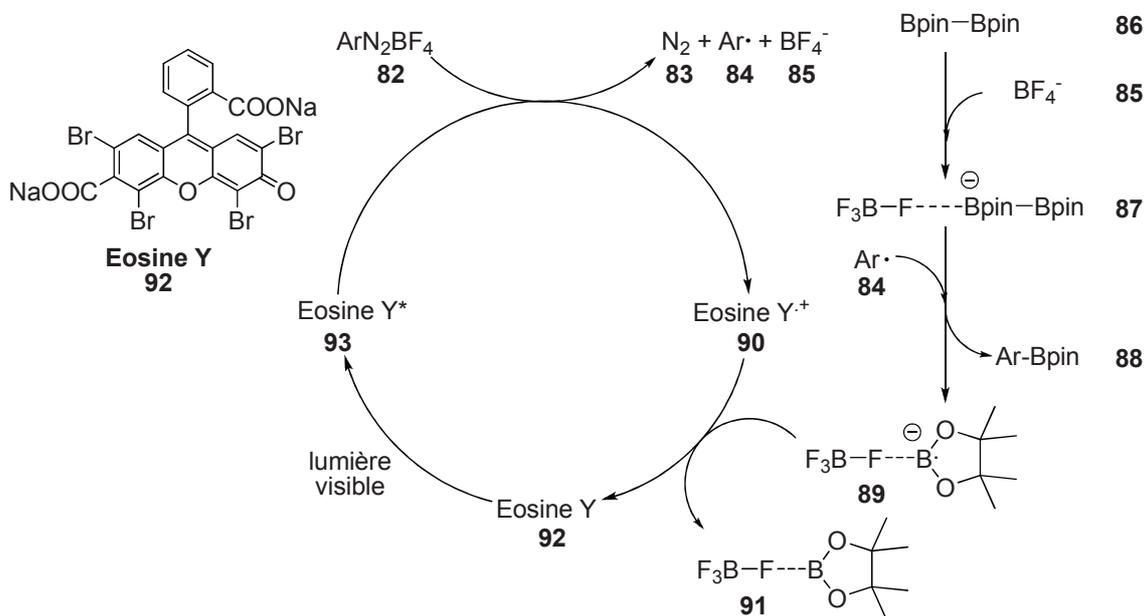


Schéma 43 : Mécanisme proposé pour la borylation photochimique

D'autres méthodologies ont été développées en 2012. Yu publie ainsi une méthode de borylation<sup>92</sup> utilisant du CuBr (5% molaire) et un mélange équimolaire de sel de diazonium et de B<sub>2</sub>pin<sub>2</sub> (Schéma 44). Cette méthode permet de préparer des esters pinacoliques possédant des fonctions chimiques variées (COOH, SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, COOMe, CH<sub>3</sub>CO, NO<sub>2</sub>, Br, CN). Le mécanisme est encore une fois proposé comme étant radicalaire, tout comme la réaction de Sandmeyer.

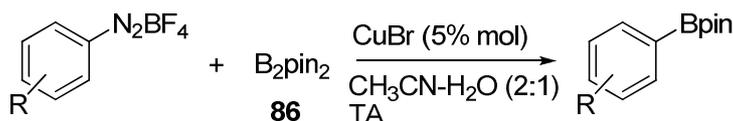


Schéma 44 : Borylation catalysée par du cuivre I

Yamane a proposé une méthodologie différente basée sur la génération du sel de diazonium *in situ*. Le produit de départ est un triazène qui, mis en présence d'une quantité stœchiométrique d'éthérate de trifluorure de bore (BF<sub>3</sub>.OEt<sub>2</sub>), réagit avec du B<sub>2</sub>pin<sub>2</sub> en léger excès (1.5 équivalents) dans l'acétonitrile pour donner le produit de borylation. La réaction tolère quelques groupements fonctionnels (CH<sub>3</sub>CO, oximes, BnS, OMe, alcyne) et permet de préparer des esters pinacoliques halogénés (F, Cl, Br, I).

Le mécanisme proposé n'est cependant pas radicalaire. En effet, si la réaction est faite en présence de Bu<sub>3</sub>SnH ou de diterbutylhydroxytoluène (BHT), connus pour être des donneurs de radicaux hydrogènes, le rendement est peu affecté (70 et 72% respectivement). Ce résultat suggère que peu ou pas de radicaux phényles sont formés durant la réaction (Schéma 45).

<sup>92</sup> J. Zhang, X. Wang, H. Yu, J. Ye, *Synlett* **2012**, 23, 1394-1396

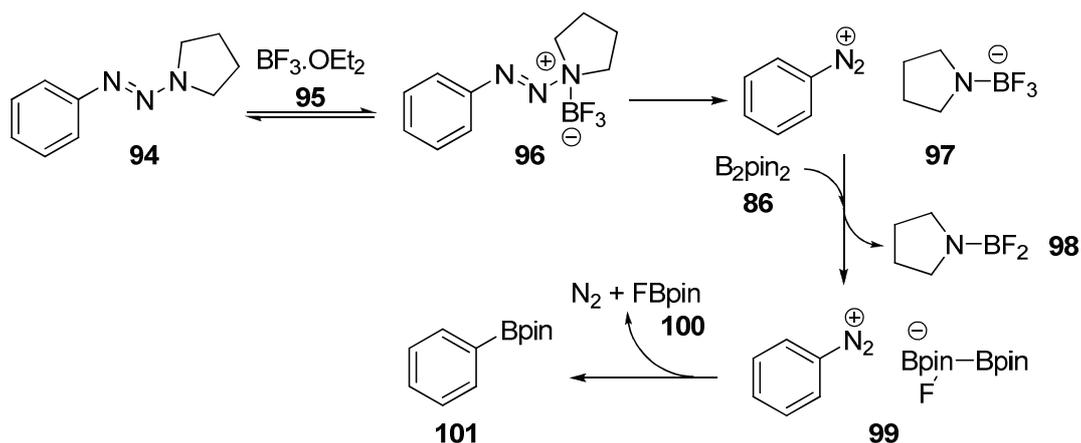


Schéma 45 : Mécanisme proposé pour la borylation des triazènes

Le triazène **94** forme de façon réversible le complexe **96** avec de l'éthérate de trifluorure de bore, conduisant ensuite au sel de diazonium correspondant **97**. Ce dernier réagit ensuite avec du  $\text{B}_2\text{pin}_2$  **86**, permettant d'échanger l'anion pyrrolidinotrifluoroborate par du fluorure de  $\text{B}_2\text{pin}_2$ , et conduit au sel diazonium **99**. Le dégagement de diazote et élimination de  $\text{FBpin}$  **100**, conduit enfin à l'ester pinacolique **101**.

De plus, la borylation directe d'un sel de diazonium avec du  $\text{B}_2\text{pin}_2$  est possible à température ambiante dans le méthanol (45% isolé). Les auteurs supposent qu'une substitution nucléophile directe de l'arène sur le  $\text{B}_2\text{pin}_2$  est possible mais un mécanisme radicalaire n'est cependant pas exclu.

Enfin, Wang a reporté une amélioration de sa méthodologie<sup>93</sup>. La réaction est réalisée avec les mêmes quantités de  $\text{tBuONO}$  mais un léger excès de  $\text{B}_2\text{pin}_2$  est employé (1.1 équivalents) et il n'est plus nécessaire d'utiliser du BPO. Un large éventail d'esters pinacoliques est ainsi synthétisé en série aryle, hétéroaryle et avec beaucoup de fonctions chimiques différentes (Br, I, Cl, F, OH, CN,  $\text{COOEt}$ ,  $\text{NO}_2$ , SMe,  $\text{COOH}$ , CHO,  $\text{PhN}_2$ ,  $\text{NH}_2$ , alcène, alcyne,  $\text{EtOSO}_2$ ). Le mécanisme proposé est toujours radicalaire. Des réactions complémentaires utilisant du  $\text{Bu}_3\text{SnH}$  (1 équivalent), du TEMPO (1.5 équivalents) et du BPO (1 équivalent) permettent d'obtenir les produits de borylation mais les rendements sont faibles (7%, 8% et 37% respectivement).

En 2014, Wang a publié de nouveau sa méthodologie utilisant du BPO<sup>94</sup>. La procédure est cette fois-ci améliorée afin d'être utilisable à grande échelle (7g). Les rendements sont variables en fonction de la substitution (ortho, méta, para) ainsi que de la nature des groupements (électro attracteurs et électro donneurs). La position ortho conduit aux rendements les plus bas (trace à 22%) ceci à cause de l'encombrement stérique. Les positions méta et para donnent des rendements de moyens à très bons (30 à 93%) avec en général de moins bons rendements pour les substrats pauvres en électrons ( $\text{NO}_2$ , F, ...).

<sup>93</sup> D. Qiu, L. Jin, Z. Zheng, H. Meng, F. Mo, X. Wang, Y. Zhang, J. Wang, *J. Org. Chem.* **2013**, *78*, 1923-1933

<sup>94</sup> D. Qiu, H. Meng, L. Jin, S. Tang, S. Wang, F. Mo, Y. Zhang, J. Wang, *Org. Synth.* **2014**, *91*, 106-115

## 2. ETUDE DES PARAMETRES DE LA REACTION

### 2.1. Introduction

Au sein du laboratoire, des essais préliminaires ont été réalisés par Aicha El Khamlichi sur la borylation de sels d'aryldiazonium catalysée par des complexes de palladium utilisant le diisopropylaminoborane comme agent de borylation. Des rendements n'excédant pas 50% ont ainsi été obtenus.

Face à ce constat, une autre approche basée sur la réaction de déshydrogénation de complexes amine-borane catalysée par des métallocènes a été envisagée. Cette réaction fait intervenir des espèces boryl-métal, résultant de l'insertion dans une liaison bore-hydrogène d'un métal de transition<sup>95</sup>. Ces espèces ressemblent fortement aux catalyseurs d'Hartwig (contenant une liaison iridium-Bpin et utilisés en borylation d'arènes) et pourraient avoir une réactivité similaire à ces derniers. De ce fait, il serait théoriquement possible de boryler un sel d'aryldiazonium de cette façon.

### 2.2. Étude de la nature du catalyseur

Un criblage des métallocènes a donc été réalisé afin de trouver le meilleur catalyseur capable de réaliser la borylation. Notre choix s'est porté sur les métallocènes de fer, titane, zirconium, nickel, cobalt et ruthénium. La réaction modèle est représentée dans le Schéma 46.

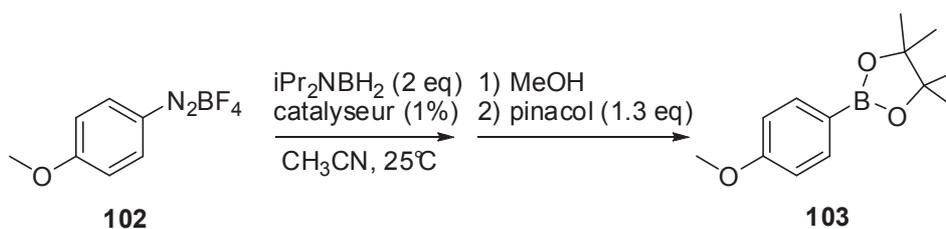


Schéma 46 : Réaction modèle pour les tests de catalyseurs

A la suite de ce criblage, il fut possible de classer les métallocènes en 3 familles en fonction de leur efficacité à catalyser la réaction de borylation (Tableau 15).

<sup>95</sup> Le mécanisme de la déshydrogénation catalytique de complexe amine-borane dépend de la nature du catalyseur mais aussi du complexe amine-borane lui-même. Pour une vue d'ensemble récente sur le sujet voir : A. Staubitz, A. P. M. Robertson, M. E. Sloan, I. Manners, *Chem. Rev. (Washington, DC, U. S.)* **2010**, *110*, 4023-4078

Tableau 15 : Variations de rendements obtenus avec les métallocènes

Entrée	Catalyseur	Structure	$\Delta R$ (%) <sup>a</sup>
1	Cp <sub>2</sub> Fe	104	28
2	<i>n</i> BuCpFeCp	105	18
3	AcCpFeCp	106	13
4	ammoniumCpFeCp	107	11
5	<i>t</i> BuCpFeCp	108	6
6	vinylCpFeCp	109	6
7	BrCpFeCp	110	-8
-----			
8	Cp <sub>2</sub> TiCl <sub>2</sub>	111	13
9	( <i>t</i> BuCp) <sub>2</sub> TiCl <sub>2</sub>	112	9
10	Cp*TiCl <sub>3</sub>	113	8
11	CpTiCl <sub>3</sub>	114	3
12	Cp* <sub>2</sub> TiCl <sub>2</sub>	115	2
13	Cp <sub>2</sub> Ti(CO) <sub>2</sub>	116	1
14	[Cp <sub>2</sub> Ti]	117	-3
-----			
15	(indenyl) <sub>2</sub> ZrCl <sub>2</sub>	118	16
16	Cp <sub>2</sub> Zr(H)Cl	119	15
17	Cp <sub>2</sub> ZrCl <sub>2</sub>	120	9
18	( <i>t</i> BuCp) <sub>2</sub> ZrCl <sub>2</sub>	121	9
-----			
19	Cp <sub>2</sub> Ni	122	17
20	Cp <sub>2</sub> Ru	123	15
21	Cp <sub>2</sub> Co	124	10
22	[Cp <sub>2</sub> Co]PF <sub>6</sub>	125	2

a : différence entre le rendement de la réaction catalysée et le rendement de la réaction non catalysée (59%)

Les ferrocènes (Tableau 15, entrées 1 à 7) permettent d'obtenir les meilleurs rendements, suivit par les titanocènes et les zirconocènes (tableau 1, entrées 8 à 18) et enfin, les métallocènes de cobalt, nickel et ruthénium (Tableau 15, entrées 19 à 22).

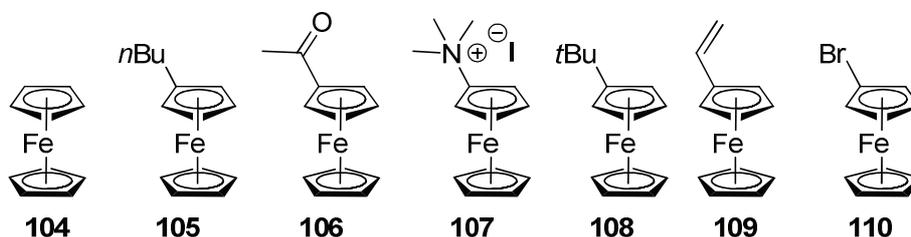


Schéma 47 : Structure des ferrocènes étudiés

Dans le cas des ferrocènes, les substituants électroattracteurs comme l'acétyle (Tableau 15, entrée 3) ou le brome (Tableau 15, entrée 7) donnent de moins bons rendements (72% et 51% respectivement) par rapport à un groupement électro-donneur comme le *n*butyle (tableau 1, entrée 2) (77%). De plus, un groupement électro-donneur encombré comme le *tert*iobutyle (tableau 1 entrée 5) conduit à un rendement plus faible de 65%. Enfin, le groupement vinyle

Partie B : borylation de sels de diazonium catalysée par des métallocènes

(tableau 1, entrée 6) permet d'obtenir un rendement intermédiaire de 65%. La richesse (ou la pauvreté) en électrons du catalyseur ainsi que son encombrement stérique (et donc sa disponibilité vis-à-vis des réactifs) sont des paramètres cruciaux pour obtenir le meilleur rendement. Ainsi, le meilleur résultat de borylation de sel de diazonium est obtenu avec le ferrocène (Tableau 15, entrée 1) (87%).

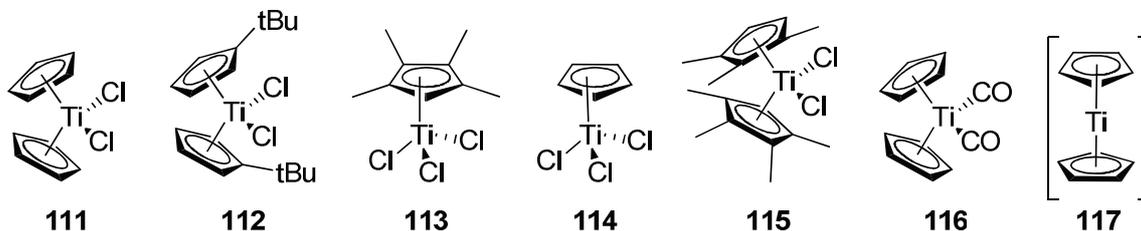


Schéma 48 : Structure des titanocènes utilisés

Dans le cas des titanocènes, il faut distinguer les titanes au degré d'oxydation IV (structures **111**, **112**, **113**, **114** et **115**) de ceux au degré d'oxydation II (structures **116** et **117**).

Le titanocène **117** (Tableau 15, entrée 14), généré *in situ* à partir du titanocène **111** et de 2 équivalents de *n*BuLi, donne le moins bon rendement (56%) tandis que celui stabilisé par 2 ligands carbonyles (Tableau 15, entrée 13) donne un rendement légèrement supérieur de 60%. Les titanocènes **115** et **114** (Tableau 15, entrées 12 et 11 respectivement) donnent des rendements similaires de 61% et 62% respectivement bien que leur structure diffère grandement. Enfin, les titanocènes **113** et **112** (Tableau 15, entrées 10 et 9) donnent les meilleurs rendements, 67% et 68%. L'encombrement stérique du catalyseur ne semble pas avoir un impact majeur sur la réaction (structures 9 et 12) dans le cas du titane.

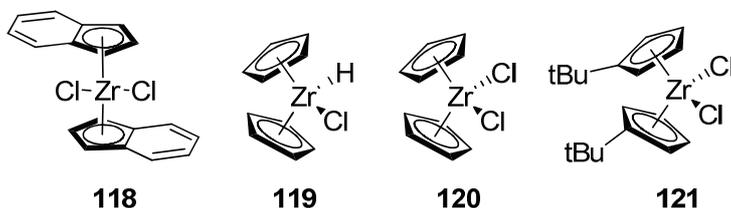


Schéma 49 : Structures des zirconocènes utilisés

Dans le cas des zirconocènes, un rendement de 68% est obtenu avec **120** et **121** (Tableau 15, entrées 17 et 18) tandis qu'avec **119** et **118** (Tableau 15, entrées 16 et 17), le rendement est de 74 et 75% respectivement. Comme dans le cas des titanocènes, l'encombrement stérique du catalyseur ne semble pas avoir d'impact sur la borylation.

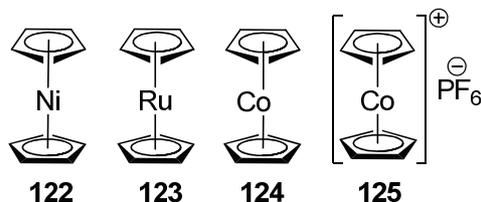


Schéma 50 : Structures des métallocènes de cobalt, de ruthénium et de nickel utilisés

Enfin, d'autres métallocènes ont été testés dans la réaction de borylation (Schéma 50). Des rendements de 61% et 69% respectivement sont obtenus pour les structures **125** et **124** (Tableau 15, entrées 22 et 21) tandis que les structures **123** et **122** conduisent à 74% et 76%

respectivement (Tableau 15, entrées 20 et 19). La différence de degré d'oxydation du cobalt ne semble pas être importante tandis que le nickélocène et le ruthénocène donnent des rendements similaires.

Les ferrocènes donnent les meilleurs résultats (87% avec le ferrocène lui-même), la famille titanocène/zirconocène conduit à des rendements légèrement inférieurs (72% et 74% respectivement) et enfin, les métallocènes de cobalt, nickel et ruthénium sont capables de catalyser la réaction mais avec des rendements plus faibles ou similaires (61% à 76%).

Le ferrocène ainsi que le zirconocène et le titanocène ont donc été retenus comme catalyseurs pour la réaction de borylation.

### 2.3. Etude de la charge de catalyseur

La charge de catalyseur est un paramètre important dans une réaction catalysée. En effet, plus la charge sera faible, plus la réaction sera économiquement viable et pourra ainsi être utilisée à grande échelle. Nous avons donc diminué la charge en ferrocène et en dichlorotitanocène jusqu'à des seuils pratiques en terme de manipulation (Tableau 16).

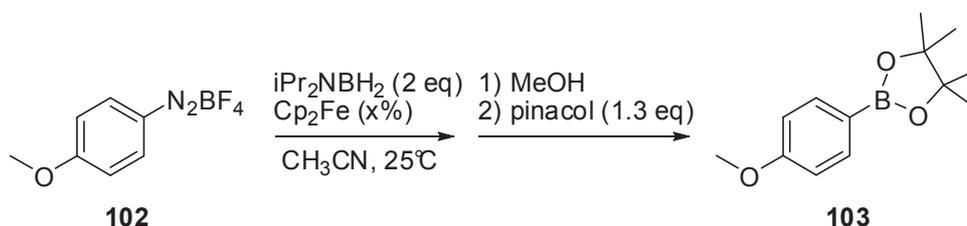


Tableau 16 : Variation de la charge de ferrocène

Entrée	Charge	Rendement
1	1%	87%
2	1000 ppm	77%
3	100 ppm	74%
4	10 ppm	75%
5	0%	59%

Lorsque la charge en ferrocène est diminuée d'un facteur 10, passant de 1% à 0.1%, le rendement chute à 77% (Tableau 16, entrée 2). En diminuant encore la charge de catalyseur par un facteur 100 ou 1000, des rendements de 74% et de 75% sont obtenus respectivement (Tableau 16, entrées 3 et 4). Notons que la réaction non catalysée conduit tout de même à un rendement de 59% (Tableau 16, entrée 5) ce qui bien inférieur aux rendements des réactions catalysées. Ceci montre que la réaction nécessite du ferrocène pour obtenir des rendements plus élevés. Les résultats obtenus sont moins marqués dans le cas du dichlorotitanocène (Tableau 17).

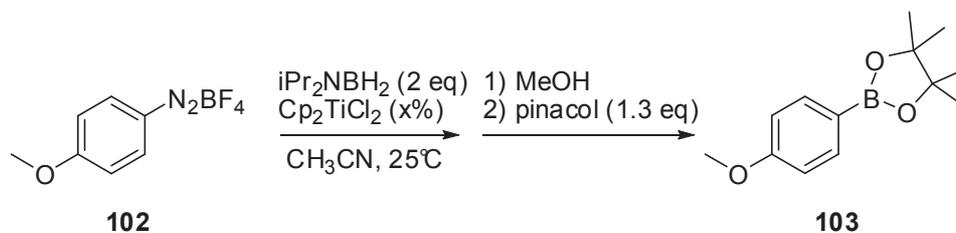


Tableau 17 : Variation de la charge de titanocène

Entrée	Charge	Rendement
1	1%	72%
2	1000 ppm	72%
3	100 ppm	69%
4	10 ppm	71%
5	0%	59%

Avec 1% de dichlorotitanocène, un rendement de 72% est obtenu (Tableau 17, entrée 1). Une diminution d'un facteur 10, 100 ou 1000 n'a pas d'influence sur le rendement et les esters pinacoliques sont isolés avec des rendements de 72%, 69% et 71% respectivement (Tableau 17, entrées 2 à 4). Comme dans le cas du ferrocène, le dichlorotitanocène est nécessaire pour obtenir des rendements plus élevés, en comparaison avec la réaction non catalysée qui ne conduit qu'à 59% de rendement (Tableau 17, entrée 5).

Les catalyseurs utilisés étant bon marché (ferrocène et dichlorotitanocène), leur utilisation à un taux de 1% est un bon compromis entre rendement et coût. Nous avons donc conservé cette charge pour la suite de notre étude.

## 2.4. Étude du solvant

Nous avons essayé une série de solvants différents en terme de polarité tout en évitant l'utilisation de solvants protiques car ces derniers réagissent avec le diisopropylaminoborane et le détruisent. Les résultats obtenus sont résumés dans le Tableau 18.

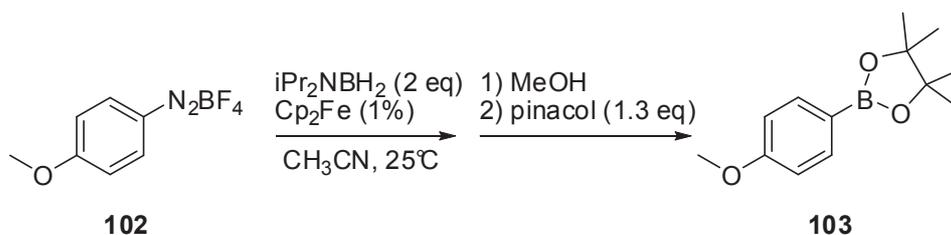


Tableau 18 : Etude de solvant pour la borylation catalysée au Cp<sub>2</sub>Fe

Entrée	Solvant	Rendement
1	THF	22
2	toluène	0
3	dioxane	24
4	DMAc	81
5	NMP	71
6	CH <sub>3</sub> CN	87

Les solvants peu ou pas polaires tels que le toluène, le THF et le dioxane conduisent aux plus faibles rendements (0, 22 et 24% respectivement) (Tableau 18, entrées 1 à 3). Ces

## Partie B : borylation de sels de diazonium catalysée par des métallocènes

solvants sont peu dissociants et ne permettent pas de solubiliser en totalité le sel de diazonium ce qui entraîne de faibles conversions et de mauvais rendements.

Les solvants plus polaires tels que la NMP, le DMAc et l'acétonitrile permettent d'obtenir des rendements bien meilleurs (71%, 81% et 87% respectivement) (Tableau 18, entrées 4 à 6). Ces solvants sont connus pour dissocier les sels et stabiliser les molécules polaires grâce à leur forte constante diélectrique.

L'acétonitrile se trouve être le meilleur solvant, permettant d'obtenir un milieu homogène ainsi que de bons rendements.

Nous avons ensuite réalisé une étude cinétique de la réaction en gardant le meilleur catalyseur ( $\text{Cp}_2\text{Fe}$ ) ainsi que le meilleur solvant ( $\text{CH}_3\text{CN}$ ). A température ambiante, le rendement isolé dans ces conditions étant de 87%, nous avons conservé cette température pour la suite de nos travaux. La cinétique a été réalisée en mesurant le volume d'azote dégagé par la réaction au cours du temps.

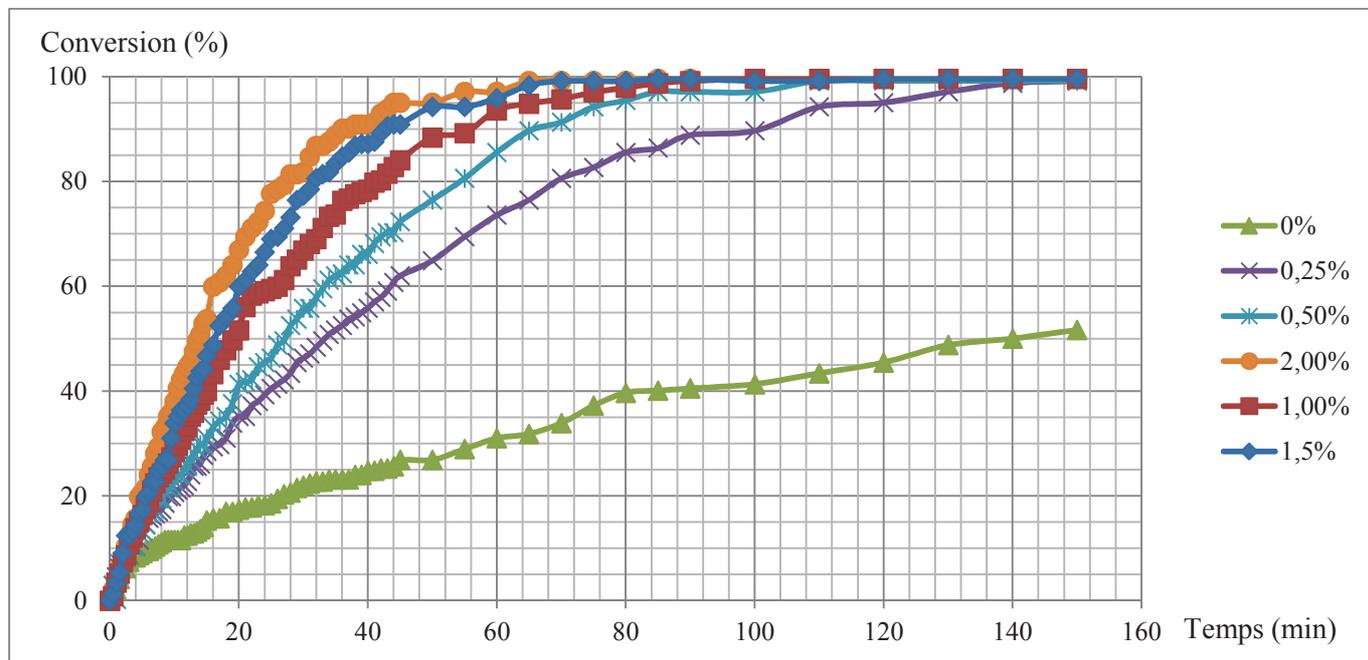
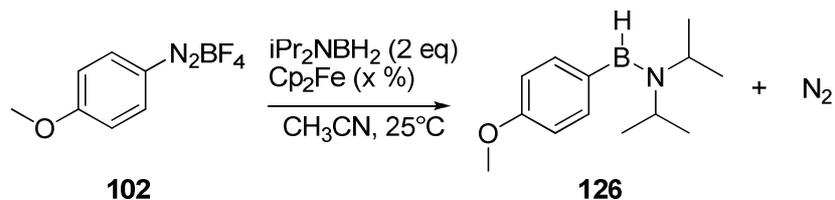
D'après le Graphique 1, la réaction sans catalyseur est beaucoup plus lente que les réactions catalysées et conduit à une conversion de 50% au bout d'environ 150 minutes. Plus la charge de catalyseur augmente, plus la réaction est rapide et atteint 100% de conversion rapidement.

Avec une charge trop faible en catalyseur (0.25% et 0.5%), la réaction nécessite 110 minutes et 140 minutes respectivement pour atteindre une conversion totale.

Une charge plus élevée (2% et 1.5 %) permet d'atteindre une conversion totale en presque 2 fois moins de temps (environ 60 minutes). Avec 1% de catalyseur, la conversion totale est obtenue en 80 minutes.

Nous avons donc retenu une charge de 1% d'une part pour rester à un faible taux catalytique et d'autre part un temps de réaction court.

Partie B : borylation de sels de diazonium catalysée par des métallocènes



Graphique 1 : Cinétique de la réaction de borylation pour différentes charges de catalyseur

Les conditions optimales pour la réaction de borylation de sels de diazonium avec le diisopropylaminoborane sont résumées dans le Schéma 51.

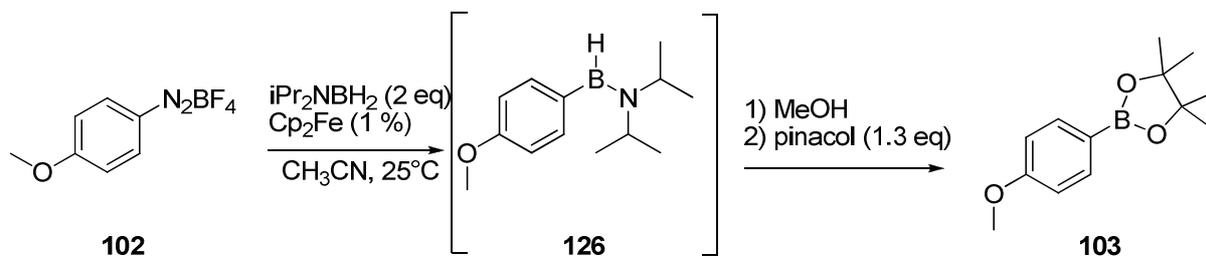


Schéma 51 : Borylation optimisée de sel d'aryle diazonium avec le diisopropylaminoborane

### 3. APPLICATION DE LA RÉACTION: SYNTHÈSE D'ESTERS BORONIQUES

Une série d'esters pinacoliques a été synthétisée en utilisant les conditions optimisées, le dichlorotitanocène ( $\text{Cp}_2\text{TiCl}_2$ ) et le réactif de Schwartz ( $\text{Cp}_2\text{Zr(H)Cl}$ ) (Schéma 52).

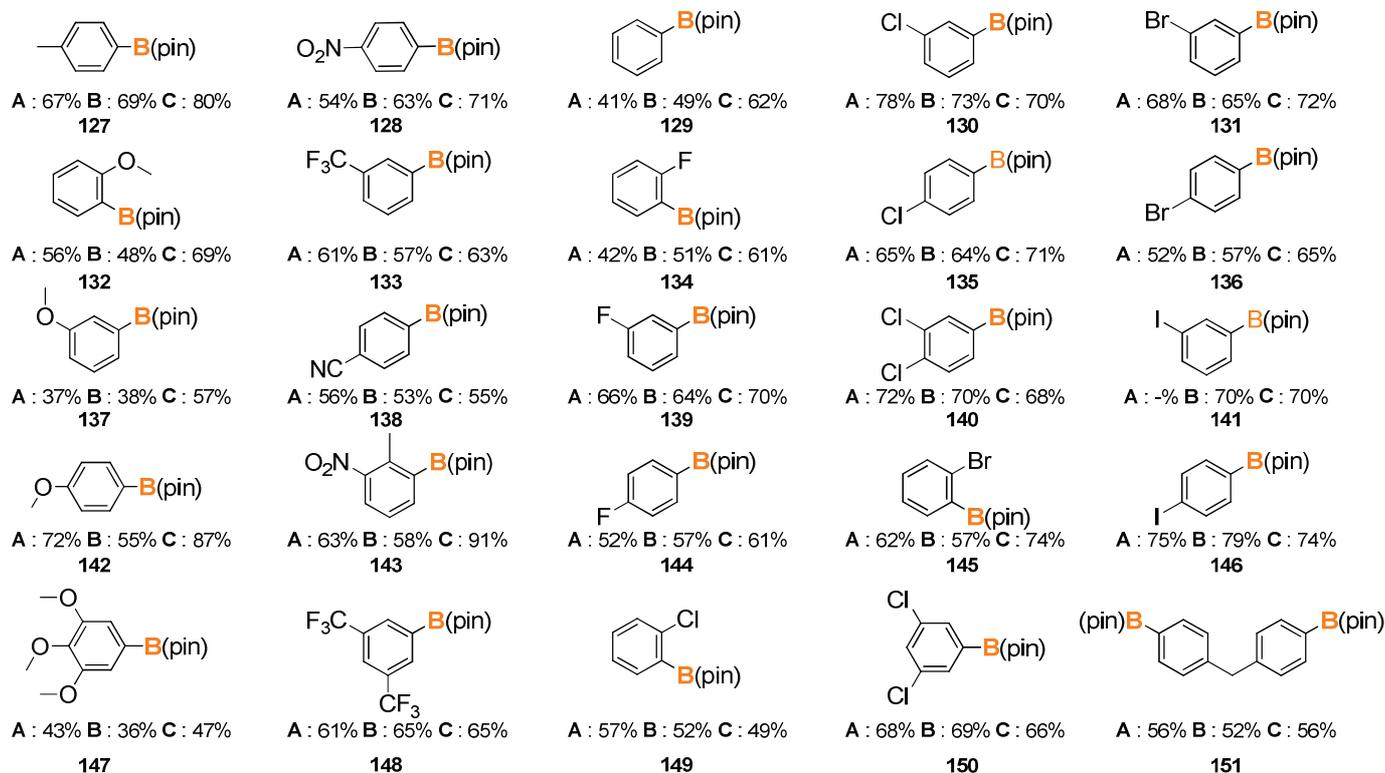
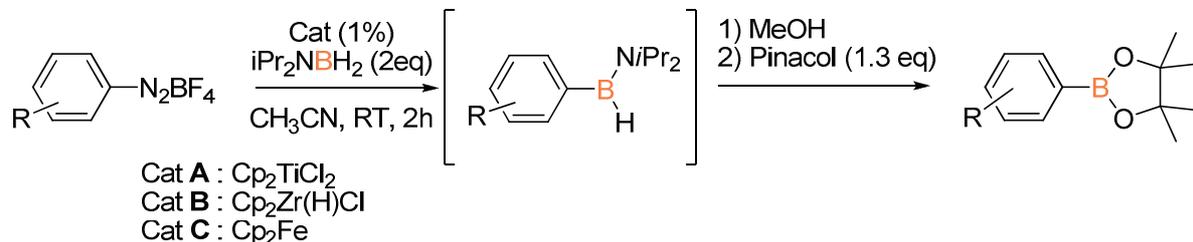


Schéma 52 : Esters pinacoliques synthétisés

Les groupements électro-donneurs (Me, OMe) conduisent à des rendements compris entre 37% et 87% tandis que les groupements électro-attracteurs ( $\text{NO}_2$ ,  $\text{CF}_3$ , CN) conduisent à des rendements compris entre 53% et 91%.

Les ester pinacoliques halogénés (Cl et F) sont obtenus avec des rendements compris entre 42% et 78%.

Avec le dérivé de la benzophénone, aucun produit de borylation n'est isolé. Seul le produit de réduction du sel de diazonium est obtenu avec un rendement d'environ 60% avec les 3 catalyseurs. Le radical issu de ce sel de diazonium est peut-être trop stabilisé par le groupement électro-attracteur carbonyle et donc pas assez réactif pour réagir avec le diisopropylaminoborane.

Enfin, la borylation d'un bis-diazonium a permis d'isoler le bis-boronate correspondant avec des rendements compris entre 52% et 56%.

Les rendements sont bons dans l'ensemble (entre 37% et 91%) mais aucune tendance particulière ne se dégage par rapports aux groupements électro-donneurs et électro-attracteurs.

Les dérivés iodés et bromés sont isolés avec des rendements similaires compris entre 52% et 79%. Cette méthode permet de synthétiser des boronates portant un halogène (chlore, brome ou iode) ce qui très difficile voire impossible avec les méthodes de borylation au palladium (à cause de l'insertion du palladium dans les liaisons carbone-halogène) ou bien en utilisant un organométallique de type magnésien ou lithien (à cause de l'échange halogène-métal). Seule l'activation C-H permet d'obtenir cette chimiosélectivité cependant, cette méthode est souvent peu régiosélective quand l'arène ne présente pas de symétrie.

#### 4. EXTENSION DE LA MÉTHODOLOGIE

Afin d'étendre notre méthodologie et de s'affranchir de l'étape d'isolation du sel de diazonium, nous avons envisagé une séquence one-pot de diazotation/borylation (Tableau 19).

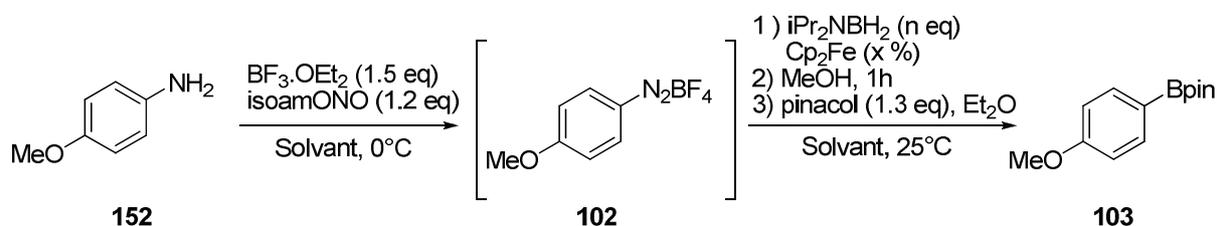


Tableau 19 : Optimisation de la réaction

Entrée	Solvant	iPr <sub>2</sub> NBH <sub>2</sub>	Cp <sub>2</sub> Fe	R (%)
1	THF	2 eq	0%	24%
2	CH <sub>3</sub> CN	2 eq	1%	18%
3	CH <sub>3</sub> CN	2 eq	0%	26%
4	CH <sub>3</sub> CN	4 eq	1%	48%
5	CH <sub>3</sub> CN	4 eq	0%	44%

En suivant une procédure de la littérature<sup>96</sup>, nous avons optimisé ensuite l'étape de borylation. En utilisant les conditions standards dans le THF et sans catalyseur ajouté, l'ester pinacolique est isolé avec un rendement de 24% (Tableau 19, entrée 1). Le THF étant un mauvais solvant pour notre réaction de borylation, nous l'avons remplacé par du CH<sub>3</sub>CN. De plus, la réaction a été conduite avec 1% de Cp<sub>2</sub>Fe et sans Cp<sub>2</sub>Fe (Tableau 19, entrées 2 et 3). Des rendements de 18% et 26% respectivement est obtenu dans ces conditions. Lorsqu'un large excès de diisopropylaminoborane est utilisé, toujours en présence ou en absence de catalyseur, des rendements biens meilleurs sont obtenus. Les esters pinacoliques sont isolés avec 48% et 44% de rendement respectivement (Tableau 19, entrée 4 et 5).

Bien que ces 2 derniers résultats soient encourageants, ils sont cependant nettement inférieurs à ceux obtenu avec un sel de diazonium isolé. Il faut cependant ramener le rendement global à un rendement de 69% par étape (pour la réaction catalysée). Le problème

<sup>96</sup> N. H. Nguyen, C. Cougnon, F. Gohier, *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 3955-3957

majeur d'une réaction one-pot est le mélange des réactifs initialement. Il est possible que le *diisopropylaminoborane* ne soit pas compatible avec le  $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$  et/ou le nitrite organique ce qui expliquerait qu'un large excès soit nécessaire pour augmenter significativement le rendement.

## 5. TRANSPOSITION AU FLUX CONTINU

La production de produits chimiques en grandes quantités nécessite un matériel adapté. Produire plusieurs centaines de grammes au laboratoire peut entraîner des problèmes de manipulation et de sécurité liés à la dangerosité de la réaction. A l'échelle industrielle, ces problèmes font l'objet d'études très approfondies (cinétique et thermodynamique) afin d'éviter de graves accidents.

Depuis quelques années, des efforts ont été mis en œuvre dans le développement de techniques toujours plus sûres lorsque de grandes quantités de réactifs sont manipulées. La chimie en flux continu a ainsi capté l'attention du chimiste de laboratoire, lui permettant de produire des quantités virtuellement infinies avec un maximum de sécurité. Les réactifs étant en contact dans un volume très faible, les risques d'emballement sont limités.

Nous avons de ce fait, transposé notre réaction de borylation en flux continu, en nous basant sur l'optimisation faite en réacteur (Schéma 53).

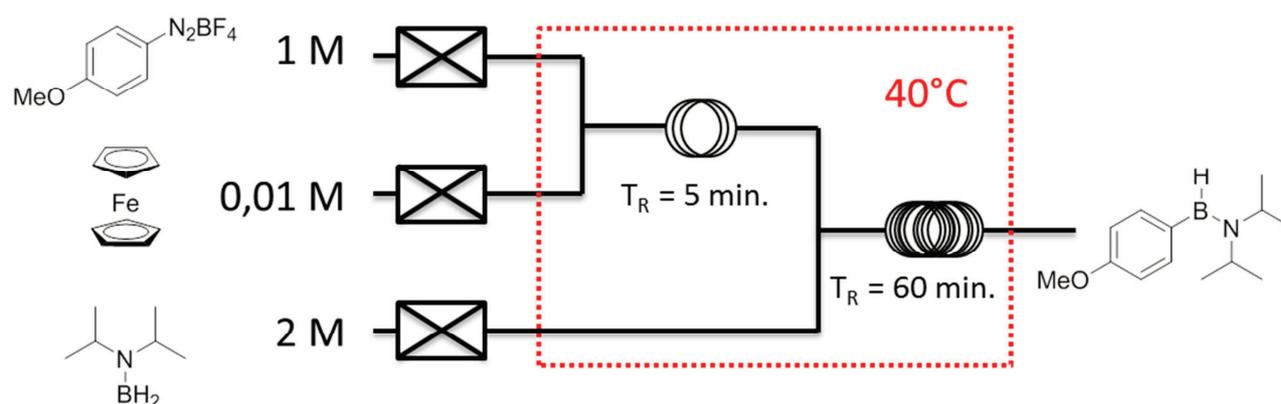


Schéma 53 : Schéma de principe d'un montage pour la préparation en continu (millifluidique) d'un arylaminoborane

Le système de millifluidique est composé de 3 pompes, une par solution de réactifs ainsi que de 2 microréacteurs. Les concentrations molaires des solutions de réactifs ont été calculées pour correspondre au nombre d'équivalents de la réaction standard (1 équivalent de sel de diazonium, 2 équivalents de *diisopropylaminoborane* et 1% de ferrocène).

Le premier microréacteur permet de mélanger le ferrocène et le sel de diazonium tandis que, dans le deuxième microréacteur, ce mélange rencontre le *diisopropylaminoborane* et permet de réaliser la réaction de borylation. Toutes ces réactions sont thermostatées à 40°C. Cette température s'est avérée être optimale pour atteindre un rendement similaire à celui de la réaction en réacteur. Une température plus basse (0°C, 25°C) entraîne une baisse de rendement (48% et 50% respectivement) tandis qu'une température plus haute (> 50°C) entraîne une diminution de la pureté. Les sels de diazonium ont tendance à se décomposer lorsqu'on les chauffe pour conduire aux dérivés fluorés correspondants (réaction de Balz-



## 6.2. Mécanisme ionique

Le mécanisme ionique proposé est représenté dans le Schéma 56.

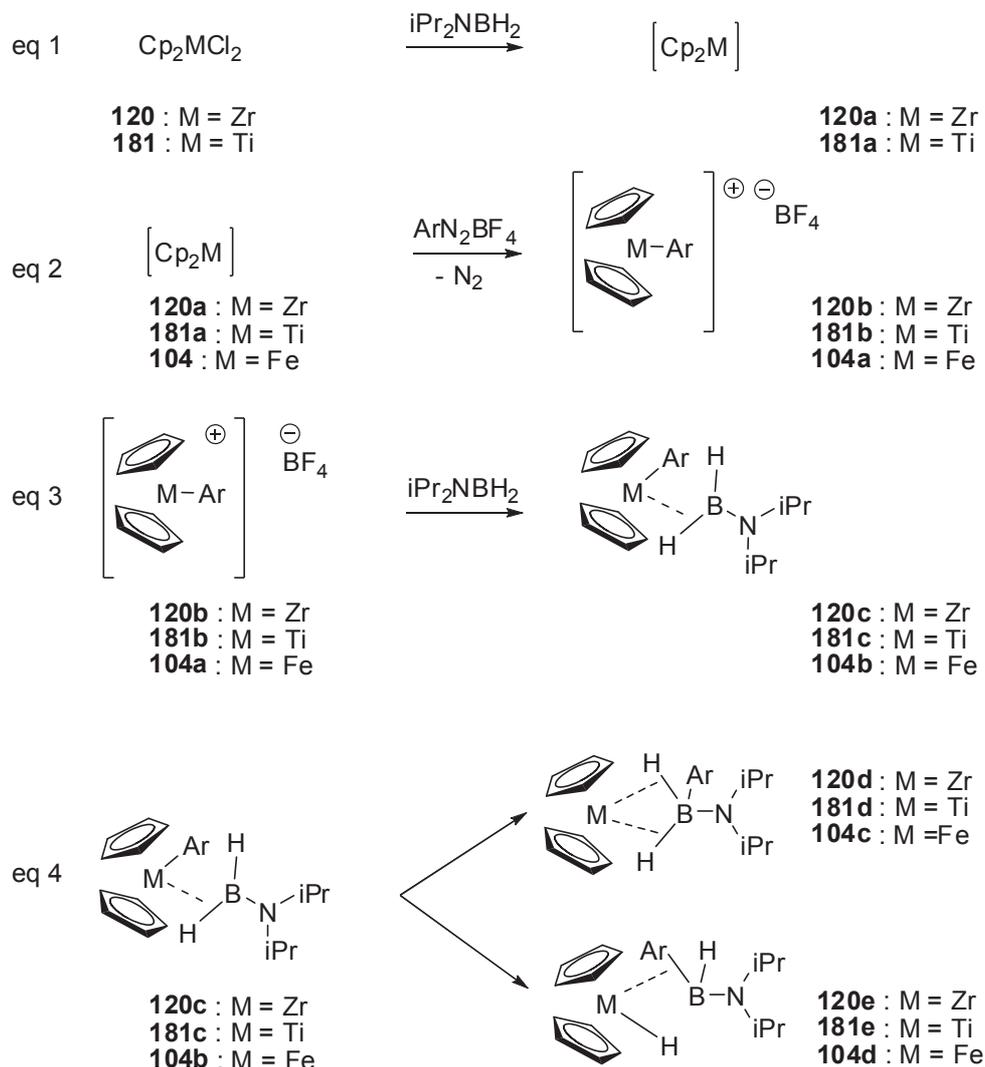


Schéma 56 : Mécanisme ionique proposé pour la réaction de borylation de sel d'aryldiazonium

Dans l'équation 1 du Schéma 56, les métallocènes au degré d'oxydation IV (dichloro zirconocène **120** et dichloro titanocène **181** sont réduits *in situ* par le diisopropylaminoborane pour donner les métallocènes au degré d'oxydation II correspondants (**120a** et **181a** respectivement).

Les métallocènes **120a** et **181a** ainsi que le ferrocène **104** réagissent ensuite avec le sel d'aryldiazonium pour conduire aux métallocéniums correspondant (**120b**, **181c** et **104a**) par addition oxydante dans la liaison carbone-azote (Schéma 56, équation 2).

Les métallocéniums interagissent avec le diisopropylaminoborane pour donner les complexes de coordination **120c**, **181c** et **104b** (Schéma 56, équation 3).

Enfin, les complexes de coordinations **120c**, **181c** et **104b** peuvent évoluer de 2 façons ; soit par un transfert d'aryle du centre métallique à l'atome de bore, conduisant ainsi aux

amidoboranes<sup>97</sup> **120d**, **181d** et **104b** soit par une métathèse de liaison  $\sigma$ <sup>98</sup> conduisant au aryle aminoboranes **120e**, **181e** et **104c**.

Afin de vérifier ce mécanisme, nous devons synthétiser un métallocénium et le faire réagir avec du diisopropylaminoborane afin de constater la présence (ou l'absence) de produit de borylation.

Malgré nos efforts, les métallocéniums de type **181b** et **104a** n'ont pas pu être préparés. En suivant un précédent dans la littérature<sup>99</sup>, nous avons préparé de l'arylchloro zirconocène, le précurseur de **120b** (Schéma 57).

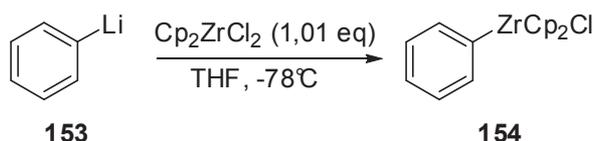


Schéma 57 : Synthèse de l'arylchloro zirconocène

Le précurseur réagit ensuite avec du tétrafluoroborate d'argent pour donner le zirconocénium **120b** (Schéma 58).



Schéma 58 : Synthèse de 120b

En présence de 2 équivalents de diisopropylaminoborane, aucun produit de borylation n'a été observé en RMN du bore et ce, même en augmentant la température. Ce résultat suggère que le mécanisme ne met pas en jeu cette espèce cationique.

### 6.3. Mécanisme radicalaire

Nous avons ensuite étudié la possibilité d'un mécanisme radicalaire, faisant intervenir cette fois un radical aryle.

Plusieurs approches ont été envisagées ; la première est une réaction d'horloge radicalaire dans laquelle un sel de diazonium capable de faire une réaction de cyclisation intramoléculaire est mis à réagir avec du diisopropylaminoborane.

Dans un deuxième temps, une étude sur les conditions de réactions (source de bore, initiateurs de radicaux, photochimie) a été réalisée.

Enfin, dans un troisième temps, une étude DFT (MO6-2X/6-31+G(d,p)) a été réalisée.

### 6.4. Réaction d'horloge radicalaire

Une réaction d'horloge radicalaire consiste à faire réagir un même substrat dans une réaction unimoléculaire, ayant une constante de vitesse connue et dans une réaction

<sup>97</sup> D. J. Wolstenholme, K. T. Traboulsee, A. Decken, G. S. McGrady, *Organometallics* **2010**, *29*, 5769-5772

<sup>98</sup> R. N. Perutz, S. Sabo-Etienne, *Angew. Chem., Int. Ed.* **2007**, *46*, 2578-2592

<sup>99</sup> M. Daini, A. Yamamoto, M. Suginome, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 2918-2919

biomoléculaire de constante de vitesse inconnue. De ce fait, la constante de vitesse inconnue peut être calculée.

La réaction d'horloge radicalaire envisagée est représentée dans le Schéma 59.

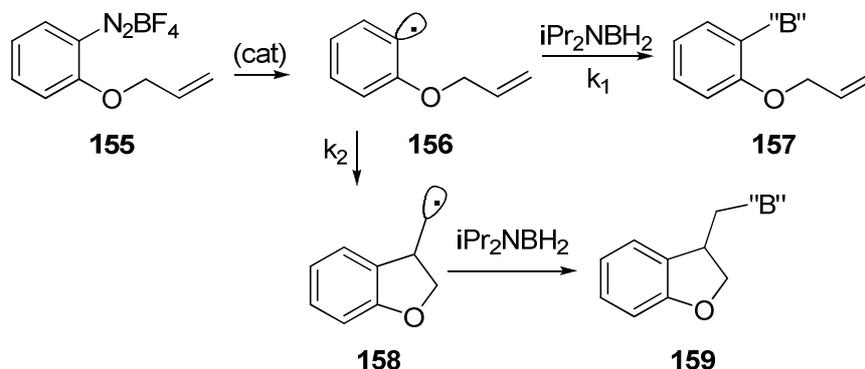


Schéma 59 : Réaction d'horloge radicalaire

Le sel de diazonium **155** génère le radical aryle **156**, en présence ou non de catalyseur. Ce radical peut évoluer de 2 façons différentes ; soit il se réarrange en radical benzofurane **158** par cyclisation 5-exo-trig avec une constante de vitesse connue  $k_2$ , soit il réagit avec le diisopropylaminoborane pour donner le produit de borylation **157** avec la constante de vitesse inconnue  $k_1$ . Pour réaliser cette étude, nous avons d'abord synthétisé le sel de diazonium **155** (Schéma 60).

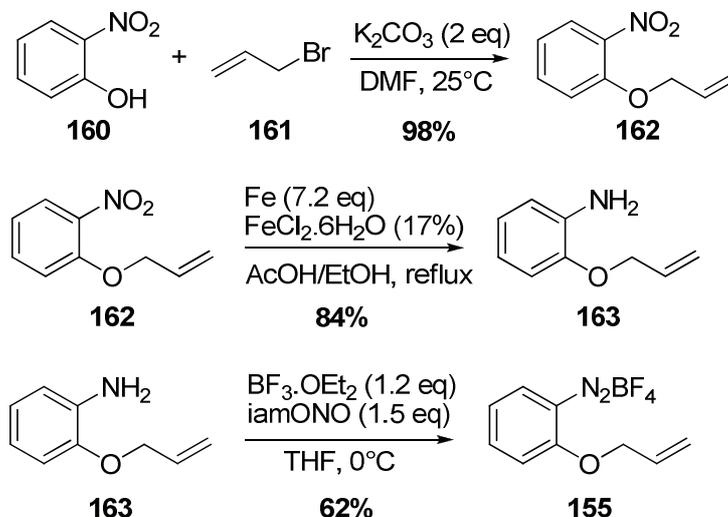


Schéma 60 : Synthèse du sel de diazonium X (numero)

Dans une première étape, le 2-nitrophénol **160** est alkylé par le bromure d'allyle **161** en présence de  $K_2CO_3$  dans le DMF à température ambiante pour conduire au 2-(allyloxy)nitro phényle **162** avec un rendement de 98%. Dans une deuxième étape le groupement nitro est réduit par du Fe/ $FeCl_2 \cdot 6H_2O$  au reflux d'un mélange acide acétique/éthanol pour conduire à l'aniline **163** correspondante avec un rendement de 84%. Enfin, dans une troisième étape, l'aniline **163** est transformée en sel de diazonium **155** par l'action de  $BF_3 \cdot OEt_2$  et du nitrite d'isoamyle, dans le THF, à  $0^\circ C$  avec un rendement de 62%.

Plusieurs essais ont été réalisés dans le cadre de la réaction d'horloge radicalaire (Schéma 61). Tout d'abord, une quantité catalytique de diisopropylaminoborane (10%) est mise en

présence du sel de diazonium afin de savoir si la réaction de borylation est amorcée par le *diisopropylaminoborane* lui-même (Schéma 61, équation 1). Ensuite, ces mêmes conditions ont été reprises en y ajoutant 1 équivalent de benzoquinone, un piègeur de radicaux, afin de connaître quelles espèces radicalaires sont générées (Schéma 61, équation 2). Enfin, la réaction est faite en mimant les conditions standards de la réaction en présence de benzoquinone (Schéma 61, équation 3). Ce dernier essai doit déterminer si, en présence de catalyseur, le *diisopropylaminoborane* est un meilleur accepteur de radicaux que la benzoquinone.

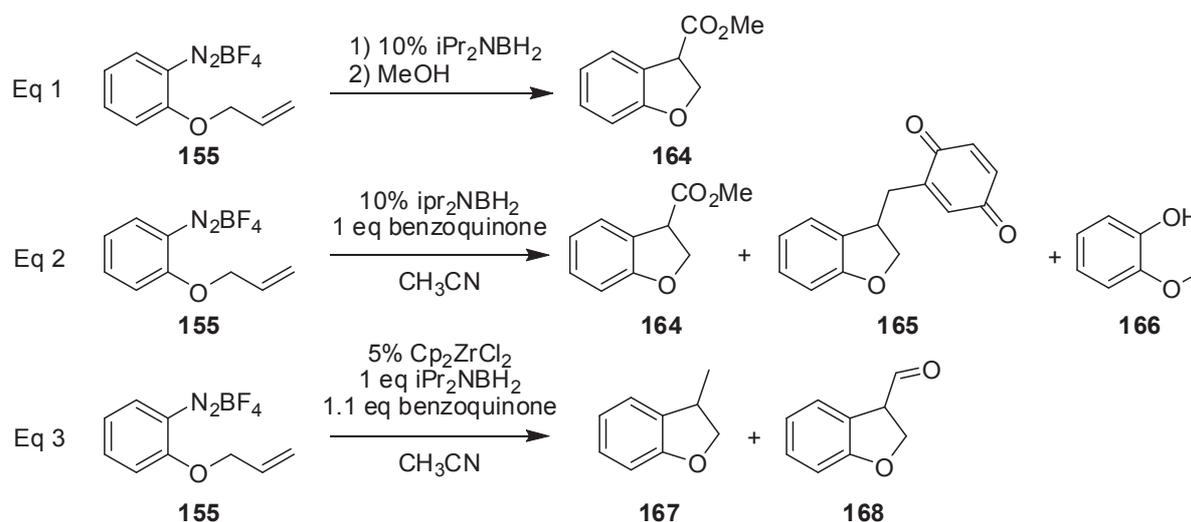


Schéma 61 : Variation des conditions de réaction avec l'allyloxy diazonium

En présence de 10% de *diisopropylaminoborane*, **155** cyclise en **164** avec un rendement isolé de 39% et une pureté CPG de 98% (Schéma 61, équation 1). L'ester méthylique provient probablement de l'oxydation du radical benzodihydrofurane après quench au méthanol de la réaction.

En ajoutant aux conditions précédentes 1 équivalent de benzoquinone, plusieurs produits sont obtenus (Schéma 61, équation 2). L'ester **164** ainsi que le benzodihydrofurane **165** et le phénol **166** sont obtenus dans les proportions 1/94/5 en CPG-SM. Le benzodihydrofurane **165** est obtenu par piégeage avec la benzoquinone et le phénol **166** est obtenu par dégradation du produit de départ en milieu oxydant (la benzoquinone jouant le rôle de l'oxydant).

Enfin, en ajoutant 5% de dichlorozirconocène aux conditions précédentes, seuls les produits de cyclisation **167** et **168** sont obtenus avec un ratio 57/43 en CPG-SM. Le produit **167** est obtenu lorsque le radical benzofurane abstrait un proton (du solvant par exemple) et le produit **168** est obtenu par oxydation de **167** par la benzoquinone.

Ces résultats montrent que la réaction de cyclisation, l'abstraction de proton du solvant ou les réactions de piégeage par la benzoquinone sont plus rapides que la réaction d'addition du *diisopropylaminoborane*.

## 6.5. Variation des conditions de la réaction

D'autres sources de bore ont été testées en présence ou en l'absence de catalyseur afin de mieux cerner la réactivité des radicaux aryles en borylation. Les résultats sont regroupés dans le Tableau 20.

Partie B : borylation de sels de diazonium catalysée par des métallocènes

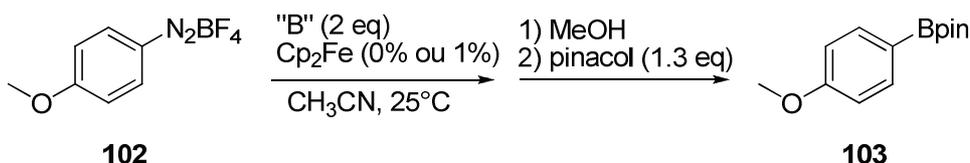


Tableau 20 : Influence de la lumière et de la source de bore

Entrée	Source de bore « B »	Cp <sub>2</sub> Fe	Rendement
1	iPr <sub>2</sub> NH.BH <sub>3</sub>	1%	0%
2	iPr <sub>2</sub> NH.BH <sub>3</sub>	0%	34% <sup>a</sup>
3	BH <sub>3</sub> .THF	1%	4%
4	BH <sub>3</sub> .THF	0%	3%
5	BH <sub>3</sub> .DMS	1%	6%
6	BH <sub>3</sub> .DMS	0%	0%

<sup>a</sup> : irradiation UV à 254 nm

La présence ou l'absence de fer ainsi que la nature du complexe de borane n'a pas d'importance sur l'issue de la réaction. Les rendements sont compris entre 0% et 6% (Tableau 20, entrées 1 et 3 à 6). La présence de la liaison covalente bore-azote du diisopropylaminoborane joue donc un rôle important en modifiant l'acidité de Lewis du borane et donc sa réactivité. Les complexes de boranes simples tels que ceux du Tableau 20 n'ont pas une réactivité suffisante et ne permettent pas d'effectuer la réaction de borylation efficacement.

En présence de lumière UV et sans ferrocène, un rendement isolé de 34% est obtenu avec du complexe diisopropylamine-borane (Tableau 20, entrée 2).

Enfin, d'autres méthodes d'activation ont été essayées avec la réaction modèle (Tableau 21).

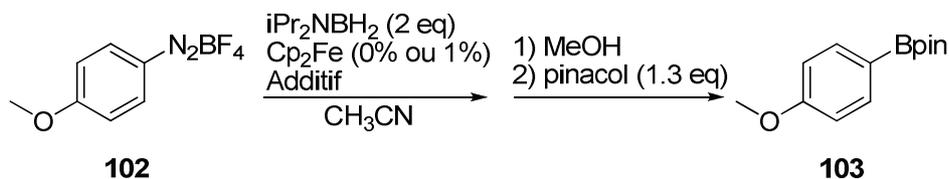


Tableau 21 : Influence des additifs sur la réaction de borylation

Entrée	Cp <sub>2</sub> Fe	Rendement
1	1%	87%
2	1%	40% <sup>a</sup>
3	1%	60% <sup>b</sup>
4	0%	60%
5	0%	54% <sup>a</sup>
6	0%	48% <sup>b</sup>

<sup>a</sup> : irradiation UV à 254 nm, <sup>b</sup> : 10% d'AIBN à 70°C

La réaction catalysée conduit à un rendement de 87% tandis qu'en l'absence de catalyseur, le rendement isolé est de 60% (Tableau 21, entrées 1 et 4).

En irradiant la réaction avec une lumière UV (254 nm), les rendements chutent à 40% et 54% pour les réactions catalysées et non catalysées respectivement (Tableau 21, entrée 2 et 5).

On retrouve ici le même type de résultat que celui obtenu avec le complexe diisopropylamineborane à savoir que l'irradiation UV en présence de catalyseur est défavorable tandis que sans catalyseur, le rendement est plus élevé. Notons que les rendements obtenus sont inférieurs aux rendements de références même si, en l'absence de catalyseur, l'irradiation UV conduit à des résultats similaires (Tableau 21, entrées 2 et 4).

En présence d'AIBN à 70°C, les rendements sont de 60% et 48% pour les réactions catalysées et non catalysées respectivement (Tableau 21, entrée 3 et 6). L'AIBN montre une tendance inverse et conduit à un meilleur rendement en présence de catalyseur qu'en son absence. L'AIBN semble pouvoir initier la réaction en générant des radicaux phényles mais sa présence conduit à de moins bons rendements par rapport à la réaction modèle, probablement à cause de réactions parasites entre le radical *isobutylnitrile* et le radical phényle.

L'activation photochimique et l'AIBN ne permettent pas d'égaliser les rendements de la réaction modèle. Cependant, l'activation photochimique conduit à un moins bon rendement en présence de catalyseur qu'en son absence, la lumière UV dégradant peut être le catalyseur. Il existe un exemple de borylation dans des conditions similaires (catalyseur au fer et lumière) décrit par Hartwig<sup>100</sup>. Le catalyseur [CpFe(CO)<sub>2</sub>Bcat] est irradié par de la lumière UV dans du benzène pour conduire au boronate correspondant avec un rendement de 87% et du [CpFe(CO)<sub>2</sub>]<sub>2</sub>. Ce résultat montre qu'il y a eu rupture homolytique de la liaison fer-bore et donc un mécanisme radicalaire. Manners décrit une réaction de déshydrogénation du complexe diisopropylamine-borane en utilisant le [CpFe(CO)<sub>2</sub>]<sub>2</sub> sous irradiation UV<sup>101</sup>. Ceci montre la tendance des aminoboranes à réagir dans des réactions radicalaires.

## 6.6. Etude théorique par DFT

Une étude par DFT (M06-2X/6-31+G(d,p)) a été réalisée en collaboration avec le Dr Frédéric Robert (groupe SMB, ISM) afin de connaître les profils énergétiques de la réaction de borylation des sels de diazonium. Suite à nos études mécanistiques précédentes, nous avons considéré la réaction comme étant radicalaire. Après génération d'un radical aryle par réaction entre le ferrocène et le sel d'aryldiazonium, nous avons modélisé la suite des étapes de la réaction, conduisant au produit avant méthanolyse (Schéma 62).

Le radical phényle **169** réagit avec le diisopropylaminoborane pour donner le radical cation correspondant **170**, avec passage par un état de transition d'énergie  $\Delta G^\ddagger = +7.4$  kcal/mol. De façon inattendue, l'hydrogène porté par le bore effectue un transfert 1,2 vers le carbone *ipso* portant le bore, générant le radical **171**, avec passage par un état de transition de plus haute énergie (+20.1 kcal/mol). Ce dernier est stable grâce à la grande délocalisation du radical sur le cycle benzénique. Le radical aryle diisopropylaminoborane **171** réagit avec le sel d'aryldiazonium de départ pour donner un nouveau radical aryle **169** ainsi que le cation aryle diisopropylaminoborane **172** (de type intermédiaire de Wheland). Dans cette étape, le radical aryle **171** joue le rôle de transporteur d'électron. L'aromaticité du cycle benzénique est restaurée par un transfert d'hydrogène 1,3 du carbone *ipso* vers l'atome d'azote, formant ainsi l'ammonium **173**, avec passage par un état de transition de haute énergie (+29.8 kcal/mol). Une fois cet intermédiaire généré, le deuxième équivalent de diisopropylaminoborane pourrait

<sup>100</sup> K. M. Waltz, X. He, C. Muhoro, J. F. Hartwig, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 11357-11358

<sup>101</sup> J. R. Vance, A. P. M. Robertson, K. Lee, I. Manners, *Chem. - Eur. J.* **2011**, *17*, 4099-4103

Partie B : borylation de sels de diazonium catalysée par des métallocènes

jouer le rôle de base et ainsi capter le proton de l'ammonium **173**. Cette étape de transfert de proton n'est cependant pas favorable car elle nécessite 9 kcal/mol.

