HAL open science

Amino(organo)boranes, synthèse et propriétés.

Mélodie Birepinte

To cite this version:

Mélodie Birepinte. Amino(organo)boranes, synthèse et propriétés.. Chimie organique. Université de Bordeaux, 2019. Français. NNT : 2019BORD0231 . tel-03017575

HAL Id: tel-03017575

https://theses.hal.science/tel-03017575v1

Submitted on 21 Nov 2020

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 DES SCIENCES CHIMIQUES DE BORDEAUX

SPÉCIALITÉ CHIMIE ORGANIQUE

Par Mélodie BIREPINTE

AMINO(ORGANO)BORANES, SYNTHÈSE ET PROPRIÉTÉS

Sous la direction de : Mathieu PUCHEAULT

Soutenue le 19 Novembre 2019

Membres du jury :

Mme ODA, Reiko Directeur de Recherches CNRS, Université de Bordeaux	Président
M. BLANCHARD, Nicolas Directeur de Recherches CNRS, Université de Strasbourg	Rapporteur
M. BOURISSOU, Didier Directeur de Recherches CNRS, Université Paul Sabatier	Rapporteur
M. EVANO, Gwilherm Professeur, Université Libre de Bruxelles	Examinateur
M. PEREZ - LUNA, Alejandro Directeur de Recherches CNRS, Université P&M. Curie	Examinateur
M. PUCHEAULT, Mathieu Directeur de Recherches CNRS, Université de Bordeaux	Examinateur

Amino(organo)boranes, synthèse et propriétés.

Ce manuscrit présente la synthèse, la réactivité et les propriétés des amino(organo)boranes. Le diisopropylaminoborane a été utilisé dans le cadre de la formation de liaisons carbone-bore. La réactivité du diisopropylaminoborane en tant qu'agent de borylation a d'abord été mise à profit pour l'hydroboration des alcynes catalysée par le réactif de Schwartz. Une grande variété d'alcénylaminoboranes, -boronates et -diazaborolanes a ainsi été synthétisée. Leur transformation stéréosélective en bromoalcènes *Z* et *E* a également été optimisée. La borylation des alcynes vrais *via* un procédé tandem de déshydrogénation / couplage déshydrogénant a permis l'accès à une grande variété d'alcynylaminoboranes. Enfin, les différentes réactivités des aminoboranes ont été mises à profit dans la préparation d'acides boriniques comportant une fonction phosphine, ainsi que d'une nouvelle classe de dérivés du bore chiraux par atropoisomérie autour de la liaison C-B. Ces aminoarylboranes chiraux ont été caractérisés par séparation des énantiomères complétée d'études spectroscopiques et de racémisation.

Mots clés :
bore, aminoborane, diisopropylaminoborane, alcénylboranes, bromoalcènes, alcynylboranes, catalyse, phosphine, ambiphile, acide borinique, acide boronique, chiralité, atropoisomère

Amino(organo)boranes, synthesis and properties.

This manuscript presents the synthesis, reactivity and properties of amino(organo)boranes. The diisopropylaminoborane has been used for the formation of carbon-boron bonds. Its reactivity as a borylating agent was first explored for the hydroboration of alkynes catalyzed by Schwartz reagent. A large variety of alkenylaminoboranes, -boronates and -diazaborolanes was thus synthesized. Their stereoselective transformation into *E* and *Z* bromoalkenes was also optimized. The borylation of terminal alkynes *via* a tandem process of dehydrogenation/ dehydrogenative coupling allowed the access to a large scope of alkynylaminoboranes. Finally, the different reactivities of aminoboranes were used for the preparation of borinic acids bearing a phosphine group but also of a new class of chiral boron derivatives *via* a C-B atropisomerism. These chiral aminoarylboranes were fully characterized after separating the enantiomers and running spectroscopic analyses and racemization studies.

Keywords:
boron, aminoborane, diisopropylaminoborane, alkenylboranes, bromoalkenes, alkynylboranes, catalysis, phosphine, ambiphilic, borinic acid, boronic acid, chirality, atropisomer

---

Unité de recherche

Institut des Sciences Moléculaires, Unité Mixte de Recherche CNRS UMR n°5255, Université de Bordeaux.
Adresse Postale : Bâtiment A12, 351 Cours de la Libération 33405 Talence

REMERCIEMENTS

Je tiens à remercier le Dr. Mathieu Pucheault pour son accueil ainsi que pour la confiance qu'il m'a manifestée depuis mon entrée dans l'équipe en 2014 (Bienvenue à Bore). Je garderai comme bons souvenirs les échanges au moment de la littérature en GM avec le classique « Mélo, tu ne me testerais pas ça ? », les discussions tardives dans le lab, les débats presque tous les midis sur tous les sujets possibles et imaginables, les découpes de gâteau très techniques en π/6 ou encore les cafés « rapides » qui ne l'étaient jamais. Mes phrases trop longues et ma folie quotidienne vous ont fatigué mais comme on dit en sport : un partout, la balle au centre !

Je remercie Monsieur Didier Bourissou, professeur à l'Université de Toulouse Paul Sabatier et Monsieur Nicolas Blanchard, directeur de recherche à l'Université de Strasbourg d'avoir accepté d'être rapporteurs de cette thèse ainsi que Madame Reiko Oda, directeur de recherche à l'IECB et au CBMN, Monsieur Gwilherm Evano, professeur à l'université libre de Bruxelles et Monsieur Alejandro Perez-Luna, directeur de recherche à Sorbonne Université pour avoir jugé mon travail de thèse.

Mes remerciements vont également au Dr. Laurent Chabaud pour ses conseils en chimie organique ainsi que ses relectures et corrections mensuelles de mes rapports. Vos explications et vos stylos en guise de modèles moléculaires m'ont bien souvent aidée à « voir dans l'espace ». Je m'engage à utiliser plus souvent le passif et à essayer d'éviter le Franglais.

Je n'oublie pas le Dr. Sandra Pinet que je tiens à remercier pour sa gentillesse, sa disponibilité, ses tartes aux champignons et sa relecture avisée de mon manuscrit.

Merci également à Seb (Sébastien Picard), toujours joyeux malgré les dégâts que devraient normalement faire la chimie du flux sur son moral, il n'a jamais terminé une journée sans l'une de ses catch-phrases favorites : « Bon weekend », le lundi, « A jamais » souvent le mercredi, ou encore « Joyeuse Pâque », « See you a Noël » et bien d'autres.

Mag, comment pourrais-je oublier de te remercier ?! Toujours surnommée « la maman du lab » tu as été bien plus que cela pour moi. Tu écoutes, tu conseilles, tu accompagnes, tu soutiens, sans jamais trop questionner et tout cela avec un seul mot d'ordre : ne jamais juger. Ta présence au laboratoire est une réelle nécessité, et t'avoir avec moi en TP a souvent été synonyme de bon temps passé.

Virginie, VL, Virgin, mon mentor depuis le premier jour. Spécialiste de toutes les chimies, incollable en RMN, championne de colonnes, tu m'as enseigné tellement de choses que je ne sais plus discerner ce que j'ai appris en cours de ce que j'ai appris au bureau avec toi. Tu m'as transmis ta passion pour le « non ce n'est pas cassé, essayons de le réparer », et pour l'efficacité. Ton manque de volonté lorsque je proposais un Mc Do et ta passion pour le thé ne pouvaient que nous lier. Il ne s'agit ici de te remercier que pour les aspects professionnels mais tu sais que tu es impliquée bien au-delà.

Marin, Marin-Pêcheur, mon petit, petit modèle mais pleine de ressource, t'avoir avec moi depuis deux ans a été un réel bonheur. Tes goûts musicaux n'auraient pas pu mieux matcher avec les miens, grande adepte de Céline Dion et Francky Vincent, mes playlists années 80 voire pire, années 2000, ont su nous redonner le sourire au fil des semaines. K-Maro, Tragédies et Thérapie Taxi n'ont plus de secret pour nous, « donc laisse-moi te chanter, eh eh eh eh eh eh… ». Toujours présente et pleine de bonne volonté, tes récits de retour de date, nos déjeuners et diners improvisés et les drives communs pour

faire le plein de gâteaux ont fait de mon quotidien au lab quelque chose de plus léger. Grâce à toi j'ai redécouvert les Dino, j'ai pris goût au cachemire et je deviendrais presque écolo ! Nos soirées films avec Nénora et Boubou accompagnées de Pancakes, Nutella ont toujours été minutées par ton heure de coucher, ce besoin de tant de sommeil m'épatera toujours. Pleine de conviction, d'énergie et d'envie, tu es une réelle boule d'affection, mon amitié à ton égard va bien au-delà du lab. Hâte de te faire découvrir le Canada !

Un petit mot pour ma petite Camomille, tu as été ma première stagiaire et ma petite protégée, mais aussi pour Alexia et Théo qui t'ont succédée. J'en profite aussi pour remercier tous les membres passés du labo, dont J-B et TBA car l'aventure a commencé avec nous trois.

Lorsque je pense au lab, je ne pense pas qu'à la Pucheault team. Une partie de moi est aussi investie chez les BISE. Yann, merci pour votre accueil, vos vannes et vos cours de fléchettes en salle de pause, Grand Victor, merci pour tes contrepèteries légendaires et ton rictus inimitable, et merci aussi à Lucile pour sa bienveillance. Concernant le groupe « Netflique et Cie – T'as pas un créneau RMN », Eric, Vincent, Vicky, Maxime et Mathieu, nos barbecues et soirées ping-pong / fléchettes ont fait de mes derniers mois de thèse des mois de rires, de bonne bouffe et m'ont appris à faire la différence entre temps forts et temps faibles. Il va de soi que notre lien ne s'arrête pas après la soutenance, on en fait pas souvent de ces rencontres-là.

Je tiens également à remercier Fréderic Robert pour les calculs de DFT et ses explications sur le sujet. Ton soutien et tes encouragements m'ont souvent redonné confiance en moi, tu es mon unique collaborateur pour cette thèse mais même en l'absence de comparaison tu restes le meilleur !

Une pensée pour Fred (Frédéric Castet) et Cédric Crespos, mes collègues d'enseignement en prépa. Vous avez eu confiance en moi et m'avez fait découvrir la mentalité de chez Chimie Théo : une bonne ambiance, un grain de folie et beaucoup de café et le tour est joué. Que de bons moments partagés.

Un salut particulier à deux personnes sans qui, les analyses de mes atropoisomères n'auraient pas été possibles : Dr. Cybille Rossy et Dr. Stéphane Massip. Tous deux bienveillants et patients, vous m'avez très largement aidée sur des techniques pour lesquelles je n'avais qu'une approche théorique.

Mes remerciements vont maintenant à mes proches ; un grand merci tout d'abord pour mes parents et mon frère, ils ont suivi mes études et m'ont accompagnée toutes ces années, essayant de suivre ce que je faisais et de me soutenir lorsque les périodes d'examen approchaient. Je tiens également à remercier la famille Ades au complet, vous m'avez écoutée parler du lab pendant de longues heures et sans jamais montrer de signes d'épuisement. Toujours présents, votre soutien et votre appui m'ont été plus que bénéfiques. Justine, Justin, Rustine, je te dois beaucoup, tu es à mes côtés depuis fin 2013, tu m'as accompagnée à chaque étape, et tu as su tolérer le manque de nouvelles des derniers mois, merci pour tout cela. Laura, Nénora, Lolotte, grâce à toi je suis hilare la plupart du temps, tu es un véritable rayon de soleil et une amie inégalée, Fanninouche merci pour les soirées « L'amour est dans le pré », Sybil pour m'avoir embauchée au ciné et pour toutes nos soirées « sushis – café » en terrasse du Français et Mathieu for our coffee breaks, Friday's breakfast, and for listening to the « Mélo minute » each and everyday.

Mon dernier remerciement va à Léonard, pour toutes les raisons que tu connais déjà.

A mes parents et mon frère,
A mes grands-parents,
A mes ami(e)s,
A tous ceux qui m'ont soutenue.

INTRODUCTION **16**

CHAPITRE I : AMINO(ORGANO)BORANES – RAPPELS BIBLIOGRAPHIQUES **19**

I. AMINO(ORGANO)BORANES, NATURE, SYNTHÈSE ET PROPRIÉTÉS **20**

I.1. INTERACTIONS B-N 20

I.2. TENDANCE A L'OLIGOMERISATION 21

I.3. SYNTHESE DES AMINOBORANES 23

I.3.1. Par déshydrogénation de complexes amine-borane *23*

I.3.1.1 Déshydrogénation thermique des amine-boranes 24

I.3.1.2. Déshydrogénation catalytique des amine-boranes 25

I.3.1.3. Cas particulier des hétéroazaborolidines 33

I.3.2 Par création directe de la liaison covalente bore-azote *34*

I.3.2.1 Réaction d'une amine avec un hydroxyborane 35

I.3.2.2 Réaction d'une amine avec un alkoxyborane 35

I.3.2.3. Réaction d'une amine avec un halogénoborane 36

I.4. REACTIVITE ET APPLICATIONS DES AMINOBORANES ET ANALOGUES B-H 39

I.4.1. Hydroboration *39*

I.4.1.1. Introduction 39

I.4.1.2. Réactivité 39

I.4.2. Réducteurs de fonctions *44*

I.4.2.1. Introduction 44

I.4.2.2 Utilisation des aminoboranes et de leurs dérivés 46

I.4.2.3 Réductions à l'aide des Aminoborohydrures de lithium (ABL) 47

I.4.3. Stockage de l'hydrogène *49*

I.4.3.1. Contexte 49

I.4.3.2. Stockage chimique de l'hydrogène 50

I.4.4. Agent de Borylation *52*

I.4.4.1. Utilisation pour la borylation d'halogénure de vinyle ou d'aryle 53

I.4.4.2. Utilisation pour la borylation C-H 56

I.4.4.3. Utilisation pour la borylation radicalaire 57

I.4.4.4. Application du diisopropylaminoborane à la synthèse de dérivés acides boro- et boriniques 59

II. CONCLUSION **61**

CHAPITRE II : HYDROBORATION DES ALCYNES PAR LE DIISOPROPYLAMINOBORANE **63**

I. INTRODUCTION **64**

II. RAPPELS BIBLIOGRAPHIQUES **65**

II.1. PRESENTATION DE LA REACTION D'HYDROBORATION 65

II.2. HYDROBORATIONS NON CATALYSEES 67

II.3. HYDROBORATIONS CATALYSEES 68

II.3.1. Hydroboration des alcynes catalysée par des métaux de transition *68*

II.3.2. Hydroboration des alcynes en catalyse hétérogène *72*

II.3.3. Hydroboration des alcynes organocatalytique *73*

III. ETUDE DE LA RÉACTION D'HYDROBORATION DES ALCYNES PAR LE DIISOPROPYLAMINOBORANE : RÉSULTATS PERSONNELS. **74**

III.1. PREUVE DE CONCEPT ET OPTIMISATIONS 74

III.1.1. Etude de la température et de la durée de réaction *76*

III.1.2. Modification de l'agent de borylation *77*

III.1.3. Détermination des limites du procédé *78*

III.2. REACTION D'HYDROBORATION DES ALCYNES PAR LE DIPOB – ETENDUE DE LA REACTION 78

III.2.1. Obtention des alcénylaminoboranes *78*

III.2.2. Obtention des dérivés du 1,8-diaminonaphtalène *80*

III.2.3. Obtention des dérivés pinacoliques *82*

III.2.4. Obtention des dérivés du néopentylglycol *84*

III.2.5. Obtention des sels de trifluoroborates de potassium *85*

III.3. ETUDE MECANISTIQUE DE LA FORMATION DES ALCENYLAMINOBORANES 87

III.3.1. Notre hypothèse *87*

III.3.2. Démonstration expérimentale *88*

III.4. SYNTHESE DES DERIVES BROMES 90

III.4.1. Etat de l'art *90*

III.4.2. Synthèse des bromoalcènes *93*

III.4.3. Synthèse des bromoalcènes (Z) *94*

III.4.4. Synthèse des bromoalcènes (E) *95*

IV. CONCLUSION **96**

CHAPITRE III : BORYLATION DES ALCYNES PAR LE DIISOPROPYLAMINOBORANE **97**

I. INTRODUCTION **98**

II. RAPPELS BIBLIOGRAPHIQUES **99**

II.1. STABILITE DES ALCYNYLBORANES 99

II.2. SYNTHESE DES ALCYNYLBORANES, -BORATES, -BORONATES *VIA* L'ADDITION D'UN ORGANOMETALLIQUE 100

II.2.1. Réactivité des chlorodialkoxyboranes et chlorodiaminoboranes *100*

II.2.2. Utilisation des trialkoxyboranes *101*

II.2.3. Synthèse des alcynylboranes, -borates, -boronates via les couplages déshydrogénant catalysés par des métaux de transition *102*

III. BORYLATION DES ALCYNES PAR LE DIISOPROPYLAMINOBORANE : RÉSULTATS PERSONNELS **105**

III.1. ETUDE PRELIMINAIRE 105

III.1.1. Borylation d'un alcynylmagnésien en conditions stœchiométriques *105*
III.1.2. Borylation d'un alcyne en conditions catalytiques *106*
III.2. OPTIMISATION DES CONDITIONS REACTIONNELLES 107
III.2.1. Influence de la nature de l'organomagnésien utilisé *107*
III.2.2. Influence de la charge catalytique *108*
III.2.3. Influence de l'agent de borylation *108*
III.2.4. Variation du solvant de réaction *111*
III.3. ETUDE MECANISTIQUE 114
III.3.1. Mécanisme proposé *114*
III.3.2. Synthèse des intermédiaires réactionnels potentiels *115*
III.3.2.1. Alcynylaminoborohydrure de magnésium 115
III.3.2.2. Le bromure d'hydrure magnésium 116
III.3.3. Réactivité comparée des organolithiens et organomagnésiens *117*
III.3.4. Réactivité comparée des organomagnésiens et organozinciques *119*
III.3.5. Etude d'autres agents de borylation *119*
III.4. ACCES AUX DERIVES ALCYNYLBORONATES, -DIAZABOROLANES ET AUX SELS TRIFLUOROBORATES DE POTASSIUM 120
IV. CONCLUSION 123
CHAPITRE IV : SYNTHÈSE DE LIGANDS PHOSPHINE-BORANES AMBIPHILES 124
INTRODUCTION 125
PARTIE A : ACIDES BORINIQUES MONO- ET DIPHOSPHINE 125
I. DÉRIVÉS AMBIPHILES 125
I.1. Acidité et basicité de Lewis – Concept de dérivés ambiphiles *125*
I.2. Applications des dérivés ambiphiles *127*
I.2.1. En tant que co-catalyseurs, agents d'activation/piégeage 127
I.2.2 En tant que ligands 129
I.3. Voies de synthèse : Cas des dérivés ambiphiles de type phosphine-borane *131*
I.3.1. Choix de l'acide et de la base de Lewis 131
I.3.2. Choix de l'espaceur 131
II. ACIDES (ARYLES)BORINIQUES 134
Méthodes de synthèse *134*
II.1. Acides boriniques symétriques *134*
II.2. Acides boriniques non-symétriques *136*
II.3. Utilisation des aminoboranes *136*
III. DERIVES PHOSPHINE-BORANES DE TYPE ACIDE BORINIQUES – CONCEPT ENVISAGE 138
III.1. Acides boriniques bis-diphénylphosphane symétriques *138*
III.1.1. Stratégie de synthèse 138
III.1.2. Borylation des ([2- et 3-]bromophényl) diphénylphosphine 139

III.1.3. Synthèse d'un acide borinique bis-halogéné puis phosphorylation 151
III.1.4. Synthèse des acides boriniques (bis)diphénylphosphines par transmétallation d'un organosilane 154
III.1.5. Synthèse des acides boriniques (bis)diphénylphosphines par transmétallation d'un stannane 155
III.2. Acides boriniques mono-diphénylphosphane 156
III.2.1. Stratégie de synthèse 156
III.2.2. Etude des ([2- ou 3-]bromophényl)diphénylphosphane 157
IV. CONCLUSION 164

PARTIE B : ACIDES BORONIQUES COMPORTANT UNE MONOPHOSPHINE 166

I. SYNTHÈSE DES ACIDES ARYLBORONIQUES 166
I.1. Piégeage électrophile d'un organométallique par les borates 167
I.2. Réaction de transmétallation des arylsilanes et stannanes 168
I.3. Couplage des halogénoarènes avec les boranes et les diboranes 168
I.4. Borylation par activation C-H via des métaux de transition 169
II. SYNTHÈSE D'ACIDES ARYLBORONIQUES AMBIPHILES 169
II.1. Stratégies de synthèse envisagée 169
II.2. Synthèse du 1,8-diaminonaphtalène phosphorylé 170
II.3. Synthèse des acides boroniques 171
II.3.1. Synthèse du composé (I) 172
II.3.2. Synthèse du composé (II) 173
II.3.3. Synthèse du composé (III) 173
II.4. Fonctionnalisation des acides boroniques 174
II.4.1. Réaction avec le 1,8-diaminonaphtalène 174
II.4.2. Réaction avec le 1,8-diaminonaphtalène diphénylphosphine 176
III. CONCLUSION 177

CHAPITRE V : SYNTHÈSE D'AMINOARYLBORANES ATROPOISOMÈRES – ETUDE DE LA CHIRALITÉ AXIALE C-B 178

I. INTRODUCTION 179

II. EXEMPLES D'APPLICATION DES ATROPOISOMÈRES 184

III. COMPOSÉS À CHIRALITÉ AXIALE – CLASSIFICATION ET VOIES D'ACCÈS 186

III.1. CLASSIFICATION 186
III.2. PREPARATION DES ATROPOISOMERES 187
III.2.1. Synthèse de racémiques et synthèse diastéréosélective 187
III.2.2. Synthèse asymétrique 189
III.2.2.1. Approche stœchiométrique 190
III.2.2.2. Approche catalytique 192

IV. SYNTHÈSE D'AMINOBORANES ATROPOISOMÈRES : RÉSULTATS PERSONNELS 192

IV.1. DESIGN ET STRATÉGIE RÉTROSYNTHÉTIQUE 192
IV.2. BORYLATION DES MOTIFS NAPHTALENE 193
IV.2.1. Synthèse des aminoarylboranes 193
IV.2.1.1. Essais préliminaires 193
IV.2.1.2. Conditions de purification 194
IV.2.1.3. Utilisation du PhMgBr pour la déshydrogénation de l'amine-borane 194
IV.2.1.4. Utilisation de l'aminoborane DIPOB 195
IV.2.1.5. Evaluation de la barrière de rotation 195
IV.2.1.6. Exemplification 198
IV.3. BORYLATION DU MOTIF BENZENE 211
IV.4. BILAN SYNTHETIQUE 212
V. DÉTERMINATION DES BARRIÈRES D'ÉNERGIE DE ROTATION DE LA LIAISON CAR-B 213
V.1. Rappels Mathématiques 215
Détermination de la vitesse de racémisation et de l'énergie de barrière de rotation 215
Détermination du temps de demi-vie de racémisation 215
V.2. Démarche analytique 216
V.3. Etude des barrières énergétiques par RMN à température variable 216
V.3.1. Principe de la RMN à température variable 216
V.3.2. Résultats obtenus 217
V.4. Etude des barrières énergétiques en HPLC 220
V.4.1. Principe de la HPLC dynamique et démarche adoptée 220
V.4.2. Etude d'un atropoisomère en HPLC dynamique 221
V.5. Etude des barrières énergétiques de rotation en dichroïsme circulaire (CD) 222
V.5.1. Principe du dichroïsme circulaire dynamique et démarche adoptée 222
V.5.2. Etude des aminoarylboranes en dichroïsme circulaire dynamique 222
V.5.3. Etude de la stabilité du composé 211 en dichroïsme circulaire dynamique 225
V.5.4. Etude DFT 226
V.6. Détermination de l'acidité de Lewis – Méthode de Gutman-Beckett 230
VI. CONCLUSION 231
EXPERIMENTAL PART 238
I. GENERAL TECHNIQUES 239
II. EXPERIMENTAL PROCEDURES 240
CHAPTER II – GENERAL PROCEDURES AND CORRESPONDING DATA 240
CHAPTER III – GENERAL PROCEDURE AND CORRESPONDING DATA 274
CHAPTER IV – GENERAL PROCEDURES AND EXPERIMENTAL DATA 282
CHAPTER V – GENERAL PROCEDURE AND EXPERIMENTAL DATA 292
ANNEXES 302

SIGLES ET ABRE*VIA*TIONS

[α]	Pouvoir rotatoire spécifique
2-APB	2-AminoéthoxydiPhényl Borate
9-BBN	9-BoraBicyclo [3.3.1] Nonane
ABL	AminoBorohydrure de Lithium
Ac	Acétyle
AcO	Acétate
AcOEt	Acétate d'éthyle
atropo	atropoisomère
aq.	aqueux
Alk	Alkyle
Ar	Aryle
atm	atmosphère
BINAP	2,2'-bis(diphénylphosphino)-1,1'-binaphtyl
BINOL	1,1'-bi-2-naphtol
Bn	Benzyle
Cat	Catéchol
CCM	Chromatographie sur Couche Mince
Cp	Cyclopentadiényle
Cp*	1,2,3,4,5-pentaméthylCyclopentadiényle
Conv.	Conversion
COSY	COrrelation SpectroscopY
Cy	Cyclohexane
d	doublet
DCM	DiChloroMéthane
dd	doublet de doublet
Diglyme	Di(2-méthoxyéthyl)éther
DIPA	DIisoPropylAmine
DIPEA	DIisoPropylEthylAmine (base de Hünig)
DMAP	4-DiMéthylAminoPyridine
DFT	Density Functional Theory – théorie de la fonctionnelle de la densité
DMF	*N,N*-DiMéthylFormamide
DMSO	DiMéthylSulfOxyde
dppb	1,2-bis(diphénylphosphino)butane
dppe	1,2-bis(diphénylphosphino)éthane

dppf	1,1'-bis(diphénylphosphino)ferrocène
DRX	Diffraction des Rayons X
e.d.	excès diastéréoisomérique
e.e.	excès énantiomérique
EI	Ionisation par Impact Electronique
équiv – equiv.	équivalent – equivalent
ESI	ElectroSpray Ionization
Et	Éthyle
Et_2O	Éther diéthylique
Et_3N	Triéthylamine
FLP	Frustrated Lewis Pair – Paire de Lewis Frustrée
FT-IR	Spectroscopie Infrarouge à Transformée de Fourier
GD	Groupement Directeur
GP	Groupement Protecteur
hv	Lumière
HBdan	1,8-diaminonapthalène borane
HBpin	Pinacol borane
HBCat	Catéchol borane
HPLC	Chromatographie Liquide à Haute Performance
Hz	Hertz
i-Pr	*iso*-propyle
J	Constante de couplage
K	Kelvin
L	Ligand
LDA	DiisopropylAmidure de Lithium
m	multiplet
m/z	Ratio masse sur charge
M^+	Ion parent moléculaire
M	Métal
Me	Méthyle
Mes	Mésityle
MHz	Mégahertz
min	minutes
Mol. Wt	Molecular Weight – Masse molaire
MS	Mass Spectrometry – Spectrométrie de Masse

MTBE	Méthyl-*Tert*-Butyl-Ether
n-Bu	*normal*-Butyle
NHC	Carbène N-Hétérocylique
Nu	Nucléophile
OM	Orbitale Moléculaire
OTf	Triflate
Pd/C	Palladium sur charbon
PE	Éther de Pétrole
pH	potentiel Hydrogène
Ph	Phényle
Pin	Pinacol
pKa	Potentiel d'acidité d'un couple
PPh_3	Triphényl phosphine
ppm	partie par million
q	quadruplet
QUINAP	(RS)-1-(2-Diphénylphosphino-1-naphthyl)isoquinoline
Rdt	Rendement
Rf	Rapport frontal
RMN	Résonnance Magnétique Nucléaire
s	singulet
sec-BuLi	*sec*-Buthyllithium
S_N	Substitution Nucléophile
SPHOS	2-Dicyclohexylphosphino-2',6'-diméthoxybiphényle
TA	Température Ambiante
t-Bu	*tert*-Butyle
THF	Tétrahydrofurane
TLC	Thin Chromatography Layer
TMP	2,2,6,6-tétraméthylpipéridine
TMS	tétraméthylsilane ; triméthylsilyle
TMSCl	Chlorure de Triméthylsilyle
TOF	Turn-Over Frequency
Tol	Toluène
TON	Turn-Over Number
UV	Ultra-Violet
XPHOS	2-Dicyclohexylphosphino-2',4',6'-triisopropylbiphényl

Introduction

Depuis plus d'un siècle et grâce aux travaux pionniers de E. Frankland,[1] la réactivité des organoboranes a considérablement intéressé les chimistes. Ces travaux ont abouti, avec le prix Nobel de H. C. Brown en 1979, au développement des composés du bore en tant que réactifs importants en synthèse organique.[2,3] Des efforts considérables ont été faits pour développer des procédés efficaces et avantageux qui utilisent la déficience en électrons causée par l'orbitale *p* vacante sur l'atome de bore des organoboranes et les propriétés métalliques du bore lui-même.[4] Une chimie riche a ainsi pu être développée autour de ces particularités. Parmi les plus connues, l'hydroboration d'alcènes et d'alcynes,[5] l'allylation et la propargylation des aldéhydes avec des esters de bore allyliques et alléniques respectivement,[6] ou encore l'alkylation d'énolates de bore.[7] Depuis 1967, les organoboranes sont également connus pour participer à des processus mettant en jeu des radicaux libres.[8] Cette réactivité, initialement mise en évidence par A. G. Davies et B. P. Roberts, a été appliquée à la synthèse par H. C. Brown et A. Suzuki.[9] Après le développement spectaculaire de cette chimie en synthèse organique, l'utilisation des organoboranes a conduit à de nouvelles applications aussi diverses que nombreuses. Les composés du bore interviennent ainsi dans des domaines très variés tels que la radiothérapie,[10] la conception de verres borosilicatés,[11] la synthèse de céramiques[12] ou encore dans les fongicides.[13]

Aujourd'hui, la recherche consacrée à la formation de liaison carbone-bore est devenue une thématique d'intérêt raisonnablement comparable à celui porté à la création de liaisons carbone-carbone. Outre les hydrures de bore mentionnés plus tôt, les organoboranes comportant une liaison B-N comptent parmi les dérivés les plus prometteurs. Ceci s'explique aisément par le fait que les unités B-N peuvent être considérées comme des analogues isoélectroniques et isostériques des liaisons C-C (Figure 1). A ce titre, les amine-boranes, composés possédant une liaison dative B-N, sont les semblables des alcanes alors que les aminoboranes, possédant cette fois une liaison covalente bore-azote, sont les équivalents

---

[1] E. Frankland, B.F. Duppa, *Liebigs Ann. Chem.***1860**, *115,* 319—322; E. Frankland, *J. Chem. Soc.* **1862**, *15,* 363—381.

[2] H. I. Schlesinger, D. M. Ritter, A. B. Burg, *J. Am. Chem. Soc.* **1938**, *60*, 2297—2300; H. C. Brown, *Angew. Chem.* **1980**, *92,* 675—683.

[3] R. M. Washburn, *Inorg. Chem.* **1963**, *2*, 884.

[4] H. C. Brown, G. W. Kramer, A. B. Levy, M. M. Midland, *Organic Synthesis via Boranes,* Vol. I, Wiley, New York **1976**, *6*, 249–250.

[5] M. Alami, A. Hamze, O. Provot, *ACS Catal.* **2019**, *9*, 3437—3466.

[6] Y. Horino, M. Murakami, A. Aimono, J. H. Lee, H. Abe, *Org. Lett.* **2019**, *21*, 476—480.

[7] A. Ling, L. Zhang, R. X. Tan, Z.-Q. Liu, *J. Org. Chem.* **2018**, *83*, 14489—14497.

[8] B. Giese, *Radicals in Organic Synthesis: Formation of Carbon-Carbon bonds*, Pergamon, Oxford **1986** ; W. B. Motherwell, D. Crich, *Free Radical Chain Reactions in Organic Synthesis,* Academic Press, London **1992** ; J. Fossey, D. Lefort, J. Sorba, *Free Radicals in Organic Synthesis*, Wiley, Chichester **1995** ; P. Renaud, M. P. Sibi, *Radicals in Organic Synthesis*, Wiley-VCH, Weinheim **2001**.

[9] H. C. Brown, M. M. Midland, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1972**, *11,* 692—700; H. C. Brown, A. Suzuki, *Organic Synthesis via Boranes, Vol. III,* Wiley, New York **2002**.

[10] R. R. Kane, K. Drechsel, M. F. Hawthorne, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115,* 8853—8854; M. Miura, P. L. Micca, D. L. Slatkin, *Br. J. Radiol.* **1998**, *71,* 773; M. F. Hawthorne, A. Maderna, *Chem. Rev.* **1999**, *993*, 421.

[11] D. I. Grimley, A. C. Wright et R. N. Sinclair, *Journal of Non-Crystalline Solids,* **1990**, *119,* 49—64.

[12] M. Bougoin, F. Thevenot, J. Dubois, G. Fantozzi, *J. Less Common Met.* **1985**, *114*, 257—271.

[13] C. C. Pfeiffer, I. F. Hallman, I. Gersh, *jama* **1945**, *128*, 266—274.

des alcènes.[14] Selon une même logique, les iminoboranes apparaissent alors comme étant des analogues des alcynes tandis que le nitrure de bore est assimilable au graphène (Figure 1).

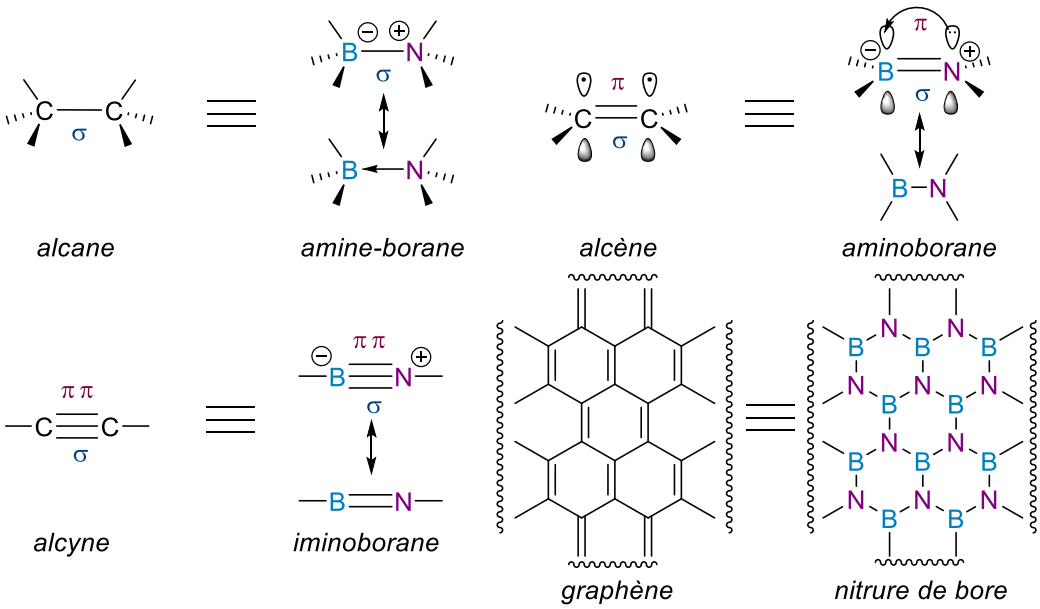


Figure 1 : Comparaison des amine-borane et aminoborane avec les dérivés carbone-carbone.

Malgré les similarités électroniques constatées (8 électrons de valence partagés entre deux atomes), des variations structurales liées notamment à la différence de rayons covalents entre les atomes de bore, de carbone et d'azote ont été observées. L'une des distinctions majeures entre les liaisons C-C et B-N reste néanmoins liée à leur polarité. En effet, de par sa constitution et à l'inverse d'une liaison C-C, la liaison B-N permet l'obtention d'un moment dipolaire (amine-borane μ = 5.22 et aminoborane μ = 1.84 D).[15] Ainsi, l'incorporation d'unités B-N au lieu d'unités C-C dans des molécules permet de moduler les propriétés chimiques et électroniques de celles-ci.

Motivé par tous ces aspects mais aussi par la réactivité particulière et encore trop peu exploitée des composés aminoboranes, un thème de recherche centré sur l'étude de la réactivité des aminoboranes monomériques a été développé depuis quelques années au laboratoire. Mon travail de thèse s'inscrit dans cette thématique et a été orienté autour de la synthèse et l'étude des propriétés des amino(organo)boranes.

Ce mémoire est divisé en cinq chapitres. Le premier s'attache à présenter les différentes voies d'accès aux aminoboranes tandis qu'une sélection d'applications de ces derniers y est proposée. Ce travail a notamment permis l'identification des domaines dans lesquels l'utilisation des aminoboranes était trop peu répandue voire absente. Au cours de l'étude de la capacité des aminoboranes à être appliqués à la réaction d'hydroboration des alcynes exposée dans le second chapitre, nous avons développé et exemplifié une nouvelle stratégie d'obtention des alcénylaminoboranes et dérivés borés associés. Dans un même temps, le développement d'une méthodologie robuste permettant l'accès aux

[14] D. J. Grant, D. A. Dixon, *J. Phys. Chem. A.* **2006**, *110*, 12955–12962.
[15] M. Sugie, H. Takeo, C. Matsumura, *Chem. Phys. Lett.* **1979**, *64*, 573–575.

alcynylaminoboranes a pu être explorée et fait l'objet du chapitre III. Finalement, les deux derniers chapitres traitent de l'application du diisopropylaminoborane en tant qu'agent de borylation de bromures d'aryle pour la production de composés originaux.

CHAPITRE I : Amino(organo)boranes – Rappels Bibliographiques

I. Amino(organo)boranes, nature, synthèse et propriétés

I.1. Interactions B-N

Les composés contenant des liaisons B-N peuvent être classés selon quatre catégories principales : les amine-boranes, les aminoboranes, les iminoboranes et les nitrures de bore (Figure 2).

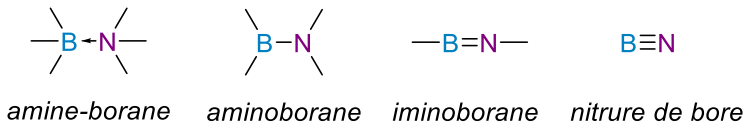


Figure 2 : Structures des composés B-N.

La différenciation entre ces catégories se base sur la nature de l'intéraction présente entre l'atome de bore et l'atome d'azote. En effet, les amine-boranes sont facilement reconnaissables par la liaison « dative » existante entre l'atome de bore et l'azote, tous deux de géométrie tétraédrique. Ces molécules sont le résultat de l'apport des deux électrons non liants de l'atome d'azote dans la case vacante du bore.[16] La communauté scientifique reste néanmoins divisée quant à la réelle nature de cette interaction. Diverses représentations de celle-ci peuvent être trouvées dans la littérature (*e.g.* coordination bore-azote représentée par une flèche, liaison simple bore-azote avec le bore chargé positivement et l'azote chargé négativement). D'autre part, la nature purement covalente de la liaison B-N dans les aminoboranes permet une distinction rapide de ces espèces.[17,18] L'objectif de cette partie étant d'illustrer les amino(organo)boranes, les amine-boranes[19] ne seront donc pas décrits de façon plus détaillée.

Il a été postulé que la liaison B-N au sein des aminoboranes existe en tant que double liaison.[20] Ceci est dû à la participation du doublet libre de l'azote venant ainsi combler l'orbitale 2p vacante de l'atome de bore et résultant en un recouvrement orbitalaire de type π. [21] Pour ce faire, les trois liaisons autour du bore doivent être planes, ce qui est le cas puisqu'il adopte alors une hybridation de type sp^2 comme démontré dans l'étude menée par J. Goubeau et H. J. Becher.[22] Cela dit, ce recouvrement ne peut être que partiel car le doublet non-liant n'est pas parallèle à l'orbitale 2p vacante du bore. La force de ce recouvrement orbitalaire est gouvernée par les environnements chimiques respectifs du bore et de l'azote. Ainsi, des substituants électrodonneurs autour de l'azote et à l'inverse, plutôt électroattracteurs autour du bore favorisent ce recouvrement π. En conséquence, la longueur de la liaison B-N est alors un bon indicateur de son caractère π : la liaison B-N simple mesurant environ 1.51 Å et la double 1.31 Å (Figure 3). Deux formes de résonances peuvent donc être dessinées selon la règle d'électroneutralité

[16] V. Jonas, G. Frenking, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1994**, 1489–1490.
[17] W. T. Klooster, T. F. Koetzle, P. E. M. Siegbahn, T. B. Richardson, R. H. Crabtree, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 6337–6343.
[18] D. Bonifazi, F. Fasano, M. M. Lorenzo-Garcia, D. Marinelli, H. Oubaha, J. Tasseroul, *Chem. Commun. (Camb).* **2015**, *51*, 15222–15236.
[19] A. Staubitz, A. P. M. Robertson, M. E. Sloan, I. Manners, *Chem. Rev.* **2010**, *110*, 4023–4078.
[20] K. Niedenzu, J. W. Dawson, *J. Am. Chem. Soc.* **1959**, *81*, 5553–5555.
[21] C. E. Wiberg, *Naturwissenschaften* **1948**, 212–218.
[22] J. Goubeau, H. J. Becher, *Journal of Inorganic and General Chemistry* **1952**, *268*, 1–12.

établie par L. Pauling.[23,24] Les aminoboranes seront représentés avec une liaison simple dans ce manuscrit mais il convient néanmoins de se rappeler cette nature de liaison « pseudo double ».

Figure 3 : Configuration orbitalaire des aminoboranes. Illustration du caractère de simple ou double liaison B-N.

En 1964, suite aux résultats théoriques de J. Goubeau et H. J. Becher quant à la forte tendance de la liaison B-N à exister sous forme de liaison double, G. E. Ryschkewitsch et R. Hoffmann démontrèrent expérimentalement cette fois, que la liaison B-N possède bien un fort caractère π.[25] Une étude RMN poussée utilisant les spectres RMN du proton du (méthylphenylamino)diméthylborane a en effet permis de mettre en évidence la non-équivalence des deux groupements méthyles. Des signaux différents séparés de quelques ppm ont été obtenus permettant de postuler une rotation lente autour de la liaison B-N sur l'échelle de temps de la RMN.[26,27] L'échantillon a alors été étudié en RMN à températures variables et l'augmentation de la température d'étude à 100°C permit l'observation de la coalescence des deux massifs. Cette coalescence montre la nécessité d'un apport énergétique afin d'obtenir une rotation rapide autour de la liaison B-N. Basé sur ces observations expérimentales, l'énergie d'activation pour la rotation autour de la liaison B-N a ainsi été estimée entre 10-15 kcal/mol.[28] Cette constatation est donc en accord avec les postulats théoriques sur la nature de double liaison des aminoboranes.

Des calculs réalisés dans le but de quantifier la constante de force de la liaison B-N ont par ailleurs été réalisés par J. Goubeau. Ils indiquent un ordre de liaison de 1.8 pour la B-N, 1.4 pour la B-O et 1.1 pour la B-C à température ambiante. Ces calculs montrent que la liaison B-N est l'unique combinaison de l'atome de bore avec un autre élément qui permette une liaison aussi forte dans cette série.[29]

I.2. Tendance à l'oligomérisation

L'aminoborane le plus simple en termes de structure est l'aminoborane $H_2B\text{-}NH_2$. Substitué uniquement par des hydrogènes, ce composé est connu pour sa structure non-monomérique.[30,31] Il existe en effet une réelle tendance des aminoboranes à la formation de dimères, trimères voire même à polymériser.[32] La coexistence de l'acide de Lewis (le bore) et de la base de Lewis (l'amine) au sein d'une même

[23] H. J. Becher, *Journal of Inorganic and General Chemistry* **1952**, *270*, 273–286.

[24] R. Hoffmann, In *Boron-Nitrogen Chem.*, American Chemical Society, **1964**, *42,* 8–78.

[25] W. S. Brey, M. E. Fuller, G. E. Ryschkewitsch, A. S. Marshall, In *Boron-Nitrogen Chem.*, American Chemical Society, **1964**, *42,* 82–100.

[26] S. Trudel, D. F. R. Gilson, *Inorg. Chem.* **2003**, *42*, 2814–2816.

[27] C. Brown, R. H. Cragg, T. J. Miller, D. O. Smith, *J. Organomet. Chem.* **1983**, *244*, 209–215.

[28] H. Watanabe, K. Nagasawa, T. Totani, T. Yoshizaki, T. Nakagawa, O. Ohashi, M. Kubo, In *Boron-Nitrogen Chem.*, American Chemical Society, **1964**, 102–108.

[29] J. Goubeau, In *Boron-Nitrogen Chem.*, American Chemical Society, **1964**, 79–81.

[30] C. A. Jaska, K. Temple, A. J. Lough, I. Manners, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 9424–9434.

[31] K. W. Böddeker, S. G. Shore, R. K. Bunting, *J. Am. Chem. Soc.* **1966**, *88*, 4396–4401.

[32] O. C. Musgrave, *J. Chem. Soc.* **1956**, 4305–4307.

molécule favorise les réactions intermoléculaires. Les espèces dimériques ne sont observées que dans le cas d'aminoboranes ayant un ou plusieurs hydrogènes ou halogènes pour substituants.[33] Il apparait alors évident qu'en jouant sur l'acidité ou la basicité de Lewis *via* la présence de groupements électrodonneurs sur l'amine et de groupements électroattracteurs sur le bore, la liaison B-N peut être renforcée et les interactions orbitalaires favorisées.[34,35] De la même manière, l'utilisation de substituants plus imposants permet d'obtenir des aminoboranes monomériques. A titre d'exemple, Me_2NBH_2 dimérise lorsque placé en solution dans un solvant organique (Figure 4) alors que le diisopropylaminoborane est quant à lui monomérique.[17]

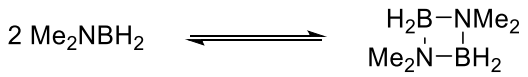
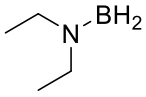
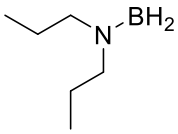
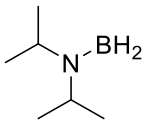
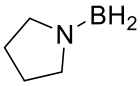
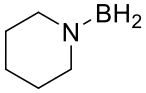


Figure 4 : Formes monomériques et dimériques du N, N'-dimethylaminoborane.

B. Singaram a rapporté le comportement de divers aminoboranes en solution.[36] Ces quelques exemples semblent être en faveur d'une corrélation encombrement stérique-oligomérisation (Tableau 1).

Tableau 1 : Oligomérisation des aminoboranes en solution

Entrée	Aminoborane	% monomère	% dimère	RMN ^{11}B (ppm) Monomère	RMN ^{11}B (ppm) Dimère
1		40	60	δ = +36.6 (t, *J* = 127 Hz)	δ = +2.5 (t, *J* = 112 Hz)
2		20	80	δ = +37.3 (t, *J* = 126 Hz)	δ = +2.8 (t, non résolu)
3		100	0	δ = +35.1 (t, *J* = 127 Hz)	-
4		0	100	-	δ = +3.1 (t, *J* = 112 Hz)
5		0	100	-	δ = +2.0 (t, *J* = 111 Hz)

La différence structurale est par ailleurs facilement identifiable à l'aide de la RMN du bore. En effet les formes dimériques ont un déplacement caractéristique entre 0 - 5 ppm alors que les formes monomériques se trouvent entre 30 - 35ppm. Ainsi on constate que plus les amines sont encombrées, moins la forme dimérique est rencontrée (Tableau 1, entrées 1 à 3). *A contrario*, les amines cycliques étudiées existent exclusivement sous forme dimérique (Tableau 1, entrées 4 et 5). Leurs précurseurs, les amine-boranes se trouvent quant à eux à très bas champ (Figure 5). Les aminoboranes

[33] J. F. Brown, *J. Am. Chem. Soc.* **1952**, *74*, 1219–1221.

[34] W. J. Shaw, J. C. Linehan, N. K. Szymczak, D. J. Heldebrant, C. Yonker, D. M. Camaioni, R. T. Baker, T. Autrey, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **2008**, *47*, 7493–7496.

[35] M. R. Chakrabarty, C. C. Thompson, W. S. Brey, *Inorg. Chem.* **1967**, *6*, 518–520.

[36] L. Pasumansky, C. J. Collins, L. M. Pratt, N. Văn Nguỹên, B. Ramachandran, B. Singaram, *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 971–976; L. Pasumansky, D. Haddenham, J. W. Clary, G. B. Fisher, C. T. Goralski, B. Singaram, *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 1898–1905.

polymériques sont largement connus mais leurs applications restent néanmoins limitées aux sciences des matériaux à cause de leur manque de réactivité en synthèse organique.[37,38,39]

La stabilité des aminoboranes face à l'hydrolyse est relativement faible ce qui fait d'eux de bons précurseurs des hydroxy- et alkoxyboranes. Ainsi, malgré leur faible réactivité relative due à la stabilité de la liaison B-N et à leur tendance à oligomériser, les aminoboranes sont aujourd'hui une classe importante parmi les organoboranes qui tend à se développer.[40,41] Il apparait alors nécessaire d'améliorer leur synthèse afin de les rendre accessibles *via* des méthodes robustes et applicables à large échelle.

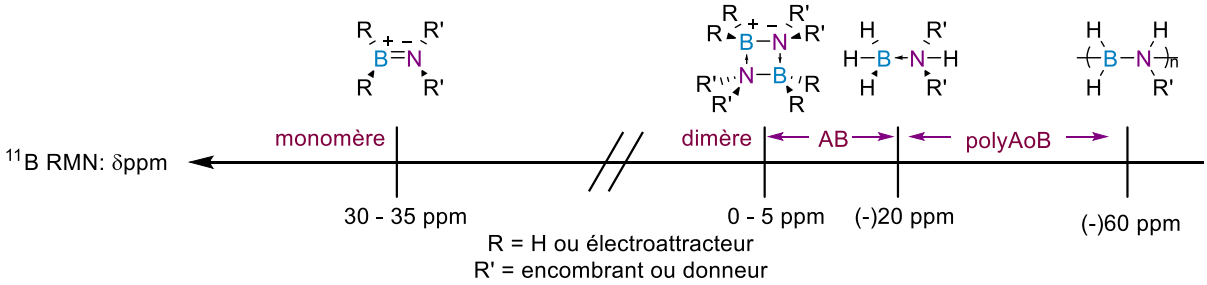


Figure 5 : Valeurs usuelles de déplacement chimique en RMN du bore.

I.3. Synthèse des aminoboranes

De façon générale, il existe deux stratégies principales pour la synthèse des aminoboranes. Une sélection d'exemples de ces deux voies d'accès est ici présentée avec, dans un premier temps, les amine-boranes en tant que précurseurs d'aminoboranes (Figure 6, éq.1), puis, en deuxième partie la création directe de liaison bore-azote à partir d'un alkoxyborane ou d'un halogénoborane et d'une amine (Figure 6, éq.2).

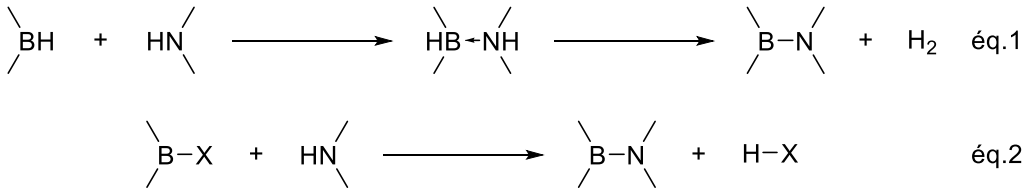


Figure 6 : Stratégies de synthèse des aminoboranes.

I.3.1. Par déshydrogénation de complexes amine-borane

Depuis la première synthèse du triméthylamine-borane en 1937 *via* le traitement du diborane avec la triméthylamine, un grand nombre d'amine-boranes ont pu être préparés. Cela dit, aux vues de

[37] O. J. Metters, A. M. Chapman, A. P. M. Robertson, C. H. Woodall, P. J. Gates, D. F. Wass, I. Manners, *Chem. Commun.* **2014**, *50*, 12146–12149.

[38] D. A. Resendiz-Lara, N. E. Stubbs, M. I. Arz, N. E. Pridmore, H. A. Sparkes, I. Manners, *Chem. Commun.* **2017**, *53*, 11701–11704.

[39] G. M. Adams, A. L. Colebatch, J. T. Skornia, A. I. McKay, H. C. Johnson, G. C. Lloyd−Jones, S. A. Macgregor, N. A. Beattie, A. S. Weller, *J. Am. Chem. Soc.* **2018**, *140*, 1481–1495.

[40] B. Carboni, L. Monnier, *Tetrahedron* **1999**, *55*, 1197–1248.

[41] F. H. Stephens, R. T. Baker, M. H. Matus, D. J. Grant, D. A. Dixon, *Angew. Chemie Int. Ed.* **2007**, *46*, 746–749.

l'inflammabilité et de la toxicité du diborane, d'autres sources de borane ont été développées et sont encore aujourd'hui utilisées.[42] L'usage de boranes en mélange avec un ligand de type base de Lewis tels que le THF ou bien le DMS permet notamment de préparer les complexes amine-boranes en réagissant avec une amine (Schéma 1).

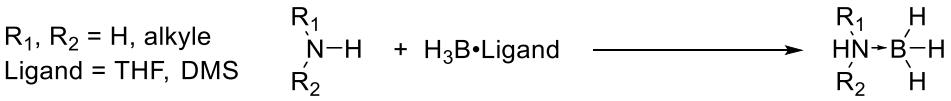


Schéma 1 : Préparation d'un complexe amine-borane à partir de H_3B•L.

Une autre méthode consiste à utiliser un sel d'ammonium (chlorhydrate, sulfate) et du $NaBH_4$ dans un solvant éthéré (Schéma 2).[43] Le borane est ainsi généré *in situ* par réaction entre l'acide HX et le borohydrure de sodium. Cette méthode présente notamment l'avantage d'être très simple, de travailler dans un autre solvant que le THF et d'utiliser du $NaBH_4$ qui est facile à manipuler et peu onéreux.

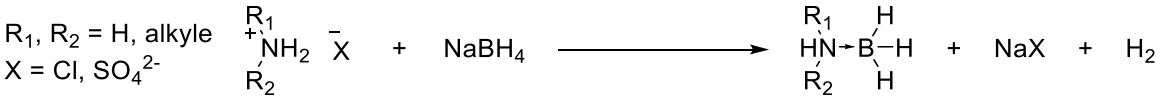


Schéma 2 : Préparation d'un complexe amine-borane à partir du $NaBH_4$.

Il est aussi possible de préparer les amine-boranes toujours à partir de $NaBH_4$ mais cette fois-ci avec une amine libre. Cela nécessite l'utilisation du BF_3•OEt_2 ou de I_2.[44,45] Cependant, le BF_3•OEt_2 est coûteux, sensible à l'air et du fait de la perte du bore de ce dernier en fin de réaction, peu économique et difficilement applicable à de plus grandes échelles. Quant à l'utilisation de I_2, elle est intéressante de par sa facilité de manipulation mais le prix de I_2 ainsi que son haut poids moléculaire le rendent peu attractif. De plus, la réaction ne donne pas une pureté du produit satisfaisante et implique donc une étape de purification supplémentaire.

Une amine, un acide de Brönsted et du $NaBH_4$ sont utilisés au laboratoire pour la préparation de divers amine-boranes sur des dizaines de grammes, avec des rendements supérieurs à 80% et ne nécessitant aucune purification supplémentaire autre que des extractions / lavages.

I.3.1.1 Déshydrogénation thermique des amine-boranes

L'une des méthodes les plus classiques pour accéder aux dérivés aminoboranes est basée sur la déshydrogénation des amine-boranes. Les travaux de P. Buchheit,[46] suivis des travaux de G. H. Dahl et R. Schaeffer[43] ou encore de T.C. Bissot et R. W. Parry[47] sur la décomposition thermique d'amine-boranes ont permis d'établir les premières évidences d'accessibilité aux aminoboranes. La méthode de déshydrogénation thermique des amine-boranes consiste à apporter une énergie suffisante afin de

[42] A. B. Burg, C. L. Randolph, *J. Am. Chem. Soc.* **1951**, *73*, 953–957.
[43] G. W. Schaeffer, E. R. Anderson, *J. Am. Chem. Soc.* **1949**, *71*, 2143–2145.
[44] C. Camacho, G. Uribe, G. Contreras, *Synthesis (Stuttg).* **1982**, 1027–1030.
[45] K. C. Nainan, G. E. Ryschkewitsch, *Inorg. Chem.* **1969**, *8*, 2671–2674.
[46] E. Wiberg, A. Bolz, P. Buchheit, *Zeitschrift für Anorg. Chemie* **1948**, *256*, 285–306.
[47] T. C. Bissot, R. W. Parry, *J. Am. Chem. Soc.* **1955**, *77*, 3481–3482.

libérer un ou plusieurs équivalent(s) d'hydrogène et ainsi générer l'aminoborane, l'iminoborane ou le nitrure de bore correspondant. Cette réaction implique la transformation d'une liaison dative en une liaison covalente bore-azote (Schéma 3). Elle constitue la base du concept de stockage de l'hydrogène qui est détaillé plus tard dans ce manuscrit (en page 50).

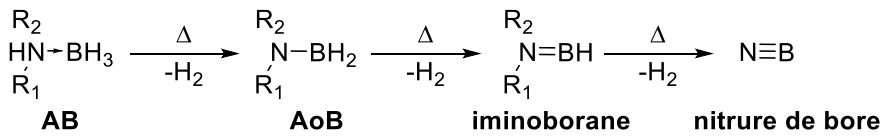


Schéma 3 : Réaction générale de déshydrogénation thermique d'un amine-borane.

Les températures de réaction nécessaires sont de l'ordre de 160°C à 220°C et les rendements, après distillation de l'aminoborane, supérieurs à 80% dans le cas de structures monomériques comme dimériques. Bien que relativement efficace, cette méthode présente néanmoins l'inconvénient de nécessiter de très hautes températures appliquées sur des longues durées (parfois jusqu'à des dizaines d'heures) et d'être dangereuse (libération de dihydrogène).

Dans certains cas, la déshydrogénation thermique peut avoir lieu à température ambiante. La réaction directe entre le pyrrole et le complexe tétrahydrofurane•borane (H_3B•THF) produit ainsi l'aminoborane correspondant à 25°C dans le THF en seulement 4 heures (Schéma 4).

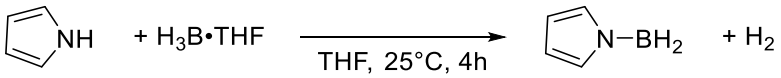


Schéma 4 : Synthèse des aminoboranes hétérocycliques par action du BH_3•THF sur l'amine correspondante.

Cela dit ces exemples sont rares. En vue d'utiliser les aminoboranes pour diverses applications, il est apparu important de développer des conditions alternatives même si la déshydrogénation thermique est déjà appliquée à large échelle. Des méthodes de déshydrogénation catalysées par des complexes métalliques permettent de diminuer la température réactionnelle, mais aussi d'obtenir de hautes conversions en des temps plus courts.

I.3.1.2. Déshydrogénation catalytique des amine-boranes

I.3.1.2.1 Métaux de transition tardifs

La première déshydrogénation catalytique d'amine-boranes a été présentée dans un brevet datant de 1989 par R. M. Laine et Y. D. Blum.[48] Il y est mentionné la déshydrogénation de divers amine-boranes catalysée au ruthénium [$Ru_3(CO)_{12}$] à 60°C. La même année, B.P. Roberts décrit la déshydrogénation du Me(*t*-Bu)NH•BH_3 *via* une catalyse hétérogène utilisant du Pd/C.[49] Cependant, la réaction a été réalisée à 120°C, température à laquelle une simple déshydrogénation thermique ne peut être exclue.

Des catalyseurs au rhodium (I) ou (III) de formules [Rh(1,5-cod)$_2$][OTf] et [Rh(1,5-cod)(μ-Cl)]$_2$ (avec 1,5-cod = cycloocta-1,5-diène) utilisés en quantité catalytique de l'ordre de 0.5 - 5 mol% ont permis d'obtenir

[48] R. M. Laine, Y. D. Blum, *U.S. Pat.* **1989**, 4801439.
[49] I. G. Green, K. M. Johnson, B. P. Roberts, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2* **1989**, 1963–1972.

des aminoboranes à température ambiante dans le toluène en moins de 60h.[50] L'utilisation d'un catalyseur plus simple, le [$RhCl_3$•$3H_2O$] a conduit aux mêmes résultats, tandis qu'une augmentation de la température à seulement 45°C, ou de la charge catalytique à 5% a permis d'abaisser le temps de réaction à 24h. Un complexe d'iridium [Ir(1,5-cod)(μ-Cl)]$_2$ a également conduit à des conversions totales après seulement 72 heures.[50]

Il a été mis en évidence que les adduits comportant des amines primaires conduisent inévitablement à des cyclotriborazines qui, chauffées pendant plusieurs heures supplémentaires conduisent aux borazines correspondantes par élimination d'un second équivalent de dihydrogène (Schéma 5).[50]

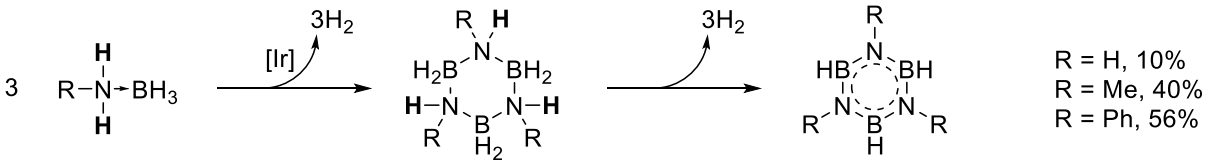


Schéma 5 : Déshydrogénation catalytique d'amine-boranes primaires.

Dans les mêmes conditions, les amines secondaires conduisent à des aminoboranes cycliques dimériques dans le cas de substituants faiblement encombrés (Schéma 6, éq.1), et à des aminoboranes monomériques lorsque l'encombrement est assez important comme dans le cas du diisopropylamine-borane **1** conduisant au diisopropylaminoborane **2** (Schéma 6, éq.2).

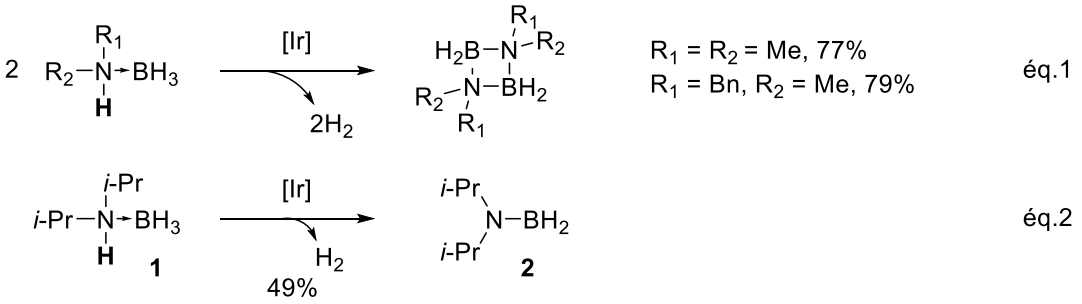


Schéma 6 : Déshydrogénation catalytique d'amine-boranes secondaires.

Cette fois, une preuve de concept a été apportée par une réaction témoin où du diméthylamine-borane a été chauffé à 45°C pendant 7 jours en l'absence de catalyseur. L'amine-borane récupéré intact prouve qu'une déshydrogénation thermique n'a pu avoir lieu dans ces mêmes conditions de réaction.

Les travaux de I. Manners sur la déshydrogénation catalytique des amine-boranes catalysée au rhodium ont été complétés par une étude mécanistique.[51] Pour montrer la nature homogène ou bien hétérogène de ce système catalytique, une série de tests décrits par R. G. Finke et A. J. Widegren[52] permettant de discerner les mécanismes homogènes et hétérogènes en conditions réductrices a été appliquée.

L'étude a été réalisée sur le diméthylamine-borane (Me_2NH•BH_3) avec pour catalyseur le [Rh(1,5-cod)(μ-Cl)]$_2$. Après addition du catalyseur, une période d'induction de la réaction d'une durée

[50] C. A. Jaska, K. Temple, A. J. Lough, I. Manners, *Chem. Commun.* **2001**, 962–963.
[51] C. A. Jaska, I. Manners, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 1334–1335.
[52] J. A. Widegren, R. G. Finke, *J. Mol. Catal. A Chem.* **2003**, *198*, 317–341.

de 45 à 200 minutes, suivie d'une rapide augmentation de l'activité catalytique ont été observées. Une courbe cinétique de type sigmoïde est obtenue, indiquant qu'il s'agirait d'une catalyse hétérogène. D'autre part, un test d'empoisonnement au mercure supprime totalement l'activité catalytique excluant alors une catalyse homogène. Enfin, une simple filtration du milieu réactionnel sur une membrane (0.2 µm) supprime également l'activité catalytique. Une nouvelle fois, les résultats sont donc en faveur d'une catalyse hétérogène.

Depuis ces travaux, de nombreux exemples de déshydrogénation catalytique ont vu le jour. Certains utilisant d'autres catalyseurs hétérogènes ou encore la photoactivation. Basée sur l'élimination d'un ligand CO, l'approche photochimique permet de générer un site de coordination vacant sur le métal et d'accéder ainsi à de nouveaux modèles. Cela dit, les exemples originaux sont rares et la plupart des conditions décrites concernent essentiellement la déshydrogénation du complexe amine-borane (NH_3•BH_3). Du fait de sa haute teneur massique en hydrogène (19.5%) il constitue en effet un candidat sérieux pour le stockage de l'hydrogène.[53,54] I. Manners a également essayé de développer d'autres catalyseurs hétérogènes à base de nickel et d'aluminium mais ils conduisent à de faibles rendements.[55]

I.3.1.2.2 Métaux précieux

Moins couteux et plus abondants que les métaux de transition tardifs, les métallocènes constituent une alternative intéressante. Des complexes métallocènes du groupe 4 tels que le titanocène [Cp_2Ti] se sont démontrés efficaces pour la déshydrogénation de divers amine-boranes (Schéma 7).[56] Contrairement à la catalyse au rhodium, la réaction procède ici selon un mécanisme homogène et conduit à de meilleurs résultats.[39] Le [Cp_2Ti] est généré *in situ* par réaction du dichlorotitanocène avec 2 équivalents de *n*-BuLi.

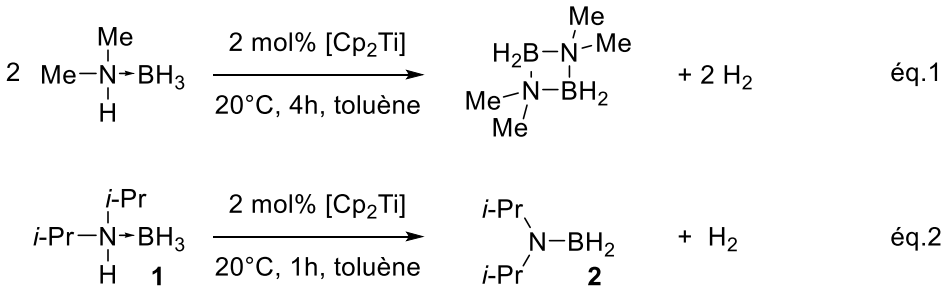


Schéma 7 : Déshydrogénation du diméthylamine-borane et du diisopropylamine-borane catalysée par un titanocène à 20°C.

Avec une charge catalytique s'élevant à seulement 2 mol%, la réactivité de ce système à température ambiante est très élevée. Cette réaction a notamment permis de tester et valider la capacité du diméthylamine-borane à servir d'agent de transfert d'hydrogène pour la réduction des oléfines en présence de [Cp_2Ti]. En revanche, ces conditions réactionnelles n'ont pas permis la déshydrogénation

[53] M. E. Bluhm, M. G. Bradley, R. Butterick, U. Kusari, L. G. Sneddon, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 7748–7749.
[54] C. W. Hamilton, R. T. Baker, A. Staubitz, I. Manners, *Chem. Soc. Rev.* **2009**, *38*, 279–293.
[55] M. S. Hill, M. Hodgson, D. J. Liptrot, M. F. Mahon, *Dalt. Trans.* **2011**, *40*, 7783–7790.
[56] T. J. Clark, C. A. Russell, I. Manners, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 9582–9583.

de l'amine-borane ($H_3N{\bullet}BH_3$) et les résultats de déshydrogénation d'amine-borane comportant des amines primaires sont décevants.

Suite aux travaux de I. Manners en 2006 sur la déshydrogénation catalytique des amine-boranes, de nombreuses études utilisant des métaux de transition tardifs (Fe, Ni)[57], précieux (Rh,[58,59] Ir,[60] Ru[61]), ou encore précoces (Cr, Mo, W)[62] ont été publiées. Nombreuses sont les études montrant une dépendance de la réactivité en fonction des substrats. Les études mécanistiques prodiguées par les calculs théoriques et l'isolement de potentiels intermédiaires ont également permis une meilleure compréhension des mécanismes engagés dans ces réactions.

Parmi ces exemples figure une étude originale de R. Baker sur l'utilisation d'un complexe de nickel avec des carbènes N-hétérocycliques (NHC) pour ligands. Ces complexes Ni-NHC catalysent la déshydrogénation d'amine-boranes avec une bonne reproductibilité et conduisent à de hauts taux de production d'hydrogène (> 2.5 equiv.).

M. S. Hill rapporte en 2011 la déshydrogénation du complexe diisopropylamine-borane **1** par des catalyseurs de type silylamidures métalliques.[63] Ces derniers, dont la synthèse est décrite depuis 1991 par M. Westerhausen, peuvent être obtenus sous la forme de silylamidures de magnésium, baryum, strontium ou encore calcium. Le silylamidure de magnésium (Tableau 2, entrée 1) s'est révélé très efficace avec une conversion totale obtenue après 1 heure de réaction à température ambiante (25°C). Ce résultat est tout à fait comparable à celui obtenu par I. Manners avec le [Cp_2Ti].[50] Les autres silylamidures (Tableau 2, entrées 2 à 4) conduisent à des conversions moins satisfaisantes (< 20%).

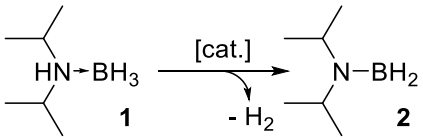


Tableau 2 : Déshydrogénation catalytique du diisopropylamine-borane par des silylamidures métalliques

Entrée	Catalyseur	Taux cat. (%)	T°C	Conv. (%)
1	[Mg{N(SiMe$_3$)$_2$}$_2$]	5	25	100
2	[Ca{N(SiMe$_3$)$_2$}$_2$]	100	25	< 20
3	[Sr{N(SiMe$_3$)$_2$}$_2$]	100	25	< 20
4	[Ba{N(SiMe$_3$)$_2$}$_2$]	100	25	< 20

[57] R. J. Keaton, J. M. Blacquiere, R. T. Baker, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 1844–1845.

[58] T. M. Douglas, A. B. Chaplin, A. S. Weller, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 14432–14433.

[59] R. Dallanegra, A. B. Chaplin, A. S. Weller, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **2009**, *48*, 6875–6878.; M. E. Sloan, T. J. Clark, I. Manners, *Inorg. Chem.* **2009**, *48*, 2429–2435.

[60] M. C. Denney, V. Pons, T. J. Hebden, D. M. Heinekey, K. I. Goldberg, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 12048–12049; T. J. Hebden, M. C. Denney, V. Pons, P. M. B. Piccoli, T. F. Koetzle, A. J. Schultz, W. Kaminsky, K. I. Goldberg, D. M. Heinekey, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 10812–10820; B. L. Dietrich, K. I. Goldberg, D. M. Heinekey, T. Autrey, J. C. Linehan, *Inorg. Chem.* **2008**, *47*, 8583–8585; A. Staubitz, A. Presa Soto, I. Manners, *Angew. Chemie Int. Ed.* **2008**, *47*, 6212–6215.

[61] M. Käß, A. Friedrich, M. Drees, S. Schneider, *Angew. Chemie Int. Ed.* **2009**, *48*, 905–907; A. Friedrich, M. Drees, S. Schneider, *Chem. – A Eur. J.* **2009**, *15*, 10339–10342.

[62] Y. Kawano, M. Uruichi, M. Shimoi, S. Taki, T. Kawaguchi, T. Kakizawa, H. Ogino, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 14946–14957.

[63] M. S. Hill, M. Hodgson, D. J. Liptrot, M. F. Mahon, *Dalt. Trans.* **2011**, *40*, 7783–7790.

Un inconvénient majeur face à ce nouveau procédé réside en la sensibilité de ces complexes à l'humidité. Cependant le fait que ces catalyseurs soient préparés avant la réaction, et non générés *in situ*, a permis une meilleure reproductibilité des résultats.

I.3.1.2.3. Métaux de transition et alcalino-terreux

a) A partir d'un aminoborohydrure de lithium (ABL)

Les aminotrihydruroborates, aussi connus sous le nom de mono-aminoborohydrures de lithium (ABL), sont des composés comportant une liaison covalente bore-azote à l'instar des aminoboranes et 3 hydrogènes sur l'atome de bore. Les amines utilisées sont secondaires, elles peuvent être cycliques, acycliques, aromatiques ou bien hétéroaromatiques (Figure 7).

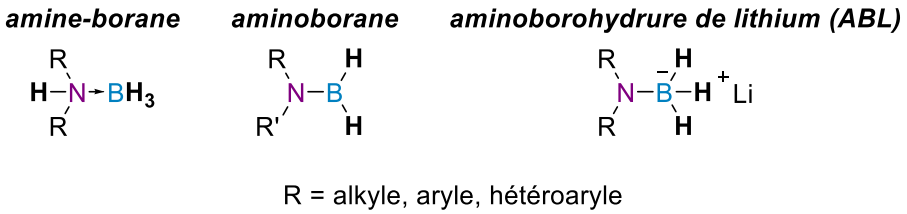


Figure 7 : Structures comparées des amine-boranes, aminoboranes et aminoborohydrures de lithium (ABL).

Leur préparation implique la réaction entre un complexe amine-borane et le *n*-BuLi dans le THF.[64] La déprotonation de l'amine secondaire permet de générer l'ABL accompagné d'un dégagement de butane (Schéma 8). Les ABL sont ainsi préparés et stockés en solution sans complexe amine-borane résiduels détectable en RMN du bore.

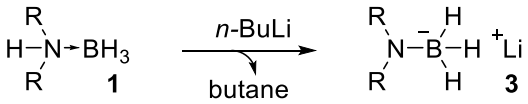


Schéma 8 : Synthèse générale des aminoborohydrures de lithium (ABL).

Ces dérivés peuvent alors être transformés en aminoborane dans des conditions douces. B. Singaram a développé plusieurs méthodes afin de réaliser cette transformation.[36] Le diisopropylaminoborane **2** est obtenu de manière quantitative en traitant l'ABL **3** correspondant par 1 équivalent de TMSCl ou d'halogénure d'alkyle (iodure de méthyle ou chlorure de benzyle) (Schéma 9).

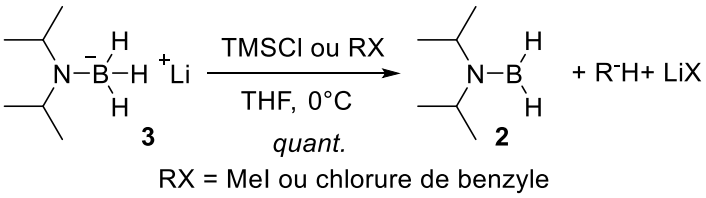


Schéma 9 : Transformation de l'ABL en diisopropylaminoborane.

[64] M. S. Hill, M. Hodgson, D. J. Liptrot, M. F. Mahon, *Dalt. Trans.* **2011**, *40*, 7783–7790.

Aux vues des précédentes observations faites au sujet de la préparation des aminoboranes par déshydrogénation thermique et/ou catalytique des amine-boranes, cette nouvelle approche apportée par l'utilisation des ABL semble être un premier pas vers des méthodes plus douces. La réaction de l'iodure de méthyle avec les ABL reste néanmoins stœchiométrique et nécessite une température de travail de 0°C afin de limiter la production non-souhaitée d'amine-borane.[65] Il a été montré que l'addition d'une quantité catalytique de triéthylborane était une solution permettant de produire exclusivement l'aminoborane.[66] En effet, ce dernier réagit avec l'ABL et génère des quantités catalytiques de $LiEt_3BH$ et d'aminoborane (Figure 8). Or, $LiEt_3BH$ est connu pour réduire l'iodure de méthyle, regénérant ainsi du triéthylborane pouvant de nouveau réagir avec l'ABL (Figure 8).[67] Malgré le potentiel non négligeable de ce procédé, l'utilisation, bien que catalytique, du triéthylborane pyrophorique rajoute une contrainte de manipulation et peuvent poser des problèmes pour des réactions métallo-catalysées.

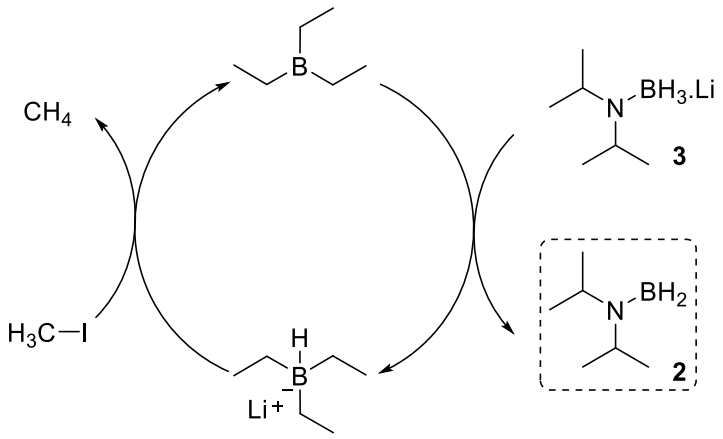


Figure 8 : Cycle catalytique de la réaction du triéthylborane avec un ABL en présence d'iodure de méthyle.

Dans un même temps, l'utilisation de TMSCl à la place des halogénures d'alkyle proposée par B. Singaram a permis la production de nombreux aminoboranes monomériques et dimériques sans sous-produits constatés. Cette réaction a notamment conduit à la production quantitative du diisopropylaminoborane.[36]

b) Catalyse au palladium – Cas du diisopropylaminoborane

La déshydrogénation *in situ* du diisopropylamine-borane **1** au moyen d'un complexe de palladium a été démontrée au laboratoire dans le cadre de l'étude de réactions de borylation.[68] Une catalyse homogène a d'abord été investiguée. Deux précurseurs du palladium ont été testés ainsi qu'une série de ligands (dppp, dppf, PPh_3, SPHOS et PCy_3) (Schéma 10).

---

[65] G. B. Fisher, J. C. Fuller, J. Harrison, C. T. Goralski, B. Singaram, *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 1091–1094.

[66] J. Harrison, S. G. Alvarez, G. Godjoian, B. Singaram, *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 7193–7194.

[67] S. Thomas, T. Huynh, V. Enriquez-Rios, B. Singaram, *Org. Lett.* **2001**, *3*, 3915–3918.

[68] L. Euzenat, D. Horhant, Y. Ribourdouille, C. Duriez, G. Alcaraz, M. Vaultier, *Chem. Commun.* **2003**, 2280–2281; M. Vaultier, C. Duriez, L. Euzenat, Y. Ribourdouille, G. Alcaraz, (CNRS, UR1), Patent WO03053981, French Patent 2833957, **2003**; L. Euzénat, D. Horhant, C. Brielles, G. Alcaraz, M. Vaultier, *J. Organomet. Chem.* **2005**, *690*, 2721–2724; H. D. S. Guerrand, L. D. Marciasini, M. Jousseaume, M. Vaultier, M. Pucheault, *Chem. – A Eur. J.* **2014**, *20*, 5573–5579; Patent EP13306667 **2013**; Patent WO2014009169, **2014**; L. D. Marciasini, N. Richy, M. Vaultier, M. Pucheault, *Adv. Synth. Catal.* **2013**, *355*, 1083–1088; L. D. Marciasini, M. Vaultier, M. Pucheault, *Tetrahedron Lett.* **2014**, *55*, 1702–1705; L. Marciasini, B. Cacciuttolo, M. Vaultier, M. Pucheault, *Org. Lett.* **2015**, *17*, 3532–3535.

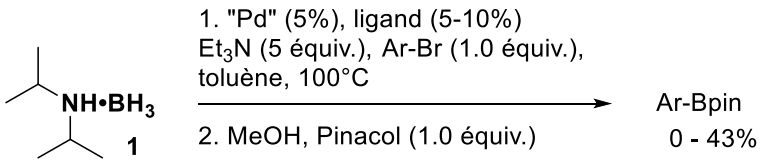


Schéma 10 : Déshydrogénation du diisopropylamine-borane in situ par un catalyseur au palladium.

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

Après de premiers résultats mitigés obtenus en catalyse homogène, la catalyse hétérogène a été à son tour étudiée. Des nanoparticules de palladium (Pd@CTA-NTf_2) préparées au laboratoire ont été utilisées. [69] Le toluène est conservé en tant que solvant tandis que la diisopropylamine est utilisée en tant que base (Schéma 11).

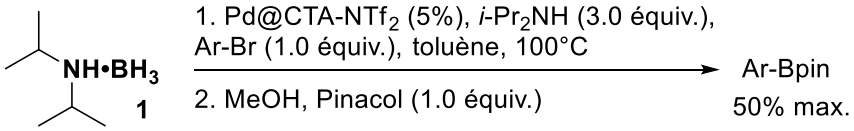


Schéma 11: Réaction tandem de déshydrogénation / couplage catalysé aux Pd@CTA-NTf_2.

Seule la déshydrogénation partielle du diisopropylamine-borane a été obtenue dans ces conditions. Une explication à ces résultats a été proposée, impliquant le fait que le palladium puisse être engagé dans deux cycles catalytiques distincts : le premier produisant le diisopropylaminoborane tandis que le second permettrait de boryler le bromure d'aryle. Cette proposition mécanistique expliquerait en effet l'impossibilité de dépasser 50% de rendement étant donné la nécessité de consommer 2 équivalents de bromure d'aryle pour générer un équivalent du composé borylé final.[70]

c) Grâce à l'action d'un Grignard en quantités catalytiques – Extension à d'autres aminoboranes

En 2017, nous avons décrit une déshydrogénation catalytique du diisopropylamine-borane par les organomagnésiens.[71] Les aminoborohydrures de magnésium possèdent la particularité d'être sujets à l'élimination d'hydrures. Des essais impliquant l'ajout de quantités stœchiométriques de *n*-BuMgBr sur le diisopropylamine-borane dans le benzène-d_6 ont d'abord été réalisés (Tableau 3, entrée 1). Instantanément, la réaction permet la formation du diisopropylaminoborohydrure de magnésium. Après 10 minutes de réaction, la formation du produit d'addition du réactif de Grignard sur l'aminoborane est constatée. Lorsque PhMgBr est utilisé au lieu du *n*-BuMgBr, la déprotonation est rapide et sélective mais de nouveau le produit d'addition est ensuite observé (Tableau 3, entrée 2). L'utilisation d'une quantité catalytique (5 mol%) de PhMgBr a alors été testée et a conduit à la formation exclusive et quantitative du diisopropylaminoborane après seulement 5 minutes (Tableau 3, entrée 3).

---

[69] H. D. S. Guerrand, M. Vaultier, S. Pinet, M. Pucheault, *Adv. Synth. Catal.* **2015**, *357*, 1167–1174.
[70] L.D. Marciasini Thèse de doctorat de l'Université Bordeaux, **2014**.
[71] J. Richard, M. Birepinte, J. B. Charbonnier, V. Liautard, S. Pinet, M. Pucheault, *Synthesis* **2017**, 49, *04*, 736–744.

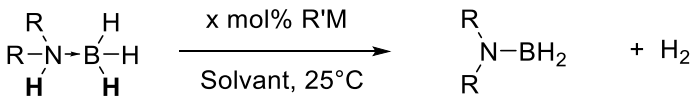


Tableau 3 : Optimisation des conditions de déshydrogénation

Entrée	R	R'M (mol%)	Solvant	Temps	Conv. [H_2 vol.]
1	*i*-Pr	*n*-BuMgBr (100)	THF	1h	> 90%
2	*i*-Pr	PhMgBr (100)	THF	1h	> 95%
3	*i*-Pr	PhMgBr (5)	THF	5 min	> 95%
4	Cy	*n*-BuLi (5)	Toluène	48h	50%
5	Cy	*i*-PrMgCl.LiCl (5)	Toluène	5h	38%
6	*i*-Pr	EtMgBr (5)	THF	5h	> 95%

L'utilisation des organolithiens à la place des organomagnésiens s'est montrée inefficace. Dans ce cas, la déprotonation est une fois de plus rapide, mais 48 heures sont alors nécessaires pour convertir 50% de l'amine-borane (Tableau 3, entrée 4).

Lorsque des magnésiates de lithium tels que l'*i*-PrMgCl•LiCl sont utilisés, une réactivité intermédiaire est obtenue (Tableau 3, entrée 5). Également, lorsqu'un autre réactif de Grignard est utilisé (*e.g.* EtMgBr) il faut alors 5 heures au moins pour observer la conversion totale de l'amine-borane (Tableau 3, entrée 6). D'autre part, le solvant de choix pour cette réaction est le THF, qui se trouve également être le solvant dans lequel le PhMgBr est en solution.

Une hypothèse expliquant l'ensemble de ces observations a été formulée : la réaction directe entre l'aminoborohydrure de magnésium **4** et l'amine-borane **1** de départ, conduirait à la libération de dihydrogène ainsi qu'à la formation de l'aminoborane **2** (Figure 9). L'addition de 4 équivalents supplémentaires de diisopropylamine-borane **1** dans le mélange précédent a conduit une nouvelle fois à la formation du quantitative du diisopropylaminoborane **2**, confirmant l'hypothèse formulée au-dessus.

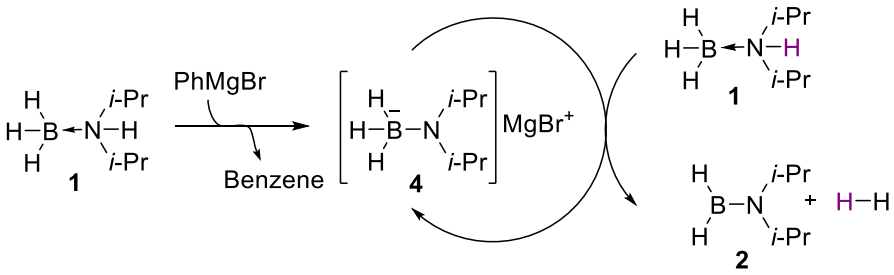


Figure 9 : Mécanisme proposé pour la déshydrogénation catalytique du diisopropylamine-borane.

Bien que très efficaces sur des amine-boranes très encombrés, ces conditions se sont néanmoins révélées être relativement peu efficaces sur des dérivés moins encombrés (*e.g.* 6% pour le diméthylamine-borane). Cette observation a fortement limité le champ d'application de ces conditions aux amines secondaires encombrées.

I.3.1.3. Cas particulier des hétéroazaborolidines

Les oxazaborolidines (Schéma 12, éq.1) et diazaborolidines (Schéma 12, éq.2) sont une classe particulière d'aminoboranes. De nature hétérocyclique, ces deux types d'organoboranes B-N sont issus de la réaction, respectivement, d'un aminoalcool ou d'une diamine avec un organoborane. Ces dérivés B-N montrent une réactivité tout aussi intéressante que les aminoboranes. Les voies d'accès à ces derniers sont proches de celles utilisées pour la production des amine-boranes et sont relatées ci-après.

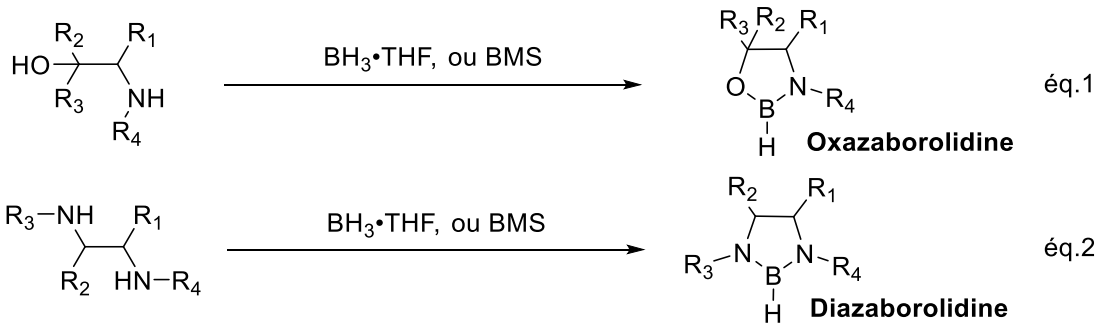


Schéma 12 : Synthèse générale des oxaza- et diazaborolidines.

I.3.1.3.1. Synthèse des oxazaborolidines

En 1987, E.J. Corey, largement inspiré par les travaux de A. Hirao (1981) sur la réduction des cétones par des complexes alkoxyamine-boranes,[72] décrit la synthèse de la première oxazaborolidine (Schéma 13). Elle est préparée selon une stratégie similaire à celle de A. Hirao à partir d'un aminoalcool et de BH_3•THF à 35°C dans le THF. L'utilisation de 2 équivalents de BH_3•THF a permis d'obtenir le dégagement de deux équivalents d'hydrogène et donc l'accès à une structure oxazaborolidine. Une simple évaporation du solvant suivie de deux sublimations a permis d'obtenir l'**Oxa-1** pure. Celle-ci présente alors des propriétés réductrices particulièrement intéressantes pour des applications sur les cétones.[73]

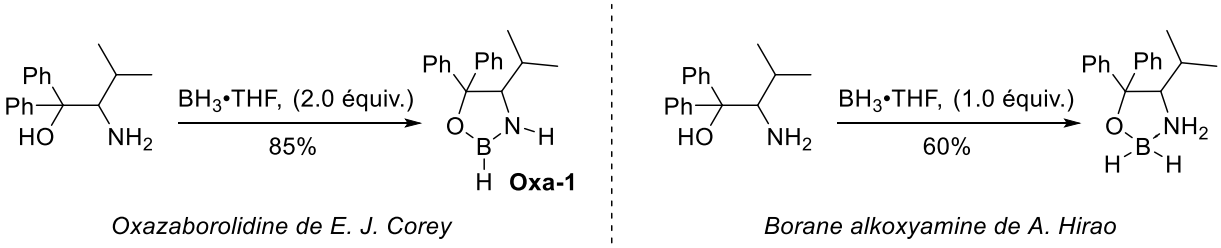


Schéma 13 : Oxazaborolidine de E. J. Corey comparée au complexe alkoxyamine-borane de A. Hirao.

E. J. Corey a démontré l'utilité de sa méthodologie *via* la synthèse d'une nouvelle oxazaborolidine **Oxa-2** (Figure 10). Celle-ci s'est montrée particulièrement efficace et incroyablement sélective pour la réduction des cétones.

[72] A. Hirao, S. Itsuno, S. Nakahama, N. Yamazaki, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1981**, 315–317.
[73] E. J. Corey, R. K. Bakshi, S. Shibata, *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 5551–5553.

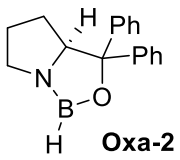


Figure 10 : Structure de l'Oxa-2 – Catalyseur CBS

Cette molécule est désormais connue de la communauté scientifique en tant que catalyseur CBS d'après le nom de leurs inventeurs : Corey, Bakshi et Shibata.[74]

I.3.1.3.2. Synthèse des diazaborolidines

Un intérêt tout aussi marqué pour les diazaborolidines est apparu dans la fin des années 1970. Exhibant des propriétés réductrices marquées, ces espèces sont une alternative complémentaire aux oxazaborolidines et aux aminoboranes.[75] Longtemps préparées *via* la réaction d'une 1,2-diamine avec un organoborane comme démontré par J. S. Merriam et K. Niedenzu[76] ces molécules sont relativement stables et peu sensibles à l'humidité (Schéma 14).[77]

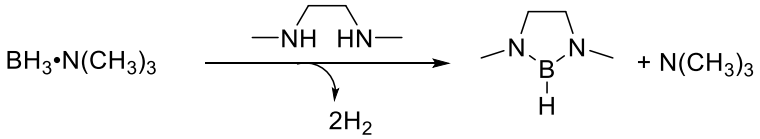


Schéma 14 : Synthèse des diazaborolidines via l'utilisation d'un borane.

Utilisées en catalyse asymétrique, elles ont permis la réduction de cétones prochirales telles que l'acétophénone **6** (Schéma 15).[78] Des excès énantiomériques allant jusqu'à 87% ont pu être observés pour la première fois en 2000.

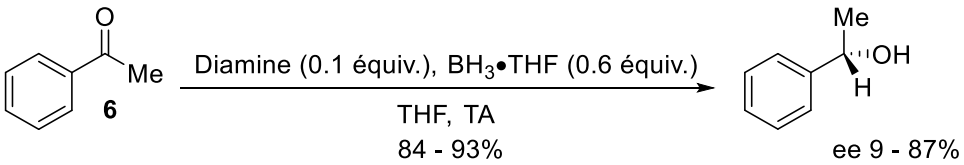


Schéma 15 : Réduction asymétrique de l'acétophénone.

Elles ont également su trouver des applications en tant que système de contrôle chiral dans les réactions d'aldolisation et d'allylation énantiosélectives d'aldéhydes.

I.3.2 Par création directe de la liaison covalente bore-azote

La seconde voie d'accès aux aminoboranes et dérivés consiste à construire la liaison covalente bore-azote de façon directe. Le déplacement d'un bon groupe partant par une amine est une des méthodes

---

[74] E. J. Corey, C. J. Helal, *Angew. Chemie Int. Ed.* **1998**, *37*, 1986–2012.
[75] A. Cruz, E. Geníz, R. Contreras, *Tetrahedron: Asymmetry* **1998**, *9*, 3991–3996.
[76] J. S. Merriam, K. Niedenzu, N. E. Miller, *Inorg. Synth.* **1977**, 164–167.
[77] E. J. Corey, R. Imwinkelried, S. Pikul, Y. Bin Xiang, *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 5493–5495.
[78] S. Sato, H. Watanabe, M. Asami, *Tetrahedron: Asymmetry* **2000**, *11*, 4329–4340.

classiques utilisée pour la préparation d'aminoboranes. Ce procédé peut être décliné en diverses variantes selon la nature du groupe partant. La réaction d'une amine avec un trihalogénoborane reste généralement la méthode de choix. Un des avantages principaux de cette voie est qu'elle permet aussi bien la préparation des alkylaminoboranes que des aminoarylboranes dont la variété d'applications a fortement augmenté au cours des dernières années.

I.3.2.1 Réaction d'une amine avec un hydroxyborane

Une voie de synthèse alternative à l'utilisation des boranes pour la préparation des oxazaborolidines a été proposée par E. J. Corey.[79] Celle-ci fait intervenir un acide boronique plutôt que le BH_3•THF et s'accompagne de la formation de deux molécules d'eau. L'**Oxa-3** a ainsi été synthétisée avec un rendement de 95% (Schéma 16).

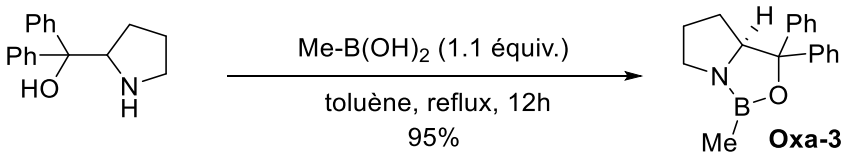


Schéma 16 : Synthèse de l'Oxa-3.

La synthèse de cette molécule chirale a été réalisée dans des conditions plus simples à mettre en œuvre et sa stabilité à l'humidité permet un stockage qui n'était pas envisageable pour les **Oxa-1** et **Oxa-2**.

I.3.2.2 Réaction d'une amine avec un alkoxyborane

Des dérivés moins nucléophiles que ceux considérés au-dessus ou conduisant à des oxazaborolidines plus encombrées apparaissent difficiles à synthétiser selon les conditions précédentes. De ce fait, des équivalents d'alkoxyboranes ont été synthétisés et l'un d'entre eux a montré une réactivité intéressante : l'alkyl(bistrifluoroéthoxy)borane.[80] Ces dérivés ont pu être préparés à l'aide d'une synthèse en deux étapes impliquant du BH_3•THF et du trifluoroéthanol dans un premier temps, puis un traitement par une solution du borane d'alkyle souhaité en seconde temps (Schéma 17). Des rendements autour de 80% ont été obtenus. La réaction du boronate avec l'aminoalcool considéré dans le toluène conduit ensuite à l'oxazaborolidine.

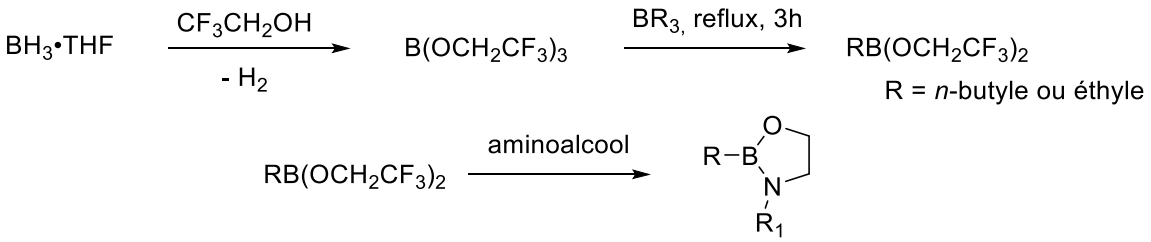


Schéma 17 : Procédé de synthèse in situ d'une oxazaborolidine à partir d'un alkoxyborane.

[79] E. J. Corey, C. J. Helal, *Angew. Chemie Int. Ed.* **1998**, *37*, 1986–2012.
[80] E. J. Corey, J. O. Link, *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 4141–4144.

Des aminoarylboranes peuvent également être obtenus à partir de la réaction d'un amide secondaire et d'un alkoxyborane. A titre d'exemple, la réaction entre le triflate de dibutylborane **7** et *i*-PrNHBoc **8** a conduit à l'aminoborane **9** correspondant en seulement 20 minutes à -78°C dans le dichlorométhane (Schéma 18).[81]

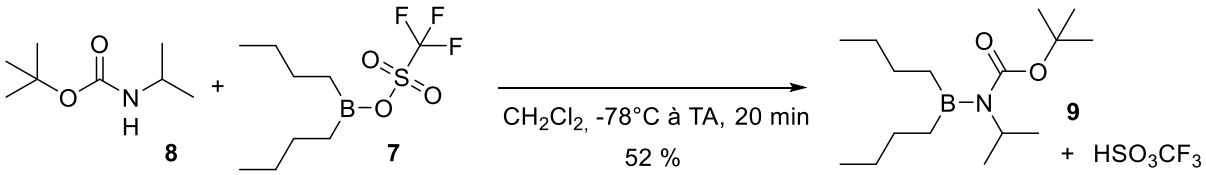


Schéma 18 : Synthèse d'un aminoborane à partir d'un triflate de bore.

Toutefois, l'utilisation des conditions cryogéniques et le faible rendement de 52% constituent un frein à l'application plus large d'une telle méthodologie.

I.3.2.3. Réaction d'une amine avec un halogénoborane

La préparation d'aminoboranes *via* la réaction de BCl_3 avec une solution anhydre d'amine décrite par C. A. Pearce en 1957 puis optimisée par H. Grützmacher en 2003 permet l'obtention de divers produits en fonction de la stœchiométrie employée (Schéma 19).[82,83]

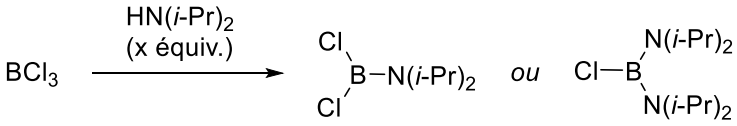


Schéma 19 : Préparation du diisopropylaminodichloroborane et du bis-diisopropylaminochloroborane.

En effet, des aminodihalogénoboranes, diaminohalogénoboranes et triaminoboranes peuvent être obtenus avec plus ou moins de facilité en fonction de la proportion des réactifs introduits.[84] J. F. Brown a montré en 1952 que l'utilisation d'une amine tertiaire supplémentaire afin de piéger l'acide produit au cours de la réaction permet d'éviter des substitutions non-souhaitées sans altérer l'efficacité de la réaction.[85] Dans le cas d'amines relativement encombrées (*e.g.* diisopropylamine, cyclohexylamine) le problème de substitutions secondaires n'est par ailleurs pas rencontré.[86]

La réaction peut être étendue à d'autres réactifs que le trichloroborane. P. Fritz a en effet montré en 1963 que la réaction d'alkyldihalogénoboranes avec un excès de diméthylamine permettait l'obtention quantitative d'alkyl-bis(diméthylamino)boranes.[87] D'autre part, la réaction de dérivés alkyl- comme d'aryl-monohalogénoboranes permet d'obtenir respectivement des aminodialkylboranes et des

[81] M. Gazvoda, K. Höferl-Prantz, R. Barth, W. Felzmann, A. Pevec, J. Košmrlj, *Org. Lett.* **2015**, *17*, 512–515.
[82] W. Gerrard, M. F. Lappert, C. A. Pearce, *J. Chem. Soc.* **1957**, 381–386.
[83] J. Haberecht, A. Krummland, F. Breher, B. Gebhardt, H. Rüegger, R. Nesper, H. Grützmacher, *Dalt. Trans.* **2003**, 2126–2132.
[84] R. J. Brotherton, H. Steinberg, *Organoboron Chem.* **1966**, *2*, 80.
[85] J. F. Brown, *J. Am. Chem. Soc.* **1952**, *74*, 1219–1221.
[86] P. Y. Chavant, M. Vaultier, *J. Organomet. Chem.* **1993**, *455*, 37–46.
[87] H. Nöth, P. Fritz, Zeitschrift für Anorg. und Allg. Chemie **1963**, 322, 297–309.

aminodiarylboranes. Il convient alors de citer les travaux de D. O'N. Smith[88] datant de 1981 et ceux de A. J. Ashe et F. Fang des années 2000.[89]

D.O'N. Smith a en effet décrit la synthèse de plus d'une dizaine d'aminodiphénylboranes lors de sa démarche d'amélioration de la détection des carbones directement liés au bore en RMN ^{13}C. Pour ce faire, il a fait réagir du chlorure de diphénylborane avec un large panel d'amines dans le benzène, d'abord à basse température (0°C) puis au reflux en présence de triéthylamine. Les substrats purs ont été obtenus par simple évaporation du solvant puis distillation du mélange réactionnel. Des amines symétriques comme dissymétriques ont été utilisées, et les rendements sont de l'ordre de 65 - 75%.

D'autre part, en 2000 A. J. Ashe et F. Fang ont décrit la synthèse d'hétérocycles comportant une liaison B-N *via* une réaction de fermeture de cycle en métathèse. Pour obtenir leurs précurseurs insaturés nécessaires à la réaction de métathèse envisagée, ils développent notamment la synthèse de **12** et **13** par réaction de l'allylphénylchloroborane **10** ou du vinyldichloroborane **11** avec l'amine correspondante (Schéma 20).

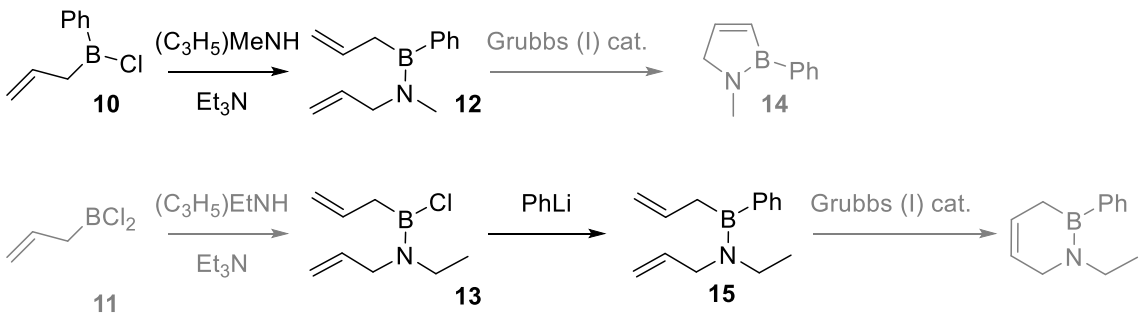


Schéma 20 : Synthèse d'hétérocycles B-N par aminolyse de R_1R_2BX et R_1BX_2.

Une fois ces intermédiaires obtenus, une fermeture de cycle est effectuée à l'aide de 5 mol% du catalyseur de Grubbs (1ère génération) dans le dichlorométhane à 25°C conduisant à l'obtention des organoboranes hétérocycliques **14** et **15** avec des rendements de l'ordre de 70 - 85%.

W. Maringgele et A. Meller ont montré en 1979 qu'il était possible de synthétiser des mono-, bis- et triaminoboranes à partir de bases de Schiff.[90] Le produit d'addition 1,2 formé par réaction entre l'imine secondaire et le *n*-BuLi peut alors réagir avec l'halogénoborane conduisant à l'aminoborane correspondant (Schéma 21).

[88] C. Brown, R. Harry Cragg, T. J. Miller, D. O. Smith, *J. Organomet. Chem.* **1981**, *217*, 139–149.
[89] A. J. Ashe, Fang, *Org. Lett.* **2000**, *2*, 2089–2091.
[90] W. Maringgele, A. Meller, *Monatshefte für Chemie / Chem. Mon.* **1979**, *110*, 473–481.

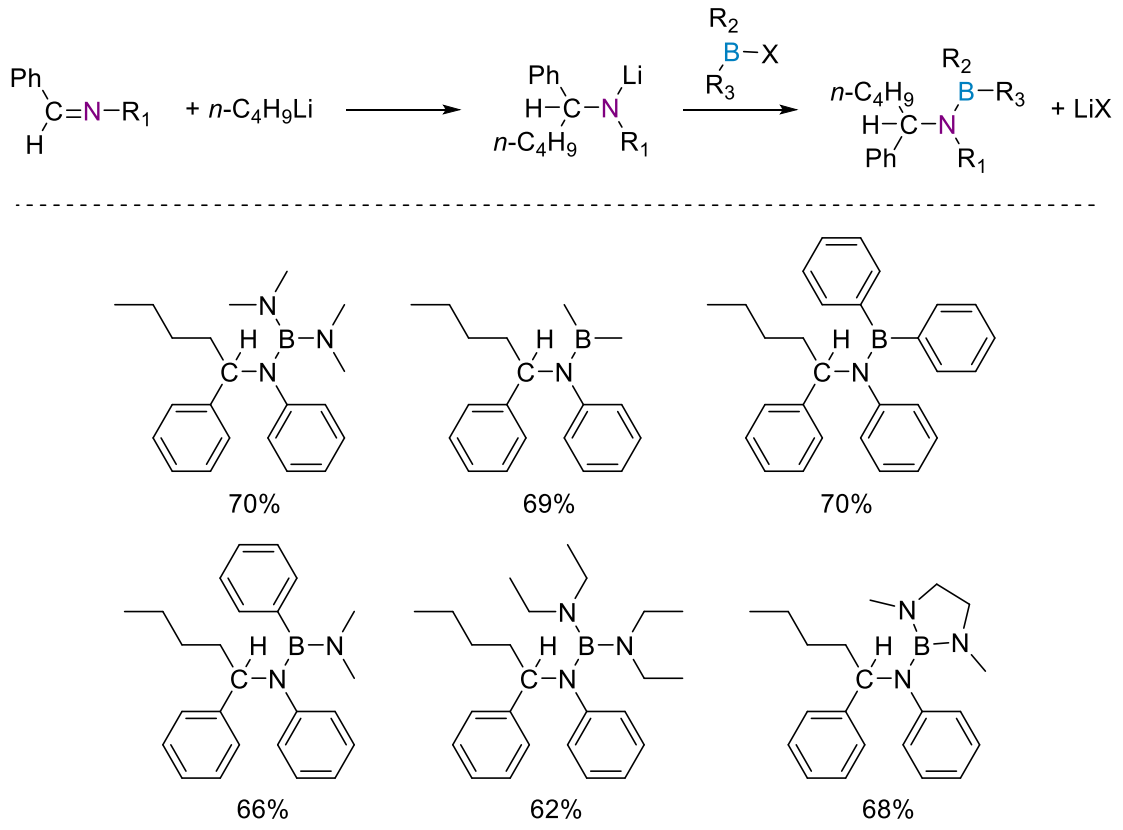


Schéma 21 : Réaction d'un amidure de lithium sur un diorganohalogénoborane.

Cette méthode originale permet d'obtenir de bons rendements (compris entre 60 - 70%) et s'est montrée applicable à de nombreux substrats conduisant à des aminoboranes monomériques relativement stables.

Les travaux réalisés par E. J. Corey sur les diazaborolidines ont également conduit à l'utilisation des halogénoboranes pour la formation de liaisons B-N.[77] La synthèse d'halogénodiazaborolidines a ainsi été obtenue *via* l'utilisation d'un bis-sulfonamide et du tribromoborane (Schéma 22, éq.1) mais aussi par réaction entre le trichloroborane et/ou le tribromoborane et une diamine secondaire (Schéma 22, éq.2). Les rendements obtenus sont compris entre 80 et 92%.

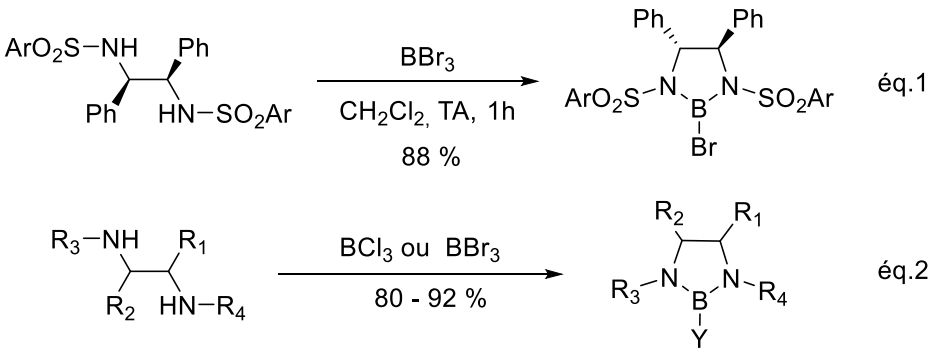


Schéma 22 : Utilisation des halogénoboranes pour la synthèse des diazaborolidines.

Nous retiendrons de cette première partie que les aminoboranes sont des espèces qui, malgré leur tendance à l'oligomérisation et leur instabilité fréquente à l'air et à l'eau, ont su susciter un grand intérêt sans interruption depuis 1940. Nous allons donc maintenant nous attacher à expliquer en quoi et pour quoi ces organoboranes en particulier sont intéressants et quel est leur potentiel en termes de réactivité.

I.4. Réactivité et applications des aminoboranes et analogues B-H

La chimie des aminoboranes est relativement riche. En effet, ces molécules possèdent un caractère acide de Lewis relativement modulable. La contribution π de l'azote permet d'exacerber ou de diminuer le caractère d'acide de Lewis du bore. De la même manière, les atomes d'hydrogène portés par le bore électrophile au sein des aminoboranes ont un caractère d'hydrure plus ou moins prononcé. De ce fait, leur réactivité devrait pouvoir s'apparenter à celle des hydrures de bore décrits par H. C. Brown.[91] La structure et la nature électronique des aminoboranes fait donc de cette classe particulière d'organoboranes des réactifs à haute valeur ajoutée.

Une sélection d'exemples illustrant les applications principales des aminoboranes est présentée ci-après.

I.4.1. Hydroboration

I.4.1.1. Introduction

L'addition d'un organoborane sur une insaturation est l'une des réactions les plus étudiées, encore aujourd'hui, en chimie du bore. En effet, la réaction d'hydroboration telle que décrite par H. C. Brown en 1959 est souvent l'étape clé nécessaire à l'introduction d'une grande variété de groupements fonctionnels utiles à la construction de molécules complexes.[92]

I.4.1.2. Réactivité

a) Rappels bibliographiques sur l'utilisation des amine-boranes (AB)

Une série de complexes amine-boranes ont été synthétisés par H. C. Brown en 1998 et ont démontré rapidement leur capacité à réaliser l'hydroboration des oléfines à température ambiante.[93] Sont notamment trouvés dans la littérature, des amine-boranes basés sur des anilines secondaires. Ceux-ci hydroborent le 1-octène en solution dans le THF en seulement 120 minutes à température ambiante avec de bons rendements. Leur réactivité semble s'accroître à mesure que l'encombrement stérique augmente. Il a ainsi été possible de réaliser l'hydroboration complète du 1-octène **16** après seulement 15 minutes dans le THF à température ambiante à l'aide du *N*-diisobutyle aniline-borane **AB-1** ou encore du N-isopropyl,N-ethyl aniline-borane **AB-2** (Schéma 23).[94] Cependant, la synthèse de la plupart des anilines de départ encombrées est fastidieuse et leurs purifications parfois difficiles.

---

[91] R. M. Washburn, *Inorg. Chem.* **1963**, *2*, 884.
[92] H. C. Brown, G. Zweifel, *J. Am. Chem. Soc.* **1959**, *81*, 247.
[93] H. C. Brown, M. Zaidlewicz, P. V Dalvi, *Organometallics* **1998**, *17*, 4202–4205.
[94] H. C. Brown, J. V. B. Kanth, M. Zaidlewicz, *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 5154–5163.

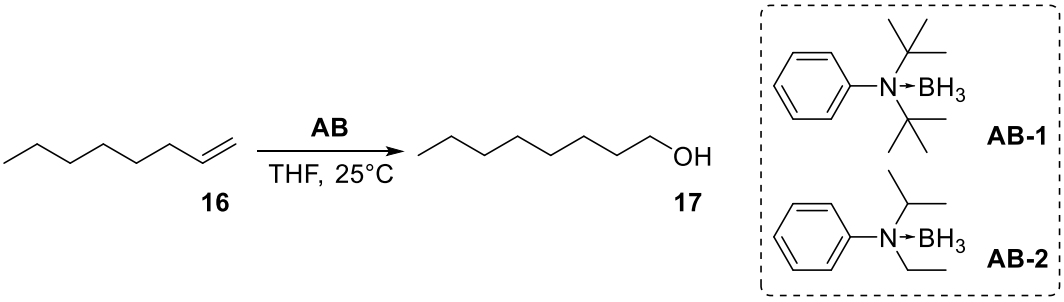


*Schéma 23 : Structures du N-diisobutyle aniline-borane **AB-1** et du N-éthyle-isopropyle aniline-borane **AB-2**.*

Pour remédier à ces problèmes de synthèse, de nouvelles familles de composés ont été développées dès 1999. Parmi celles-ci, les amine trialkylboranes encombrées sont alors les plus efficaces.[95]

b) *Via* les aminoboranes (AoB)

En parallèle des amine-boranes, B. Schwarze et B. Wrackmeyer publient en 1997 l'utilisation de pyrrolylboranes complexés au THF comme agent d'hydroboration (Schéma 24).[96]

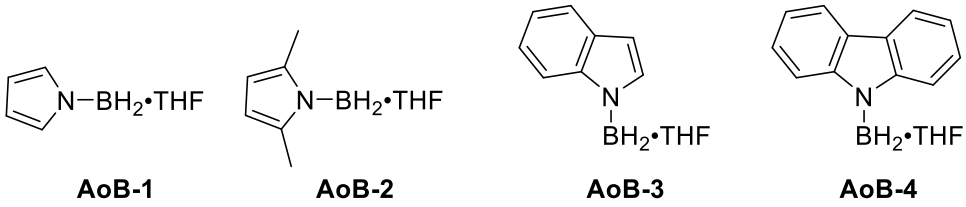


Schéma 24 : Pyrrolylboranes utilisés en hydroboration.

Lorsque testés pour réaliser l'hydroboration de l'isoprène **18**, des résultats plutôt décevants voire surprenants pour certains ont été obtenus. Le pyrrolylborane **AoB-1** a conduit au meilleur rendement s'élevant à 70% (Tableau 4, entrée 1) tandis que les pyrrolylboranes **AoB-3** et **AoB-4** ont conduit à des rendements de 50 et 57% (Tableau 4, entrées 3 et 4). De manière surprenante, le pyrrolylborane **AoB-2** a conduit à un rendement très faible de 11% (Tableau 4, entrées 2). Il est à noter que le mélange réactionnel final contenait une quantité non-négligeable de produit hydrogéné (5% et 30% respectivement) résultant de l'hydrogénation compétitive des noyaux pyrrole et indole.

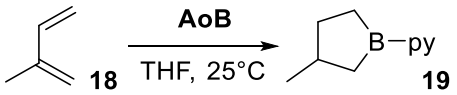


Tableau 4 : Hydroboration de l'isoprène à partir d'un pyrrolylborane

Entrée	Pyrrolylborane	Rendement
1	**AoB-1**	70%
2	**AoB-2**	11%
3	**AoB-3**	50%
4	**AoB-4**	57%

[95] H. C. Brown, J. V. B. Kanth, M. Zaidlewicz, *Organometallics* **1999**, *18*, 1310–1317; H. C. Brown, J. V. B. Kanth, P. V Dalvi, M. Zaidlewicz, *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 6263–6274.

[96] B. Wrackmeyer, B. Schwarze, *J. Organomet. Chem.* **1997**, *534*, 207–211.

Suite à ces résultats, ces mêmes pyrrolylboranes ont été mis en réaction avec le 1,4-cyclooctadiène **20**. Les rendements sont alors encore plus faibles pour **AoB-1**, **AoB-2** et **AoB-3** et les régiosélectivités d'hydroboration relativement modestes (Tableau 5, entrées 1 à 3). En revanche, lorsque **AoB-4** est utilisé le rendement isolé est de 90% avec une sélectivité parfaite envers la forme **21b** (Tableau 5, entrée 4).

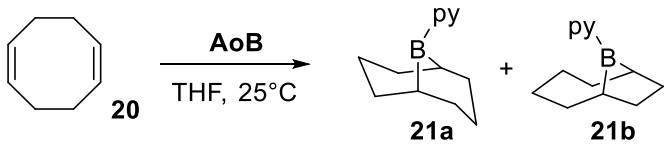


Tableau 5 : Hydroboration du 1,4-cyclooctadiène à partir d'un pyrrolylborane

Entrée	Pyrrolylborane	Rendement	Ratio **21a** / **21b**
1	**AoB-1**	22%	40 / 60
2	**AoB-2**	27%	50 / 50
3	**AoB-3**	19%	40 / 60
4	**AoB-4**	90%	0 /100

Une telle sélectivité peut être expliquée par la nature très encombrée d'**AoB-4** qui est un dérivé du carbazole. Cette méthodologie permet d'accéder facilement à des aminodialkylboranes cycliques. Ces composés peuvent ensuite être convertis en d'autres organoboranes d'intérêt comme le 9-BBN, lui-même très bon agent d'hydroboration.[97]

Déjà prometteur lorsqu'utilisé en complexation avec du THF (**AoB-1**) le pyrrolylborane se comporte comme un monoalkylborane et réagit avec deux équivalents d'alcène ou d'alcyne pour donner les produits d'hydroboration correspondants. Lors de l'étude menée par B. Singaram, il a été démontré que la réaction peut être contrôlée et ainsi arrêtée à la monohydroboration en jouant simplement sur la stœchiométrie. Il a ainsi été rapporté qu'il est possible d'hydroborer le styrène **22** (à hauteur de 50%) et le phénylacétylène **24** (40%) grâce à cet agent (Schéma 25).

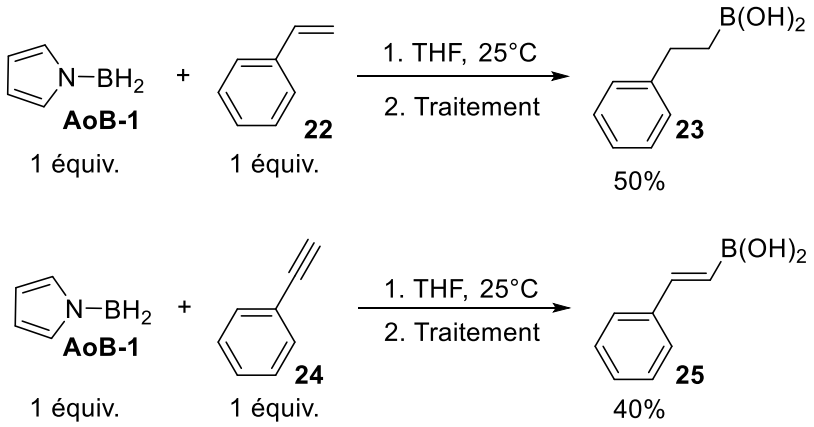


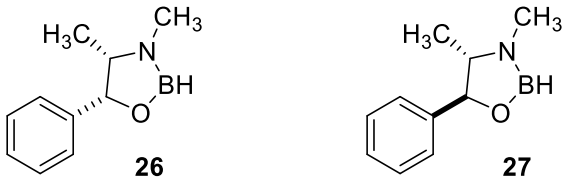
Schéma 25 : Hydroboration du styrène et du phénylacétylène avec le pyrrolylborane.

[97] Y. Wu, C. Shan, J. Ying, J. Su, J. Zhu, L. L. Liu, Y. Zhao, *Green Chem.* **2017**, *19*, 4169–4175.

Une explication quant à cette capacité d'hydroboration du pyrrolylborane pourrait être la nature aromatique de ce dérivé. Cela dit, lors d'une tentative d'hydroboration de ces mêmes substrats (alcène, alcyne) afin d'affirmer cette hypothèse, l'imidazolyborane et le pyrazolylborane n'ont pas donné de résultats encourageants.[97] Leur nature dimérique / oligomérique pourrait cependant affecter leur réactivité et ainsi altérer leur réactivité. La nature instable du pyrrolylborane amène également à penser que le BH_3 issu de la réorganisation des ligands autour du bore puisse être en partie responsable de l'hydroboration elle-même. Aucune hydroboration impliquant seulement un aminoborane sans aide / catalyse supplémentaire n'a su prouver leur efficacité depuis.

c) *Via* les oxazaborolidines (O-B(H)-N)

Il a néanmoins été mis en évidence qu'il est possible de réaliser des réactions d'hydroboration avec des oxazaborolidines et diazaborolidines mais ces réactions nécessitent l'aide d'un catalyseur. J. M. Brown a montré en 1990 qu'il est possible de réaliser l'hydroboration sélective d'oléfines à partir d'un catalyseur chiral au rhodium.[98] La réactivité de deux oxazaborolidines dérivées de l'éphédrine **26** et de la pseudoéphédrine **27** a été évaluée dans ces travaux (Figure 11).



(4S,5R)-éphédrine borane *(4S,5S)*-éphédrine borane

Figure 11 : Structure des deux oxazaborolidines obtenues à partir de l'éphédrine et de la pseudoéphédrine.

Les essais d'hydroboration ont tout d'abord été effectués sur le 4-méthoxystyrène **28** sans catalyseur. La réaction de **27** avec le substrat est relativement lente à 100°C mais elle donne néanmoins plus de 90% de l'alcool primaire 2-aryléthanol **29a** après oxydation.

Dans un deuxième temps, 1 mol% de $[ClRh(PPh_3)_3]$ ou de $[HRh(PPh_3)_4]$ a été ajouté au mélange réactionnel. La réaction se fait alors à température ambiante. Après oxydation de l'organoborane, un mélange de trois produits a été obtenu : le 1-aryle éthanol **29b**, le 2-aryléthanol **29a** et l'éthylbenzène **29c** (Tableau 6). L'alcool primaire **29a** étant le produit majoritaire.

[98] J. M. Brown, G. C. Lloyd-Jones, *Tetrahedron: Asymmetry* **1990**, *1*, 869–872.

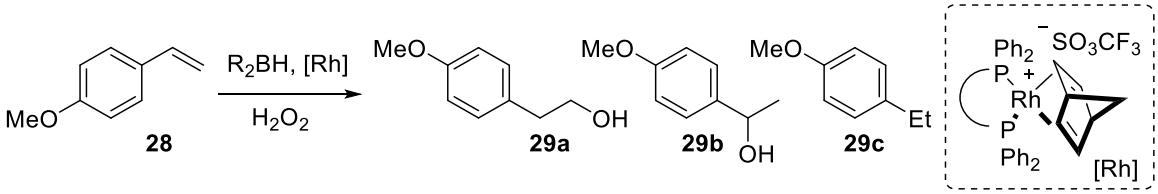


Tableau 6 : Résultats de l'étude d'hydroboration sélective du 4-méthoxystyrène

Entrée	Borane	[Rh(nbd)L](OTf)	**29a**	**29b**	*e.e.*	**29c**
1	**26**	L = dppb	5	95	5(*S*)	0
2	**26**	L = BINAP (*R*)	37	32	86(*S*)	31
3	**26**	L = BINAP (*S*)	38	25	8(*S*)	38
4	**27**	L = dppb	2	96	6(*S*)	2
5	**27**	L = BINAP (*R*)	< 1	< 1	-	> 98
6	**27**	L = BINAP (*S*)	28	42	83(*R*)	30

Pour déterminer les facteurs ayant joué un rôle important au moment de l'étape stéréosélective du cycle catalytique, les réactivités de **26** et **27** ont été comparées et l'utilisation de divers chélates phosphorés étudiée. L'utilisation du ligand dppb a conduit à l'ajout des deux boranes sur l'oléfine avec une haute régiosélectivité (alcool secondaire **29b** majoritaire). Cependant, ce processus exhibe alors une très faible énantiosélectivité (Tableau 6, entrées 1 et 4). Il a alors été supposé qu'une double induction asymétrique provenant à la fois de l'organoborane et du ligand puisse avoir lieu. Le BINAP (*R*) ou (*S*) a été utilisé afin de prouver une telle supposition. Dans le cas de l'éphédrine **26**, utilisée en présence du (*R*)-BINAP elle a conduit à une réaction hautement énantiosélective mais avec une régiosélectivité modeste (Tableau 6, entrée 2). De plus, cette réaction est alors plus lente et permet à la réaction compétitive d'hydrogénation d'avoir lieu. L'utilisation du (*S*)-BINAP a conduit à des résultats encore plus modestes (Tableau 6, entrée 3). La même démarche appliquée à l'organoborane **27** a conduit à des valeurs d'excès énantiomériques comparables à celles obtenues pour l'éphédrine **26**, bien qu'inverses en termes de stéréochimie finale (Tableau 6, entrée 6). De nouveau, l'hydrogénation compétitive a été observée (Tableau 6, entrée 5).

J. M. Brown a ainsi démontré que des complexes de [Rh] catalysent la réaction d'hydroboration stéréosélective des oléfines terminales à l'aide d'oxazaborolidines. Comme relevé par B. Singaram lors de l'utilisation des aminoboranes, une limitation de cette méthode est que l'hydrogénation du substrat de départ génère une quantité de sous-produit non-négligeable.

d) *Via* les diazaborolidines (N-B(H)-N)

Un autre exemple d'hydroboration faisant intervenir un aminoborane a été reporté par M. Suginome en 2009.[99] Celui-ci utilise alors une diazaborolidine, le HBdan, assistée d'une catalyse à l'iridium pour réaliser l'hydroboration des alcynes.

[99] N. Iwadate, M. Suginome, *Org. Lett.* **2009**, *11*, 1899–1902.

Le HBdan **30** est un réactif intéressant dont la synthèse à partir du 1,8-diaminonaphtalène fut démontrée par R. I. Wagner[100] en 1961 puis améliorée par M. Suginome en 2009.[101] Ce diaminoborane a su montrer au fil des années sont aptitude à être efficace dans une large variété d'applications dont l'hydroboration d'alcynes (Schéma 26).

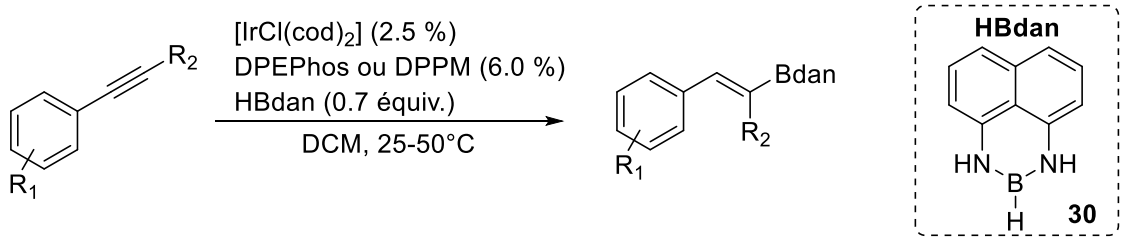


Schéma 26 : Hydroboration d'alcyne catalysée par l'iridium.

La réaction générale fonctionne aussi bien avec les alcynes riches en électrons (R_1 = Me, OMe, NMe_2) que pauvre en électrons (R_1 = CO_2Et, Br) et conduit aux produits d'addition *syn* avec des rendements modestes à satisfaisants (62 à 84%). D'excellentes régio- et stéréosélectivité ont également été obtenues en série aryle. L'hydroboration d'alcynes aliphatiques a quant à elle conduit à de très bonnes sélectivités supérieures à 10 : 1 en faveur de l'isomère *trans*. Un autre paramètre intéressant réside dans le fait que la réaction fonctionne également sur les acétylènes internes avec des rendements supérieurs à 80%.

I.4.2. Réducteurs de fonctions

I.4.2.1. Introduction

La transformation sélective de fonctions chimiques est l'une des problématiques clés en chimie organique. En effet, établir la stratégie de synthèse d'une molécule comportant plusieurs fonctions chimiques (alcool, ester, amine, amide, etc.) nécessite souvent des étapes de protection et déprotection. Pour limiter ces étapes, des méthodes de réduction sélectives ont été développées au fil des années. L'un des premiers réducteurs décrits dans la littérature est le tétrahydruroborate de sodium ($NaBH_4$), sélectif des cétones.[102] Les propriétés réductrices des « borohydrures » peuvent être aisément modulées par l'ajout d'additifs, la modification de leurs structures ou les conditions expérimentales (Tableau 7).

[100] J. Caserio Frederick, J. Cavallo, R. Wagner, *J. Org. Chem.* **1961**, *26*, 2157–2158.
[101] N. Iwadate, M. Suginome, *J. Organomet. Chem.* **2009**, *694*, 1713–1717.
[102] H. C. Brown, P. Heim, N. M. Yoon, *J. Am. Chem. Soc.* **1970**, *92*, 1637–1646.

Tableau 7 : Réductions sélectives de fonctions chimiques à partir du $NaBH_4$ et de ses dérivés

Entrée	Réducteur	Cétone	Aldéhyde	Ester	Amide	Imine	Nitro	Nitrile	Acide
1	$NaBH_4$	X	X			X			
2	$NaBH_4$ + $NiCl_2$	X	X				X	X	
3	$NaBH_3CN$	X[a]	X[a]			X			
4	$NaBH(OAc)_3$	X	X			X			
5	$LiBHEt_3$	X	X	X	X	X		X	X
6	BH_3•THF	X	X	X	X	X		X	X
7	$NaBH_4$+BF_3•OEt_2	X	X	X	X	X		X	X
8	Li(tri-*sec*(Bu))BH	X	X						

[a] réduction ayant lieu à pH = 4.

Par exemple, l'ajout de $NiCl_2$ a permis d'augmenter le pouvoir réducteur du $NaBH_4$ (Tableau 7, entrées 1 et 2) tandis que le remplacement des hydrures par des groupements cyano (Tableau 7, entrée 2) ou acétoxy (Tableau 7, entrée 3) permet une modulation générale de ses propriétés réductrices. Le $LiBHEt_3$ généralement connu sous son nom commercial « super-hydride ® », peut réduire les esters, les amides, les nitriles et les acides carbonyliques (Tableau 7, entrée 4). Enfin, l'augmentation de la taille des groupements alkyles (*i.e.* L-sélectride, Tableau 7, entrée 8) induit une sélectivité accrue lors de la réduction diastéréosélective de cétones.

Il faut cependant souligner des problématiques liées à la difficulté d'utilisation et de manipulation de certains de ces réactifs. Certains d'entre eux sont en effet instables (les alkylboranes), ou peu solubles dans les solvants organiques aprotiques usuels ($NaBH_4$).

En réponse à ces contraintes expérimentales, les amine-boranes ont alors été explorés en tant qu'agents réducteurs.[102] Il est rapidement supputé que la réactivité des amine-boranes puisse être modulée au même titre que celle des « borohydrures ». Il s'agit cette fois de jouer sur la substitution de l'atome d'azote ainsi que sur la température de réaction. La réactivité des complexes amine-dialkylboranes a d'abord été explorée par E. R. Burkhardt[103] puis par H. C. Brown[94] qui s'attachent à démontrer l'ampleur des possibilités qu'offrent les amine-boranes en tant qu'agents de réduction stables et sélectifs. Ils ont ainsi montré que les cétones, aldéhydes, amides, imines et acides carboxyliques pouvaient être réduits à température ambiante dans le THF tandis que les esters et les nitriles nécessitent de travailler à reflux du THF. Les chlorures d'acide ne sont quant à eux pas affectés.

Une nouvelle série impliquant des amine-trialkylboranes a ensuite été explorée dont le meilleur étant le *N,N,N-tert*-butylisopropylméthylamine-borane **34** (Figure 12).[104] Ce dernier réduit les fonctions cétones, aldéhydes, imines et acides carboxyliques de manière similaire aux amine dialkyles-boranes mais possède l'avantage de ne pas réduire les amides à température ambiante. Ceci laisse envisager de potentielles applications en chimie peptidiques où ces fonctions y sont nombreuses.

[103] A. M. Salunkhe, E. R. Burkhardt, *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 1519–1522.

[104] H. C. Brown, J. V. B. Kanth, P. V Dalvi, M. Zaidlewicz, *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 6263–6274.

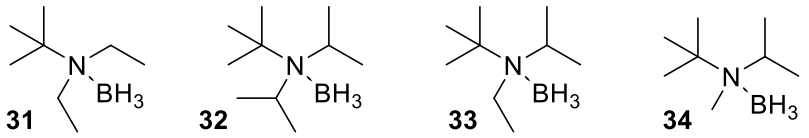


Figure 12 : Structures d'une sélection d'amine-trialkylboranes décrits par H.C. Brown.

I.4.2.2 Utilisation des aminoboranes et de leurs dérivés

Pour toutes les raisons énoncées ci-dessus, la recherche sur les agents de réduction perdure. La plupart des aminoboranes monomériques seuls sont de mauvais agents de réduction tandis que les aminoboranes polymériques s'avèrent être complètement inactifs.[105] Cependant, lors d'une étude sur l'utilisation du DIPOB comme agent de borylation, B. Singaram s'est aperçu que certaines fonctions telles que les nitriles des substrats étudiés étaient réduites. Une étude approfondie a donc été menée. Il a par la suite été démontré que lorsque l'ABL est préparé avec le TMSCl comme cela avait été fait lors des essais en borylation, la réduction de nitriles à température ambiante est obtenue (Schéma 27). Il a été proposé que la présence de quantités catalytiques de $LiBH_4$ provenant de l'étape de synthèse de l'aminoborane soit responsable de cette réactivité singulière.[106,107]

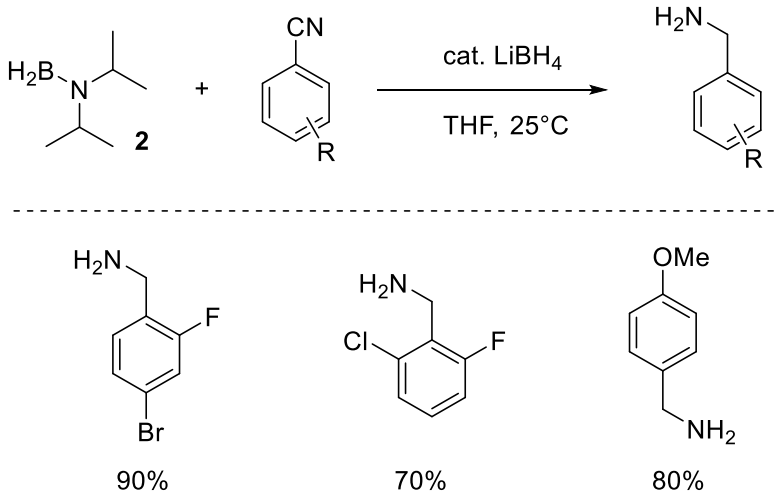


Schéma 27 : Réduction de nitriles par le système BH_2-N(i-Pr)$_2$ / cat. $LiBH_4$.

Des essais témoins ont été réalisés et les résultats présentés ci-après : 1) le $LiBH_4$ seul ne permet pas, même lorsqu'utilisé en quantités stœchiométriques, de réduire les nitriles ; 2) aucune évidence concernant la formation d'un éventuel produit de complexation entre le $LiBH_4$ et le diisopropylaminoborane **2** n'est apportée ; 3) Le BH_2-N(*i*-Pr)$_2$ **2** utilisé seul est inerte face à la réduction des nitriles, cétones et aldéhydes. Il a alors été envisagé qu'une activation des fonctions chimiques

[105] L. Pasumansky, D. Haddenham, J. W. Clary, G. B. Fisher, C. T. Goralski, B. Singaram, *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 1898–1905.

[106] R. C. Wade, *J. Mol. Catal.* **1983**, *18*, 273–297; T. Satoh, S. Suzuki, Y. Suzuki, Y. Miyaji, Z. Imai, *Tetrahedron Lett.* **1969**, *10*, 4555–4558; R. A. Egli, *Helv. Chim. Acta* **1970**, *53*, 47–53; J. M. Khurana, G. Kukreja, *Synth. Commun.* **2002**, *32*, 1265–1269.

[107] R. F. Nystrom, W. G. Brown, *J. Am. Chem. Soc.* **1948**, *70*, 3738–3740; L. H. Amundsen, L. S. Nelson, *J. Am. Chem. Soc.* **1951**, *73*, 242–244; H. C. Brown, N. M. Yoon, *J. Am. Chem. Soc.* **1966**, *88*, 1464–1472; N. M. Yoon, H. C. Brown, *J. Am. Chem. Soc.* **1968**, *90*, 2927–2938; H. C. Brown, B. C. S. Rao, *J. Am. Chem. Soc.* **1960**, *82*, 681–686.

grâce à l'ion Li^+ puisse avoir lieu, permettant ensuite à l'aminoborane de réaliser la réduction.[108] Ainsi, le système BH_2-N(*i*-Pr)$_2$ / cat. $LiBH_4$ a permis d'obtenir diverses benzylamines provenant de la réduction des nitriles correspondants avec des conversions totales et d'excellents rendements. On constate que les groupements électroattracteurs du substrat augmentent l'efficacité de la réaction alors que les groupements stériquement encombrants autour de la fonction nitrile la réduisent considérablement.

Ce système a ensuite été appliqué à la réduction d'autres fonctions telle que les esters (Schéma 28).

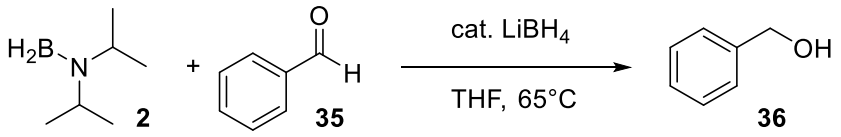


Schéma 28 : Réduction de benzoate de méthyle par le système BH_2-N(i-Pr)$_2$ / cat. $LiBH_4$.

La réduction du benzoate **35** est complète après seulement 2 heures à 65°C et donne un excellent rendement isolé de 95%. Dans les mêmes conditions, les esters aliphatiques sont réduits quantitativement.

I.4.2.3 Réductions à l'aide des Aminoborohydrures de lithium (ABL)

Les aminoborohydrures de lithium sont des structures intermédiaires entre les amine-boranes (leurs précurseurs) et les aminoboranes (le produit de leur réaction avec MeI ou TMSCl par exemple). Ils sont préparés en solution dans le THF et peuvent être stockés sur de longues périodes sans perdre en réactivité tant qu'ils sont à l'abris de l'humidité. Ils peuvent également être stockés sans solvant sous forme solide. Cet état physique n'est pas dangereux comme peut l'être le $LiAlH_4$, le contact prolongé avec l'humidité ambiante donnera simplement leur décomposition en amine-borane et non une réaction violente. Ils sont également non pyrophoriques ce qui fait d'eux de bons candidats pour une utilisation en tant qu'agents de réduction et une alternative au $LiAlH_4$ plus sécuritaire.

Ce n'est qu'en 1992 que B. Singaram propose la méthode de synthèse des ABL aujourd'hui largement utilisée, et c'est aussi à ce moment-là qu'il décrit les premières évidences de leur capacité à réduire des fonctions chimiques.[109] Les travaux préliminaires de H. C. Brown illustrent le fait que les ABL sont capables de réduire un large panel de fonctions chimiques telles que les aldéhydes, cétones, esters, lactones, chlorures anhydrides d'acides, les amides et azotures, les époxydes et oximes, les nitriles et enfin les halogénures d'alkyle.[94] Seuls les acides carboxyliques et les liaisons multiples ne sont pas affectés par les ABL.

Parmi la grande variété d'ABL existant, le pyrrolidinoborohydrure de lithium ($LiPyrrBH_3$) présente une réactivité intéressante puisqu'en plus des fonctions précédemment listées, le $LiPyrrBH_3$ réalise des réductions 1,2 de cétones, d'aldéhydes et d'esters α, β-insaturés avec une très grande sélectivité (>99 :1).[110] Un cas particulier de réductions d'amides reporté en 2006, illustre le potentiel qu'offre ces

[108] S. Thomas, C. J. Collins, J. R. Cuzens, D. Spiciarich, C. T. Goralski, B. Singaram, *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 1999–2004.

[109] G. B. Fisher, J. Harrison, J. C. Fuller, C. T. Goralski, B. Singaram, *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 4533–4536.

[110] 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.

agents.[111] Il est en effet possible de réduire sélectivement un amide encombré en fonction de l'encombrement stérique de l'ABL utilisé (Schéma 29).

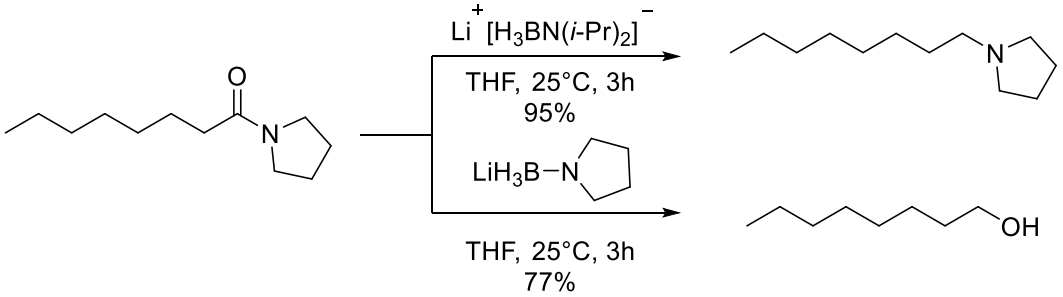


Schéma 29 : Réduction chimiosélective d'un amide tertiaire en fonction de l'ABL utilisé.

Le mécanisme proposé pour expliquer une telle sélectivité est présenté ci-après et implique un intermédiaire commun issu de la réduction initiale de l'amide (Schéma 30). Une première addition d'un hydrure sur l'amide conduit à l'alcoolate de bore **37**. Deux chemins distincts sont alors possibles en fonction de l'encombrement stérique de l'ABL utilisé : A) Si un ABL encombré est utilisé (*e.g.* LiH_3BN*i*-Pr_2), alors la liaison carbone-oxygène est clivée, conduisant à l'iminium **38** qui est ensuite réduit par l'ABL pour donner la dialkylamine **39** correspondante. B) Si un ABL raisonnablement encombré est utilisé (*e.g.* $LiPyrrBH_3$), l'azote est alors accessible et peut être complexé par le bore conduisant ainsi à un intermédiaire de type ammonium **40** qui constitue un bon groupe partant. Une rupture de la liaison bore-oxygène suivie de l'expulsion de diaminodihydruroborohydrure produit l'aldéhyde **41** correspondant. Celui-ci est finalement réduit par l'ABL pour donner l'alcool **42** attendu.

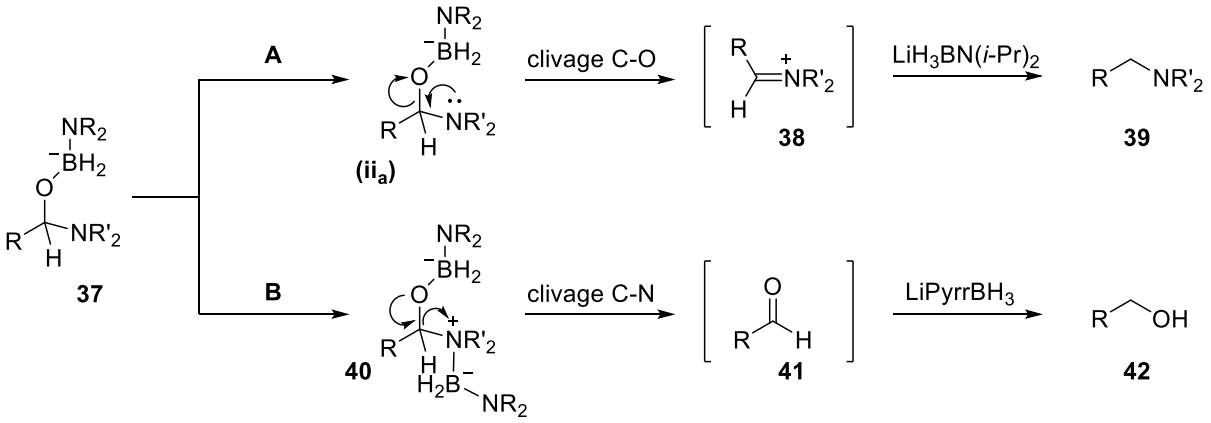


Schéma 30 : Mécanisme proposé pour la réduction sélective d'amides en fonction de l'encombrement de l'ABL.

Les encombrements stériques de l'amide aussi bien que de l'ABL semblent dicter le chemin réactionnel. En comparaison, les réductions réalisées par le $LiAlH_4$ forment de façon prédominante l'amine tandis que le $LiEt_3BH$ permet l'obtention de l'alcool.

Les capacités réductrices de ces agents B-N (aminoboranes et dérivés) sont d'ores et déjà prometteuses même si leur potentiel reste néanmoins encore trop peu étudié. L'apparition dans la

[111] L. Pasumansky, C. T. Goralski, B. Singaram, *Org. Process Res. Dev.* **2006**, *10*, 959–970.

littérature de nombreuses études de réductions toujours plus sélectives (régio-, chimio-, et stéréosélectives) est à prévoir.

I.4.3. Stockage de l'hydrogène

I.4.3.1. Contexte

La question de l'énergie et son stockage est malheureusement toujours d'actualité. L'augmentation exponentielle d'appareils électriques toujours plus performants mais aussi toujours plus gourmands en énergie nécessite une adaptation à laquelle nous n'avions pas réfléchit assez en amont. De ce fait, la production d'énergie *via* des méthodes plus robustes et moins toxiques évolue mais toujours trop lentement comparé à la vitesse de consommation de celle-ci. Dans un contexte où nous souhaitons réduire notre utilisation de dérivés du pétrole, matière première vouée à disparaître, tout en considérant les aspects climatiques et environnementaux, il est impératif de trouver des énergies alternatives.

Parmi celles-ci, l'hydrogène en tant que vecteur énergétique semble être relativement prometteuse.[112] L'hydrogène est le gaz le plus léger qui existe, un litre de ce gaz ne pèse en effet que 90 mg à pression atmosphérique. Il est donc environ 11 fois plus léger que l'air que nous respirons. De par son abondance, sa combustion non polluante (rejet d'eau comme sous-produit) et sa haute capacité énergétique (120 MJ/kg) on comprend aisément l'attention qu'il attire dans le domaine des nouvelles énergies. L'une des problématiques majeures pour son exploitation réside néanmoins en son stockage (Figure 13).

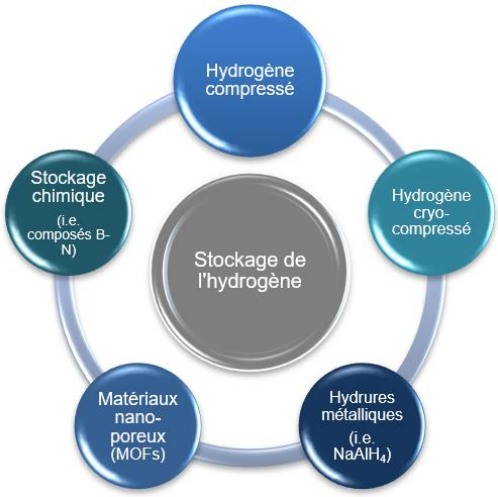


Figure 13 : Méthodes de stockage de l'hydrogène.

De par sa faible densité (0.09 g/L à l'état gazeux) il faut un volume d'environ 11 m^3 pour stocker seulement 1 kg d'hydrogène dans les conditions standards de pression et de température. A ce titre, il est donc indispensable d'augmenter sa densité et pour ce faire la majorité des stockages actuels sont basés sur la compression à haute pression (> 700bar). La densité de l'hydrogène est alors proche de 42 g/L. Les systèmes haute pression constituent un danger potentiel (explosion) et sont souvent sujets

[112] S. Satyapal, J. Petrovic, C. Read, G. Thomas, G. Ordaz, *Catal. Today* **2007**, *120*, 246–256.

à la perte d'énergie (fuites, malfaçons). Une autre méthode consiste à stocker l'hydrogène sous forme liquide en le refroissant jusqu'à sa température de liquéfaction soit environ -253°C. Cette conservation à très basse température est coûteuse et ne trouve donc à ce jour d'application que pour la propulsion spatiale.

Enfin, le stockage sous forme solide est rendu possible grâce à des mécanismes d'absorption ou d'adsorption de l'hydrogène par des matériaux. Les hydrures métalliques en sont les principaux représentants mais l'utilisation de métaux lourds diminue l'efficacité de la méthode (diminution de la capacité gravimétrique). Les matériaux nanoporeux comme les zéolites représentent une solution intéressante car le phénomène d'absorption / désorption est réversible.[113] Cet avantage est néanmoins aussi un inconvénient dans ce cas précis puisque les interactions support-hydrogène sont faibles (type Van der Waals) et il est donc nécessaire de refroidir le support à basses températures pour conserver l'hydrogène sur celui-ci (retour aux problèmes de stockage à froid).[114] Une avancée conséquente dans ce domaine a été réalisée par la société McPhy qui propose un support de MgH_2 nanoporeux capable de stocker efficacement et de façon sûre l'hydrogène.[115]

I.4.3.2. Stockage chimique de l'hydrogène

Une alternative à ces premières propositions de stockage de l'hydrogène est le stockage chimique. Il permettrait en effet de répondre aux problématiques techniques énoncées ci-dessus (conditions de température et pression) tout en apportant une réversibilité du procédé et donc la pérennité de celui-ci. L'une des premières voies explorées fut celle de la production d'hydrogène par déshydrogénation des complexes amine-boranes. En effet, le complexe ammoniac-borane présente une capacité massique d'hydrogène plus que prometteuse avec une valeur de 19.6%.[116] Cependant, sa déshydrogénation complète produit alors du nitrure de bore dont la stabilité accrue (ΔH° = -59.97 kcal/mol) ne permet pas d'envisager la régénération de l'ammoniac-borane selon des conditions raisonnables. Le procédé est donc limité aux deux premières déshydrogénation (Figure 14) réduisant ainsi sa capacité massique de stockage à environ 13%.

$$xNH_3BH_3\,(s) \longrightarrow [NH_2BH_2]x + xH_2\,(g)$$
$$[NH_2BH_2]x \longrightarrow [NHBH]x + xH_2\,(g)$$
$$[NHBH]x \longrightarrow BN + xH_2\,(g)$$

Figure 14 : Etapes de déshydrogénation de l'ammoniac-borane.

Depuis 2010 plus de 100 rapports ont été publiés concernant une nouvelle approche de déshydrogénation de l'ammoniac-borane. Basée sur une déshydrogénation hydraulique, on peut

[113] A. W. C. van den Berg, C. O. Areán, *Chem. Commun.* **2008**, 668–681; H. Kajiura, S. Tsutsui, K. Kadono, M. Kakuta, M. Ata, Y. Murakami, *Appl. Phys. Lett.* **2003**, *82*, 1105–1107; J. Dong, X. Wang, H. Xu, Q. Zhao, J. Li, *Int. J. Hydrogen Energy* **2007**, *32*, 4998–5004; Z. Yang, Y. Xia, R. Mokaya, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 1673–1679.

[114] Y. Li, R. T. Yang, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 726–727.

[115] J. Yang, A. Sudik, D. J. Siegel, D. Halliday, A. Drews, R. O. 3rd Carter, C. Wolverton, G. J. Lewis, J. W. A. Sachtler, J. J. Low, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **2008**, *47*, 882–887.

[116] T. B. Marder, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **2007**, *46*, 8116–8118.

trouver des travaux faisant usage de molécules d'H_2O en présence de catalyseur[117] ou bien en association avec des nanoparticules de métaux de transition,[118] de molécules H_2O stabilisées par immobilisation dans les pores de matériaux organométalliques[119], supportées sur des anions,[120] sur du graphène et équivalents carbonés,[121] ou alternativement intégrées au sein de catalyseurs homogènes.[122]

Selon la même logique, I. Manners propose en 2015 d'utiliser un excès d'H_2O pour réhydrogéner les aminoboranes en amine-boranes et ainsi rendre le chemin de réversibilité de la déshydrogénation des amine-boranes plus simple et plus accessible (Schéma 31).[123]

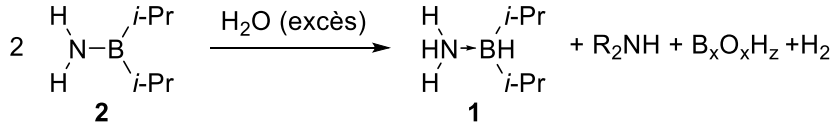


Schéma 31 : Hydrogénation du diisopropylaminoborane en diisopropylamine-borane grâce à H_2O.

Ainsi, 30% du diisopropylaminoborane **2** est réhydrogéné en diisopropylamine-borane **1** en utilisant simplement un excès d'eau. Bien que particulièrement prometteur, ce procédé n'est pas encore optimisé (faible conversion) et la réactivité éventuelle des sous-produits générés difficile à prévoir et contrôler.

De nouveaux composés toujours basés sur la présence d'une liaison B-N mais permettant une réversibilité du procédé sont au stade exploratoire. Parmi eux peuvent être cités les aminoborohydrures métalliques et les aminoboranes cycliques.

a) Les aminoborohydrures de lithium et aminoborohydrures de sodium

La présence d'un métal au sein de structures B-N permettrait de diminuer l'enthalpie liée à la perte d'hydrogène, d'augmenter la pureté de l'hydrogène produit et de contrôler la vitesse du dégagement de dihydrogène.[124] Leur préparation est relativement simple et largement décrite. Des procédés impliquant leur préparation *via* des techniques plus douces telle que le « ball-milling » sont d'ailleurs désormais proposés.

Un suivi de la déshydrogénation thermique de ces composés a été réalisé. Il montre que les températures de déshydrogénation sont inférieures à celles des amine-boranes (89°C et 92°C contre 108°C). De plus, la formation de borazine polluant l'hydrogène produit à 154°C habituellement observée avec les amine-boranes n'est pas constatée, permettant donc de produire un hydrogène plus propre.

---

[117] H.-L. Jiang, Q. Xu, *Catal. Today* **2011**, *170*, 56–63.

[118] C. W. Yoon, P. J. Carroll, L. G. Sneddon, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 855–864; H.-L. Jiang, T. Akita, Q. Xu, *Chem. Commun.* **2011**, *47*, 10999–11001; Q. Yao, Z.-H. Lu, Y. Hu, X. Chen, *RSC Adv.* **2016**, *6*, 89450–89456; F. P. Kinik, T. N. Nguyen, E. Oveisi, B. Valizadeh, F. M. Ebrahim, A. Gładysiak, M. Mensi, K. C. Stylianou, *J. Mater. Chem. A* **2019**, DOI 10.1039/C9TA02123J.

[119] Y. Zhao, Y.-H. Kim, A. C. Dillon, M. J. Heben, S. B. Zhang, *Phys. Rev. Lett.* **2005**, *94*, 155504.

[120] R. Nirmala, H. Y. Kim, C. Yi, N. A. M. Barakat, R. Navamathavan, M. El-Newehy, *Int. J. Hydrogen Energy* **2012**, *37*, 10036–10045; B. Zhou, M. Wen, Q. Wu, *Nanoscale* **2013**, *5*, 8602–8608.

[121] N. Cao, J. Su, W. Luo, G. Cheng, *Int. J. Hydrogen Energy* **2014**, *39*, 426–435; Ö. Metin, V. Mazumder, S. Özkar, S. Sun, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 1468–1469;

[122] B. Durham, S. R. Wilson, D. J. Hodgson, T. J. Meyer, *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 600–607.

[123] E. M. Leitao, I. Manners, *Eur. J. Inorg. Chem.* **2015**, *2015*, 2199–2205.

[124] Z. Xiong, C. K. Yong, G. Wu, P. Chen, W. Shaw, A. Karkamkar, T. Autrey, M. O. Jones, S. R. Johnson, P. P. Edwards, *Nat. Mater.* **2008**, *7*, 138–141.

Ces résultats restent néanmoins exploratoires pour le moment, et la pertinence de l'utilisation de ces composés purement hypothétique. Il a d'ailleurs été démontré que l'un des sous-produits issus de la déshydrogénation de ces borohydrures, le B_2H_6 serait une limitation majeure quant à l'utilisation de ces composés.

b) Les composés B-N-C analogues d'aminoboranes

L'utilisation de nouveaux composés à motif B-N-C a été proposée comme alternative.[125] En effet, puisque la déshydrogénation des liaisons C-C est significativement endothermique (contrairement à celle des amine-boranes qui elle est exothermique) de nouveaux composés contenant à la fois des liaisons C-C et des liaisons B-N pourraient être « un intermédiaire » possédant un ΔG de déshydrogénation proche de zéro.

Des calculs théoriques réalisés par D.A. Dixon ont montré que le remplacement de deux groupements $-CH_2-$ du cyclohexane par le motif aminoborane H_2NBH_2 permettrait d'obtenir un matériau pouvant délivrer jusqu'à 3 équivalents d'hydrogène soit une contenance de 7.1% massique (Schéma 32).[126]

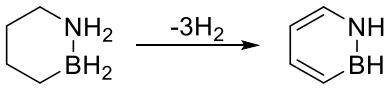


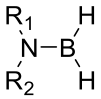
Schéma 32 : 1,2-azaborine en tant que nouvel outil de stockage chimique d'hydrogène.

La synthèse de composés similaires à ceux que suggèrent les calculs de D. A. Dixon a récemment été reportée et, la déshydrogénation catalytique réversible à l'étude montre des premiers résultats très encourageants.[127]

Ces composés apparaissent dans les publications des résultats annuels comme étant de nouveaux candidats prometteurs pour le stockage réversible de l'hydrogène.

I.4.4. Agent de Borylation

L'étude des aminoboranes en tant qu'agents de borylation bien que récente, est néanmoins très prometteuse. Dans cette partie nous nous limiterons à la description de la réactivité des aminoboranes dont la structure est présentée ci-dessous (Figure 15), en tant qu'agent de borylation.



R_1, R_2 = alkyle, aryle

Figure 15 : Structure générale des agents de borylation discutés dans ce chapitre.

[125] S. Bhunya, P. M. Zimmerman, A. Paul, *ACS Catal.* **2015**, *5*, 3478–3493.

[126] A. J. Arduengo, D. A. Dixon, *Main Group Element and Organic Chemistry for Hydrogen Storage and Activation, DoE Hydrogen Program Review*, **2008**.

[127] E. R. Abbey, L. N. Zakharov, S.-Y. Liu, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 7250–7252; A. J. V Marwitz, E. R. Abbey, J. T. Jenkins, L. N. Zakharov, S.-Y. Liu, *Org. Lett.* **2007**, *9*, 4905–4908.

I.4.4.1. Utilisation pour la borylation d'halogénure de vinyle ou d'aryle

Jusqu'au début des années 2000 les aminoboranes sont rarement utilisés en tant qu'outils de synthèse organique. Ils sont en effet largement connus pour être d'excellents précurseurs de céramiques B-N[128] mais sont inefficaces en hydroboration.

En 2003, G. Alcaraz et M. Vaultier reportent l'utilisation des aminoboranes monomériques dans le cadre de la borylation des halogénures d'aryle catalysée au palladium et montrent ainsi leur capacité à transférer un atome de bore.[129]

Des aminoboranes tels que le diisopropylaminoborane ont ainsi pu être évalués dans un procédé de couplage catalysé au palladium en présence de 4-iodoanisole dans le dioxane à 80°C pendant 15 heures. La base utilisée est ici la triethylamine et la charge catalytique du catalyseur au palladium est de 5 mol% (Schéma 33). Les résultats sont encourageants, avec des rendements excellents (99%) à modestes (51%) en fonction de l'aminoborane utilisé. Il est à noter qu'un minimum d'encombrement sur l'amine de l'aminoborane est nécessaire pour qu'il soit sous forme monomérique. Cependant un encombrement trop important réduit considérablement les rendements (Schéma 33, éq.3).

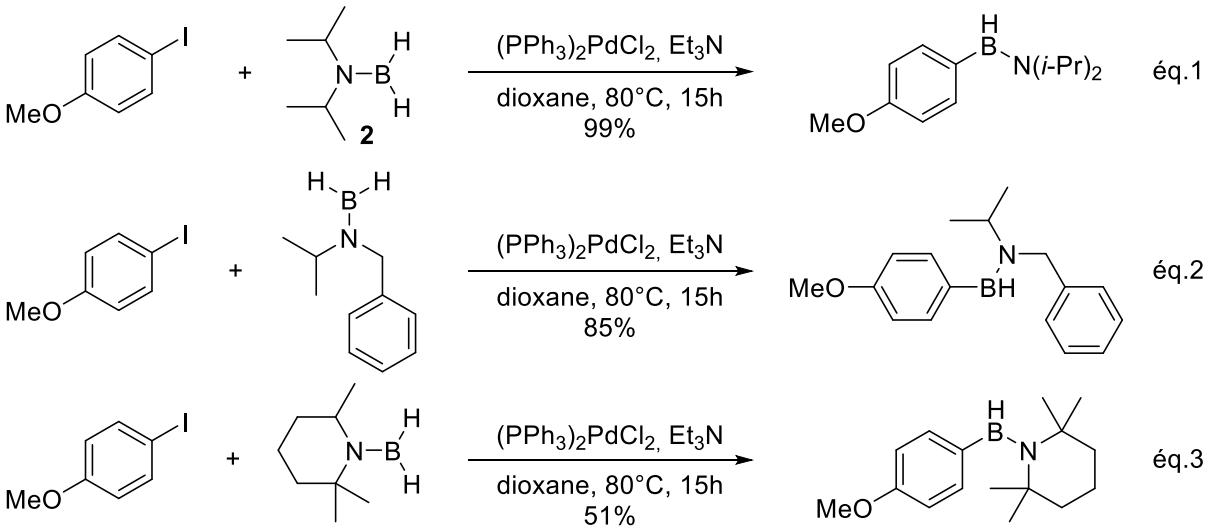


Schéma 33 : Borylation du 4-iodoanisole par des aminoboranes encombrés.

Le diisopropylaminoborane **2** présentant un bon équilibre entre encombrement et réactivité a donc été utilisé pour l'exemplification sur divers halogénures d'aryle. Les résultats diffèrent d'un halogénure d'aryle à l'autre avec, de façon générale, de meilleurs rendements pour les composés iodés (Schéma 34).

[128] F. Thévenot, C. Doche, H. Mongeot, F. Guilhon, P. Miele, D. Cornu, B. Bonnetot, *J. Solid State Chem.* **1997**, *133*, 164–168.
[129] L. Euzenat, D. Horhant, Y. Ribourdouille, C. Duriez, G. Alcaraz, M. Vaultier, *Chem. Commun.* **2003**, 2280–2281.

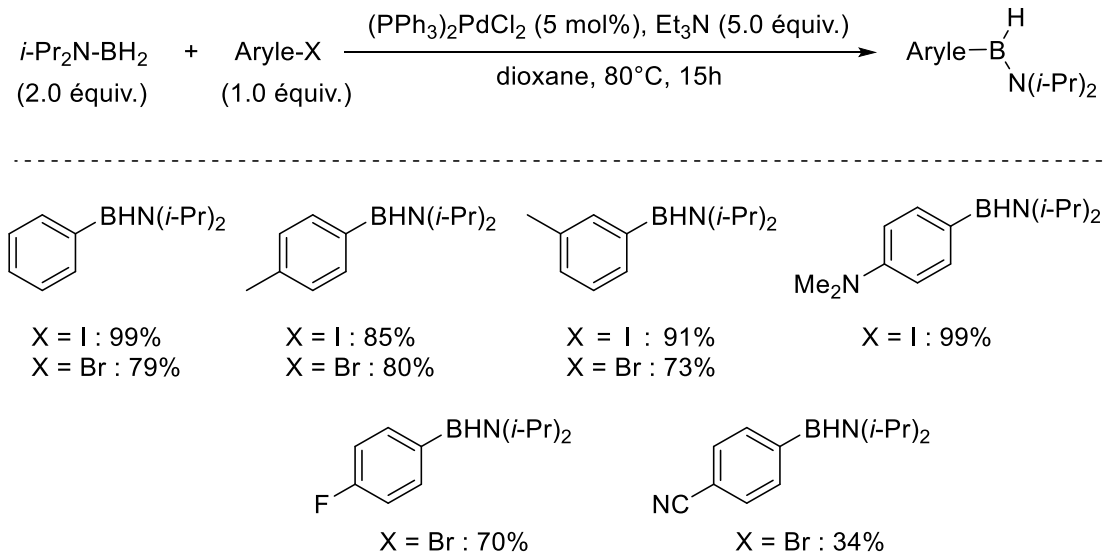


Schéma 34 : Borylation d'halogénures d'aryle avec du diisopropylaminoborane.

Dans le but de mieux comprendre le mécanisme de cette réaction, et pour faire suite aux travaux de Y. Masuda sur le mécanisme de borylation des halogénures d'aryle par des dialkoxyboranes catalysée au palladium,[130] des essais complémentaires ont été réalisés. En effet, Y. Masuda a proposé la formation d'un intermédiaire réactionnel type aryle-Pd^{II}-X provenant de l'addition oxydante de l'halogénure d'aryle de départ. Pour vérifier si cela se produit aussi avec les aminoboranes, la réaction du iodobenzène avec le diisopropylaminoborane en présence de [PhPd(I)$(PPh_3)_2$] a été étudiée. Celle-ci a permis l'obtention du composé PhBHN*i*-Pr_2 avec 85% de rendement, corroborant ainsi les résultats de Y. Masuda.

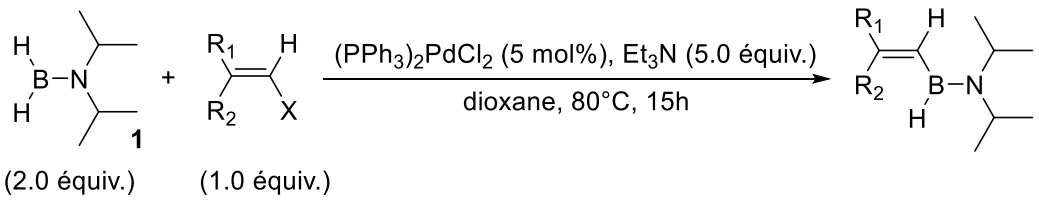
Un autre résultat permettant de confirmer le passage par une espèce type aryle-Pd^{II}-X a été obtenu lors de la réaction du 4-fluorobromobenzène dans les conditions réactionnelles. Le produit obtenu est alors contaminé par 10% de PhBHN*i*-Pr_2. Une explication à la formation de ce sous-produit implique un transfert de groupement phényle du ligand phosphine de l'intermédiaire [4-F-C_6H_4-Pd(Br)$(PPh_3)_2$], vers le métal après potentielle addition oxydante donnant ainsi l'espèce [(PhPd(Br)PPh_3)(PPh_2(4-F-C_6H_4))] qui élimine alors le sous-produit constaté.

Néanmoins, même si l'addition oxydante est connue pour être limitante dans des réactions comme le couplage de Suzuki-Miyaura, cela ne semble pas être le cas ici.[131] En effet, les résultats obtenus ne suggèrent pas d'effet de la richesse électronique. En revanche, l'étape de transmétallation semble être relativement lente et donc limitante puisqu'elle permet le transfert compétitif d'un aryle de la phosphine plus ou moins important en fonction de la nature électronique des substrats.

En 2005, G. Alcaraz et M. Vaultier ont exploré la réactivité du diisopropylaminoborane vis-à-vis d'halogénures d'alcène.[132] Les mêmes conditions que précédemment ont été appliquées à des halogénures de vinyles. Les vinylaminoboranes ont été isolés et caractérisés par RMN ^{11}B (Tableau 8).

---

[130] M. Murata, S. Watanabe, Y. Masuda, *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 6458–6459.
[131] P. Sampson, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 11836–11837.
[132] L. Euzénat, D. Horhant, C. Brielles, G. Alcaraz, M. Vaultier, *J. Organomet. Chem.* **2005**, *690*, 2721–2724.



(2.0 équiv.) (1.0 équiv.)

Tableau 8 : Borylation d'halogénures de vinyle

Entrée	X	R_1	R_2	Rendement isolé (%)
1	I	Ph	H	33
2	Br	Ph	H	94
3	Br	H	Ph	72
4	Br	4-OMe-C_6H_4	H	34
5	Br	H	4-OMe-C_6H_4	84
6	Br	$(CH_2)_5$		81

On constate ici que les bromures vinyliques sont de meilleurs substrats que leurs équivalents iodés, conduisant au produit souhaité avec de meilleurs rendements (Tableau 8, entrées 1 et 2).

Un point intéressant de cette méthodologie est aussi la stéréochimie du produit final. En effet, l'utilisation des halogénures de vinyle *cis* ou *trans* conduit nécessairement à l'isomère borylé *trans*. Ceci peut s'expliquer par la nature de l'intermédiaire. Les *cis*-vinylpalladium (II) sont connus pour s'isomériser en *trans*-vinylpalladium (II) qui sont tout simplement plus stables thermodynamiquement.[133] Ainsi, malgré des rendements parfois faibles (Tableau 8, entrées 1 et 4) cette méthode permet tout de même d'accéder aux aminovinylboranes avec un parfait contrôle de la stéréochimie du produit final pouvant ensuite être transformés facilement en boronates ou en acides boroniques.

En 2011, B. Singaram décrit à son tour l'utilisation du diisopropylaminoborane pour la synthèse d'aminoarylboranes.[134] Les conditions utilisées sont sensiblement les mêmes que celles proposées par G. Alcaraz et M. Vaultier à l'exception de la méthode de préparation du réactif aminoborane. En effet, nous avons vu plus tôt que B. Singaram a développé l'utilisation des aminoborohydrures de lithium en tant qu'intermédiaires pour la synthèse des aminoboranes (en page 29) qu'il applique ensuite directement en couplage (Schéma 35).

[133] C. Amatore, M. Azzabi, A. Jutand, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 1670–1677.

[134] D. Haddenham, C. L. Bailey, C. Vu, G. Nepomuceno, S. Eagon, L. Pasumansky, B. Singaram, *Tetrahedron* **2011**, *67*, 576–583.

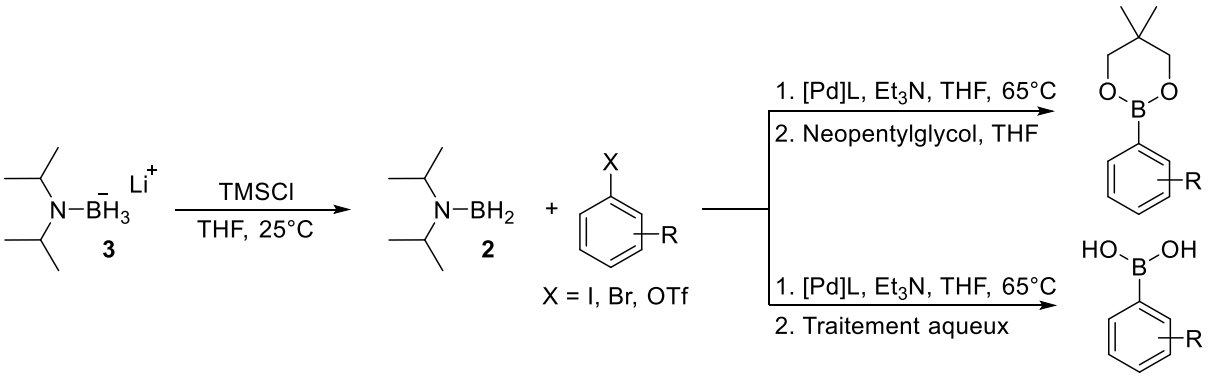


Schéma 35 : Réactivité des ABL face aux halogénures d'aryle.

B. Singaram a travaillé avec une plus grande variété de substrats (utilisation de triflates en plus des iodés et bromés) et a modifié les conditions de traitement du mélange réactionnel final pour permettre l'accès aux dérivés d'acides boroniques.

En 2014 cette réaction a été étendue aux chlorures d'aryle.[135] La réaction fait cette fois intervenir 2 mol% d'un catalyseur à base de palladium acétate et d'un ligand phosphine, le XPHOS. La base utilisée reste la triéthylamine tandis que le solvant de choix est l'acétate d'éthyle. Deux types de conditions réactionnelles ont été établies en fonction de la richesse électronique des substrats étudiés (Schéma 36). Ceux étant plutôt électroattracteurs nécessitent l'ajout d'une quantité d'iodure de potassium assez conséquente (50 mol%) pour obtenir de bons rendements alors que ce même ajout défavorise au contraire la réaction des substrats électrodonneurs (2 mol%).

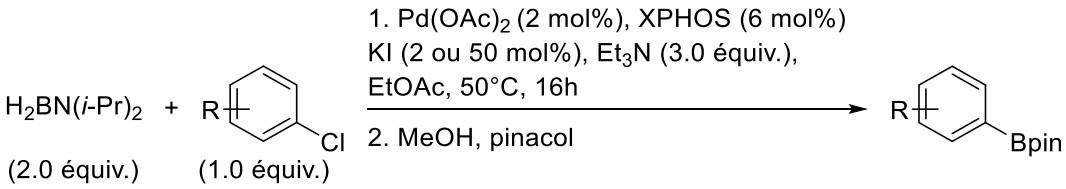


Schéma 36 : Application du diisopropylaminoborane à la synthèse de dérivés pinacoliques.

I.4.4.2. Utilisation pour la borylation C-H

La borylation C–H catalytique des arènes est encore largement utilisée en synthèse organique car elle permet d'introduire un atome de bore de façon directe sur un substrat non-fonctionnalisé. Une borylation C-H avec le diisopropylaminoborane en tant que source de bore a été proposée en 2016 par M. Tobisu et N. Chatani (Schéma 37).[136]

[135] H. D. S. Guerrand, L. D. Marciasini, M. Jousseaume, M. Vaultier, M. Pucheault, *Chem. – A Eur. J.* **2014**, *20*, 5573–5579.
[136] M. Tobisu, T. Igarashi, N. Chatani, Beilstein *J. Org. Chem.* **2016,** *12,* 654–661.

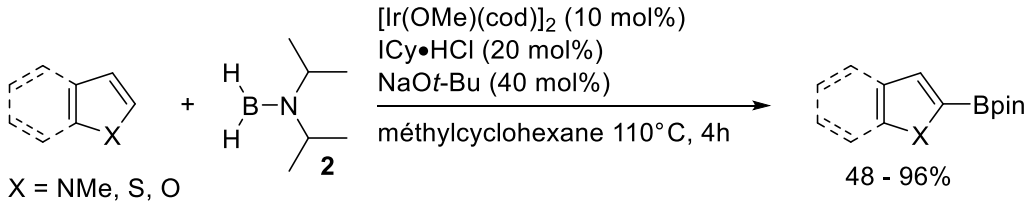


Schéma 37 : Borylation C-H avec le diisopropylaminoborane.

Pour ce faire, un catalyseur d'iridium de type $[Ir(OMe)(cod)]_2$ a été utilisé à hauteur de 10 mol% en présence de 20 mol% d'un ligand azoté et de 40 mol% de NaO*t*-Bu. La réaction a été conduite pendant 4 heures à 110°C dans le méthylcyclohexane. Au total 13 substrats de type hétéroarènes ont pu être borylés dans ces conditions avec des rendements isolés compris entre 48% et 96%. Les substrats benzéniques, moins réactifs, ont conduit à des résultats moins encourageants (rendements isolés compris entre 31 et 50%) quelles que soient les conditions testées.

I.4.4.3. Utilisation pour la borylation radicalaire

En 2013, l'accès aux aminoarylboranes à partir de sels de diazonium catalysée par des dérivés titanocènes, ferrocènes et zirconocènes a été décrite au laboratoire.[137] Le dérivé titanocène Cp_2Ti a été synthétisé *in situ* puis mis à réagir avec un mélange de $4\text{-}MeC_6H_4N_2BF_4$ **43** et de diisopropylaminoborane **2**.

La plupart des catalyseurs utilisés pour la déshydrogénation des amine-boranes en aminoboranes ont été testés et tous semblent catalyser la réaction de borylation (Tableau 9). L'utilisation des zirconocènes a conduit à des rendements compris entre 68 et 75% (Tableau 9, entrées 8 à 11), le meilleur d'entre eux étant le réactif de Schwartz (Tableau 9, entrée 11). Les catalyseurs de types métallocène de cobalt (Tableau 9, entrée 12), de nickel (Tableau 9, entrée 13), et de ruthénium (Tableau 9, entrée 14) ont conduit à des résultats tout aussi encourageants tandis que la catalyseur $FeCp_2$ a fourni les meilleurs résultats (Tableau 9, entrée 15). L'utilisation de solvants polaires a conduit aux meilleurs résultats ; les sels de diazonium sont en effet connus pour être difficilement solubles dans les solvants apolaires.

[137] L. D. Marciasini, N. Richy, M. Vaultier, M. Pucheault, *Adv. Synth. Catal.* **2013**, *355*, 1083–1088; L. D. Marciasini, M. Vaultier, M. Pucheault, *Tetrahedron Lett.* **2014**, *55*, 1702–1705.

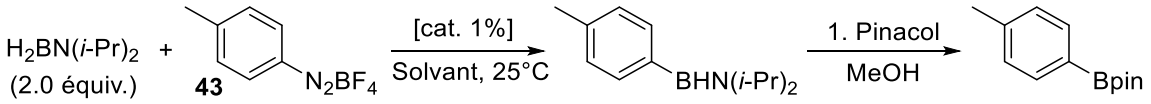


Tableau 9 : Optimisation de la borylation radicalaire

Entrée	Catalyseur	Solvant	Rendement (%)
1	-	THF	0
2	[$TiCp_2$]	THF	30
3	[$TiCp_2$]	CH_3CN	56
4	$TiCp_2(CO)_2$	CH_3CN	60
5	$(Cp\textit{t}\text{-}Bu)_2TiCl_2$	CH_3CN	61
6	$CpTiCl_3$	CH_3CN	62
7	$TiCp_2Cl_2$	CH_3CN	72
8	$(Indenyl)_2ZrCl_2$	CH_3CN	75
9	$(\textit{t}\text{-}BuCp)_2ZrCl_2$	CH_3CN	68
10	Cp_2ZrCl_2	CH_3CN	68
11	Cp_2ZrHCl	CH_3CN	74
12	Cp_2Co	CH_3CN	69
13	Cp_2Ni	CH_3CN	76
14	Cp_2Ru	CH_3CN	74
15	Cp_2Fe	CH_3CN	87

Il est intéressant de noter qu'il a été possible de réduire la charge catalytique à 0.1 mol% dans le cas du Cp_2Fe sans qu'une diminution des rendements ne soit constatée. Des études mécanistiques ont été réalisées, mettant en évidence un mécanisme radicalaire avec pour étape cinétiquement déterminante l'addition du radical aryle sur le diisopropylaminoborane.[138]

Deux autres catalyseurs ont été choisis pour une exemplification avec différents sels de diazonium, le Cp_2TiCl_2 et le Cp_2ZrHCl. Au total, 26 substrats aryles substitués par des groupement électrodonneurs comme électroattracteurs incluant des fonctions halogène, cyano, nitro, méthoxyle, méthyle, ou encore trifluorométhyle en position 2, 3 et 4 ont été décrits avec des rendement allant de 41 à 78%.

Enfin, comme pour la plupart des dérivés de type $ArB(H)N(\textit{i}\text{-}Pr)_2$, il est possible d'accéder aux acides boroniques, boronates et sels de trifluoroborate par une simple adaptation du traitement réalisé en fin de réaction (Schéma 38). Ainsi les dérivés correspondants ont pu être obtenus avec d'excellents rendements supérieurs à 90%.

[138] Revue pour la borylation radicalaire : F. W. Friese, A. Studer, *Chem. Sci.* **2019**, DOI 10.1039/C9SC03765A.

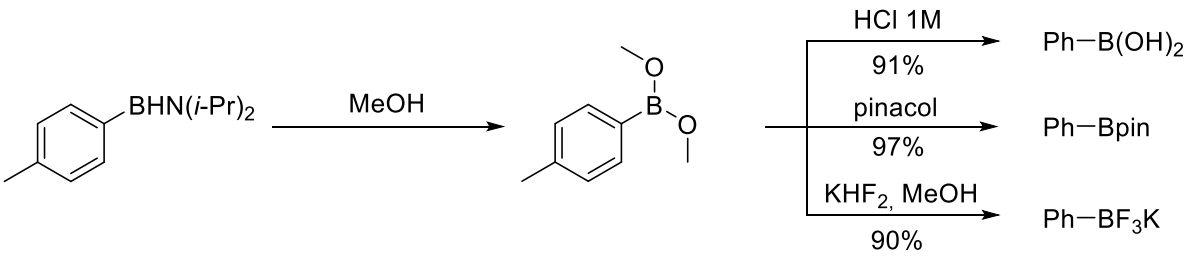


Schéma 38 : Transformation des aminoarylboranes.

I.4.4.4. Application du diisopropylaminoborane à la synthèse de dérivés acides boro- et boriniques

Les résultats obtenus au laboratoire lors des applications précédentes du diisopropylaminoborane en tant qu'agent de borylation ont conduit à explorer son utilisation avec les organométalliques.[139] La délocalisation du doublet électronique de l'azote vers la case vacante du bore au sein du diisopropylaminoborane permet d'abaisser l'acidité de Lewis de celui-ci et de renforcer la liaison B-N, ce qui devrait avoir un impact sur l'électrophilie du bore.

Les organolithiens ont d'abord été étudiés mais leur addition, même à très basse température, mène de façon incontrôlée à la polyaddition comme observé avec les trialkoxyboranes. Au contraire, lors de l'utilisation d'un réactif de Grignard (PhMgBr) l'addition résulte en l'obtention d'une seule espèce correspondant à la stœchiométrie employée. Le diisopropylaminophénylborohydrure de magnésium **44** a ainsi été observé après l'addition d'un équivalent d'organomagnésien avec complète disparition du pic du diisopropylaminoborane **2** ((t) à δ = 35 ppm). De la même manière, le diisopropylaminodiphénylborane **45** a été obtenu lors de l'addition de deux équivalents de l'organomagnésien (br (s) à δ = 42 ppm). L'une des raisons pouvant expliquer cette sélectivité avec les réactifs de Grignard peut être le fait que les aminoborohydrures de magnésium **ABMg** ont tendance à éliminer un hydrure plus facilement que les aminoborohydrures de lithium **ABL**. La seconde addition est de ce fait favorable dans le cas des organomagnésiens et défavorisée dans le cas des organolithiens (Schéma 39).

[139] L. Marciasini, B. Cacciuttolo, M. Vaultier, M. Pucheault, *Org. Lett.* **2015**, *17*, 3532–3535.

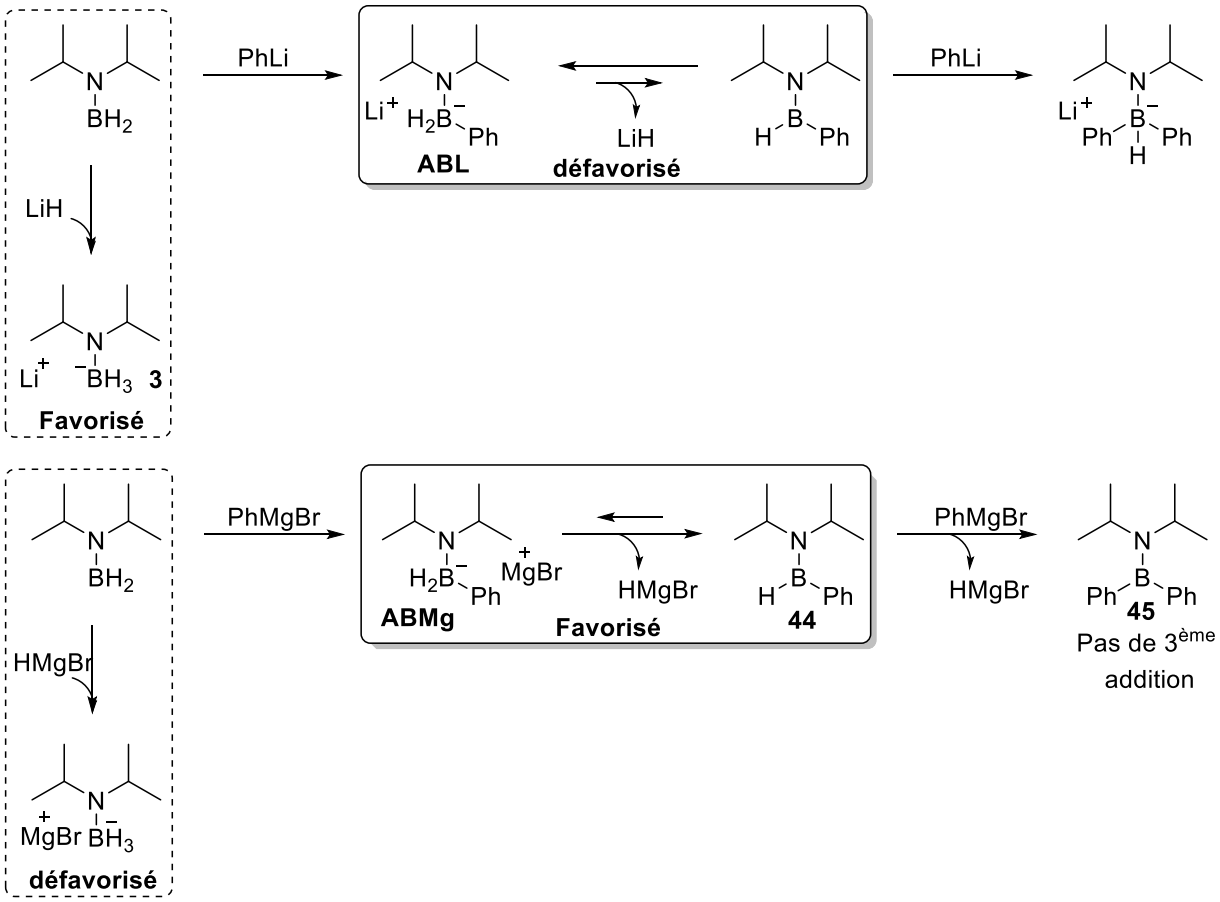


Schéma 39 : Réactivité comparée des aminoborohydrures de lithium et magnésium.

Un autre point à noter concernant la réactivité des réactifs de Grignard avec le diisopropylaminoborane est que même en additionnant un excès de ceux-ci, une troisième addition n'a jamais été observée sur le bore. Le bore du diarylaminoborane **45** n'est en effet plus assez électrophile ce qui conduit à un parfait contrôle de la polyaddition et des espèces générées.

Les conditions de synthèse des acides boriniques ont ensuite été optimisées et deux procédures proposées. L'une est basée sur la synthèse séquentielle du réactif de Grignard puis l'ajout de celui-ci sur le diisopropylaminoborane (voie **A**) alors que l'autre (voie **B**) met en jeu les conditions monotopes de Barbier (Schéma 40). Ces conditions ont ensuite été appliquées à la synthèse de 14 dérivés d'acides boriniques qui furent isolés sous forme d'aminoborinates avec des rendements compris entre 70 et 95% sans étape de purification.

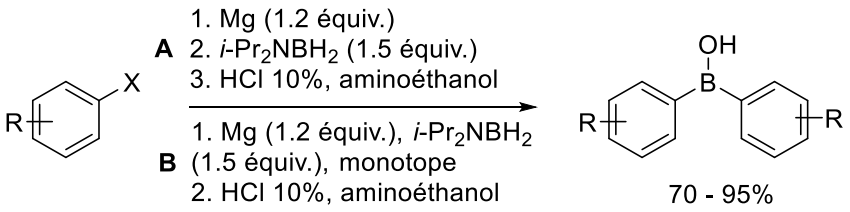


Schéma 40 : Synthèse séquentielle ou monotope (conditions de Barbier) des acides boriniques.

Enfin, une tentative de synthèse d'un acide borinique dissymétrique a pu être réalisée. En procédant par étape, un premier aminoarylborane a été obtenu en présence d'un excès de magnésium puis l'ajout de l'autre halogénure d'aryle a permis la seconde addition (Schéma 41). Un traitement aqueux suivi de l'ajout d'aminoéthanol a permis d'isoler le borinate dissymétrique correspondant avec un rendement de 78%.

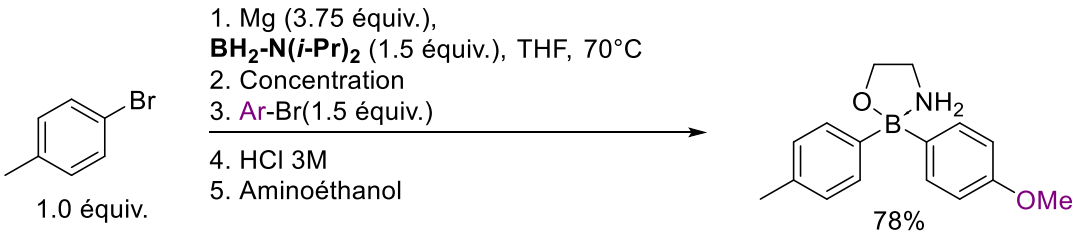


Schéma 41 : Synthèse séquentielle d'un borinate asymétrique à partir du diisopropylaminoborane.

La synthèse d'une espèce comme celle-ci est particulièrement intéressante dans le sens où elle comporte un bore tétraédrique (puisque coordiné par l'azote) et substitué par 4 groupements différents. La chiralité se retrouve ainsi centrée sur le bore et l'obtention de deux énantiomères est alors envisageable.

Certaines limitations de ce procédé doivent toutefois être notées : l'utilisation de dérivés chlorés et iodés a conduit à des conversions plus faibles liées à la difficulté d'obtenir les organomagnésiens correspondants, et bien entendu la tolérance fonctionnelle des réactifs de Grignard.

II. Conclusion

Grâce aux progrès réalisés en chimie des métaux de transition, l'obtention des aminoboranes est rapidement passée de difficile et contraignante (températures élevées nécessaires à la déshydrogénation thermique des amine-boranes) à catalytique et plus douce. Les voies d'obtention des aminoboranes suscitent d'ailleurs encore énormément d'intérêt comme le prouvent les travaux de A. Schulz (2019) sur la synthèse des aminoboranes à partir d'azotures. [140]

De plus, la nature des interactions présentes entre le bore et l'azote conduit à une polarisabilité modulable, et donc à des propriétés électroniques et optiques remarquables que les composés C-C peuvent difficilement prodiguer sans assistance d'hétéroatomes. La présence d'hydrogènes à caractère d'hydrure mais aussi de protons, au sein d'une même molécule, ne fait qu'augmenter le potentiel réactionnel de ces derniers. L'utilisation des aminoboranes de type $R_2N\text{-}BH_2$ en tant que source de bore a d'ores et déjà permis la synthèse de nombreux dérivés borés. Impliqués dans les réactions de couplage pallado-catalysés ou encore en borylation C-H, les aminoboranes ont permis d'obtenir des résultats probants. D'autre part, malgré l'absence de réactivité des aminoboranes dans les réactions d'hydroboration, ceux-ci se sont montrés particulièrement utiles en tant qu'agents de réduction sélectifs.

[140] K. Bläsing, J. Bresien, R. Labbow, D. Michalik, A. Schulz, M. Thomas, A. Villinger, *Angew. Chemie Int. Ed.* **2019**, *58*, 6540–6544.

Malgré leur tendance à oligomériser et leur relative instabilité pour certains, ils restent néanmoins très sollicités pour des applications toujours plus spécifiques. De récentes avancées dans le domaine du stockage de l'hydrogène ou encore dans la conception de matériaux fluorescents en témoignent.[141]

Dans ce contexte, les travaux réalisés au cours de cette thèse ont pour objectif de mettre à profit le potentiel réactionnel des aminoboranes. La réactivité du diisopropylaminoborane appliquée à la réaction d'hydroboration des alcynes a d'abord été explorée (Chapitre II) suivie de son application en tant qu'agent de borylation des alcynes terminaux (Chapitre III). La capacité du diisopropylaminoborane à réagir avec des organométalliques pour la production de dérivés du bore trisubstitués a ensuite été étudiée. La synthèse de composés ambiphiles de type phosphine-borane basés sur des structures de types acide borinique et acide boronique a été investie (Chapitre IV). Enfin, dans une démarche de valorisation des aminoarylboranes, nous proposons la synthèse de composés atropoisomères comportant une chiralité axiale C-B originale (Chapitre V).

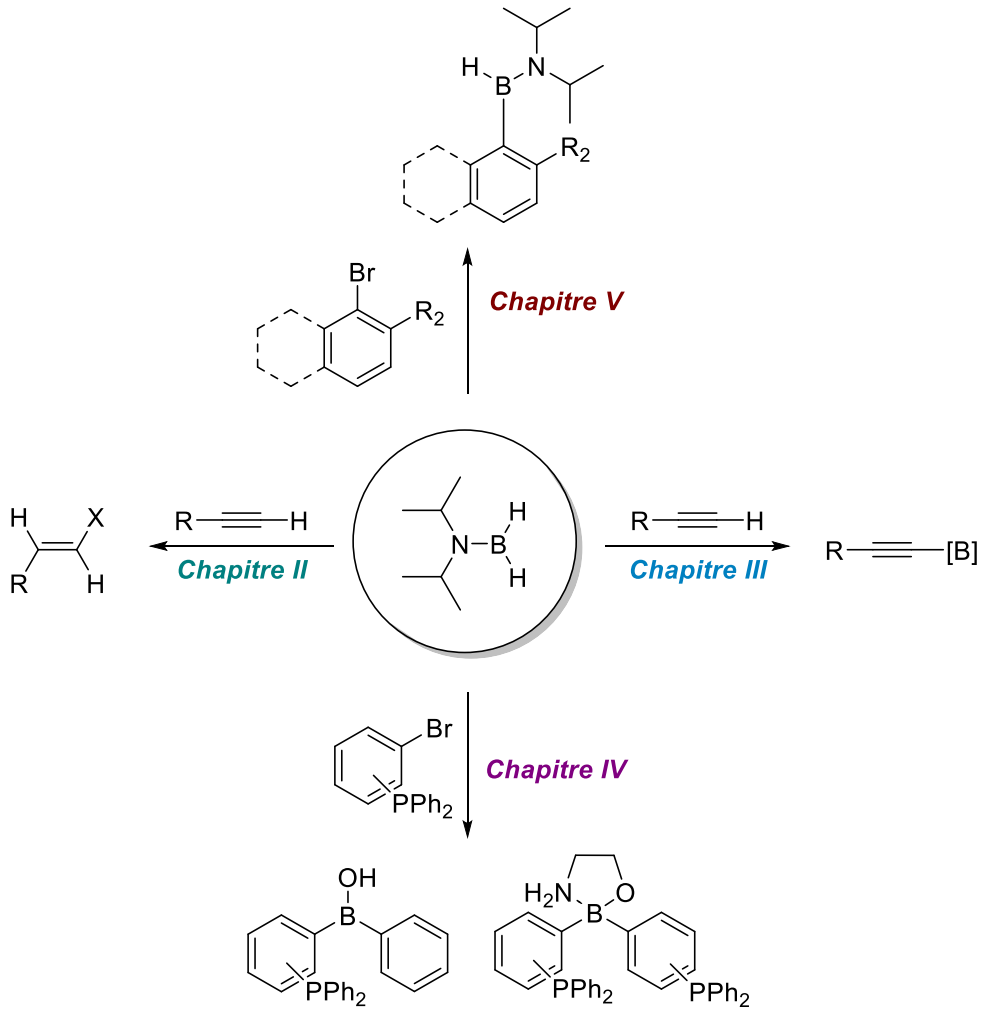


Figure 16 : Représentation schématique des réactions traitées dans chaque chapitre.

[141] H. Lin, C. R. McConnell, B. Jilus, S.-Y. Liu, F. Jäkle, *Macromolecules* **2019**, *52*, 4500–4509.

Chapitre II : Hydroboration des alcynes par le diisopropylaminoborane

I. Introduction

Les organoboranes sont des intermédiaires synthétiques polyvalents qui trouvent application dans de nombreuses synthèses organiques. La contribution de ces espèces en la création de liaison carbone-bore et carbone-carbone a notamment permis l'attribution de deux prix Nobel de chimie : un en 1979 pour les travaux de H.C. Brown sur l'hydroboration[142] et un en 2010 attribué à A. Suzuki pour ses travaux sur les réactions de couplage pallado-catalysées.[143] Les vinylboranes présentent plus particulièrement un grand intérêt de par leurs nombreuses applications en tant que synthons utiles à la synthèse totale de produits naturels.[144] Ils constituent bien souvent de bons candidats face à des étapes de post-fonctionnalisation (*e.g.* halogénation,[145] couplages croisés[146]) permettant l'introduction de fonctions chimiques utiles aux synthèses totales. La synthèse stéréosélective de ces motifs vinyliques est donc cruciale. Jusqu'en 1993 la synthèse des 1-alcénylboronates n'était possible que *via* l'utilisation de deux méthodes : la transmétallation de métaux alcényles par des organoboranes,[147] et l'hydroboration d'alcynes (Schéma 42, éq.1).[148] De nombreux groupes ont ensuite décrit la synthèse des alcénylboronates *via* la borylation catalytique de liaisons C-X ou C-H par le pinacolborane (HBpin),[149] le catécholborane (HBCat),[150] ou le bis(pinacolato)diborane (B_2Pin_2) (Schéma 42, éq.2 et éq.3).[151] L'ensemble de ces méthodes (hydroboration, transmétallation, borylation) fonctionne relativement bien mais elles présentent néanmoins le désavantage de ne procurer qu'un accès aux alcénylboronates Bpin ou BCat.

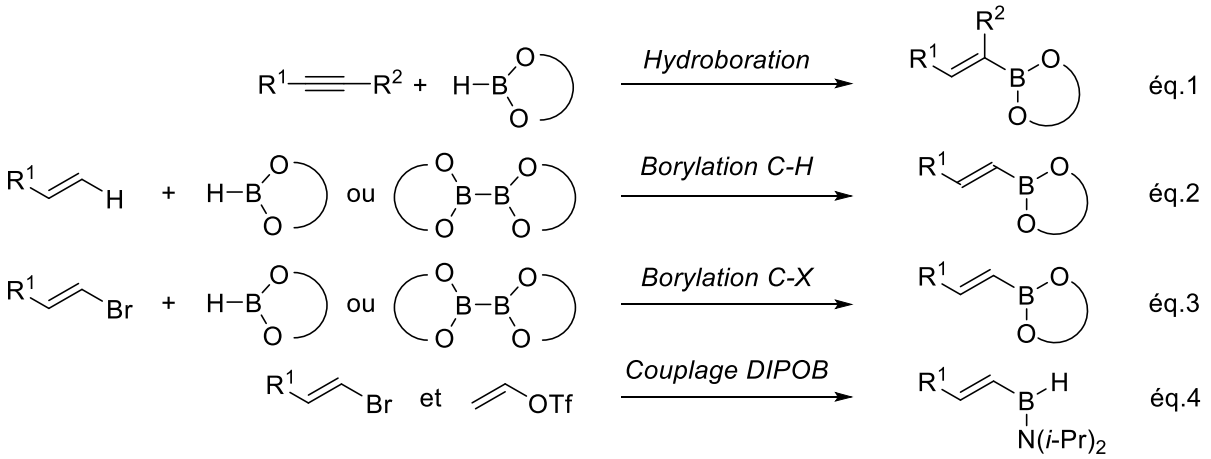


Schéma 42 : Représentation des différentes voies de synthèses des alcényl[B].

---

[142] H. C. Brown, B. C. S. Rao, *J. Am. Chem. Soc.* **1956**, *78*, 5694–5695.
[143] N. Miyaura, A. Suzuki, *Chem. Rev.* **1995**, *95*, 2457–2483.
[144] D. T. C. Yang, G. W. Kabalka, *Org. Prep. Proced. Int.* **1977**, *9*, 85–87.
[145] M. D. Shair, T. Yoon, S. J. Danishefsky, *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 3755–3757.
[146] J. P. Das, S. Roy, *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 7861–7864.
[147] E. Weiss, *Angew. Chemie* **1983**, *95*, 819.
[148] S. Bank, *J. Chem. Educ.* **1976**, *53*, A274.
[149] M. Murata, S. Watanabe, Y. Masuda, *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 2585–2588.;
[150] D. H. Motry, A. G. Brazil, M. R. Smith, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 2743–2744; S. A. Westcott, T. B. Marder, R. T. Baker, *Organometallics* **1993**, *12*, 975–979.
[151] R. B. Coapes, F. E. S. Souza, R. L. Thomas, J. J. Hall, T. B. Marder, *Chem. Commun.* **2003**, 614–615.

En 2005, G. Alcaraz et M. Vaultier ont montré qu'ils pouvaient obtenir les alcénylaminoboranes correspondant par couplage entre le diisopropylaminoborane et des halogénures d'alcényles.[152] Ces espèces sont stables et isolables (Schéma 42, éq.4). Elles permettent notamment un accès rapide à des dérivés des acides boroniques par simple hydrolyse ou estérification. Ces derniers étant très recherchés pour des applications dans des réactions de couplage (I.4.1.2. Réactivité on page 39), le développement d'une méthode de synthèse robuste permettant leur accès nous a semblé pertinent.

Notre but a donc été de trouver et développer une voie d'accès aux alcénylaminoboranes *via* l'utilisation des aminoboranes dans des réactions d'hydroboration. Aux vues des résultats peu prometteurs obtenus lors de leur utilisation seuls pour l'hydroboration des alcynes nous nous sommes intéressés à une alternative reposant sur la catalyse.

II. Rappels bibliographiques

II.1. Présentation de la réaction d'hydroboration

La réaction d'hydroboration consiste en l'addition d'une liaison bore-hydrogène sur une liaison multiple conduisant à l'organoborane correspondant (Schéma 43). Une fois l'organoborane obtenu, celui-ci peut alors être remplacé par d'autres éléments (C, O, N, X, …) et ce, avec une stéréosélectivité relativement bien contrôlée.

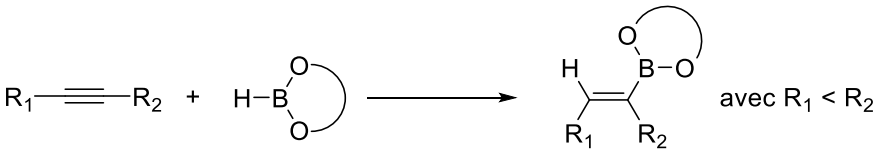


Schéma 43 : Schéma général de la réaction d'hydroboration d'alcynes.

La réaction d'hydroboration suit l'inverse de la règle de Markovnikov (addition du bore sur le carbone le moins substitué) et est *syn*-stéréospécifique. Une explication quant à la régiosélectivité (*E*) peut être fournie en se basant sur la nature des états de transition. Il a été établi que la réaction d'hydroboration se fait selon un mécanisme concerté avec passage par un état de transition à 4 centres (Schéma 44).[153] Le borane électrophile est en effet attaqué par les électrons π de l'alcyne rendant alors le carbone de l'alcyne substitué (voie A, carbone *α*) ou terminal (voie B, carbone *β*) électrodéficient.[154]

[152] L. Euzénat, D. Horhant, C. Brielles, G. Alcaraz, M. Vaultier, *J. Organomet. Chem.* **2005**, *690*, 2721–2724.

[153] H. C. Brown, J. Chandrasekharan, K K. Wang *Pure Appl. Chem.* **1983**, *55*, 1387.

[154] L. Hamdan, K. Abdel-Maksoud, R. Radia, J. Boodram, K. Y. Man, I. McGregor, C. Munteanu, K. Muthu, J. Poddar, J. Roberts, *Theor. Chem. Acc.* **2015**, *135*, 13.

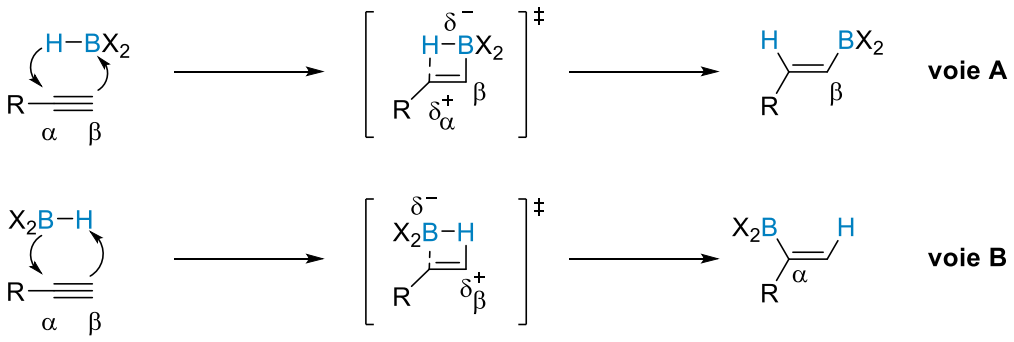


Schéma 44 : Régiosélectivité de la réaction d'hydroboration originale (non-catalysée).

Grâce à la stabilisation de l'état de transition conférée par la liaison C-B, l'état de transition de la voie A possède alors une énergie plus basse que celui de la voie B. Les demandes stériques et températures de réaction sont également des facteurs clés pour une monohydroboration efficace avec de bonnes régio- et stéréosélectivités.[155]

Depuis les travaux d'H. C. Brown d'autres boranes actifs en hydroboration catalytique comme non catalytique ont été décrits.[156] Parmi ceux-ci, le catécholborane (**HBCat**) et le pinacolborane (**HBpin**) sont les plus utilisés (Figure 17).

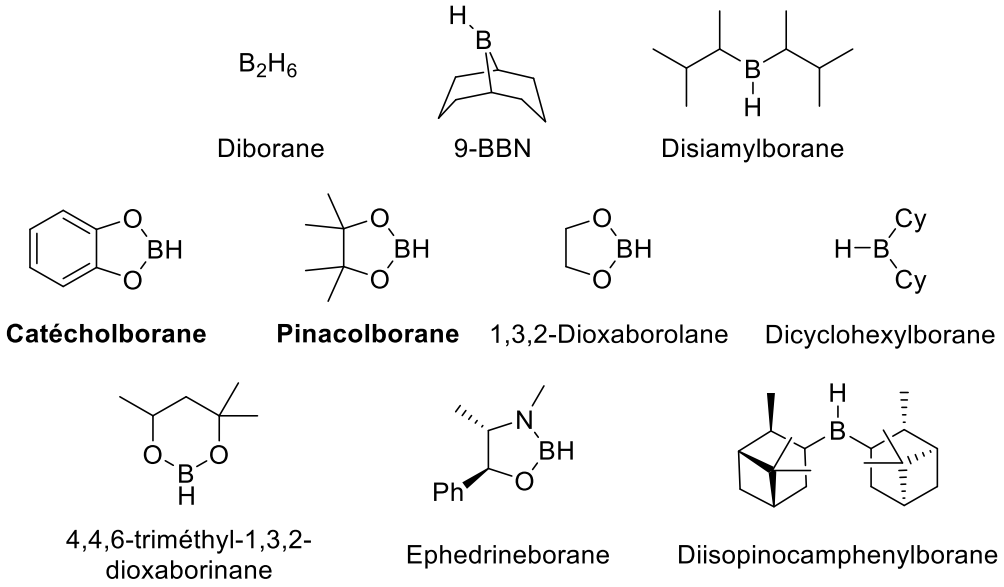


Figure 17 : Structures des principaux agents d'hydroboration.

D'autres liaisons multiples (*e.g.* >C=O, -N=N-) peuvent aussi être hydroborées. Les produits correspondants n'impliquent pas la formation de liaison carbone-bore elles sont alors considérées comme des réductions et ne seront donc pas décrites dans cette partie. Également, seule l'hydroboration des alcynes ayant été explorée au laboratoire, les cas d'hydroboration des alcènes ne seront par conséquent pas détaillés.

---

[155] H. C. Brown, D. Basavaiah, S. U. Kulkarni, *J. Organomet. Chem.* **1982**, *225*, 63–69.

[156] B. Carboni, L. Monnier, *Tetrahedron* **1999**, *55*, 1197–1248.

II.2. Hydroborations non catalysées

La réaction de *cis*-hydroboration des alcynes a été très largement étudiée.[157] La régiosélectivité *anti*-Markovnikov n'est pas générale et peut être affectée par divers paramètres tels que la nature du solvant, des groupements présents sur l'alcyne ou encore le borane utilisé. En effet, selon l'encombrement présent sur le borane un mélange de régioisomères peut éventuellement être obtenu (Schéma 45).[158]

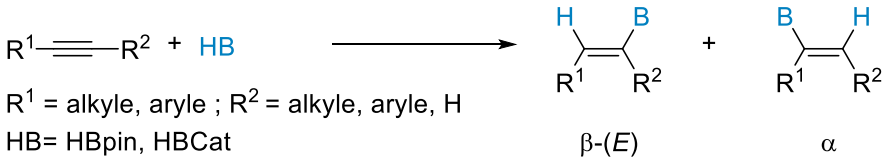


Schéma 45 : Mélange de régioisomères pouvant être obtenu.

Dès 1966, W. G. Woods décrit l'hydroboration non catalysée d'alcynes vrais.[159] Le 4,4,6-triméthyl-1,3,2-dioxaborinane est alors utilisé pour réaliser la *cis*-hydroboration d'alcynes à une température de 210°C (Schéma 46). Les produits sont alors obtenus avec des rendements de 40% à 79%.

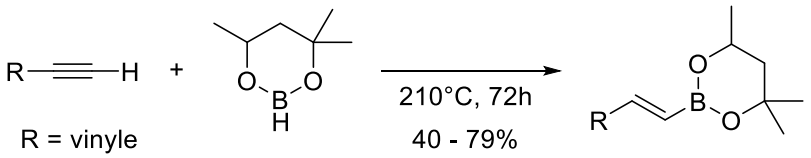


Schéma 46 : cis-hydroboration d'un alcyne terminal.

En 1972, H. C. Brown et S. K. Gupta décrivent à leur tour la monohydroboration d'alcynes vrais en utilisant le catécholborane à une température plus basse de 70°C.[160] Ainsi, préparés par la réaction entre le catéchol et le BH_3•THF, les alcénylboronates de catéchol sont obtenus avec des rendements quantitatifs et des régiosélectivités élevées (Schéma 47). Malgré sa réactivité en tant qu'agent d'hydroboration, le catécholborane présente toutefois une grande instabilité à l'air et à l'humidité et nécessite des étapes de purification avant utilisation. Qui plus est, sa décomposition constatée dans de nombreux solvants et à haute température, conduit parfois à des sous-produits. Enfin, la relative instabilité des alcénylboronates de catéchol obtenus nécessite une transformation supplémentaire en différents esters de bore plus stables.

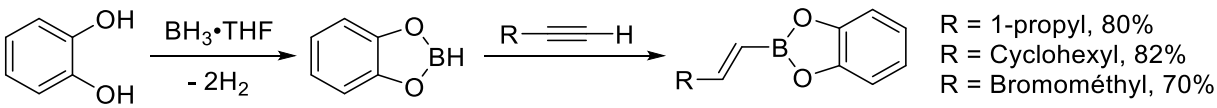


Schéma 47 : Hydroboration avec le catécholborane.

[157] H. C. Brown, G. Zweifel, *J. Am. Chem. Soc.* **1959**, *81*, 247.
[158] H. C. Brown, G. Zweifel, *J. Am. Chem. Soc.* **1960**, *82*, 4708–4712.
[159] W. G. Woods, I. S. Bengelsdorf, D. L. Hunter, *J. Org. Chem.* **1966**, *31*, 2766–2768.
[160] H. C. Brown, S. K. Gupta, *J. Am. Chem. Soc.* **1975**, *97*, 5249–5255; H. C. Brown, S. K. Gupta, *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, *94*, 4370–4371.

Les limitations liées à l'utilisation du catécholborane peuvent être évitées avec l'utilisation du pinacolborane en tant qu'agent d'hydroboration (Schéma 48).[161] Capable de réagir selon des conditions réactionnelles douces, le pinacolborane offre une grande compatibilité en termes de groupements fonctionnels et conduit à des produits hydroborés avec des régio- et chimiosélectivités élevées. Les produits (majoritairement *(E)*) obtenus par hydroboration sont stables à l'air, à l'humidité et peuvent être purifiés par chromatographie sur gel de silice (Schéma 48, éq.1). Cette méthode a alors été appliquée à l'hydroboration d'énynes. Dans ce cas, seule la triple liaison réagit et le *(E)*-diénylboronate est obtenu avec 73% de rendement (Schéma 48, éq.2).[162]

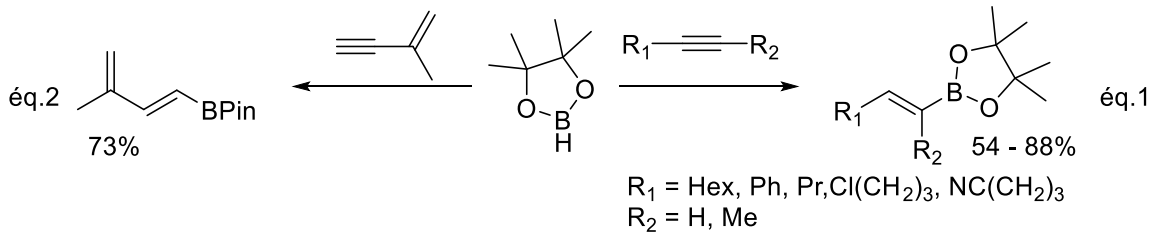


Schéma 48 : Hydroboration d'alcynes et d'une ényne avec le pinacolborane.

II.3. Hydroborations catalysées

Aux vues des résultats contrastés obtenus lors de l'hydroboration des alcynes, des méthodes catalytiques ont été développées.[161] L'hydroboration catalysée permet ainsi l'accès à des sélectivités distinctes et modulables en fonction des conditions appliquées et des catalyseurs choisis.

L'hydroboration des alcynes catalysée par des complexes de métaux de transition a majoritairement été étudiée avec le pinacolborane et le catécholborane.[163] Elle procède dans des conditions douces en présence de complexes de [Pd],[163] [Zr],[164,165] [Rh],[166] [Ti],[167] [Pt][168] ou encore [Cu][171]. Les vinylboronates sont souvent obtenus avec de bons rendements et des températures réactionnelles plus basses (souvent proches de l'ambiante). Les avantages et limitations de certains exemples sont brièvement présentés dans les sections suivantes.

II.3.1. Hydroboration des alcynes catalysée par des métaux de transition

a) *cis*-hydroboration des alcynes

La réaction de *cis*-hydroboration est majoritairement favorisée en l'absence de catalyseur mais elle reste néanmoins dépendante du substrat et du borane.

S. Pereira et M. Srebnik ont montré en 1995 qu'il était possible d'hydroborer les alcynes vrais à température ambiante en présence d'une quantité stœchiométrique de pinacolborane et de 5 mol% du réactif de Schwartz [$ZrCp_2HCl$] (Tableau 10, entrée 1).[164] Aucun produit issu de l'hydroboration en position *α* n'est constaté.

---

[161] C. E. Tucker, J. Davidson, P. Knochel, *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 3482–3485.
[162] C. Gunawan, M. A. Rizzacasa, *Org. Lett.* **2010**, *12*, 1388–1391.
[163] I. Beletskaya, A. Pelter, *Tetrahedron* **1997**, *53*, 4957–5026.
[164] S. Pereira, M. Srebnik, *Organometallics* **1995**, *14*, 3127–3128.

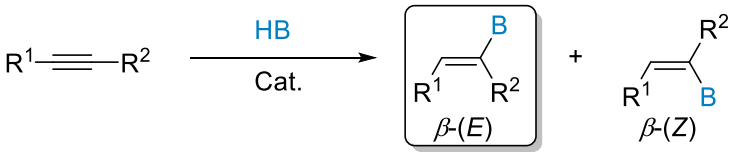
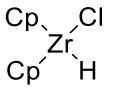
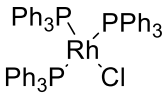
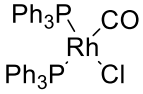
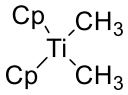
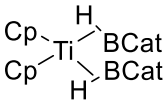
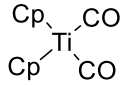
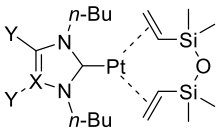


Tableau 10 : Catalyse de la réaction de cis-hydroboration

Entrée	R^1	Catalyseur	R^2	HB	(*β-E* : *β-Z*)	Rendement	Ref
1	*n*-Bu		H	HBpin	97 : 3	90%	164, 165
2	Ph				98 : 2	58%	
3	$(CH_2)_9OTBS$				46 : 54	37%	
3'[a]	$(CH_2)_9OTBS$				98 : 2	94%	
4[a]	*m*-MeO-Ph				96 : 4	76%	
5	*n*-Hex		H	HBpin	71 : 29	99%	166
6	Ph				48 : 52	99%	
7	*n*-Hex		H	HBpin	99 : 1	99%	166
8	Ph				98 : 2	99%	
9	*n*-Bu		H	HBCat	97 : 3	78%	167
10	*n*-Bu		H	HBCat	97 : 3	76%	167
11	*n*-Bu		H	HBCat	100 : 0	96%	167
12	Aryle		H	HBCat	78 : 22	80%	168
13	*m*-MeO-Ph				50 : 50	34%	
14	Alk, Ar	$Mg(Bu)_2$	H, Alk, Ar	HBpin	99 : 1	70 – 85%	169

[a] Réaction réalisée à 60°C, Et_3N (1 équiv.)

D'autre part, les vinylboranes ont majoritairement été obtenus avec une stéréosélectivité (*E*) (Tableau 10, entrées 1 et 2), à l'exception des alcynes contenant des oxygènes (Tableau 10, entrée 3). En effet, ces derniers sont hydroborés avec une sélectivité inverse *(Z)*. Cette différence de sélectivité peut s'expliquer par la stabilisation de l'intermédiaire « *pseudo-Z* » grâce à une intéraction Zr-O après l'étape d'hydrozirconation (Figure 18). Y. D. Wang a alors montré qu'il était tout de même possible de favoriser la stéréosélectivité (*E*) en augmentant la température de réaction à 60°C et en additionnant 1 équivalent de triéthylamine pour défavoriser l'intéraction Zr-O.[165] Ce changement permet notamment d'utiliser les éthers comme substrats (Tableau 10, entrées 3' et 4).

[165] Y. D. Wang, G. Kimball, A. S. Prashad, Y. Wang, *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 8777–8780.

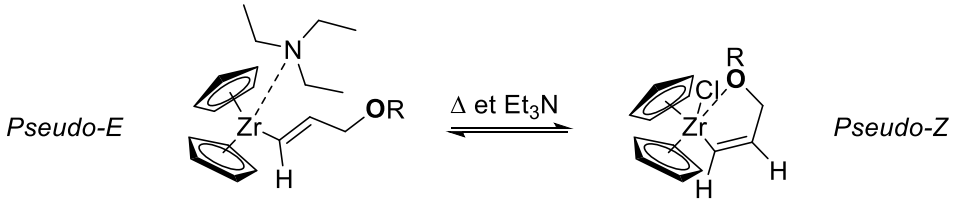


Figure 18 : Stabilisation de l'intermédiaire « pseudo Z » et ruptures envisagées.

Un an plus tard, l'utilisation du catalyseur de Wilkinson [$Rh(PPh_3)_3Cl$] avec le pinacolborane a permis d'obtenir l'hydroboration des alcynes avec des rendements élevés (> 99%) mais des stéréosélectivités moyennes (Tableau 10, entrées 5 - 6).[166] Toutefois, si l'un des groupements triphénylphosphine est remplacé par un ligand monoxyde de carbone [$Rh(CO)(PPh_3)_2Cl$] l'efficacité est alors conservée et les stéréosélectivités fortement augmentées (Tableau 10, entrées 7 - 8).

L'hydroboration des alcynes vrais par le catécholborane catalysée au titane a été décrite par J. F. Hartwig et C. N. Muhoro.[167] Les sélectivités obtenues sont fonction de la nature du catalyseur mais restent néanmoins élevées (Tableau 10, entrées 9 - 11). Toutefois, deux désavantages liés à l'utilisation de cette méthode peuvent être relevés : des sous-produits issus de l'hydrogénation des produits d'hydroboration ont été observés à hauteur de 4 à 24% en fonction du catalyseur employé (Figure 19). Également, une étape supplémentaire consistant à remplacer le motif catéchol par un motif pinacol est nécessaire pour obtenir des produits stables.

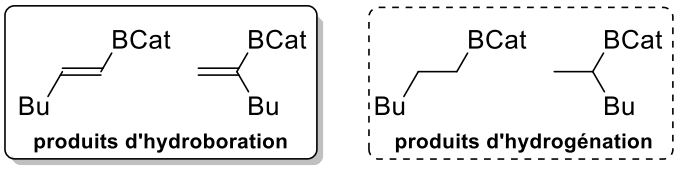


Figure 19 : Produits issus de l'hydroboration de l'hexyne catalysée au titane.

L'unique exemple d'hydroboration des alcynes catalysée par un complexe de platine-NHC a été reporté par E. Fernandez en 2007.[168] Le borane utilisé est ici aussi le catécholborane. Malgré des sélectivités et rendements modérés (Tableau 10 : entrées 12 - 13) ce procédé permet néanmoins de réaliser l'hydroboration pallado-catalysée de façon monotope. Cette méthode permet alors de s'affranchir des problématiques liées à la stabilité des catécholboranes puisqu'ils sont directement engagés dans l'étape suivante.

Enfin, une autre méthode de *cis*-hydroboration d'alcynes vrais et internes par le pinacolborane a été décrite par M. Rueping et L. Cavallo en 2019 (Tableau 10, entrée 14).[169] La réaction a lieu dans le toluène à 80°C avec 7 mol% de catalyseur de magnésium ($MgBu_2$) pour les alcynes vrais contre 10 mol% pour les alcynes internes. La sélectivité est élevée et les rendements compris entre 70 et 85%.

---

[166] S. Pereira, M. Srebnik, *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 3283–3286.
[167] J. F. Hartwig, C. N. Muhoro, *Organometallics* **2000**, *19*, 30–38.
[168] V. Lillo, J. A. Mata, A. M. Segarra, E. Peris, E. Fernandez, *Chem. Commun.* **2007**, 2184–2186.
[169] M. Magre, B. Maity, A. Falconnet, L. Cavallo, M. Rueping, *Angew. Chemie Int. Ed.* **2019**, *58*, 7025–7029.

b) *trans*-hydroboration des alcynes

Le produit thermodynamique d'hydroboration étant le produit (*E*), la réaction de *trans*-hydroboration ne constitue pas la voie préférentielle. L'obtention sélective du produit *(Z)* a été explorée dans les travaux de Y. Yamamoto et N. Miyaura en 2000.[170]

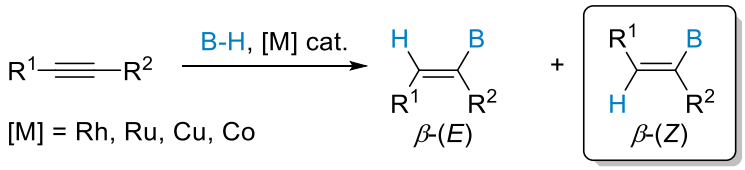
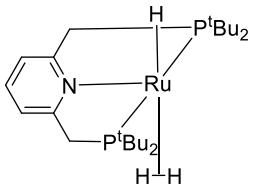
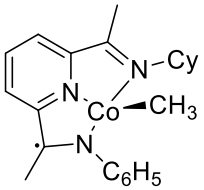
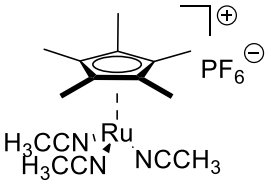


Tableau 11 : Catalyse de la réaction de trans-hydroboration

Entrée	R^1	Catalyseur	R^2	B-H	(*β-E* : *β-Z*)	Rendement	Ref
1	Alkyle, Aryle	$\{[Rh(cod)Cl]_2\text{-}4P(i\text{-}Pr)_3\}$	H	HBpin, HBCat	1 : 99	> 86%	170
2	Alkyle		H, Alk, Ar	HBpin	2 : 98	52 - 80%	171
3	Aryle				1 : 99	80 - 85%	
4	Alkyle		H	HBpin	8 : 92	> 75%	172
5	Aryle				3 : 97	> 90%	
6	Alkyle, Aryle		H, Alk, Ar	HBpin	2 : 98	> 95%	173
7	Ph-acétylène	5% CuTC + DPEphos	H	HBDan	13 : 87	82%	174

Une catalyse au rhodium à 25°C a permis l'hydroboration d'alcynes terminaux par le catécholborane et le pinacolborane (Tableau 11, entrée 1). La meilleure sélectivité a été obtenue *via* l'utilisation du complexe $\{[Rh(cod)Cl]_2\ 4P(i\text{-}Pr)_3\}$ avec 86% de rendement et une sélectivité en faveur de l'isomère *(Z)*.

D'autres catalyseurs à base de ruthénium et de cobalt ont été développés pour la *trans*-hydroboration des alcynes vrais et internes (Tableau 11, entrées 2 - 6). Ils présentent des sélectivités *(Z)* similaires à

[170] T. Ohmura, Y. Yamamoto, N. Miyaura, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 4990–4991.
[171] C. Gunanathan, M. Hölscher, F. Pan, W. Leitner, *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 14349–14352.
[172] J. V Obligacion, J. M. Neely, A. N. Yazdani, I. Pappas, P. J. Chirik, *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, *137*, 5855–5858.
[173] B. Sundararaju, A. Furstner, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **2013**, *52*, 14050–14054.
[174] H.-Y. Jung, X. Feng, H. Kim, J. Yun, *Tetrahedron* **2012**, *68*, 3444–3449.

celles obtenues avec le catalyseur de rhodium. Les rendements varient en fonction de la nature des alcynes mais restent néanmoins élevés.

Dans le cas du [Rh], la sélectivité *trans* a été justifiée par une étude mécanistique (Figure 20), des expériences de marquage au deutérium et des calculs DFT. Le cycle catalytique proposé implique la formation d'un intermédiaire vinylidène **46** complexé au métal et stabilisé par le ligand phosphine (P*i*-Pr)$_3$. L'addition oxydante du complexe vinylidène-[M] **46** dans la liaison B-H **47** est suivie de l'insertion de l'alcène **48**. L'élimination réductrice permet finalement l'obtention du produit **49** *trans*.

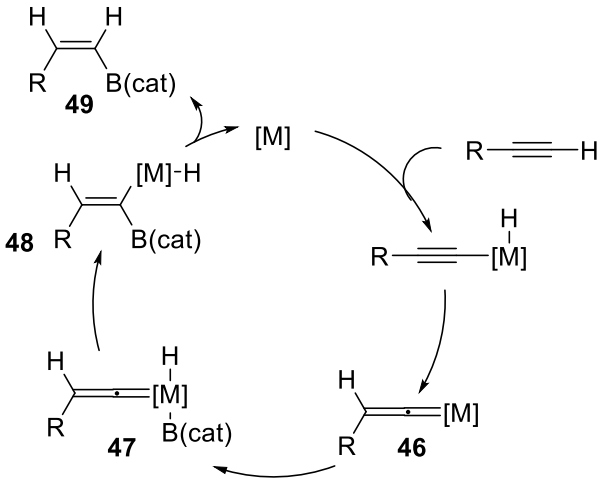


Figure 20 : Mécanisme de la trans-hydroboration.

Un exemple de *trans*-addition a été reporté par J. Yun en 2012. Cette méthodologie s'appuie sur l'utilisation d'un catalyseur au cuivre, le CuTC (TC : thiophène-2-carboxylate) complexé par le DPEPHOS. Le mécanisme est différent mais le produit obtenu reste inchangé comparé aux méthodes précédentes tandis que les sélectivités obtenues sont diminuées (Tableau 11, entrée 7).

II.3.2. Hydroboration des alcynes en catalyse hétérogène

L'utilisation de catalyseurs hétérogènes permettrait d'envisager la synthèse de vinylboranes à plus grande échelle tout en limitant la pollution des produits par des traces de métaux (Schéma 49). Elle reste cela dit encore peu décrite dans le cas des alcynes.

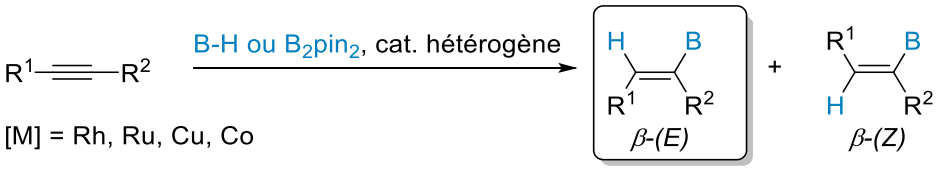


Schéma 49 : Réaction générale d'hydroboration en catalyse hétérogène.

La catalyse hétérogène pour la *cis*-hydroboration des alcynes internes et terminaux par le bis(pinacolato)diborane a été proposée par H. Fu et Y. Li.[175] Une catalyse en milieu basique (MeONa 10%) impliquant de la poudre de cuivre (0.3 - 1µm) à hauteur de 0.01 mol% en réaction dans l'éthanol

[175] J. Zhao, Z. Niu, H. Fu, Y. Li, *Chem. Commun.* **2014**, *50*, 2058–2060.

à température ambiante permet d'hydroborer les alcynes vrais avec une sélectivité (*E*) > 99 : 1. Les rendements sont de l'ordre de 85 à 90%. Lorsque les alcynes internes sont hydroborés, la charge catalytique nécessaire est alors de 10 mol% et les rendements variables (70 - 96% en fonction de l'encombrement des substrats). La sélectivité (*E*) reste quant à elle inchangée. Une haute tolérance fonctionnelle est alors constatée avec de très bons résultats obtenus avec les alcynols.

En 2015, une catalyse hétérogène pour la réaction d'hydroboration des alcynes vrais a été décrite par le laboratoire.[176] L'utilisation de nanoparticules de palladium, rhodium, iridium et ruthénium ont pu être testées. Le meilleur résultat a été obtenu pour les nanoparticules de ruthénium stabilisées par des sels d'onium. Le système Ru@TBAB permet ainsi la *cis*-hydroboration catalytique des alcynes vrais à 85°C avec des sélectivités (*E*) > 99 :1 et des rendements supérieurs à 90%.

II.3.3. Hydroboration des alcynes organocatalytique

L'hydroboration catalytique des alcynes peut aussi être obtenue sans l'utilisation de métaux de transition. Les principaux agents d'hydroboration utilisés sont le bis(pinacolato)diborane et le pinacolborane, bien que le 9-BBN ait aussi été étudié. [177]

L'hydroboration d'alcynes par le bis(pinacolato)diborane en présence de 10 mol% d'un ligand NHC en conditions basiques (10% de DBU) a été rapportée par Z. Sun en 2013 (Schéma 50).[178]

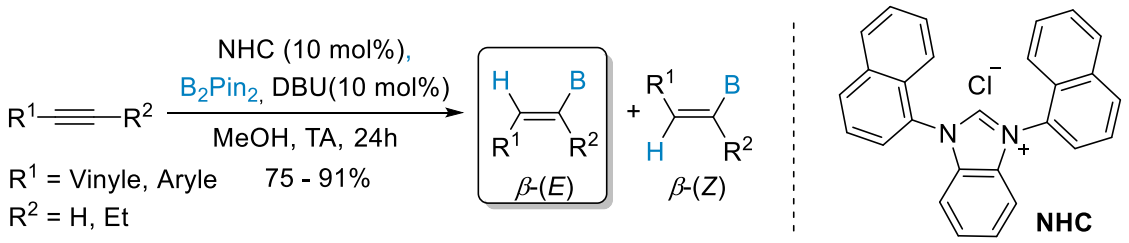


Schéma 50 : Utilisation des NHC pour la cis-hydroborylation des alcynes.

La sélectivité obtenue est alors en faveur des régioisomères (*E*) et les rendements supérieurs à 75%. L'hydroboration est réalisée à température ambiante dans le méthanol pour les alcynes vrais et à 70°C pour les alcynes internes.

Concernant la *trans*-hydroboration, celle-ci peut également être obtenue sans assistance d'un catalyseur à base de métaux de transition. En effet, l'utilisation d'un borénium formé à partir d'un NHC-borane et de 9-BBN (9-borabicyclo(3.3.1)nonane) a ainsi permis l'hydroboration d'alcynes vrais avec des stéréosélectivités presque totales en faveur du produit *(Z)* (Schéma 51).[177]

[176] V. Liautard, O. Pascu, C. Aymonier, M. Pucheault, *Catalysis today*, **2015**, *255*, 60-65
[177] J. S. McGough, S. M. Butler, I. A. Cade, M. J. Ingleson, *Chem. Sci.* **2016**, *7*, 3384–3389.
[178] K. Wen, J. Chen, F. Gao, P. S. Bhadury, E. Fan, Z. Sun, *Org. Biomol. Chem.* **2013**, *11*, 6350–6356.

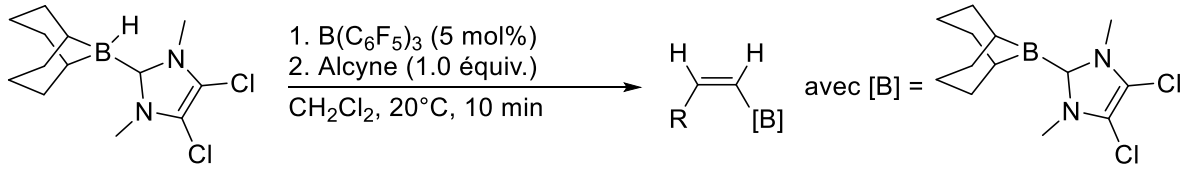


Schéma 51: Utilisation d'un borénium et du 9-BBN pour l'hydroboration d'alcynes.

III. Etude de la réaction d'hydroboration des alcynes par le diisopropylaminoborane : résultats personnels.

III.1. Preuve de concept et optimisations

Au sein du laboratoire, des essais préliminaires réalisés par le Dr. Virginie Liautard ont montré qu'il était possible de réaliser l'hydroboration des alcynes catalysée par le réactif de Schwartz à l'aide du diisopropylaminoborane (DIPOB). Lorsque utilisé seul, le diisopropylaminoborane, à l'instar de la plupart des aminoboranes et amine-boranes ne permet pas l'hydroboration des alcynes. En effet, malgré sa structure monomérique, cet aminoborane reste un faible acide de Lewis.

Il a cependant été démontré que l'hydroboration des alcynes par des boranes pouvait être obtenue *via* l'utilisation de catalyseurs de métaux de transition (I.1.2.1., en page 68). L'un des catalyseurs les plus probants, le réactif de Schwartz, a été considéré. Il restait toutefois à trouver des conditions réactionnelles permettant une réaction préférentielle entre l'alcyne et l'hydrure de zirconium plutôt qu'entre ce dernier et l'aminoborane. Il a en effet été démontré que les zirconocènes déshydrogènent efficacement les amine-boranes et aminoboranes en poly(aminoborane) et poly(iminoboranes).[179] Ces espèces seraient alors inactives.

Il a été postulé que l'hydrozirconation d'un alcyne suivie de l'addition intermoléculaire du produit obtenu sur le diisopropylaminoborane conduirait à un alcénylaminoborohydrure **50** (Schéma 52). Celui-ci pourrait alors être transformé en un dérivé d'acide boronique stable par transfert d'hydrure puis hydrolyse.

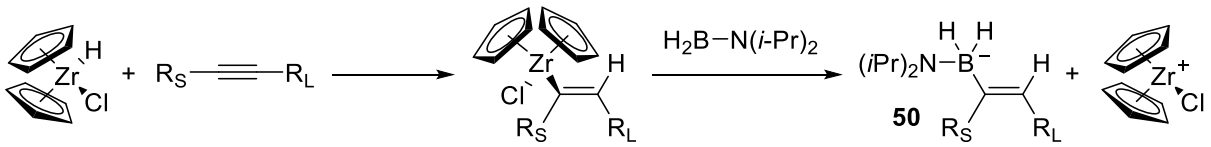


Schéma 52 : Réaction tandem hypothétique d'hydrozirconation-borylation des alcynes.

Les premiers essais ont été réalisés sur l'hexyne, considéré comme substrat modèle, selon différentes conditions réactionnelles (Tableau 12). Le DIPOB utilisé a été obtenu par réaction de thermolyse du diisopropylamine-borane (DIPAB) puis distillation. Un suivi en RMN du bore ^{11}B et RMN du proton ^{1}H a été réalisé. L'utilisation du réactif de Schwartz en quantité stœchiométrique a conduit à la disparition de tout signal oléfinique et à l'obtention de l'alkylaminoborane saturé (Tableau 12, entrée 1). Cela signifie que le catalyseur a réagi au moins deux fois sur l'hexyne (hydroboration puis « réduction ») et donc qu'il

[179] A. Staubitz, A. P. M. Robertson, M. E. Sloan, I. Manners, *Chem. Rev.* **2010**, *110*, 4023–4078.

est régénéré dans le mélange réactionnel. Ce résultat nous a amené à considérer une version catalytique.

L'introduction du réactif de Schwartz en quantités catalytiques a en effet permis l'observation de l'alcénylaminoborane **51** souhaité après 16 heures de réaction dans le toluène à 70°C. Lorsque la charge catalytique est de 2 mol%, une conversion de l'ordre de 70% est obtenue (Tableau 12, entrée 2). Le passage de 2 mol% à 12 mol% dans les mêmes conditions réactionnelles permet l'obtention d'une conversion totale de l'hexyne en l'alcénylaminoborane correspondant (Tableau 12, entrée 5).