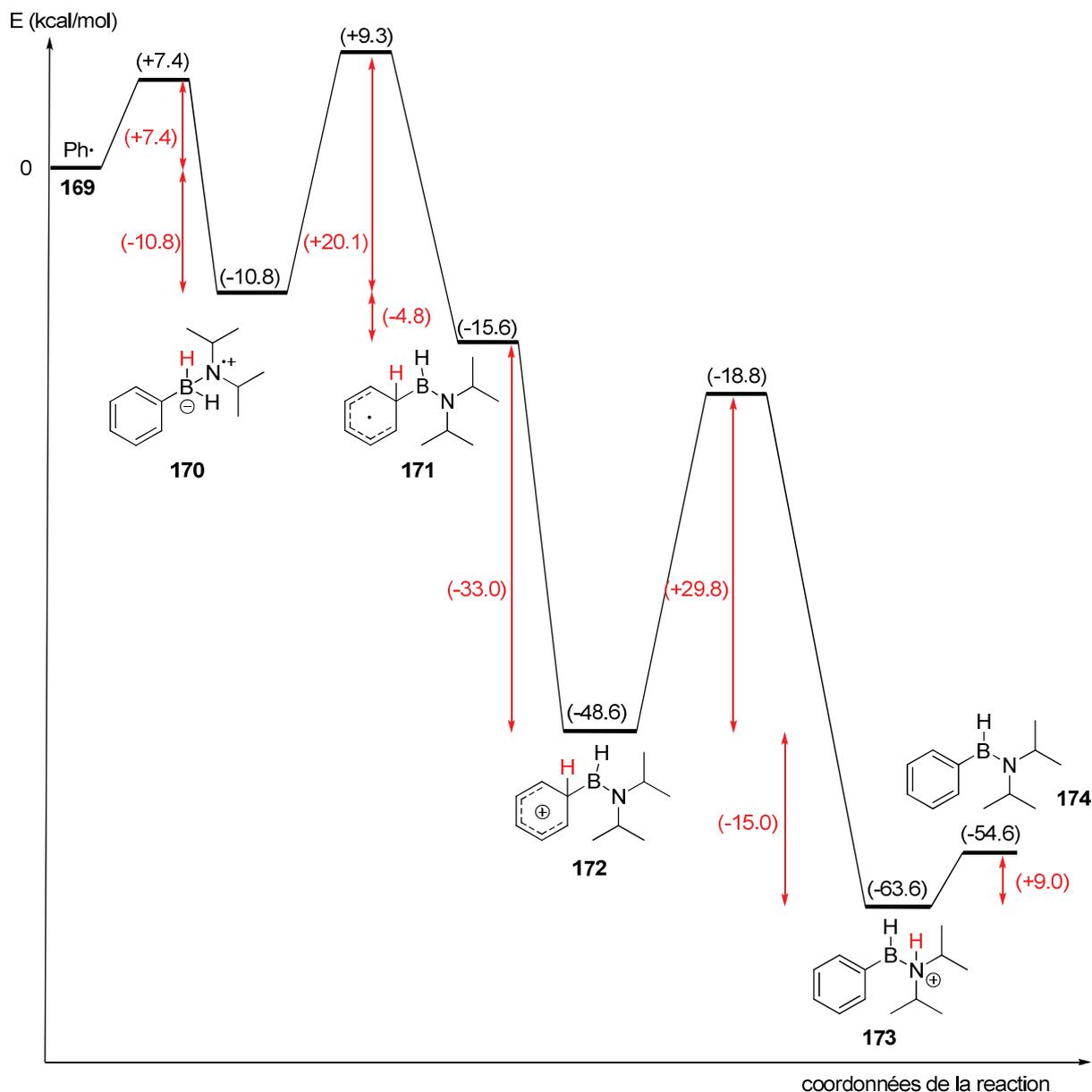


Schéma 62 : Diagramme énergétique de la réaction de borylation calculé par DFT

Cette étude par DFT nous a permis de proposer un cycle catalytique pour cette réaction de borylation de sels de diazonium par le *dis*opropylaminoborane (Schéma 63).

Le ferrocène jouerait le rôle d'initiateur, permettant de générer une petite quantité de radical phényle **169** et permettre à la réaction de s'autoentretenir. Ceci est en accord avec nos observations expérimentales sur la charge de catalyseur. Lorsqu'une charge de catalyseur de 0.001% est utilisée, un rendement isolé de 71% est obtenu (sans catalyseur, le rendement isolé n'est que de 59%).

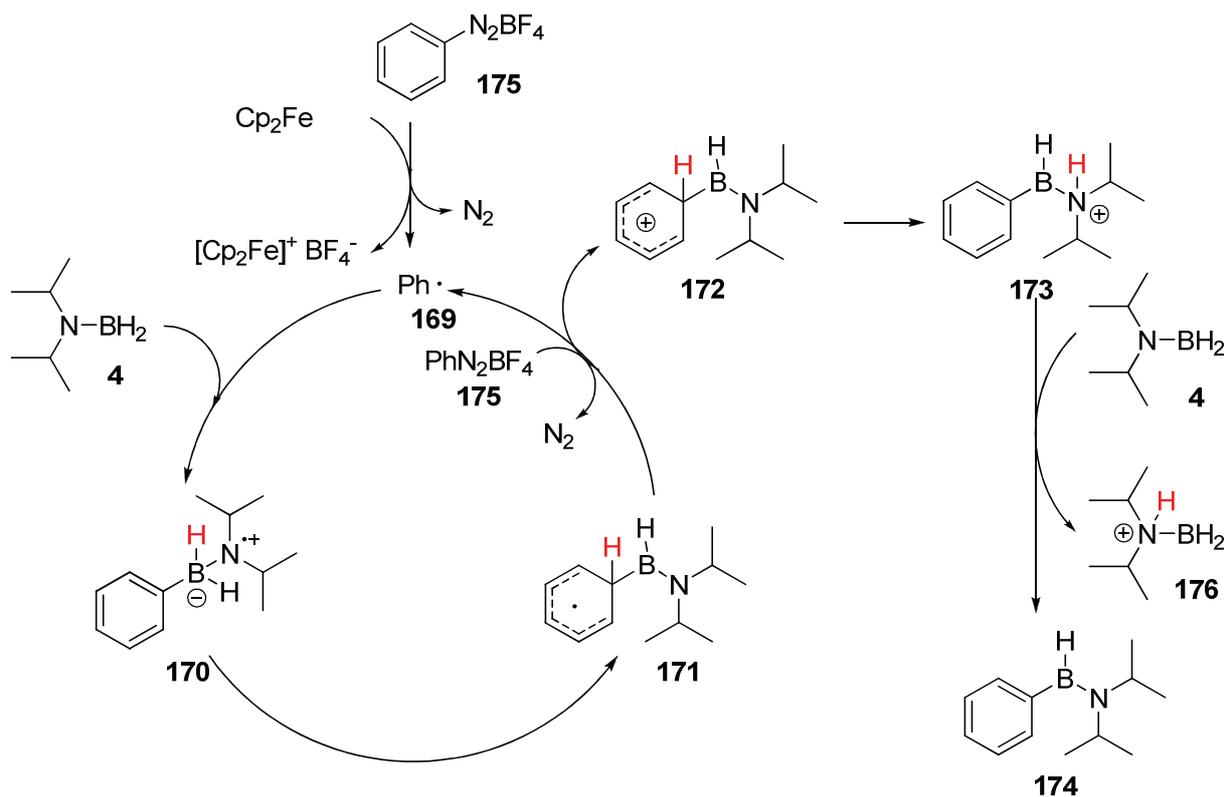


Schéma 63 : Mécanisme proposé pour la borylation de sel de diazonium

Bien que 2 équivalents de diisopropylaminoborane soient utilisés, aucune trace de borinique, résultant de l'addition de 2 radicaux phényles sur le diisopropylaminoborane, n'est observé en RMN  $^{11}\text{B}$ . Sachant que la déprotonation de l'intermédiaire 176 par le diisopropylaminoborane lui-même n'est pas favorable énergétiquement, l'utilisation d'une base plus forte comme la base de Hünig (DIPEA) pourrait libérer l'arylamino-borane 174 (Schéma 64).

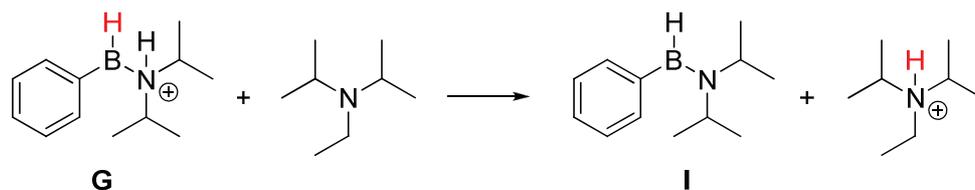


Schéma 64 : Déprotonation de l'intermédiaire G par la DIPEA

La modélisation de ce scénario a été entreprise et le diagramme énergétique de la bis-addition de radical aryle sur le diisopropylaminoborane est représentée dans le Schéma 65.

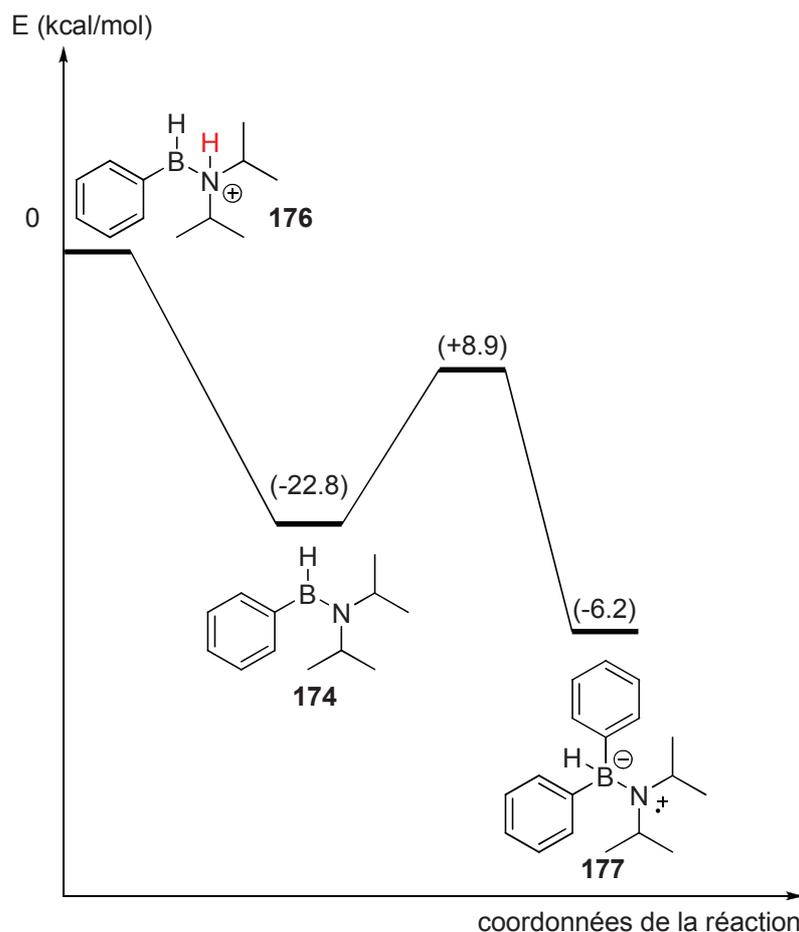


Schéma 65 : Diagramme énergétique de la réaction de bis-arylation

La déprotonation de l'ammonium **176** par la DIPEA est une réaction favorable, avec un  $\Delta G^0$  de -22.8 kcal/mol. Une fois l'arylamino borane **174** formé, il réagit avec un radical phényle, avec un état de transition nécessitant peu d'énergie ( $\Delta G^\ddagger = +8.9$  kcal/mol) et conduisant au radical cation diarylborinique **177** ( $\Delta G^0 = -6.2$  kcal/mol). Ces 2 dernières modélisations suggèrent donc la possibilité, si une base suffisamment forte comme la DIPEA est introduite dans le milieu réactionnel, de former des dérivés boriniques.

Cette hypothèse a été testée expérimentalement. Un large excès de sel de diazonium est mis à réagir avec du diisopropylaminoborane puis, de la DIPEA est ajoutée. Après réaction, le milieu réactionnel est traité par une solution aqueuse d'acide chlorhydrique en vue d'isoler l'acide borinique correspondant (Schéma 66).

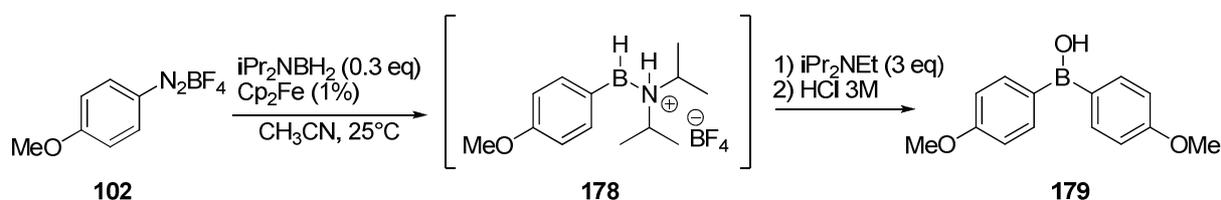


Schéma 66 : Tentative de double arylation du diisopropylaminoborane

Malheureusement, aucun acide borinique n'est observé en RMN  $^{11}\text{B}$ , seule une trace d'acide boronique est détectée. Cet échec peut être imputé à la faiblesse de la base de Hünig,

pas assez forte pour déprotoner l'intermédiaire **173**. Il est cependant connu que les composés azotés peuvent s'additionner sur un sel de diazonium formant le triazène correspondant. La DIPEA réagirait seulement avec l'excès de sel de diazonium restant dans le milieu.

Face à cet échec, il devient difficile de trouver une base capable de déprotoner l'intermédiaire **173** sans perturber la réaction elle-même. Les bases inorganiques sont proscrites car elles réagissent avec le diisopropylaminoborane tandis que les bases azotées, même tertiaires, semblent réagir avec le sel de diazonium.

Une dernière approche a été envisagée pour atteindre les acides boriniques par l'intermédiaire des sels de diazonium. Ces derniers réagissent avec le diisopropylaminoborane donc on peut envisager qu'ils réagiraient aussi avec un arylaminoborane. De ce fait, l'arylamino borane **181** a été préparé en utilisant une méthode déjà décrite au laboratoire<sup>102</sup>, isolé et caractérisé (Schéma 67).

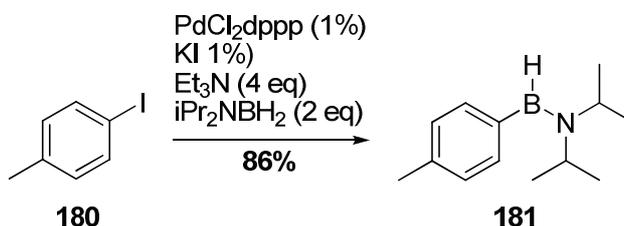


Schéma 67 : Synthèse du toluyl(diisopropylamino)borane

L'arylamino borane **181** est mis à réagir avec le sel de diazonium **102** dans les conditions classiques précédemment décrites et le milieu réactionnel est enfin hydrolysé par une solution aqueuse d'acide chlorhydrique (Schéma 68).

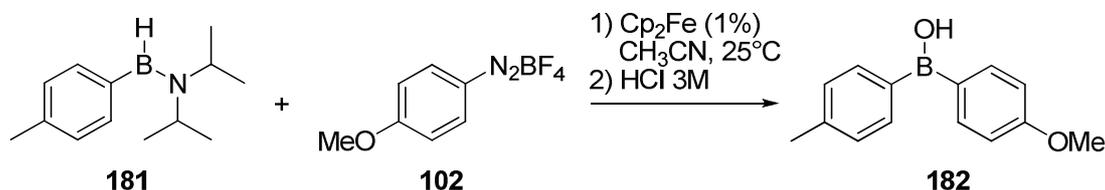


Schéma 68 : Tentative de réaction entre un arylaminoborane et un sel de diazonium

Une nouvelle fois, aucun acide borinique n'est observé en RMN <sup>11</sup>B. Seule un mélange complexe de produits de dégradation est observé. On peut envisager que cette réaction soit très stricte d'un point de vue électronique et que le diisopropylaminoborane dispose exactement des bonnes caractéristiques électroniques pour réagir efficacement avec les sels de diazonium. Ainsi, une deuxième addition n'est pas possible.

## 7. CONCLUSION

Depuis le premier exemple de borylation de sels de diazonium, décrit par Strongin en 2000, plusieurs méthodes ont vu le jour, basées sur différents métaux (Pd, Cu) ou bien sur un sensibilisateur photochimique (Eosine). De manière générale, les rendements sont bons et ces réactions tolèrent des fonctions chimiques variées (cétone, ester, nitro, ...). On retiendra

<sup>102</sup> L. Euzenat, D. Horhant, Y. Ribourdouille, C. Duriez, G. Alcaraz, M. Vaultier, *Chem. Commun. (Cambridge, U. K.)* **2003**, 2280-2281

plusieurs avantages majeurs à utiliser les sels de diazonium en borylation comme la possibilité d'utiliser des substrats halogénés conduisant à des esters pinacoliques utilisables en couplages croisés itératifs, avec un atome de bore protégé. Les anilines, substrats de départ pour la préparation des sels de diazonium, sont disponibles commercialement et à faible coût ce qui concurrence grandement les iodures d'aryle ainsi que les triflates. Enfin, bien que les sels de diazonium soient des composés explosifs, ce qui pose un sérieux problème en cas de manipulation à grande échelle, l'utilisation du tétrafluoroborate comme contre anion permet de les stabiliser et de les conserver à température ambiante pendant de longues périodes. Enfin, il est possible de générer le sel de diazonium *in situ* et de réaliser la borylation en tandem ce qui nous permet de nous affranchir de l'étape d'isolement et de purification du sel de diazonium, rendant le processus encore plus sûr.

Notre méthodologie s'inscrit dans cette continuité. L'utilisation de métallocènes en borylation de sels de diazonium permet de produire des dérivés boroniques à moindre coût, tant au niveau du substrat de départ que du catalyseur lui-même. Les conditions douces et la simplicité du traitement du milieu réactionnel ainsi que l'absence de purification par colonne chromatographique apporte un gain de temps et d'argent non négligeable. Les esters pinacoliques halogénés sont synthétisables avec de bons rendements dans l'ensemble par cette méthode. Enfin, la transposition au flux continu a été réalisée, ouvrant la voie à une production à grande échelle des dérivés borylés. Le diisopropylaminoborane, bien qu'employé en excès s'est révélé capable de boryler les sels de diazonium avec un taux de réduction très faible dans la majorité des cas. Le diisopropylaminoborane représente une alternative solide aux autres agents de borylation comme le B<sub>2</sub>pin<sub>2</sub> ou le HBpin tant en terme de coût que de simplicité de traitement du brut réactionnel.

# PARTIE C : BORYLATION CATALYTIQUE D'HALOGENURES D'ARYLE CATALYSEE PAR DES COMPLEXES DU PALLADIUM

---

## 1. RAPPELS BIBLIOGRAPHIQUES

Les acides boroniques et leurs esters sont devenus des substrats de choix dans de nombreuses réactions en chimie organique moderne. Cette popularité est due à de nombreux facteurs tels que leur faible toxicité, les nombreuses méthodes de préparation actuellement disponibles et la grande versatilité réactionnelle de la liaison carbone-bore (schéma 1). Il est ainsi possible de transformer un dérivé arylborylé en un arylhalogéné (fluor<sup>103</sup>, chlore<sup>104</sup>, brome<sup>105</sup>), un phénol<sup>106</sup>, un acide carboxylique<sup>107</sup>, un diarylether<sup>108</sup>, une diarylamine<sup>109</sup>, une dialkylarylamine<sup>110</sup>, une arylbenzamine<sup>111</sup> ou un biaryle<sup>112</sup> (Schéma 69).

La borylation catalytique s'est très vite développée suite à la découverte par Miyaura de la borylation catalysée au palladium<sup>113</sup> en 1995 (Schéma 70). D'autres groupes de recherche ont alors entrepris d'étendre cette réaction à d'autres métaux de transition mais aussi à d'autres agents de borylation (HBpin, B<sub>2</sub>pin<sub>2</sub>, iPr<sub>2</sub>NBH<sub>2</sub>, ...). En 1999 la borylation par activation C-H, catalysée par l'Iridium, est devenue possible grâce aux travaux de Smith<sup>114</sup> et en 2000, avec du Rhodium, par Hartwig<sup>115</sup>. Cette même année, Tour publie la première borylation catalysée<sup>116</sup> par du Nickel. Enfin, c'est en 2006 que le Cuivre fait son apparition suite aux travaux de Ma<sup>117</sup>.

---

<sup>103</sup> T. Furuya, H. M. Kaiser, T. Ritter, *Angew. Chem., Int. Ed.* **2008**, *47*, 5993-5996

<sup>104</sup> R. H. Szumigala, Jr., P. N. Devine, D. R. Gauthier, Jr., R. P. Volante, *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 566-569

<sup>105</sup> D. A. Willis, M. B. McGinnis, G. W. Kabalka, R. M. Pagni, *J. Organomet. Chem.* **1995**, *487*, 35-39

<sup>106</sup> Y.-Q. Zou, J.-R. Chen, X.-P. Liu, L.-Q. Lu, R. L. Davis, K. A. Joergensen, W.-J. Xiao, *Angew. Chem., Int. Ed.* **2012**, *51*, 784-788

<sup>107</sup> K. Ukai, M. Aoki, J. Takaya, N. Iwasawa, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 8706-8707

<sup>108</sup> A. D. Sagar, R. H. Tale, R. N. Adude, *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 7061-7063

<sup>109</sup> J. C. Antilla, S. L. Buchwald, *Org. Lett.* **2001**, *3*, 2077-2079

<sup>110</sup> D. S. Raghuvanshi, A. K. Gupta, K. N. Singh, *Org. Lett.* **2012**, *14*, 4326-4329

<sup>111</sup> D. J. Weix, Y. Shi, J. A. Ellman, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 1092-1093

<sup>112</sup> N. Miyaura, K. Yamada, A. Suzuki, *Tetrahedron Lett.* **1979**, 3437-3440

<sup>113</sup> T. Ishiyama, M. Murata, N. Miyaura, *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 7508-7510

<sup>114</sup> C. N. Iverson, M. R. Smith, III, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 7696-7697

<sup>115</sup> H. Chen, S. Schlecht, T. C. Semple, J. F. Hartwig, *Science (Washington, D. C.)* **2000**, *287*, 1995-1997

<sup>116</sup> A. B. Morgan, J. L. Jurs, J. M. Tour, *J. Appl. Polym. Sci.* **2000**, *76*, 1257-1268

<sup>117</sup> W. Zhu, D. Ma, *Org. Lett.* **2006**, *8*, 261-263

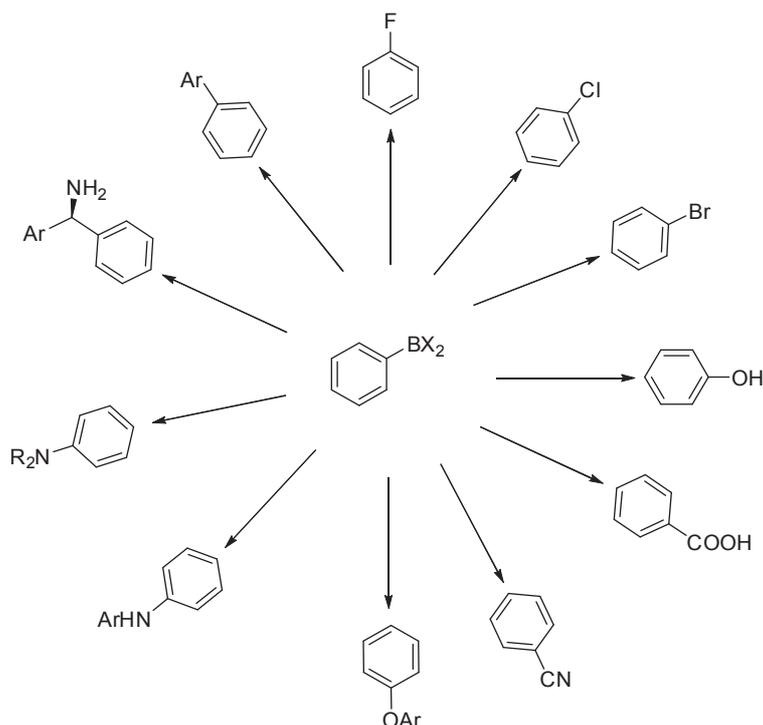


Schéma 69 : Versatilité des acides boroniques<sup>118</sup>

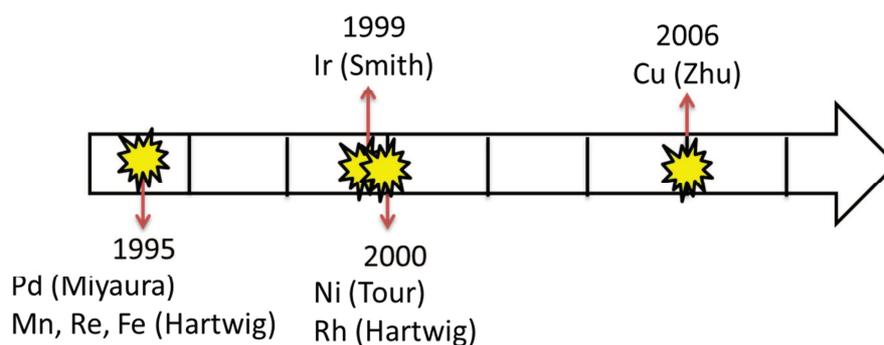


Schéma 70 : Les avancées de la borylation catalysée par des métaux de transition au cours du temps

### 1.1. Borylation catalysée par des complexes de palladium

La borylation de Miyaura utilise des complexes de palladium(II) ( $PdCl_2(dppf)$ ,  $Pd(MeCN)_2Cl_2$ , ...) ou de palladium(0) ( $Pd(dba)_2$ , ...) ainsi que du bis(pinacolato)diboron ( $B_2pin_2$ ), dans un solvant polaire aprotique tel que le diméthylsulfoxyde (DMSO) ou le diméthylformamide (DMF) ainsi qu'une base « oxygénée » de type acétate (KOAc), carbonate ( $K_2CO_3$ ) ou phénolate (PhOK). Les temps de réaction sont généralement courts, de l'ordre de quelques heures et les rendements sont également très bons (60 à 86%) et ce, quelque soit le type de groupements électro-donneurs (OMe,  $NMe_2$ ) ou électro-attracteurs ( $NO_2$ , Br, COOMe, CN, ...) présents sur le cycle aromatique.

<sup>118</sup> Dennis G. Hall, Editor: *Boronic Acids - Preparation, Applications in Organic Synthesis and Medicine*, Wiley-VCH:Weinheim (Germany), 2005

Partie C : Borylation catalytique d'halogénures d'aryle catalysée par des complexes du palladium

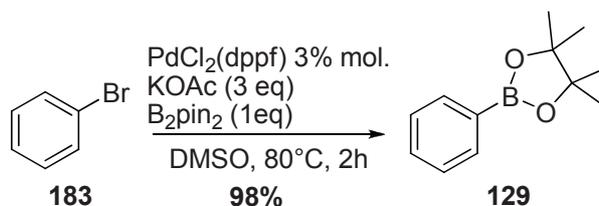


Schéma 71 : Exemple de la borylation de Miyaura

Le mécanisme couramment admis débute par une addition oxydante du palladium(0) **1** dans la liaison carbone-halogène de l'halogénure d'aryle **185** pour donner un complexe *trans*-Pd(II) **trans-Pd**. Un échange de ligand se produit entre l'halogénure et l'acétate pour conduire à un complexe acétoxopalladium **186**. Cette espèce très réactive subit alors une transmétallation avec le B<sub>2</sub>pin<sub>2</sub> « activé » **187**. Cet intermédiaire activé résulte de la réaction entre le B<sub>2</sub>pin<sub>2</sub> **86** et l'acétate présent dans le milieu. Enfin, après élimination réductrice de l'arylboration **188**, le palladium(0) est régénéré (Schéma 72).

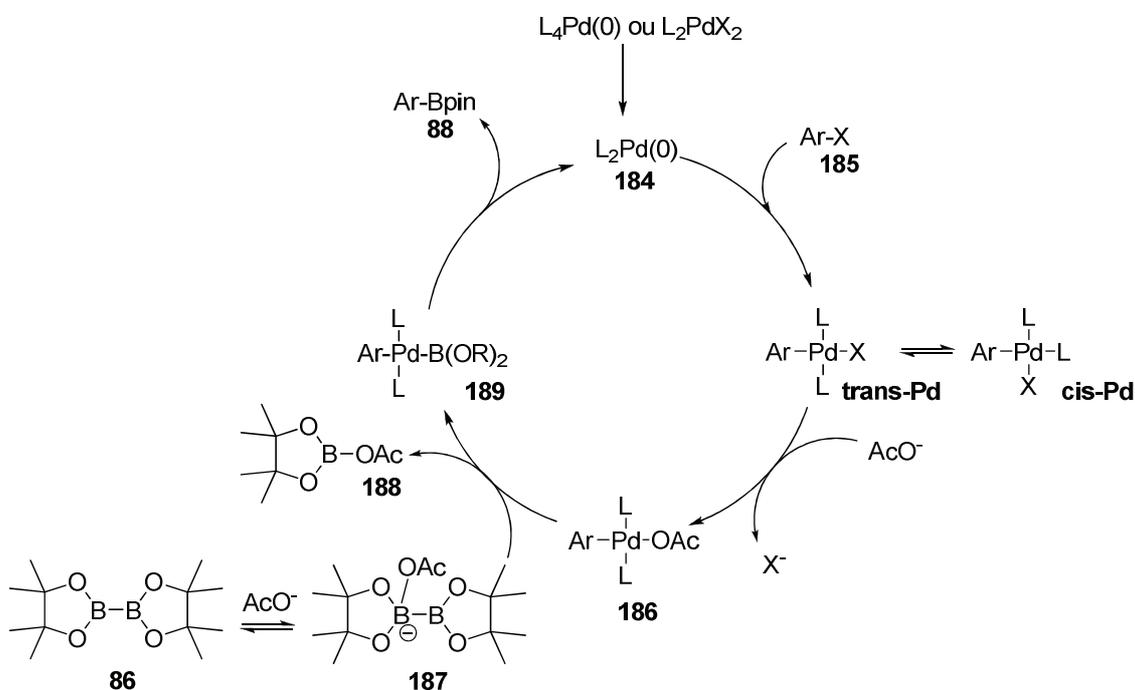


Schéma 72 : Mécanisme proposé de la borylation de Miyaura avec le bis(pinacolato)-diborane

Le choix de la base n'est pas fortuit ; en effet, l'acétate joue plusieurs rôles dans cette réaction. Tout d'abord en tant que base au sens strict du terme en piégeant l'équivalent d'acide généré lors de la réaction, mais il permet également d'activer le palladium (complexe acétoxopalladium) ainsi que le B<sub>2</sub>pin<sub>2</sub>, le rendant plus réactif lors de l'étape transmétallation.

Des études théoriques par DFT réalisées en 2004 par Sakaki<sup>119</sup> suggèrent que de fortes liaisons entre le bore et des ligands de type hydroxyde ou fluorure activeraient l'agent de borylation et rendrait donc l'étape de transmétallation beaucoup plus rapide.

La borylation de Miyaura, bien que robuste et efficace, présente un inconvénient non négligeable : l'utilisation du B<sub>2</sub>pin<sub>2</sub>. Cet agent de borylation commercialement disponible, est

<sup>119</sup> M. Sumimoto, N. Iwane, T. Takahama, S. Sakaki, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 10457-10471

Partie C : Borylation catalytique d'halogénures d'aryle catalysée par des complexes du palladium

assez cher (660€ le kg<sup>120</sup>). Afin de remédier à ce problème, d'autres réactifs ont été utilisés avec succès tels que les dialkoxyboranes (pinacolborane, catécholborane, néopentylglycolborane), le tétrahydroxydiborane, le diamidonaphtalèneborane et les aminoboranes (chapitre 1.2).

## 1.2. Borylation catalysée par des complexes d'iridium

Le tout premier exemple de borylation par activation C-H date de 1993. Marder *et al.* ont observé par analyse GC-MS un produit de borylation du toluène, utilisé comme solvant de réaction<sup>121</sup>. Aucune investigation ne sera faite avant 1999, date à laquelle Smith développe la première version catalytique de la borylation par activation C-H<sup>122</sup>.

Le catalyseur **191** employé (17%) est un complexe d'iridium(III) possédant une liaison iridium-bore ainsi qu'un ligand phosphoré. La réaction est réalisée dans le benzène **190**, servant à la fois de solvant et de réactif, sous pression à 150°C pendant 120h. L'agent de borylation, le HBpin, est utilisé en grand excès (5 équivalents) (Schéma 73).

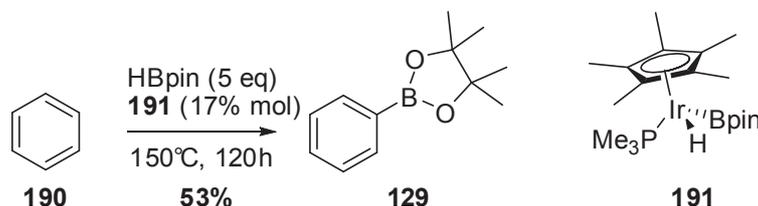


Schéma 73 : Borylation catalysée par un complexe d'iridium

Par la suite, Smith *et al.* ont entrepris une étude sur les limitations de la réaction<sup>123</sup> en 2000, sur des substrats simples tels que des arènes substitués par des groupements donneurs (Me, OMe, NMe<sub>2</sub>) ou attracteurs (F, CF<sub>3</sub>, C<sub>6</sub>F<sub>5</sub>, COOEt, CONEt<sub>2</sub>) ainsi que sur la 2,6-diméthylpyridine, avec un taux catalytique de 20% molaire. Les rendements sont bons dans l'ensemble, compris entre 41% et 99%. De façon générale, les substrats monosubstitués conduisent à un mélange de régioisomères tandis que les substrats 1,3-disubstitués fournissent un seul régioisomère borylé en position 5. De plus, les arènes pauvres en électrons réagissent mieux et plus vite que ceux riches en électrons. Les conditions réactionnelles sont cependant assez dures, avec des températures de 150°C et des temps de réactions très longs sur les substrats neutres ou riches en électrons (>100h). Dans le cas des substrats pauvres en électrons, les temps de réactions sont bien plus courts (0.5h à 3h) pour des températures voisines de 100°C.

Le mécanisme de la réaction avec ce genre de catalyseur (Cp\*Ir) n'est pas parfaitement connu. Cependant, Smith et al. ont synthétisé des complexes d'iridium(I) et d'iridium(III) borylés, de la même façon que les complexes du rhodium de Marder<sup>124</sup>, afin de rationaliser la nature des espèces d'iridium entrant dans le cycle catalytique<sup>125</sup>. Seul le complexe

<sup>120</sup> D'après [www.fluorochem.co.uk](http://www.fluorochem.co.uk)

<sup>121</sup> P. Nguyen, H. P. Blom, S. A. Westcott, N. J. Taylor, T. B. Marder, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 9329-9330

<sup>122</sup> C. N. Iverson, M. R. Smith, III, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 7696-7697

<sup>123</sup> J.-Y. Cho, C. N. Iverson, M. R. Smith, III, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 12868-12869

<sup>124</sup> C. Dai, G. Stringer, T. B. Marder, A. J. Scott, W. Clegg, N. C. Norman, *Inorg. Chem.* **1997**, *36*, 272-273

<sup>125</sup> J.-Y. Cho, M. K. Tse, D. Holmes, R. E. Maleczka, Jr., M. R. Smith, III, *Science (Washington, DC, U. S.)* **2002**, *295*, 305-308

Partie C : Borylation catalytique d'halogénures d'aryle catalysée par des complexes du palladium

d'iridium(III) est capable de catalyser la borylation de l'iodobenzène pour donner l'iodoboronate correspondant. Ce résultat suggère que le cycle catalytique fait intervenir le couple iridium(III)/iridium(V) (Schéma 74).

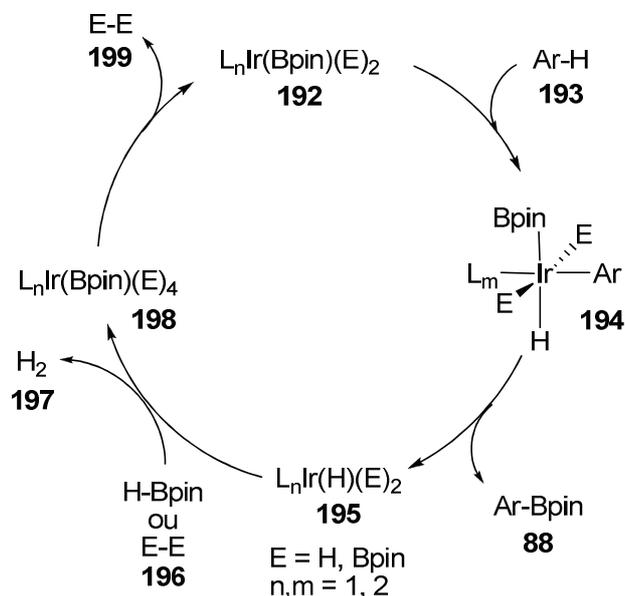


Schéma 74 : Mécanisme proposé de borylation par activation C-H utilisant un complexe phosphine-iridium

L'étude menée par Smith utilise un complexe borylé de l'iridium(III) **192**. Ce dernier réagit avec un arène **193** pour conduire au complexe d'iridium(V) **194**. L'élimination du boronate **88** produit le complexe d'iridium(III) **195**. Les 2 étapes suivantes consistent à une redistribution de substituants sur l'atome d'iridium en passant par l'intermédiaire du complexe d'iridium(V) **198**. Ces substituants peuvent être des boranes ( $B_2pin_2$  ou  $HBpin$ ) **196** ou bien de l'hydrogène **197**. Après élimination de 2 substituants (molécule **199**), le catalyseur **192** est régénéré. L'iridium étant capable de capter de l'hydrogène ainsi que de s'additionner dans une liaison B-H ou B-B, il est difficile d'établir avec certitude quelles espèces sont mises en jeu dans cette dernière partie du cycle catalytique.

Une autre génération de catalyseur a ensuite vu le jour en 2002 avec les travaux d'Ishiyama, Miyaura et Hartwig avec des ligands azotés de type bipyridine<sup>126</sup>. Les conditions réactionnelles sont bien plus douces (température ambiante à 80°C) que celles utilisées précédemment avec les ligands phosphorés. De plus, les temps de réaction n'excèdent pas les 16h et n'utilisent que 3% molaire d'iridium (1.5% de précurseur dimérique) ainsi que 3% molaire de ligand. Cependant, ce système requiert 60 équivalents d'arène pour 1 équivalent de  $B_2pin_2$  ce qui peut être une sévère limitation si l'arène est onéreux.

Comme avec le système catalytique de Smith, la réaction conduit à des mélanges de boronates dans le cas d'arènes monosubstitués, avec une préférence pour les positions méta et para (effet stérique). Avec les arènes 1,3-disubstitués, le produit de borylation en position 5 est obtenu sélectivement. Les arènes 1,4-disubstitués conduisent à la même sélectivité mais avec des rendements plus faibles, encore une fois à cause de l'encombrement stérique.

<sup>126</sup> T. Ishiyama, J. Takagi, K. Ishida, N. Miyaura, N. R. Anastasi, J. F. Hartwig, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 390-391

Partie C : Borylation catalytique d'halogénures d'aryle catalysée par des complexes du palladium

D'autres améliorations ont été faites par Ishiyama, Miyaura et Hartwig afin d'améliorer encore leur système catalytique<sup>127</sup>. Le meilleur système obtenu utilise du  $[\text{Ir}(\text{coe})_2\text{Cl}]_2$  et de la 4,4'-diterbutylbipyridine (dtbpy) et permet la borylation du benzène à température ambiante avec un rendement de 80%. Le ligand cyclooctadiène (cod) a été remplacé par le ligand cyclooctène (coe). Au début de la réaction, le cod est réduit en coe avant la borylation elle-même, rallongeant la durée de la réaction.

Enfin, une étude du précurseur d'iridium et de la nature de la bipyridine a été entreprise afin de connaître l'impact des effets électroniques (riche ou pauvre en électrons) et de l'encombrement stérique du ligand<sup>128</sup>. Il a été démontré que la substitution en position 3,3' de la bipyridine conduit à de moins bons rendements par rapport aux substitutions sur les positions 4,4' et 5,5' (60%, 89% et 82% respectivement avec le benzène comme substrat). Dans les mêmes conditions, la substitution de la position 6,6' ne conduit à aucun produit de borylation. L'encombrement stérique du ligand a donc un fort impact sur la réaction. Il faut une bipyridine non encombrée pour obtenir les meilleurs résultats de borylation.

En ce qui concerne le facteur électronique, seules les bipyridines substituées par des groupements donneurs (Me, NMe<sub>2</sub>, OMe, tBu) fonctionnent tandis que les groupements électroattracteurs (Cl, NO<sub>2</sub>) ne permettent pas d'obtenir des produits de borylation.

Le mécanisme proposé débute par un équilibre entre le précurseur d'iridium  $[\text{Ir}(\text{bpy})(\text{coe})(\text{Bpin})_3]$  **200** et son homologue **201** sans ligand coe. L'espèce active **201** peut désormais accueillir l'arène **190** par addition oxydante ou par métathèse de liaisons  $\sigma$  pour donner l'espèce **202**. L'élimination du produit de borylation **129** conduit à une espèce hydrido-iridium **203** qui réagit avec du B<sub>2</sub>pin<sub>2</sub> **86** pour régénérer l'espèce active du cycle catalytique avec une élimination de HBpin **204**.

L'activation C-H est une technique élégante permettant de fonctionnaliser des substrats ne générant comme seul sous-produit, de l'hydrogène. Les catalyseurs à base d'iridium tolèrent les fonctions chimiques de base (éther, ester, ...) ainsi que la présence d'halogène (chlore, brome) ce qui permet de s'affranchir d'étapes de protection/déprotection, coûteuses en temps et en argent. Cette attractivité est à mettre en contraste avec le coût très élevé des catalyseurs, des précurseurs et des ligands utilisés dans ces méthodologies, même si leur charge est faible et souvent de l'ordre du pourcent voire même inférieure. Enfin, les problèmes de régio-sélectivité peuvent s'avérer problématiques lorsque le substrat de départ est un produit à haute valeur ajoutée (résultant de plusieurs étapes de synthèse par exemple).

<sup>127</sup> T. M. Boller, J. M. Murphy, M. Hapke, T. Ishiyama, N. Miyaura, J. F. Hartwig, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 14263-14278

<sup>128</sup> T. Ishiyama, J. Takagi, J. F. Hartwig, N. Miyaura, *Angew. Chem., Int. Ed.* **2002**, *41*, 3056-3058

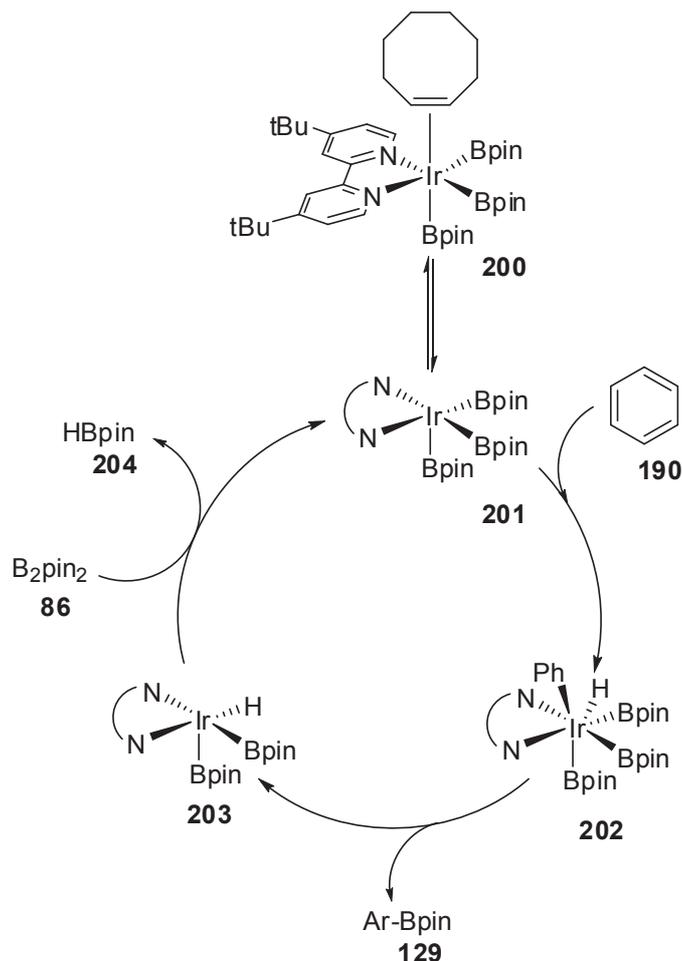


Schéma 75 : Mécanisme de borylation par activation C-H utilisant un complexe bipyridine-iridium

### 1.3. Borylation catalysée par des complexes de nickel

Dans une optique de réduction de coût, le développement de nouvelles méthodes catalytiques basées sur des métaux moins chers reste une priorité. La borylation avec des catalyseurs au nickel a donc logiquement émergé en succession au palladium et à l'iridium.

C'est en 2000 que la première borylation catalysée par le nickel fait son apparition suite aux travaux de Tour<sup>129</sup>. Le système catalytique utilise le NiCl<sub>2</sub>(dppp) comme précurseur et de la triméthylamine comme base dans le toluène au reflux. Deux exemples de bis-boronates et tris-boronates sont préparés avec des rendements de 65% et 50% respectivement (Schéma 76).

<sup>129</sup> A. B. Morgan, J. L. Jurs, J. M. Tour, *J. Appl. Polym. Sci.* **2000**, 76, 1257-1268

Partie C : Borylation catalytique d'halogénures d'aryle catalysée par des complexes du palladium

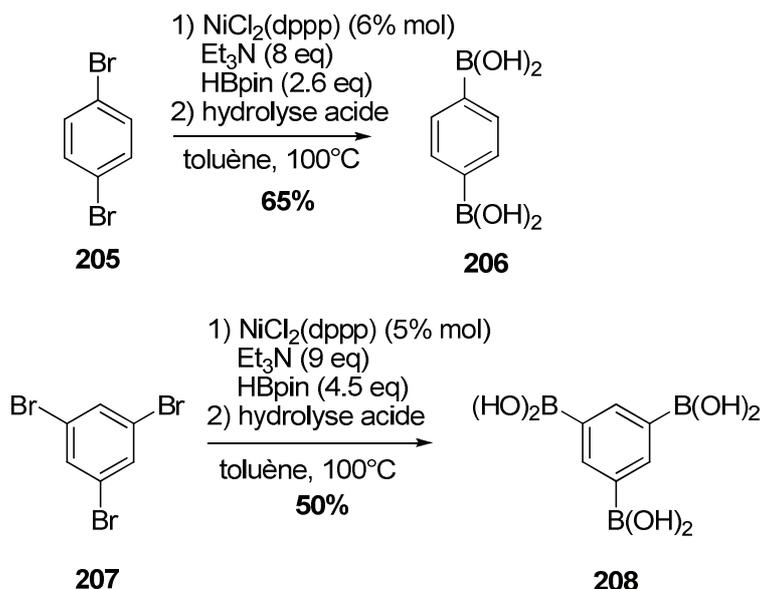


Schéma 76: Exemple de borylation utilisant les conditions de Tour

Les rendements sont modestes et le système catalytique n'est pas optimisé, nécessitant 6% de catalyseur et un très large excès de base, à haute température.

La borylation catalysée au nickel a été poursuivie avec les travaux de Mindiola<sup>130</sup> en 2007.

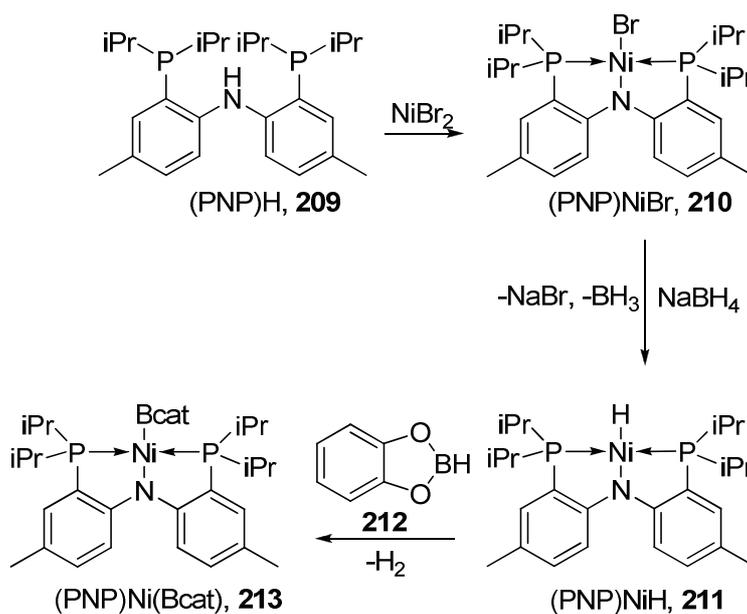


Schéma 77 : Synthèse du  $(\text{PNP})\text{Ni}[\text{catB}]$

Ce complexe est préparé à partir du ligand libre  $(\text{PNP})\text{H}$  **209** et de  $\text{NiBr}_2$  (Schéma 77). Une réduction de la liaison nickel-brome par du  $\text{NaBH}_4$  conduit au complexe **211**. Ce dernier réagit enfin avec du catécholborane **212** pour donner le complexe **213**.

Les auteurs ont réussi la borylation du bromobenzène en utilisant une quantité stœchiométrique du boryl-complexe **213**, à  $120^\circ\text{C}$  pendant 18h avec un rendement isolé de 68%. Mais seulement 10% de produit borylé sont obtenus en utilisant le chlorobenzène dans

<sup>130</sup> D. Adhikari, J. C. Huffman, D. J. Mindiola, *Chem. Commun. (Cambridge, U. K.)* **2007**, 4489-4491

Partie C : Borylation catalytique d'halogénures d'aryle catalysée par des complexes du palladium

des conditions similaires (120°C, 3 jours). Par ailleurs aucun produit n'est obtenu en utilisant le précurseur **210**, du catécholborane ainsi que du NaBH<sub>4</sub>.

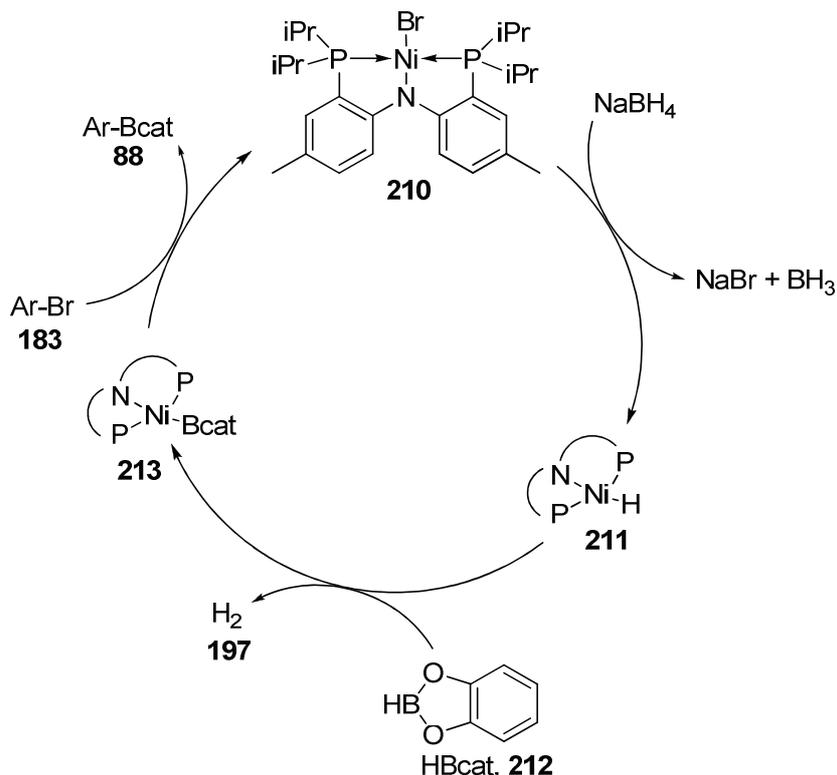


Schéma 78 : Cycle catalytique proposé pour la borylation catalysée au nickel

Le complexe **210** est réduit par le NaBH<sub>4</sub> et conduit à l'hydrido-nickel **211** (Schéma 78). Ce dernier réagit avec le HBcat **212** pour former le complexe boryl-nickel **213**. L'addition oxydante du nickel dans la liaison carbone-brome du bromure d'aryle **183** suivie d'une élimination réductrice du produit borylé **88** régénère ainsi l'espèce active **210**.

Ce système catalytique présente l'avantage d'être réutilisable. En effet, le complexe de nickel (PNP)NiBr **210** peut être récupéré et transformé en (PNP)NiH **211** en utilisant du NaBH<sub>4</sub> avec un rendement de 88%. Bien que le recyclage ne soit pas quantitatif, il permet tout de même d'enchaîner plusieurs réactions, réduisant ainsi le coût global de la méthode lié à celui du ligand (PNP)H non commercial, nécessitant sa préparation<sup>131</sup> (55% de rendement). Enfin, les auteurs n'ayant utilisé que le bromobenzène, il n'est pas possible de connaître l'efficacité de la méthode sur d'autres substrats.

Entre 2008 et 2010, le groupe de Persec a développé de nombreuses méthodes de borylation au nickel (Schéma 79).

<sup>131</sup> L.-C. Liang, P.-S. Chien, J.-M. Lin, M.-H. Huang, Y.-L. Huang, J.-H. Liao, *Organometallics* **2006**, *25*, 1399-1411

Partie C : Borylation catalytique d'halogénures d'aryle catalysée par des complexes du palladium

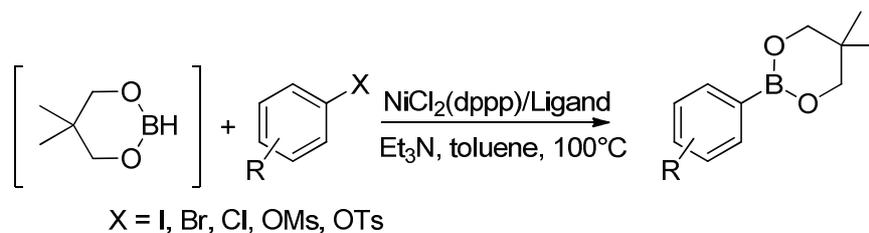


Schéma 79 : Méthodologie générale de borylation au nickel de Percec

L'agent de borylation utilisé est du néopentylglycolborane ( $B_2neop_2$ ), une alternative moins coûteuse au HBpin et au  $B_2pin_2$  bien que 2 équivalents soient nécessaires pour obtenir de bons rendements. Il peut être éventuellement généré *in situ* à partir de néopentylglycol et de  $BH_3 \cdot Me_2S$ . Dans tous les cas, l'agent de borylation n'a pas à être purifié ce qui représente un sérieux gain de temps et de praticité.

Les systèmes catalytiques utilisent du  $NiCl_2(dppp)$  comme précurseur (de 1 à 10% molaire) ainsi qu'un co-ligand, soit du dppp supplémentaire soit du dppf (2 équivalents par rapport au nickel). L'ajout de ligand supplémentaire est crucial pour le bon fonctionnement du système car il semble supprimer la protodéboronation et limite la formation de sous-produits (réduction du bromure d'aryle en aryle). Le meilleur système solvant/température/base utilise le toluène à 100°C avec de la triéthylamine. Les temps de réactions sont variables, en fonction du type d'halogénure ou de sulfonate employé ainsi que de la substitution du noyau aromatique (groupement électro-donneur ou électro-attracteur). En général, les temps de réactions sont de l'ordre de 18h avec les dérivés bromés et les dérivés iodés, de 6h à 21h pour les chlorés et de 1h à 3h pour les mésylates et tosylates. La réaction tolère de nombreux groupements tels que des cétones, esters, nitriles, succinimides, phthalimides, fluors, trifluorométhyles.

Enfin, Percec a démontré que l'ajout de 2 équivalents de métal au degré d'oxydation 0, possédant des propriétés réductrices, permet d'accélérer grandement la réaction de borylation<sup>132</sup>. Le zinc est le métal donnant les meilleurs résultats, mais d'autres métaux tels que le manganèse, le fer, l'aluminium, le magnésium ou le calcium sont capables de jouer le rôle de réducteur. Les temps de réaction deviennent ainsi beaucoup plus courts, de l'ordre de l'heure voire de la demie-heure avec le zinc et les iodures d'aryles.

On retiendra des méthodes développées par Percec la possibilité d'utiliser un borane préparé à part ou *in situ* sans aucune purification ainsi que la robustesse de ces systèmes catalytiques vis-à-vis de la substitution des substrats. La possibilité de boryler des chlorures d'aryle est intéressante car une large variété de ces substrats sont disponibles commercialement et pour un coût bien inférieur à leurs homologues bromés et iodés. Enfin, l'accès aux dérivés borylés à partir des tosylates et des mésylates augmente encore l'intérêt de la méthode. En effet, les tosylates et les mésylates sont obtenus à partir des phénols correspondants, eux aussi largement commercialement disponibles à moindre coût contrastant avec le prix élevé du chlorure de tosylo et du chlorure de mésylo. Cependant, l'utilisation de 2 équivalents de zinc peut être un inconvénient lors de la transposition à large échelle.

<sup>132</sup> P. Leowanawat, A.-M. Resmerita, C. Moldoveanu, C. Liu, N. Zhang, D. A. Wilson, L. M. Hoang, B. M. Rosen, V. Percec, *J. Org. Chem.* **2010**, 75, 7822-7828

Partie C : Borylation catalytique d'halogénures d'aryle catalysée par des complexes du palladium

En 2011, un autre système catalytique est développé par Yamakawa<sup>133</sup>. Le précurseur employé est du  $\text{NiCl}_2(\text{PMe}_3)_2$  à hauteur de 1 à 5% molaire, sans ajout de ligand supplémentaire. L'agent de borylation est le  $\text{B}_2\text{pin}_2$ , utilisé en léger excès (1.1 équivalents). Enfin, la réaction est faite dans du THF à une température de  $100^\circ\text{C}$  (sous pression) (Schéma 80).

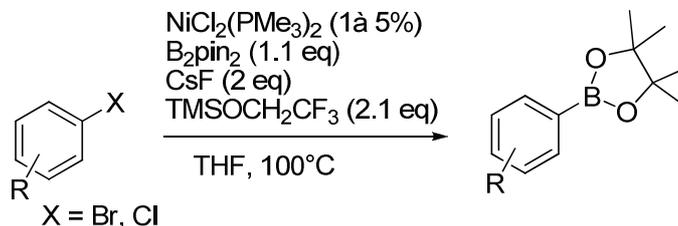


Schéma 80 : Méthodologie générale de borylation au nickel de Yamakawa

La réaction fonctionne avec les bromures et chlorures d'aryle et tolère les groupements électro-attracteurs mais aussi électro-donneurs (72 à 93% de rendement), avec des temps de réaction de l'ordre de 12h dans la majorité des cas.

Lors du screening de la base, les bases usuellement utilisées en catalyse (phosphates, carbonates, acétates, alcoolates) se sont avérées décevantes (0 à 33% de rendements CPG). De façon surprenante, un mélange de  $\text{K}_3\text{PO}_4$  et de trifluoroéthanol a permis d'obtenir un rendement de CPG de 88%. C'est finalement le  $\text{Cs}(\text{OCH}_2\text{CF}_3)$  généré *in situ* à partir de  $\text{CsF}$  et de  $\text{TMSOCH}_2\text{CF}_3$ , qui donnera le meilleur résultat avec un rendement en CPG quasi quantitatif de 99%.

Cette méthode permet de boryler efficacement des chlorures d'aryles fonctionnalisés, en n'utilisant qu'un léger excès de  $\text{B}_2\text{pin}_2$ . Cependant, l'utilisation de  $\text{CsF}$  et de trifluoroéthanol silylé augmente grandement le coût de la méthode. De plus, les conditions sont dures (THF,  $100^\circ\text{C}$  sur plusieurs heures en présence de  $\text{CsF}$ ) ce qui peut poser des problèmes de compatibilité avec certaines fonctions chimiques (aldéhydes, ...) ainsi que l'incompatibilité avec les éthers silylés.

Enfin, une méthodologie permettant de préparer des trialkoxyborates par borylation a été développée par Murata en 2012<sup>134</sup>. Cette méthode utilise du  $\text{NiCl}_2(\text{dppp})$  comme précurseur, avec un taux catalytique de 10% ainsi que 10% de  $\text{dppp}$  supplémentaire. La réaction est faite dans du toluène à  $100^\circ\text{C}$  en présence de triéthylamine. Les rendements sont bons (67% à 94%) et la réaction tolère quelques fonctions chimiques (nitrile, ester, cétone).

<sup>133</sup> T. Yamamoto, T. Morita, J. Takagi, T. Yamakawa, *Org. Lett.* **2011**, *13*, 5766-5769

<sup>134</sup> Y. Sogabe, T. Namikoshi, S. Watanabe, M. Murata, *Synthesis* **2012**, *44*, 1233-1236

## Partie C : Borylation catalytique d'halogénures d'aryle catalysée par des complexes de palladium

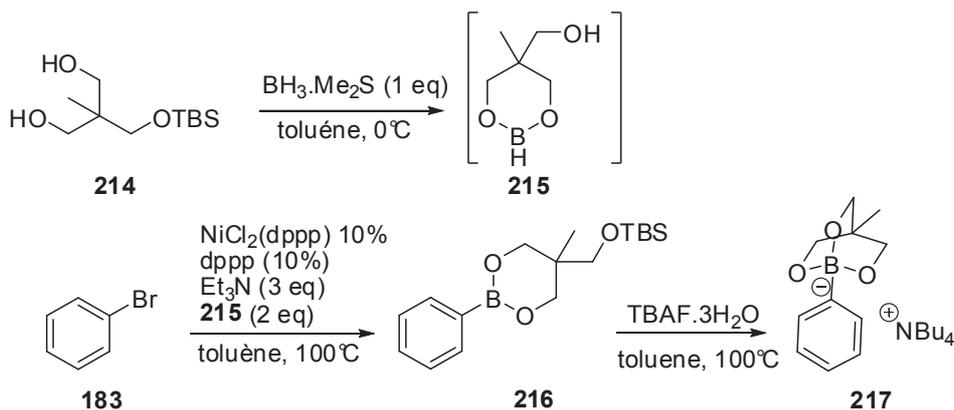


Schéma 81 : Conversion du boronate en triolborate par action du TBAF

L'originalité de cette méthode est l'utilisation d'un nouvel agent de borylation **215**, préparé *in situ* à partir d'un triol mono-silylé **214**. Bien qu'il soit nécessaire de protéger le triol avant de s'en servir, sa préparation est simple et efficace<sup>135</sup> (94% de rendement). Cet agent de borylation atypique permet, après déprotection de l'alcool silylé avec 1 équivalent de TBAF, d'obtenir des triolcoxyborates avec un rendement isolé de 99% (Schéma 81).

### 1.4. Borylation catalysée par des complexes de rhodium

Hartwig développe en 2000 un catalyseur au rhodium,  $\text{Cp}^*\text{Rh}(\eta^4\text{-C}_6\text{Me}_6)$ , capable de réaliser la borylation du benzène en présence de  $\text{B}_2\text{pin}_2$ <sup>136</sup> (Schéma 82).

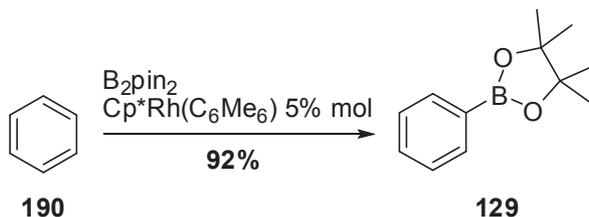


Schéma 82 : Borylation du benzène catalysée par du rhodium

Lorsque 5% de catalyseur sont utilisés dans la réaction, la borylation du benzène **190** est réalisée en 2.5h avec un rendement de 92%. Une quantité de catalyseur plus faible, 0.5%, permet d'achever cette transformation avec un rendement légèrement inférieur de 82%.

C'est également en 2000 que Smith réalise une étude complète sur la borylation d'arènes utilisant cette fois du HBpin<sup>137</sup>. Smith utilise le même catalyseur que Hartwig mais avec un taux catalytique de 2%, à 150°C en utilisant l'arène pur comme solvant. La réaction tolère aussi bien des groupes donneurs ( $\text{NMe}_2$ , Me, OMe) qu'attracteurs ( $\text{CF}_3$ , F, COOEt), avec des rendements globaux de 41 à 86%. Cependant, dès que plusieurs positions réactives sont présentes, la réaction conduit à un mélange de régioisomères (ortho, méta, para). Par exemple, la borylation du toluène conduit à un rendement global de 72% d'un mélange 1 : 2 : 0,15 d'isomères para : méta : ortho respectivement.

<sup>135</sup> P. G. McDougal, J. G. Rico, Y. I. Oh, B. D. Condon, *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 3388-3390

<sup>136</sup> H. Chen, S. Schlecht, T. C. Semple, J. F. Hartwig, *Science (Washington, D. C.)* **2000**, *287*, 1995-1997

<sup>137</sup> J.-Y. Cho, C. N. Iverson, M. R. Smith, III, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 12868-12869

Partie C : Borylation catalytique d'halogénures d'aryle catalysée par des complexes du palladium

Smith rapporte en 2001 une extension de sa méthodologie, utilisant cette fois du cyclohexane comme solvant et en modifiant le système catalytique (catalyseur, taux catalytique et agent de borylation). Les rendements isolés sont globalement bons, de 53% à 88%. Cependant, seuls les arènes 1,3-disubstitués conduisent aux produits de borylation en position 5 uniquement. La borylation du benzène reste non sélective, produisant un mélange de produits ortho, méta et para borylés avec des ratios variables en fonction des conditions et éventuellement des produits de poly borylation si le HBpin est utilisé en excès.

Ces méthodes de borylation par activation C-H sont très efficaces en termes d'économie d'atome et ne génèrent que pour seul sous-produit de l'hydrogène. Cependant, les systèmes catalytiques actuels présentent quelques limitations comme l'utilisation d'un large excès d'arène (utilisé comme solvant) ou des problèmes de régiosélectivité (arènes polysubstitués). Le coût élevé des catalyseurs et parfois, des conditions expérimentales dures (hautes températures) peuvent diminuer l'attractivité de la borylation avec des complexes de rhodium.

### 1.5. Borylation catalysée par des complexes du cuivre

C'est en 2006 que les premiers travaux de Ma sur la borylation catalysée par le cuivre ont été publiés<sup>138</sup>. Le cuivre représente une sérieuse alternative aux autres métaux de transitions tels que le palladium, l'iridium et le rhodium en termes de coût et de simplicité de manipulation.

Le système catalytique n'est composé que de 10% molaire de CuI, sans aucun ligand. L'agent de borylation utilisé est le HBpin, en léger excès (1.5 équivalents) avec du NaH comme base dans les mêmes proportions. De plus, les conditions expérimentales sont très douces, n'utilisant que du THF à température ambiante pour des temps de réactions de 6 à 12h (Schéma 83).

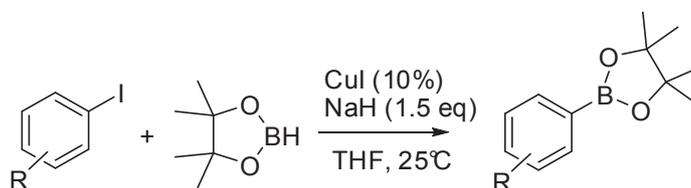


Schéma 83 : méthodologie générale de borylation au cuivre de Ma

La réaction tolère les groupements électro-attracteurs mais aussi électro-donneurs et ce avec de bon rendements (61 à 83%). Cependant, la méthodologie semble limitée aux iodures d'aryle.

D'autres efforts ont été faits dans le domaine et c'est en 2009 que Marder a publié un système catalytique étendu aux bromures d'aryle et utilisant d'autres agents de borylation ainsi qu'une étude RMN et DFT lui permettant de proposer un mécanisme<sup>139</sup>.

Le système catalytique de Marder se compose de CuI (10% molaire) ainsi que de tributylphosphine (13% molaire), de tBuOK (1.5 équivalents) et du B<sub>2</sub>pin<sub>2</sub> ou du B<sub>2</sub>neop<sub>2</sub> comme agent de borylation (1.5 équivalents) (Schéma 84).

<sup>138</sup> W. Zhu, D. Ma, *Org. Lett.* **2006**, 8, 261-263

<sup>139</sup> C. Kleeberg, L. Dang, Z. Lin, T. B. Marder, *Angew. Chem., Int. Ed.* **2009**, 48, 5350-5354

Partie C : Borylation catalytique d'halogénures d'aryle catalysée par des complexes du palladium

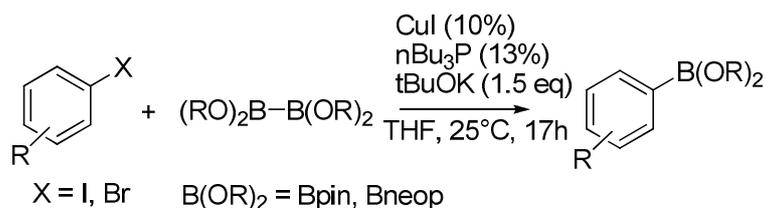


Schéma 84 : Méthodologie générale de borylation au cuivre de Marder

Les substrats électro-donneurs et électro-attracteurs donnent de bons rendements dans l'ensemble (65-92%) et ce peu importe l'agent de borylation utilisé. Le mécanisme proposé est représenté dans le Schéma 85.

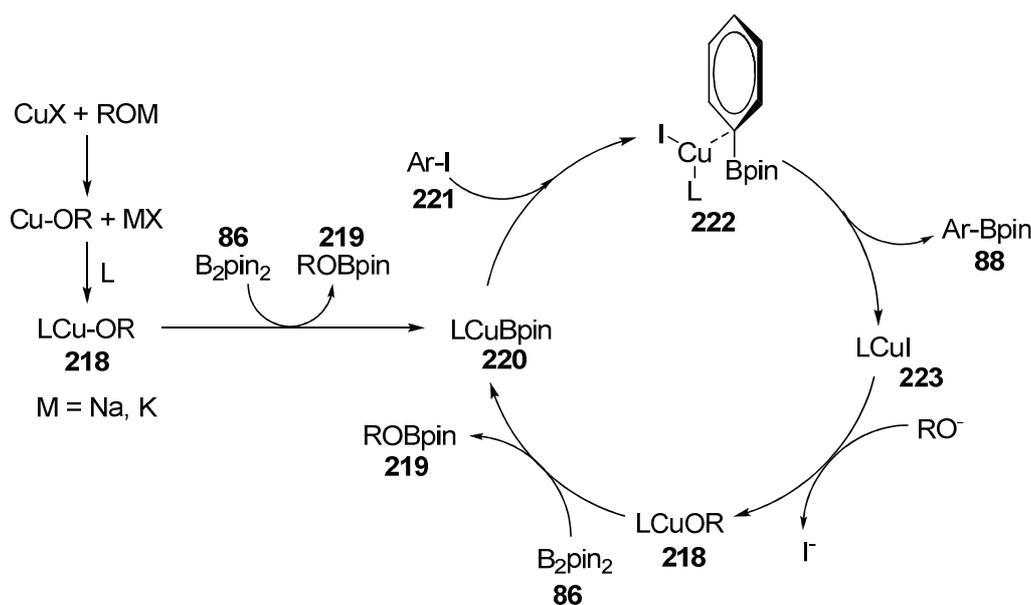


Schéma 85 : Mécanisme proposé pour la borylation catalysée par le cuivre

La réaction d'un mélange de sel de cuivre, de ligand et d'un alcoolate conduit à l'alcoolate de cuivre **218** correspondant. Ce dernier réagit avec du B<sub>2</sub>pin<sub>2</sub> **86** pour donner le complexe boryl-cuivre **220** et le borane **219**. Ce complexe de cuivre réagit à son tour avec un iodure d'aryle **221** pour donner du LCuI complexé au produit de borylation **222**. L'élimination de l'ester pinacolique **88** libère le LCuI qui réagit ensuite avec un alcoolate pour donner l'alcoolate de cuivre **218** par métathèse d'ion. Le complexe **218** transfère son groupement alcoolate sur le B<sub>2</sub>pin<sub>2</sub> **86**, produisant du borane **219** et régénérant l'espèce active du cycle catalytique.

Ce mécanisme est supporté par une étude DFT ainsi qu'une étude RMN en solution où les espèces mises en jeu ont été caractérisées.

Enfin, une autre méthode a été décrite en 2012 par Yan<sup>140</sup> sur des bromures et iodures d'aryle. Le système est très simple, n'utilisant que du CuBr (20% molaire), du tBuONa (1.5 équivalents) et du B<sub>2</sub>pin<sub>2</sub> (1.5 équivalents) dans le DMF à 80°C. Cependant, les rendements obtenus sont plus faibles (30 à 67%), les temps de réactions plus longs (12 à 36h) et les substrats se limitent aux arènes riches en électrons.

<sup>140</sup> G. Yan, M. H. Yang, J. Yu, *Lett. Org. Chem.* **2012**, *9*, 71-75

Partie C : Borylation catalytique d'halogénures d'aryle catalysée par des complexes du palladium

La borylation catalysée par le cuivre est une très bonne alternative à la catalyse utilisant des métaux précieux (iridium, palladium et rhodium) en terme de coût et de simplicité du système catalytique. Une simple combinaison de sel de cuivre<sup>1</sup> et de ligand, en présence d'une base, suffit à boryler efficacement les iodures d'aryle dans des conditions douces. Les bromures d'aryle se révèlent être plus difficiles à boryler tandis qu'aucune méthode utilisant des chlorures d'aryle n'a encore été développée.

## 2. LES AGENTS DE BORYLATION

### 2.1. Les boranes

L'essor des méthodes de borylation catalytiques ces dernières années a entraîné un développement tout aussi conséquent des agents de borylation. En effet, si le choix du métal de transition, du ligand et des autres paramètres des réactions (solvant, température, additif (s)) est importants, l'agent de borylation l'est aussi car c'est lui qui va fournir l'atome de bore à la molécule finale.

On observe ainsi 2 grandes classes d'agent de borylation : les diboranes, reconnaissables à la présence d'une liaison covalente simple bore-bore et les boranes, possédant au moins une liaison bore-hydrogène. Les groupements autour de l'atome de bore sont généralement des diols mais des amino-alcools ou des hydroxy-thiols peuvent être utilisés (Schéma 86).

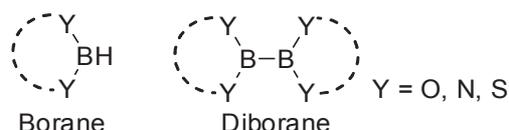


Schéma 86 : Structure générale des boranes et diboranes utilisés comme agents de borylation

La synthèse des boranes consiste à faire réagir un diol (ou équivalent), avec une source de  $BH_3$  tel que le  $BH_3.Me_2S$ ,  $BH_3.THF$ ,  $B_2H_6$  ou bien la combinaison  $NaBH_4/BF_3.OEt_2$  dans un solvant aprotique tel que le toluène, le THF, le chloroforme ou le dichlorométhane<sup>141,142,143,144,145</sup>. Les boranes sont ensuite purifiés par distillation ou sublimation. Il est ainsi possible de synthétiser plusieurs boranes différents en faisant varier le diol de départ (Schéma 19).

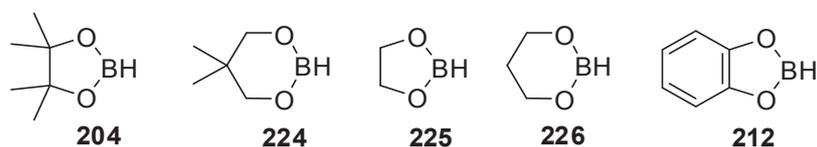


Schéma 87 : Structure des principaux boranes utilisés comme agent de borylation

<sup>141</sup> H. C. Brown, S. K. Gupta, *J. Am. Chem. Soc.* **1975**, *97*, 5249-5255

<sup>142</sup> H. C. Brown, A. K. Mandal, S. U. Kulkarni, *J. Org. Chem.* **1977**, *42*, 1392-1398

<sup>143</sup> J. V. B. Kanth, M. Periasamy, H. C. Brown, *Org. Process Res. Dev.* **2000**, *4*, 550-553

<sup>144</sup> C. E. Tucker, J. Davidson, P. Knochel, *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 3482-3485

<sup>145</sup> T. Kikuchi, Y. Nobuta, J. Umeda, Y. Yamamoto, T. Ishiyama, N. Miyaura, *Tetrahedron* **2008**, *64*, 4967-4971

Partie C : Borylation catalytique d'halogénures d'aryle catalysée par des complexes du palladium

Les boranes les plus utilisés dans la littérature sont le HBpin et le HBcat (Tableau 22). De plus, ces 2 composés sont commercialement disponibles.

Tableau 22 : Informations relatives aux boranes

Structure	CAS	Commercial <sup>146</sup>	Références*
<b>204</b>	25015-63-8	x	1218
<b>224</b>	274-07-7	x	783
<b>225</b>	6253-16-3		69
<b>226</b>	1942-28-5		60
<b>212</b>	668987-38-0	x	12

\* : nombre de références obtenues avec le borane comme réactif

## 2.2. Les diboranes

Les boranes sont très simples à préparer mais ils sont connus pour leur sensibilité à l'eau et à la chaleur et nécessitent d'être stockés sous atmosphère inerte à basse température. De ce fait, d'autres agents de borylation plus stables, comportant une liaison bore-bore, ont été développés (Schéma 88).

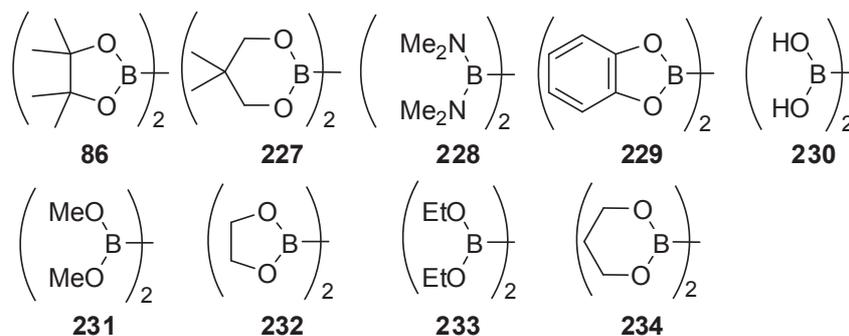


Schéma 88 : Structure des principaux diboranes utilisés comme agent de borylation

Les dialkoxydiboranes ont été très largement utilisés en tant qu'agents de borylation comme le montre le Tableau 23, récapitulant les références associées aux composés. Loin devant les autres, le B<sub>2</sub>pin<sub>2</sub> est le réactif de choix dans les réactions de borylation.

Tableau 23 : Informations relatives aux diboranes

Structure	CAS	Commercial <sup>44</sup>	Références*
<b>86</b>	73183-34-3	x	5797
<b>227</b>	201733-56-4	x	271
<b>228</b>	1630-79-1	x	129
<b>229</b>	1382-27-2		119
<b>230</b>	13675-18-8	x	69
<b>231</b>	7318-94-7		32
<b>232</b>	13826-24-9		17
<b>233</b>	1630-81-5		15
<b>234</b>	13826-25-9		10

\* : nombre de références obtenues avec le borane comme réactif

<sup>146</sup> D'après <http://www.sigmaaldrich.com/france.html>

Partie C : Borylation catalytique d'halogénures d'aryle catalysée par des complexes du palladium

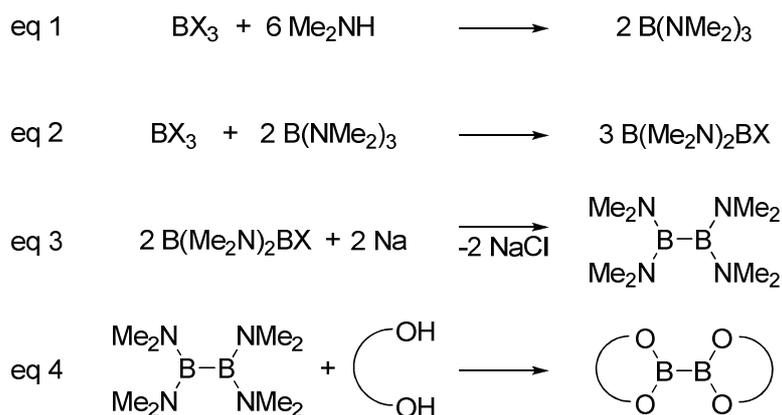


Schéma 89 : Synthèse des diboranes

La méthode générale de préparation des bis(alcoxy)diboranes consiste à synthétiser leur précurseur commun, le tétrakis(diméthylamino)diborane.

Sa synthèse débute à partir d'un trihalogénure de bore et de 6 équivalents de diméthylamine pour donner le triaminoborane correspondant (équation 1). Ensuite, une réaction de redistribution avec un trihalogénure de bore donne le chlorobis(diméthylamino)borane correspondant (équation 2). Dans une troisième étape, un couplage réducteur de type Würtz, en présence de sodium, fournit le tétrakis(diméthylamino)diborane (équation 3). Ce dernier est mis à réagir avec un diol (ou un alcool) pour conduire au tétra(alcoxy)diborane correspondant (équation 4) et permet de produire 54g de B<sub>2</sub>pin<sub>2</sub> avec un rendement global de 46% (à partir de 201g de BCl<sub>3</sub>)<sup>147</sup>.

Cette synthèse est cependant longue et utilise des produits chimiques dangereux et toxiques. Une méthode alternative, publiée par Braunschweig<sup>148</sup> en 2011, utilise un couplage réducteur de dialcoxyborane en présence d'un catalyseur au platine. Cette réaction fonctionne aussi bien en phase homogène qu'hétérogène mais le rendement isolé est très faible dans le cas du B<sub>2</sub>pin<sub>2</sub> (27%).

Parmi les alternatives existantes aux dialcoxydiboranes, Molander a développé une méthode de borylation utilisant de l'acide diboronique B<sub>2</sub>(OH)<sub>4</sub> **230** catalysée au palladium<sup>149</sup>. L'acide diboronique résulte de l'hydrolyse acide du tétrakis(diméthylamino)diborane **228** et permet de s'affranchir de l'utilisation du pinacol qui est coûteux. De plus, lorsque l'acide diboronique est mis en présence d'un alcool linéaire (méthanol, éthanol, ...), des équilibres de substitution s'établissent, générant peu à peu du bis(dialcoxy)diborane **233** (Schéma 90)

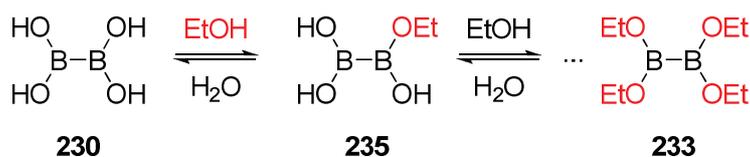


Schéma 90 : Réaction du B<sub>2</sub>(OH)<sub>4</sub> avec de l'éthanol

<sup>147</sup> T. Ishiyama, M. Murata, T.-a. Ahiko, N. Miyaura, *Org. Synth.* **2000**, 77, 176

<sup>148</sup> H. Braunschweig, F. Guethlein, *Angew. Chem., Int. Ed.* **2011**, 50, 12613-12616

<sup>149</sup> G. A. Molander, S. L. J. Trice, S. D. Dreher, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, 132, 17701-17703

Partie C : Borylation catalytique d'halogénures d'aryle catalysée par des complexes du palladium

Le tétrakis(dialkoxy)diborane ainsi formé a une réactivité similaire à celle du B<sub>2</sub>pin<sub>2</sub>. Le précurseur de palladium utilisé est le XPHOS-Pd-G1 de Buchwald (Schéma 91).

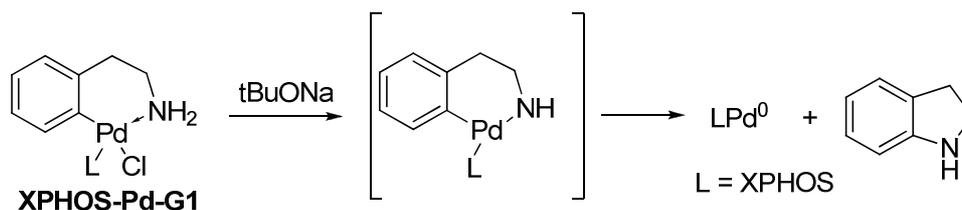


Schéma 91 : Génération de XPHOS-Pd<sup>0</sup> *in situ* à partir du XPHOS-Pd-G1

Le palladacycle XPHOS-Pd-G1 est déprotoné par une base forte telle que du tBuONa pour générer l'intermédiaire amido-palladacycle correspondant. Ce dernier, après élimination réductrice, fournit le catalyseur de la réaction, le XPHOS-Pd(0) et libère de l'indoline. Cette méthode permet de générer du XPHOS-palladium(0) *in situ* en s'affranchissant de sa préparation ou bien de l'utilisation du Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>. La méthodologie de Molander permet de boryler des chlorures d'aryles puis, en fin de réaction, de transformer le dérivé aryle boronique en plusieurs composés (Schéma 92).

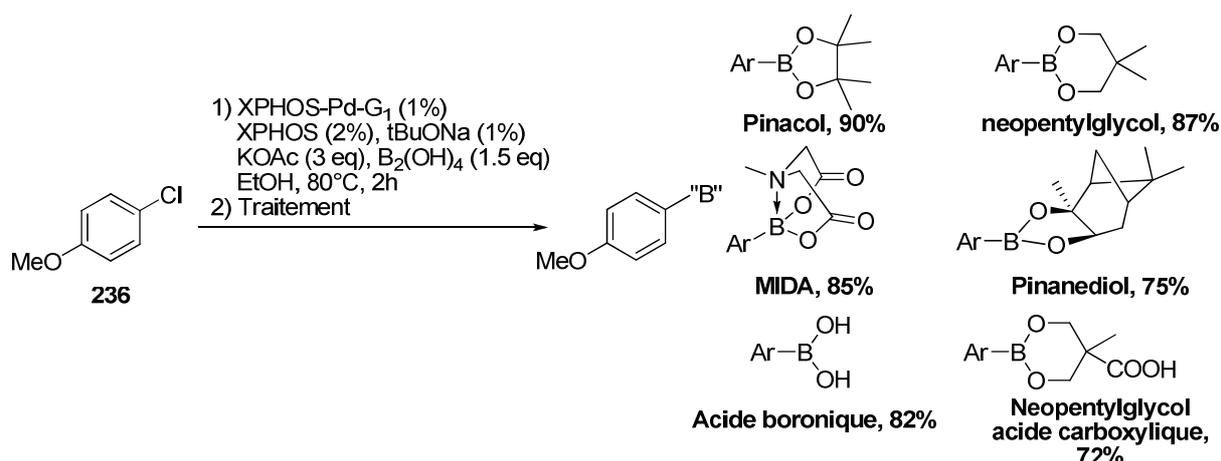


Schéma 92 : Borylation de chlorure d'aryle et transformation en dérivés du bore

Il est ainsi possible d'isoler des dérivés d'acide boroniques variés simplement en modifiant le traitement en fin de réaction et ce avec de bons rendements.

La méthodologie est extensible à d'autres chlorures d'aryle substitués par des groupements électroattracteurs (CF<sub>3</sub>, COOMe, CN, NO<sub>2</sub>, F, PhCO, CHO) conduisant aux aryles trifluoroborates de potassium avec des rendements bons dans l'ensemble (24% à 90%). Les groupements électrodonneurs (OMe, di-OMe, Me, pyrrole) fonctionnent tout aussi bien (50% à 92% de rendement).

Partie C : Borylation catalytique d'halogénures d'aryle catalysée par des complexes du palladium

Dans une deuxième partie, Molander réalise un couplage croisé de Suzuki-Miyaura directement après la réaction de borylation (Schéma 93).

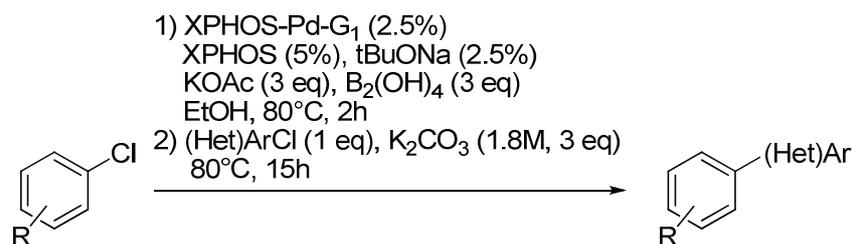


Schéma 93 : Réaction tandem de borylation/couplage de Suzuki-Miyaura

Les conditions sont très similaires à celles décrites précédemment, seule la charge de catalyseur et de ligand est plus grande. Le partenaire lors du couplage de Suzuki-Miyaura est un second chlorure d'aryle ou bien un chlorure d'hétéroaryle (pyridine, thiophène, quinoléine). Les rendements globaux sont bons (55% à 90%).

En 2012, Molander étend grandement cette méthodologie<sup>150</sup> en utilisant le précurseur de deuxième génération de Buchwald (XPHOS-Pd-G2, Schéma 94).

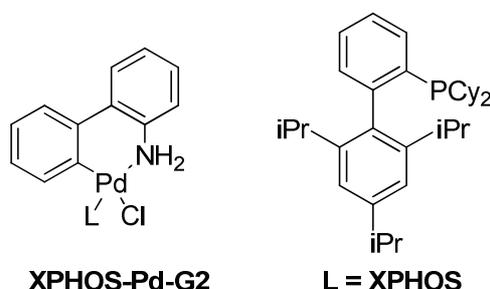


Schéma 94 : Structure du XPHOS-Pd-G2 et du XPHOS utilisés par Molander

Avec cette nouvelle génération de précurseur, il n'est plus nécessaire d'utiliser une base forte comme le tBuONa pour déprotoner le palladacycle. Une base faible comme le KOAc suffit ce qui simplifie le système catalytique en supprimant un additif. De plus, la génération du LPd<sup>0</sup> est désormais possible à température ambiante<sup>151</sup>.

Avec un système catalytique efficacement optimisé (0.5% de XPHOS-Pd-G2 et 1% de XPHOS), plus d'une vingtaine de chlorures d'aryle sont converti avec succès en aryltrifluoroborate de potassium avec de bons rendements (15% à 99%) tandis que près d'une vingtaine de bromures d'aryle sont eux aussi convertis en aryltrifluoroborates de potassium avec de bons rendements (34% à 99%). Il est également possible de boryler les iodures d'aryle (73% de rendement sur le 4-iodoanisole) et les triflates d'aryle (99% de rendement sur le 4-méthoxytriflate d'aryle). Enfin, les chlorures et les bromures d'hétéroaryle (indole, oxazole, quinoléine, pyridine) fonctionnent, conduisant aux organotrifluoroborates de potassium avec de bons rendements dans l'ensemble (47% à 93%).

On retiendra de ces méthodes une bonne efficacité dans l'ensemble avec une nette amélioration lorsque le XPHOS-Pd-G2 est utilisé, ce qui permet d'élargir le panel de substrats

<sup>150</sup> G. A. Molander, S. L. J. Trice, S. M. Kennedy, S. D. Dreher, M. T. Tudge, *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 11667-11673

<sup>151</sup> T. Kinzel, Y. Zhang, S. L. Buchwald, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 14073-14075

Partie C : Borylation catalytique d'halogénures d'aryle catalysée par des complexes du palladium

(aryles, hétéroaryles, substrats riches et pauvres en électrons). Cependant, il est nécessaire d'utiliser une grande quantité d'acide diboronique (3 équivalents soit 6 équivalents d'atome bore) ce qui reste une sévère limitation.

Par la suite, la réaction en tandem de borylation/couplage de Suzuki-Miyaura a été plus approfondie<sup>152</sup>, en utilisant de nouveaux substrats (chlorures et bromures d'aryles) ainsi que des hétéroaromatiques (chloré et bromé). Cependant, bien que cette méthode présente une bonne tolérance aux fonctions chimiques (ester, nitrile, Boc, cétone, phénol) et permette d'accéder à des biaryles comportant un hétérocycle (indole, quinoléine, thiophène, oxazole, pyrimidine), il est nécessaire d'utiliser 1% de précurseur (XPHOS-Pd-G2) ainsi que 2% de ligand (XPHOS). Enfin, 3 équivalents d'acide diboronique sont nécessaires ce qui est encore une fois, peu économique.

Plus récemment, Molander a amélioré son système catalytique, lui permettant de boryler des chlorures et des bromures d'aryle et d'hétéroaryles plus efficacement<sup>153</sup> (Schéma 95).

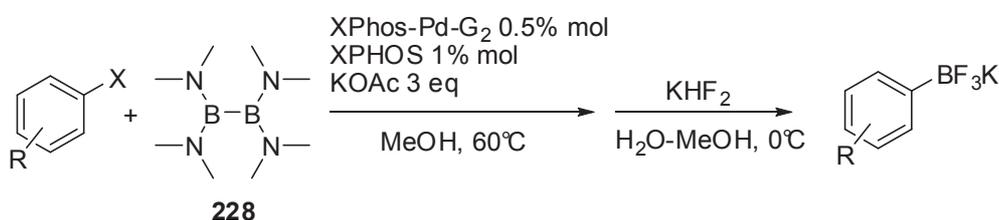


Schéma 95 : Utilisation directe du tétrakis(diméthylamino)diborane

Le taux catalytique a été diminué à 0.5% en précurseur (XPHOS-Pd-G2) pour 1% de ligand (XPHOS). Le système solvant/température initial (éthanol, 80°C) a été remplacé par du méthanol à 60°C. enfin, l'agent de borylation a été changé par le tétrakis(diméthylamino)diborane à hauteur de 3 équivalents. Les produits de borylation sont isolés sous forme d'organotrifluoroborates de potassium avec de bons rendements dans l'ensemble (39% à 98%) pour les substrats classiques (OMe, NH<sub>2</sub>, CF<sub>3</sub>, NO<sub>2</sub>, PhCO, F, NMe<sub>2</sub>, ...). Cependant, lorsque la demande stérique de l'halogénure d'aryle est trop importante (2,6-bis-alkyle), le rendement chute à 22%.

### 2.3. Les aminoboranes

Il a été démontré au laboratoire<sup>154,155</sup> que les aminoboranes peuvent servir d'alternative aux agents de borylation classiques. En effet, les aminoboranes, utilisés en catalyse au palladium, permettent de boryler les halogénures (bromures et iodures) mais aussi les triflates aromatiques.

De plus, une étude sur la nature de l'aminoborane (substitution de l'atome d'azote, présence de 1 ou 2 atomes d'hydrogènes sur l'atome bore) a révélé que le meilleur agent de borylation est le diisopropylaminoborane.

Enfin, l'état d'agrégation de l'aminoborane est un facteur crucial dans les réactions de borylation. Il a été également démontré que les aminoboranes présents sous forme dimérique

<sup>152</sup> G. A. Molander, S. L. J. Trice, S. M. Kennedy, *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 8678-8688

<sup>153</sup> G. A. Molander, S. L. J. Trice, S. M. Kennedy, *Org. Lett.* **2012**, *14*, 4814-4817

<sup>154</sup> Brielle C. Thèse de doctorat de l'université de Rennes 1, 2005

<sup>155</sup> L. Euzenat, D. Horhant, C. Brielles, G. Alcaraz, M. Vaultier, *J. Organomet. Chem.* **2005**, *690*, 2721-2724

Partie C : Borylation catalytique d'halogénures d'aryle catalysée par des complexes du palladium

ou trimérique sont de très mauvais agents de borylation, conduisant à de faibles rendements voire aucune réaction.

### 3. APPLICATION: BORYLATION DE BROMURE D'ARYLE

Il a été envisagé 2 approches différentes concernant la borylation des bromures d'aryle. La première utilise des nano-cristaux de palladium fonctionnalisés (Pd@L où L est un ligand organique) comme catalyseur semi-hétérogène. Ces nano-cristaux ont été synthétisés en collaboration avec le Dr Cyril Aymonier à l'ICMCB.

La deuxième approche est une réaction en tandem de déshydrogénation du complexe diisopropylamine-borane en diisopropylaminoborane suivie du couplage avec un bromure d'aryle. Ces 2 réactions sont catalysées par un catalyseur homogène au palladium.

#### 3.1. Utilisation des Nano-cristaux de palladium Pd@L

##### 3.1.1. Introduction : synthèse et caractérisation des nano-cristaux

Les nano-cristaux de palladium Pd@L sont des structures semi-hétérogènes composées d'un cristal de palladium entouré de ligands organiques (Schéma 96). Les ligands PCy<sub>3</sub> et dppf ont été choisis suite à un résultat préliminaire au sein du laboratoire<sup>156</sup>. En effet, ces 2 nano-cristaux se sont révélés être les meilleurs catalyseurs dans la réaction de borylation avec le diisopropylaminoborane.

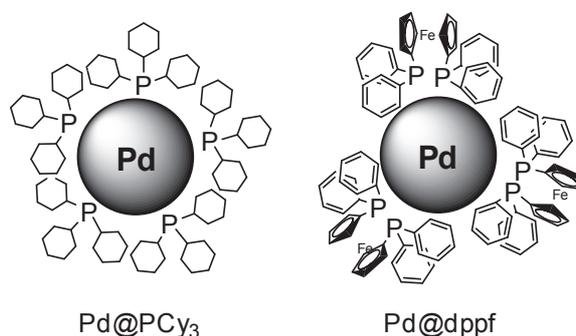


Schéma 96 : Représentation schématique des nano-cristaux de palladium fonctionnalisés

Ces nano-cristaux sont préparés en flux continu, en utilisant un mélange toluène-CO<sub>2</sub>(SC)/H<sub>2</sub> comme phase mobile (Schéma 97).

<sup>156</sup> T. Gendrineau, S. Marre, M. Vaultier, M. Pucheault, C. Aymonier, *Angew. Chem., Int. Ed.* **2012**, *51*, 8525-8528

Partie C : Borylation catalytique d'halogénures d'aryle catalysée par des complexes du palladium

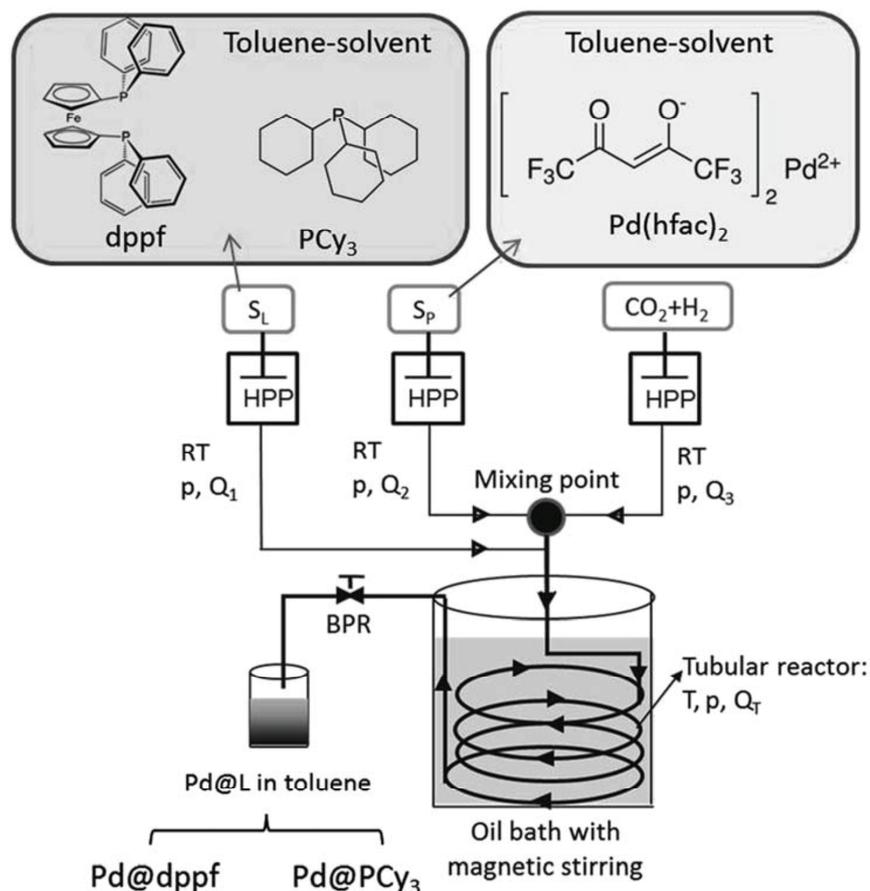


Schéma 97 : synthèse en flux continu des nano-cristaux de palladium Pd@L

Le toluène a été choisi car il est le solvant de la réaction de borylation tandis que le  $\text{CO}_2(\text{SC})$  permet d'augmenter la solubilité de l'hydrogène dans le toluène et permet de limiter le transfert de masse du palladium. De plus, le flux continu permet un meilleur transfert de chaleur et de masse. Enfin, ce système permet de synthétiser près de 200 mL de solution de Pd@L en une demi-journée ce qui permet par la suite de réaliser un grand nombre de réactions. La solution de Pd@L est utilisable après simple centrifugation de la solution et collecte du surnageant. Le précurseur de palladium, le  $\text{Pd}(\text{hfa})_2$ , a été choisi car il est plus facilement réductible par l'hydrogène et sa solubilité est bien plus grande dans le toluène comparé au  $\text{PdCl}_2$ .

Le point clé de ce système réside dans la partie « mélangeur » où le palladium et le ligand se rencontrent (Schéma 98).

Partie C : Borylation catalytique d'halogénures d'aryle catalysée par des complexes du palladium

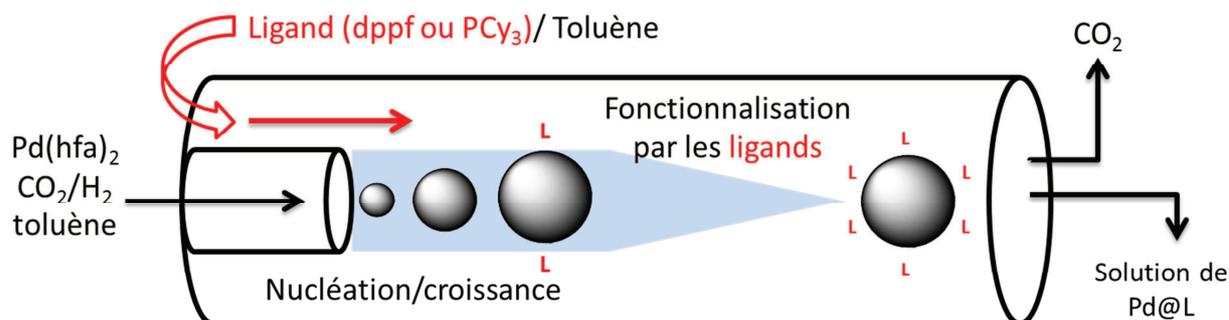


Schéma 98 : système de co-flow pour la synthèse de Pd@L

La partie où se rencontre le palladium et le ligand est un système de « tube-in-tube » dans lequel un flux de solution de palladium est injecté au centre tandis qu'un autre flux de solution de ligand est injecté sur la périphérie. De ce fait, en jouant sur les débits, la nature du ligand et le ratio ligand/palladium, il est possible de contrôler la croissance des nano-cristaux et donc la taille de ces derniers. La vitesse moyenne entre le flux externe et le flux interne ( $R_H$ ) permet d'établir 2 régimes différents ; lorsque  $R_H$  est plus grand que 1, le flux est en régime focalisé tandis que quand  $R_H$  est plus petit que 1, le flux est en régime diffus<sup>157,158</sup>. Le  $R_H$  influence les interactions entre le processus de nucléation/croissance et la fonctionnalisation des nano-cristaux. Dans notre cas, le  $R_H$  étant égal à 1.66, le régime est en flux focalisé.

Les nano-cristaux ont été caractérisés après isolation par évaporation du toluène, lavage (afin d'éliminer le ligand et le précurseur de palladium n'ayant pas réagi) puis évaporation. De ce fait, il est possible d'obtenir une poudre caractérisable par rayon-X (Schéma 99). Cette même poudre pouvant être re-dispersée dans du toluène et analysée par MET (Schéma 100). De plus, il est possible de savoir s'il reste du ligand dans la solution de Pd@L par RMN du phosphore et de contrôler que le dppf est bien lié au palladium (Schéma 101). Enfin, un contrôle sur le vieillissement des solutions de Pd@L par MET a été réalisé afin de connaître l'évolution des nano-cristaux dans le temps (Schéma 102).

<sup>157</sup> S. Marre, Y. Roig, C. Aymonier, *J. Supercrit. Fluids* **2012**, 66, 251-264

<sup>158</sup> E. S. Ilin, S. Marre, V. Jubera, C. Aymonier, *J. Mater. Chem. C* **2013**, 1, 5058-5063

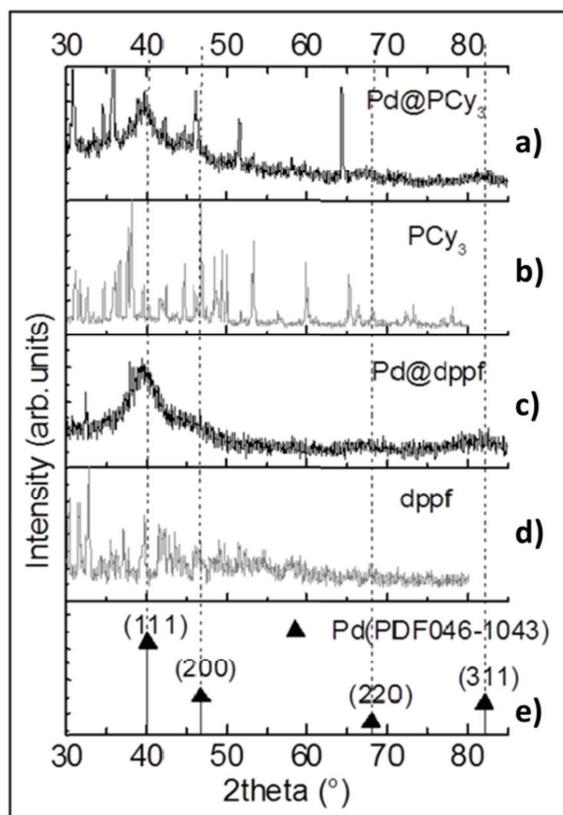


Schéma 99 : Spectre XRD de a) Pd@PCy<sub>3</sub>, b) PCy<sub>3</sub>, c) Pd@dppf, d) dppf, e) Pd bulk

Les nano-cristaux isolés sous forme de poudre ont été caractérisés par rayons X et comparés avec les ligands libres ainsi que du palladium en poudre.

En comparant les spectres des ligands libres PCy<sub>3</sub> et dppf (Schéma 99, b) et d)) aux spectres des nano-cristaux correspondants (Schéma 99, a) et c)), on constate qu'il reste du ligand libre.

On constate également un léger déplacement des motifs de diffraction en comparant les spectres des nano-cristaux (Schéma 99, a) et c)) et le spectre du palladium bulk (Schéma 99, e)). Le paramètre de maille pour la face (111) du Pd@dppf et du Pd@PCy<sub>3</sub> sont de 3.94Å et de 3.91 Å respectivement tandis que le paramètre de maille du palladium bulk est de 3.89Å. Cet écart s'explique par l'insertion dans la maille cristalline de carbone<sup>159</sup> et/ou d'hydrogène<sup>160</sup> dans le site octaédrique du site cubique face centrée du palladium.

<sup>159</sup> S. B. Ziemecki, G. A. Jones, D. G. Swartzfager, R. L. Harlow, J. Faber, Jr., *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 4547-4548

<sup>160</sup> T. Kuji, Y. Matsumura, H. Uchida, T. Aizawa, *J. Alloys Compd.* **2002**, *330-332*, 718-722

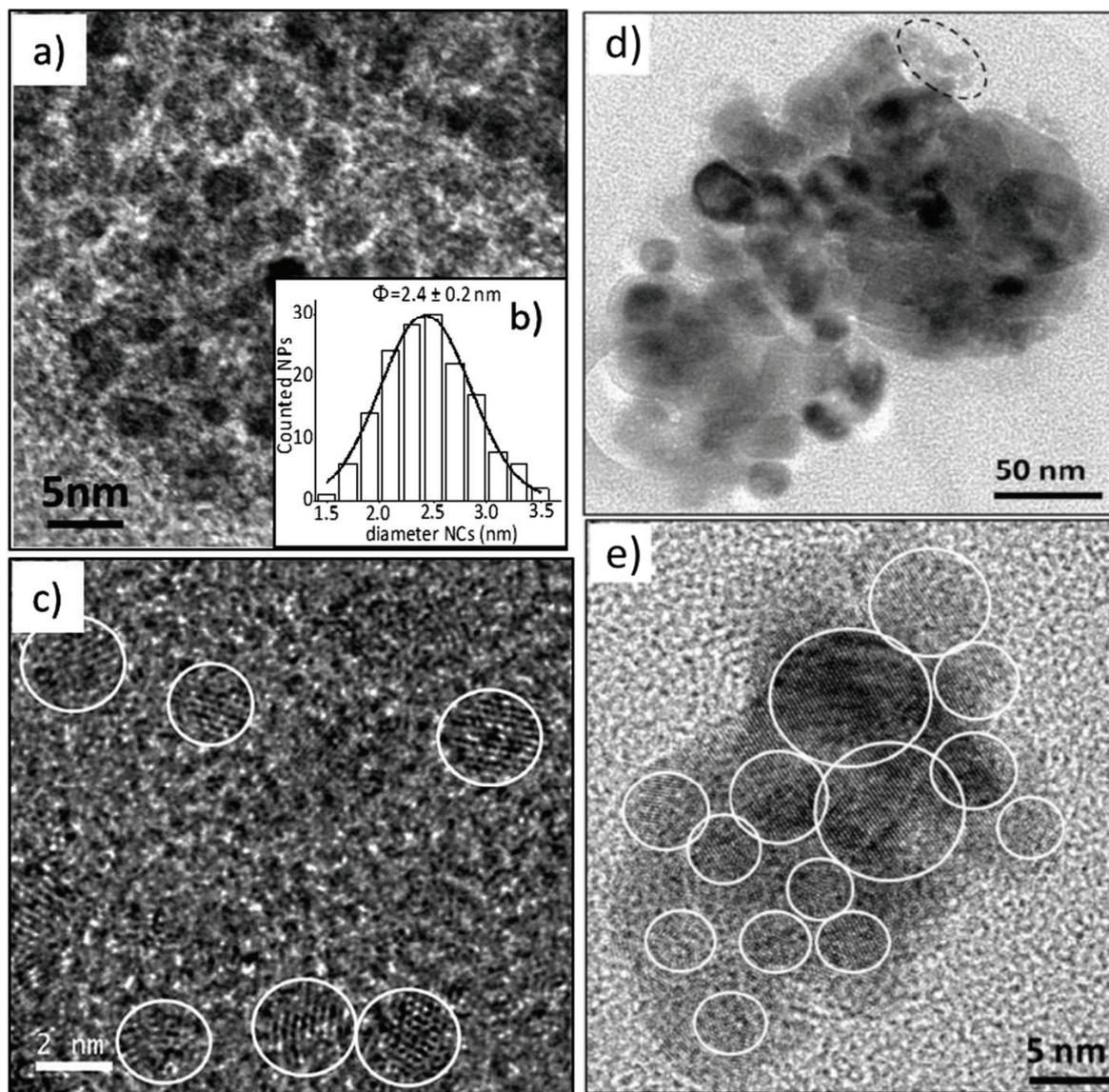


Schéma 100 : a) Cliché MET de Pd@dppf, b) distribution Gaussienne de la taille des nano-cristaux de Pd@dppf, c) HR-MET de Pd@dppf, d) cliché MET de Pd@PCy<sub>3</sub>, e) zoom du cliché d)

Les nano-cristaux présentent une structure différente comme on peut voir sur le Schéma 100. Le Pd@dppf est cristallin et forme une population centrée sur 2.4 nm (Schéma 100, b)). Le Pd@PCy<sub>3</sub> est beaucoup plus diffus et se présente sous la forme de nuage de nanoparticules. De ce fait, il n'a pas été possible de réaliser une distribution Gaussienne et de calculer une taille moyenne.

Cette différence de morphologie est attribuable à la nature des ligands ; le dppf est une di-phosphine plutôt rigide tandis que le PCy<sub>3</sub> est une mono-phosphine plutôt souple (les cyclohexyles ont un degré de liberté plus élevé que les phényles du dppf). De ce fait, la couche de ligand dans le cas de Pd@PCy<sub>3</sub> est plus diffuse et entraîne une croissance moins contrôlée lors de leur synthèse : les nano-cristaux sont plus agglomérés et entourés de nuages de ligands.

Afin de savoir si les ligands sont bien autour du cœur métallique, une RMN du phosphore des nano-cristaux a été réalisée et comparée avec la RMN du ligand libre (Schéma 101).

Partie C : Borylation catalytique d'halogénures d'aryle catalysée par des complexes du palladium

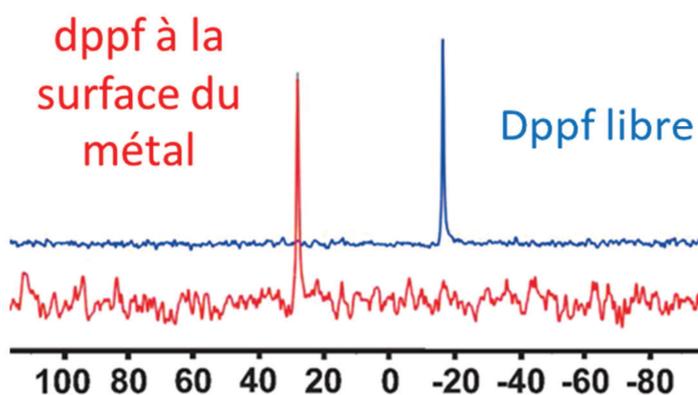


Schéma 101 : Spectre  $^{31}\text{P}$  du dppf libre (bleu) et du dppf à la surface du palladium (rouge)

On constate un déplacement du signal du ligand dans le Pd@dppf vers une zone moins blindée (Schéma 101, spectre rouge) par rapport au dppf libre (Schéma 101, spectre bleu). Ceci est la preuve que, d'une part, il n'y a plus de ligand libre et, d'autre part, que le dppf est bien lié au centre métallique.

Enfin, une étude sur le vieillissement des solutions de nano-cristaux a été réalisée afin de connaître l'évolution de leur taille dans le temps (Schéma 102).

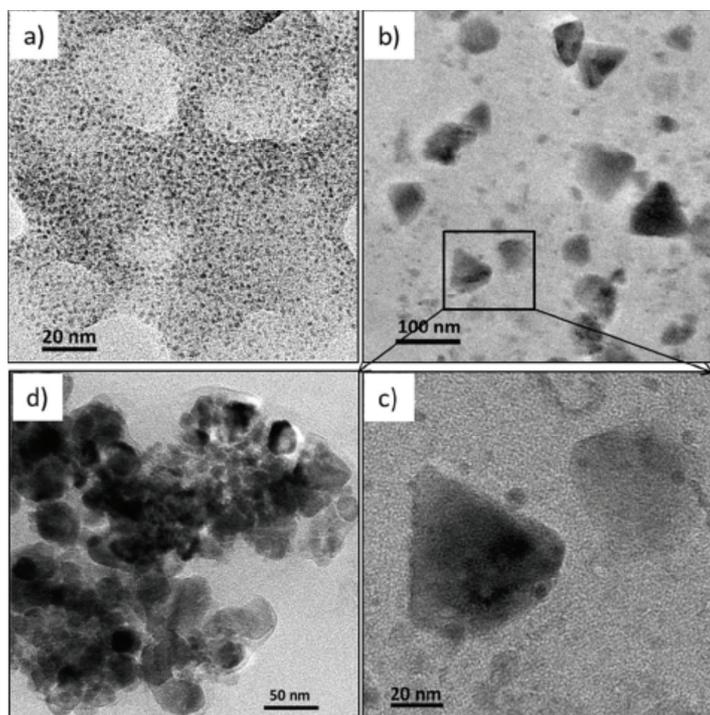


Schéma 102 : clichés TEM de a) Pd@dppf fraîchement préparé, b) Pd@dppf après 2 mois de stockage, c) zoom du cliché b), d) Pd@PCy<sub>3</sub> après 2 mois de stockage

Au cours du temps, un phénomène de désorption/sorption peut se produire et à cause de la grande réactivité des nano-particules, ces dernières peuvent s'agglomérer et grossir (mécanisme d'Ostwald). Les solutions de Pd@dppf, stockées pendant 2 mois subissent ce phénomène et, comme on peut le constater par MET (Schéma 102, b) et c)), des agrégats de

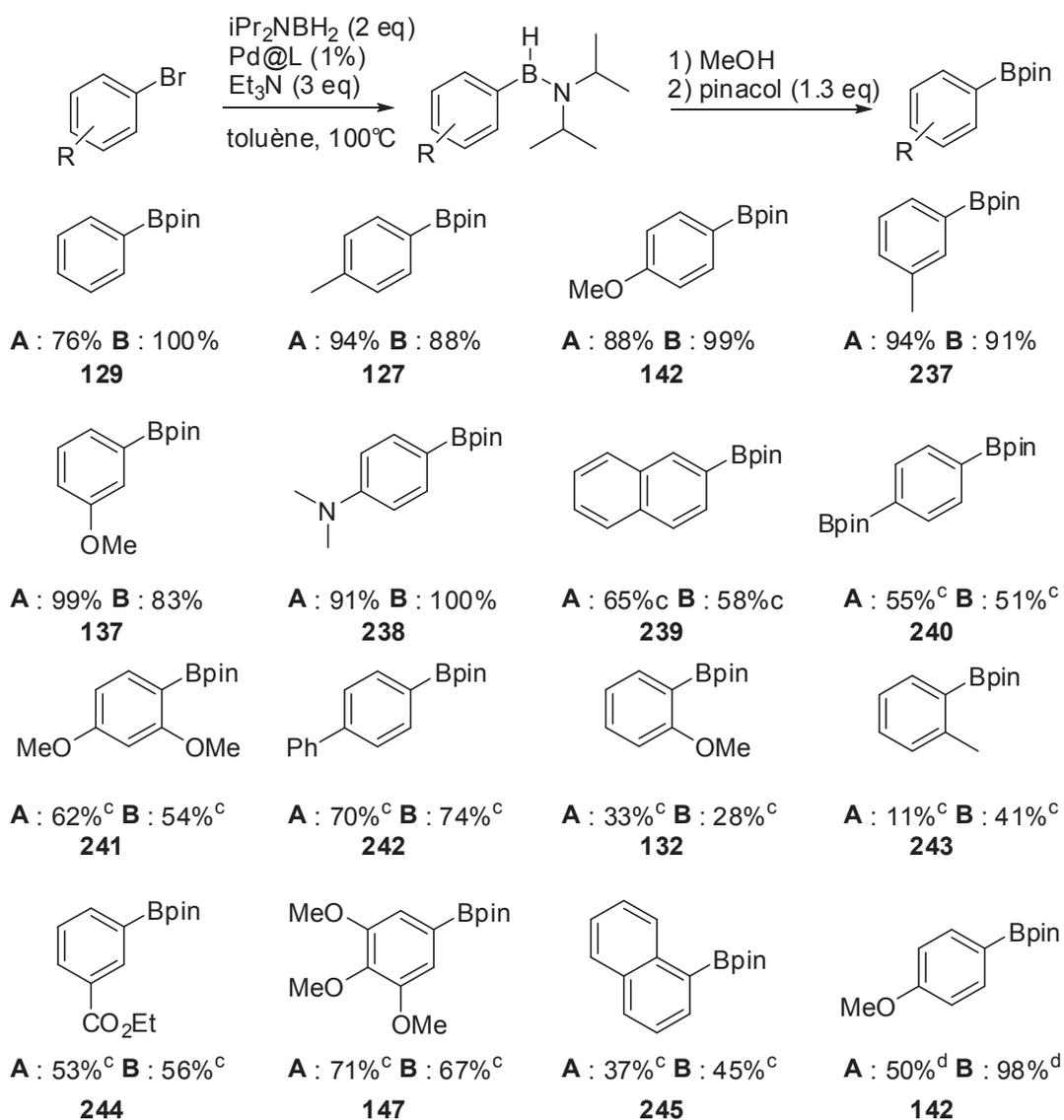
Partie C : Borylation catalytique d'halogénures d'aryle catalysée par des complexes du palladium

20-25 nm sont présents. Dans le cas de Pd@PCy<sub>3</sub>, les nano-cristaux de départ sont plus gros mais beaucoup plus stables dans le temps puisque sur une même période de temps, très peu de différence est observée (Schéma 102, d)). Ces nano-cristaux ont donc probablement atteint leur stabilité thermodynamique.

L'activité catalytique de ces solutions de nanocristaux fraîchement préparées et après vieillissement sera étudié dans la partie suivante.

### 3.1.2. Résultats

Suite aux résultats de Thomas Gendrineaux en borylation, nous avons étendu la réaction à d'autres substrats tout en utilisant les 2 meilleurs catalyseurs : le Pd@dppf et le Pd@PCy<sub>3</sub>.



A : Pd@dppf, B : Pd@PCy<sub>3</sub>, c : après colonne sur gel de silice, d : avec une solution de Pd@L de 2 mois

Schéma 103 : Synthèse de boronates catalysée par les Pd@L

Lorsque les substrats ne sont pas substitués ou portent un groupement électro-donneur (H, Me, OMe, NMe<sub>2</sub>), les rendements sont bons et une simple filtration sur silice permet de purifier le brut réactionnel.

Partie C : Borylation catalytique d'halogénures d'aryle catalysée par des complexes du palladium

Dans les autres cas, les rendements sont moins bons et une colonne sur gel de silice a dû être réalisée. Le sous-produit majeur de cette réaction est la réduction du bromure d'aryle de départ (réduction de la liaison carbone-brome en liaison carbone-hydrogène). De ce fait, lorsque le produit de réduction est léger, il est possible de le retirer sous vide. Ce n'est plus le cas avec des produits de réduction plus lourds (naphtyl, tri-OMe, ...).

Dans le cas de substrats substitués en position 2, l'encombrement stérique empêche la réaction d'atteindre une conversion complète et de ce fait, les rendements sont bien moins bons.

Avec une solution de nano-cristaux âgée de 2 mois, le rendement chute à 50% avec le Pd@dppf tandis qu'il reste constant avec le Pd@PCy<sub>3</sub>. Ce résultat est en accord avec la croissance des nanoparticules au cours du temps ; le Pd@dppf n'ayant pas atteint la stabilité thermodynamique continue de grossir et donc n'est plus aussi efficace en catalyse. Le Pd@PCy<sub>3</sub> a atteint dès le début sa stabilité thermodynamique et reste donc très actif en catalyse.

### 3.1.3. Conclusion

Un nouveau système catalytique a été développé et permet de préparer des boronates avec de bons rendements dans l'ensemble malgré la nécessité de purifier certains produits sur colonne de silice.

Ces catalyseurs offrent l'avantage de la catalyse homogène en terme d'efficacité mais aussi de l'hétérogène car ils pourraient être récupérés et réutilisés.

La synthèse de ces nano-cristaux peut paraître complexe et coûteuse mais elle permet un excellent contrôle de la morphologie et une bibliothèque de catalyseurs peut être préparée en grande quantité et rapidement.

## 3.2. Application: Deshydrogenation/couplage

### 3.2.1. Introduction

La borylation des iodures et des bromures d'aryle étant désormais possible avec le diisopropylaminoborane, il nous a paru intéressant d'utiliser directement le complexe diisopropylamine-borane comme agent de borylation. En effet, même si sa synthèse est simple et réalisable en grande quantité au laboratoire, le diisopropylaminoborane est sensible à l'air et l'humidité contrairement à son précurseur.

L'idée est de réaliser la deshydrogénation du complexe au moyen d'un catalyseur au palladium et ensuite, de boryler un bromure d'aryle avec le diisopropylaminoborane généré *in situ*.

### 3.2.2. Optimisation du système

Nous avons commencé notre étude en utilisant 2 précurseurs de palladium, une série de ligands couramment utilisés en catalyse et des conditions opératoires précédentes (toluène et Et<sub>3</sub>N). Les résultats sont regroupés dans le Tableau 24.

Partie C : Borylation catalytique d'halogénures d'aryle catalysée par des complexes du palladium

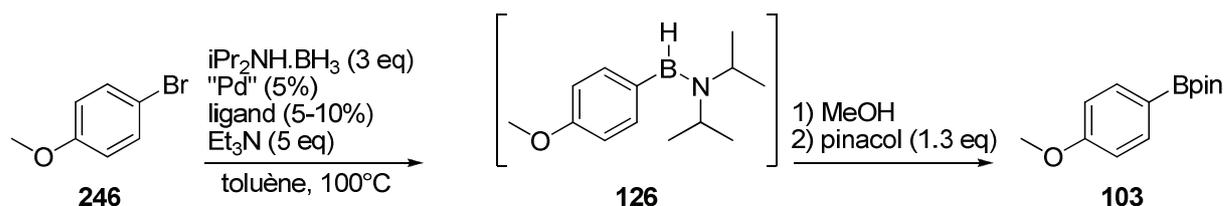


Tableau 24 : Optimisation de la réaction tandem

Entrée	Précat.	Ligand	%	Ratio RMN <sup>11</sup> B		Masse de ArBpin (mg)	R (%)
				ArBpin	Et <sub>3</sub> N.BH <sub>3</sub>		
1		dppf	5	43	57	31	21
2		dppp	5	85	15	31	20
3	PdCl <sub>2</sub>	PPh <sub>3</sub>	10	43	57	29	19
4		SPHOS	10	34	66	16	10
5		PCy <sub>3</sub>	10	44	56	65	43
6		-	-	56	44	47	31
7		dppf	5	48	52	15	10
8		dppp	5	0	0	0	0
9	Pd(OAc) <sub>2</sub>	PPh <sub>3</sub>	10	0	100	0	0
10		SPHOS	10	0	0	0	0
11		PCy <sub>3</sub>	10	29	71	34	23
12		-	-	40	60	25	16

Les premiers essais ont révélé un problème majeur : la formation du complexe triéthylamine-borane. Ce complexe résulte de l'échange d'amine entre la diisopropylamine et la triéthylamine. Cet échange sera d'autant plus favorable que l'amine de substitution sera riche en électrons et peu encombrée stériquement.

Les résultats décevants en catalyse homogène nous ont orientés vers la catalyse hétérogène. Au sein du laboratoire<sup>161</sup>, il avait été montré que des nanoparticules de palladium peuvent être préparées simplement en mélangeant un précurseur (du Pd(OAc)<sub>2</sub> par exemple) avec un liquide ionique solide à température ambiante et présentant un point de fusion inférieur à 100°C (par soucis pratique, à température ambiante, on manipule de ce fait une poudre contenant les nanoparticules de palladium).

Le liquide ionique [nC<sub>16</sub>H<sub>33</sub>NMe<sub>3</sub>][NTf<sub>2</sub>] (**248**, CTA-NTf<sub>2</sub>) a été retenu de par ses propriétés physicochimiques (T<sub>f</sub> = 62°C) et sa synthèse aisée à grande échelle à partir du bromure d'ammonium correspondant commercialement disponible (Schéma 104).

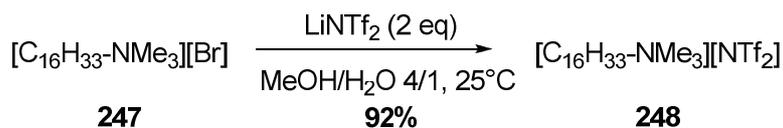


Schéma 104 : Synthèse du CTA-NTf<sub>2</sub>

<sup>161</sup> Résultat non publié

Partie C : Borylation catalytique d'halogénures d'aryle catalysée par des complexes du palladium

La préparation des nanoparticules de palladium dans le CTA-NTf<sub>2</sub> (**250**, Pd@CTA-NTf<sub>2</sub>) consiste à mélanger le précurseur de palladium(II) (Pd(OAc)<sub>2</sub>) dans le liquide ionique et à chauffer le tout à 100°C. Après refroidissement, une poudre de Pd@CTA-NTf<sub>2</sub> est obtenue et utilisable directement en catalyse (Schéma 105).

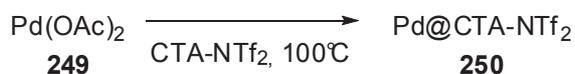


Schéma 105 : synthèse des Pd@CTA-NTf<sub>2</sub>

Ces nanoparticules de palladium (Schéma 106) ont été testées dans notre réaction tandem de déshydrogénation/couplage.



Schéma 106 : photographie du Pd@CTA-NTf<sub>2</sub>

En nous basant sur les résultats obtenus en phase homogène, nous avons conservé le toluène comme solvant ainsi que la DIPA comme base à une température de 110°C (Schéma 107).

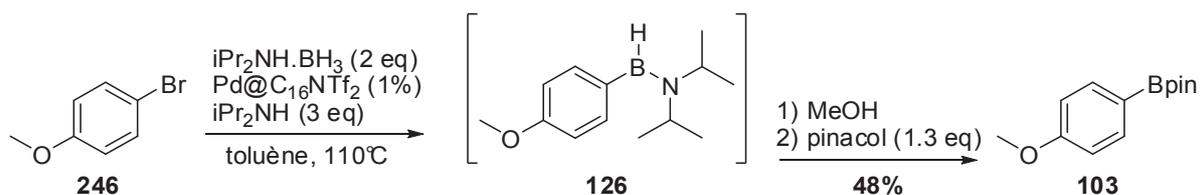


Schéma 107 : réaction tandem déshydrogénation/couplage

L'ester pinacolique **103** est obtenu avec un rendement isolé de 48%. Bien que le rendement soit faible, ce résultat fait partie des rares exemples de borylation catalytique utilisant directement BH<sub>3</sub> comme source de bore. Le seul exemple de borylation catalytique utilisant une source du BH<sub>3</sub> nécessite l'utilisation d'organostanniques transmétallés par la suite en organomercureux<sup>162</sup>.

La suite du développement a été continuée par le Dr Helene Guerrand et a permis de synthétiser d'autres boronates avec des rendements moyens, compris entre 26% et 45%.

<sup>162</sup> M. D. Hylarides, D. S. Wilbur, S. W. Hadley, A. R. Fritzberg, *J. Organomet. Chem.* **1989**, 367, 259-265

Partie C : Borylation catalytique d'halogénures d'aryle catalysée par des complexes du palladium

Un mécanisme réactionnel a été proposé pour cette réaction séquentielle et permet de justifier les faibles rendements obtenus ainsi que l'impossibilité de dépasser 50% de rendement (Schéma 108).

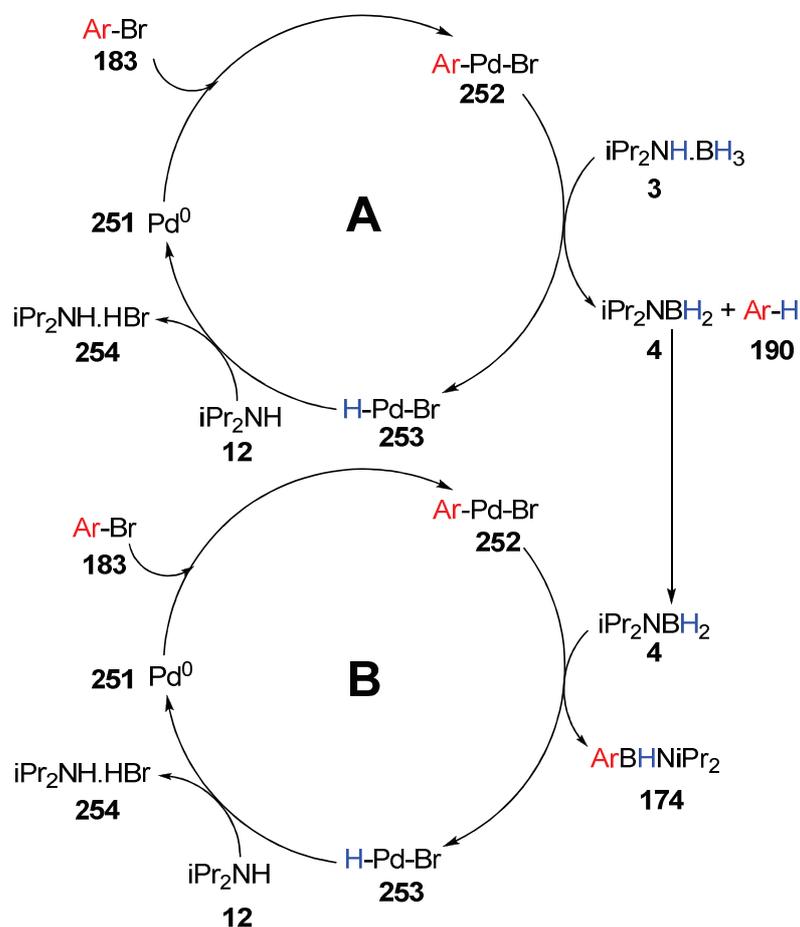


Schéma 108 : mécanisme proposé pour la réaction tandem de déshydrogénation/borylation

Le palladium est présent dans 2 cycles catalytiques distincts, le premier produisant du diisopropylaminoborane (cycle A) tandis que le second permet de boryler le bromure d'aryle (cycle B).

Dans le cycle catalytique A, le bromure d'aryle **183** réagit avec le palladium(0) **251** dans une addition oxydante pour conduire à l'arylpalladium **252**. Cet arylpalladium catalyse la déshydrogénation du complexe diisopropylamine-borane **3** et génère du diisopropylaminoborane **4** ainsi que de l'arène réduit **190**. Le complexe de palladium **253**, après élimination réductrice, régénère le palladium(0) de départ et l'HBr généré ainsi est piégé par la DIPA **12**.

Dans le cycle catalytique B, l'arylpalladium **252** (généré de la même façon que dans le cycle A) réagit avec le diisopropylaminoborane **4** pour former l'aryldiisopropylaminoborane **174** ainsi que le complexe de palladium **253**. La suite du cycle catalytique est similaire au cycle A à savoir qu'après une élimination réductrice de HBr sur le complexe de palladium **253**, le palladium(0) **251** est régénéré.

Partie C : Borylation catalytique d'halogénures d'aryle catalysée par des complexes du palladium

Ce mécanisme proposé explique les faibles rendements obtenus avec d'autres substrats<sup>163</sup> et l'impossibilité de dépasser 50% de rendement étant donné la nécessité de consommer 2 équivalents de bromure d'aryle pour générer 1 équivalent d'aryle diisopropylaminoborane final.

## 4. APPLICATION : REACTION EN TANDEM DE BORYLATION D'IODURES D'ARYLE/COUPLAGE DE SUZUKI-MIYAURA

### 4.1. Résultats préliminaires

Dans nos premiers essais, nous avons repris les conditions classiques de borylation précédemment décrites en utilisant un excès d'iodure d'aryle ou bien en introduisant une variation à ce système (hydrolyse en acide boronique suivie de l'ajout d'un second iodure d'aryle).

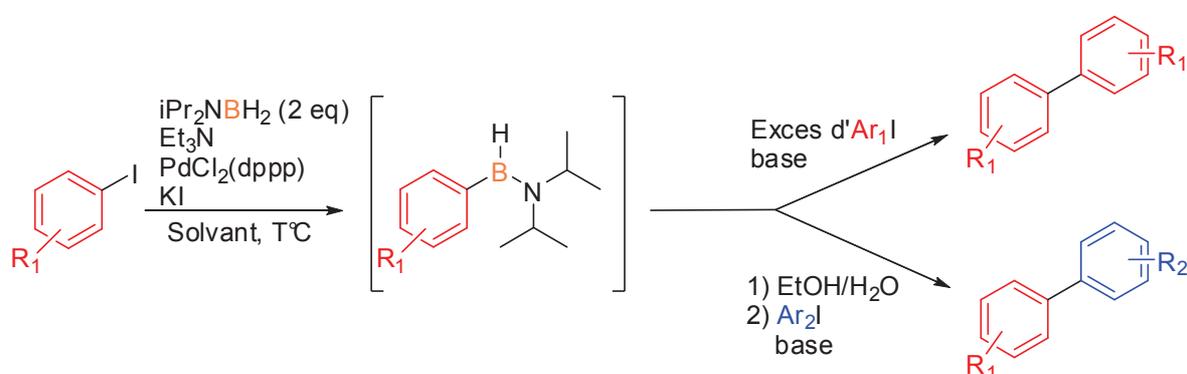


Tableau 25 : Optimisation préliminaire de la réaction

Entrée	Ar <sub>1</sub> I (eq)	Ar <sub>2</sub> I (eq)	Cat. (%)	KI (%)	solvant <sup>a</sup>	Base (eq)	Hydrolyse <sup>b</sup>	R (%) <sup>c</sup>
1	4-OMe (5)		5	10	dioxane	Et <sub>3</sub> N (10)	non	96
2	4-OMe (1)	4-Me (1,5)	5	5	toluène	Et <sub>3</sub> N (4)	oui	77
3	4-OMe (1)	4-Me (1,5)	5	5	toluène	Cs <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> (2)	oui	83
4	4-OMe (1)	4-Me (1,5)	5	5	toluène	MeONa (2)	oui	74
5	4-OMe (1)	4-Me (1,5)	1	1	toluène	Et <sub>3</sub> N (4)	oui	76
6	4-OMe (1)	4-Me (1,5)	1	1	toluène	K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> (2)	oui	76
7	4-OMe (1)	4-Me (1,5)	1	1	dioxane	K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> (2)	oui	63
8	4-OMe (1)	4-Me (5)	1	1	dioxane	Cs <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> (2)	oui	76
9	4-OMe (1)	4-Me (1,5)	1	1	AcOEt	K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> (2)	oui	71

a : réaction conduite au reflux du solvant, b : hydrolyse par 10 eq. d'un mélange EtOH:H<sub>2</sub>O 1:1, c : rendement isolé après colonne chromatographique sur gel de silice

Le diphenyle symétrique est obtenu avec un rendement isolé de 96% (Tableau 25, entrée 1). Cependant, la réaction utilise beaucoup de triéthylamine (10 équivalents) et de KI (10%) ainsi qu'un haut taux catalytique (5%). Enfin, le solvant utilisé est du dioxane. Cet exemple est cependant intéressant. En effet, il prouve que la réaction de Suzuki-Miyaura fonctionne

<sup>163</sup> H. D. S. Guerrand, L. D. Marciasini, T. Gendrineau, O. Pascu, S. Marre, S. Pinet, M. Vaultier, C. Aymonier, M. Pucheault, *Tetrahedron* **2014**, 70, 6156-6161

Partie C : Borylation catalytique d'halogénures d'aryle catalysée par des complexes du palladium

aussi avec un aminoarylborane, sans qu'il soit nécessaire d'isoler ou de former un acide boronique (ou l'ester correspondant).