Tableau 12 : Tests préliminaires pour l'hydroboration des alcynes

Entrée	Hexyne (équiv.)	DIPOB (équiv.)	$(C_5H_5)_2ZrHCl$ (mol %)	Produit obtenu	Conversion RMN ^1H (%)
1	1.0	1.0	100	BHNiPr$_2$	100
2	1.0	1.1	2.0	BHNiPr$_2$	70
3	2.0	1.0	2.0	BHNiPr$_2$	71
4	1.0	2.0	2.0	BHNiPr$_2$ + BHNiPr$_2$	n.c.
5	1.0	1.1	12	BHNiPr$_2$	100

Les suivis en RMN ^1H et ^{11}B ont montré qu'il y avait bien formation du vinylzirconium résultat de la *syn*-addition du zirconocène, puis réaction rapide de celui-ci sur le diisopropylaminoborane avec rétention de la configuration (*E*). Un mélange de (*E*)-vinylaminoborane (^{11}B = 37 ppm) et du réactif de Schwartz a été obtenu. L'alcénylaminoborohydrure **50** n'a quant à lui pas été observé en RMN ^{11}B. L'hydrure semble donc être transféré directement de l'atome de bore vers le catalyseur au zirconium, permettant de finir le cycle catalytique.

D'un point de vue pratique, l'alcénylaminoborane a pu être isolé par simple filtration du mélange réactionnel sur Celite® en utilisant du pentane en tant qu'éluant. Le produit a alors été obtenu pur (>95% en RMN ^1H) et semble être relativement stable. Le DIPOB peut être facilement évaporé sous pression réduite. Cependant, l'évaporation du toluène, ($T_{éb}$ = 110°C), a également causé la perte d'une partie du produit. A ce stade, la preuve de réactivité avait donc été fournie mais il restait à optimiser les conditions réactionnelles et proposer une extension de la réaction.

Dans le but d'isoler les alcénylaminoboranes possédant des points d'ébullition bas à modérés (< 70°C), il est alors apparu impératif de trouver un solvant de substitution plus facile à éliminer. Deux autres solvants ont été testés : le THF ($T_{éb}$ = 66°C) et le MTBE ($T_{éb}$ = 55°C). L'optimisation des conditions de solvant ont été menées selon les deux charges catalytiques précédentes (2 et 12 mol%).

Tableau 13 : Optimisation du solvant

Entrée	Solvant	$(C_5H_5)_2ZrHCl$ (x mol%)	Conversion RMN ^1H (%)
1	Toluène	2.0	70
2	THF	2.0	93
3	MTBE	2.0	94 (90)
4	Toluène	12	100
5	THF	12	100
6	MTBE	12	100

Lorsque la charge catalytique est de 2 mol%, quel que soit le solvant utilisé, la conversion totale n'est pas atteinte (Tableau 13, entrées 1 - 3). Néanmoins, l'utilisation du MTBE a permis d'isoler le produit correspondant avec un rendement de 90% (Tableau 13, entrée 3). L'augmentation de la charge catalytique à 12 mol% a permis l'obtention de conversion totales quel que soit le solvant employé (Tableau 13, entrées 4 - 6). Le THF est également une alternative au toluène de par son plus bas point d'ébullition (Tableau 13, entrées 2 et 5) mais le MTBE reste le solvant de choix. D'autre part, les résultats étant encore meilleurs avec 12 mol% du réactif de Schwartz, cette charge catalytique a été conservée.

III.1.1. Etude de la température et de la durée de réaction

Une évaluation de l'impact de la température de réaction a été réalisée lors de l'hydroboration de l'hexyne dans le MTBE. Un suivi en RMN ^1H et ^{11}B a également permis de déterminer la durée de réaction nécessaire à l'obtention d'une conversion totale.

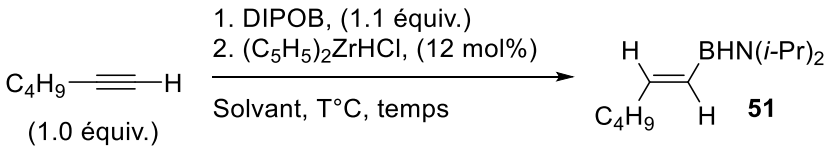


Tableau 14 : Optimisation des conditions de température et durée de la réaction

Entrée	T°C / temps	Conversion RMN ^1H (%)
1	25°C / 16h	0
2	70°C / 16h	100
3	**70°C / 1h**	**100**

La réaction ne peut visiblement pas avoir lieu à température ambiante dans le MTBE (Tableau 14, entrée 1). En effet, l'étape d'hydrozirconation peut avoir lieu à température ambiante mais cela nécessite normalement des quantités sur-stœchiométriques en réactif de Schwartz.[180] Or, ici pour que la conversion de l'alcyne en l'alcénylaminoborane ait lieu, il faut que le réactif de Schwartz introduit en quantités catalytiques (12 mol%) soit régénéré. Cela implique donc que le processus complet ait lieu à la température de travail, incluant le transfert de l'hydrure du centre borylé vers le zirconium. Il semblerait donc que la réaction nécessite des températures plus hautes. A l'inverse, lorsque la

[180] P. Wipf, S. Ribe, *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 6454–6455.

température de réaction est supérieure à 70°C, l'obtention de l'alcénylaminoborane attendu est accompagnée d'impuretés.

Il a d'autre part été démontré que la durée de réaction arbitrairement fixée à 16 heures peut en réalité être réduite à 1 heure dans le MTBE (Tableau 14, entrée 2 - 3).

III.1.2. Modification de l'agent de borylation

A l'image des autres aminoboranes monomériques, le DIPOB est relativement sensible à l'air et à l'humidité. Il faut donc le distiller avant utilisation ou le conserver dans des conditions anhydres et ce, pour un temps limité. Cette instabilité étant un frein à l'exploitation de notre méthodologie de synthèse des alcénylaminoboranes et dérivés, il a donc été décidé de chercher une alternative.

Les amine-boranes sont des réactifs relativement simples à produire et stockables durablement. Il a donc été envisagé de les utiliser directement dans le procédé. L'utilisation du diisopropylamine-borane (DIPAB) introduit à la place du DIPOB dans les mêmes conditions réactionnelles n'a pas permis la conversion de l'hexyne en l'alcénylaminoborane correspondant quelle que soit la quantité de catalyseur utilisée (2, 12 et 20 mol%) et de DIPAB (Tableau 15, entrées 1 à 3).

Depuis plusieurs années, la déshydrogénation des amine-boranes réalisée au laboratoire *via* l'utilisation d'un réactif de Grignard introduit en quantité catalytique (5 mol%) permet l'obtention *in situ* des aminoboranes correspondants.[181] Ainsi, lorsque le diisopropylamine-borane est déshydrogéné *in situ* grâce à l'addition successive de 5 mol% de PhMgBr, la réactivité attendue est observée (Tableau 15, entrées 4 - 6).

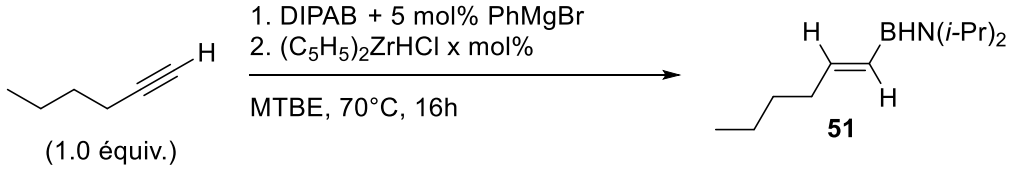


Tableau 15 : Hydroboration Zr-catalysée avec le complexe diisopropylamine-borane

Entrée	DIPAB (équiv.)	PhMgBr (équiv.)	$(C_5H_5)_2ZrHCl$ (mol %)	Solvant	Rendement isolé (%)
1	1.1	-	2.0	MTBE	0
2	1.1	-	12	MTBE	0
3	2.0	-	20	MTBE	0
4	1.1	0.05	2.0	MTBE	55
5	**1.1**	**0.05**	**12**	**MTBE**	**92**
6	1.1	0.05	20	MTBE	94

Les résultats obtenus dans le MTBE montrent qu'une réaction efficace avec des rendements isolés presque quantitatifs peut être obtenue (Tableau 15, entrées 4 - 6). Il est toutefois important de noter

[181] J. Richard, M. Birepinte, J. B. Charbonnier, V. Liautard, S. Pinet, M. Pucheault, *Synth.* **2017**, *49,* (4) 736-744.

que lorsque le DIPOB est produit *in situ*, la charge catalytique du réactif de Schwartz à 12 mol% est nécessaire pour obtenir de hauts rendements. L'augmentation de celle-ci à 20 mol% changeant peu le résultat, cette valeur n'a pas été retenue. Il apparait donc possible d'utiliser le diisopropylamine-borane et de le déshydrogéner *in situ* pour réaliser l'hydroboration des alcynes. Cependant, l'utilisation du DIPOB issu de la thermolyse du DIPAB reste la méthode de choix.

III.1.3. Détermination des limites du procédé

Les conversions totales obtenues *via* l'utilisation de conditions réactionnelles optimisées ont permis d'envisager une exemplification plus large de l'application de ce procédé. Nous avons alors souhaité vérifier si ce procédé pourrait être appliqué aux alcynes internes.

Les premiers essais ont été réalisés *via* l'utilisation des conditions optimisées précédemment à l'exception de la durée de réaction qui est ici rallongée. Un suivi de la réaction en RMN ^{11}B et ^{1}H a été réalisé.

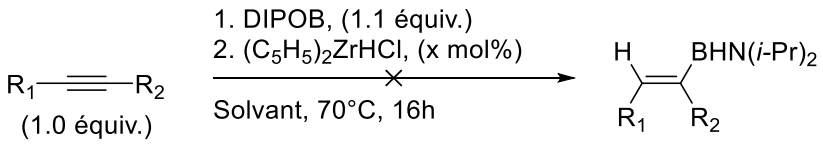


Tableau 16 : Hydroboration des alcynes internes

Entrée	R_1	R_2	$(C_5H_5)_2ZrHCl$ (mol %)	Solvant	Conversion RMN ^{1}H (%)
1	C_4H_9	C_4H_9	2.0	MTBE	0
2	C_3H_7	CH_2OH	2.0	MTBE	0
3	Ph	Ph	2.0	MTBE	0
4	C_4H_9	C_4H_9	2.0	Toluène	0
5	C_3H_7	CH_2OH	2.0	Toluène	0
6	Ph	Ph	2.0	Toluène	0
7	C_4H_9	C_4H_9	20	MTBE	0
8	C_3H_7	CH_2OH	20	MTBE	0
9	Ph	Ph	20	MTBE	0

L'utilisation de 2 mol% du réactif de Schwartz dans le MTBE ne permet pas la conversion des trois alcynes étudiés en leurs alcènes correspondants (Tableau 16, entrées 1 - 3 et 7 - 9). L'utilisation du toluène n'a pas conduit à de meilleurs résultats (Tableau 16, entrées 4 - 6). Une augmentation de la charge catalytique à 20 mol% s'est également montrée inefficace dans ces conditions. L'utilisation du procédé d'hydroboration au DIPOB semble donc, dans ces conditions opératoires, inefficace lorsque appliqué aux alcynes internes.

III.2. Réaction d'hydroboration des alcynes par le DIPOB – Etendue de la réaction

III.2.1. Obtention des alcénylaminoboranes

La réaction a été étudiée sur une sélection de 8 alcynes vrais. Les réactions ont été suivies par RMN ^{1}H et ^{11}B et les conversions associées reportées ci-dessous (Schéma 53).

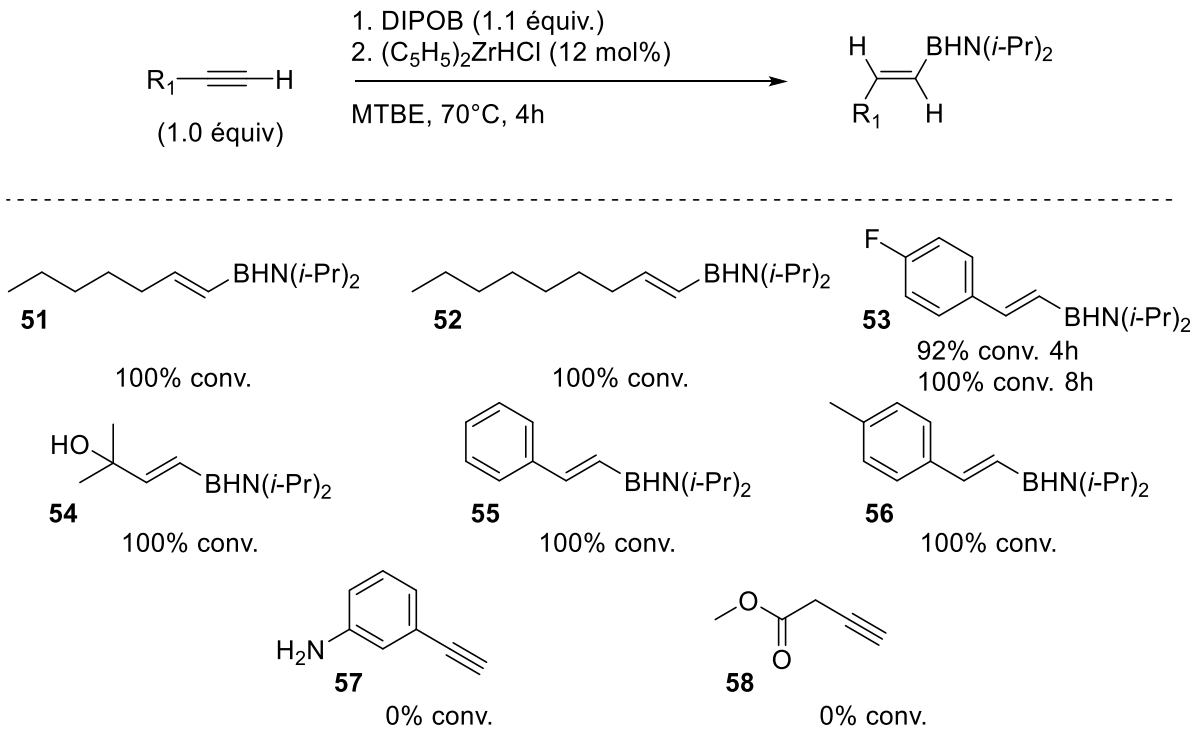


Schéma 53 : Conditions générales d'hydroboration des alcynes vrais.

Six des huit alcynes étudiés ont pu être convertis en leurs oléfines correspondantes. La réaction s'est avérée efficace sur des alcynes vrais substitués par un alkyle (hexyne **51**, octyne **52**) mais aussi sur des alcynes substitués par des groupements aromatiques (phénylacétylène **55**, 1-éthyl-*p*-toluène **56**). Dans tous les cas, une conversion totale est observée. Cependant, le produit **53** issu du 1-éthynyl-4-fluorobenzène nécessite un temps de réaction de 8 heures au lieu de 4. Il est intéressant de noter que le 2-méthyl-3-butyn-2-ol comportant une fonction alcool libre a été converti de manière totale en l'alcénylaminoborane **54** correspondant. La méthode s'avère donc être applicable aux alcynols sans nécessité de protéger l'alcool au préalable.

Néanmoins, une limitation concerne la 3-éthynylaniline qui n'a pas été hydroborée dans les conditions réactionnelles de cette étude (**57**). De la même manière, les esters ne semblent pas être de bons candidats (**58**). En effet, lors du suivi en RMN ^{11}B il a été constaté que le DIPOB vient se complexer à l'un des oxygènes donnant lieu à la réduction compétitive. L'introduction d'un excès de DIPOB (3.0 équiv.) n'est pas apparue comme étant une solution face à cette absence de réactivité.

Les alcénylaminoboranes peuvent être obtenus par simple filtration du milieu réactionnel sur Celite®. Cependant, les produits n'ont pas été isolés sous cette forme. Nous avons souhaité montrer la versatilité de notre méthodologie en isolant les produits sous trois formes différentes : les alcényldiazaborolanes, les alcénylboronates de pinacol et de néopentylglycol (Figure 21). Pour ce faire, les conditions

classiques de transformation des aminoboranes par ces réactifs (1,8-diaminonaphthalène,[182] pinacol,[183] néopentylglycol[184]) ont été appliquées après méthanolyse.

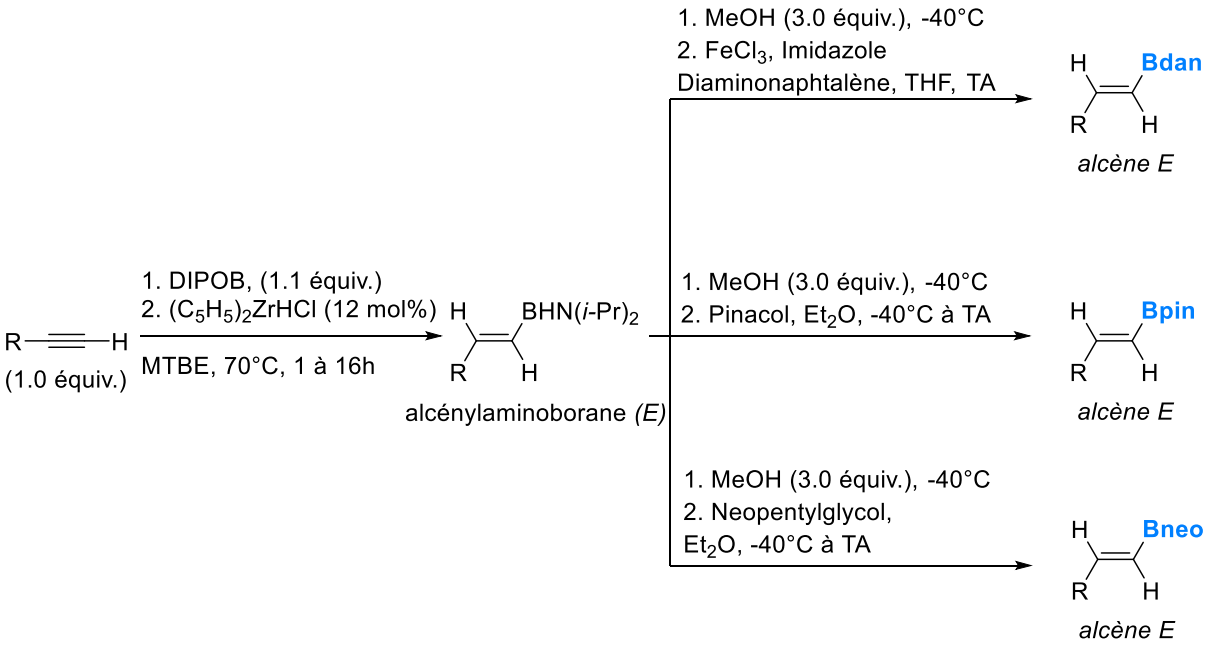


Figure 21 : Exemplification de la réaction d'hydroboration des alcynes par le DIPOB – Accès aux dérivés borés.

III.2.2. Obtention des dérivés du 1,8-diaminonaphtalène

III.2.2.1. Rappels bibliographiques

L'obtention d'alcènes comportant un motif [Bdan] a été décrite *via* une voie de synthèse impliquant l'hydroboration d'alcynes catalysée par l'Iridium par M. Suginome (Schéma 54).[185]

La réaction est générale, fonctionnant aussi bien avec les alcynes riches en électrons (R_1 = Me, OMe, NMe_2) que pauvres en électrons (R_1 = CO_2Et, Br). Elle conduit 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 quant à elle à des sélectivités > 10 :1 en faveur de l'isomère *trans*.

[182] J. L. Wood, L. D. Marciasini, M. Vaultier, M. Pucheault, *Synlett*, **2014**, *25*, 551-555

[183] H. D. S. Guerrand, L. D. Marciasini, M. Jousseaume, M. Vaultier, M. Pucheault, *Chem. – A Eur. J.* **2014**, *20*, 5573–5579.

[184] M. Althaus, A. Mahmood, J. R. Suárez, S. P. Thomas, V. K. Aggarwal, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 4025–4028.

[185] N. Iwadate, M. Suginome, *Org. Lett.* **2009**, *11*, 1899–1902.

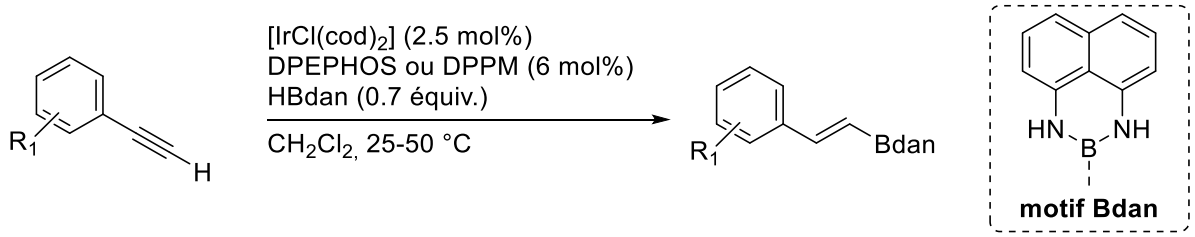


Schéma 54 : Hydroboration des alcynes par le HBdan catalysée par l'Iridium.

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 des systèmes bromés 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 à de nombreux composés. Les étapes de déprotection du Bdan en $B(OH)_2$ se font en milieu biphasique organo-aqueux acide à température ambiante. D'autres CCI ont étés développés par B. Suginome, toujours en utilisant la stratégie de bore masqué.[186]

III.2.2.2. Application de notre méthodologie

Nous avons alors souhaité voir si notre méthode permettrait d'accéder à ces motifs (Schéma 55).

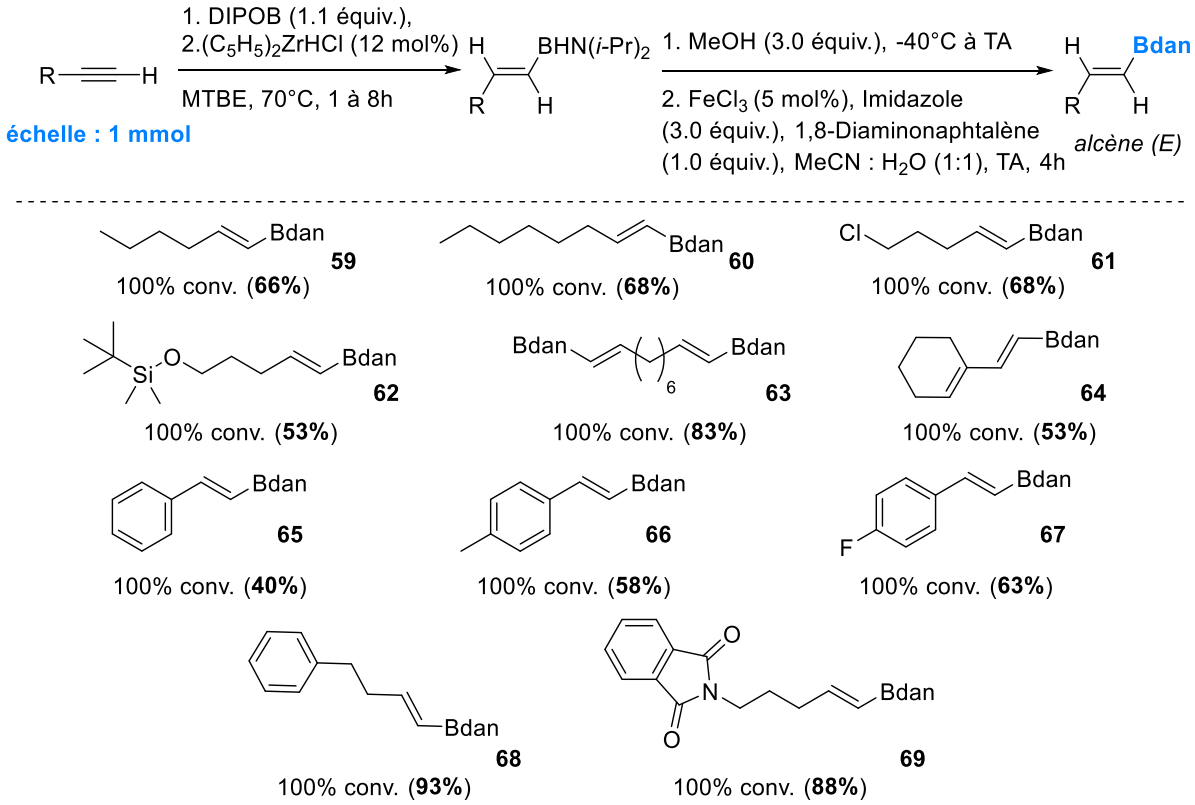


Schéma 55 : Conditions générales de synthèse des alcényldiazaborolanes et structures obtenues.

[186] H. Noguchi, T. Shioda, C.-M. Chou, M. Suginome, *Org. Lett.* **2008**, *10*, 377–380.; H. Noguchi, T. Shioda, C.-M. Chou, M. Suginome, *Org. Lett.* **2008**, *10*, 377–380.

Les conditions opératoires permettant la transformation de l'aminoborane intermédiaire en le motif [Bdan] ont été optimisées au laboratoire précédemment.[182] Les substrats testés illustrent la diversité d'alcénylboranes pouvant être synthétisés.

Les réactions ont été suivies en RMN ^{1}H et ^{11}B et les conversions calculées. En fonction de la nature du substrat de départ, une conversion totale a pu être obtenue entre 1 heure et 8 heures de réaction. Une fois les alcénylaminoboranes obtenus (^{11}B = 37 ppm) ceux-ci ont alors été traités par du méthanol à -40°C afin de former l'alcénylboronate de méthyle intermédiaire. L'étape suivante consiste en un échange de ligand. Il faut alors remplacer les groupements méthoxy par le motif 1,8-diaminonaphtalène. Pour ce faire, le processus est catalysé par un acide de Lewis (5 mol% de chlorure de fer (III)) en présence d'une base (l'imidazole (3.0 équiv.)). Les produits ont été obtenus purs après purification par chromatographie sur colonne (gel de silice).

L'ensemble des substrats testés a permis l'obtention des alcényldiazaborolanes correspondants avec des rendements qui varient entre 40 et 93% malgré les conversions totales en alcénylaminoborane intermédiaires. Il semblerait que la purification par chromatographie sur colonne fasse chuter les rendements dans certains cas (**62**, **65**). La stabilité de tels composés sur silice est en effet variable. La réaction fonctionne de manière similaire pour les alcynes substitués par des groupements riches et pauvres en électrons. Elle a conduit aux produits de *syn*-addition avec une excellente sélectivité (stéréochimie *trans)* et semble relativement tolérante en termes de groupements fonctionnels.

En effet, le 5-(*tert*-butyldimethylsilyloxy)-1-pentyne a pu être hydroboré sans que la fonction siloxane ne soit altérée (**62**, 53% de rendement). De la même manière, l'hydroboration s'est avérée sélective des triples liaisons, laissant la double liaison du 1-ethynylcyclohexène intacte (**64**, 53 % de rendement). L'obtention de diènes à partir des énynes correspondantes est donc possible *via* l'utilisation de notre méthode. La fonction phtalimide est aussi tolérée et a permis l'obtention du produit **69** avec un rendement de 88%. Enfin, en ajustant la stœchiométrie employée, la *bis*-hydroboration d'un dialcyne a pu être réalisée sans donner lieu au sous-produit de *bis*-hydroboration d'une triple liaison qui aurait alors conduit au diborane (produit **63**).

III.2.3. Obtention des dérivés pinacoliques

L'obtention d'alcènes comportant un motif [Bpin] a été décrite *via* de nombreuses voies de synthèse présentées en début de ce chapitre (II.3.1. Hydroboration des alcynes catalysée par des métaux de transition). Parmi ces voies de synthèse, l'une d'entre elles implique l'utilisation du réactif de Schwartz. Celui-ci y est utilisé en quantités catalytiques (5 mol%) associé à un agent d'hydroboration assez coûteux : le HBpin.[164] Les sélectivités et rendements obtenus sont très dépendants du substrat.

Nous nous sommes donc nous aussi intéressés à ces composés dans le but de prodiguer un accès à ceux-ci avec des sélectivités plus élevées. Possédant d'ores et déjà des conditions opératoires pour procéder à la transformation des dérivés aminoboranes en leurs boronates de pinacol correspondant, nous avons soumis une sélection de substrats à celles-ci (Schéma 56).[183]

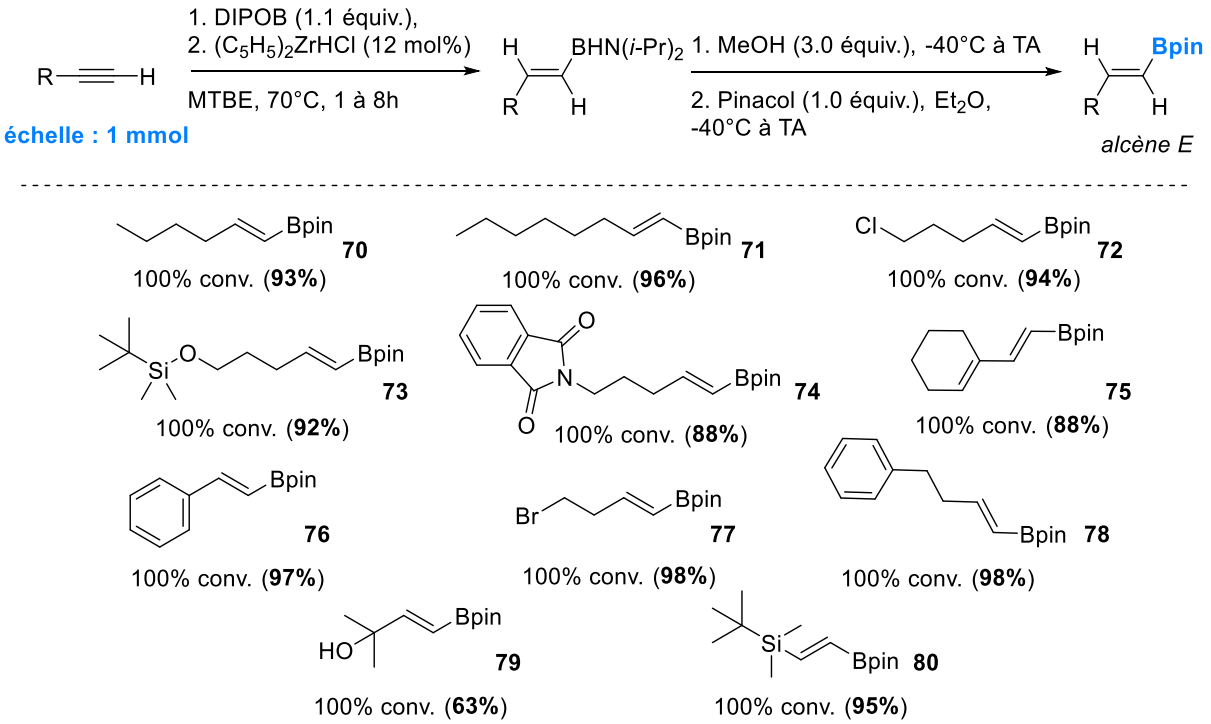


Schéma 56 : Conditions réactionnelles pour l'obtention de dérivés pinacoliques et structures obtenues.

La synthèse a été réalisée selon les conditions décrites ci-dessus. De nouveau, les réactions ont été suivies en RMN ^{1}H et ^{11}B. L'ensemble des substrats étudiés ont été convertis en alcénylaminoboranes de façon quantitative. Une fois ces intermédiaires obtenus (^{11}B = 37 ppm) ceux-ci ont alors été traités par du méthanol à -40°C afin de former l'alcénylboronate de méthyle intermédiaire. L'étape suivante consiste en une transestérification des groupements méthoxy par le pinacol. Pour ce faire, 1.3 équivalents de pinacol ont été ajoutés en solution dans l'éther diéthylique et la réaction ramenée à température ambiante. Le mélange réactionnel a été quenché par addition d'eau puis les phases organiques lavées avec du chlorure de cuivre (II) afin de retirer l'excédent de pinacol. Un simple séchage par addition d'un agent desséchant (*e.g.* Na_2SO_4) puis filtration et concentration ont permis d'obtenir les produits purs.

De façon générale, l'ensemble des substrats testés a permis l'obtention des alcénylboronates correspondants. Les rendements varient entre 88% et 93% à l'exception du 2-methyl-3-butyn-2-ol dont le rendement en produit **79** chute à 63 %. La réaction fonctionne de manière similaire pour les alcynes riches et pauvres en électrons. Elle conduit aux produits de *syn*-addition avec une excellente stéréosélectivité pour le produit *trans* obtenu de manière systématique. Selon toute logique, la réaction se trouve une nouvelle fois relativement tolérante en termes de groupements fonctionnels.

La véritable plus-value de cette réaction réside en divers aspects : aucune étape de purification n'est nécessaire ; la sélectivité vis-à-vis de l'alcène *(E)* est totale quel que soit le substrat étudié ; les composés obtenus sont stables à l'air.

Trois substrats supplémentaires ont été ajoutés à la liste précédente : le 9-ethynyl-9*H*-fluoren-9-ol, le mestranol et le lynestrénol. Ces trois substrats exhibent des complexités structurales et fonctionnelles intéressantes et constituent des building-blocs potentiels.

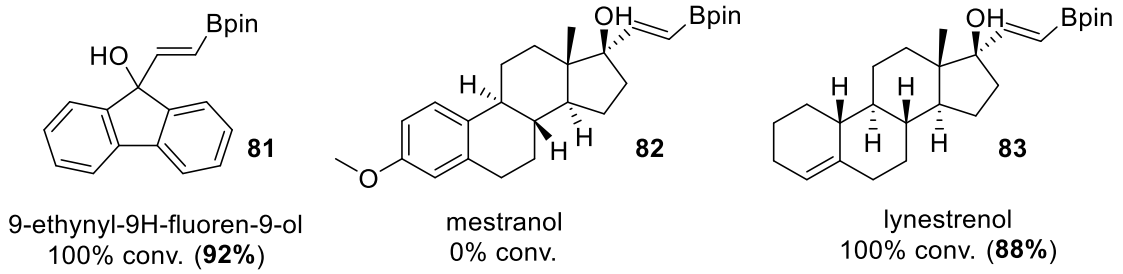


Figure 22 : Hydroboration de composés plus complexes.

Deux des substrats étudiés ont été convertis en alcénylaminoboranes de façon quantitative (produits **81** et **83**). De façon surprenante, le mestranol n'a pas conduit au produit d'hydroboration dans ces conditions réactionnelles. En effet, la seule différence notable entre ce composé et le lynestrénol consiste en un cycle aromatique substitué par un groupement méthoxyle (mestranol) et un cycloalcane présentant une double liaison non conjuguée (lynestrénol).

Aux vues des hauts rendements obtenus lors de la synthèse de ces composés (9-ethynyl-9*H*-fluoren-9-ol et lynestrénol), nous avons souhaité vérifier la possibilité d'accéder à ces produits *via* l'utilisation du DIPAB. En effet, l'utilisation d'un complexe amine-borane permettrait de fournir un accès simple et robuste aux alcénylboronates de pinacol. Les conditions optimisées précédemment ont donc été appliquées à ces deux composés (Tableau 17).

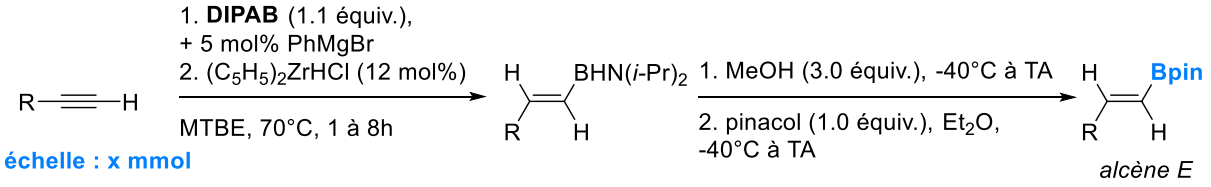


Tableau 17 : Hydroboration d'alcynes complexes par le DIPAB

Entrée	Alcyne (équiv.)	Rendement isolé (%)
1	9-ethynyl-9*H*-fluoren-9-ol (1.0) 1 mmol	92
2	lynestrénol (1.0) 1 mmol	86

L'hydroboration dans ces conditions a permis d'obtenir des rendements très similaires à ceux observés avec le DIPOB et contrairement à l'hydroboration de l'hexyne, des conversions totales sont obtenues.

III.2.4. Obtention des dérivés du néopentylglycol

Comme mentionnée dans la partie bibliographique, l'obtention d'alcènes comportant un motif [Bneo] a été très peu décrite. En effet, la stabilité de ces composés étant plus faible que celle des dérivés pinacoliques ils sont par conséquent moins utilisés. De plus, leur synthèse implique soit un borane

nécessitant un chauffage à très haute température (210°C) soit une étape en conditions cryogéniques (-78°C) liée à l'utilisation d'un complexe de dibromoborane (réactif relativement instable et commercialisé uniquement en solution). Les produits obtenus doivent nécessairement être purifiés par chromatographie sur gel de silice suivie d'une distillation. Les rendements obtenus en sont par conséquent modestes (23 - 56%) (en page 67).

Nous nous sommes tout de même intéressés à ces composés dans le but d'offrir un accès plus simple à ceux-ci. L'étape de transformation de l'alcénylaminoborane en alcénylboronate de pinacol utilisée plus haut a été adaptée aux dérivés néopentylglycolique (Schéma 57).

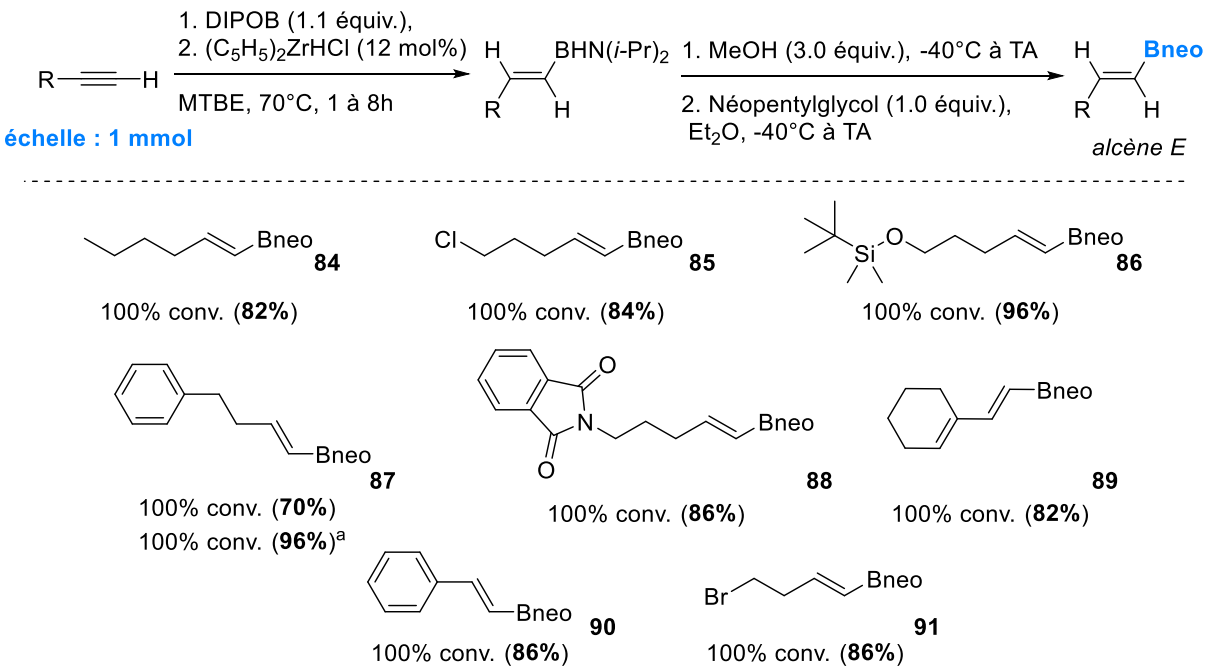


Schéma 57 : Conditions générales d'obtention des dérivés néopentylglycoliques.

Les composés obtenus sont stables à l'air et ont été obtenus purs sans étape de purification nécessaire. Le même traitement que celui présenté pour les dérivés pinacoliques s'est en effet montré efficace. Les rendements varient entre 70% et 96%, et sont majoritairement autour de 80%.

Une nouvelle fois, nous avons souhaité vérifier la possibilité d'accéder à ces produits *via* l'utilisation du complexe diisopropylamine-borane. A ce titre, l'hydroboration du 4-phényl-1-butyne sur plus grande échelle a été réalisée avec le DIPAB (Schéma 57, condition[a]). L'oléfine **87** issue de l'hydroboration de ce composé par le DIPOB provenant de la thermolyse du DIPAB a alors été isolée avec un rendement de 96%, supérieur à la méthode utilisant le DIPOB préparé par thermolyse.

III.2.5. Obtention des sels de trifluoroborates de potassium

Les sels de trifluoroborates de potassium sont des dérivés ioniques des acides boroniques. Très bon nucléophiles, ils sont souvent utilisés en tant qu'alternative aux boronates d'esters. Parmi les applications les plus rencontrées, le couplage de Suzuki-Miyaura impliquant les sels de trifluoroborates

de potassium a particulièrement été investi ces dernières années.[187] La nature tétracoordiné du bore au sein de ces sels ioniques, renforcée par la liaison forte bore-fluor fait de ces composés de potentiels « groupement protecteurs » des réactifs organoborés. Des applications dans des CCI pourraient ainsi être envisagées.

Les alcényltrifluoroborates de potassium sont normalement obtenus par réaction d'hydroboration d'un alcyne par un organoborane (dihalogénoborane ou encore catécholborane) puis transmétallation ou métallation. Le traitement au KHF_2 permet d'obtenir des sels dont la stabilité et la réactivité sont particulièrement recherchées (Schéma 58).

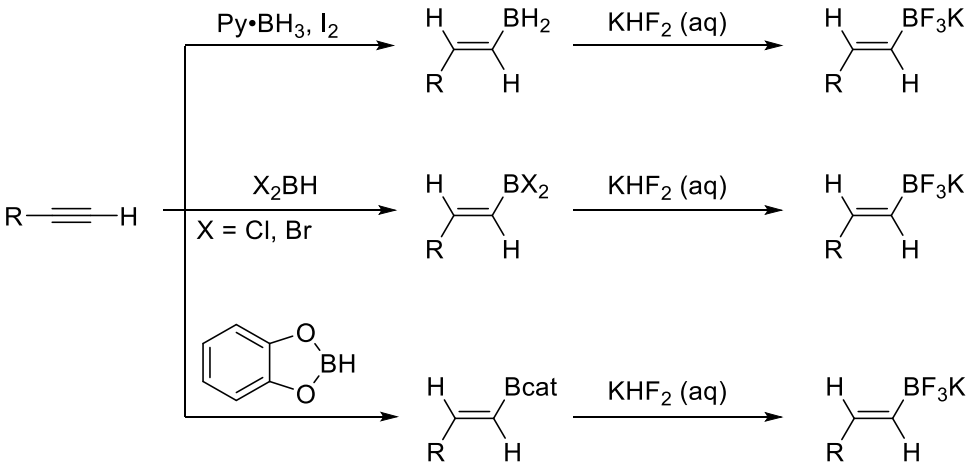


Schéma 58 : Exemples de synthèse des trifluoroborates de potassium.

Il a donc été envisagé de synthétiser ces mêmes composés *via* l'association de notre méthodologie et du traitement classique au KHF_2. Les conditions réactionnelles ayant été utilisées sont présentées ci-après (Schéma 59).

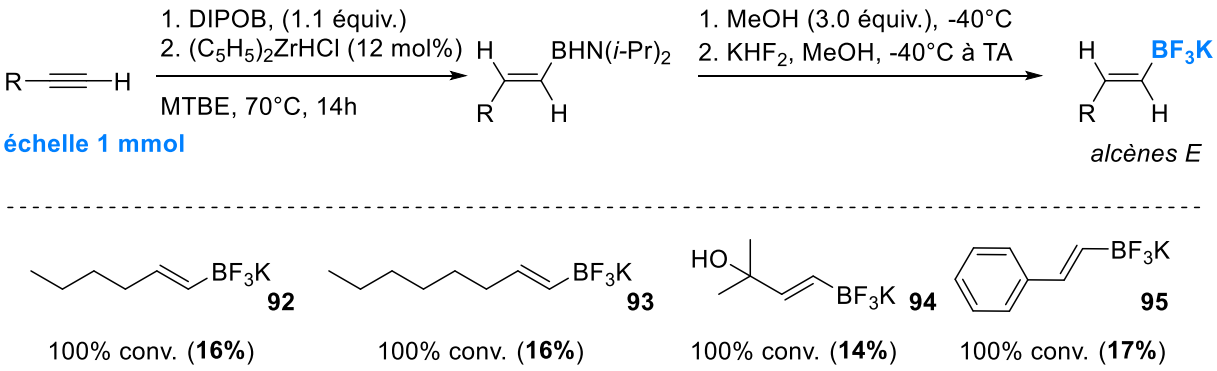


Schéma 59 : Conditions générales de synthèse et structures des alcényltrifluoroborates de potassium obtenus.

La méthodologie développée n'a pas permis d'obtenir les alcényltrifluoroborates de potassium avec des rendements satisfaisants (14% – 17%). L'étape limitante apparait clairement comme étant l'étape de

[187] G. A. Molander, N. Ellis, *Acc. Chem. Res.* **2007**, *40*, 275–286; S. Darses, J.-P. Genet, *Chem. Rev.* **2008**, *108*, 288–325.

transformation de l'alcénylaminoborane en sel de trifluoroborate de potassium. Différentes conditions ont alors été testées sur l'hexyne afin d'améliorer les rendements (Tableau 18).

Tableau 18 : Optimisation des conditions réactionnelles

Entrée	Conditions	Rendement isolé (%)
1	Pas de quench – Ajout direct KHF_2 aqueux -40°C	0
2	Quench MeOH puis KHF_2 aqueux -40°C	16
3	AlcénylBHNiPr$_2$ isolé puis traitement KHF_2 -40°C	14
4	KHF_2 en solution dans le MeOH	0
5	Traitement KHF_2 (aq) à -78 °C	19

Le fait de traiter l'alcénylaminoborane sans réaliser le traitement au méthanol n'a pas permis d'isoler le composé attendu (Tableau 18, entrée 1). L'utilisation du quench au MeOH (3.0 équiv.) suivie de l'ajout de la solution aqueuse de KHF_2 à -40°C a permis d'obtenir 16% de rendement (Tableau 18, entrée 2). Un essai incluant l'isolement de l'alcénylaminoborane par filtration, puis son traitement par une solution aqueuse de KHF_2 fraichement préparée a donné des résultats similaires avec un rendement de 14% (Tableau 18, entrée 3). De la même manière, l'utilisation d'une solution de KHF_2 préparée dans le méthanol au lieu de la solution aqueuse habituellement utilisée n'a pas permis d'isoler le produit attendu (Tableau 18, entrée 4).

Finalement, la réalisation du quench au méthanol et du traitement au KHF_2 à très basse température (-78 °C) a permis d'augmenter légèrement le rendement à 19% (Tableau 18, entrée 5). La méthodologie développée ne semble donc pas adaptée à la synthèse des alcényltrifluoroborates de potassium malgré nos efforts d'optimisation.

III.3. Etude mécanistique de la formation des alcénylaminoboranes

III.3.1. Notre hypothèse

Le mécanisme postulé est basé sur une étape d'hydrozirconation de l'alcyne par le réactif de Schwartz (*syn*-addition) conduisant à l'intermédiaire **92**, suivie de la réaction d'addition de l'intermédiaire formé sur le diisopropylaminoborane (Figure 23). Le diisopropylaminoborohydrure de zirconium **93** ainsi formé peut alors réaliser un transfert d'hydrure depuis le bore vers le zirconium. Le réactif de Schwartz est ainsi régénéré et le cycle catalytique est amorcé.

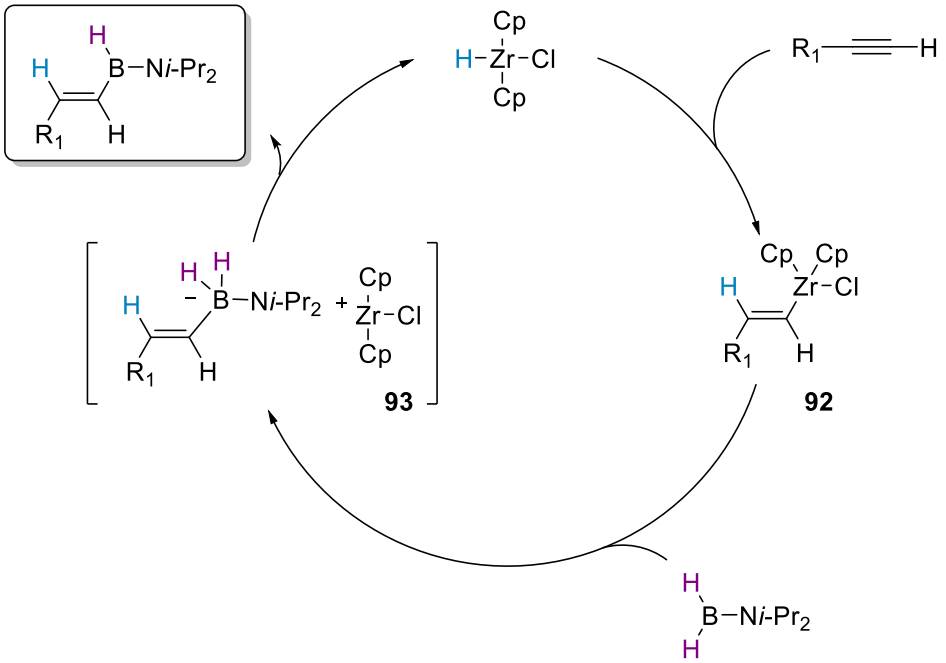


Figure 23 : Mécanisme réactionnel proposé pour la réaction d'hydroboration des alcynes.

III.3.2. Démonstration expérimentale

Afin d'appuyer notre théorie, plusieurs réactions réalisées dans le C_6D_6 ont été suivies en RMN ^1H et ^{11}B. Le premier test a consisté en l'addition de 12 mol% du réactif de Schwartz à l'hexyne à température ambiante en l'absence de DIPOB (Figure 24).

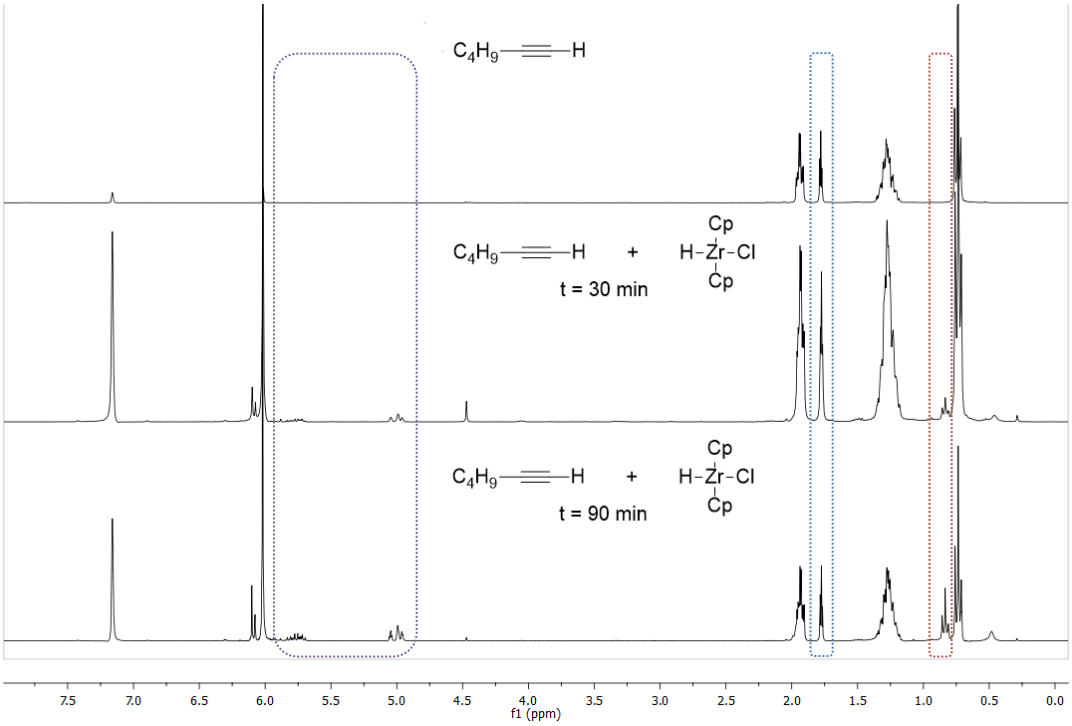


Figure 24 : Suivi RMN ^1H de l'addition de 12 mol% du réactif de Schwartz sur l'Hexyne dans le C_6D_6.

La diminution de l'intégration du pic représentant le proton de l'alcyne (rectangle bleu) et l'apparition de signaux oléfiniques (rectangle violet) ont été constatées. De plus, le triplet représentant le méthyl de la chaine alkyle apparait alors sous la forme d'un nouveau triplet plus déblindé (rectangle rouge). Cette expérience démontre qu'il y a bien une hydrozirconation de l'hexyne à température ambiante.

Le DIPOB a alors été ajouté au mélange réactionnel et la réaction chauffée à 70°C. Un suivi en RMN ^{11}B a été réalisé à différents temps de réaction.

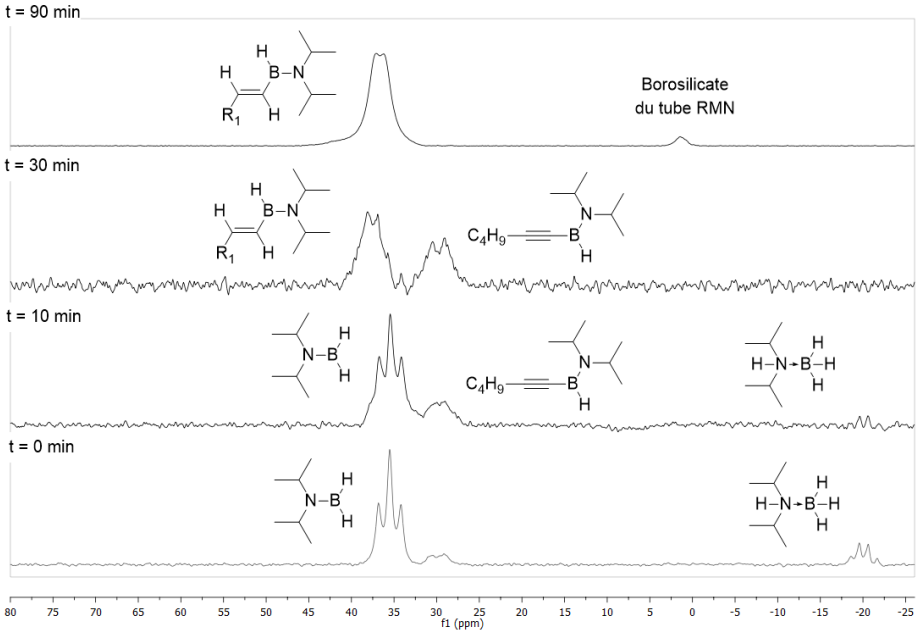


Figure 25 : Suivi en RMN ^{11}B de l'étape de borylation au DIPOB dans le C_6D_6.

A t = 0 min, on constate la présence de DIPAB en RMN ^{11}B, mais celle-ci n'est pas retrouvée en RMN ^{1}H. Il est donc probable que celui-ci ne soit présent qu'à l'état de traces. Le DIPOB (δ= (t) 35 ppm) est ensuite peu à peu consommé et transformé en un doublet large (δ= (d) 37 ppm) signe de l'addition de l'intermédiaire issu de l'hydrozirconation sur l'agent boré. L'aminoborohydrure de zirconium n'est pas observé dans le temps d'acquisition RMN. On constate également la présence d'un massif à 30 ppm qui semble correspondre à la formation d'alcynylaminoborane. Toutefois, après 90 minutes de réaction, seul l'alcénylaminoborane est présent.

Après 8 heures de chauffage, le mélange réactionnel a été refroidit jusqu'à atteindre 25°C. Une filtration a permis d'obtenir le composé d'hydroboration de l'hexyne pur avec une conversion de 100% et un rendement de 74% (Figure 26).

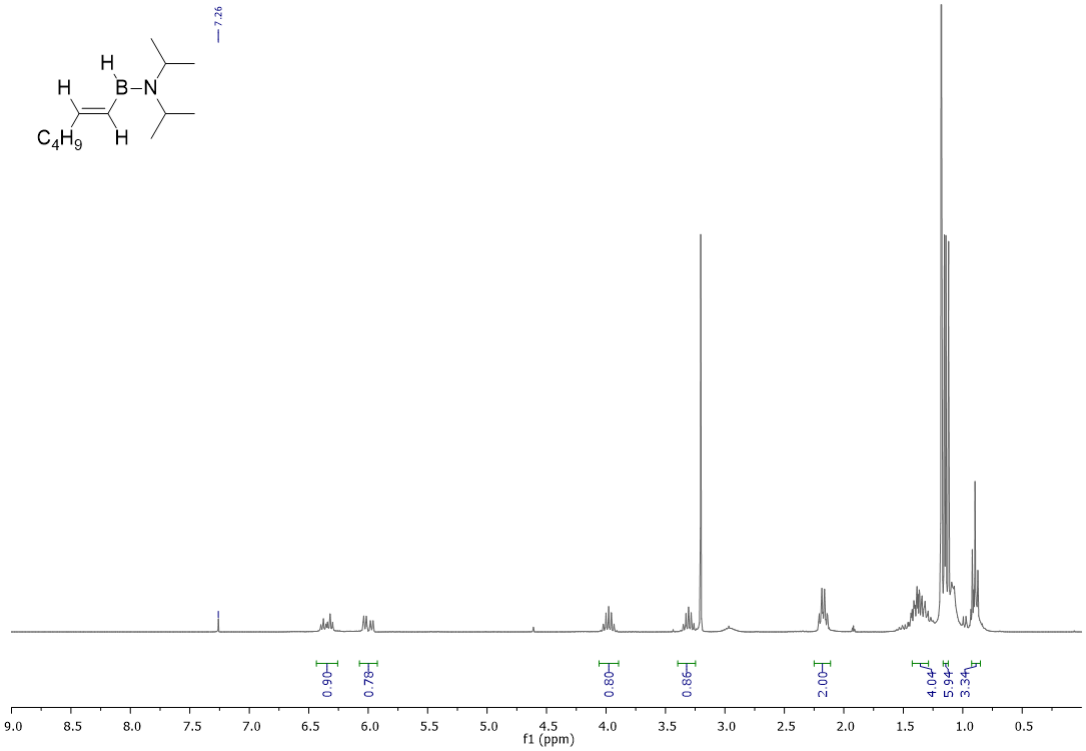


Figure 26 : RMN ^{1}H du produit d'hydroboration de l'hexyne.

Les études RMN réalisées sont donc en faveur de notre hypothèse mécanistique, qui pourrait être confirmée par des études DFT. Néanmoins, un mécanisme basé sur la réaction de métathèse n'est pas exclu.

III.4. Synthèse des dérivés bromés

III.4.1. Etat de l'art

Les composés organobromés sont des intermédiaires réactionnels valorisés dans de nombreuses transformations de chimie organique.[188] Ainsi, de par le développement conséquent des réactions de couplage métallo-catalysés notamment, les dérivés halogénés font désormais partie des buildings-blocs les plus utilisés.[189] Les composés organobromés tout particulièrement, sont utiles dans de nombreuses réactions cupro- et pallado-catalysées de création de liaison carbone-carbone et carbone-hétéroatome.[190]

Alors que les bromoaryles sont majoritairement commerciaux, ou aisément synthétisables, la situation reste encore complexe lorsqu'il s'agit des dérivés vinyliques.[191] En effet, les bromures vinyliques sont

---

[188] H. Hofmeister, K. Annen, H. Laurent, R. Wiechert, *Angew. Chemie Int. Ed. English* **1984**, *23*, 727–729; M. D. Shair, T. Yoon, S. J. Danishefsky, *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 3755–3757; P. Michel, D. Gennet, A. Rassat, *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 8575–8578.

[189] F. Diedrich, P. J Stang, *Metal-Catalyzed Cross-Coupling Reactions*; Wiley-VCH: Weinheim, Germany, **1998**; N. Miyaura, K. Yamada, H. Suginome, A. Suzuki, *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 972–980.

[190] G. Evano, N. Blanchard, M. Toumi, *Chem. Rev.* **2008**, *108*, 3054–3131; F. Monnier, M. Taillefer, *Angew. Chemie Int. Ed.* **2009**, *48*, 6954–6971; Copper-Mediated Cross-Coupling Reactions; G. Evano, N. Blanchard,. Wiley: Hoboken, NJ, **2013**; T. Jeffrey, *Chem. Commun.* **1998**, 909; G. W. Kabalka, T. M. Shoup, G. B. Daniel, M. M. Goodman, *Nucl. Med. Biol.* **2000**, *27*, 279–287.

[191] D. P. Ojha, K. R. Prabhu, *Org. Lett.* **2015**, *17*, 18–21; P. Pawluć, G. Hreczycho, J. Szudkowska, M. Kubicki, B. Marciniec, *Org. Lett.* **2009**, *11*, 3390–3393.

souvent obtenus par l'utilisation de réaction tandem de décarboxylation/ halogénation[192] ou *via* l'addition de réactifs organométalliques sur Br_2 ou encore NBS avec des rendements relativement faibles.[193]

Parmi les voies existantes, celle reportée par G. W. Kabalka en 2004 a retenu notre attention (Schéma 60).[194] Un accès aux (*E*) - bromures de vinyle a en effet été proposé *via* la transformation d'alcényltrifluoroborates de potassium par l'action de bromure de sodium en présence de la Chloramine-T et d'une quantité catalytique de TFA. La conversion se fait dans un mélange organo-aqueux en seulement 10 minutes et conduit quantitativement aux composés souhaités. Toutefois, peu de substrats vinyliques ont été étudiés.

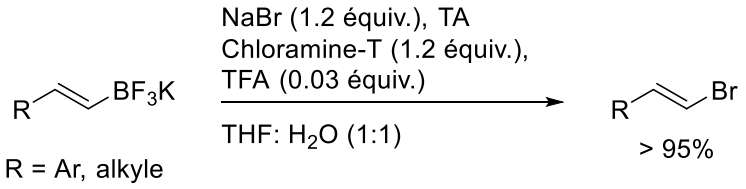


Schéma 60 : Réaction générale pour la conversion des alcényltrifluoroborates en bromure d'alcényles.

Des processus catalytiques ont aussi été reportés ces vingt dernières années. Parmi ceux-ci, les travaux de T. Hayashi sur la transformation des triflates vinyliques en bromo-oléfines par le bromure de lithium catalysée par un complexe de Ruthénium a permis l'accès aux dérivés non-aryliques notamment (Schéma 61).[195] Cependant, les sélectivités face aux isomères (*E*) et *(Z)* restent dépendantes du substrat.

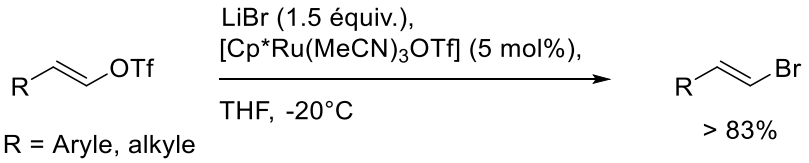


Schéma 61: Accès aux bromures de vinyle à partir des dérivés triflates catalysé au ruthénium.

Une autre méthode de synthèse des bromures de vinyle a été décrite en 2014 par G. Lalic et fait intervenir une réaction d'hydrobromation catalytique (Schéma 62).[196]

---

[192] J. P. Das, S. Roy, *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 7861–7864.

[193] J. A. Bull, J. J. Mousseau, A. B. Charette, *Org. Lett.* **2008**, *10*, 5485–5488.; V. N. Telvekar, B. S. Takale, *Tetrahedron Lett.* **2011**, *52*, 2394.

[194] G. W. Kabalka, A. R. Mereddy, *Organometallics* **2004**, *23*, 4519–4521.

[195] Y. Imazaki, E. Shirakawa, R. Ueno, T. Hayashi, *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 14760–14763.

[196] M. R. Uehling, R. P. Rucker, G. Lalic, *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 8799–8803.

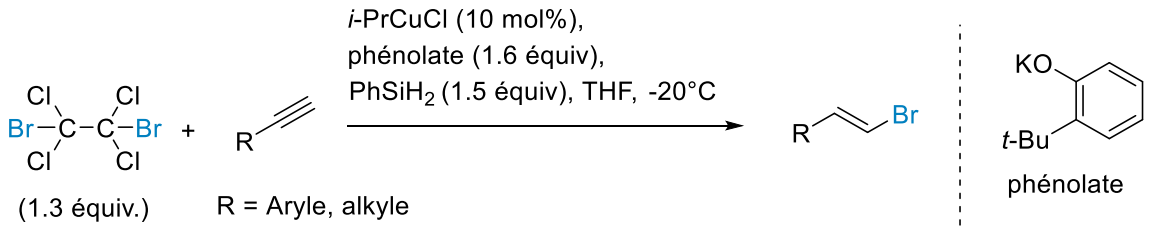


Schéma 62 : Hydrocupration – Hydrobromation des alcynes pour la production de bromures de vinyle.

En présence de 10 mol% du catalyseur au cuivre, les alcynes vrais sont convertis en leurs dérivés oléfiniques bromées avec des rendements compris entre 63 et 95 %. Le mécanisme réactionnel proposé implique une première étape de transmétallation entre le silane et le phénolate de cuivre permettant de générer l'espèce active : l'hydrure de cuivre. L'hydrocupration de l'alcyne est alors réalisée, donnant un intermédiaire de type cuivre alcényle. La bromation électrophile à l'aide de l'agent sélectionné (le $(BrCl_2C)_2$) a alors été conduite. Cette méthode permet un accès exclusif aux isomères (*E*).

Enfin, en 2016 une procédure basée sur la réaction de Finkelstein[197] a été reportée par G. Evano (Schéma 63).[198] Cette réaction implique un échange halogène-halogène. Il s'agit en réalité d'un équilibre pouvant être déplacé vers la formation de l'une des deux espèces en exploitant la différence de solubilité des sels formés ou encore en utilisant un large excès de l'un des réactifs.

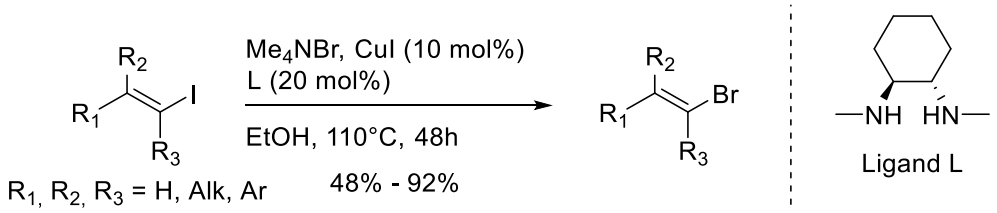


Schéma 63 : Synthèse des bromoalcènes à partir des dérivés iodés commerciaux catalysée au cuivre.

Ainsi, l'obtention de nombreux bromoalcènes et chloroalcènes substitués par un groupement aromatique a été très largement étudiée.[190,199] Cela dit, l'équivalent en série alkyles n'ayant pas été reporté, l'équipe Evano s'y est donc intéressée. La synthèse de bromoalcènes à partir de leurs équivalents iodés commerciaux a été décrite *via* l'utilisation du bromure de tétraméthylammonium en présence d'iodure de cuivre et d'un ligand L. Il est nécessaire de chauffer à 110°C dans l'éthanol pendant 48 heures pour atteindre une conversion totale et de bons rendements (54 à 88% en série alkyle). La disponibilité des substrats de départ et la tolérance fonctionnelle font de ce système une bonne alternative aux autres méthodes décrites dans la littérature.

[197] H. Finkelstein, *Berichte der Dtsch. Chem. Gesellschaft* **1910**, *43*, 1528–1532.

[198] A. Nitelet, G. Evano, *Org. Lett.* **2016**, *18*, 1904–1907.

[199] T. D. Sheppard, *Org. Biomol. Chem.* **2009**, *7*, 1043–1052; R. G. R. Bacon, H. A. O. Hill, *J. Chem. Soc.* **1964**, 1097–1107; J. P. Das, S. Roy, *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 7861–7864.

III.4.2. Synthèse des bromoalcènes

La possibilité d'accéder aux bromoalcènes *(Z)* et (*E*) à partir des alcénylaminoboranes a été démontrée lors des travaux préliminaires du Dr. Virginie Liautard. Le piégeage par un électrophile (Br_2, NBS) a été étudié dans le MTBE (Tableau 19).

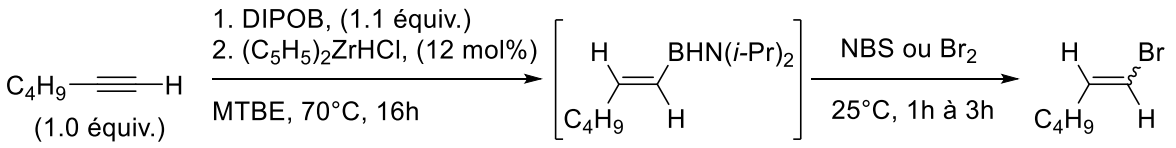


Tableau 19 : Résultats de la bromation in situ

Entrée	E^+ (équiv.)	Ratio *Z:E*	Conversion RMN ^{1}H (%)
1	NBS (1.1)	87:13	17
2	Br_2 (1.1)	82:18	17

Les premiers résultats ont montré que la réaction de bromation directe est peu efficace (17% de conversion) et de sélectivité modeste (Tableau 19, entrée 1 et 2). Il a alors été envisagé que l'aminoborane intermédiaire ne soit pas assez réactif vis-à-vis des agents de bromation. Le passage par un alcénylboronate a donc été considéré (Tableau 20).

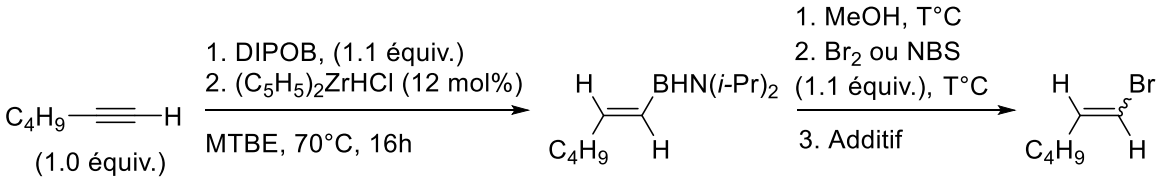


Tableau 20 : Optimisation de la réaction de bromation in situ

Entrée	E^+	MeOH (équiv.)	Additif (équiv.)	T°C	Ratio *Z:E*
1	NBS	24	-	0	35:65[a]
2	Br_2	48	-	0	98:2[a]
3	Br_2	3.0	-	0	98:2[b]
4	Br_2	3.0	NaOMe (2.2)	0	98:2 (70% conv.)
5	Br_2	3.0	NaOMe (2.2)	-40	98:2[b]
6	Br_2	3.0	NaOMe (2.2)	0	98:2[c]
7	**Br_2 en solution**	**3.0**	**NaOMe (2.2)**	**0**	**98:2 (90% conv.)**

[a] en mélange avec l'alcénylboronate ; [b] produit observé à l'état de traces ; [c] addition de NaOMe puis de Br_2

Un quench au méthanol pendant 1 heure permettant d'accéder à l'alcénylboronate a été réalisé à différentes températures suivi de sa bromation consécutive. L'ajout d'un excès de méthanol a conduit à des mélanges réactionnels finaux où la proportion d'alcénylboronate résultant était très importante (Tableau 20, entrées 1 et 2). L'ajout de seulement 3 équivalents de méthanol a conduit à des mélanges moins complexes (alcénylboronate et produit), et à une stéréosélectivité de 98 :2 mais une nouvelles fois le produit n'est observé qu'à l'état de traces (Tableau 20, entrée 3). Il a ensuite été montré qu'en utilisant seulement 3 équivalents de MeOH à 0°C pour obtenir l'alcénylboronate suivi de l'addition d'un léger excès de l'agent de bromation et de méthanolate de sodium, le dérivé bromé est obtenu avec une

sélectivité élevée et une bonne conversion (Tableau 20, entrée 4). Lorsque le quench au méthanol est réalisé à –40°C, la sélectivité reste élevée mais le produit n'est observé qu'à l'état de traces (Tableau 20, entrée 5). De plus, l'ajout du méthanolate de sodium semble être favorable à l'étape de bromation (Tableau 20, entrées 4 - 7). D'autre part, la dilution du dibrome dans le solvant de réaction (MTBE) a permis d'obtenir le meilleur résultat avec une conversion RMN ^{1}H de l'ordre de 90% et une sélectivité élevée (Tableau 20, entrée 7). Les alcénylboronates de stéréochimie *(E)* ont ainsi permis l'accès aux bromures d'alcényles *(Z)* majoritaires. Il y a donc une inversion de la configuration lors du passage de l'alcénylboronate au bromure vinylique ce qui signifie que le mécanisme implique un intermédiaire conduisant à une élimination *anti*.[200]

III.4.3. Synthèse des bromoalcènes *(Z)*

La synthèse des *(Z)*-bromoalcènes a été réalisée *via* l'utilisation de conditions réactionnelles présentées ci-dessous (Schéma 64).

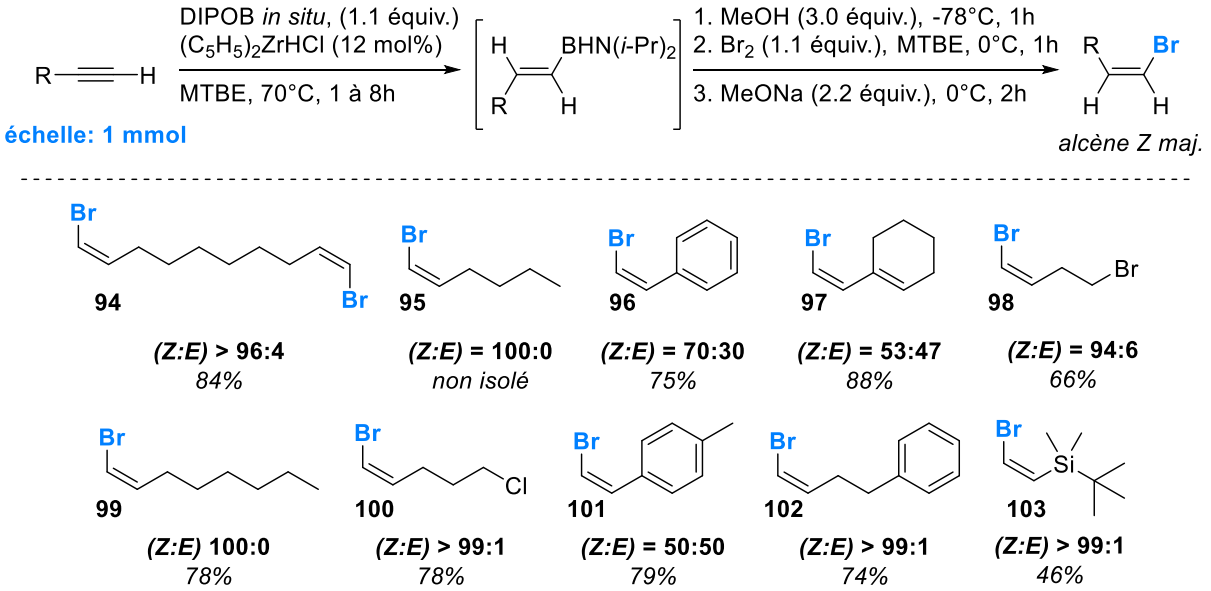


Schéma 64 : Synthèse des (Z)-Bromoalcènes par piégeage électrophile au dibrome.

La méthanolyse de l'alcénylaminoborane intermédiaire à –78°C permet l'accès à l'intermédiaire alcénylborate de méthyle qui est alors soumis à l'addition de Br_2 en solution dans le MTBE à 0°C. L'ajout de l'additif (méthanolate de sodium fraichement préparé) se fait après 1 heure d'agitation puis le milieu est de nouveau agité à 0°C pour une durée de 2 heures avant d'être ramené à température ambiante.

Les produits sont isolés par purification sur gel de silice et les rendements obtenus sont de modestes à élevés (46 à 88%). Les stéréosélectivités sont divergentes en fonction des substrats. En effet, de manière non-surprenante une baisse de la sélectivité a été constatée lorsque la double liaison bromée est engagée dans un système conjugué (**96**, **101**). Les groupements halogénés sont très bien tolérés

[200] L. Ye, L. Zhang, *Org. Lett.* **2009**, *11*, 3646–3649.

(**98**, **100**), au même titre que les silanes (**103**). Aucune réaction compétitive n'a par ailleurs été constatée en présence d'une double liaison endocyclique (**97**).

III.4.4. Synthèse des bromoalcènes (*E*)

Afin d'obtenir une sélectivité en faveur de l'isomère *(E)* et donc une rétention de configuration, un test supplémentaire a été réalisé avec un agent de bromation différent : le bromure de cuivre.[201] Les conditions réactionnelles d'abord appliquées à l'hexyne impliquent : 1. la méthanolyse de l'alcénylaminoborane intermédiaire à –78°C ; 2. L'ajout de $CuBr_2$ en mélange aqueux puis chauffage du mélange réactionnel à 70°C pendant 4 heures (Schéma 65).

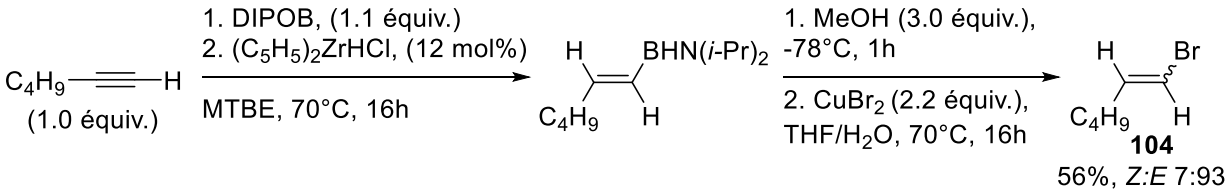


Schéma 65 : Bromation sélective de l'isomère (E) à l'aide du bromure de cuivre.

L'oléfine bromée a été obtenue avec une géométrie en faveur de l'isomère (*E*) comme attendu. Le rendement moyen est de l'ordre de 56%. Les conditions sélectionnées ont été appliquées à d'autres substrats sans optimisation supplémentaire (Schéma 66).

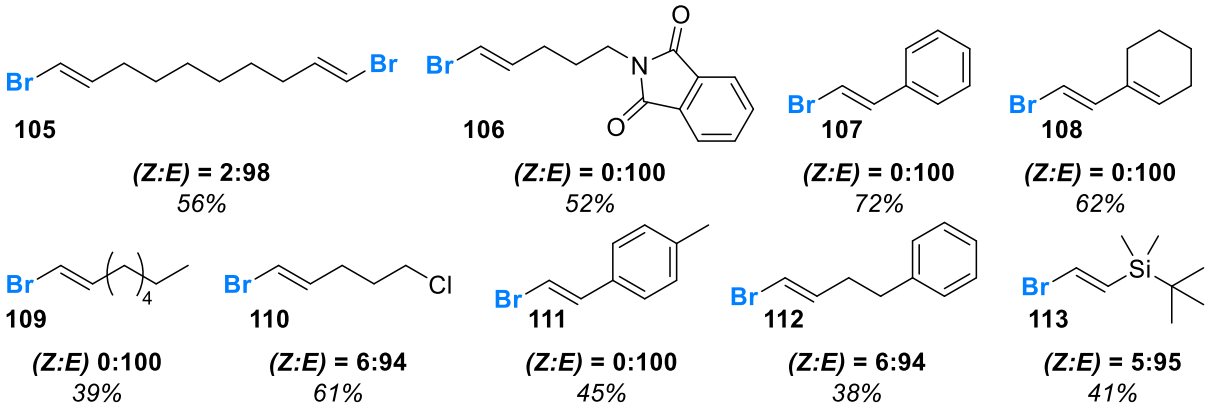


Schéma 66 : Synthèse des (E)-bromoalcènes par piégeage électrophile au bromure de cuivre (II).

Une température de 70°C a été appliquée à la réaction pour une durée de 16 heures afin d'obtenir des conversions totales. Les produits sont isolés par purification sur gel de silice et les rendements obtenus sont compris entre 38 à 72%. Les stéréosélectivités sont en revanche élevées quelle que soit la nature de l'alcène considéré avec une rétention de la configuration de l'alcène de départ. Les mêmes remarques que précédemment peuvent être faites concernant la tolérance de groupements fonctionnels.

[201] J. Szyling, A. Franczyk, P. Pawluć, B. Marciniec, J. Walkowiak, *Org. Biomol. Chem.* **2017**, *15*, 3207–3215.

Bien que les rendements soient peu élevés cette méthode s'est malgré tout montrée stéréosélective. De plus, la praticité des conditions réactionnelles et la disponibilité des réactifs utilisés permet un accès facilité aux bromoalcènes.

C'est donc un total de 19 composés bromés qui ont été obtenus par simple bromation électrophile des alcénylboronates de méthyle issus de la réaction d'hydroboration d'alcynes par le DIPOB. Cette étape est compatible avec l'utilisation du DIPOB généré *in situ.* De plus, selon l'agent de bromation sélectionné, la stéréochimie finale peut être contrôlée. Un accès à des composés non-décrits a été prodigué et l'utilité des alcénylaminoboranes démontrée.

IV. Conclusion

Au cours de cette étude, l'hydroboration des alcynes à l'aide d'un aminoborane a pu être démontrée. En effet, l'utilisation du réactif de Schwartz en quantités catalytiques (2 à 12 mol%) couplée au diisopropylaminoborane a permis l'obtention des alcénylaminoboranes correspondants après 1 à 8 heure(s) à 70°C dans le MTBE. Les alcénylaminoboranes ont été obtenus avec des conversions quantitatives pour de nombreux substrats. Des alcynes contenant des fonctions telles que des phtalimides, des siloxanes, des alcools libres, halogènes ou encore des énynes ont pu être convertis sans étape de protection nécessaires. Trois types de dérivés comportant soit un motif [Bdan], [Bpin] ou [Bneo] ont pu être isolés ce qui a permis de montrer la versatilité de cette méthode. Les composés exhibant un motif [Bdan] sont obtenus avec des rendements compris entre 40 et 93 % après purification par chromatographie sur gel de silice tandis que les composés à motifs [Bpin] et [Bneo] sont obtenus avec des rendements presque quantitatifs par simple extraction et lavages du mélange réactionnel. La synthèse de dérivés alcényltrifluoroborates de potassium a également été présentée mais elle est caractérisée par de faibles rendements.

D'autre part, une étude mécanistique a confirmé notre hypothèse concernant un procédé tandem d'hydrozirconation-borylation. Enfin, ces composés ont été valorisés grâce à l'obtention stéréospécifique de bromures vinyliques synthétisés par simple piégeage électrophile de l'alcénylboronate de méthyle. Une modification de l'agent de bromation a permis d'obtenir sélectivement les isomères *(Z)* et (*E*) avec des rendements variables. L'application de notre méthodologie a ainsi permis de synthétiser des bromures vinyliques pour certains, originaux.

Chapitre III : Borylation des alcynes par le diisopropylaminoborane

I. Introduction

La plupart des organoboranes décrits jusqu'en 1966 sont des composés présentant des liaisons entre un carbone sp^2 et un bore sp^3 ou encore un carbone sp^3 et un bore sp^3.[202] A l'inverse, les composés ayant un carbone hybridé sp intéressaient alors peu la communauté scientifique. L'utilité des alcynylboranes en chimie organique n'a en effet été démontrée que lorsque les applications de type réactions de couplage et cycloadditions sont apparues.[203]

Notre but était de trouver une voie de synthèse des alcynylaminoboranes, inexistants dans la littérature. Aux vues de l'absence de réactivité du diisopropylaminoborane en tant qu'agent d'hydroboration (I.4.1. Hydroboration en page 39) nous avons envisagé qu'il puisse être une alternative intéressante aux agents usuels de borylation. A ce titre, nous nous sommes proposés d'étudier la réactivité des aminoboranes en borylation d'alcynes terminaux (Schéma 67).

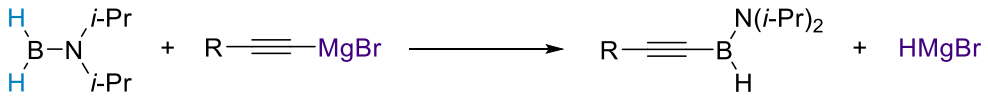


Schéma 67 : Nouvelle voie de synthèse proposée pour l'accès aux alcynylaminoboranes.

Les alcynylboranes, -boronates, et -borates sont largement connus et leurs voies de synthèse ont fait l'objet de diverses optimisations.[204] Deux méthodes d'obtention de ces composés sont facilement distinguables. La première implique une réaction de lithiation à -78°C d'un alcyne terminal suivie d'une addition sur un trialkoxyborane (Schéma 68).[205] L'intermédiaire obtenu peut alors être isolé sous forme d'alcynylboronate par un traitement acide ou sous forme d'alcynylborate par un traitement basique. Malgré la stabilité de ces composés et leurs intérêts synthétiques, la variabilité des trialkoxyboranes pouvant être utilisés reste faible.

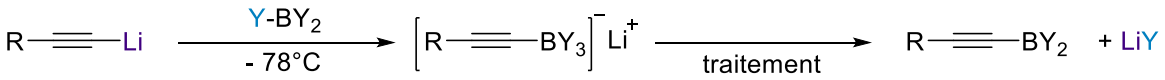


Schéma 68 : Borylation d'un organolithien – Accès aux alcynylboronates et alcynylborates.

La seconde méthode de synthèse implique le coulage déshydrogénant des alcynes terminaux avec des organoboranes, catalysé par des complexes métalliques (Schéma 69).[206] Cette méthode permet de s'affranchir de certaines contraintes liées à l'utilisation des organométalliques (conditions cryogéniques, manipulation de réactifs organolithiens, etc.) mais elle fournit bien souvent des mélanges de produits. En effet, comme illustré au chapitre II, la réaction entre un organoborane et un alcyne en présence d'un complexe métallique est l'une des voies principales de production des alcénylboranes. La réaction d'hydroboration et la réduction des alcynes sont donc des réactions compétitives.

---

[202] A. Suzuki, Y. Yamamoto, *Chem. Lett.* **2011**, *40*, 894–901.

[203] J. A. Sinclair, G. A. Molander, H. C. Brown, *J. Am. Chem. Soc.* **1977**, *99*, 954–956.

[204] J. Soulie, P. Cadiot, *Bull. Soc. Chim.* **1966**, 3846.

[205] H. C. Brown, M. Srebnik, *Organometallics* **1987**, *6*, 629–631; H. C. Brown, N. G. Bhat, M. Srebnik, *Tetrahedron Lett.* **1988**, *29*, 2631–2634.

[206] J. Jiao, Y. Nishihara, *J. Organomet. Chem.* **2012**, 721–722.

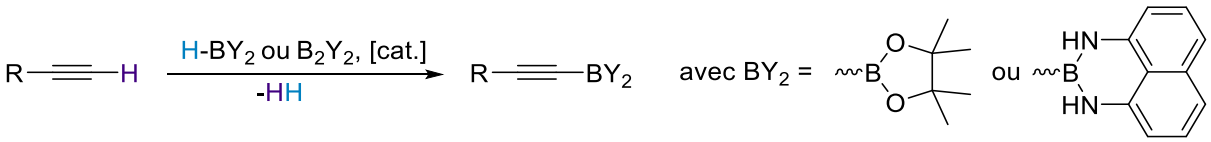


Schéma 69 : Couplage catalytique déshydrogénant – Accès aux alcynylboronates.

II. Rappels bibliographiques

Parmi les boranes acycliques insaturés, les alcynylboranes présentent un grand potentiel synthétique et un large domaine d'applications.[207] Ils sont notamment impliqués dans de nombreuses réactions d'hydrométallation telles que l'hydrozirconation[208] (Schéma 70, éq.1) mais aussi dans les réactions de cycloaddition (Schéma 70, éq.2) et réactions de Diels-Alder.[209]

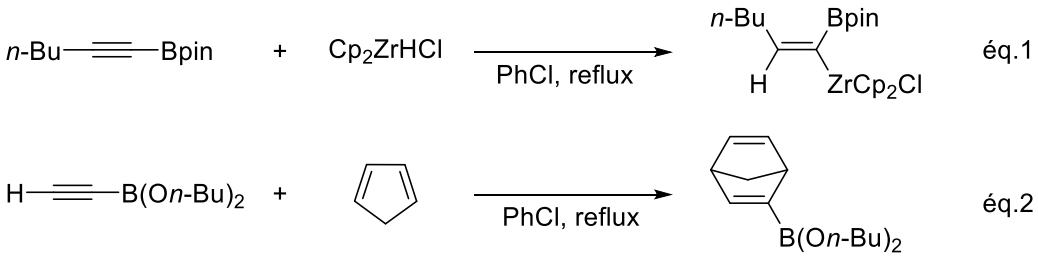


Schéma 70 : Hydrozirconation d'un alcynylboronate (éq.1) et Cycloaddition [4+2] entre un éthynylboronate et le cyclopentadiène (éq.2).

De plus, ils présentent l'avantage d'être faiblement basique et inertes vis à vis de nombreuses fonctions chimiques (aldéhydes,[210] cétones,[211] isocyanates[212] ou encore lactames[213]). Les alcynylboronates présentent en particulier l'avantage d'apporter la réactivité de l'entité alcyne en préservant la liaison C-B, ou bien le transfert de l'alcyne sur des substrats électrophiles avec scission de ce dernier.[214] Il convient toutefois de synthétiser des alcynylboranes stables pour envisager leur plus grande applicabilité en synthèse organique.

II.1. Stabilité des alcynylboranes

Contrairement à la plupart des organoboranes les alcynylboranes sont relativement instables et très sensibles à la protodéborylation qui régénère alors l'alcyne de départ.[215] Il est possible d'obtenir des alcynylboranes stabilisés en utilisant des groupements dialkylamino ou alkoxy en tant que substituants

---

[207] J. J. Eisch, *Adv. Organomet. Chem.* **1996** *39*, 355.

[208] L. Deloux, M. Srebnik, *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 6871–6873.

[209] D. A. Singleton, S.-W. Leung, *J. Organomet. Chem.* **1997**, *544*, 157–161.

[210] H. C. Brown, G. A. Molander, S. M. Singh, U. S. Racherla, *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 1577–1582.

[211] E. J. Corey, K. A. Cimprich, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 3151–3152; S. Kim, C. M. Cho, J.-Y. Yoon, *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 6018–6020.

[212] G. A. Molander, H. C. Brown, *Synthesis* **1979**, 104.

[213] M. Yamaguchi, Y. Nobayashi, I. Hirao, *Tetrahedron* **1984**, *40*, 4261–4266.

[214] T. N. Nguyen, J. A. May, *Tetrahedron Lett.* **2017**, *58*, 1535–1544; K. Jouvin, G. Evano, *Copper-Mediated Cross-Coupling React.* **2013**, 187–238; D. E. Kaufmann, D. S. Matteson, E. Schaumann, M. Regitz, Eds., Categ. 1, *Organometallics* **2005**, *6, 3-16*; M. Vaultier, G. Alcaraz, *Product Subclass 28: Vinylboranes. Sci. Synth.* **2004**, *6*, 721–853.

[215] H. C. Brown, M. Srebnik, *Organometallics* **1987**, *6*, 629–631.

du bore. En effet, les forces de liaison de la B-O et de la B-N permettent d'accroître la stabilité des produits obtenus.[216] De la même façon, l'utilisation de solvants faiblement base de Lewis tels que le THF et le diéthyl éther, ou bien d'additifs tels que les amines tertiaires permettent la stabilisation des alcynylboranes en solution.[217] Certains alcynylborates sont à la fois très stables à l'air et à l'humidité pouvant ainsi être stockés pendant plusieurs années sans altération constatée.[218]

II.2. Synthèse des alcynylboranes, -borates, -boronates *via* l'addition d'un organométallique

II.2.1. Réactivité des chlorodialkoxyboranes et chlorodiaminoboranes

L'une des premières voies d'accès aux alcynylboranes a été décrite par W. G. Woods lors de la pyrolyse d'un mélange contenant un réactif de Grignard avec un dialkoxyhalogénoborane (Schéma 71).[219] Malgré la stabilité du produit obtenu, les conditions de températures élevées associées aux faibles rendements (12 - 29%) n'ont pas permis la poursuite de cette voie de synthèse.

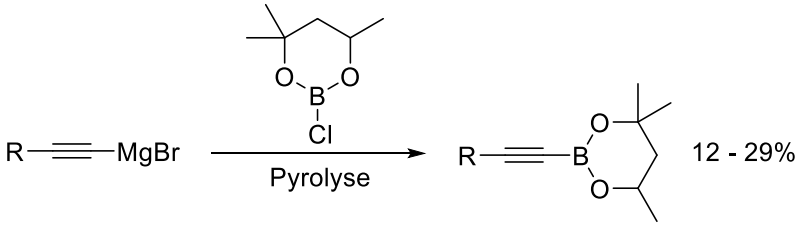


Schéma 71 : Synthèse du 2-Ethynyl-4,4,6-trimethyl-1,3,2-dioxaborinane.

La synthèse des alcynyldiaminoboranes a par ailleurs été décrite *via* la réaction d'addition d'un alcynyl-lithien sur un chlorodiaminoborane à basse température (Schéma 72).[220] Les produits purs sont obtenus par centrifugation des sels minéraux et distillation sous vide et présentent une stabilité modérée à l'air et l'humidité.

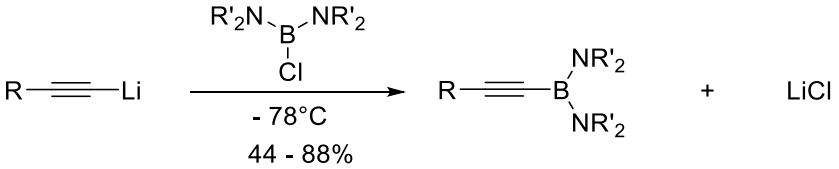


Schéma 72 : Synthèse des alcynylaminoboranes.

Les rendements sont plus élevés que ceux obtenus avec les chlorodialkoxyboranes, oscillant entre 44% et 88%. Les contraintes de synthèse et stockage de l'agent de borylation sensible à l'air, ainsi que la difficulté de reproductibilité des résultats ont été des facteurs limitants de cette étude.

---

[216] Y.-R. Luo, *Comprehensive Handbook of Chemical Bond Energies*; CRC Press: Boca Raton, FL, USA, **2007**.
[217] R. Köster, H. J. Horstschäfer, G. Seidel, W. Siebert, B. Gangnus, *Inorg. Synth.* **1992**, 77–82.
[218] G. A. Molander, B. W. Katona, F. Machrouhi, *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 8416–8423.
[219] W. G. Woods, P. L. Strong, *J. Organomet. Chem.* **1967**, *7*, 371–376.
[220] C. Blanchard, E. Framery, M. Vaultier, *Synthesis* **1996**, *16*, 45–47.

II.2.2. Utilisation des trialkoxyboranes

Une alternative utilisant des conditions plus douces et offrant l'accès à des produits stables a été rapportée dès 1983 par H. C. Brown.[221] Cette voie de synthèse impliquait alors l'addition d'un équivalent d'organométallique (alcynyl-lithien, bromure d'alcynylmagnésium ou alcynylsodium) sur un trialkoxyborane à basse température. L'alcynylborate obtenu intermédiairement peut être transformé en un alcynyldialkoxyborane stable par traitement avec de l'acide chlorhydrique en solution dans l'éther (Schéma 73).

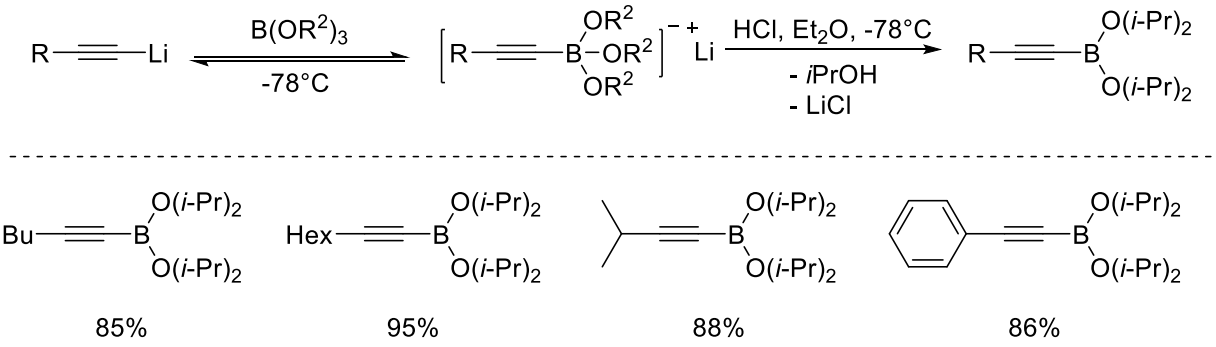


Schéma 73 : Synthèse d'alcynyldialkoxyboranes par réaction d'un trialkoxyborane avec un organolithien.

L'utilisation du triisopropylborate a permis la synthèse de nombreux diisopropylalcynylboranes isolés avec des rendements élevés (85 – 95%). Les produits ont été obtenus purs par simple filtration puis évaporation.[222]

En 1999 J. P. Genêt a montré qu'il était également possible d'isoler les alcynylborates intermédiaires sous forme d'alcynyltrifluoroborate de potassium.[223] En effet, un simple traitement basique réalisé à basse température avec du KHF_2 permet l'obtention de nombreux composés de ce type (Schéma 74).

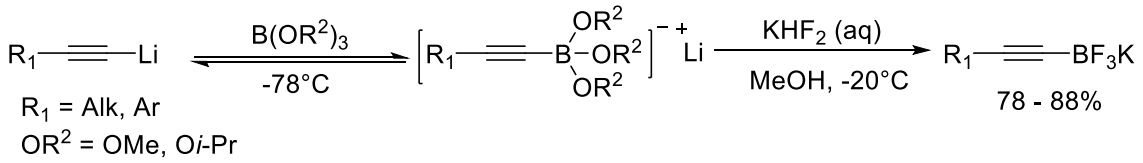


Schéma 74 : Alcynyltrifluoroborates de potassium obtenus par réaction d'un trialkoxyborane avec un organolithien.

Ceux-ci, isolés purs sous forme de solides par sublimation possèdent une stabilité accrue estimée à plusieurs années. Les rendements sont compris entre 78 et 88% et la tolérance fonctionnelle de ce traitement final est présentée comme relativement importante (halogènes, aldéhydes, nitro, etc.).[218]

Ces voies d'accès aux alcynylboranes, -boronates, -borates s'avèrent être efficaces bien qu'elles présentent des contraintes de manipulation non négligeables. L'utilisation de conditions cryogéniques

[221] H. C. Brown, T. E. Cole, *Organometallics* **1983**, *2*, 1316–1319.
[222] H. C. Brown, N. G. Bhat, M. Srebnik, *Tetrahedron Lett.* **1988**, *29*, 2631–2634.
[223] S. Darses, G. Michaud, J.-P. Genêt, *European J. Org. Chem.* **1999**, *19*, 1875–1883.

ou à l'inverse de hautes températures (pyrolyse) est difficile à mettre en œuvre. De la même manière, l'utilisation d'organolithiens ou d'organomagnésiens implique un contrôle du dosage de ceux-ci pour permettre un parfait contrôle de la stœchiométrie. Les trialkoxyboranes utilisés doivent quant à eux subir une distillation préalable systématique avant utilisation pour éviter la présence d'eau.

II.2.3. Synthèse des alcynylboranes, -borates, -boronates *via* les couplages déshydrogénant catalysés par des métaux de transition

Il existe une grande variété de borylations catalytiques de liaisons C(sp^3)-H non-activées dans les composés contenant des alcanes,[224] benzyles,[225] allyles,[226] de même que celles impliquant les liaisons C(sp^2)-H dans les alcènes.[227] Aucune transformation de liaisons C(sp)-H n'a été reportée avant 2013. Les liaisons C(sp)-H sont certes relativement fortes mais elles exhibent une acidité bien plus marquée que les liaisons C(sp^2)-H et C(sp^3)-H. De ce fait, cette liaison est souvent considérée comme étant aisément « activable » par simple déprotonation de l'alcyne.

Et pourtant ce n'est que récemment que la première synthèse d'alcynylboranes par couplage déshydrogénant a été décrite.[228] Le challenge d'une telle réaction réside non pas en la conversion de la liaison C-H en une liaison C-B mais plutôt en l'obtention de conditions de borylation ne conduisant pas à l'hydroboration de la triple liaison (Etude de la réaction d'hydroboration des alcynes par le diisopropylaminoborane : résultats personnels. on page 74). De la même manière, l'hydrogénation de l'alcyne ou du produit de borylation par le dihydrogène formé par la réaction est aussi attendue comme réaction secondaire.

Les travaux d'O. V. Ozerov ont ainsi été à l'origine de nombreuses études autour de cette réactivité dont les principaux systèmes catalytiques et résultats associés sont reportés ci-après (Tableau 21).

---

[224] H. Chen, S. Schlecht, T. C. Semple, J. F. Hartwig, *Science* **2000**, *287*, 1995 – 1997.

[225] T. Ishiyama, K. Ishida, J. Takagi, N. Miyaura, *Chem. Lett.* **2001**, *30*, 1082–1083.

[226] V. J. Olsson, K. J. Szabo, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **2007**, *46*, 6891–6893.

[227] J. M. Brown, G. C. Lloyd-Jones, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 866–878; R. B. Coapes, F. E. S. Souza, R. L. Thomas, J. J. Hall, T. B. Marder, *Chem. Commun.* **2003**, 614–615.

[228] C.-I. Lee, J. Zhou, O. V Ozerov, *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 3560–3566.

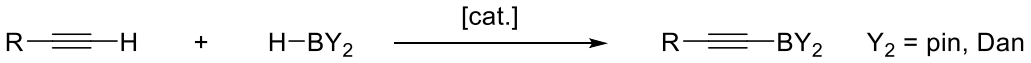
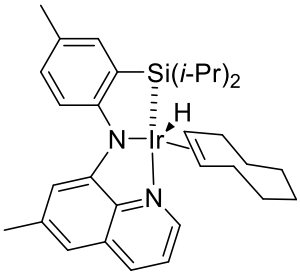
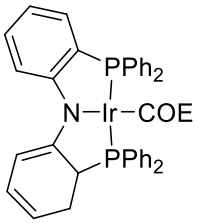
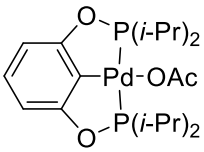
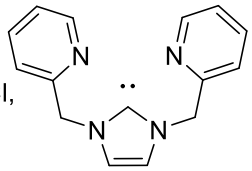
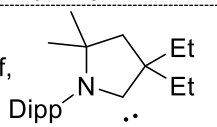


Tableau 21 : Couplage déshydrogénant des alcynes terminaux

Entrée	R	Catalyseur	HBY_2	Sous-Produit	Rdt	Ref
1	Alk, Ar, Silyl		HBpin	-	> 95%	228
2	Alk, Ar, Silyl, Propargyl, 1,6-ényne		HBpin	10% d'hydrogénation	> 85%	234
3	Alk, Ar, Silyl		HBpin	5 à 19% d'hydrogénation	54%	229
4	Alk, Ar, Silyl	AgCl, 	pinB-(O*i*-Pr)	-	68 - 92%	230
5	Alk, Ar	$Zn(OTf)_2$ / Pyridine	HBDan	-	> 87%	231
6	Alk, Ar, Silyl	CuOTf, 	HBpin	1% d'hydrogénation	81 - 99%	232
7	Alk, Ar, Silyl	$Fe(OTf)_2$, DABCO	HBpin	1 à 16% alcénylboronate	62 - 93%	233

Le premier catalyseur ayant permis la borylation C-H d'un alcyne vrai a été reporté en 2013. Basé sur une structure de type « pincer », le catalyseur d'iridium comportait notamment un ligand silylé choisi pour ses propriétés électroniques de σ-donneur (Tableau 21, entrée 1).

La borylation C-H des alcynes vrais substitués par des groupements alkyle, aryle et silyle a été décrite avec des rendements supérieurs à 95%. Le catalyseur d'iridium utilisé a permis l'obtention d'alcynylboronates de pinacol purs après seulement 10 minutes de réaction à température ambiante et un TON de 100. Aucune réaction d'hydroboration ou d'hydrogénation compétitives n'ont été observées.

[229] C. J. Pell, O. V Ozerov, *Inorg. Chem. Front.* **2015**, *2*, 720–724.
[230] J.-R. Hu, L.-H. Liu, X. Hu, H.-D. Ye, *Tetrahedron* **2014**, *70*, 5815–5819.
[231] T. Tsuchimoto, H. Utsugi, T. Sugiura, S. Horio, *Adv. Synth. Catal.* **2015**, *357*, 77–82.
[232] E. A. Romero, R. Jazzar, G. Bertrand, *Chem. Sci.* **2017**, *8*, 165–168.
[233] D. Wei, B. Carboni, J.-B. Sortais, C. Darcel, *Adv. Synth. Catal.* **2018**, *360*, 3649–3654.

Les études mécanistiques menées n'ayant pas permis de conclure sur les différentes étapes du cycle catalytique impliqué, le design du catalyseur n'a pu être évalué. Ce n'est qu'en 2015 que le même groupe a publié une étude mécanistique complète.[234] Différents complexes ont été synthétisés puis isolés et étudiés indépendamment en quantité stœchiométrique et catalytique. Il a été observé que le mécanisme serait différent de celui des borylations C-H ayant un carbone hybridé sp^2 ou sp^3. De ce fait, un nouveau design de complexes d'iridium a été réalisé et le complexe Ir-COE (Tableau 21, entrée 2) s'avère être encore à ce jour le meilleur catalyseur de borylation C(sp)-H. Le motif amido, électrodonneur, est indispensable à l'activité catalytique tandis que remplacement de l'iridium par d'autres métaux (Rh, Ru) n'a pas été concluant. La variété de substituants sur l'alcyne a été élargie aux propargyles et 1,6-ényne tandis que la charge catalytique a pu être diminuée à 0.025 mol% avec un TON augmenté à 1000.

La température de réaction a néanmoins dû être augmentée à 60°C et la durée de réaction à 1 heure pour obtenir une conversion totale. Des sous-produits d'hydrogénation ont cette fois été observés mais en faible quantité (< 10%, Tableau 21, entrée 2).

L'activité d'un catalyseur de palladium basé sur une structure de type pincer « aryle – biphosphine » a aussi été étudiée.[235] La borylation des alcynes par le pinacolborane sur les mêmes substrats que précédemment (Tableau 21, entrée 3) nécessite 5 mol% du catalyseur et une température de 80°C pendant 24 heures. L'activité catalytique de ce complexe de palladium est plus modeste que celle des catalyseurs d'iridium et les mélanges réactionnels sont souvent pollués par les sous-produits d'hydrogénation.

En 2014, un système catalytique basé sur l'utilisation d'isopropoxyboronate de pinacol pour la borylation C-H d'alcynes vrais a été reporté par J. R. Hu (Tableau 21, entrée 4).[230] En présence d'un catalyseur d'Ag(I) complexé par un ligand NHC et associé à l'utilisation d'une base (Cs_2CO_3), les alcynes vrais substitués par des groupements alkyle, aryle et silyle ont pu être borylés avec des rendements modestes à élevés. Deux améliorations sont à noter par rapport aux systèmes précédents : l'application à l'échelle du gramme avec un rendement de 68% et le recyclage du catalyseur.

Un an plus tard, T. Tsuchimoto a décrit l'utilisation d'un système $Zn(OTf)_2$/pyridine pour la C-H borylation des alcynes vrais (Tableau 21, entrée 5). Il s'agit alors d'une activation par un acide de Lewis facilement accessible. Bien que la charge catalytique soit plus élevée que celle des systèmes précédents (5 mol% du catalyseur et 20 mol% de pyridine) la sélectivité de celle-ci permet l'obtention exclusive des alcynyldiaminoboronates (BDan) avec des rendements élevés. L'application de ces produits en réactions de couplage pallado-catalysé a également été démontrée.

Deux autres systèmes comparables ont été rapportés en 2017 et 2018 respectivement, par G. Bertrand et C. Darcel. L'un est basé sur le triflate de cuivre (Tableau 21, entrée 6) et l'autre sur le triflate de fer

[234] C.-I. Lee, J. C. DeMott, C. J. Pell, A. Christopher, J. Zhou, N. Bhuvanesh, O. V Ozerov, *Chem. Sci.* **2015**, *6*, 6572–6582.
[235] R. Johansson, O. F. Wendt, *Organometallics* **2007**, *26*, 2426–2430.

(Tableau 21, entrée 7). La synthèse des alcynylboronates de pinacol a pu être réalisée sur des alcynes vrais substitués par des groupements alkyles, aryles et silyles avec des rendements variables en fonction des substrats. Malgré la possibilité de réaliser la réaction à l'échelle du gramme (*e.g.* 95% de rendement pour le phénylacétylène), les produits sont systématiquement obtenus en mélange avec les sous-produits d'hydroboration et d'hydrogénation.

III. Borylation des alcynes par le diisopropylaminoborane : résultats personnels

Lors de la réaction d'hydroboration des alcynes *via* l'utilisation du DIPOB généré *in situ* présentée en Chapitre II, l'alcénylaminoborane **51** a parfois été obtenu en mélange avec un sous-produit. L'obtention de ce sous-produit n'a jamais été constatée lors de l'utilisation du DIPOB issu de la thermolyse du DIPAB. L'utilisation d'un réactif de Grignard (le PhMgBr) pour déshydrogéner l'amine-borane nous a amené à penser que ce dernier pourrait être responsable de la formation du sous-produit. Celui-ci a donc été isolé et identifié lors de l'étude sur l'hexyne : il s'agit de l'hexynylaminoborane **114** (Schéma 75).

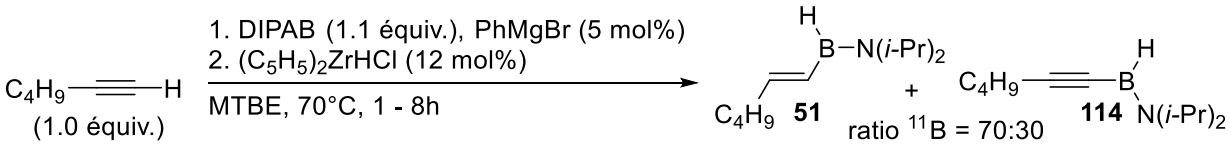


Schéma 75 : Formation du sous-produit d'hydroboration des alcynes via l'utilisation du DIPOB généré in situ.

La formation d'un alcynylaminoborane avait également été constatée lors de la phase d'optimisation de déshydrogénation du DIPAB par un réactif de Grignard. En effet, lorsque 5 mol% du bromure d'éthynylmagnésium a été utilisé, la formation d'éthynylaminoborane **115** avait été constatée (Schéma 76).

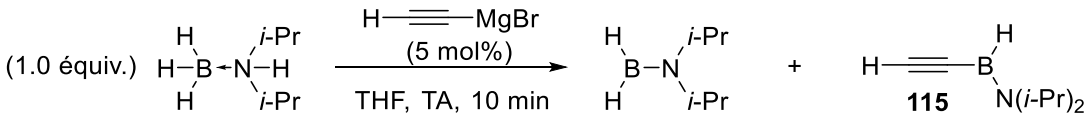


Schéma 76 : Déshydrogénation du DIPAB par un réactif de Grignard – Formation de l'éthynylaminoborane.

La capacité des organomagnésiens à déprotoner les alcynes est connue. Leur utilisation pour la déshydrogénation du diisopropylamine-borane a également été démontrée.[181] Les réactifs de Grignard pourraient donc être utilisés pour déprotoner les alcynes et déshydrogéner le DIPAB en DIPOB au sein d'un seul et même processus. Nous avons alors décidé d'étudier cette réactivité.

III.1. Etude préliminaire

III.1.1. Borylation d'un alcynylmagnésien en conditions stœchiométriques

Un premier essai impliquant la réaction entre le bromure d'éthynylmagnésium et le diisopropylaminoborane tous deux introduits en quantités stœchiométriques a permis de confirmer la présence d'une réaction d'addition nucléophile avec formation du produit **115** attendu (Schéma 77).

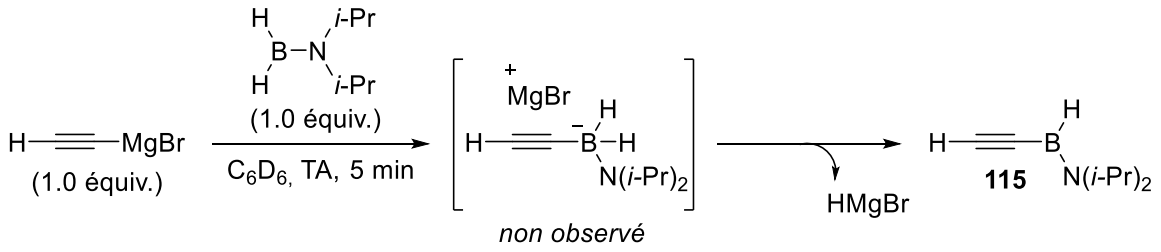


Schéma 77 : Borylation du bromure d'éthynylmagnésium par le DIPOB.

L'obtention du composé d'addition a été confirmée par RMN ^{1}H et ^{11}B. Les alcynylaminoboranes ont un déplacement chimique de l'ordre de δ = 28 ppm en RMN ^{11}B et se présentent sous forme de doublet ou de singulet large s'ils ne sont pas parfaitement bien résolus.

Il semble donc tout à fait possible de déprotoner un alcyne *via* l'action d'un organomagnésien utilisé en quantités stœchiométriques puis d'additionner ce dernier sur le DIPOB. Le produit d'addition ainsi formé est isolé par simple filtration du mélange réactionnel. Ce dernier est stable et a pu être complètement caractérisé. Le stockage d'un tel produit est cependant préférable sous atmosphère inerte afin d'éviter une exposition prolongée à l'humidité de l'air qui résulterait alors en une protodéboronation régénérant l'alcyne de départ.

III.1.2. Borylation d'un alcyne en conditions catalytiques

L'étude du mécanisme réactionnel de la déshydrogénation du DIPAB en DIPOB par l'action d'un organomagnésien a été le point de départ de cette réflexion. En effet, celui-ci avait alors permis de démontrer que l'aminoborohydrure de magnésium **4** formé intermédiairement était assez basique pour déprotoner le complexe amine-borane de départ (DIPAB). De ce fait, la déshydrogénation catalytique du DIPAB en DIPOB à l'aide d'un réactif de Grignard a été rendue possible (Figure 27).

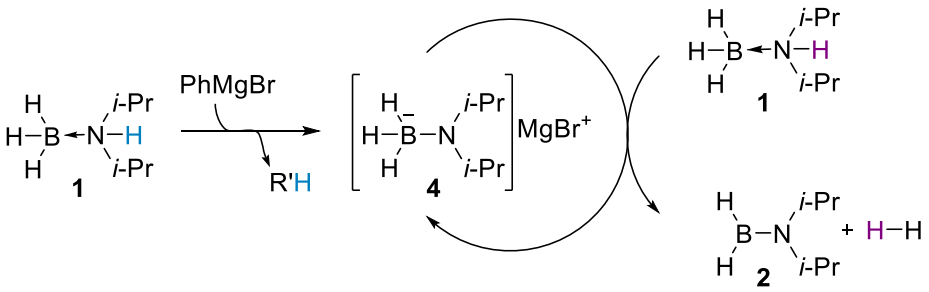


Figure 27 : Mécanisme proposé pour la déshydrogénation catalytique du DIPAB par un organomagnésien.

L'hypothèse suivante a donc été formulée : l'aminoborohydrure de magnésium pourrait déprotoner l'alcyne vrai de la même façon qu'il déprotone le DIPAB. Or, si une telle réactivité était observée, alors le système étudié pourrait être à son tour catalytique. Afin d'étayer notre réflexion, une première série de tests a été réalisée.

Etant donné que l'alcynylborane avait été observé lors de la réaction d'hydroboration des alcynes par le DIPOB généré *in situ*, les mêmes conditions réactionnelles ont été utilisées (Tableau 22). L'alcyne de départ est l'hexyne et la réaction a été conduite dans le MTBE. L'utilité du réactif de Schwartz ayant

été écartée par l'étude préliminaire sur le bromure d'éthynylmagnésium, celui-ci a donc été retiré des conditions opératoires. Enfin, le bromure de phénylmagnésium a été choisi pour sa capacité à déshydrogéner le DIPAB. Il possède également la propriété d'être une bonne base et il est peu onéreux. L'ajout d'une quantité de 5 mol% de celui-ci a été sélectionnée pour ce premier test car il s'agit de la quantité optimale nécessaire à la déshydrogénation du DIPAB. Un test témoin a été réalisé en parallèle avec une quantité stœchiométrique en organomagnésien.

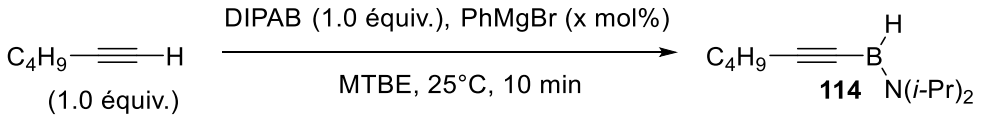


Tableau 22 : Conditions réactionnelles pour la borylation catalytique de l'hexyne

Entrée	PhMgBr (mol %)	Conv. (%)
1	0	0
2	5	100
3	100	> 90

Le complexe amine-borane seul ne réagissant pas spontanément avec l'alcyne à température ambiante le DIPAB a d'abord été introduit puis l'hexyne a été ajouté (Tableau 22, entrée 1). L'ajout de 5 mol% de l'organomagnésien résulte en un dégagement gazeux, accompagné d'une légère exothermie (Tableau 22, entrée 2). Après 10 minutes le dégagement gazeux est soit inexistant soit trop faible pour être mesuré.

L'analyse RMN ^{11}B a montré que le DIPAB a disparu pour faire place au nouveau signal associé au produit **114** attendu à δ = 28 ppm (d). La conversion est totale dans le cas de l'ajout d'une quantité catalytique du réactif de Grignard (Tableau 22, entrée 2) et la RMN du proton avant tout traitement révèle l'obtention du produit pur obtenu en solution dans le MTBE. Au contraire, lorsque l'organomagnésien est utilisé en quantité stœchiométrique (Tableau 22, entrée 3), le produit attendu est obtenu en mélange avec le produit d'addition du PhMgBr sur le DIPOB (*i.e.* PhBHN(*i*-Pr)$_2$, δ^{11}B = 39 ppm) dans un rapport 90 :10 déterminé par RMN ^{11}B.

Il apparait donc possible de réaliser la synthèse des alcynylaminoboranes à partir du DIPOB généré *in situ* et d'un alcyne à température ambiante. Cette synthèse est catalysée par un réactif de Grignard introduit à hauteur de 5 mol% seulement.

Nous avons postulé que le mécanisme était une réaction tandem de déshydrogénation - couplage déshydrogénant catalysée par un organomagnésien. La réaction semble robuste et le système est relativement efficace. Les conditions opératoires restaient néanmoins à être optimisées.

III.2. Optimisation des conditions réactionnelles

III.2.1. Influence de la nature de l'organomagnésien utilisé

Le bromure de phénylmagnésium utilisé lors de la preuve de concept a été remplacé par d'autres réactifs de Grignard afin d'évaluer leurs efficacités dans cette réaction (Tableau 23).