En introduisant un premier iodure d'aryle en défaut (1 équivalent), il est possible de former exclusivement l'aminoarylborane intermédiaire. Ce dernier est hydrolysé par un mélange hydroalcoolique et un second iodure d'aryle est introduit en excès (1.5 ou 5 équivalents) ainsi qu'une base ce qui permet de préparer des biaryles dissymétriques.

Un changement de solvant a tout d'abord été réalisé en faveur du toluène. Lorsqu'une base organique comme de la triéthylamine est utilisée, le rendement chute à 77% (Tableau 25, entrée 2), démontrant que les bases inorganiques sont plus appropriées dans cette réaction. Parmi les bases inorganiques essayées, le carbonate de césium se trouve être la meilleure base et permet d'obtenir le biaryle avec un rendement de 83% (Tableau 25, entrée 3). Le méthylate de sodium ne permet d'obtenir que 74% de rendement (Tableau 25, entrées 4).

En diminuant le taux de palladium à 1%, un rendement de 76% en biaryle est obtenu avec la triéthylamine comme base. Un résultat identique est observé avec le carbonate de potassium (Tableau 25, entrées 5 et 6). De nouveaux essais dans le dioxane ainsi qu'avec le carbonate de potassium et de césium conduisent à un rendement de 63% et 76% respectivement (Tableau 25, entrées 7 et 8). Enfin, la combinaison acétate d'éthyle et carbonate de potassium permet d'obtenir un rendement de 71% (Tableau 25, entrée 9).

Ces résultats préliminaires nous indiquent que la meilleure base pour l'étape de couplage est le  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  tandis que le toluène est un bon solvant pour la réaction de borylation mais aussi pour le couplage de Suzuki-Miyaura. Enfin, seulement 1% de complexe de palladium est nécessaire pour obtenir des rendements satisfaisants.

## 4.2. Optimisation

En vue de préparer des biaryles dissymétriques, nous avons utilisé le premier iodure d'aryle en défaut ainsi qu'un excès de diisopropylaminoborane (2 eq). Le taux catalytique a été réduit à 1% ainsi que le taux de KI à 1%. Enfin, 4 équivalents de triéthylamine ont été utilisés.

Une fois la borylation du premier iodure d'aryle réalisée, nous nous sommes concentrés sur les conditions d'hydrolyse afin de produire un acide boronique *in situ*, permettant, après ajout du second iodure d'aryle, d'effectuer le couplage croisé de Suzuki-Miyaura (Tableau 26).

La réaction d'hydrolyse est faite avec un mélange hydro-alcoolique en présence d'une base minérale puis, le deuxième iodure d'aryle est ajouté.

Le meilleur résultat est obtenu avec 10 équivalents d'un mélange EtOH/H<sub>2</sub>O 1/1 ainsi que du  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  comme base inorganique (Tableau 26, entrée 3). La quantité de ce mélange ne doit pas être trop importante sinon le rendement diminue (Tableau 26, entrée 5).

Si la triéthylamine est utilisée comme base dans l'étape de couplage croisé, un rendement plus faible de 90% est obtenu (Tableau 26, entrée 6).

Partie C : Borylation catalytique d'halogénures d'aryle catalysée par des complexes du palladium

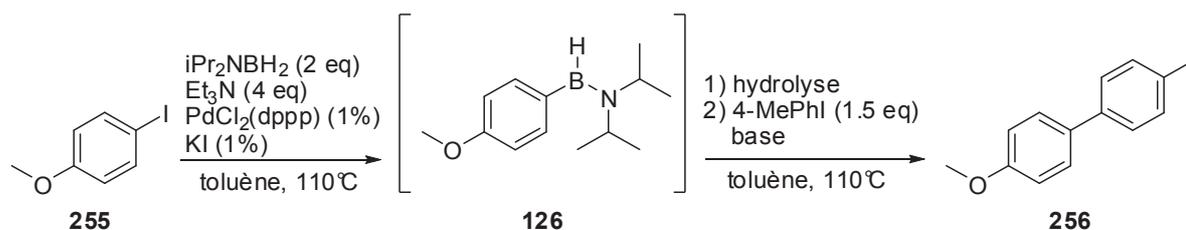


Tableau 26 : Optimisation de la seconde étape

Entrée	ROH	H <sub>2</sub> O	Base	Conv. (R%) <sup>a</sup>
1	-	-	K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	80% (76%)
2	MeOH	10 eq	Cs <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	85% (74%)
3	EtOH	10 eq	Cs <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	100% (100%)
4	Glycol	10 eq	Cs <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	75% (71%)
5	EtOH	30 eq	Cs <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	72% (68%)
6	EtOH	10 eq	Et <sub>3</sub> N	100% (90%)

a : rendement isolé après chromatographie sur gel de silice

### 4.3. Exemples

La synthèse des biaryles dissymétriques a été réalisée en utilisant les conditions présentées dans le Schéma 109.

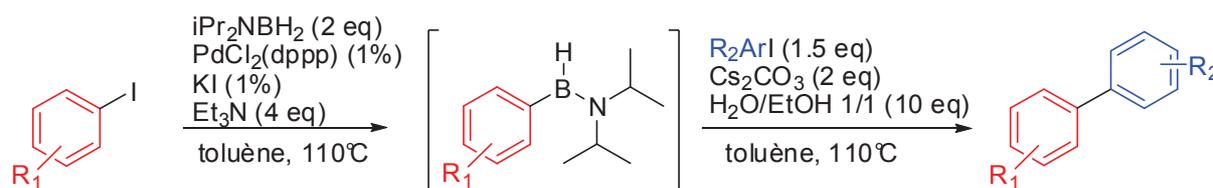


Schéma 109 : Conditions optimisées pour la synthèse de biaryles dissymétriques

Dans la grande majorité des cas, la conversion atteint les 100% et permet d'isoler les biaryles avec des rendements compris entre 80% et 100% après purification (Schéma 110).

Partie C : Borylation catalytique d'halogénures d'aryle catalysée par des complexes du palladium

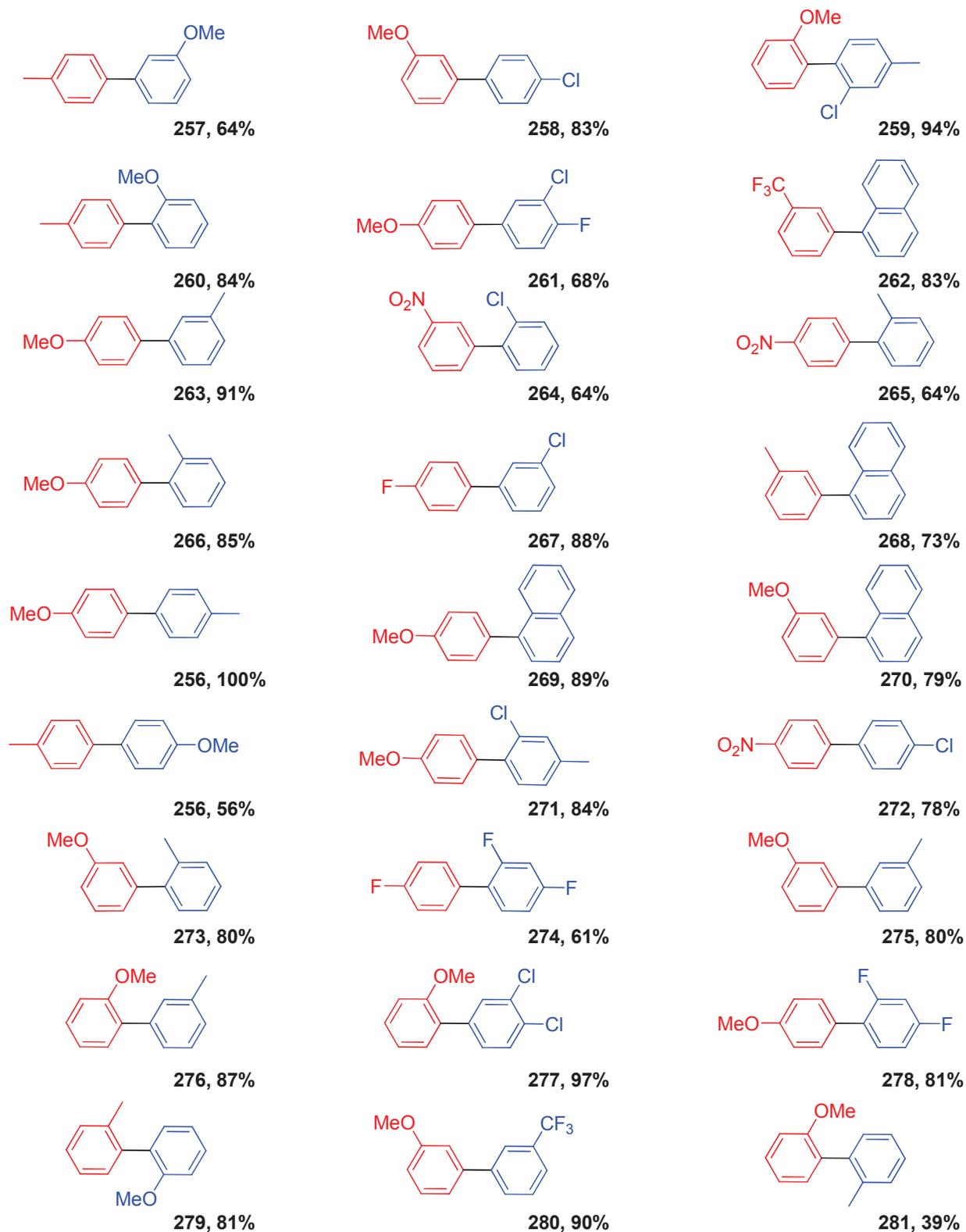


Schéma 110 : exemples de biaryles dissymétriques synthésés

Partie C : Borylation catalytique d'halogénures d'aryle catalysée par des complexes du palladium

La réaction de borylation tolère aussi bien les groupements électroattracteurs (F, Cl, NO<sub>2</sub>, CF<sub>3</sub>) qu'électrodonneurs (OMe, Me). La position du substituant sur le premier iodure d'aryle n'a pas d'influence sur le rendement. La substitution en position 2 sur le cycle benzénique ne pose pas de problème majeur, et permet d'obtenir des rendements supérieurs à 60% dans la majorité des cas.

Il en est de même pour l'étape de couplage où la demande électronique a une faible influence sur le rendement, que ce soit avec les groupements électro attracteurs et les groupements électro donneurs.

Ces résultats sont en accord avec le fait que la réaction de Suzuki-Miyaura est favorisée avec des dérivés du bore riches en électrons (facile à transmétaller) et des halogénures d'aryles pauvres en électrons (addition oxydante rapide).

#### **4.4. Conclusion**

Cette méthode permet de synthétiser des composés biaryles avec de bons rendements en utilisant un agent de borylation bon marché. De plus, les réactions de borylation et de couplage sont tolérantes en termes de fonctionnalisation et permettent d'accéder à des substrats halogénés pouvant être à leur tour, fonctionnalisés.

## **5. APPLICATION : BORYLATION DE CHLORURES D'ARYLE**

### **5.1. Introduction**

L'activation de liaison carbone-chlore est longtemps restée un challenge en chimie organométallique à cause de sa haute énergie de liaison (liaison forte). De ce fait, il est plus difficile d'effectuer une addition oxydante avec un métal de transition dans une liaison carbone-chlore.

Ces dernières années ont vu le développement de nouveaux systèmes catalytiques capables d'activer avec efficacité la liaison carbone-chlore afin de réaliser des couplages ou bien, dans le cas qui nous intéresse, la réaction de borylation.

Une recherche bibliographique montre que peu de systèmes catalytiques ont été développés depuis 2001, date à laquelle Miyaura publie la première borylation de chlorures d'aryle<sup>58</sup> (Tableau 27).

Tableau 27 : Conditions expérimentales pour la borylation catalytique de chlorures d'aryle rencontrées la littérature

Entrée	Pré-catalyseur		Ligand		Agent borylant		Base	Solvant	T°C	Ref.
	Nature	Charge	Nature	Pd/L	Nature	Eq.				
1	Pd(dba) <sub>2</sub>	3-6%	PCy <sub>3</sub>	1/2.4	B <sub>2</sub> pin <sub>2</sub>	1,1	KOAc	dioxane	80°C	<sup>164</sup>
2	Pd(OAc) <sub>2</sub>	3-6%	NHC	1/2	B <sub>2</sub> pin <sub>2</sub>	1,16	KOAc	THF	70°C	<sup>165</sup>
3	Pd(dba) <sub>2</sub>	5%	tBuDPE-Phos	1/1	PinBH	2	Et <sub>3</sub> N	dioxane	80°C	<sup>166</sup>
4	Pd(OAc) <sub>2</sub>	2%	SPHOS	1/2.5	B <sub>2</sub> pin <sub>2</sub>	3	K <sub>3</sub> PO <sub>4</sub>	dioxane	25°C	<sup>167</sup>
5	PdCl <sub>2</sub> (CH <sub>3</sub> CN) <sub>2</sub>	0,25-4%	XPHOS	1/4	PinBH	1,5	Et <sub>3</sub> N	dioxane	110°C	<sup>168</sup>

La réaction de borylation des chlorures d'aryle fonctionne aussi bien avec des précurseurs de palladium(0) que de palladium(II) (Tableau 27, entrées 1 à 5).

D'une façon générale, les ligands utilisés sont des monophosphines riches en électrons (Tableau 27, entrées 1, 2 à 5). Fürstner a démontré que des ligands de type carbène N-hétérocyclique (NHC) peuvent aussi être utilisés avec succès (Tableau 27, entrée 2).

Les agents de borylation utilisés sont le B<sub>2</sub>pin<sub>2</sub> (Tableau 27, entrée 1, 2 et 4) ou bien le pinBH (Tableau 27, entrée 3 et 5) et sont employés en excès. Enfin, les réactions sont toutes réalisées dans un solvant étheré comme le 1,4-dioxane (Tableau 27, entrées 1, 2 à 5) ou le THF (tableau 7, entrée 2). Les températures sont généralement élevées (70°C à 110°C) sauf dans le cas du système développé par Buchwald, où la réaction est faite à température ambiante.

Nous avons donc utilisé les conditions décrites par Murata<sup>60</sup>, Buchwald et Billingsley<sup>61</sup> avec le diisopropylaminoborane mais sans succès. De ce fait, nous avons optimisé la réaction avec notre propre agent de borylation en réalisant une étude complète du système catalytique.

## 5.2. Optimisation

### 5.2.1. Choix du ligand

Les structures des ligands choisis sont représentées dans le Schéma 111. Les ligands ont été choisis pour leurs aptitude à activer les liaisons carbone-chlore ; le DALPHOS **1** est un ligand PN très efficace en catalyse, en couplage C-C ou C-N<sup>169</sup>. L'imidazolium **2** est un précurseur de carbène. Ces ligands sont utilisés dans de nombreuses réactions catalytiques et notamment en borylation<sup>59</sup>. Le DPEPhos est une diphosphine répandue en catalyse pour sa capacité à former des complexes métalliques présentant un angle de cône de 102°. La géométrie du complexe métallique est ainsi déformée, induisant des propriétés catalytiques bien particulières<sup>170</sup>. Enfin, le XPHOS a été essayé suite aux résultats encourageants de Buchwald en borylation de chlorures d'aryle<sup>62</sup>.

<sup>164</sup> T. Ishiyama, K. Ishida, N. Miyaura, *Tetrahedron* **2001**, *57*, 9813-9816

<sup>165</sup> A. Fürstner, G. Seidel, *Org Lett* **2002**, *4*, 541-543

<sup>166</sup> M. Murata, T. Sambommatsu, S. Watanabe, Y. Masuda, *Synlett* **2006**, 1867-1870

<sup>167</sup> K. L. Billingsley, T. E. Barder, S. L. Buchwald, *Angew. Chem., Int. Ed.* **2007**, *46*, 5359-5363

<sup>168</sup> K. L. Billingsley, S. L. Buchwald, *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 5589-5591

<sup>169</sup> J. Lundgren Rylan, D. Peters Brendan, G. Alsabeh Pamela, M. Stradiotto, *Angew Chem Int Ed Engl* **2010**, *49*, 4071-4074

<sup>170</sup> P. W. N. M. Van Leeuwen, P. C. J. Kamer, J. N. H. Reek, *Pure Appl. Chem.* **1999**, *71*, 1443-1452

Partie C : Borylation catalytique d'halogénures d'aryle catalysée par des complexes du palladium

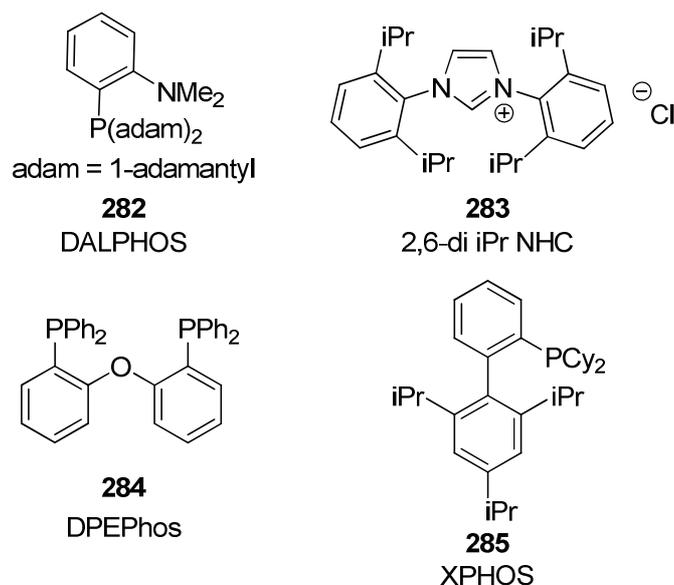


Schéma 111 : Ligands utilisés lors du screening

Le screening des ligands a été réalisé dans des conditions standards, utilisant de la triéthylamine comme base ainsi que du dioxane comme solvant à 80°C. Un taux catalytique de 2% en palladium a été fixé dès le départ afin de rester compétitif par rapport aux systèmes publiés précédemment. Enfin, 2 équivalents de *dis*isopropylaminoborane sont utilisés, comme lors du développement de nos systèmes catalytiques précédents ainsi que 2% de KI.

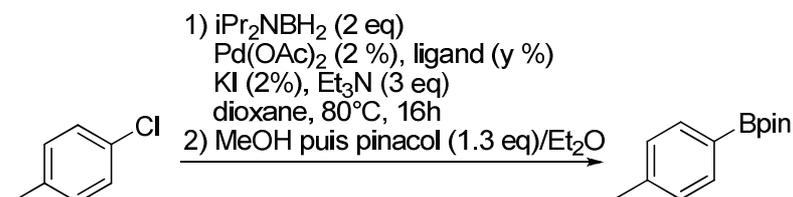


Tableau 28 : Choix du ligand

Entree	Ligand		Rendement (%)
	Nature	%	
1	<b>282</b>	4	36
3	<b>283</b>	2	23
4	<b>284</b>	2	0
5	<b>285</b>	4	62

Lorsque le DALPHOS est utilisé, l'ester pinacolique est obtenu avec un rendement de 36%. Le DALPHOS est probablement trop encombré stériquement et les ligands PN peuvent ne pas être de bons ligands dans la réaction de borylation.

Le NHC conduit à un rendement de 23%. Le carbène de palladium étant généré *in situ*, la présence de *dis*isopropylaminoborane détruit peut être une partie du catalyseur.

L'utilisation de DPEPhos n'a permis aucune isolation de dérivé du bore. Cette famille de ligand est connue pour former des complexes métalliques adoptant une géométrie bien particulière avec des angles inhabituels ( $>90^\circ$ ). Le complexe de palladium/DPEPhos n'a peut-être pas le bon angle requis pour catalyser la réaction de borylation.

Partie C : Borylation catalytique d'halogénures d'aryle catalysée par des complexes du palladium

Enfin, le XPHOS devance tous les autres ligands et permet d'obtenir l'ester pinacolique avec un rendement de 62%. La réaction semble donc nécessiter une monophosphine encombrée et riche en électrons comme le XPHOS.

### 5.2.2. Choix du ratio catalyseur/ligand

Une étude sur le ratio palladium/ligand a été entreprise ainsi qu'une diminution de la charge en palladium.

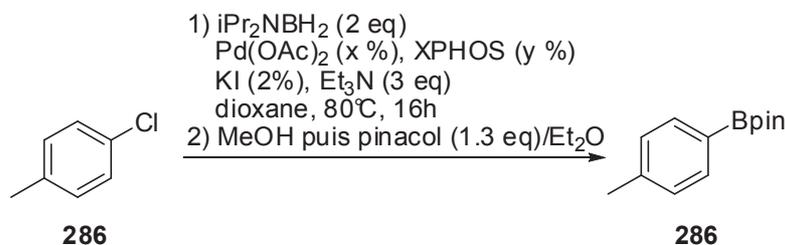


Tableau 29 : Choix du ratio catalyseur/ligand

Entrée	$Pd(OAc)_2$ (%)	XPHOS (%)	Rendement (%)
1	2	2	41
2	2	4	62
3	2	6	77
4	1	3	45

Un ratio 1/1 de palladium et de ligand diminue le rendement de la réaction, ne permettant d'isoler que 41% d'ester pinacolique (Tableau 29, entrée 1). Ce résultat est peu surprenant car il est connu qu'un équivalent de phosphine est nécessaire pour réduire le palladium(II) en palladium(0)<sup>171</sup> bien que la grande quantité de diisopropylaminoborane présente dans le milieu puisse jouer ce rôle.

De ce fait, avec un ratio 1/2, un meilleur rendement de 62% est obtenu (Tableau 29, entrée 2) ce qui confirme la nécessité d'utiliser un excès de phosphine. Enfin, en augmentant encore le ratio à 1/3, l'ester pinacolique est isolé avec un rendement de 77% (Tableau 29, entrée 3). Bien que les phosphines de Buchwald soient connues pour être beaucoup plus stables vis-à-vis de l'oxydation (comparé à des phosphines standards comme  $PPh_3$ ), un léger excès s'est avéré nécessaire pour obtenir un rendement optimal. Enfin, lorsque la charge de catalyseur est réduite à 1%, en conservant le ratio palladium/ligand de 1/3, le rendement chute à 45% (Tableau 29, entrée 4).

### 5.2.3. Choix du solvant et de la température

Afin d'améliorer notre système catalytique, une étude de solvant et de température a été réalisée.

<sup>171</sup> a) *Hanbook of Organopalladium Chemistry for Organic Synthesis*, Vol 1, E. Negishi ; Ed. Wiley-VCH: Weinheim : 2002, b) T. Mandai, T. Matsumoto, J. Tsuji, S. Saito, *Tetrahedron Lett.* 1993, 34, 2513-2516

## Partie C : Borylation catalytique d'halogénures d'aryle catalysée par des complexes du palladium

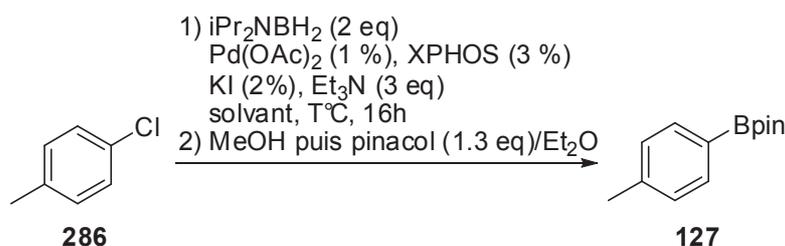


Tableau 30 : Choix du solvant et de la température

Entrée	Solvant	T°C	Rendement (%)
1	dioxane	80	45
2	dioxane	50	84
3	dioxane	20	84
4	MTBE	50	51
5	AcOEt	50	99

Nous avons repris les conditions de l'entrée 4 du tableau 9, soit 1% de catalyseur et un ratio palladium/ligand de 1/3. Nous retrouvons ainsi le rendement de 45% (Tableau 30, entrée 1).

En diminuant la température à 50°C puis 20°C, un rendement de 84% est obtenu. Il n'est donc pas nécessaire d'apporter beaucoup d'énergie au système. Au contraire, une trop haute température semble avoir un effet négatif sur la réaction, probablement en dégradant les intermédiaires réactionnels.

Un changement de solvant pour le MTBE (à 50°C) n'augmente que très légèrement le rendement par rapport au dioxane (à 80°C) et permet d'isoler l'ester pinacolique avec un rendement de 51% (Tableau 30, entrée 4). Bien que cette avancée soit faible, elle permet de s'affranchir de l'utilisation du dioxane qui est un solvant toxique.

Enfin, en utilisant de l'acétate d'éthyle, un rendement quasi quantitatif de 99% est obtenu (Tableau 30, entrée 5).

Ce dernier résultat est très encourageant car, outre le très bon rendement obtenu, il permet d'utiliser un solvant très bon marché, peu toxique, dans des conditions douces (50°C). Nous avons également réalisé une réaction à température ambiante dans les mêmes conditions et l'ester pinacolique est isolé avec un rendement de 70% au bout de 72h.

Cependant, nous avons dû garder une température de 50°C lors de la synthèse des exemples car certains substrats nécessitent une plus grande énergie pour atteindre les meilleurs rendements dans des temps raisonnables (16h).

Notre système catalytique mis au point sur un substrat modèle, nous l'avons testé sur d'autres chlorures d'aryle afin d'étendre notre méthode.

### 5.2.4. Exemples

La réaction utilise de l'acétate d'éthyle, à 50°C pendant 16h, en présence de 3 équivalents de triéthylamine, de 2% de KI, 2% de  $\text{Pd}(\text{OAc})_2$  et de 6% de XPHOS. Ainsi, plusieurs esters pinacoliques ont été préparés.

Partie C : Borylation catalytique d'halogénures d'aryle catalysée par des complexes du palladium

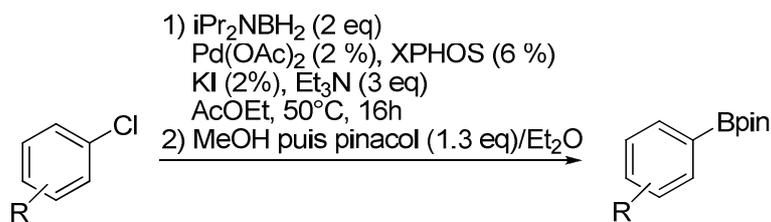


Tableau 31 : Synthèse d'esters pinacoliques

Entrée	Ar-Bpin	R (%)	Entrée	Ar-Bpin	R (%)
1		99	6		81
2		97	7		99
3		88	8		90
4		99	9		99
5		88	10		60

Les groupements donneurs (Me et OMe) conduisent à de bons rendements, compris entre 81% et 99% (Tableau 31, entrées 1 à 6). La réaction tolère très bien le groupement SME, permettant l'isolation du boronate correspondant avec un rendement de 99% (Tableau 31, entrée 7). Le 3-chlorobenzodioxole, substrat très riche en électrons, est lui aussi converti avec succès en ester pinacolique correspondant, avec un rendement de 90%. Les chlorures d'aryle substitués en position ortho sont connus pour être difficilement convertis en boronates à cause de l'encombrement stérique. Le système  $\text{Pd}(\text{OAc})_2/\text{XPHOS}$  permet de réaliser cette transformation sans difficulté (Tableau 31, entrée 3).

Les substrats pauvres en électrons tels que le 4-fluorochlorobenzène et le 4-trifluorométhylchlorobenzène ont conduit aux boronates correspondants avec des rendements de 99% et 60% respectivement. Notons que le changement du fluor par le trifluorométhyle entraîne une baisse significative du rendement. Ainsi, si le chlorure d'aryle est trop pauvre en électrons, la borylation avec notre système catalytique semble moins efficace.

Cette tendance a été malheureusement confirmée lorsque nous avons souhaité boryler des substrats encore plus pauvres en électrons tels que le 3,5-difluorochlorobenzène (33% de rendement) ou le 3,4-difluorochlorobenzène (0% de rendement).

Face à ces échecs avec les substrats très pauvres en électrons, une étude plus approfondie a montré que la quantité de KI présente dans le milieu avait un impact significatif sur la réaction de borylation. De biens meilleurs rendements sont obtenus sur les substrats pauvres en électrons en augmentant la quantité de KI à 0.5 équivalents<sup>172</sup> (Tableau 32).

<sup>172</sup> H. D. S. Guerrand, L. D. Marciasini, M. Jousseau, M. Vaultier, M. Pucheault, *Chem. - Eur. J.* **2014**, *20*, 5573-5579

Partie C : Borylation catalytique d'halogénures d'aryle catalysée par des complexes du palladium

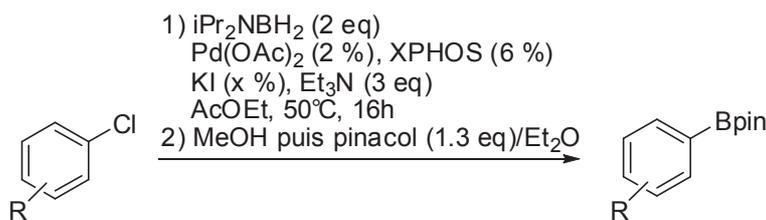


Tableau 32 : Impact de la quantité de KI sur les rendements de borylation

Entrée	R	KI (%)	Rendement (%)
1	4- $CF_3$	0	3
2	4- $CF_3$	2	60
3	4- $CF_3$	20	73
4	4- $CF_3$	50	94
5	4- $CF_3$	100	81
6	4- $CF_3$	200	78
7	4-F	2	99
8	3,5-di F	50	59
9	3,4-di F	100	99
10	2,5-di F	50	62

Sans KI, la borylation du 4-trifluorométhyl chlorobenzène conduit à un rendement isolé de 3% (Tableau 32, entrée 1). Un ajout croissant de KI augmente significativement le rendement de la réaction. Lorsque 2% de KI sont utilisés, le rendement isolé atteint 60% (Tableau 32, entrée 2). Un rendement maximum de 94% est obtenu avec 50% de KI (Tableau 32, entrée 4). L'ajout de KI supplémentaire entraîne une diminution du rendement (Tableau 32, entrées 5 et 6). La trop forte concentration d'ion iodure peut perturber le bon déroulement du cycle catalytique en formant un ate-complexe de palladium moins réactif d'un point de vue catalytique (Schéma 112, équation 1) ou bien en déplaçant les équilibres de métathèse ionique vers des espèces de palladium moins réactives (Schéma 112, équation 2).

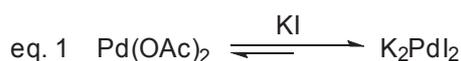


Schéma 112 : influence d'un excès de KI sur le  $Pd(OAc)_2$  et l' $ArPdX$

En fonction de la substitution des substrats, une quantité variable de KI est nécessaire pour obtenir les meilleurs rendements (Tableau 32, entrées 7 à 10). En fonction de la nature du groupement (F ou  $CF_3$ ) ainsi que de sa position, l'intermédiaire de type  $ArPdX$  possède des propriétés électroniques différentes et le KI va moduler convenablement ce facteur électronique et ainsi permettre à la réaction de borylation d'être réalisée efficacement.

### 5.2.5. Conclusion

Un nouveau système catalytique pour la borylation des chlorures d'aryle a été développé. Il est désormais possible de boryler des chlorures d'aryle indépendamment de la nature électronique de ces derniers et ce, en série aryle ou hétéroaryle, en utilisant du

Partie C : Borylation catalytique d'halogénures d'aryle catalysée par des complexes du palladium

*diisopropylaminoborane*. Celui-ci permet de s'affranchir une fois de plus des agents borylants classiques ( $B_2pin_2$  et HBpin) très coûteux.

## 6. CONCLUSION GENERALE

Nous avons développé de nouveaux systèmes catalytiques performants, permettant de préparer facilement et à moindre coût des dérivés du bore.

Les catalyseurs nano-cristallins fonctionnalisés ( $Pd@PCy_3$  et  $Pd@dppf$ ) préparés en collaboration avec l'ICMCB ont permis de boryler des bromures d'aryle avec de bons rendements dans la majorité des cas. Bien que la préparation de ces catalyseurs nécessite un matériel coûteux (pompe haute pression,  $CO_{2(sc)}$ ), les solutions de catalyseurs ainsi préparées sont utilisables immédiatement. De plus, dans le cas du  $Pd@PCy_3$ , la solution de catalyseur est stable dans le temps.

Une réaction en tandem de déshydrogénation du complexe *diisopropylamine*-borane suivie de la réaction de borylation nous a permis, avec des rendements bien plus modestes, d'isoler les esters pinacoliques. Il faut cependant garder à l'esprit que cette borylation utilise un complexe amine-borane, en d'autres termes,  $BH_3$ . Le borane est un bon réducteur et son utilisation en catalyse en tant qu'agent de borylation est très peu développée<sup>173</sup> du fait des difficultés inhérentes à ses propriétés réductrices.

Une synthèse de biaryles, basée sur la réaction en tandem de borylation d'iodures d'aryle suivie par un couplage de Suzuki-Miyaura avec un second iodure d'aryle, a été également développée avec succès. Plusieurs biaryles ont été préparés avec de bons rendements et une fonctionnalisation variée. Encore une fois, le *diisopropylaminoborane* a été utilisé comme agent de borylation de façon efficace.

Enfin, un nouveau système catalytique a été mis au point pour la borylation des chlorures d'aryle. Ces substrats, reconnus comme étant difficilement réactifs en général de par la solidité de la liaison carbone-chlore, ont été borylés dans des conditions douces (AcOEt, 50°C) et avec une faible charge en catalyseur et en ligand (2% et 6% respectivement). Les chlorures d'aryle déficients en électrons et les chlorures d'hétéroaryle ont été borylés efficacement en présence de KI comme additif, augmentant ainsi le champ d'action de notre méthodologie.

D'une manière générale, le *diisopropylaminoborane* s'est révélé efficace en borylation pallado catalysée, s'adaptant à n'importe quel substrat ce qui en fait une sérieuse alternative aux agents de borylation classiques tels que le  $B_2pin_2$ , le HBpin et leurs dérivés.

---

<sup>173</sup> M. D. Hylarides, D. S. Wilbur, S. W. Hadley, A. R. Fritzberg, *J. Organomet. Chem.* **1989**, 367, 259-265



# PARTIE D : SYNTHÈSE DE DERIVES D'ACIDES BORONIQUES ET BORINIQUES A PARTIR D'ORGANOMETALLIQUES

## 1. INTRODUCTION

### 1.1. Synthèse d'acides aryle boroniques par voie organometallique : rappels bibliographiques

La méthode la plus couramment utilisée pour préparer des acides boroniques consiste à faire réagir un dérivé organométallique (lithien ou magnésien) avec un tri(alkoxy)borane<sup>174,175,176</sup> (Schéma 113).

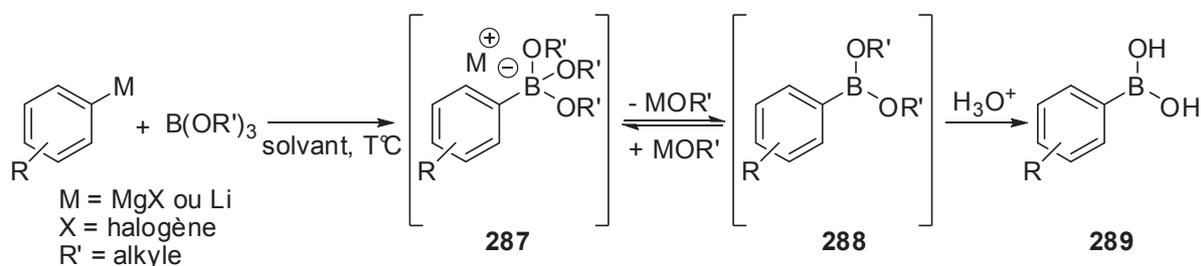


Schéma 113 : Synthèse générale des acides boroniques utilisant un organométallique

Les solvants éthers (THF, dialcyléther) sont les plus efficaces dans ces réactions car ils permettent de stabiliser l'organométallique utilisé (magnésien ou lithien) par coordination avec les doublets non liants de l'atome d'oxygène.

Habituellement, ces réactions sont réalisées à basse température (-78°C) afin de stabiliser le borate **287**, obtenu après addition d'un équivalent d'organométallique et ainsi éviter l'équilibre bore trivalent/bore tétravalent. L'établissement d'un tel équilibre entraîne une addition excessive d'organométallique, ce qui conduit aux dérivés boriniques **290**, aux triarylboranes **291** et enfin, aux tétraarylborates **292** (Schéma 114).

<sup>174</sup> S. Darses, J.-P. Genet, *Chem. Rev. (Washington, DC, U. S.)* **2008**, *108*, 288-325

<sup>175</sup> N. Miyaura, A. Suzuki, *Chem. Rev. (Washington, D. C.)* **1995**, *95*, 2457-2483

<sup>176</sup> D. S. Matteson, *Tetrahedron* **1989**, *45*, 1859-1885

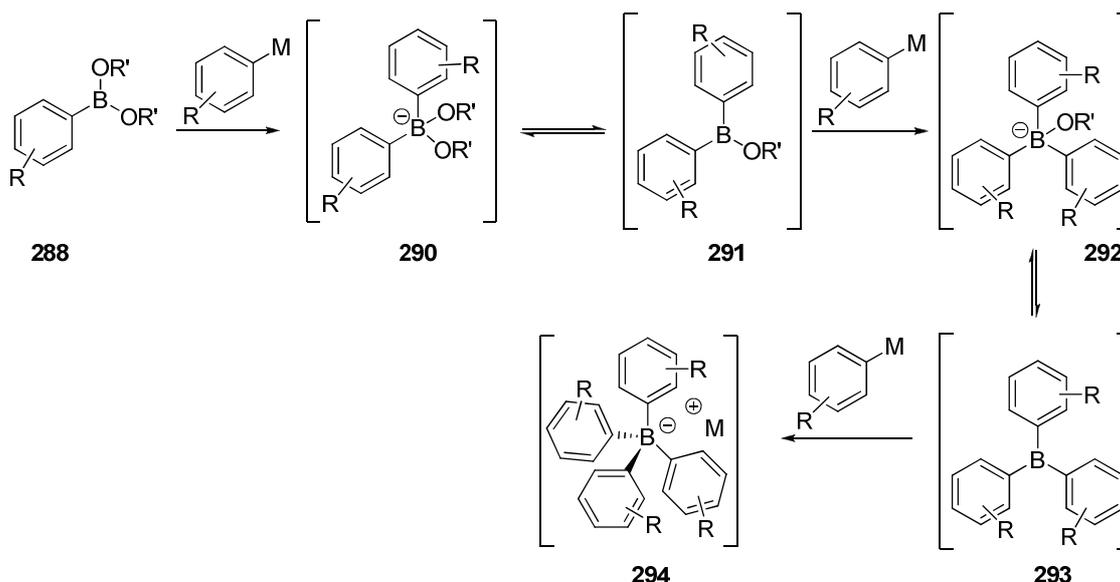


Schéma 114 : Polyaddition d'organométalliques sur l'intermédiaire 2

Des efforts ont été réalisés pour éviter les températures cryogéniques sur de long temps de réaction et ainsi faciliter les manipulations. Récemment, Leroux et al ont développé une méthode de synthèse d'acides boroniques<sup>177</sup> à 0°C, utilisant les organomagnésiens de Knochel (complexés avec du LiCl). Ces organomagnésiens sont plus réactifs et sont préparés entre 0°C et 25°C ce qui facilite leur manipulation.

Les organolithiens sont préparés par échange halogène/métal en faisant réagir un alkyllithien (*n*BuLi, *sec*BuLi ou *tert*BuLi) sur un bromure d'aryle. Une autre façon de générer un organolithien est l'ortholithiation de substrats portant un groupement directeur<sup>178</sup> (GD). Le lithien est ensuite traité par un tri(alkoxy)borane pour conduire, après hydrolyse acide, à l'acide boronique correspondant (Schéma 115).

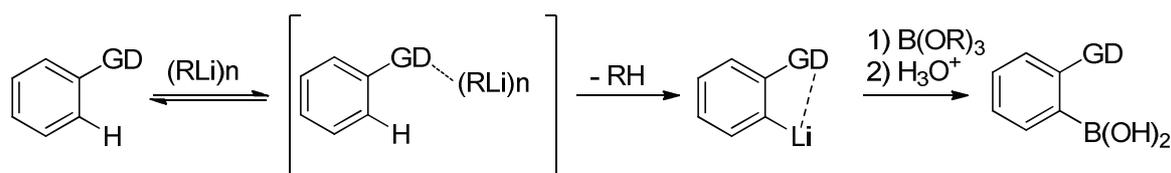


Schéma 115: Equation générale d'ortholithiation

Les groupements directeurs sont de nature très variée (éther, carboxylate, amide, urée, carbamate, phosphoramidite, ...). Le choix de ces derniers ainsi que les conditions de réaction (température, solvant, additifs) sont cruciaux pour obtenir les acides boroniques avec de bons rendements.

En ce qui concerne l'agent de borylation, un tri(alkoxy)borane stériquement encombré comme le tri(isopropoxy)borane peut être utilisé afin d'éviter ce phénomène de

<sup>177</sup> T. Leermann, F. R. Leroux, F. Colobert, *Org. Lett.* **2011**, *13*, 4479-4481

<sup>178</sup> V. Snieckus, *Chem. Rev.* **1990**, *90*, 879-933

polyaddition, à la place de tri(alkoxy)boranes linéaires<sup>179</sup>. il est également possible de remplacer ces tri(alkoxy)boranes par le complexe borane-THF<sup>180</sup> (Schéma 116).

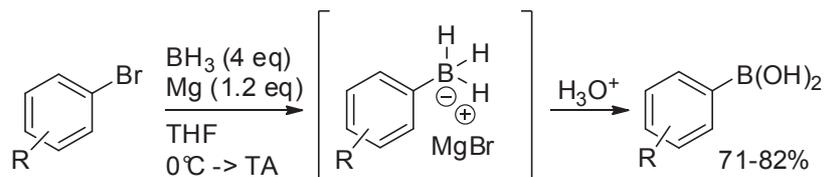


Schéma 116 : Borylation utilisant du BH<sub>3</sub>.THF

La préparation du réactif de Grignard est faite en présence du BH<sub>3</sub>.THF ce qui permet d'éviter la manipulation de solution d'organomagnésien. Après hydrolyse acide, les acides boroniques correspondants sont obtenus avec de bons rendements.

Cette méthode nécessite cependant 4 équivalents de borane ce qui peut poser des problèmes de manipulation lors du traitement hydrolytique car le borane est inflammable.

Kabalka *et al.* ont réalisé une étude RMN de la réaction montrant clairement l'aptitude des hydrures portés par le bore à être de bons groupements partants. En effet, en fonction du nombre d'équivalents de BH<sub>3</sub>.THF utilisés, on observe la présence des produits de polyaddition (di-, tri- et tétra-). Le mécanisme invoqué met en jeu des équilibres entre les borohydrures d'aryle et les dérivés du bore substitués (mono-, di-, tri- et tétra-arylboranes).

Cette étude montre qu'il est nécessaire d'employer un large excès de borane pour maintenir une mono-addition ce qui rend la méthode moins attractive que les précédentes, utilisant des tri(alkoxy)boranes.

## 1.2. Synthèse de d'acides aryle boriniques : rappels bibliographiques

Il existe très peu de méthodes de synthèse de dérivés boriniques. De par leur structure, il est possible d'obtenir des composés symétriques (les 2 groupements aryle sont identiques) ou non symétriques.

### 1.2.1. Acides boriniques symétriques

Lochner *et al.* ont développé une méthode de synthèse d'acides boriniques symétriques, isolés sous forme de dérivés du 2-aminoéthanol, utilisant des organolithiens et du tri(isopropoxy)borane<sup>181</sup> (Schéma 117).

<sup>179</sup> H. C. Brown, T. E. Cole, *Organometallics* **1983**, 2, 1316-1319

<sup>180</sup> G. W. Kabalka, U. Sastry, K. A. R. Sastry, F. F. Knapp, Jr., P. C. Srivastava, *J. Organomet. Chem.* **1983**, 259, 269-274

<sup>181</sup> A. Hofer, G. Kovacs, A. Zappatini, M. Leuenberger, M. A. Hediger, M. Lochner, *Bioorg. Med. Chem.* **2013**, 21, 3202-3213

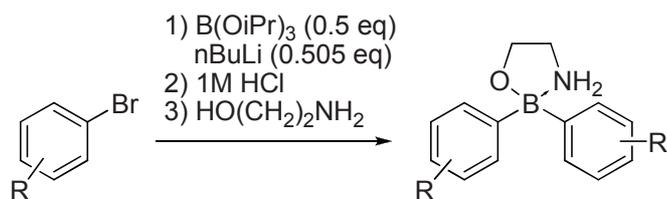


Schéma 117 : Synthèse de complexe du 2-aminoéthanol

L'organolithien est généré par échange halogène-métal avec du *n*BuLi, dans l'éther diéthylique à -78°C puis le tri(isopropoxy)borane est ajouté. Après une hydrolyse acide, l'acide borinique brut est mis à réagir avec de l'éthanolamine pour donner les complexes du 2-aminoéthanol correspondants, avec des rendements globaux de 19 à 64%.

Il est également possible d'hydrolyser le complexe du 2-aminoéthanol pour régénérer l'acide borinique correspondant<sup>182</sup> (Schéma 118).

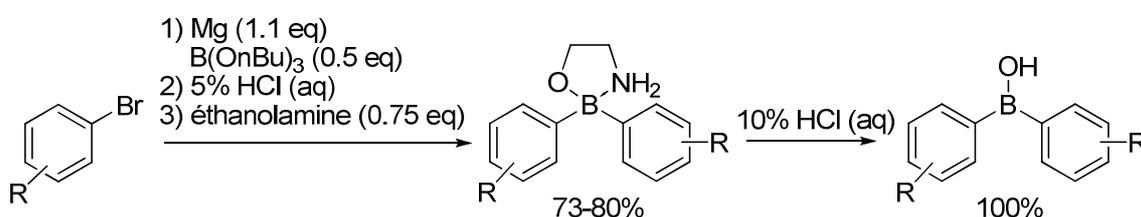


Schéma 118 : Synthèse d'acides boriniques symétriques

Une autre méthode consiste à faire réagir un chlorure d'aryle avec du lithium en présence de tri(méthoxy)borane<sup>183</sup> (Schéma 119) et permet d'obtenir directement les acides boriniques correspondants.

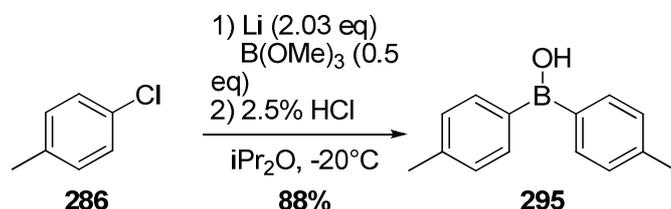


Schéma 119 : Synthèse d'acide di(toluy)borinique à partir de 4-chlorotoluène

Le lithien dérivé du chlorure d'aryle est généré *in situ* et réagit au fur et à mesure avec le tri(méthoxy)borane. Dans ces conditions, les risques de polyadditions sont minimisés.

Cependant, seul l'acide borinique dérivé du 4-chlorotoluène **286** est synthétisé, laissant douter de la robustesse de la méthode vis-à-vis de la substitution du noyau aromatique.

L'organométallique est généré *in situ* en présence de tri(alkoxy)borane. Les complexes du 2-aminoéthanol sont isolés purs après hydrolyse acide du milieu réactionnel et réaction avec de l'éthanolamine. L'étape d'hydrolyse étant quantitative, cette méthode permet d'isoler les acides boriniques avec de bons rendements globaux.

Les méthodes disponibles dans la littérature sont toutes basées sur la réaction d'un réactif de Grignard (ou d'un lithien) avec un tri(alkoxy)borane de nature variée. L'isolation directe des acides boriniques n'est pas facile et la purification par chromatographie sur colonne

<sup>182</sup> X. Chen, H. Ke, Y. Chen, C. Guan, G. Zou, *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 7572-7578

<sup>183</sup> A. Meudt, M. Erbes, K. Forstinger, (Clariant G.m.b.H., Germany). Application: EP, **2002**, p. 9

entraîne une perte de produit. Afin de remédier à ces 2 problèmes, le passage par un traitement au 2-aminoéthanol permet d'obtenir des complexes facilement isolables par simple filtration avec une haute pureté. Enfin, l'hydrolyse de ces derniers fournit l'acide borinique pur.

### 1.3. Acides aryle boriniques non-symétriques

Il existe peu de méthodes générales décrivant la préparation d'acides aryle boriniques (ou leurs dérivés du 2-aminoéthanol) non symétriques.

Lochner *et al.* ont décrit une méthode de préparation générale basée sur la réaction entre un ester d'arylboronique néopentylique et un aryllithien, à basse température<sup>184</sup> (Schéma 120). Les acide boriniques sont isolés sous forme de complexes avec le 2-aminoéthanol.

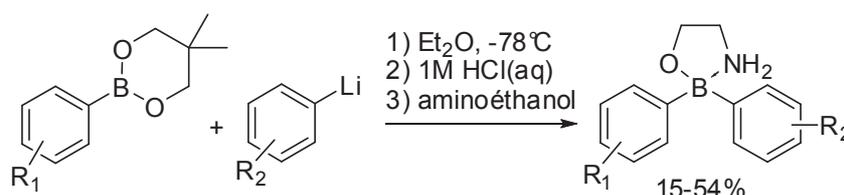


Schéma 120 : Synthèse de complexes du 2-aminoéthanol non-symétriques

Cette méthodologie, bien que simple à mettre en œuvre, utilise un ester boronique comme agent de borylation ce qui augmente grandement le coût de la synthèse. De plus, certains de ces esters boroniques ne sont pas disponibles commercialement ce qui peut ajouter une étape de synthèse et de purification supplémentaire.

### 1.4. Utilisations des acides boriniques

#### 1.4.1. Les complexes du 2-aminoéthanol et leurs dérivés

Le développement de molécules bioactives comportant un ou plusieurs atomes de bore reste assez marginal et ne commence à progresser que depuis une dizaine d'année<sup>185</sup>. Une des raisons majeures est la faible quantité de réactions chimiques capables d'introduire l'atome de bore sur des structures plus ou moins complexes *i.e* fonctionnalisées par des groupements non protégés (amine, alcool, acide carboxylique, ...).

Parmi ces molécules bioactives, les complexes du 2-aminoéthanol et leurs dérivés sont connus pour agir sur les canaux à calcium en inhibant le récepteur IP<sub>3</sub> de l'enzyme ATPase SERCA (sarco/endoplasmique réticulum Ca<sup>2+</sup>-ATPase)<sup>186</sup>. La structure de ces molécules est représentée dans le Schéma 121, où X et Y sont des hétéro éléments (O, S et N) et où Ph représente un groupement aryle.

<sup>184</sup> A. Hofer, G. Kovacs, A. Zappatini, M. Leuenberger, M. A. Hediger, M. Lochner, *Bioorg. Med. Chem.* **2013**, *21*, 3202-3213

<sup>185</sup> S. J. Baker, C. Z. Ding, T. Akama, Y.-K. Zhang, V. Hernandez, Y. Xia, *Future Med. Chem.* **2009**, *1*, 1275-1288

<sup>186</sup> J. M. Diver, S. O. Sage, J. A. Rosado, *Cell Calcium* **2001**, *30*, 323-329

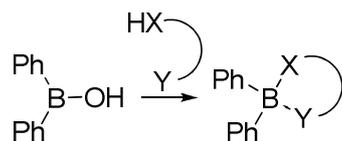


Schéma 121 : Méthode générale de préparation des dérivés 2-APB

De manière générale, ces composés sont préparés par réaction entre un acide borinique et une molécule comportant une liaison hydrogène-hétéroatome (HX) ainsi qu'un autre hétéroatome (Y). Les plus utilisés sont les hydroxy-quinoléines (**296**), les amino alcools (**297**), les amino acides (**298**) et les amino thiols (**299**) (Schéma 122).

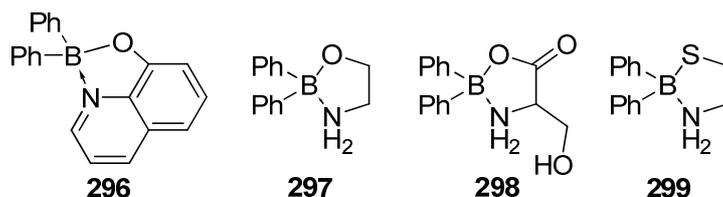


Schéma 122 : Exemples de dérivés de type 2-APB

Une grande diversité a été apportée autour de l'atome de bore mais peu sur les aryles. Ceci est dû au manque de méthodes de synthèse d'acides boriniques.

Dans cette famille de composés, certains possèdent des activités biologiques intéressantes (Schéma 123).

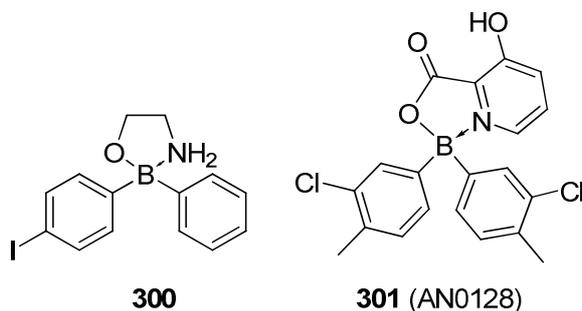


Schéma 123 : Exemples d'APB bioactifs

Le composé **300** possède un  $IC_{50}$  de  $5.4 \mu M$  sur TRPV6<sup>187</sup> (un canal à calcium très exprimé dans le cancer de la prostate) tandis que le composé **301** est en phase 2 de test clinique pour le traitement de maladies parodontales<sup>188</sup>.

<sup>187</sup> A. Hofer, G. Kovacs, A. Zappatini, M. Leuenberger, M. A. Hediger, M. Lochner, *Bioorg. Med. Chem.* **2013**, *21*, 3202-3213

<sup>188</sup> S. J. Baker, T. Akama, Y.-K. Zhang, V. Sauro, C. Pandit, R. Singh, M. Kully, J. Khan, J. J. Plattner, S. J. Benkovic, V. Lee, K. R. Maples, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2006**, *16*, 5963-5967

### 1.4.2. Utilisation dans les OLED

Les OLEDs (diodes électroluminescentes organiques) sont des composants électroniques émettant de la lumière suite à l'application d'une différence de potentiel. Leur structure est organisée en couches superposées et comporte une couche organique mince.

Historiquement, le premier composé à avoir été utilisé est le complexe  $\text{AlQ}_3$  **302** (tris(8-hydroquinolinato)aluminium) (Schéma 124)<sup>189</sup>. Par la suite, de petites molécules organiques sans chélate de métaux comme les dérivés boriniques<sup>190</sup> ( $\text{Ph}_2\text{BQ}$ ) ont fait leur apparition en vue de remplacer  $\text{AlQ}_3$ .

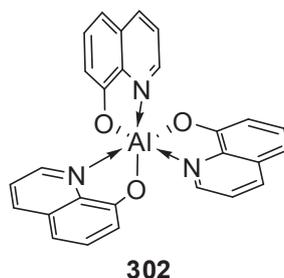


Schéma 124 : Structure du complexe  $\text{AlQ}_3$

De manière surprenante, les synthèses de dérivés  $\text{Ph}_2\text{BQ}$  n'utilisent pas ou peu d'organométalliques et les agents de borylation sont soit du triarylbore soit des halogénoboranes.

Wang *et al.* ont publié une synthèse de dérivés  $\text{Ph}_2\text{BQ}$  utilisant du triarylbore directement avec de la 8-hydroxyquinoléine ou bien du tribromure de bore avec un magnésien<sup>191</sup> (Schéma 125).

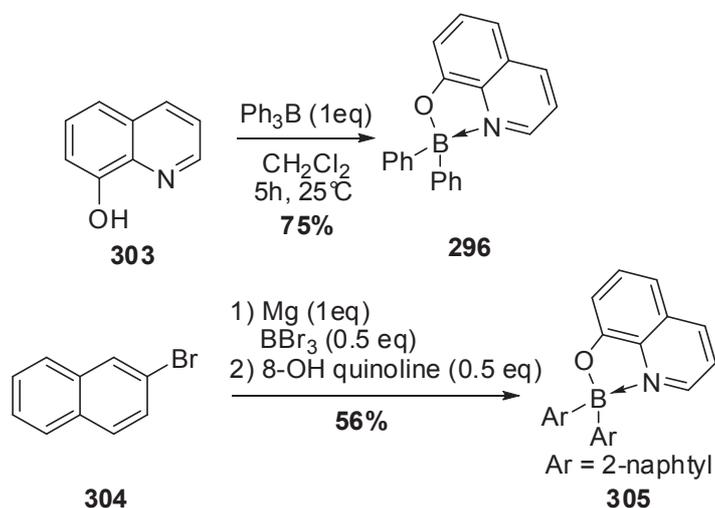


Schéma 125 : Synthèse de dérivés 8-OH quinoline

<sup>189</sup> C. W. Tang, S. A. VanSlyke, C. H. Chen, *J. Appl. Phys.* **1989**, *65*, 3610-3616

<sup>190</sup> S. Anderson, M. S. Weaver, A. J. Hudson, *Synth. Met.* **2000**, *111-112*, 459-463

<sup>191</sup> Q. Wu, M. Esteghamatian, N.-X. Hu, Z. Popovic, G. Enright, Y. Tao, M. D'Iorio, S. Wang, *Chem. Mater.* **2000**, *12*, 79-83

Cette méthode permet d'obtenir les Ph<sub>2</sub>BQ avec des rendements moyens à bons mais utilise des agents de borylation dangereux, toxiques et onéreux ce qui limite leur synthèse en grande quantité.

Par la suite, White *et al.* ont développé une méthode directe d'accès aux Ph<sub>2</sub>BQ utilisant un chlorodiarylbore perfluoré ainsi que de la 8-hydroxy quinoléine<sup>192, 193</sup> (Schéma 126).

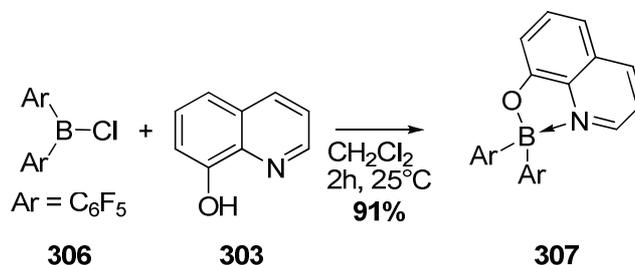


Schéma 126 : Synthèse de dérivés 8-OH quinoléine perfluorés

Cependant, le chlorodiarylbore doit être préparé au préalable<sup>194</sup> en 2 étapes à partir d'un dérivé de l'étain et de BCl<sub>3</sub>. Toutefois, le Ph<sub>2</sub>BQ est obtenu avec un très bon rendement.

Enfin, une dernière méthode, similaire à celle de Wang, a été développée par Chujo *et al.*<sup>195</sup> et permet d'obtenir directement les dérivés Ph<sub>2</sub>BQ en faisant varier cette fois l'hétéroatome directement lié au bore (Schéma 127).

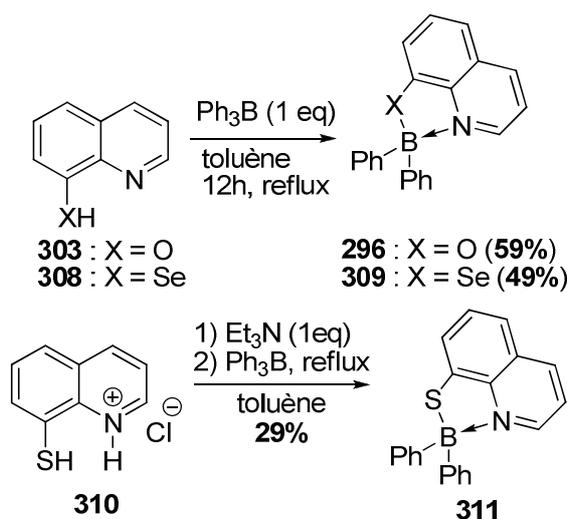


Schéma 127 : Synthèse d'esters boriniques analogues de la 8-OH quinoléine

L'agent de borylation est ici aussi du triphénylborane et les quinoléines sont substituées en position 8 par un atome d'oxygène, de sélénium ou bien de soufre. Bien que la méthode soit directe, les rendements sont relativement faibles.

<sup>192</sup> J. Ugolotti, S. Hellstrom, G. J. P. Britovsek, T. S. Jones, P. Hunt, A. J. P. White, *Dalton Trans.* **2007**, 1425-1432

<sup>193</sup> S. L. Hellstrom, J. Ugolotti, G. J. P. Britovsek, T. S. Jones, A. J. P. White, *New J. Chem.* **2008**, 32, 1379-1387

<sup>194</sup> D. J. Parks, W. E. Piers, G. P. A. Yap, *Organometallics* **1998**, 17, 5492-5503

<sup>195</sup> Y. Tokoro, A. Nagai, K. Kokado, Y. Chujo, *Macromolecules (Washington, DC, U. S.)* **2009**, 42, 2988-2993

### 1.4.3. Partenaires dans la réaction de Suzuki-Miyaura

Il existe peu d'exemples d'utilisation d'acides boroniques en couplage catalysé. Paradoxalement, il est connu depuis les années 1990 que des poly(organo)boranes peuvent transférer efficacement leur partie organique à d'autres substrats<sup>196,197</sup>.

Winkle et al. ont réalisé avec succès un couplage croisé de Suzuki entre un acide borinique et un triflate de vinyle<sup>198</sup>.

La synthèse de l'acide borinique se fait de façon classique à partir du magnésien et de tri(isopropoxy)borate mais conduit à un rendement moyen de 42% après purification sur colonne (Schéma 128). Ce faible rendement est surtout dû à l'étape de purification. En effet, les acides boroniques (et boroniques) sont connus pour se dégrader sur la silice<sup>199</sup>.

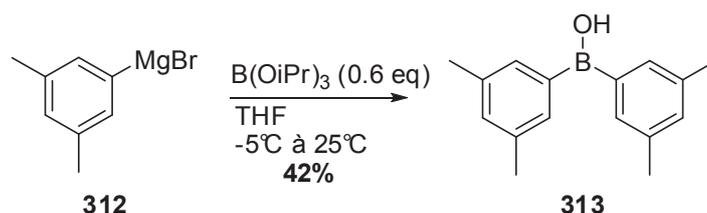


Schéma 128 : Synthèse d'un acide borinique

Le couplage croisé peut cependant être réalisé avec l'acide borinique **313** brut dans une réaction one-pot en 2 étapes, conduisant au composé final avec un rendement global de 91% sur une échelle de 1.9 kg (Schéma 129).

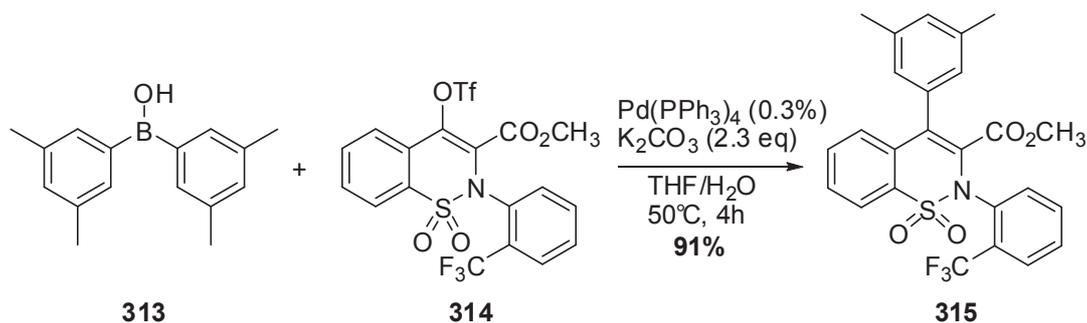


Schéma 129 : Couplage de Suzuki entre le triflate de vinyle et l'acide borinique

Les acides boroniques étant capables de transférer leurs 2 groupements, cette méthode est économique en dérivé du bore.

Enfin, Zou et al. ont mis au point une méthode de synthèse de biaryles non-symétriques utilisant un acide borinique et un halogénure d'aryle par couplage croisé de Suzuki<sup>200</sup>.

Les acides boroniques sont préparés à partir du magnésien et de tri(nbutyloxy)borate isolés sous forme de 2-APB et enfin, hydrolysés en milieu acide pour obtenir les acides boroniques purs (Schéma 130).

<sup>196</sup> N. A. Bumagin, V. V. Bykov, *Tetrahedron* **1997**, *53*, 14437-14450

<sup>197</sup> P. G. Ciattini, E. Morera, G. Ortar, *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 4815-4818

<sup>198</sup> D. D. Winkle, K. M. Schaab, *Org. Process Res. Dev.* **2001**, *5*, 450-451

<sup>199</sup> R. L. Letsinger, I. Skoog, *J. Am. Chem. Soc.* **1955**, *77*, 2491-2494

<sup>200</sup> X. Chen, H. Ke, Y. Chen, C. Guan, G. Zou, *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 7572-7578

## Partie D : Synthèse de dérivés d'acides boroniques et boriniques à partir d'organométalliques

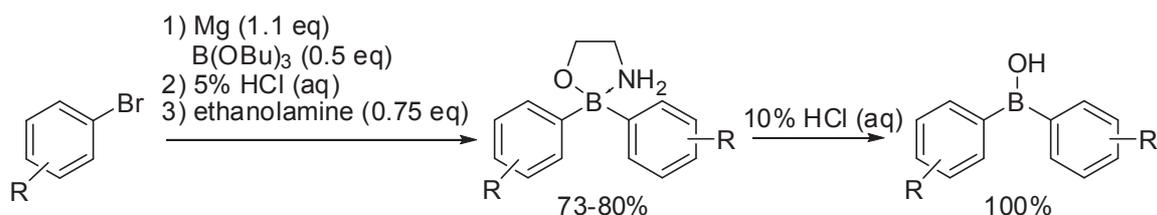


Schéma 130 : Synthèse des acides boriniques

Les acides boriniques purs sont mis à réagir avec un halogénure d'aryle (bromure ou chlorure) en présence d'une quantité catalytique de palladium (0.01% à 1%) pour conduire aux dérivés biaryles (Schéma 131). Les acides boriniques sont substitués de façon simple (H, Me, OMe, F) à cause de la faible tolérance des magnésiens vis-à-vis des groupements fonctionnels et les halogénures d'aryle sont substitués de manière variée (Me, OMe, NMe<sub>2</sub>, OBn, COMe, CO<sub>2</sub>Me).

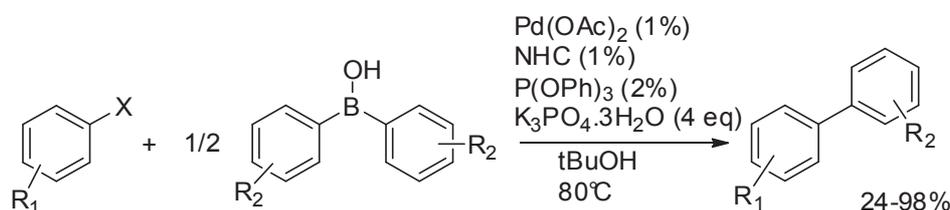


Schéma 131 : Synthèse de biaryles à partir d'acides boriniques catalysée par du palladium

### 1.4.4. Catalyseurs dans la réaction d'aldolisation

Un dernier exemple d'application des acides boriniques en catalyse concerne les réactions d'aldolisation.

Kobayashi a publié le premier exemple d'aldolisation diastéroselective de Mukayama, dans l'eau, catalysée par de l'acide diphenylborinique<sup>201</sup> (Schéma 132).

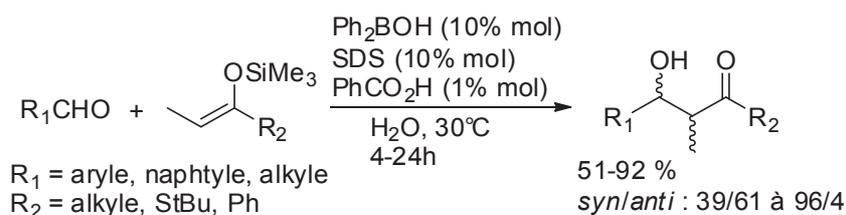


Schéma 132 : Réaction d'aldolisation de Mukayama catalysée par de l'acide diphenyle borinique

Cet exemple mérite une attention particulière pour 2 raisons principales : premièrement, la réaction est faite dans l'eau. Les réactions mettant en jeu des énolates (de bore ou d'autres métaux) sont détruits en présence d'eau et requiert donc un milieu strictement anhydre. Cette méthode permet donc de s'affranchir du milieu anhydre.

Deuxièmement, dans le cas des énolates de bore, l'agent de borylation (triflate de di(alkyl)borane en général) est utilisé en quantité stœchiométrique. Ici, seulement 10% de dérivé du bore sont nécessaires.

<sup>201</sup> Y. Mori, K. Manabe, S. Kobayashi, *Angew. Chem., Int. Ed.* **2001**, 40, 2815-2818

A noter que sans acide borinique, la réaction conduit à un mélange 50/50 de stéréoisomères *syn/anti* avec un rendement de 2%.

Cette réaction fonctionne aussi bien avec des aldéhydes aromatiques qu'aliphatique et avec des éthers d'énol silylés diversement substitués (aryle, alkyle, thioéther).

Le mécanisme invoqué est très proche de celui de la réaction de Mukayama. L'éther d'énol silylé **317** subit une transmétallation en présence d'acide borinique **316** pour l'énolate de bore correspondant **319**, intermédiaire actif de la réaction (Schéma 133). Cette réaction se déroule à l'intérieur d'une micelle faite de plusieurs molécules de SDS (dodécylsulfate de sodium), présent à 10% dans le milieu et utilisé comme surfactant. Sans SDS, la réaction conduit à un mélange 91/9 de stéréoisomères *syn/anti* avec un rendement de 4%.

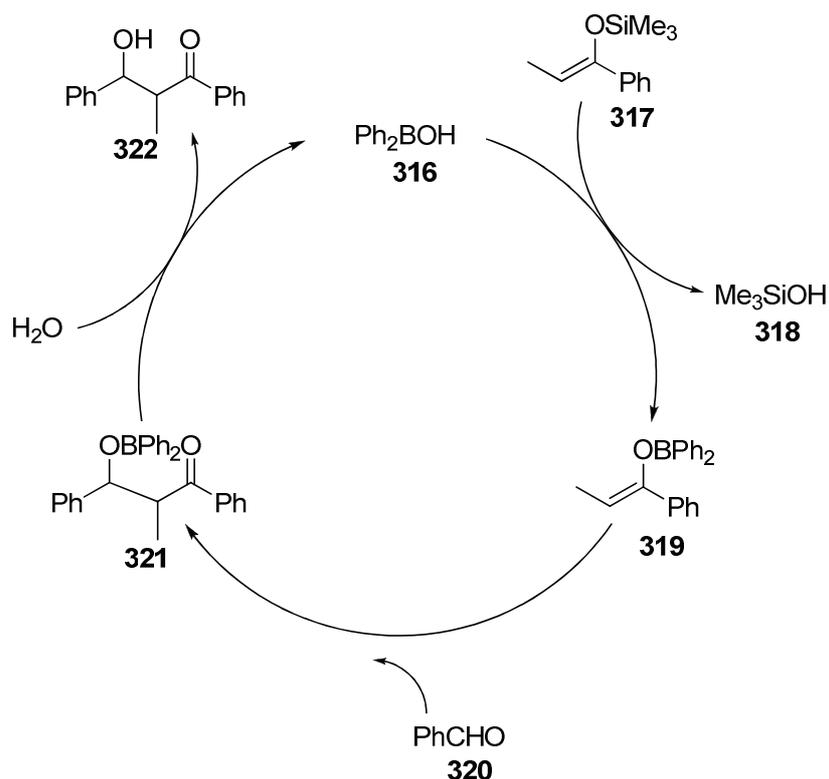


Schéma 133 : Mécanisme proposé pour la réaction d'aldolisation de Mukayama catalysé par de l'acide borinique

Même si cette méthodologie offre la possibilité de réaliser les réactions d'aldolisation dans l'eau, il est nécessaire de préciser que la présence de SDS est cruciale pour permettre la réaction. Celle-ci ne se fonctionne pas dans l'eau pure, sans surfactant.

Enfin, il est possible de réaliser une réaction d'aldolisation entre un acide pyruvique et un aldéhyde (hétéro)aromatique pour conduire aux hydroxy-lactones correspondantes (Schéma 134)<sup>202</sup>.

<sup>202</sup> D. Lee, S. G. Newman, M. S. Taylor, *Org. Lett.* **2009**, *11*, 5486-5489

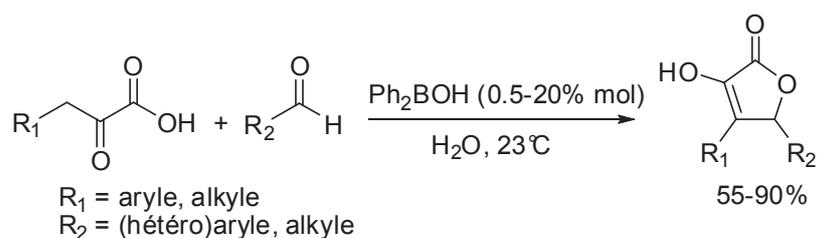


Schéma 134 : Réaction d'aldolisation catalysée par de l'acide diphenyle borinique

L'intermédiaire clé de la réaction est un énolate de bore particulier, une dioxoborolanone, résistante au milieu aqueux (Schéma 135). Cette résistance à l'eau est probablement due au fait que le bore est tétravalent et donc protégé des attaques nucléophiles.

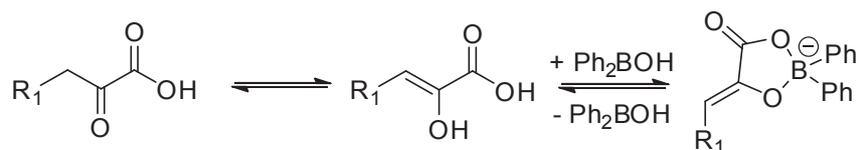


Schéma 135 : Mécanisme proposé pour la formation de l'adduit dioxoborolanone

### 1.4.5. Conclusion

On retrouve les acides boroniques dans de nombreuses applications et l'intérêt porté à cette famille de composés semble s'accroître durant cette dernière décennie. Cependant, il existe peu de méthodes d'accès à ces composés qui soient simples et efficaces.

La synthèse d'acides boroniques et boriniques à partir de tri(alkoxy)borates et d'organométalliques (lithiens ou magnésiens) est une méthode simple, économique et applicable à grande échelle. Cependant, l'addition sélective de l'organométallique reste le problème majeur de cette réaction. Il est possible de minimiser les sous-produits en optant pour un borate encombré (tri(isopropoxy)borane) et en travaillant à basse température afin de conserver la forme tétravalente du bore et ainsi, limiter toute nouvelle addition de l'organométallique.

Une autre stratégie a été envisagée au laboratoire en utilisant le diisopropylaminoborane comme agent de borylation. Suite à un précédent travail concernant la synthèse d'acides boroniques par Singaram<sup>203</sup>, nous avons tenté de développer une méthode robuste et efficace pour préparer des acides boriniques et leurs dérivés d'une façon simple.

<sup>203</sup> J. W. Clary, B. Singaram, (University of California, USA). Application: WO, **2013**, p. 52

## 2. ETUDE DE REACTIVITÉ AVEC LES ORGANOLITHIENS

### 2.1. Résultats préliminaires

Nous avons entrepris une étude de réactivité entre le *diisopropylaminoborane* et les organolithiens. Les premières réactions, dont les résultats sont regroupés dans le Tableau 33, ont été réalisées suite à une étude bibliographique préliminaire, à savoir l'utilisation de basses températures et le THF comme solvant.

L'organolithien est préparé par échange halogène-métal entre un bromure d'aryle et du *n*BuLi puis mis à réagir avec le *diisopropylaminoborane*, dans le THF (0.3 M). La réaction est ensuite stoppée par du MeOH et le produit isolé sous forme d'ester pinacolique après traitement au pinacol. Le brut réactionnel est ensuite analysé en RMN  $^{11}\text{B}$ .

Le seul moyen de suivre l'évolution de la réaction et d'apprécier la conversion du *diisopropylaminoborane* est la RMN. Cependant, il ne nous a pas été possible d'enregistrer des spectres exploitables lors du suivi des réactions par prélèvement. Nous avons donc tenté une optimisation des conditions en nous basant sur les RMN des bruts réactionnels, en considérant la conversion en *diisopropylaminoborane* comme totale. Dans le chapitre suivant, une étude RMN plus précise a été réalisée afin d'évaluer correctement la conversion ainsi que les espèces mises en jeu.

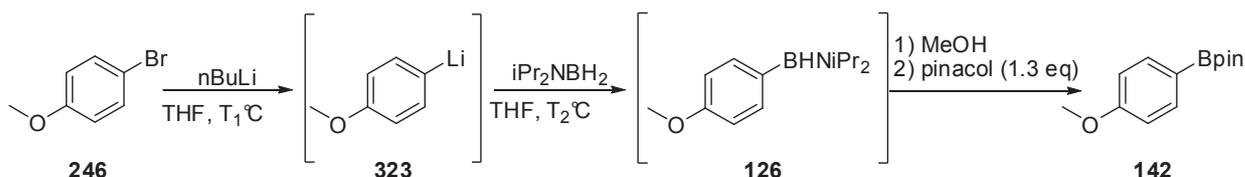


Tableau 33 : Conditions de réaction en tandem de lithiation/borylation

Entrée	Lithiation		Borylation			Traitement			Proportions RMN $^{11}\text{B}$	
	T <sub>1</sub>	t	T <sub>2</sub>	t	iPr <sub>2</sub> NBH <sub>2</sub>	nature	T <sub>3</sub>	t	PhBpin	iPr <sub>2</sub> NH.BH <sub>3</sub>
1	-78°C	10'	-78°C	5'	1	MeOH	-78°C -> 25°C	30'	16	84
2	-78°C	1h	-78°C	60'	1	pinacol	25°C	4h	75	25
3	-40°C	1h	-40°C	60'	1,5	pinacol	25°C	4h	26	74
4	-78°C	2h	-78°C	2h30	1,5	MeOH	-78°C -> 25°C	1h	87	13
5	-50°C	1h	25°C	2h	1,5	MeOH	-78°C -> 25°C	1h	55	45

Avec un temps de réaction de 5 minutes (Tableau 33, entrée 1), il ne se forme que très peu d'ester pinacolique (16%) et nous avons observé majoritairement la transformation du *diisopropylaminoborane* en complexe amine-borane correspondant (84%).

En augmentant le temps de réaction à 1h, un mélange 75/25 d'ester pinacolique et de complexe amine-borane est obtenu (Tableau 33, entrée 2). Lorsque la réaction est faite à -40°C sur une 1h, ce ratio est inversé, conduisant majoritairement au complexe amine borane et à peu de produit final (Tableau 33, entrée 3).

Nous avons donc conservé une température basse pour l'étape de borylation (-78°C) tout en augmentant le temps de réaction à 2h30 (tableau 1, entrée 4). Dans ces conditions, une



- L'acide borinique est présent en quantité variable, et ce, peu importe les conditions employées,
- Le complexe amine-borane est présent en grande quantité si le produit final est isolé sous forme d'ester pinacolique,
- Les résultats obtenus en RMN  $^{11}\text{B}$  sont variables à conditions expérimentales fixes.

Face aux problèmes de reproductibilité et à la difficulté de maîtriser une seule addition de d'organolithien sur le diisopropylaminoborane, nous avons choisi d'optimiser la préparation d'acides boriniques.

## 2.2. Optimisation de la synthèse d'acides aryle boriniques avec les organolithiens

### 2.2.1. Choix du solvant

Dans un premier temps, nous avons essayé d'autres solvants afin de déterminer si le THF est le meilleur solvant dans notre cas (tableau 3).

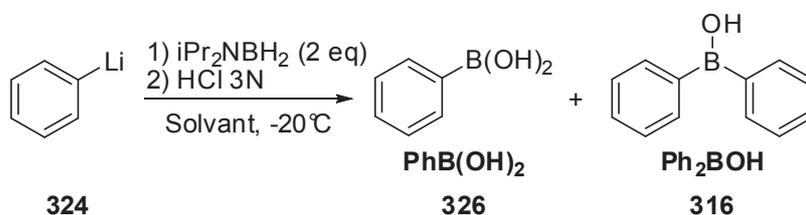


Tableau 35 : Etude de solvant

Entrée	Solvant	Proportions RMN $^{11}\text{B}$	
		$\text{Ph}_2\text{BOH}$	$\text{PhB(OH)}_2$
1	MTBE	74	36
2	$\text{Et}_2\text{O}$	60	40
3	toluène/THF 4/1	20	80

Bien que la réaction fonctionne dans le MTBE et dans l' $\text{Et}_2\text{O}$  (Tableau 35, entrées 1 et 2), les résultats sont moins bons qu'avec le THF. La réaction dans le MTBE conduit à un ratio 74/26 en faveur de l'acide borinique tandis que l' $\text{Et}_2\text{O}$  donne un moins bon ratio de 60/40 en faveur de l'acide borinique.

Enfin, l'utilisation d'un mélange toluène/THF (4/1) inverse la sélectivité en faveur de l'acide boronique (Tableau 35, entrée 3), conduisant à un ratio 80/20 en faveur cette fois de l'acide boronique.

Il est connu que les organométalliques existent sous forme d'agrégats en solution et que cet état d'agrégation peut être modulé par la nature du solvant. Ainsi, plus le solvant utilisé aura la capacité de solvater le cation de l'organométallique, plus l'agrégation sera faible. Ce phénomène entraîne donc une plus grande disponibilité de l'organométallique et donc une augmentation de sa réactivité. Les solvants de choix dans ce cas de figure sont les solvants éthers (THF,  $\text{Et}_2\text{O}$ , ...)

Suite à cette étude de solvant, le THF a été conservé pour la suite de l'optimisation.

### 2.2.2. Choix de la dilution et de la température

Nous avons ensuite étudié l'impact de la température et de la dilution sur la réaction (Tableau 36). Comme nous l'avons vu précédemment, la température joue un rôle important sur la sélectivité de notre réaction. La dilution est aussi un facteur expérimental très important dans de nombreuses réactions en termes de transfert de chaleur et de solubilité des réactifs.

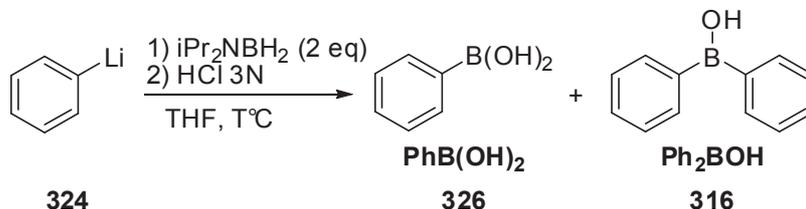


Tableau 36 : Etude dilution/température

Entrée	C/PhLi	Borylation		Proportions RMN <sup>11</sup> B	
		T	t	Ph <sub>2</sub> BOH	PhB(OH) <sub>2</sub>
1	1 M	-78°C	4h	16	84
2	1,55 M	40°C	7h	71	29
3	1,55 M	60°C	7h	64	36
4	0,5 M	25°C	7h	85	15
5	0,5 M	40°C	7h	83	17
6	0,5 M	60°C	7h	71	29

Le premier résultat de cette étude s'est révélé surprenant. En conduisant la réaction à une concentration de 1M et à -78°C, l'acide boronique est obtenu en grande majorité par rapport à l'acide borinique (ratio de 84/16) (Tableau 36, entrée 1).

En augmentant la température à 40°C ainsi que la durée de la réaction à 7h, l'acide borinique est obtenu avec un ratio 71/29 en sa faveur (tableau 4, entrées 2). En augmentant un peu plus la température, à 60°C, ce ratio diminue légèrement (64/39) (Tableau 36, entrées 3).

Une légère augmentation de la sélectivité est obtenue en diluant le milieu réactionnel à 0.5M, à des températures modérés de 25°C et 40°C (Tableau 36, entrées 4 et 5). Dans ces conditions, le ratio est supérieur à 80/20 pour l'acide borinique.

Cependant, une baisse de sélectivité est observé à 60°C dans ces mêmes conditions (Tableau 36, entrée 6) et l'acide borinique est obtenu avec un ratio 71/29.

Face à ces résultats, aucune véritable règle ne peut être établie concernant la dilution ou bien la température. Toutefois, il semble qu'une tendance se dégage du côté des faibles dilutions et d'une température ambiante (Tableau 36, entrée 4).

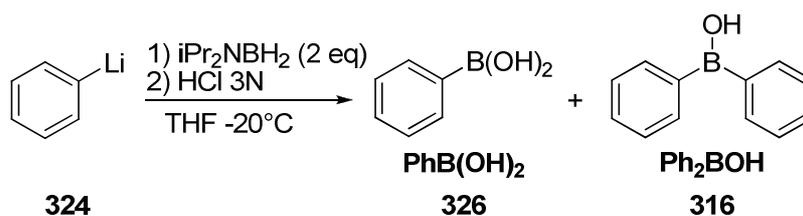


Tableau 37 : Cinétique à -20°C

Entree	Borylation	Proportions RMN <sup>11</sup> B	
	t	Ph <sub>2</sub> BOH	PhB(OH) <sub>2</sub>
1	30'	70	30
2	1h	84	16
3	2h	68	32
4	4h	83	17
5	16h	78	22

Afin d'avoir une vision juste de l'évolution de la réaction de borylation, nous avons entrepris une étude cinétique à 2 température différentes, -20°C et 0°C (Tableau 37 et 38 respectivement). Le milieu réactionnel est hydrolysé avec une solution aqueuse d'HCl à différents moments et le brut réactionnel analysé en RMN <sup>11</sup>B.

A -20°C, on constate qu'une selectivité maximale en acide borinique est atteinte au bout de 4h de réaction (Tableau 37, entrée 4), entraînant un ratio de 83/17 en faveur de l'acide borinique. L'augmentation du temps de réaction à 22h, n'affecte pas beaucoup ce ratio, qui reste de l'ordre de 80/20 (tableau 5, entrée 5).

Dans certains cas (Tableau 37, entrées 3 et 5), du complexe amine-borane est observé en RMN <sup>11</sup>B. Cela suggère que le traitement acide est suffisamment efficace pour éliminer le complexe-amine borane seulement si ce dernier est présent en faible quantité. Cela explique que le complexe amine-borane n'est pas détecté en RMN <sup>11</sup>B dans certaines réactions (Tableau 37, entrées 1, 2, et 4). De ce fait, il est possible que la réaction n'atteigne jamais 100% de conversion en diisopropylaminoborane.

Une autre cinétique, cette fois à 0°C, a été réalisée (Tableau 38).

A 0°C, la quantité de complexe amine-borane est bien plus élevée et ce dans toutes les réactions. Contrairement à la réaction faite à -20°C où le complexe est présent aux environs de 1%, à 0°C une quantité non négligeable pouvant atteindre les 38% de la totalité des composés du bore en RMN <sup>11</sup>B est observée. Le traitement hydrolytique n'est donc pas assez efficace et montre qu'une grande quantité de diisopropylaminoborane est perdue.

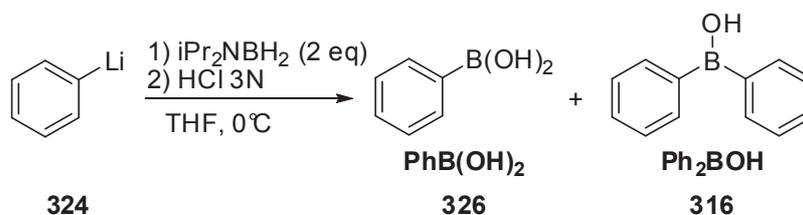


Tableau 38 : Cinétique à 0°C

Entrée	Borylation t	Proportions RMN <sup>11</sup> B		
		Ph <sub>2</sub> BOH	PhB(OH) <sub>2</sub>	iPr <sub>2</sub> NH.BH <sub>3</sub>
1	30'	72	20	8
2	1h	71	16	13
3	2h	52	10	38
4	4h	55	13	32
5	16h	77	18	5

Il ne se dégage pas non plus de tendance générale en faveur de l'acide borinique. La proportion d'acide borinique est majoritaire dans tous les cas et supérieure à 50%. L'acide boronique est présent dans des proportions variant entre 10 et 20%.

Ces résultats laissent suggérer que la consommation en diisopropylaminoborane est totale en environ d'1h de réaction et qu'un temps de réaction plus long n'augmente pas la production d'acide borinique. Cependant, le diisopropylaminoborane ne réagit pas en totalité avec le phényllithien puisqu'on le retrouve sous forme de complexe amine-borane en fin de réaction.

Face à l'échec de l'optimisation des conditions, nous avons tout de même essayé la réaction sur d'autres substrats, en préparant le lithien par échange halogène-métal sur un bromure d'aryle.

### 2.2.3. Synthèse d'acides arylboriniques

La réaction a été essayée sur 2 substrats différents (Schéma 136). L'échange halogène-métal est assuré par le *sec*BuLi, dans le THF à -78°C. Le *n*BuLi permet de réaliser l'échange mais la réaction génère du 4-*n*Butylanisole comme sous-produit, résultant d'une S<sub>N</sub>Ar du *n*BuLi sur le 4-bromoanisole. Une fois le produit de départ consommé, le diisopropylaminoborane est ajouté et la réaction de borylation est réalisée à 25°C sur 20h.

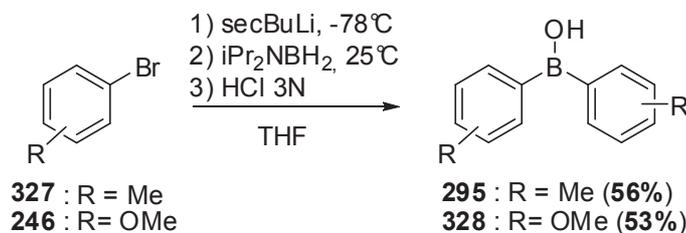


Schéma 136 : Exemples d'acides boriniques

Les acides boriniques **295** et **328** sont obtenus avec des rendements isolés de 56% et 53% respectivement. Il a été nécessaire de purifier ces composés sur colonne de silice ce qui a

entraîné une diminution du rendement. Les acides boriniques, tout comme les acides boroniques, sont connus pour s'hydrolyser sur silice (protodéboronation).

#### 2.2.4. Application à la réaction d'ortholithiation

La réaction d'ortholithiation est connue depuis 1939-1940 suite aux travaux de Gilman<sup>204</sup> et de Wittig<sup>205</sup>. Par la suite, Sniekus a largement développé cette réaction<sup>206,207</sup> en l'étendant à plusieurs classes de groupements ortho directeurs.

Les substrats **329**, **330**, et **331** ont retenu notre attention car les motifs CONEt<sub>2</sub> et oxazole sont de bons groupements ortho orienteurs. Enfin, le 2-bromothiophène **332** peut être sélectivement métallé en position 5 en utilisant une base forte de type LDA (Schéma 137).

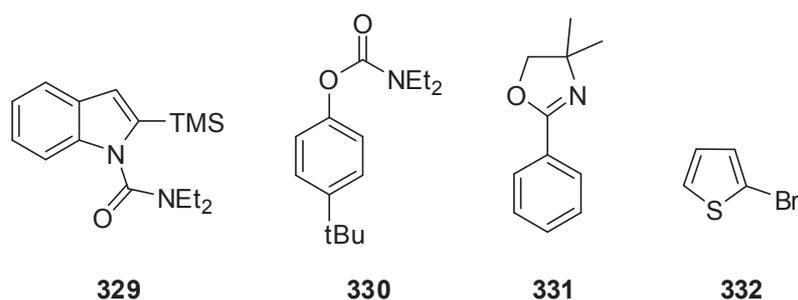


Schéma 137 : Substrats d'ortholithiation

Le substrat **332** a été borylé efficacement pour donner l'ester pinacolique correspondant avec un rendement isolé de 83% (Tableau 39, entrée 2). Cependant, si la réaction est réalisée à -78°C, une quantité plus élevée de complexe amine-borane est formée (Tableau 39, entrée 1).

Malgré des tentatives répétées sur **329**, **330** et **331**, et en changeant les paramètres de la réaction (température, temps, nombre d'équivalents en diisopropylaminoborane), la quasi-totalité de nos essais conduit à la dégradation du produit de départ (perte du motif ortho orienteur et/ou perte du TMS), à des mélanges complexes (présence d'une grande quantité de complexe amine-borane ainsi qu'à d'autres composés en RMN <sup>11</sup>B) et seules des traces de produit borylé ont pu être observés en RMN <sup>11</sup>B.

<sup>204</sup> H. Gilman, W. Langham, A. L. Jacoby, *J. Am. Chem. Soc.* **1939**, *61*, 106-109

<sup>205</sup> G. Wittig, G. Fuhrmann, *Ber. Dtsch. Chem. Ges. B* **1940**, *73B*, 1197-1218

<sup>206</sup> V. Snieckus, *Chem. Rev.* **1990**, *90*, 879-933

<sup>207</sup> *Strategic application of named reaction in organic synthesis*, Elsevier (Ed), **2005**, p 420-421

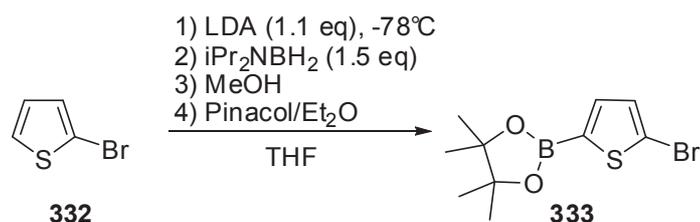


Tableau 39 : Ortho lithiation du 2-bromothiophène

Entrée	Borylation		Proportions RMN $^{11}B$		Rendement
	T	t	R-Bpin	$iPr_2NH.BH_3$	
1	-78°C	1h	89	11	-
2	-40°C	1h	97	3	83%

### 2.2.5. Cas des acides boriniques cycliques

Une dernière approche en ortho lithiation a été tentée sur des substrats particuliers, présentant 2 sites potentiels de métallation (Schéma 138).

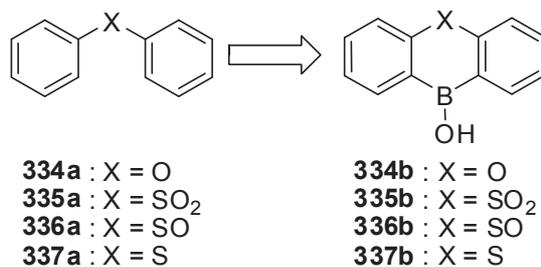


Schéma 138 : Précurseurs d'acides boriniques cycliques

Une étude bibliographique préliminaire sur ces substrats montre qu'il existe peu de méthodes permettant de réaliser la double ortho lithiation (Tableau 40).

Les électrophiles utilisés sont durs (chlorosilanes) et les conditions utilisent classiquement du  $nBuLi$  avec ou sans TMEDA ou bien du  $LiTMP$ .

Nous avons donc essayé ces conditions avec le diisopropylaminoborane comme électrophile avec des succès mitigés.

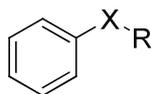


Tableau 40 : Etude bibliographique sur la double lithiation

Entrée	X-R	Lithiation	Electrophile	Rendement	Ref.
1	OPh	nBuLi/TMEDA	B(OMe) <sub>3</sub>	90%	208
2	StBu	nBuLi/TMEDA	-	-	209
3	SOtBu	nBuLi	TMSCl	66%	210
4	SO <sub>2</sub> Ph	LiTMP	Me <sub>2</sub> SiCl <sub>2</sub>	59%	211
5	SO <sub>2</sub> Ph	nBuLi	Me <sub>2</sub> SiCl <sub>2</sub>	19%	212

Dans le cas du diphenyléther (Tableau 41, entrée 1), le dérivé borinique est obtenu avec 60 % de rendement après purification sur colonne de silice.

Avec la diphenylsulfone, aucun produit de borylation n'est obtenu avec le LiTMP comme base (Tableau 41, entrée 2). Nous avons choisi alors le système *sec*BuLi/TMEDA, largement employé avec divers groupements ortho-orienteurs, en présence d'un léger excès de *diisopropylaminoborane* (Tableau 41, entrée 5). Là encore, aucun produit de borylation n'est détecté en RMN <sup>11</sup>B. Afin de savoir si le *diisopropylaminoborane* est la source de ces échecs, nous avons changé d'électrophile et opté pour le tri(méthoxy)borate et le système *n*BuLi/TMEDA ou bien *sec*BuLi/TMEDA (Tableau 41, entrée 3 et 4). Dans ces conditions, seul l'acide borinique est formé. Ce résultat montre que le *diisopropylaminoborane* n'est pas assez électrophile pour réagir avec le lithien. D'un autre côté, la seule présence de l'acide borinique est due soit à la mauvaise formation du bis lithien soit à une mauvaise réactivité de ce dernier vis-à-vis du *diisopropylaminoborane* (la deuxième addition ne se faisant peu ou presque pas).

Nous avons poursuivi avec le diphenylsulfoxyde. En utilisant simplement du *n*BuLi (Tableau 41, entrée 7), une faible quantité d'acide borinique est formée avec une grande majorité d'acide boronique. En utilisant le système *sec*BuLi/TMEDA (Tableau 41, entrée 6), le rapport est augmenté en faveur de l'acide borinique d'un facteur 3. Ce résultat implique que la formation du lithien n'est pas triviale et que l'ajout de TMEDA favorise la réaction (probablement en diminuant l'état d'agrégation des lithiens présents dans le milieu).

Enfin, avec le diphenylsulfure, un résultat encourageant a été obtenu avec le système *sec*BuLi/TMEDA (Tableau 41, entrée 8). Cette fois ci, une majorité d'acide borinique est obtenue.

<sup>208</sup> L. Niu, H. Yang, Y. Jiang, H. Fu, *Adv. Synth. Catal.* **2013**, 355, 3625-3632

<sup>209</sup> W. Bauer, P. A. A. Klusener, S. Harder, J. A. Kanters, A. J. M. Duisenberg, L. Brandsma, P. v. R. Schleyer, *Organometallics* **1988**, 7, 552-555

<sup>210</sup> C. Quesnelle, T. Iihama, T. Aubert, H. Perrier, V. Snieckus, *Tetrahedron Lett.* **1992**, 33, 2625-2628

<sup>211</sup> T. D. Krizan, J. C. Martin, *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, 105, 6155-6157

<sup>212</sup> B. L. Soltz, J. Y. Corey, *J. Organomet. Chem.* **1979**, 171, 291-299

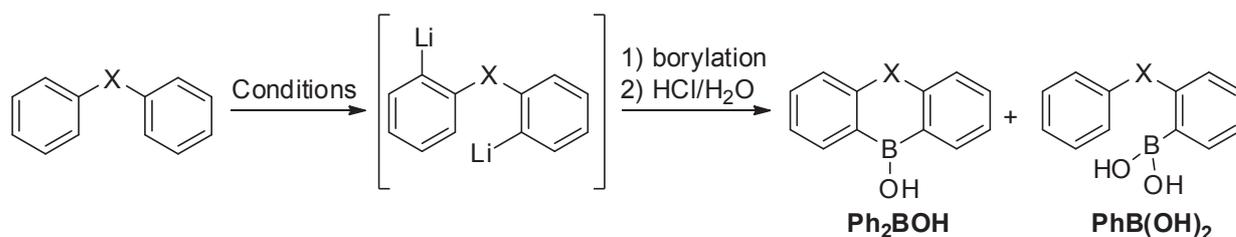


Tableau 41 : Conditions de synthèse d'acides boriniques cycliques

Entrée	X	Lithiation			Agent de borylation	Proportions RMN <sup>11</sup> B	
		Procédure	T	t		Ph <sub>2</sub> BOH	PhB(OH) <sub>2</sub>
1	O	secBuLi/TMEDA (2 eq)	-78°C	2h	iPr <sub>2</sub> NBH <sub>2</sub>	90	10
2	SO <sub>2</sub>	TMP/nBuLi (2 eq)	-78°C->25°C	2h	iPr <sub>2</sub> NBH <sub>2</sub>	0	0
3	SO <sub>2</sub>	nBuLi/TMEDA (3 eq)	-78°C->25°C	3h	B(OMe) <sub>3</sub>	0	100
4	SO <sub>2</sub>	secBuLi/TMEDA (3 eq)	-78°C->25°C	3h	B(OMe) <sub>3</sub>	0	100
5	SO <sub>2</sub>	secBuLi/TMEDA (2,5 eq)	-78°C	2h	iPr <sub>2</sub> NBH <sub>2</sub> <sup>a</sup>	0	0
6	SO	secBuLi/TMEDA (2 eq)	-78°C	2h	iPr <sub>2</sub> NBH <sub>2</sub>	30	70
7	SO	nBuLi (2,1 eq)	-78°C	1h	iPr <sub>2</sub> NBH <sub>2</sub>	11	89
8	S	secBuLi/TMEDA (2 eq)	-78°C	2h	iPr <sub>2</sub> NBH <sub>2</sub>	60	40

<sup>a</sup> : 1.5 équivalents de diisopropylaminoborane utilisé

## 2.2.6. Conclusion

Les nombreuses tentatives d'optimisation se sont révélées être décevantes.

Les acides boroniques n'ont pas pu être synthétisés de manière efficace et reproductible. Une quantité toujours non négligeable de complexe amine-borane subsiste (en cas d'isolation sous forme d'ester pinacolique) ou bien la faible quantité de brut récupérée en fin de réaction et la mauvaise pureté en RMN du proton conduit inexorablement à de mauvais rendements.

Dans le cas des acides boriniques acycliques, le brut réactionnel est pollué par du complexe amine-borane, d'autres composés du bore non identifiés et des mélanges d'autres produits visibles en RMN du proton (homocouplage de lithien, produit d'hydrolyse). Il en est de même avec les acides boriniques cycliques. Par la suite, il a été envisagé de changer d'organométallique et d'étudier la réactivité des organomagnésiens vis-à-vis du diisopropylaminoborane. En effet, même si les réactifs de Grignard sont considérés comme des organométalliques durs, leur comportement est différent de celui des lithiens.

Une étude mécanistique préliminaire a été entreprise afin de caractériser les espèces présentes lors de la réaction et d'apprécier la cinétique de la réaction ainsi que la conversion du diisopropylaminoborane.

## 3. ETUDE MÉCANISTIQUE

### 3.1. Introduction

Le grand écart de réactivité entre un lithien ou un magnésien et le diisopropylaminoborane nous a conduit à la réalisation d'une étude par RMN <sup>11</sup>B.

Les différentes espèces du bore, trivalentes ou tétravalentes, sont facilement identifiables en RMN couplé au proton. D'une part, le déplacement chimique ainsi que l'allure du signal (fin ou large) renseigne sur l'environnement chimique du bore. D'autre part, la multiplicité du signal nous donnera le nombre d'hydrogènes portés par l'atome de bore.

La combinaison de ces renseignements nous permettra d'identifier les intermédiaires réactionnels de notre réaction de borylation. De plus, l'intensité des signaux nous donnera une idée sur l'abondance relative de ces espèces.

Le Schéma 139 regroupe les déplacements chimiques de quelques composés du bore que nous retrouverons dans la suite de notre étude ainsi que d'autres rencontrés tout au long de cette thèse.

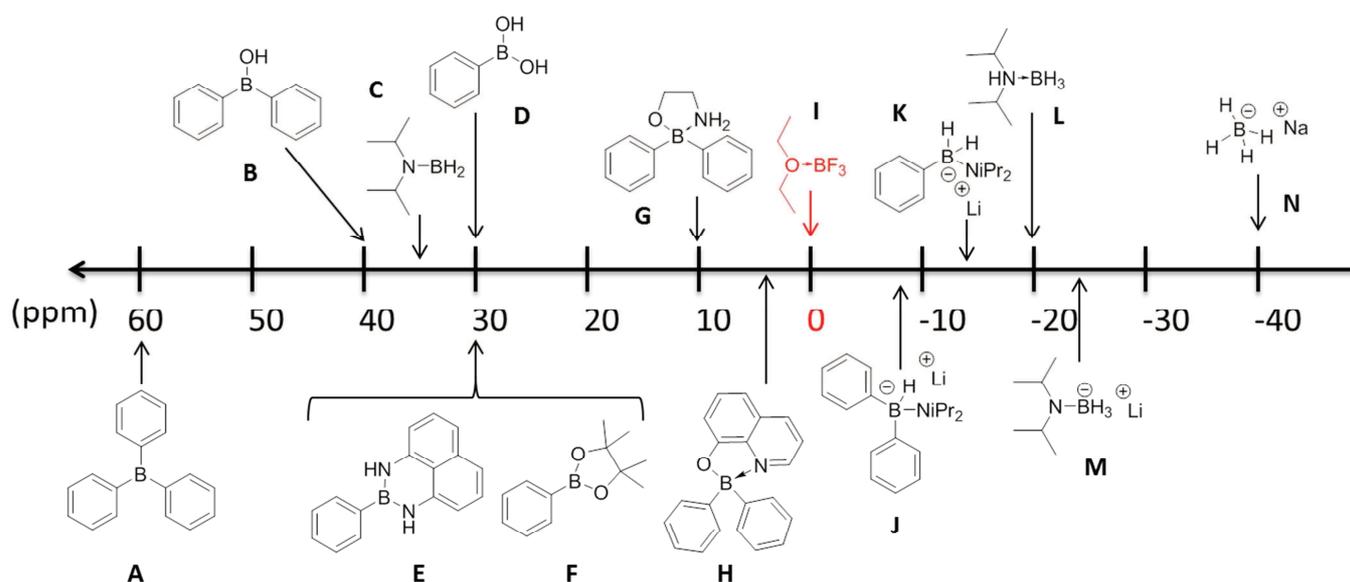


Schéma 139 : table RMN  $^{11}\text{B}$  de certains composés du bore

En RMN  $^{11}\text{B}$ , les déplacements chimiques sont relatifs au  $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ , calibré à 0 ppm.

Les bores trivalents comme les triaryleborane **A**, les acides boriniques **B**, le diisopropylaminoborane **C**, les acides boroniques **D** et leurs esters **E** et **F** occupent toute la partie supérieure du spectre, au-delà de 25 ppm.

Les bores tétravalents possèdent soit 3 liaisons covalentes et une liaison dative (acide diphenylborinique complexé avec de l'éthanolamine **G** ou de la 8-hydroxyquinoléine **H**, le complexe diisopropylamine-borane **L**,  $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$  **I**) soit 4 liaisons covalentes (borohydrures d'arylamino-borane **J** et **K**, amidoborohydrure de lithium **M**, borohydrure de sodium **N**). Ces composés occupent une large plage de déplacement chimique, de 10 ppm jusqu'à -40 ppm.

### 3.2. Cas du phenyl lithium

Le diisopropylaminoborane est mis à réagir avec une quantité croissante de phényle lithium, à 25°C, et les spectres RMN du bore couplé au proton sont enregistrés immédiatement après l'ajout. Enfin, un nouveau spectre est enregistré après 5h de réaction entre 2 équivalents de phényllithium et le diisopropylaminoborane.

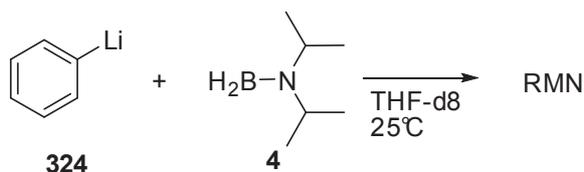


Schéma 140 : Réactions entre le diisopropylaminoborane et le phényllithium

Le diisopropylaminoborane (Schéma 141, spectre A1) est mis à réagir avec 1 équivalent de phényllithium (Schéma 141, spectre A2). Ensuite, un deuxième équivalent est ajouté (Schéma 141, spectre A3). Enfin, un nouveau spectre RMN est enregistré au bout de 5h (Schéma 141, spectre A4).

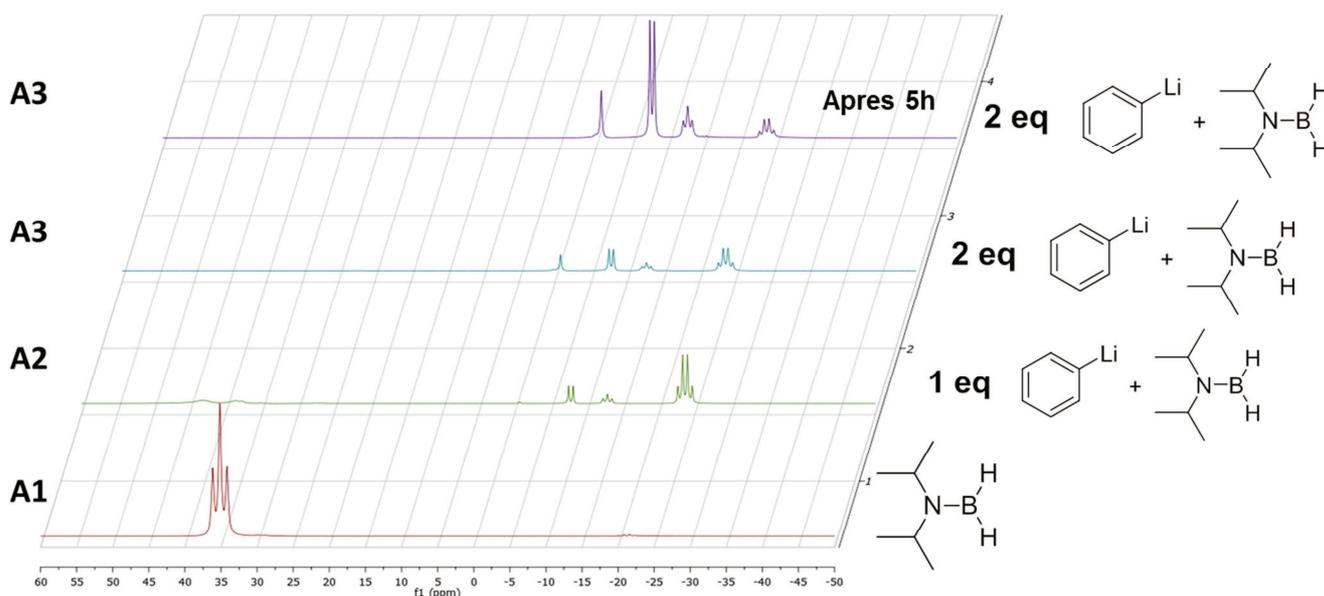


Schéma 141 : Suivi en RMN  $^{11}\text{B}$  de la réaction entre le diisopropylaminoborane et le phényllithien

On constate immédiatement la consommation complète du diisopropylaminoborane avec seulement un équivalent de phényllithien et l'apparition d'un doublet, un triplet et d'un quadruplet entre -5 ppm et -30 ppm. Cette gamme de déplacements chimiques correspond à celles des bores tétravalents et la multiplicité montre qu'un nombre variable d'hydrogènes est présent sur l'atome de bore (1, 2 et 3 respectivement). Le diisopropylaminoborane possède 2 atomes d'hydrogène (triplet à 35 ppm, Schéma 141, spectre A1). De ce fait, les signaux rencontrés en dessous de -5 ppm ont subi un réarrangement soit par addition soit par perte d'atome(s) d'hydrogène(s).

L'aptitude de l'atome de bore à recevoir des hydrures est connue et a été décrite par Kabalka avec du  $\text{BH}_3\cdot\text{THF}$ . On peut donc émettre l'hypothèse d'un mécanisme similaire où le phényllithium s'additionnerait sur le diisopropylaminoborane puis, un équivalent de  $\text{LiH}$  serait éliminé. Ce  $\text{LiH}$  peut ensuite s'additionner sur n'importe lequel des composés du bore trivalent et conduit aux borohydrures correspondants.

Lorsqu'un deuxième équivalent de phényle lithium est ajouté, seules les proportions entre les borohydrures **339**, **340** et **341** varient.

Enfin, après 5h de réaction, on constate une nette augmentation du signal doublet. Cette espèce possède donc 1 hydrogène sur un bore tétravalent ce qui correspondrait à un di(aryle)aminoborohydrure de lithium.

Un zoom sur le spectre A2 nous permet d'identifier les différentes espèces présentes dans le milieu en fonction du déplacement chimique et de la multiplicité des signaux (Schéma 142).

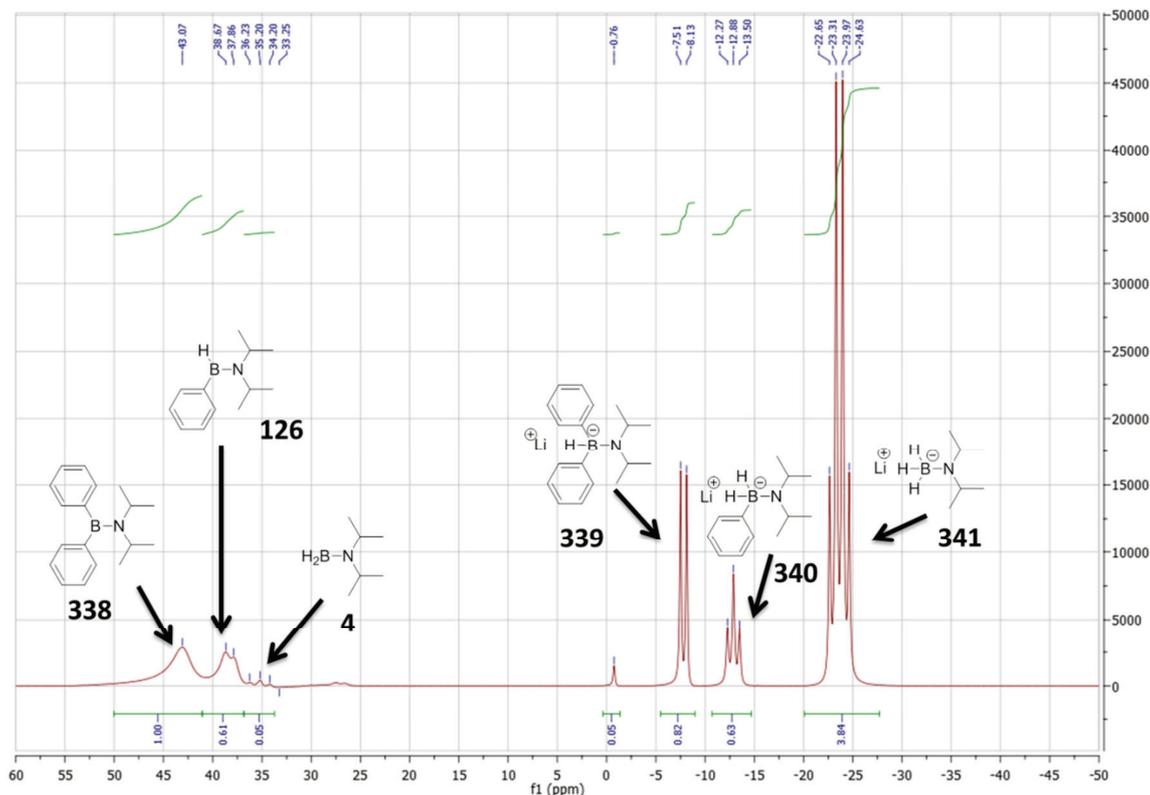


Schéma 142 : RMN  $^{11}\text{B}$  de la réaction A avec un mélange équimolaire de phényllithium et de diisopropylaminoborane

La multiplicité des signaux dans la zone des bores tétravalents ( $< -5$  ppm) permet d'attribuer une structure à chacun d'entre eux. Ainsi, le doublet correspond au diarylamino borohydrure de lithium **339**, produit après 2 additions de phényle lithium et élimination de 1 équivalent de LiH. Le triplet correspond au monoarylamino borohydrure **340**, produit après une seule addition de phényle lithium. Enfin, le quadruplet correspond au diisopropylamido borohydrure de lithium **341**. Ce dernier est le produit d'addition entre le diisopropylaminoborane et 1 équivalent de LiH.

Un autre spectre a été enregistré au bout de 5h (Schéma 143).

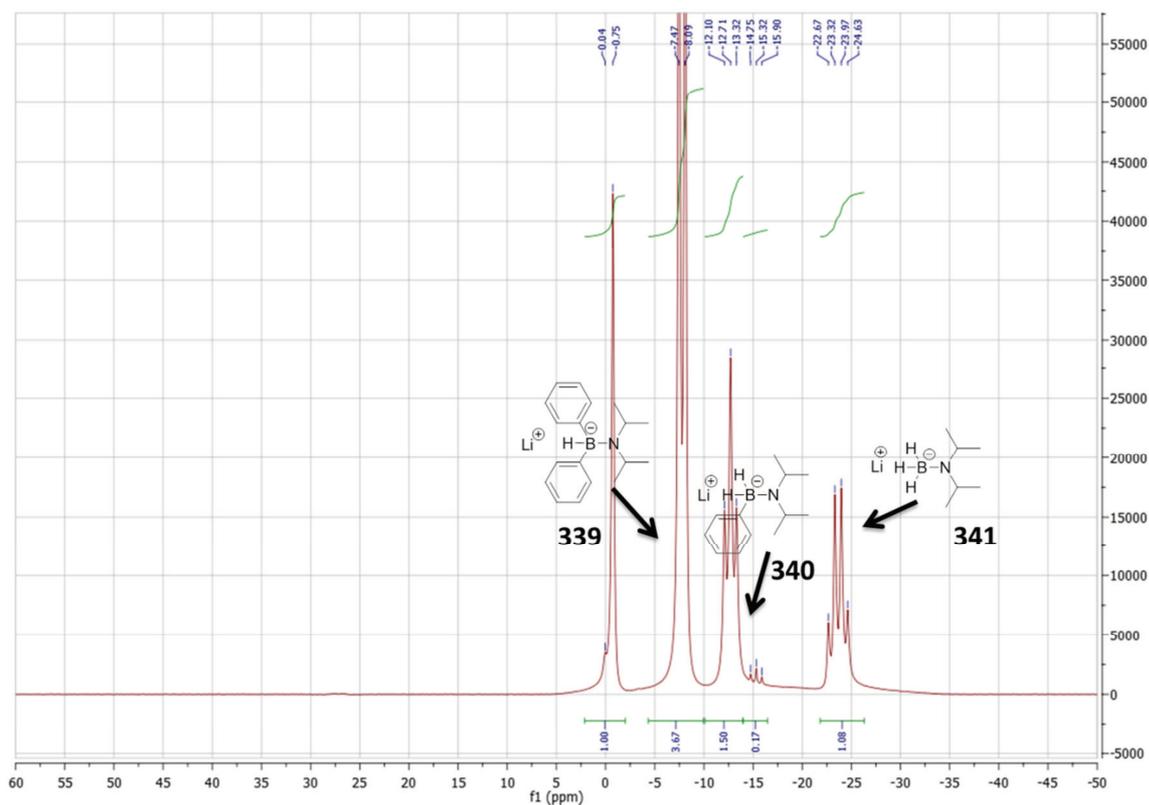


Schéma 143 : RMN  $^{11}\text{B}$  de la réaction A avec un mélange 2 : 1 de phényllithium et de diisopropylaminoborane, au bout de 5h

Après 5h de réaction entre 2 équivalents de phényllithium et le diisopropylaminoborane, aucun signal au-delà de 5 ppm n'est présent, ce qui montre la disparition complète des espèces trivalentes du bore.

Une nette augmentation des borohydrures **339** et **340** est observée ce qui montre que la réaction se poursuit et que le LiH a tendance à s'ajouter sur les dérivés du bore trivalent. Cependant, la quantité de diisopropylaminoborohydrure de lithium **341** a augmenté ce qui peut expliquer la présence systématique du complexe amine-borane correspondant dans la plupart des réactions de borylation du chapitre précédent. De plus, si la perte de LiH sur le composé **341** n'est pas favorable, une partie du diisopropylaminoborane de départ se retrouve donc piégée et la stœchiométrie de la réaction change. Ceci pourrait expliquer les mauvais résultats obtenus dans le chapitre précédent et la faible reproductibilité des réactions.

Nous avons ensuite continué cette étude mécanistique avec le bromure de phénylmagnésium dans les mêmes conditions.

### 3.3. Cas du bromure de phényle magnésium

Le diisopropylaminoborane (Schéma 144, spectre B1) est mis à réagir avec 1 équivalent de bromure de phénylmagnésium (Schéma 144, spectre B2). Ensuite, un deuxième équivalent est ajouté (Schéma 144, spectre B3). Enfin, un nouveau spectre RMN est enregistré au bout de 5h (Schéma 144, spectre B3).

Partie D : Synthèse de dérivés d'acides boroniques et boriniques à partir d'organométalliques

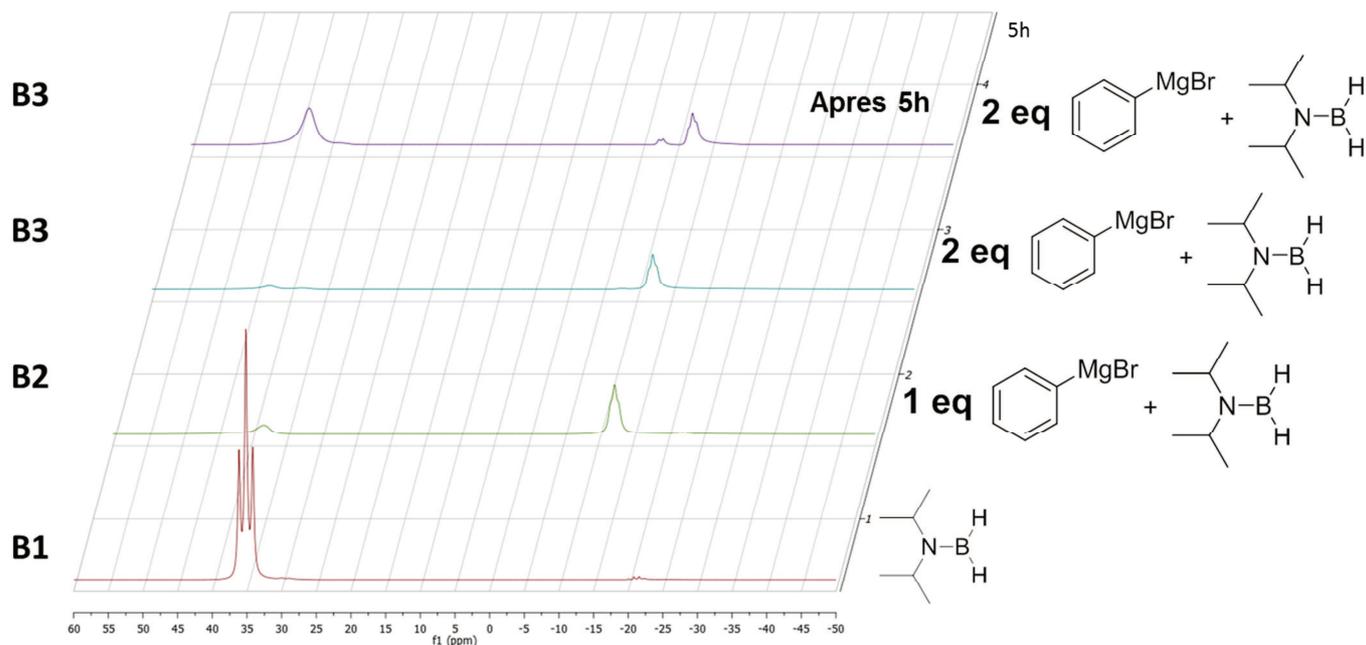


Schéma 144 : Suivi en RMN  $^{11}\text{B}$  de la réaction entre le bromure de phénylmagnésium et le diisopropylaminoborane

L'aspect général de la réaction est totalement différent ; peu importe la quantité de magnésien ajouté et ce, même au bout de 5h de réaction, un signal au-delà de 25 ppm apparaît et peu de signaux en dessous de -5 ppm apparaissent.

Contrairement à la réaction avec le phényle lithium, les bores trivalents sont présents tout au long de la réaction et peu d'intermédiaires comportant un bore tétravalent sont présents.

Un zoom sur le spectre B2 permet de confirmer cette première analyse (Schéma 145).

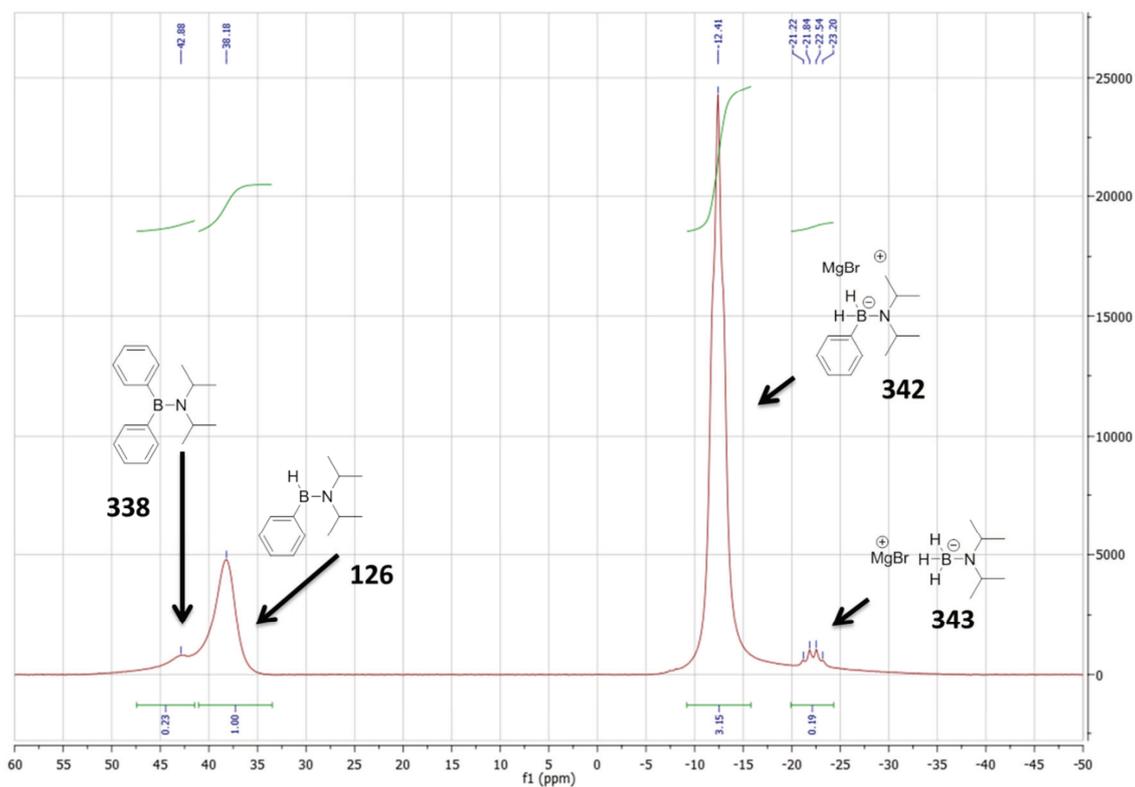


Schéma 145 : RMN  $^{11}\text{B}$  d'un mélange équimolaire de PhMgBr et de diisopropylaminoborane

Avec seulement un équivalent de magnésien, on constate la disparition complète du diisopropylaminoborane et l'apparition de 2 signaux au-delà de 35 ppm, synonyme de bore trivalent. Du fait de sa multiplicité et de son déplacement chimique, le premier signal singulet à 43 ppm est attribuable au diarylamino-borane **338**, résultant de l'addition de 2 équivalents de magnésien sur le diisopropylaminoborane et l'élimination de 2 équivalents de HMgBr.

Le second signal à 38 ppm devrait se présenter sous la forme d'un doublet, attribuable à l'aryldiisopropylaminoborane **126**. L'équivalent méthylé en position 4 a été synthétisé et caractérisé par RMN  $^1\text{H}$  et  $^{11}\text{B}$ . Le spectre RMN  $^{11}\text{B}$  obtenu (Schéma 146) présente un déplacement chimique identique ainsi que la bonne multiplicité.

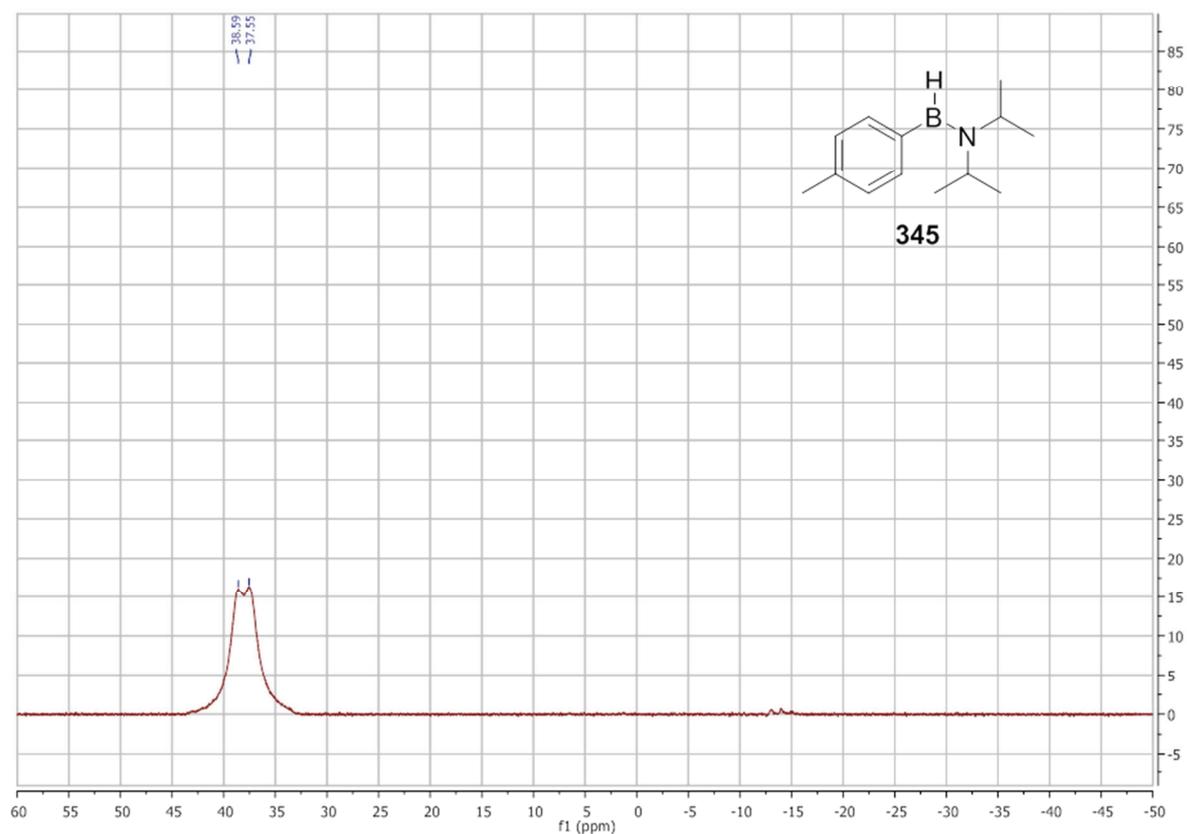


Schéma 146 : 4-méthylphényldiisopropylaminoborane isolé

Dans la zone des bores tétravalents, un triplet mal résolu à -12 ppm est détecté. Ce signal majoritaire est attribuable au monoaryleaminoborohydrure **8**. Une légère quantité de diisopropylamide de magnésium **9**, résultant de l'addition de  $\text{HMgBr}$  sur le diisopropylaminoborane.

Un nouveau spectre RMN  $^{11}\text{B}$  a été enregistré après 5h de réaction entre 2 équivalents de bromure de phényle magnésium et le diisopropylaminoborane (Schéma 147).

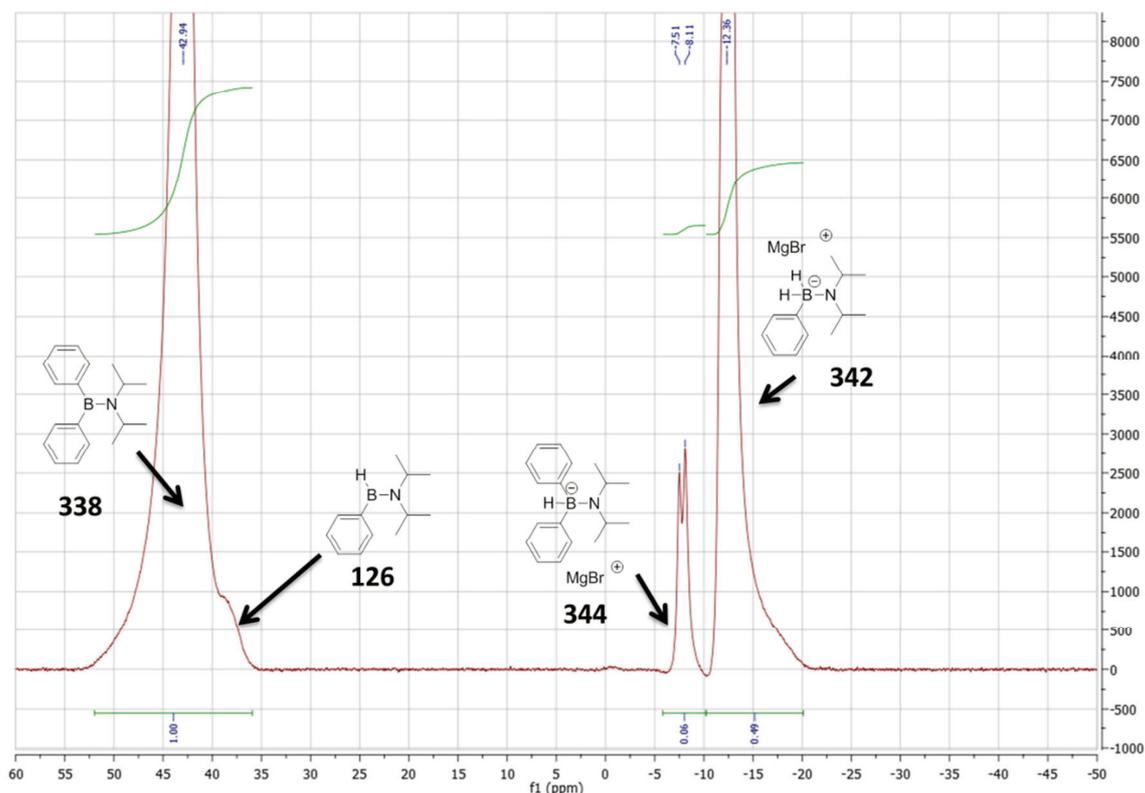


Schéma 147 : RMN  $^{11}\text{B}$  d'un mélange 2 : 1 de  $\text{PhMgBr}$  et de diisopropylaminoborane, au bout de 5h

Au bout de 5h de réaction, la quantité de diarylaminoborane **338** a augmenté et le monoarylamino-borane **126** a presque disparu.

Dans la zone des bores tétravalents, la quantité de diarylaminoborohydrure **343** et de monoarylamino-borohydrure **342** ont augmenté.

Cela montre que la deuxième addition de magnésien ainsi que l'élimination de  $\text{HMgBr}$  est favorable mais nécessite un apport d'énergie supplémentaire pour être complète.

Suite à ces observations, nous sommes donc en mesure de proposer un mécanisme réactionnel pour cette réaction (Schéma 148).

Partie D : Synthèse de dérivés d'acides boroniques et boriniques à partir d'organométalliques

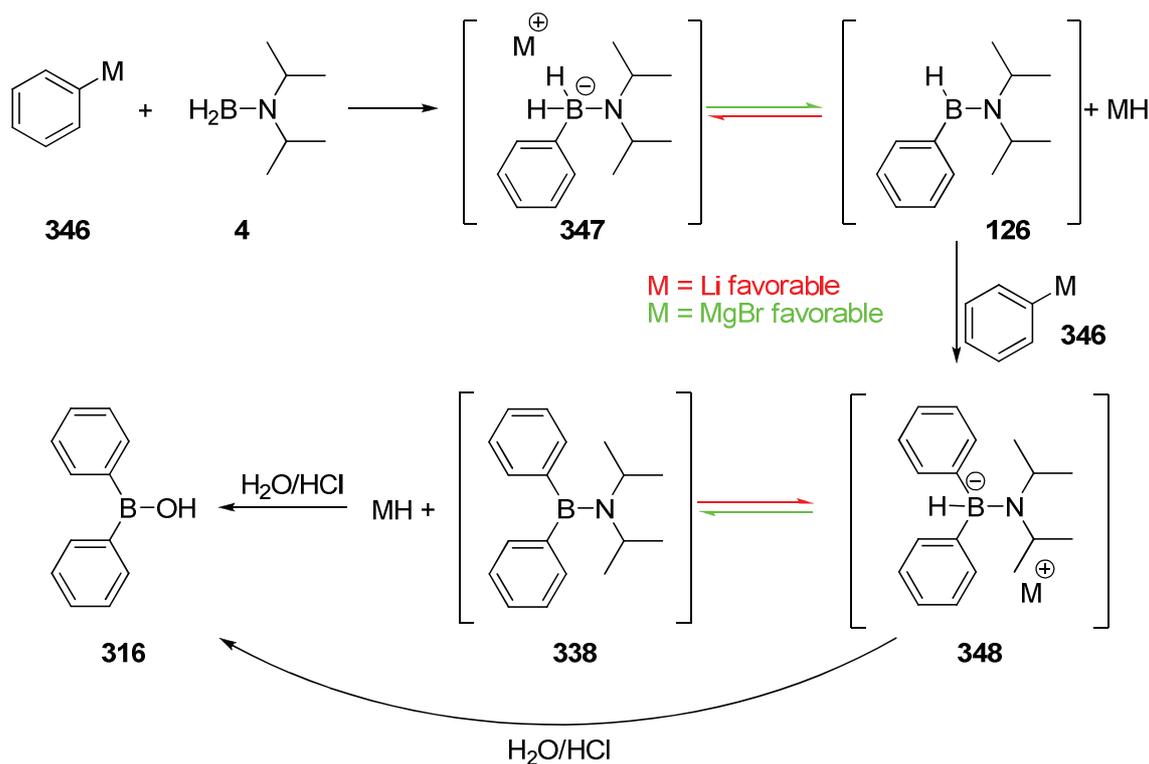


Schéma 148 : Mécanisme proposé pour la réaction entre un organométallique et le diisopropylaminoborane pour conduire à l'acide borinique correspondant

Dans une première étape, le réactif organométallique **346** (lithien ou magnésien) réagit avec le diisopropylaminoborane **4** pour conduire au monoarylamino-borohydruure **347**. Lorsque la réaction emploie du phényle lithium, l'équilibre d'élimination de LiH est déplacé en faveur de ce borohydruure tandis qu'avec le bromure de phénylmagnésium, l'équilibre est déplacé vers le monoarylamino-borane **126**, avec une perte de HMgBr.