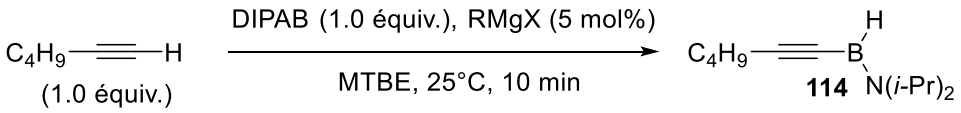


Tableau 23 : Variation de la nature de l'organomagnésien

Entrée	RMgX	Conv. (%)
1	PhMgBr	100
2	VinylMgBr	100
3	EtMgBr	100
4	MeMgBr	100
5	iPrMgCl	100

On constate que tous les réactifs de Grignard utilisés (Alk, Ar, VinylMgBr) conduisent à la conversion totale de l'hexyne en l'hexynylaminoborane **114** après 10 minutes à température ambiante (Tableau 23, entrées 1 - 5). Le bromure de phénylmagnésium peut donc être facilement substitué par un autre organomagnésien sans perte d'efficacité.

III.2.2. Influence de la charge catalytique

Le bromure de méthylmagnésium a été choisi pour étudier l'influence de la variation de la charge catalytique (Tableau 24).

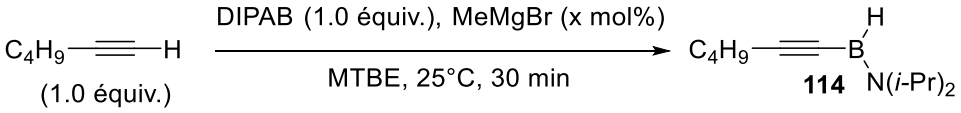


Tableau 24 : Variation de la charge catalytique

Entrée	MeMgBr	Conv. (%)
1	5 mol%	100
2	4 mol%	91
3	3 mol%	89
4	2 mol%	89
5	1 mol %	87

La diminution de la charge catalytique de 5 mol % à 1 mol% révèle que 5 mol% d'organomagnésien est la quantité optimale pour cette réaction (Tableau 24, entrées 1, 5), alors que des quantités plus faibles ont conduit à des conversions incomplètes bien que élevées (Tableau 24, entrées 2 - 4).

III.2.3. Influence de l'agent de borylation

La nature de l'agent de borylation a ensuite été étudiée (Tableau 25). Les produits obtenus pouvant être isolés par simple évaporation du solvant, l'accès à diverses substitutions de l'amine pourrait être intéressant. Les différentes réactions ont été suivies pendant 24 heures et l'organomagnésien a été introduit selon trois charges catalytiques différentes (5, 10 et 15 mol%). Sachant que la réaction fonctionne normalement avec seulement 5 mol% du réactif de Grignard, l'ajout d'une plus grande quantité de celui-ci pourrait hypothétiquement permettre d'obtenir de meilleures conversions avec des complexes amine-borane moins réactifs.

La capacité du DIPAB et du DICAB (dicyclohexylamine-borane) à être déshydrogénés par 5 mol% d'un organomagnésien introduit en quantité catalytique est connue.[71] Pourtant, les mêmes conditions réactionnelles appliquées ici aux deux systèmes conduisent à des résultats très différents. En effet, là où le DIPAB permet une conversion totale avec seulement 5 mol% de PhMgBr (Tableau 25, entrée 1), la réactivité du DICAB est nulle (Tableau 25, entrée 2). L'ajout d'une plus grande quantité du réactif de Grignard (10 et 15 mol%) est inefficace. De la même manière, la déshydrogénation du TMP•BH_3 en l'aminoborane correspondant puis sa réaction en tant qu'agent de borylation n'a pas été efficace (Tableau 25, entrée 3). Concernant les autres amine-boranes utilisés, leur incapacité à être déshydrogénés efficacement par un réactif de Grignard avait déjà été reportée par le laboratoire. L'absence de réactivité de ces derniers (Tableau 25, entrées 4 - 7) n'est donc pas surprenante.

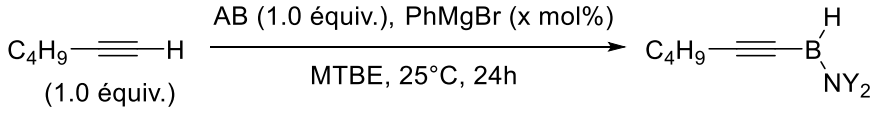


Tableau 25 : Modification de la nature du complexe amine-borane utilisé.

Entrée	AB	PhMgBr (5 mol%) Conv. (%)	PhMgBr (10 mol%) Conv. (%)	PhMgBr (15 mol%) Conv. (%)
1	*i*-Pr, HN→BH_3, *i*-Pr **DIPAB**	100	-	-
2	Cy, HN→BH_3, Cy **DICAB**	0	0	0
3	HN→BH_3 **TMP•BH_3**	0	0	0
4	NH_2, BH_3	0	0	0
5	NH_2, BH_3	0	0	0
6	*t*-Bu, HN→BH_3	0	0	0
7	H, N, BH_3	0	0	0

L'inefficacité du DICAB et du TMP•BH_3 nous ont amené à reconsidérer un procédé monotope pour les amine-boranes autres que le DIPAB. Il est possible que dans le cas de ces deux complexes amine-boranes la réaction du PhMgBr avec l'alcyne soit plus rapide que la déshydrogénation de ces derniers. L'alcynylmagnésien alors généré pourrait ne pas être assez réactif pour procéder lui-même à la déshydrogénation du DICAB ou du TMP•BH_3 inhibant alors toute réaction. Pour répondre à ces interrogations, le DICAB et le TMP•BH_3 ont été déshydrogénés avant utilisation. Le DICOB et le

TMP-BH_2 ainsi préparés ont alors été ajoutés à un mélange d'hexyne (1.0 équiv.), PhMgBr (5 mol%) dans le C_6D_6. Les réactions ont été suivies en RMN ^1H et ^{11}B (Tableau 26).

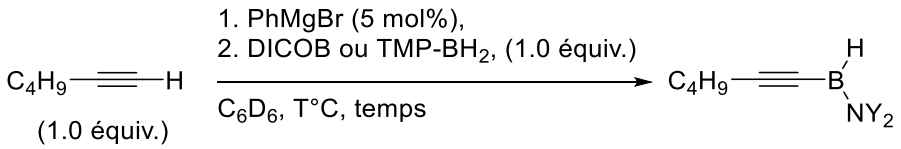
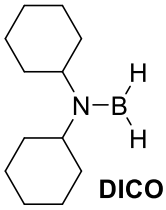
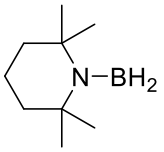
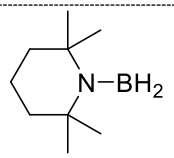


Tableau 26 : Borylation de l'hexyne par le DICOB et le TMP-BH_2

Entrée	Amine-borane	Temps (min)	Température (°C)	Conv. (%)
1	 **DICOB**	10	25	37
2		15		45
3		30		72
4		45		100
5	 **TMP-BH_2**	10	25	0
6		15		0
7		120		0
8		240		0
9	 **TMP-BH_2**	120	60	0

L'utilisation du DICOB généré avant introduction dans le mélange a permis l'obtention du produit mais selon une cinétique de réaction bien plus lente que celle du DIPAB (Tableau 26). En effet, l'analyse RMN réalisée après 10 minutes de réaction ne montre que 37 % de conversion (Tableau 26, entrée 1). De la même manière, après 30 minutes la conversion reste incomplète (Tableau 26, entrée 3). Après 45 minutes la conversion est finalement totale et le produit attendu obtenu (Tableau 26, entrée 4).

Concernant le TMP-BH_2 aucune réactivité n'a été observée et ce, même après 4h de réaction à température ambiante (Tableau 26, entrées 5 - 8). La réaction a été répétée en chauffant à 60°C pendant 2 heures. Aucune conversion n'a été observée et la réaction compétitive d'addition de PhMgBr sur l'aminoborane a été constatée (Tableau 26, entrée 9).

Jusqu'à présent le DIPAB est donc l'unique amine-borane ayant démontré son efficacité dans un procédé de synthèse monotope de l'hexynylaminoborane. Il est néanmoins possible de synthétiser l'équivalent dicyclohexyle mais le procédé est alors séquentiel avec d'abord la déshydrogénation du DICAB puis l'ajout de l'aminoborane sur l'alcyne. D'autre part, l'utilisation du TMP•BH_3 dont la déshydrogénation par un réactif de Grignard est pourtant facile n'a pas permis d'obtenir l'alcynylaminoborane correspondant.

III.2.4. Variation du solvant de réaction

Etant donné que les réactifs de Grignard sont commercialisés en solution dans des solvants aprotiques différents du MTBE, nous avons voulu étudier l'effet du solvant sur l'efficacité de réaction. De plus, dans le but de réaliser des suivis en RMN le benzène-d_6 a aussi été évalué. Une réaction témoin sans solvant a également été conduite.

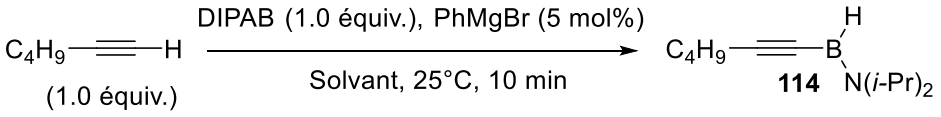


Tableau 27 : Résultats de l'étude du solvant de réaction

Entrée	Solvant	Conv. (%)
1	-	100
2	MTBE	100
3	THF	100
4	Et_2O	100
5	C_6D_6	100
6	Tol	73

La réaction témoin sans solvant a permis l'obtention d'une conversion totale en 10 minutes (Tableau 27, entrée 1). Cela dit, le dégagement de chaleur dû au caractère exothermique de la réaction s'est avéré plus important et une application à plus grande échelle nécessiterait donc d'appliquer un bain de glace. Néanmoins, aucun sous-produit n'a été constaté dans ces conditions. L'utilisation des solvants usuels de solubilisation des réactifs de Grignard (THF, Et_2O) a permis d'obtenir des conversions totales au même titre que le MTBE et le C_6D_6 (Tableau 27, entrées 2 - 5). La pureté du produit obtenu est très similaire dans chacun des cas. La réaction peut donc être réalisée dans une variété de solvants dont au moins un solvant deutéré. Le toluène a conduit à des résultats plus modérés avec une conversion de seulement 73 % après 10 minutes de réaction (Tableau 27, entrée 6). Ce résultat peut s'expliquer par une cinétique de déshydrogénation du DIPAB plus lente dans le toluène.

Afin de fournir un suivi cinétique complémentaire de la réaction, le dégagement gazeux de dihydrogène a été mesuré au cours du temps dans différents solvants, sur une échelle de 1 mmol (Figure 28).

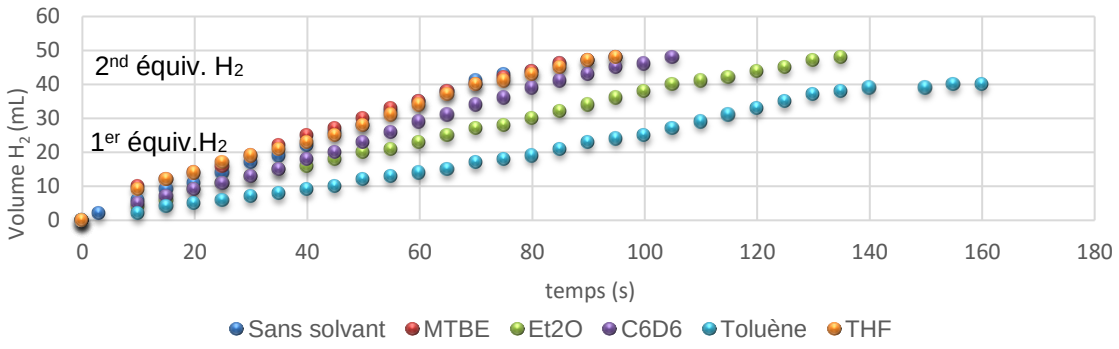


Figure 28 : Mesure de la quantité de dihydrogène généré au cours de la réaction de borylation de l'hexyne par le DIPAB à une concentration de 1M.

Chaque étape du procédé tandem postulé implique la génération d'1 mmol de dihydrogène soit $V(H_2)$ = 24 mL. Par conséquent, le volume total en dihydrogène attendu est $V(H_2)$ = 48 mL.

Il apparait clairement que la cinétique du dégagement d'H_2 est plus faible dans le cas du Toluène (Figure 28, points bleu clair). La courbe associée à l'utilisation de l'éther diéthylique (Figure 28, points verts) semble aussi se détacher de celles des solvants les plus efficaces (THF, MTBE et C_6D_6). Toutefois, là où l'éther diéthylique a conduit à la production de 2 mmol de H_2 en moins de 140 secondes, le toluène n'a toujours pas atteint 70% de conversion après 160 secondes. Ce résultat corrobore donc bien ceux obtenus à partir des calculs de conversion RMN présentés précédemment (Tableau 27). Le suivi du dégagement gazeux suggère que la réaction est terminée en moins de 3 minutes dans la plupart des solvants. Afin d'avoir une meilleure idée du déroulement de la réaction et de réduire le temps de celle-ci, un suivi en RMN ^{1}H et ^{11}B a été réalisé. La synthèse de l'hexynylaminoborane **114** a été réalisée dans le C_6D_6 à partir de l'hexyne (1 équiv.), du DIPAB (1 équiv.) et de 5 mol% de PhMgBr.

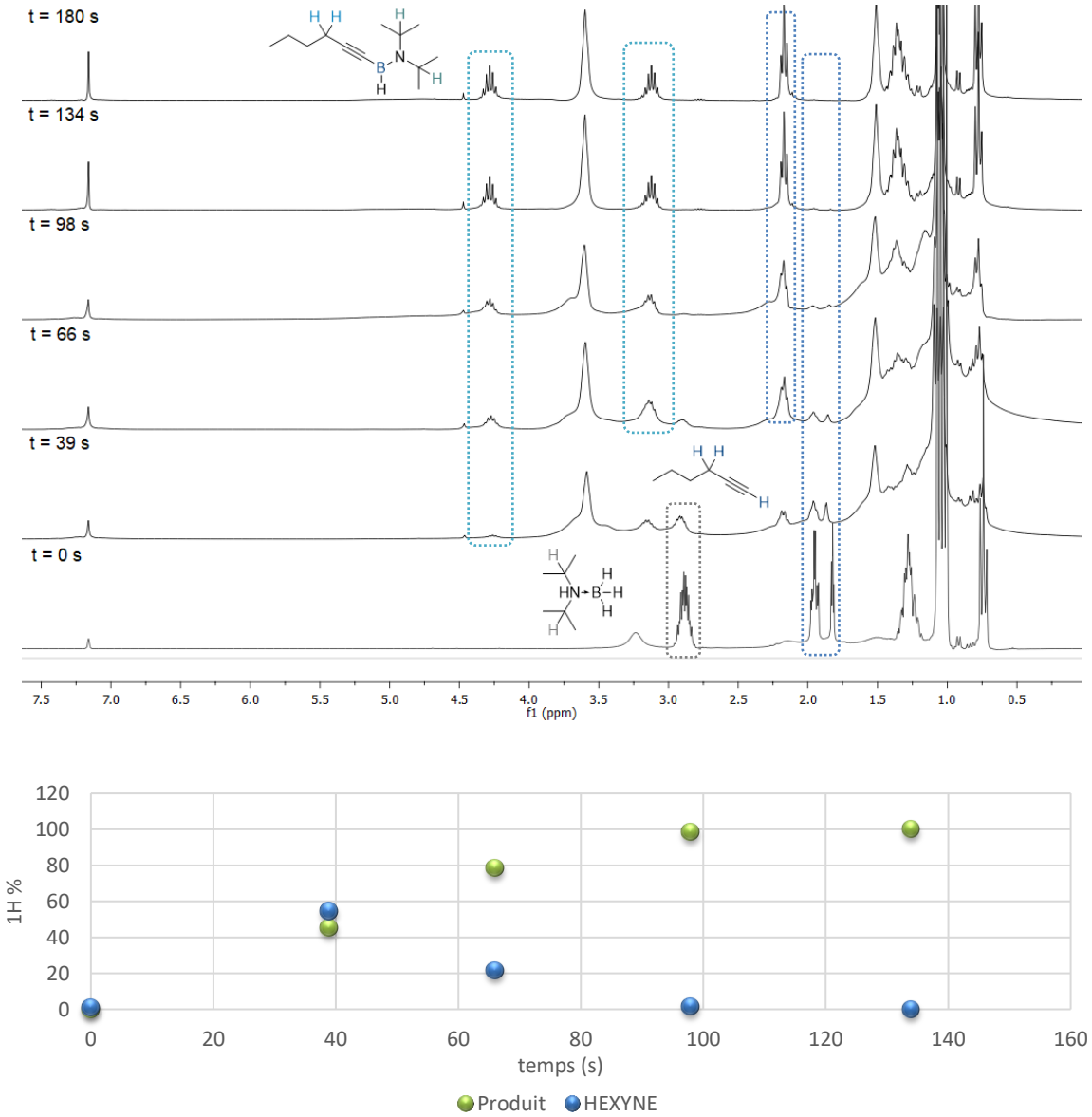


Figure 29 : Suivi RMN (^{1}H) 300 MHz de la formation de l'hexynylaminborane catalysée par le PhMgBr (C_6D_6).

La RMN ^{1}H montre bien la transformation de l'hexyne en l'hexynylaminoborane **114** au cours du temps (Figure 29). Les pourcentages ^{1}H reportés ont été calculés à partir des intégrations des protons entourés sur le spectre RMN ^{1}H. Cette transformation semble avoir lieu selon deux étapes symbolisées par deux cinétiques différentes. En effet, la cinétique paraît distincte entre 0 - 66 secondes et 66 -134 secondes. La déshydrogénation du DIPAB pourrait avoir une cinétique différente de celle de la réaction de déprotonation de l'alcyne. Ceci expliquerait le fait que les protons caractéristiques du DIPAB soient absents à partir de seulement 66 secondes de réaction. Par conséquent, la première étape serait régie majoritairement par la cinétique de déshydrogénation de l'amine-borane. Une fois la totalité de celui-ci convertit en aminoborane, la cinétique obtenue correspondrait alors à celle du couplage déshydrogénant.

Afin de vérifier cette hypothèse, le suivi en RMN ^{11}B a également été réalisé (Figure 30).

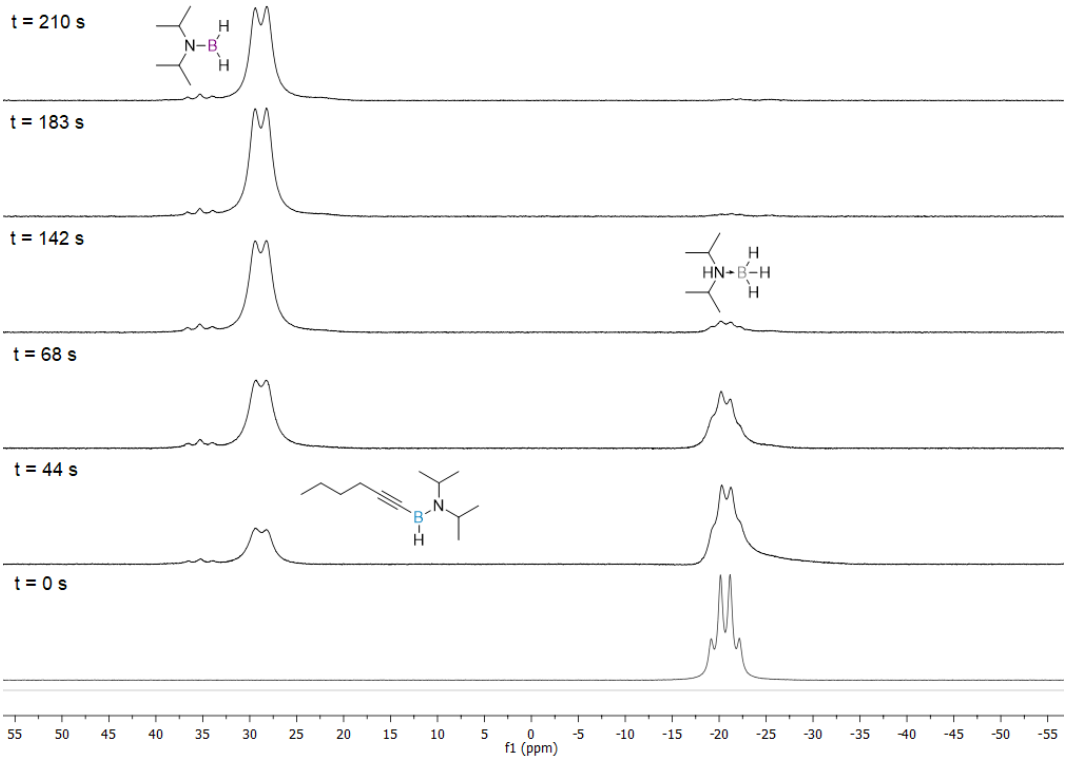


Figure 30 : Suivi RMN ^{11}B de la formation de l'hexynylaminoborane par action du DIPAB – C_6D_6, 25°C (300 MHz)

Le suivi RMN ^{11}B a mis en évidence l'existence d'une étape cinétiquement déterminante. En effet, le DIPAB est transformé en DIPOB en moins de 44 secondes puis celui-ci est alors consommé tout au long de la réaction. Aucune accumulation de DIPOB n'a été constatée. La réaction d'addition de l'hexynylmagnésien sur le DIPOB est donc plus rapide que la déshydrogénation du DIPAB. L'étape de déshydrogénation du DIPAB est l'étape cinétiquement déterminante.

Une étude de la cinétique de la réaction à différentes concentration a été menée sur une échelle de 0.5 mmol. Le volume d'hydrogène produit a été mesuré à 0.01M, 0.1M et 1M et les résultats reportés ci-dessous (Figure 31). Dans ce cas précis, un volume théorique $V(H_2)$ = 24 mL est attendu.

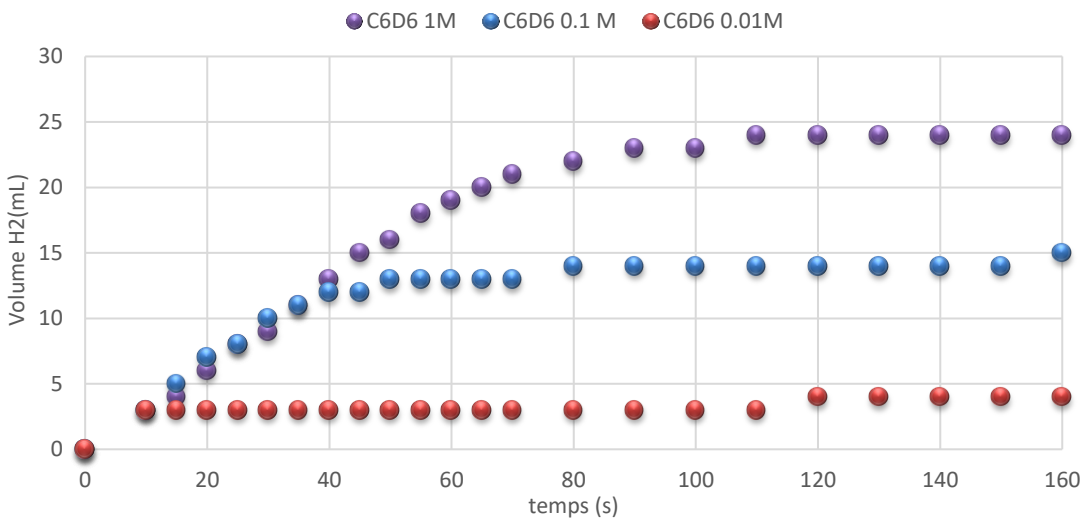


Figure 31 : Mesure de la quantité de dihydrogène générée au cours du temps à différentes concentration.

Si la concentration est trop faible (0.01M) alors la réaction est extrêmement ralentie (courbe rouge, conversion incomplète après 160 secondes). La courbe bleue correspondant à une concentration intermédiaire (0.1M) conduit également à une réaction lente avec une conversion proche de seulement 60% après 160 secondes. La concentration de 1M est la solution de choix avec une conversion totale obtenue après 110 secondes. Ce résultat corrobore ceux obtenus lors de l'étude cinétique sans solvant.

III.3. Etude mécanistique

III.3.1. Mécanisme proposé

Le mécanisme proposé est basé sur un procédé tandem de déshydrogénation de l'amine-borane puis couplage déshydrogénant de l'alcyne et de l'aminoborane (Figure 32).

Le cycle catalytique de déshydrogénation du DIPAB par l'organomagnésien a déjà été démontré (cycle **1**). Il était donc question de coupler ce premier cycle catalytique au second cycle envisagé pour l'étape de borylation de l'alcyne. Lors de l'étape de déshydrogénation, le diisopropylaminoborohydrure de magnésium **4** est produit intermédiairement. Cette espèce serait alors assez basique pour déprotoner le DIPAB au cours du cycle catalytique correspondant (cycle **1**).

Dans l'hypothèse où cette basicité présumée puisse aussi être à l'origine de la déprotonation de l'alcyne (**i**), alors une nouvelle espèce intermédiaire serait formée : le bromure d'alcynylmagnésium **116**. L'alcynylmagnésien formé pourrait consécutivement s'additionner sur le borane électrophile (DIPOB) (cycle **2**). L'addition en question permettrait l'accès à un intermédiaire de type alcynyldiisopropylaminoborohydrure de magnésium **117** qui, par élimination (**ii**) du bromure d'hydrure magnésium (HMgBr, **118**) conduirait au produit final. Cependant, les trois types d'hydrure de magnésium hypothétiquement formés **116**, **117** et **118** n'ont pas été observés en RMN ^{1}H et ^{11}B lors des suivis réactionnels. Aucune preuve ne peut donc être apportée quant à la prévalence de l'une de ces réactivités. Il nous a alors fallu trouver un moyen de mettre en évidence l'intervention de l'une de ces trois espèces dans l'étape de déprotonation de l'alcyne.

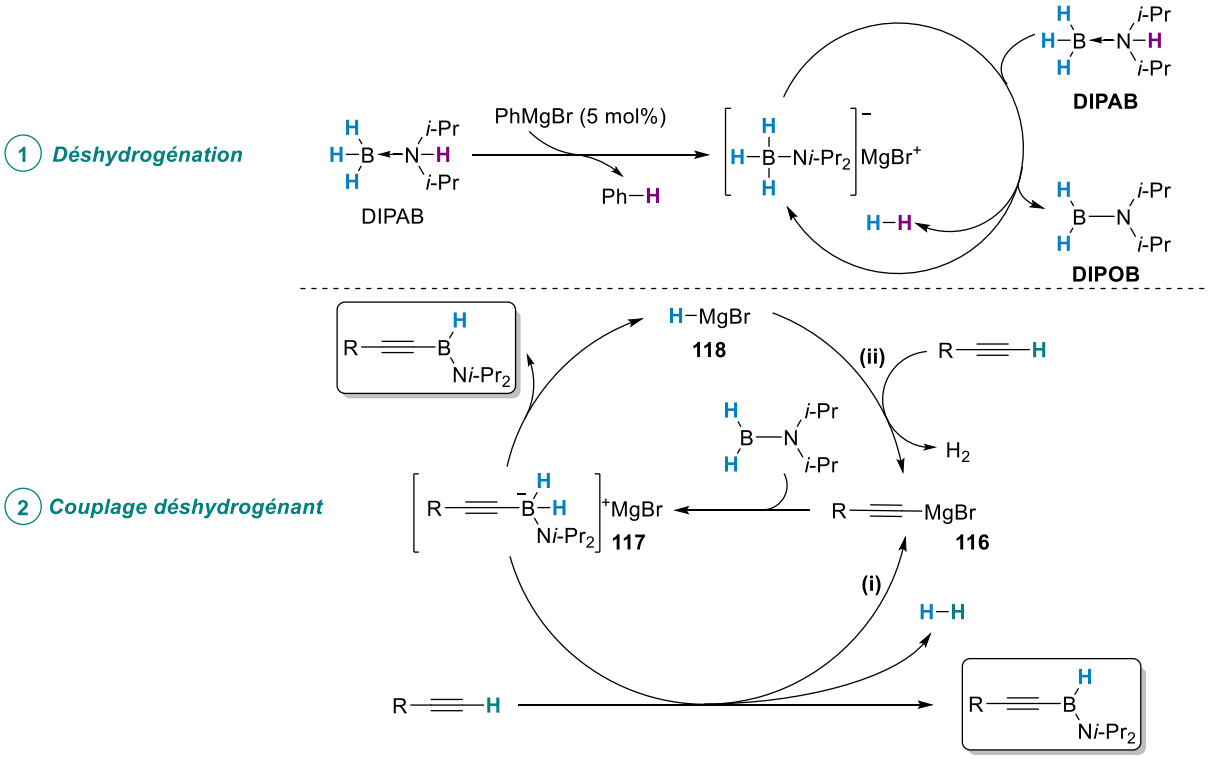


Figure 32 : Mécanisme réactionnel proposé pour la borylation catalytique des alcynes par le DIPAB.

Nous avons alors choisi d'essayer de préparer séparément deux des potentiels intermédiaires, l'alcynylaminoborohydrure de magnésium **117** et HMgBr **118,** puis de les soumettre à la déprotonation de l'hexyne.

III.3.2. Synthèse des intermédiaires réactionnels potentiels

III.3.2.1. Alcynylaminoborohydrure de magnésium

Afin d'isoler cet intermédiaire issu de l'addition du bromure d'alcynylmagnésium **116** sur le DIPOB, la réaction entre l'hexyne, le DIPOB (issu de la thermolyse du DIPAB) et une quantité stœchiométrique de PhMgBr a été réalisée dans le C_6D_6 (Schéma 78).

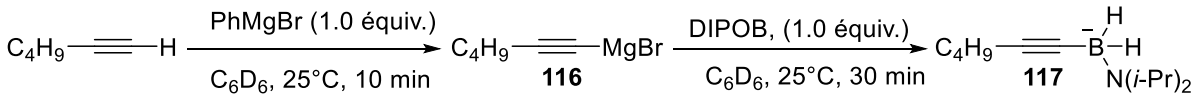


*Schéma 78 : Synthèse de l'alcynylaminoborohydrure de magnésien **117**.*

La présence de l'hexynyldiisopropylaminoborohydrure de magnésium **117** a été observée en RMN ^{11}B. Le signal d'un tel composé est à un déplacement chimique de δ = -13 ppm et se présente sous forme de triplet. Cependant, les conditions d'obtention de ce composé n'ont pas permis de l'isoler et un mélange complexe a été obtenu. Le sous-produit d'addition du réactif de Grignard sur le DIPOB (δ = 39 ppm, (d)) a été observé ainsi qu'une autre espèce non identifiée et caractérisée par un déplacement chimique δ^{11}B = 42 ppm.

L'incapacité d'isoler le potentiel intermédiaire **117** couplée à l'absence d'observation de celui-ci lors des suivis RMN précédents (Figure 30, en page 106) nous empêche donc à ce stade de conclure.

III.3.2.2. Le bromure d'hydrure magnésium

L'élimination de HMgBr **118** par les adduits de type aminoborohydrure a été largement décrite.[236] Ce composé dismute alors rapidement selon l'équilibre de Schlenk lorsqu'il est en solution dans un solvant éthéré (Figure 33).

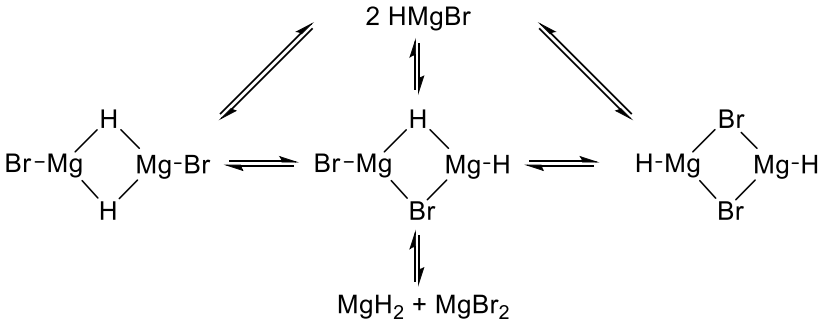


Figure 33 : Equilibre de dismutation de Schlenk du HMgBr en solution dans des solvants éthérés.

Si l'alcynylaminoborohydrure produit élimine spontanément HMgBr, celui-ci peut alors soit dismuter, soit déprotoner l'alcyne de départ avec dégagement de dihydrogène. Afin de vérifier que le HMgBr **118** est capable de déprotoner un alcyne tel que l'hexyne sa synthèse a été étudiée.

La préparation du HMgBr **118** peut être réalisée à partir d'une réaction stœchiométrique entre le bromure de magnésium anhydre ($MgBr_2$) et de l'hydrure de magnésium activé (MgH_2) dans le THF à température ambiante.[237] La présence du produit attendu en solution ne peut pas être déterminée par RMN (^{1}H) ce qui expliquerait pourquoi un hydrure n'a jamais été observé au cours des études menées jusqu'ici et utilisation cette approche.[236] La technique d'analyse infrarouge (IR) permet en revanche d'attester d'un tel produit en solution. La bande caractéristique d'élongation de la liaison Mg-H est alors observable à 1260 cm^{-1}. Le HMgBr **118** a donc été synthétisé selon ce même procédé (Schéma 79, éq.1) puis injecté dans la réaction de borylation de l'hexyne (Schéma 79, éq.2) en quantité stœchiométrique.

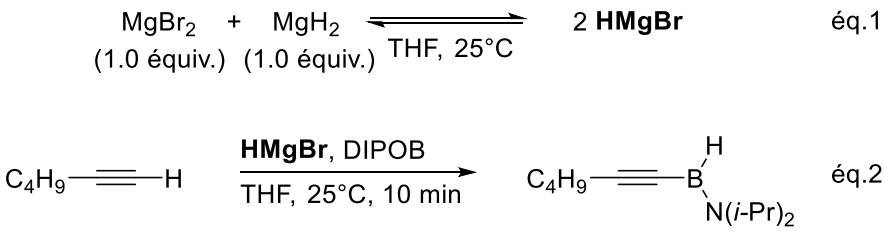


Schéma 79 : Synthèse du HMgBr (1) – Borylation stœchiométrique de l'hexyne par le DIPOB en présence de HMgBr (2).

Cette réaction a conduit au produit attendu avec une conversion totale obtenue. Aucun sous-produit n'a été constaté et sa réactivité face au processus de déshydrogénation du DIPAB a alors été étudiée. En effet, si cette espèce peut déprotoner l'alcyne, alors peut-être peut-elle également déprotoner l'amine

[236] C. A. Brown, J. L. Hubbard, *J. Am. Chem. Soc.* **1979**, *101*, 3964–3966; J. W. Clary, T. J. Rettenmaier, R. Snelling, W. Bryks, J. Banwell, W. T. Wipke, B. Singaram, *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 9602–9610.

[237] E. C. Ashby, A. B. Goel, *J. Am. Chem. Soc.* **1977**, *99*, 310–311.

d'un complexe amine-borane et ainsi amorcer le cycle catalytique de déshydrogénation du DIPAB (Tableau 28).

Tableau 28 : Réactivité du HMgBr

Entrée	Hexyne (équiv.)	DIPAB/DIPOB (équiv.)	HMgBr (équiv.)	Conv. (%)
1	-	DIPAB (1.0)	(1.0)	0
2	(1.0)	DIPAB (1.0)	(1.0)	0
3	(1.0)	DIPOB (1.0)	(0.05)	~11

Le HMgBr n'a pas permis la déshydrogénation du DIPAB (Tableau 28, entrée 1). Le DIPAB a en effet été récupéré sans aucune trace de DIPOB formé. D'autre part, l'utilisation du HMgBr pour produire l'hexynylmagnésien **116** puis déshydrogéner le DIPAB n'a pas été concluante (Tableau 28, entrée 2). Deux possibilités sont alors envisageables : 1) l'hexynylmagnésien **116** n'est pas assez basique pour initier la déprotonation de l'amine-borane et donc la déshydrogénation du complexe ; 2) la déprotonation de l'hexyne n'a pas lieu dans ces conditions.

Enfin, l'introduction du HMgBr en quantité catalytique (5 mol%) a permis l'obtention d'environ 11% de conversion après 1 heure de réaction (Tableau 28, entrée 3). Ce résultat indique donc qu'il est possible de réaliser la borylation d'un alcyne à partir du DIPOB et d'une source d'hydrure sans pour autant nous apporter de réelle conclusion sur le rôle que joue HMgBr dans ce processus. Cela dit, la conversion obtenue est alors proche de la quantité de HMgBr introduite (5% d'erreur en RMN), nous pensons donc que le HMgBr déprotone l'alcyne.

La réaction de borylation de l'hexyne par le DIPAB a été répétée dans les conditions réactionnelles optimales (Hexyne (1.0 équiv.), DIPAB (1.0 équiv.), PhMgBr (5 mol%) à 1M dans le C_6D_6 fraichement distillé) et suivie en IR. Un spectre a été réalisé toutes les 10 secondes. Cette démarche expérimentale visait à mettre en évidence la formation de HMgBr au cours de la réaction. Néanmoins, aucune bande caractéristique de celui-ci n'a été observée.

Pour l'heure, aucune informations/ expérience n'a permis de mettre en évidence l'espèce responsable de la déprotonation de l'alcyne. D'autres études sont toujours en cours au laboratoire.

III.3.3. Réactivité comparée des organolithiens et organomagnésiens

La réactivité des organomagnésiens dans cette réaction de borylation des alcynes a permis l'obtention d'un système catalytique robuste.

Les organolithiens sont connus comme étant très réactifs, ceci conduisant souvent à des réactions de polyaddition. L'élimination d'un hydrure majoritairement sous la forme de LiH est également moins favorable. Cette différence de réactivité a fait d'eux de mauvais candidats pour l'obtention d'une déshydrogénation catalytique des amine-boranes encombrés.[71]

Les aminoborohydrures de lithium (les ABL ou LAB) possèdent des réactivités souvent proches des aminoboranes mais ceux-ci ont tout de même été étudiés (Tableau 29).

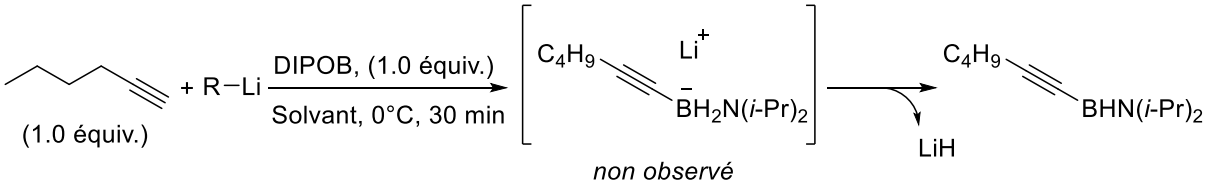


Tableau 29 : Résultats de la réaction stœchiométrique de l'hexyne avec le DIPOB et un organolithien

Entrée	RLi (équiv.)	Solvant	Conv. (%)
1	*n*-BuLi (1.0)	MTBE	39
2	MeLi (1.0)	MTBE	48
3	*n*-BuLi (1.0)	THF	16
4	MeLi (1.0)	THF	32

La réaction d'un organolithien introduit en quantité stœchiométrique amène à des conversions modestes qui semblent tout de même être plus élevées lorsque la réaction est réalisée dans le MTBE (Tableau 29, entrées 1 – 4). Cette tendance n'avait pas été observée lors de l'utilisation des organomagnésiens qui conduisaient à des cinétiques similaires dans ces deux solvants. Dans tous les cas, le produit est obtenu en mélange avec l'hexyne de départ mais aucune addition de l'organolithien sur le DIPOB n'a été constatée.

Il a ensuite été envisagé que l'ABL diisopropylaminoborohydrure de lithium puisse avoir une réactivité plus proche de celle des organomagnésiens avec le DIPOB (Tableau 30).

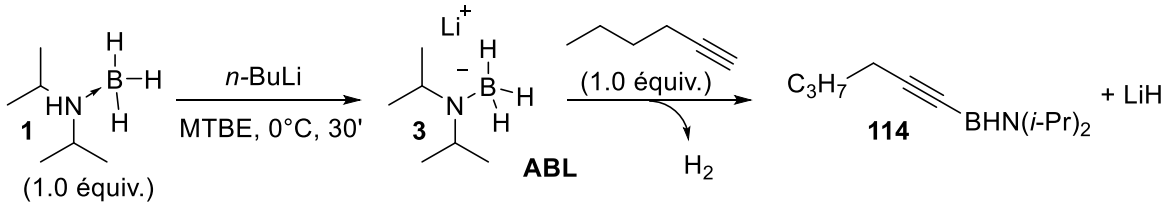


Tableau 30 : Résultats de la réaction stœchiométrique de l'hexyne avec un ABL

Entrée	*n*-BuLi (équiv.)	Solvant	Conv. (%)
1	(1.0)	MTBE	65
2	(1.0)	THF	31
3	(0.1)	THF	10

L'ABL **3** a été synthétisé au laboratoire selon les conditions décrites par B. Singaram[67] puis l'hexyne a été rajoutée au mélange. Après 10 minutes de réaction des échantillons ont été étudiés en RMN ^{1}H et ^{11}B. Lorsque l'ABL **3** est synthétisé dans le MTBE et utilisé en conditions stœchiométriques, la conversion de l'hexyne en l'alcynylaminoborane correspondant s'élève à 65 % (Tableau 30, entrée 1). Sa synthèse dans le THF a conduit à des conversions plus faibles (Tableau 30, entrée 2). Ce résultat est en accord avec ceux obtenus pour les organolithiens.

Finalement, l'utilisation d'un mélange DIPAB + 10 mol% de l'ABL a conduit à seulement 10% de conversion en RMN (Tableau 30, entrée 3). Cette dernière valeur indique donc que l'ABL, malgré son efficacité encourageante lorsque utilisé à hauteur de 1 équivalent dans le MTBE, ne permet pas le couplage déshydrogénant de l'alcyne de manière catalytique.

III.3.4. Réactivité comparée des organomagnésiens et organozinciques

Les organozinciques sont peu utilisés, au profit des dérivés organomagnésiens et organolithiens beaucoup plus réactifs. Le regain d'intérêt récent pour les dérivés organozinciques est dû justement à leur faible réactivité. Elle permet en effet de tolérer sur un même squelette carboné la fonction organométallique et des fonctions très réactives (cétones, esters, nitriles, etc.), lesquelles étant incompatibles avec la présence de liaison C-MgX ou C-Li. Il a alors été envisagé que ceux-ci puissent être utilisés de manière complémentaire aux organomagnésiens lors de la borylation de substrats comportant de telles fonctions (Schéma 80).

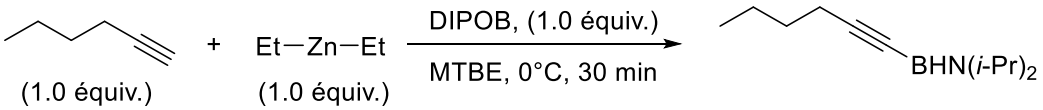


Schéma 80 : Résultats de la réaction stœchiométrique entre l'hexyne, le DIPOB et le diéthylzinc.

Le diéthylzinc a permis d'obtenir 33% de conversion après 30 minutes de réaction. Ce résultat est moins bon que ceux obtenus avec les organomagnésiens mais reste intéressant pour les éventuels substrats contenant des fonctions chimiques qui seraient incompatibles avec les réactifs de Grignard.

III.3.5. Etude d'autres agents de borylation

Lors des expériences de borylation des alcynes à l'aide des amine-boranes, seul le DIPAB déshydrogéné en DIPOB a été efficace. En effet, la plupart des amine-boranes sont trop peu encombrés pour permettre leur déshydrogénation catalytique par un réactif de Grignard, lesquels se trouvent donc inefficaces dans nos conditions réactionnelles. Le DICAB et le TMP•BH_3 ne se sont pas montrés plus prometteurs.

Il semblerait donc que le DIPAB soit assez encombré pour être déshydrogéné sans l'être trop pour permettre la réaction consécutive d'addition. Afin de vérifier notre proposition mécanistique d'autres agents de borylation de type organoboranes ont été étudiés. L'hexyne a été mis en solution dans le solvant d'étude puis le borane ajouté. Ensuite, le PhMgBr a été additionné et la conversion de l'hexyne en l'hexynyldiisopropylaminoborane suivie par RMN ^{1}H et ^{11}B (Tableau 31).

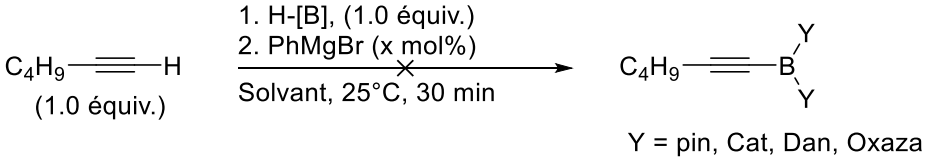


Tableau 31 : Résultats obtenus lors de l'utilisation d'organoboranes

Entrée	PhMgBr (mol%)	H-[B] (équiv.)	Solvant	Conv. (%)
1	5	HBpin (1.0)	MTBE	0
2	100	HBpin (1.0)	THF	0
3	100	HBCat (1.0)	MTBE	0
4	100	Oxazaborolidine (1.0)	MTBE	0
5	100	HBDan (1.0)	MTBE	0

L'utilisation du HBpin dans les conditions réactionnelles définies plus haut n'a pas conduit au produit attendu quel que soit le solvant d'étude et la quantité de PhMgBr utilisée (Tableau 31, entrées 1 et 2). Le HBpin ainsi que l'hexyne sont récupérés intacts. Malgré la réactivité connue du HBpin dans l'hydroboration des alcynes catalysée au magnésium, aucun sous-produit de ce type n'a été observé.[238] L'introduction du HBCat, de l'oxazaborolidine ou du HBDan dans le MTBE n'a pas permis l'obtention des produits correspondants (Tableau 31, entrées 3 – 5). De manière non surprenante, l'utilisation du catécholborane a conduit au produit d'hydroboration sans trace apparente d'alcynylboronate souhaité.

III.4. Accès aux dérivés alcynylboronates, -diazaborolanes et aux sels trifluoroborates de potassium.

Les conditions réactionnelles décrites semblent donc adaptées aux aminoboranes encombrés. Il a alors été envisagé qu'une fois l'alcynylaminoborane obtenu, celui-ci puisse être traité pour conduire aux dérivés alcynylboronates, -diazaborolanes, et trifluoroborates de potassium (Tableau 32). Les conditions réactionnelles présentées dans le chapitre précédent pour l'obtention des équivalents alcényles ont été appliquées à l'hexynylaminoborane. A titre de rappel, le méthanol ainsi que les solvants de réaction sont distillés avant utilisation afin de s'affranchir de toute trace d'eau qui favoriserait alors l'hydrolyse de l'alcynylaminoborane.

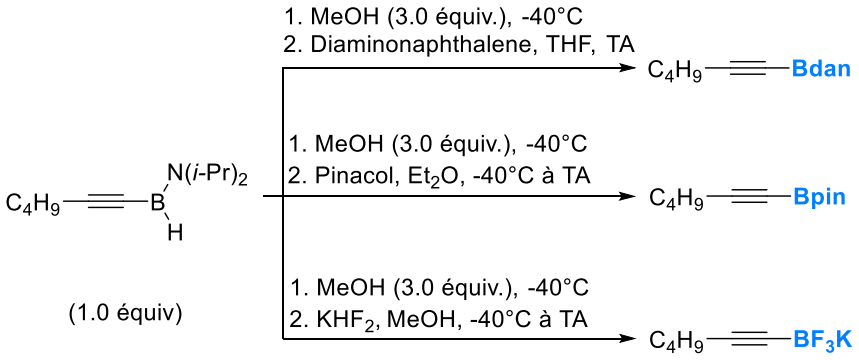


Tableau 32 : Accès aux dérivés -boronates, -diazaborolanes et trifluoroborates de potassium

Entrée	Dan (équiv.)	Pinacol (équiv.)	KHF_2 (équiv.)	Conv. (%)
1	(1.1)	-.	-	0
2	-	(1.3)	-	37
3	-	(1.5)	-	39
4	-	Excès	-	0
5	-	-	(6.0)(aq) à -40°C	0
6	-	-	(6.0) à -40°C	0
7	-	-	(6.0)(aq) à -20°C	0

L'utilisation du 1,8-diaminonaphtalène n'a pas permis l'obtention du dérivé hexynyldiazaborolane attendu (Tableau 32, entrée 1). L'hexynylaminoborane est hydrolysé dans les conditions opératoire et l'hexyne de départ récupéré en mélange avec l'amine libre. Les seuls procédés décrits pour obtenir un

[238] M. Magre, B. Maity, A. Falconnet, L. Cavallo, M. Rueping, *Angew. Chemie Int. Ed.* **2019**, *58*, 7025–7029.

tel produit nécessitent l'utilisation du HBDan en tant qu'agent de borylation. Or, il a été démontré inactif dans les conditions opératoires utilisées.

La synthèse de l'hexynylboronate de pinacol s'est montrée plus prometteuse. En effet, lors de l'utilisation d'un léger excès de pinacol (1.3 équiv.), 37% de l'hexynylaminoborane ont été convertis en boronate de pinacol (Tableau 32, entrée 2). Une légère augmentation de la quantité de pinacol n'a pas changé drastiquement le résultat (Tableau 32, entrée 3). Celui-ci a cependant été obtenu en mélange avec l'hexyne de départ provenant de l'hydrolyse de l'hexynylaminoborane. Un large excès de pinacol a ensuite été ajouté au milieu (Tableau 32, entrée 4). Aucune conversion n'a alors été obtenue et l'intégralité de l'alcynylaminoborane a été converti en hexyne de départ. L'hexynylaminoborane semble donc particulièrement sensible à la présence d'un alcool dans le mélange. L'étape de méthanolyse nécessaire à l'obtention de l'alcynylborate semble limitante.

Enfin, l'obtention de sel de trifluoroborate de potassium a sans surprise été compromise ici aussi par l'eau apportée par la solution aqueuse de KHF_2 (Tableau 32, entrée 5). L'utilisation directe du KHF_2 solide n'a pas permis d'obtenir des résultats plus encourageants puisqu'aucune conversion n'a été observée (Tableau 32, entrée 6). Les alcynyltrifluoroborates de potassium peuvent pourtant être obtenus à partir du traitement de l'alcynylborate de méthyle à -20°C. Le produit est alors précipité par addition d'éther diéthylique et collecté par filtration. L'application de ce même procédé à notre système n'a pas conduit à la conversion de l'hexynylaminoborane en l'hexynyltrifluoroborate de potassium (Tableau 32, entrée 7) et l'hexyne a de nouveau été isolé en fin de réaction.

La méthodologie développée donne accès aux alcynylaminoboranes mais ne permet pas pour le moment de se diriger vers d'autres dérivés borés. L'optimisation des conditions de traitement est encore en cours au laboratoire. Les conditions de réaction optimales ont été étendues (Schéma 81).

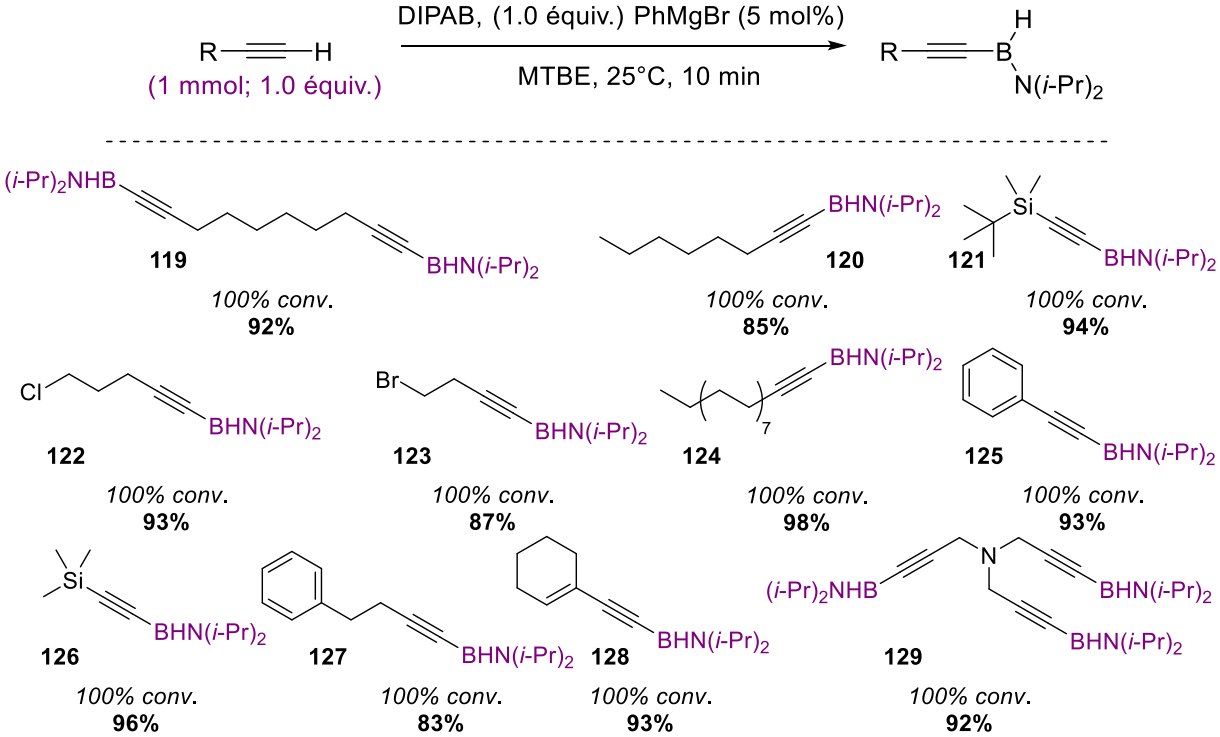


Schéma 81 : Procédé tandem de déshydrogénation – couplage déshydrogénant catalysée par PhMgBr.

Les conversions RMN (^{1}H) sont reportées en italique tandis que les rendements isolés sont notés en gras. Les composés ont été isolés purs par simple filtration puis évaporation du solvant sous pression réduite. Aucune étape de purification supplémentaire n'a été nécessaire pour les substrats étudiés.

Chaque substrat a pu être converti de façon totale en l'alcynylaminoborane correspondant. Les rendements obtenus sont compris entre 85 et 98%. Les conditions réactionnelles tolèrent divers groupements fonctionnels tels que les halogènes (**122**, **123**), les silanes (**121**, **126**), les amines tertiaires (**129**) ou encore les alcènes (**128**). Lorsque plusieurs alcynes sont présents sur une molécule il est possible d'accéder à leurs borylations par une simple adaptation de la quantité de l'amine-borane introduit (**119**). La quantité de 5 mol% de PhMgBr restent suffisante pour obtenir une conversion totale sans augmenter le temps de réaction.

Certains substrats ont nécessité une adaptation des conditions réactionnelles au cas par cas.

En effet, les conditions de solubilité de certains produits peuvent ne pas être compatibles avec le MTBE. Un avantage notable de cette réaction est qu'elle peut être réalisée dans une variété de solvants. Le solvant approprié a ainsi pu être appliqué pour la borylation du *N*-(3-butynyl)phtalimide obtenu avec un rendement de 91% (**130**).

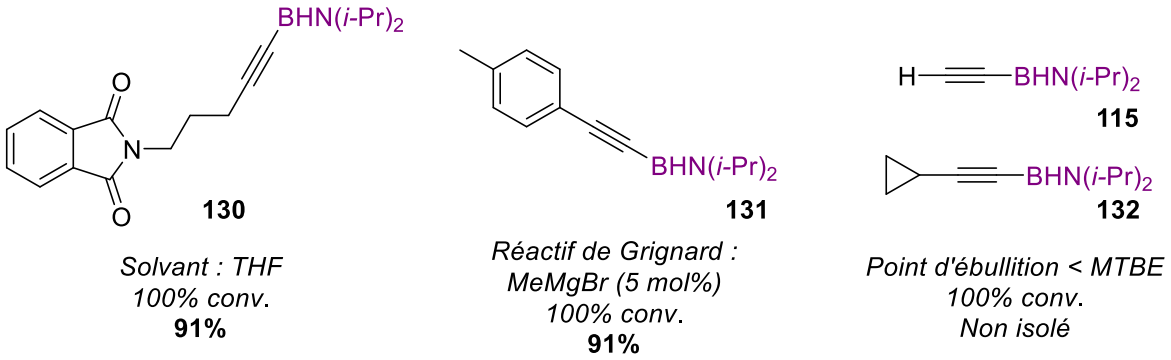


Figure 34 : Substrats ayant nécessité une adaptation des conditions réactionnelles.

De manière surprenante, l'alcyne substitué par un *p*-toluène n'a pas réagi dans les conditions réactionnelles initiales. Le DIPAB était bien déshydrogéné mais aucune réaction entre l'alcyne et celui-ci n'a été constatée. Par conséquent, et aux vues de l'efficacité des nombreux réactifs de Grignard, il a été décidé d'utiliser le bromure de méthylmagnésium qui a conduit au produit attendu avec un rendement de 91% en seulement 10 minutes (**131**).

Enfin, les produits issus du cyclopropylacétylène et de l'éthynyl présentant un point d'ébullition peu élevé, ceux-ci n'ont pas été isolés (**132**, **115**). Cependant, conservés en solution sous atmosphère anhydre ils sont stables pour plusieurs semaines.

La synthèse de l'ensemble de ces composés a été réalisée sur une échelle de 1 mmol. Afin de démontrer l'applicabilité d'un tel procédé à plus grande échelle, le 5-phényl-1-butyne a été borylé sur 8 mmol (Schéma 82).

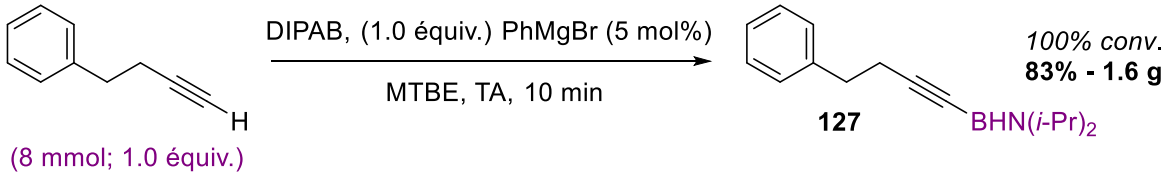


Schéma 82 : Borylation du 5-phényl-1-butyne sur une échelle de 8 mmol.

Le composé attendu a été obtenu pur par filtration puis évaporation du solvant réactionnel. Un rendement de 83 % a été obtenu avec plus de 1.6 g de produit.

IV. Conclusion

La borylation d'alcyne catalysée par un organomagnésien à partir du diisopropylaminoborane mais aussi *via* l'utilisation directe du diisopropylamine-borane a été décrite. Le procédé catalytique développé ne nécessite que 5 mol% de PhMgBr et a conduit à des rendements en alcynylaminoboranes compris entre 81 et 98 %. La réaction tolère un certain nombre de groupements fonctionnels et peut être réalisée sur petite et grande échelle sans altération notable du rendement. Aucune réaction secondaire n'a été constatée quelles que soient les conditions utilisées et les produits sont obtenus par filtration et évaporation du solvant réactionnel. Il a aussi été démontré que la nature du solvant et de l'organomagnésien peut être adaptée au substrat étudié et à ses conditions de solubilité ou réactivité. La modification de l'organoborane utilisé a quant à elle donné des résultats négatifs dans le cas du pinacolborane, de l'oxazaborolidine et du diaminonaphthalèneborane tandis que le catécholborane a conduit exclusivement au produit compétitif d'hydroboration. Une tentative d'accès aux dérivés alcynylboronates, -diazaborolanes et aux trifluoroborates de potassium s'est montrée infructueuse. Les conditions nécessaires à de telles transformations ont en effet conduit à l'hydrolyse de l'alcynylaminoborane qui a entrainé la régénération de l'hexyne de départ. Les motifs alcynylaminoboranes n'étant cela dit pas décrits dans la littérature, leur préparation particulièrement robuste et facile à mettre en œuvre semble être d'un grand intérêt pour la communauté scientifique. Ceux-ci pourraient en effet être étudiés en tant qu'alternative aux alcynylboronates, ou encore soumis à une réaction d'hydroboration consécutive pour accéder à des vinyldiboranes originaux.

Malgré l'étude mécanistique engagée et les expériences réalisées, il n'a pas été possible de conclure sur la nature de l'espèce responsable de la déprotonation de l'alcyne au sein du cycle. L'étude se poursuit encore actuellement au laboratoire.

Chapitre IV : Synthèse de ligands phosphine-boranes ambiphiles

Introduction

Ce chapitre s'attache à décrire les différentes voies de synthèse ayant été explorées au laboratoire pour l'obtention d'acides boriniques et boroniques comportant une ou plusieurs fonction(s) phosphine.

Ces molécules bifonctionnelles sont alors qualifiées de systèmes ambiphiles dont le concept est largement illustré par les phosphine-boranes de D. Bourissou ou encore de G. Erker et D. W. Stephan.[239] Dans notre cas, les molécules cibles choisies présentent également la particularité de pouvoir être non-symétriques. Ce type de motif est peu présent dans la littérature et permettrait de diversifier les applications.

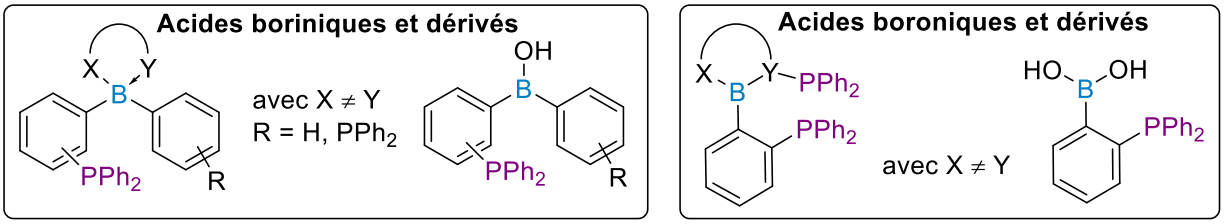


Figure 35 : Structures générales des molécules cibles.

La discussion est séparée en deux parties distinctes : la première traite du motif acide borinique tandis que la seconde traite des acides boroniques.

PARTIE A : Acides boriniques mono- et diphosphine

I. Dérivés Ambiphiles

I.1. Acidité et basicité de Lewis – Concept de dérivés ambiphiles

Les acides de Lewis (LA, accepteurs de doublet(s) d'électrons)[240] suscitent un grand intérêt en chimie de coordination et catalyse asymétrique où ils sont majoritairement employés en tant que co-catalyseurs, additifs ou agents d'activation.[241] Ils exacerbent la réactivité de certaines liaisons et augmentent souvent la vitesse de réaction sans apparaître dans le bilan réactionnel. De la même manière, les bases de Lewis (LB, donneurs de doublets d'électrons) peuvent elles aussi jouer le rôle de co-catalyseurs. En effet, certains nucléophiles peuvent être combinés avec une base de Lewis pour former un complexe activé qui exhibe alors une plus grande réactivité face à un électrophile. La situation inverse est représentée par un électrophile peu réactif qui, une fois coordiné à un acide de Lewis peut ainsi être attaqué par un nucléophile (Figure 36) La diversité d'applications des bases de Lewis est nettement plus faible que celle des acides de Lewis en conséquence directe de son mode d'action. La plupart des molécules organiques ont en effet peu de fonctions chimiques pouvant interagir avec les bases de Lewis. L'utilisation des acides de Lewis en catalyse s'est quant à elle largement répandue

[239] S. Bontemps, H. Gornitzka, G. Bouhadir, K. Miqueu, D. Bourissou, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **2006**, *45*, 1611–1614; D. W. Stephan, G. Erker, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 46-76

[240] T. M. Lowry, *J. Soc. Chem. Ind.* **1924**, *43*, 17.; G. N. Lewis, G. T. Seaborg, *J. Am. Chem. Soc.* **1939**, *61*, 1886–1894.

[241] A. Börner, J. Ward, K. Kortus, H. B. Kagan, *Tetrahedron: Asymmetry* **1993**, *4*, 2219–2228; L. B. Fields, E. N. Jacobsen, *Tetrahedron: Asymmetry* **1993**, *4*, 2229–2240.

après avoir fait ses preuves lors de la polymérisation des oléfines de type Ziegler-Nata[242] ou encore pour la catalyse de la réaction d'aldolisation de Mukaiyama.[243]

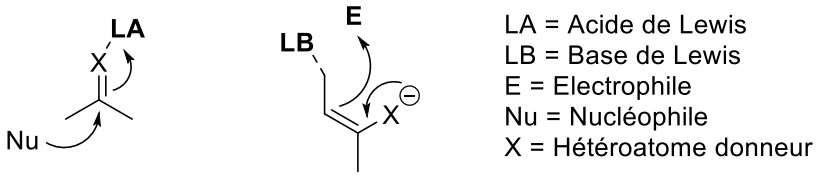


Figure 36 : Exemples d'activation de double liaison CX par un acide de Lewis (LA) et une base de Lewis (LB).

Une alternative à la catalyse bifonctionnelle consiste à associer un acide et une base de Lewis au sein d'une même molécule. On parle alors de composés ambiphiles.[244] Ces molécules combinent deux sites complémentaires : un site donneur possédant un doublet électronique libre (LB) et un site accepteur possédant une lacune électronique (LA). Au sein d'un dérivé ambiphile, la base et l'acide de Lewis sont reliés par un squelette que l'on appelle « espaceur ». Celui-ci a pour but de prévenir la formation d'interactions inter- ou intramoléculaires de types donneur-accepteur résultant en un adduit de Lewis dont l'activité serait alors neutralisée. Ainsi, dans le cas où ces deux fragments (LA, LB) sont empêchés d'interagir pour raisons stériques ou géométriques, leurs activités respectives sont pleinement conservées ; on parle alors d'une « paire de Lewis frustrée » (FLP) (Figure 37).[245]

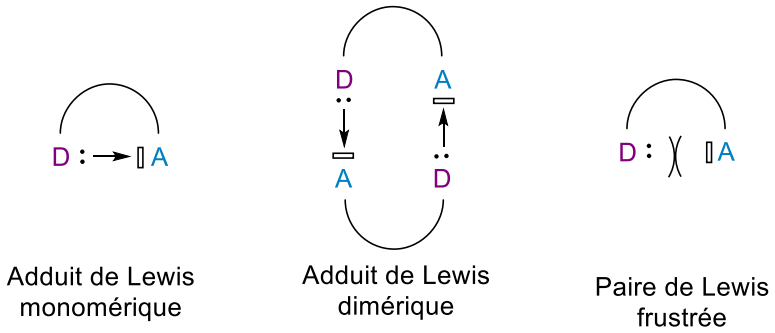


Figure 37 : Adduits de Lewis et Paire de Lewis Frustrée (FLP).

L'utilisation des FLP, au même titre que celle des dérivés ambiphiles, fait l'objet d'un intérêt croissant pour des applications telles que l'hydrogénation,[245] ou encore la synthèse asymétrique,[246] et dans la plupart des transformations en chimie organique.[247] La richesse électronique apportée par ces nouveaux systèmes peut être appliquée selon diverses stratégies: 1) activation de liaisons Métal-ligand

---

[242] K. Ziegler, E. Holzkamp, H. Breil, H. Martin, *Angew. Chemie* **1955**, *67*, 426; G. Natta, *Angew. Chemie* **1964**, *76*, 553–566.

[243] T. Mukaiyama, T. Izawa, K. Saigo, *Chem. Lett.* **1974**, *3*, 323–326.

[244] S. Bontemps, G. Bouhadir, K. Miqueu, D. Bourissou, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 12056–12057.

[245] G. C. Welch, R. R. S. Juan, J. D. Masuda, D. W. Stephan, *Science (80)* **2006**, *314*, 1124–1126; D. W. Stephan, *Acc. Chem. Res.* **2015**, *48*, 306–316.

[246] G. Bouhadir, D. Bourissou, *Chem. Soc. Rev.* **2016**, *45*, 1065–1079.

[247] M. A. Nesbit, D. L. M. Suess, J. C. Peters, *Organometallics* **2015**, *34*, 4741–4752; F. Inagaki, C. Matsumoto, Y. Okada, N. Maruyama, C. Mukai, *Angew. Chemie Int. Ed.* **2015**, *54*, 818–822; T. Schindler, M. Lux, M. Peters, L. T. Scharf, H. Osseili, L. Maron, M. E. Tauchert, *Organometallics* **2015**, *34*, 1978–1984; A. C. McQuilken, Q. M. Dao, A. J. P. Cardenas, J. A. Bertke, S. Grimme, T. H. Warren, *Angew. Chemie Int. Ed.* **2016**, *55*, 14335–14339; F.-G. Fontaine, É. Rochette, *Acc. Chem. Res.* **2018,** *51*, 454-464; A. R. Jupp, D. W. Stephan, *Trends Chem.* **2019**, *1*, 35–48.

générant l'espèce active en catalyse ; 2) assistance à l'approche des réactifs dans la sphère de coordination du métal ; 3) coordination comme ligands.

L'état de l'art qui suit n'est ni un rapport exhaustif sur l'utilisation des ligands ambiphiles, ni sur les méthodes de synthèse et applications des acides boriniques, mais vise plutôt à situer nos travaux dans ce contexte.

I.2. Applications des dérivés ambiphiles

I.2.1. En tant que co-catalyseurs, agents d'activation/piégeage

Un système est dit ambiphile lorsqu'il combine deux sites possédant des propriétés ou des capacités antagonistes pouvant être exploitées de façon coopérative. Ces systèmes bifonctionnels ont été décrits à la fin des années 1990. En s'inspirant des activités enzymatiques, M. Shibasaki a mis au point un système capable d'activer simultanément les sites nucléophiles et électrophiles mis en jeu lors de la réaction de cyanosilylation des aldéhydes.[248] Pour ce faire, un acide de Lewis (aluminium) et une base de Lewis (oxyde de phosphine) ont été combinés sur le squelette **133** dérivé du BINOL. Des cyanhydrines chirales ont ainsi pu être synthétisées avec des rendements quasi quantitatifs et des excès énantiomériques compris entre 86 et 98% (Schéma 83).

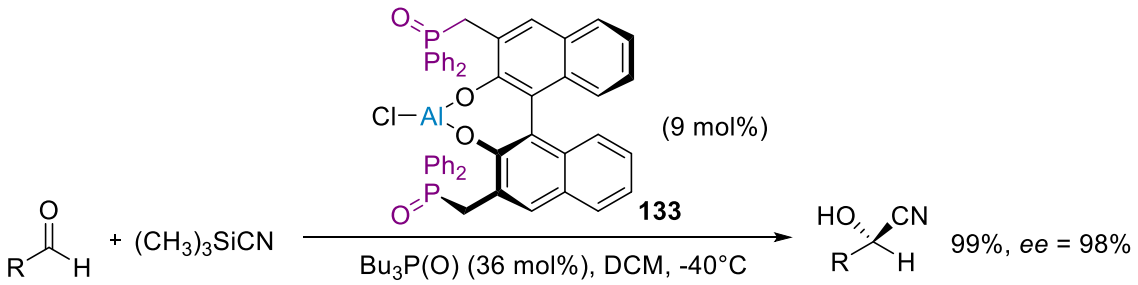


Schéma 83 : Catalyse bifonctionnelle de la réaction de cyanosilylation des aldéhydes.

Cet exemple a ouvert la voie à de nombreux travaux similaires[249] pour lesquels la participation des dérivés ambiphiles à la résolution des mécanismes réactionnels fut critique. Par exemple, Un intermédiaire supposé de type phosphazoture formé au cours de la réaction de Staudinger a ainsi pu être synthétisé et stabilisé par un dérivé ambiphile phosphine-borane pour en vérifier son implication au sein du processus réactionnel (Schéma 84).[250]

[248] Y. Hamashima, D. Sawada, M. Kanai, M. Shibasaki, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 2641–2642; M. Shibasaki, M. Kanai, K. Funabashi, *Chem. Commun.* **2002**, 1989–1999.

[249] D. H. Paull, C. J. Abraham, M. T. Scerba, E. Alden-Danforth, T. Lectka, *Acc. Chem. Res.* **2008**, *41*, 655–663; M. Kanai, N. Kato, E. Ichikawa, M. Shibasaki, Synlett 2005, 1491-1508.

[250] M. W. P. Bebbington, S. Bontemps, G. Bouhadir, D. Bourissou, *Angew. Chemie Int. Ed.* **2007**, *46*, 3333–3336.

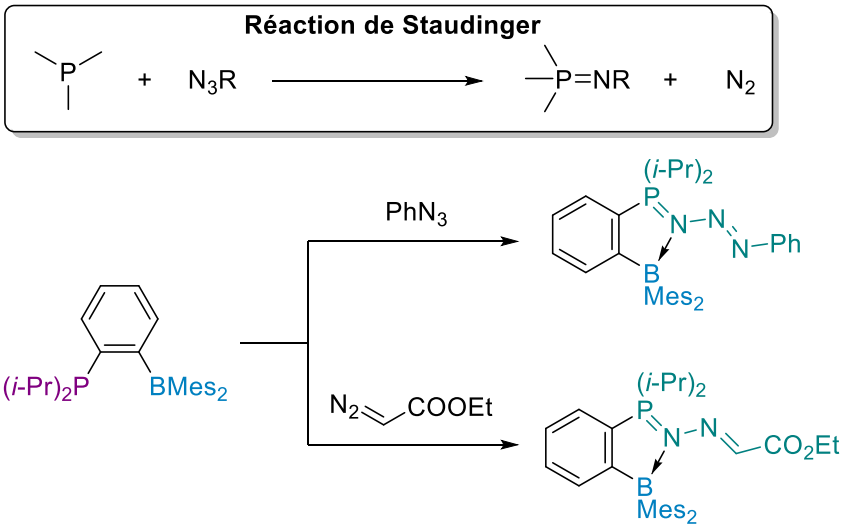


Schéma 84 : Accès à un phosphazide stabilisé par un dérivé ambiphile phosphine-borane.

Cet intermédiaire permet d'obtenir un phosphazène par couplage d'une phosphine avec un azoture et élimination de diazote. Une telle stabilisation n'avait encore jamais pu être réalisée sur ce type de composés et aura permis une résolution complète du mécanisme réactionnel.

L'application des dérivés ambiphiles la plus développée reste à ce jour celle permettant de piéger de petites molécules non pas pour les identifier mais pour les rendre plus actives et plus attractives. Ainsi basée sur la réactivité primaire des acides de Lewis, les dérivés ambiphiles ont été utilisés pour le piégeage et l'activation d'une petite molécule à haute valeur ajoutée : le dihydrogène.

Outre les aspects environnementaux évoqués plus tôt dans ce manuscrit (I.4.3. Stockage de l'hydrogène en page 49) les réactions d'hydrogénation occupent une place majeure en synthèse organique. La liaison H-H étant très forte (104 kcal/mol) celle-ci nécessite une énergie conséquente pour être activée. Les systèmes capables d'activer et de transférer une molécule de dihydrogène ont longtemps été basés sur des systèmes métalliques. En 2006, D. W. Stephan a cependant mis au point une molécule organique ambiphile **134** capable de réaliser cette action de piégeage/activation sans avoir recours aux métaux.[245] Pour cela, les deux composants d'une paire de Lewis frustrée [$B(C_6F_5)_2$, $P(Mes)_2$] sont disposés en *para* d'un aromatique perfluoré et ne peuvent interagir l'un avec l'autre ni en intra- ni en intermoléculaire. Ce système mis en présence d'une atmosphère de dihydrogène à température ambiante, est capable de cliver de façon hétérolytique une liaison H-H (Figure 38).

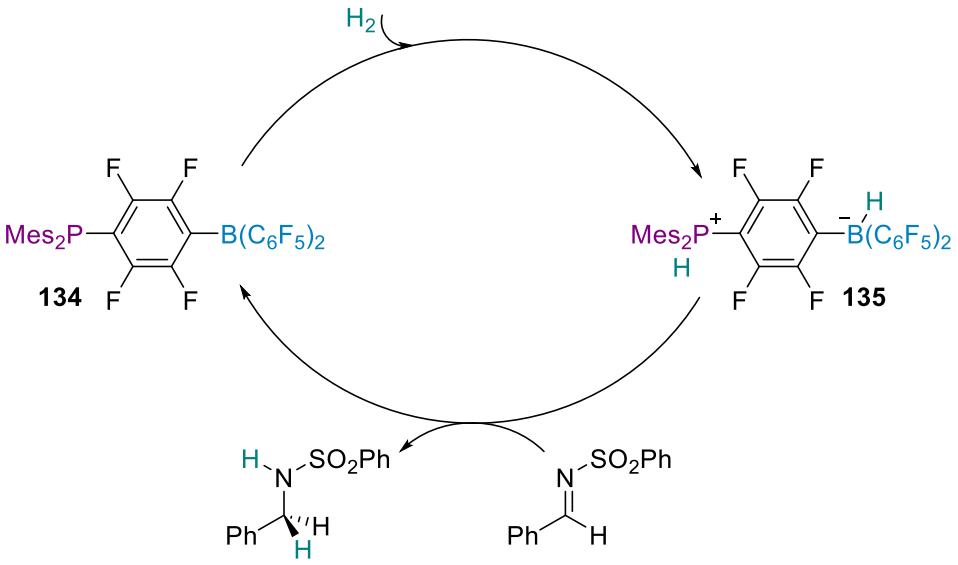


Figure 38 : Activation d'une molécule de dihydrogène par un dérivé ambiphile.

Le phosphore accepte formellement un proton tandis que le bore accepte un hydrure. Chauffé au-delà de 100°C, le composé zwitterionique **135** ainsi obtenu est alors capable de libérer réversiblement une molécule de dihydrogène sans dégradation constatée. L'application d'un tel système a permis de développer le premier catalyseur non métallique actif en hydrogénation d'imines, nitriles et aziridines.[251]

I.2.2 En tant que ligands

L'étude des dérivés ambiphiles appliqués en tant que ligands représente un double avantage : celui de disposer de ligands bifonctionnels et le fait d'incorporer un acide de Lewis dans la sphère de coordination du métal. Ce dernier peut en effet avoir différentes fonctions, il peut tout d'abord jouer le rôle d'ancre, en s'associant à un substrat et en l'orientant de façon contrôlée vers le centre métallique (Figure 39). H. B. Kagan et E. N. Jacobsen ont simultanément proposé ce concept en synthétisant un ligand ambiphile boré dérivé de la DIOP en vue d'étudier l'efficacité de tels complexes en catalyse asymétrique.[252]

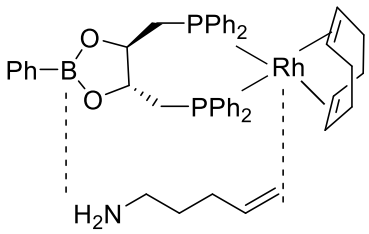


Figure 39 : Complexe de Bora-DIOP – Approche d'une amino-oléfine décrite par E. N. Jacobsen.

[251] P. A. Chase, G. C. Welch, T. Jurca, D. W. Stephan, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **2007**, *46*, 8050–8053.

[252] A. Börner, J. Ward, K. Kortus, H. B. Kagan, *Tetrahedron: Asymmetry* **1993**, *4*, 2219–2228; L. B. Fields, E. N. Jacobsen, *Tetrahedron: Asymmetry* **1993**, *4*, 2229–2240.

L'efficacité du complexe de Rh pour l'hydrogénation asymétrique de la N--acétyldéhydrophénylalanine est légèrement inférieure à celle obtenue avec la DIOP bien que l'excès énantiomérique soit meilleur. Ce résultat n'est toutefois pas généralisable.

L'acide de Lewis peut aussi activer la liaison M-X d'un complexe. Ce mode d'action plus classique a été postulé par F.-G. Fontaine et D. Zargarian lors d'une description de la réactivité d'un catalyseur alliant un complexe de nickel à un ligand ambiphile (Figure 40).[253]

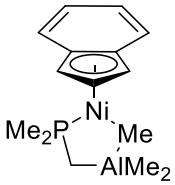


Figure 40 : Catalyseur de Nickel comportant un ligand ambiphile.

Il est également possible d'exacerber la réactivité du métal lui-même. Cette démarche a été adoptée par A. M. Echavarren et E. S. Smirnova en 2013 lors de la synthèse d'un complexe entre l'or et un boronate *ortho*-diphénylphosphane.[254] L'électrophilie de l'or a ainsi été exacerbée par la présence du bore conduisant à une augmentation de l'activité catalytique pour les réactions de cyclotrimérisation.

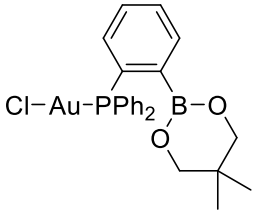


Figure 41 : Catalyseur d'or comportant un ligand ambiphile.

On peut enfin envisager que l'acide de Lewis agisse comme un ligand Z σ-accepteur en se coordinnant directement au métal *via* une interaction M→B. A ce titre, la première interaction de ce type a été mise en évidence structuralement par A.F. Hill en 1999.[255] Trois modes de coordination spécifiques du ligand ambiphile peuvent alors être envisagés et chacun d'entre eux a été étudié par S. Bontemps lors de ses travaux de thèse (Figure 42).[256] Cette particularité des dérivés ambiphiles phosphine-borane suscite énormément d'intérêt car les ligands Z σ-accepteur sont rares.

[253] F.-G. Fontaine, D. Zargarian, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 8786–8794.
[254] M. Livendahl, C. Goehry, F. Maseras, A. M. Echavarren, *Chem. Commun.* **2014**, *50*, 1533–1536.
[255] A. F. Hill, G. R. Owen, A. J. P. White, D. J. Williams, *Angew. Chemie Int. Ed.* **1999**, *38*, 2759–2761.
[256] S. Bontemps, Ligands Ambiphiles Phosphine-Borane : Synthèse et Coordination, **2006**. Université Toulouse Paul Sabatier

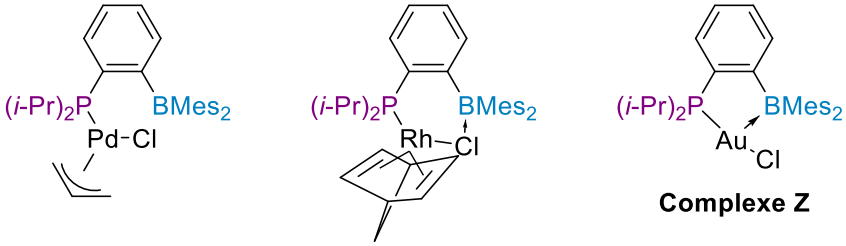


Figure 42 : Complexes phosphinoboranes illustrant les 3 modes de coordination possibles pour ligand ambiphile.

Ces exemples illustrent donc le potentiel des dérivés ambiphiles combinant l'action des très connus acides de Lewis associés à celle d'une base de Lewis au sein d'une seule et même molécule. Ce domaine, bien que prometteur est encore au stade exploratoire et nécessite une exemplification et une exploitation plus large tant du point de vue applications que synthétique.

I.3. Voies de synthèse : Cas des dérivés ambiphiles de type phosphine-borane

I.3.1. Choix de l'acide et de la base de Lewis

Le bore, seul élément non métallique du groupe 13, est, par nature, un bon acide de Lewis.[257] De configuration $2s^2 2p^1$ il ne possède en effet que 6 électrons de valence lorsque celui-ci est trisubstitué. Il présente alors une hybridation de type sp^2 caractérisée par une géométrie trigonale plan. L'orbitale 2p vacante est perpendiculaire au plan formé par le bore et ses trois substituants. Les phosphines tertiaires sont quant à elles de bonnes bases de Lewis connues pour former des complexes stables avec de nombreux acides de Lewis et métaux de transition par implication de leur doublet électronique non liant (Figure 43).[258]

hybridé sp^2 - Acide de Lewis *Phosphine - Base de Lewis*

Figure 43 : Représentation générale de l'acide et la base de Lewis choisis.

I.3.2. Choix de l'espaceur

En associant dans la même molécule à la fois un site donneur et un site accepteur d'électrons, les composés ambiphiles peuvent adopter différentes formes : monomérique, dimérique ou polymérique. Les associations de types dimérique et/ou polymérique sont à éviter puisqu'elles procurent des systèmes moins réactifs voire inerte. Une solution simple consiste à n'étudier que des systèmes utilisant des sites donneurs et accepteurs relativement encombrés. Les structures monomériques peuvent quant à elles adopter deux formes distinctes : fermée avec interaction intramoléculaire donneur-accepteur, et ouverte sans interaction.

---

[257] M. Hatano, K. Ishihara, in *Boron Reagents Synth.*, American Chemical Society, **2016**, pp. 2–27.
[258] T. Allman, R. G. Goel, *Can. J. Chem.* **1982**, *60*, 716–722.

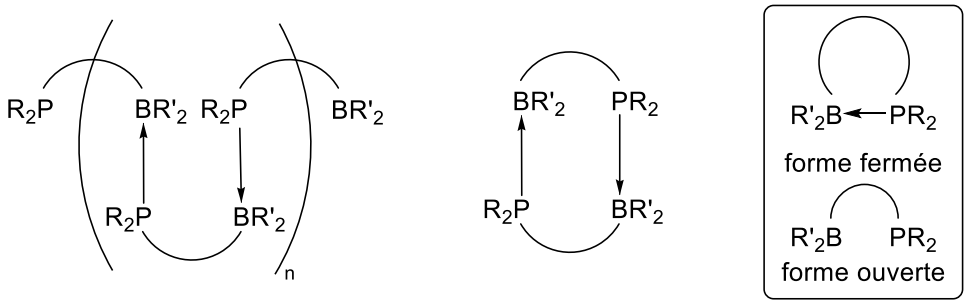


Figure 44 : Structures potentielles des monophosphine-boranes.

Les principaux dérivés ambiphiles de type phosphinoboranes ont soit un espaceur de type alkyle soit de type phényle. L'accès à ces deux types de structure se fait selon des méthodes bien distinctes qui sont présentées ci-après.

I.3.2.1. Synthèse de dérivés ambiphiles à espaceur alkyle

La stratégie générale de synthèse consiste à réaliser l'hydroboration de la fonction alcène des vinyldiphénylphosphanes par des boranes (Schéma 85). H. Schmidbaur a montré que le borane seul (BH_3), réactif largement employé pour l'hydroboration des liaisons multiples, ne conduit pas aux produits attendus.[259] En effet, la réaction de BH_3 avec les composés vinyl-, 2-propényl- et 2-butényldiphénylphosphane produisait en réalité des adduits de coordination P→BH_3. Aucune hydroboration de la fonction alcène n'a lieu quelles que soient les conditions employées. En revanche les dialkylboranes tels que le 9-borabicylononane (9-BBN) ont permis l'obtention systématique des produits d'hydroboration.

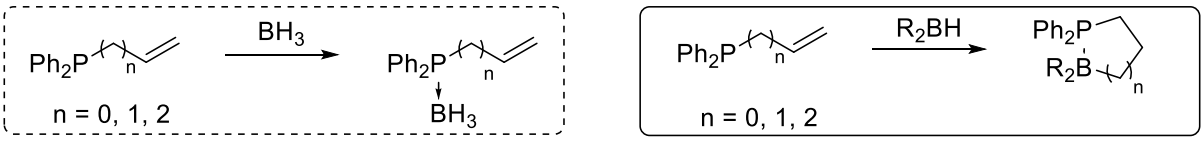


Schéma 85 : Obtention des vinylphosphinoboranes par réaction d'hydroboration.

La différence de réactivité entre les deux boranes s'explique par la formation irréversible de l'adduit phosphine-borane avec BH_3. Dans le cas des dialkylboranes l'interaction intermoléculaire P→B est plus faible dans l'adduit, ces derniers peuvent donc se décoordiner de la phosphine et réagir avec la fonction alcène. La présence ou l'absence d'interactions P→B intra- ou intermoléculaire n'est pas toujours facilement identifiable à part par RMN ^{11}B / ^{31}P qui est en effet un bon indicateur des formes libres ou coordinées.

J. C. Slootweg et K. Lammertsma ont néanmoins montré que cette méthode avait ses limites.[260] Les *gem*-méthylène-((*t*-Bu)$_2$P)-phosphinoboranes ne peuvent pas être obtenus par réaction

[259] H. Schmidbaur, M. Sigl, A. Schier, *J. Organomet. Chem.* **1997**, *529*, 323–327.

[260] D. H. A. Boom, A. W. Ehlers, M. Nieger, M. Devillard, G. Bouhadir, D. Bourissou, J. C. Slootweg, *ACS omega* **2018**, *3*, 3945–3951.

d'hydroboration. Ils ont par conséquent été obtenus par réaction de métathèse entre le chlorodiphénylborane et le sel de lithium du $(t\text{-Bu})_2PCH_2$.

I.3.2.2. Synthèse de dérivés ambiphile à espaceur phényle

La stratégie générale de synthèse adoptée ici permet d'introduire successivement les fragments boré et phosphoré sur un espaceur dihalogéné par simple échange halogène-lithium. Les espaceurs naphtyle et phényle décrits par D. Bourissou sont illustrés ci-après à titre d'exemple.[244]

Dans le cas de l'espaceur naphtyle, le motif phosphoré a été introduit par échange iode-lithium suivi d'un piégeage électrophile du lithien correspondant par la chlorodiisopropylphosphine (Schéma 86).[261] Suite à l'isolation de l'intermédiaire par distillation sous pression réduite, le motif boré a été incorporé grâce à un échange brome-lithium puis piégeage électrophile à l'aide de l'halogénoborane souhaité.

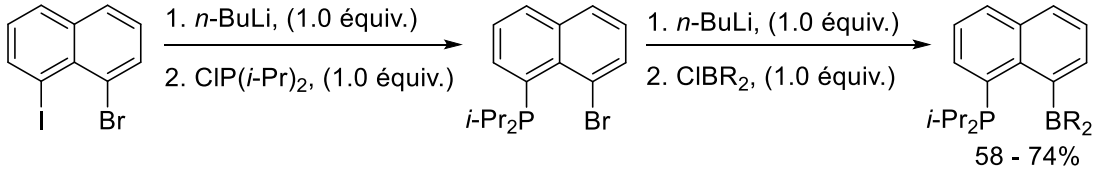


Schéma 86 : Phosphorylation séquentielle et borylation du 1,8-bromoiodonaphtalène.

La synthèse des ligands ambiphiles à espaceur phényle se fait à partir du précurseur 1-bromo-2-diphénylphosphinobenzène.[262] Comme avec l'espaceur naphtyle, la lithiation du précurseur bromé, suivie du piégeage du lithien par l'halogénoborane correspondant a permis d'isoler les dérivés phosphine-boranes correspondants. Les rendements sont cela dit plus faibles dans le cas de l'espaceur phényle que dans celui du naphtyle (Schéma 87).

Schéma 87 : Synthèse de ligands ambiphiles à espaceur phényle.

L'analyse par RMN multi noyaux a permis de déterminer la structure adoptée en solution. Les déplacements chimiques en champ fort ou faible permettent en effet de formuler une première conclusion quant à une éventuelle interaction P→B en RMN du phosphore. Concernant l'atome de bore, son déplacement chimique en RMN est bien souvent indicatif de son hybridation. La comparaison de ces données permet donc de conclure quant à l'existence ou non d'une intéraction intra- ou intermoléculaire. L'espaceur naphtyle permet un lien espacé de trois carbones distants d'environ 2.4Å. La formation d'un cycle à cinq chaînons fait apparaître une intéraction intramoléculaire P→B favorable. L'étude RMN a montré un déplacement chimique relativement déblindé dans le cas du phosphore qui indique la présence d'une interaction P→B. A l'inverse, le bore résonne vers les champs forts, cela

[261] M. Devillard, R. Brousses, K. Miqueu, G. Bouhadir, D. Bourissou, *Angew. Chemie, Int. Ed.* **2015**, *54*, 5722–5726.

[262] M. Sircoglou, Etude Des Modes de Coordination Des Ligands Ambiphiles PE (E = B, Al, Ga), **2009**; M. Devillard, Dérivés Ambiphiles : Chimie de Coordination d'un Phosphine-Alane, Synthèse et Réactivité de Phosphine-Boréniums, **2014**. Université Toulouse Paul Sabatier

indique alors le passage d'une géométrie plane à tétraédrique, le bore est donc coordiné par la base de Lewis (Figure 45).

L'espaceur phényle semble à l'inverse défavoriser la forme fermée. En effet, ce lien à deux carbones impose une distance bore – phosphore d'environ 3.1 Å. Cette distance ajoutée au coût énergétique de la formation d'un cycle tendu à quatre chaînons défavorise une éventuelle interaction intramoléculaire P→B. Les déplacements chimiques qui ont été obtenus sont caractéristiques des bores tricoordonnés. Il semble donc qu'avec l'espaceur phényle, il n'y ait pas d'interaction P→B en solution. Une analyse en diffraction des rayons X (DRX) a validé l'absence d'interaction sur la base de la géométrie plane du bore. Des études complémentaires ont montré une forte dépendance supplémentaire en la nature des substituants du bore comme de la phosphine. En effet, une modification des substrats a un effet direct sur la nature accepteur et donneur des fragments borés et phosphorés, impactant alors sur les interactions observées.

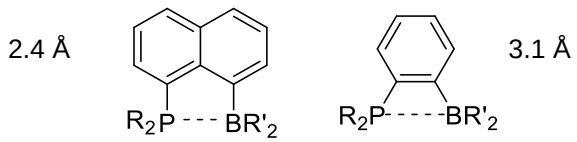


Figure 45 : Distances P-B pour les espaceurs naphtyle et phényle.

II. Acides (aryles)Boriniques

Ce chapitre étant basé sur la synthèse d'un acide borinique comportant à la fois un acide de Lewis et une base de Lewis pour satisfaire au critère de dérivé ambiphile, les principales voies de préparation des acides boriniques sont ici présentées.

Méthodes de synthèse

Il existe assez peu de méthodes de synthèse des acides diarylboriniques et de leurs dérivés. Leur structure permet d'envisager l'obtention de composés symétriques (les deux groupements aryles sont alors identiques) ou bien non-symétriques.

II.1. Acides boriniques symétriques

Les acides boriniques sont souvent isolés sous forme de dérivés du 2-aminoéthanol (2-APB). Le bore passe alors d'une géométrie plane à une géométrie tétraédrique stabilisée. De plus, il est possible d'hydrolyser le complexe 2-APB pour régénérer l'acide borinique correspondant (Schéma 88).[263]

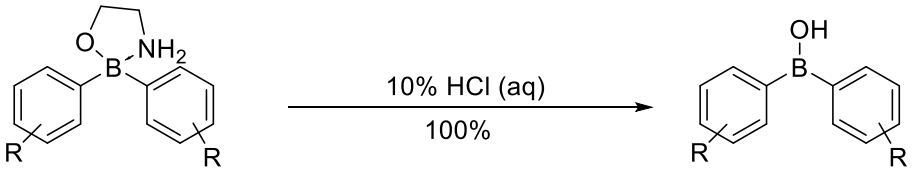


Schéma 88 : Hydrolyse du complexe de 2-aminoéthanol en conditions acide.

[263] X. Chen, H. Ke, Y. Chen, C. Guan, G. Zou, *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 7572-7578

L'une des voies classiques de synthèse des acides boriniques symétriques consiste à faire réagir des dérivés organométalliques (organolithien / organomagnésien) avec des électrophiles borés (alkoxyboranes / halogénoboranes).[264] De nombreux acides boriniques symétriques isolés sous forme de 2-aminoéthoxyborane ont notamment été synthétisés, et ce, en utilisant des organolithiens générés par échange halogène-métal dans l'éther diéthylique à -78°C et du tri(isopropyloxy)borane (Schéma 89). Les rendements varient entre 19 et 64%. Le lithien peut également être préparé par réaction entre un chlorure d'aryle et du lithium métal et réagit instantanément en présence de tri(méthoxy)borane.[265] Dans ces conditions, les risques de polyaddition souvent problématiques en synthèse des acides boriniques sont minimisés. Cependant, le manque d'exemplification de cette méthode (substrat limité au (4-chlorotoluène)) ne permet pas de conclure quant à une application plus large.

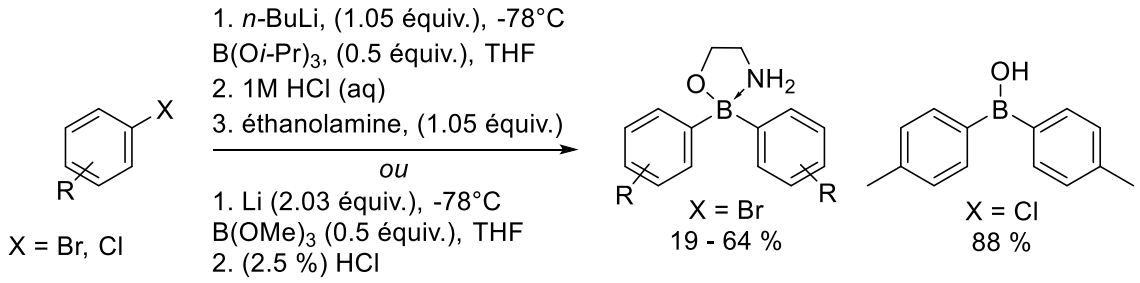


Schéma 89 : Synthèse du complexe 2-aminoéthoxy(organo)borate à partir des arylbromés.

Les organomagnésiens, de par leur plus faible nucléophilie, permettent souvent de s'affranchir des conditions cryogéniques. Les acides boriniques symétriques sont préparés à partir de la réaction entre un organomagnésien formé *in situ* par réaction d'un aryle bromé avec des copeaux de magnésium et du tri(*n*-butyloxy)borate (Schéma 90).[266] Ceux-ci sont isolés sous forme de 2-aminoéthanol et enfin hydrolysés en milieu acide (10% HCl) pour obtenir les acides boriniques purs.

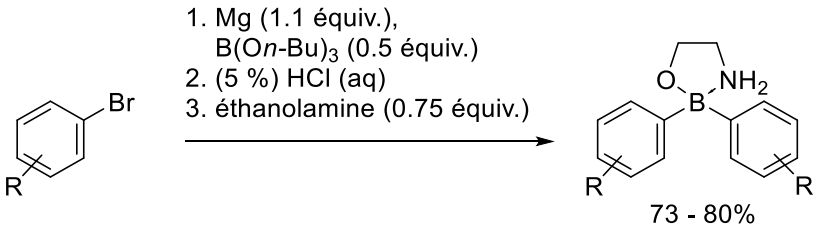


Schéma 90 : Synthèse des acides boriniques dérivés du 2-aminoéthanol via un organomagnésien.

Une autre méthode moins générale permet la synthèse d'acides boriniques symétriques *via* l'utilisation d'une réaction de transmétallation entre des dérivés d'étain et des (chloro)boranes.[267]

---

[264] A. Hofer, G. Kovacs, A. Zappatini, M. Leuenberger, M. A. Hediger, M. Lochner, *Bioorg. Med. Chem*. **2013**, *21*, 3202-3213.
[265] A. Meudt, M. Erbes, K. Forstinger, (Clariant G.m.b.H., Germany). EP1236730A2, **2002**, 9.
[266] X. Chen, H. Ke, Y. Chen, C. Guan, G. Zou, *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 7572-7578.
[267] M. G. Chudzinski, Y. Chi, M. S. Taylor, *Aust. J. Chem.* **2011**, 64, 1466-1469..

II.2. Acides boriniques non-symétriques

Il existe peu de méthodes générales décrivant la préparation des acides boriniques non-symétriques et/ou de leurs dérivés. Parmi celles-ci, la méthode la plus robuste semble être celle décrite par M. Lochner en 2013.[268] Basée sur la réaction entre un ester d'arylboronique néopentylique et un organolithien à basse température, les acides boriniques et dérivés du 2-aminoéthanol sont obtenus avec des rendements compris entre 15 et 54% (Schéma 91).

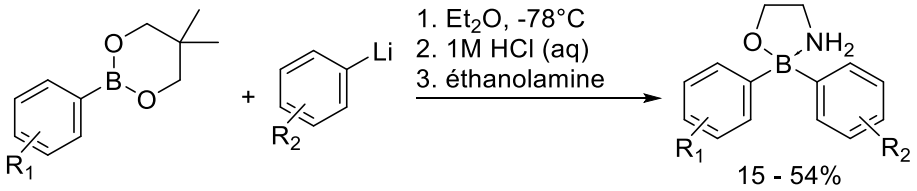


Schéma 91 : Synthèse de complexes du 2-aminoéthanol non-symétriques.

Or, l'utilisation de dérivés type ester boroniques est relativement coûteuse et/ou nécessite une synthèse préalable de ces dérivés. De plus, la manipulation des organolithiens implique des conditions cryogéniques et un parfait contrôle de la stœchiométrie pour s'affranchir des polyadditions éventuelles.

Aux vues des contraintes liées à l'application de méthodes de synthèse des acides boriniques présentées ci-dessus, deux méthodologies supplémentaires ont été développées au laboratoire.

II.3. Utilisation des aminoboranes

Une première stratégie basée sur l'utilisation du diisopropylaminoborane comme agent de borylation a été développée.[181]

Les conditions de synthèse des acides boriniques ont été optimisées et deux procédures proposées. L'une est basée sur la synthèse séquentielle de l'organomagnésien considéré puis l'ajout de celui-ci sur le diisopropylaminoborane (voie **A**) alors que la seconde est réalisée en condition de Barbier (voie **B**) (Schéma 92).

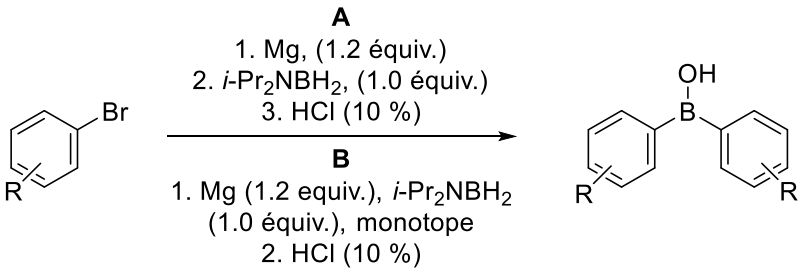


Schéma 92 : Synthèse séquentielle ou one pot (conditions de Barbier) des acides boriniques.

Les deux méthodes ont conduit à de bons rendements et le THF est apparu comme solvant de choix. Aucune polyaddition n'a été constatée. La synthèse d'un acide borinique non-symétrique a aussi pu être réalisée. En procédant par étape, il est en effet possible de générer un premier aminoarylborane

[268] A. Hofer, G. Kovacs, A. Zappatini, M. Leuenberger, M. A. Hediger, M. Lochner, *Bioorg. Med. Chem.* **2013**, *21*, 3202-3213.

en présence d'un excès de magnésium puis d'ajouter un léger excès d'un second halogénure d'aryle afin de procéder à la seconde addition (Schéma 93).

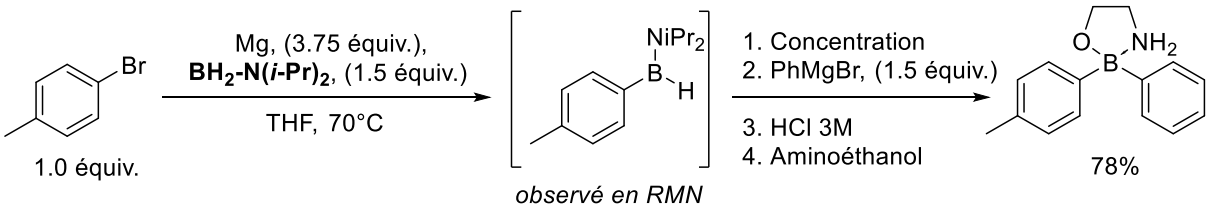


Schéma 93 : Synthèse séquentielle d'un borinate dissymétrique.

Un traitement aqueux suivi de l'ajout d'aminoéthanol a permis d'isoler le borinate dissymétrique correspondant avec un rendement de 78%. La synthèse d'une espèce comme celle-ci est particulièrement intéressante car le produit possède un bore tétraédrique (puisque coordiné par l'azote) et substitué par 4 groupements différents donc chiral. La chiralité se retrouve ainsi centrée sur le bore.

La deuxième méthode développée par le laboratoire est basée sur un système très similaire. La modification intervient au niveau de l'agent de borylation qui, au lieu d'être un aminoborane (dont la conservation est contraignante) est un amine-borane.[181] Nous avons en effet montré que 5 mol% d'un réactif de Grignard suffisent à déshydrogéner les amine-boranes et ainsi produire les aminoboranes correspondants (I.3.1. Par déshydrogénation de complexes amine-borane). Cette méthodologie a été appliquée à la synthèse d'acides boriniques et complexes dérivés du 2-aminoéthanol avec des rendements globaux compris entre 74 et 90% (Schéma 94).

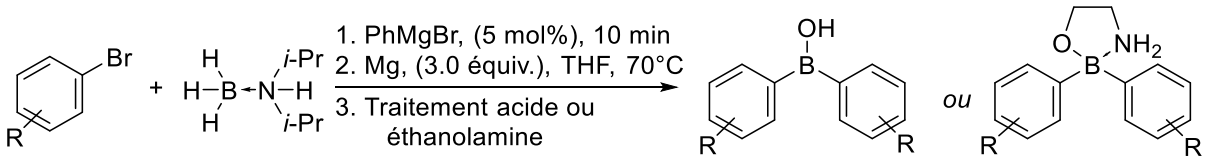


Schéma 94 : Synthèse d'acides boriniques et dérivés via le diisopropylamine-borane.

Il est aussi possible d'accéder aux acides boriniques et dérivés non-symétriques par simple addition séquentielle de deux dérivés de bromure d'aryle différents. La synthèse de l'acide B-(4-méthoxyphényl)-B-(4-méthylphényl) borinique **136** a ainsi pu être réalisée avec un rendement de 88% (Schéma 95).

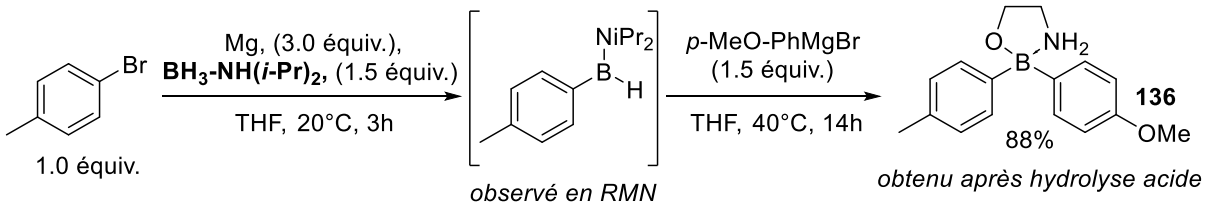


Schéma 95 : Synthèse d'un acide borinique non-symétrique via l'utilisation du diisopropylamine-borane.

Celui-ci a néanmoins été obtenu en mélange avec des impuretés identifiées (acides boroniques et composés biaryliques issus du couplage de Wurtz) à hauteur de moins de 10%.

III. Dérivés Phosphine-boranes de type acide boriniques – Concept envisagé

Aux vues des structures de ligands *o*-phosphinophénylboranes présents dans la littérature (Figure 46)[246,269] nous avons souhaité baser notre étude sur un bore trisubstitué différent : un acide borinique.

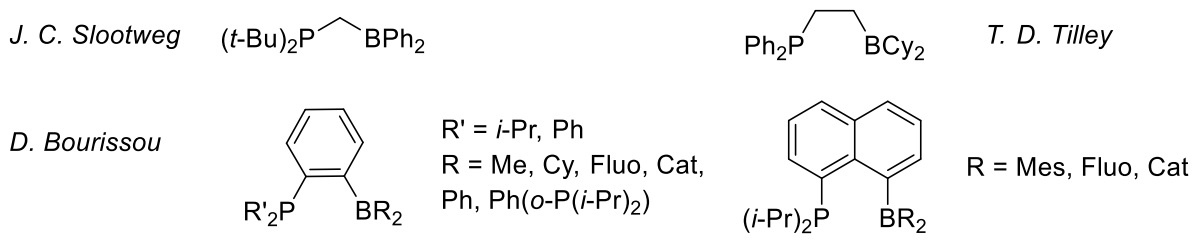


Figure 46 : Structures des principaux ligands o-phosphinophénylboranes.

Les acides boriniques, de formule [$R_2B(OH)$] constituent selon nous de bons candidats quant à des applications en tant que ligands ambiphiles potentiels. La production d'acides boriniques faisant partie des méthodes de synthèse ayant été développées au laboratoire nous avons donc imaginé des structures de ce type (Figure 47). L'espaceur choisi est aromatique et engendre une certaine rigidité et donc un meilleur contrôle des positions relatives du bore et du phosphore.

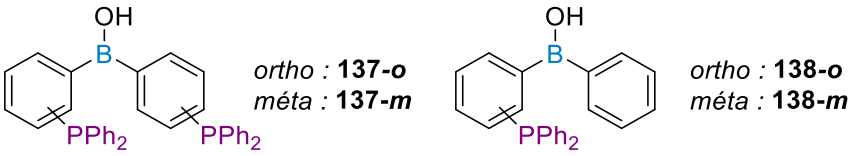


Figure 47 : Structures des acides boriniques cibles.

III.1. Acides boriniques bis-diphénylphosphane symétriques

III.1.1. Stratégie de synthèse

Deux stratégies générales (**I** et **II**) ont été envisagées pour obtenir les motifs acides boriniques bis-diphénylphosphane (Figure 48). Celles-ci sont basées sur un même substrat de départ : un bromure d'aryle comportant une phosphine en position *ortho* ou *méta.*

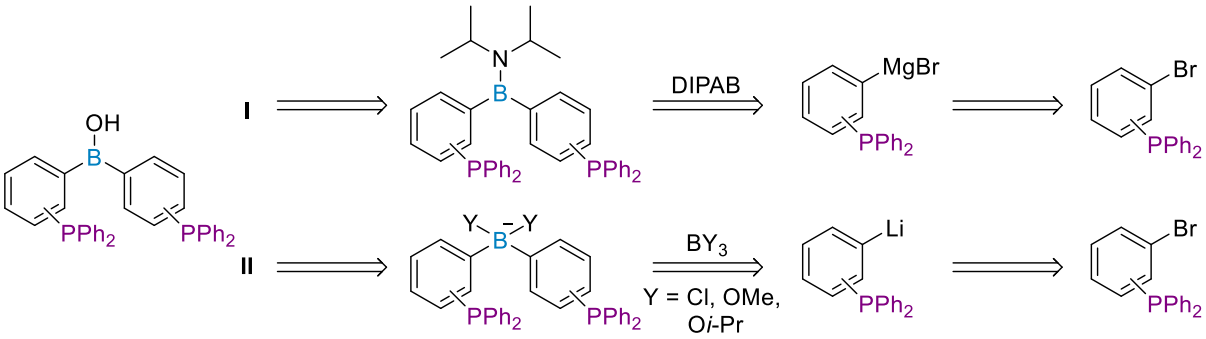


Figure 48 : Stratégies de synthèse de l'acide borinique bis-diphénylphosphane.

[269] D. H. A. Boom, A. W. Ehlers, M. Nieger, J. C. Slootweg, *Zeitschrift für Naturforsch. B* **2017**, *72*, 781.

Comme nous venons de le voir, la synthèse d'acides boriniques symétriques fait partie des méthodologies ayant été développées au laboratoire. La première voie envisagée a donc été basée sur la réactivité du diisopropylamine-borane. Le produit de départ est transformé en réactif de Grignard par réaction avec du magnésium activé. Une fois celui-ci formé il déshydrogène le DIPAB en DIPOB puis s'additionne sur ce dernier pour conduire à l'aminodiarylborane considéré. L'autre voie est basée sur une réactivité plus classique qui implique l'utilisation d'un échange halogène-lithium puis addition de l'intermédiaire lithié formé sur un bore électrophile. Les deux espèces obtenues (issues de **I** et **II**) peuvent alors être transformées soit en acide borinique en milieu acide ou en bore tétrasubstitué si traité par l'aminoéthanol ou équivalent.

III.1.2. Borylation des ([2- et 3-]bromophényl)diphénylphosphane

III.1.2.1. Réaction d'un réactif de Grignard sur le diisopropylamine-borane

La réactivité du diisopropylamine-borane en tant qu'agent de borylation pour la synthèse d'acides boriniques a été démontrée au laboratoire. La borylation du (2-bromophényl)diphénylphosphane par le DIPAB a d'abord été réalisée dans les conditions optimisées de synthèse des acides boriniques (Schéma 96).

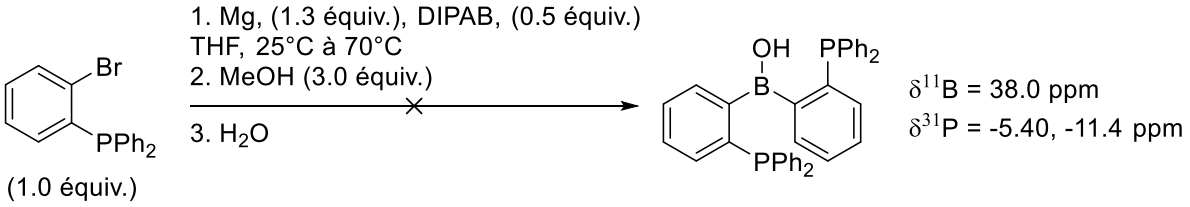


Schéma 96 : Résultats de la synthèse de l'acide borinique o-diphénylphosphane via le DIPAB.

Le (2-bromophényl) diphénylphosphane a été quantitativement transformé en réactif de Grignard par réaction avec le magnésium dans le THF anhydre. La déshydrogénation du DIPAB en DIPOB par l'organomagnésien formé est également complète (passage d'un quadruplet en RMN ^{11}B dont le déplacement chimique est de δ = -21.0 ppm à un triplet à δ = 35.0 ppm). Le réactif de Grignard a alors été piégé par ½ équivalent de DIPOB pour conduire à l'aminodiarylborane attendu. Le mélange final contient un produit caractérisé par des déplacements chimiques en RMN ^{11}B/^{31}P de 38.0 et -11.4 ppm respectivement, obtenu en mélange avec un produit phosphoré dont le déplacement chimique en RMN ^{31}P est de -5.4 ppm. La RMN du proton étant alors complexe nous avons envisagé que le mélange puisse contenir le produit attendu. Cela dit, le déplacement chimique de l'atome de bore est relativement ambigu et peu concluant. En effet, un léger décalage vers les champs forts est observé par rapport aux déplacements chimiques des acides boriniques usuels [δ^{11}B(Ph_2BOH) = 43.0 ppm ; δ^{11}B((*p*-Me-Ph)$_2$BOH) = 44.8 ppm]. Cela pourrait s'expliquer par une intéraction faible entre l'atome de bore et la phosphine. Déjà été observé, les triarylboranes comportant des phosphines ont des déplacements chimiques déplacés vers les champs forts [δ^{11}B((C_6H_5)(C_6H_4-P(*i*-Pr)$_2$)$_2$B) = 43.1 ppm] comparé aux

autres triarylboranes [δ^{11}B(Mes_3B) = 79,0 ppm, δ^{11}B(Ph_3B) = 60,0 ppm].[270] Une telle hypothèse n'est donc pas à exclure.

Une purification du mélange réactionnel a été réalisée par trituration dans du pentane. Un précipité blanc a été retiré par filtration et la solution résultante concentrée. L'étude du précipité en RMN a révélé l'obtention de la triphénylphosphine oxydée (δ^{31}P = 28.8 ppm). Un solide blanc a été obtenu après concentration de la solution de pentane et correspond à la monoaddition du réactif de Grignard sur le DIPOB. L'*o*-diphénylphosphane aminoarylborane **139** a été obtenu avec un rendement de 46% et possède des déplacements chimiques en RMN ^{11}B / ^{31}P de 38.2 et -11.1 ppm respectivement. Celui-ci est stable à température ambiante sous atmosphère anhydre mais s'hydrolyse en conditions acides.

La seconde addition du réactif de Grignard n'a donc pas eu lieu dans ces conditions. L'encombrement stérique apporté par une diphénylphosphine en position *ortho* du bore (site de la réaction) est probablement trop conséquent. Nous avons donc essayé de répéter cette expérience avec le (3-bromophényl) diphénylphosphane (Schéma 97).

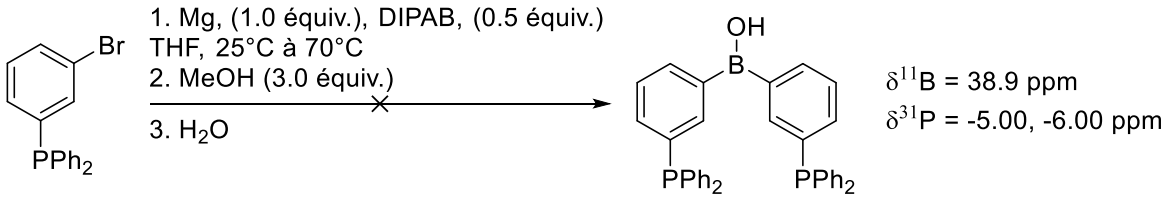


Schéma 97 : Résultats de la synthèse de l'acide borinique (bis) méta-diphénylphosphane via le DIPAB.

De nouveau, la formation du réactif de Grignard suivie de la déshydrogénation du DIPAB en DIPOB se sont déroulées avec des conversions totales. Les produits obtenus en fin de réaction ont été caractérisés en RMN ^{11}B/^{31}P. Le produit associé au déplacement chimique δ = -6.00 ppm pour le phosphore est la triphénylphosphine non oxydée. Celle-ci résulte de l'hydrolyse du réactif de Grignard formé au cours de la réaction. Le second produit obtenu est une poudre grise correspondant à l'aminoarylborane diphénylphosphane **140**. Cet aminoarylborane correspond à la monoaddition de l'organomagnésien sur le DIPOB et a pour déplacements chimiques caractéristiques (δ^{11}B = 38.9 ppm ; δ^{31}P = -5.00 ppm). Il n'y a donc pas eu de seconde addition dans le cas d'une diphénylphosphine en position *méta* malgré la diminution de l'encombrement stérique. Cet éloignement se traduit néanmoins par un déplacement en RMN ^{31}P décalé vers les champs faibles, signe d'une diminution de l'influence du phosphore sur l'atome de bore (accepteur de doublets d'électron). Nous sommes donc arrivés à la conclusion suivante : la seconde addition ne peut avoir lieu car l'aminoarylborane *ortho*- ou *méta*-diphénylphosphine est trop stable et/ou comporte un bore trop peu électrophile. L'effet de la base de Lewis pourrait en effet avoir un effet stabilisateur qui défavoriserait la seconde addition. La stabilité d'un tel produit semble relativement élevée puisque, contrairement à la plupart des aminoarylboranes décrits, ceux-ci sont stables et isolables. Les intermédiaires suivants ont donc été isolés et seront étudiés en tant que réactifs pour la synthèse de l'acide borinique monophosphorylé (Figure 49).

[270] P. Király, *Magn. Reson. Chem.* **2012**, *50*, 620–626.

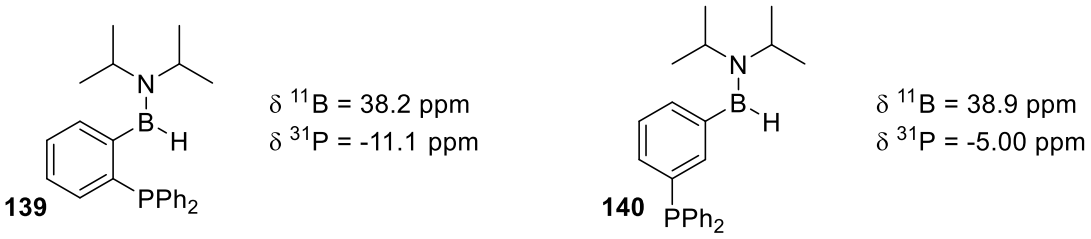


Figure 49 : Structures des deux arylaminoboranes diphénylphosphane obtenus.