Ensuite, un deuxième équivalent d'organométallique réagit avec le monoarylamino-borane **126**, conduisant au diarylamino-borohydruure **348**. De même que précédemment, la forme borohydruure est majoritaire lorsque l'organométallique utilisé est le phényllithium tandis que l'équilibre se déplace en faveur du diarylamino-borane **338** lorsque l'on utilise du bromure de phénylmagnésium.

Enfin, l'hydrolyse acide du diarylamino-borane **338** conduit à l'acide diarylborinique **316**. L'hydrolyse acide du diarylamino-borohydruure **348** conduit également à l'acide borinique correspondant.

L'agent de borylation, le diisopropylaminoborane, peut réagir lui aussi avec les hydruures présents dans le milieu (Schéma 149).

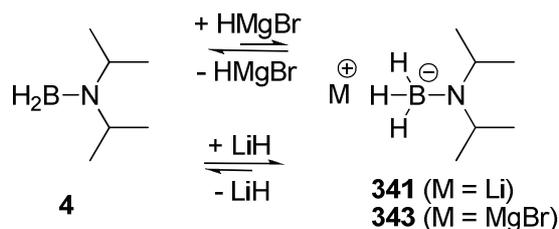


Schéma 149 : Equilibre entre le diisopropylaminoborane et les borohydruures métalliques correspondants

Ainsi, le LiH formera plus facilement le *diisopropylamidoborohydrure* correspondant (**8**) qu'avec le HMgBr.

### 3.4. Conclusion

Grace à cette étude mécanistique, nous savons que les organomagnésiens sont plus adaptés pour la synthèse des acides boriniques. La réaction est bien plus « propre » en terme de nombre d'intermédiaires réactionnels. De plus, les intermédiaires de bores tétravalents (arylborehydrures) issus de la réaction entre un magnésien et le *diisopropylaminoborane* sont plus aptes à éliminer du HMgBr et à former les intermédiaires trivalents correspondants. Enfin, le *diisopropylaminoborane* n'est pas piégé sous forme de borehydrure lorsqu'un magnésien est utilisé ce qui laisse supposer de meilleures conversions, rendements et puretés pour la suite de nos travaux.

Dans le prochain chapitre, nous développerons une méthode d'accès générale à cette famille de composés.

## 4. SYNTHÈSE D'ACIDES ARYLE BORINIQUES À PARTIR DES ORGANOMAGNÉSIENS

### 4.1. Optimisation du système

#### 4.1.1. Choix du solvant

Les réactifs de Grignard sont généralement préparés dans des solvants éthers comme le THF ou le diéthyle éther.

Nous avons donc commencé notre étude avec ces 2 solvants, en préparant l'organomagnésien à part et en le faisant réagir avec le *diisopropylaminoborane* ensuite. De plus, ne connaissant pas la cinétique de la réaction, nous nous sommes placés au reflux du solvant sur une durée de 20h. Le suivi par CCM ne renseignera que sur la disparition du bromure d'aryle de départ mais pas sur l'avancement des étapes suivantes à cause de la nature fragile des intermédiaires identifiés précédemment en RMN <sup>11</sup>B. Il en est de même avec un suivi par CPG-SM où aucun dérivé du bore de cette réaction n'est analysable par cette technique. Seule la RMN <sup>11</sup>B est capable de nous renseigner sur l'évolution de cette réaction mais plusieurs obstacles sont apparus ; la faible résolution des spectres, la nécessité d'accumuler beaucoup de signal et l'obligation d'introduire un étalon interne pour apprécier quantitativement l'évolution de la réaction nous ont contraints à abandonner cette option et à laisser la réaction se poursuivre sur un temps long pour considérer la conversion de l'agent borylant complète.

Enfin, nous avons choisi de débiter avec un large excès de magnésien (3 équivalents) pour nous assurer une conversion totale du *diisopropylaminoborane* (Tableau 42).

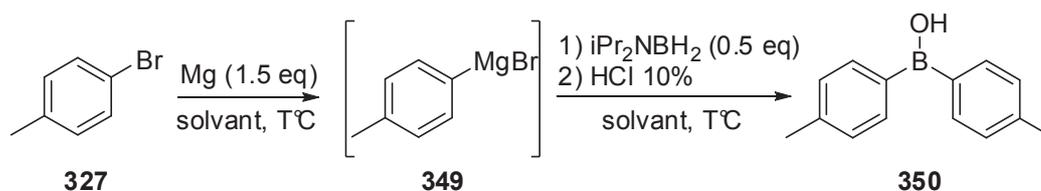


Tableau 42 : Optimisation du solvant et de la température

Entrée	Solvant	Température	R(%)
1	Et <sub>2</sub> O	40	49
2	THF	70	82

Le THF conduisant à un bon rendement isolé de 82%, nous l'avons conservé pour la suite de notre optimisation (Tableau 42, entrée 2). Le moins bon rendement avec le diéthyléther (49%) est sans doute dû à une température de réaction trop faible par rapport au THF et donc une moins bonne conversion.

#### 4.1.2. Procédure séquentielle ou « one-pot »

Suivant les précédents dans la littérature, nous avons essayé de générer l'organomagnésien en présence d'agent borylant, dans les conditions de Barbier. Il n'est de ce fait plus nécessaire de préparer le réactif de Grignard à part et de le canuler par la suite sur la solution de diisopropylaminoborane. L'organomagnésien est alors consommé *in situ* au fur et à mesure de sa formation (Schéma 140).

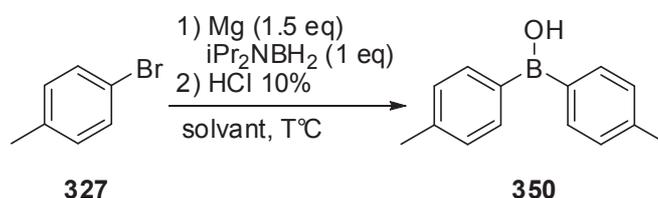


Tableau 43 : Synthèse one-pot de l'acide diarylborinique

Entrée	Solvant	Température	R(%)
1	Et <sub>2</sub> O	40	77
2	THF	70	96

Une nette amélioration du rendement est constatée dans le cas de l'éther (Tableau 43, entrée 1) tandis que le rendement est encore amélioré dans le cas du THF (Tableau 43, entrée 2). Nous avons donc choisi de poursuivre notre investigation en gardant la procédure « one-pot ».

### 4.1.3. Nombre d'équivalents et type d'halogénure d'aryle

Dans un souci d'économie et de possible développement à plus grande échelle, il nous a paru important de diminuer la quantité de bromure d'aryle utilisé. De ce fait nous avons diminué à 2.2 le nombre d'équivalents. De plus, afin d'élargir les possibilités en terme de produits de départ, nous avons essayé de changer la nature de l'halogénure d'aryle en utilisant des chlorures et des iodures. Les résultats sont résumés dans le Tableau 44.

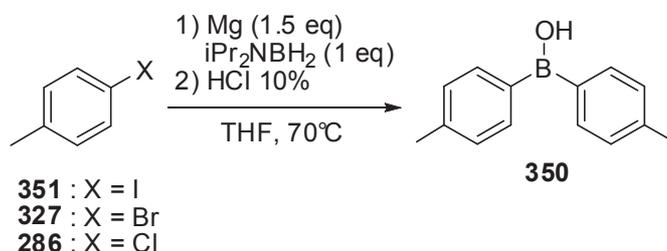


Tableau 44 : Variation du nombre d'équivalents et de la nature de l'halogénure d'aryle

Entrée	X	Equivalents	R(%)
1	Br	3	96
2	Br	2,2	83
3	I	2,2	60
4	Cl	2,2	-

En utilisant un large excès de bromure d'aryle (3 équivalents), l'acide borinique est obtenu avec un rendement isolé de 96% (Tableau 44, entrée 1). En diminuant le nombre d'équivalents à 2.2, le rendement diminue et l'acide borinique est obtenu avec 83% de rendement. Cette baisse de rendement est peut être dûe à une dégradation d'une partie du réactif de Grignard ou de l'un des intermédiaires réactionnels durant la réaction modifiant ainsi la stœchiométrie.

Lorsque le réactif de Grignard est préparé à partir de 2.2 équivalents d'iodure d'aryle, le rendement chute à 60% (Tableau 44, entrée 3) et la pureté est moins bonne que dans le cas des bromés. Enfin, l'utilisation d'un chlorure d'aryle dans les mêmes conditions a été infructueuse (Tableau 44, entrée 4). La conversion atteint un maximum d'environ 50 à 60% sans augmentation au bout de 2 jours.

En tenant compte du rendement mais aussi du coût des matières premières, les bromures d'aryle se sont révélés être les meilleurs substrats pour cette réaction et ont donc été retenus pour la suite de cette étude.

### 4.1.4. Cas des bromures d'aryles fluorés

Les acides boriniques substitués par des groupements électroattracteurs (F, CF<sub>3</sub>) sont utilisés en tant que catalyseurs acides de Lewis dans des réactions d'oxydation d'Oppenauer<sup>213</sup>, de polymérisation d'oléfine<sup>214</sup>, d'aldolisation de Mukayama<sup>215</sup>, de déshydratation de β-hydroxycarbone<sup>216</sup> et de couplage de dérivés silylés<sup>217</sup>.

<sup>213</sup> K. Ishihara, H. Kurihara, H. Yamamoto, *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 5664-5665

<sup>214</sup> Y.-X. Chen, C. L. Stern, S. Yang, T. J. Marks, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 12451-12452

<sup>215</sup> K. Ishihara, H. Yamamoto, *Eur. J. Org. Chem.* **1999**, 527-538

<sup>216</sup> K. Ishihara, H. Kurihara, H. Yamamoto, *Synlett* **1997**, 597-599

Un des acides boriniques les plus actifs dans ces réactions est l'acide bis(pentafluorophényl) borinique. Il est obtenu par hydrolyse acide de l'halogénoborane correspondant. Cependant, la synthèse de cet halogénoborane, développée par Chambers et Chivers<sup>218</sup> en 1965 et améliorée par la suite par Piers<sup>219</sup>, requiert l'utilisation de dérivés de l'étain ainsi que du BCl<sub>3</sub> (Schéma 150).

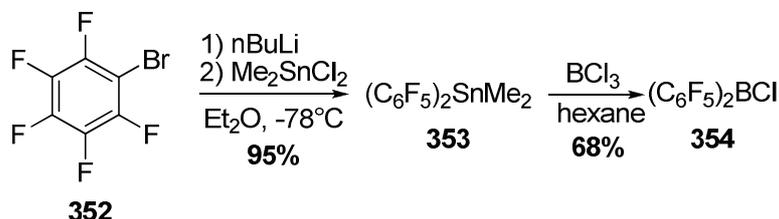


Schéma 150 : Synthèse du bis(pentafluorophényl) chloro borane par la méthode de Piers

Bien que l'halogénoborane **354** soit isolé avec un rendement global de 65%, la synthèse requiert des températures basses, utilise des produits toxiques, et génère des intermédiaires dangereux.

Nous avons donc envisagé d'étendre notre méthodologie à cette famille de composés. Notre choix s'est tout d'abord porté sur la préparation des acides boriniques fluorés **355** et **356** (Schéma 151).

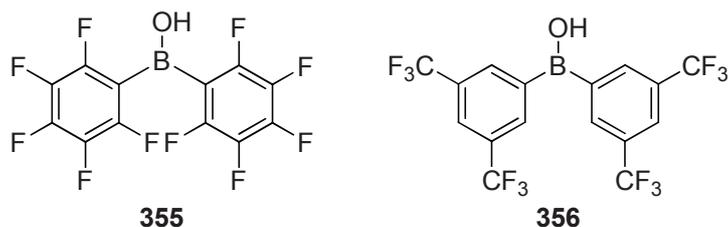


Schéma 151 : Structure des acides boriniques fluorés

Nos premières tentatives avec notre procédure one-pot sur le bromo pentafluorobenzène et le 1-bromo-3,5-bis(trifluorométhyl)benzène n'ont pas permis l'isolation de dérivés du bore (acides boriniques ou boroniques) (Tableau 45, entrées 1 et 2).

La préparation de l'organomagnésien pouvant être perturbée par la présence d'aminoborane avec ces substrats fluorés, nous avons préparé le magnésien à part, puis nous l'avons additionné sur une solution de diisopropylaminoborane (Tableau 45, entrée 3). Dans ce cas, seulement l'acide boronique est obtenu, en faible quantité et avec une pureté très mauvaise.

<sup>217</sup> T. Deforth, G. Mignani, (Rhodia Chimie, Fr.). Application: WO, **2001**, p. 45

<sup>218</sup> R. D. Chambers, T. Chivers, *J. Chem. Soc.* **1965**, 3933-3939

<sup>219</sup> D. J. Parks, W. E. Piers, G. P. A. Yap, *Organometallics* **1998**, *17*, 5492-5503

Tableau 45 : Résultats obtenus sur les fluoroaryles

Entree	Substrat	Additifs	T(°C)	Procédure	Ratio RMN <sup>11</sup> B	
					Borinique	Boronique
1	C <sub>6</sub> F <sub>5</sub>	-	70	one-pot	0	0
2	3,5-bis CF <sub>3</sub>	-	70	one-pot	0	0
3	3,5-bis CF <sub>3</sub>	-	70	séquentielle	0	100
4	3,5-bis CF <sub>3</sub>	LiCl 0,5M	25	activation DIBAL, séquentielle	0	0
5	3,5-bis CF <sub>3</sub>	LiCl (3 eq)	25	séquentielle	0	100

Ces premiers résultats peuvent en partie s'expliquer par la faible nucléophilie de l'organomagnésien vis-à-vis du diisopropylaminoborane (pour les entrées 1 et 2 du Tableau 45) mais aussi par la stabilité de l'intermédiaire réactionnel **357** (Schéma 152). En effet, l'acidité de Lewis de l'intermédiaire **357** serait suffisante pour empêcher l'élimination de HMgBr et donc la réaction s'arrêterait ici.

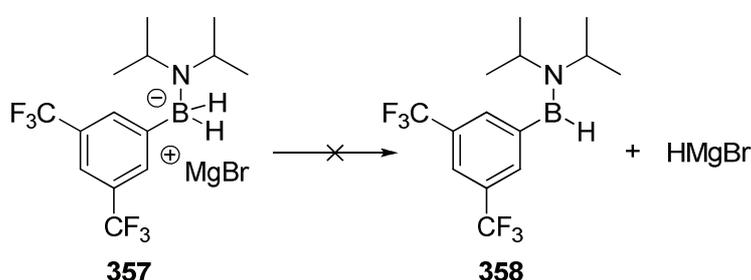


Schéma 152 : Intermédiaires réactionnels après addition d'un équivalent d'organomagnésien

Nous avons ensuite envisagé la préparation de l'organomagnésien en présence de LiCl. Ces réactifs particuliers, développés par Knochel, sont connus pour être générés de manière plus douce (entre 0 et 25°C) et pour avoir une réactivité particulière vis-à-vis des électrophiles<sup>220</sup>.

L'organomagnésien a donc été généré dans une solution saturée de LiCl dans du THF (0.5M, 2.5 équivalents par rapport au bromure d'aryle), à température ambiante et en activant au préalable le magnésium avec du DIBAL<sup>221,222</sup> et le diisopropylaminoborane a été ajouté par la suite (Tableau 45, entrée 4). Comme précédemment, aucun signal d'acide borinique ou boronique n'est observable en RMN du bore.

Un dernier essai a été réalisé en utilisant cette fois du LiCl solide<sup>223</sup> en quantité équimolaire par rapport au bromure d'aryle (Tableau 45, entrée 5). De façon surprenante, seul l'acide borinique est obtenu. La différence de préparation des organomagnésiens de Knochel peut expliquer la différence de résultats entre ces 2 essais. Dans le cas de la solution saturée, le LiCl est en excès par rapport au bromure d'aryle. De ce fait, après s'être complexé au magnésien, le LiCl restant peu réagit avec le diisopropylaminoborane et le dégrader.

<sup>220</sup> F. M. Piller, P. Appukkuttan, A. Gavryushin, M. Helm, P. Knochel, *Angew. Chem., Int. Ed.* **2008**, *47*, 6802-6806

<sup>221</sup> T. Leermann, F. R. Leroux, F. Colobert, *Org. Lett.* **2011**, *13*, 4479-4481

<sup>222</sup> U. Tilstam, H. Weinmann, *Org. Process Res. Dev.* **2002**, *6*, 906-910

<sup>223</sup> P. Anbarasan, H. Neumann, M. Beller, *Chem. - Eur. J.* **2011**, *17*, 4217-4222

Suite à ces échecs, nous avons entrepris une étude méthodologique avec un autre substrat, le 4-fluorobromobenzène pour des raisons de coût, mais aussi car la substitution par un seul atome de fluor conduirait à des arylaminoborohydrures avec une acidité de Lewis moins importante. De ce fait, l'élimination de HMgBr pourrait être plus favorable.

Les résultats sont résumés dans le Tableau 46.

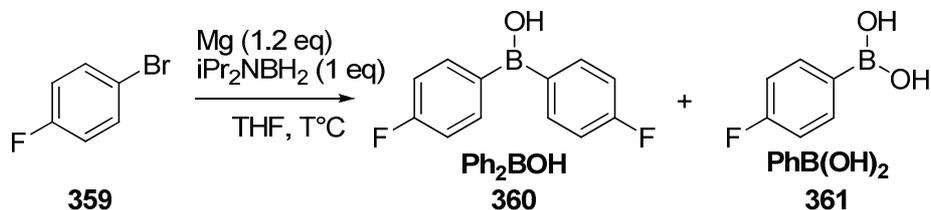


Tableau 46 : Résultats avec le 4-fluorobenzène

Entrée	Additifs	T(°C)	Procédure	Ratio RMN <sup>11</sup> B	
				Ph <sub>2</sub> BOH	PhB(OH) <sub>2</sub>
1	LiCl 0,5M	40	séquentielle	59	41
3	LiCl 0,5M	50	séquentielle	45	55
4	LiCl 0,5M	60	séquentielle	36	64
5	LiCl 0,5M	70	séquentielle	42	58
6	LiCl 0,5M	40	« one pot »	93	7
7	-	70	« one pot »	96	4
8	LiCl 0,5M	70	« one pot »	87	13
9	LiCl 0,5M	70	« one pot », 48h	54	46

Nous avons commencé par une étude de température avec ce substrat afin de déterminer la température optimale de la réaction, tout en gardant les conditions de Knochel (LiCl dans le THF). Il semblerait que plus la température augmente, plus la formation d'acide boronique est importante. Le ratio borinique/boronique évolue de 59/41 à 42/58 pour une température de 40°C à 70°C (Tableau 46, entrées 1 à 5).

Un essai à 40°C en condition one-pot a donc été réalisé, tout en conservant le LiCl dans le THF (Tableau 46, entrée 6). L'acide borinique est alors produit en grande majorité (93%) par rapport à l'acide boronique (7%).

Afin de comparer avec notre méthode initiale, nous avons réalisé la réaction à 70°C sans LiCl (tableau 14, entrée 7) et avec LiCl (tableau 14, entrée 8) en condition one-pot. Sans LiCl, le résultat est meilleur que celui de la ligne 6 (40°C avec LiCl), conduisant à un ratio borinique/boronique de 96/4. En présence de LiCl, ce ratio est moins bon (87/13).

Enfin, la réaction dans les conditions de la ligne 8 (70°C avec LiCl) ont été reproduite mais sur une durée de 48h (Tableau 46, entrée 9). Dans ce cas, un mélange presque 50/50 d'acide borinique et d'acide boronique est obtenu.

Suite à cette étude sur le 4-fluorobromobenzène, nous avons conclu que :

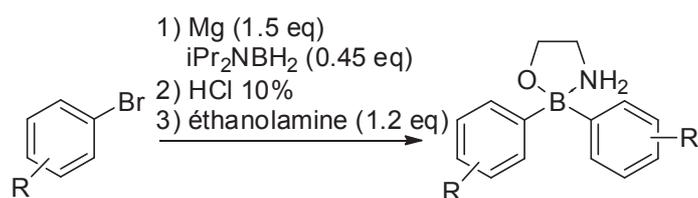
- Le LiCl n'apporte rien en terme de sélectivité
- La méthode optimale reste la procédure one-pot mise au point sur le 4-méthylbromobenzène.
- L'acide borinique est produit en grande majorité (96% dans le meilleur cas) ce qui montre que la réaction est très sensible aux facteurs électroniques (l'acide borinique issu du 3,5-bis-CF<sub>3</sub> bromobenzène n'a pas été détecté en RMN <sup>11</sup>B).

Dans un deuxième temps, l'isolation de ces acides boroniques s'est avéré être plus difficile que prévu. Ces composés sont connus pour cristalliser difficilement, la purification sur colonne de silice entraîne une perte de rendement à cause de l'hydrolyse et la formation d'anhydride (R<sub>2</sub>B-O-BR<sub>2</sub>) est fréquente<sup>224</sup>. De ce fait, l'isolation sous forme de complexe du 2-aminoéthanol nous a paru une bonne alternative car ces composés sont connus pour être des solides cristallins, purifiables par filtration.

#### 4.2. Application: synthèse d'acides boroniques complexés par le 2-aminoéthanol et la 8-hydroxy quinoléine

Plusieurs dérivés ont été synthétisés en utilisant 2.2 équivalents de bromure d'aryle par rapport au diisopropylaminoborane avec la procédure one-pot (THF, 70°C) (Tableau 47).

Tableau 47 : Synthèse optimisée de complexes du 2-aminoéthanol



Entree	R	Rendement(%) <sup>a</sup>
1	3-Me	82
2	4-Me	69
3	3-OMe	83
4	4-OMe	84
5	2-napht	92
6	H	91
7	3,4-di Me	77
8	4-tBu	73
9	4-nBu	88
10	3,5- di Me	72
11	4-Ph	82
12	5-benzothiophène	79

a : rendement isolé

Les complexes purs sont obtenus par simple filtration du milieu réactionnel, après traitement à l'éthanolamine. La substitution du cycle aromatique n'a pas un effet significatif sur les rendements, compris entre 69 et 92%. La réaction fonctionne également avec un

<sup>224</sup> R. L. Letsinger, I. Skoog, *J. Am. Chem. Soc.* **1955**, 77, 2491-2494

hétéro-aromatique, le benzothiophène (Tableau 47, entrée 12) et conduit au dérivé borinique avec un rendement de 79%.

La préparation d'acides boriniques dissymétriques n'est possible actuellement que par la méthode décrite par Lochner<sup>11</sup>, faisant intervenir un ester boronique ainsi qu'un organolithien. Nous avons mis au point une réaction one-pot séquentiel basée sur nos résultats précédemment décrits (Schéma 153).

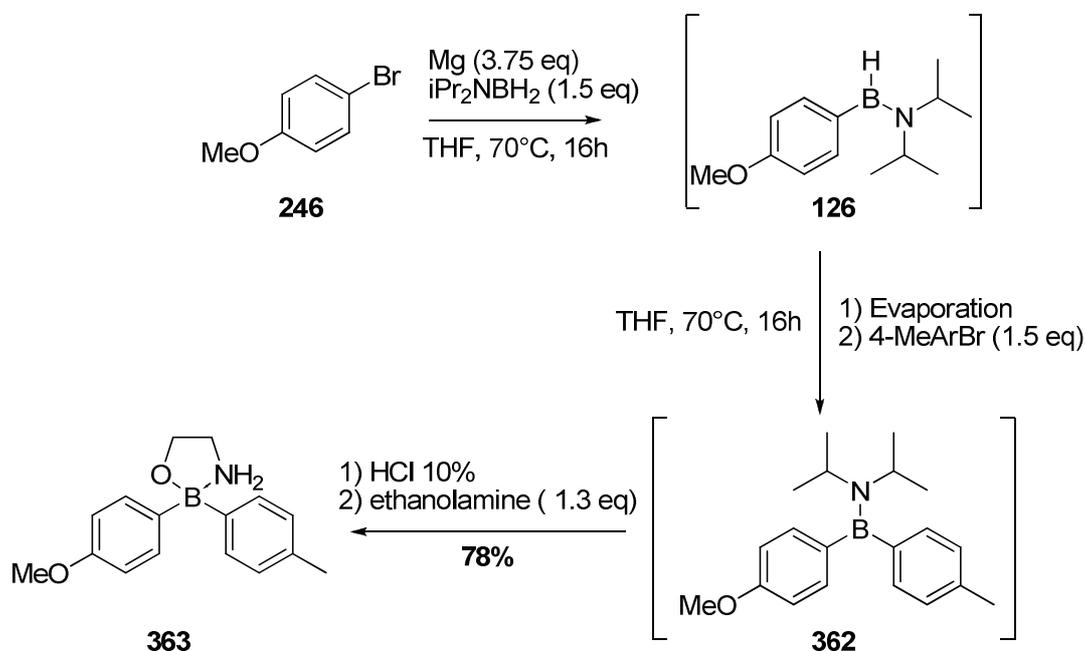
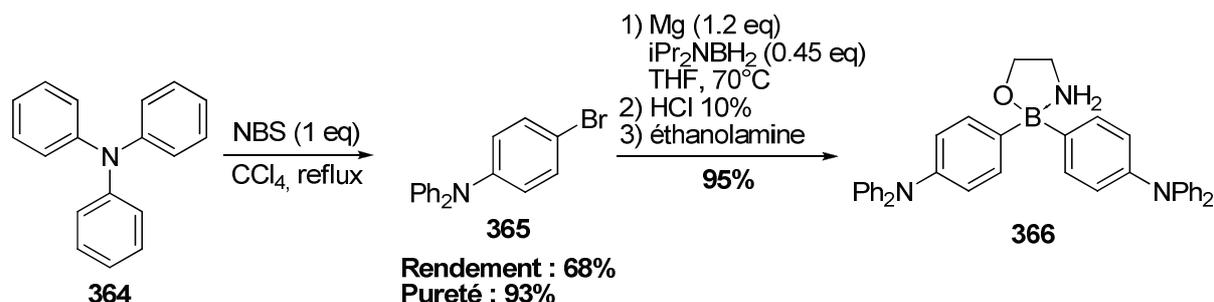


Schéma 153 : Synthèse one-pot d'un acide borinique dissymétrique complexé par de l'éthanolamine

Dans une première étape, le premier bromure d'aryle est transformé en organomagnésien et réagit *in situ* avec le diisopropylaminoborane pour conduire à l'aryl (diisopropylamino)borane correspondant **1**. Après évaporation complète du milieu réactionnel afin d'éliminer l'excès de diisopropylaminoborane, la deuxième étape est réalisée de manière similaire, en incorporant un second bromure d'aryle et du THF. Le diaryl (diisopropylamino)borane **362** obtenu en fin de réaction est traité de manière classique par une solution aqueuse d'acide chlorhydrique et de l'éthanolamine pour conduire à l'acide borinique complexé **363** correspondant avec un rendement global de 78%.

Bien que cette méthode puisse paraître longue (16h/étape), elle fournit l'acide borinique complexé avec un bon rendement et sans purification supplémentaire nécessaire.

Enfin, nous avons envisagé la synthèse d'un dérivé borinique plus complexe afin de tester la robustesse de notre méthodologie. Notre choix s'est porté sur la triphénylamine comme substrat de départ car on retrouve ce motif dans des molécules aux propriétés fluorescentes et la perspective de préparer simplement un acide borinique fluorescent nous a paru intéressant.

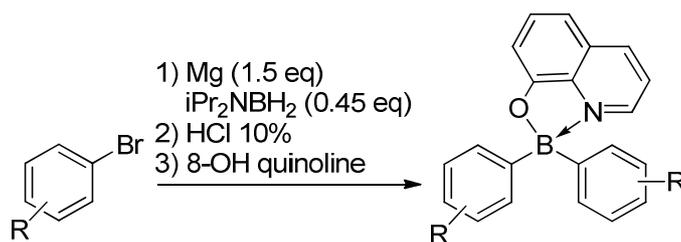


En suivant un protocole de la littérature<sup>225</sup>, la triphénylamine **364** est monobromée par la NBS pour conduire au composé **365**, avec un rendement satisfaisant de 68% et une bonne pureté en CPG de 93%. Ce dernier est utilisé dans notre réaction et fournit l'acide borinique correspondant **366** sous forme de complexe avec l'éthanolamine avec un rendement de 95%.

Ce résultat encourageant nous permet d'envisager une extension de notre méthodologie à des substrats plus complexes (hétéroaromatiques, ...) et ouvre la voie à la réalisation d'architectures moléculaires aux propriétés intéressantes.

De la même manière, il nous a été possible d'obtenir les dérivés de la 8-hydroxyquinoléine en changeant simplement le traitement du brut réactionnel (Tableau 48).

**Tableau 48 : Synthèse optimisée de dérivés 8-hydroxy quinoléine**



Entrée	R	Rendement(%)
1	3-CH <sub>3</sub>	72
2	4-CH <sub>3</sub>	74
3	3-OCH <sub>3</sub>	78
4	4-OCH <sub>3</sub>	65
5	2-napht	61
6	H	81
7	3,4-di CH <sub>3</sub>	82
8	4-tBu	79
9	4-nBu	73
10	3,5- di CH <sub>3</sub>	58
11	4-Ph	83

Les rendements globaux sont légèrement inférieurs à ceux obtenus pour les 2-APB mais restent satisfaisants. La substitution du cycle aromatique n'a pas d'impact significatif sur le rendement.

Le problème majeur avec cette famille de composés est la grande différence de solubilité en fonction de la substitution. Les produits finaux étant récupérés par filtration, la solubilité

<sup>225</sup> H.-Y. Wang, J.-J. Shi, C. Wang, X.-X. Zhang, Y. Wan, H. Wu, *Dyes Pigm.* **2012**, *95*, 268-274

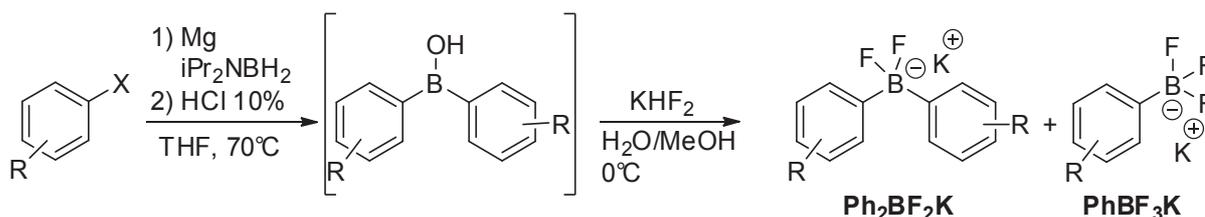
partielle de certains d'entre eux (même dans le pentane) entraîne une légère baisse du rendement.

### 4.3. Application : synthèse d'organodifluoroborate de potassium

Par la suite, il a été envisagé de produire des difluoroborates de potassium ( $\text{Ar}_2\text{BF}_2\text{K}$ ), de la même manière que pour les trifluoroborates correspondants en suivant la méthode décrite par Vedejs<sup>226,227</sup>.

Par traitement du brut réactionnel par une solution aqueuse saturée de  $\text{KHF}_2$ , les acides boriniques sont transformés en  $\text{Ar}_2\text{BF}_2\text{K}$  correspondants (Tableau 49).

Tableau 49 : Exemples de  $\text{BF}_2\text{K}$  synthétisés



Entrée	R	Ratio RMN <sup>11</sup> B	
		Ar <sub>2</sub> BF <sub>2</sub> K	ArBF <sub>3</sub> K
1	3-Me	81	19
2	4-Me	84	16
3	3-OMe	87	13
4	4-OMe	65	35
5	H	85	15

L'analyse par RMN du bore nous montre qu'une quantité non négligeable d' $\text{ArBF}_3\text{K}$  est présente en fin de réaction. Sachant que la réaction en elle-même ne produit pas plus de 5% d'acide boronique, la majorité de l' $\text{ArBF}_3\text{K}$  présent provient de l'hydrolyse de l'acide borinique. En effet, le milieu fortement acide dû au  $\text{KHF}_2$  suffit probablement à hydrolyser une partie de l'acide borinique.

Nous avons tenté de purifier ces bruts par recristallisation dans l'acétone mais les composés ayant des propriétés physico-chimiques assez proches, il n'a pas été possible d'obtenir les  $\text{Ar}_2\text{BF}_2\text{K}$  purs.

<sup>226</sup> S. Darses, J.-P. Genet, *Chem. Rev. (Washington, DC, U. S.)* **2008**, *108*, 288-325

<sup>227</sup> E. Vedejs, R. W. Chapman, S. C. Fields, S. Lin, M. R. Schrimpf, *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 3020-3027

## 5. CONCLUSION

La préparation traditionnelle des acides boroniques utilise des organométalliques de type lithiens ou magnésiens ainsi que des tri(alkoxy)borates. Durant ces dernières décennies, la synthèse de ces composés a évolué, rendant possible la préparation d'acides boroniques dans des conditions plus douces (pas de basses températures) et avec une pureté satisfaisante.

De par sa structure et sa réactivité, le *diisopropylaminoborane* s'est montré capable de rivaliser avec les agents de borylation couramment employés en catalyse comme le  $B_2pin_2$  ou le *HBpin* ainsi que les tri(alkoxy)borates avec les organométalliques. Une extension aux organométalliques a été la suite logique au développement de nouvelles méthodologies au sein du laboratoire.

Nos résultats avec les organolithiens sont décevants en termes de résultats car peu de produits ont été isolés facilement et avec de bons rendements. Les basses températures et les longs temps de réaction n'ont pas pu être évités.

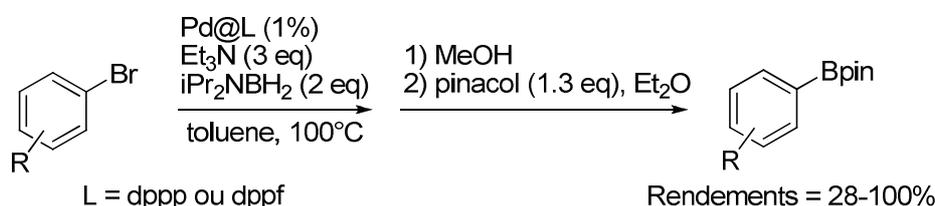
Les magnésiens se sont révélés être la solution au problème, permettant de produire des acides boriniques purs (sous forme de complexes avec le 2-aminoéthanol ou avec la 8-hydroxyquinoléine), avec de bons rendements et en s'affranchissant de purification sur colonne.

Enfin, l'étude mécanistique démontre la grande différence de réactivité entre les organolithiens et les organomagnésiens vis-à-vis du *diisopropylaminoborane*. Nos échecs avec les organolithiens sont principalement dus à la réactivité elle-même de ces organométalliques avec le *diisopropylaminoborane*. La génération d'intermédiaires « piégés » (les borohydrures) qui ne peuvent plus évoluer entraîne fatalement, en fin de réaction, à un mélange complexe inexploitable.

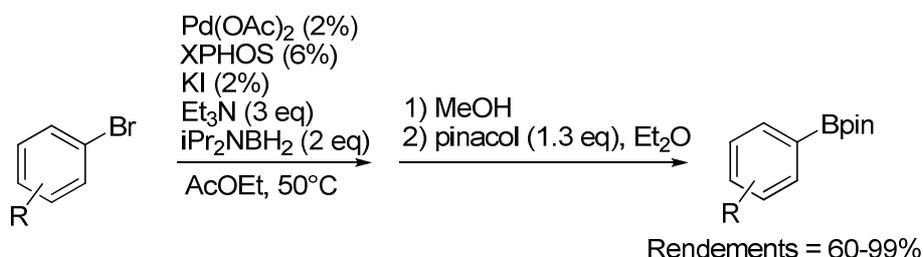
## CONCLUSION GENERALE

Depuis la découverte de la borylation des iodures d'aryle avec le diisopropylaminoborane par Vaultier<sup>228</sup>, peu de méthodologies utilisant ce nouvel agent de borylation ont vu le jour. Les agents de borylation classiques tels que le B<sub>2</sub>pin<sub>2</sub> ou le HBpin connaissent un large succès dans cette chimie grâce aux nombreuses méthodes existantes et à leur disponibilité.

Nous avons renforcé la méthodologie originale de borylation en l'étendant aux bromures d'aryle<sup>229</sup> en utilisant des nano-cristaux de palladium (Pd@L), préparés en collaboration avec l'équipe du Dr Cyril Aymonier de l'ICMCB. La réaction tolère les groupements classiques (OMe, Me, NMe<sub>2</sub>, COOEt) et une étude avec des aryles pauvres en électrons pourrait être intéressante.



Une méthodologie plus générale a été développée portant sur la borylation des chlorures d'aryle<sup>230</sup>, réputée pour être difficile. Nous avons utilisé avec succès le système Pd(OAc)<sub>2</sub>/XPHOS conjointement au diisopropylaminoborane sur des substrats variés (aryles riches ou pauvres en électrons, hétéroaryles). Il a été démontré que la quantité de KI présente dans le milieu réactionnel joue un rôle très important sur l'issue de la réaction lorsque des arènes pauvres en électrons sont utilisés.



La borylation d'iodures d'aryle a subi quelques améliorations et a été couplée efficacement à la réaction de Suzuki-Miyaura pour obtenir des biaryles non-symétriques<sup>231</sup>. Cette méthodologie très simple permet de coupler indifféremment des aryles riches et/ou pauvres.

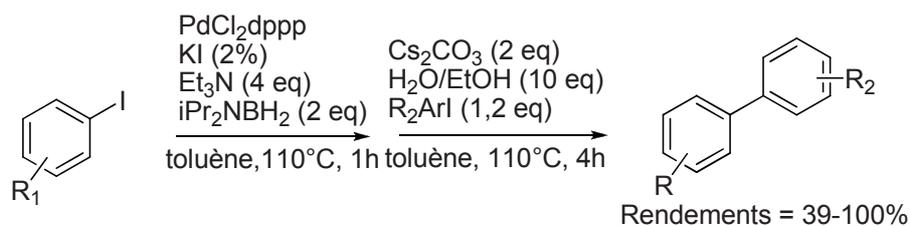
<sup>228</sup> L. Euzenat, D. Horhant, Y. Ribourdouille, C. Duriez, G. Alcaraz, M. Vaultier, *Chem. Commun. (Cambridge, U. K.)* **2003**, 2280-2281

<sup>229</sup> O. Pasqu, L. Marciasini, S. Marre, M. Vaultier, M. Pucheault, C. Aymonier, *Nanoscale* **2013**, *5*, 12425-12431, H. D. S. Guerrand, L. D. Marciasini, T. Gendrineau, O. Pasqu, S. Marre, S. Pinet, M. Vaultier, C. Aymonier, M. Pucheault, *Tetrahedron* **2014**, *70*, 6156-6161

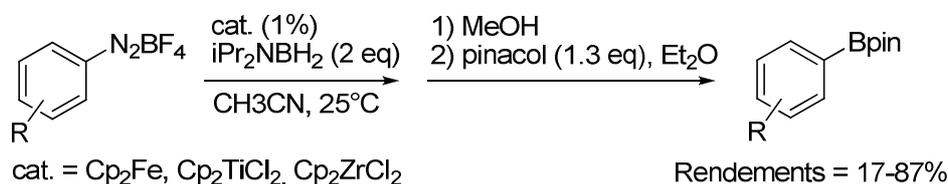
<sup>230</sup> H. D. S. Guerrand, L. D. Marciasini, M. Jousseau, M. Vaultier, M. Pucheault, *Chem. - Eur. J.* **2014**, *20*, 5573-5579

<sup>231</sup> L. Marciasini, N. Richey, M. Vaultier, M. Pucheault, *Chem. Commun. (Cambridge, U. K.)* **2012**, *48*, 1553-1555

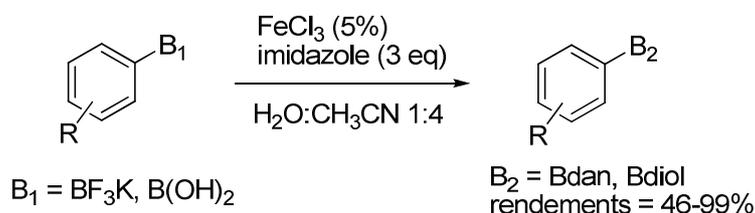
## Conclusion générale



Enfin la borylation des sels d'aryldiazonium en conditions douces, en utilisant des métallocènes de fer, de titane ou de zirconium a été développée<sup>232,233</sup>. Cette méthode permet de boryler efficacement le sels d'aryldiazonium à température ambiante et d'obtenir les esters pinacoliques correspondants sans purification supplémentaire. De plus, cette méthode ouvre l'accès aux dérivés arylborylés portant un ou plusieurs halogènes ce qui n'est pas possible avec les méthodes traditionnelles (Palladium, magnésiens, lithiens). Une étude du mécanisme a été réalisée afin de connaître la nature de la réaction (radicalaire ou ionique) ainsi qu'une étude par DFT, en collaboration avec le Dr. Frédéric Robert de l'ISM.



Conjointement au développement de nouvelles méthodes de borylation, une méthodologie de fonctionnalisation de dérivés boroniques a été réalisée<sup>234</sup>. L'utilisation conjointe de FeCl<sub>3</sub> et d'imidazole dans un milieu organo-aqueux nous a permis de transformer des acides boroniques en esters de diols mais aussi d'hydrolyser des organotrifluoroborates de potassium en conditions douces (milieu organo-aqueux).



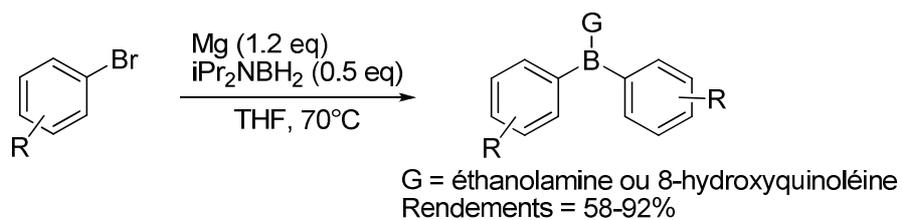
Dans une deuxième partie, nous avons étendu l'utilisation du diisopropylaminoborane aux organométalliques de type magnésiens et lithiens. La synthèse de dérivés boroniques s'est montrée difficile dans le cas des organolithiens, conduisant à des mélanges complexes de produits borylés, résultant de l'addition compétitive de 2 équivalents d'organométallique (boriniques). Les organomagnésiens nous ont permis d'obtenir ces dérivés boroniques de manière simple et propre. L'isolation sous forme de dérivé de l'éthanolamine ou bien de la 8-hydroxyquinoline se fait par simple filtration du milieu réactionnel et aucune colonne chromatographique n'est nécessaire. Une étude du mécanisme par RMN <sup>11</sup>B a été réalisée afin de connaître les espèces mises en jeu mais aussi d'appréhender la cinétique de la réaction.

<sup>232</sup> L. D. Marciasini, M. Vaultier, M. Pucheault, *Tetrahedron Lett.* **2014**, 55, 1702-1705

<sup>233</sup> L. D. Marciasini, N. Richey, M. Vaultier, M. Pucheault, *Adv. Synth. Catal.* **2013**, 355, 1083-1088

<sup>234</sup> J. L. Wood, L. D. Marciasini, M. Vaultier, M. Pucheault, *Synlett* **2014**, 25, 551-555

## Conclusion générale



Les aminoboranes se sont montrés efficaces en borylation catalytique (palladium, métallocènes) mais aussi avec des organomagnésiens. Peu de réactifs présentent cette double réactivité et il est souvent nécessaire de changer de réactif en fonction du type de réaction employée.

D'autres investigations dans la chimie des aminoboranes et des complexes amine-borane sont en cours et permettront d'élargir encore plus le panel de méthodologies disponibles avec ces agents de borylation.



---

# EXPERIMENTAL SECTION

---

## 1. GENERALITIES

### 1.1. Purification and experimental procedure<sup>235</sup>

THF and diethyl ether were dried over sodium/benzophenone and freshly distilled before use. Acetonitrile, toluene, methylene chloride, and ethyl acetate were dried over calcium hydride and freshly distilled before use. Methanol was dried over magnesium/iodine and freshly distilled before use. All those process were done under an atmosphere of argon.

All commercially available reagents were use directly as received unless specified. Triethylamine and *diisopropylamine* for coupling reaction was dried over calcium hydride and freshly distilled before use. All the laboratory glassware was dried in oven and cooled under vacuum before use. After reaction involving metal (catalyst, additive ...), the glassware was washed with a solution of hydrochloric acid and hydrogen peroxide.

Analytical thin layer chromatography (TLC) was carried out using 0.25 mm silica plates purchased from Merck. Eluted plates were visualized using aqueous KMnO<sub>4</sub> (KMnO<sub>4</sub> -3g-, K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> -20g-, aqueous 5% NaOH -5 mL-, H<sub>2</sub>O -300 mL-). Silica gel chromatography was performed using 230–400 mesh silica gel purchased from Merck. Analyses

### 1.2. NMR analysis

<sup>1</sup>H NMR was recorded on a 300 MHz, 400 MHz, 600 MHz using Bruker Advance 300, Advance 400, Advance 600 respectively. Chemical shift ( $\delta$ ) are given in ppm relative to tetramethylsilane (external standard). The following abbreviations were used to describe the multiplicities: s = singlet, d = doublet, m = multiplet, t = triplet, dd = doublet of doublet, td = triplet of doublet, ddd = doublet of doublet of doublet, dt = doublet of triplet, q = qudruplet.

<sup>13</sup>C NMR was recorded on a 300 MHz, 400 MHz, 600 MHz using Bruker Advance 300, Advance 400, Advance 600 respectively. Chemical shift ( $\delta$ ) are given in ppm relative to tetramethylsilane (external standard).

<sup>11</sup>B NMR was recorded on a 300 MHz, 400 MHz using Bruker Advance 300, Advance 400 respectively. Chemical shift ( $\delta$ ) are given in ppm relative to BF<sub>3</sub>.OEt<sub>2</sub> (external standard).

<sup>19</sup>F NMR was recorded on a 400 MHz using Bruker Advance 400. Chemical shift ( $\delta$ ) are given in ppm relative to BF<sub>3</sub>.OEt<sub>2</sub> (external standard).

### 1.3. GC-MS analysis

For the biaryls compounds:

GC-MS analysis was realized on a HP 6890 series GC-system equipped with a J&W Scientific DB-1701 capillary column, a HP 5973 mass selective detector (EI) using the following method: 70°C for 1 min then 20°C/min until 230°C then 6 min at 230°C.

---

<sup>235</sup> Wilfred L.F. Armarego, Christina L.L. Chai *Purification of laboratory chemicals* 5<sup>th</sup> Ed. Elsevier Science (USA) 2003

## Experimental section

### For the aryl boronates compounds:

GC-MS analysis was realized on a Agilent 7890A equipped with a J&W Scientific DB-1701 capillary column, a Agilent 5975C triple axis detector (EI) using the following method: 50 °C for 5 min then 10 °C/min until 220 °C.

### 1.4. LC-MS analysis

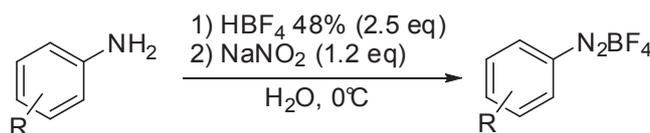
LC-MS analysis was realized on a Shimadzu LCMS-2020 equipped with an ESI-MS detector and a deuterium lamp. The samples were analyzed using the following the procedure: bypass injection using CH<sub>3</sub>CN/H<sub>2</sub>O 70/30. Samples were diluted in CH<sub>3</sub>CN (LC-MS grade) except if noticed.

### 1.5. Melting point measurement

The fusion point was recorded on a Mettler Toledo DSC1-star system using the following method: 30°C to 300°C at 20°C/min.

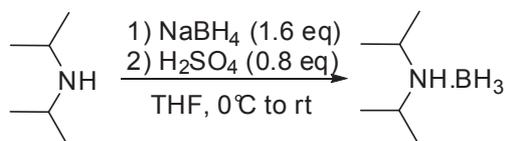
## 2. GENERAL PROCEDURES

### General procedure A for the synthesis of diazonium salts



To a mechanical stirred suspension of aniline (1 eq) in water (5 mL/mmol of aniline), at 0°C, was added dropwise a solution of HBF<sub>4</sub> in water (48%, 2.5 eq) and the resulting mixture was stirred for an additional 15 minutes. A saturated solution of NaNO<sub>2</sub> (1.2 eq) in water was added dropwise and the resulting mixture was stirred for 1h, at 0°C. The heterogeneous mixture was filtered over a fritted glass and washed successively with ice-cold water (0.6 ml/mmol of aniline), then an ice-cold 1:1 mixture of Et<sub>2</sub>O:MeOH (0.6 mL/mmol of aniline) and finally ice-cold Et<sub>2</sub>O (1 mL/mmol of aniline) to afford pure diazonium salt as a free flowing powder.

### Procedure B for the synthesis of diisopropylaminoborane

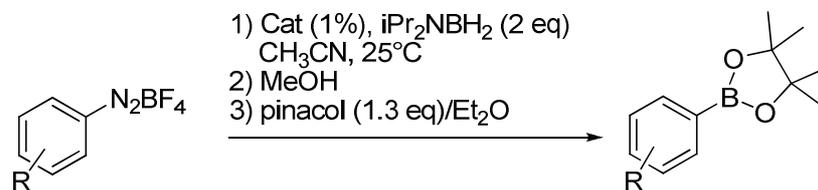


To a well stirred suspension sodium borohydride (30 g, 0.79 mol) in THF (500 mL), at 0°C, was added diisopropylamine (70 ml, 0.5 mol) and, over a period of 45 minutes, concentrated sulfuric acid (21.5 mL, 0.4 mol). At the end of the addition, the mixture was stirred overnight (12 h) at room temperature. All the THF was removed and the crude white solid was filtered and washed with CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (500 mL). The filtrate was then washed with water (4 x 100mL), dried over anhydrous Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> and concentrated under vacuum. The resulting colourless oil was heated at 35 °C under high vacuum during 12 h to afford pure diisopropylamine-borane complex as colorless oil which solidified in fridge. The amine-borane complex was heated at 200 °C under argon atmosphere during 12 h and then cooled to

## Experimental section

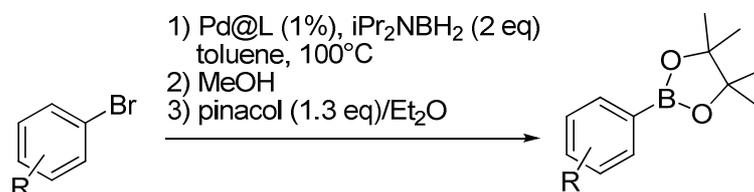
room temperature. The resulting crude aminoborane was distilled at atmospheric pressure to afford 38 g (85% over 2 steps) of diisopropylaminoborane as a colorless liquid.

### General procedure C for the synthesis of aryl boronates using diazonium salts and métallocènes

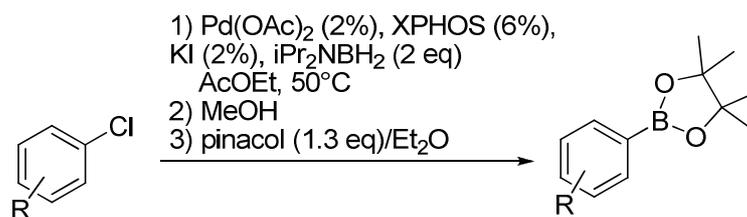


In a dried tube reactor under argon, were dissolved the diazonium salt (1 mmol) and metallocene (1% mol) in 2 mL of anhydrous  $\text{CH}_3\text{CN}$ . Diisopropylaminoborane (2 mmol 226 mg) was added and the solution was stirred for 2.5 h at room temperature. The reaction mixture was quenched by a slow addition of anhydrous MeOH at  $0^\circ\text{C}$  (2 mL) and stirred for an additional hour at room temperature. After removal of all the volatiles, a solution of pinacol (1.3 eq) in  $\text{Et}_2\text{O}$  (2 mL) and the mixture was stirred 4 h at room temperature. The crude mixture was washed with a 50 g/L  $\text{CuCl}_2$  aqueous solution (3 x 10 mL). The organic layer was separated, dried over  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , filtered and concentrated to dryness. The resulting oil was dissolved in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  and filtered over a pad of silica gel, eluting with  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  to afford the corresponding boronate.

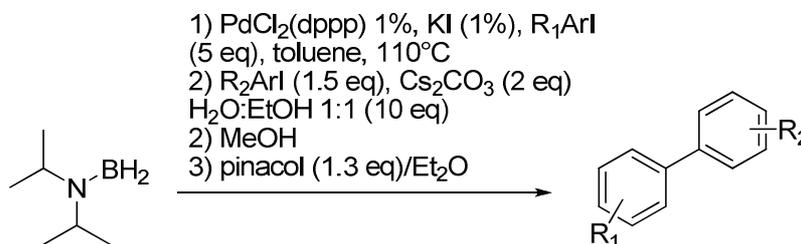
### General procedure D for the synthesis of aryl boronates using aryl bromide and palladium nano-cristal (Pd@L)



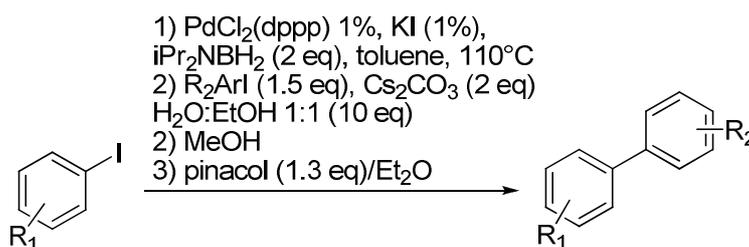
A septum-capped vial, equipped with a magnetic stirring bar, was charged with ligand-complexed palladium nanocrystals solution (5 mL, 1% mol Pd). The vial was closed and concentrated under reduced pressure (ca. 1 mL) with a vacuum pump. Aryl bromide (1.0 mmol), di(isopropyl)aminoborane (331 mL, 1.5 mmol, 1.5 eq) and anhydrous triethylamine (404 mL, 3.0 mmol, 3.0 eq) were added and the reaction mixture was evacuated under vacuum, placed under an argon atmosphere and stirred at  $100^\circ\text{C}$  for 1 h (preheated oil bath). The mixture was cooled at  $0^\circ\text{C}$  and methanol (2 mL) was added. The mixture was then allowed to warm to room temperature and stirred for 1 h. Then, the mixture was concentrated under vacuum to remove all volatiles, pinacol (153 mg, 1.3 mmol, 1.3 eq) in  $\text{Et}_2\text{O}$  (2 mL) was added and the reaction mixture was stirred for 4 h.  $\text{Et}_2\text{O}$  (10 mL) was added, the reaction mixture was filtered over a celite pad, eluting with  $\text{Et}_2\text{O}$  and the filtrate was washed with a 50 g/L  $\text{CuCl}_2$  aqueous solution (3 x 10 mL). The organic layer was dried over anhydrous  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  and concentrated under reduced pressure to afford analytically pur boronate, if needed, a column chromatography on silica gel was performed.

**General procedure E for the synthesis of aryl boronates using aryl chloride and Pd/XPHOS**

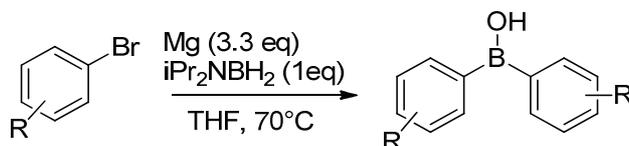
In a Schlenk tube charged with Pd(OAc)<sub>2</sub> (2%), potassium iodide (2-100%) and XPhos (6 mol%), under argon atmosphere were added, in the following order: anhydrous EtOAc (2 mL), anhydrous Et<sub>3</sub>N (3 mmol), arylchloride (1 mmol) and diisopropylaminoborane (2 mmol). The reaction was heated at 50 °C for 16 h under stirring. After total consumption of starting material, the reaction was cooled at -5 °C, quenched with anhydrous MeOH (2 mL) and stirred for 1 h at room temperature. All volatiles were removed under vacuum before adding pinacol (1.3 mmol) and Et<sub>2</sub>O (2 mL), and the mixture was stirred for 4 h at room temperature. Then the reaction mixture was diluted with Et<sub>2</sub>O (10 mL). The organic phase was washed successively with a aqueous solution of HCl (0.1 N, 2 x 10 mL), followed by a 50 g/L CuCl<sub>2</sub> aqueous solution (3 x 10 mL), dried over anhydrous Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtered and concentrated under vacuum. The crude oil was filtered through a pad of silica gel, eluting with Et<sub>2</sub>O. The resulting filtrate was concentrated under vacuum to afford the pure aryl boronate, if needed, a column chromatography on silica gel was performed.

**General procedure F for the synthesis of symmetrical biaryls compounds**

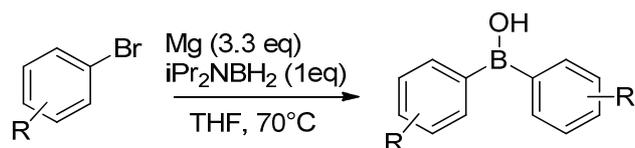
To a solution of PdCl<sub>2</sub>(dppp) (1%) and KI (1%) in anhydrous toluene (2 mL) under an atmosphere of argon, were successively added a solution of aryl iodide (5 eq) in anhydrous toluene (1 mL), and diisopropylaminoborane (113 mg, 1 mmol). The mixture was stirred at 110°C until completion of the starting material (TLC). The reaction was allowed to cool at 25°C and was then quenched with an aqueous 1M HCl solution (100 mL) and extracted with CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (4 x 50 mL). The combined organic phases were washed with a 10 % NaHCO<sub>3</sub> solution (2 x 50 mL), brine (2 x 100 mL) dried over anhydrous MgSO<sub>4</sub> and concentrated under reduced pressure. The obtained crude product was purified by flash column chromatography.

**General procedure G for the synthesis of unsymmetrical biaryls compounds**

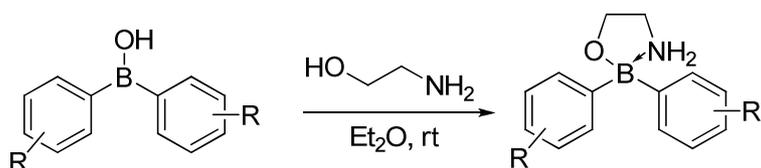
To a mixture of PdCl<sub>2</sub>(dppp) (1%) and KI (1%) in anhydrous toluene (2 mL) under an atmosphere of argon, were successively added a solution of the aryl halide **1** (1 mmol) in anhydrous toluene (1 mL), and diisopropylaminoborane (226 mg, 2 mmol). The solution was stirred at 110°C until completion of the starting material (TLC). The reaction was allowed to cool at 25 °C and there were successively added a degassed solution of ethanol (0.6 mL, 10 mmol), water (0.2 mL, 10 mmol), cesium carbonate (652 mg, 2 mmol) and a solution of the aryl halide **2** (1.5 mmol) in dry toluene (1 mL). The mixture became limpid and very less colored. The mixture was stirred at 90 °C for 15 h. The reaction was allowed to cool at 25 °C and was then quenched with an aqueous 1M HCl solution (100 mL) and extracted with CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (4 x 50 mL). The combined organic phases were washed with a 10 % NaHCO<sub>3</sub> solution (2 x 50 mL), brine (2 x 100mL) dried over anhydrous MgSO<sub>4</sub> and concentrated under reduced pressure. The obtained crude product was purified by flash column chromatography.

**General procedure H for the borinic acid synthesis using liquid aryl bromide**

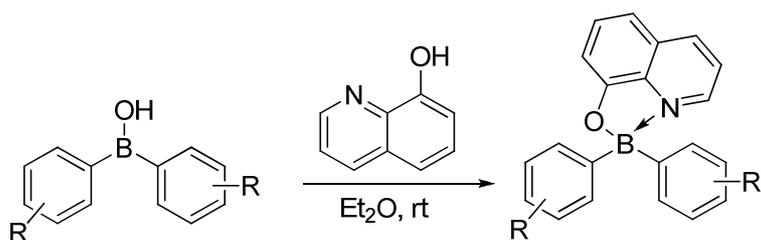
To a suspension of magnesium (16.5 mmol, 401 mg) in a solution of diisopropylaminoborane (5 mmol, 0.8 mL) in anhydrous THF (40 mL), at room temperature, was added aryl bromide (11 mmol). The mixture was then heated at 70 °C under stirring during 20h, then cooled at -78°C and quenched with a 3M aqueous HCl solution (25 mL). The mixture was stirred for 45 min at room temperature. To this solution was added water (20 mL) and diethyl ether (20 mL) and the organic phase was separated. The aqueous phase was then extracted with DCM (6 x 30 mL). The combined organic phases were dried over anhydrous Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtered and concentrated under reduced pressure to afford crude borinic acid. The crude borinic acid can be used in the general procedures C or D to afford pure borinates derivatives.

**General procedure I for the borinic acid synthesis using solid aryl bromide**

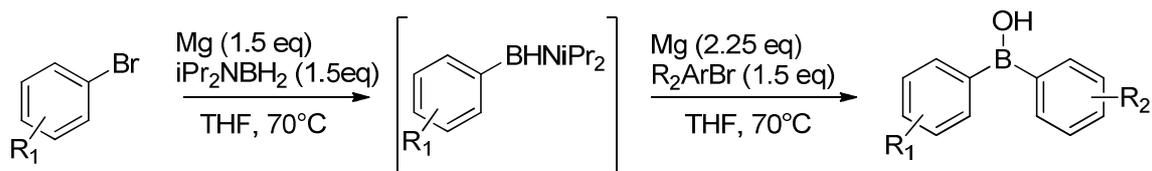
To a suspension of magnesium (16.5 mmol, 401 mg) in a solution of diisopropylaminoborane (5 mmol, 0.8 mL) in anhydrous THF (30 mL), at room temperature, was added a solution of aryl bromide (11 mmol) in anhydrous THF (10 mL). The mixture was then heated at 70°C under stirring during 20 h, then cooled at -78 °C and quenched with a 3M aqueous HCl solution (25 mL). The mixture was stirred for 45 min at room temperature. To this solution was added water (20 mL) and diethyl ether (20 mL) and the organic phase was separated. The aqueous phase was then extracted with DCM (6 x 30 mL) and the combined organic phases were dried over anhydrous Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtered and concentrated under reduced pressure to afford crude borinic acid. The crude borinic acid can be used in the general procedures C or D to afford pure derivatives.

**General procedure J for the ethanolamine workup**

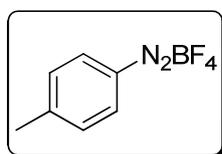
To a well stirred suspension of crude borinic acid (5 mmol) in diethyl ether (20 mL) was added ethanolamine (0.36 mL, 6 mmol). A precipitate appeared immediately, otherwise, addition of pentane cause the precipitation. After 15 h of stirring at room temperature, the reaction mixture was filtered over a fritted glass, washed with cold pentane and dried under high vacuum to afford pure borinate adduct.

**General procedure K for the 8-hydroxyquinoline workup**

To a well stirred suspension of crude borinic acid (5 mmol) in diethyl ether (20 mL) was added 8-hydroxyquinoline (726 mg, 5 mmol). A precipitate appeared immediately, otherwise, addition of pentane cause the precipitation. After 15 h of stirring at room temperature, the reaction mixture was filtered over a fritted glass, washed with cold pentane and dried under high vacuum to afford pure borinate adduct.

**General procedure L for the unsymmetric borinic acid synthesis using liquid aryl bromide**

To a suspension of magnesium (18.7 mmol, 455 mg) in a solution of diisopropylaminoborane (7.5 mmol, 1.2 mL) in anhydrous THF (30 mL), at room temperature, was added the first aryl bromide (5 mmol). The mixture was then heated at 70 °C under stirring during 20 h. After cooling at room temperature, all the volatiles were removed under vacuum and to the resulting oil were added anhydrous THF (40 mL) and the second aryl bromide (7.5 mmol) and the mixture was heated at 70 °C during 20 h. After cooling at -78 °C, the reaction was quenched with a 3M aqueous HCl solution (25 mL) and was stirred 45 min at room temperature. To this solution was added water (20 mL), diethyl ether (20 mL) and the organic phase was separated. The aqueous phase was then extracted with DCM (6 x 30 mL) and the combined organic phases were dried over anhydrous Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtered and concentrated under reduced pressure to afford crude borinic acid. The crude borinic acid can be used in the general procedures C or D to afford pure borinates derivatives.

**3. ARYLDIAZONIUM SALTS ANALYSIS****4-methylbenzenediazonium tetrafluoroborate [459-44-9]<sup>236</sup>**

Chemical Formula: C<sub>7</sub>H<sub>7</sub>BF<sub>4</sub>N<sub>2</sub>  
Molecular Weight: 205,95

54.6 g were obtained following the general procedure A using 53.6 g of 4-methylaniline (53% yield).

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, acetone-*d*<sub>6</sub>): δ (ppm) 8.71 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 7.89 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 2.67 (s, 3H)

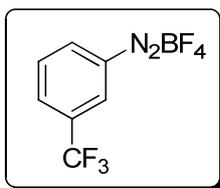
<sup>11</sup>B NMR (128 MHz, acetone-*d*<sub>6</sub>): δ (ppm) -0.9 (s)

<sup>13</sup>C NMR (100 MHz, acetone-*d*<sub>6</sub>): δ (ppm) 155.9, 133.5, 132.9, 112.3, 22.8

<sup>19</sup>F NMR (376 MHz, acetone-*d*<sub>6</sub>): δ (ppm) -152.0 (s)

<sup>236</sup> Z.-q. Yu, Y.-w. Lv, C.-m. Yu, W.-k. Su, *Tetrahedron Lett.* **2013**, 54, 1261-1263

**3-(trifluoromethyl)benzenediazonium tetrafluoroborate [454-87-5]<sup>237</sup>**



Chemical Formula: C<sub>7</sub>H<sub>4</sub>BF<sub>7</sub>N<sub>2</sub>  
Molecular Weight: 259,92

26.4 g were obtained following the general procedure A using 20 g of 3-trifluoromethylaniline (82% yield).

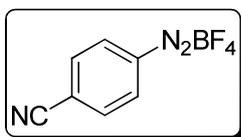
<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, acetone-*d*<sub>6</sub>): δ (ppm) 9.29 (s, 1H), 9.16 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 8.74 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 8.38 (t, *J* = 8.3 Hz, 1H)

<sup>11</sup>B NMR (128MHz, acetone-*d*<sub>6</sub>): δ (ppm) -0.9 (s)

<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, acetone-*d*<sub>6</sub>): δ (ppm) 138.6 (d, *J* = 3.0 Hz), 137.4 (s), 133.9 (s), 133.3 (q, *J* = 35.0 Hz), 131.1 (d, *J* = 4.0 Hz), 123.0 (q, *J* = 273 Hz), 118.6

<sup>19</sup>F NMR (376MHz, acetone-*d*<sub>6</sub>): δ (ppm) -65.0 (s), -151.7 (s)

**4-cyanobenzenediazonium tetrafluoroborate [2252-32-6]<sup>238</sup>**



Chemical Formula: C<sub>7</sub>H<sub>4</sub>BF<sub>4</sub>N<sub>3</sub>  
Molecular Weight: 216,93

12.5 g were obtained following the general procedure A using 10 g of 4-cyanoaniline (68% yield).

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, acetone-*d*<sub>6</sub>): δ (ppm) 9.07 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H), 8.52 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H)

<sup>11</sup>B NMR (128 MHz, acetone-*d*<sub>6</sub>): δ (ppm) -1 (s)

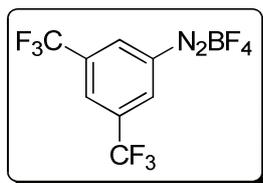
<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, acetone-*d*<sub>6</sub>): δ (ppm) 135.8, 134.2, 124.1, 121.1, 116.6

<sup>19</sup>F NMR (376 MHz, acetone-*d*<sub>6</sub>): δ (ppm) -151.7 (s)

<sup>237</sup> C. R. D. Correia, C. C. Oliveira, A. G. Salles, E. A. F. Santos, *Tetrahedron Lett.* **2012**, 53, 3325-3328

<sup>238</sup> P. Hanson, J. R. Jones, A. B. Taylor, P. H. Walton, A. W. Timms, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2* **2002**, 1135-1150

**3,5-bis(trifluoromethyl)benzenediazonium tetrafluoroborate [2377-91-5]**<sup>238</sup>



Chemical Formula: C<sub>8</sub>H<sub>3</sub>BF<sub>10</sub>N<sub>2</sub>  
Molecular Weight: 327,92

10.4 g were obtained following the general procedure A using 10.5 g of 3,5-bis(trifluoromethyl)aniline (69% yield).

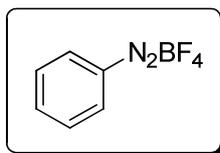
<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, acetone-*d*<sub>6</sub>): δ (ppm) 9.60 (s, 2H), 9.14 (s, 1H)

<sup>11</sup>B NMR (128 MHz, acetone-*d*<sub>6</sub>): δ (ppm) -1.00 (s)

<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, acetone-*d*<sub>6</sub>): δ (ppm) 135.98 (sp, *J* = 30.0 Hz), 135.08 (d, *J* = 3.0 Hz), 134.7 (q, *J* = 37.0 Hz), 122.48 (q, *J* = 273.5 Hz), 120.43

<sup>19</sup>F NMR (376 MHz, acetone-*d*<sub>6</sub>): δ (ppm) -64.8 (s), -151.5 (s)

**benzenediazonium tetrafluoroborate [1333925-04-4]**<sup>236</sup>



Chemical Formula: C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>BF<sub>4</sub>N<sub>2</sub>  
Molecular Weight: 191,92

4.3 g were obtained following the general procedure A using 7.3 g of aniline (29% yield).

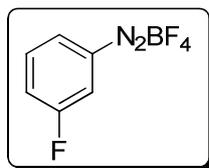
<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, acetone-*d*<sub>6</sub>): δ (ppm) 8.87 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 8.41 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 8.11 (t, *J* = 8.0 Hz, 2H)

<sup>11</sup>B NMR (128 MHz, acetone-*d*<sub>6</sub>): δ (ppm) -0.9 (s)

<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, acetone-*d*<sub>6</sub>): δ (ppm) 142.4, 133.8, 132.6, 115.3

<sup>19</sup>F NMR (376 MHz, acetone-*d*<sub>6</sub>): δ (ppm) -152.3 (s)

**3-fluorobenzenediazonium tetrafluoroborate [1996-38-9]<sup>239</sup>**



Chemical Formula: C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>BF<sub>5</sub>N<sub>2</sub>  
Molecular Weight: 209,91

9.1 g were obtained following the general procedure A using 7.9 g of 3-fluoroaniline (61% yield).

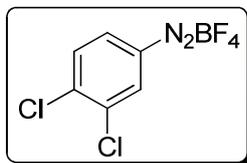
<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, acetone-*d*<sub>6</sub>): δ (ppm) 8.79 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 8.73 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 8.22 (m, 2H)

<sup>11</sup>B NMR (128 MHz, acetone-*d*<sub>6</sub>): δ (ppm) -0.92 (s)

<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, acetone-*d*<sub>6</sub>): δ (ppm) 162.39 (d, *J* = 254.3 Hz), 134.76 (d, *J* = 8.6 Hz), 130.83 (d, *J* = 3.3 Hz), 130.54 (d, *J* = 21.3 Hz)

<sup>19</sup>F NMR (376 MHz, acetone-*d*<sub>6</sub>): δ (ppm) -106.9 (td, *J* = 7.7, 5.5 Hz), -151.9 (s)

**3,4-dichlorobenzenediazonium tetrafluoroborate [405-02-7]<sup>240</sup>**



Chemical Formula: C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>BCl<sub>2</sub>F<sub>4</sub>N<sub>2</sub>  
Molecular Weight: 260,81

11.9 g were obtained following the general procedure A using 9.2 g of 3,4-dichloroaniline (80% yield).

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, acetone-*d*<sub>6</sub>): δ (ppm) 9.12 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 8.86 (dd, *J* = 9.0, 2.1 Hz, 1H), 8.33 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H)

<sup>11</sup>B NMR (128 MHz, acetone-*d*<sub>6</sub>): δ (ppm) -1 (s)

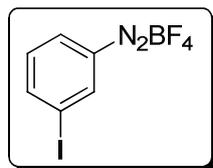
<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, acetone-*d*<sub>6</sub>): δ (ppm) 147.8, 135.8, 134.7, 134.5, 133.3, 116.0

<sup>19</sup>F NMR (376 MHz, acetone-*d*<sub>6</sub>): δ (ppm) -151.7 (s)

<sup>239</sup> K. Cheng, B. Zhao, S. Hu, X.-M. Zhang, C. Qi, *Tetrahedron Lett.* **2013**, *54*, 6211-6214.

<sup>240</sup> V. S. Matiychuk, M. A. Potopnyk, M. D. Obushak, *J. Heterocycl. Chem.* **2013**, *50*, E43-E47.

**3-iodobenzenediazonium tetrafluoroborate [456-40-6]<sup>241</sup>**



Chemical Formula: C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>BF<sub>4</sub>IN<sub>2</sub>  
Molecular Weight: 317,82

13.4 g were obtained following the general procedure **A** using 10 g of 3-iodoaniline (46% yield).

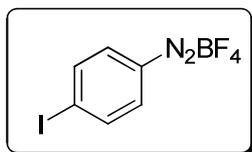
<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, acetone-*d*<sub>6</sub>): δ (ppm) 9.19 (s, 1H), 8.88 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 8.72 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.87 (t, *J* = 8.2 Hz, 1H)

<sup>11</sup>B NMR (128 MHz, acetone-*d*<sub>6</sub>): δ (ppm) -0.9 (s)

<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, acetone-*d*<sub>6</sub>): δ (ppm) 150.9, 140.7, 133.4, 133.0, 117.6, 94.3

<sup>19</sup>F NMR (376 MHz, acetone-*d*<sub>6</sub>): δ (ppm) -151.8 (s)

**4-iodobenzenediazonium tetrafluoroborate [97853-27-5]<sup>242</sup>**



Chemical Formula: C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>BF<sub>4</sub>IN<sub>2</sub>  
Molecular Weight: 317,82

4.1 g were obtained following the general procedure **A** using 6.8 g of 4-iodoaniline (42% yield).

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, acetone-*d*<sub>6</sub>): δ (ppm) 8.58 – 8.54 (m, 4H)

<sup>11</sup>B NMR (128 MHz, acetone-*d*<sub>6</sub>): δ (ppm) -0.9 (s)

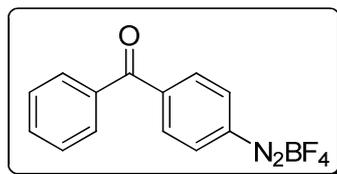
<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, acetone-*d*<sub>6</sub>): δ (ppm) 142.0, 133.9, 115.9, 113.4

<sup>19</sup>F NMR (376 MHz, acetone-*d*<sub>6</sub>): δ (ppm) -152.2 (s)

<sup>241</sup> M. S. Manhas, J. W. Brown, U. K. Pandit, P. Houdewind, *Tetrahedron* **1975**, *31*, 1325-1330

<sup>242</sup> E. W. Werner, M. S. Sigman, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 9692-9695

**4-benzoylbenzenediazonium tetrafluoroborate [38246-74-1]**<sup>243</sup>



Chemical Formula: C<sub>13</sub>H<sub>9</sub>BF<sub>4</sub>N<sub>2</sub>O  
Molecular Weight: 296,03

13.0 g were obtained following the general procedure A using 10 g of 4-aminobenzophenone (88% yield).

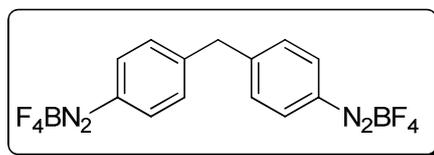
<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, acetone-*d*<sub>6</sub>): δ (ppm) 9.08 – 9.03 (m, 2H), 8.35 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 7.86 (dd, *J* = 8.5, 1.3 Hz, 2H), 7.80 – 7.74 (m, 1H), 7.66 – 7.59 (m, 2H)

<sup>11</sup>B NMR (128 MHz, acetone-*d*<sub>6</sub>): δ (ppm) -0.9 (s)

<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, acetone-*d*<sub>6</sub>): δ (ppm) 194.2, 149.3, 136.3, 135.1, 134.2, 132.6, 131.1, 129.9, 119.2

<sup>19</sup>F NMR (376 MHz, acetone-*d*<sub>6</sub>): δ (ppm) -152.1 (s)

**4,4'-methylenedibenzenediazonium tetrafluoroborate**



Chemical Formula: C<sub>13</sub>H<sub>10</sub>B<sub>2</sub>F<sub>8</sub>N<sub>4</sub>  
Molecular Weight: 395,85

3.3 g were obtained following the general procedure A using 7.5 g of 4,4'-methylenedianiline (22% yield).

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, acetone-*d*<sub>6</sub>): δ (ppm) 8.83 (d, *J* = 8.9 Hz, 4H), 8.07 (d, *J* = 8.9 Hz, 4H), 4.75 (s, 2H)

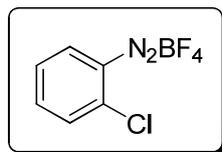
<sup>11</sup>B NMR (128 MHz, acetone-*d*<sub>6</sub>): δ (ppm) -0.9 (s)

<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CD<sub>3</sub>CN): δ (ppm) 155.2, 133.9, 133.5, 113.6, 42.8

<sup>19</sup>F NMR (376 MHz, acetone-*d*<sub>6</sub>): δ (ppm) -152.2 (s)

<sup>243</sup> J.-J. Dai, C. Fang, B. Xiao, J. Yi, J. Xu, Z.-J. Liu, X. Lu, L. Liu, Y. Fu, *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 8436-8439

**2-chlorobenzenediazonium tetrafluoroborate [456-39-3]<sup>236</sup>**



Chemical Formula: C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>BClF<sub>4</sub>N<sub>2</sub>  
Molecular Weight: 226,37

9.2 g were obtained following the general procedure A using 8.4 g of 2-chloroaniline (62% yield).

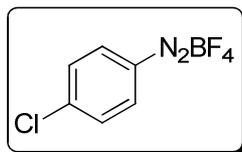
<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, acetone-*d*<sub>6</sub>): δ (ppm) 9.00 (dd, *J* = 8.3, 1.0 Hz, 1H), 8.52 – 8.37 (m, 1H), 8.25 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 8.09 (t, *J* = 8.3 Hz, 1H)

<sup>11</sup>B NMR (128 MHz, acetone-*d*<sub>6</sub>): δ (ppm) -1 (s)

<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, acetone-*d*<sub>6</sub>): δ (ppm) 143.9, 137.6, 136.2, 133.5, 131.3

<sup>19</sup>F NMR (376 MHz, acetone-*d*<sub>6</sub>): δ (ppm) -152.2 (s)

**4-chlorobenzenediazonium tetrafluoroborate [673-41-6]<sup>236</sup>**



Chemical Formula: C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>BClF<sub>4</sub>N<sub>2</sub>  
Molecular Weight: 226,37

91.5 g were obtained following the general procedure A using 63.8 g of 4-chloroaniline (81% yield).

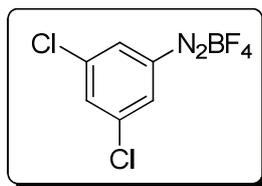
<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, acetone-*d*<sub>6</sub>): δ (ppm) 8.90 (d, *J* = 7.7 Hz, 2H), 8.16 (d, *J* = 7.7 Hz, 2H)

<sup>11</sup>B NMR (128 MHz, acetone-*d*<sub>6</sub>): δ (ppm) -0.9 (s)

<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, acetone-*d*<sub>6</sub>): δ (ppm) 149.1, 135.4, 133.0, 115.1

<sup>19</sup>F NMR (376 MHz, acetone-*d*<sub>6</sub>): δ (ppm) -152.2 (s)

**3,5-dichlorobenzediazonium tetrafluoroborate [350-67-4]**<sup>236</sup>



Chemical Formula: C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>BCl<sub>2</sub>F<sub>4</sub>N<sub>2</sub>  
Molecular Weight: 260,81

23.4 g were obtained following the general procedure A using 20 g of 3,5-dichloroaniline (73% yield).

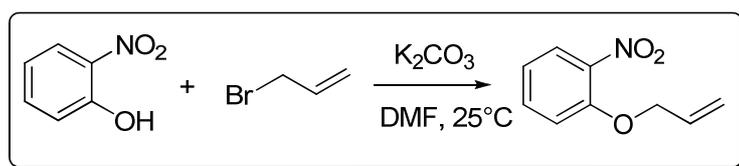
<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, acetone-*d*<sub>6</sub>): δ (ppm) 8.97 (d, *J* = 1.9 Hz, 2H), 8.57 (t, *J* = 1.9 Hz, 1H)

<sup>11</sup>B NMR (128 MHz, acetone-*d*<sub>6</sub>): δ (ppm) -0.9 (s)

<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, acetone-*d*<sub>6</sub>): δ (ppm) 142.7, 137.9, 131.9, 119.4

<sup>19</sup>F NMR (376 MHz, acetone-*d*<sub>6</sub>): δ (ppm) -151.8 (s)

**1-(allyloxy)-2-nitrobenzene [55339-51-0]**<sup>244</sup>



Chemical Formula: C<sub>9</sub>H<sub>9</sub>NO<sub>3</sub>  
Molecular Weight: 179,17

To a solution of 2-nitrophenol (10g, 71.9 mmol) and K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (19.9g, 143.8 mmol) in anhydrous DMF (72 ml) under an atmosphere of argon was added, at 0 °C allylbromide (6.52 mL, 75.5 mmol). The mixture was stirred at room temperature overnight. Water (700 mL) was added and the aqueous phase was extracted with diethyl ether (5 x 200 mL). The combined organic phases were washed with 1M aqueous HCl solution (3 x 100 mL), dried over anhydrous Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtered and concentrated under reduced pressure to afford 12.65 g of pure 1-(allyloxy)-2-nitrobenzene as a yellow crystalline solid (98% yield).

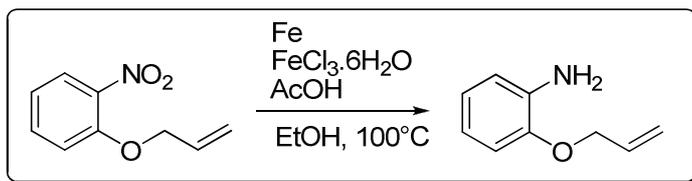
<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) 7.83 (dd, *J* = 8.5, 1.6 Hz, 1H), 7.51 (ddd, *J* = 8.5, 7.4, 1.6 Hz, 1H), 7.11 – 6.98 (m, 2H), 6.12 – 5.95 (m, 1H), 5.49 (ddd, *J* = 17.2, 3.1, 1.6 Hz, 1H), 5.33 (dq, *J* = 10.6, 1.6 Hz, 1H), 4.68 (dt, *J* = 4.9, 1.6 Hz, 2H)

<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) 152.0, 134.1, 131.8, 125.8, 124.5, 120.6, 118.5, 115.02, 70.1

<sup>244</sup> H. Jasch, Y. Landais, M. R. Heinrich, Chemistry - A European Journal 2013, 19, 8411-8416

## Experimental section

### 2-(allyloxy)aniline [27096-64-6]<sup>244</sup>



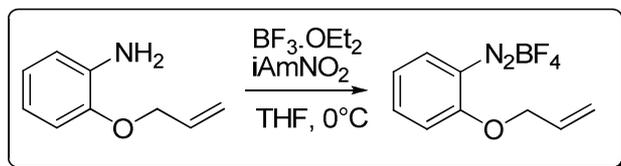
Chemical Formula: C<sub>9</sub>H<sub>11</sub>NO  
Molecular Weight: 149,19

To a solution of 1-(allyloxy)-2-nitrobenzene (9.5 g, 53 mmol) in absolute ethanol (78 mL) were added glacial acetic acid (9.7 mL, 175 mmol), iron powder (21.3 g, 382 mmol) and iron trichloride hexahydrate (2.4 g, 9 mmol). The mixture was flushed with argon and refluxed during 5 h. The mixture was concentrated under vacuum to eliminate all the volatiles. To the resulting black oil was added diethyl ether (100 mL) and the mixture was filtered over a celite pad, eluting with diethyl ether (200 mL). The organic phase was washed with water (3x200 mL), combined, dried over anhydrous Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtered and concentrated under vacuum to afford 6.4 g of pure 2-(allyloxy)aniline as a brown oil. (84% yield).

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) 6.85 – 6.67 (m, 4H), 6.09 (ddt, J = 17.3, 10.5, 5.3 Hz, 1H), 5.42 (ddd, J = 17.3, 2.9, 1.4 Hz, 1H), 5.29 (ddd, J = 10.5, 2.9, 1.4 Hz, 1H), 4.57 (dt, J = 5.3, 1.4 Hz, 2H), 3.82 (bs, 2H)

<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) 146.4, 136.6, 133.7, 121.5, 118.6, 117.6, 115.4, 112.2, 69.4

### 2-(allyloxy)benzenediazonium tetrafluoroborate [25125-40-0]<sup>244</sup>



Chemical Formula: C<sub>9</sub>H<sub>9</sub>BF<sub>4</sub>N<sub>2</sub>O  
Molecular Weight: 247,99

To a solution of 2-(allyloxy)aniline (5.1 g, 34.2 mmol) in anhydrous THF (57 mL), at 0 °C, was added dropwise BF<sub>3</sub>·OEt<sub>2</sub> (48% in Et<sub>2</sub>O, 10.6 mL, 41.0 mmol). After 10 minutes of stirring at 0 °C, isoamyl nitrite (7.1 mL, 51.3 mmol) was added dropwise causing the precipitation of the diazonium salt. The mixture was stirred for another 2 h and was poured in diethyl ether (300 mL), at 0 °C. The solid was filtered and washed with cold diethyl ether to afford 5.3 g of pure diazonium salt 2-(allyloxy)benzenediazonium tetrafluoroborate (62% yield).

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>CN): δ (ppm) 8.29 (dd, J = 8.5, 1.5 Hz, 1H), 8.16 (ddd, J = 9.0, 8.0, 1.5 Hz, 1H), 7.49 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.38 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 6.11 (m, 1H), 5.54 (dd, J = 17.3, 1.2 Hz, 1H), 5.43 (dd, J = 10.6, 1.2 Hz, 1H), 5.02 – 4.93 (m, 2H)

<sup>11</sup>B NMR (128 MHz, CD<sub>3</sub>CN): δ (ppm) -1.2 (s)

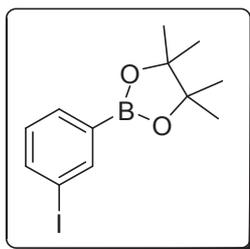
## Experimental section

$^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CD}_3\text{CN}$ ):  $\delta$  (ppm) 163.4, 145.5, 132.7, 131.5, 124.2, 120.6, 118.3, 116.6, 73.1

$^{19}\text{F}$  NMR (376 MHz,  $\text{CD}_3\text{CN}$ ):  $\delta$  (ppm) -152.7 (s)

### 3.1. Aryl boronate analysis

#### 2-(3-iodophenyl)-4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolane [408492-28-4]<sup>245</sup>



Chemical Formula:  $\text{C}_{12}\text{H}_{16}\text{BIO}_2$   
Molecular Weight: 329.97

2-(3-iodophenyl)-4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolane was obtained as a pale yellow oil.

Procedure	Leaving group	Starting material (mg)	Catalyst	Final mass (mg)	R (%)
C			$\text{Cp}_2\text{Fe}$	231	70
C	$\text{N}_2\text{BF}_4$	318	$\text{Cp}_2\text{TiCl}_2$	231	70
C			$\text{Cp}_2\text{Zr}(\text{H})\text{Cl}$	-	-

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) 8.14 (s, 1H), 7.74-7.80 (m, 2H), 7.11 (t,  $J = 7.6$  Hz, 1H), 1.34 (s, 12H)

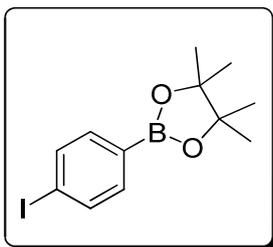
$^{11}\text{B}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) 30.2

$^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) 25.0, 31.1, 84.3, 94.4, 129.8, 133.8, 140.2, 143.6

GC-MS (EI):  $R_t = 9.80$  min;  $m/z$ : 330 ( $\text{M}^+$ , 95%), 244 (100%), 231 (80%)

<sup>245</sup> O. Baron, P. Knochel, *Angew. Chem., Int. Ed.* **2005**, *44*, 3133-3135.

**2-(4-iodophenyl)-4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolane [73852-88-7]<sup>246</sup>**



Chemical Formula: C<sub>12</sub>H<sub>16</sub>BO<sub>2</sub>  
Molecular Weight: 329,97

2-(4-iodophenyl)-4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolane was obtained as a pale yellow oil.

Procedure	Leaving group	Starting material (mg)	Catalyst	Final mass (mg)	R (%)
C			Cp <sub>2</sub> Fe	244	74
C	N <sub>2</sub> BF <sub>4</sub>	318	Cp <sub>2</sub> TiCl <sub>2</sub>	248	75
C			Cp <sub>2</sub> Zr(H)Cl	261	79

**<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  (ppm) 7.75 (d,  $J$  = 8.7 Hz, 1H), 6.90 (d,  $J$  = 8.7 Hz, 1H), 3.83 (s, 3H), 1.33 (s, 12H)

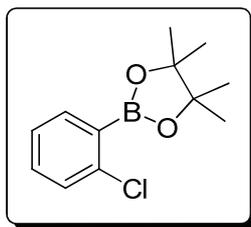
**<sup>11</sup>B NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  (ppm) 31.0

**<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  (ppm) 139.5, 137.1, 136.4, 99.0, 84.2, 25.0

**GC-MS (EI):** R<sub>t</sub> = 9.80 min;  $m/z$ : 330 (M<sup>+</sup>, 100%), 315 (95%), 244 (93%)

<sup>246</sup> C. Kleeberg, L. Dang, Z. Lin, T. B. Marder, *Angew. Chem., Int. Ed.* **2009**, *48*, 5350-5354

**2-(2-chlorophenyl)-4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolane [870195-94-1]<sup>247</sup>**



Chemical Formula: C<sub>12</sub>H<sub>16</sub>BClO<sub>2</sub>  
Molecular Weight: 238,52

2-(2-chlorophenyl)-4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolane was obtained as a pale yellow oil.

Procedure	Leaving group	Starting material (mg)	Catalyst	Final mass (mg)	R (%)
C			Cp <sub>2</sub> Fe	118	49
C	N <sub>2</sub> BF <sub>4</sub>	226	Cp <sub>2</sub> TiCl <sub>2</sub>	162	57
C			Cp <sub>2</sub> Zr(H)Cl	124	52

**<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm)** 7.72 (d, *J* = 6.9 Hz, 1H), 7.39 (m, 2H), 7.28 (m, 1H), 1.4 (s, 12H)

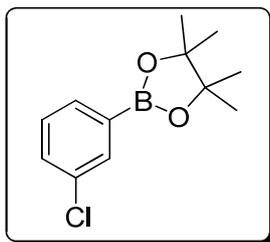
**<sup>11</sup>B NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm)** 31.2

**<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm)** 139.7, 136.5, 131.97, 129.5, 125.9, 84.3, 24.9

**GC-MS (EI):** R<sub>t</sub> = 8.56 min; *m/z*: 238.5 (M<sup>+</sup>, 20%), 203 (100%), 139 (85%)

<sup>247</sup> S. Shimada, O. Yamazaki, T. Tanaka, M. L. N. Rao, Y. Suzuki, M. Tanaka, *Angew. Chem., Int. Ed.* **2003**, *42*, 2702

**2-(3-chlorophenyl)-4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolane [635305-47-4]<sup>247</sup>**



Chemical Formula: C<sub>12</sub>H<sub>16</sub>BClO<sub>2</sub>  
Molecular Weight: 238,52

2-(3-chlorophenyl)-4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolane was obtained as a pale yellow oil.

Procedure	Leaving group	Starting material (mg)	Catalyst	Final mass (mg)	R (%)
C			Cp <sub>2</sub> Fe	143	70
C	N <sub>2</sub> BF <sub>4</sub>	226	Cp <sub>2</sub> TiCl <sub>2</sub>	158	78
C			Cp <sub>2</sub> Zr(H)Cl	148	73

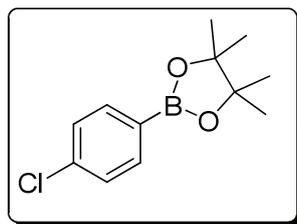
**<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm)** 7.78 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 7.67 (m, 1H), 7.42 (m, 1H), 7.33 – 7.26 (m, 1H), 1.34 (s, 12H)

**<sup>11</sup>B NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm)** 30.4

**<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm)** 134.7, 134.2, 132.8, 131.4, 129.3, 84.3, 25.0

**GC-MS (EI):** R<sub>t</sub> = 8.43 min; *m/z*: 238 (M<sup>+</sup>, 35%), 223 (80%), 152 (100%)

**2-(4-chlorophenyl)-4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolane [195062-61-4]<sup>247</sup>**



Chemical Formula: C<sub>12</sub>H<sub>16</sub>BClO<sub>2</sub>  
Molecular Weight: 238,52

2-(4-chlorophenyl)-4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolane was obtained as a pale yellow oil.

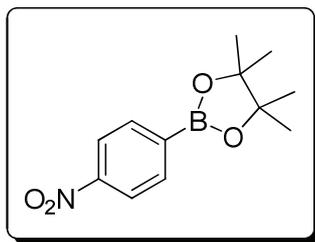
Procedure	Leaving group	Starting material (mg)	Catalyst	Final mass (mg)	R (%)
C			Cp <sub>2</sub> Fe	170	71
C	N <sub>2</sub> BF <sub>4</sub>	226	Cp <sub>2</sub> TiCl <sub>2</sub>	155	65
C			Cp <sub>2</sub> Zr(H)Cl	153	64

**<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  (ppm) 7.73 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.34 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 1.34 (s, 12H)

**<sup>11</sup>B NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  (ppm) 30.9

**<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  (ppm) 137.0, 136.3, 128.2, 84.2, 25.0

**GC-MS (EI):** R<sub>t</sub> = 8.37 min; *m/z*: 238.5 (M<sup>+</sup>, 35%), 223 (90%), 139 (100%)

**2-(4-nitrophenyl)-4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolane [171364-83-3]** <sup>248</sup>

Chemical Formula: C<sub>12</sub>H<sub>16</sub>BNO<sub>4</sub>  
Molecular Weight: 249,07

2-(4-nitrophenyl)-4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolane was obtained as a pale yellow oil.

Procedure	Leaving group	Starting material (mg)	Catalyst	Final mass (mg)	R (%)
C			Cp <sub>2</sub> Fe	176	71
C	N <sub>2</sub> BF <sub>4</sub>	237	Cp <sub>2</sub> TiCl <sub>2</sub>	134	54
C			Cp <sub>2</sub> Zr(H)Cl	156	63

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) 8.19 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 7.96 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 1.37 (s, 12H)

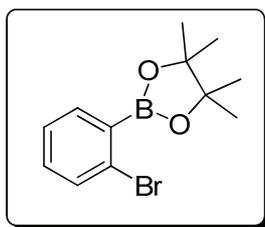
<sup>11</sup>B NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) 30.9

<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) 149.8, 135.8, 122.6, 84.8, 25.0

GC-MS (EI): R<sub>t</sub> = 10.31 min; *m/z*: 249 (M<sup>+</sup>, 10%), 234 (100%), 163 (60%)

<sup>248</sup> J. Kim, J. Choi, K. Shin, S. Chang, *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 2528-2531

**2-(2-bromophenyl)-4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolane [269410-06-2]<sup>249</sup>**



Chemical Formula: C<sub>12</sub>H<sub>16</sub>BBrO<sub>2</sub>  
Molecular Weight: 282,97

2-(2-bromophenyl)-4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolane was obtained as a pale yellow oil.

Procedure	Leaving group	Starting material (mg)	Catalyst	Final mass (mg)	R (%)
C			Cp <sub>2</sub> Fe	210	74
C	N <sub>2</sub> BF <sub>4</sub>	271	Cp <sub>2</sub> TiCl <sub>2</sub>	176	62
C			Cp <sub>2</sub> Zr(H)Cl	161	57

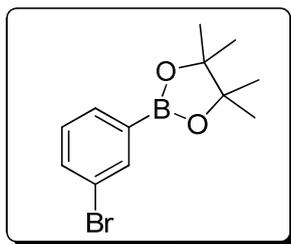
**<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm)** 7.61 (dd, *J* = 6.8, 2.3 Hz, 1H), 7.54 (dd, *J* = 7.1, 1.9 Hz, 1H), 7.26 (m, 2H), 1.38 (s, 12H)

**<sup>11</sup>B NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm)** 31.2

**<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm)** 136.4, 132.6, 131.8, 128.0, 126.3, 84.3, 24.8

**GC-MS (EI):** R<sub>t</sub> = 9.10 min; *m/z*: 283 (M<sup>+</sup>, 20%), 203 (100%), 161 (80%)

<sup>249</sup> S. Shimada, O. Yamazaki, T. Tanaka, M. L. N. Rao, Y. Suzuki, M. Tanaka, *Angew. Chem., Int. Ed.* **2003**, *42*, 1845-1848

**2-(3-bromophenyl)-4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolane [594823-67-3]**<sup>249</sup>

Chemical Formula: C<sub>12</sub>H<sub>16</sub>BBro<sub>2</sub>  
Molecular Weight: 282,97

2-(3-bromophenyl)-4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolane were obtained as a pale yellow oil.

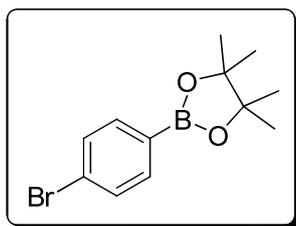
Procedure	Leaving group	Starting material (mg)	Catalyst	Final mass (mg)	R (%)
C			Cp <sub>2</sub> Fe	204	72
C	N <sub>2</sub> BF <sub>4</sub>	271	Cp <sub>2</sub> TiCl <sub>2</sub>	193	68
C			Cp <sub>2</sub> Zr(H)Cl	185	65

**<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ(ppm)** 7.98 (m, 1H), 7.75 (d, *J* = 7.3 Hz, 1H), 7.62 (ddd, *J* = 8.0, 2.0, 1.1 Hz, 1H), 7.27 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 1.38 (s, 12H)

**<sup>11</sup>B NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ(ppm)** 30.7

**<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ(ppm)** 137.6, 134.3, 133.2, 129.6, 122.6, 84.3, 25.0

**GC-MS (EI):** R<sub>t</sub> = 9.03 min; *m/z*: 283 (M<sup>+</sup>, 50%), 267 (75%), 196 (100%)

**2-(4-bromophenyl)-4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolane [68716-49-4]<sup>250</sup>**

Chemical Formula: C<sub>12</sub>H<sub>16</sub>BBrO<sub>2</sub>  
Molecular Weight: 282,97

2-(4-bromophenyl)-4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolane was obtained as a pale yellow oil.

Procedure	Leaving group	Starting material (mg)	Catalyst	Final mass (mg)	R (%)
C			Cp <sub>2</sub> Fe	184	65
C	N <sub>2</sub> BF <sub>4</sub>	271	Cp <sub>2</sub> TiCl <sub>2</sub>	148	52
C			Cp <sub>2</sub> Zr(H)Cl	163	57

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) 7.66 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.50 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 1.34 (s, 12H)

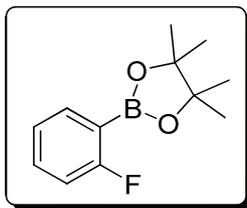
<sup>11</sup>B NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) 31.0

<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) 136.4, 131.0, 126.1, 84.2, 24.8

GC-MS (EI): R<sub>t</sub> = 8.99 min; *m/z*: 283 (M<sup>+</sup>, 45%), 267 (100%), 183 (95%)

<sup>250</sup> K. Ito, H. Tamashima, N. Iwasawa, H. Kusama, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 3716-3719

**2-(2-fluorophenyl)-4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolane**[876062-39-4]<sup>251</sup>



Chemical Formula: C<sub>12</sub>H<sub>16</sub>BF<sub>2</sub>  
Molecular Weight: 222,06

2-(2-fluorophenyl)-4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolane was obtained as a pale yellow oil.

Procedure	Leaving group	Starting material (mg)	Catalyst	Final mass (mg)	R (%)
C			Cp <sub>2</sub> Fe	135	61
C	N <sub>2</sub> BF <sub>4</sub>	210	Cp <sub>2</sub> TiCl <sub>2</sub>	94	42
C			Cp <sub>2</sub> Zr(H)Cl	113	51

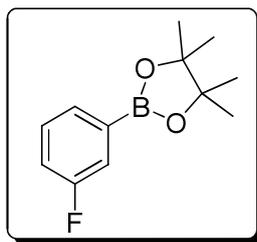
**<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ (ppm) 7.78 – 7.71 (m, 1H), 7.48 – 7.38 (m, 1H), 7.14 (m, 1H), 7.03 (m, 1H), 1.36 (s, 12H)

**<sup>11</sup>B NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ (ppm) 29.9

**<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ (ppm) 167.4 (d, *J* = 250.8 Hz), 137.0 (d, *J* = 8.0 Hz), 133.4 (d, *J* = 8.7 Hz), 123.7 (d, *J* = 3.2 Hz), 115.4 (d, *J* = 23.9 Hz), 84.0, 25.0

**GC-MS (EI):** R<sub>t</sub> = 7.53 min; *m/z*: 222 (M<sup>+</sup>, 25%), 207 (40%), 123 (100%)

<sup>251</sup> T. Hatakeyama, T. Hashimoto, Y. Kondo, Y. Fujiwara, H. Seike, H. Takaya, Y. Tamada, T. Ono, M. Nakamura, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 10674-10676.

**2-(3-fluorophenyl)-4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolane [936618-92-7]<sup>249</sup>**

Chemical Formula: C<sub>12</sub>H<sub>16</sub>BF<sub>2</sub>  
Molecular Weight: 222,06

2-(3-fluorophenyl)-4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolane was obtained as a pale yellow oil.

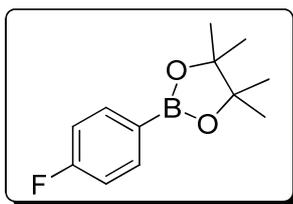
Procedure	Leaving group	Starting material (mg)	Catalyst	Final mass (mg)	R (%)
C			Cp <sub>2</sub> Fe	156	70
C	N <sub>2</sub> BF <sub>4</sub>	210	Cp <sub>2</sub> TiCl <sub>2</sub>	146	66
C			Cp <sub>2</sub> Zr(H)Cl	143	64

**<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm)** 7.57 (d, *J* = 7.3 Hz, 1H), 7.48 (dd, *J* = 9.2, 3.0 Hz, 1H), 7.38 – 7.29 (m, 1H), 7.13 (m, 1H), 1.35 (s, 12H).

**<sup>11</sup>B NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm)** 30.8

**<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm)** 162.7 (d, *J* = 246.4 Hz), 130.4 (d, *J* = 3.0 Hz), 129.6 (d, *J* = 7.1 Hz), 121.1 (d, *J* = 19.3 Hz), 118.3 (d, *J* = 21.0 Hz), 84.2, 25.0

**GC-MS (EI):** R<sub>t</sub> = 7.17 min; *m/z*: 222 (M<sup>+</sup>, 40%), 207 (90%), 136 (100%)

**2-(4-fluorophenyl)-4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolane [214360-58-4]<sup>252</sup>**

Chemical Formula: C<sub>12</sub>H<sub>16</sub>BF<sub>2</sub>O<sub>2</sub>  
Molecular Weight: 222,06

2-(4-fluorophenyl)-4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolane was obtained as a pale yellow oil.

Procedure	Leaving group	Starting material (mg)	Catalyst	Final mass (mg)	R (%)
C			Cp <sub>2</sub> Fe	135	61
C	N <sub>2</sub> BF <sub>4</sub>	210	Cp <sub>2</sub> TiCl <sub>2</sub>	115	52
C			Cp <sub>2</sub> Zr(H)Cl	127	57
E	Cl	131	Pd(OAc) <sub>2</sub> /XPHOS	220	99

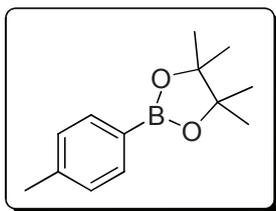
<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) 7.80 (dd, *J* = 8.6, 6.3 Hz, 1H), 7.09 – 6.99 (m, 1H), 1.34 (s, 12H)

<sup>11</sup>B NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) 30.3

<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) 165.25 (d, *J* = 250.4 Hz), 137.12 (d, *J* = 8.2 Hz), 114.97 (d, *J* = 20.2 Hz), 84.05 (s), 25.01 (s)

GC-MS (EI): R<sub>t</sub> = 7.07 min; *m/z*: 222 (M<sup>+</sup>, 25%), 207 (90%), 123 (100%)

<sup>252</sup> N. D. Litvinas, P. S. Fier, J. F. Hartwig, *Angew. Chem., Int. Ed.* **2012**, *51*, 536-539.

**2-(4-methylphenyl)-4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolane [195062-57-8]<sup>253</sup>**

Chemical Formula: C<sub>13</sub>H<sub>19</sub>BO<sub>2</sub>  
Molecular Weight: 218,10

2-(4-methylphenyl)-4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolane was obtained as a pale yellow oil.

Procedure	Leaving group	Starting material (mg)	Catalyst	Final mass (mg)	R (%)
C			Cp <sub>2</sub> Fe	175	80
C	N <sub>2</sub> BF <sub>4</sub>	206	Cp <sub>2</sub> TiCl <sub>2</sub>	146	67
C			Cp <sub>2</sub> Zr(H)Cl	150	69
D			Pd@dppf	206	94
D	Br	171	Pd@PCy <sub>3</sub>	192	88
E	Cl	127	Pd(OAc) <sub>2</sub> /XPHOS	216	99

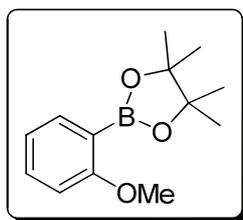
<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) 7.71 (d, *J* = 7.5 Hz, 2H) 7.19 (d, *J* = 7.5 Hz, 2H) 2.37 (s, 3H), 1.34 (s, 12H)

<sup>11</sup>B NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) 31.4

<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) 141.6, 134.9, 128.67, 83.8, 25.0, 21.9

GC-MS (EI): R<sub>t</sub> = 7.95 min; *m/z*: 218 (M<sup>+</sup>, 40%), 203 (45%), 119 (100%)

<sup>253</sup> S. Kawamorita, H. Ohmiya, T. Iwai, M. Sawamura, *Angew. Chem., Int. Ed.* **2011**, *50*, 8363-8366

**2-(2-methoxyphenyl)-4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolane [190788-60-4]<sup>254</sup>**

Chemical Formula: C<sub>13</sub>H<sub>19</sub>BO<sub>3</sub>  
Molecular Weight: 234,10

2-(2-methoxyphenyl)-4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolane was obtained as a pale yellow oil.

Procedure	Leaving group	Starting material (mg)	Catalyst	Final mass (mg)	R (%)
C			Cp <sub>2</sub> Fe	175	69
C	N <sub>2</sub> BF <sub>4</sub>	222	Cp <sub>2</sub> TiCl <sub>2</sub>	146	56
C			Cp <sub>2</sub> Zr(H)Cl	150	48
D	Br	187	Pd@dppf	206	33
D			Pd@PCy <sub>3</sub>	192	28
E	Cl	143	Pd(OAc) <sub>2</sub> /XPHOS	216	88

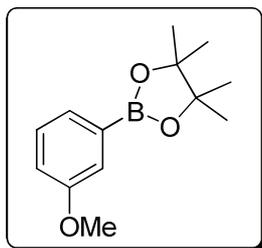
**<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  (ppm) 7.67 (dd,  $J = 7.3, 1.8$  Hz, 1H), 7.39 (ddd,  $J = 8.5, 7.3, 1.9$  Hz, 1H), 6.94 (t,  $J = 7.3$  Hz, 1H), 6.86 (d,  $J = 8.5$  Hz, 1H), 3.83 (s, 3H), 1.36 (s, 12H)

**<sup>11</sup>B NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  (ppm) 31.1

**<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  (ppm) 136.7, 132.4, 120.2, 110.5, 83.5, 55.8, 24.8

**GC-MS (EI):** R<sub>t</sub> = 8.70 min;  $m/z$ : 234 (M<sup>+</sup>, 65%), 203 (15%), 134 (100%)

<sup>254</sup> Y. Liu, D. Li, C.-M. Park, *Angew. Chem., Int. Ed.* **2011**, *50*, 7333-7336.

**2-(3-methoxyphenyl)-4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolane [325142-84-5]**<sup>254</sup>

Chemical Formula: C<sub>13</sub>H<sub>19</sub>BO<sub>3</sub>  
Molecular Weight: 234,10

2-(3-methoxyphenyl)-4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolane was obtained as a pale yellow oil.

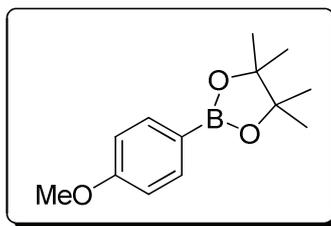
Procedure	Leaving group	Starting material (mg)	Catalyst	Final mass (mg)	R (%)
C			Cp <sub>2</sub> Fe	134	57
C	N <sub>2</sub> BF <sub>4</sub>	222	Cp <sub>2</sub> TiCl <sub>2</sub>	86	37
C			Cp <sub>2</sub> Zr(H)Cl	89	38
D			Pd@dppf	231	99
D	Br	187	Pd@PCy <sub>3</sub>	194	83
E	Cl	143	Pd(OAc) <sub>2</sub> /XPHOS	229	98

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) 7.40 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.34 – 7.27 (m, 2H), 7.01 (ddd, *J* = 8.2, 2.8, 1.1 Hz, 1H), 3.83 (s, 3H), 1.35 (s, 12H)

<sup>11</sup>B NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) 31.4

<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) 159.2, 129.1, 127.3, 118.9, 118.1, 84.0, 55.4, 25.0

GC-MS (EI): R<sub>t</sub> = 8.90 min; *m/z*: 234 (M<sup>+</sup>, 95%), 219 (40%), 148 (100%)

**2-(4-methoxyphenyl)-4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolane [171364-79-7]**<sup>254</sup>

Chemical Formula: C<sub>13</sub>H<sub>19</sub>BO<sub>3</sub>  
Molecular Weight: 234,10

2-(4-methoxyphenyl)-4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolane was obtained as a pale yellow oil.

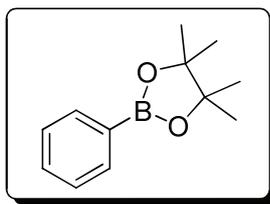
Procedure	Leaving group	Starting material (mg)	Catalyst	Final mass (mg)	R (%)
C			Cp <sub>2</sub> Fe	204	87
C	N <sub>2</sub> BF <sub>4</sub>	222	Cp <sub>2</sub> TiCl <sub>2</sub>	168	72
C			Cp <sub>2</sub> Zr(H)Cl	153	55
D	Br	187	Pd@dppf	230	98
D			Pd@PCy <sub>3</sub>	232	99
E	Cl	143	Pd(OAc) <sub>2</sub> /XPHOS	211	90

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) 7.75 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 6.90 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 3.83 (s, 3H), 1.33 (s, 12H)

<sup>11</sup>B NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) 31.1

<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) 162.2, 136.5, 113.3, 83.5, 55.1, 24.9

GC-MS (EI): R<sub>t</sub> = 9.05 min; *m/z*: 234 (M<sup>+</sup>, 55%), 219 (40%), 134 (100%)

**2-(phenyl)-4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolane [24388-23-6]<sup>255</sup>**

Chemical Formula: C<sub>12</sub>H<sub>17</sub>BO<sub>2</sub>  
Molecular Weight: 204,07

2-(phenyl)-4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolane was obtained as a pale yellow oil.

Procedure	Leaving group	Starting material (mg)	Catalyst	Final mass (mg)	R (%)
C			Cp <sub>2</sub> Fe	127	62
C	N <sub>2</sub> BF <sub>4</sub>	192	Cp <sub>2</sub> TiCl <sub>2</sub>	94	41
C			Cp <sub>2</sub> Zr(H)Cl	100	49
D	Br	157	Pd@dppf	155	76
D			Pd@PCy <sub>3</sub>	204	100

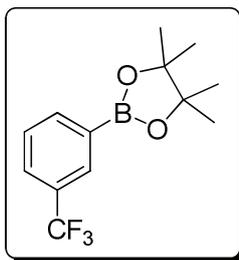
<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) 7.81 (dd, *J* = 8.0, 1.4 Hz, 2H), 7.49 (m, 1H), 7.39 (m, 2H)

<sup>11</sup>B NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) 31.1

<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) 134.9, 131.4, 127.8, 83.9, 25.0

GC-MS (EI): R<sub>t</sub> = 7.22 min; *m/z*: 204 (M<sup>+</sup>, 20%), 189 (55%), 105 (100%)

<sup>255</sup> Y.-Q. Zou, J.-R. Chen, X.-P. Liu, L.-Q. Lu, R. L. Davis, K. A. Joergensen, W.-J. Xiao, *Angew. Chem., Int. Ed.* **2012**, *51*, 784-788.

**2-(3-trifluoromethylphenyl)-4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolane [325142-82-3]<sup>256</sup>**

Chemical Formula: C<sub>13</sub>H<sub>16</sub>BF<sub>3</sub>O<sub>2</sub>  
Molecular Weight: 272,07

2-(3-trifluoromethylphenyl)-4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolane was obtained as a pale yellow oil.

Procedure	Leaving group	Starting material (mg)	Catalyst	Final mass (mg)	R (%)
C			Cp <sub>2</sub> Fe	171	63
C	N <sub>2</sub> BF <sub>4</sub>	260	Cp <sub>2</sub> TiCl <sub>2</sub>	167	61
C			Cp <sub>2</sub> Zr(H)Cl	154	57

**<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm)** 8.1 (s, 1H), 8.0 (d, *J* = 7.4 Hz, 1H), 7.7 (d, *J* = 7.4 Hz, 1H), 7.5 (t, *J* = 7.4 Hz, 1H), 1.4 (s, 12H)

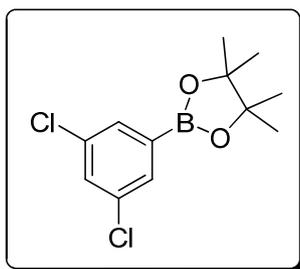
**<sup>11</sup>B NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm)** 30.5

**<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm)** 138.1; 131.3; 128.2; 127.9; 122.8; 118.3; 84.4; 25.0

**GC-MS (EI):** R<sub>t</sub> = 7.02 min; *m/z*: 272 (M<sup>+</sup>, 5%), 257 (100%), 173 (10%)

<sup>256</sup> F. Mo, Y. Jiang, D. Qiu, Y. Zhang, J. Wang, *Angew. Chem., Int. Ed.* **2010**, *49*, 1846-1849.

**2-(3,5-dichlorophenyl)-4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolane [68716-51-8]<sup>256</sup>**



Chemical Formula: C<sub>12</sub>H<sub>15</sub>BCl<sub>2</sub>O<sub>2</sub>  
Molecular Weight: 272,96

2-(3,5-dichlorophenyl)-4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolane was obtained as a pale yellow oil.

Procedure	Leaving group	Starting material (mg)	Catalyst	Final mass (mg)	R (%)
C			Cp <sub>2</sub> Fe	179	66
C	N <sub>2</sub> BF <sub>4</sub>	261	Cp <sub>2</sub> TiCl <sub>2</sub>	186	68
C			Cp <sub>2</sub> Zr(H)Cl	188	69

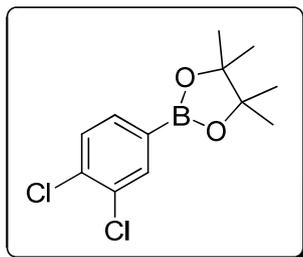
**<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm)** 7.25 (s, 2H), 7.44 (s, 1H), 1.34 (s, 12H)

**<sup>11</sup>B NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm)** 29.9

**<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm)** 134.9, 132.9, 131.2, 84.7, 25.0

**GC-MS (EI):** R<sub>t</sub> = 9.27 min; m/z: 273 (M<sup>+</sup>, 30%), 257 (60%), 186 (100%)

**2-(3,4-dichlorophenyl)-4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolane [401797-02-2]**<sup>256</sup>



Chemical Formula: C<sub>12</sub>H<sub>15</sub>BCl<sub>2</sub>O<sub>2</sub>  
Molecular Weight: 272,96

2-(3,4-dichlorophenyl)-4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolane was obtained as a pale yellow oil.

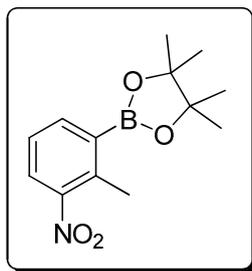
Procedure	Leaving group	Starting material (mg)	Catalyst	Final mass (mg)	R (%)
C			Cp <sub>2</sub> Fe	187	68
C	N <sub>2</sub> BF <sub>4</sub>	261	Cp <sub>2</sub> TiCl <sub>2</sub>	196	72
C			Cp <sub>2</sub> Zr(H)Cl	182	70

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) 7.68 (d, *J* = 6.9 Hz, 1H), 7.35 (m, 2H), 1.37 (s, 12H)

<sup>11</sup>B NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) 31.2

<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) 136.7, 135.7, 133.9, 132.4, 130.2, 84.5, 25.0

GC-MS (EI): R<sub>t</sub> = 9.57 min; *m/z*: 273 (M<sup>+</sup>, 45%), 257 (100%), 173 (80%)

**2-(2-methyl-3-nitrophenyl)-4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolane [910235-64-2]** <sup>257</sup>

Chemical Formula: C<sub>13</sub>H<sub>18</sub>BNO<sub>4</sub>  
Molecular Weight: 263,10

2-(2-methyl-3-nitrophenyl)-4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolane was obtained as a pale yellow oil.

Procedure	Leaving group	Starting material (mg)	Catalyst	Final mass (mg)	R (%)
C			Cp <sub>2</sub> Fe	214	91
C	N <sub>2</sub> BF <sub>4</sub>	251	Cp <sub>2</sub> TiCl <sub>2</sub>	166	63
C			Cp <sub>2</sub> Zr(H)Cl	153	58

**<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  (ppm) 7.94 (dd,  $J = 7.5, 1.2$  Hz, 1H), 7.80 (dd,  $J = 8.1, 1.2$  Hz, 1H), 7.30 (dd,  $J = 8.1, 7.5$  Hz, 1H), 2.67 (s, 3H), 1.36 (s, 12H)

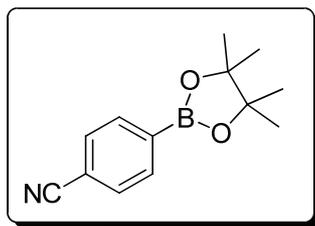
**<sup>11</sup>B NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  (ppm) 31.6

**<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  (ppm) 151.2, 139.8, 138.3, 126.3, 125.9, 84.4, 25.0, 18.0

GC-MS (EI): R<sub>t</sub> = 10.99 min;  $m/z$ : 263 (M<sup>+</sup>, 25%), 248 (95%), 164 (100%)

<sup>257</sup> K. S. Currie, X. Wang, W. B. Young, (Gilead Connecticut, Inc., USA; Genentech, Inc.). Application: WO, 2012, p. 141

**2-(4-cyanophenyl)-4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolane [171364-82-2]<sup>256</sup>**



Chemical Formula: C<sub>13</sub>H<sub>16</sub>BNO<sub>2</sub>  
Molecular Weight: 229,08

2-(4-cyanophenyl)-4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolane was obtained as a pale yellow oil.

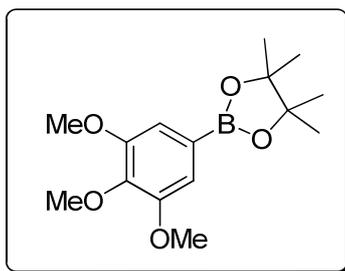
Procedure	Leaving group	Starting material (mg)	Catalyst	Final mass (mg)	R (%)
C			Cp <sub>2</sub> Fe	127	55
C	N <sub>2</sub> BF <sub>4</sub>	217	Cp <sub>2</sub> TiCl <sub>2</sub>	129	56
C			Cp <sub>2</sub> Zr(H)Cl	121	53

**<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  (ppm) 7.88 (d,  $J$  = 8.2 Hz, 1H), 7.64 (d,  $J$  = 8.2 Hz, 1H), 1.35 (s, 12H)

**<sup>11</sup>B NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  (ppm) 30.4

**<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  (ppm) 135.2, 131.1, 118.6, 114.5, 84.3, 24.7

**GC-MS (EI):** R<sub>t</sub> = 9.52 min;  $m/z$ : 229 (M<sup>+</sup>, 10%), 214 (100%), 143 (80%)

**2-(3,4,5-trimethoxyphenyl)-4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolane [214360-67-5]**<sup>258</sup>

Chemical Formula: C<sub>15</sub>H<sub>23</sub>BO<sub>5</sub>  
Molecular Weight: 294,15

2-(3,4,5-trimethoxyphenyl)-4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolane was obtained as a pale yellow oil.

Procedure	Leaving group	Starting material (mg)	Catalyst	Final mass (mg)	R (%)
C			Cp <sub>2</sub> Fe	139	47
C	N <sub>2</sub> BF <sub>4</sub>	284	Cp <sub>2</sub> TiCl <sub>2</sub>	128	43
C			Cp <sub>2</sub> Zr(H)Cl	108	36
D			Pd@dppf	210	71
D	Br	247	Pd@PCy <sub>3</sub>	197	67

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) 7.04 (s, 2H), 3.90 (s, 6H), 3.87 (s, 3H), 1.34 (s, 12H)

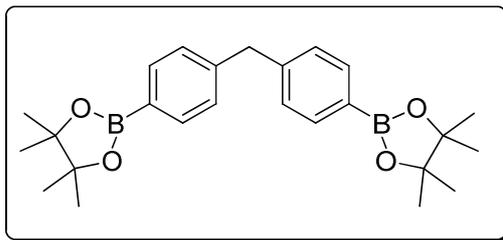
<sup>11</sup>B NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) 32.0

<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) 153.1; 141.1; 111.5; 84.0; 60.9; 56.3; 25.0

GC-MS (EI): R<sub>t</sub> = 11.65 min; m/z: 296 (M<sup>+</sup>, 100%), 279 (30), 194 (30%)

<sup>258</sup> T. Yasuda, T. Shimizu, F. Liu, G. Ungar, T. Kato, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 13437-13444.

**bis(4'-(3,3,4,4-tetramethyl-2,5,1-dioxaboryl)phenyl)methane**



Chemical Formula:  $C_{25}H_{34}B_2O_4$   
Molecular Weight: 420,16

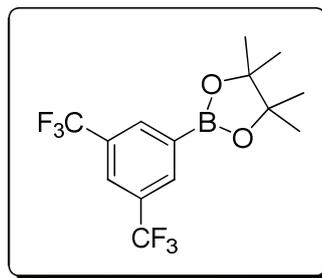
bis(4'-(3,3,4,4-tetramethyl-2,5,1-dioxaboryl)phenyl)methane was obtained as a pale yellow oil.

Procedure	Leaving group	Starting material (mg)	Catalyst	Final mass (mg)	R (%)
C			$Cp_2Fe$	235	56
C	$N_2BF_4$	396	$Cp_2TiCl_2$	235	56
C			$Cp_2Zr(H)Cl$	219	52

$^1H$  NMR (300 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  (ppm) 7.80 (d,  $J = 8.0$  Hz, 4H), 7.25 (d,  $J = 8.0$  Hz, 4H), 4.07 (s, 2H), 1.40 (s, 24H)

$^{11}B$  NMR (100 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  (ppm) 31.4

$^{13}C$  NMR (75 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  (ppm) 144.2, 135.2, 128.6, 83.8, 42.5, 25.0

**2-(3,5-ditrifluoromethylphenyl)-4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolane [69807-91-6]**<sup>256</sup>

Chemical Formula: C<sub>14</sub>H<sub>15</sub>BF<sub>6</sub>O<sub>2</sub>  
Molecular Weight: 340,07

2-(3,5-ditrifluoromethylphenyl)-4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolane was obtained as a pale yellow oil.

Procedure	Leaving group	Starting material (mg)	Catalyst	Final mass (mg)	R (%)
C			Cp <sub>2</sub> Fe	220	65
C	N <sub>2</sub> BF <sub>4</sub>	328	Cp <sub>2</sub> TiCl <sub>2</sub>	209	61
C			Cp <sub>2</sub> Zr(H)Cl	222	65

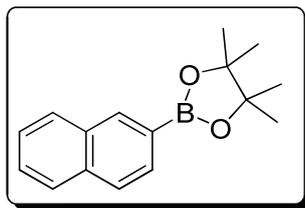
<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) 8.23 (s, 2H), 7.94 (s, 1H), 1.37 (s, 12H)

<sup>11</sup>B NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) 30.2

<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ(ppm) 134.8 (d, <sup>3</sup>J<sub>CF</sub> = 3.0 Hz), 131.1 (d, <sup>2</sup>J<sub>CF</sub> = 33.3 Hz), 123.7 (q, <sup>1</sup>J<sub>CF</sub> = 272.7 Hz), 124.8 (q, <sup>3</sup>J<sub>CF</sub> = 3.3 Hz), 85.0, 25.0

GC-MS (EI): R<sub>t</sub> = 6.33 min; m/z: 340 (M<sup>+</sup>, 1%), 325 (100%), 241 (25%)

**4,4,5,5-tetramethyl-2-(naphthalen-2-yl)-1,3,2-dioxaborolane [256652-04-7]<sup>259</sup>**



Chemical Formula: C<sub>16</sub>H<sub>19</sub>BO<sub>2</sub>  
Molecular Weight: 254,13

4,4,5,5-tetramethyl-2-(naphthalen-2-yl)-1,3,2-dioxaborolane was obtained as a white powder.

Procedure	Leaving group	Starting material (mg)	Catalyst	Final mass (mg)	R (%)
D	Br	207	Pd@dppf	93	65*
D			Pd@PCy <sub>3</sub>	114	58*

\* After flash chromatography on silica gel

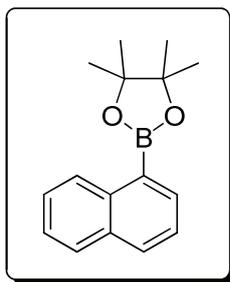
**<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  (ppm) 8.39 (s, 1H), 7.95 – 7.79 (m, 4H), 7.58 – 7.42 (m, 2H), 1.40 (s, 12H)

**<sup>11</sup>B NMR (96.3 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  (ppm) 31.6

**<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  (ppm) 136.2, 135.1, 132.9, 130.4, 128.6, 127.9, 127.7, 126.9, 125.8, 83.9, 24.9

**GC-MS (EI):** R<sub>t</sub>= 11.27 min; m/z: 254 (M<sup>+</sup>, 45%), 168 (70%), 154 (100%)

<sup>259</sup> D. Qiu, L. Jin, Z. Zheng, H. Meng, F. Mo, X. Wang, Y. Zhang, J. Wang, *J. Org. Chem.* **2013**, *78*, 1923-1933

**4,4,5,5-tetramethyl-2-(naphthalen-1-yl)-1,3,2-dioxaborolane [68716-52-9]<sup>260</sup>**

Chemical Formula: C<sub>16</sub>H<sub>19</sub>BO<sub>2</sub>  
Molecular Weight: 254,13

4,4,5,5-tetramethyl-2-(naphthalen-1-yl)-1,3,2-dioxaborolane was obtained as a white powder.

Procedure	Leaving group	Starting material (mg)	Catalyst	Final mass (mg)	R (%)
D	Br	207	Pd@dppf	93	37*
D			Pd@PCy <sub>3</sub>	114	45*

\* After flash chromatography on silica gel

**<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm)** 8.77 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 8.09 (d, *J* = 6.8 Hz, 1H), 7.94 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.84 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.58 – 7.43 (m, 3H), 1.43 (s, 13H)

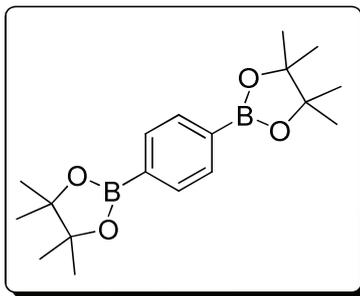
**<sup>11</sup>B NMR (96.3 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm)** 30.5

**<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm)** 138.3, 137.0, 134.6, 132.9, 129.8, 129.7, 127.7, 126.8, 126.3, 85.1, 26.3

**GC-MS (EI):** R<sub>t</sub> = 11.25 min; *m/z*: 254 (M<sup>+</sup>, 45%), 168 (20%), 154 (100%)

<sup>260</sup> C. Zhu, M. Yamane, *Org. Lett.* **2012**, *14*, 4560-4563.

**1,4-bis(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)benzene [99770-93-1]<sup>259</sup>**



Chemical Formula: C<sub>18</sub>H<sub>28</sub>B<sub>2</sub>O<sub>4</sub>  
Molecular Weight: 330,03

1,4-bis(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)benzene was obtained as a white powder.

Procedure	Leaving group	Starting material (mg)	Catalyst	Final mass (mg)	R (%)
D	Br	312	Pd@dppf	182	55*
D			Pd@PCy <sub>3</sub>	168	51*

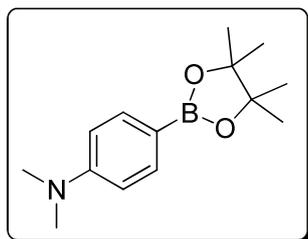
\* After flash chromatography on silica gel

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) 7.80 (s, 4H), 1.35 (s, 24H)

<sup>11</sup>B NMR (96.3 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) 30.9

<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) 141.2, 135.4, 84.0, 25.0

GC-MS (EI): R<sub>t</sub>= 13.08 min; m/z: 330 (M<sup>+</sup>, 20%), 315 (40%), 231 (100%)

**N,N-dimethyl-4-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)aniline [171364-78-6]<sup>261</sup>**

Chemical Formula: C<sub>14</sub>H<sub>22</sub>BNO<sub>2</sub>  
Molecular Weight: 247,14

N,N-dimethyl-4-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)aniline was obtained as a pale orange oil.

Procedure	Leaving group	Starting material (mg)	Catalyst	Final mass (mg)	R (%)
D	Br	200	Pd@dppf	226	91
D			Pd@PCy <sub>3</sub>	247	100

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) 7.69 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 6.69 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 2.99 (s, 6H), 1.33 (s, 12H)

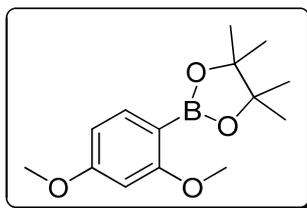
<sup>11</sup>B NMR (96.3 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 20°C): δ (ppm) 29.7

<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) 152.7, 136.3, 111.4, 83.3, 40.2, 25.0

GC-MS (EI): R<sub>t</sub> = 10.68 min; *m/z*: 247 (M<sup>+</sup>, 100%), 189 (20%), 148 (50%)

<sup>261</sup> E. Yamamoto, K. Izumi, Y. Horita, H. Ito, *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 19997-20000.

**2-(2,4-dimethoxyphenyl)-4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolane [214360-69-7]<sup>262</sup>**



Chemical Formula: C<sub>14</sub>H<sub>21</sub>BO<sub>4</sub>  
Molecular Weight: 264,13

2-(2,4-dimethoxyphenyl)-4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolane were obtained as a white powder.

Procedure	Leaving group	Starting material (mg)	Catalyst	Final mass (mg)	R (%)
D	Br	217	Pd@dppf	163	62*
D			Pd@PCy <sub>3</sub>	143	54*

\* After flash chromatography on silica gel

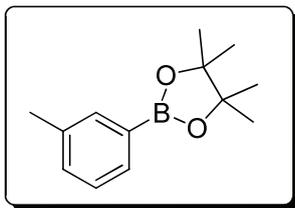
**<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm)** 7.65 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 6.48 (dd, *J* = 8.2, 1.9 Hz, 1H), 6.41 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H), 3.87 – 3.76 (m, 6H), 1.34 (s, 12H)

**<sup>11</sup>B NMR (96.3 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm)** 30.06

**<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm)** 166.1, 163.8, 138.5, 104.6, 98.3, 83.3, 55.9, 55.4, 25.0

**GC-MS (EI):** R<sub>t</sub>= 10.46 min; *m/z*: 264 (M<sup>+</sup>, 95%), 191 (40%), 164 (100%)

<sup>262</sup> M. K. Tse, J.-Y. Cho, M. R. Smith, III, *Org. Lett.* **2001**, 3, 2831-2833.

**4,4,5,5-tetramethyl-2-(m-tolyl)-1,3,2-dioxaborolane [253342-48-2]**<sup>259</sup>

Chemical Formula: C<sub>13</sub>H<sub>19</sub>BO<sub>2</sub>  
Molecular Weight: 218,10

4,4,5,5-tetramethyl-2-(m-tolyl)-1,3,2-dioxaborolane was obtained as a pale orange oil.

Procedure	Leaving group	Starting material (mg)	Catalyst	Final mass (mg)	R (%)
D	Br	171	Pd@dppf	204	94
D			Pd@PCy <sub>3</sub>	198	91
E	Cl	127	Pd(OAc) <sub>2</sub> /XPHOS	192	88

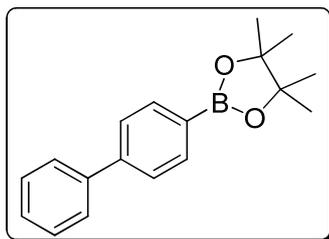
<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) 7.66 – 7.58 (m, 1H), 7.30 – 7.26 (m, 1H), 2.36 (s, 3H), 1.35 (s, 12H)

<sup>11</sup>B NMR (96.3 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) 30.9

<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) 137.3, 135.5, 132.2, 131.9, 127.8, 83.9, 25.0, 21.4

GC-MS (EI): R<sub>f</sub> = 7.85 min; m/z: 218 (M<sup>+</sup>, 40%), 203 (50%), 119 (100%)

**2-([1,1'-biphenyl]-4-yl)-4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolane [144432-80-4]<sup>259</sup>**



Chemical Formula: C<sub>18</sub>H<sub>21</sub>BO<sub>2</sub>  
Molecular Weight: 280,17

2-([1,1'-biphenyl]-4-yl)-4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolane was obtained as a white powder.

Procedure	Leaving group	Starting material (mg)	Catalyst	Final mass (mg)	R (%)
D	Br	233	Pd@dppf	196	70*
D			Pd@PCy <sub>3</sub>	207	74*

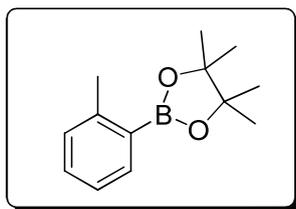
\* After flash chromatography on silica gel

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) 7.90 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.62 (ddd, J = 6.5, 3.2, 1.7 Hz, 4H), 7.49 – 7.41 (m, 2H), 7.40 – 7.32 (m, 1H), 1.37 (s, 12H).

<sup>11</sup>B NMR (96.3 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) 31.3

<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) 144.0, 141.2, 135.4, 128.1, 127.7, 127.4, 126.6, 83.9, 25.0

GC-MS (EI): R<sub>t</sub> = 13.72 min; m/z: 280 (M<sup>+</sup>, 60%), 194 (60%), 180 (100%)

**4,4,5,5-tetramethyl-2-(o-tolyl)-1,3,2-dioxaborolane [195062-59-0]**<sup>259</sup>

Chemical Formula: C<sub>13</sub>H<sub>19</sub>BO<sub>2</sub>  
Molecular Weight: 218,10

4,4,5,5-tetramethyl-2-(o-tolyl)-1,3,2-dioxaborolane was obtained as a colorless oil.