Des essais supplémentaires avec variation des paramètres de réaction ont néanmoins été réalisés pour vérifier qu'il ne s'agisse pas simplement d'une mauvaise combinaison de conditions réactionnelles. Les deux substrats de départ ont été étudiés de manière équivalente afin d'évaluer dans le même temps l'effet de la position sur laquelle se trouve l'encombrement stérique (Tableau 33).

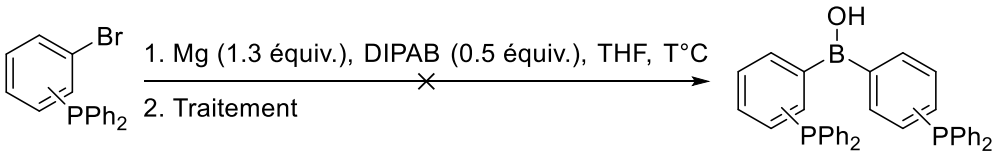


Tableau 33 : Etude des paramètres réactionnels

Entrée	Ar-Br (équiv.)	T°C	MeOH (équiv)	Hydrolyse	Conv. Produit (%)
1	*ortho-* (3.0)	70	-	-	0
	méta- (3.0)				0
2	*ortho-* (1.0)	40	-	-	0
	méta- (1.0)				0
3	*ortho-* (1.0)	70	-	-	0
	méta- (1.0)				0
4	*ortho-* (1.0)	70	(3.0)	HCl 1M	0
	méta- (1.0)				0
5	*ortho-* (1.0)	70	(3.0)	H_2O	0
	méta- (1.0)				0

Plusieurs paramètres ont été modifiés afin de vérifier l'influence de ceux-ci sur l'obtention du produit attendu (Tableau 33). L'encombrement apporté par une diphénylphosphine en position *ortho-* ou *méta-* a conduit aux mêmes résultats. Il semblerait donc que cela ne soit pas le paramètre limitant dans ces conditions. Un excès du bromure d'aryle n'a conduit qu'à une augmentation de la quantité de triphénylphosphine obtenue en fin de réaction (Tableau 33, entrée 1) tandis que la diminution de la température de réaction n'a conduit à aucun changement (Tableau 33, entrée 2). L'absence de traitement n'a pas conduit au borinate de méthyle attendu (Tableau 33, entrée 3). De plus, réaliser un traitement de type méthanolyse ou hydrolyse acide a également conduit aux mêmes résultats (Tableau 33, entrées 4 à 5).

Un simple suivi de la réaction en RMN $^{11}B/^{31}P$ a permis de montrer que la seconde addition n'avait pas lieu et que le traitement final n'était pas responsable de l'absence d'obtention du produit (Tableau 33,

entrée 6). Notre méthodologie ne semble donc pas appropriée à l'obtention du motif acide borinique bis-diphénylphosphane cible. La méthode plus classique de borylation d'un organolithien par un trialkoxyborane ou un trihalogénoborane, qui sont de meilleurs électrophiles, a été appliquée à la synthèse de ce motif.

III.1.2.2. Réaction d'un organolithien sur un trialkoxyborane ou un trihalogénoborane

La réaction d'un organolithien avec un agent de borylation de type trialkoxyborane ou trihalogénoborane est connue pour être une bonne méthodologie d'accès aux acides boriniques. Cela dit, l'utilisation d'un organolithien signifie faire face à une éventuelle polyaddition. Afin de limiter ce phénomène nous avons réalisé la réaction dans des conditions cryogéniques (-78°C). Par conséquent, cette méthode ne permet pas de modifier la stœchiométrie en faveur de l'obtention de l'acide borinique. Les conditions classiques de borylation ont été appliquées au système et les deux substrats de départ *ortho*- et *méta*- ont été étudiés.

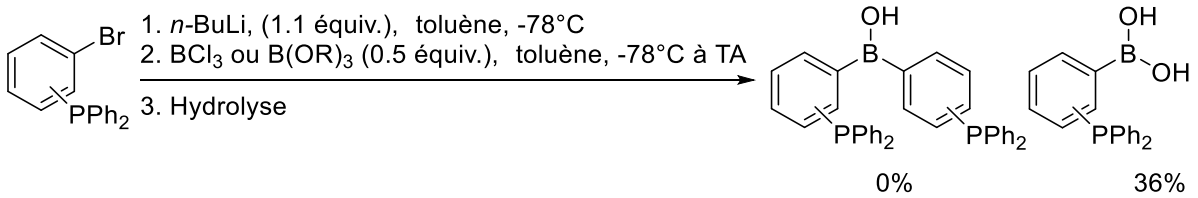


Tableau 34 : Synthèse de l'acide borinique bis-diphénylphosphane via un agent de borylation classique

Entrée	Ar-Br (équiv.)	BCl_3 (équiv.)	$B(OR)_3$ (équiv.)	Hydrolyse	RMN ^{11}B (ppm)	RMN ^{31}P (ppm)
1	(1.0) *ortho*-	(0.5)	-	H_2O	29.0	- 3.40 ; 29.0
	(1.0) *méta*-				29.1	- 5.80 ; 29.3
2	(1.0) *ortho*-	-	$B(OMe)_3$ (0.5)	H_2O	28.7	- 3.70 ; 29.0
	(1.0) *méta*-				28.9	- 5.80 ; 29.1
3	(1.0) *ortho*-	-	$B(O\textit{i}\text{-}Pr)_3$ (0.5)	H_2O	28.8	- 3.80 ; 29.0
	(1.0) *méta*-				29.0	- 5.60 ; 29.0
4	(1.0) *ortho*-	-	$B(OMe)_3$ (0.5)	HCl 1M	19.0	-13.1 ; 29.2
	(1.0) *méta*-				19.2	-5.20 ; 29.3
5	(1.0) *ortho*-	-	$B(O\textit{i}\text{-}Pr)_3$ (0.5)	HCl 1M	19.1	-13.2 ; 29.2
	(1.0) *méta*-				18.8	-5.50 ; 29.2

L'utilisation du trichloroborane a conduit à des résultats très similaires à ceux obtenus avec le triméthoxyborane et le triisopropoxyborane. Une partie du substrat de départ est oxydé lors du traitement hydrolytique pour conduire à l'oxyde de triphénylphosphine ($\delta^{31}P$ = 29.0 ppm). Un produit caractérisé par des déplacements chimiques en RMN ^{11}B (δ = 29.0 ppm) et ^{31}P (δ = -15.5 ppm) est obtenu systématiquement pour le (2-bromophényl)diphénylphosphane et ce, quel que soit l'agent de borylation choisi. Ce même produit n'est pas observé lorsque le traitement aqueux réalisé en fin de réaction est acidifié. Nous avons déjà observé des cas où les borinates obtenus intermédiairement étaient protodéboronés lors de l'étape d'hydrolyse acide. Notre première hypothèse a donc été qu'un

pH trop bas favoriserait le phénomène de protodéboronation et conduirait à l'acide boronique correspondant.

Dans le but de vérifier cette hypothèse nous avons donc essayé de purifier les produits bruts obtenus (Tableau 34, entrées 1 à 5 [*ortho*]). Les cinq solides obtenus ont été traités de la même manière : le produit brut a été solubilisé dans le pentane puis une filtration / concentration a permis d'isoler un nouveau solide. Le produit brut obtenu lors du traitement hydrolytique (Tableau 34, entrées 1 à 3 [*ortho*]) est solubilisé dans le pentane alors que la triphénylphosphine oxydée est insoluble. L'analyse en RMN ^{1}H du soluté a conduit à des spectres complexes révélant des protons aromatiques (attendus) mais aussi alkyles (inattendus). Les déplacements chimiques en RMN ^{11}B/^{31}P restent inchangés. Le déplacement chimique en RMN ^{11}B semble relativement bas pour correspondre à l'acide borinique et pourrait en réalité n'être que le cyclotriboroxane plus communément appelé « boroxine » ou « anhydride boronique » (Figure 50). L'obtention de celle-ci serait alors favorable dans des conditions de pH quasi neutre alors que l'acide boronique serait favorisé par un pH acide. Cette hypothèse expliquerait le déplacement chimique du bore mais n'explique pas la présence de protons alkyles.

Quelle que soit la nature du produit obtenu (diphénylphosphine triphénylboroxine ou acide boronique diphénylphosphane), la RMN ^{1}H devrait être sensiblement la même. De manière générale, le passage de l'une à l'autre est un équilibre régit par divers paramètres tels que le pH, ou l'électrophilie du bore et donc son environnement électronique. La nature basique des diphénylphosphines semble donc suggérer qu'une richesse en électron autour du bore favorise l'obtention de la boroxine à pH proche de 7 alors que l'acide boronique est favorisé par des conditions acides. Cette constatation est en accord avec la plupart des substrats reportés dans la littérature.[271]

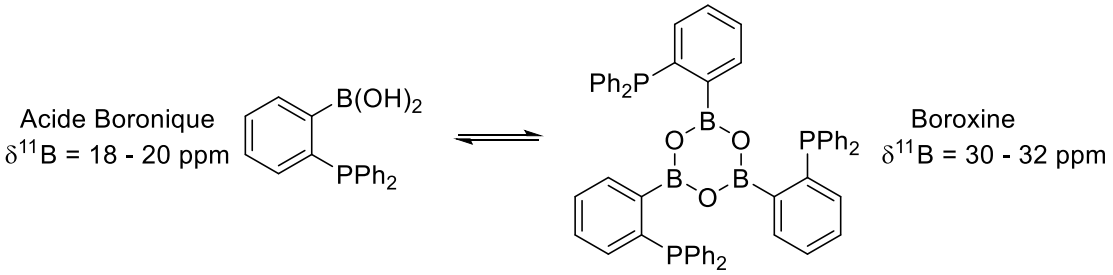
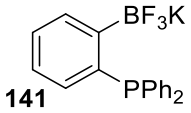


Figure 50 : Structures de l'acide boronique (bis) diphénylphosphane et de la boroxine correspondante.

Ne pouvant pas nous baser sur les spectres RMN ^{1}H (trop complexes) obtenus pour la potentielle boroxine, nous avons procédé à la purification des supposés acides boroniques [*ortho* et *méta*] (Tableau 34, entrées 4 et 5). Après diverses tentatives de purification infructueuses (recristallisation dans l'eau, solubilisation dans l'éther puis précipitation par ajout de pentane, chromatographie sur gel de silice désactivée et sur alumine) nous avons finalement tenté d'obtenir les trifluoroborates de potassium correspondant. Les solides bruts issus des réactions précédentes ont été solubilisés dans l'éther puis une solution aqueuse de KHF_2 a été ajoutée. Après 10 minutes de réaction un précipité blanc est apparu

[271] D. G. Hall, *Boronic Acids* **2005**, 1–99.

dans le cas du substrat *ortho*. Après filtration de celui-ci et recristallisation à partir de l'acétone, le trifluoroborate de potassium **141** correspondant a été obtenu avec un faible rendement de 23% (Figure 51). La comparaison du spectre RMN ^{1}H de ce produit avec ceux obtenus pour les entrées 1 à 3 (Tableau 34 [*ortho*]) a montré de grandes similarités bien que les pics soient inévitablement observés selon des déplacements chimiques quelque peu différents (demande électronique différente).



141

δ^{11}B = 4.10 ppm
δ^{19}F = -135 ppm
δ^{31}P = -6.70 ppm

Figure 51 : Structure du sel de trifluoroborate de potassium obtenu avec le substrat ortho.

Le substrat *méta* n'a pas conduit au sel de trifluoroborate de potassium attendu.

Il semblerait donc que l'utilisation de ces agents de borylation (BCl_3, $B(OMe)_3$ et $B(O\textit{i}\text{-}Pr)_3$) n'ait pas permis l'obtention du produit attendu. Cela dit, la présence d'oxyde de triphénylphosphine nous a amené à considérer que l'étape d'échange halogène-lithium n'ait pas été complète. Or, suivant la quantité du substrat de départ non-converti en l'espèce lithiée correspondante, une stœchiométrie équivalente entre l'agent de borylation et l'organolithien pourrait donc avoir été obtenue. Cet excès de *n*-BuLi, espèce hautement réactive, aurait pu s'additionner sur le bore électrophile. Cela expliquerait l'obtention de protons alkyles en fin de réaction. Avant de conclure sur ces essais et sur la réactivité des agents de borylation étudiés face à la synthèse de l'acide borinique bis-diphénylphosphane nous nous sommes donc attachés à optimiser l'étape d'échange halogène-lithium.

III.1.2.2.1. Optimisation de l'étape d'échange halogène-lithium

La réaction d'échange halogène-lithium appliquée aux bromures d'aryles substitués par des diphénylphosphanes ne doit pas être réalisée selon les conditions cryogéniques habituelles (-78°C). En effet, celle-ci est alors bien trop lente et la conversion totale ne peut être obtenue qu'après retour à température ambiante. Nous avons donc appliqué cette règle à nos deux substrats de départ et avons suivi la réaction par CCM (Tableau 35).

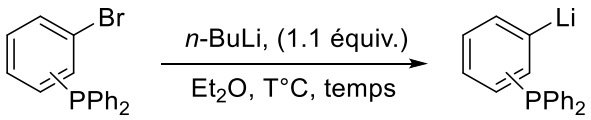


Tableau 35 : Optimisation de l'étape réactionnelle d'échange halogène-lithium

Entrée	Ar-Br (équiv.)	T°C	Temps	Résultat CCM
1	*ortho-* (1.0)	0	10	Incomplet
	méta- (1.0)			Incomplet
2	*ortho-* (1.0)	0	20	Incomplet
	méta- (1.0)			Incomplet
3	*ortho-* (1.0)	0	30	Complet
	méta- (1.0)			Complet
4	*ortho-* (1.0)	25	10	Complet
	méta- (1.0)			Complet

Les réactions d'échange halogène-lithium ont été conduite à 0°C et à 25°C. Il apparait alors clairement que la diminution de température ralentit très largement la réaction. En effet, il faut 30 min à 0°C pour obtenir une conversion totale des deux substrats de départ en leurs équivalents lithiés (Tableau 35, entrées 1 à 3) alors que 10 minutes sont suffisantes à température ambiante (Tableau 35, entrée 4). Ces expériences nous démontrent donc bien que la conversion des substrats de départ en organolithien étaient incomplètes lors de l'ajout de l'agent de borylation. Ceci a pu avoir comme conséquence la formation exclusive de l'acide boronique et/ou l'apparition de réactions secondaires (*i.e.* l'addition du *n*-BuLi sur le bore électrophile).

III.1.2.2.2. Application des conditions optimisées d'échange halogène-lithium à la réaction de borylation

Nous avons répété les expériences présentées plus tôt avec les conditions opératoires d'échange halogène-lithium optimisées. D'autre part, comme aucune conclusion n'a pu être tirée quant à l'impact du pH de l'hydrolyse sur l'obtention du produit, les conditions précédentes ont été réutilisées (Tableau 36).

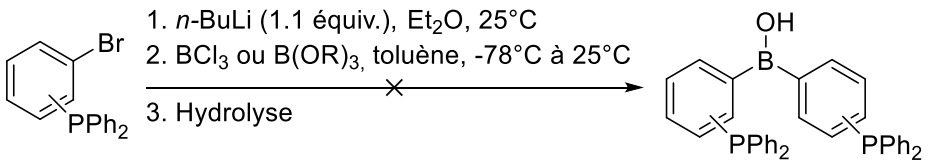


Tableau 36 : Synthèse de l'acide borinique bis-diphénylphosphane selon les conditions de lithiation optimisées

Entrée	Ar-Br (équiv.)	BCl_3 (équiv.)	$B(OR)_3$ (équiv.)	Hydrolyse	RMN ^{11}B (ppm)	RMN ^{31}P (ppm)
1	*ortho-* (1.0)	(0.5)	-	H_2O	29.0	- 3.60 ; 29.0
	méta- (1.0)				28.9	- 5.80 ; 29.3
2	*ortho-* (1.0)	-	$B(OMe)_3$ (0.5)	H_2O	29.7	- 3.80 ; 29.0
	méta- (1.0)				28.9	- 5.40 ; 29.1
3	*ortho-* (1.0)	-	$B(O\textit{i}\text{-}Pr)_3$ (0.5)	H_2O	28.8	- 3.90 ; 29.0
	méta- (1.0)				29.3	- 5.90 ; 29.0
4	*ortho-* (1.0)	-	$B(OMe)_3$ (0.5)	HCl 1M	19.6	-13.3 ; 29.2
	méta- (1.0)				18.9	-5.80 ; 29.3
5*	*ortho-* (1.0)	-	$B(OMe)_3$ (0.5)	HCl 1M	19.6	-13.1 ; 29.0
	méta- (1.0)				18.8	-5.70
6	*ortho-* (1.0)	-	$B(O\textit{i}\text{-}Pr)_3$ (0.5)	HCl 1M	19.3	-13.1 ; 29.2
	méta- (1.0)				18.8	-5.50 ; 29.2

Malgré l'optimisation des conditions d'échange halogène-lithium les résultats obtenus pour la réaction de borylation sont sensiblement les mêmes. Le seul facteur ayant été impacté par ce changement de conditions est la quantité de triphénylphosphine oxydée obtenue. Il semble donc qu'une fois l'organolithien formé, celui-ci ne s'additionne qu'une seule fois sur le bore électrophile. L'autre possibilité serait ici aussi que les conditions d'hydrolyses ne soient pas adaptées à un tel produit et que la protodéboronation soit majoritaire. D'autre part, la réalisation de la réaction en boîte à gant a conduit à des résultats très similaires à l'exception de la quantité de triphénylphosphine oxydée qui n'est alors présente qu'à l'état de traces dans le cas *ortho-* et absente dans le cas *méta-* (Tableau 36, entrée 5*).

Pour répondre à ces interrogations, la réaction a été suivie en RMN ^{11}B et l'étape d'hydrolyse a été supprimée. Etant donné les résultats similaires obtenus avec chacun des agents de borylation, le triméthylborate a été choisi comme électrophile modèle. Enfin, la réaction a été conduite dans deux solvants (le toluène et le C_6D_6) et l'effet de la température de l'étape de borylation étudié (Tableau 37).

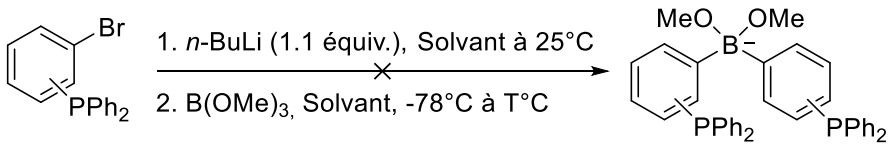


Tableau 37 : Suivi de la réaction de borylation des [2- et 3-](bromophényl)diphénylphosphane

Entrée	Ar-Br (équiv.)	Solvant / T°C	RMN ^{11}B (ppm)	RMN ^{31}P (ppm)
1	*ortho*- (1.0)	Tol, -78°C à 25°C	2.10	- 5.30 ; - 6.10 ; 29.1
	méta- (1.0)		6.20	- 5.10 ; - 6.00 ; 28.9
2	*ortho*- (1.0)	C_6D_6, -78°C à 70°C	1.80	- 5.10 ; - 6.00 ; 29.3
	méta- (1.0)		6.60	- 5.00 ; - 6.20 ; 29.1

Le suivi de la réaction en RMN ^{11}B a révélé la formation d'une espèce intermédiaire de type boronique à δ = 2.10 ppm. L'augmentation de la température pour l'étape de borylation n'a pas conduit à des résultats différents et ne semble donc pas pertinente. D'un autre côté, le suivi en RMN ^{31}P a révélé la formation de triphénylphosphine (δ = 6.00 ppm) et de triphénylphosphine oxydée (δ = 29.0 ppm) à l'état de traces. L'agent de borylation réagit donc bien avec l'organolithien formé mais pas de façon incomplète puisqu'un excès de triphénylphosphine est constaté. D'autre part, la présence d'un motif B_4 pourrait aussi bien être associée au boronate- qu'au borinate de méthyle. Cela dit, le fait que celui-ci ait un déplacement chimique aussi bas (δ^{11}B = 2.1 dans le cas de l'*ortho*) laisse penser qu'il s'agisse du boronate. A l'inverse, le déplacement vers les champs faibles dans le cas du substrat *méta* pourrait suggérer qu'il s'agisse du borinate. Néanmoins, aux vues de l'ambigüité du déplacement chimique du bore dans de tels composés et par manque de précédents dans la littérature, une conclusion affirmée ne peut être faite sur cette simple base.

Nous avons donc décidé de piéger ces composés *in situ* grâce à l'action de l'aminoéthanol et de diols. Cette technique a souvent été utilisée au laboratoire pour isoler des espèces acides boriniques dont la stabilité était questionnée. Les dérivés aminoéthanol borinates obtenus sont connus pour être plus facilement isolables et pour avoir une stabilité accrue comparée aux acides boriniques (Tableau 38).

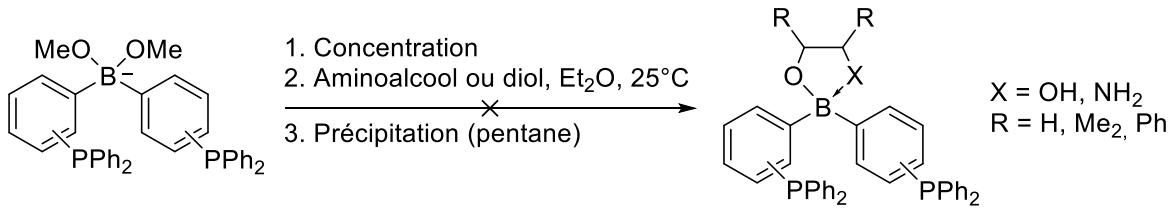


Tableau 38 : Purification des potentiels borinates par complexation

Entrée	Substrat	Ligand (équiv.)	RMN (ppm)
1	*ortho*- (1.0)	H_2N OH (2)	δ^1H = H_{Ar} ; aminoéthanol δ^{11}B = / δ^{31}P = 29
	méta- (1.0)		δ^1H = H_{Ar} ; aminoéthanol δ^{11}B = / δ^{31}P = 29
2	*ortho*- (1.0)	HO OH (2)	δ^1H = Boronate δ^{11}B = 31.8 δ^{31}P = - 3.90; 29.1
	méta- (1.0)		δ^1H = Pinacol libre δ^{11}B = / δ^{31}P = 29.0
3	*ortho*- (1.0)	Ph Ph HO OH (2)	δ^1H = H_{Ar} ; diol libre δ^{11}B = / δ^{31}P = 29.2
	méta- (1.0)		δ^1H = H_{Ar} ; diol libre δ^{11}B = / δ^{31}P = 29

L'étape de complexation des intermédiaires borés tétrasubstitués par divers agents n'a pas été concluante. Lorsque l'aminoéthanol est ajouté aux dérivés des substrats *ortho* comme *méta*, une huile jaune se forme. Le milieu réactionnel ne précipite pas avec l'ajout du pentane et l'étude en RMN de l'huile comme du filtrat n'ont montré aucune trace de bore. La RMN ^{1}H de l'huile contient l'aminoéthanol libre ainsi que des protons aromatiques. Ceux-ci sont représentatifs de la triphénylphosphine oxydée qui est toujours présente selon l'étude en RMN ^{31}P. Les autres protons aromatiques n'ont pu être attribués. Les mêmes observations ont été faites lorsque l'hydrobenzoïne a été utilisée.

L'utilisation du pinacol n'a pas conduit au produit attendu mais au boronate pinacolique **142** dans le cas de la substitution *ortho.* Ceci indique donc que le produit intermédiaire est issu d'une seule addition d'organolithien sur le bore électrophile ou bien de protodéboronation (Figure 51).

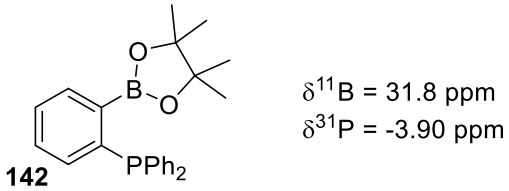


Figure 52 : Structure du boronate de pinacol obtenu après borylation du (2-bromophényl)diphénylphosphane.

L'acide borinique *ortho*-diphénylphosphane n'est pas obtenu dans les conditions réactionnelles proposées. La substitution en position *méta* n'ayant conduit à aucune des deux produits potentiels (c-à-d. borinate de pinacol ou boronate de pinacol), aucune conclusion ne peut donc être émise sur ce substrat.

L'ensemble de ces études nous a montré que la synthèse d'acides boriniques bis-diphénylphosphane n'était pas possible dans les conditions réactionnelles sélectionnées. Interrogés par la formation systématique de la triphénylphosphine oxydée, nous nous sommes attachés à éliminer toute source

potentielle d'oxygène afin de limiter sa formation. En effet, si l'oxydation a lieu dès le départ de la réaction, la réactivité de l'organolithien formé pourrait en être affectée (*e.g.* approche différente du substrat sur le bore électrophile, modification des propriétés électroniques de l'organolithien). De plus, la protection de la phosphine avant réaction permettrait de s'émanciper de tout problème de coordination de celle-ci sur l'agent de borylation qui pourrait ralentir la réaction voire l'inhiber.

III.1.2.2.3. Protection du substrat de départ à l'aide d'un groupement BH_3

La manière la plus classique de protéger une phosphine est de la complexer. Pour ce faire, le borane complexé au ligand THF a été utilisé à température ambiante pendant 3 heures (Schéma 98).

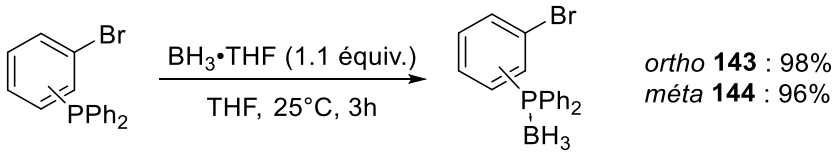


Schéma 98 : Protection de la diphénylphosphine par le BH_3•THF

La protection des deux substrats de départ a été réalisée avec des rendements quasi quantitatifs et les produits **143** et **144** obtenus ont été utilisés sans étape de purification supplémentaire. Les deux substrats protégés ont été étudiés en borylation. Les spectres RMN ^{11}B et ^{31}P ont été enregistrés avant et après hydrolyse aqueuse à pH légèrement acide (pH = 6) (Tableau 39).

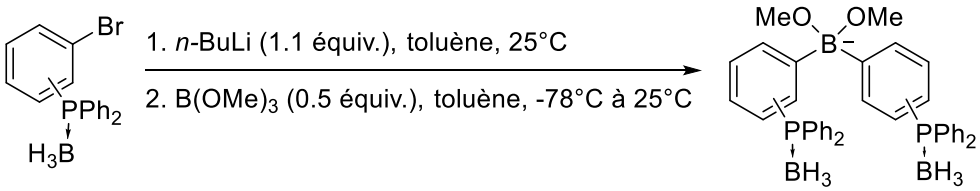


Tableau 39 : Suivi de la réaction de borylation des [2- et 3-](bromophényl)diphénylphosphane

Entrée	Ar-Br (équiv.)	RMN (ppm)
1	*ortho*- (1.0)	**Avant hydrolyse :** $\delta^{11}B$ = 1.40 ; -37.8 $\delta^{31}P$ = - 5.61; 21.1 **Après hydrolyse :** $\delta^{11}B$ = 19.1 ; -37.8 $\delta^{31}P$ = - 13.3 ; 20.9
2	*méta*- (1.0)	**Avant hydrolyse :** $\delta^{11}B$ = 8.40 ; -38.2 $\delta^{31}P$ = - 5.60; 21.2 **Après hydrolyse :** $\delta^{11}B$ = 54.1 ; -38.6 $\delta^{31}P$ = -9.80 ; 20.8

La protection du (2-bromophényl) diphénylphosphane n'a pas conduit à une modification du résultat final. L'acide boronique *ortho*-phosphine protégé **145** a été obtenu en fin de réaction. En revanche, la réaction sur le substrat *méta*- a conduit à des résultats différents de ceux obtenus précédemment. Le déplacement chimique du bore en RMN ^{11}B pourrait correspondre au composé attendu avant hydrolyse. Une fois l'hydrolyse réalisée, celui-ci s'est trouvé être bien plus réaliste quant à l'obtention du bore trisubstitué recherché (*i.e.* δ = 1.40 ppm). Cela dit, le déplacement chimique que nous avions prédit

devoir être plus bas que la plupart des acides boriniques connus à cause de l'influence de la phosphine sur le bore se trouve à l'inverse plus haut. Une explication à cette observation expérimentale pourrait être le fait que la phosphine est en position *méta*- donc plus difficilement accessible pour coordiner le bore. De plus, celle-ci est ici déjà occupée par un groupement protecteur, elle n'est donc pas disponible pour une éventuelle interaction avec l'atome de bore. Néanmoins, l'exploitation du spectre RMN ^{1}H ne permet pas une conclusion définitive quant à l'obtention du produit. Nous avons donc tenté de purifier ce dernier.

Une chromatographie sur gel de silice désactivée (5% Et_3N) n'a conduit qu'à la récupération du produit de départ. Celui-ci n'était pourtant pas visible sur le brut en RMN ^{1}H et ^{31}P. Les autres fractions ont uniquement permis l'obtention de la triphénylphosphine protégée. Une purification par recristallisation à partir d'une diffusion de pentane dans une solution d'éther diéthylique contenant le produit brut n'a conduit qu'à la dégradation du système. Il a donc été décidé d'utiliser l'aminoéthanol pour obtenir le borinate correspondant (Schéma 99). La méthanolyse de l'acide borinique à basse température (0°C) a conduit au borinate de méthyle.

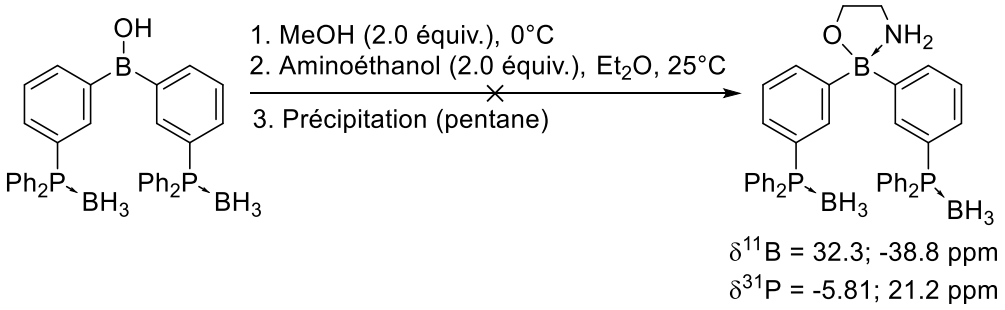


Schéma 99 : Purification de l'acide borinique (bis) méta-diphénylphosphane par complexation à l'aminoéthanol.

Une vérification en RMN ^{11}B a montré que le déplacement chimique du bore est passé de δ = 54 ppm à δ = 9.1 ppm ce qui semble être le signe du passage d'un bore trisubstitué à un bore tétrasubstitué. Les déplacements chimiques en RMN ^{11}B et ^{31}P associés à la protection de la phosphine sont identiques. L'intermédiaire a alors été traité par 2 équivalents d'aminoéthanol dans l'éther diéthylique. Une huile orangée s'est formée et aucun précipité n'a été obtenu après ajout du pentane. L'analyse des deux phases récupérées a indiqué l'absence de bore dans le pentane et la présence d'un bore caractérisé par un déplacement chimique de δ = 32.3 ppm dans l'huile récupérée. La RMN ^{31}P a conduit à un déplacement chimique de δ = -5.81 ppm. L'exploitation de la RMN du proton n'a quant à elle pas permis de conclure sur la nature du produit. Les pics sont en effet mal résolus, quel que soit le solvant RMN utilisé (C_6D_6, $CDCl_3$, acétone-d_6, toluène-d_8). La précipitation / cristallisation du produit s'est également montrée infructueuse.

Deux explications à ce résultat ont été formulées : 1) Les conditions de complexation ont conduit à la protodéboronation du borinate de méthyle ; 2) Le produit intermédiaire étudié n'a jamais été celui que nous pensions. Les conditions de réaction étudiées dans cette partie n'ont donc pas conduit à l'obtention du produit désiré.

III.1.3. Synthèse d'un acide borinique bis-halogéné puis phosphorylation

Cette nouvelle stratégie est basée sur une fonctionnalisation tardive d'un acide borinique dihalogéné (Figure 53). Ces derniers ont déjà été obtenus avec un atome de chlore en position *para via* l'utilisation des amine-boranes. Une fois les équivalents *ortho* et/ou *méta* substitués obtenus ils pourraient alors être protégés puis phosphorylés. Le fait d'utiliser une fonctionnalisation en dernière étape permet de travailler sur des acides boriniques plus simples et plus stables, et de s'émanciper des limitations stériques appliquées à la seconde addition du motif Ar-PPh_2.

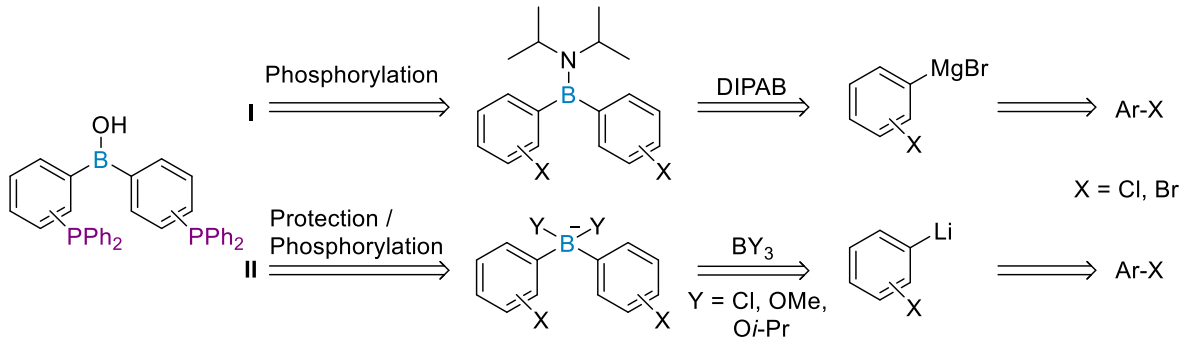


Figure 53 : Rétrosynthèses N°2 des acides boriniques bis-diphénylphosphane.

III.1.3.1. Synthèse des acides boriniques dihalogénés *via* l'utilisation des amine-boranes

Les *B,B*-bis(*ortho*- et *méta*-chlorophényl) aminoboranes ont été synthétisés à partir de la méthodologie développée par le laboratoire (Schéma 100).

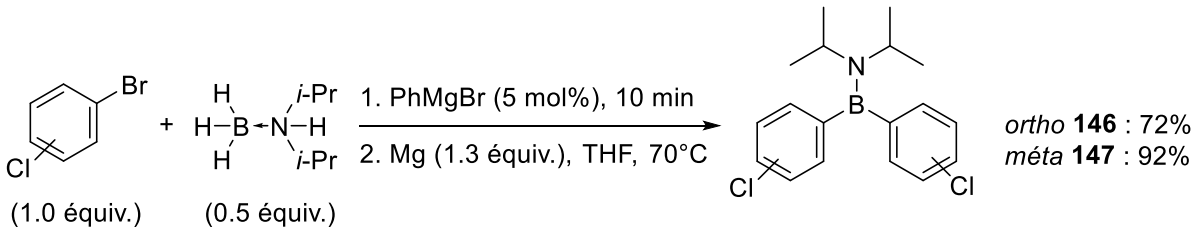


Schéma 100 : Résultats de la borylation de l'ortho- et du méta-chlorobenzène par le DIPAB.

Les aminodiarylboranes **146** et **147** ont été obtenus avec des rendements de 72 et 92 % respectivement par simple filtration du milieu réactionnel avec l'hexane pour éluant. La stabilité du dérivé *ortho*- est très faible à température ambiante, il a donc été conservé à froid (-40°C) avant d'être réutilisé. Ces substrats ont ensuite été soumis aux conditions de phosphorylation standard (Tableau 40).

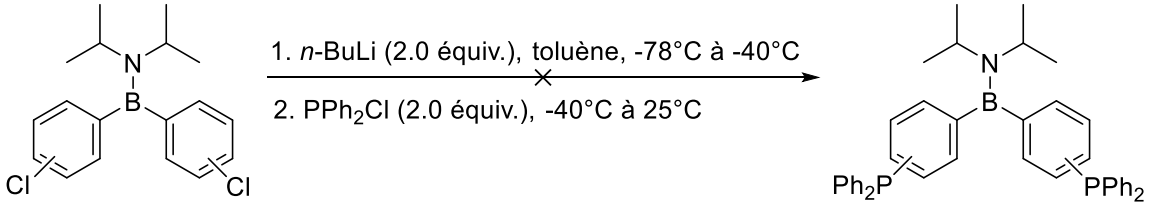


Tableau 40 : Conditions de phosphorylation des diarylaminoboranes dichlorés

Entrée	AB (équiv.)	RMN ^{11}B (ppm)	RMN ^{31}P (ppm)
1	*ortho*- (1.0)	19.6	37.1 ; 29.1
2	*méta*- (1.0)	18.7	40.2 ; 28.9

La phosphorylation des deux aminodiarylboranes a conduit à des résultats relativement similaires quelle que soit la position de la substitution. La RMN ^{1}H indique l'obtention d'un mélange complexe tandis que la RMN ^{31}P montre l'obtention de triphénylphosphine oxydée accompagnée d'un second produit. Les déplacements chimiques obtenus en RMN ^{11}B ne sont plus en faveur d'un diarylaminoborane mais suggèrent plutôt l'obtention des produits de protodéboronation.

Les conditions réactionnelles utilisées n'ont donc pas permis d'isoler les produits attendus. Il est difficile de savoir si la phosphorylation a eu lieu puis l'instabilité du produit obtenu a conduit à la protodéboronation des produits finaux, ou si les conditions ne sont tout simplement pas compatibles avec les aminodiarylboranes étudiés. Ne possédant pas de conditions opératoires alternatives nous nous sommes donc intéressés à d'autres substrats.

III.1.3.2. Utilisation des organolithiens / organomagnésiens et du triméthylborate

Les acides *B,B*-bis(*ortho*- et *méta*-bromophényl) boriniques ont été synthétisés à partir des réactifs organolithiens ou organomagnésiens et du triméthylborate puis ils ont été transformés en équivalents 8-HQB (Tableau 41).

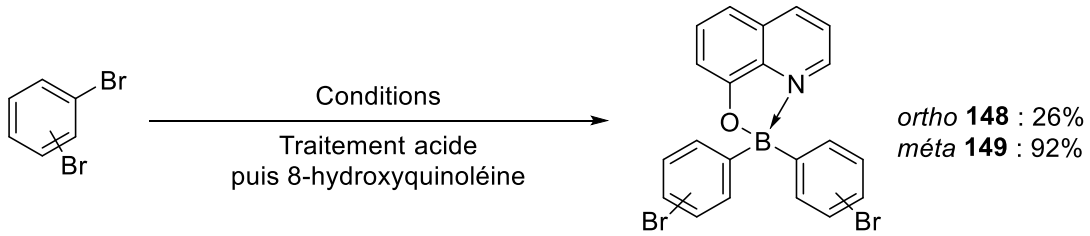


Tableau 41 : Résultats de la borylation du 1,2- et 1,3-dibromobenzène par le triméthylborate

Entrée	Ar-Br (équiv.)	*n*-BuLi (Et_2O) (équiv.)	Mg (THF) (équiv.)	$B(OMe)_3$ (tol) (équiv.)	Rdt (%)
1	(1.0) *ortho*-	-	(1.3)	(0.5)	($Ar_2B(OH)$) 26; 8-HQB quant.
2	(1.0) *méta*-	(1.1)	-	(0.5)	($Ar_2B(OH)$) 77; 8-HQB quant.

Les acides *B,B*-bis(*ortho*- et *méta*-bromophényl) boriniques ont été obtenus avec des rendements de 26 et 77 % respectivement. Un organomagnésien a été utilisé dans le cas du 1,2-dibromobenzène plutôt qu'un organolithien pour éviter la formation d'un benzyne. La conversion quantitative des acides

boriniques **148** et **149** obtenus en dérivés du type 8-HQB a été réalisée *via* l'addition de la 8-hydroxyquinoléine. Ces substrats ont ensuite pu être soumis aux conditions de phosphorylation (Tableau 42).

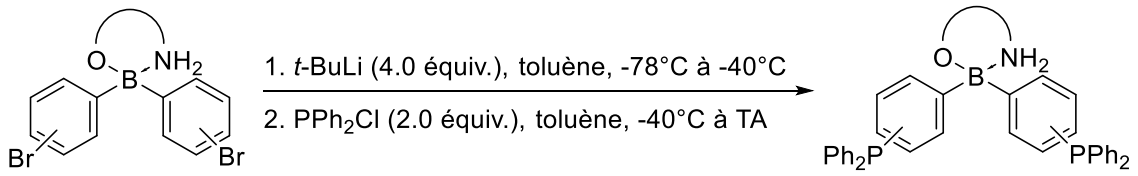


Tableau 42 : Conditions de phosphorylation des borinates dibromés

Entrée	Borinate (équiv.)	RMN ^{11}B (ppm)	RMN ^{31}P (ppm)
1	**148,** (1.0)	19.1	81.3
2	**149,** (1.0)	11.4	40.2 ; 28.9

La phosphorylation des deux borinates **148** et **149** a conduit à des résultats très différents. Le dérivé *ortho*-substitué a été protodéboroné dans les conditions de l'étude pour générer l'acide *o*-bromophényl boronique correspondant. La RMN ^{31}P indique que le réactif chlorodiphénylphosphine n'a pas réagi tandis que la RMN ^{1}H témoigne d'un mélange complexe.

Dans le cas du borinate *méta*- substitué, la phosphorylation semble bien avoir eu lieu sans qu'il n'y ait eu déprotection (δ^{11}B = 11.4 ppm) mais les phosphines résultantes sont oxydées (δ^{31}P = 29.1 ppm). La présence de deux déplacements chimiques différents signifie que la phosphorylation ne s'est pas seulement faite sur les deux bromes. La RMN ^{1}H indique l'obtention d'un mélange complexe et montre que le proton en *ortho* de l'oxygène de la 8-hydroxyquinoléine a également été remplacé par un phosphore. Pour vérifier que la phosphorylation des bromes ait bien eu lieu nous avons donc tenté de déprotéger le borinate. De cette manière, l'acide borinique pourrait être caractérisé par RMN ^{1}H, ^{11}B, ^{31}P puis être reprotégé pour gagner en stabilité.

Pour récupérer l'acide borinique à partir du dérivé borinate, il suffit normalement de solubiliser le borinate solide dans un mélange MeOH / Acétone (1:1) puis d'acidifier le milieu par ajout de HCl 1M. La réaction est alors agitée pendant 2 à 4h puis la phase organique est lavée / séchée / concentrée. Le dérivé borinate a conduit à l'obtention d'un solide jaune. Malheureusement l'étude en RMN ^{11}B a révélé une protodéboronation de l'acide borinique attendu (δ^{11}B = 18.8 ppm). Le composé obtenu correspond bien à l'acide borinique phosphorylé (PPh_2=O) en position *méta* (δ^{31}P = 29.8 ppm).

Les conditions acides de déprotection des borinates ne semblent donc pas appropriées aux acides boriniques étudiés. Pourtant, l'application de ces dernières pour obtenir les acides boriniques dihalogénés avait conduit plus tôt (Tableau 41 en page 152) aux produits attendus. La présence des phosphines semble donc avoir un impact négatif sur la stabilité des acides boriniques correspondants. Cette observation corrobore les résultats obtenus dans la première partie de ce chapitre (III.1.2. Borylation des ([2- et 3-]bromophényl)diphénylphosphane en page 139) lorsque nous avions essayé de synthétiser ceux-ci de façon directe.

III.1.4. Synthèse des acides boriniques (bis)diphénylphosphanes par transmétallation d'un organosilane

La réaction de transmétallation des organométalliques par un réactif de type BX_3 (X = Br, Cl) permet dans la majorité des cas d'accéder aux organoboranes. Nous venons de montrer que l'utilisation des organomagnésiens comme des organolithiens n'a pas conduit aux produits attendus. En effet, soit la deuxième addition de ces réactifs sur l'agent de borylation n'avait pas lieu (cas de la substitution *ortho*-diphénylphosphine) et donc le composé obtenu était du type acide boronique, soit celle-ci se faisait (cas de la substitution *méta*-) dans certaines conditions mais le composé résultant était alors sujet à la protodéboronation.

Nous nous sommes donc intéressés à un autre type d'organométallique : les organosilanes. Ceux-ci sont connus pour être plus difficiles à déplacer au profit du bore mais un composé très similaire à l'un des produits ciblés nous a amené à considérer cette réactivité. H. Nakazawa a décrit la synthèse de l'équivalent silylé de l'acide borinique (bis) *ortho*-diphénylphosphane.[272] Nous avons donc synthétisé ce même composé **150** puis nous avons réalisé l'étape de transmétallation afin d'accéder au produit cible (Schéma 101).

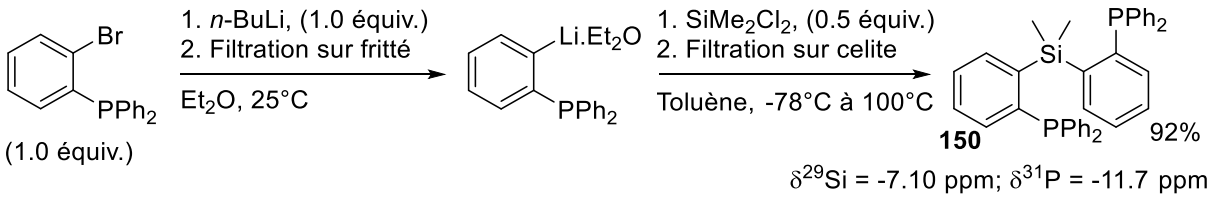


Schéma 101 : Conditions de la synthèse de l'organosilane ortho-diphénylphosphane.

La synthèse de l'organosilane **150** a été réalisée à partir du (2-bromophényl)diphénylphosphane. La première étape de lithiation a été réalisée selon les conditions établies précédemment et a permis la conversion quantitative du substrat de départ. L'organolithien obtenu intermédiairement a ensuite été soumis à l'action du $SiMe_2Cl_2$ en conditions cryogéniques. Une fois la température de la réaction rétablie à 25°C le système est chauffé pendant 15h à 100°C. Après ce temps, le mélange réactionnel est filtré puis la solution obtenue concentrée. Le produit **150** a été obtenu avec un rendement de 92 % sous forme d'un solide blanc. Celui-ci a alors été solubilisé dans le toluène puis étudié selon deux conditions de transmétallation (Schéma 102).

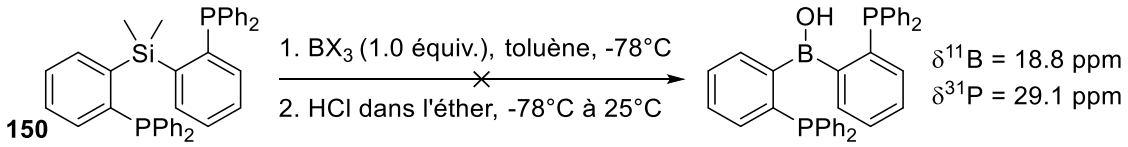


Schéma 102 : Conditions de transmétallation de l'organosilane avec les réactifs BCl_3 et/ou BBr_3.

Les deux agents borés (trichloroborane et tribromoborane) ont conduit au même résultat : l'organosilane **150** est dégradé en une espèce inconnue. En effet, le silicium n'est plus détecté en RMN ^{29}Si tandis que les trihalogénoboranes sont hydrolysés en acide borique. Les diphénylphosphines ont été oxydées

[272] H. Kameo, S. Ishii, H. Nakazawa, *Dalt. Trans.* **2013**, *42*, 4663–4669.

comme en témoigne la RMN ^{31}P et la RMN ^{1}H ne correspond plus du tout à celle de l'organosilane **150** de départ. Il est donc apparu que la transmétallation Si-B n'est pas efficace dans le cas d'un tel substrat.

III.1.5. Synthèse des acides boriniques (bis)diphénylphosphanes par transmétallation d'un stannane

La capacité des organostanniques à être déplacés par un trihalogénoborane est connue pour être plus élevée que celle des organosilanes. Or, le composé organosilane utilisé au-dessus a aussi été produit en équivalent organostannique.[273] Nous avons donc utilisé les conditions de synthèse reportées pour produire l'espèce **151** considérée puis celle-ci a été soumise aux conditions de transmétallation (Schéma 103).

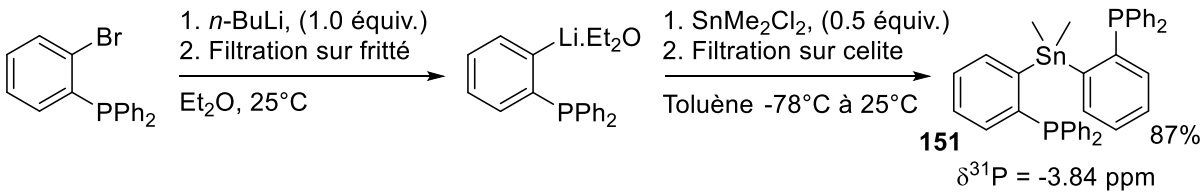


Schéma 103 : Conditions de la réaction de synthèse de l'organostannique (bis) o-diphénylphosphane.

La synthèse de l'organostannique **151** a été réalisée selon des conditions réactionnelles identiques à celles appliquées pour l'obtention de l'organosilane excepté le remplacement du $SiMe_2Cl_2$ par le $SnMe_2Cl_2$. Le produit **151** a été obtenu avec un rendement de 87% sous forme d'un solide blanc. Celui-ci a alors été solubilisé dans le toluène puis étudié selon deux conditions de transmétallation (Schéma 104).

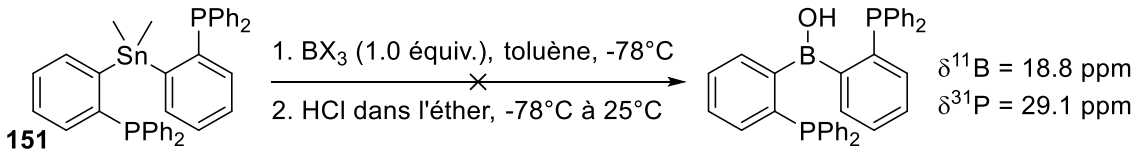


Schéma 104 : Conditions de transmétallation de l'organostannique avec les réactifs BCl_3 et/ou BBr_3.

Les deux agents de borylation (BCl_3 et BBr_3) ont conduit aux mêmes résultats que ceux obtenus lors de la transmétallation de l'organosilane. Il y a disparition du motif de départ au profit de la formation de l'acide borique et de la triphénylphosphine oxydée mais aucune trace du produit n'est observée.

Cette stratégie d'obtention de l'acide borinique bis-diphénylphosphane a été la dernière à être testée. L'ensemble de ces résultats semble indiquer qu'un tel squelette moléculaire est instable. Nous nous sommes alors intéressés à un motif moins encombré : les acides boriniques mono-diphénylphosphane.

[273] H. Kameo, S. Ishii, H. Nakazawa, *Dalt. Trans.* **2012**, *41*, 11386–11392.

III.2. Acides boriniques mono-diphénylphosphane

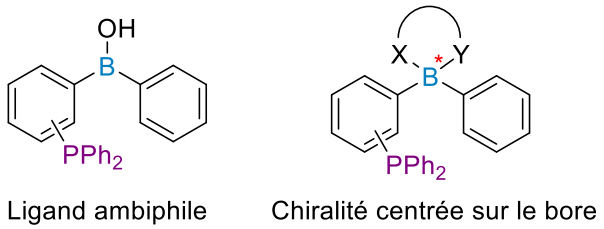


Figure 54 : Structures des ligands cibles

Les produits ciblés sont des acides boriniques ambiphiles non symétriques. Ils possèdent donc à la fois des propriétés intéressantes issues de la présence d'un acide (atome de bore) et d'une base de Lewis (phosphine), mais aussi de leur capacité à être transformés en dérivés borés tétrasubstitués. Si ces derniers étaient obtenus, nous aurions alors de potentiels ligands ambiphiles exhibant une chiralité centrée sur le bore. Outre les applications envisagées en tant qu'agents de coordination des métaux, la chiralité centrée pourrait être intéressante à utiliser en catalyse asymétrique.

III.2.1. Stratégie de synthèse

A l'instar des acides boriniques bis-diphénylphosphane, deux stratégies générales (**I** et **II**) ont été envisagées (Figure 55). Celles-ci sont basées sur le même substrat de départ que précédemment : un bromure d'aryle comportant une phosphine en position *ortho* ou *méta.*

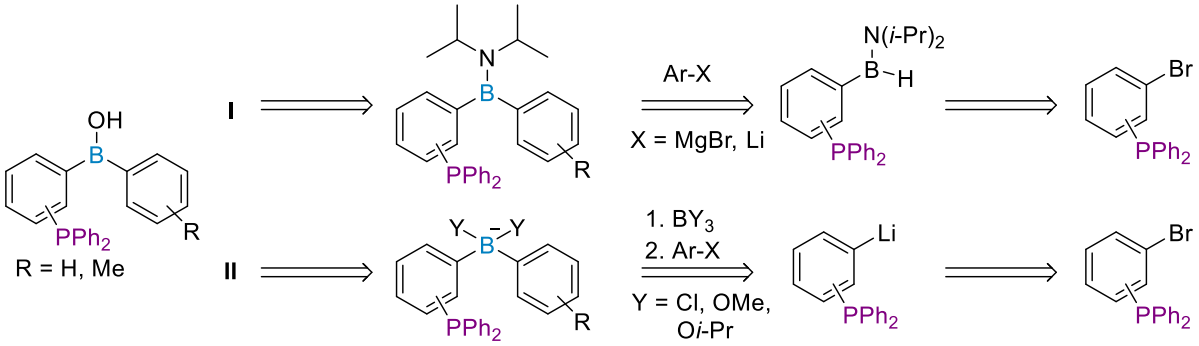


Figure 55 : Stratégies de synthèse de l'acide borinique diphénylphosphane.

Nous avons vu que la seconde addition du réactif de Grignard issu des ([2- et 3-]bromophényl) diphénylphosphane sur l'arylaminoborane n'a pas lieu dans les conditions étudiées. Nous avons alors considéré qu'il puisse s'agir d'un problème d'encombrement et/ou d'une demande électronique incompatible avec cette seconde addition. En effet, nous avions déjà été confronté à un problème de ce type lors de la synthèse de l'acide *B,B*-(C_6H_4)-*p*-CF_3 borinique. La nature d'électroaccepteur des groupements CF_3 était alors défavorable face à une seconde addition.

Face à ces constats, nous avons opté pour la stratégie générale suivante : répétition de la synthèse des mono arylaminoboranes (Figure 49 en page 141) puis addition d'un second groupement moins encombré et présentant une demande électronique variable.

III.2.2. Etude des ([2- ou 3-]bromophényl)diphénylphosphane

III.2.2.1. Synthèse des mono arylaminoboranes *via* l'action d'un réactif de Grignard sur le diisopropylamine-borane

La synthèse des mono arylaminoboranes diphénylphosphane a été réalisée lors des essais d'obtention des acides boriniques bis-phosphorés. Celle-ci a donc été répétée (Tableau 43).

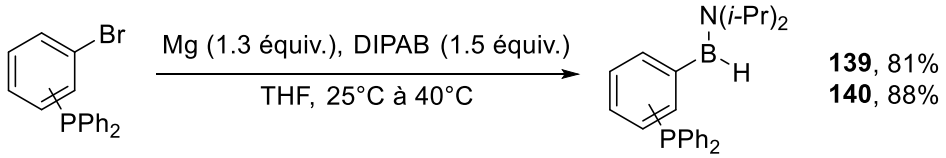


Tableau 43 : Résultats de la synthèse des arylaminoboranes (ortho- et méta-)diphénylphosphane

Entrée	Ar-Br (équiv.)	RMN ^{11}B (ppm)	RMN ^{31}P (ppm)
1	*ortho-* (1.0)	38.0	-11.4
2	*méta-* (1.0)	38.9	-5.00

Les deux mono arylaminoboranes diphénylphosphane **139** et **140** ont été obtenus purs sous forme solide avec des rendements de 81% et 88% respectivement. Aucune étape de purification n'a été nécessaire, une simple filtration sur fritté avec l'hexane pour éluant est en effet suffisante pour éliminer les sels de magnésium résultants. Enfin, la concentration finale permet d'éliminer le DIPOB en excès.

III.2.2.2. Addition d'un organométallique sur les aminoarylboranes diphénylphosphane

Les solides ont ensuite été solubilisés dans le THF et divers organométalliques ont été testés afin de réaliser la seconde étape d'addition sur le bore électrophile.

Utilisation d'un organomagnésien

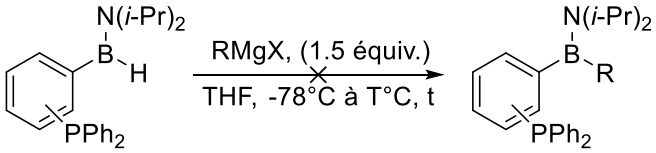


Tableau 44 : Addition d'un organomagnésien sur un arylaminoborane phosphoré

Entrée	Ar-AB (équiv.)	R-X (équiv.)	T°C / temps	RMN ^{11}B (ppm)	RMN ^{31}P (ppm)
1	**139** (1.0) **140** (1.0)	PhMgBr (1.5)	25 – 24 h	38.0 38.9	-11.4 -5.00
2	**139** (1.0) **140** (1.0)	PhMgBr (1.5)	40 – 24 h	38.0 38.9	-11.4 -5.00
3	**139** (1.0) **140** (1.0)	PhMgBr (1.5)	70 – 72 h	38.0 38.9	-11.4 -5.00
4	**139** (1.0) **140** (1.0)	BuMgCl (1.5)	70 – 24 h	38.0 38.9	-11.4 -5.00

L'utilisation des organomagnésiens pour l'addition d'un second groupement sur le bore s'est montrée inefficace (Tableau 44). Le bromure de phényl magnésium tout comme le chlorure de *tert*-butyle magnésium utilisés à différentes températures n'ont pas réussi à déplacer la réaction vers la formation du produit désiré y compris en augmentant de la durée de réaction.

Utilisation des organolithiens

Les organolithiens étant connus pour être plus réactifs que les organomagnésiens ils ont donc aussi été étudiés. La réaction a été réalisée dans les mêmes conditions que précédemment (Tableau 45).

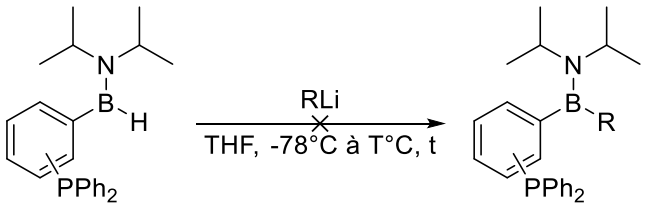


Tableau 45 : Réactivité des organolithiens face à l'addition sur les aminoarylboranes phosphorés

Entrée	Ar-AB (équiv.)	R-X (équiv.)	T°C / temps	RMN ^{11}B (ppm)	RMN ^{31}P (ppm)
1	**139** (1.0)	PhLi (1.5)	25 – 16 h	38.0	-11.4
	140 (1.0)			38.9	-5.00
2	**139** (1.0)	PhLi (1.5)	40 – 24 h	38.0	-11.4
	140 (1.0)			38.9	-5.00
3	**139** (1.0)	PhLi (1.5)	70 – 24 h	38.0	-11.4
	140 (1.0)			38.9	-5.00
4	**139** (1.0)	PhLi (10)	70 – 16 h	Dégradation	
	140 (1.0)			Dégradation	
5	**139** (1.0)	MesLi (1.5)	70 – 16 h	38.0	-11.4
	140 (1.0)			38.9	-5.00
6	**139** (1.0)	*n*-BuLi (1.5)	70 – 16 h	Dégradation	
	140 (1.0)			Dégradation	
7	**139** (1.0)	MeLi (1.5)	70 – 16 h	38.0	-11.4
	140 (1.0)			38.9	-5.00

Les organolithiens ont conduit à des résultats relativement similaires à ceux obtenus avec les organomagnésiens. L'utilisation du PhLi, analogue lithié du PhMgBr n'a pas permis d'addition sur l'arylaminoborane **139** ou **140** quelles que soient la température et/ ou la durée de réaction (Tableau 45, entrées 1 à 3). Un très large excès de ce même réactif (10 équiv.) a conduit à la dégradation du mono arylaminoborane en un produit non-identifié ne contenant plus d'atome de bore caractérisable en RMN ^{11}B (Tableau 45, entrée 4). De plus, l'utilisation d'un organolithien encore plus encombré (le MesLi) n'a pu être additionné sur l'atome de bore du mono arylaminoborane *o*- et *m*-diphénylphosphane (Tableau 45, entrée 5).

Nous nous sommes alors intéressés à des organolithiens non-aromatiques et moins encombrés. L'addition de 1.5 équivalents de *n*-BuLi a conduit à la dégradation des deux mono arylaminoboranes sans qu'aucune addition n'ait pu être observée en RMN ^{11}B (Tableau 45, entrée 6). Le MeLi a conduit aux mêmes résultats que ceux obtenus avec les précédents organolithiens et organomagnésiens, à savoir la récupération des substrats de départ intacts (Tableau 45, entrée 7).

Les mono arylaminoboranes diphénylphosphane **139** et **140** semblent trop stables pour permettre l'addition d'un groupement supplémentaire sur le bore différent d'un hydrogène. Ces observations sont en accord avec ce qui avait été observé lors de nos essais de synthèse des acides boriniques bis-diphénylphosphane.

III.2.2.3. Synthèse de dérivés d'acides boroniques *o*- et *m*-diphénylphosphane puis addition d'un organométallique

Le fait que nous ne puissions synthétiser les produits acides boriniques cibles pourrait être dû à une stabilité accrue du motif aminoborane. Cette stabilité / réactivité pourrait être différente dans le cas d'autres dérivés d'acides boroniques. Nous avons donc étudié leurs synthèses puis ceux-ci ont été soumis à l'addition de réactifs organométalliques comme cela a été fait auparavant.

Dérivés pinacoliques et sels de trifluoroborates de potassium

La première étude a été menée sur les dérivés pinacoliques (Schéma 105).

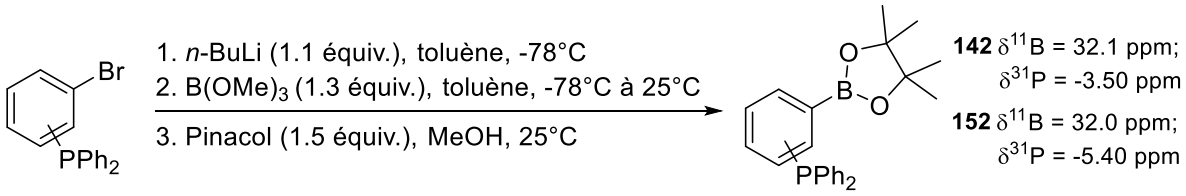


Schéma 105 : Synthèse des dérivés pinacoliques issus des ([2- et 3-]bromophényl)diphénylphosphane.

Les deux dérivés pinacoliques ont été obtenus par réaction d'échange halogène-lithium suivie de l'addition des organolithiens obtenus sur le triméthylborate puis transestérification avec le pinacol. Les produits ont été obtenus purs avec des rendements de 88% pour l'*ortho*-substitué et 92% pour le *méta*-substitué après une extraction à l'éther diéthylique et lavages successifs au $CuCl_2$.

La synthèse des dérivés trifluoroborates de potassium a été réalisée à partir des dérivés pinacoliques.

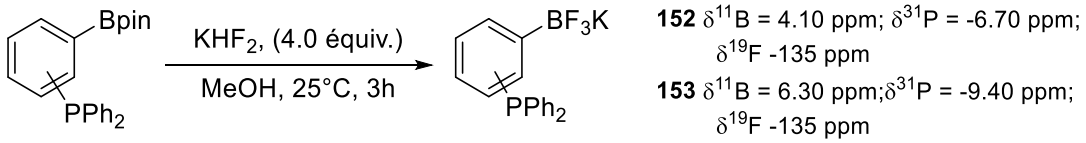


Schéma 106 : Synthèse des dérivés trifluoroborates de potassium à partir des dérivés pinacoliques.

Les dérivés trifluoroborates de potassium ont été obtenus avec des conversions quantitatives quelle que soit la position de la substitution.[274]

[274] K. Fukuda, N. Iwasawa, J. Takaya, *Angew. Chemie Int. Ed.* **2019**, *58*, 2850–2853.

Addition d'un organométallique

De nombreux dérivés d'acides boriniques non-symétriques sont issus de l'addition d'un organométallique sur un dérivé pinacolique ou trifluoroborate de potassium.[275,276] Nous avons donc appliqué ces conditions à la synthèse des produits visés.

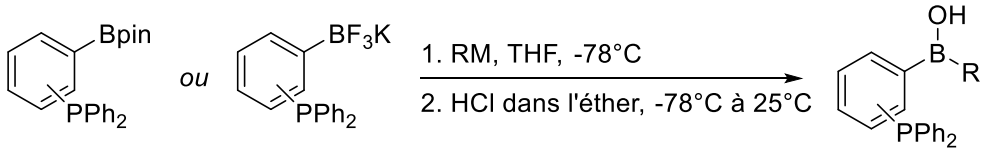


Tableau 46 : Addition d'un organométallique sur les dérivés pinacoliques et BF_3K

Entrée	Ar-BPin (équiv.)	Ar-BF_3K (équiv.)	RM (équiv.)	Conv. (%)	RMN (ppm)
1	**142** (1.0)	-	PhMgBr (1.5)	0	-
	152 (1.0)	-		0	-
2	**142** (1.0)	-	PhLi (1.5)	n.c.	$\delta^{11}B$ = 45.2; $\delta^{31}P$ = -15.1
	152 (1.0)	-		0	-
3	**142** (1.0)	-	MesLi (1.5)	0	-
	152 (1.0)	-		0	-
4	**142** (1.0)	-	*n*-BuLi (10)	Dégradation	-
	152 (1.0)	-		Dégradation	-
5	**142** (1.0)	-	*t*-BuMgCl (1.5)	0	-
	152 (1.0)	-		0	-
6	**142** (1.0)	-	MeLi (1.5)	0	-
	152 (1.0)	-		0	-
7	-	**152** (1.0)	PhMgBr (1.5)	0	-
	-	**153** (1.0)		0	-
8	-	**152** (1.0)	PhLi (1.5)	0	-
	-	**153** (1.0)		0	-
9	-	**152** (1.0)	MesLi (1.5)	0	-
	-	**153** (1.0)		0	-
10	-	**152** (1.0)	*n*-BuLi (10)	0	-
	-	**153** (1.0)		0	-
11	-	**152** (1.0)	*t*-BuMgCl (1.5)	0	-
	-	**153** (1.0)		0	-
12	-	**152** (1.0)	MeLi (1.5)	0	-
	-	**153** (1.0)		0	-

[275] A. Hofer, G. Kovacs, A. Zappatini, M. Leuenberger, M. A. Hediger, M. Lochner, *Bioorg. Med. Chem.* **2013**, *21*, 3202–3213.
[276] A. G. Baldwin, V. S. Tapia, T. Swanton, C. S. White, J. A. Beswick, D. Brough, S. Freeman, *ChemMedChem* **2018**, *13*, 312–320.

L'addition d'un organomagnésien ou organolithien sur les deux dérivés d'acide boronique considérés a conduit exclusivement à la récupération des produits de départ. Seul l'essai d'ajout du PhLi sur l'*ortho*-Bpin a permis de récupérer un produit caractérisé par un déplacement chimique en RMN ^{11}B proche des acides boriniques usuels ($\delta^{11}B$ = 45.2 ppm) et un déplacement chimique en RMN ^{31}P qui sans triphénylphosphine libre et/ ou oxydée ($\delta^{31}P$ = -15.1 ppm). Le produit brut a alors été soumis à diverses purifications (Tableau 47).

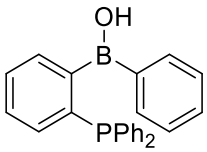


Tableau 47 : Purification de l'acide borinique ortho-diphénylphosphane

Entrée	Ar_2-BOH (équiv.)	Méthode de purification	Résultat
1	(1.0)	Recristallisation par diffusion (Hexane : Et_2O)	Acide boronique *o*-diphénylphosphane
2	(1.0)	Chromatographie sur gel de silice	Triphénylphosphine oxydée
3	(1.0)	Chromatographie sur alumine	Triphénylphosphine oxydée
4	(1.0)	Lavages successifs au pentane	Triphénylphosphine oxydée
5	(1.0)	Précipitation (Pentane : Et_2O)	Triphénylphosphine oxydée
6	(1.0)	Aminoéthanol (1.0 équiv.)	Pas de complexation – Mélange complexe
7	(1.0)	8-hydroxyquinoléine	Pas de complexation – Mélange complexe
8	(1.0)	Hyrobenzoïne	Pas de complexation – Mélange complexe

Toutes les tentatives de purification de l'acide borinique potentiels se sont montrées inefficaces. De plus, chaque essai s'est accompagné d'une protodéboronation et de la récupération de l'acide boronique correspondant (Tableau 47, entrée 1), de triphénylphosphine oxydée (Tableau 47, entrées 2 à 5) et/ ou de mélanges complexes (Tableau 47, entrées 6 à 8).

L'application de cette méthodologie de synthèse ne nous a donc pas permis d'obtenir les produits ciblés. L'ordre d'addition a alors été modifié. Pour ce faire, des dérivés pinacoliques simples et non encombrés ont été solubilisés dans le THF puis l'organolithien correspondant à nos substrats de départ a été ajouté à basse température. Deux expériences témoins ont été réalisées afin de vérifier l'efficacité de cette méthodologie sur d'autres substrats (Tableau 48).

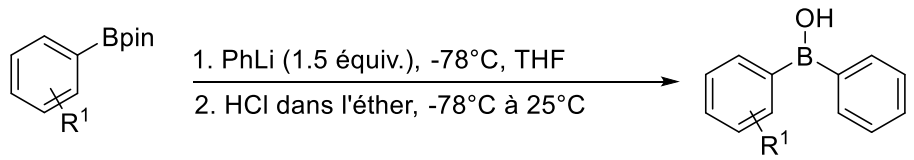


Tableau 48 : Addition du PhLi sur un dérivé pinacolique simple

Entrée	Ar-Bpin (équiv.)	Conv. (%)	RMN ^{11}B (ppm)
1	PhBpin (1.0)	100	42.8
2	*p*-Me-PhBpin (1.0)	100	43.4

Les deux réactions témoins se sont révélées fonctionnelles. L'acide diphénylborinique a été obtenu avec un rendement de 83% (Tableau 48, entrée 1) tandis que l'acide borinique non-symétrique fut isolé avec 72% de rendement (Tableau 48, entrée 2). Ces mêmes conditions ont alors été appliquées à la synthèse des produits cibles (Tableau 49).

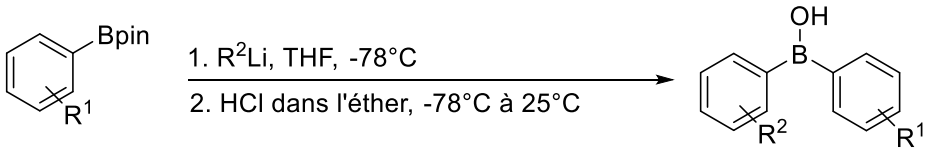


Tableau 49 : Addition d'un organolithien phosphorylé sur un dérivé pinacolique simple

Entrée	Ar-Bpin (équiv.)	R^2-Li (équiv.)	Conv. (%)	RMN ^{11}B (ppm)	RMN ^{31}P (ppm)
1	PhBpin (1.0)	*o*-$PPh_2(C_6H_4)Li$ (1.5)	0	32.1	29.2
2	*p*-Me-PhBpin (1.0)	*o*-$PPh_2(C_6H_4)Li$ (1.5)	0	31.8	29.2
3	PhBpin (1.0)	*m*-$PPh_2(C_6H_4)Li$ (1.5)	0	32.1	28.8
4	*p*-Me-PhBpin (1.0)	*m*-$PPh_2(C_6H_4)Li$ (1.5)	0	31.8	29.1

Les conditions réactionnelles ne se sont pas montrées efficaces pour la production de l'acide borinique diphénylphosphine et ce, quelle que soit la position de l'encombrement. Les deux dérivés pinacoliques utilisés ont été récupérés en fin de réaction accompagnés de triphénylphosphine oxydée.

III.2.2.4. Utilisation d'un procédé mettant en jeu un organométallique et un organoborane

La méthode classique d'obtention des acides boriniques à partir de la réaction entre un organométallique et un trihalogénoborane, un trialkoxyborane ou bien un dihalogénoborane a été mise à profit pour synthétiser les produits non-symétriques cibles. Les conditions optimisées d'obtention des organolithiens issus de nos substrats de départ ont été appliquées (Tableau 50). L'ensemble des réactions a été réalisé selon les techniques de Schlenk à l'exception des réactions reportées dans le Tableau 51 en page 164 qui ont été réalisées en boîte à gants.

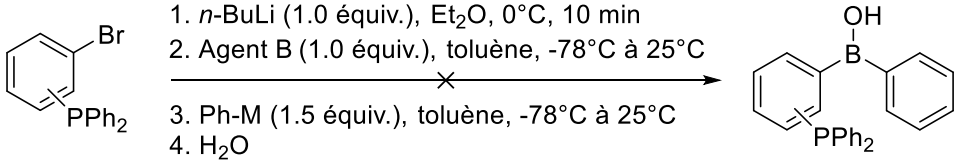


Tableau 50 : Synthèse des produits cibles via l'utilisation des agents de borylation usuels

Entrée	Ar-X (équiv.)	Agent B (équiv.)	Ph-X (équiv.)	Conv. (%)
1	*ortho*- (1.0)	BCl_3 (1.0)	PhLi (1.5)	0
	méta- (1.0)			0
2	*ortho*- (1.0)	BCl_3 (1.0)	PhMgBr (1.5)	0
	méta- (1.0)			0
3	*ortho*- (1.0)	$B(OMe)_3$ (1.0)	PhLi (1.5)	0
	méta- (1.0)			0
4	*ortho*- (1.0)	$B(OMe)_3$ (1.0)	PhMgBr (1.5)	0
	méta- (1.0)			0
5	*ortho*- (1.0)	$PhBCl_2$ (0.9)	-	0
	méta- (1.0)			0

L'utilisation du BCl_3, du $B(OMe)_3$ et du $PhBCl_2$ n'a pas permis d'obtenir le produit attendu. La borylation des substrats de départ a bien lieu avec le BCl_3 et le $B(OMe)_3$ mais une fois le borate intermédiaire obtenu, l'addition d'un second dérivé aryle est impossible. Dans le cas du $PhBCl_2$ aucune addition n'est constatée et le produit majoritaire observé en fin de réaction correspond à l'hydrolyse de ce dernier en l'acide boronique correspondant.

Lors des derniers mois de ma thèse, nous nous sommes équipés d'une boîte à gant. Nous avons donc répété les réactions réalisées ci-dessus selon cette technique. Si l'oxygène avait été impliqué dans l'impossibilité de faire fonctionner l'ensemble des réactions précédentes, alors des résultats distincts pourraient être obtenus.

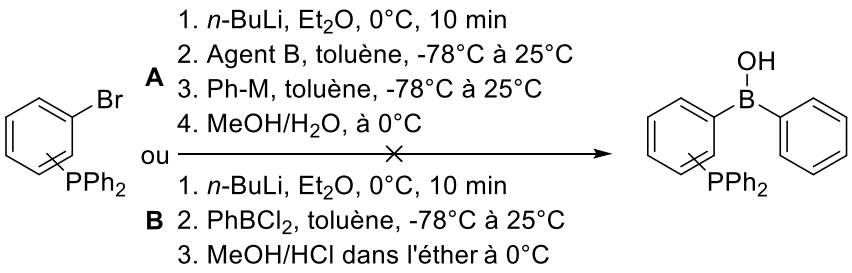


Tableau 51 : Répétition des réactions en boîte à gants et sans hydrolyse en fin de réaction

Entrée	Ar-X (équiv.)	Agent B (équiv.)	Ph-M (équiv.)	RMN ^{11}B (ppm)	RMN ^{31}P (ppm)
1	*ortho-* (1.0)	BCl_3 (1.0)	PhLi (1.5)	29.2	PPh_3
	méta- (1.0)			28.7	PPh_3
2	*ortho-* (1.0)	BCl_3 (1.0)	PhMgBr (1.5)	29.8	PPh_3
	méta- (1.0)			29.0	PPh_3
3	*ortho-* (1.0)	$B(OMe)_3$ (1.0)	PhLi (1.5)	29.4	PPh_3
	méta- (1.0)			28.8	PPh_3
4	*ortho-* (1.0)	$B(OMe)_3$ (1.0)	PhMgBr (1.5)	28.9	PPh_3
	méta- (1.0)			29.0	PPh_3
5	*ortho-* (1.0)	$PhBCl_2$ (0.9)	-	39.8	-15.2; PPh_3
	méta- (1.0)			41.1	-10.9; PPh_3

Seul le produit de monoaddition a été obtenu lors de l'utilisation d'un trihalogénoborane ou d'un trialkoxyborane (Tableau 51, entrées 1 à 4). Cependant, lors de l'utilisation du dichlorophénylborane (Tableau 51, entrée 5), il semblerait que l'addition de l'intermédiaire lithié ait eu lieu. Des déplacements chimiques de δ = 39.8 ppm et δ = 41.1 ppm ont été obtenus en RMN ^{11}B respectivement pour les substrats *ortho-* et *méta-* diphénylphosphine après méthanolyse puis hydrolyse acide éthérée. Ces composés ont cependant été observés en mélange avec un excès de triphénylphosphine. Or, avant même que le mélange réactionnel ne puisse être purifié, une RMN ^{11}B réalisée après seulement 5 heures a suggéré la protodéboronation des deux acides boriniques considérés (δ^{11}B = 29 - 30 ppm). La verrerie contenant les produits bruts avait pourtant été conservée en boîte à gant.

Les composés cibles semblent donc synthétisables en conditions parfaitement anhydre et anaérobie. Cependant, la stabilité des acides boriniques considérée semble être très limitée puisqu'il aura fallu moins de 5 heures pour que la protodéboronation ait lieu.

IV. Conclusion

La synthèse des acides boriniques diphénylphosphines n'a pu être accomplie au cours de ces travaux. L'ensemble des méthodologies employées ont conduit soit à l'obtention d'une seule addition sur le bore (acides boroniques ou aminoarylborane), soit au phénomène de protodéboronation de l'acide borinique avant même que ce dernier n'ait pu être isolé. La reproductibilité des expériences a été vérifiée tandis que l'utilisation d'une boite à gant a conduit à des résultats comparables à ceux obtenus en technique

Schlenk. Il semblerait que la présence des motifs *ortho*- et *méta*-diphénylphosphine sur un composé de type acide borinique soit défavorable. Ces dérivés de bore trisubstitués auraient donc une stabilité très différente de leurs analogues triarylboranes. Le groupe de D. Bourissou avait en effet réussi à obtenir des triarylboranes *ortho*-diisopropyl- et *ortho*-diphénylphosphosphane sans problème d'instabilité. L'addition de groupements moins encombrants comme des alkylorganolithiens et -organomagnésiens sur les intermédiaires aminoarylborane *ortho*- et *méta*-diphénylphosphine s'est également avérée inefficace. La modification de l'ordre d'addition avec introduction tardive du motif diphénylphosphine semble quant à elle pouvoir conduire au motif acide borinique recherché mais celui-ci est une nouvelle fois trop sensible à la protodéboronation.

L'ensemble des conditions d'isolement ont donc échoué à procurer un accès aux produits purs attendus.

PARTIE B : Acides boroniques comportant une monophosphine

Les difficultés rencontrées lors des tentatives de synthèse des acides boriniques diphénylphosphines nous ont amenés à considérer un motif plus stable : les acides boroniques. Ceux-ci sont en théorie plus simples à obtenir et possèdent une stabilité bien plus élevée que leurs analogues boriniques.

Un état de l'art des principales voies d'obtention de tels composés est proposé ci-après (Figure 56).

I. Synthèse des acides arylboroniques

Les acides arylboroniques constituent la classe la plus populaire des acides boroniques. Ceux-ci sont en effet d'excellents partenaires dans les réactions de couplages croisés pour la synthèse d'unités biaryliques (*e.g.* Couplages de Suzuki-Miyaura). Ces motifs biaryliques sont à leur tour présents dans de nombreuses structures de composés naturels et font donc d'eux des composés très recherchés en chimie médicinale.[277]

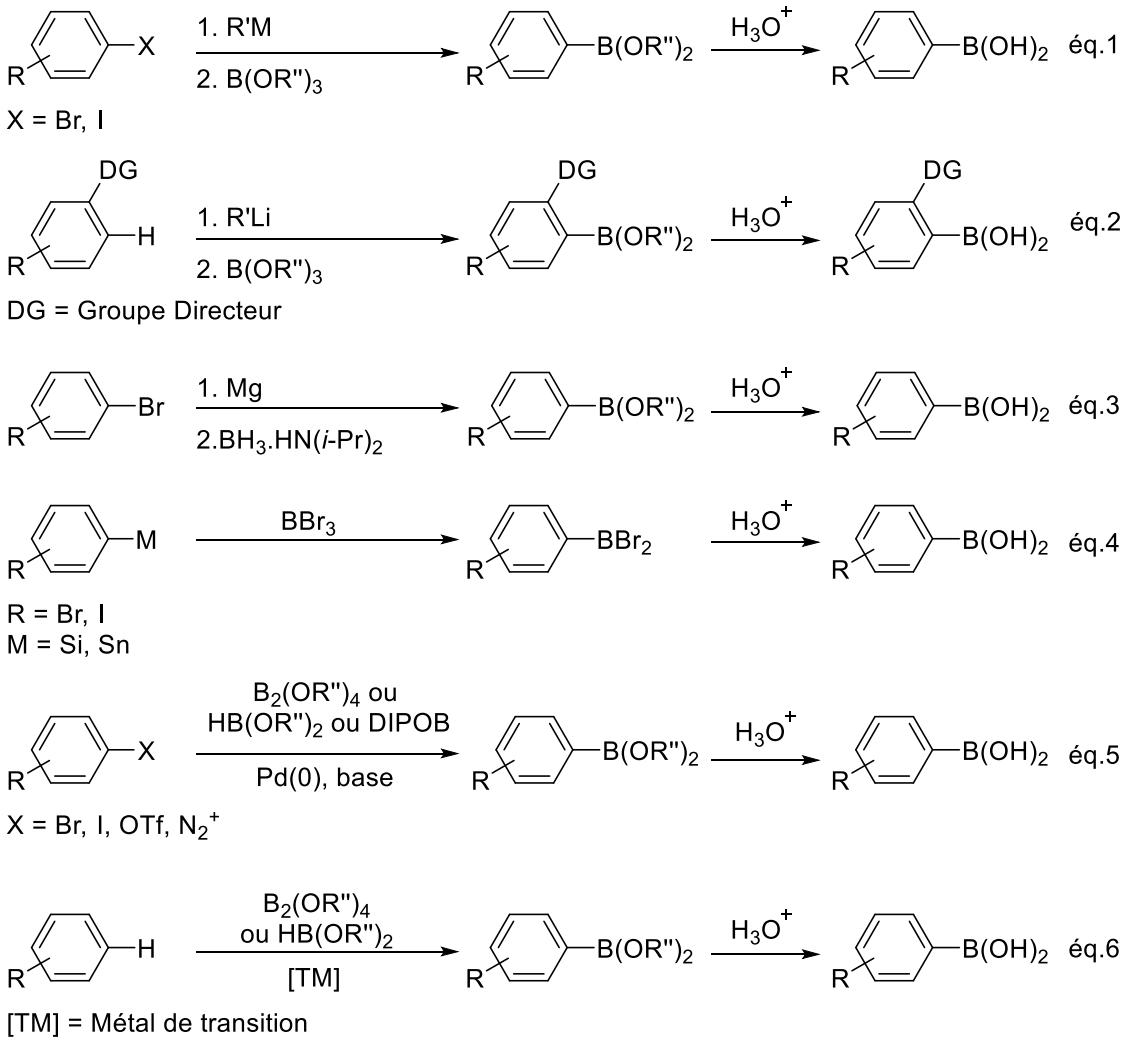


Figure 56 : Préparation des acides boroniques – Méthodes classiques.

[277] D.E. Kaufmann, D.S. Matteson *Science of Synthesis* **2003**, *6*.

I.1. Piégeage électrophile d'un organométallique par les borates

L'une des méthodes les plus classiques et probablement la plus utilisée est la méthode générale de piégeage électrophile (Figure 56, éq.1). Elle implique la réaction d'un réactif organométallique (*e.g.* organolithien, organomagnésien) avec un ester de bore à basse température pour limiter la polyaddition.[278] L'intermédiaire issu de la réaction d'échange halogène-lithium subit un piégeage électrophile par un trialkylborate et l'acide boronique correspondant est obtenu par hydrolyse acide. Une alternative proposée par J. R. Johnson dans les années 1930 a permis l'accès à de nombreux acides boroniques et dérivés par une simple inversion de l'ordre d'addition des réactifs.[279] Dans cette variante, le PhMgBr a été additionné lentement à une solution de *n*-butylborate à -70°C. La précipitation du sel de trialkoxyphénylborate de magnésium permet de limiter la deuxième et troisième addition sur l'ester de bore intermédiaire. Cette méthode a permis l'application de la synthèse des acides arylboroniques à plus grande échelle notamment.[280]

Selon une même réactivité générale mais avec des substrats de départ différents, la méthodologie (Figure 56, éq.2) est aussi largement utilisée. Celle-ci est basée sur une réaction d'orthométallation des dérivés arènes possédant des groupements *ortho*-directeurs comme les amines, les éthers, les esters, les anilides, amides ou encore carbamates.[281] M. J. Sharp et V. Snieckus ont démontré l'efficacité et l'utilité de cette méthode de synthèse pour la préparation des acides *ortho*-carboxamidophénylboroniques qui étaient jusqu'alors inaccessibles. Ils ont ensuite généralisé l'application de la méthodologie à de nombreux substrats dont les analogues sont encore majoritairement préparés ainsi aujourd'hui.[282] La préparation des acides arylboroniques *via* la réaction d'orthométallation est une voie particulièrement fiable et utile à la chimie pharmaceutique où les intermédiaires hétérocycliques comme les tétrazoles peuvent être obtenus puis appliqués dans des synthèses de produits à haut potentiel pharmacologique.[283]

Le phénomène de polyaddition étant néanmoins toujours problématique et la disponibilité des borates parfois limitée, une alternative faisant utilisation d'un complexe amine-borane avec les organomagnésiens a été développée au laboratoire (Figure 56, éq.3). Le diisopropylamine-borane est simple à synthétiser et stable à l'air et à l'eau. Son stockage est donc facilité. De plus, son électrophilie étant plus basse que celle de ses analogues, le contrôle de l'addition d'un seul dérivé aryle est facilité et les conditions réactionnelles rendues plus douces. De nombreux acides boroniques et boriniques ont ainsi pu être synthétisés selon une même méthodologie.

---

[278] H. Gilman, L. O. Moore, *J. Am. Chem. Soc.* **1958**, *80*, 3609–3611; H. C. Brown, M. Srebnik, T. E. Cole, *Organometallics* **1986**, *5*, 2300–2303.

[279] W. Seaman, J. R. Johnson, *J. Am. Chem. Soc.* **1931**, *53*, 711–723; F. R. Bean, J. R. Johnson, *J. Am. Chem. Soc.* **1932**, *54*, 4415–4425.

[280] D. E. Cladingboel, *Org. Process Res. Dev.* **2000**, *4*, 153–155.

[281] R. T. Hawkins, D. B. Stroup, *J. Org. Chem.* **1969**, *34*, 1173–1174; M. Lauer, G. Wulff, *J. Organomet. Chem.* **1983**, *256*, 1–9.

[282] L. Yuxin, J. Milo Jr. Lawrence, H. L. Jack, *Reviews and accounts* **2013**, *1*, 135-153

[283] R. D. Larsen, A. O. King, C. Y. Chen, E. G. Corley, B. S. Foster, F. E. Roberts, C. Yang, D. R. Lieberman, R. A. Reamer, D. M. Tschaen, et al., *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 6391–6394; A. Antoft-Finch, T. Blackburn, V. Snieckus, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 17750–17752.

I.2. Réaction de transmétallation des arylsilanes et stannanes

Parmi les premiers travaux reportés pour la synthèse des acides arylboroniques figurent ceux impliquant la réaction entre un composé diarylmercure et le BCl_3 suivie d'une hydrolyse aqueuse.[284] L'utilisation des organomercures, très toxiques, associée aux rendements faibles obtenus (15% en moyenne) a fait de cette approche une voie peu populaire.[285] Les composés organomercures ont alors été remplacés par deux autres classes d'organométallique : les organosilanes et organostannanes (Figure 56 éq.4). La transmétallation de ces organométalliques est relativement efficace lorsque réalisée avec des trihalogénoboranes.[286] La force motrice de cette réaction vient du fait que la stabilité des liaisons C-B et Si(Sn)-Br(Cl) créées est bien plus élevée que celles des liaisons des substrats de départ. Cette méthode a notamment permis d'accéder à des motifs de type acide indolylboronique qui n'étaient pas accessibles par simple réaction d'orthométallation.[287]

I.3. Couplage des halogénoarènes avec les boranes et les diboranes

Les méthodes classiques de piégeage des dérivés organolithiens et/ou organomagnésiens par les esters de bore sont limitées par leur compatibilité fonctionnelle et par les conditions anhydres qu'elles impliquent. Une alternative applicable à une plus grande variété de substrats et fonctions chimiques a été reportée par N. Miyaura.[288] Les réactifs du type diborane tels que le B_2Pin_2 peuvent être employés dans des réactions de couplage croisé avec des halogénoaryles (Br, I), les triflates ou encore les sels de diazonium catalysées au palladium (Figure 56, éq.5).[289] Des travaux conduits au laboratoire ont aussi démontré la possibilité d'utiliser le diisopropylaminoborane pour conduire cette réaction.[290] Les conditions générales impliquent l'utilisation du $PdCl_2$(dppf) en tant que catalyseur de la réaction réalisée dans un solvant polaire aprotique en présence d'une base telle que l'acétate de potassium. Ces conditions douces sont applicables à de nombreux substrats, dont ceux contenant des fonctions carbonyles tels que la benzophénone, ou encore le benzaldéhyde, qui n'étaient pas compatibles avec les premières stratégies de synthèse présentées.[291] Plus tard, il a également été démontré que certains boranes peuvent aussi jouer le rôle d'agent de borylation. L'exemple le plus connu et le plus utilisé encore aujourd'hui est le pinacolborane.[292] De nouvelles conditions réactionnelles ont été décrites plus récemment dans le but de pouvoir adapter cette réactivité aux chloroaryles plutôt qu'aux dérivés bromés ou iodés qui sont plus coûteux et moins présents commercialement. Le remplacement du $PdCl_2$(dppf) par le $Pd(dba)_2(PCy_3)$ en tant que catalyseur de la réaction a suffi à répondre à cette attente.[293] D'autre

---

[284] R. C. Larock, *Tetrahedron* **1982**, *38*, 1713–1754.

[285] S.W. Breuer, F.G. Thorpe, J.C. Podestà, *Tetrahedron Lett* **1974**, *42*, 3719–3720.

[286] W. Haubold, J. Herdtle, W. Gollinger, W. Einholz, *J. Organomet. Chem.* **1986**, *315*, 1–8.

[287] Z. Zhao, V. Snieckus, *Org. Lett.* **2005**, *7*, 2523–2526.

[288] T. Ishiyama, M. Murata, N. Miyaura, *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 7508–7510.

[289] T. T. Dang, Y. Zhu, S. C. Ghosh, A. Chen, C. L. L. Chai, A. M. Seayad, *Chem. Commun.* **2012**, *48*, 1805–1807

[290] L. Euzénat, D. Horhant, C. Brielles, G. Alcaraz, M. Vaultier, *J. Organomet. Chem.* **2005**, *690*, 2721–2724; H. D. S. Guerrand, L. D. Marciasini, M. Jousseaume, M. Vaultier, M. Pucheault, *Chem. – A Eur. J.* **2014**, *20*, 5573–5579; L. D. Marciasini, N. Richy, M. Vaultier, M. Pucheault, *Adv. Synth. Catal.* **2013**, *355*, 1083–1088.

[291] G. J. McKiernan, R. C. Hartley, *Org. Lett.* **2003**, *5*, 4389–4392.

[292] M. Murata, T. Oyama, S. Watanabe, Y. Masuda, *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 164–168; O. Baudoin, D. Guenard, F. Gueritte, *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 9268–9271.

[293] T. Ishiyama, K. Ishida, N. Miyaura, *Tetrahedron* **2001**, *57*, 9813–9816.

part, le développement de nouveaux procédés faisant utilisation de catalyseurs au nickel[294] ou au cuivre[295] est en cours et ne cesse d'enrichir la littérature.

I.4. Borylation par activation C-H *via* des métaux de transition

Cette stratégie de synthèse, (Figure 56, éq.6) s'est avérée être particulièrement attractive d'un point de vue économie d'atome. En effet, l'applicabilité de cette réaction aux arènes directement et non à leurs dérivés halogénés est un avantage sur bien des aspects.[296] Elle implique l'utilisation d'organoboranes similaires à ceux utilisés pour les réactions de couplage citées au-dessus (I.3. Couplage des halogénoarènes avec les boranes et les diboranes). Parmi les travaux pionniers associés au développement de cette stratégie synthétique peuvent être citées les recherches de M.R. Smith,[297] J. F. Hartwig,[298] N. Miyaura[299] ou encore T. B. Marder.[300] Les procédures utilisent une grande variété de métaux de transition dont les plus courants et efficaces sont l'iridium et le rhodium.[301] La régiosélectivité de ces réactions reste un challenge malgré qu'elle soit majoritairement dominée par un contrôle stérique.[302] Cette réactivité est complémentaire de celle décrite pour l'orthométallation (I.1. Piégeage électrophile d'un organométallique par les borates).

II. Synthèse d'acides arylboroniques ambiphiles

Les produits ciblés sont des acides boroniques et dérivés comportant une ou deux diphénylphosphines dans la structure finale (Figure 57). De cette façon, un accès à de nouveaux ligands ambiphiles trisubstitués peut être prodigué et un analogue de pincer P-B-N-P est proposé à l'étude. Le passage d'un bore tétrasubstitué à un bore trisubstitué signifie renoncer à la chiralité centrée sur le bore à moins d'utiliser un ligand spécial mais la propriété de ligand ambiphile reste quant à elle intacte.

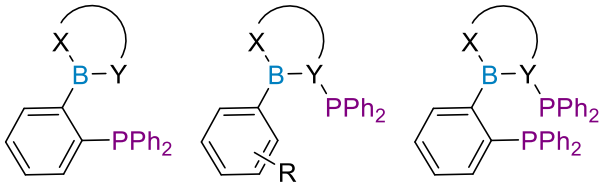


Figure 57 : Structures générales des molécules cibles.

II.1. Stratégies de synthèse envisagée

Deux stratégies distinctes ont été établies pour la synthèse des composés ambiphiles (Figure 58).

---

[294] S. D. Ramgren, L. Hie, Y. Ye, N. K. Garg, *Org. Lett.* **2013**, *15*, 3950–3953; D. A. Wilson, C. J. Wilson, C. Moldoveanu, A.-M. Resmerita, P. Corcoran, L. M. Hoang, B. M. Rosen, V. Percec, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 1800–1801.

[295] C. Kleeberg, L. Dang, Z. Lin, T. B. Marder, *Angew. Chemie Int. Ed.* **2009**, *48*, 5350–5354.

[296] I. A. I. Mkhalid, J. H. Barnard, T. B. Marder, J. M. Murphy, J. F. Hartwig, *Chem. Rev.* **2010**, *110*, 890–931.

[297] C. N. Iverson, M. R. Smith, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 7696–7697; J.-Y. Cho, C. N. Iverson, M. R. Smith, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 12868–12869.

[298] H. Chen, S. Schlecht, T. C. Semple, J. F. Hartwig, *Science* **2000**, *287*, 1995 – 1997.

[299] T. Ishiyama, J. Takagi, K. Ishida, N. Miyaura, N. R. Anastasi, J. F. Hartwig, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 390–391.

[300] S. Shimada, A. S. Batsanov, J. A. K. Howard, T. B. Marder, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **2001**, *40*, 2168–2171.

[301] G. A. Chotana, M. A. Rak, M. R. Smith, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 10539–10544.

[302] T. E. Hurst, T. K. Macklin, M. Becker, E. Hartmann, W. Kügel, J.-C. Parisienne-La Salle, A. S. Batsanov, T. B. Marder, V. Snieckus, *Chem. – A Eur. J.* **2010**, *16*, 8155–8161.

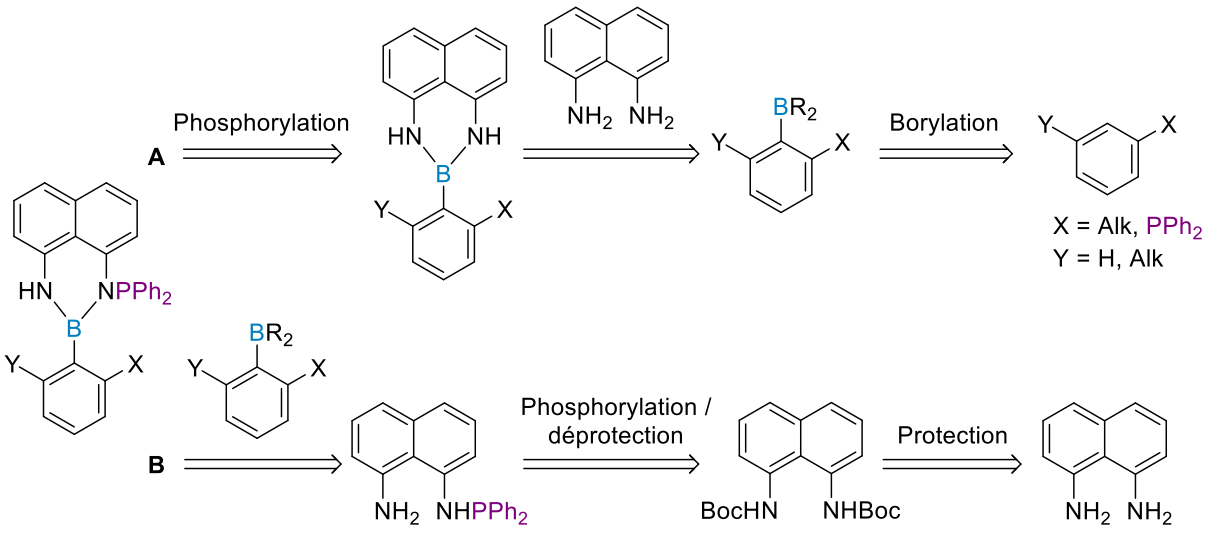


Figure 58 : Rétrosynthèses proposées pour l'obtention de potentiels ligands acides boroniques diphénylphosphine.

Le but est ici de synthétiser des acides boroniques comportant ou non une phosphine. Une fois un tel dérivé obtenu celui-ci est alors complexé à un dérivé du 1,8-diaminonaphtalène qui a été choisi comme agent complexant. Ce dernier peut être fonctionnalisé par une diphénylphosphine afin d'accéder aux dérivés diaminoboronates (mono ou bis) phosphorylés. L'accès à ces motifs peut donc être réalisé selon deux stratégies impliquant les enchainements suivants : A) Synthèse d'un acide boronique fonctionnalisé puis complexation avec le 1,8-diaminonaphtalène et enfin phosphorylation de l'amine, B) Protection puis phosphorylation de la diamine et complexation d'un dérivé d'acide boronique. Nous avons mis en application ces deux méthodologies dont les résultats sont reportés ci-après.

II.2. Synthèse du 1,8-diaminonaphtalène phosphorylé

La synthèse du 1,8-diaminonaphtalène monophosphorylé n'étant pas décrite, un processus en deux temps a été réalisé. Le 1,8-diaminonaphtalène a d'abord été protégé par des groupements *tert*-butoxycarbonyles (Boc) afin d'éviter la polyphosphorylation et de conserver une amine primaire nécessaire à la complexation avec l'acide boronique (Schéma 107).[303]

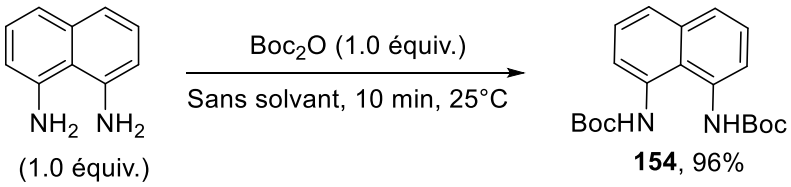


Schéma 107 : Protection des amines du 1,8-diaminonaphtalène.

La protection du 1,8-diaminonaphtalène par les groupements Boc a été réalisée à température ambiante sans solvant. Après seulement 10 minutes de réaction la conversion est totale. Un solide rouge a été obtenu avec un rendement de 96% après purification par chromatographie sur gel de silice. La diamine protégée **154** a ensuite été phosphorylée dans le THF dans des conditions cryogéniques (Tableau 52).

[303] M. M. Mojtahedi, N. N. and H. Veisi, *Lett. Org. Chem.* **2013**, *10*, 121–125.

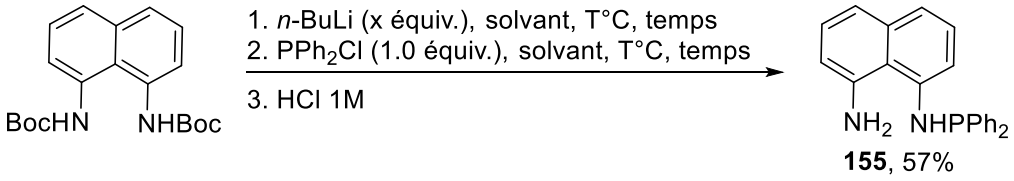


Tableau 52 : Conditions de phosphorylation de la diamine protégée

Entrée	*n*-BuLi (équiv.)	Conditions	Conv. (%)
1	-	THF, -78°C à TA, 16h	0
2	(1.0)	THF, -78°C à TA, 16h	23
3	(1.0)	Toluène, -78°C à TA, 16h	57
4	(1.0)	Toluène, -40°C à TA, 16h	78 (67)
5	(1.0)	Toluène, -20°C à TA, 16h	dégradation

La phosphorylation de la diamine en l'absence d'une base s'est avérée inefficace et n'a conduit qu'à la diamine déprotégée après le traitement acide (Tableau 52, entrée 1). La déprotonation de l'amine avant l'étape de phosphorylation s'est avérée bien plus prometteuse. Une conversion maximale de 78% et un rendement isolé de 67% après chromatographie sur gel de silice ont été obtenus lorsque la réaction fut réalisée à une température de -40°C dans le toluène (Tableau 52, entrée 4). En effet, l'utilisation de températures plus faibles (-78°C) à conduit à des résultats plus modestes et ce, quel que soit le solvant utilisé (Tableau 52, entrées 2 et 3). Enfin, l'utilisation de températures plus hautes (-20°C) a conduit à la dégradation du milieu réactionnel (Tableau 52, entrée 5).

II.3. Synthèse des acides boroniques

Intéressés par l'effet d'une diphénylphosphine associée à un dérivé d'acide boronique nous avons cherché à synthétiser plusieurs produits différents (Figure 59). Le composé **156** permettrait d'étudier à la fois la complexation au 1,8-diaminonaphtalène et celle au 1,8-diaminonaphtalène phosphorylé afin d'obtenir des structures ambiphiles de type (mono et bis)-diphénylphosphane ; le composé **157** est une alternative moins encombrée puisqu'uniquement *ortho*-substituée tandis que le composé **158** conduirait à l'obtention d'un composé dont la diphénylphosphine est apportée par le ligand et non l'acide boronique. Ceci pourrait alors être le début d'une étude complète sur les effets stériques comme électroniques de substitution d'un acide boronique sur les propriétés des ligands ambiphiles finaux.

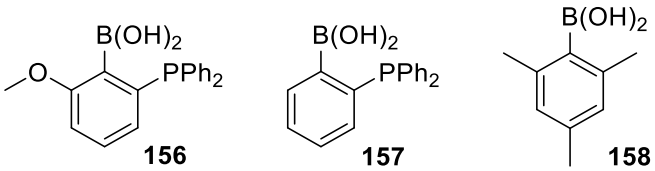


Figure 59 : Structures des acides boroniques cibles.

II.3.1. Synthèse du composé (I)

La synthèse de l'acide boronique **156** a été réalisée à partir du 3-bromophénol commercial selon un processus en 5 étapes. La première étape vise à introduire le groupement méthoxyle par réaction de méthylation du phénol. L'agent d'alkylation utilisé est l'iodure de méthyle (Schéma 108).[304]

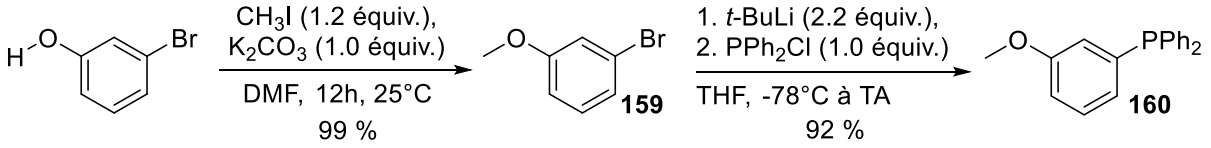


Schéma 108 : Alkylation du 3-bromophénol puis phosphorylation du 3-bromoanisole.

La réaction d'alkylation du 3-bromophénol a été réalisée dans le DMF à température ambiante pendant 12 heures. Le produit pur **159** a été obtenu après chromatographie sur gel de silice avec 99% de rendement. La seconde étape permet de remplacer le groupement bromé par la diphénylphosphine *via* un échange halogène-lithium puis phosphorylation du dérivé organolithien intermédiaire en conditions cryogéniques. Le produit **160** issu de la phosphorylation du 3-bromoanisole a ainsi été obtenu avec un rendement de 92% après purification par filtration sur fritté sous atmosphère anhydre. Il a alors été soumis à une réaction de bromation électrophile puis soumis aux conditions de borylation développées par le laboratoire (Schéma 109).

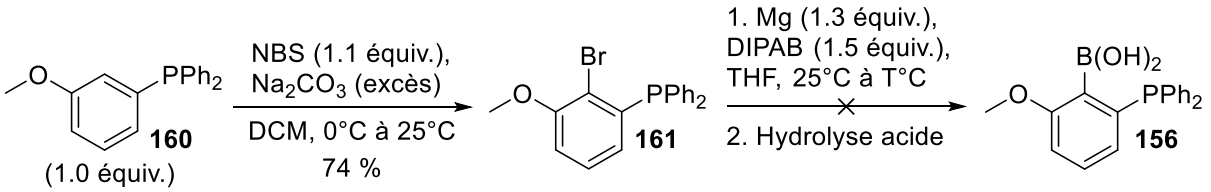


Schéma 109 : Bromation du (3-méthoxyphényl)diphénylphosphane et conditions de borylation.

L'introduction d'un groupement bromé sur le dérivé (3-méthoxyphényl)diphénylphosphane a été réalisée grâce à l'agent de bromation N-bromosuccinimide introduit en léger excès dans le dichlorométhane. La réaction a été conduite à 0°C pendant 1h puis elle a été traitée par une solution saturée de Na_2CO_3. Le produit pur **161** a été obtenu avec un rendement de 74% après purification par recristallisation dans l'hexane. Les conditions de borylation suivantes ont alors été appliquées à ce substrat (Tableau 53).

Tableau 53 : Conditions de borylation du (3-bromophényl)diphénylphosphane via l'utilisation du DIPAB

Entrée	Ar-Br (équiv.)	T°C - durée	Conv. (%)
1	(1.0)	40 – 4 h	0
2	(1.0)	70 – 16 h	0
3	(1.0)	70 – 16 h	0

[304] B. Kumar Goud Bhatthula, J. Reddy Kanchani, V. Reddy Arava, M. C. S. Subha, *Tetrahedron* **2019**, *75*, 874–887.

L'acide boronique **156** attendu n'a pas été obtenu dans les conditions réactionnelles. En effet, le réactif de Grignard n'est pas formé dans les conditions de l'étude. Une modification des conditions réactionnelles vers des températures plus hautes / durées plus longues (Tableau 53, entrées 1 et 2) ainsi que l'introduction de magnésium fraichement activé en quantité sur-stœchiométrique (Tableau 53, entrée 3) n'ont pas permis la formation de l'organomagnésien intermédiaire.

Cette problématique nous a ensuite amené à utiliser les conditions classiques de synthèse des acides boroniques par piégeage d'un organométallique par un trihalogénoborane. L'organométallique utilisé est ici un organolithien tandis que le trichloroborane a été choisi comme agent de borylation (Schéma 110).

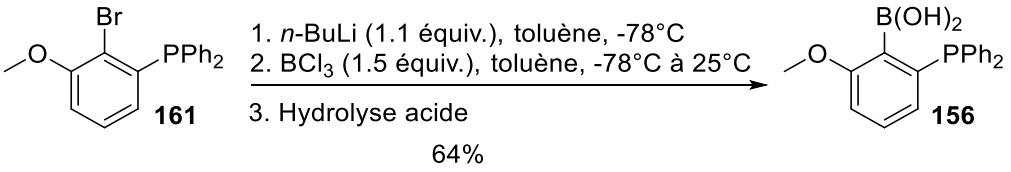


Schéma 110 : Borylation du (3-bromophényl)diphénylphosphane par piégeage d'un organolithien.

L'acide boronique **156** a été obtenu avec un rendement de 64% par réaction d'échange halogène-lithium puis piégeage électrophile par le trichloroborane et hydrolyse acide à froid (0°C). Le produit est caractérisé par les déplacements chimiques suivants : $\delta^{11}B$ = 31.8 ppm ; $\delta^{31}P$ = -12.8 ppm.

II.3.2. Synthèse du composé (II)

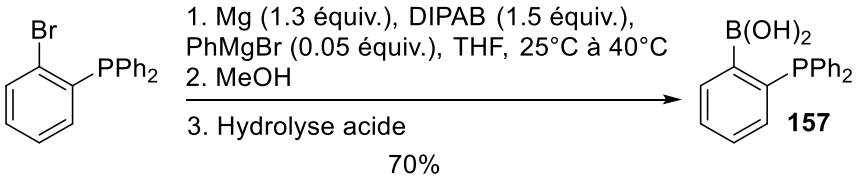


Schéma 111 : Borylation du (2-bromophényl)diphénylphosphane.

L'acide boronique **157** a été obtenu *via* l'utilisation du diisopropylamine-borane (Schéma 111). Les conditions d'obtention du produit ont été optimisées par rapport à celles utilisées dans la partie précédente (en page 139). L'utilisation d'une quantité catalytique de PhMgBr (5 mol%) a permis de faire augmenter le rendement à 70 % (contre 46 % obtenu en conditions non-Barbier). Le produit est caractérisé par les déplacements chimiques suivant : $\delta^{11}B$ = 32.0 ppm ; $\delta^{31}P$ = -13.3 ppm.

II.3.3. Synthèse du composé (III)

L'acide boronique **158** a aussi été obtenu *via* l'utilisation du diisopropylamine-borane (Schéma 112).

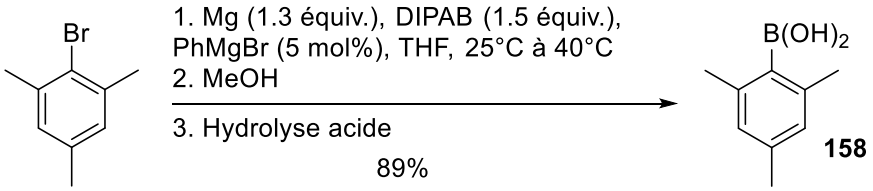


Schéma 112 : Borylation du bromomésitylène.

Le produit **158** a été obtenu avec un rendement de 89% et utilisé sans purification nécessaire. Le déplacement chimique du bore est de $\delta^{11}B$ = 31.4 ppm.

II.4. Fonctionnalisation des acides boroniques

Les trois acides boroniques ont été étudiés pour la réaction de complexation avec le 1,8-diaminoaphtalène et l'équivalent phosphoré.

II.4.1. Réaction avec le 1,8-diaminonaphtalène

Les conditions utilisées pour cette étape sont celles développées par le laboratoire (Tableau 54).[182]

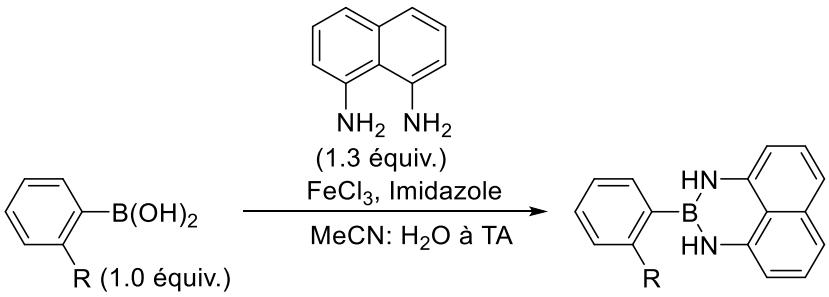
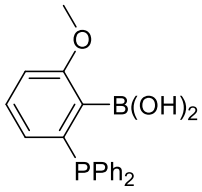
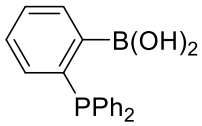
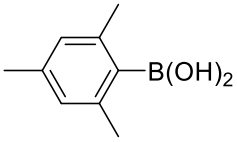


Tableau 54 : Conditions de complexation des dérivés acides boroniques avec le 1,8-diaminonaphtalène

Entrée	Acide Boronique	$FeCl_3$ / Imidazole (équiv.)	Conv. (%)
1		(0.05) / (3.0)	**156-Dan** 0
2		(0.05) / (3.0)	**157-Dan** 0
3		(0.05) / (3.0)	**158-Dan** 100

Seul le dérivé **158** a permis de conduire au produit de la complexation entre le 1,8-diaminonaphtalène et l'acide boronique considéré. Il a été obtenu avec une conversion de 100% et un rendement de 98% (Tableau 54, entrée 3). Cette réaction a ensuite été répétée pour les deux premiers dérivés mais dans

des conditions différentes : l'acide boronique et le 1,8-diaminonaphtalène ont été chauffés dans un Dean-Stark pendant 24h en présence de tamis moléculaire (Tableau 55).

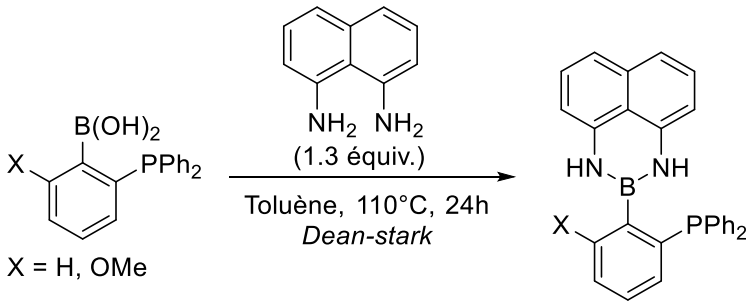


Tableau 55 : Conditions de complexation des acides boroniques avec l'appareil Dean-Stark

Entrée	Acide Boronique (équiv.)	Conv. (%)
1	**156** (1.0)	26
2	**157** (1.0)	33

Les dérivés issus de la complexation des acides boroniques **156** et **157** avec le 1,8-diaminonaphtalène ont été obtenus avec des conversions RMN (^{1}H) de 26 et 33% respectivement. Or, ces produits se sont retrouvés particulièrement instables à l'air ce qui a rendu leur isolation impossible. L'oxydation des deux phosphines a été observée en moins de 24h tandis que l'acide boronique est peu à peu régénéré.

Seul le dérivé **158–Dan** a donc été étudié pour l'étape suivante de phosphorylation du 1,8-diaminonaphtalène.

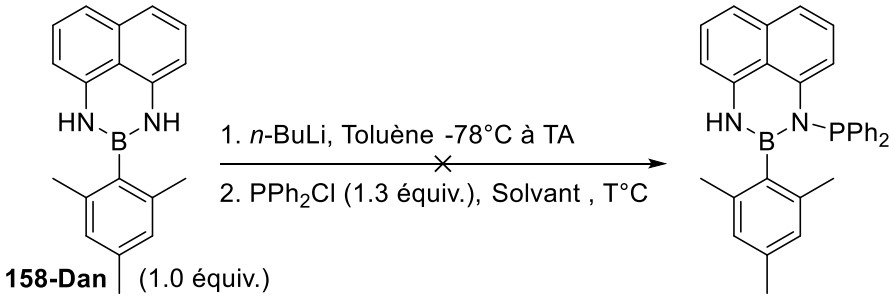


Tableau 56 : Conditions de phosphorylation du dérivé III-Dan

Entrée	*n*-BuLi (équiv.)	Solvant, T°C, t	Résultat
1	-	Et_2O, 25°C, 24h	Pas de réaction
2	(1.1)	Toluène, -78°C à 25°C	Protodéboronation

L'essai de phosphorylation du **158–Dan** a été réalisé avec et sans base. La phosphorylation directe du composé s'est montrée inefficace en l'absence d'une base (Tableau 56, entré 1). Ce résultat corrobore donc bien les résultats obtenus précédemment. D'autre part lorsque le *n*-BuLi est employé à titre de base puis la chlorodiphénylphosphine ajoutée à froid (-40°C) la réaction observée est la protodéboronation du dérivé mésityle. Aucun atome de bore n'est détecté en RMN ^{11}B en fin de réaction et un mélange de 1,8-diaminonaphtalène et de son analogue phosphoré sont récupérés après chromatographie sur gel de silice.

Il semble donc que l'étape de phosphorylation ne permette pas au complexe de résister et la protodéboronation du composé est alors prévalente.

II.4.2. Réaction avec le 1,8-diaminonaphtalène diphénylphosphine

Ne parvenant pas à obtenir les produits ciblés *via* la première stratégie de complexation puis phosphorylation du 1,8-diaminonphtalène, nous avons souhaité étudier la complexation directe entre l'analogue phosphoré et les acides boroniques **156** à **158**.

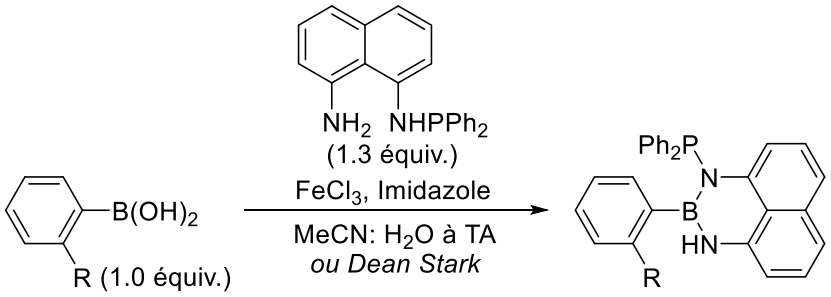


Tableau 57 : Conditions de complexation du 1,8-diaminonaphtalène diphénylphosphine sur les acides boroniques

Entrée	Acide Boronique (équiv.)	$FeCl_3$ / Imidazole (équiv.)	Conv. (%)
1	**156** (1.0)	(0.05) / (3.0)	0
2	**156** (1.0)	-	0
3	**157** (1.0)	(0.05) / (3.0)	0
4	**157** (1.0)	-	0
5	**158** (1.0)	(0.05) / (3.0)	0
6	**158** (1.0)	-	mélange

La complexation du 1,8-diaminonaphtalène diphénylphosphine sur les dérivés **156** et **157** n'a pas conduit aux produits attendus (Tableau 57, entrées 1 à 4). Les acides boroniques ont été récupérés intacts après chauffage dans le toluène au Dean-Stark (Tableau 57, entrées 2 et 4) tandis que la dégradation de ceux-ci a été observée dans les conditions impliquant le ferrocène (Tableau 57, entrées 1 et 3). Le dérivé **158** a conduit à des résultats plus complexes. Il n'y a pas eu complexation dans les conditions impliquant l'usage du ferrocène alors que ces mêmes conditions avaient permis l'obtention du produit issu de la complexation du 1,8-diaminonaphtalène avec 98% de rendement. L'utilisation de l'appareil Dean-Stark en présence de tamis moléculaire a conduit à un mélange dans lequel le produit attendu est très largement minoritaire (ratio produit : substrat de départ < 5 : 95).