Procedure	Leaving group	Starting material (mg)	Catalyst	Final mass (mg)	R (%)
D	Br	171	Pd@dppf	23	11*
D			Pd@PCy <sub>3</sub>	89	41*
E	Cl	127	Pd(OAc) <sub>2</sub> /XPHOS	135	62*

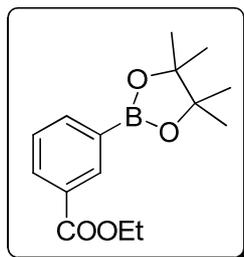
\* After flash chromatography on silica gel

**<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  (ppm) 7.77 (dd,  $J = 7.6, 1.5$  Hz, 1H), 7.33 (td,  $J = 7.6, 1.5$  Hz, 1H), 7.17 (m, 2H), 2.55 (s, 3H), 1.36 (s, 12H).

**<sup>11</sup>B NMR (96.3 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  (ppm) 31.4

**<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  (ppm) 141.0, 136.0, 130.9, 129.9, 124.8, 83.5, 25.1, 25.0

**GC-MS (EI):**  $R_t = 7.82$  min;  $m/z$ : 218 (M)<sup>+</sup>, 25%), 203 (35%), 119 (100%)

**ethyl 3-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)benzoate [269410-00-6]**<sup>259</sup>

Chemical Formula: C<sub>15</sub>H<sub>21</sub>BO<sub>4</sub>  
Molecular Weight: 276,14

ethyl 3-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)benzoate was obtained as a colorless oil.

Procedure	Leaving group	Starting material (mg)	Catalyst	Final mass (mg)	R (%)
D	Br	229	Pd@dppf	145	53*
D			Pd@PCy <sub>3</sub>	155	56*

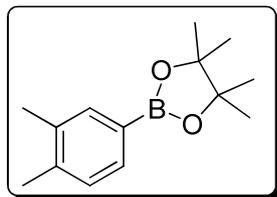
\* After flash chromatography on silica gel

**<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm)** 8.46 (s, 1H), 8.13 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.98 (d, *J* = 7.4 Hz, 1H), 7.44 (dd, *J* = 7.9, 7.6 Hz, 1H), 4.38 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 1.40 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H), 1.36 (s, 12H)

**<sup>11</sup>B NMR (96.3 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm)** 30.86

**<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm)** 166.9, 139.2, 135.9, 132.4, 130.1, 127.9, 84.2, 61.1, 25.0, 14.5

**GC-MS (EI):** R<sub>t</sub> = 10.66 min; *m/z*: 276 (M<sup>+</sup>, 15%), 233 (100%), 177 (90%)

**2-(3,4-dimethylphenyl)-4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolane [401797-00-0]<sup>263</sup>**

Chemical Formula: C<sub>14</sub>H<sub>21</sub>BO<sub>2</sub>  
Molecular Weight: 232,13

2-(3,4-dimethylphenyl)-4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolane was obtained as a pale yellow oil.

Procedure	Leaving group	Starting material (mg)	Catalyst	Final mass (mg)	R (%)
E	Cl	141	Pd(OAc) <sub>2</sub> /XPHOS	188	81

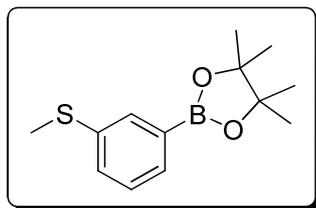
<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) 7.65 (s, 1H), 7.62 (d, 1H, *J* = 7.5 Hz), 7.21 (d, 1H, *J* = 7.5 Hz), 2.34 (s, 3H), 2.33 (s, 3H), 1.38 (s, 12H)

<sup>11</sup>B NMR (96 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) 31.0

<sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) 140.3, 136.1, 136.0, 132.5, 129.3, 83.7, 25.0, 20.1, 19.6

GC-MS (EI): R<sub>t</sub> = 8.71 min; *m/z*: 232 (M<sup>+</sup>, 55%), 175 (10%), 133 (100%)

<sup>263</sup> K. Manna, T. Zhang, W. Lin, *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 6566-6569.

**4,4,5,5-tetramethyl-2-(3-(methylthio)phenyl)-1,3,2-dioxaborolane [710348-63-3]<sup>264</sup>**

Chemical Formula: C<sub>13</sub>H<sub>19</sub>BO<sub>2</sub>S  
Molecular Weight: 250,16

4,4,5,5-tetramethyl-2-(3-(methylthio)phenyl)-1,3,2-dioxaborolane was obtained as a pale yellow oil.

Procedure	Leaving group	Starting material (mg)	Catalyst	Final mass (mg)	R (%)
E	Cl	159	Pd(OAc) <sub>2</sub> /XPHOS	250	100

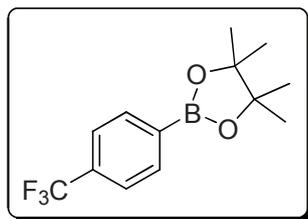
**<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm)** 7.71-7.70 (m, 1H), 7.52 (dt, 1H, *J* = 7.1, 1.2 Hz), 7.39-7.32 (m, 1H), 7.31-7.27 (m, 1H), 2.50 (s, 3H), 1.34 (s, 12H)

**<sup>11</sup>B NMR (96 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm)** 30.5

**<sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm)** 138.0, 133.0, 131.6, 129.7, 128.3, 84.0, 25.0, 16.1

**GC-MS (EI):** R<sub>t</sub> = 9.99 min; *m/z*: 250 (M<sup>+</sup>, 100%), 234 (20%), 150 (90%)

<sup>264</sup> R. V. Bonnert, F. Burkamp, R. J. Cox, S. De Sousa, M. Dickinson, S. F. Hunt, P. Meghani, A. Pimm, H. J. Sanganee, (AstraZeneca AB, Swed.; AstraZeneca UK Limited). Application: WO, **2008**, p. 490

**4,4,5,5-tetramethyl-2-(4-(trifluoromethyl)phenyl)-1,3,2-dioxaborolane [214360-65-3]<sup>265</sup>**

Chemical Formula: C<sub>13</sub>H<sub>16</sub>BF<sub>3</sub>O<sub>2</sub>  
Molecular Weight: 272,07

4,4,5,5-tetramethyl-2-(4-(trifluoromethyl)phenyl)-1,3,2-dioxaborolane was obtained as a colorless oil.

Procedure	Leaving group	Starting material (mg)	Catalyst	Final mass (mg)	R (%)
E	Cl	181	Pd(OAc) <sub>2</sub> /XPHOS	120	44*

\* After flash chromatography on silica gel

**<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm)** 7.92 (d, 2H, *J* = 8.0 Hz), 7.62 (d, 2H, *J* = 8.0 Hz), 1,36 (s, 12H)

**<sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm)** 135.2, 133.0 (q, <sup>2</sup>*J*<sub>CF</sub> = 32.2 Hz), 124.5, 124.30 (q, <sup>1</sup>*J*<sub>CF</sub> = 272.4 Hz), 84.42, 24.99

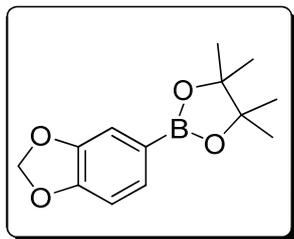
**<sup>11</sup>B NMR (96 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm)** 31.2

**<sup>19</sup>F NMR (376,5 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm)** -64.1

**GC-MS (EI):** *R*<sub>t</sub> = 6.984 min; *m/z*: 272 (M<sup>+</sup>, 100%), 186 (85%), 153 (10%)

<sup>265</sup> F. Labre, Y. Gimbert, P. Bannwarth, S. Olivero, E. Dunach, P. Y. Chavant, *Org. Lett.* **2014**, *16*, 2366-2369.

**2-(benzo[d][1,3]dioxol-5-yl)-4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolane [94838-82-1]<sup>266</sup>**



Chemical Formula: C<sub>13</sub>H<sub>17</sub>BO<sub>4</sub>  
Molecular Weight: 248,08

2-(benzo[d][1,3]dioxol-5-yl)-4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolane was obtained as a pale yellow oil.

Procedure	Leaving group	Starting material (mg)	Catalyst	Final mass (mg)	R (%)
E	Cl	157	Pd(OAc) <sub>2</sub> /XPHOS	223	90

**<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm)** 7.35 (dd, 1H, *J* = 7.7, 1.1 Hz), 7.24 (d, 1H, *J* = 1.1 Hz), 6.83 (d, 1H, *J* = 7.7 Hz), 5.95 (s, 2H), 1.32 (s, 12H)

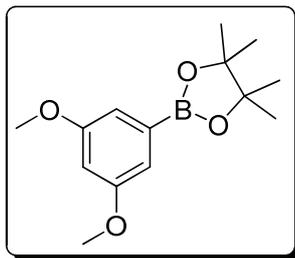
**<sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm)** 163.5, 161.8, 130.4, 129.6, 121.0, 118.4, 84.2, 25.0

**<sup>11</sup>B NMR (96 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm)** 30.6

**GC-MS (EI):** R<sub>t</sub> = 9.59 min; *m/z*: 248 (M<sup>+</sup>, 61%), 232 (17%), 148 (100%)

<sup>266</sup> J. Takagi, T. Yamakawa, *Tetrahedron Lett.* **2013**, 54, 166-169.

**2-(3,5-dimethoxyphenyl)-4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolane [365564-07-4]<sup>267</sup>**



Chemical Formula: C<sub>14</sub>H<sub>21</sub>BO<sub>4</sub>  
Molecular Weight: 264,13

2-(3,5-dimethoxyphenyl)-4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolane was obtained as a colorless oil.

Procedure	Leaving group	Starting material (mg)	Catalyst	Final mass (mg)	R (%)
E	Cl	173	Pd(OAc) <sub>2</sub> /XPHOS	84	32*

\* After flash chromatography on silica gel

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) 6.97 (d, *J* = 2.4 Hz, 2H), 6.58 (t, *J* = 2.4 Hz, 1H), 3.82 (s, 6H), 1.34 (s, 12H).

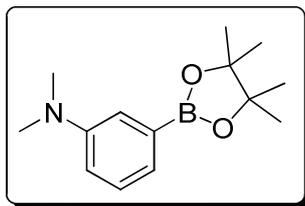
<sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) 160.5, 111.7, 104.6, 84.0, 55.5, 24.9

<sup>11</sup>B NMR (96 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) 30.3

GC-MS (EI): R<sub>t</sub> = 10.52 min; *m/z*: 264 (M<sup>+</sup>, 100%), 178 (45%), 164 (100%)

<sup>267</sup> K. Morimoto, K. Sakamoto, Y. Ohnishi, T. Miyamoto, M. Ito, T. Dohi, Y. Kita, *Chem. - Eur. J.* 2013, 19, 8726-8731.

**N,N-dimethyl-3-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)aniline [325142-87-8]<sup>268</sup>**



Chemical Formula: C<sub>14</sub>H<sub>22</sub>BNO<sub>2</sub>  
Molecular Weight: 247,14

N,N-dimethyl-3-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)aniline were obtained as a white powder.

Procedure	Leaving group	Starting material (mg)	Catalyst	Final mass (mg)	R (%)
E	Cl	156	Pd(OAc) <sub>2</sub> /XPHOS	72	29*

\* After flash chromatography on silica gel

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) 7.30 – 7.22 (m, 1H), 7.21 – 7.13 (m, 1H), 6.89 – 6.83 (m, 2H), 2.96 (s, 6H), 1.34 (s, 12H)

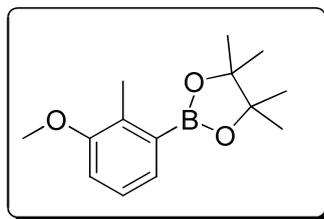
<sup>11</sup>B NMR (96.3 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) 31.7 (s)

<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) 150.3, 128.6, 123.4, 118.8, 116.0, 83.8, 40.9, 25.0

GC-MS (EI): R<sub>t</sub> = 6.33 min; m/z: 340 (M<sup>+</sup>, 100%), 188 (15%), 146 (40%)

<sup>268</sup> H. Tajuddin, P. Harrison, B. Bitterlich, J. C. Collings, N. Sim, A. S. Batsanov, M. S. Cheung, S. Kawamorita, A. C. Maxwell, L. Shukla, J. Morris, Z. Lin, T. B. Marder, P. G. Steel, *Chem. Sci.* **2012**, *3*, 3505-3515.

**2-(3-methoxy-2-methylphenyl)-4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolane [351456-69-4]<sup>269</sup>**



Chemical Formula: C<sub>14</sub>H<sub>21</sub>BO<sub>3</sub>  
Molecular Weight: 248,13

2-(3-methoxy-2-methylphenyl)-4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolane were obtained as a white powder.

Procedure	Leaving group	Starting material (mg)	Catalyst	Final mass (mg)	R (%)
E	Cl	157	Pd(OAc) <sub>2</sub> /XPHOS	117	47*

\* After flash chromatography on silica gel

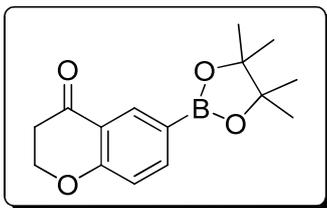
**<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm)** 7.35 (dd, 1H, *J* = 7.4, 1.0 Hz), 7.17 (dd, 1H, *J* = 7.5, 7.4 Hz), 6.96 (dd, 1H, *J* = 7.5, 1.0 Hz), 3.82 (s, 3H), 2.44 (s, 3H), 1.36 (s, 12H)

**<sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm)** 157.6, 133.4, 127.7, 125.9, 112.7, 83.6, 55.6, 25.0, 14.8

**<sup>11</sup>B NMR (96 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm)** 31.5

**GC-MS (EI):** R<sub>t</sub> = 9.496 min; *m/z*: 248 (M<sup>+</sup>, 60%), 191 (50%), 148 (100%)

<sup>269</sup> M. Eckhardt, H.-J. Martin, M. Schuehle, S. Sick, B.-S. Yang, (Boehringer Ingelheim International GmbH, Germany). Application: WO, **2012**, p. 206pp

**6-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)chroman-4-one [1421659-47-3]<sup>270</sup>**

Chemical Formula: C<sub>15</sub>H<sub>19</sub>BO<sub>4</sub>  
Molecular Weight: 274,12

6-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)chroman-4-one were obtained as a white powder.

Procedure	Leaving group	Starting material (mg)	Catalyst	Final mass (mg)	R (%)
E	Cl	183	Pd(OAc) <sub>2</sub> /XPHOS	110	47*

\* After flash chromatography on silica gel

**<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm)** 8.36 (d, 1H, *J* = 1.6 Hz), 7.85 (dd, 1H, *J* = 8.3, 1.6 Hz), 6.92 (d, 1H, *J* = 8.3 Hz), 4.51 (t, 2H, *J* = 8.0 Hz), 2.78 (t, 2H, *J* = 8.0 Hz), 1.30 (s, 12H)

**<sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm)** 191.51, 163.98, 141.98, S134.69, 127.10, 117.22, 83.88, 67.00, 37.71, 24.81

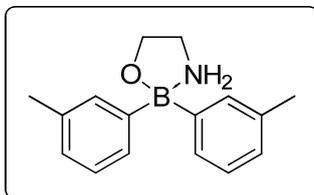
**<sup>11</sup>B NMR (96 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm)** 30.9

**GC-MS (EI):** R<sub>t</sub> = 14.15 min; *m/z*: 274 (M<sup>+</sup>, 50%), 231 (70%), 175 (100%)

<sup>270</sup> B. E. Sleebbs, W. J. A. Kersten, S. Kulasegaram, G. Nikolakopoulos, E. Hatzis, R. M. Moss, J. P. Parisot, H. Yang, P. E. Czabotar, W. D. Fairlie, E. F. Lee, J. M. Adams, L. Chen, M. F. van Delft, K. N. Lowes, A. Wei, D. C. S. Huang, P. M. Colman, I. P. Street, J. B. Baell, K. Watson, G. Lessene, *J. Med. Chem.* **2013**, *56*, 5514-5540.

## 4. SYNTHESIS OF BORINIC ACIDS ETHANOLAMINE DERIVATES

### 2-((di-*m*-tolylboryl)oxy)ethanamine [97979-11-8]<sup>271</sup>



Chemical Formula: C<sub>16</sub>H<sub>20</sub>BNO  
Molecular Weight: 253,15

1.05 g of 2-((di-*m*-tolylboryl)oxy)ethanamine were obtained following the general procedure H using 1.88 g of 3-bromotoluene then the general procedure J as a white solid (82 % yield).

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ (ppm) 7.26 – 7.10 (m, 4H), 7.01 (t, *J* = 7.4 Hz, 2H), 6.84 (d, *J* = 7.4 Hz, 2H), 6.00 (bt, 2H), 3.74 (t, *J* = 6.4 Hz, 2H), 2.80 (p, *J* = 6.4 Hz, 2H), 2.22 (s, 6H)

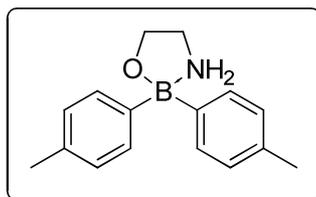
<sup>11</sup>B NMR (96 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ (ppm) 4.8 (s)

<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ (ppm) 135.2, 132.7, 129.1, 126.9, 125.9, 62.80, 41.8, 21.9

Melting point: 193.4 °C

LC-MS (ESI): C<sub>16</sub>H<sub>20</sub>BNO calculated for [2M+H]<sup>+</sup> : 507.32, found 506.80

### 2-((di-*p*-tolylboryl)oxy)ethanamine [19565-45-8]<sup>272</sup>



Chemical Formula: C<sub>16</sub>H<sub>20</sub>BNO  
Molecular Weight: 253,15

1.04 g of 2-((di-*p*-tolylboryl)oxy)ethanamine were obtained following the general procedure I using 1.88 g of 4-bromotoluene then the general procedure J as a white solid (69 % yield).

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ (ppm) 7.25 (d, *J* = 7.7 Hz, 4H), 6.94 (d, *J* = 7.7 Hz, 4H), 5.92 (bt, 2H), 3.73 (t, *J* = 6.4 Hz, 2H), 2.80 (t, *J* = 6.4 Hz, 1H), 2.20 (s, 6H)

<sup>11</sup>B NMR (96 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ (ppm) 5.7 (s)

<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ (ppm) 148.2, 133.3, 131.6, 127.3, 62.4, 41.3, 20.9

<sup>271</sup> K. Mikoshiba, H. Iwasaki, T. Maruyama, S. Hamano, (Ono Pharmaceutical Co., Ltd., Japan). Application: WO, **2003**, p. 128

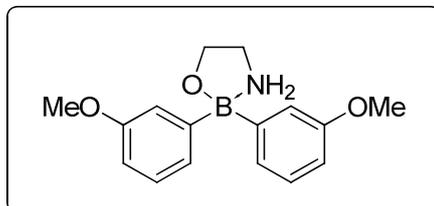
<sup>272</sup> K. Ohane, Y. Hayase, (Shionogi and Co., Ltd., Japan; Nitto Kasei Co., Ltd.). Application: JP, **2002**, p. 48

## Experimental section

**Melting point:** 185.3 °C

**LC-MS (ESI):** C<sub>16</sub>H<sub>20</sub>BNO calculated for [2M+H]<sup>+</sup> : 507.32, found 506.80

### 2-((bis(3-methoxyphenyl)boryl)oxy)ethanamine



Chemical Formula: C<sub>16</sub>H<sub>20</sub>BNO<sub>3</sub>  
Molecular Weight: 285,15

1.12 g of 2-((bis(3-methoxyphenyl)boryl)oxy)ethanamine were obtained following the general procedure H using 2.06 g of 3-bromoanisole then the general procedure J as a white solid (83 % yield).

**<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):** δ (ppm) 7.06 (t, *J* = 7.8 Hz, 2H), 6.96 (m, 4H), 6.60 (dd, *J* = 7.8, 1.7 Hz, 2H), 6.05 (bt, 2H), 3.76 (t, *J* = 6.4 Hz, 2H), 3.68 (s, 6H), 2.81 (p, *J* = 6.4 Hz, 2H)

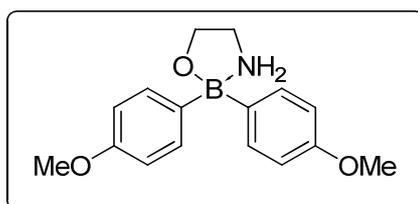
**<sup>11</sup>B NMR (96 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):** δ (ppm) 5.3 (s)

**<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):** δ (ppm) 158.2, 127.6, 123.9, 116.9, 110.1, 62.4, 54.5, 41.3

**Melting point:** 137.7 °C

**LC-MS (ESI):** C<sub>16</sub>H<sub>20</sub>BNO<sub>3</sub> calculated for [2M+H]<sup>+</sup> : 570.30, found 570.70

### 2-((bis(4-methoxyphenyl)boryl)oxy)ethanamine [37763-62-5]<sup>273</sup>



Chemical Formula: C<sub>16</sub>H<sub>20</sub>BNO<sub>3</sub>  
Molecular Weight: 285,15

1.21 g of 2-((bis(4-methoxyphenyl)boryl)oxy)ethanamine were obtained following the general procedure H using 2.06 g of 3-bromoanisole then the general procedure J as a white solid (84 % yield).

**<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ (ppm) 7.26 (d, *J* = 8.5 Hz, 4H), 6.72 (d, *J* = 8.5 Hz, 4H), 5.88 (bt, 2H), 3.74 (t, *J* = 6.35 Hz, 2H), 3.67 (s, 6H), 2.80 (t, *J* = 6.35 Hz, 2H)

<sup>273</sup> H. Zhou, H. Iwasaki, T. Nakamura, K. Nakamura, T. Maruyama, S.-i. Hamano, S. Ozaki, A. Mizutani, K. Mikoshiba, *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **2007**, 352, 277-282.

Experimental section

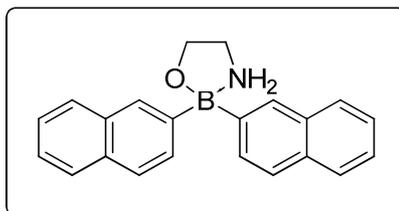
**$^{11}\text{B}$  NMR (96 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  (ppm) 10.3 (s)**

**$^{13}\text{C}$  NMR (101 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  (ppm) 148.2, 133.3, 131.6, 127.3, 62.4, 41.3, 20.9**

**Melting point:** 181.7 °C

**LC-MS (ESI):**  $\text{C}_{16}\text{H}_{20}\text{BNO}_3$  calculated for  $[\text{2M}+\text{H}]^+$  : 570.30, found 570.70

**2-((di(naphthalen-2-yl)boryl)oxy)ethanamine [515157-62-7]**<sup>274</sup>



Chemical Formula:  $\text{C}_{22}\text{H}_{20}\text{BNO}$   
Molecular Weight: 325,21

1.50 g of 2-((di(naphthalen-2-yl)boryl)oxy)ethanamine were obtained following the general procedure I using 2.28 g of 2-bromonaphthalene then the general procedure J as a white solid (92 % yield).

**$^1\text{H}$  NMR (300 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  (ppm) 7.95 (s, 2H), 7.76 (d,  $J = 7.7$  Hz, 4H), 7.73 – 7.61 (m, 4H), 7.44 – 7.30 (m, 4H), 6.34 (bt, 2H), 3.88 (t,  $J = 6.3$  Hz, 2H), 3.02 – 2.88 (p,  $J = 6.3$  Hz, 2H)**

**$^{11}\text{B}$  NMR (96 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  (ppm) 6.0 (s)**

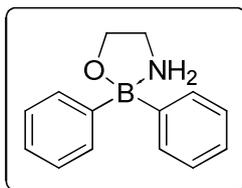
**$^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  (ppm) 132.9, 131.9, 130.8, 129.7, 127.4, 127.2, 125.4, 124.9, 124.3, 62.6, 41.6**

**Melting point:** 206.2 °C

**LC-MS (ESI):**  $\text{C}_{22}\text{H}_{20}\text{BNO}$  calculated for  $[\text{2M}+\text{H}]^+$  : 651.32, found 650.80

<sup>274</sup> S. Ozaki, A. Z. Suzuki, P. O. Bauer, E. Ebisui, K. Mikoshiba, *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **2013**, *441*, 286-290.

**((diphenylboryl)oxy)ethanamine [15614-89-8]<sup>274</sup>**



Chemical Formula: C<sub>14</sub>H<sub>16</sub>BNO  
Molecular Weight: 225,09

1.02 g of ((diphenylboryl)oxy)ethanamine were obtained following the general procedure H using 1.73 g of bromobenzene then the general procedure J as a white solid (91 % yield).

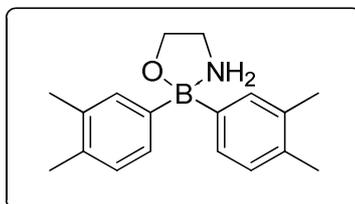
<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ (ppm) 7.40 (d, *J* = 7.2 Hz, 4H), 7.13 (t, *J* = 7.2 Hz, 4H), 7.03 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H), 6.07 (bt, 2H), 3.77 (t, *J* = 6.35 Hz, 2H), 2.90 – 2.75 (p, *J* = 6.35 Hz, 2H)

<sup>11</sup>B NMR (96 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ (ppm) 4.1 (s)

<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ (ppm) 131.5, 126.6, 124.9, 62.4, 41.3

Melting point: 192.5 °C

**2-((bis(3,4-dimethylphenyl)boryl)oxy)ethanamine [99269-70-2]<sup>275</sup>**



Chemical Formula: C<sub>18</sub>H<sub>24</sub>BNO  
Molecular Weight: 281,20

1.11 g of 2-((bis(3,4-dimethylphenyl)boryl)oxy)ethanamine were obtained following the general procedure H using 2.04 g of 4-bromo-*o*-xylene then the general procedure J as a white solid (77 % yield).

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ (ppm) 7.12 (s, 2H), 7.06 (d, *J* = 7.4 Hz, 2H), 6.87 (d, *J* = 7.4 Hz, 2H), 5.87 (bt, 2H), 3.71 (t, *J* = 6.3 Hz, 2H), 2.78 (p, *J* = 6.3 Hz, 2H), 2.13 (s, 6H), 2.12 (s, 6H)

<sup>11</sup>B NMR (96 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ (ppm) 5.9

<sup>13</sup>C NMR (100 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ (ppm) 133.4, 133.1, 131.9, 129.2, 127.8, 62.30, 41.3, 19.7, 19.2

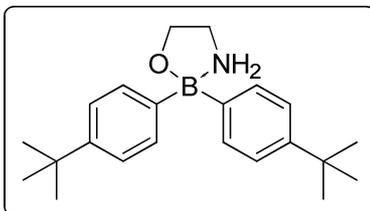
<sup>275</sup> G. E. Coates, J. G. Livingstone, *J. Chem. Soc.* **1961**, 4909-4911.

## Experimental section

**Melting point:** 209.2 °C

**LC-MS (ESI):** C<sub>18</sub>H<sub>24</sub>BNO calculated for [2M+H]<sup>+</sup> : 563.40, found 562.75

### 2-((bis(4-(tert-butyl)phenyl)boryl)oxy)ethanamine [1379680-33-7]<sup>276</sup>



Chemical Formula: C<sub>22</sub>H<sub>32</sub>BNO  
Molecular Weight: 337,31

1.24 g of 2-((bis(4-(tert-butyl)phenyl)boryl)oxy)ethanamine were obtained following the general procedure H using 2.34 g of 4-tert-butyl-bromobenzene then the general procedure J as a white solid (73 % yield).

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ (ppm) 7.32 (d, *J* = 8.2 Hz, 4H), 7.15 (d, *J* = 8.2 Hz, 4H), 5.98 (bt, 2H), 3.75 (t, *J* = 6.25 Hz, 2H), 2.80 (p, *J* = 6.25 Hz, 2H), 1.23 (s, 18H)

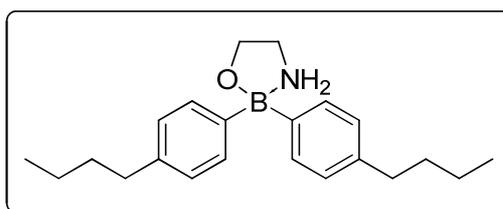
<sup>11</sup>B NMR (96 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ (ppm) 6.1 (s)

<sup>13</sup>C NMR (100 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ (ppm) 146.7, 131.2, 123.3, 62.4, 41.4, 33.9, 31.4

**Melting point:** 255.5 °C

**LC-MS (ESI):** C<sub>22</sub>H<sub>32</sub>BNO calculated for [2M+H]<sup>+</sup> : 675.52, found 674.90

### 2-(bis(4-(tert-butyl)phenyl)boryl)oxy)ethanamine



Chemical Formula: C<sub>22</sub>H<sub>32</sub>BNO  
Molecular Weight: 337,31

1.48 g of 2-(bis(4-(tert-butyl)phenyl)boryl)oxy)ethanamine were obtained following the general procedure H using 2.34 g of 4-*n*-butyl-bromobenzene then the general procedure J as a white solid. (88 % yield)

<sup>276</sup> K. Nii, S. Kato, Y. Jimbo, (Fujifilm Corporation, Japan). Application: WO, 2009, p. 61

## Experimental section

**<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):**  $\delta$  (ppm) 7.29 (d,  $J = 7.7$  Hz, 4H), 6.95 (d,  $J = 7.7$  Hz, 4H), 5.96 (bt, 2H), 3.75 (t,  $J = 6.4$  Hz, 2H), 2.88 – 2.77 (p,  $J = 6.4$  Hz, 2H), 2.58 – 2.42 (m, 4H), 1.51 (m, 4H), 1.30 (m, 4H), 0.89 (t,  $J = 7.4$  Hz, 6H)

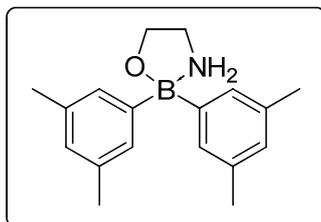
**<sup>11</sup>B NMR (128 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):**  $\delta$  (ppm) 5.8 (s)

**<sup>13</sup>C NMR (100 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):**  $\delta$  (ppm) 148.6, 138.4, 131.5, 126.6, 62.4, 41.3, 34.8, 33.5, 21.8, 13.8

**Melting point:** 99.0 °C

**LC-MS (ESI):** C<sub>22</sub>H<sub>32</sub>BNO calculated for [2M+H]<sup>+</sup> : 675.52, found 674.85

### 2-((bis(3,5-dimethylphenyl)boryl)oxy)ethanamine



Chemical Formula: C<sub>18</sub>H<sub>24</sub>BNO  
Molecular Weight: 281,20

1.02 g of 2-((bis(3,5-dimethylphenyl)boryl)oxy)ethanamine were obtained following the general procedure H using 2.04 g of 4-bromo-*m*-xylene then the general procedure J as a white solid (72 % yield).

**<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):**  $\delta$  (ppm) 6.97 (s, 4H), 6.65 (s, 2H), 5.92 (bt, 2H), 3.70 (t,  $J = 6.25$  Hz, 2H), 2.78 (p,  $J = 6.25$  Hz, 2H), 2.18 (s, 12H)

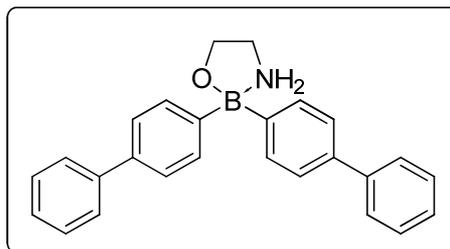
**<sup>11</sup>B NMR (96 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):**  $\delta$  (ppm) 5.6 (s)

**<sup>13</sup>C NMR (100 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):**  $\delta$  (ppm) 134.6, 129.4, 126.3, 62.3, 41.3, 21.3

**Melting point:** 294.5 °C

**LC-MS (ESI):** C<sub>18</sub>H<sub>24</sub>BNO calculated for [2M+H]<sup>+</sup> : 563.40, found 562.75

**2-(dibiphenyl-4-ylboryloxy)ethanamine [102032-41-7]**<sup>275</sup>



Chemical Formula: C<sub>26</sub>H<sub>24</sub>BNO  
Molecular Weight: 377,29

1.55 g of 2-(dibiphenyl-4-ylboryloxy)ethanamine were obtained following the general procedure I using 2.56 g of 4-bromobiphenyl then the general procedure J as a white solid (82 % yield).

**<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):**  $\delta$  (ppm) 7.60 (d, *J* = 7.3 Hz, 4H), 7.55 (d, *J* = 8.0 Hz, 4H), 7.46 (d, *J* = 7.3 Hz, 4H), 7.41 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.30 (t, *J* = 7.3 Hz, 2H), 6.19 (bt, 2H), 3.83 (t, *J* = 6.4 Hz, 2H), 2.95 – 2.83 (p, *J* = 6.4 Hz, 2H)

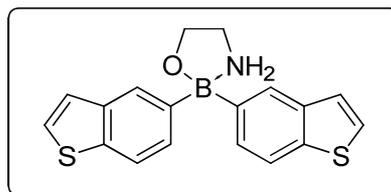
**<sup>11</sup>B NMR (96 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):**  $\delta$  (ppm) 7.8 (s)

**<sup>13</sup>C NMR (100 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):**  $\delta$  (ppm) 151.0, 141.3, 137.0, 132.2, 128.8, 126.7, 126.4, 125.1, 62.6, 41.5

**Melting point:** 232.0 °C

**LC-MS (ESI):** C<sub>26</sub>H<sub>24</sub>BNO calculated for [2M+H]<sup>+</sup> : 755.40, found 754.80

**2-(dibenzo[*b*]thiophen-5-ylboryloxy)ethanamine**



Chemical Formula: C<sub>18</sub>H<sub>16</sub>BNOS<sub>2</sub>  
Molecular Weight: 337,27

1.34 g of 2-(dibenzo[*b*]thiophen-5-ylboryloxy)ethanamine were obtained following the general procedure I using 2.34 g of 5-bromobenzo[*b*]thiophene then the general procedure J as a white solid (79 % yield).

**<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):**  $\delta$  (ppm) 7.92 (s, 2H), 7.75 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 7.55 (d, *J* = 5.4 Hz, 2H), 7.47 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 7.33 (d, *J* = 5.4 Hz, 2H), 6.21 (bt, 2H), 3.85 (t, *J* = 6.4 Hz, 2H), 2.98 – 2.85 (p, *J* = 6.4 Hz, 2H)

## Experimental section

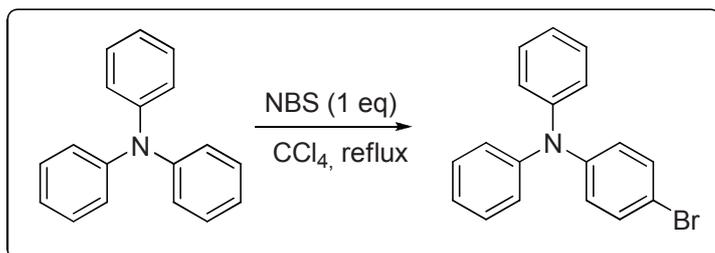
**<sup>11</sup>B NMR (96 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):**  $\delta$  (ppm) 6.7 (s)

**<sup>13</sup>C NMR (100 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):**  $\delta$  (ppm) 147.3, 138.9, 136.4, 128.8, 126.4, 125.2, 124.0, 120.5, 62.6, 41.5

**Melting point:** 228.0 °C

**LC-MS (ESI):** C<sub>18</sub>H<sub>16</sub>BNOS<sub>2</sub> calculated for [2M+H]<sup>+</sup> : 675.16, found 674.55

**Synthesis of mono-bromo triphenylamine**<sup>277</sup>



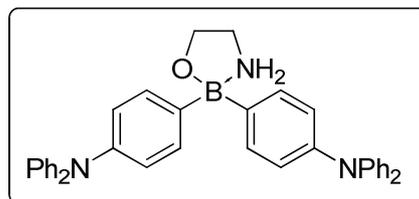
Chemical Formula: C<sub>18</sub>H<sub>14</sub>BrN  
Molecular Weight: 324,21

A solution of triphenylamine (10 g, 40.8 mmol) and recrystallized NBS (7.25 g, 40.8 mmol) in CCl<sub>4</sub> (170 mL), under an atmosphere of argon was refluxed for 4 h. After cooling at room temperature, the precipitated succinimide was filtered off and washed with cold CCl<sub>4</sub>. The filtrate was evaporated under reduced pressure to afford a light brown solid. The crude product was purified by 2 successive recrystallizations from boiling ethanol (81 mL) to afford 8.94 g of mono-bromo triphenylamine as a white crystalline powder (68% yield, 93% purity).

<sup>1</sup>H NMR (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) 7.40 – 7.19 (m, 6H), 7.17 – 6.90 (m, 8H).

GC-MS (EI): R<sub>t</sub> = 27.28 min; m/z: 324 (M<sup>+</sup>, 100%), 243 (39%), 167 (26%)

**2-(ditriphenylamine-4-ylboryloxy)ethanamine**



Chemical Formula: C<sub>38</sub>H<sub>34</sub>BN<sub>3</sub>O  
Molecular Weight: 559,51

2.64 g of 2-(ditriphenylamine-4-ylboryloxy)ethanamine were obtained following the general procedure I using 3.83 g of mono-bromo triphenylamine (93% purity) then the general procedure J as a white solid (95 % yield).

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>, 70°C): δ (ppm) 7.40 (d, *J* = 8.1 Hz, 4H), 7.23 (dd, *J* = 10.6, 5.2 Hz, 8H), 7.01 – 6.86 (m, 16H), 5.87 (bs, 2H), 3.82 (t, *J* = 6.4 Hz, 2H), 2.95 – 2.84 (t, *J* = 6.4 Hz, 2H)

<sup>11</sup>B NMR (96 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>, 70°C): δ (ppm) 4.92 (s)

<sup>277</sup> H.-Y. Wang, J.-J. Shi, C. Wang, X.-X. Zhang, Y. Wan, H. Wu, *Dyes Pigm.* **2012**, *95*, 268-274.

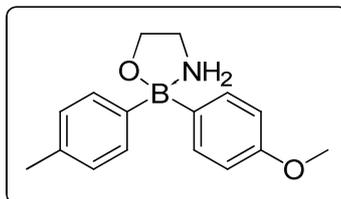
## Experimental section

**$^{13}\text{C}$  NMR (50 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  (ppm)** 147.7, 144.3, 132.8, 129.2, 123.69, 122.8, 121.9, 62.6, 41.5

**Melting point:** 207.9 °C

**LC-MS (ESI):**  $\text{C}_{38}\text{H}_{34}\text{BN}_3\text{O}$  calculated for  $[2\text{M}+\text{H}]^+$  : 1119.56, found 1118.85

**2-(((4-methoxyphenyl)(p-tolyl)boryl)oxy)ethanamine [7294-53-3]<sup>278</sup>**



Chemical Formula:  $\text{C}_{16}\text{H}_{20}\text{BNO}_2$   
Molecular Weight: 269,15

1.05 g of 2-(((4-methoxyphenyl)(p-tolyl)boryl)oxy)ethanamine were obtained following the general procedure L using 2.34 855 mg of 4-bromotoluene and 1.40 g of 4-bromoanisole then the general procedure J as a white solid (78 % yield).

**$^1\text{H}$  NMR (300 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  (ppm)** 7.26 (m, 4H), 6.94 (d,  $J = 7.5$  Hz, 2H), 6.71 (d,  $J = 8.4, 1.8$  Hz, 2H), 5.89 (bt, 2H), 3.74 (t,  $J = 6.1$  Hz, 2H), 3.67 (s, 3H), 2.80 (p,  $J = 6.1$  Hz, 2H), 2.21 (s, 3H)

**$^{11}\text{B}$  NMR (96 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  (ppm)** 5.19 (s)

**$^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  (ppm)** 157.28, 133.27, 132.64, 131.62, 127.26, 112.28, 62.37, 54.63, 41.26, 20.86

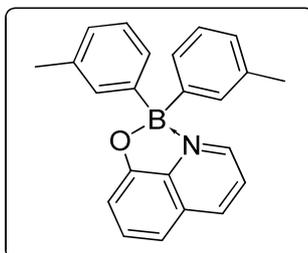
**Melting point:** 154.3 °C

**LC-MS (ESI):**  $\text{C}_{16}\text{H}_{20}\text{BNO}_2$  calculated for  $[2\text{M}+\text{H}]^+$  : 539.32, found 538.70

<sup>278</sup> J. Soulie, P. Cadiot, *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1966**, 1981-1992.

## 5. SYNTHESIS OF BORINIC ACIDS 8-HYDROXYQUINOLINE DERIVATES

### 8-((di-m-tolylboryl)oxy)quinolone [287200-17-3]<sup>279</sup>



Chemical Formula: C<sub>23</sub>H<sub>20</sub>BNO  
Molecular Weight: 337,22

1.22 g of 8-((di-m-tolylboryl)oxy)quinolone were obtained following the general procedure H using 1.88 g of 3-bromotoluene then the general procedure K as a yellow solid (72 % yield).

**<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):**  $\delta$  (ppm) 9.11 (d, *J* = 5.0 Hz, 1H), 8.76 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.89 (dd, *J* = 8.3, 5.0 Hz, 1H), 7.69 (t, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.41 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.24 – 7.05 (m, 7H), 6.97 (d, *J* = 7.0 Hz, 2H), 2.21 (s, 6H)

**<sup>11</sup>B NMR (128 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):**  $\delta$  (ppm) 12.8 (s)

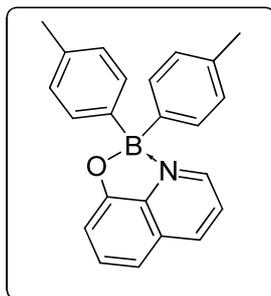
**<sup>13</sup>C NMR (100 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):**  $\delta$  (ppm) 157.8, 147.47, 141.3, 139.8, 136.4, 135.8, 132.3, 132.0, 128.5, 128.0, 127.2, 127.1, 124.1, 112.8, 108.6, 21.3

**Melting point:** 168.0 °C

**LC-MS (ESI):** C<sub>23</sub>H<sub>20</sub>BNO calculated for [M+H]<sup>+</sup> : 338.16, found 337.80 and calculated for [2M+Na]<sup>+</sup> : 697.32, found 696.80

<sup>279</sup> H. Imazaki, M. Fujikawa, Y. Hayase, H. Kawaguchi, (Nitto Kasei Co., Ltd., Japan; Shionogi and Co., Ltd.). Application: WO, **2000**, p. 100

**8-((di-p-tolylboryl)oxy)quinolone [132722-18-0]**<sup>279</sup>



Chemical Formula: C<sub>23</sub>H<sub>20</sub>BNO  
Molecular Weight: 337,22

1.25 g of 8-((di-p-tolylboryl)oxy)quinolone were obtained following the general procedure H using 1.88 g of 4-bromotoluène then the general procedure K as a yellow solid. (75 % yield).

**<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ (ppm)** 9.02 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 8.75 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.87 (dd, J = 8.3, 5.0 Hz, 1H), 7.69 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.40 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.23 (d, J = 7.6 Hz, 4H), 7.15 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.01 (d, J = 7.6 Hz, 4H), 2.22 (s, 6H)

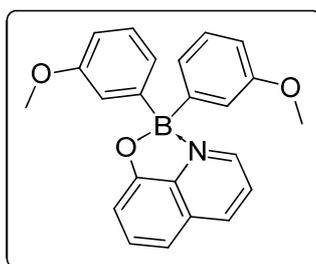
**<sup>11</sup>B NMR (128 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ (ppm)** 13.0 (s)

**<sup>13</sup>C NMR (150 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ (ppm)** 158.4, 144.6, 141.6, 140.2, 136.8, 135.8, 132.8, 132.0, 128.5, 128.4, 124.6, 113.2, 109.0, 21.3

**Melting point:** 204.8 °C

**LC-MS (ESI):** C<sub>23</sub>H<sub>20</sub>BNO calculated for [M+H]<sup>+</sup> : 338.16, found 337.85 and calculated for [2M+Na]<sup>+</sup> : 697.32, found 696.65

**8-((bis(3-methoxyphenyl)boryl)oxy)quinolone [1345862-12-5]**<sup>279</sup>



Chemical Formula: C<sub>23</sub>H<sub>20</sub>BNO<sub>3</sub>  
Molecular Weight: 369,22

1.44 g of 8-((bis(3-methoxyphenyl)boryl)oxy)quinolone were obtained following the general procedure H using 2.06 g of 3-bromoanisole then the general procedure K as a yellow solid (78 % yield).

## Experimental section

**<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):**  $\delta$  (ppm) 9.15 (d, *J* = 5.0 Hz, 1H), 8.78 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.90 (dd, *J* = 8.2, 5.0 Hz, 1H), 7.71 (t, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.43 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.16 (m, 3H), 6.94 (d, *J* = 7.5 Hz, 2H), 6.89 (d, *J* = 2.6 Hz, 2H), 6.74 (dd, *J* = 8.2, 2.6 Hz, 2H), 3.66 (s, 6H)

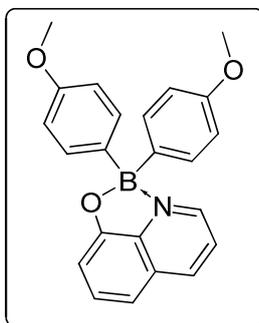
**<sup>11</sup>B NMR (128 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):**  $\delta$  (ppm) 12.7 (s)

**<sup>13</sup>C NMR (100 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):**  $\delta$  (ppm) 158.6, 157.7, 149.0, 141.4, 140.0, 136.3, 132.3, 128.4, 128.0, 124.1, 123.6, 117.2, 113.0, 111.4, 108.7, 54.6

**Melting point:** 133.4 °C

**LC-MS (ESI):** C<sub>23</sub>H<sub>20</sub>BNO<sub>3</sub> calculated for [M+H]<sup>+</sup> : 370.15, found 369.40 and calculated for [2M+Na]<sup>+</sup> : 761.30, found 760.70

### 8-((bis(4-methoxyphenyl)boryl)oxy)quinolone [137001-21-9]<sup>279</sup>



Chemical Formula: C<sub>23</sub>H<sub>20</sub>BNO<sub>3</sub>  
Molecular Weight: 369,22

1.21 g of 8-((bis(4-methoxyphenyl)boryl)oxy)quinolone were obtained following the general procedure H using 2.06 g of 4-bromoanisole then the general procedure K as a yellow solid (65 % yield).

**<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):**  $\delta$  (ppm) 8.99 (d, *J* = 5.0 Hz, 1H), 8.75 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.87 (dd, *J* = 8.2, 5.0 Hz, 1H), 7.69 (t, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.40 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.24 (d, *J* = 8.2 Hz, 4H), 7.14 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 6.78 (d, *J* = 8.2 Hz, 4H), 3.68 (s, 6H)

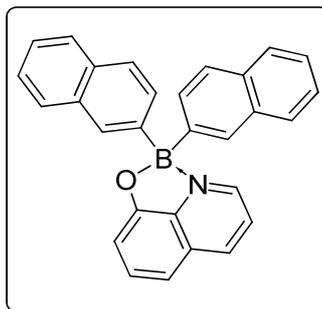
**<sup>11</sup>B NMR (128 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):**  $\delta$  (ppm) 12.4 (s)

**<sup>13</sup>C NMR (150 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):**  $\delta$  (ppm) 158.3, 157.9, 141.1, 139.7, 138.8, 136.3, 132.7, 132.3, 128.0, 124.1, 112.9, 112.7, 108.5, 54.7

**Melting point:** 224.6 °C

**LC-MS (ESI):** C<sub>23</sub>H<sub>20</sub>BNO<sub>3</sub> calculated for [M+H]<sup>+</sup> : 370.15, found 369.80 and calculated for [2M+Na]<sup>+</sup> : 761.30, found 760.65

**8-((di(naphthalen-2-yl)boryl)oxy)quinolone [256664-74-1]<sup>279</sup>**



Chemical Formula: C<sub>29</sub>H<sub>20</sub>BNO  
Molecular Weight: 409,29

1.24 g of 8-((di(naphthalen-2-yl)boryl)oxy)quinolone were obtained following the general procedure I using 2.28 g of 2-bromonaphtalène then the general procedure K as a yellow solid. (61 % yield)

**<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):**  $\delta$  (ppm) 9.31 (d, *J* = 5.0 Hz, 1H), 8.83 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.97 (dd, *J* = 8.3, 5.0 Hz, 1H), 7.90 (s, 2H), 7.85 – 7.74 (m, 7H), 7.59 (dd, *J* = 8.2, 1.1 Hz, 2H), 7.47 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.45 – 7.37 (m, 4H), 7.27 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H).

**<sup>11</sup>B NMR (96 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):**  $\delta$  (ppm) 12.4 (s)

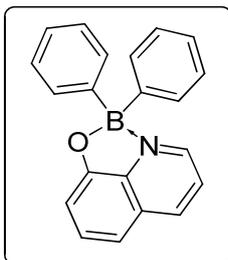
**<sup>13</sup>C NMR (100 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):**  $\delta$  (ppm) 157.8, 147.4, 141.3, 139.9, 136.3, 132.3, 131.4, 128.0, 127.3, 126.5, 124.1, 112.8, 108.7

**Melting point:** 203.6 °C

**LC-MS (ESI):** C<sub>29</sub>H<sub>20</sub>BNO calculated for [M+H]<sup>+</sup> : 410.16, found 408.95

The sample was made using 0.9 mL of a 5% wt. solution of HCO<sub>2</sub>NH<sub>4</sub> (LC-MS grade) in MeOH (LC-MS grade) and 0.21 mL of THF (LC-MS grade).

**8-((diphenylboryl)oxy)quinolone [5123-16-0]<sup>280</sup>**



Chemical Formula: C<sub>21</sub>H<sub>16</sub>BNO  
Molecular Weight: 309,17

1.25 g of 8-((diphenylboryl)oxy)quinolone were obtained following the general procedure H using 1.73 g of bromobenzene then the general procedure K as a yellow solid (81 % yield).

**<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):**  $\delta$  (ppm) 9.13 (dd, *J* = 5.1, 0.9 Hz, 1H), 8.78 (dd, *J* = 8.4, 0.9 Hz, 1H), 7.90 (dd, *J* = 8.4, 5.1 Hz, 1H), 7.75 – 7.68 (m, 1H), 7.43 (dd, *J* = 8.4, 0.5 Hz, 1H), 7.40 – 7.33 (m, 4H), 7.26 – 7.13 (m, 7H)

**<sup>11</sup>B NMR (128 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):**  $\delta$  (ppm) 11.3 (s)

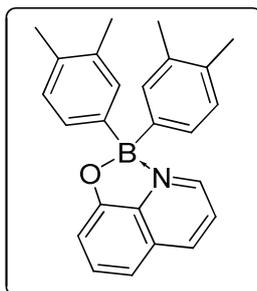
**<sup>13</sup>C NMR (100 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):**  $\delta$  (ppm) 157.80, 147.40, 141.33, 139.92, 136.36, 132.33, 131.39, 128.03, 127.31, 126.52, 124.15, 112.90, 108.68

**Melting point:** 213.6 °C

**LC-MS (ESI):** C<sub>21</sub>H<sub>16</sub>BNO calculated for [M+H]<sup>+</sup> : 310.13, found 309.85

The sample was made using 0.9 mL of a 5% wt. solution of HCO<sub>2</sub>NH<sub>4</sub> (LC-MS grade) in MeOH (LC-MS grade) and 0.21 mL of THF (LC-MS grade).

**8-((bis(3,4-dimethylphenyl)boryl)oxy)quinolone [29190-60-1]**



Chemical Formula: C<sub>25</sub>H<sub>24</sub>BNO  
Molecular Weight: 365,28

1.50 g of 8-((bis(3,4-dimethylphenyl)boryl)oxy)quinolone were obtained following the general procedure H using 2.04 g of 4-bromo-*o*-xylène then the general procedure K as a yellow solid (82 % yield).

<sup>280</sup> A. Hofer, G. Kovacs, A. Zappatini, M. Leuenberger, M. A. Hediger, M. Lochner, *Bioorg. Med. Chem.* **2013**, *21*, 3202-3213.

## Experimental section

**<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):**  $\delta$  (ppm) 9.01 (d, *J* = 5.0 Hz, 1H), 8.73 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.86 (dd, *J* = 8.3, 5.0 Hz, 1H), 7.68 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.39 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.14 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.10 (s, 2H), 7.04 (d, *J* = 7.5 Hz, 2H), 6.95 (d, *J* = 7.5 Hz, 2H), 2.13 (s, 6H), 2.11 (s, 6H)

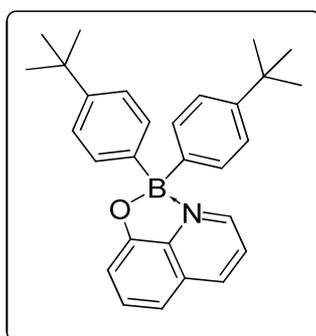
**<sup>11</sup>B NMR (96 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):**  $\delta$  (ppm) 13.8 (s)

**<sup>13</sup>C NMR (100 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):**  $\delta$  (ppm) 158.0, 144.8, 141.1, 139.6, 136.4, 134.5, 133.9, 132.8, 132.3, 129.0, 128.5, 128.0, 124.0, 112.6, 108.5, 19.5, 19.2

**Melting point:** 168.0 °C

**LC-MS (ESI):** C<sub>25</sub>H<sub>24</sub>BNO calculated for [M+H]<sup>+</sup> : 366.20, found 365.85 and calculated for [2M+Na]<sup>+</sup> : 753.56, found 752.95

### 8-((bis(4-(tert-butyl)phenyl)boryl)oxy)quinolone [159122-13-1]<sup>281</sup>



Chemical Formula: C<sub>29</sub>H<sub>32</sub>BNO  
Molecular Weight: 421,38

1.67 g of 8-((bis(4-(tert-butyl)phenyl)boryl)oxy)quinolone were obtained following the general procedure H using 2.34 g of 4-terbutyl-*l*-bromobenzène then the general procedure K as a yellow solid (79 % yield).

**<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):**  $\delta$  (ppm) 9.10 (d, *J* = 5.0 Hz, 1H), 8.76 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.88 (dd, *J* = 8.3, 5.0 Hz, 1H), 7.70 (t, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.41 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.29 (d, *J* = 7.8 Hz, 4H), 7.23 (d, *J* = 8.3 Hz, 3H), 7.15 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 1.22 (s, 18H)

**<sup>11</sup>B NMR (128 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):**  $\delta$  (ppm) 11.5 (s)

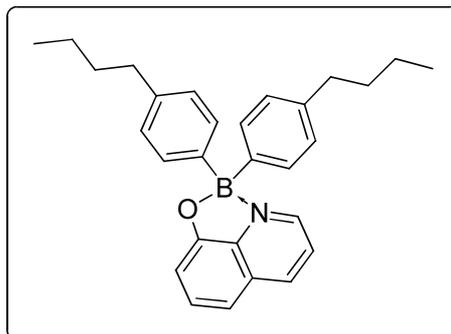
**<sup>13</sup>C NMR (101 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):**  $\delta$  (ppm) 157.9, 148.6, 144.1, 141.2, 139.7, 136.4, 132.9, 131.2, 128.0, 124.0, 112.7, 108.5, 34.0, 31.2

**Melting point:** 234.6 °C

**LC-MS (ESI):** C<sub>29</sub>H<sub>32</sub>BNO calculated for [M+H]<sup>+</sup> : 422.26, found 421.95 and calculated for [2M+Na]<sup>+</sup> : 865.52, found 864.80

<sup>281</sup> Y. Qin, I. Kiburu, S. Shah, F. Jaekle, *Org. Lett.* **2006**, *8*, 5227-5230.

**8-(bis(4-butylphenyl)boryloxy)quinoline**



Chemical Formula: C<sub>29</sub>H<sub>32</sub>BNO  
Molecular Weight: 421,38

1.53 g of 8-(bis(4-butylphenyl)boryloxy)quinoline were obtained following the general procedure H using 2.34 g of 4-nbutyl-ibromobenzène then the general procedure K as a yellow solid (73 % yield).

**<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):**  $\delta$  (ppm) 9.07 (d,  $J = 4.5$  Hz, 1H), 8.75 (d,  $J = 7.9$  Hz, 1H), 7.87 (dd,  $J = 7.9, 4.5$  Hz, 1H), 7.69 (t,  $J = 7.9$  Hz, 1H), 7.40 (d,  $J = 7.9$  Hz, 1H), 7.27 (d,  $J = 7.9$  Hz, 4H), 7.15 (d,  $J = 7.9$  Hz, 1H), 7.03 (d,  $J = 7.9$  Hz, 4H), 2.55 – 2.42 (m, 4H), 1.56 – 1.42 (m, 4H), 1.26 (m, 4H), 0.85 (t,  $J = 7.3$  Hz, 6H)

**<sup>11</sup>B NMR (128 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):**  $\delta$  (ppm) 13.5 (s)

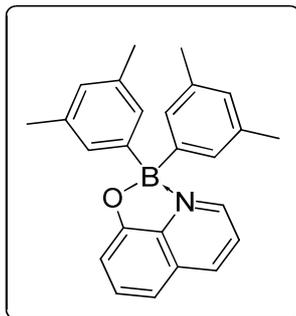
**<sup>13</sup>C NMR (100 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):**  $\delta$  (ppm) 157.9, 144.4, 141.1, 140.3, 139.7, 136.4, 132.3, 131.4, 128.0, 127.3, 124.1, 112.7, 108.5, 34.7, 33.3, 21.8, 13.7

**Melting point:** 112.4 °C

**LC-MS (ESI):** C<sub>29</sub>H<sub>32</sub>BNO calculated for [M+H]<sup>+</sup> : 422.26, found 421.90 and calculated for [2M+Na]<sup>+</sup> : 865.52, found 865.00

## Experimental section

### 8-((bis(3,5-dimethylphenyl)boryl)oxy)quinoline



Chemical Formula: C<sub>25</sub>H<sub>24</sub>BNO

Molecular Weight: 365,28

1.04 g of 8-((bis(3,5-dimethylphenyl)boryl)oxy)quinoline were obtained following the general procedure H using 2.04 g of 4-bromo-*m*-xylene then the general procedure K as a yellow solid (58 % yield).

**<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):**  $\delta$  (ppm) 9.08 (d, *J* = 5 Hz, 1H), 8.75 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.89 (dd, *J* = 8.3 Hz, 5.0 Hz 1H), 7.69 (t, *J* = 8 Hz 1H), 7.40 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.15 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.94 (s, 4H), 6.77 (s, 2H), 2.16 (s, 12H)

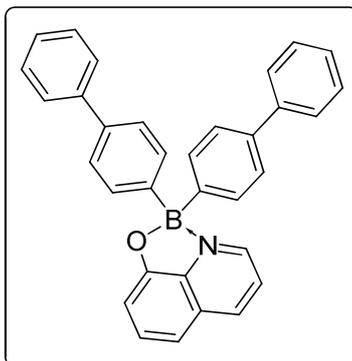
**<sup>11</sup>B NMR (128 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):**  $\delta$  (ppm) 12.7 (s)

**<sup>13</sup>C NMR (100 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):**  $\delta$  (ppm) 157.9, 147.6, 141.2, 139.7, 136.4, 135.7, 132.3, 129.2, 128.0, 127.9, 124.1, 112.7, 108.6, 21.2

**Melting point:** 221.3 °C

**LC-MS (ESI):** C<sub>25</sub>H<sub>24</sub>BNO calculated for [M+H]<sup>+</sup> : 366.20, found 365.70 and calculated for [2M+Na]<sup>+</sup> : 753.40, found 752.95

**8-((di([1,1'-biphenyl]-4-yl)boryl)oxy)quinolone [1345864-85-8]<sup>272</sup>**



Chemical Formula: C<sub>33</sub>H<sub>24</sub>BNO  
Molecular Weight: 461,36

1.91 g of 8-((di([1,1'-biphenyl]-4-yl)boryl)oxy)quinolone were obtained following the general procedure I using 2.04 g of 4-bromo-biphenyl then the general procedure K as a yellow solid (83 % yield).

**<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):**  $\delta$  (ppm) 9.22 (d, *J* = 5.0 Hz, 1H), 8.80 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.93 (dd, *J* = 8.3, 5.0 Hz, 1H), 7.73 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.60 (d, *J* = 7.4 Hz, 4H), 7.56 – 7.48 (m, 8H), 7.43 (m, 5H), 7.31 (t, *J* = 7.4 Hz, 2H), 7.22 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H)

**<sup>11</sup>B NMR (128 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):**  $\delta$  (ppm) 14.1 (s)

**<sup>13</sup>C NMR (100 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):**  $\delta$  (ppm) 157.8, 146.4, 141.4, 140.7, 140.0, 138.5, 136.4, 132.1, 128.8, 128.1, 127.0, 126.5, 125.8, 124.2, 113.0, 108.8

**Melting point:** 181.8 °C

**LC-MS (ESI):** C<sub>33</sub>H<sub>24</sub>BNO calculated for [2M+Na]<sup>+</sup> : 945.40, found 944.65

---

# PUBLICATIONS ET BREVETS 2012-2014

---

## 1. BORYLATION OF ARYL DIAZONIUM SALTS

**Iron-catalyzed borylation of arenediazonium salts to give access to arylboron derivatives via aryl(amino)borane at room temperature** L. D. Marciasini, N. Richy, M. Vaultier, M. Pucheault, *Advanced Synthesis & Catalysis* **2013**, 355, 1083-1088

Complementary to previously described Miyaura borylation methods, a new access to boron derivatives via aryl (amino)boranes is described. Direct coupling between aryldiazonium salts and diisopropylaminoborane is catalysed by 0.1% ferrocène leading to the formation of a carbon-boron bond. The obtained aryl (amino)boranes could eventually then be transformed into boronic acids, boronates or borates.

**Borylation using group IV metallocene under mild conditions** L. D. Marciasini, M. Vaultier, M. Pucheault, *Tetrahedron Letters* **2014**, 55, 1702-1705

A borylation reaction of aromatic diazonium salts has been optimized using titanocene and zirconocène derivatives as catalysts. The reaction employs diisopropylaminoborane as a borylating agent and proceeds smoothly at room temperature to provide arylboronates after methanolysis and transesterification with pinacol. The reaction mechanism has been found to proceed via a radical pathway.

## 2. BORYLATION ARYL HALIDES USING PALLADIUM CATALYSTS

**Aminoborylation/Suzuki-Miyaura tandem cross coupling of aryl iodides as efficient and selective synthesis of unsymmetrical biaryls** L. Marciasini, N. Richy, M. Vaultier, M. Pucheault, *Chemical Communications (Cambridge, United Kingdom)* **2012**, 48, 1553-1555

Sequential borylation of a first aryl iodide using a dialkylaminoborane followed by a Suzuki–Miyaura cross coupling of second aryl iodide ended up with an efficient, selective and practical synthesis of unsymmetrical biaryls. This tandem coupling shows a wide range of applicability.

**New process for preparing arylboranes by arylation of organoboron compounds** M. J. D. Pucheault, L. D. A. Marciasini, M. Vaultier, *European Patent Demand*, n° 12 305 854.7 WO2014009169 **13/07/2012**

**Continuous coflow synthesis of hybrid palladium nanocrystals as catalyts for borylation reaction** O. Pascu, L. Marciasini, S. Marre, M. Vaultier, M. Pucheault, C. Aymonier, *Nanoscale* **2013**, 5, 12425-12431

The combination of highly active Pd nanocrystal (NC) types with tailored surface properties (various ligands) – e.g. organic–inorganic hybrid NCs – as catalysts opens avenues towards new synthetic pathways, implying a faster practical alternative for adjusting and screening the reaction conditions. Pd@dppf and Pd@PCy<sub>3</sub> NCs have been successfully prepared via a continuous supercritical fluid assisted coflow route with promising results as catalysts in borylation reaction. It has been found that

the ligands not only influence the catalytic properties of the systems, but also contribute to Pd metal core characteristics (size, shape and time stability).

**Borylation of unactivated aryl chlorides under mild conditions by using diisopropylaminoborane as borylating reagent** H. D. S. Guerrand, L. D. Marciasini, M. Jousseume, M. Vaultier, M. Pucheault, *Chemistry - A European Journal* **2014**, *20*, 5573-5579

The synthesis of arylboronic ester derivatives from aryl chlorides by using aryl(amino)boranes is described. Palladium-catalyzed coupling between aryl chlorides and diisopropylaminoborane leads to the formation of a C-B bond under mild conditions. A wide range of functional groups are tolerated, making this method particularly useful for the borylation of functionalized aromatics.

**Method for preparing aminoarylborane compounds or derivatives thereof** Ludovic D. Marciasini, Hélène Guerrand, Michel Vaultier, Mathieu Pucheault, *European Patent Demand*, n° EP 13306667.0 **04/12/2013**

**Sequential dehydrogenationarylation of diisopropylamine-borane complex catalyzed by palladium nanoparticles** Helene D.S. Guerrand, Ludovic D. Marciasini, Thomas Gendrineau, Oana Pascu, Samuel Marre, Sandra Pinet, Michel Vaultier, Cyril Aymonier, Mathieu Pucheault, *Tetrahedron*, **2014**, *70* 6156-6161

**Procédé de préparation d'acides boroniques** Mathieu Pucheault, Michel Vaultier, Ludovic D. Marciasini, Bastien Cacciuttolo, *French Patent Demand*, n° FR 16/54424 **16/05/2014**

### **3. BORON REFUNCTIONALIZATION**

**Iron catalysis and water : a synergy for refunctionalization of boron** J. L. Wood, L. D. Marciasini, M. Vaultier, M. Pucheault, *Synlett* **2014**, *25*, 551-555

A new catalytic system has been optimized to promote the conversion of boron species into other. FeCl<sub>3</sub> associated with imidazole and water favors boron refunctionalization under mild conditions.



## **Titre : Le diisopropylaminoborane : un agent de borylation alternatif pour la formation de liaison carbone-bore. Étude de réactivité et développement de nouvelles méthodologies.**

### **Résumé :**

Ce manuscrit présente l'utilisation du diisopropylaminoborane comme agent de borylation d'halogénures d'aryles et de sels d'aryldiazonium. Cet agent de borylation a fait l'objet d'études au sein du laboratoire et de nouvelles méthodologies ont été développées. Une méthodologie générale de borylation de sels de diazonium, catalysée par des métallocènes dérivés du fer, du titane et du zirconium a été développée, permettant l'accès à des composés d'intérêt comme les halogénures d'aryles borylés. De plus, une étude cinétique et mécanistique supportée par des calculs théoriques ont permis d'appréhender le mécanisme de cette nouvelle réaction. Une extension de la borylation catalysée au palladium a été réalisée, permettant l'utilisation de bromures et de chlorures d'aryles ainsi qu'une méthode de synthèse one-pot de dérivés biaryles non symétriques. Ces méthodes permettent de boryler efficacement des halogénures d'aryles en utilisant une catalyse au palladium homogène ou semi-hétérogène. Enfin, une étude de réactivité entre le diisopropylaminoborane et des organométalliques dérivés du lithium et du magnésium a été achevée. Une méthodologie générale d'accès aux acides boriniques ainsi qu'une étude mécanistique a été réalisée.

**Mots clés :** bore, acide boronique, acide borinique, palladium, métallocènes, sel de diazonium, aminoborane, diisopropylaminoborane, mécanisme, cinétique, calculs DFT

---

## **Title : Diisopropylaminoborane : an alternative borylating agent for the formation of carbon-boron bond. Study of reactivity and development of new methodologies.**

### **Abstract :**

This manuscript describes the use of diisopropylaminoborane as borylating agent of aryl halides and diazonium salts. This borylating agent has been the subject of studies in the laboratory and new methodologies have been done. A general methodology of borylation of aryl diazonium salt catalyzed by iron, titanium and zirconium metallocene was developed, allowing access to useful compounds such as halogenated aryl boron species. Furthermore, kinetic and mechanistic studies supported by theoretical calculation allowed a better understanding of the mechanism of the reaction. An extension of the palladium catalyzed reaction was realized, allowing the use of aryl bromides and chlorides together with a new one-pot unsymmetrical biaryl synthesis. Those methods allowed an efficient borylation of aryl halides using homogeneous semi-heterogeneous palladium catalyst. Finally, a study of reactivity of the diisopropylaminoborane and organometallics such as Grignard and organolithium was done. A general methodology was developed for the synthesis of diarylboronic acids and a mechanistic study was achieved.

**Keywords:** boron, boronic acid, borinic acid, palladium, metallocene, diazonium salt, aminoborane, diisopropylaminoborane, mechanism, kinetic, DFT calculation

**Unité de recherche : UMR 5255**

[Institut des sciences moléculaires, Université de Bordeaux, CNRS-UMR 5255, Bat A11, équipe PHOENICS, 351 cours de la libération 33405 Talence Cedex, France]