Une purification du mélange considéré a été réalisée par chromatographie sur gel de silice. Les substrats de départs ont alors été récupérés tandis que le produit n'a pu être obtenu.

Ces deux nouvelles stratégies d'étude de composés acides boroniques ambiphiles ont conduit à des résultats tout aussi controversés que ceux obtenus lors des essais de synthèse des acides boriniques diphénylphosphane.

III. Conclusion

La synthèse des dérivés d'acides boroniques diphénylphosphine n'a pu être accomplie au cours de ces travaux. Les deux stratégies établies en début de projet ont conduit à des résultats relativement similaires à ceux obtenus lors de l'étude des acides boriniques diphénylphosphane. La présence d'un motif *ortho*-diphénylphosphine sur un acide boronique benzénique déstabilise la structure et ne permet pas de fonctionnalisation supplémentaire. Néanmoins, les acides boroniques diphénylphosphanes se sont bien montrés plus stables que leurs analogues boriniques et ont pu être isolés. Leur complexation à une entité possédant une seconde phosphine n'a cependant pu être réalisée dans les conditions réactionnelles proposées. L'étude de bore trisubstitué avec un motif naphtalène avait pourtant d'ores et déjà fait ses preuves afin d'accéder à des dérivés ambiphiles aux propriétés intéressantes. L'ensemble des résultats reportés au cours de ce chapitre semble donc suggérer que la présence d'un ou de deux groupements OH sur l'atome de bore fragilise la structure résultante. Si tel est le cas, les acides boroniques et boriniques ne sont alors pas adaptés pour des applications en tant que ligand ambiphiles.

Le projet de synthèse de ces composés était initialement basé sur la propriété ambiphile d'une association bore-phosphore mais également sur le développement d'une chiralité centrée sur le bore (borinate non-symétrique). Les difficultés rencontrées lors de la synthèse de tels produits nous ont alors amenés à considérer une autre forme de chiralité : la chiralité axiale ou encore « atropoisomérie ». Cette thématique fait l'objet du prochain chapitre.

Chapitre V : Synthèse d'aminoarylboranes atropoisomères – Etude de la chiralité axiale C-B

I. Introduction

Le concept d'atropoisomérie (ou chiralité axiale) a été introduit par R. Kuhn[305] en 1933 et se définit par la rotation restreinte autour d'une liaison simple. La découverte du premier dérivé présentant les caractéristiques citées a été réalisée par G. H. Christie et J. H. Kenner en 1922 avec l'acide 6,6'-dinitro-2,2'-diphénique.[306] Cette molécule consiste en deux cycles aromatiques reliés par une liaison C_{Ar}-C_{Ar} dont les positions *ortho*- sont occupées par des groupements acides carboxyliques et nitro (Figure 60). Dans la plupart des molécules de structures similaires, la liaison C_{Ar}-C_{Ar} tourne librement sur elle-même. Toutefois, dans ce cas précis, il a été démontré qu'il n'y a pas de libre rotation autour de cette liaison à température ambiante, la vitesse d'interconversion est alors suffisamment faible pour qu'une asymétrie soit créée. Deux conformères peuvent ainsi être obtenus selon la position dans laquelle se trouvent les substituants, conduisant à deux énantiomères **A** et **B**.[307]

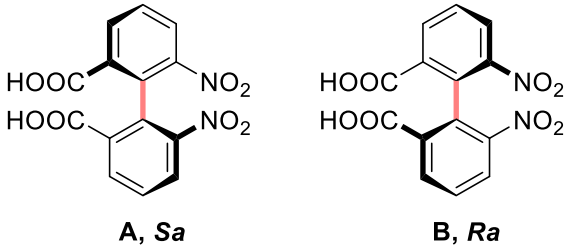


Figure 60 : Structures des deux énantiomères de l'acide 6,6'-dinitro-2,2'-diphénique.

La faible vitesse d'interconversion est la conséquence de l'encombrement stérique présent sur les positions *ortho*- des deux aryles ce qui permet l'observation et l'isolement des deux énantiomères. Ce type d'énantiomérie est souvent retrouvé au sein de systèmes biaryliques *ortho*-substitués limitant la libre rotation autour de la liaison sp^2-sp^2 à la température d'étude.

K. Oki a arbitrairement défini les conditions d'existence de l'atropoisomérie comme étant la possibilité d'isoler les énantiomères ayant des temps de demi-vie d'au moins 1000 secondes.[308] Or les temps de demi-vie de racémisation sont exprimés à une température donnée. Par exemple, le 1,1'-binaphtyle racémise à 25°C avec un temps de demi-vie de 10 heures, alors qu'à 160°C, ce temps de demi-vie n'est que de 0.5 secondes.[309]

Les configurations absolues des biaryles chiraux ont été définies par Mislow en 1958.[310] Pour déterminer la configuration absolue de la molécule, il faut se placer dans l'axe de la liaison aryle-aryle. Le premier noyau aromatique observé est dans un plan horizontal et le second, plus éloigné, dans un

[305] R. Kuhn, in H. Freudenberg (Editor), Moleculare Asymmetfie in Stereochemie, Franz Deutike, Leipzig, **1933**, pp. 803- 824.
[306] G. H. Christie, J. Kenner, *J. Chem. Soc. Trans.* **1922**, *121*, 614–620.
[307] R. Adams, H. C. Yuan, *Chem. Rev.* **1933**, *12*, 261–338; G. Bringmann, A. J. Price Mortimer, P. A. Keller, M. J. Gresser, J. Garner, M. Breuning, *Angew. Chemie Int. Ed.* **2005**, *44*, 5384–5427.
[308] K. Oki, *Topics in Stereochemistry,* Eds: Allinger, N.L; Eliel, E.E.; Wilen, S.H.; Wiley: New-York, **1983**, *14*,pp. 1-76.
[309] K. R. Wilson, R. E. Pincock, *J. Am. Chem. Soc.* **1975**, *97*, 1474–1478.
[310] K. Mislow, *Angew. Chemie* **1958**, *70*, 683–689.

plan orthogonal au premier. Les motifs biaryles tétra-*ortho*-substitués peuvent alors être représentés en utilisant une projection de Newman (Figure 61).

Les substituants R_1, R_2, R_3 et R_4 sont classés selon l'ordre de priorité conventionnel des atomes ou des groupes d'atomes selon les règles de Cahn-Ingold-Prelog.[311] Les substituants du premier noyau aromatique sont lus, puis ceux du second noyau dans l'ordre de priorité. Le sens de rotation observé permet alors de définir la configuration absolue de la molécule à l'aide des stéréodescripteurs *R* et *S*. Un « a » peut parfois être ajouté en référence à « atropisomer » mais la nomenclature officielle ne l'impose pas.

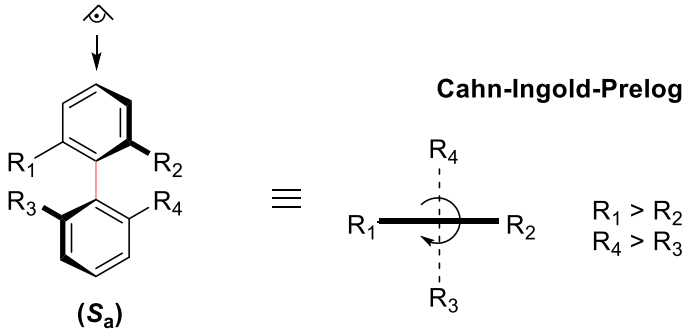


Figure 61 : Représentation de Newman pour déterminer la configuration absolue des atropoisomères.

Contrairement aux molécules possédant une chiralité de type centrée ou planaire par exemple, les atropoisomères exhibent une chiralité conformationnelle provenant de la rotation lente autour d'au moins une liaison. Les mécanismes de racémisation mis en jeu sont par conséquent souvent limités à une simple entrave stérique à la rotation autour de la liaison stéréogénique. La découverte et le développement d'espèces telles que les amides ou anilides ont démontré que ces mécanismes pouvaient aussi être plus complexes.[312]

A titre de rappel, la racémisation est un phénomène macroscopique où un mélange non-racémique (optiquement actif) subit alors une transformation irréversible en un mélange racémique (optiquement inactif). Le processus de racémisation décrit la conversion de 50% d'un composé énantiopur en son énantiomère.[313]

[311] R. S. Cahn, C. Ingold, V. Prelog, *Angew. Chemie Int. Ed. Engl.* **1966**, *5*, 385–415.
[312] W. E. Stewart, T. H. Siddall, *Chem. Rev.* **1970**, *70*, 517–551.
[313] M. Reist, B. Testa, P.-A. Carrupt, M. Jung, V. Schurig, *Chirality* **1995**, *7*, 396–400.

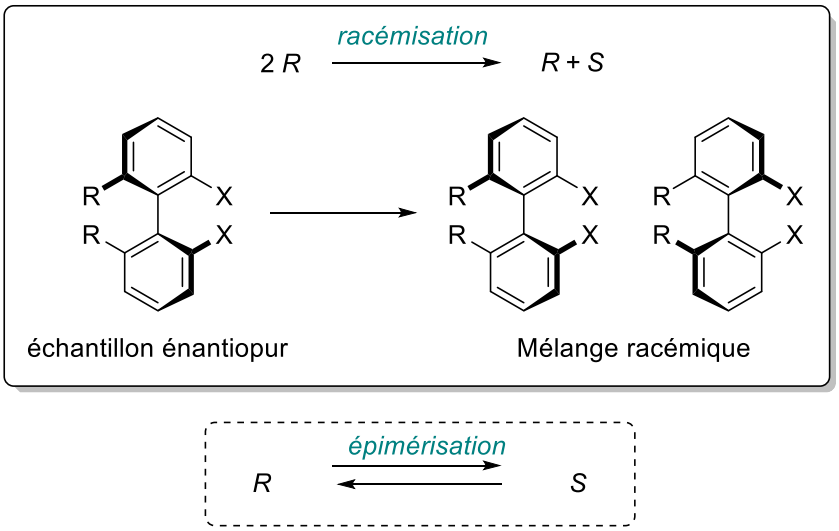


Figure 62 : Processus général de racémisation d'un échantillon énantiopur – Processus d'épimérisation.

Le temps de demi-vie de racémisation ($t_{1/2}$) correspond au temps nécessaire pour réduire de 50% la pureté optique initiale.[314] En l'absence d'influence chirale externe, la vitesse de racémisation (k_{rac}) d'une paire d'énantiomères est la même pour chacun des énantiomères. La même affirmation peut être faite pour l'énergie d'activation de la racémisation ($\Delta G^{\ddagger}_{rac}$).

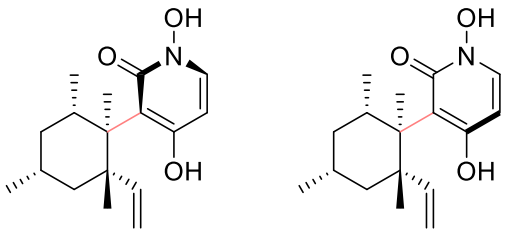
La vitesse de racémisation d'atropoisomères pouvant être séparés peut être déterminée par diverses techniques analytiques comme la chromatographie en phase liquide à haute performance (HPLC), le dichroïsme circulaire ou encore la mesure du pouvoir rotatoire.[315] Dans le cas où la vitesse de racémisation est plus élevée, celle-ci peut alors être déterminée directement à partir du mélange racémique par RMN à température variable.

La chiralité axiale de type sp^2-sp^3 est très peu répandue. Parmi les produits d'origine naturelle, deux exemples peuvent illustrer cette classe de composés : la cordypyridone A et son épimère, la cordypyridone B (Figure 63).[316] Ces deux molécules sont formellement diastéréoisomères et configurationnellement stables à température ambiante.

[314] M. Jung, V. Schurig, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 529–534.

[315] C. Wolf, K. W. Bentley, *Chem. Soc. Rev.* **2013**, *42*, 5408–5424; C. Wolf, *Chem. Soc. Rev.* **2005**, *34*, 595–608; R. J. Friary, M. Spangler, R. Osterman, L. Schulman, J. H. Schwerdt, *Chirality* **1996**, *8*, 364–371.

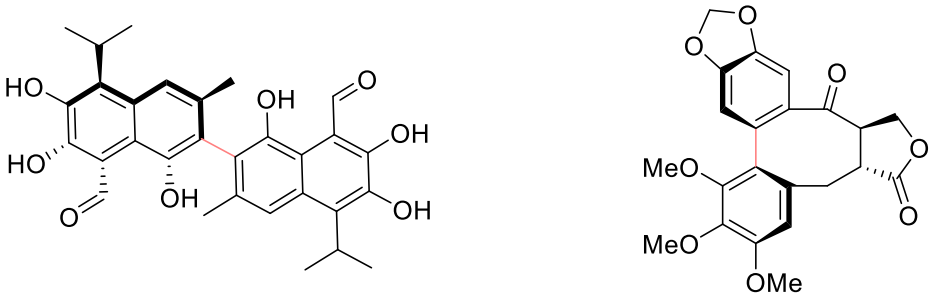
[316] M. Isaka, M. Tanticharoen, P. Kongsaeree, Y. Thebtaranonth, *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 4803–4808.



Cordypyridone A Cordypyridone B

Figure 63 : Structures de la cordypyrydone A et de son épimère la cordypyrydone B.

La chiralité axiale de type *sp²-sp²* est la plus fréquemment rencontrée. La plupart du temps il s'agit de biaryles tri- ou tétra-substitués, qui sont stables du point de vue de la racémisation, pourvu qu'au moins deux des substituants ne soient pas des groupements méthoxy ou des atomes de fluor.[317] Il existe de nombreux produits naturels comportant un motif biaryle chiral par atropoisomérie. Par exemple, le gossypol[318] qui est un produit naturel extrait des graines de coton dont l'énantiomère (*R*) est connu pour ses propriétés contraceptives chez l'homme, ou la steganone,[319] un lignane extrait d'une plante d'Afrique, la *Steganotaenia araliacea* (Figure 64).



(*R*)-Gossypol (-)-Steganone

Figure 64 : Structures du (R)-Gossypol et de la (-)-Steganone.

Le motif biaryle tétrasubstitué, de par sa stabilité configurationnelle, est donc particulièrement approprié pour la synthèse de molécules optiquement actives, et en particulier pour la synthèse de ligands chiraux pour la catalyse asymétrique. Ainsi, des ligands bidentates oxygénés comme le BINOL,[320] phosphorés comme le BINAP ou le BIPHEMP,[321] soufrés ou azotés comme le QUINAP[322] sont construits sur un squelette atropoisomère (Figure 65).

---

[317] M. B. Smith, *J. Nat. Prod.* **1996**, *59*, 911.

[318] R. Adams, R. C. Morris, D. J. Butterbaugh, E. C. Kirkpatrick, *J. Am. Chem. Soc.* **1938**, *60*, 2191–2193; Synthèse énantiosélective: A. I. Meyers, J. J. Willemsen, *Chem. Commun.* **1997**, 1573–1574.

[319] S. M. Kupchan, R. W. Britton, M. F. Ziegler, C. J. Gilmore, R. J. Restivo, R. F. Bryan, *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, *95*, 1335–1336; Synthèse énantiosélective : M. Taafrout, F. Rouessac, J.-P. Robin, *Tetrahedron Lett.* **1983**, *24*, 2983–2986.

[320] J. M. Brunel, *Chem. Rev.* **2005**, *105*, 857–898.

[321] R. Schmid, M. Cereghetti, B. Heiser, P. Schönholzer, H.-J. Hansen, *Helv. Chim. Acta* **1988**, *71*, 897–929.

[322] O. De Lucchi, Pure & Appl. Chem. 1996, 68, 945.; G. Chelucci, A. Bacchi, D. Fabbri, A. Saba, F. Ulgheri, *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 553–556.

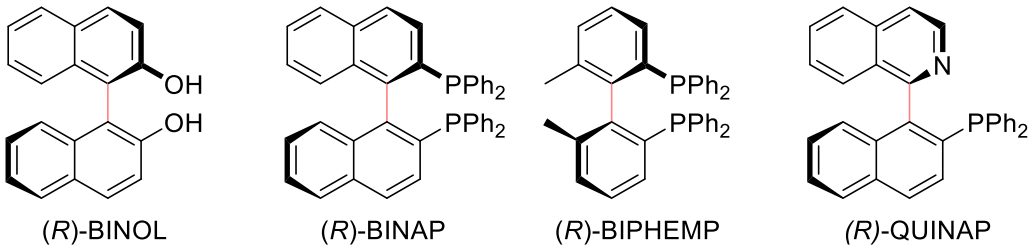


Figure 65 : Structures de ligands pour la catalyse asymétrique.

Outre les ligands atropoisomères de type C-C, il existe d'autres exemples de chiralité axiale impliquant la liaison C-S, la liaison C-N, la liaison C-O ou encore la liaison C-P (Figure 66).

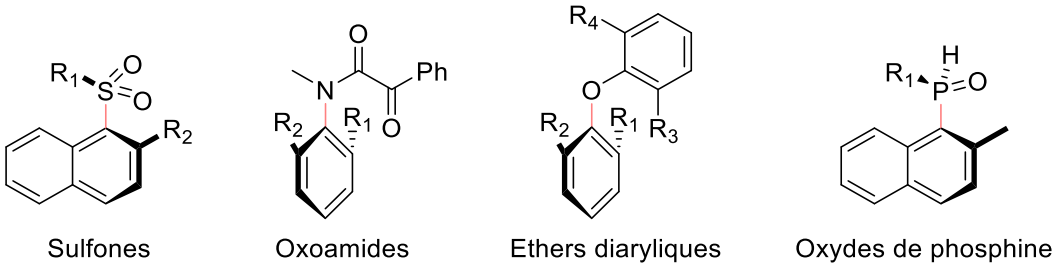


Figure 66 : Exemples d'atropoisomères biaryliques non C-C.

Jusqu'à récemment, un seul exemple décrivant une chiralité axiale de type C-B avait été reporté.[323] Basé sur une structure de type 2,1-borazaronaphtalène, M. Mancinelli a alors décrit le premier exemple d'une chiralité C-B-N (Figure 67). Les composés obtenus possèdent des énergies de barrière de rotation comprises entre 10.7 et 40.0 kcal/mol qui sont inférieures à celles obtenues avec leurs isostères carbonés. Une seconde description de composés atropoisomères C-B a été publiée par ce même groupe pendant l'écriture de ce manuscrit. Des dérivés d'azaborinines, isostères des 9-arylphénanthrène y sont décrits et leurs caractérisations reportées.

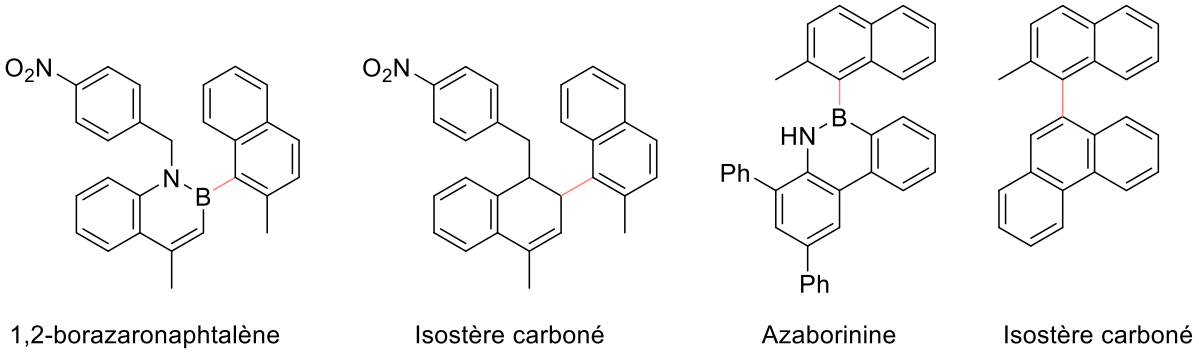


Figure 67 : Exemples de chiralité C-B provenant de la littérature.[324]

[323] A. Mazzanti, E. Mercanti, M. Mancinelli, *Org. Lett.* **2016**, *18*, 2692–2695.

[324] A. Mazzanti, M. Boffa, E. Marotta, M. Mancinelli, *J. Org. Chem.* **2019**, *ASAP (DOI 10.1021/acs.joc.9b01550.)*

Le but de ce projet est de synthétiser des aminoboranes non biaryliques exhibant une chiralité axiale C-B. Outre l'aspect fondamental, ces molécules pourraient trouver application en catalyse asymétrique ou pour la synthèse de molécule luminescentes chirales (Figure 68).

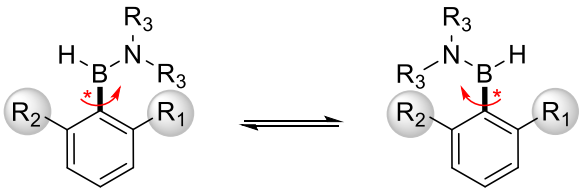


Figure 68 : Structures envisagées pour le développement d'aminoboranes atropoisomères.

II. Exemples d'application des atropoisomères

Les atropoisomères biaryliques sont majoritairement employés en tant que ligands pour de nombreux métaux en catalyse asymétrique. Les versions non-biaryliques sont quant à elles utilisées en tant qu'auxiliaires chiraux dans des réactions diastéréosélectives de cycloadditions [4+2],[325] [3+2][326] ou radicalaires *via* le concept de transfert de chiralité.[327] Les atropoisomères ont aussi trouvé des applications dans les réactions de cyclisation anionique,[328] ou encore dans les cyclisations de Heck.[329]

A titre d'exemples, W.-M. Dai a reporté une réaction de cyclisation réductrice des aldéhydes médiée par le SmI_2 et hautement atroposélective (Schéma 113).[330] Les *cis*-γ-butyrolactones ont ainsi été synthétisées par cyclisation radicalaire avec des excès énantiomériques compris entre 80 et 90% et des ratios *cis* : *trans* entre 71 : 29 et 100 : 0. L'atropoisomère 8-méthoxynaphthamide **162** introduit en tant qu'espèce optiquement pure sert ici d'auxiliaire chiral et permet un transfert de l'information chirale lors de l'addition radicalaire grâce à la coordination du SmI_2.

[325] A. Nakazaki, A. Mori, S. Kobayashi, T. Nishikawa, *Tetrahedron Lett.* **2012**, *53*, 7131–7134.

[326] D. P. Curran, G. R. Hale, S. J. Geib, A. Balog, Q. B. Cass, A. L. G. Degani, M. Z. Hernandes, L. C. G. Freitas, *Tetrahedron: Asymmetry* **1997**, *8*, 3955–3975.

[327] D. P. Curran, C. H.-T. Chen, S. J. Geib, A. B. Lapierre, *Tetrahedron* **2004**, *60*, 4413–4424; D. B. Guthrie, D. P. Curran, *Org. Lett.* **2009**, *11*, 249–251; D. B. Guthrie, S. J. Geib, D. P. Curran, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 15492–15500; A. Bruch, A. Ambrosius, R. Fröhlich, A. Studer, D. B. Guthrie, H. Zhang, D. P. Curran, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 11452–11454.

[328] A. Ahmed, J. Clayden, M. Rowley, *Chem. Commun.* **1998**, 297–298.

[329] D. B. Guthrie, S. J. Geib, D. P. Curran, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 115–122.

[330] Y. Zhang, Y. Wang, W.-M. Dai, *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 2445–2455.

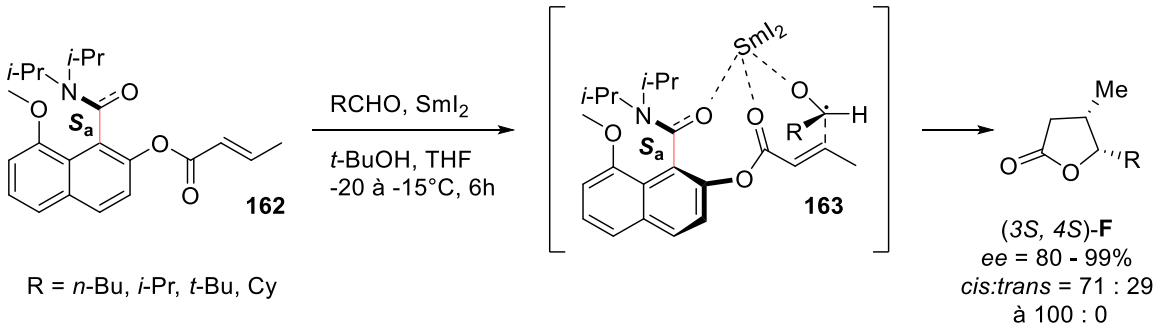


Schéma 113 : Cyclisation radicalaire via l'utilisation d'un atropoisomère en tant qu'auxiliaire chiral.

La sélectivité obtenue implique un état de transition **163** à 8 membres. Le radical cétyl généré lors de la réaction est coordiné par le cation Sm(III) sur la même face que l'unité amide de l'atropoisomère ce qui expliquerait la sélectivité observée.

Un exemple intéressant d'utilisation d'atropoisomères a été décrit par J. Hayami. [331] La réaction implique la déprotonation de la cétone chirale **164** pour former un énolate transitoire **165** possédant une chiralité axiale. Ce dernier peut alors réagir stéréosélectivement avec un électrophile pour former le carbone quaternaire **166** avec des excès énantiomériques variant entre 48% et 66% (Schéma 114).

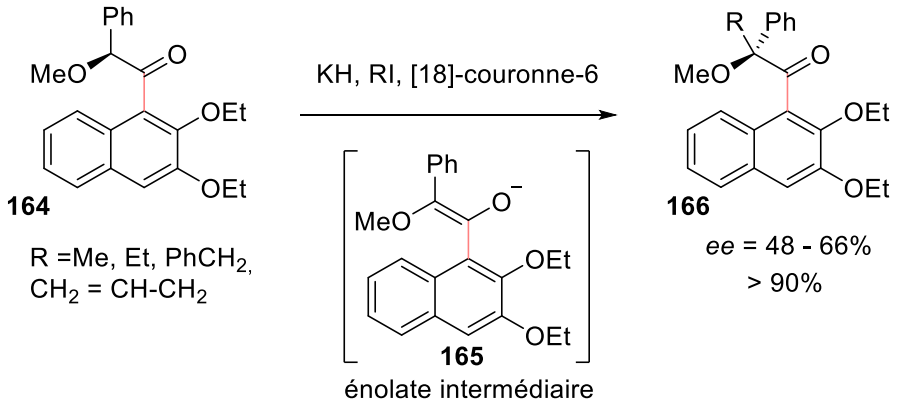


Schéma 114 : Réaction d'un électrophile sur un atropoisomère – Mise en évidence de l'intermédiaire énolate.

De nombreuses autres applications impliquant ces composés à chiralité axiale peuvent être citées telles que les réarrangements sigmatropiques,[332] la catalyse asymétrique[333] ou encore les réactions photochimiques atroposélectives.[334]

---

[331] T. Kawamoto, M. Tomishima, J. Kunitomo, F. Yoneda, J. Hayami, *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 7173–7176; T. Kawamoto, M. Tomishima, F. Yoneda, J. Hayami, *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 3173–3176; T. Kawamoto, T. Taga, K. Bessho, F. Yoneda, J. Hayami, *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 8631–8634.

[332] A. Honda, K. M. Waltz, P. J. Carroll, P. J. Walsh, *Chirality* **2003**, *15*, 615–621; A. Honda, K. M. Waltz, P. J. Carroll, P. J. Walsh, *Chirality* **2003**, *15*, 615–621; revue : E. Kumarasamy, R. Raghunathan, M. P. Sibi, J. Sivaguru, *Chem. Rev.* **2015**, *115*, 11239–11300.

[333] B. M. Trost, D. L. Van Vranken, *Chem. Rev.* **1996**, *96*, 395–422; X. Dai, S. Virgil, *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 1245–1248; F. Wang, S. Li, M. Qu, M.-X. Zhao, L.-J. Liu, M. Shi, *Chem. Commun.* **2011**, *47*, 12813–12815.

[334] T. Bach, J. Schröder, K. Harms, *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 9003–9004; C. Müller, T. Bach, *Aust. J. Chem.* **2008**, *61*, 557–564; B. C. Pemberton, R. Raghunathan, S. Volla, J. Sivaguru, *Chem. – A Eur. J.* **2012**, *18*, 12178–12190.

III. Composés à chiralité axiale – Classification et voies d'accès

III.1. Classification

Outre les applications principales de ces composés chiraux en synthèse organique, ils peuvent s'avérer intéressants en médecine ou pharmacie de par l'activité biologique de certains d'entre eux. De ce fait, la connaissance de leur stabilité avant racémisation est primordiale. S. R. LaPlante et P. J. Edwards ont proposé une classification en trois groupes distincts basée sur l'énergie de la barrière de rotation des composés étudiés.[335] La première classe regroupe les molécules ayant une stabilité à la racémisation inférieure la seconde à température ambiante (Figure 69). Les composés ayant une énergie de barrière de rotation au-delà de ΔE_{rot} = 20 kcal/mol sont quant à eux répartis dans les classes 2 et 3 en tant que potentiels atropoisomères. La seconde classe contient les composés dont la stabilité est assez élevée pour permettre la séparation des deux énantiomères mais sans garantie que ceux-ci ne racémisent pas dans les minutes suivantes. La classe n°3 ne contient que des composés dont la vitesse de racémisation à température ambiante est de l'ordre de l'année ou plus.

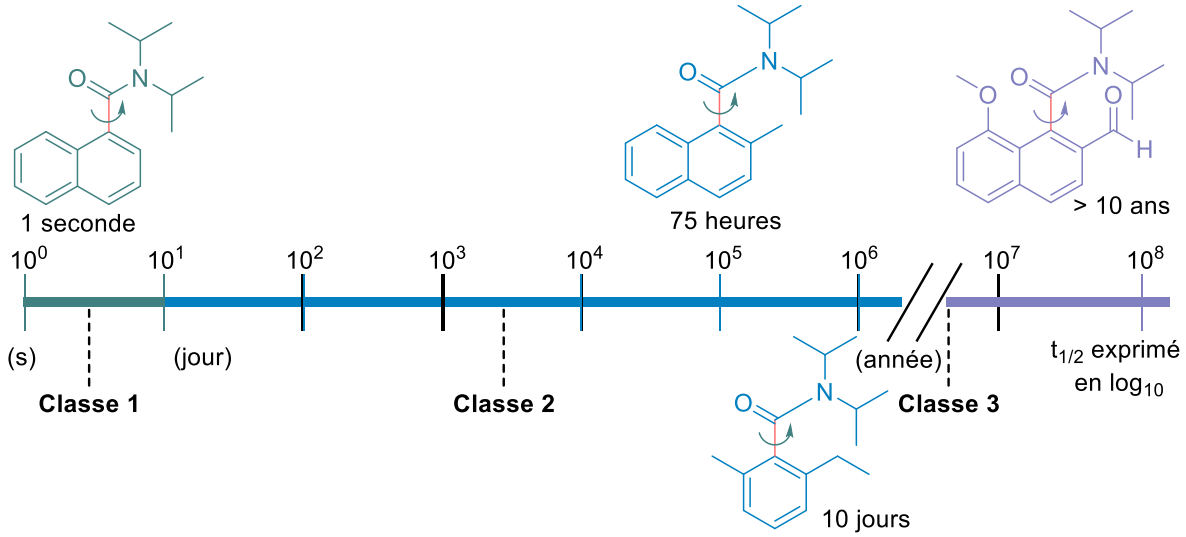


Figure 69 : Classification des atropoisomères – Temps de demi-vie de racémisation de certains amides.

Ces composés chiraux sont alors assez stables pour être séparés et stockés sous forme énantiopure. Cette classification est basée majoritairement sur les études de racémisation en solution mais pour des applications en médecine la racémisation à l'état solide doit aussi être considérée.[336]

[335] S. R. LaPlante, P. J. Edwards, L. D. Fader, A. Jakalian, O. Hucke, *ChemMedChem* **2011**, *6*, 505–513.

[336] S. R. LaPlante, L. D. Fader, K. R. Fandrick, D. R. Fandrick, O. Hucke, R. Kemper, S. P. F. Miller, P. J. Edwards, *J. Med. Chem.* **2011**, *54*, 7005–7022.

III.2. Préparation des atropoisomères

Les méthodes de préparation des atropoisomères sont nombreuses et souvent dépendantes de la nature du substrat. Les stratégies de synthèse peuvent être divisées en 2 sous-catégories : 1) Synthèse de racémiques et synthèse diastéréosélective ; 2) Synthèse asymétrique.

Une présentation non-exhaustive de certains exemples s'inscrivant dans ces sous-catégories évoquées est réalisée dans les prochains paragraphes.

III.2.1. Synthèse de racémiques et synthèse diastéréosélective

L'obtention d'un mélange racémique a souvent été la voie préférentielle de synthèse des atropoisomères. Les composés ainsi obtenus en étaient alors séparés (lorsque leur $t_{1/2}$ le permettait) *via* l'utilisation de diverses méthodes telles que l'HPLC chirale, ou encore par dédoublement cinétique. Deux exemples récents faisant état de l'obtention de mélanges racémiques contenant des aminoboranes atropoisomères ont été rapportés par M. Mancinelli (Schéma 115).[323,324] Les dérivés borazaronaphtalènes **167** et 1,2-azaborinines **168** ont été préparés par borylation électrophile selon deux méthodes distinctes. Les borazaronaphtalènes **167** ont été obtenus par addition de l'aniline **169** correspondante sur le dérivé aryltrifluoroborate de potassium **170** choisi en présence de triéthylamine et de $SiCl_4$. Les composés ainsi obtenus ont été purifiés par chromatographie sur silice puis séparés par HPLC sur colonne chirale.

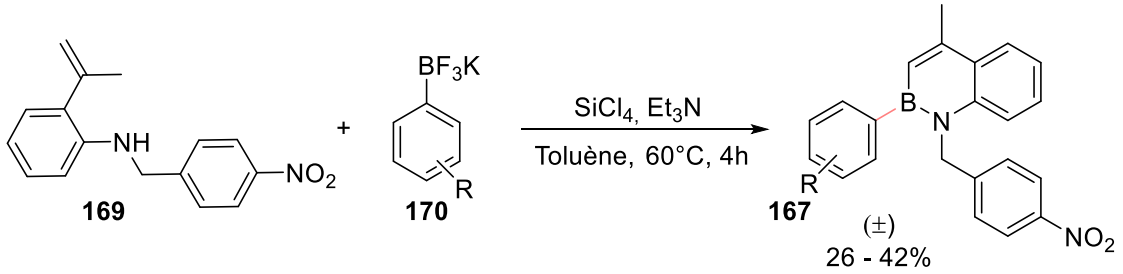


Schéma 115 : Synthèse des dérivés de borazaronaphthalènes.

Dans le cas des 1,2-azaborinines **168**, celles-ci ont été synthétisées en deux étapes une nouvelle fois par borylation électrophile en présence d'$AlCl_3$ puis addition d'un réactif de Grignard sur le chloroborane **171**. Les énantiomères ont alors été séparés par HPLC sur colonne chirale (Schéma 116).

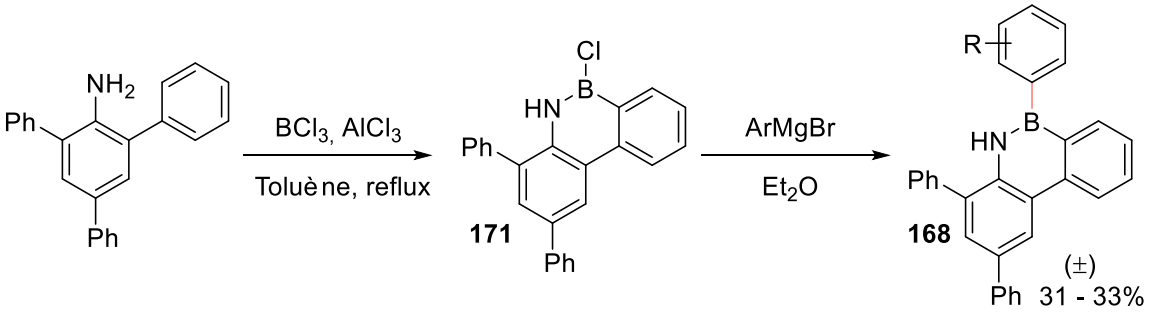


Schéma 116 : Synthèse des dérivés 1,2-azaborinines.

Les anilides furent parmi les premiers systèmes employés pour des applications dans des réactions atroposélectives. Les premiers travaux relatant la synthèse de systèmes atropoisomères datent de 1994.[337] D. Curran a d'abord reporté l'obtention d'anilides atropoisomères **172** en mélange racémique par addition de l'aniline **173** sur un chlorure d'acide **174** (Schéma 117). Ce mélange racémique peut être séparé par HPLC chirale.

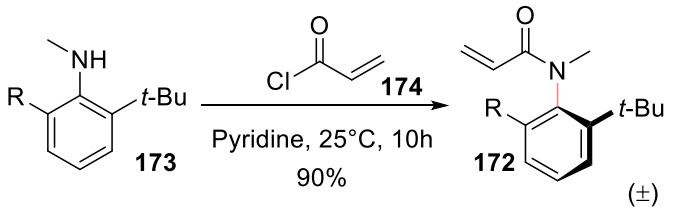


Schéma 117 : Synthèse d'anilides obtenus en mélange racémique.

L'équipe de N. S. Simpkins a réalisé la synthèse diastéréosélective d'atropoisomères par dédoublement cinétique d'un racémique (Schéma 118).[338] Le traitement par une base chirale lithiée **175** suivi d'un piégeage électrophile avec du iodométhane a en effet permis la récupération du composé **176** avec un excès énantiomérique de 88%.

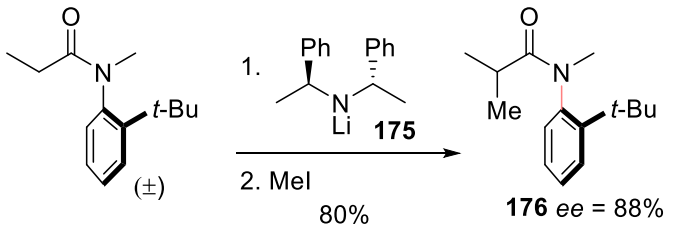


Schéma 118 : Dédoublement cinétique d'un racémique d'anilides.

Les quinazolinones sont des molécules particulièrement recherchées pour leurs structures analogues de nombreux produits naturels.[339] La synthèse d'un mélange racémique contenant les quinazolinones a été reportée par Virgil en 1998 (Schéma 119).[340] Une fois le mélange racémique **177** obtenu et la présence d'une chiralité axiale constatée par RMN, la résolution des deux énantiomères à l'aide d'un complexe **178** chiral de palladium capable de se coordiner à la phosphine a pu être réalisée. Le composé correspondant (*S,R*)-**179** a alors été obtenu avec un excès énantiomérique de 99% et un rendement de 91% après séparation des diastéréoisomères.

[337] D. P. Curran, H. Qi, S. J. Geib, N. C. DeMello, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 3131–3132.
[338] A. D. Hughes, D. A. Price, O. Shishkin, N. S. Simpkins, *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 7607–7610.
[339] H. H. Sun, C. J. Barrow, R. Cooper, *J. Nat. Prod.* **1995**, *58*, 1575–1580.
[340] X. Dai, A. Wong, S. C. Virgil, *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 2597–2600.

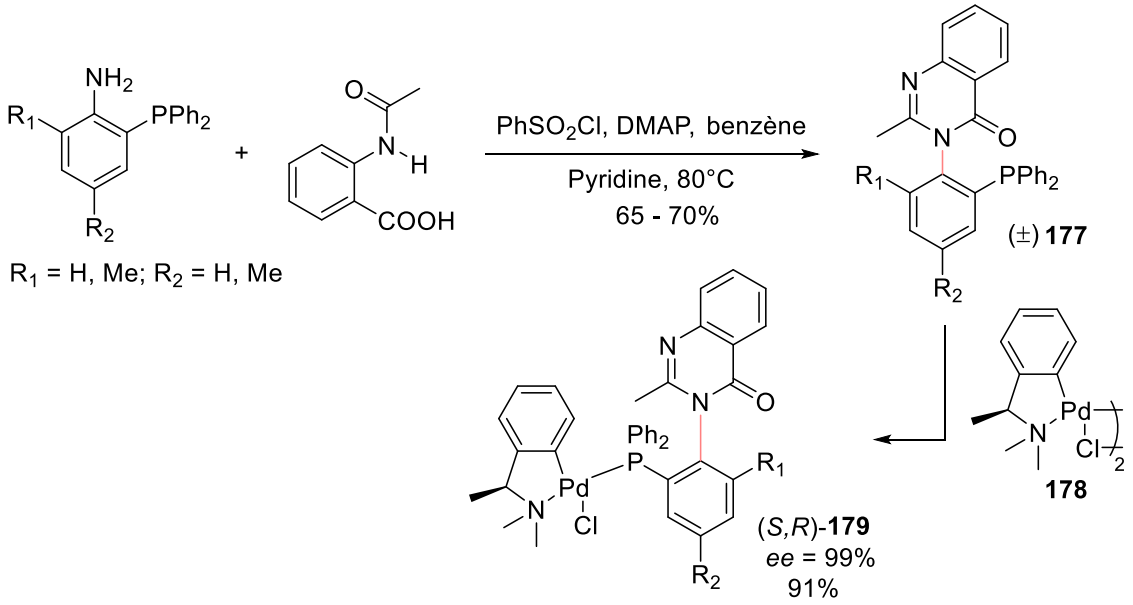


Schéma 119 : Synthèse de dérivés quinazolinones atropoisomères.

Lorsque le substrat de départ étudié n'est pas chiral, il est alors possible de réaliser une réaction diastéréosélective à l'aide d'une copule chirale qui permet de contrôler la configuration de l'axe de chiralité formé.

T. Taguchi et M. Shiro ont montré que la réaction de la *N*-allyl-*o*-*tert*-butylaniline **180** avec l'acide (*S*)-*O*-acétyle lactique **181** permet l'obtention d'un mélange 3 :1 de deux diastéréoisomères.[341] Ceux-ci ont alors été séparés et convertis en *(+)*-anilide **182** avec un excès énantiomérique de 97% (Schéma 120).

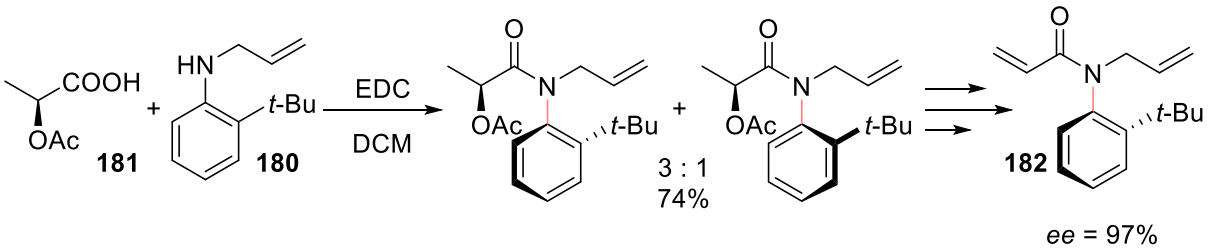


Schéma 120 : Synthèse d'un anilide via l'utilisation d'une copule chirale.

III.2.2. Synthèse asymétrique

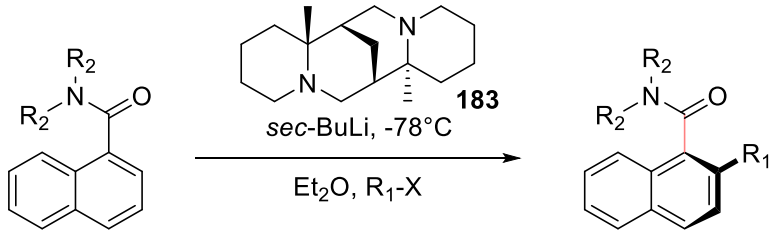
La synthèse asymétrique consiste à préparer un produit énantiomériquement pur ou enrichi en partant d'une matière première achirale. Cette transformation est possible *via* l'utilisation d'un réactif ou d'un catalyseur chiral.

[341] O. Kitagawa, H. Izawa, T. Taguchi, M. Shiro, *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 4447–4450; O. Kitagawa, H. Izawa, K. Sato, A. Dobashi, T. Taguchi, M. Shiro, *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 2634–2640.

III.2.2.1. Approche stœchiométrique

Les amides aromatiques de formule générale $ArCONR_2$ ayant des substituants en position *ortho*-encombrants existent en tant qu'atropoisomères. Décrits pour la première fois en 1966, le plan formé par la fonction carbonyle de l'amide est quasi perpendiculaire au plan de l'aromatique résultant en l'existence de deux énantiomères.[342]

La synthèse d'amides atropoisomères en mélange racémique a d'abord été rapportée par J. Clayden.[343] L'accès à ces amides particuliers a été décrit *via* l'utilisation d'une étape d'orthométallation suivie d'un piégeage électrophile. Basée sur une même approche, P. Beak a ensuite rapporté l'utilisation de la (–)-spartéine **183** afin de défavoriser la réaction vers la formation préférentielle de l'un des deux énantiomères (Schéma 121).[344]



R_1-X = MeI, EtI, MeOTf, TMSCl, TMSOTf
R_2 = *o*-C_6H_{11}, *n*-C_6H_{13}

ee = 0 - 63 %
Rdt = 5 - 62 %

Schéma 121 : Synthèse énantiosélective d'amides atropoisomères.

Les rendements et excès énantiomériques sont très dépendants du substrat et compris entre 5% - 62% et 0 - 63% respectivement.

Une autre synthèse diastéréosélective, réalisée cette fois sous contrôle thermodynamique, a été proposée par J. Clayden.[345] Grâce à l'utilisation d'un sulfinate chiral **185** énantiomériquement pur, la synthèse du composé (*R*)-**187** est réalisée avec un excès énantiomérique de 99% et un rendement de 97% (Schéma 122).

[342] T. H. Siddall, R. H. Garner, *Can. J. Chem*. **1966**, *44*, 2387.

[343] P. Bowles, J. Clayden, M. Tomkinson, *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 9219–9222.; H. Koide, M. Uemura, *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 3443–3446.

[344] P. Beak, A. Basu, D. J. Gallagher, Y. S. Park, S. Thayumanavan, *Acc. Chem. Res.* **1996**, *29*, 552–560; D. P. Curran, H. Qi, S. J. Geib, N. C. DeMello, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 3131–3132.

[345] J. Clayden, *Chem. Commun.* **2004**, 127–135.

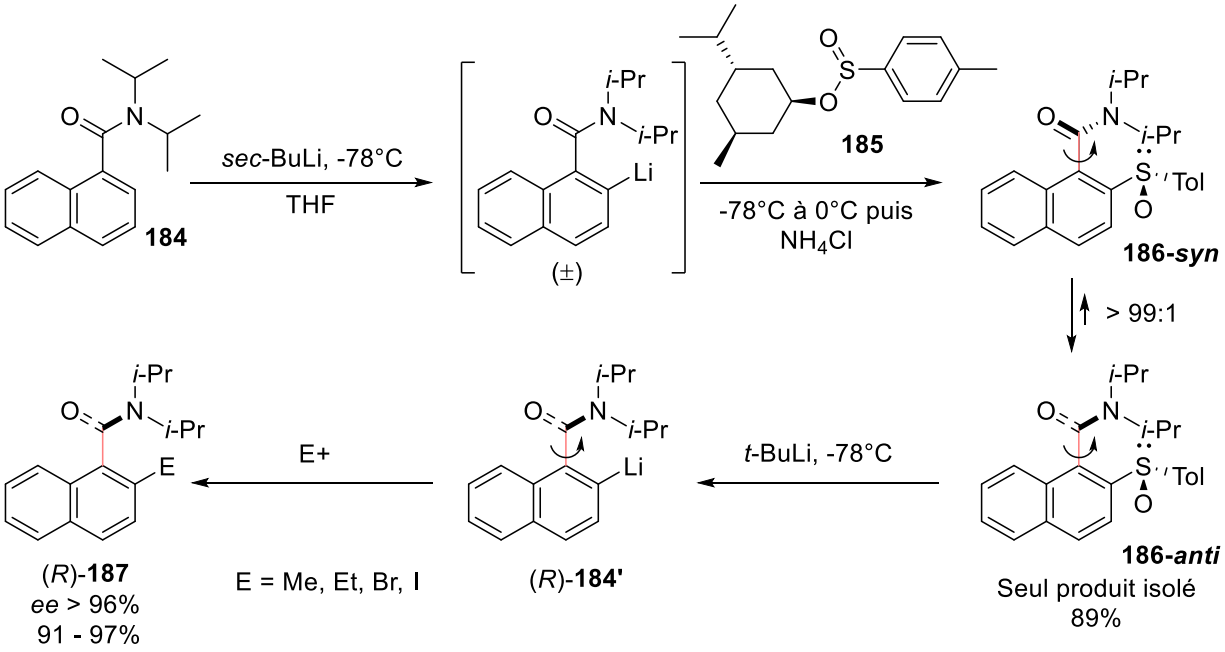


Schéma 122 : Synthèse asymétrique d'amides sous contrôle thermodynamique.

Cette synthèse est une bonne illustration de l'importance d'un contrôle thermodynamique en synthèse sélective. L'amide de départ **184** est déprotoné par un organolithien puis piégé par le Menthyl *(S)-p*-toluènesulfinate **185** pour conduire supposément aux deux diastéréosiomères **186-*syn*** et **186-*anti***. En effet, seul le composé *anti* étant en réalité observé, il a alors été postulé que l'excès diastéréomérique soit supérieur à 99 : 1 (*anti* : *syn*). Le sulfoxyde est alors retiré par échange sulfoxyde-lithium pour redonner le composé **184** mais cette fois énantiomériquement pur (alors noté **184'**). A ce stade, un dédoublement thermodynamique dynamique a été réalisé et, la chiralité axiale étant conservée à basse température (-78°C), l'organolithien est piégé par un électrophile pour conduire au produit *(R)*-**187**.

La première synthèse asymétrique stœchiométrique d'anilides a été proposée par M. Uemura en 2000 (Schéma 123).[346] La lithiation énantiosélective du complexe de chrome tricarbonyl(*N*-méthyl-*N*-pivaloyl-2,6-diméthylaniline) **188** par une base lithiée chirale **189** suivie d'un traitement par un électrophile a permis d'obtenir diastéréosélectivement (dr > 95%) le complexe de chrome **190** avec des excès énantiomériques variant en fonction de l'électrophile. Après décomplexation du chrome sous irradiation, les anilides chirales **191** ont été obtenues avec des rendements compris entre 24% et 90% et des excès énantiomériques supérieurs à 97%.

[346] T. Hata, H. Koide, N. Taniguchi, M. Uemura, *Org. Lett.* **2000**, *2*, 1907–1910

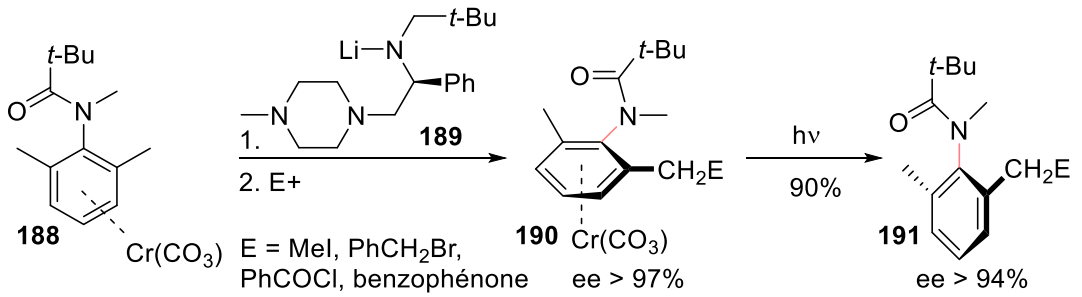


Schéma 123 : Obtention d'un atropoisomère énantiopur par synthèse asymétrique stœchiométrique.

III.2.2.2. Approche catalytique

Longtemps réalisée dans des conditions stœchiométriques, la synthèse asymétrique des atropoisomères a finalement été développée en version catalytique en utilisant des complexes de métaux de transition chiraux comme catalyseurs. La synthèse asymétrique d'un atropoisomère de type benzamide **194** obtenu par l'action d'un catalyseur de rhodium a été décrite par K.Tanaka.[347] Cette synthèse originale est basée sur un mécanisme de cycloaddition [2+2+2] entre un 1,6-diyne **192** et le *N*,*N*-dialkylalcynylamide **193** (Schéma 124).

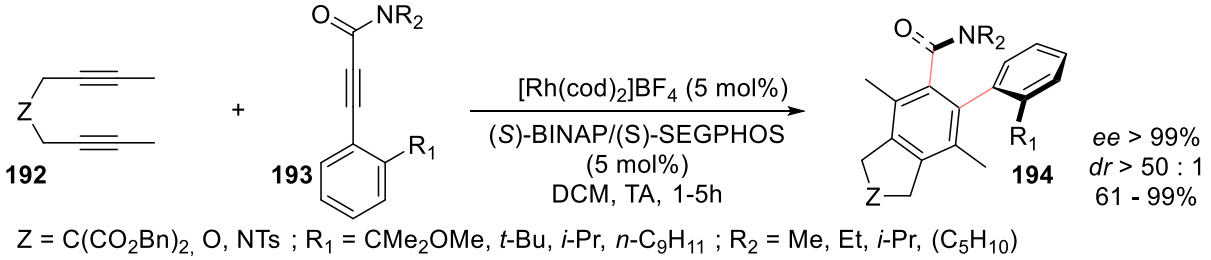


Schéma 124 : Synthèse énantiosélective d'un atropoisomère de type amide via une catalyse au rhodium.

Cette réaction tolère de nombreux groupements fonctionnels et s'est aussi avérée efficace pour la synthèse de composés comportant deux chiralités axiales distinctes avec de bonnes énantio- et stéréosélectivités.

IV. Synthèse d'aminoboranes atropoisomères : résultats personnels

IV.1. Design et stratégie rétrosynthétique

Notre but est de synthétiser des aminoarylboranes originaux possédant une chiralité axiale C-B. La structure générale des molécules cibles est basée sur un squelette carboné équivalent à celui des amides développés par J. Clayden (Figure 68 en page 184). Les motifs aromatiques choisis pour l'étude de ce type de chiralité sont le benzène et le naphtalène et leurs substitutions respectives sont étudiées.

[347] T. Suda, K. Noguchi, M. Hirano, K. Tanaka, *Chem. – A Eur. J.* **2008**, *14*, 6593–6596.

Pour obtenir de tels composés les conditions de borylation développées au laboratoire pour la synthèse des acides boroniques ont été considérées. Les bromures d'aryle constituent les substrats de départ tandis que les complexes amine-borane ou aminoboranes ont été utilisés en tant qu'agent de borylation.

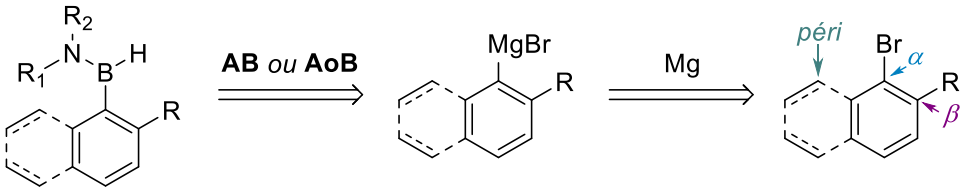


Schéma 125 : Rétrosynthèse des potentiels aminoarylboranes atropoisomères.

L'aminoarylborane peut être préparé à partir de la réaction d'addition d'un organomagnésien sur un aminoborane tel que le DIPOB. Ce dernier peut être utilisé directement en tant que tel ou bien peut être issu de la réaction de déshydrogénation *in situ* de l'amine-borane correspondant. Ainsi, l'organomagnésien, provenant de la réaction entre le bromure d'aryle et le magnésium est à la fois réactif de cette réaction et agent de déshydrogénation de l'amine-borane.

L'impact de la substitution en positions *β*- et/ou *péri*- du substrat de départ et de l'encombrement apporté par l'amine du complexe amine-borane ou de l'aminoborane, sur la vitesse de rotation de la liaison C-B, sera étudié.

IV.2. Borylation des motifs naphtalène

IV.2.1. Synthèse des aminoarylboranes

IV.2.1.1. Essais préliminaires

Les premiers essais de borylation ont été réalisés avec le DIPAB sur le 1-bromo-2-méthylnaphtalène **195**. Ceux-ci visent à établir des conditions réactionnelles optimales pour l'obtention des aminoarylboranes (Tableau 58).

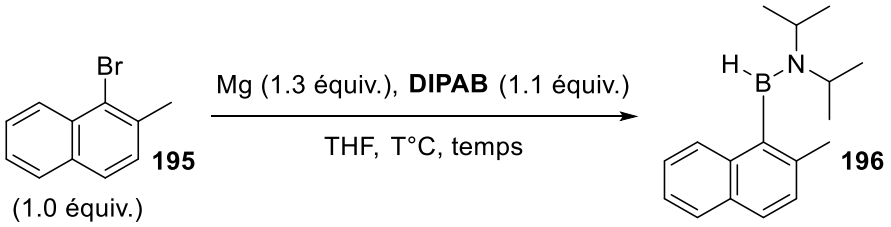


*Tableau 58 : Conditions de borylation du 1-bromo-2-méthylnapthalène **195***

Entrée	T °C/ Temps	Conversion (%)
1	70 – 4h	100
2	70 – 8h	100
3	70 – 16h	100
4	40 – 4h	100

La borylation du 1-bromo-2-méthylnaphtalène **195** par le DIPAB dans le THF a conduit à des conversions totales. Le produit de la borylation **196** est obtenu avec 100% de conversion dans le THF à 70°C après 4 heure de réaction (Tableau 58, entrée 1). Celui-ci est caractérisé par un déplacement chimique $\delta^{11}B$ = 39.4 ppm. L'augmentation du temps de réaction à 70°C n'a pas démontré d'effet négatif notable sur la pureté du mélange réactionnel final et pourrait donc être utilisé pour des substrats plus complexes (Tableau 58, entrées 2 et 3). Une diminution de la température de réaction associée au plus faible temps de réaction testé (4h) a également conduit à l'obtention d'une conversion quantitative (Tableau 58, entrée 4). Ces conditions de temps et température seront donc appliquées aux futurs substrats étudiés. Le produit est obtenu systématiquement avec un sous-produit dont l'identification a été réalisée par GCMS et RMN ^1H et s'est avéré être le méthylnaphtalène.

IV.2.1.2. Conditions de purification

L'identification du méthylnaphtalène issu de l'hydrolyse du réactif de Grignard intermédiaire nous a donc conduit à chercher une solution pour purifier le mélange obtenu en fin de réaction. Le sous-produit est appelé I tandis que le produit est P (Tableau 59).

Tableau 59 : Optimisation des conditions de purification du milieu réactionnel

Entrée	Méthode de purification	Ratio I: P	Rdt (%)
1	Chromatographie sur silice	-	0
2	Chromatographie sur Alumine	4: 96	33
3	Extraction à l'hexane	6: 94	60
4	Filtration sur celite (hexane)	3: 97	57
5	Extractions à l'hexane + 2 lavages DARCO	1: 99	63

La purification par chromatographie sur gel de silice a conduit à la dégradation du produit tandis que l'alumine a permis l'obtention de celui-ci à hauteur de 33% avec un ratio I: P de 4: 96 (Tableau 59, entrées 1 et 2). Des résultats similaires en termes de pureté ont été obtenus lors de purifications par extraction à l'hexane ou après filtration sur Celite® avec des rendements augmentant jusqu'à 60 et 57% respectivement (Tableau 59, entrées 3 et 4). Cependant, la meilleure méthode de purification établie consiste en la réalisation d'extractions à l'hexane suivies de lavages au DARCO. En suivant ce protocole, un ratio de 1: 99 en faveur du produit **196**, ainsi qu'un rendement final de 63% ont été obtenus (Tableau 59, entrée 5).

IV.2.1.3. Utilisation du PhMgBr pour la déshydrogénation de l'amine-borane

Les essais préliminaires ont été réalisés *via* l'utilisation directe de l'organomagnésien du naphtalène formé pour déshydrogéner le DIPAB. Aux vues de l'obtention du sous-produit issu de l'hydrolyse du réactif de Grignard et des rendements modestes, nous avons souhaité faire des essais complémentaires où la déshydrogénation catalytique du DIPAB serait prodiguée *via* l'utilisation du PhMgBr (Schéma 126).

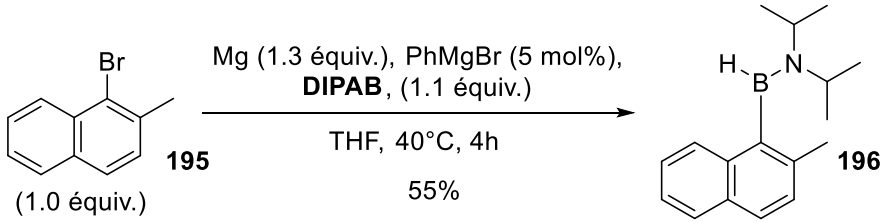


Schéma 126 : Borylation du 1-bromo-2-méthylnaphtalène par le DIPOB généré à partir du DIPAB et de PhMgBr.

Les conditions réactionnelles optimales présentées ci-dessus (Tableau 58, entrée 5) ont été utilisées avec, en complément, 5 mol% de PhMgBr nécessaires à la déshydrogénation du DIPAB. La conversion obtenue en fin de réaction est totale tandis que le ratio I:P s'élève à 11: 89. L'utilisation du PhMgBr n'a pas permis d'obtenir une plus grande pureté du mélange réactionnel final et a donc conduit à un rendement plus faible après purification (55%).

IV.2.1.4. Utilisation de l'aminoborane DIPOB

Le diisopropylaminoborane peut être obtenu pur par thermolyse du diisopropylamine-borane. Celui-ci a donc été synthétisé puis utilisé directement dans la réaction de borylation du 1-bromo-2-méthylnaphtalène (Tableau 60).

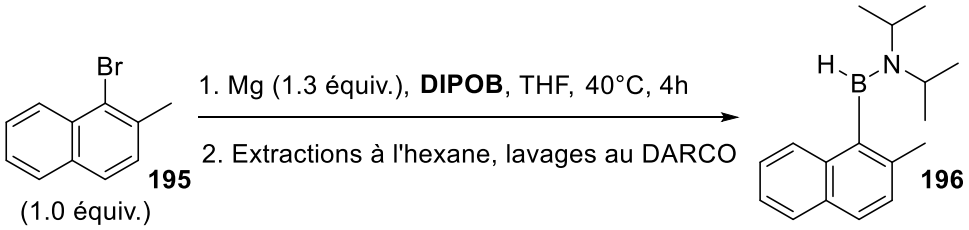


Tableau 60 : Conditions de borylation impliquant l'utilisation directe du DIPOB

Entrée	DIPOB (équiv.)	Ratio I: P	Rdt (%)
1	(1.1)	3: 97	62
2	(1.5)	4: 96	55
3	(0.9)	26: 74	43

Plusieurs quantités de DIPOB ont été utilisées dans cette réaction de borylation. Un léger excès de DIPOB (1.1 équiv.) conduit à un ratio de 3: 97 et un rendement de 62% (Tableau 60, entrée 1). Si la quantité de DIPOB est augmentée, le ratio final entre le méthylnaphtalène et le produit n'est pas impacté mais le rendement en produit isolé chute à 55% (Tableau 60, entrée 2). Enfin, l'utilisation d'un excès du bromure d'aryle a causé l'augmentation drastique de la formation de méthylnaphtalène, diminuant le rendement (Tableau 60, entrée 3). L'utilisation du DIPOB n'a pas conduit à de meilleurs résultats. Le procédé impliquant l'utilisation du DIPAB déshydrogéné *in situ* semble donc être la meilleure stratégie d'accès à l'aminoarylborane.

IV.2.1.5. Evaluation de la barrière de rotation

L'analyse des spectres RMN ^{1}H a permis de montrer que la rotation autour des liaisons C_{Ar}-B et B-N était assez lente pour que les rotamères correspondants puissent être observés (Figure 70). La liaison

B-N au sein des aminoboranes est connue pour s'apparenter à une liaison double.[15] De ce fait, la rotation lente autour de cette même liaison n'est pas surprenante.

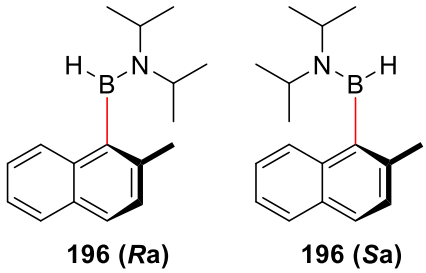


Figure 70 : Rotamères observés en RMN ^{1}H.

La rotation lente autour des liaison B-N et C_{Ar}-B a été identifiée par RMN ^{1}H.

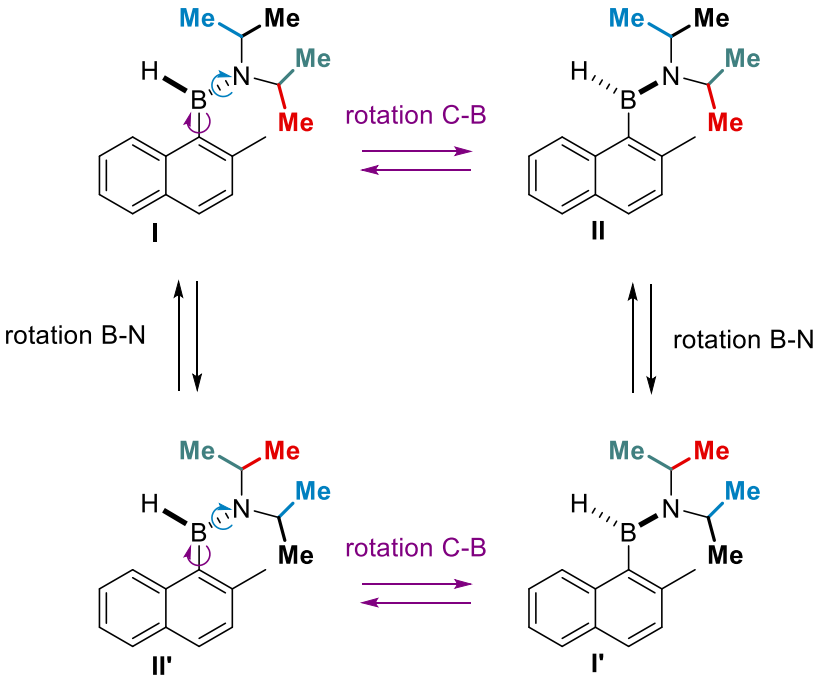


Figure 71 : Représentation schématique des échanges de protons diastéréotopiques.

Pour interpréter les spectres RMN ^{1}H obtenus, il faut considérer que les deux liaisons C-B et B-N peuvent être ralenties et donc conduire à des rotamères énantiotopiques et diastéréotopiques (Figure 71). Ainsi, si uniquement l'une des deux rotations autour des liaisons C-B ou B-N est ralentie, alors seule une différence entre les atropodiastéréomères **I** et **II** sera observée. En conséquence, deux doublets seront observés en RMN ^{1}H caractérisant l'échange $Me_{1,2}$ et $Me_{3,4}$ ou bien Me_1-Me_2 et Me_3-Me_4 suivant la rotation considérée. Dans le cas où les deux liaisons possèderaient une rotation lente alors quatre doublets seraient observés en RMN ^{1}H, caractéristiques des échanges existants entre les méthyles Me_1, Me_2, Me_3 et Me_4, donc entre les quatre formes représentées ci-dessus.

Les deux cas ont été illustrés *via* la synthèse de composés encombrés différemment en position *β*. Le spectre RMN ^{1}H du composé le plus encombré dans le chloroforme-*d* à 25°C est présenté ci-dessous (Figure 72). On peut alors observer la présence de quatre doublets différents pour les groupements méthyls (points violet) et de deux heptuplets intégrant pour un proton des isopropyles (points bleu).

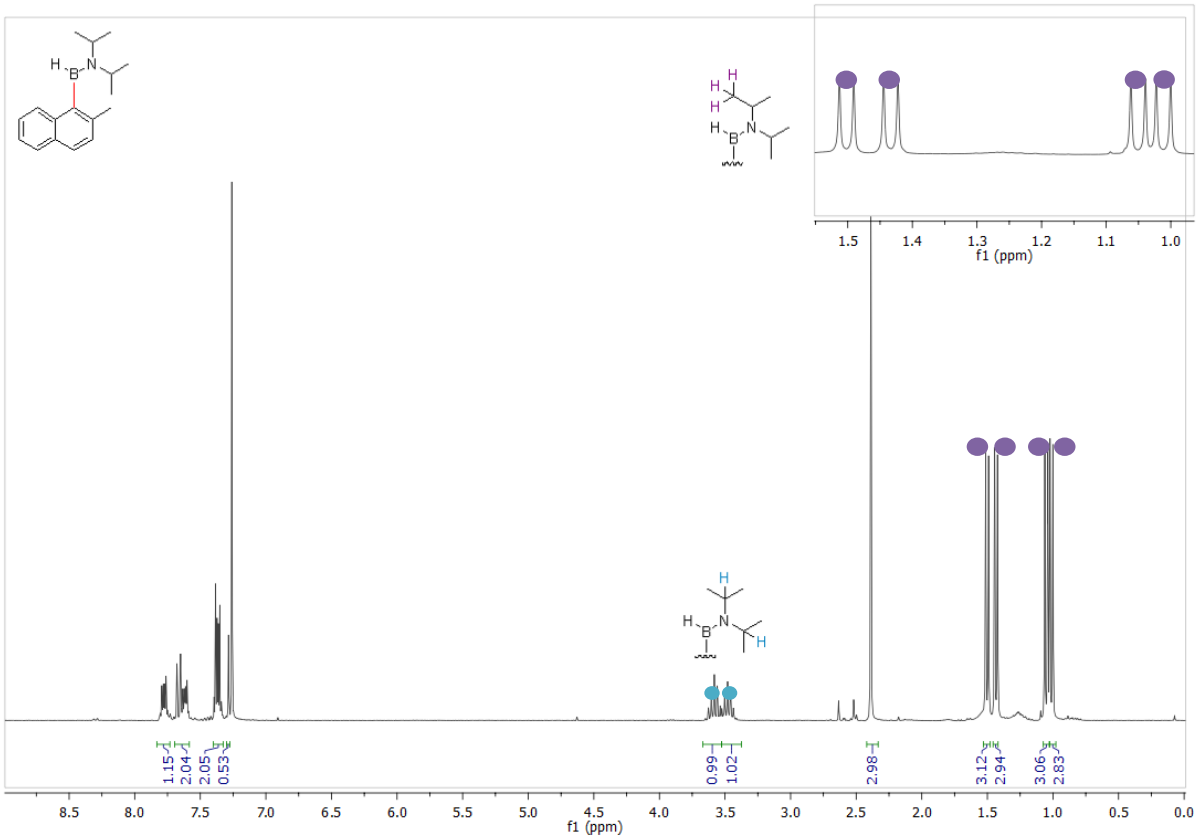


*Figure 72 : Spectre RMN ^{1}H du 2-méthyl_N-diisopropyl_atropo **196** obtenu dans le $CDCl_3$ à 25°C (300MHz).*

La présence d'un groupe méthyle en position *β* et d'un hydrogène en position *péri-* du naphtalène ont donc permis l'obtention d'un encombrement suffisant pour observer une chiralité C-B.

Un équivalent moins encombré a ensuite été synthétisé afin de comparer les spectres RMN ^{1}H obtenus et d'initier une étude sur l'influence de l'encombrement stérique quant à l'obtention de potentiels atropoisomères (Schéma 127).

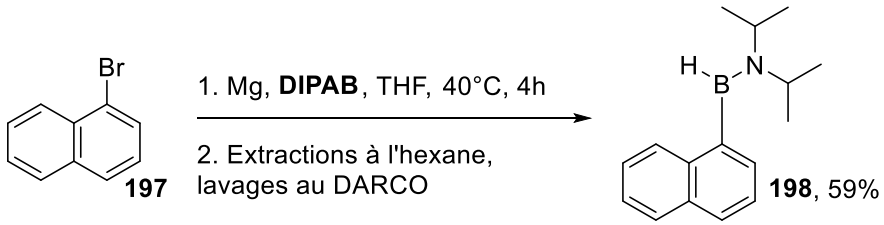


Schéma 127 : Borylation du 1-bromonaphtalène par le DIPAB.

La borylation du 1-bromonaphtalène **197** *via* l'utilisation des conditions réactionnelles optimisées a conduit au produit **198** attendu avec un rendement de 59%. Celui-ci est caractérisé par un déplacement chimique en RMN ^{11}B à δ^{11}B = 38.9 ppm. L'analyse du spectre RMN ^{1}H dans le DMSO-d_8 à 25°C a permis de mettre en évidence que la rotation autour de la liaison B-N est toujours ralentie comme l'atteste la présence de seulement deux doublets pour les isopropyles. La liaison C_{Ar}-B possède cependant une rotation rapide sur les temps d'acquisition en RMN dû à l'absence du groupement méthyl en position *β*.

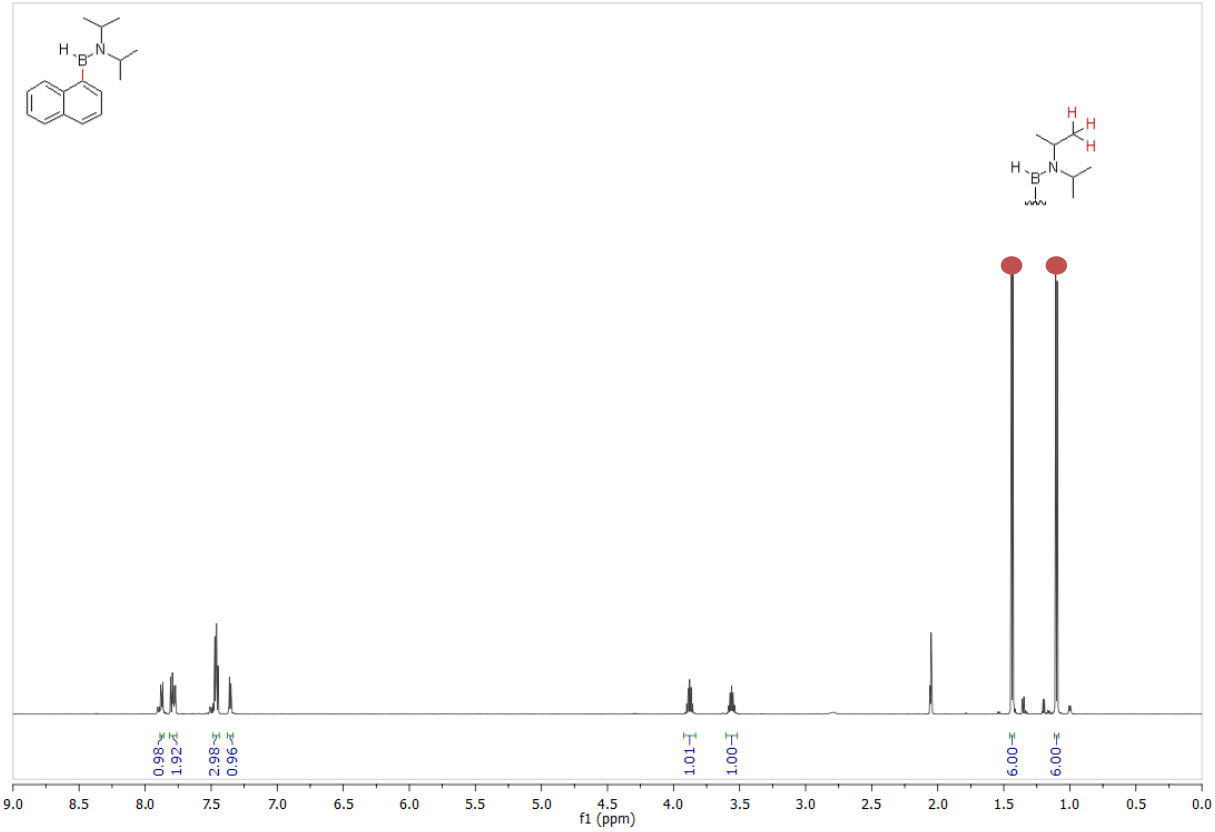


*Figure 73 : Spectre RMN ^{1}H du N-diisopropyl_n-atropo **198** obtenu dans le DMSO-d_8 (300 MHz).*

L'identification d'une rotation lente autour de la liaison C_{Ar}-B est donc réalisable par simple exploitation des spectre RMN ^{1}H des produits considérés. Il nous faudra cependant utiliser des techniques complémentaires pour évaluer l'énergie de la barrière de rotation de cette liaison et le temps de demi-vie de racémisation des produits considérés.

d) Nomenclature adoptée

Les produits considérés dans ce chapitre sont nommés en fonction de leur nature atropoisomérique à température ambiante. Les noms sont établis en fonction du substituant en position *β* de la liaison C_{Ar}-B mais aussi en fonction de l'amine considérée. La forme "substituant*β*_N-substituants amine_atropo" sera donnée aux produits présentant une atropoisomérie à 25°C et la forme "substituant *ortho*_N-substituants amine_n-atropo" pour les produits non-atropoisomères à 25°C.

Exemple : L'atropoisomère obtenu par borylation du 1-bromo-2-méthylnaphtalène sera donc nommé 2-méthyl_N-diisopropyl_atropo tandis que le produit non-atropoisomère obtenu par borylation du 1-bromonaphtalène est nommé N-diisopropyl_n-atropo.

IV.2.1.6. Exemplification

Les conditions réactionnelles établies ci-dessus ont été appliquées à la synthèse de différents aminoarylboranes. La majorité des substrats de départ étudiés ont dû être synthétisés au préalable. Les résultats associés à ces synthèses de produits de départ et leurs borylations consécutives sont présentés ci-après.

IV.2.1.6.1. Etude de la position *β* du naphtalène

Synthèse des substrats de départ

L'étude préliminaire a montré que la présence d'un groupement méthyle en position *β* du naphtalène et donc *ortho* de la liaison C_{Ar}-B suffit à ralentir sa rotation. En revanche, un hydrogène ne suffit pas. Nous avons donc décidé d'étudier différents groupements afin d'obtenir une tendance et d'évaluer par la suite les valeurs des barrières d'énergie de rotation correspondantes.

*1-bromo-2-méthoxynaphtalène **200** et 1-bromo-2-éthoxynaphtalène **201***

Les deux substrats de départ 1-bromo-2-méthoxynaphtalène **200** et 1-bromo-2-éthoxynaphtalène **201** ont été synthétisés à partir du 1-bromo-2-naphtol commercial **199** (Schéma 128).

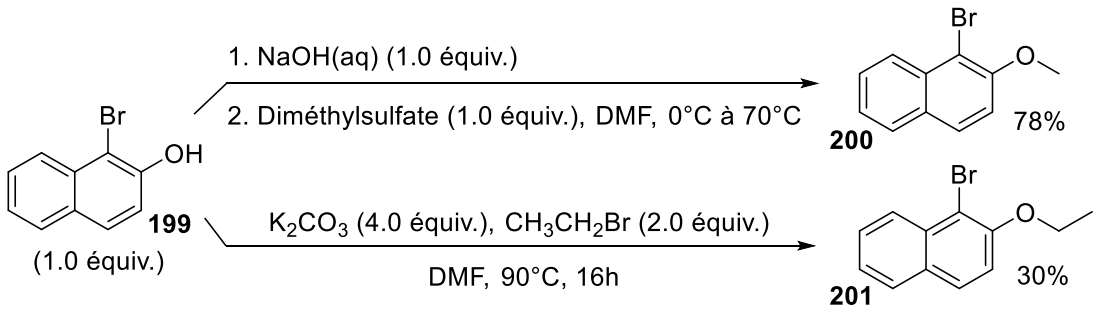


Schéma 128 : Conditions d'alkylation du 1-bromo-2-naphtol.

Le 1-bromo-2-naphtol a été méthylé *via* l'utilisation du diméthylsulfate en solution alcaline.[348] Le produit **200** a été obtenu pur après une étape de recristallisation dans l'éthanol, avec un rendement de 78%. Le 1-bromo-2-naphtol a également été alkylé *via* l'utilisation de la réaction de Williamson.[349] Le phénol, déprotoné par la base K_2CO_3 puis le phénate correspondant réagit avec l'halogénure (le bromoéthane) pour produire l'éther par S_N2. Le 1-bromo-2-éthoxynaphtalène **201** a été obtenu pur après chromatographie sur alumine avec un rendement de 30%.

Nous nous sommes ensuite orientés vers la synthèse du 1-bromo-2-éthylnaphtalène **202** et du 1-bromo-2-isopropylnaphtalène **203** portant respectivement un éthyl ou un isopropyl en position *β* (Schéma 129).

*1-bromo-2-éthylnaphtalène **202** et 1-bromo-2-isopropylnaphtalène **203***

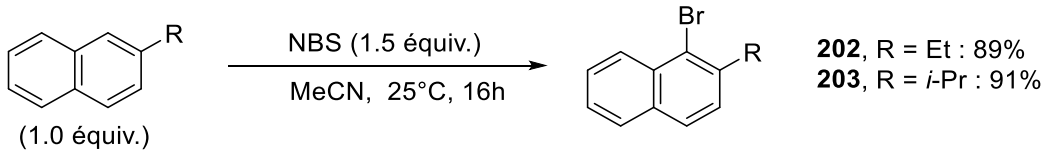


Schéma 129 : Bromation du 2-éthylnaphtalène par le N-bromosuccinimide.

[348] M. E. Burin, V. A. Ilichev, A. P. Pushkarev, D. L. Vorozhtsov, S. Y. Ketkov, G. K. Fukin, M. A. Lopatin, A. A. Nekrasov, M. N. Bochkarev, *Org. Electron.* **2012**, *13*, 3203–3210.

[349] K. Z. Łączkowski, D. García, D. Peña, A. Cobas, D. Pérez, E. Guitián, *Org. Lett.* **2011**, *13*, 960–963.

Le 2-éthylnaphtalène a été bromé *via* l'utilisation du *N*-Bromosuccinimide dans l'acétonitrile à température ambiante.[350] Cette réaction d'halogénation électrophile aromatique a permis l'obtention du 1-bromo-2-ethoxynaphthalène **202** avec un rendement de 89% et du 1-bromo-2-isopropylnaphtalène **203** avec un rendement de 91% après purification par chromatographie sur gel de silice (Schéma 129).

L'ajout d'un groupement benzyle en position *β* du naphtalène a ensuite été envisagée (Schéma 130).

*1-bromo-2-naphtyl trifluorométhane sulfonate **205***

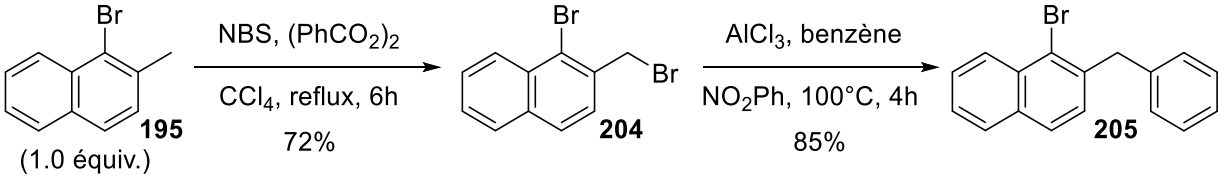


Schéma 130 : Synthèse du 1-bromo-2-benzylnaphtalène.

Pour obtenir le 2-benzyl-1-bromonaphtalène **205** deux étapes synthétiques ont été nécessaires. Tout d'abord le 1-bromo-2-méthylnaphtalène **195** a été bromé par le *N*-bromosuccinimide (1.5 équiv.) en présence de 0.01 équivalent de $(PhCO_2)_2$ à reflux dans le tétrachlorométhane.[351] Le produit brut **204** a été purifié par recristallisation dans l'hexane et finalement obtenu pur avec un rendement de 72%. Celui-ci a ensuite été soumis à une réaction de Friedel-Craft en présence d'$AlCl_3$ dans le benzène. Le 1-bromo-2-benzylnaphtalène **205** a été obtenu après purification par chromatographie sur gel de silice avec un rendement de 85%.

Le prochain substrat ayant été étudié est le 1-bromo-2-naphtyl diphénylphosphine **207** (Schéma 131).

*1-bromo-2-naphtyl trifluorométhane sulfonate **206** et 1-bromo-2-naphtyl diphénylphosphine **207***

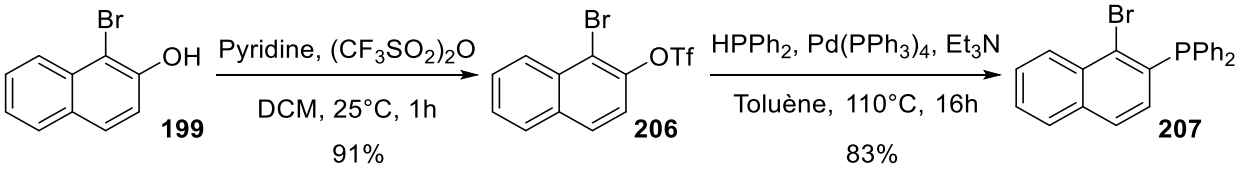


Schéma 131 : Synthèse du 1-bromo-2-naphtyl diphénylphosphine

La synthèse du 1-bromo-2-naphthyl diphénylphosphine **207** a été réalisée en deux étapes. Le 1-bromo-2-naphtyl trifluorométhane sulfonate **206** a d'abord été obtenu par réaction entre l'anhydride triflique et le 1-bromonaphthol 1**99** en présence de pyridine.[352] La réaction a été conduite dans le dichlorométhane à température ambiante pendant une heure. Le produit pur **206** a été obtenu après purification par chromatographie sur gel de silice avec un rendement de 91 %. Ce produit intermédiaire a ensuite été soumis à une réaction de phosphorylation catalysée par un complexe de Palladium.[353] Le 1-bromo-2-

[350] S. Huang, L. Kötzner, C. K. De, B. List, *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, *137*, 3446–3449.

[351] T. Peez, V. Schmalz, K. Harms, U. Koert, *Org. Lett.* **2019**, *21*, 4365–4369.

[352] L. J. P. van der Boon, L. van Gelderen, T. R. de Groot, M. Lutz, J. C. Slootweg, A. W. Ehlers, K. Lammertsma, *Inorg. Chem.* **2018**, *57*, 12697–12708.

[353] S. Xu, Y. Zhang, B. Li, S.-Y. Liu, *J. Am. Chem. Soc.* **2016**, *138*, 14566–14569.

naphthyl diphénylphosphine **207** a été obtenu avec un rendement de 83%. Le produit est caractérisé par un déplacement chimique en RMN du phosphore à $\delta^{31}P$ = -2.8 ppm.

*1-bromo-2-acétalnaphtalène **209***

Les amides développés par J. Clayden possèdent des énergies de barrière de rotation relativement élevées et sont par conséquent configurationnellement stables à température ambiante.[354] Parmi les composés étudiés, l'un des plus prometteurs possède une fonction aldéhyde en position *ortho*. Nous avons donc envisagé synthétiser un substrat similaire. Cependant, les amine-boranes sont connus pour être de bons réducteurs de ces fonctions. De ce fait, la fonction aldéhyde doit être protégée avant la réaction de borylation envisagée (Schéma 132).

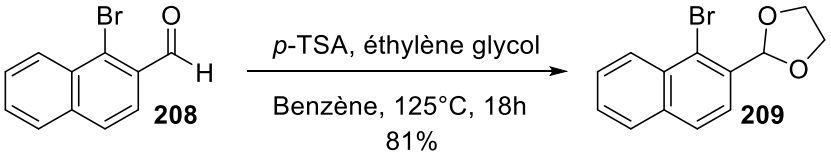


Schéma 132 : Protection du 1-bromo-2-naphtaldéhyde par l'éthylène glycol.

La protection de la fonction aldéhyde du substrat **208** a été réalisée dans le benzène à 125°C avec de l'éthylène glycol et catalysée par l'acide *p*-toluène sulfonique.[355] Une légère modification du procédé décrit par l'emploi d'un Dean-Stark a permis l'augmentation du rendement de la réaction à 81%.

Borylation des substrats

L'ensemble des substrats préparés précédemment a été soumis aux conditions de borylation optimisées présentées plus haut. Les résultats sont résumés ci-dessous. L'ensemble des substrats ayant été borylés efficacement ont été regroupés en Figure 74.

[354] J. Clayden, *Angew. Chemie Int. Ed. Engl.* **1997**, *36*, 949–951.

[355] Y. Nakano, D. W. Lupton, *Angew. Chemie Int. Ed.* **2016**, *55*, 3135–3139.

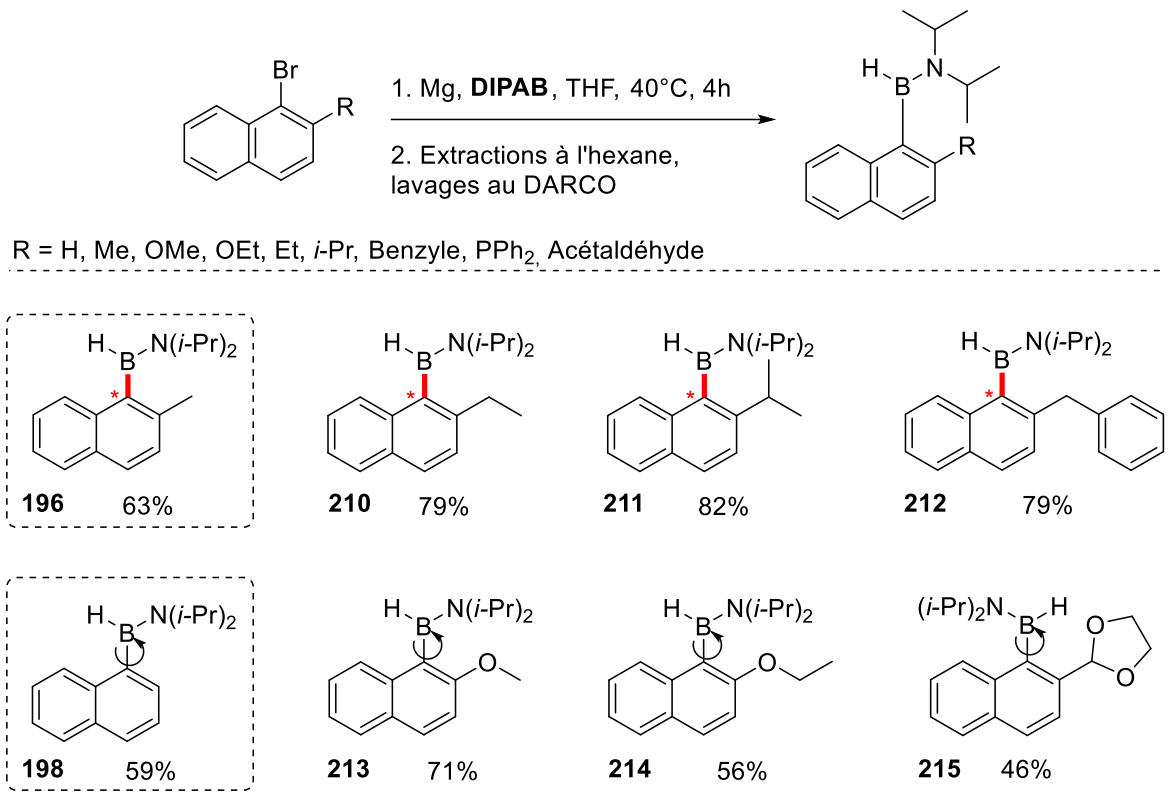


Figure 74 : Composés obtenus par borylation des bromures d'aryles correspondant par le DIPAB.

La borylation des bromure d'aryles synthétisés précédemment à l'aide de la formation d'un réactif de Grignard puis addition électrophile sur le DIPOB déshydrogéné *in situ* a permis l'obtention de 8 aminoarylboranes. Les rendements obtenus sont par ailleurs bons à modestes (46% à 82%) et dépendent majoritairement du nombre de traitements à réaliser en fin de réaction pour éliminer le produit secondaire d'hydrolyse de l'organomagnésien.

La méthode de détermination de la présence d'une chiralité axiale à température ambiante est de nouveau basée sur l'exploitation des spectres RMN ^{1}H. Aux vues des résultats obtenus avec le 1-bromo-2-méthylnaphtalène, il n'a pas été surprenant de constater que les substrats **210**, **211** et **212** décrits ci-dessus aient conduit à des aminoarylboranes présentant une atropoisomérie à température ambiante. Nous avons également mis en évidence que le remplacement d'un groupement méthyl par un groupement méthoxy **213**, éthoxy **214** ou acétaldéhyde **215** conduit à des composés non-atropoisomères à température ambiante. Nous avons envisagé que l'effet mésomère donneur de l'oxygène dans les substrats alkoxy (**213** - **215**) puisse favoriser la rotation de la liaison C_{Ar}-B en stabilisant l'état de transition dans lequel l'orbitale vacante du bore est alignée avec le système π de l'aromatique. Dans le cas de l'acétaldéhyde **215**, une contribution stérique due à la nature cyclique du substituant pourrait également expliquer la libre rotation autour de la liaison C_{Ar}-B. L'étude des énergies de barrière de rotation de ces composés sera décrite plus tard dans ce manuscrit et ces hypothèses rediscutées.

Certains des composés atropoisomères à température ambiante ont été obtenus à l'état solide puis cristallisés. Les cristaux ont été obtenus grâce à la technique de « cristallisation en goutte assise » par

diffusion en phase vapeur. Une goutte recelant le produit en solution (toluène) est placée au-dessus d'un pilulier contenant un solvant dont la tension de vapeur est inférieure, ici l'hexane. Un état de sursaturation s'établit dans la goutte qui conduit à une lente évaporation du toluène, entraînant une augmentation de la concentration du produit et, *in fine*, sa cristallisation. Le 2-méthyl_N-diisopropyl_atropo **196** a été cristallisé selon cette méthode et obtenu sous forme de cristaux incolores. La structure de ce composé a ainsi pu être étudiée par diffractométrie de rayon X (DRX) (Tableau 61).

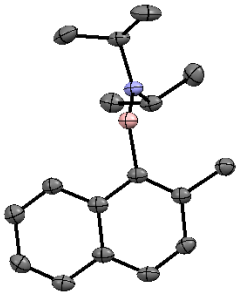
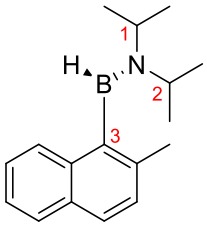


*Tableau 61 : Données issues de la structure RX du 2-méthyl_N-diisopropyl_atropo **196**.*



Liaison	Longueur de liaison (pm)
B-N	138.6 B=N
C_3-B	159.3
B-H	113.2
Liaison	**Angles (°)**
C_1-N-B	121.7
C_2-N-B	122.5
C_3-B-N	123.7
C_3-B-H	118.7
N-B-H	117.3
Liaison	**Angle de torsion (°)**
C_3-B-N-C_1	87.56 BN plan

Les données obtenues grâce à l'étude de la structure RX ont notamment permis de confirmer le caractère de double liaison de la B-N au sein de cet aminoarylborane (valeur théorique liaison simple [B-N] = 1.51Å *vs* liaison double [B=N] = 1.31Å). De plus, l'angle de torsion nous montre également que les plans formés par le naphtalène et la liaison B-N sont perpendiculaires (Figure 75). Ceci peut s'expliquer par l'encombrement stérique créé par le groupement méthyl en position *β* du naphtalène forçant alors l'orientation du noyau naphtalène et de la liaison B-N selon deux plans distincts.

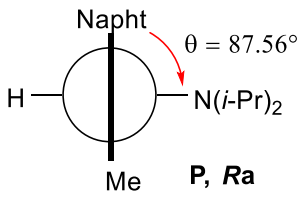


*Figure 75 : Représentation de Newman de l'un des deux énantiomères du 2-méthyl_N-diisopropyl_atropo **196**.*

Les cristaux du 2-benzyl_N-diisopropyl_atropo **212** ont également été obtenus *via* cette méthode. La même démarche que celle adoptée pour le composé précédent a été poursuivie.

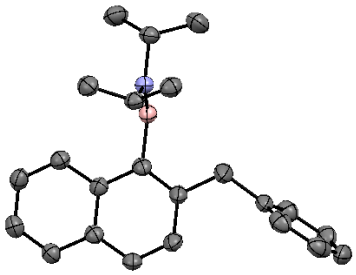
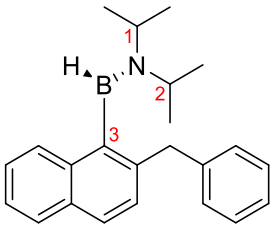


*Tableau 62 : Données issues de la structure RX du 2-benzyl_N-diisopropyl_atropo **212**.*



Liaison	Longueur de liaison (pm)
N-B	138.0 B=N
C_3-B	158.9
B-H	108.5
Liaison	**Angles (°)**
C_1-B-N	123.5
C_2-B-N	122.1
C_3-B-N	124.9
C_3-B-H	116.8
N-B-H	118.8
Liaison	**Angle de torsion (°)**
C_3-B-N-C_1	90.78 BN plan

Les données obtenues grâce à l'étude de la structure RX ont permis de confirmer une nouvelle fois la nature de double liaison de la B-N au sein des aminoarylboranes tandis que l'angle de torsion a montré une fois de plus l'existence de deux plans distincts pour le naphtalène et la partie amine (Figure 76). Le groupement benzyle agit donc de façon similaire en termes d'encombrement stérique, forçant l'existence de deux plans distincts pour les noyaux aromatiques et la liaison B-N.

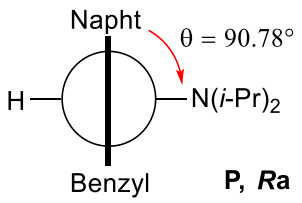


*Figure 76 : Représentation de Newman de l'un des deux énantiomères du 2-benzyl_N-diisopropyl_atropo **212**.*

Le 1-bromo-2-naphthyl diphénylphosphine **207** n'a quant à lui pas permis d'accéder à l'aminoarylborane correspondant selon les conditions testées. Par conséquent, une série d'optimisation des conditions générales de réaction a été réalisée afin de les adapter à ce substrat (Tableau 63).

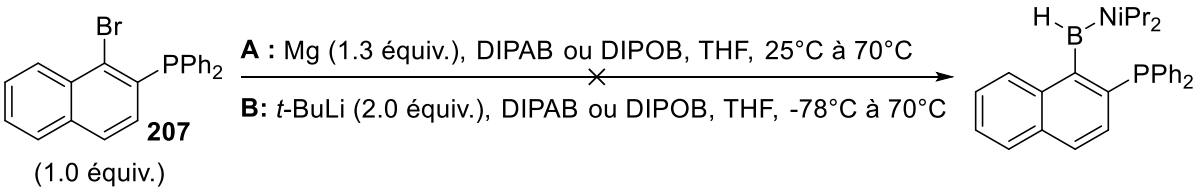


Tableau 63 : Conditions de borylation pour la synthèse du 1-bromo-2-naphtyl diphénylphosphine.

Entrée	DIPAB (équiv.)	DIPOB (équiv.)	**Conditions A** Conv. (%)	**Conditions B** Conv. (%)
1	(2.2)	-	0	-
2	(5.0)	-	0	-
3	-	(2.2)	0	-
4	(2.2)	-	-	0
5	-	(2.2)	-	0

La borylation du 1-bromo-2-naphtyl diphénylphosphine **207** a été réalisée selon diverses conditions rassemblées en **A** et **B**. Toutes impliquent l'utilisation d'un minimum de 2.0 équivalents de l'agent de borylation pour palier à la coordination du bore sur le phosphore. La formation du réactif de Grignard n'a jamais été complète (Tableau 63, entrées 1 à 3). De ce fait, un autre organométallique a été employé en tant qu'alternative. L'organolithien a été obtenu avec une conversion totale grâce à l'utilisation du *t*-BuLi en conditions cryogéniques (Tableau 63, entrées 4 et 5). Cependant, la seconde étape de borylation a échoué. L'utilisation directe du DIPOB plutôt que l'amine-borane a conduit à des résultats similaires. Le produit attendu n'a donc pas été obtenu.

Grâce à ces premiers résultats, nous avons donc maintenant une meilleure idée de la nature de l'encombrement nécessaire en position *β* de la liaison C_{Ar}-B pour obtenir des atropoisomères à motif naphtalène. La prochaine étape a été d'évaluer la substitution de la position *péri*.

IV.2.1.6.2. Etude de la position *péri* du naphtalène

Afin d'étudier l'effet de l'encombrement sur la position *péri*, un nouveau substrat a été synthétisé. Il s'agit du 1-bromo-8-méthylnaphtalène **217** (Schéma 133).

Synthèse du substrat de départ

*1-bromo-8-méthylnaphtalène **217***

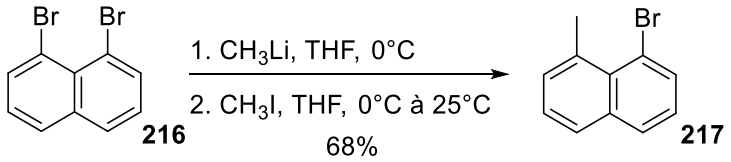


*Schéma 133 : Synthèse du 1-bromo-8-méthylnaphtalène **217** à partir du 1,8-dibromonaphtalène **216**.*

Le substrat substitué en position *péri* a été obtenu par échange halogène-lithium en présence de méthyl lithium puis méthylation de la position *péri (8)*-naphtalène (Schéma 133). Le produit pur **217** a été obtenu après purification par chromatographie sur gel de silice avec un rendement de 68%.

Les deux substrats précédents (1-bromo-8-méthylnaphtalène **217** et 1,8-dibromonaphtalène **216**) ont ensuite été étudiés dans la réaction de borylation (Figure 77).

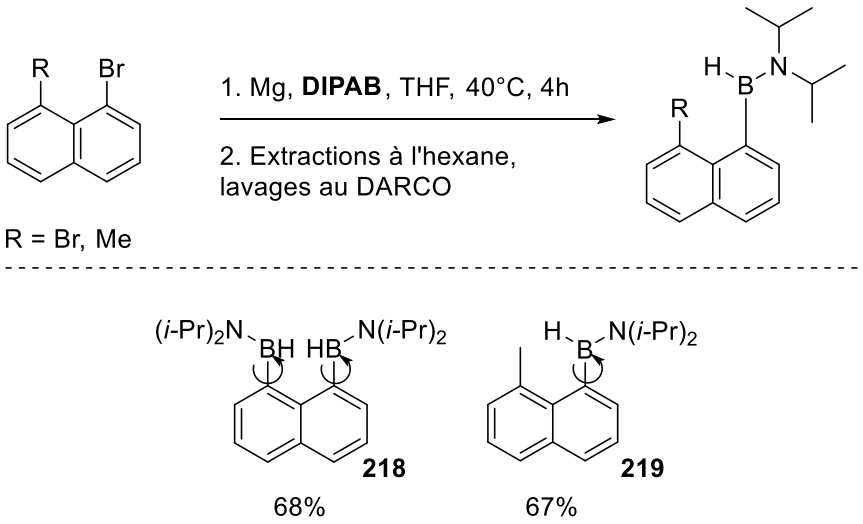


Figure 77 : Structures et rendements des composés substitués en position péri non-atropoisomères à TA.

La borylation du 1,8-dibromonaphtalène **218** et du 1-bromo-8-méthylnaphtalène **219** a conduit à l'obtention des deux aminoarylboranes correspondants avec des rendements de 68% et 67% respectivement. Cependant, l'analyse des spectres RMN ^{1}H montre que cette substitution ne permet pas le blocage de la rotation de la C_{Ar}-B. L'encombrement de cette position n'est donc pas suffisant pour obtenir des atropoisomères, même lorsqu'une bis-borylation est réalisée.

Il aurait été intéressant d'étudier l'encombrements des deux positions (*péri* et *β*) sur une seule et même molécule. Cette démarche n'a cependant pu être réalisée dans le temps imparti. Un motif naphtalène encombré en ces deux positions sera étudié au laboratoire prochainement tandis que des calculs DFT pour la prédiction de la barrière d'énergie de rotation de tels substrats est en cours.

IV.2.1.6.3. Influence de la nature du complexe amine-borane

La suite de l'étude s'est portée sur l'influence de la nature du complexe amine-borane. Le DIPAB a été étudié durant les premiers essais car celui-ci est le plus couramment utilisé au laboratoire. D'autres amine-boranes comportant une amine secondaire ont été testés pour la borylation du 1-bromo-2-méthylnaphtalène (Schéma 134).

e) Synthèse des complexes amine-borane secondaires

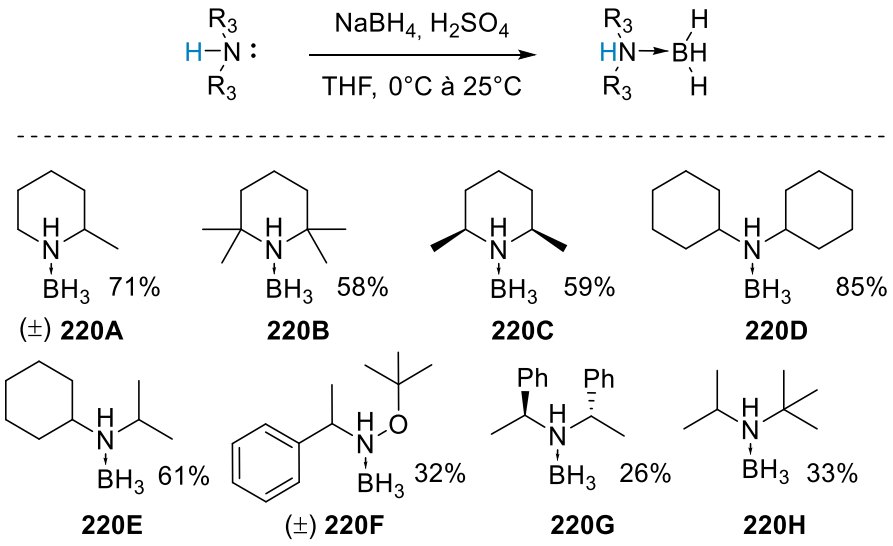


Schéma 134 : Synthèse des complexes amine-boranes.

Huit complexes différents possédant des amines secondaires ont été obtenus en suivant le protocole classique $NaBH_4/H_2SO_4$/amine. Les structures représentées ci-dessus ont été sélectionnées avec un encombrement suffisant pour exister à l'état de monomère en solution. Certains sont symétriques (**220B**, **C** et **D**) alors que les autres possèdent deux substituants différents sur l'amine. Ces derniers pourraient permettre d'étudier l'influence de l'encombrement stérique sur l'obtention d'une configuration préférentielle *Z/E* de la B=N. Le complexe amine-borane **220G** est quant à lui énantiomériquement pur, une synthèse diastéréosélective d'aminoarylborane atropoisomère est donc envisageable. Sa synthèse a été améliorée en utilisant le BH_3•DMS et un rendement de 88% a été obtenu.[356]

f) Borylation du 1-bromo-2-méthylnaphtalène et/ou du 1-bromo-2-isopropylnaphtalène

La borylation de deux substrats modèles choisis (le 1-bromo-2-méthylnapthalène **195** et le 1-bromo-2-isopropylnaphtalène **203**) a été réalisée avec chacun des huit complexes synthétisés ci-dessus (Schéma 135).

[356] B. L. Booth, N. J. Lawrence, R. G. Pritchard, H. S. Rashid, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1995**, 287–289.

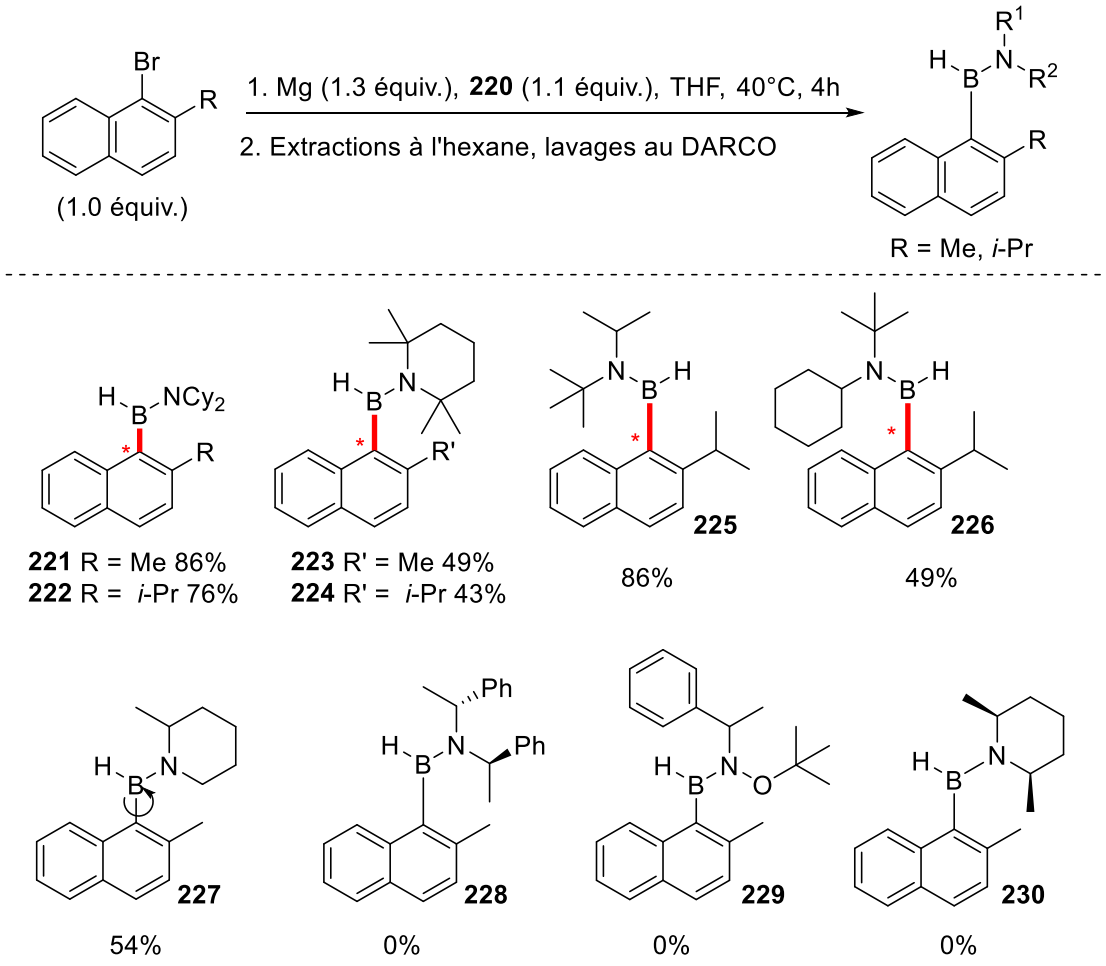


Schéma 135 : Conditions de borylations appliquées.

La borylation des deux substrats de départ a conduit à des composés atropoisomères à température ambiante dans le cas des complexes amine-boranes **220B**, **D**, **E** et **H**. Le complexe TMP **220B** a conduit à des résultats modestes (49 % de rendement pour **223** et 43 % de rendement pour **224**) alors que le DICAB **D** a conduit à de hauts rendements (86% pour **221** et 76% pour **222**). La substitution du groupement isopropyle par un *tert*-butyle au sein de l'amine-borane **220H** a conduit à un rendement comparable (**225**, 86%) alors que l'utilisation d'un cyclohexane **220E** a fait chuter le rendement isolé (**226**, 49%). Aucune préférence de configuration *Z* ou *E* de la liaison B-N n'a été obtenue avec ces deux amine-boranes possédant deux substituants différents.

L'utilisation de l'amine-borane **220A** a conduit au produit de borylation **227** avec un rendement de 54%. Ce composé s'avère être non-atropoisomère à température ambiante. La comparaison de ce produit à celui obtenu avec l'amine-borane **220B** a permis de conclure que des groupements plus encombrants que des hydrogènes sur les positions *ortho-,ortho'-* sont nécessaires à l'obtention d'une chiralité axiale C_{Ar}-B à température ambiante.

Les complexes **220F** et **G** ont conduit à la décomplexation de l'amine et du bore et non à l'aminoborane attendu. Enfin, l'amine-borane **220C** a conduit à un mélange complexe **230** dont un produit contient un

atome de bore pour lequel le déplacement chimique correspond à un aminoarylborane ($\delta^{11}B$ = 42.0 ppm) sans que celui-ci ait pu être purifié et identifié clairement.

Les cristaux du 2-isopropyl_N-TMP_atropo **224** ont été obtenus *via* la méthode de cristallisation présentée plus haut. La même démarche que celle adoptée pour les composés précédents a été poursuivie.

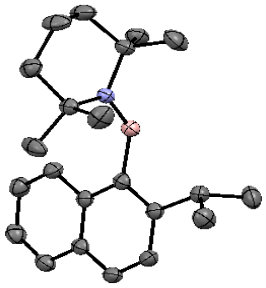
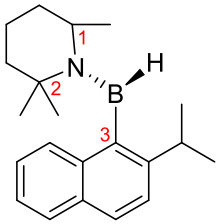


*Tableau 64 : Données issues de la structure RX du 2-isopropyl_N-TMP_atropo **224**.*



Liaison	Longueur de liaison (pm)
N-B	139.4
C_3-B	159.0
B-H	108.0
Liaison	**Angles (°)**
C_1-B-N	123.5
C_2-B-N	117.0
C_3-B-N	130.9
C_3-B-H	111.2
N-B-H	117.8
Liaison	**Angle de torsion (°)**
C_3-B-N-C_1	99.84 B=N

La nature de double liaison B-N est ici aussi mise en lumière tandis que la perpendicularité du noyau naphtalène et de l'amine est une nouvelle fois observée mais cette fois avec un angle de torsion d'environ 100° alors qu'il était proche de 90° pour les deux composés précédents (Figure 78).

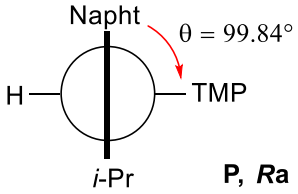


*Figure 78 : Représentation de Newman de l'un des énantiomères du 2-isopropyl_N-TMP_atropo **224**.*

Des essais consistant à utiliser des amine-boranes primaires pour boryler le 1-bromo-2-méthylnaphtalène **195** ont également été réalisés (Schéma 136). Ces derniers ont été synthétisés selon la procédure classique utilisant du $NaBH_4$, H_2SO_4 et une amine.

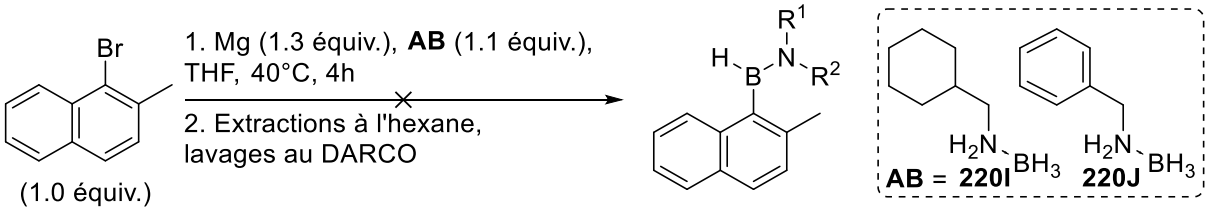


Schéma 136 : Borylation du 1-bromo-2-méthylnaphtalène par des amine-boranes comportant une amine primaire.

Les complexes amine-borane primaires ont conduit à l'obtention de l'acide boronique correspondant. Les aminoarylboranes obtenus n'étaient donc pas assez stables face à l'hydrolyse. L'optimisation de la purification de ces composés n'a pas été étudiée puisque ces composés auraient très probablement conduit à des aminoarylboranes non-atropoisomères aux vues des résultats précédents.

IV.2.1.6.4. Etude de la borylation catalytique

Jusqu'à présent la production des aminoarylboranes en tant qu'atropoisomères potentiels a été réalisée selon un procédé ne permettant pas l'obtention d'une synthèse stéréosélective à moins d'utiliser un amine-borane chiral. Il existe néanmoins des procédés permettant la borylation stéréosélective d'halogénures d'aryle. La synthèse de composes borés *via* l'utilisation de la catalyse en fait partie. Un procédé de catalyse au palladium (II) a été développé au laboratoire en 2015 donnant accès aux acides boroniques et boronates à partir des bromures et chlorures d'aryle.[69] Une tentative d'adaptation de telles conditions à ces substrats a été réalisée (Tableau 65).

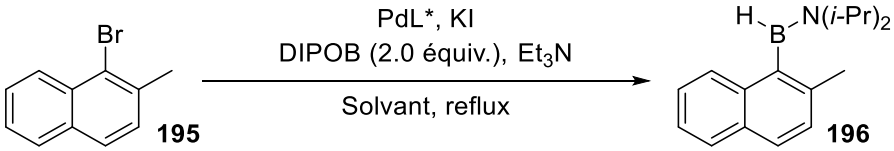


Tableau 65 : Conditions appliquées à la catalyse de la réaction de borylation du 1-bromo-2-méthylnaphtalène

Entrée	Et_3N (équiv.)	Pd/Ligand (équiv.)	KI (équiv.)	Solvant / T°C	Conv. (%)
1	(3.0)	$PdCl_2$dppp (0.02)	(0.03)	Toluène / 110°C	0
2	-	$PdCl_2$dppp (0.02)	(0.03)	Toluène / 110°C	0
3	(3.0)	$PdOAc_2$ (0.02) / XPHOS (0.06)	(0.03)	EtOAc / 50°C	0
4	(3.0)	$PdOAc_2$ (0.02) XPHOS (0.06)	(0.3)	EtOAc / 50°C	0
5	(3.0)	$PdOAc_2$ (0.02) XPHOS (0.06)	-	EtOAc / 50°C	0
6	(3.0)	$PdOAc_2$ (0.02)	(0.03)	EtOAc / 50°C	100

L'application des conditions optimales de catalyse de la réaction de borylation d'un bromure d'aryle par le DIPOB (Tableau 65, entrées 1 et 4) n'ont pas conduit au produit attendu. Seule l'utilisation du

$Pd(OAc)_2$ sans ligand phosphine a permis d'obtenir l'aminoarylborane souhaité (Tableau 65, entrée 6). Le développement d'une réaction énantiosélective est donc compromis à ce stade.

IV.3. Borylation du motif benzène

L'étude des substrats naphtalène a permis de décrire une nouvelle forme de chiralité axiale C-B au sein des atropoisomères. L'étude a ensuite été élargie aux substrats benzéniques (Schéma 137).

*1-bromo-2-tert-butylbenzène **231** et borylation*

La synthèse du 1-bromo-2-*tert*-butylbenzène **231** a été obtenue selon les conditions reportées dans la littérature avec un faible rendement de 26%.[357]

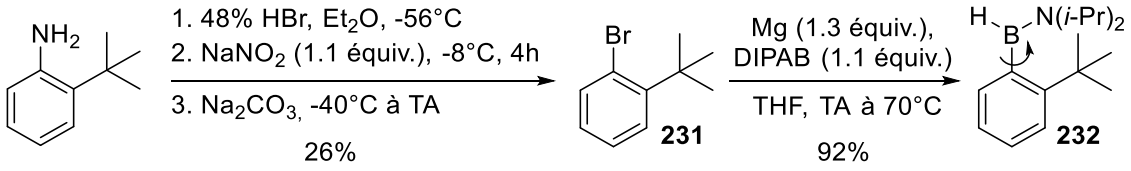


*Schéma 137 : Synthèse du 2-tert-butyl_N-diisopropyl_N-atropo **232**.*

Le bromure d'aryle a ensuite été borylé par le DIPAB pour conduire au produit **232** attendu avec un rendement de 92% (Schéma 137). Cependant, le produit **232** ne possède pas de chiralité axiale à 25°C. La liaison C_{Ar}-B possède en effet une rotation libre à température ambiante. Le blocage de la liaison C-B n'a pu être observé par RMN ^{1}H même en abaissant la température à -75°C dans l'acétone-d_6.

Nous nous sommes alors intéressés au 2-bromo-1,5-di-*tert*-butyl-3-methoxybenzene **234** qui comporte un encombrement *ortho*-, *ortho'*-.

*2-bromo-1,5-di-tert-butyl-3-methoxybenzene **234***

Le 2-bromo-1,5-di-*tert*-butyl-3-méthoxybenzène **234** a été obtenu après une étape de bromation (93%) puis une O-alkylation réalisée à l'aide de l'iodure de méthyle avec un rendement de 86% (Schéma 138).[358]

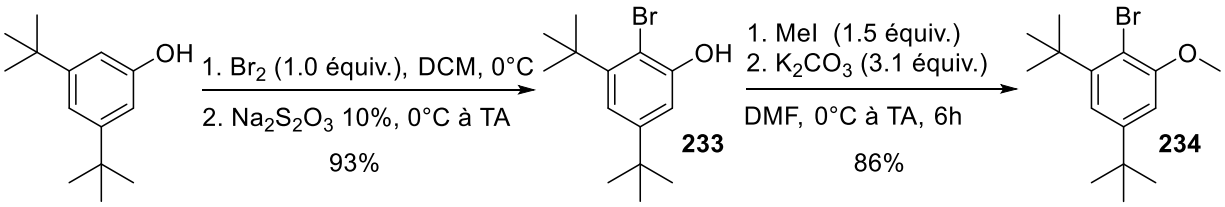


Schéma 138 : Synthèse du 2-bromo-1,5-di-tert-butyl-3-methoxybenzène.

Le substrat **234** a ensuite pu être borylé selon les conditions optimisées précédemment sur les substrats de type naphtalène. Le DIPAB a été utilisé comme agent de borylation réagissant avec un organométallique (Schéma 139).

[357] Z. Wu, D. Ma, B. Zhou, X. Ji, X. Ma, X. Wang, Y. Zhang, *Angew. Chemie Int. Ed.* **2017**, *56*, 12288–12291.
[358] V. R. Bhonde, B. T. O'Neill, S. L. Buchwald, *Angew. Chemie Int. Ed.* **2016**, *55*, 1849–1853.

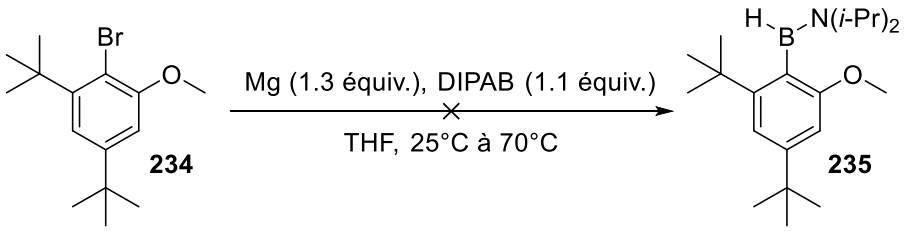


*Schéma 139 : Borylation du 2-bromo-1,5-di-tert-butyl-3-méthoxybenzène **234** via un organomagnésien.*

La borylation du substrat par le DIPAB n'a pas conduit au produit attendu. L'étape limitante n'est pas la borylation mais l'étape de formation de l'organométallique. En effet, la formation du réactif de Grignard n'a pas eu lieu. Il a donc été envisagé d'utiliser un organolithien plutôt qu'un organomagnésien. La réaction a été reconduite avec modification de la première étape (Schéma 140).

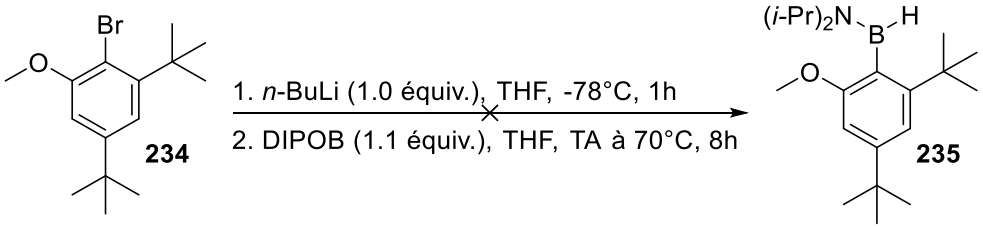


*Schéma 140 : Borylation du 2-bromo-1,5-di-tert-butyl-3-méthoxybenzène **234** via un organolithien.*

L'utilisation d'un organolithien et du DIPOB n'a pas conduit à l'aminoarylborane attendu mais à l'acide boronique correspondant. Celui-ci a été obtenu avec 82% de rendement et les déplacements chimiques obtenus en RMN ^{11}B et ^{1}H correspondent à la description de la littérature.[359] L'arylaminoborane semble cependant être trop instable face à l'hydrolyse.

Les substrats benzéniques se sont donc montrés moins prometteurs pour des applications en synthèse d'atropoisomères (chiralité à 25°C). La substitution des positions *ortho-,ortho'-* doit être faite avec des substituants alkyles suffisamment encombrants pour bloquer la rotation de la liaison C_{Ar}-B sans que la formation de l'organomagnésien en soit inhibée pour autant. L'utilisation d'un organolithien plutôt que d'un organomagnésien n'a pas permis d'obtenir un aminoborane plus encombré.

IV.4. Bilan Synthétique

Au total, dix composés atropoisomères ont été obtenus par borylation des bromures d'aryle correspondants (Figure 79). La chiralité axiale a été mise en évidence *via* l'analyse des spectres RMN ^{1}H à 25°C. La prochaine étape consiste à déterminer l'énergie de la barrière de rotation de la liaison C_{Ar}-B et les paramètres s'y rattachant. Pour ce faire, les mélanges racémiques peuvent être soumis en HPLC pour séparer les énantiomères et étudier la racémisation d'échantillons énantiopurs au cours du temps.

[359] H. Zhang, F. Y. Kwong, Y. Tian, K. S. Chan, *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 6886–6890.

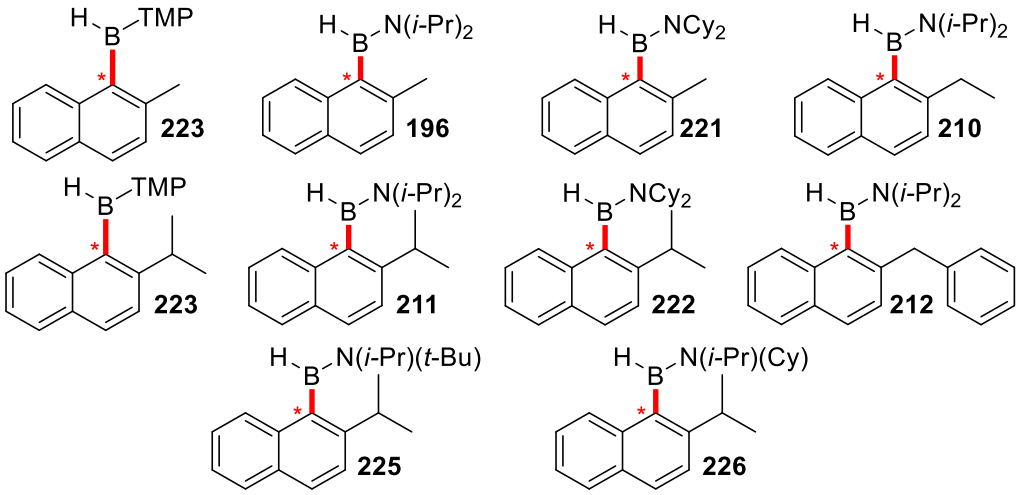


Figure 79 : Structures des aminoarylboranes atropoisomères à température ambiante.

Neuf autres composés ont été obtenus selon les mêmes conditions de synthèse mais ont conduit à des aminoarylboranes non-atropoisomères à température ambiante (Figure 80). Ceux-ci possèdent donc une libre rotation autour de la liaison C_{Ar}-B. La méthode de détermination des barrières d'énergie de la liaison C_{Ar}-B dans ces composés est basée sur une étude à basse température. La diminution de la température peut en effet permettre d'observer une rotation lente autour de la liaison C_{Ar}-B dans certains cas et donc de remonter jusqu'à la valeur de l'énergie de barrière de rotation de celle-ci.

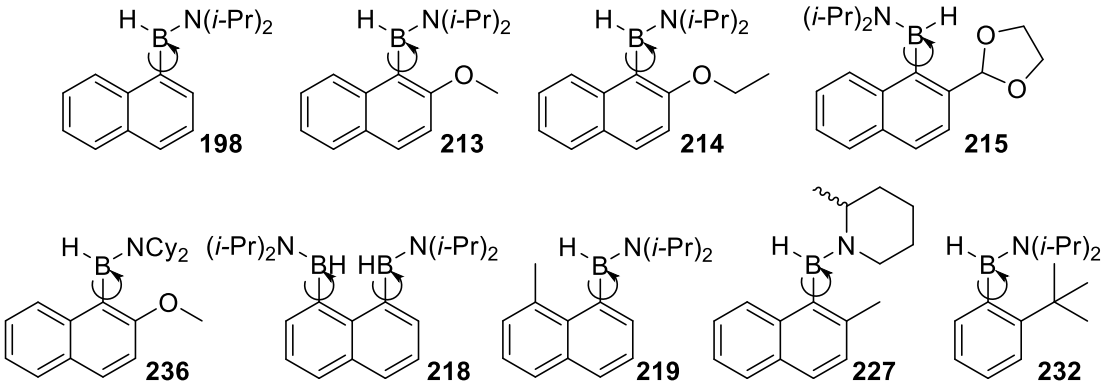


Figure 80 : Structures des composés non-atropoisomères à température ambiante.

V. Détermination des barrières d'énergie de rotation de la liaison CAr-B

La détermination des barrières d'énergie de rotation dans le cas des atropoisomères est primordiale pour estimer la stabilité des échantillons énantiopurs face à la racémisation. Or, cette notion de stabilité du rotamère considéré est particulièrement importante quelle que soit l'application envisagée (drug-delivery, machines moléculaires, catalyse, etc.).

Nous étudions ici une réaction de racémisation (Figure 81), c'est-à-dire le procédé selon lequel un échantillon énantiopur (donc optiquement actif) est transformé de manière irréversible et à hauteur de 50% en un mélange racémique qui n'est alors plus optiquement actif. Le temps de demi-vie de

racémisation ($t_{1/2}$) correspondant est ainsi le temps requis pour réduire la pureté optique à hauteur de 50%. En l'absence d'implication d'un élément chiral externe, la vitesse de racémisation (k_{rac}) d'une paire d'énantiomère ainsi que l'énergie d'activation ($\Delta G^{\ddagger}_{rac}$) associée à cette transformation est la même pour les deux espèces considérées.

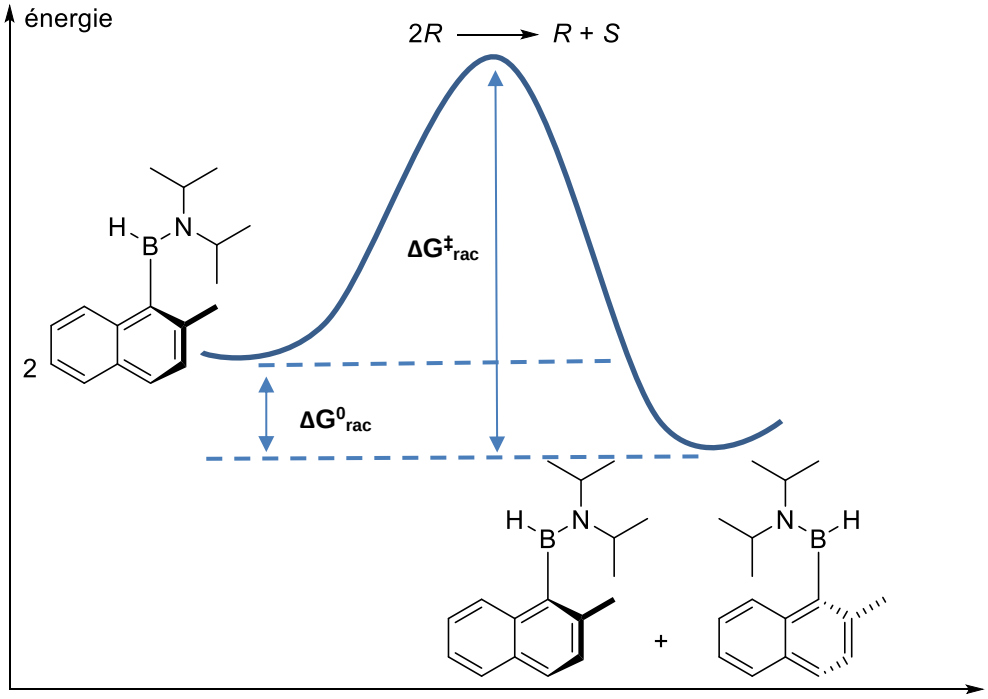


*Figure 81 : Représentation schématique du profil d'énergie de la racémisation de **196**.*

Ce phénomène macroscopique ne doit pas être confondu avec le phénomène d'épimérisation qui ne fait qu'inverser la configuration absolue, d'un et d'un seul centre asymétrique et qui se trouve être réversible (Figure 82).

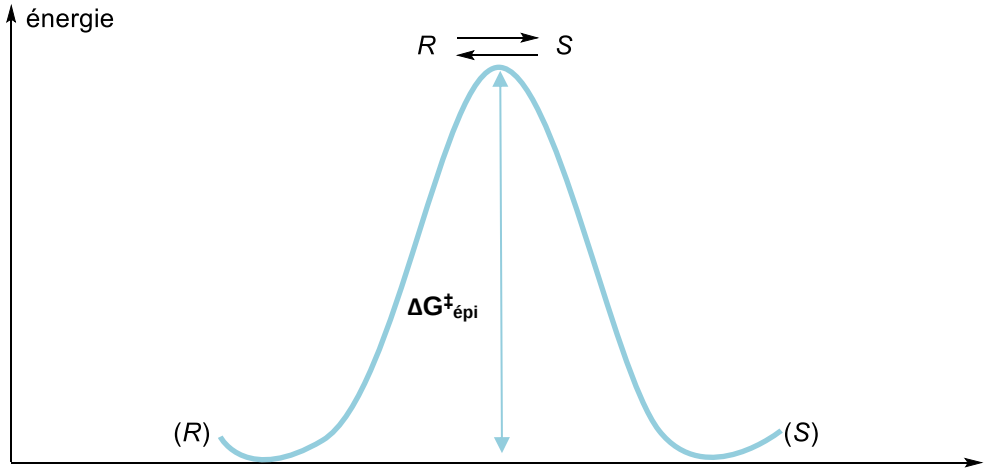


Figure 82 : Représentation schématique du profil d'énergie de la réaction d'épimérisation.

Différentes techniques permettent de suivre la racémisation en solution. Il s'agit alors de choisir la méthode d'analyse la plus adaptée au système étudié. Les racémisations les plus rapides correspondent à des énergies de barrière de rotation faibles (typiquement comprises entre 5 et 24

kcal.mol^{-1}) et peuvent alors être étudiées en RMN à température variables sur le mélange racémique si des protons diastéréotopiques sont présents dans la molécule. D'autre part, si l'énergie de barrière de rotation est supérieure à 24 kcal.mol^{-1} alors les rotamères peuvent être isolés (HPLC, CPG) et étudiés individuellement *via* des techniques spectroscopiques telles que le dichroïsme circulaire ou encore analytiques telles que la chromatographie dynamique.

L'étude cinétique de la réaction de racémisation est basée sur le changement de la pureté optique au cours du temps. Les équations d'Eyring permettent d'en déterminer les paramètres associés.

V.1. Rappels Mathématiques

Dans cette partie sont listées les différentes équations nous ayant servi à calculer les énergies d'activation, temps de demi-vie, et autres paramètres qualifiant nos composés.[360]

Détermination de la vitesse de racémisation et de l'énergie de barrière de rotation

$$k_{rac} = \left(\frac{k_B T}{h}\right) e^{-\Delta G^{\ddagger}_{rac}/RT}$$

$$\Delta G^{\ddagger}_{rac} = -RT\ ln\left(\frac{h k_{rac}}{T k_B}\right)$$

où k_{rac} correspond à la vitesse de racémisation, $\Delta G^{\ddagger}_{rac}$ est l'énergie de la barrière de rotation liée à la racémisation, T est la température (°K), R est la constante des gaz parfaits, h est la constante de Planck et k_B la constante de Boltzmann.

Détermination du temps de demi-vie de racémisation

Le temps de demi-vie de racémisation est calculable à partir de la vitesse de racémisation si l'on considère que l'on démarre avec un substrat énantiopur à t = 0.

$$ln\left(\frac{x_{eq}}{x_{eq} - x}\right) = ln\left(\frac{R_0}{2R - R_0}\right) = ln\left(\frac{R + S}{R - S}\right) = 2k_{enant}t$$

$$ln\left(\frac{R_0}{R_0 - x}\right) = k_{rac}t$$

où $k_{rac} = 2\ k_{enant}$, R_0 correspond à la concentration initiale de l'énantiomère R et x à la concentration du racémate à l'instant t.

Une fois que 50% d'excès énantiomérique est obtenu, donc une fois la racémisation complète, l'équation permettant de déterminer le temps de demi-vie de racémisation est alors donnée par :

[360] M.G. Evans et M. Polanyi, *Some applications of the transition state method to the calculation of reaction velocities, especially in solution*, *Trans. Faraday Soc.*, vol. 31, **1935**, p. 875-894.

$$t_{1/2_{rac}} = \left(\frac{ln2}{2k_{enant}}\right) = \left(\frac{ln2}{k_{rac}}\right)$$

V.2. Démarche analytique

La stratégie analytique abordée avec les aminoarylboranes a été la suivante :

1. Chacun des aminoarylboranes atropoisomères à température ambiante ont été soumis en HPLC avec utilisation de colonnes chirales pour séparer les énantiomères.
2. Les énantiomères possédant une résolution satisfaisante en HPLC ont ensuite été collectés.
3. Deux options s'offraient alors à nous : étudier la racémisation en solution de l'échantillon énantiopur obtenu en HPLC dynamique (dont le principe est présenté en page 220) ou étudier ce même phénomène à l'aide du dichroïsme circulaire (dont le principe est décrit en page 222).
4. Une fois les études de racémisation complétées à différentes températures (triplicata de chaque mesure) les $\Delta G^{\ddagger}$ et $t_{1/2}$ ont pu être calculés *via* l'utilisation des équations d'Eyring.

Une analyse complémentaire *via* l'utilisation de la RMN à température variable a également été réalisée afin de corréler les résultats obtenus selon ces trois techniques.

Pour les composés non-atropoisomères ou dont la racémisation est rapide ($\Delta G^{\ddagger}_{rac}$< 19 kcal.mol^{-1}) une étude sur le mélange racémique a été réalisée *via* la technique de RMN à température variable.

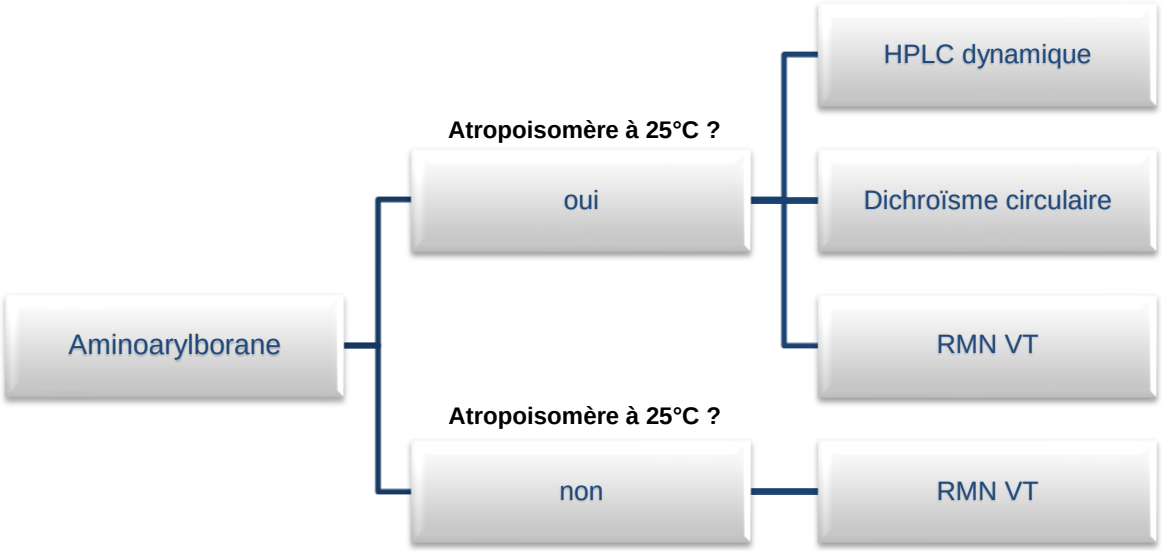


Figure 83 : Représentation schématique de la démarche analytique suivie.

V.3. Etude des barrières énergétiques par RMN à température variable

V.3.1. Principe de la RMN à température variable

La RMN dynamique est l'une des méthodes les plus importantes pour déterminer les barrières énergétiques (énergie d'activation) à franchir pour passer d'un rotamère à un autre. En effet, comme nous l'avons vu lors de la détermination rapide de la présence d'une chiralité à 25°C dans les aminoarylboranes synthétisés, certains protons diastéréotopiques permettent de distinguer un produit atropoisomère d'un produit achiral. Des températures basses sont appliquées aux molécules ne

possédant pas de chiralité à température ambiante pour espérer voir un dédoublement tandis que des températures élevées sont appliquées aux systèmes chiraux dans le but d'observer une coalescence. Cette méthode permet d'étudier le mélange racémique directement. Elle est donc adaptée à l'étude de composés dont la racémisation en solution est très rapide à température ambiante.

Les composés aminoarylboranes atropoisomères à température ambiante ont été étudiés entre 25°C et 105°C en RMN ^{1}H dans le DMSO-d_8. Cette démarche est réalisée dans le but de fournir assez d'énergie pour franchir la barrière de rotation de la liaison C_{Ar}-B. Ce phénomène se matérialise par une coalescence des protons diastéréotopiques considérés. Il y a alors une isochronie des protons en question ce qui veut dire que la liaison C_{Ar}-B tourne librement. La température à laquelle a lieu cette coalescence est notée T_c et permettra ensuite de calculer $\Delta G^{\ddagger}$ et $t_{1/2}$ notamment.

Les composés achiraux à température ambiante ont été étudiés à basse température. En effet, le fait que ces molécules soient achirales à cette température signifie que la coalescence en question a déjà été atteinte à 25°C et qu'il y a donc libre rotation autour de la liaison C_{Ar}-B.

Equations pour la détermination des paramètres en se basant sur les données RMN

$$k_{rac} = \pi\left(\frac{\Delta\nu}{\sqrt{2}}\right); \quad \Delta G_{rac} = RT_c\left[ln\left(\frac{k_B T_c}{h}\right) - ln\left(\pi\frac{\Delta\nu}{\sqrt{2}}\right)\right]; \quad t_{1/2_{rac}} = \left(\frac{ln2}{2k_{enant}}\right) = \left(\frac{ln2}{k_{rac}}\right)$$

avec $\Delta\nu$ correspondant à la différente de déplacement chimique entre le multiplet à 25°C et le pic de coalescence, et T_c la température à laquelle est observée la coalescence en question (en °K).

V.3.2. Résultats obtenus

V.3.2.1. Composés atropoisomères à température ambiante

Les aminoarylboranes à l'état de mélanges racémiques ont été étudiés dans le DMSO-d_8 à partir de 25°C jusqu'à 105°C par paliers de 10°C. De manière systématique, un spectre RMN ^{1}H à température ambiante a été réalisé après les analyses afin de vérifier l'absence de dégradation du produit étudié. Aucune dégradation n'a été observé tant que le solvant deutéré était bien séché avant son utilisation.

L'ensemble des substrats atropoisomères à température ambiante a été étudié en RMN à températures variables. Une exception a été faite pour les composés issus de la réaction avec le DICAB (dicyclohexylamine-borane) car le spectre ^{1}H est caractérisé par des multiplets se superposant dans la zone des alkyles. L'exploitation des spectres obtenus aurait été trop complexe.

Chacun de ces atropoisomères a cependant conduit au même résultat : aucune coalescence n'a été observée dans les conditions de températures étudiées. Ceci signifie que les énergies des barrières de rotation autour de la liaison C_{Ar}-B de ces composés sont supérieures à 19 kcal.mol^{-1} qui correspond au maximum de température appliqué en RMN dans notre cas.

L'exemple du 2-benzyl_N-diisopropyl_atropo sera présenté à titre d'illustration (Figure 84). Les autres spectres de cette étude analytique peuvent être consultés en annexe.

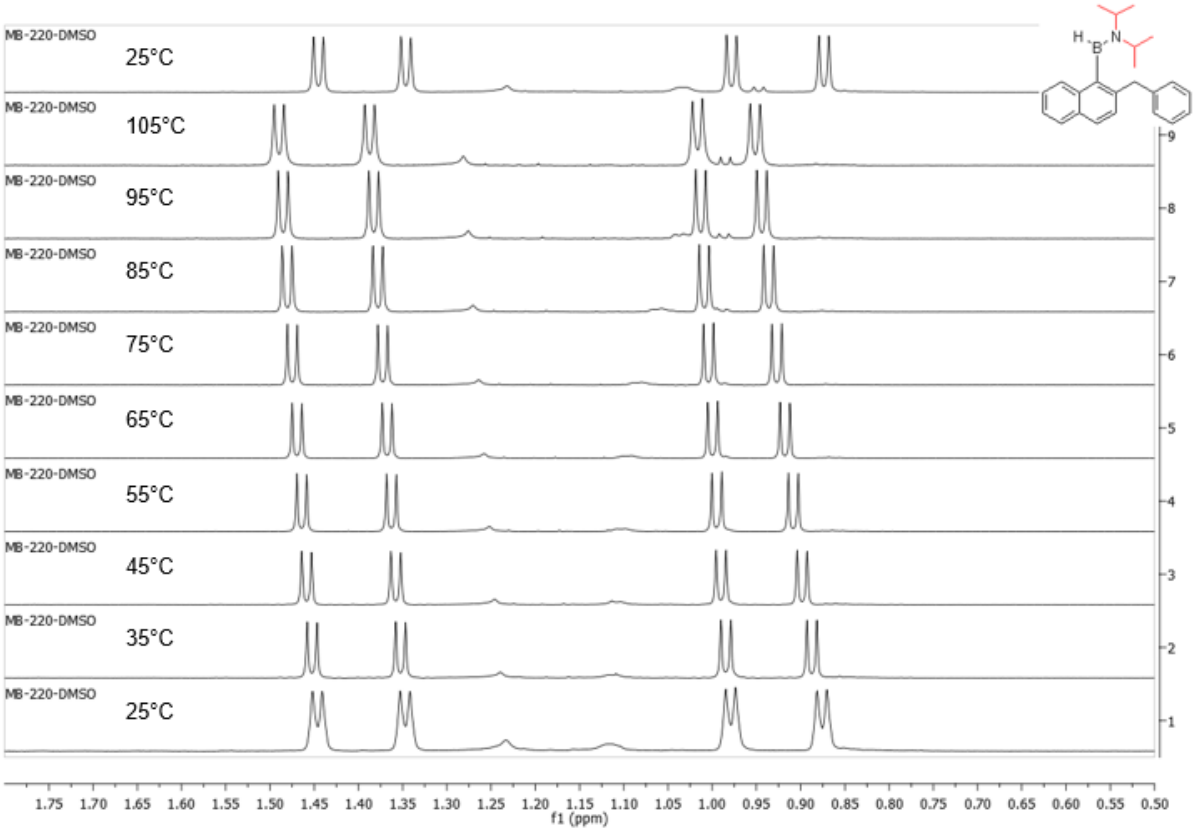


*Figure 84 : Etude du 2-benzyl_N-diisopropyl_atropo **212** en RMN à température variable – (600 MHz) DMSO-d_8*

Les quatre doublets des protons diastéréotopiques des groupements isopropyles observés sur ce suivi RMN ^{1}H sont témoins d'une chiralité C_{Ar}-B. Aucune coalescence n'a été observée dans les températures d'étude. Il faudra donc utiliser d'autres méthodes pour déterminer la valeur de l'énergie d'activation nécessaire au franchissement de la barrière de rotation de la liaison C_{Ar}-B de ce composé. Le résultat est similaire pour tous les autres composés atropoisomères à 25°C.

V.3.2.2. Composés non-atropoisomères à température ambiante

Les aminoarylboranes présents en mélanges racémiques ont été étudiés dans l'acétone-d_6 à partir de 25°C jusqu'à -65°C par paliers de 10°C. De manière systématique, un spectre RMN ^{1}H à 25°C a été réalisé après l'abaissement de température afin de vérifier l'absence de dégradation du produit étudié. Certains substrats ont montré des signes de dégradation sous forme d'hydrolyse du composé boré (Figure 85). L'amine issue de l'aminoborane a alors été observée à l'état libre sur le spectre RMN ^{1}H. Par conséquent la détermination de l'énergie de barrière de rotation n'a pas pu être réalisée.

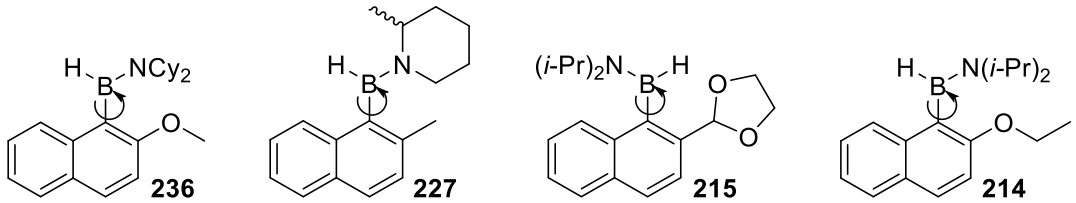


Figure 85 : Structures des composés n'ayant pu être étudiés en RMN à température variable.

Dans le cas des autres substrats, les analyses ont pu être réalisées. Le spectre du 8-méthyl-N-diisopropyl-n_atropo **219** est présenté à titre d'illustration (Figure 86). Les autres spectres peuvent être consultés en annexe.

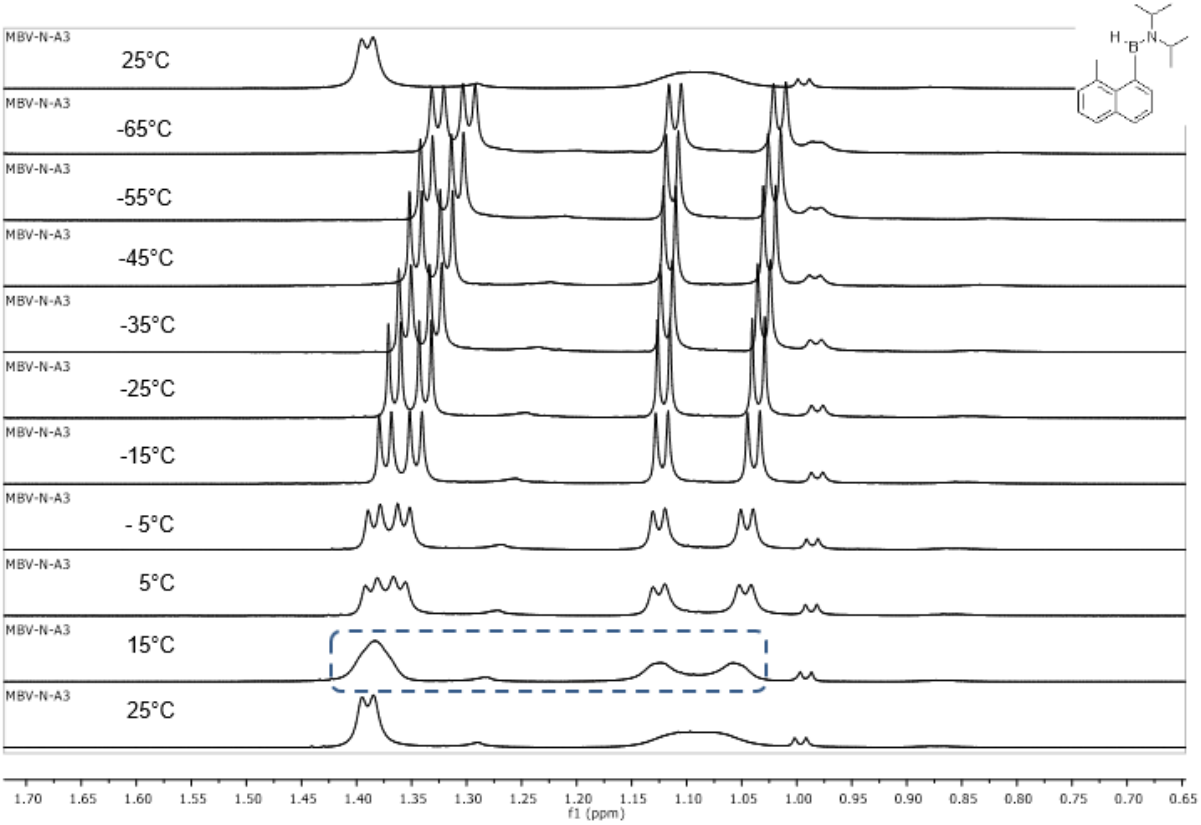
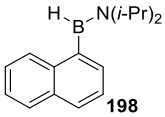
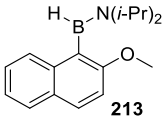
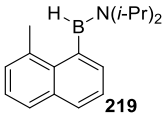
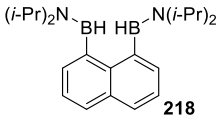
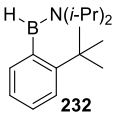


*Figure 86 : Etude du composé **219** en RMN à température variable – (600 MHz) Acétone-d_6*

Le spectre ^{1}H du *8*-méthyl-N-diisopropyl-n_atropo **219** est caractérisé par deux massifs élargis à température ambiante intégrant chacun pour 6 protons isopropyles à δ = 1.09 ppm et δ = 1.37 ppm. Ce premier spectre laissait déjà présager que la température de coalescence était proche. Celle-ci a été déterminée comme étant approximativement à 15°C. En dessous de cette température, le spectre ^{1}H est alors semblable à ceux obtenus pour les dérivés atropoisomères précédents. L'introduction de la valeur T_c = 15°C aux équations définies précédemment a permis de déterminer l'ensemble des paramètre recherchés.

L'ensemble des résultats obtenus par cette technique sont reportés ci-après pour chaque composé (Tableau 66).

Tableau 66 : Valeurs issues de l'étude RMN à température variable

Analyte	Tc (°C)	k_{rac} (s^{-1})	$t_{1/2}$ (ms)	$\Delta G^{\ddagger}_{Tc}$ ($kcal.mol^{-1}$)
 **198**	< -65	> $6.93.10^3$	< 1	n.d.
 **213**	+ 15	$1.33.10^2$	5	~14 ± 1
 **219**	+ 15	$1.33.10^2$	5	~14 ± 1
 **218**	+ 15	$1.33.10^2$	5	~14 ± 1
 **232**	- 5	$1.33.10^2$	5	B-N ~13 ± 1 C_{Ar}-B -

Les barrières énergétiques de rotation des liaisons C_{Ar}-B ont pu être déterminées pour les composés 2-methoxy-N-diisopropyl-n_atropo **213**, 8-methyl-N-diisopropyl-n_atropo **219** et Bis-N,N'-diisopropyl-n_atropo **218**. Ces trois composés ont montré une coalescence à une même température (Tc = 15°C) et ont une énergie d'activation (à cette température) proche de 14 $kcal.mol^{-1}$. Le N-diisopropyl-n_atropo **198** n'a pas conduit à l'observation d'une coalescence des pics des protons diastéréotopiques dans l'intervalle de température considéré. Les paramètres associés à la racémisation de ce composé n'ont par conséquent pas été déterminé. Nous espérons que les études DFT pourront venir compléter cette absence de valeur. Enfin, le composé benzénique *tert*-butyl-diisopropyl-n_benzatropo **232** a conduit à la détermination de l'énergie de libre rotation de la liaison C-B (13 $kcal.mol^{-1}$).

V.4. Etude des barrières énergétiques en HPLC

V.4.1. Principe de la HPLC dynamique et démarche adoptée

L'étude en RMN à température variable n'ayant conduit à des résultats concluants pour l'ensemble des composés atropoisomères à 25°C, nous avons séparé les énantiomères en HPLC sur colonne chirale puis effectué une étude en HPLC dynamique. L'ensemble des composés atropoisomères à température ambiante ont été séparés en HPLC sur la colonne Cellulose 1 de Phénomenex. La plupart des composés étant difficiles à séparer à température ambiante, il a fallu réaliser leur séparation à basse température (0°C). Pour ce faire, le refroidissement de la colonne et du système de circulation dans l'HPLC a été réalisé et la température monitorée.

Une fois les échantillons énantiopurs obtenus, l'étude de leur racémisation en solution a été réalisée à trois températures différentes. De plus, chaque expérience a été répétée trois fois dans les mêmes conditions afin d'estimer la marge d'imprécision de l'étude en question. Les échantillons énantiopurs ont été conservés à la température d'étude avant d'être réinjectés en HPLC afin de suivre le processus de racémisation. Les ratios correspondant aux deux énantiomères ont été mesurés.

V.4.2. Etude d'un atropoisomère en HPLC dynamique

Le mélange racémique 2-isopropyl_N-diisopropyl_atropo **211** est étudié ci-après à titre d'exemple. Les résultats associés aux autres composés se trouvent en annexe.

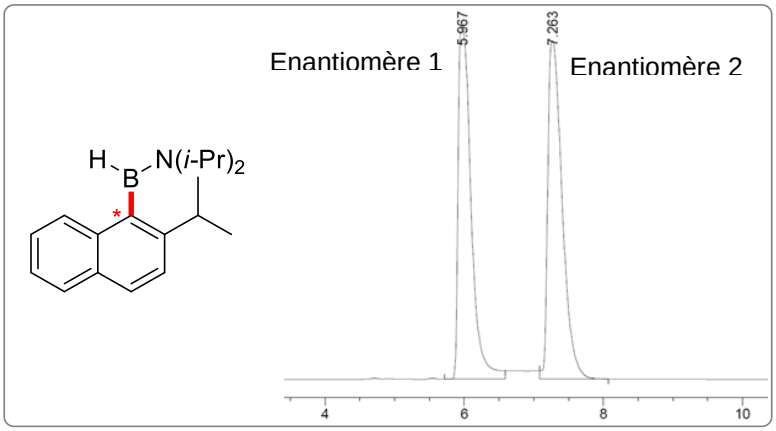


*Figure 87 : Structure du 2-isopropyl_N-diisopropyl_atropo **211** et séparation HPLC sur la Cellulose 1 à 25°C*

Le mélange racémique 2-isopropyl_N-diisopropyl_atropo **211** a été séparé par HPLC à 25°C avec pour éluant l'heptane (Figure 87). Un échantillon contenant l'énantiomère dextrogyre (+) (d'après le dichroïsme circulaire) ayant le temps de rétention de 6 minutes a été collecté puis sa racémisation étudiée à 0, 10 et 25°C. Un exemple est reporté ci-dessous (Figure 88).

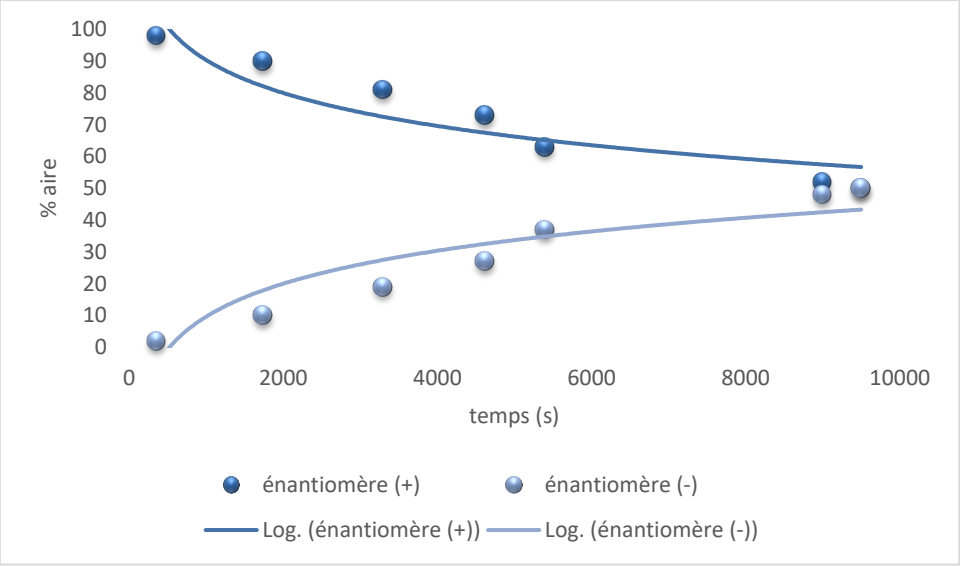
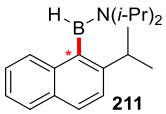


*Figure 88 : Etude de la racémisation du 2-isopropyl_N-diisopropyl_atropo **211** en solution à 10°C.*

La racémisation d'un tel composé est obtenue après 150 minutes à 10°C. Ce composé est donc relativement stable. Une compilation de ces résultats et l'application des équations d'Eyring à ce système a permis d'obtenir les valeurs suivantes (Tableau 67) :

*Tableau 67 : Paramètres calculés en HPLC dynamique pour le 2-isopropyl_N-diisopropyl_atropo **211***

Atropo	Temp (°C)	$t_{1/2}$ (min)	k_{rac} (s^{-1})	$\Delta H^{\ddagger}$ ($kJ.mol^{-1}$)	$\Delta S^{\ddagger}$ ($J.mol^{-1}.K^{-1}$)
				82	-35
				$\Delta G^{\ddagger}_{rac}$ ($kcal.mol^{-1}$)	
	25	32	$3.5\ 10^{-4}$	**22.2 ±0.5**	
	10	*243*	$4.7\ 10^{-5}$	**22.1 ±0.5**	
	0	*733*	$1.6\ 10^{-5}$	**22.0 ±0.5**	

L'étude en HPLC dynamique a permis de quantifier les valeurs de $\Delta G^{\ddagger}_{rac}$, $\Delta H^{\ddagger}$, $\Delta S^{\ddagger}$, k_{rac} et $t_{1/2}$ avec une précision estimée à ±0.5. L'énergie de la barrière de rotation de la liaison C_{Ar}-B a été évaluée à 22 $kcal.mol^{-1}$ pour cet exemple. Cependant, malgré le fait que cette méthode ait conduit à l'obtention des valeurs des paramètres attendus, celle-ci est relativement contraignante et approximative. En effet, la réinjection des échantillons au cours du temps contraint de faire cela manuellement et prend donc beaucoup de temps. De plus, le contrôle de la température entre le bassin de stockage des échantillons, la colonne chirale et les voies de circulation de l'HPLC est difficile et source d'erreur. Pour toutes ces raisons, il a rapidement été décidé d'étudier les énergies de barrière de rotation en dichroïsme circulaire.

V.5. Etude des barrières énergétiques de rotation en dichroïsme circulaire (CD)

V.5.1. Principe du dichroïsme circulaire dynamique et démarche adoptée

Cette technique spectroscopique est la méthode utilisée le plus largement pour les composés à chiralité axiale. Elle repose sur le suivi à différentes températures de la dégénérescence du signal chiroptique lors du passage d'un échantillon énantiopur ou enrichi vers le mélange racémique. Les énergies de barrière de rotation pouvant être mesurées sont comprises entre 20 et 43 $kcal.mol^{-1}$ ce qui semble adapté à l'étude de nos composés.

La procédure consiste à séparer les énantiomères d'un mélange racémique en HPLC sur colonne chirale puis à étudier la décroissance du signal optique d'un échantillon énantio-enrichi en dichroïsme circulaire à différentes températures. La température du sas ainsi que celle de l'échantillon sont contrôlées ce qui permet de diminuer la marge d'erreur observée en HPLC dynamique.

V.5.2. Etude des aminoarylboranes en dichroïsme circulaire dynamique

Le profil du composé précédent 2-isopropyl_N-diisopropyl_atropo, **211**, étudié en dichroïsme circulaire à 25°C est présenté ci-dessous dans la Figure 89 :

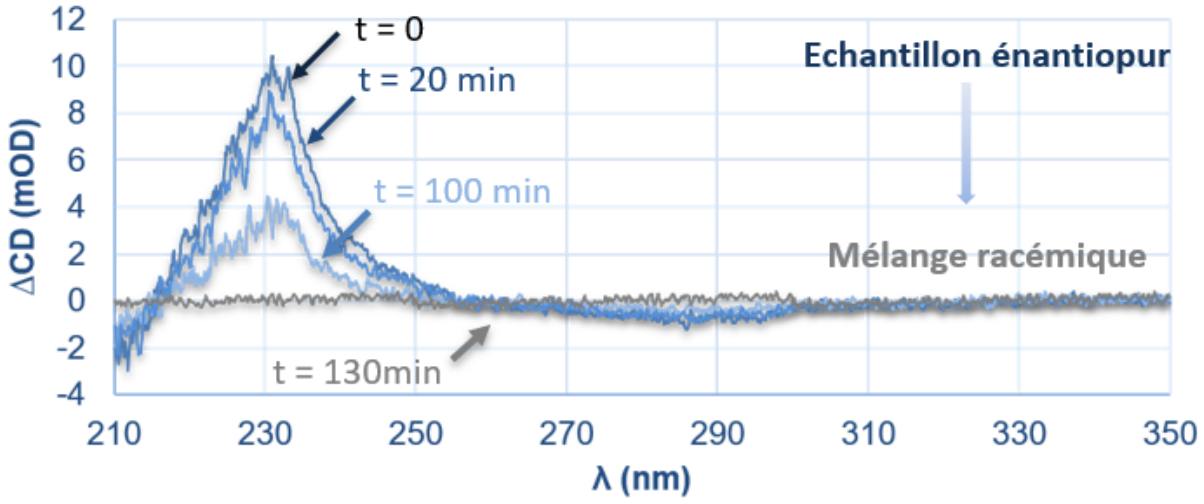
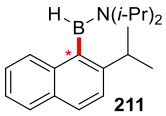


Figure 89 : Profil de la décroissance du signal optique en dichroïsme circulaire à 25°C au cours du temps.

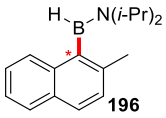
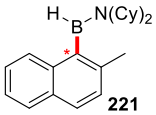
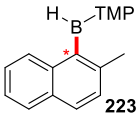
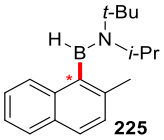
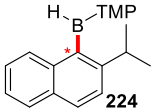
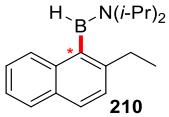
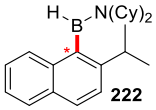
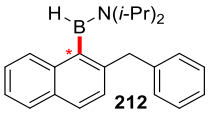
La compilation des résultats obtenus durant cette étude a permis une nouvelle fois de déterminer les valeurs des paramètres thermodynamiques associés à ce composé. Si l'on confronte les valeurs obtenues en HPLC dynamique à celles obtenues en dichroïsme circulaire, les valeurs des paramètres $\Delta G^{\ddagger}_{rac}$, $\Delta H^{\ddagger}$, et $\Delta S^{\ddagger}$ sont peu influencées par les approximations faites en HPLC. Cependant, lorsque les températures inférieures à 20°C sont considérées, les valeurs de vitesse de racémisation et les temps de demi-vie de racémisation sont surestimés. La technique d'étude en dichroïsme circulaire est plus rapide, plus simple à mettre en œuvre et plus précise que l'HPLC dynamique.

Tableau 68 : Paramètres calculés en CD dynamique

Atropo	Temp (°C)	$t_{1/2}$ (min)	k_{rac} (s^{-1})	$\Delta H^{\ddagger}$ ($kJ.mol^{-1}$)	$\Delta S^{\ddagger}$ ($J.mol^{-1}.K^{-1}$)
				82	-33
				$\Delta G^{\ddagger}_{rac}$ ($kcal.mol^{-1}$)	
 211	20	54	$2.1\ 10^{-4}$	**22.0±0.1**	
	15	68	$1.7\ 10^{-4}$	**21.9±0.1**	
	10	187	$6.2\ 10^{-5}$	**21.9±0.1**	

L'exemple de ce composé a permis de vérifier que la méthode employant le dichroïsme circulaire est valide. Elle a donc été appliquée à l'ensemble des aminoarylboranes. Les résultats sont résumés ci-après (Tableau 69).

Tableau 69 : Table récapitulative des valeurs obtenues en dichroïsme circulaire dynamique

Atropo	Temp (°C)	$t_{1/2}$ (min)	k_{rac} (s^{-1})	$\Delta H^{\ddagger}$ ($kJ.mol^{-1}$)	$\Delta S^{\ddagger}$ ($J.mol^{-1}.K^{-1}$)
 **196**				145	218
				$\Delta G^{\ddagger}_{rac}$ ($kcal.mol^{-1}$)	
	15	1.5	$7.4.10^{-3}$	19.7 ±0.1	
	10	5	$2.2.10^{-4}$	19.9±0.1	
	4	18	$6.3.10^{-4}$	20.2±0.1	
 **221**				76	-35
				$\Delta G^{\ddagger}_{rac}$ ($kcal.mol^{-1}$)	
	20	4	$2.9.10^{-3}$	20.5 ±0.1	
	10	13	$8.7.10^{-4}$	20.5±0.1	
	4	23	$5.0.10^{-4}$	20.4±0.1	
 **223**				109	92
				$\Delta G^{\ddagger}_{rac}$ ($kcal.mol^{-1}$)	
	15	1.9	$2.9.10^{-3}$	19.7 ±0.7	
	10	2	$8.7.10^{-4}$	19.8 ±0.7	
	4	11	$5.0.10^{-4}$	19.9 ±0.6	
 **225**				117	94
				$\Delta G^{\ddagger}_{rac}$ ($kcal.mol^{-1}$)	
	20	20	$5.5.10^{-4}$	21.1±0.1	
	10	89	$1.3.10^{-4}$	21.1±0.1	
	4	357	$3.2.10^{-5}$	21.0±0.1	
 **224**				67	-70
				$\Delta G^{\ddagger}_{rac}$ ($kcal.mol^{-1}$)	
	20	6	$1.7.10^{-2}$	20.9±0.1	
	10	31	$3.8.10^{-4}$	20.8±0.1	
	4	32	$3.7.10^{-4}$	20.7±0.1	
 **210**				65	-82
				$\Delta G^{\ddagger}_{rac}$ ($kcal.mol^{-1}$)	
	20	14	$8.5.10^{-4}$	21.1±0.1	
	10	30	$3.8.10^{-4}$	21.1±0.1	
	4	68	$1.7.10^{-4}$	21.0±0.1	
 **222**				77	-53
				$\Delta G^{\ddagger}_{rac}$ ($kcal.mol^{-1}$)	
	20	76	$1.5.10^{-4}$	**22.3±0.1**	
	15	130	$8.9.10^{-5}$	**22.2±0.1**	
	10	244	$4.7.10^{-5}$	**22.2±0.1**	
 **212**				21	-228
				$\Delta G^{\ddagger}_{rac}$ ($kcal.mol^{-1}$)	
	15	12	$9.5.10^{-4}$	20.8±0.7	
	10	14	$8.2.10^{-4}$	20.6±0.5	
	4	18	$6.4.10^{-4}$	20.2±0.4	

L'ensemble des aminoarylboranes a pu être caractérisé et leurs énergies de barrières de rotation évaluées à diverses températures (Tableau 69). Le composé le plus prometteur en termes de stabilité à la racémisation à température ambiante est le 2-isopropyl_N-dicyclohexyl_atropo **222** avec un temps de demi-vie $t_{1/2}$ = 76 min suivi du 2-isopropyl_N-diisopropyl_atropo **211** avec $t_{1/2}$ = 54 min. D'autre part, l'utilisation du TMP a conduit aux composés les plus instables **223** et **224**. Outre le fait que ceux-ci soient les moins stables en termes de temps de demi-vie, ils sont aussi ceux qui ont le plus souvent conduit à une hydrolyse précoce.

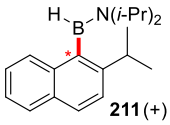
Il semblerait donc qu'une augmentation de l'encombrement stérique en position *β* influence largement les valeurs du temps de demi-vie correspondant. Cependant, la contribution de l'encombrement stérique apporté par les substituants de l'amine est aussi à considérer et permet d'augmenter la stabilité face à la racémisation. L'exemple du 2-isopropyl_N-dicyclohexyl_atropo **222** illustre parfaitement ces deux tendances. Néanmoins, là où nous nous attendions à obtenir des valeurs plus importantes dans le cas du TMP, ces composés ont plutôt conduit à des résultats plus contrastés et une stabilité plus faible à la racémisation a souvent été obtenue. La nature cyclique de l'amine est donc potentiellement un facteur négatif pour l'augmentation de la stabilité des aminoarylboranes.

V.5.3. Etude de la stabilité du composé 211 en dichroïsme circulaire dynamique

Une étude supplémentaire concernant la stabilité de l'un des deux atropoisomères les plus stables a été réalisée dans diverses conditions (Tableau 70). Les résultats apportés par cette étude permettent d'avoir une meilleure idée des conditions auxquelles peuvent être soumis de tels composés sans voir leurs vitesses de racémisation augmenter, ou être hydrolysés. Ils permettraient aussi de conclure sur l'influence /l'implication des solvants sur le mécanisme de racémisation.

Pour ce faire, l'énantiomère dextrogyre (+) 2-isopropyl_N-diisopropyl_atropo **211**, préalablement obtenu en solution dans l'heptane par HPLC, a été soumis à l'ajout de divers additifs. Ensuite, sa racémisation en solution a été étudiée en dichoïsme circulaire dynamique et les valeurs calculées sont reportées ci-après (Tableau 70) :

Tableau 70 : Etude de stabilité du 2-isopropyl_N-diisopropyl_atropo

Entrée	Atropo	Additifs	k (s^{-1})	$t_{1/2}$ (min)
1		-	$2{,}2.10^{-4}$	52
2		10 mol% MeOH	$1{,}7.10^{-4}$	67
3		10 mol% iPrOH	$1{,}3.10^{-4}$	86
4		10 mol% *t*-BuONa	$1{,}2.10^{-4}$	92
5		10 mol% Triflic acid	-	Hydrolyse
6		1.0 equiv. Et_3PO	$1{,}9.10^{-4}$	57

L'utilisation d'un alcane ou d'un oxyde de phosphine n'a pas de conséquence sur la stabilité du composé face à la racémisation en solution (Tableau 70, entrées 1 et 6). En revanche, la présence d'un alcool a conduit de façon surprenante une stabilité augmentée du composé en solution (Tableau 70, entrées 2 et 3). Au même titre, l'addition de 10% d'une base a également conduit à une augmentation de la stabilité en solution (Tableau 70, entrée 4). Enfin, un acide fort tel que l'acide triflique introduit à hauteur de 10 mol% favorise l'hydrolyse de l'aminoarylborane (Tableau 70, entrée 5).

Il semblerait donc que seuls les acides forts soient incompatibles avec les aminoarylboranes atropoisomères décrits dans ce chapitre. D'autre part, l'effet de la polarité du solvant ne semble pas avoir d'incidence particulière sur le mécanisme de racémisation mais semble favoriser la stabilité des atropoisomères en solution (heptane $t_{1/2}$ = 52 min contre 86 min en présence de 10% d'isopropanol). Cependant, le maximum d'isopropanol utilisé lors de la séparation HPLC s'élevait à seulement 1% contre 99% d'heptane. L'effet de polarité de l'éluant ne devrait donc pas avoir modifié la stabilité configurationnelle réelle des composés face à la racémisation en solution.

V.5.4. Etude DFT

Afin d'obtenir des informations complémentaires sur l'énergie d'activation ($\Delta G^{\ddagger}_{rac}$) associée à a barrière de rotation des composés synthétisés, nous avons fait appel à des calculs de la théorie de la fonctionnelle de la densité (DFT). Ces calculs ont été réalisés par Frédéric Robert de l'Institut des Sciences moléculaires de l'Université de Bordeaux.

L'étude s'est portée sur le calcul des valeurs théoriques de l'énergie d'activation $\Delta G^{\ddagger}_{rac}$ d'une sélection d'aminoarylboranes décrits dans ce chapitre. Pour ce faire, les états de transition associés à chaque molécule ont été modélisés et les valeurs d'énergie d'activation de ces derniers reportées à 25°C (Tableau 71).

Deux états de transition principaux dans lesquels l'angle dièdre entre le cycle aromatique et la liaison B-H est presque nul sont envisageables. Le premier implique que l'hydrogène rattaché au bore soit orienté du côté du substituant en position 1 (*péri*) du naphtalène (**ET1**) tandis que l'autre fait intervenir l'amine de ce même côté (**ET2**) (Figure 90).

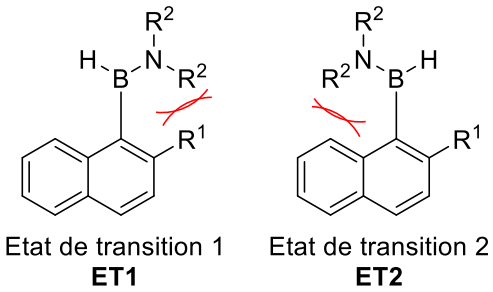
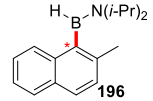
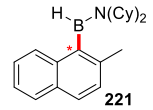
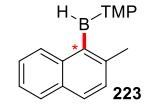
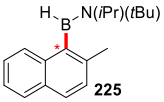
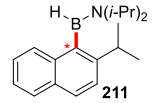
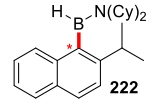
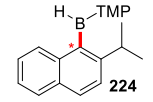
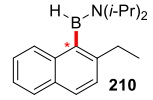
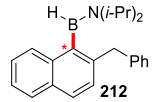
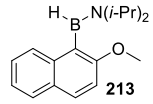


Figure 90 : Structures générales des deux états de transition potentiels.

Tableau 71 : Tableau comparatif rassemblant les résultats obtenus

Entrée	Atropo	ΔG‡ à 10°C (kcal.mol^{-1})	ΔG‡ calculé à 25°C (kcal.mol^{-1})	Différence exp/calcul	ΔG‡ **ET1** calculé à 25°C (kcal.mol^{-1})	ΔG‡ **ET2** calculé à 25°C (kcal.mol^{-1})	ΔS‡ (J.mol^{-1}.K^{-1})
1	 **196**	19,9±0.1	23.2	3.3	23.2	24.0	218
2	 **221**	20.5±0.1	23.6	3.1	23.6	24.2	-35
3	 **223**	19.8±0.7	28.4	8.6	31.6	28.4	92
4	 **225**	21.1±0.1	en cours	-	en cours	en cours	94
5	 **211**	21,9±0.1	25.0	3.1	Incalculable	25.0	-33
6	 **222**	22,2±0.1	25.1	2.9	Incalculable	25.1	-53
7	 **224**	20,8±0.1	32.2	11.4	Incalculable	32.2	-70
8	 **210**	21,1±0.1	24.3	3.2	25.8	24.3	-82
9	 **212**	20,6±0.5	en cours	-	en cours	en cours	-22
10	 **213**	14,0±0.1	15.3	1.3	15.3	22.8	-

On constate que les valeurs issues de la DFT sont cohérentes avec celles mesurées *via* les techniques analytiques et spectroscopiques (RMN VT, DHPLC, DCD). Une différence constante d'environ 3 kcal.mol^{-1} a cependant été obtenue.

Les composés issus du TMP•BH_3 se sont avérés difficiles à calculer aux vues des nombreuses conformations que peut adopter le cycle 2,2,6,6-tétraméthylpipéridine. Les valeurs calculées en DFT diffèrent en moyenne de 9 kcal.mol^{-1} par rapport à celles obtenues expérimentalement (Tableau 71, entrées 3 et 7). Cette imprécision avait également été observée lors des expériences de suivi de la

racémisation. Nous avions rencontré des difficultés dues à l'instabilité de ces composés en solution (hydrolyse rapide, racémisation rapide sur la colonne en HPLC, valeurs imprécises en DCD) faisant augmenter la marge d'erreur de nos mesures de ±0.1 à ±0.7.

Lors de l'analyse des valeurs expérimentales pour les composés atropoisomères à température ambiante, la variation conséquente de la contribution entropique selon les substrats avait retenu notre attention. Avec une valeur de $\Delta S^{\ddagger}$ négative dans certains cas (Tableau 71, entrées 2 puis 5 à 9) et positive dans d'autres (Tableau 71, entrées 1, 3 et 4) c'est finalement la visualisation des états de transition qui nous a permis de proposer une explication.

Selon l'encombrement apporté par l'amine ou par le substituant R^1 l'état de transition le plus favorable n'est pas le même. En effet, selon les calculs DFT, les substrats atropoisomères à 25 °C dont l'état de transition le plus favorable est l'**ET1** correspondent au 2-méthyl_N-diisopropyl_atropo **196** (Figure 91) et au 2-méthyl_N-isopropyl,N'-*tert*-butyl_atropo **225**. Or ces substrats sont aussi ceux qui exhibent une valeur positive pour la variation d'entropie $\Delta S^{\ddagger}$. L'exemple du 2-méthyl_N-diisopropyl_atropo **196** est illustré ci-après.

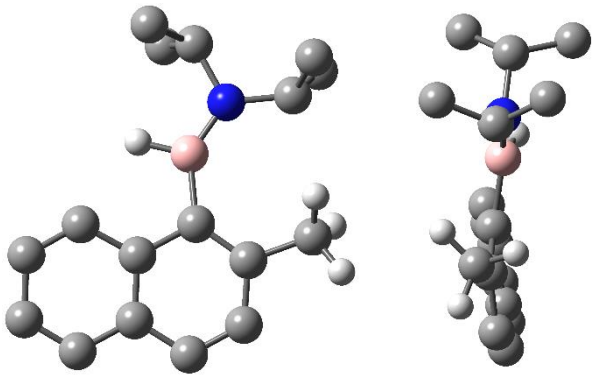


*Figure 91 : **ET1** du 2-méthyl_N-diisopropyl_atropo **196** ; Vue parallèle au naphtalène puis perpendiculaire.*

Ce résultat n'est pas surprenant puisqu'il s'agit du substrat comportant l'encombrement stérique le plus faible tant au niveau des groupements R^2 de l'amine que du substituant R^1 du naphtalène. De manière notable, l'un des hydrogènes du groupement méthyle (R^1) est orienté vers le bas tandis que les deux autres sont orientés de façon à minimiser les interactions avec les groupements isopropyles (R^2) de l'amine (conformation éclipsée avec le naphtalène). Les mêmes observations ont pu être réalisées pour le 2-méthyl_N-isopropyl,N'-*tert*-butyl_atropo **225**.

Considérons maintenant les substrats dont leurs valeurs de différence d'entropie $\Delta S^{\ddagger}$ sont négatives. Le simple remplacement du groupement méthyle en position *β* par un groupement éthyle dans le 2-éthyl_N-diisopropyl_atropo **210** (Tableau 71, entrée 8) suffit à favoriser l'**ET2** plutôt que l'**ET1**. En effet, au sein de l'**ET1** les hydrogènes du groupement C**H**$_2$-CH$_3$ sont orientés vers le haut (conformation décalée avec le naphtalène car la formation éclipsée n'est plus possible) et donc vers les groupements isopropyles de l'amine. Cet encombrement est alors plus important que celui observé dans l'**ET2** où ces mêmes hydrogènes font face à l'hydrogène porté par l'atome de bore. L'orientation des hydrogènes du

substituant R^1 vers ou en opposition aux substituants R^2 semble donc favoriser un état de transition ou l'autre.

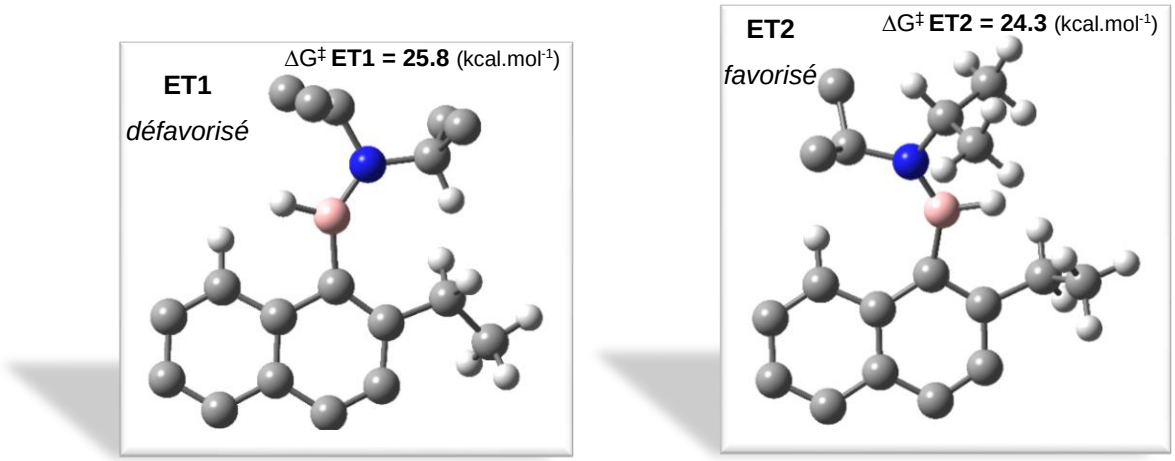


*Figure 92 : **ET1** et **ET2** pour le 2-éthyl_N-diisopropyl_atropo **210**.*

La favorisation de l'**ET2** pourrait ainsi corréler l'obtention d'une contribution entropique négative. Pour vérifier cette hypothèse, nous avons cherché à montrer l'existence d'une tendance.

Le remplacement des groupements isopropyles de l'amine par les groupements cyclohexyles au sein du 2-méthyl_N-dicyclohexyl_atropo **221** (Tableau 71, entrée 2) a conduit à un résultat encore plus marqué que pour le le 2-éthyl_N-diisopropyl_atropo **210** : l'**ET1** probablement trop encombré n'a pu être calculé. C'est donc une nouvelle fois l'état de transition **ET2** qui est favorisé. Cette observation est corroborée par une valeur négative de l'entropie $\Delta S^{\ddagger}$ pour ce même composé.

La même tendance a été observée pour les dérivés atropoisomères issus du 1-bromo-2-isopropylnaphtalène **203** (Tableau 71, entrées 5 à 7).

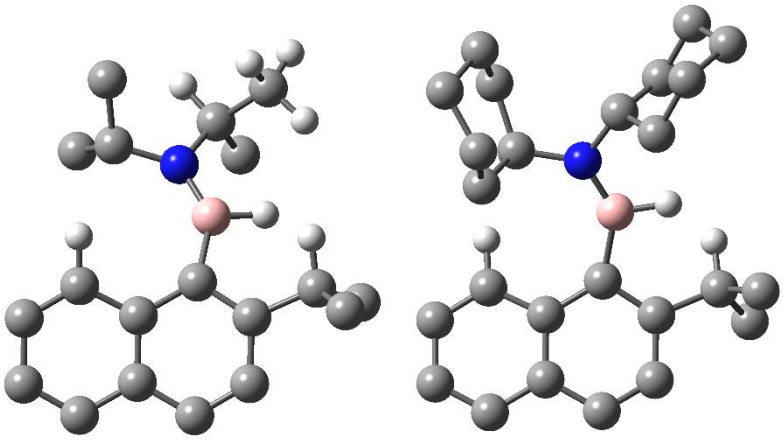


*Figure 93 : **ET2** du 2-isopropyl_N-diisopropyl_atropo **211** (gauche) et du 2-isopropyl_N-dicyclohexyl_atropo **222** (droite).*

Une autre corrélation a pu être déterminée par comparaison des données concernant l'évolution de la valeur de l'énergie d'activation $\Delta G^{\ddagger}_{rac}$ en fonction de la température et le signe de la variation d'entropie.

Dans les cas des substrats dont l'**ET1** est favorisé et qui possèdent donc une valeur positive pour la variation d'entropie $\Delta S^{\ddagger}$, l'énergie d'activation $\Delta G^{\ddagger}_{rac}$ décroit lorsque la température augmente. Une évolution opposée est observée pour les substrats possédant un encombrement suffisant pour favoriser l'**ET2** (valeur positive du $\Delta S^{\ddagger}$). Il semblerait donc que la variation d'énergie d'activation pour ces systèmes soit essentiellement basée sur un facteur entropique.

V.6. Détermination de l'acidité de Lewis – Méthode de Gutman-Beckett

L'acidité de ces composés comparée à celle d'autres agents borés a été évaluée afin de vérifier si certaines perspectives telles que l'addition d'un second groupement aryle sur le bore, sont envisageables. Pour ce faire, la méthode de Gutman-Beckett a été utilisée. Celle-ci est basée sur la coordination d'un acide et d'une base de Lewis. Lorsqu'un acide de Lewis est ajouté à une solution contenant un oxyde de phosphine, il va alors coordiner l'oxygène de cette dernière, ayant pour effet une modification du déplacement chimique en RMN ^{31}P de l'oxyde de phosphine dans son état libre (non coordiné). Ce changement de déplacement chimique peut alors être interprété et associé à l'acidité relative du composé étudié. Suivant cette échelle, l'acidité de Lewis d'un solvant est définie par son « acceptor number » (AN), un nombre sans unité variant entre 1 et 100 (1 pour l'hexane et 100 pour le pentafluorure d'antimoine dans le dichloroéthane).[361]

Cette méthode a ensuite été utilisée pour comparer des acides de Lewis entre eux. En pratique, plus l'acide de Lewis est fort et plus le signal du phosphore est déplacé à champ faible. Du fait de la grande acidité de Lewis des éléments du groupe 13 en comparaison des solvants usuels, le nombre AN a été abandonné pour une simple comparaison de la variation du déplacement chimique en RMN ^{31}P. Ils estimèrent ainsi l'acidité de Lewis du tris(pentafluorophényl)borane et caractérisèrent structuralement son adduit avec l'oxyde de phosphine.[362]

Le groupe d'Ingleson utilisa cette méthode pour comparer un ensemble de cations du bore et du silicium à des acides de Lewis plus traditionnels comme le tris(pentafluorophényl)borane ou bien le trichloroalane (Figure 94).[363] Le cation résultant de l'abstraction de l'hydrure du catécholborane s'avéra être le plus acide de la série étudiée, plus électrophile même que les triéthyl- et triméthylsilyliums.

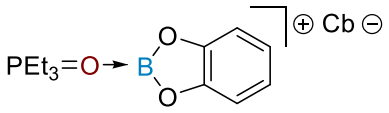


Figure 94 : Complexe entre l'oxyde de triéthylphosphine et le catécholborinium.

Nous avons donc appliqué cette méthode à nos atropoisomères et les avons placés sur une échelle commune.

[361] V. Gutmann, *Coord. Chem. Rev.* **1976**, *18*, 225–255.
[362] K. O. Christe, D. A. Dixon, D. McLemore, W. W. Wilson, J. A. Sheehy, J. A. Boatz, *J. Fluor. Chem*. **2000**, *101*, 151–153.
[363] A. Del Grosso, R. G. Pritchard, C. A. Muryn, M. J. Ingleson, *Organometallics* **2010**, *29*, 241–249.

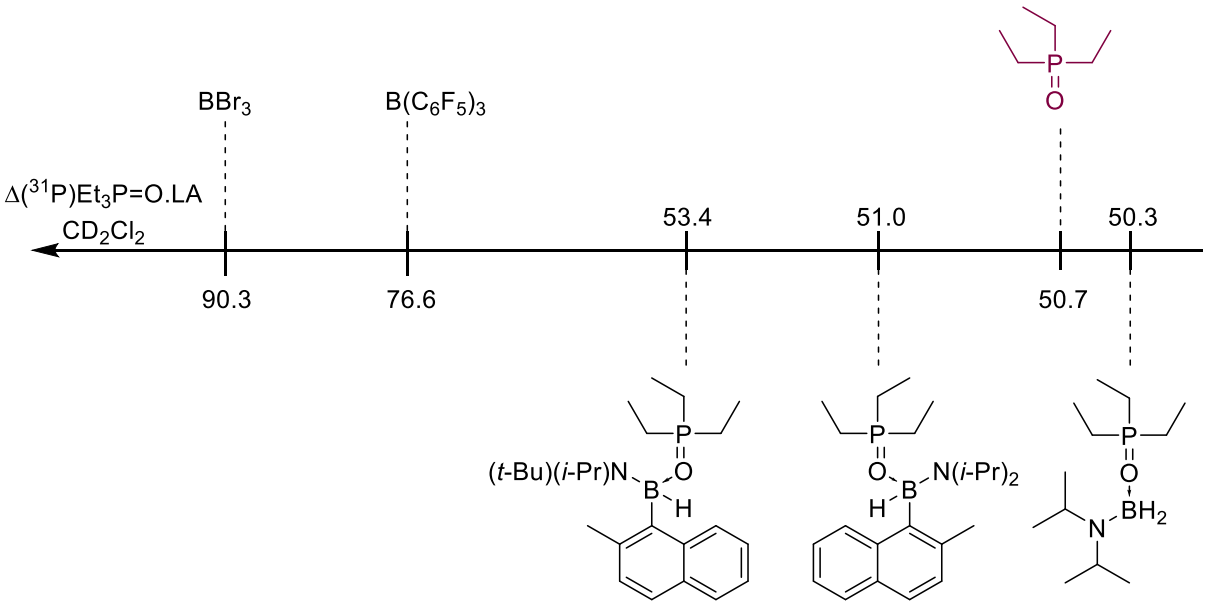


Figure 95 : Echelle d'acidité de Gutman-Beckett

L'utilisation de cette technique a mis en évidence le fait que les aminoarylboranes étudiés sont de mauvais acides de Lewis. La modification du déplacement chimique de la phosphine oxydée a en effet été très faible comparée aux résultats obtenus avec de bons acides de Lewis connus (BBr_3, $B(C_6F_5)_3$). Ils se sont cependant montrés plus acides de Lewis que le diisopropylaminoborane **2**. Enfin, la nature de l'encombrement sur l'amine semble avoir un impact sur l'acidité du composé final obtenu. En effet, le composé présentant l'acidité de Lewis la plus importante s'est avéré être celui dont l'amine est la *tert*-butyl-diisopropylamine **225**.

VI. Conclusion

L'utilisation d'aminoboranes pour la borylation de bromure d'aryle de type naphtalène a permis d'isoler des aminoarylboranes originaux. La rotation autour de la liaison carbone-bore (C_{Ar}-B) au sein de certains de ces produits peut être ralentie jusqu'à l'obtention de composés atropoisomères à 25°C. La diversité des molécules accessibles par cette approche est assez importante bien que limitée par la compatibilité des fonctions chimiques avec les réactifs de Grignard. D'autre part, une étude concernant l'influence de l'encombrement stérique du substrat a mis en évidence plusieurs nécessité pour obtenir des composés atropoisomères à 25°C. Dans le cas du naphtalène, il est nécessaire d'encombrer la position *β* par un groupement au moins aussi encombrant qu'un méthyle et la substitution de la position *péri* seule ne suffit pas à bloquer la rotation autour de la liaison C_{Ar}-B. D'autre part, l'utilisation des analogues oxygénés comme le méthoxy s'est montrée infructueuse quant au ralentissement de cette même liaison à température ambiante. Une tentative de synthèse de ces composés en catalyse asymétrique a été conduite mais celle-ci s'est montrée inefficace. Les composés ont ainsi été obtenus à l'état de mélanges racémiques puis séparés en HPLC.

L'évaluation de l'énergie d'activation liée à la barrière de rotation de ces substrats atropoisomères ainsi que de ceux possédant une libre rotation à température ambiante a pu être réalisée grâce à diverses techniques (RMN à température variable, HPLC dynamique et dichroïsme circulaire dynamique). Les valeurs obtenues expérimentalement ont pu être comparées à celles calculées *via* la technique de DFT et une très bonne corrélation a été obtenue. Les différences de valeurs obtenues sont généralement de l'ordre de 3 kcal.mol^{-1} bien que des écarts plus importants (±11 kcal.mol^{-1}) aient été rencontrés dans le cas des atropoisomères issus du TMP•BH_3. Le composé le plus stable face à la racémisation en solution s'est avéré être le 2-isopropyl_N-dicyclohexyl_atropo **222** avec un temps de demi-vie de 76 min à 20°C et une énergie d'activation de $\Delta G^{\ddagger}_{rac}$ = 22.3 kcal.mol^{-1} (valeur expérimentale). Enfin, les premiers résultats expérimentaux obtenus en série benzénique ayant été décevants, nous avons engagé des calculs de prédiction des valeurs d'énergie d'activation de différents substrats de ce type afin de pouvoir apporter une conclusion quant à leur potentiel pour le développement d'atropoisomères benzéniques.

En perspective, l'utilisation des atropoisomères naphtaléniques développés au cours de cette étude, pour la synthèse de boréniums chiraux est engagée (Figure 96). Cependant, la faible acidité de Lewis de ces derniers a pour le moment conduit à des résultats peu encourageants. Également, la transformation de ces aminoarylboranes afin d'obtenir des acides boriniques dissymétriques est à l'étude au laboratoire. La chiralité axiale étudiée ici pourrait ainsi être transformée en chiralité centrée sur le bore si des borinates (bore tétrasubstitué) non-symétriques étaient obtenus.

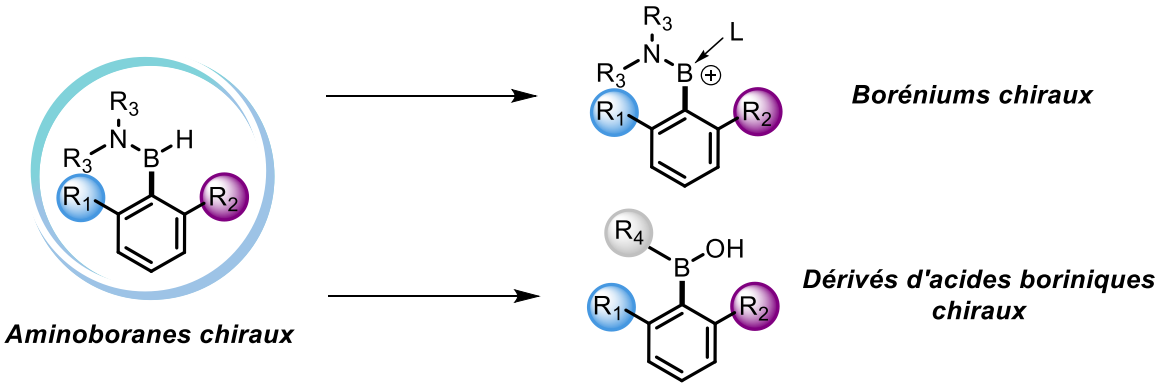
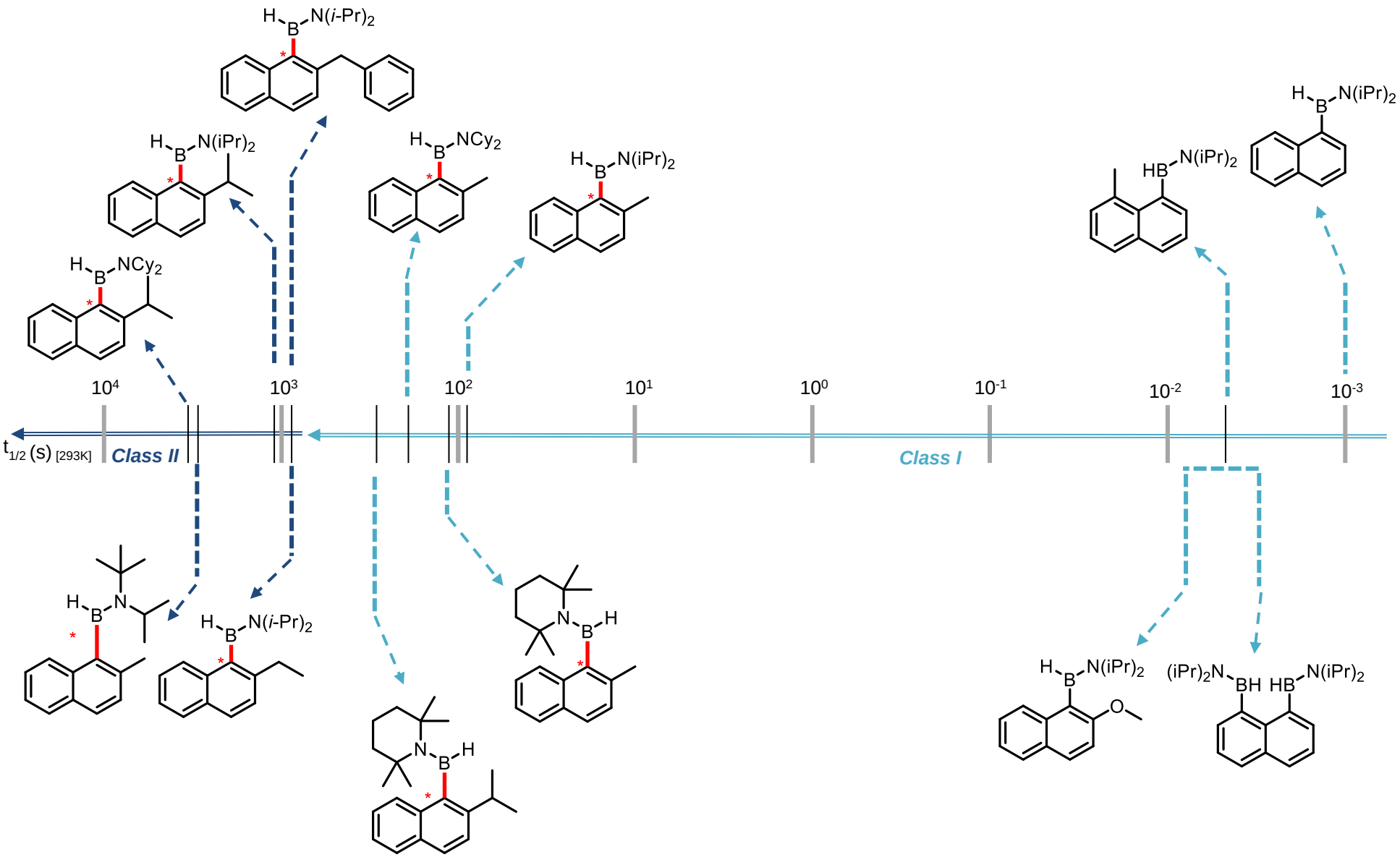


Figure 96 : Perspectives d'application de nos aminoarylboranes atropoisomères.


H B N(i-Pr)2
H B N(iPr)2
H B NCy2
H B N(iPr)2
H B NCy2
HB N(iPr)2
H B N(iPr)2
10^4
10^3
10^2
10^1
10^0
10^-1
10^-2
10^-3
t1/2 (s) [293K]
Class II
Class I
H B N
H B N(i-Pr)2
N B H
N B H
H B N(iPr)2
O
(iPr)2N BH HB N(iPr)2

De tous les réactifs comportant un ou plusieurs atomes de bore, les amine-boranes et les aminoboranes possèdent des propriétés électroniques et stériques qui les rendent fascinants. Les amine-boranes ont été très largement étudiés d'un point de vue pratique comme théorique. Trouvant application dans de nombreux domaines tels que le stockage de l'hydrogène,[364] en tant que précurseurs de matériaux composites,[365] comme agents de réduction[366] ou encore réactifs d'hydroboration[367], ils ont récemment été utilisés comme réactifs de borylation alternatifs aux agents classiques (bis(pinacolato)diborane, pinacolborane et catécholborane). Les études concernant la réactivité des aminoboranes sont quant à elles plus rares. Pour cause, le manque de stabilité de ces derniers et les difficultés de stockage engendrées.

La déshydrogénation catalytique des amine-boranes monomériques proposée par le laboratoire a conduit à explorer la réactivité des aminoboranes dans diverses réactions en s'affranchissant du problème de stockage. Ainsi, le diisopropylaminoborane s'est avéré un bon agent d'hydroboration lorsque la réaction est catalysée par le réactif de Schwartz, fournissant un accès aux alcénylaminoboranes et dérivés analogues avec de bons rendements et une tolérance fonctionnelle satisfaisante. Ce procédé a également été adapté à la production stéréosélective des bromures d'alcènes *E* et *Z* par piégeage électrophile des alcénylaminoboranes intermédiaires (Schéma 141).

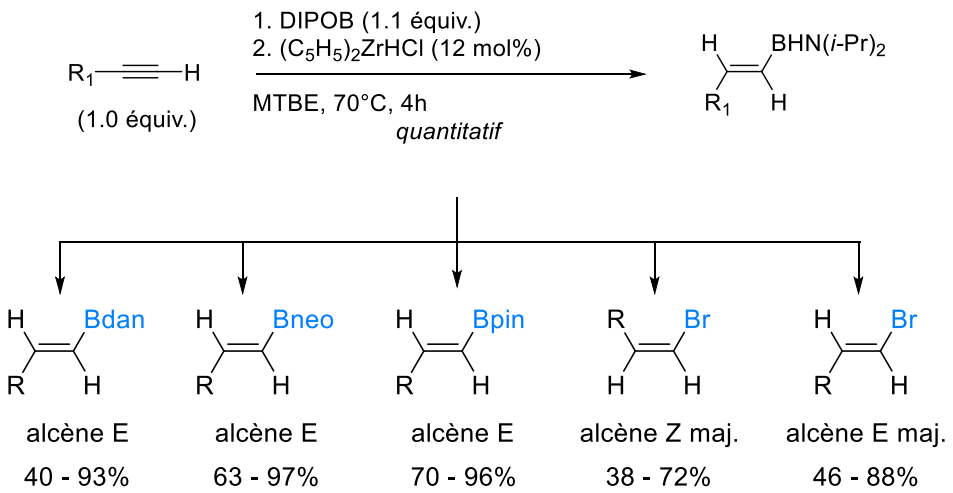


Schéma 141 : Accès aux dérivés vinylboranes et aux vinylbromés à partir des alcénylaminoboranes (E).

Le diisopropylaminoborane a ensuite été étudié en tant qu'agent de borylation. Une méthodologie robuste permettant la préparation d'alcynylaminoboranes à partir d'alcyne vrais et catalysée au magnésium a pu être développée (Schéma 142). D'abord démontrée sur un substrat modèle, la réaction

[364] 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.

[365] Revue sur le nitrure de bore et ses dérivés : R. T. Paine, C. K. Narula, *Chem. Rev.* **1990**, *90*, 73–91 et références citées.

[366] 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.

[367] Revue sur l'utilisation de complexes amine-borane en hydroboration : J. V. B. Kanth, *Aldrichimica Acta* **2002**, *35*, 57–66 et références citées.

a pu être étendue à la production d'une dizaine de nouveaux composés avec des rendement proches du quantitatif. Une démarche d'exemplification plus large est en cours au laboratoire.

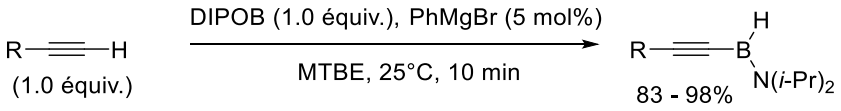


Schéma 142 : Borylation des alcynes vrais par le diisopropylaminoborane.

Nous avons ensuite exploité la réactivité du diisopropylaminoborane face aux arylmagnésiens pour la synthèse d'acides boriniques et boroniques ambiphiles. La base de Lewis choisie est une diphénylphosphine (Figure 97). L'utilisation des conditions développées au laboratoire pour la synthèse d'acides boriniques et boroniques s'est cependant montrée inefficace pour la synthèse des composés attendus. La stabilité des intermédiaires aminoarylboranes diphénylphosphine est trop importante pour qu'une seconde addition d'un réactif organométallique ait lieu. L'utilisation de conditions plus classiques faisant intervenir des trialkoxyboranes ou des halogénoboranes ont parfois conduit à l'observation des dérivés boriniques potentiels attendus mais ceux-ci s'avéraient alors trop instables pour être isolés.

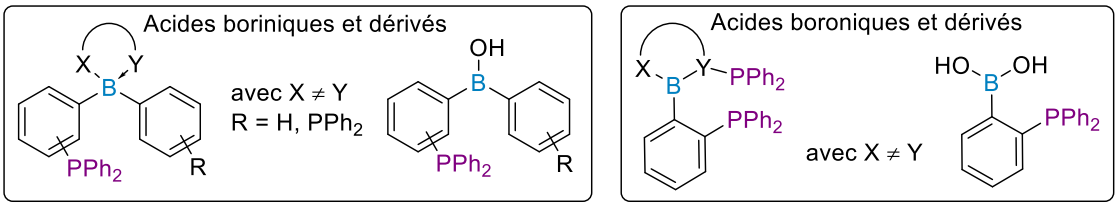


Figure 97 : Structures cibles pour le développement de ligands ambiphiles phosphine-borane.

Enfin, différents aminoboranes monomériques ont été étudiés en tant qu'agent de borylation de bromures d'aryle *ortho*-, *ortho*- encombrés. Un accès à des aminoarylboranes possédant un axe de chiralité C-B a ainsi pu être proposé à partir de substrats naphtalène encombrés en position *β* (Schéma 143). Seul, l'encombrement de la position *péri* n'induit aucune chiralité à 25°C. Ces aminoarylboranes originaux ainsi obtenus en mélange racémique ont pu être séparés en HPLC puis entièrement caractérisés. Les cinétiques de racémisation ont été conduites pour la majorité d'entre eux et les résultats expérimentaux corrélés par une étude en DFT. Une classification de ces nouveaux atropoisomères en fonction de l'échelle proposée par S. R. LaPlante a ainsi pu être établie.

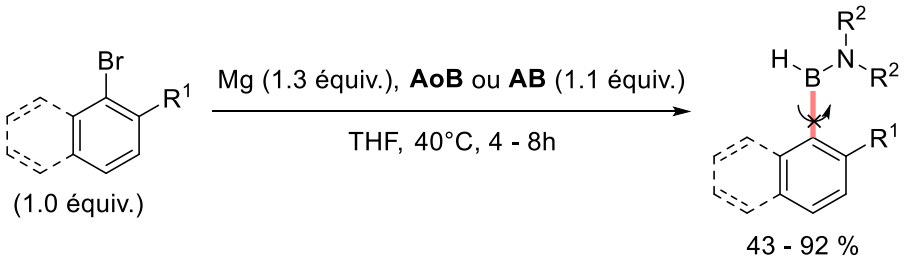


Schéma 143 : Synthèse d'atropoisomères C-B par borylation de bromures d'aryle via les aminoboranes

Nous nous sommes attachés, tout au long de ces travaux, à décrire les différentes réactivités d'un aminoborane monomérique : le diisopropylaminoborane. Facilement accessible par déshydrogénation du diisopropylamine-borane il peut être stocké plusieurs semaines ou généré *in situ* grâce à un procédé catalysé par le PhMgBr. Son utilisation a permis de conduire à la formation de liaisons carbone-bore de type alcènyle[B], alcynyle[B] et aryle[B] dans des conditions relativement douces. Les différents procédés et produits ressortissants peuvent cependant encore être exploités et pourraient, selon nous, conduire à des réactions supplémentaires intéressantes.

La synthèse des alcénylaminoboranes et bromures d'alcènes (*Z*) et (*E*) grâce à l'utilisation du diisopropylaminoborane, du réactif de Schwartz et de l'agent électrophile adapté nous a conduit à formuler l'hypothèse suivante : une fois l'alcénylaminoborane obtenu en solution, l'addition d'un demi équivalent d'un agent électrophile (Br_2 ou $CuBr_2$ pour reprendre nos conditions) permettrait de former un demi-équivalent de bromure d'alcène (*Z* ou *E*). La coexistence de ces deux espèces en solution pourrait alors conduire à un couplage de Suzuki en présence d'un catalyseur de palladium (Schéma 144). Nous obtiendrions donc un accès à des diènes conjugués *via* un procédé monotope dont la stéréosélectivité serait à étudier.

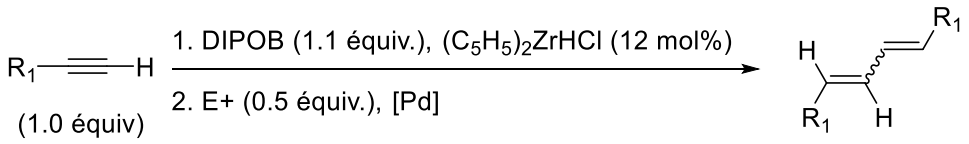


Schéma 144 : Accès monotope aux diènes conjugués.

Un accès aux alcynylaminoboranes a également été développé pour la première fois grâce à l'utilisation d'un procédé catalytique dont l'agent de borylation est le diisopropylaminoborane. Outre le fait qu'il reste à étudier et optimiser les conditions de transformation des alcynylaminoboranes en dérivés alcynylboranes, ces espèces pourraient également être valorisées en tant que telles. Nous envisageons que l'utilisation de conditions d'hydroboration d'alcynes internes puissent être appliquées aux alcynylaminoboranes qui se sont montrés relativement stables jusqu'alors. Les produits alcényldiboronates pourraient donc être obtenus et des études de régio et stéréosélectivités pourraient être menées (Schéma 145).

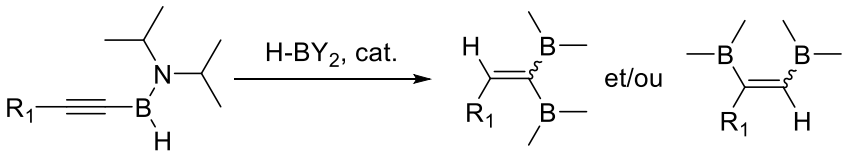


Schéma 145 : Accès aux alcényldiboronates.

L'application des conditions de borylation des bromures d'aryle développées au laboratoire *via* l'utilisation du diisopropylaminoborane n'ont pas permis d'obtenir les acides boriniques ambiphiles ciblés. Cela dit, l'inefficacité de ces conditions est probablement due à la diphénylphosphine choisie comme base de Lewis. Or, les travaux de H. Hirao et R. Kinjo ont montré que le bore lui-même peut

être utilisé en tant qu'acide et base de Lewis.[368] Ils ont ainsi développé en 2016 une 1,4,2,5-diazadiborinine dont les deux atomes de bore, bien qu'équivalents d'un point de vue spectroscopique, agissent en réalité de façon collaborative (Figure 98). Cette molécule particulière a permis la rupture hétérolytique de liaisons C-O, B-H, Si-H et Ph-H, indiquant que l'un des bores agit en tant que nucléophile tandis que l'autre agit en tant qu'électrophile. Cependant, l'obtention de ce composé repose sur l'utilisation du dichlorophénylborane qui est particulièrement instable. Il pourrait donc être intéressant de développer la synthèse d'une molécule semblable *via* l'utilisation du diisopropylaminoborane et de conditions réactionnelles plus douces.

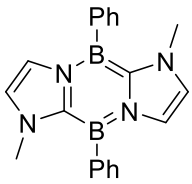
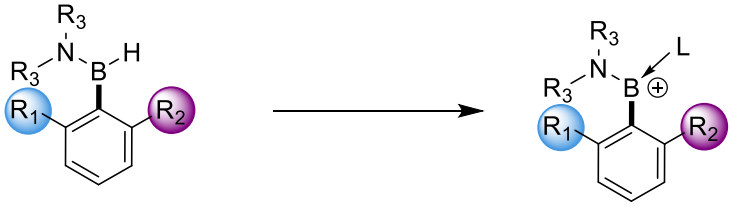


Figure 98 : Structure de la 1,4,2,5-diazaborinine de H. Hirao et R. Kinjo.

Finalement, nous avons vu que des aminoarylboranes atropoisomères possédant une chiralité axiale C-B ont put être synthétisés à partir de bromure de naphtyles. Il apparaît évident que la réaction doit être étendue à d'autres motifs que le naphtalène et, pour ce faire, des calculs de DFT sont en cours. Ils ont pour but de prédire les énergies d'activation de ces composés en fonction des encombrement étudiés. De ce fait, les substituants adéquats pourraient être sélectionnés avant de démarrer la synthèse de ceux-ci. Toutefois, les atropoisomères obtenus ont aussi attiré notre curiosité. Ceux-ci pourraient être précurseurs de boréniums chiraux par abstraction de l'hydrure présent sur l'atome de bore de l'aminoarylborane (Schéma 146). Cette étude est poursuivie au laboratoire.



Aminoboranes chiraux ***Boréniums chiraux***

Schéma 146 : Accès à des boréniums chiraux originaux à partir d'aminoarylboranes atropoisomères.

[368] B. Wang, Y. Li, R. Ganguly, H. Hirao, R. Kinjo, *Nat. Commun.* **2016**, *7*, 11871.

Experimental Part

I. General Techniques

General considerations. Unless otherwise stated, all reactions requiring anhydrous conditions were carried out under an atmosphere of argon using oven-dried glassware. THF, hexane, pentane, methylcyclohexane, methyl-*tert*-butyl ether and diethyl ether were dried over sodium/benzophenone and freshly distilled prior to use. Toluene, acetonitrile, methanol, methylene chloride, and ethyl acetate were dried from calcium hydride. All the amines used for coupling reactions were dried from potassium hydride or calcium hydride prior to use.[369] All reagent-grade chemicals were obtained from commercial suppliers (Sigma-Aldrich, Fluorochem, TCI, Acros) and were used as received, unless otherwise stated.

Chromatography. Analytical thin layer chromatography (**TLC**) was carried out using 0.25 mm silica plates purchased from Merck. Eluted plates were visualized using ultraviolet light or aqueous $KMnO_4$ ($KMnO_4$ 3g, K_2CO_3 20g, aqueous 5% NaOH 5 mL, H_2O 300 mL). Silica gel chromatography was performed using 230–400 mesh silica gel purchased from Merck Analyses.

IR spectroscopy. Infrared spectra (**IR**) were recorded on a Perkin-Elmer Paragon 1000 PC FT-IR spectrometer as neat films on NaCl windows or as solids with KBr pellets.

NMR spectroscopy. ^{1}**H** and ^{13}**C** NMR spectra were recorded at 25°C unless otherwise stated on a 300 MHz, 400MHz or 600 MHz using Bruker Avance 300, 400 or 600 spectrometers respectively. Chemical shifts (δ) are given in ppm relative to tetramethylsilane (internal standard). J values are quoted in Hertz. The following abbre*via*tions were used to describe the multiplicities: s = singlet, br s = broad singlet, d =doublet, m = multiplet, t = triplet, dd = doublet of doublet, td = triplet of doublet, q = quadruplet, quint = quintuplet. Carbon multiplicities were assigned by distortionless enhancement by polarization transfer (DEPT) experiments. NMR peak assignments were established by H, H-COSY, and when necessary, NOESY experiments. Deuterated solvents were distilled prior to use.

^{11}**B** NMR spectra were recorded at 25°C and chemical shifts (δ) are given in ppm relative to $BF_3.OEt_2$ (internal standard). The carbon signal bound to the boron was not observed in most cases due to quadrupolar relaxation.

^{31}**P** NMR spectra were recorded as ^{31}P with decoupling ^{1}H and chemical shifts (δ) are given in ppm relative to H_3PO_4 (internal standard).

^{19}**F** NMR spectra were recorded at 25°C and chemical shifts (δ) are given in ppm relative to $BF_3.OEt_2$ (internal standard).

Circular Dichroïsm. Circular dichroism measurements (**CD**) were performed using a Jasco J-815 apparatus. Temperatures were set up between 4 and 25°C with wavelengths between 200 to 400 nm.

---

[369] W. L. F. Armarego, C. L. L. Chai, *Purification of Laboratory Chemicals 6th Edition, Butterworth-Heinemann, Oxford*, **2009**, pp. 88–444.

Gas chromatography. GC-MS analyses were performed on 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.

Analysis. The melting points (**Mp**) were recorded on a Mettler Toledo DSC1-star system using the following method: 30°C to 300°C at 10°C/min.

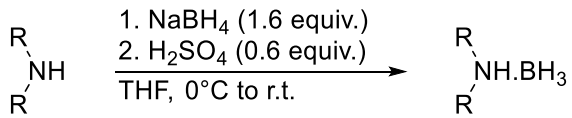
X-ray analyses were carried out on a Rigaku R-axis MM007 instrument[370] with a Cu rotating anode (λ= 1.54187 Å) and an image plate as detector for compounds 2-benzyl_N-diisopropyl_atropo and 2-isopropyl_N-tétraméthylpipéridine_atropo or a FR-X Rigaku diffractometer with rotating anode, monochromatic Cu-Kα radiation (λ= 1.54184 Å) and a Dectris Pilatus 200K detector for compound 2-methyl_N-diisopropyl_atropo. Data reduction for this last compound was performed with CrysAlisPro.[371] The structures were solved by direct methods and refined using Shelx 2014 suite of programs[372] in the integrated WinGX system.[373] The positions of the H atoms were deduced from coordinates of the non-H atoms and confirmed by Fourier synthesis. The non-H atoms were refined with anisotropic temperature parameters. H atoms were included for structure factor calculations but not refined. The program Mercury[374] was used for analysis and drawing figures.

Theoretical calculation *See annex*

II. Experimental Procedures

Chapter II – General procedures and corresponding data

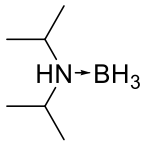
General Procedure A for the synthesis of amine-borane complexes



To a stirred solution of the amine (70.6 mL, 0.5 mol) and $NaBH_4$ (30 g, 0.79 mol) in THF (500 mL) was added at 0 °C over a period of 45 minutes sulfuric acid (16mL, 0.3 mol). The mixture was allowed to warm to room temperature and stirred for 3 h. The crude was concentrated under vacuum and the residue was taken with CH_2Cl_2, and then filtrated to eliminate all solid residues. The filtrate was washed with water (4x100 mL). The organic phase was dried over Na_2SO_4 and concentrated under reduced pressure to give the amine-borane complex.

[370] Crystal Clear Software, Version 2.1 43b (2013), Rigaku-MSC Corporation, Tokyo, Japan.
[371] CrysAlis PRO Software, Version 171.38.43 (2015). Rigaku Oxford Diffraction, Yarnton, England.
[372] G.M. Sheldrick, *Acta Cryst.* A64, **2008**, 112-122.
[373] L.J. Farrugia, *J. Appl. Cryst.,* **1999**, *32*, 837-838.
[374] C. F. Macrae, *J. Appl. Cryst.,* **2008**, *41*, 466-470.

***N-diisopropylamine-borane* complex [105416-38-4]**



DIPAB **1** was synthesized according to **General Procedure A** from diisopropylamine [108-18-9] on a 0.5 mol scale and obtained as a colorless oil which solidified upon cooling (50.8 g, 90%).

Formula: $C_6H_{18}BN$

Mol. Wt: 113.03 g.mol^{-1}

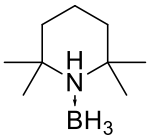
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 0.96 (d, *J* = 6.6Hz, 6H), 1.05 (d, *J* = 6.6Hz, 6H), 1.91 (q, J_{H-B} = 91Hz, 3H), 2.72 – 2.90 (m, 2H).

^{13}C NMR (76 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 19.0, 21.1, 52.1.

^{11}B NMR (128 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) -21.3 (q, J_{H-B} = 91,4 Hz).

Mp 20-25 °C (hexane)

(2,2,6,6-tetramethyl-1-piperidine)-borane complex [99432-15-2]



220B was synthesized according to **General Procedure A** from *2,2,6,6-tetramethyl-1-pyperidine [*768-66-1] on a 5 mmol scale and obtained as a yellow oil (504 mg, 65%).

Formula: $C_9H_{22}BN$

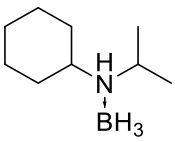
Mol. Wt: 155.09 g.mol^{-1}

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 1.18 (s, 6H), 1.22 (s, 6H), 1.32 – 1.48 (m, 4H), 1.58 (m, 2H).

^{13}C NMR (76 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 16.6, 20.6, 34.0, 41.1, 58.5.

^{11}B NMR (128 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) -21.1 (q, J_{H-B} = 98,0 Hz).

(*N*-cyclohexyl-*N*-isopropylamine)-borane complex



220E was synthesized according to **General Procedure A** from *N*-(1-isopropyl)-*N*-cyclohexylamine [1195-42-2] on a 5 mmol scale and obtained as a yellow oil (472.5 mg, 61%).

Formula: $C_9H_{22}BN$

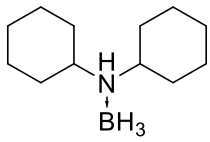
Mol. Wt: 155.09 g.mol^{-1}

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 1.23 – 1.29 (m, 6H), 1.47 – 1.72 (m, 4H), 1.82 (tdd, *J* = 8.8, 6.1, 2.6 Hz, 4H), 1.98 (d, *J* = 7.1 Hz, 2H), 2.79 (ddt, *J* = 15.1, 11.2, 3.5 Hz, 1H), 3.20 – 3.35 (m, 1H).

^{13}C NMR (76 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 18.8, 21.0, 25.2, 25.4, 25.6, 29.7, 30.8, 51.9, 60.5.

^{11}B NMR (128 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) -20.8 (q, $J_{H\text{-}B}$ = 91,4 Hz).

(*N,N*-dicyclohexylamine)-borane complex [131765-96-3]



220D was synthesized according to **General Procedure A** from *N,N-di*cyclohexylamine [101-83-7] on a 0.5 mol scale and obtained as white shining solid (88,5 g, 91%).

Formula: $C_{12}H_{26}BN$

Mol. Wt: 195.16 g.mol^{-1}

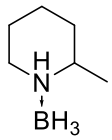
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 1.01 – 1.36 (m, 7H), 1.48 – 1.95 (m, 13H), 2.75 – 2.89 (m, 2H), 2.96 (s, 1H).

^{13}C NMR (76 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 25.4, 25.5, 25.6, 25.7, 29.7, 29.9, 30.8, 31.2, 51.9, 53.0, 60.5, 60.7.

^{11}B NMR (128 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) -20.3 (q, $J_{H\text{-}B}$ = 91,6 Hz).

Mp 121-122°C (hexane)

(2-methylpiperidine)-borane complex [334698-89-4]



220A was synthesized according to **General Procedure A** from *2-methylpiperidine* [109-05-7] on a 5 mmol scale and obtained as a dimer leading to a colorless oil (401.2 mg, 71%).

Formula: $C_6H_{16}BN$

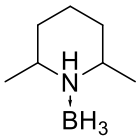
Mol. Wt: 113.01 g.mol^{-1}

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 1.25 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H), 1.31 – 1.38 (m, 3H), 1.40 – 1.70 (m, 6H), 1.73 – 1.86 (m, 6H), 2.52 – 2.67 (m, 4H), 2.89 (td, *J* = 8.3, 4.2 Hz, 1H), 3.27 – 3.37 (m, 1H).

^{13}C NMR (76 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 13.7, 18.9, 20.9, 23.6, 25.6, 29.9, 34.2, 48.5, 54.5, 54.7, 59.2.

^{11}B NMR (128 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) -16.0 (q, $J_{H\text{-}B}$ = 99,3 Hz).

(2,6-dimethylpiperidine)-borane complex [1648734-51-3]



220C was synthesized according to **General Procedure A** from *2,6-dimethylpiperidine* [504-03-0] on a 5 mmol scale and obtained as a colorless oil (368.2 mg, 58%). A mixture of diastereomers (2:1) was found from ^{11}B NMR analysis.

Formula: $C_7H_{18}BN$

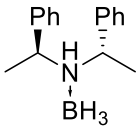
Mol. Wt: 127.04 g.mol^{-1}

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 0.70 – 1.09 (br, BH_3), 1.11 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H), 1.24 (d, *J* = 6.3 Hz, 3H), 1.27 – 1.47 (m), 1.61 (ddt, *J* = 11.9, 4.7, 2.2 Hz, 2H), 1.65 – 1.81 (m, 2H), 2.34 – 2.54 (m, 2H), 2.69 (s, 1H), 2.86 (s, 1H).

^{13}C NMR (76 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 20.7, 22.3, 22.9, 24.0, 25.6, 34.8, 59.3, 59.6.

^{11}B NMR (128 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) -17.15 (q, *J* = 96.0 Hz), -25.70(q, *J* = 95.0 Hz).

(−)-(N-Bis[((S)-α-methyl)benzyl]amine)-borane complex [1941216-55-2]



In a dried flask, 300 µL of enantiopure amine were dissolved in 15 mL of *n*-pentane and DMS·BH_3 (1.1 equiv) dissolved in 5 mL of *n*-pentane was slowly added to the solution. During the addition, a white solid began to precipitate, which was collected by filtration after 30 min of stirring at room temperature, subsequently washed multiple times with *n*-pentane, and dried in vacuo. The product **220G** was isolated as a white solid (215 mg, 90%).

Formula: $C_{16}H_{22}BN$

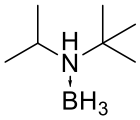
Mol. Wt: 239.17 g.mol^{-1}

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 1.39 (d, 3H), 1.54 (d, 3H), 2.47 (br m, 3H,BH_3), 3.68 (m, 1H), 3.74 (br s, 1H, NH), 4.08 (m, 1H), 6.65 (m, 2H), 7.05 − 6.94 (m, 8H).

^{13}C NMR (76 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 15.7, 19.3, 57.7, 62.1, 127.0, 128.4, 128.8, 129.0, 129.1, 138.2, 141.6.

^{11}B NMR (128 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) -19.52 (q, *J* = 91.2 Hz).

(*N-tert*-butyl-*N*-isopropylamine)-borane complex



220H was synthesized on a 5 mmol scale according to **General Procedure A** from [7515-80-2] *N*-tert-butyl-*N*-isopropylamine and obtained as a colorless oil (212.9 mg, 33%).

Formula: $C_7H_{20}BN$

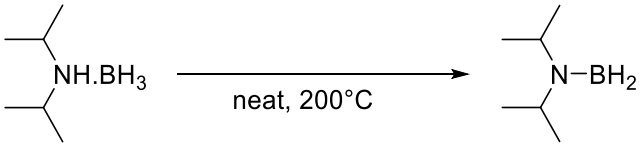
Mol. Wt: 129.05 g.mol^{-1}

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 1.30 (d, *J* = 6.9 Hz, 6H), 1.33 (s, 9H), 3.44 (dq, *J* = 13.1, 6.6 Hz, 1H).

^{13}C NMR (76 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 18.4, 23.7, 27.2, 28.1, 49.0.

^{11}B NMR (128 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) -23.72 (q, *J* = 106.4 Hz).

Procedure B for the synthesis of *N*,*N*-diisopropylaminoborane [22092-92-8]



The amine-borane complex **1** was heated *carefully* at 200 °C under an argon atmosphere during 10 h and then cooled to room temperature. The resulting crude aminoborane was distilled at atmospheric pressure between 70-80°C to afford 38 g (85% over 2 steps) of *N,N*-diisopropylaminoborane **2** as a colorless liquid with yields being generally above 95%.

Formula: $C_7H_{20}BN$

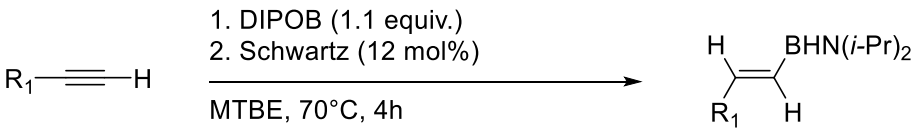
Mol. Wt: 129.05 g.mol^{-1}

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 1.04 (d, *J* = 6.6 Hz, 12H), 3.01 – 3.29 (m, 2H), 4.76 (s, 2H).

^{13}C NMR (76 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 21.7, 51.4.

^{11}B NMR (128 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 34.8 (t, *J* = 127.2 Hz).

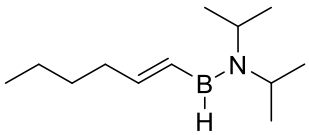
Procedure C for the hydroboration of terminal alkynes



To a suspension of the desired alkyne (1.0 equiv.) in dry MTBE (1 mL/mmol) were added DIPOB (1.1 equiv.) [from DIPAB thermolysis] and Schwartz reagent (12 mol%). The reaction mixture was then heated to 70°C for 4h. After cooling to room temperature, the resulting mixture was filtered on celite

eluting with pentane. The pentane solution was concentrated under vacuum leading to pure (*E*)-alkenylaminoborane.

***N,N-diisopropyl-1-[B-1-(1E)-hexen-1-yl]*-boranamine**



51 was synthesized according to **General Procedure C** from *1-hexyne* [693-02-7] on a 1 mmol scale and obtained as a yellow oil (179.5 mg, 92%).

Formula: $C_{12}H_{26}BN$

Mol. Wt.: 195.16 g.mol^{-1}

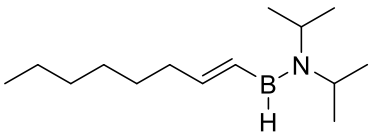
^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 0.83 – 0.92 (m, 3H), 1.09 – 1.21 (m, 12H), 1.26 – 1.48 (m, 4H), 2.09 – 2.26 (m, 2H), 3.33 (hept, *J* = 6.8 Hz, 1H), 3.98 (hept, *J* = 6.8 Hz, 1H), 5.91 – 6.09 (dd, *J* = 16.9, 6.7 Hz, 1H), 6.35 (dt, *J* = 16.8, 6.5 Hz, 1H).

^{13}C NMR (76 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 14.1, 22.6, 22.8, 26.4, 31.2, 36.1, 46.3, 49.0, 155.8. Carbon adjacent to boron not observed.

^{11}B NMR (96 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 37.1 (br s).

Rf *unstable on silica*

***N,N-diisopropyl-1-[B-(1E)-octen-1-yl]*-boranamine**



52 was synthesized according to **General Procedure C** from *1-octyne* [629-05-0] on a 1 mmol scale and obtained as a orange oil (196.8 mg, 89%).

Formula: $C_{14}H_{30}BN$

Mol. Wt.: 221.20 g.mol^{-1}

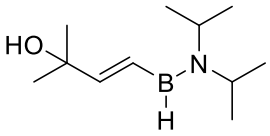
^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 1.12 – 1.19 (m, 12H), 1.24 – 1.34 (m, 11H), 2.18 (dt, *J* = 7.6, 3.8 Hz, 2H), 3.33 (hept, *J* = 6.8 Hz, 1H), 4.00 (hept, *J* = 6.8 Hz, 1H), 6.02 (dd, *J* = 16.9, 6.6 Hz, 1H), 6.37 (dt, *J* = 16.9, 6.4 Hz, 1H).

^{13}C NMR (76 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 14.3, 23.1, 23.8, 26.4, 31.1, 37.3, 44.3, 46.2, 155.1. Carbon adjacent to boron not observed.

^{11}B NMR (96 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 37.3 (br s).

Rf *unstable on silica*

***N*,*N*-bis(1-isopropyl)-1-[(1*E*)-2-methyl-1-buten-1-yl-1-ol]-boranamine**



54 was synthesized according to **General Procedure C** from 2-methyl-3-butyn-2-ol [115-19-5] on a 1 mmol scale and obtained as a yellow oil (179.5 mg, 72%).

Formula: $C_{11}H_{24}BNO$

Mol. Wt.: 197.13 g.mol^{-1}

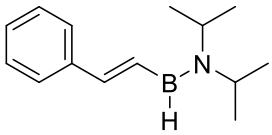
^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 1.19 (s, 3H), 1.34 (s, 3H), 1.53 (s, 12H), 3.32 (hept, *J* = 13.3, 6.7 Hz,1H), 4.04 (hept, *J* = 13.5, 6.7 Hz, 1H), 6.18 (dt, *J* = 17.3, 8.5 Hz, 1H), 6.42 (t, *J* = 15.1 Hz, 1H).

^{13}C NMR (76 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 24.5, 24.8, 29.1, 71.8, 159.7. Carbon adjacent to boron not observed.

^{11}B NMR (96 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 36.4 (br s).

Rf *unstable on silica*

***N,N-diisopropyl-1-[B-(1E)-1-phenylethen-1-yl]*-boranamine [858347-30-5]**



55 was synthesized according to **General Procedure C** from 1-ethynyl-benzene [536-74-3] on a 1 mmol scale and obtained as a yellow oil (197.9 mg, 92%).

Formula: $C_{14}H_{22}BN$

Mol. Wt.: 215.15 g.mol^{-1}

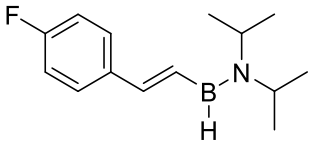
^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 1.27 (d, *J* = 6.7 Hz, 6H), 1.30 (d, *J* = 6.7 Hz, 6H), 3.45 (hept., *J* = 6.7 Hz, 1H), 4.21 (hept., *J* = 6.7 Hz, 1H), 6.89 (d, *J* = 6.5 Hz, *J* = 17.4 Hz, 1H), 7.24 (d, *J* = 17.4 Hz, 1H), 7.30-7.60 (m, 5H).

^{13}C NMR (76 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 23.2, 26.7, 46.7, 49.6, 127.3, 128.4, 128.8, 139.2, 150.9. Carbon adjacent to boron not observed.

^{11}B NMR (96 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 35.8 (br s).

Rf *unstable on silica*

***N,N-diisopropyl-1-[B-(1E)-4-fuoro-1-phenylethen-1-yl]*-boranamine**



53 was synthesized according to **General Procedure C** from 1-ethynyl-4-fluorobenzene [766-98-3] on a 1 mmol scale and obtained as a yellow solid (200.5 mg, 86%).

Formula: $C_{14}H_{21}BFN$

Mol. Wt.: 233.14 g.mol^{-1}

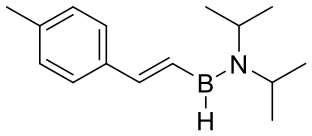
^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 1.18 – 1.24 (m, 12H), 3.36 (hept, *J* = 6.7 Hz, 1H), 4.10 (hept, *J* = 6.7 Hz, 1H), 6.71 (dd, *J* = 17.5, 6.6 Hz, 1H), 6.97 – 7.15 (m, 3H), 7.31 – 7.47 (m, 2H).

^{13}C NMR (76 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 21.3, 24.3, 44.2, 48.6, 125.3, 126.6, 128.8, 138.1, 151.0. Carbon adjacent to boron not observed.

^{11}B NMR (96 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 36.3 (br s).

Rf *unstable on silica*

***N*,*N*-diisopropyl-1-[B-(1*E*)-4-methyl-1-phenylethenyl]-boranamine**



56 was synthesized according to **General Procedure C** from 4-ethynyltoluene [766-97-2] on a 1 mmol scale and obtained as a yellow oil (197.2 mg, 90%).

Formula: $C_{15}H_{24}BN$

Mol. Wt.: 219.17 g.mol^{-1}

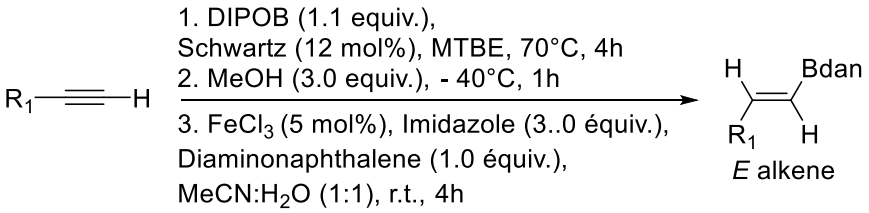
^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 1.18 (d, *J* = 1.8 Hz, 6H), 1.20 (d, *J* = 1.8 Hz, 6H), 1.23 (s, 3H), 3.33 (hept, *J* = 6.7 Hz, 1H), 4.13 (hept, *J* = 6.7 Hz, 1H), 6.27 (dd, *J* = 5.4, 2.6 Hz, 1H), 6.30 – 6.86 (m, 2H), 7.06 – 7.15 (m, 2H), 7.38 (dd, *J* = 5.4, 2.6 Hz, 1H).

^{13}C NMR (76 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 21.3, 21.5, 24.4, 44.1, 47.5, 124.2, 126.5, 128.0, 138.0, 151.4. Carbon adjacent to boron not observed.

^{11}B NMR (96 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 36.4 (br s).

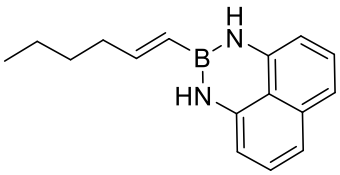
Rf *unstable on silica*

Procedure D for the synthesis of alkenyldiazaborolanes



To a suspension of the desired alkyne (1.0 equiv.) in dry MTBE (1 mL/mmol) were added DIPOB (1.1 equiv.) [from DIPAB thermolysis] and Schwartz reagent (12 mol%). The reaction mixture was then heated to 70°C for 4h. After cooling to -40°C, dry methanol (3.0 equiv.) was added and the mixture was left to stir for 1h. The mixture was then concentrated under vacuum. To a solution of the methyl alkenylborate (1.0 equiv., 1 mmol) in MeCN (4 mL) was added sequentially a solution of $FeCl_3$ (5 mol%) in H_2O (1 mL), imidazole (3.0 equiv.) and 1,8-diaminonaphthalene (1.0 equiv.). The resulting cloudy, dark purple mixture was stirred at room temperature for 2h. The reaction was then diluted with H_2O (5 mL) and extracted with EtOAc (3 x 8 mL). The combined organic extracts were dried over anhydride Na_2SO_4, filtered and concentrated under vacuum. The resultant viscous orange oil was then purified by column chromatography (on a silica gel being deactivated prior to use with 5 mol% Et_3N) affording the title compound.

2,3-dihydro-[*B*-2-(1*E*)-1-hexen-1-yl]-1*H*-naphtho[1,8-*de*]-[1,3,2]-diazaborine [1437786-77-0]



59 was synthesized according to **General Procedure D** from 1-hexyne [693-02-7] on a 1 mmol scale and obtained as an orange oil (165.0 mg, 66%). [eluent: hexane]

Formula: $C_{16}H_{19}BN_2$

Mol. Wt.: 250.15 g.mol^{-1}

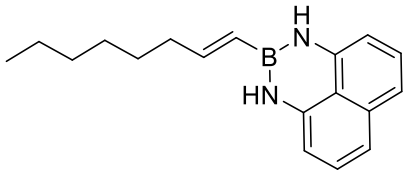
^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 0.93 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H), 1.31 – 1.48 (m, 4H), 2.15 – 2.27 (m, 2H), 5.56 (d, *J* = 18.0 Hz, 1H), 5.70 (s, 1H), 6.31 – 6.35 (m, 1H), 6.37 (d, *J* = 18.1 Hz, 2H), 6.93 – 7.03 (m, 2H), 7.03 – 7.13 (m, 2H).

^{13}C NMR (76 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 13.9, 22.2, 30.8, 35.5, 105.5, 117.3, 119.7, 127.5, 136.3, 141.3, 148.1. Carbon adjacent to boron not observed.

^{11}B NMR (96 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 27.3 (br s).

Rf (EtOAc 10% /Hexane) 0.38

2,3-dihydro-[*B*-2-(1*E*)-1-octen-1-yl]-1*H*-naphtho[1,8-*de*]-[1,3,2]-diazaborine [1147459-15-1]



60 was synthesized according to **General Procedure D** from 1-octyne [629-05-0] on a 1 mmol scale and obtained as an orange oil (189.1 mg, 68%). [eluent: hexane]

Formula: $C_{18}H_{23}BN_2$

Mol. Wt.: 278.21 g.mol^{-1}

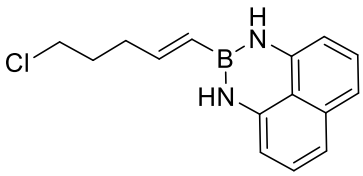
^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 0.91 (t, *J* = 6.6 Hz, 3H), 1.26 – 1.37 (m, 6H), 1.44 – 1.53 (m, 2H), 2.20 (td, *J* = 7.8, 1.3 Hz, 2H), 5.56 (dt, *J* = 18.0, 1.3 Hz, 1H), 5.70 (s, 1H), 6.26 – 6.43 (m, 2H), 7.00 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 7.04 – 7.16 (m, 2H).

^{13}C NMR (76 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 14.1, 22.6, 28.6, 28.9, 31.7, 35.9, 105.5, 117.3, 119.7, 127.5, 136.3, 141.3, 148.2. Carbon adjacent to boron not observed.

^{11}B NMR (96 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 27.5 (br s).

Rf (EtOAc 10% /Hexane) 0.38

2,3-dihydro-[*B*-2-(1*E*)-5-chloro-1-hexen-1-yl]-1*H*-naphtho[1,8-*de*]-[1,3,2]-diazaborine



61 was synthesized according to **General Procedure D** from 5-chloropentyne [14267-92-6] on a 1 mmol scale and obtained as a yellow oil (189.4 mg, 68%). [eluent: hexane]

Formula: $C_{15}H_{16}BClN_2$

Mol. Wt.: 270.57 g.mol^{-1}

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 1.84 – 2.00 (m, 2H), 2.37 (td, *J* = 7.9, 1.3 Hz, 2H), 3.58 (t, *J* = 6.6 Hz, 2H), 5.55 – 5.75 (m, 2H), 6.21 – 6.38 (m, 2H), 6.95 – 7.04 (m, 2H), 7.07 – 7.15 (m, 2H).

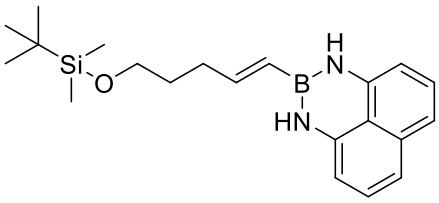
^{13}C NMR (76 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 31.3, 32.8, 44.3, 105.6, 117.5, 127.5, 136.3, 141.1, 145.5. Carbon adjacent to boron not observed.

^{11}B NMR (96 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 27.3 (br s).

IR (NaCl, cm^{-1}) 2042, 1706, 1622, 1390, 1145, 832, 736, 711, 700.

Rf (EtOAc 5% /Hexane) 0.35

2,3-dihydro-[*B*-2-(1*E*)-2-(1-*tert*-butyl)-1-dimethyl(4-penten-1-yloxy)-silane-1H-naphtho[1,8-*de*]-[1,3,2]diazaborine



62 was synthesized according to **General Procedure D** on a 1 mmol scale from (1-*tert*-butyl)-1-dimethyl(4-pentyn-1-yloxy)-silane [61362-77-4] and obtained as a yellow oil (194.2 mg, 53%). [eluent: hexane]

Formula: $C_{21}H_{31}BN_2OSi$

Mol. Wt.: 366.39 g.mol^{-1}

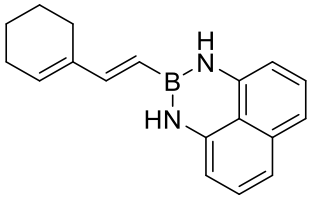
^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 0.06 (d, *J* = 7.2 Hz, 6H), 1.38 – 1.45 (m, 9H), 2.28 (dd, *J* = 12.2, 7.0 Hz, 3H), 2.50 – 2.66 (m, 1H), 2.78 – 2.91 (m, 1H), 3.73 (d, *J* = 7.1 Hz, 2H), 4.07 (t, *J* = 6.8 Hz, 1H), 5.59 (d, *J* = 18.1 Hz, 1H), 6.29 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 6.99 (t, *J* = 3.7 Hz, 1H), 7.05 – 7.16 (m, 1H), 7.63 (dd, *J* = 5.4, 3.1 Hz, 1H), 7.83 (dd, *J* = 5.4, 3.1 Hz, 1H).

^{13}C NMR (76 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) -5.22, 25.9, 31.7, 32.2, 62.5, 105.6, 117.4, 127.5, 141.2, 147.5. Carbon adjacent to boron not observed.

^{11}B NMR (96 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 28.0 (br s).

Rf (EtOAc 10% /Hexane) 0.46

2,3-dihydro-[*B*-2-(1*E*)-2-(cyclohex-1-en-1-yl)vinyl]-1*H*-naphtho[1,8-*de*]-[1,3,2]-diazaborine



64 was synthesized according to **General Procedure D** from 1-ethynyl-cyclohexene [931-49-7] on a 1 mmol scale and obtained as a brown oil (145.3mg, 53%). [eluent: hexane]

Formula: $C_{18}H_{19}BN_2$

Mol. Wt.: 274.17 g.mol^{-1}

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 1.68 (ddt, *J* = 10.6, 5.6, 4.5 Hz, 4H), 2.20 (s, 4H), 5.57 (d, *J* = 18.4 Hz, 1H), 5.76 (s, 1H), 5.96 (s, 1H), 6.33 (dd, *J* = 7.3, 0.8 Hz, 2H), 6.79 (d, *J* = 18.4 Hz, 2H), 6.94 – 7.04 (m, 2H), 7.04 – 7.14 (m, 2H).

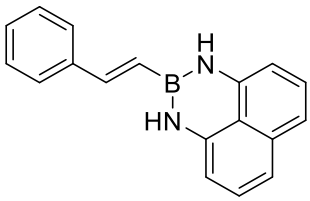
^{13}C NMR (76 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 22.4, 22.5, 24.0, 26.1, 105.6, 117.3, 127.5, 133.3, 136.8, 137.0, 141.3, 147.4. Carbon adjacent to boron not observed.

^{11}B NMR (96 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 28.3 (br s).

IR (NaCl, cm^{-1}) 1978, 2934, 1714, 1634, 1608, 1474, 1372, 1346, 1146, 982, 852, 674.

Rf (EtOAc 2% /Hexane) 0.35

2,3-dihydro-[*B*-2-(1*E*)-1-phenylethen-1-yl]-1*H*-naphtho[1,8-*de*]-[1,3,2]-diazaborine [1147458-75-0]



65 was synthesized according to **General Procedure D** from 1-ethynylbezene [536-74-3] on a 1 mmol scale and obtained as a yellow oil (108.0 mg, 40%). [eluent: hexane]

Formula: $C_{18}H_{15}BN_2$

Mol. Wt.: 270.14 g.mol^{-1}

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 5.86 (s, 2NH), 6.30 (s, 1H), 6.31 – 6.41 (m, 1H), 6.99 – 7.07 (m, 2H), 7.11 (d, *J* = 7.3 Hz, 2H), 7.17 (d, *J* = 10.5 Hz, 2H), 7.28 – 7.42 (m, 3H), 7.48 – 7.55 (m, 2H).

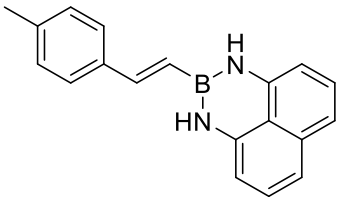
^{13}C NMR (76 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 105.8, 117.6, 126.8, 127.6, 128.7, 136.4, 137.5, 141.1, 143.7. Carbon adjacent to boron not observed.

^{11}B NMR (96 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 27.2 (br s).

IR (NaCl, cm^{-1}) 3411, 3048, 1601, 1502, 1408, 1372, 1336, 1166, 818.

Rf (Hexane) 0.40

2,3-dihydro-[*B*-2-(1*E*)-4-methyl-1-phenylethen-1-yl]-1*H*-naphtho[1,8-*de*]-[1,3,2]-diazaborine [1147458-93-2]



66 was synthesized according to **General Procedure D** from 4-ethynyltoluene [766-97-2] on a 1 mmol scale and obtained as an orange oil (164.8 mg, 58%). [eluent: hexane]

Formula: $C_{19}H_{17}BN_2$

Mol. Wt.: 284.17 g.mol^{-1}

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 2.37 (s, 3H), 5.85 (s, 2NH), 6.23 – 6.31 (m, 1H), 6.36 (dd, *J* = 7.2, 1.0 Hz, 1H), 7.02 (dd, *J* = 8.3, 0.9 Hz, 2H) 7.11 (dd, *J* = 6.9, 1.2 Hz, 2H), 7.13 – 7.21 (m, 3H), 7.41 (d, *J* = 8.1 Hz, 3H).

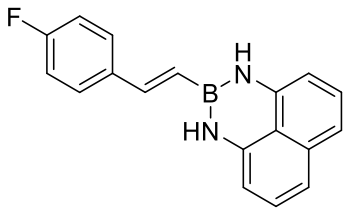
^{13}C NMR (76 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 21.3, 105.7, 117.5, 123.9, 126.7, 127.6, 129.4, 138.7, 141.2, 143.6. Carbon adjacent to boron not observed.

^{11}B NMR (96 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 29.5 (br s).

IR (NaCl, cm^{-1}) 3052, 1625, 1599, 1504, 1409, 1372, 1144, 983, 746.

Rf (Hexane) 0.37

2,3-dihydro-[*B*-2-(1*E*)-4-fluoro-1-phenylethen-1-yl]-1*H*-naphtho[1,8-*de*]-[1,3,2]-diazaborine [1245706-91-5]



67 was synthesized according to **General Procedure D** from 4-fluoro-phenylacetylene [766-98-3] on a 1 mmol scale and obtained as a yellow solid (182.1 mg, 63%). [eluent: hexane]

Formula: $C_{18}H_{14}BFN_2$

Mol. Wt.: 288.13 $g.mol^{-1}$

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 5.84 (br s, 2NH), 6.21 – 6.30 (m, 2H), 6.36 (dt, *J* = 7.9, 4.0 Hz, 2H), 6.91 – 7.21 (m, 6H), 7.43 – 7.53 (m, 2H).

^{13}C NMR (76 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 105.9, 115.8 (d, *J* = 21.7 Hz), 117.8, 120.0, 127.7, 128.5 (d, *J* = 8.2 Hz), 133.9, 136.5, 141.2, 142.5, 163.1 (d, *J* = 245.9 Hz) Carbon adjacent to boron not observed.

^{11}B NMR (96 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 28.2 (br s).

^{19}F NMR (376 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) -112.68.

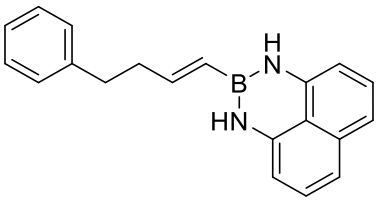
IR (NaCl, cm^{-1}) 3362, 2978, 2924, 1698, 1638, 1392, 1363, 1043, 744.

Rf (Hexane) 0.42

Mp 105-106 °C (hexane)

2,3-dihydro-[*B*-2-(1*E*)-4-phenyl-1-buten-1-yl]-1*H*-naphtho[1,8-*de*]-[1,3,2]-diazaborine

[1258614-11-7]



68 was synthesized according to **General Procedure D** from 3-butyn-1-yl-benzene [766-98-3] on a 1 mmol scale and obtained as a whiteish oil (277.3 mg, 93%). [eluent: hexane]

Formula: $C_{20}H_{19}BN_2$

Mol. Wt.: 298.20 $g.mol^{-1}$

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 2.57 (ddd, *J* = 12.8, 7.1, 5.7 Hz, 2H), 2.76 – 2.87 (m, 2H), 5.57 – 5.77 (m, 3H), 6.34 (dt, *J* = 12.1, 6.0 Hz, 2H), 6.43 (ddd, *J* = 16.9, 11.6, 5.3 Hz, 1H), 7.04 (dd, *J* = 8.3, 0.9 Hz, 1H), 7.08 – 7.18 (m, 2H), 7.22 – 7.27 (m, 2H), 7.34 (ddd, *J* = 12.6, 8.8, 4.0 Hz, 2H).

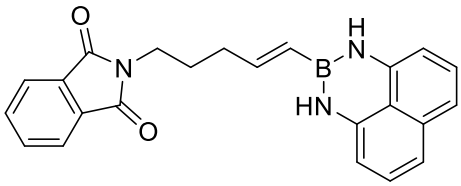
^{13}C NMR (76 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 35.0, 37.5, 105.6, 117.4, 125.9, 127.5, 128.4, 128.4, 136.3, 141.2, 141.6, 146.7. Carbon adjacent to boron not observed.

^{11}B NMR (96 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 27.9 (br s).

IR (NaCl, cm^{-1}) 3412, 1625, 1504, 1372, 1144, 818, 763, 691.

Rf (Hexane) 0.38

2,3-dihydro-[*B*-2-(1*E*)-5-phthalimido-1-penten-1-yl]-1*H*-naphtho[1,8-*de*]-[1,3,2]-diazaborine



69 was synthesized according to **General Procedure D** from 2-(4-pentyn-1-yl)- 1*H*-isoindole-1,3(2*H*)-dione [6097-07-0] on a 1 mmol scale and obtained as an orange oil (335.5 mg, 88%). [eluent: hexane]

Formula: $C_{23}H_{20}BN_3O_2$

Mol. Wt.: 381.24 g.mol^{-1}

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 1.86 – 1.94 (m, 2H), 2.58 (dt, *J* = 7.5, 7.1 Hz, 2H), 3.75 (t, *J* = 7.1 Hz, 2H), 6.20 (br s, 2H), 6.28 (dd, *J* = 7.3, 1.0 Hz, 2H), 6.85 (t, *J* = 7.1 Hz, 1H), 6.88 – 6.91 (m, 1H), 6.96 (dd, *J* = 8.2, 1.0 Hz, 2H), 7.08 (dd, *J* = 8.2, 7.3 Hz, 2H), 7.63 – 7.58 (m, 2H), 7.83 – 7.78 (m, 2H).

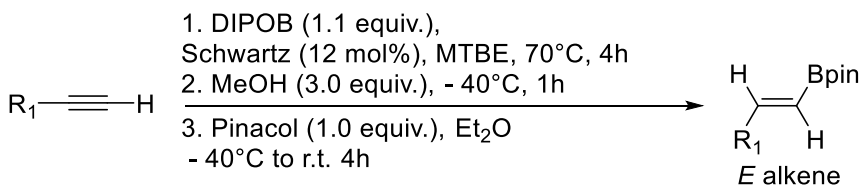
^{13}C NMR (76 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 25.1, 28.2, 31.7, 37.8, 83.3, 105.7, 117.0, 119.8, 123.3, 127.6, 132.2, 133.9, 136.5, 141.8, 159.4, 168.6.

^{11}B NMR (96 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 27.5.

IR (NaCl, cm^{-1}) 3403, 3047, 2977, 2924, 2854, 1768, 1705, 1626, 1626, 1598, 1510, 1468, 1440, 1394, 1370, 1349, 1311, 1256, 1204, 1168, 113, 1059, 1036.

Rf (EtOAc 5%/Hexane) 0.35

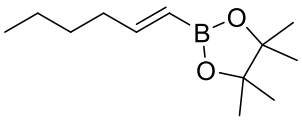
Procedure E for the synthesis of pinacol alkenylboronates



To a suspension of the desired alkyne (1.0 equiv.) in dry MTBE (1 mL/mmol) were added DIPOB (1.1 equiv.) [from DIPAB thermolysis] and Schwartz reagent (12 mol%). The reaction mixture was then

heated to 70°C for 4h. After cooling to -40°C dry methanol (3.0 equiv.) was added and the mixture was left to stir for 1h. The mixture was then concentrated under vacuum. To a solution of the methyl alkenylborate (1.0 equiv., 1 mmol) in Et_2O (1 mL/mmol) was added sublimated pinacol (1.0 equiv.). The reaction was stirred for four hours and then diluted with Et_2O (10 mL/mmol). The organic phase was washed with a 50 g/L $CuCl_2$ aqueous solution (3 x 10 mL), dried over anhydrous Na_2SO_4, filtered and concentrated under vacuum to afford the pure pinacol alkenylboronate.

***B*-2-(1*E*)-(Hex-1-en-1-yl)-4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolane [126688-97-9]**



70 was synthesized according to **General Procedure E** from 1-hexyne [693-02-7] on a 1 mmol scale and obtained as a colorless oil (195.4 mg, 93%).

Formula: $C_{12}H_{23}BO_2$

Mol. Wt.: 210.12 g.mol^{-1}

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 0.89 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H), 1.27 (s, 12H), 1.30 – 1.35 (m, 2H), 1.37 – 1.42 (m, 2H), 2.13 – 2.17 (m, 2H), 5.43 (d, *J* = 18.0 Hz, 1H), 6.61 – 6.66 (m, 1H).

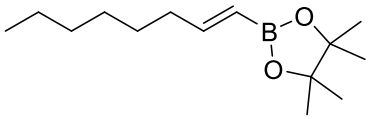
^{13}C NMR (76 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 13.9, 22.2, 24.8, 30.3, 35.5, 83.0, 154.8. Carbon adjacent to boron not observed.

^{11}B NMR (96 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 29.9 (br s).

MS (ESI+) m/z: 211.3 $[M+H]^+$

IR (NaCl, cm^{-1}) 3401, 2978, 1639, 1360, 1144, 971, 849.

***B*-2-(1*E*)-(oct-1-en-1-yl)-4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolane [83947-55-1]**



71 was synthesized according to **General Procedure E** from 1-octyne [629-05-0] on a 1 mmol scale and obtained as a whiteish (228.7 mg, 96%).

Formula: $C_{14}H_{27}BO_2$

Mol. Wt.: 238.18 g.mol^{-1}

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 0.87 (t, *J* = 6.7 Hz, 3H), 1.26 (s, 12H), 1.38 – 1.74 (m, 8H) 2.12 (dd, *J* = 10.4, 4.0 Hz, 2H), 5.42 (dt, *J* = 18.0, 1.5 Hz, 1H), 6.63 (dt, *J* = 17.9, 6.4 Hz, 1H).

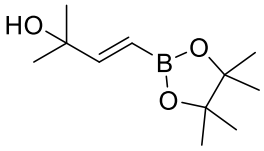
^{13}C NMR (76 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 14.1, 22.6, 24.7, 28.2, 28.9, 31.7, 35.6, 82.9, 154.8. Carbon adjacent to boron not observed.

^{11}B NMR (96 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 29.8 (br s).

MS (ESI+) m/z: 239.3 $[M+H]^+$

IR (NaCl, cm^{-1}) 3402, 2923, 1638, 1327, 1144, 970, 891.

B-(3*E*)-(2-methyl-but-3-en-2-ol)-4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolane [581802-26-8]



79 was synthesized according to **General Procedure E** from 2-methyl-3-butyn-2-ol [115-19-5] on a 1 mmol scale and obtained as a whiteish oil (133.6 mg, 63%).

Formula: $C_{11}H_{21}BO_3$

Mol. Wt.: 212.10 g.mol^{-1}

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 1.27 (s, 12H), 1.31 (s, 6H), 5.61 (d, *J* = 18.2 Hz, 1H), 6.75 (t, *J* = 19.5 Hz, 1H).

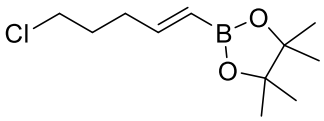
^{13}C NMR (76 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 24.5, 24.8, 29.1, 71.8, 83.3, 159.7. Carbon adjacent to boron not observed.

^{11}B NMR (96 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 30.3 (br s).

MS (ESI+) m/z: 213.3 $[M+H]^+$

IR (NaCl, cm^{-1}) 3416, 2978, 2932,1639, 1474, 1458, 1146, 971, 851, 675.

***B*-2-(1*E*)-(5-chloro-pent-1-en-1-yl)-4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolane [126688-98-0]**



72 was synthesized according to **General Procedure E** from 5-chloro-1-pentyne [14267-92-6] on a 1 mmol scale and obtained as a yellow oil (216.7 mg, 94%).

Formula: $C_{11}H_{20}BClO_2$

Mol. Wt.: 230.54 g.mol^{-1}

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 1.26 (s, 12H), 1.83 – 1.96 (m, 2H), 2.24 – 2.36 (m, 2H), 3.48 – 3.57 (m, 2H), 5.48 (dt, *J* = 18.0, 1.5 Hz, 1H), 6.58 (dt, *J* = 17.9, 6.4 Hz, 1H).

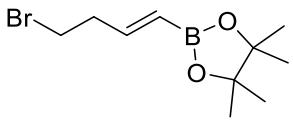
^{13}C NMR (76 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 24.7, 24.8, 31.0, 32.7, 44.3, 83.1, 152.1. Carbon adjacent to boron not observed.

^{11}B NMR (96 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 28.5 (br s).

MS (ESI+) m/z: 231.6 $[M+H]^+$

IR (NaCl, cm^{-1}) 2978, 2958, 2857, 1639, 1463, 1363, 1145, 999, 971, 650.

***B*-2-(1*E*)-(4-bromo-but-1-en-1-yl)-4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolane [1613271-48-9]**



77 was synthesized according to **General Procedure E** from 4-bromo-1-butyne [38771-21-0] on a 1 mmol scale and obtained as a yellow oil (255.3 mg, 98%).

Formula: $C_{10}H_{18}BBrO_2$

Mol. Wt.: 260.597 g.mol^{-1}

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 1.26 (s, 12H), 2.72 (qd, *J* = 7.3, 1.4 Hz, 2H), 3.43 (dd, *J* = 14.0, 6.8 Hz, 2H), 5.53 (dt, *J* = 18.0, 1.4 Hz, 1H), 6.54 (dt, *J* = 18.0, 6.3 Hz, 1H).

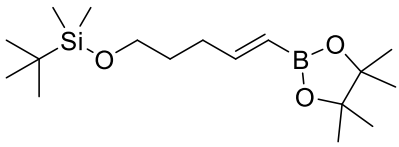
^{13}C NMR (76 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 24.8, 30.7, 38.8, 83.3, 149.5. Carbon adjacent to boron not observed.

^{11}B NMR (96 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 29.9 (br s).

MS (ESI+) m/z: 261.7 $[M+H]^+$

IR (NaCl, cm^{-1}) 2978, 2927, 2857, 1639, 1463, 1320, 1145, 999, 971, 850.

***B*-2-(1*E*)-(5-[[(1,1-dimethylethyl)dimethylsilyl]oxy]-1-penteny-1-yl]-4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolane [277331-67-6]**



73 was synthesized according to **General Procedure E** on a 1 mmol scale from (1-*tert*-butyl)dimethyl(4-pentyn-1-yloxy)-silane [61362-77-4] and obtained as a yellow oil (300.2 mg, 92%).

Formula: $C_{17}H_{35}BO_3Si$

Mol. Wt.: 326.36 g.mol^{-1}

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 0.01 – 0.05 (m, 9H) 0.88 (s, 14H), 1.23 (s, 6H), 1.56 – 1.71 (m, 3H), 2.13 – 2.25 (m, 3H), 3.54 – 3.66 (m, 4H), 5.44 (dt, *J* = 17.9, 1.5 Hz, 1H), 6.64 (dt, *J* = 17.9, 6.4 Hz, 1H).

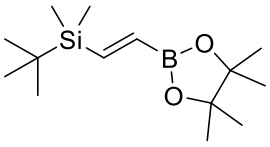
^{13}C NMR (76 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) -5.27, 18.3, 23.8, 24.7, 25.9, 26.0, 28.6, 31.3, 32.1, 32.7, 62.5, 63.3, 83.0, 154.1. Carbon adjacent to boron not observed.

^{11}B NMR (96 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 27.9 (br s).

MS (ESI+) m/z: 327.5 $[M+H]^+$

IR (NaCl, cm^{-1}) 2978, 2955, 2931, 2858, 1639, 1471, 1365, 1146, 1103, 837, 775.

***B*-2-(1*E*)-[(5-(1,1-dimethylethyl)dimethylsilyl)-1-ethen-1-yl]-4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolane**



80 was synthesized according to **General Procedure E** from tert-butyldimethylsilyl-acetylene [86318-63-8] on a 1 mmol scale and obtained as a yellow oil (254.8 mg, 95%).

Formula: $C_{14}H_{29}BO_2Si$

Mol. Wt.: 268.28 g.mol^{-1}

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 0.03 (s, 6H), 0.88 (s, 9H), 1.28 (s, 12H), 6.26 (d, *J* = 21.9 Hz, 1H), 7.11 (d, *J* = 21.9 Hz, 1H).

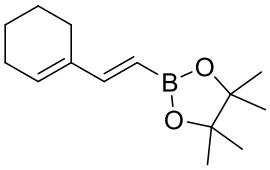
^{13}C NMR (76 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) -6.51, 16.4, 24.6, 24.8, 26.5, 26.7, 83.3, 155.3. Carbon adjacent to boron not observed.

^{11}B NMR (96 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 28.9 (br s).

MS (ESI+) m/z: 269.4 $[M+H]^+$

IR (NaCl, cm^{-1}) 3416, 2978, 2932, 1639, 1474, 1458, 1350, 1146, 971, 851, 675.

***B*-2-(1*E*)-(2-(Cyclohex-1-en-1-yl)vinyl)-4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolane [245432-97-7)**



75 was synthesized according to **General Procedure E** from 1-ethynyl-cyclohexene [931-49-7] on a 1 mmol scale and obtained as a colorless oil (206.0 mg, 88%).

Formula: $C_{14}H_{23}BO_2$

Mol. Wt.: 234.15 g.mol^{-1}

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 1.27 (s, 12H), 1.62 – 1.88 (m, 4H), 2.13 – 2.55 (m 4H), 5.42 (d, *J* = 18.3 Hz, 1H), 5.96 (s, 1H), 7.02 (d, *J* = 18.2 Hz, 1H).

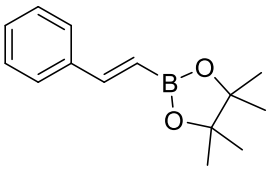
^{13}C NMR (76 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 22.3, 22.4, 23.7, 24.7, 26.1, 83.0, 134.2, 137.1, 153.2. Carbon adjacent to boron not observed.

^{11}B NMR (96 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 28.4 (br s).

MS (ESI+) m/z: 235.4 $[M+H]^+$

IR (NaCl, cm^{-1}) 3409, 2978, 2933, 2864, 1714, 1634, 1608, 1474, 1346, 1145, 982, 851, 673.

(*B*-2-(1*E*)-(styr-1-en-1-yl)-4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolane [83947-56-2]



76 was synthesized according to **General Procedure E** from 1-ethynyl-benzene [536-74-3] on a 1 mmol scale and obtained as a colorless oil (223.2 mg, 97%).

Formula: $C_{14}H_{19}BO_2$

Mol. Wt.: 230.11 g.mol^{-1}

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 1.32 (s, 12H), 6.17 (d, *J* = 18.4 Hz, 1H), 7.28 – 7.45 (m, 4H), 7.47 – 7.52 (m, 2H).

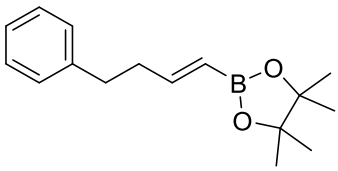
^{13}C NMR (76 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 24.6, 24.8, 83.3, 127.0, 128.5, 128.9, 137.4, 149.5. Carbon adjacent to boron not observed.

^{11}B NMR (96 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 29.9 (br s).

MS (ESI+) m/z: 231.2 $[M+H]^+$

IR (NaCl, cm^{-1}) 3026, 2978, 2930, 2858, 1945, 1638, 1362, 1145, 1004, 971, 849, 746, 699.

***B*-2-(1*E*)-(4-phenyl-but-1-en-1-yl)-4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolane [172512-84-4]**



78 was synthesized according to **General Procedure E** from 4-phenyl-1-butyne [766-98-3] on a 1 mmol scale and obtained as a colorless oil (253.0 mg, 98%).

Formula: $C_{16}H_{23}BO_2$

Mol. Wt.: 258.17 g.mol^{-1}

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 1.28 (s, 12H), 2.43 – 2.56 (m, 2H), 2.68 – 2.82 (m, 2H), 5.51 (dt, *J* = 18.0, 1.5 Hz, 1H), 6.72 (dt, *J* = 18.0, 6.2 Hz, 1H), 7.20 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H), 7.26 (s, 2H).

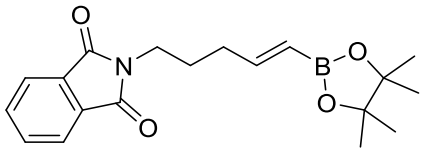
^{13}C NMR (76 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 24.8, 34.6, 37.5, 83.1, 125.8, 128.3, 128.4, 141.8, 153.4. Carbon adjacent to boron not observed.

^{11}B NMR (96 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 27.9 (br s).

MS (ESI+) m/z: 259.3 $[M+H]^+$

IR (NaCl, cm^{-1}) 3062, 2978, 2932, 2858, 1725, 1604, 1321, 1165, 971, 892, 746, 676.

***B*-2-(1*E*)-(5-phthalimido-pent-1-en-1-yl)-4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolane [2215133-07-4]**



74 was synthesized according to **General Procedure E** from 2-(4-pentyn-1-yl)- 1*H*-isoindole-1,3(2*H*)-dione [6097-07-0] on a 1 mmol scale and obtained as a whiteish oil (300.2 mg, 88%).

Formula: $C_{19}H_{24}BNO_4$

Mol. Wt.: 341.21 g.mol^{-1}

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 1.25 (s, 12H), 1.89 – 1.73 (m, 2H), 2.18 – 2.23 (m, 2H), 3.57 – 3.73 (m, 2H), 5.40 – 5.51 (m, 1H), 6.52 – 6.66 (m, 1H), 7.42 – 7.63 (m, 1H), 7.65 – 7.75 (m, 2H), 7.79 – 7.85 (m, 1H).

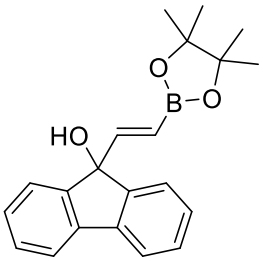
^{13}C NMR (76 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 24.7, 26.9, 27.0, 33.0, 33.2, 37.7, 39.2, 81.9, 83.0, 123.2, 129.9, 132.1, 133.8, 152.5, 153.0, 168.3. Carbon adjacent to boron not observed.

^{11}B NMR (96 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 27.8 (br s).

MS (ESI+) m/z: *unstable on heating*

IR (NaCl, cm^{-1}) 3463, 2978, 1852, 1741, 1725, 1690, 1361, 908, 771, 736.

***B*-2-(1*E*)-(9*H*-Fluoren-9-ol)-eth-1-en-9-yl)-4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolane [1974264-26-0]**



81 was synthesized according to **General Procedure E** from 9-ethynyl- 9*H*-Fluoren-9-ol [13461-74-0] on a 1 mmol scale and obtained as a yellow oil (294.6 mg, 92%).

Formula: $C_{21}H_{23}BO_3$

Mol. Wt.: 320.20 g.mol^{-1}

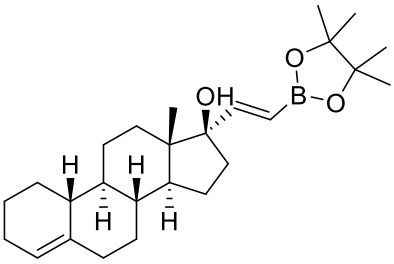
^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 1.23 (s, 12H), 5.91 – 6.04 (m, 1H), 6.57 – 6.68 (m, 1H), 7.28 – 7.32 (m, 2H), 7.34 – 7.40 (m, 2H), 7.45 (dd, *J* = 6.7, 0.7 Hz, 2H), 7.63 (d, *J* = 7.3 Hz, 2H).

^{13}C NMR (76 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 15.3, 24.8, 27.0, 49.7, 65.8, 83.3, 120.1, 124.7, 128.1, 129.2, 139.6, 147.6, 152.7. Carbon adjacent to boron not observed.

^{11}B NMR (96 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 27.5 (br s).

MS (ESI+) m/z: 321.5 $[M+H]^+$

***B*-2-(1*E*)-(19-Norpregn-4-en-20-yl-17-ol-(17α))-4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolane**



83 was synthesized according to **General Procedure E** from (17α)-19-Norpregn-4-en-20-yn-17-ol [52-76-6] on a 1 mmol scale and obtained as a while oil (362.9 mg, 88%).

Formula: $C_{26}H_{41}BO_3$

Mol. Wt.: 412.42 g.mol^{-1}

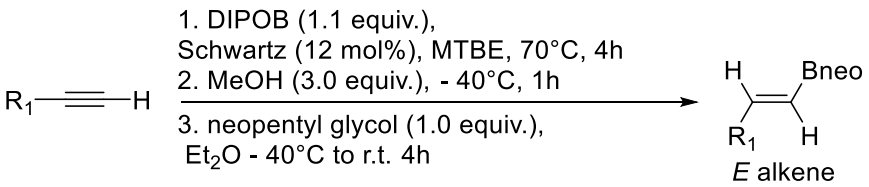
^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 0.94 (s, 3H), 1.03 – 1.16 (m, 3H), 1.20 (d, *J* = 5.6 Hz, 2H), 1.28 (s, 12H), 1.53 (s, 2H), 1.58 – 1.83 (m, 7H), 1.86 – 2.02 (m, 7H), 2.14 – 2.24 (m, 1H), 5.38 (s, 1H), 5.55 (d, *J* = 18.2 Hz, 1H), 6.76 (d, *J* = 18.2 Hz, 1H).

^{13}C NMR (76 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 14.2, 22.1, 23.6, 24.7, 24.8, 25.5, 25.9, 28.8, 31.7, 32.4, 35.5, 36.3, 41.7, 41.9, 47.0, 49.1, 49.9, 83.2, 84.9, 119.9, 140.4, 157.5. Carbon adjacent to boron not observed.

^{11}B NMR (96 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 28.4 (br s).

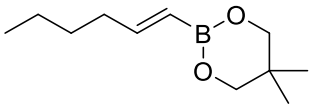
MS (ESI+) m/z: *unstable on heating*

Procedure F for the synthesis of neopentyl glycol alkenylboronates



To a suspension of the desired alkyne (1.0 equiv.) in dry MTBE (1 mL/mmol) were added DIPOB (1.1 equiv.) [from DIPAB thermolysis] and Schwartz reagent (12 mol%). The reaction mixture was then heated to 70°C for 4h. After cooling to -40°C dry methanol (3.0 equiv.) was added and the mixture was left to stir for 1h. The mixture was then concentrated under vacuum. To a solution of the methyl alkenylborate (1.0 equiv., 1 mmol) in Et_2O (1 mL/mmol) was added sublimated neopentyl glycol (1.0 equiv.). The reaction was stirred for four hours and then diluted with Et_2O (10 mL/mmol). The organic phase was washed with a 50 g/L $CuCl_2$ aqueous solution (3 x 10 mL), dried over anhydrous Na_2SO_4, filtered and concentrated under vacuum to afford the pure neopentyl glycol alkenylboronate.

***B*-2-(1*E*)-(hex-1-en-1-yl)-5,5-dimethyl-1,3,2-dioxaborinane [1218988-11-4]**



84 was synthesized according to **General Procedure F** from 1-hexyne [693-02-7] on a 1 mmol scale and obtained as a colorless oil (160.8 mg, 82%).

Formula: $C_{11}H_{21}BO_2$

Mol. Wt.: 196.10 g.mol^{-1}

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 0.82 – 0.91 (m, 3H), 0.96 (d, *J* = 2.4 Hz, 6H), 1.23 – 1.46 (m, 4H), 2.13 (td, *J* = 7.9, 1.4 Hz, 2H), 3.62 (s, 4H), 5.33 (dt, *J* = 17.8, 1.5 Hz, 1H), 6.53 (dt, *J* = 17.8, 6.5 Hz, 1H).

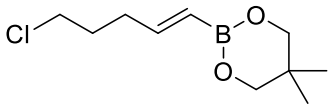
^{13}C NMR (76 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 13.9, 21.8, 22.2, 30.6, 31.7, 35.2, 72.0, 151.9. Carbon adjacent to boron not observed.

^{11}B NMR (96 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 27.0 (br s).

MS (ESI+) m/z: 197.3 $[M+H]^+$

IR (NaCl, cm^{-1}) 3420, 2959, 2929, 2868, 1638, 1479, 1416, 1341, 1255, 1144, 1122, 998, 929, 812, 667.

***B*-2-(1*E*)-(5-chloropent-1-en-1-yl)-5,5-dimethyl-1,3,2-dioxaborinane**



85 was synthesized according to **General Procedure F** from 5-chloro-1-pentyne [14267-92-6] on a 1 mmol scale and obtained as a colorless oil (181.8 mg, 84%).

Formula: $C_{10}H_{18}BClO_2$

Mol. Wt.: 216.51 g.mol^{-1}

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 0.96 (d, *J* = 4.6 Hz, 6H), 1.82 – 1.95 (m, 2H), 2.21 – 2.38 (m, 2H), 3.49 – 3.58 (m, 2H), 3.63 (s, 4H), 5.40 (dt, *J* = 17.8, 1.5 Hz, 1H), 6.49 (dt, *J* = 17.8, 6.5 Hz, 1H).

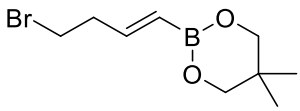
^{13}C NMR (76 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 21.8, 31.2, 31.8, 32.5, 44.4, 72.0, 149.3. Carbon adjacent to boron not observed.

^{11}B NMR (96 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 25.6 (br s).

MS (ESI+) m/z: 217.8 $[M+H]^+$

IR (NaCl, cm^{-1}) 2923, 283, 1460, 1376, 1064, 654.

***B*-2-(1*E*)-(4-bromobut-1-en-1-yl)-5,5-dimethyl-1,3,2-dioxaborinane**



91 was synthesized according to **General Procedure F** from 4-bromo-1-butyne [38771-21-0] on a 1 mmol scale and obtained as a colorless oil (212.3 mg, 86%).

Formula: $C_9H_{16}BBrO_2$

Mol. Wt.: 246.94 g.mol^{-1}

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 0.93 – 0.98 (m, 6H), 2.70 (m, 2H), 3.37 – 3.46 (m, 2H), 3.63 (s, 4H), 5.39 – 5.51 (m, 1H), 6.46 (dt, *J* = 17.8, 6.4 Hz, 1H).

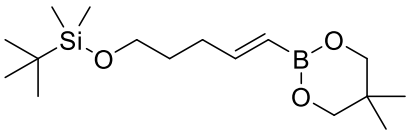
^{13}C NMR (76 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 21.8, 31.2, 31.8, 38.6, 72.1, 146.8. Carbon adjacent to boron not observed.

^{11}B NMR (96 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 25.6 (br s).

MS (ESI+) m/z: 248.0 $[M+H]^+$

IR (NaCl, cm^{-1}) 2958, 2928, 2857, 1640, 1464, 1362, 1146, 999, 972, 850, 677.

***B*-2-(1*E*)-(1-*tert*-butyl)dimethylsilyloxy-1-penteny-1-yl)-5,5-dimethyl-1,3,2-dioxaborinane**



86 was synthesized according to **General Procedure F** from (1,1-dimethylethyl)dimethyl(4-pentyn-1-yloxy)-silane [61362-77-4] on a 1 mmol scale and obtained as a yellowish oil (300.9 mg, 96%).

Formula: $C_{16}H_{33}BO_3Si$

Mol. Wt.: 313.5 g.mol^{-1}

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 0.00 – 0.05 (m, 6H), 0.86 – 0.89 (m, 9H), 0.96 (s, 6H), 1.57 – 1.70 (m, 4H), 2.12 – 2.24 (m, 2H), 3.63 (s, 4H), 5.36 (dt, *J* = 17.8, 1.5 Hz, 1H), 6.55 (dt, *J* = 17.8, 6.4 Hz, 1H).

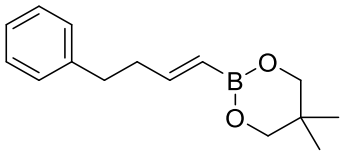
^{13}C NMR (76 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) -5.25, 21.8, 25.9, 31.6, 31.7, 31.8, 62.7, 72.0, 151.3. Carbon adjacent to boron not observed.

^{11}B NMR (96 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 26.0 (br s).

MS (ESI+) m/z: 314.7 $[M+H]^+$

IR (NaCl, cm^{-1}) 2978, 2955, 2932, 2892, 1640, 1471, 1365, 1104, 837, 776.

***B*-2-(1*E*)-(4-phenylbut-1-en-1-yl)-5,5-dimethyl-1,3,2-dioxaborinane**



87 was synthesized according to **General Procedure F** from 4-phenyl-1-butyne [766-98-3] on a 1 mmol scale and obtained as a colorless oil (170.8 mg, 70%).

Formula: $C_{15}H_{21}BO_2$

Mol. Wt.: 244.14 g.mol^{-1}

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 0.97 (s, 6H), 2.40 – 2.52 (m, 2H), 2.72 (dt, *J* = 9.7, 6.7 Hz, 2H), 3.64 (s, 4H), 5.42 (dd, *J* = 17.8, 0.7 Hz, 1H), 6.62 (dt, *J* = 17.8, 6.3 Hz, 1H), 7.13 – 7.23 (m, 3H), 7.26 (s, 2H).

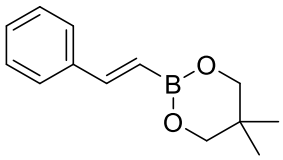
^{13}C NMR (76 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 21.8, 31.8, 34.8, 37.2, 71.9, 72.0, 125.8, 128.2, 128.3, 128.4, 128.5, 141.9, 150.6. Carbon adjacent to boron not observed.

^{11}B NMR (96 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 26.1 (br s).

MS (ESI+) m/z: 245.3 $[M+H]^+$

IR (NaCl, cm^{-1}) 3448, 3026, 2961, 2930, 2887, 1869, 1724, 1638, 1477, 1377, 1323, 1201, 1089, 997, 813, 746, 699.

***B*-2-(1*E*)-(styr-1-en-1-yl)-5,5-dimethyl-1,3,2-dioxaborinane**



90 was synthesized according to **General Procedure F** from 1-ethynyl-benzene [536-74-3] on a 1 mmol scale and obtained as a white oil (185.8 mg, 86%).

Formula: $C_{13}H_{17}BO_2$

Mol. Wt.: 216.09 g.mol^{-1}

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 1.01 (s, 6H), 3.71 (s, 4H), 6.13 (dd, *J* = 18.3, 7.5 Hz, 2H), 7.26 (s, 3H), 7.46 (dd, *J* = 20.9, 6.4 Hz, 2H).

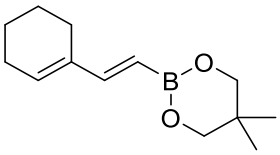
^{13}C NMR (76 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 21.9, 31.8, 72.2, 127.0, 128.5, 137.8, 147.1. Carbon adjacent to boron not observed.

^{11}B NMR (96 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 26.4 (br s).

MS (ESI+) m/z: 217,2 $[M+H]^+$

IR (NaCl, cm^{-1}) 3085, 3027, 2930, 1805, 1724, 1638, 1496, 1378, 1201, 1089, 997, 746, 698.

***B*-2-(1*E*)-((cyclohex-1-en-1-yl)vinyl)-5,5-dimethyl-1,3,2-dioxaborinane**



89 was synthesized according to **General Procedure F** from 1-ethynyl-cyclohexene [931-49-7] on a 1 mmol scale and obtained as a colorless oil (180.5 mg, 82%).

Formula: $C_{13}H_{21}BO_2$

Mol. Wt.: 220.12 g.mol^{-1}

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 0.98 (s, 6H), 1.62 (dtt, *J* = 11.6, 8.6, 5.9 Hz, 4H), 2.14 (s, 4H), 3.65 (s, 4H), 5.35 (d, *J* = 18.1 Hz, 1H), 5.92 (s, 1H), 6.95 (d, *J* = 18.1 Hz, 1H).

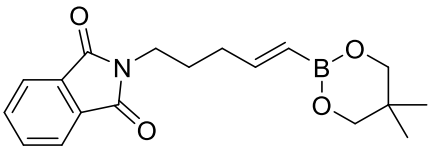
^{13}C NMR (76 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 21.8, 22.4, 22.5, 23.9, 26.1, 31.8, 72.1, 133.2, 137.1, 150.9. Carbon adjacent to boron not observed.

^{11}B NMR (96 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 26.5 (br s).

MS (ESI+) m/z: 221.4 $[M+H]^+$

IR (NaCl, cm^{-1}) 3409, 2978, 2864, 1714, 1634, 1455, 1347, 1146, 983, 851, 674, 578.

***B*-2-(1*E*)-(5-phthalimido-pent-1-en-1-yl)-5,5-dimethyl-1,3,2-dioxaborinane**



88 was synthesized according to **General Procedure F** from 2-(4-pentyn-1-yl)- 1*H*-isoindole-1,3(2*H*)-dione [6097-07-0] on a 1 mmol scale and obtained as a whiteish oil (287.9 mg, 88%).

Formula: $C_{18}H_{22}BNO_4$

Mol. Wt.: 327.19 g.mol^{-1}

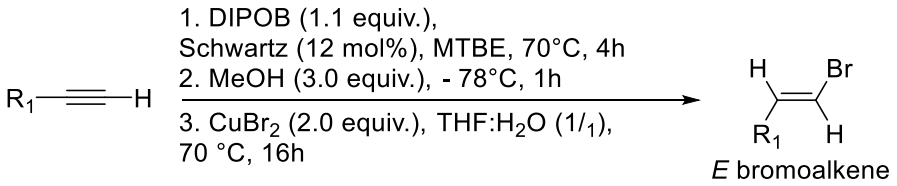
^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 0.92 – 0.97 (m, 6H), 1.72 – 1.89 (m, 2H), 2.20 (dd, *J* = 13.9, 6.9 Hz, 2H), 3.60 (s, 4H), 3.68 (dd, *J* = 14.0, 6.8 Hz, 2H), 5.37 (d, *J* = 17.8 Hz, 1H), 6.51 (dt, *J* = 17.8, 6.3 Hz, 1H), 7.64 – 7.75 (m, 2H), 7.83 (dd, *J* = 5.4, 3.0 Hz, 2H).

^{13}C NMR (76 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 21,8 24.7, 26.9, 27.0, 33.0, 33.2, 37.7, 39.2, 81.9, 83.0, 123.2, 129.9, 132.1, 133.8, 152.5, 153.0, 168.3. Carbon adjacent to boron not observed.

^{11}B NMR (96 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 25.9 (br s).

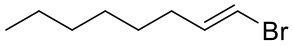
MS (ESI+) m/z: *unstable on heating*

Procedure G for the synthesis of *E* bromoalkenes



To a suspension of the desired alkyne (1.0 equiv.) in dry MTBE (1 mL/mmol) were added DIPOB (1.1 equiv.) [from DIPAB thermolysis] and Schwartz reagent (12 mol%). The reaction mixture was then heated to 70°C for 4h. After cooling to -78°C dry methanol (3 equiv.) was added and the mixture was left to stir for 1h. The mixture was then concentrated under vacuum. To a solution of the methyl alkenylborate (1.0 equiv., 1 mmol) in a mixture of THF:H_2O (1:1) (1 mL/mmol) was added $CuBr_2$ (2.0 equiv.). The reaction was stirred for 16 hours at 70°C. After cooling back to room temperature, the mixture was concentrated under vacuum and purified by column chromatography on silica gel to afford pure *E* bromoalkene. The *E:Z* ratio was then determined based on ^{1}H NMR.

(1*E*)-1-bromo-1-octene [2695-48-9]



109 was synthesized according to **General Procedure G** from 1-octyne [629-05-0] on a 1 mmol scale and obtained as a yellow oil after column chromatography (eluent: hexane) (74.5 mg, 39%).

Ratio (*Z:E*) = 0:100

Formula: $C_8H_{15}Br$

Mol. Wt.: 191.11 g.mol^{-1}

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 0.88 (t, *J* = 6.7 Hz, 3H), 1.19 – 1.45 (m, 8H), 2.03 (dt, *J* = 7.4, 3.9 Hz, 2H), 6.01 (dd, *J* = 13.5, 1.1 Hz, 1H), 6.16 (dd, *J* = 13.8, 6.8 Hz, 1H).

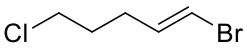
^{13}C NMR (76 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 14.0, 22.5, 28.5, 28.6, 31.6, 32.9, 104.0, 138.3.

MS (ESI+) m/z: 192.3[M+H]$^+$

IR (NaCl, cm^{-1}) 2924, 2854, 1460, 1376, 722.

Rf (Hexane) 0.35

(1*E*)- 1-bromo-5-chloro-1-pentene [95835-52-2]



110 was synthesized according to **General Procedure G** from 5-chloro-1-pentyne [14267-92-6] on a 1 mmol scale and obtained as a yellow oil after column chromatography (eluent: hexane) (111.9 mg, 61%).

Ratio (*Z:E*) = 6:94

Formula: C_5H_8BrCl

Mol. Wt.: 183.47 g.mol^{-1}

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 1.78 – 1.94 (m, 2H). 2.14 – 2.28 (m, 2H), 3.55 (td, *J* = 6.5, 4.3 Hz, 2H), 6.04 – 6.18 (m, 2H).

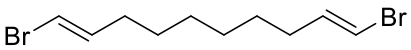
^{13}C NMR (76 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 22.3, 29.9, 34.1, 105.7, 136.1.

MS (ESI+) m/z: 184.6[M+H]$^{+}$

IR (NaCl, cm^{-1}) 3345, 2927, 2721, 2476, 1636, 1369, 1082, 803, 722, 649.

Rf (Hexane) 0.50

(1*E*,9*E*)-1,10-dibromo-1,9-decadiene [863596-11-6]



105 was synthesized according to **General Procedure G** from 1,9-decadiyne [1720-38-3] on a 1 mmol scale and obtained as a yellow oil after column chromatography (eluent: hexane) (165.7 mg, 56%).

Ratio (*Z*:*E*) = 2:98

Formula: $C_{10}H_{16}Br_2$

Mol. Wt.: 296.05 g.mol^{-1}

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 1.21 – 1.44 (m, 7H), 1.98 – 2.08 (m, 5H), 6.01 (dt, *J* = 13.5, 1.2 Hz, 2H), 6.15 (dd, *J* = 13.8, 6.7 Hz, 2H).

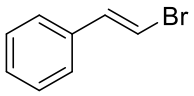
^{13}C NMR (76 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 28.4, 28.6, 32.8, 104.1, 138.1.

MS (ESI+) m/z: 297.2[M+H]$^{+}$

IR (NaCl, cm^{-1}) 2924, 2852, 1461, 1378, 722.

Rf (Hexane) 0.38

(1*E*)-2-bromoethenyl-benzene [103-64-0]



107 was synthesized according to **General Procedure G** from 1-ethynyl-4-methyl-benzene [536-74-3] on a 1 mmol scale and obtained as a yellow oil after column chromatography (eluent: hexane) (131.8 mg, 72%).

Ratio (*Z*:*E*) = 0:100

Formula: C_8H_7Br

Mol. Wt.: 183.05 g.mol^{-1}

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 6.34 (d, *J* = 14.0 Hz, 1H), 6.84 – 6.79 (m, 2H), 6.85 (d, *J* = 14.0 Hz, 1H), 6.97 (m, 3H).

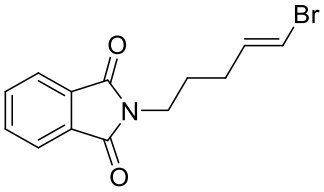
^{13}C NMR (76 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 106.6, 126.1, 128.0, 128.5, 135.9, 137.1

MS (ESI+) m/z: 184.2[M+H]$^+$

IR (NaCl, cm^{-1}) 3084, 3027, 2927, 1945, 1620, 1497, 1454, 1217, 935, 758, 699.

Rf (Hexane) 0.44

2-(4*E*)-5-bromo-4-penten-1-yl-1*H*-Isoindole-1,3(2*H*)-dione



106 was synthesized according to **General Procedure G** from 2-(4-pentyn-1-yl)- 1*H*-isoindole-1,3(2*H*)-dione [6097-07-0] on a 1 mmol scale and obtained as a yellow oil after column chromatography (eluent: hexane) (152.9 mg, 52%).

Ratio (*Z:E*) = 0:100

Formula: $C_{13}H_{12}BrNO_2$

Mol. Wt.: 294.15 g.mol^{-1}

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 1.35 (dd, *J* = 14.3, 7.3 Hz, 2H), 1.51 (dd, *J* = 14.7, 7.0 Hz, 2H), 3.32 (t, *J* = 6.9 Hz, 2H), 5.66 (d, *J* = 13.5 Hz, 1H), 5.82 (dt, *J* = 13.9, 6.9 Hz, 1H), 6.88 (dd, *J* = 5.4, 3.0 Hz, 2H), 7.41 – 7.53 (m, 2H).

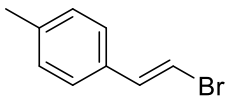
^{13}C NMR (76 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 27.1, 29.9, 36.8, 105.2, 122.7, 133.3, 136.3.

MS (ESI+) m/z: 295.4[M+H]$^+$

IR (NaCl, cm^{-1}) 3365, 2977, 2930, 1770, 1713, 1366, 1145, 849, 721.

Rf (EtOAc 2%:Hexane) 0.30

1-(1*E*)-2-bromoethenyl-4-methyl-benzene [60655-80-3]



111 was synthesized according to **General Procedure G** from 4-ethynyltoluene [766-97-2] on a 1 mmol scale and obtained as a yellow oil after column chromatography (eluent: hexane) (88.7 mg, 45%).

Ratio (*Z:E*) = 0:100

Formula: C_9H_9Br

Mol. Wt.: 197.08 g.mol^{-1}

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 2.34 (d, *J* = 8.5 Hz, 3H), 6.71 (d, *J* = 14.0 Hz, 1H), 7.26 (s, 5H).

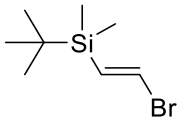
^{13}C NMR (76 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 21.2, 105.4, 126.0, 128.9, 129.5, 133.2, 137.0, 138.2.

MS (ESI+) m/z: 198.3[M+H]$^+$

IR (NaCl, cm^{-1}) 2921, 1603, 1509, 1410, 949, 937, 826, 770, 726.

Rf (Hexane) 0.33

(*E*)-(2-bromo-1-ethenyl)(1,1-dimethylethyl)dimethyl-silane



113 was synthesized according to **General Procedure G** from tert-butyldimethylsilyl-acetylene [86318-61-8] on a 1 mmol scale and obtained as a yellow oil after column chromatography (eluent: hexane) (90.7 mg, 41%).

Ratio (*Z:E*) = 5:95

Formula: $C_8H_{17}BrSi$

Mol. Wt.: 221.21 g.mol^{-1}

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 0.00 – 0.08 (m, 6H), 0.83 – 0.93 (m, 9H), 6.51 (d, *J* = 6.8 Hz, 2H).

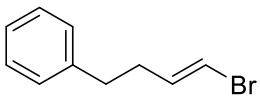
^{13}C NMR (76 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) -6.21,16.6, 26.7, 29.7, 131.5, 136.5, 148.1.

MS (ESI+) m/z: 222.5[M+H]$^+$

IR (NaCl, cm^{-1}) 2954, 2926, 2855, 1464, 1251, 833, 774.

Rf (EtOAc 5%/Hexane) 0.38

(3*E*)-4-bromo-3-buten-1-yl-benzene [77208-20-9]



112 was synthesized according to **General Procedure G** from 4-phenyl-1-butyne [16520-62-0] on a 1 mmol scale and obtained as a yellow oil after column chromatography (eluent: hexane) (80.2 mg, 38%).

Ratio (*Z:E*) = 6:94

Formula: $C_{10}H_{11}Br$

Mol. Wt.: 211.10 g.mol^{-1}

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 2.38 (dd, *J* = 14.9, 7.5 Hz, 2H), 2.73 (t, *J* = 7.7 Hz, 2H), 6.06 (dd, *J* = 13.5, 1.2 Hz, 1H), 6.14 – 6.30 (m, 1H), 7.26 (s, 3H), 7.27 – 7.36 (m, 2H).

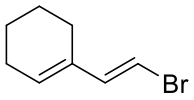
^{13}C NMR (76 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 31.4, 34.2, 34.7, 35.0, 105.0, 108.4, 126.1, 128.4, 128.5, 133.9, 137.1, 140.9.

MS (ESI+) m/z: 212.5[M+H]$^+$

IR (NaCl, cm^{-1}) 3084, 3063, 3026, 2926, 2855, 1620, 1604, 1496, 1453, 1217, 934, 758, 699, 588.

Rf (Hexane) 0.35

1-(1*E*)-2-bromoethenyl-cyclohexene [78463-06-6]



108 was synthesized according to **General Procedure G** from 1-ethynyl-cyclohexene [931-49-7] on a 1 mmol scale and obtained as a yellow oil after column chromatography (eluent: hexane) (115.9 mg, 62%).

Ratio (*Z:E*) = 0:100

Formula: $C_8H_{11}Br$

Mol. Wt.: 187.08 g.mol^{-1}

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 1.51 – 1.78 (m, 4H), 2.01 – 2.14 (m, 4H), 5.76 (s, 1H), 6.14 (t, *J* = 10.5 Hz, 1H), 6.69 (d, *J* = 13.8 Hz, 1H).

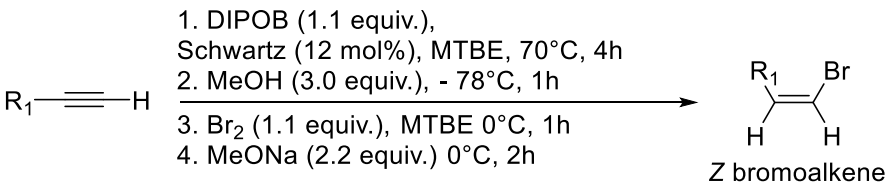
^{13}C NMR (76 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 19.4, 22.1, 22.2, 24.1, 25.8, 102.6, 130.8, 139.5, 140.6.

MS (ESI+) m/z: 188.3[M+H]$^+$

IR (NaCl, cm^{-1}) 3421, 1640, 1406, 803, 790.

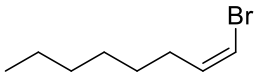
Rf (Hexane) 0.40

Procedure H for the synthesis of *Z* bromoalkenes



To a suspension of the desired alkyne (1.0 equiv.) in dry MTBE (1 mL/mmol) were added DIPOB (1.1 equiv.) [from DIPAB thermolysis] and Schwartz reagent (12 mol%). The reaction mixture was then heated to 70°C for 4h. After cooling to -78°C dry methanol (3 equiv.) was added and the mixture was left to stir for 1h. The mixture was then concentrated under vacuum. To a solution of the methyl alkenylborate (1.0 equiv., 1 mmol) in MTBE (1 mL/mmol) was added a solution of Br_2 (1.1 equiv.) in MTBE. The reaction was stirred for 1 hour at 0°C. In parallel MeONa was freshly prepared from methanol and sodium (2.2 equiv.) and finally added to the previous mixture. After 2h at 0°C the solution was warmed to room temperature, concentrated under vacuum and purified by column chromatography on silica gel to afford pure *Z* bromoalkene. The *Z:E* ratio was then determined based on ^{1}H NMR.

(1*Z*)-1-bromo-1-octene [42843-49-2]



99 was synthesized according to **General Procedure H** from 1-octyne [629-05-0] on a 1 mmol scale and obtained as a yellow oil after column chromatography (eluent: hexane) (149.0 mg, 78%).

Ratio (*Z:E*) = 100:0

Formula: $C_8H_{15}Br$

Mol. Wt.: 191.11 g.mol^{-1}

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 0.86 (t, *J* = 6.9 Hz, 3H), 1.12 – 1.26 (m, 7H), 2.01 – 2.14 (m, 3H), 5.60 – 5.76 (m, 1H), 5.85 (dt, *J* = 6.9, 1.4 Hz, 1H).

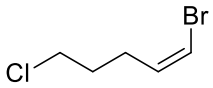
^{13}C NMR (76 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 14.0, 22.6, 28.1, 28.8, 29.7, 31.6, 107.5, 134.8.

MS (ESI+) m/z: 192.3[M+H]$^+$

IR (NaCl, cm^{-1}) 3374, 2924, 2848, 2472, 1709, 1376, 990, 830.

Rf (Hexane) 0.35

(1*Z*)-1-bromo-5-chloro-1-pentene [88357-37-3]



100 was synthesized according to **General Procedure H** from 5-chloro-1-pentyne [14267-92-6] on a 1 mmol scale and obtained as a yellow oil after column chromatography (eluent: hexane) (143.1 mg, 78%).

Ratio (*Z:E*) = 99:1

Formula: C_5H_8Br

Mol. Wt.: 183.47 g.mol^{-1}

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 1.34 (dq, *J* = 13.2, 6.6 Hz, 2H), 2.00 (ddd, *J* = 14.8, 7.4, 1.4 Hz, 2H), 2.96 (t, *J* = 6.7 Hz, 2H), 5.40 (q, *J* = 7.0 Hz, 1H), 5.77 (dt, *J* = 7.0, 1.4 Hz, 1H).

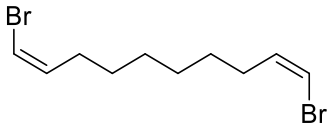
^{13}C NMR (76 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 26.9, 30.8, 43.6, 108.7, 132.8.

MS (ESI+) m/z: 184.6[M+H]$^+$

IR (NaCl, cm^{-1}) 3345, 2927, 2853, 2721, 2476, 1636, 1369, 1082, 803, 722, 649.

Rf (Hexane) 0.48

(1*Z*,9*Z*)-1,10-dibromo-1,9-decadiene [863596-11-6)



94 was synthesized according to **General Procedure H** from 1,9-decadiyne [1720-38-3] on a 1 mmol scale and obtained as a yellow oil after column chromatography (eluent: hexane) (248.7 mg, 84%).

Ratio (*Z:E*) = 96:4

Formula: $C_{10}H_{16}Br_2$

Mol. Wt.: 296.05 g.mol^{-1}

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 1.30 – 1.48 (m, 8H), 2.19 (dt, *J* = 7.5, 3.6 Hz, 4H), 6.04 – 6.18 (m, 4H).

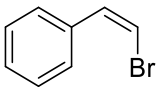
^{13}C NMR (76 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 28.0, 28.8, 29.6, 107.6, 114.2, 134.9.

MS (ESI+) m/z: 297.2[M+H]$^+$

IR (NaCl, cm^{-1}) 2922, 2850, 1454, 1372, 730.

Rf (Hexane) 0.38

(1*Z*)-2-bromoethenyl]-benzene [588-73-8]



96 was synthesized according to **General Procedure H** from 1-ethynyl-4-methyl-benzene [536-74-3] on a 1 mmol scale and obtained as a yellow oil after column chromatography (eluent: hexane) (mg, 75%).

Ratio (*Z:E*) = 70:30

Formula: C_8H_7Br

Mol. Wt.: 183.05 g.mol^{-1}

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 6.44 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 6.72 – 6.83 (m, 1H), 7.08 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.28 – 7.46 (m, 2H), 7.47 – 7.57 (m, 1H), 7.69 (dt, *J* = 3.5, 2.2 Hz, 1H).

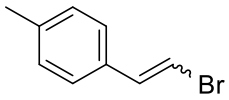
^{13}C NMR (76 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 103.0, 106.4, 121.3, 128.3, 128.8, 129.00, 129.4, 132.3.

MS (ESI+) m/z: 184.2[M+H]$^+$

IR (NaCl, cm^{-1}) 3084, 3063, 3026, 2926, 2855, 1945, 1604, 1217, 935, 758, 699.

Rf (Hexane) 0.33

1-(1*Z*)-2-bromoethenyl-4-methyl-benzene [73839-44-8] and 1-(1*E*)-2-bromoethenyl-4-methyl-benzene (50:50) [60655-80-3]



101 was synthesized according to **General Procedure H** from 1-ethynyl-4-methyl-benzene [766-97-2] on a 1 mmol scale and obtained as a yellow oil after column chromatography (eluent: hexane) (155.7 mg, 79%).

Ratio (*Z:E*) = 50:50

Formula: C_9H_9Br

Mol. Wt.: 197.08 g.mol^{-1}

^{1}H NMR [*E*] (300 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 2.03 (s, 3H), 5.96 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 6.60 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 6.74 (d, *J* = 7.8 Hz, 2H), 7.33 (dd, *J* = 22.9, 8.1 Hz, 2H).

^{1}H NMR [*Z*] (300 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 2.02 (s, 3H), 6.31 – 6.39 (d, *J* = 14.0 Hz, 1H), 6.89 (d, *J* = 14.0 Hz, 1H), 6.95 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.38 (s, 1H), 7.54 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H).

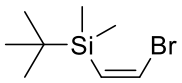
^{13}C NMR (76 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 20.8, 20.9, 102.6, 105.1, 105.6, 116.6, 121.8, 126.1, 128.8, 128.9, 129.0, 129.1, 129.3, 132.1, 132.2, 133.2, 137.0, 137.8, 138.0.

MS (ESI+) m/z: 198.3$[M+H]^+$

IR (NaCl, cm^{-1}) 3079, 3026, 2922, 2854, 1907, 1692, 1607, 1509, 1450, 1226, 1205, 1160, 948, 932, 876, 820, 769, 688.

Rf (Hexane) 0.33 (*E*), 0.38 (*Z*)

(*Z*)-(2-bromo-1-ethenyl)(1,1-dimethylethyl)dimethyl-silane



103 was synthesized according to **General Procedure H** from *tert*-butyldimethylsilyl-acetylene [86318-61-8] on a 1 mmol scale and obtained as a yellow oil after column chromatography (eluent: hexane) (101.7 mg, 46%).

Ratio (*Z:E*) = 99:1

Formula: $C_8H_{17}BrSi$

Mol. Wt.: 221.21 g.mol^{-1}

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 0.20 (s, 6H), 0.86 (s, 9H), 6.12 (d, *J* = 9.3 Hz, 1H), 6.68 (d, *J* = 9.3 Hz, 1H).

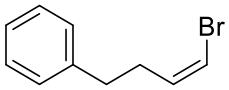
^{13}C NMR (76 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) -5.37, 26.1, 123.1, 132.3.

MS (ESI+) m/z: 222.5$[M+H]^+$

IR (NaCl, cm^{-1}) 2954, 2926, 2855, 1464, 1252, 833, 775.

Rf (EtOAc 5%/Hexane) 0.41

(3*Z*)-4-bromo-3-buten-1-yl-benzene [77150-85-7]



102 was synthesized according to **General Procedure H** from 4-phenyl-1-butyne [16520-62-0] on a 1 mmol scale and obtained as a yellow oil after column chromatography (eluent: hexane) (156.2 mg, 74%).

Ratio (*Z*:*E*) = 99:1

Formula: $C_{10}H_{11}Br$

Mol. Wt.: 211.10 g.mol^{-1}

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 2.30 – 2.48 (m, 4H), 5.57 – 5.69 (m, 1H), 5.80 (dt, *J* = 7.0, 1.3 Hz, 1H), 6.93 – 7.14 (m, 5H).

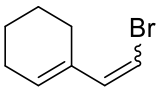
^{13}C NMR (76 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 31.3, 34.1, 108.1, 126.1, 128.4, 133.7, 141.0.

MS (ESI+) m/z: 212.5$[M+H]^+$

IR (NaCl, cm^{-1}) 3080, 3013, 2943, 2830, 1637, 1473, 1212, 922, 733, 622.

Rf (Hexane) 0.38

1-(1*E*)-2-bromoethenyl-cyclohexene [218902-69-3]



97 was synthesized according to **General Procedure H** from 1-ethynyl-cyclohexene [931-49-7] on a 1 mmol scale and obtained as a yellow oil after column chromatography (eluent: hexane) (164.6 mg, 88%).

Ratio (*Z*:*E*) = 53:47

Formula: $C_8H_{11}Br$

Mol. Wt.: 187.08 g.mol^{-1}

^{1}H NMR (*E*) (300 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 1.51 – 1.78 (m, 4H), 2.01 – 2.14 (m, 4H), 5.76 (s, 1H), 6.14 (t, *J* = 10.5 Hz, 1H), 6.69 (d, *J* = 13.8 Hz, 1H).

^{1}H NMR (*Z*) (300 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 1.67 (dd, *J* = 3.4, 2.6 Hz, 2H), 1.75 (d, *J* = 2.6 Hz, 2H), 1.78 – 1.90 (m, 2H), 2.39 (dd, *J* = 8.3, 6.2 Hz, 2H), 5.82 (s, 1H), 5.91 (dd, *J* = 13.8, 0.7 Hz, 1H), 6.65 (d, *J* = 13.8 Hz, 1H).

^{13}C NMR (76 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 22.0, 22.4, 23.8, 25.6, 28.0, 101.4, 129.0,134.6.

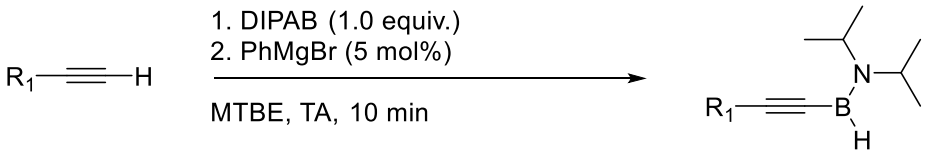
MS (ESI+) m/z: 188.3$[M+H]^+$

IR (NaCl, cm^{-1}) 3421, 3409, 2978, 1714, 1640, 1454, 1406, 1372, 851, 803, 790.

Rf (Hexane) 0.40; 0.38

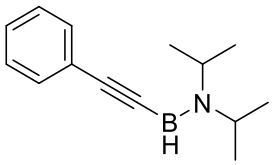
Chapter III – General procedure and corresponding data

Procedure I for the borylation of terminal alkynes



To a suspension of the desired alkyne (1.0 equiv.) in dry MTBE (1 mL/mmol) were added DIPAB (1.0 equiv.) and PhMgBr (5 mol%). The reaction mixture was stirred for 10 min. The resulting mixture was then concentrated under vacuum leading to pure alkynylaminoborane.

2-*B*-((*N*,*N*-diisopropylamino)-(2-styr-1-yn-1-yl))-borane



125 was synthesized according to **General Procedure I** from 1-ethynyl-benzene [536-74-3] on a 1 mmol scale and obtained as a yellow oil (198.2 mg, 93%).

Formula: $C_{14}H_{20}BN$

Mol. Wt.: 213.13 g.mol^{-1}

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 1.18 – 1.27 (m, 12H), 3.39 (hept, *J* = 6.8 Hz, 1H), 4.29 (hept, *J* = 6.8 Hz, 1H), 7.27– 7.46 (m, 3H), 7.43 – 7.59 (m, 2H).

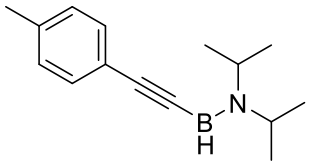
^{13}C NMR (76 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 22.5, 23.1, 26.2, 29.7, 47.2, 51.5, 123.8, 128.2, 128.3, 128.4, 131.7, 132.1. Carbon adjacent to boron not observed.

^{11}B NMR (96 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 28.4 (d, *J* = 119.6 Hz).

MS (ESI+) m/z: *unstable*

IR (NaCl, cm^{-1}) 3420, 2354, 1640, 1373, 1159, 1089, 947, 815.

2-*B*-((*N*,*N*-diisopropylamino)-(4-methyl-eth-1-yn-1-yl))-borane



131 was synthesized according to **General Procedure I** from 1-ethynyl-4-methyl-benzene [766-97-2] on a 1 mmol scale and obtained as a yellow oil (207.6 mg, 91%).

Formula: $C_{15}H_{22}BN$

Mol. Wt.: 228.12 g.mol^{-1}

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 1.21 – 1.30 (m, 12H), 2.22 (s, 3H), 3.42 (hept, *J* = 6.7 Hz, 1H), 4.33 (hept, *J* = 6.7 Hz, 1H), 7.28– 7.33 (m, 2H), 7.41 – 7.52 (m, 2H).

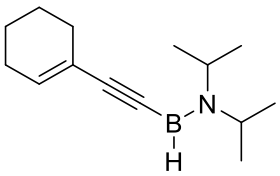
^{13}C NMR (76 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 22.4, 23.1, 23.4, 26.1, 29.9, 47.7, 52.5, 124.2, 128.4, 128.5, 128.8, 131.9, 133.0. Carbon adjacent to boron not observed.

^{11}B NMR (96 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 28.3 (d, *J* = 117.4 Hz).

MS (ESI+) m/z: *unstable*

IR (NaCl, cm^{-1}) 3424, 2348, 1641, 1372, 1148, 998, 952.

2-*B*-((*N*,*N*-diisopropylamino)-(2-cyclohex-1-yn-1-yl)vinyl)-borane



128 was synthesized according to **General Procedure I** from 1-ethynyl-cyclohexene [931-49-7] on a 1 mmol scale and obtained as a white solid (201.9 mg, 93%).

Formula: $C_{14}H_{24}BN$

Mol. Wt.: 217.16 g.mol^{-1}

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 1.02 – 1.12 (m, 12H), 1.20 – 1.41 (m, 4H), 1.73 – 1.85 (m, 2H), 2.13 – 2.26 (m, 2H), 3.09 (hept, *J* = 6.8 Hz, 1H), 4.35 (hept, *J* = 6.8 Hz, 1H), 6.19 (dddd, *J* = 13.5, 5.9, 4.0, 1.8 Hz, 1H).

^{13}C NMR (76 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 21.7, 22.4, 22.5, 22.6, 23.1, 25.8, 26.2, 29.3, 29.6, 47.4, 51.4, 122.2, 128.0, 135.1.

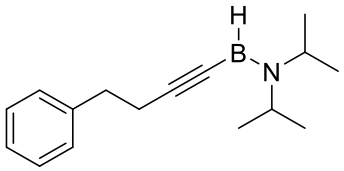
^{11}B NMR (96 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 28.4 (d, *J* = 119.8 Hz).

MS (ESI+) m/z: *unstable*

IR (KBr, cm^{-1}) 3422, 1640, 1406, 830.

Mp 202°C (methylcyclohexane)

2-*B*-((*N*,*N*-diisopropylamino)-(4-phenyl-but-1-yn-1-yl))-borane



127 was synthesized according to **General Procedure I** from 4-phenyl-1-butyne [16520-62-0] on a 1 mmol scale and obtained as a white solid (200.2 mg, 83%).

Formula: $C_{16}H_{24}BN$

Mol. Wt.: 241.19 g.mol^{-1}

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 1.10 – 1.25 (m, 12H), 2.66 (t, *J* = 7.4 Hz, 2H), 2.89 (t, *J* = 7.5 Hz, 2H), 3.31 (hept, *J* = 6.6 Hz, 1H), 4.18 (hept, *J* = 6.6 Hz, 1H), 7.26 (s, 5H).

^{13}C NMR (76 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 14.2, 22.5, 26.2, 45.4, 47.5, 51.7, 77.8, 128.0, 132.0, 132.1, 132.4. Carbon adjacent to boron not observed.

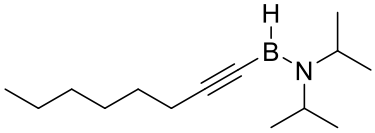
^{11}B NMR (96 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 28.2 (d, *J* = 113.6 Hz).

MS (ESI+) m/z: *unstable*

IR (KBr, cm^{-1}) 3428, 2104, 1642, 758, 687.

Mp 204°C (methylcyclohexane)

2-*B*-((*N*,*N*-diisopropylamino)-(oct-1-yn-1-yl))-borane



120 was synthesized according to **General Procedure I** from 1-octyne [629.05.0] on a 1 mmol scale and obtained as a white solid (188.0 mg, 85%).

Formula: $C_{14}H_{28}BN$

Mol. Wt.: 221.20 g.mol^{-1}

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 0.78 – 0.89 (m, 3H), 1.08 (dd, *J* = 10.2, 6.7 Hz, 12H), 1.13 – 1.49 (m, 8H), 2.22 (td, *J* = 6.9, 1.0 Hz, 2H), 3.97 (hept, *J* = 6.6 Hz, 1H), 4.44 (hept, *J* = 6.6 Hz, 1H).

^{13}C NMR (76 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 14.2, 20.5, 22.5, 22.9, 26.3, 28.8, 29.1, 31.6, 47.0, 51.3, 128.0. Carbon adjacent to boron not observed.

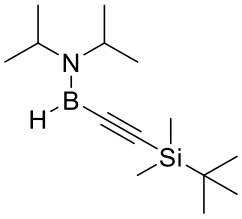
^{11}B NMR (96 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 28.2 (d, *J* = 126.1 Hz).

MS (ESI+) m/z: *unstable*

IR (KBr, cm^{-1}) 3424, 1641, 1422, 662.

Mp > 300°C (hexane)

4-*B*-((*N*,*N*-diisopropylamino)-(1-*tert*-butyl-eth-2-yn-3-yl)dimethylsilane)-borane



121 was synthesized according to **General Procedure I** from tert-butyldimethylsilyl-acetylene [86318-61-8] on a 1 mmol scale and obtained as a white solid (236.2 mg, 94%).

Formula: $C_{14}H_{30}BN$

Mol. Wt.: 251.30 g.mol^{-1}

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 0.09 (s, 6H), 0.92 – 0.98 (m, 9H), 1.13 – 1.21 (m, 12H), 3.36 (hept, *J* = 6.8 Hz, 1H), 4.22 (hept, *J* = 6.8 Hz, 1H).

^{13}C NMR (76 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) -4.33, 22.7, 26.4, 26.5, 27.3, 47.7, 49.7, 51.6, 68.3, 77.1. Carbon adjacent to boron not observed.

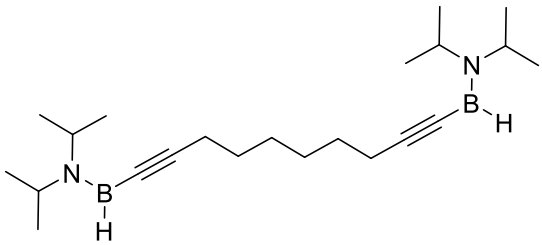
^{11}B NMR (96 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 27.6 (d, *J* = 116.1 Hz).

MS (ESI+) m/z: *unstable*

IR (KBr, cm^{-1}) 3423, 1641, 1415, 1101, 822, 653.

Mp > 300°C (hexane)

1,9-bis(*B*-(*N*,*N*-diisopropylamino)boryl)-deca-1,9-diyne



119 was synthesized according to **General Procedure I** from 1,9-decadiyne [1720-38-3] on a 1 mmol scale and obtained as an orange solid (327.7 mg, 92%).

Formula: $C_{22}H_{42}B_2N_2$

Mol. Wt.: 356.21 g.mol^{-1}

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 0.19 – 0.75 (m, 12H), 1.02 – 1.06 (m, 12H), 1.16 – 1.24 (m, 12H), 2.82 (s, 2H), 3.04 (hept, *J* = 6.7 Hz, 1H), 4.35 (hept, *J* = 6.7 Hz, 1H).

^{13}C NMR (76 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) -0.34, 1.37, 1.42, 8.10, 8.72, 9.05, 22.5, 23.1, 23.5, 25.8, 26.3, 45.5, 47.0, 51.3, 64.0, 67.8, 128.0. Carbon adjacent to boron not observed.

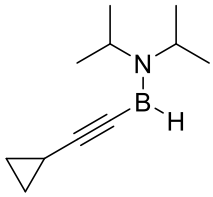
^{11}B NMR (96 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 28.3 (d, *J* = 104.5 Hz).

MS (ESI+) m/z: *unstable*

IR (KBr, cm^{-1}) 3420, 1641, 1435, 1115, 912, 788.

Mp 58°C (hexane)

2-*B*-((*N*,*N*-diisopropylamino)-(3-cyclopropyl-eth-1-yn-1-yl))-borane



128 was synthesized according to **General Procedure I** from ethynyl-cyclopropane [6746-94-7] on a 1 mmol scale but not isolated as it is too volatile. The product was obtained in MTBE with 100% conversion.

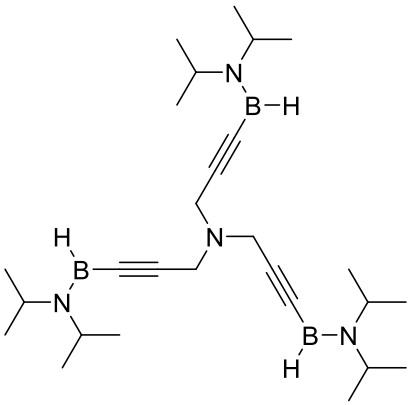
Formula: $C_{11}H_{20}BN$

Mol. Wt.: 177.10 g.mol^{-1}

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 0.66 – 0.81 (m, 4H), 1.11 (d, *J* = 6.7 Hz 12H), 1.30 (dtd, *J* = 12.4, 8.6, 4.0 Hz, 1H), 3.25 (hept, *J* = 6.6 Hz, 1H), 4.14 (hept, *J* = 6.6 Hz, 1H).

^{11}B NMR (96 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 28.1 (d, *J* = 125.9 Hz).

N,N,N-tri(3-B-(N',N'-diisopropylamino)boryl)-2-prop-2-yn-1-yl)amine



129 was synthesized according to **General Procedure I** from *N*,*N*-di-2-propyn-1-yl-2-propyn-1-amine [6921-29-5] on a 1 mmol scale and obtained as an orange solid (427.0 mg, 92%).

Formula: $C_{27}H_{51}B_3N_4$

Mol. Wt.: 464.16 g.mol^{-1}

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 1.00 (d, *J* = 8.6 Hz, 36H), 1.12 – 1.26 (m, 6H), 3.03 (hept, *J* = 6.5 Hz, 3H), 4.31 (hept, *J* = 6.5 Hz, 3H).

^{13}C NMR (76 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 22.4, 23.6, 26.2, 43.6, 47.1, 51.5, 128.0. Carbon adjacent to boron not observed.

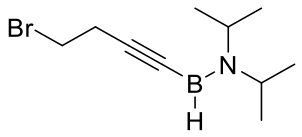
^{11}B NMR (96 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 28.3 (d, *J* = 92.7 Hz).

MS (ESI+) m/z: *unstable*

IR (KBr, cm^{-1}) 3420, 1710, 1628, 1392, 1143, 710.

Mp 246°C (pentane)

2-*B*-((*N*,*N*-diisopropylamino)-(4-bromobut-1-yn-1-yl))-borane



123 was synthesized according to **General Procedure I** from 4-bromo-1-butyne [38771-21-0] on a 1 mmol scale and obtained as a colorless oil (212.2 mg, 87%).

Formula: $C_{10}H_{19}BBrN$

Mol. Wt.: 243.98 g.mol^{-1}

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 0.98 – 1.09 (m, 12H), 2.35 – 2.45 (m, 2H), 2.87 – 2.93 (m, 2H), 3.05 (hept, *J* = 6.8 Hz, 1H), 4.35 (hept, *J* = 6.8 Hz, 1H).

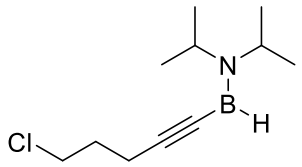
^{13}C NMR (76 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 22.1, 24.3, 25.9, 29.6, 46.8, 51.1. Carbon adjacent to boron not observed.

^{11}B NMR (96 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 28.2 (d, *J* = 115.5 Hz).

MS (ESI+) m/z: *unstable*

IR (NaCl, cm^{-1}) 3420, 1710, 1628, 1392, 1143, 710.

2-*B*-((*N*,*N*-diisopropylamino)-(5-chloropent-1-yn-1-yl))-borane



122 was synthesized according to **General Procedure I** from 5-chloro-1-pentyne [14267-92-6] on a 1 mmol scale and obtained as a white solid (196.5 mg, 93%).

Formula: $C_{11}H_{21}BClN$

Mol. Wt.: 213.56 g.mol^{-1}

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 1.01 – 1.08 (m, 12H), 1.54 – 1.62 (m, 2H), 2.26 – 2.10 (m, 2H), 3.08 (hept, *J* = 6.8 Hz, 1H), 3.23 (m, 2H), 4.33 (hept, *J* = 6.8 Hz, 1H).

^{13}C NMR (76 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 17.3, 17.4, 22.1, 22.7, 25.9, 31.1, 31.2, 43.2, 46.7, 51.0. Carbon adjacent to boron not observed.

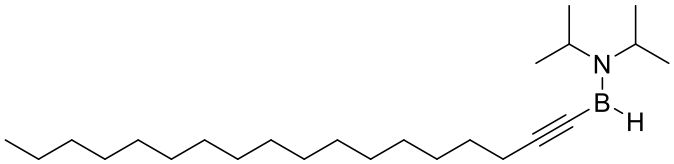
^{11}B NMR (96 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 28.1 (d, *J* = 116.7 Hz).

MS (ESI+) m/z: *unstable*

IR (KBr, cm^{-1}) 3441, 2968, 2839, 2722, 2476, 2084, 1638, 1399, 1152, 704, 501.

Mp 80°C (pentane)

2-*B*-((*N*,*N*-diisopropylamino)-(octadecyn-1-yl))-borane



124 was synthesized according to **General Procedure I** from 1-octadecyne [629-89-0] on a 1 mmol scale and obtained as a white solid (354.2 mg, 98%).

Formula: $C_{24}H_{48}BN$

Mol. Wt.: 361.47 g.mol^{-1}

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 0.92 (t, *J* = 6.9 Hz, 3H), 1.02 – 1.15 (m, 12H), 1.22 – 1.40 (m, 24H), 1.47 (ddd, *J* = 18.6, 7.8, 3.6 Hz, 3H), 2.21 – 2.29 (m, 3H), 3.08 (hept, *J* = 6.8 Hz, 1H), 4.43 (hept, *J* = 6.8 Hz, 1H).

^{13}C NMR (76 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 14.0, 20.2, 22.1, 22.7, 25.9, 26.7, 28.8, 28.9, 29.2, 29.4, 29.6, 29.7, 29.8, 29.9, 32.0, 46.7, 50.9. Carbon adjacent to boron not observed.

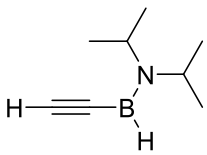
^{11}B NMR (96 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 28.7 (d, *J* = 70.2 Hz).

MS (ESI+) m/z: *unstable*

IR (KBr, cm^{-1}) 3422, 3280, 2918, 2849, 1641, 1462, 719, 629.

Mp 50°C (methylcyclohexane)

2-*B*-((*N*,*N*-diisopropylamino)-(eth-1-yn-1-yl))-borane



115 was synthesized according to **General Procedure I** from ethyne [74-86-2] on a 1 mmol scale but not isolated as it is too volatile. The product was obtained in THF with 100% conversion.

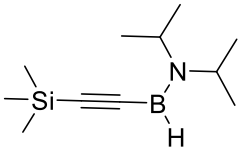
Formula: $C_8H_{16}BN$

Mol. Wt.: 137.03 g.mol^{-1}

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 1.15 – 1.22 (m, 12H), 1.54 (br s, 2H), 3.34 (hept, *J* = 6.2 Hz, 1H), 4.24 (hept, *J* = 6.7 Hz, 1H).

^{11}B NMR (96 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 28.1 (d, *J* = 143.1 Hz).

2-*B*-((*N*,*N*-diisopropylamino)-(eth-1-yn-1-yl)trimethylsilane)-borane



126 was synthesized according to **General Procedure I** from ethynyltrimethylsilane [1066-54-2] on a 1 mmol scale and obtained as a yellow oil (200.8 mg, 96%).

Formula: $C_{11}H_{24}BNSi$

Mol. Wt.: 209.22 g.mol^{-1}

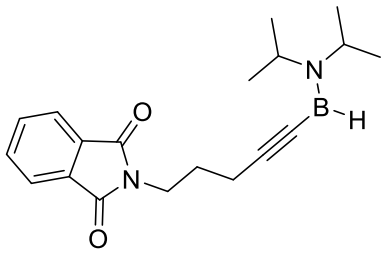
^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 0.08 (s, 3H), 0.10 – 0.18 (m, 6H), 1.03 (dd, *J* = 11.4, 4.4 Hz, 12H), 3.07 (hept, *J* = 6.6 Hz, 1H), 4.26 (hept, *J* = 6.6 Hz, 1H).

^{13}C NMR (76 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) -4.33, 22.7, 26.4, 26.5, 27.3, 47.7, 49.7, 51.6, 68.3, 77.1. Carbon adjacent to boron not observed.

^{11}B NMR (96 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 27.6 (d, *J* = 116.1 Hz).

MS (ESI+) m/z: *unstable*

2-*B*-((*N*,*N*-diisopropylamino)-(5-phthalimido-pent-1-yn-1-yl))-borane



130 was synthesized according to **General Procedure I** from 2-(4-pentyn-1-yl)- 1*H*-isoindole-1,3(2*H*)-dione [6097-07-0] on a 1 mmol scale and obtained as an orange solid (295.0 mg, 91%).

Formula: $C_{19}H_{25}BN_2O_2$

Mol. Wt.: 324.23 g.mol^{-1}

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 1.13 – 1.21 (m, 12H), 2.00 (quint, *J* = 6.6 Hz, 2H), 2.39 (t, *J* = 6.9Hz, 2H), 3.08 (hept, *J* = 6.8 Hz, 1H), 3.87 (t, *J* = 6.6Hz, 2H), 4.43 (hept, *J* = 6.8 Hz, 1H), 6.22 (dd, *J* = 7.4, 0.9 Hz, 2H), 7.07 (dd, *J* = 8.2, 7.3 Hz, 2H).

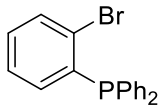
^{13}C NMR (76 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 17.5, 26.7, 37.3, 103.5, 105.7, 117.7, 119.7, 123.2, 127.5, 132.1, 133.9, 136.2, 140.7, 168.5.

^{11}B NMR (96 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 27.3 (d, *J* = 114.8 Hz).

Mp 74°C (cyclohexane)

Chapter IV – General Procedures and experimental data

(2-bromophenyl)-diphenylphosphane [62336-24-7]



2-bromoiodobenzene (1.41 g, 5.0 mmol), diphenylphosphine (932 mg, 5.0 mmol), triethylamine (5.91 g, 5.86 mmol), and a catalytic amount of $Pd(PPh_3)_4$ (6.01 mg, 0.005 mmol) were dissolved in 750 µL of toluene to give a clear, bright yellow solution. The solution was heated at 80 °C with stirring for 16 hours in a sealed bomb, resulting in the precipitation of triethylammonium iodide. The resulting orange solution was dried in vacuo at 50 °C, extracted into diethyl ether (20 mL), and filtered through a pad of silica gel to give a clear, pale yellow solution, from which the volatiles were removed in vacuo to yield the phosphine as a white powder (1.35 g, 95%).[375]

Formula: $C_{18}H_{14}BrP$

Mol. Wt.: 341.19 g.mol^{-1}

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 6.77 – 6.79 (m, 1H), 7.18 – 7.21 (m, 2H), 7.27– 7.38 (m, 10H), 7.58 – 7.61 (m, 1H).

^{13}C NMR (76 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 127.3, 128.6 (d, *J* = 7.5 Hz), 129.8, 130.0, 130.2, 132.9, 134.0 (d, *J* = 19.7 Hz), 134.4, 136.0 (d, *J* = 10.2 Hz), 139.0 (d, *J* = 11.8 Hz).

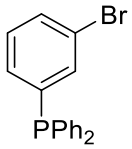
^{31}P NMR (162 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) -4.40.

MS (ESI+) m/z: 342.4$[M+H]^+$

Mp 115°C (ethanol)

Rf (hexane) 0.37

(3-bromophenyl)-diphenylphosphane [10212-03-0]



A 100 ml Schlenk tube equipped with a magnetic stir bar was evacuated and refilled with argon three times before adding a solution of 1-3-bromobenzene [108-36-1] (639 µL, 5 mmol) in Et_2O (20 mL) under argon atmosphere. The reaction Schlenk tube was cooled to -78°C and a solution of *n*-BuLi in hexane (1.6M, 5.5 mmol) was added dropwise slowly. When the addition was complete, the reaction mixture was stirred at the same temperature for 1h. The reaction mixture was quenched with chlorodiphenylphosphine (901 µL, 5 mmol) at -78°C. The resulting mixture was gradually warmed to

[375] J.-W. Li, L.-N. Wang, M. Li, P.-T. Tang, X.-P. Luo, M. Kurmoo, Y.-J. Liu, M.-H. Zeng, *Org. Lett.* **2019**, *21*, 2885–2889.

ambient temperature for 4 h. The mixture was quenched with water and extracted with Et_2O (30 mL×3). The combined organic layers were dried over magnesium sulfate, filtered and evaporated under reduced pressure. The residue was purified by flash chromatography with hexane to give the expected product as a colorless viscous oil; 72% yield (1.2 g). [376]

Formula: $C_{18}H_{14}BrP$

Mol. Wt.: 341.19 g.mol^{-1}

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 7.17 (dd, *J* = 7.0, 8.3 Hz, 2H), 7.27 – 7.37 (m, 10H), 7.46 (dd, *J* = 2.0, 8.2 Hz, 2H).

^{13}C NMR (76 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 123.4, 128.6 (d, *J* = 7.9 Hz), 128.9, 131.6 (d, *J* = 5.9 Hz), 133.7 (d, *J* = 20.1 Hz), 135.2 (d, *J* = 20.0 Hz), 136.8 (d, *J* = 11.9 Hz). Carbon adjacent to boron not observed.

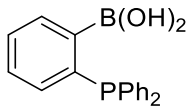
^{31}P NMR (162 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) -5.40.

MS (ESI+) m/z: 342.4$[M+H]^+$

Mp 80°C (ethanol)

Rf (hexane) 0.40

***B*-(2-(diphenylphosphano)phenyl)boronic acid [1187936-76-0]**



To a solution of (*o*-PPh_2)C_6H_4Br [62336-24-7] (1.0 equiv.; 1 mmol) in Et_2O (1 mL) was added *n*-BuLi (1.6 M; 1.0 equiv.) at room temperature. After 10 minutes stirring the resulting mixture was filtered. The (*o*-PPh_2)C_6H_4Li salts were recovered and dissolved in Toluene (1 mL). The mixture was cooled to -78°C and $B(OMe)_3$ (1.1 equiv.; 1.1 mmol) was slowly added. After warming to room temperature overnight (14h) the reaction mixture was cooled down to 0°C and quenched slowly with an excess of MeOH. After 1 h stirring, H_2O was added slowly. The aqueous mixture was extracted using Et_2O (3x 2 mL) and the combined organic layers dried with Na_2SO_4. After filtration, the ethereal layers were concentrated under vacuum leading to pure boronic acid **157** obtained with a 70% yield (214.2 mg). Spectral data were in good agreement with the literature values.[377]

Formula: $C_{18}H_{16}BO_2P$

Mol. Wt.: 306.11 g.mol^{-1}

^{1}H NMR (300 MHz, $(CD_3)_2CO$) δ (ppm) 7.33 – 7.41 (m, 1H), 7.44 – 7.53 (m, 1H), 7.56 – 7.63 (m, 1H), 7.69 – 7.77 (m, 4H), 7.81 – 7,87 (m, 3H), 8.03 – 8.12 (m, 4H).

^{13}C NMR (76 MHz, C_6D_6) δ (ppm) 129.1, 131.1, 132.2, 135.0 136.1, 136.7, 138.2, 140.2. Carbon adjacent to boron not observed.

---

[376] S. E. Tunney, J. K. Stille, *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 748–753.

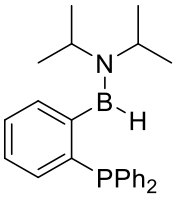
[377] K. Fukuda, N. Iwasawa, J. Takaya, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2019**, *58*, 2850–2853.

^{11}B NMR (96 MHz, $(CD_3)_2CO$) δ (ppm) 32.0.

^{31}P NMR (162 MHz, $(CD_3)_2CO$) δ (ppm) -13.3.

MS (ESI+) m/z: *unstable*

***B*-(2-(diphenylphosphano)phenyl)-*N*,*N*-diisopropylaminoborane [1338789-05-1]**



A solution in degassed THF (3 mL) of DIPAB (1.0 equiv.; 3 mmol), Mg (1.3 equiv.; 3.9 mmol) and (*o*-PPh_2)C_6H_4Br [62336-24-7] (0.9 equiv.; 2.7 mmol) was stirred at 70°C until no starting arylbromide remains (checked by TLC 100 % hexane). The resulting solution was then cooled to room temperature and filtered with pentane washes (5 mL x 3). The combined pentane phases were concentrated under vacuum to lead pure aminoarylborane **139** as a white solid with 63% yield (705.5 mg). Spectral data were in good agreement with the literature values.[378]

Formula: $C_{24}H_{29}BNP$

Mol. Wt.: 373.29 g.mol^{-1}

^{1}H NMR (300 MHz, C_6D_6) δ (ppm) 0.85 (d, *J* = 6.4 Hz, 6H), 1.38 (d, *J* = 6.4 Hz, 6H), 3.12 (hept, *J* = 6.4 Hz, 1H), 3.87 (hept, *J* = 6.4 Hz, 1H), 5.95 (br, 1H, BH), 7.10-7.55 (m, 14H).

^{13}C NMR (76 MHz, C_6D_6) δ (ppm) 21.5, 26.8, 44.5, 50.2, 127.4, 128.0, 128.1, 128.3, 128.4, 128.5, 130.2, 130.3, 132.8, 134.6, 134.7, 138.3, 138.4, 140.5, 140.6, 150.6. Carbon adjacent to boron not observed.

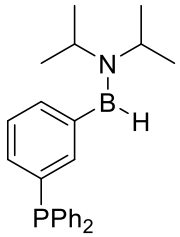
^{11}B NMR (96MHz, C_6D_6) δ (ppm) 38.2 (br s)

^{31}P NMR (162 MHz, C_6D_6) δ -11.1 *(lit. -10.9)*

MS (ESI+) m/z: *unstable*

[378] Y. Gloaguen, G. Alcaraz, A. S. Petit, E. Clot, Y. Coppel, L. Vendier, S. Sabo-Etienne, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 17232–17238.

_B_-(3-(diphenylphosphano)phenyl)-_N_,_N_-diisopropylaminoborane



A solution in THF (3 mL) of DIPAB (1.0 equiv.; 3 mmol), Mg (1.3 equiv.; 3.9 mmol) and (*m*-PPh_2)C_6H_4Br [10212-03-0] (0.9 equiv.; 2.7 mmol) was stirred at 70°C until no starting arylbromide remains (checked by TLC 100 % hexane). The resulting solution was then cooled to room temperature and filtered with pentane washes (5 mL x 3). The combined pentane phases were concentrated under vacuum to lead pure aminoarylborane **140** as a grey solid with a 53% yield (593.5 mg).

Formula: $C_{24}H_{29}BNP$

Mol. Wt.: 373.29 g.mol^{-1}

^{1}H NMR (300 MHz, C_6D_6) δ (ppm) 0.76 (d, *J* = 6.7 Hz, 6H), 1.21 (d, *J* = 6.6 Hz, 6H), 3.19 (dt, *J* = 13.3, 6.7 Hz, 1H), 3.60 (dq, *J* = 14.0, 7.0 Hz, 1H), 6.91 – 6.98 (m, 1H), 7.20 (ddd, *J* = 8.9, 5.8, 2.2 Hz, 8H), 7.26 – 7.36 (m, 6H).

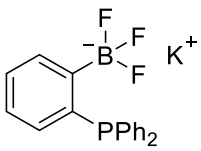
^{13}C NMR (76 MHz, C_6D_6) δ (ppm) 20.8, 25.6, 44.4, 50.0, 125.9, 126.3, 126.8, 126.9, 127.0, 127.5, 129.9, 130.0, 132.1, 133.8, 134.1, 138.0, 138.2, 140.2, 140.6, 148.7. Carbon adjacent to boron not observed.

^{11}B NMR (96MHz, C_6D_6) δ (ppm) 38.1 (br s)

^{31}P NMR (162 MHz, C_6D_6) (ppm) δ -5.00

MS (ESI+) m/z: *unstable*

Potassium _B_-(2-(diphenylphosphano)phenyl) trifluoroborate salt [1318802-31-1]



To a solution of (*o*-PPh_2)C_6H_4Br [62336-24-7] (1.0 equiv.; 3 mmol) in Et_2O (3 mL) was added *n*-BuLi (1.6M; 1.0 equiv.) at room temperature. After 10 minutes stirring the resulting mixture was filtered. The (*o*-PPh_2)C_6H_4Li salts were recovered and dissolved in Toluene (3 mL). The mixture was cooled to -78°C and $B(OMe)_3$ (1.1 equiv.; 3.3 mmol) was slowly added *via* syringe, resulting in an immediate reaction and dissipation of the reaction coloration to pale yellow. The reaction was allowed to warm to ambient temperature over the course of 30 min, before being allowed to stir overnight. The resulting solution was then cooled down to 0°C and quenched slowly with an excess of MeOH. After 1 h stirring, volatiles were removed under reduced pressure and the resulting solid was dissolved in MeOH. An aqueous solution of KHF_2 (4.5 equiv.; 13.5 mmol) was added at room temperature. After 1h stirring, volatiles were removed under reduced pressure; the solid was extracted with anhydrous acetone and the resulting

powder recrystallized from acetone/Et_2O or acetone/pentane. The product **141** was obtained with a 70% yield (773.2 mg), the KHF_2 treatment being quantitative. Spectral data were in good agreement with the literature values.[377]

Formula: $C_{18}H_{14}BF_3KP$

Mol. Wt.: 368.19 g.mol^{-1}

^{1}H NMR (300 MHz, C_6D_6) δ (ppm) 6.72 (dd, *J*= 7 Hz, 1H), 6.96 (td, *J* = 7 Hz, 1H), 7.10 – 7.14 (m, 5H), 7.25 (m, 5H), 7.44 (dd, *J* = 7 Hz, 1H), 7.53 (dd, *J* = 7 Hz, 1H).

^{13}C NMR (76 MHz, C_6D_6) δ (ppm) 125.8, 127.1, 128.4, 132.0, 132.7, 133.5, 139.0, 141.4. Carbon adjacent to boron not observed.

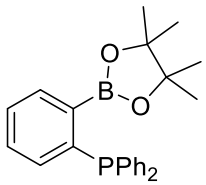
^{11}B NMR (96MHz, C_6D_6) δ (ppm) 4.10 (br s)

^{31}P NMR (162 MHz, C_6D_6) δ -6.70

^{19}F NMR (122 MHz, C_6D_6) δ -135.0

MS (ESI+) m/z: *unstable*

***B*-(2-(diphenylphosphano)phenyl) pinacol boronate [1250439-09-8]**



To a solution of (*o*-PPh_2)C_6H_4Br [62336-24-7] (1.0 equiv.; 1 mmol) in Et_2O (1 mL) was added *n*-BuLi (1.0 equiv.; 1 mmol) at room temperature. After 10 minutes stirring the resulting mixture was filtered. The (*o*-PPh_2)C_6H_4Li salts were recovered and dissolved in Toluene (1 mL). The mixture was cooled to -78°C and $B(OMe)_3$ (1.1 equiv.; 1.1 mmol) was slowly added. After warming to room temperature overnight (14h) the reaction mixture was cooled down to 0°C and quenched slowly with an excess of MeOH. After 1 h stirring, volatiles were removed under reduced pressure and the resulting solid was dissolved in MeOH. Pinacol (1.5 equiv.; 1.5 mmol) was added and the resulting mixture was stirred for 4 hours. The mixture was extracted with diethyl ether (3 mL x 3) and the organic layers were washed with $CuCl_2$ to get rid of the excess of the diol. The combined ethereal layers were dried, filtered and concentrated under vacuum to give the corresponding pinacol boronate as a white solid with a yield of 66% (256.2 mg). Spectral values were in good agreement with literature values.[377]

Formula: $C_{24}H_{26}BO_2P$

Mol. Wt.: 388.25 g.mol^{-1}

^{1}H NMR (300 MHz, C_6D_6) δ (ppm) 1.09 (s, 12H), 6.76 – 6.80 (m, 2H), 7.32 – 7.37 (m, 12H).

^{13}C NMR (76 MHz, C_6D_6) δ (ppm) 21.0, 21.3, 24.5, 83.8, 129.1, 131.1, 132.2, 135.0 136.1, 136.7, 138.2, 140.2. Carbon adjacent to boron not observed.

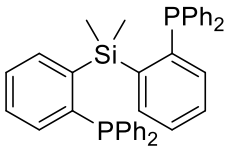
^{11}B NMR (96MHz, C_6D_6) δ (ppm) 31.8 (br s)

^{31}P NMR (122 MHz, C_6D_6) δ -3.90 *(lit. -3.50)*

MS (ESI+) m/z: 389.4 $[M+H]^+$

Rf (hexane: EtOAc = 19:1) 0.26

1,1'-[(dimethylsilylene)di-2,1-phenylene]bis[1,1-diphenyl]phosphane [1255792-81-4]



A Schlenk tube was charged with (1 equiv. 3 mmol) of {o-$PPh_2(C_6H_4)$}Li·Et_2O and 10 mL of toluene, and the solution was cooled to -78 ºC. $SiMe_2Cl_2$ (152 μL, 1.26 mmol) was added slowly to the prepared reaction solution, and the mixture was allowed to warm to room temperature. The reaction mixture was stirred at 100 °C for 15 h. After the mixture was then allowed to cool to room temperature, the resulting solution was filtered through a Celite pad. Removal of the volatile materials in vacuo gave a white solid. The residue was washed with hexane (5 mL × 3) and dried under vacuum to afford the expected product **150** in 83% yield as a white powder (1.44 g).[379] Spectral data were in good agreement with the literature values.

Formula: $C_{38}H_{34}P_2Si$

Mol. Wt.: 580.72 $g.mol^{-1}$

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 0.91 (s, 6H), 6.97 – 7.14 (m, 16H), 7.17 – 7.38 (m, 10H), 7.88 – 7.90 (m, 2H).

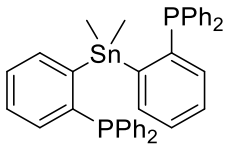
^{13}C NMR (76 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 2.7, 128.0, 128.2, 129.0, 129.2, 133.4, 135.3, 136.5, 136.6, 138.5, 143.1.

^{31}P NMR (162 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) -11.9

^{29}Si NMR (169 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) -7.0 (t, *J* = 10.7 Hz)

MS (ESI+) m/z: *too heavy*

1,1'-[(dimethylstannylene)di-2,1-phenylene]bis[1,1-diphenyl]phosphane [1400708-45-3]



A Schlenk tube was charged with (1 equiv. 3 mmol) of {o-$PPh_2(C_6H_4)$}Li·Et_2O and 10 mL of toluene, and the solution was cooled to -78 ºC. $SnMe_2Cl_2$ (152 μL, 1.26 mmol) was added slowly to the prepared reaction solution, and the mixture was allowed to warm to room temperature. The reaction mixture was

[379] H. Kameo, S. Ishii, H. Nakazawa, *Dalt. Trans.* **2013**, *42*, 4663 – 4669.

stirred at 100 °C for 15 h. After the mixture was then allowed to cool to room temperature, the resulting solution was filtered through a Celite pad. Removal of the volatile materials in vacuo gave a white solid. The residue was washed with hexane (5 mL × 3) and dried under vacuum to afford the expected product **151** in 92% yield as a white powder (1.85 g).[380] Spectral data were in good agreement with the literature values.

Formula: $C_{38}H_{34}P_2Sn$

Mol. Wt.: 671.35 g.mol^{-1}

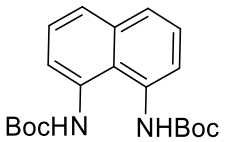
^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 1.07 (s, 6H), 1.55 – 1.92 (m, 10H), 7.18 – 7.22 (m, 10H), 7.44–7.46 (m, 4H), 7.81–7.82 (m, 4H).

^{13}C NMR (76 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) -0.93, 26.6, 27.3, 27.4, 30.3, 30.5, 35.8, 127.6, 128.2, 132.1, 137.3, 137.5, 144.9.

^{31}P NMR (162 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) -3.75.

MS (ESI+) m/z: *unstable*

Bis-((1-*tert*-butyl)ester)-1,8-naphthalenediylbis-carbamic acid [121006-64-2]



To $(Boc)_2O$ (2.2 equiv.; 3.0 mmol), was added 1,8-diaminonaphthalene (1.0 equiv.; 0.73 mmol) and the mixture was stirred at room temperature for 10 min. The progress of the reaction was monitored by TLC. The expected crude product was obtained after filtration of the mixture followed by concentration under vacuum. The resulting oil was purified by silica gel column chromatography (1:2; EtOAc/ Petroleum ether) to afford 96% yield of pure Boc protected 1,8-diaminonaphthalene **154** (251.2 mg).[381] Spectral data were in good agreement with the literature values.

Formula: $C_{20}H_{26}N_2O_4$

Mol. Wt.: 358.44 g.mol^{-1}

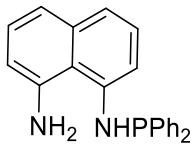
^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 1.49 (s, 18H), 3.4 (br s, 2H), 6.34 (d, *J* = 10 Hz, 1H), 6.42 (br s, 1H), 6.51 (d, *J* = 8.0 Hz,1H), 6.95 (br s, 1H), 7.00 – 703 (m, 2H).

MS (ESI+) m/z: 359.8 $[M+H]^+$

Rf (EtOAc:Pet. Ether, 1:2) 0.40

[380] H. Kameo, S. Ishii, H. Nakazawa, *Dalt. Trans.* **2012**, *41*, 11386 – 11392.
[381] M. M. Mojtahedi, N. N. and H. Veisi, *Org. Chem. Lett.* **2013**, *10*, 121 – 125.

1,8-diaminonaphthalene-*N*-diphenyphosphine



A 100 ml Schlenk tube equipped with a magnetic stir bar was evacuated and refilled with argon three times before adding a solution of Boc-protected 1,8-diaminonaphthalene (1.0 equiv.; 1 mmol) in Et_2O (5 mL) under argon atmosphere. The reaction Schlenk tube was cooled to -78°C and a solution of *n*-BuLi in hexane (1.6M, 1.1 mmol) was added dropwise slowly. When the addition was complete, the reaction mixture was stirred at the same temperature for 1h. The reaction mixture was quenched with chlorodiphenylphosphine (1.0 equiv.; 1 mmol) at -78°C. The resulting mixture was gradually warmed to ambient temperature for 4 h. The mixture was quenched with water and extracted with Et_2O (5 mL×3). The combined organic layers were dried over magnesium sulfate, filtered and evaporated under reduced pressure. The residue was purified by flash chromatography with hexane to give the expected product **155** as a brownish solid; (195 mg; 57% yield).

Formula: $C_{22}H_{19}N_2P$

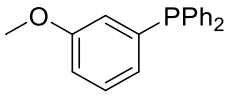
Mol. Wt.: 342.38 g.mol^{-1}

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 6.59 (dd, *J* = 6.9, 1.6 Hz, 1H), 6.66 (dd, *J* = 7.3, 1.2 Hz, 1H), 7.12 – 7.27 (m, 6H), 7.33 – 7.41 (m, 4H), 7.48 – 7.56 (m, 4H).

^{31}P NMR (162 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 29.1

MS (ESI+) m/z: 359.6 $[M+H]^+$ [phosphine oxidized]

(3-methoxyphenyl)diphenylphosphane [13145-84-1]



3-bromoanisole (1 mmol; 1.0 equiv.), palladium acetate (0.05 mmol; 0.05 equiv.), triphenylphosphine (1.15 mmol; 1.0 equiv.) and dry DMF (2 mL) were used to yield 3-(diphenylphosphano)anisole **160** (55 mg, 38 %) after purification by column chromatography on silica gel using the following solvent mixture (hexane/ethyl acetate = 20:1) as the eluent.[382] Spectral data were in good agreement with the literature values.

Formula: $C_{19}H_{17}OP$

Mol. Wt.: 292.32 g.mol^{-1}

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 3.83 (s, 9 H), 6.91 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 7.26 (d, *J* = 8.1 Hz, 6H).

---

[382] A. Chardon, O. Maubert, J. Rouden, J. Blanchet, *Chem. Cat. Chem.* **2017**, *9*, 4460 – 4464.

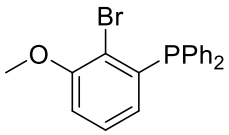
^{31}P NMR (162 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) -4.7.

MS (ESI+) m/z: 293.6 $[M+H]^+$

Mp 61°C (isopropanol)

Rf (Hexane:EtOAc = 20:1) 0.4

(2-bromo-3-methoxyphenyl)diphénylphosphane



NBS (5.5 mmol; 5.5 equiv.) was added to a solution of (3-methoxyphenyl)diphenylphosphine (5.0 equiv., 5.0 mmol) in CH_2Cl_2 (20 ml) at 0 °C. The resulting suspension was stirred at 0 °C for 1 h. Na_2CO_3 (saturated, 10 ml) was added to quench the reactions. It was stirred at 25°C for 30 min, the organic layer was separated and the aqueous layer was extracted with CH_2Cl_2 (10 ml x 2). The combined organic layers were washed with brine and dried over $MgSO_4$. The crude product was obtained after filtration and concentration. Pure sample of **161** was obtained by crystallization from CH_2Cl_2/Hexane (1/15) as a pale yellow solid (1.37 g, 74% yield).[383]

Formula: $C_{19}H_{16}Br_OP$

Mol. Wt.: 371.21 $g.mol^{-1}$

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 6.90 – 7.02 (m, 1H), 7.04 – 7.12 (m, 1H), 7.22 – 7.38 (m, 1H), 7.35 – 7.45 (m, 6H), 7.70 – 7.74 (m, 4H).

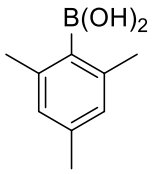
^{13}C NMR (76 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 55.7, 113.1, 118.9, 120.2, 121.3, 128.0, 131.3, 131.6, 133.2, 153.8, 154.7.

^{31}P NMR (162 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) -7.20.

MS (ESI+) m/z: 372.5 $[M+H]^+$

Mp 150°C (pentane)

***B*-(2,4,6-trimethylphenyl) boronic acid [5980-97-2]**



To a solution in THF (4 mL) of DIPAB (1.0 equiv.; 7.5 mmol) and Mg (1.0 equiv.; 7.5 mmol) were added a PhMgBr 1M THF solution (0.05 equiv.; 0.25 mmol) at room temperature. After 10 min, 30 mL of

[383] R. Shen, M. Zhang, J. Xiao, C. Dong, L.-B. Han, *Green Chem.* **2018**, *20*, 5111 – 5116.

anhydrous THF were added followed by the arylbromide (5 mmol). The resulting mixture was stirred and heated at 70°C until no arylbromide remains (TLC checking; Petroleum ether: EtOAc; 90:10). After cooling to room temperature the mixture was extracted using DCM (3 x 10 mL), dried, filtered and concentrated under vacuum to give product **158** as a white solid with 89 % yield (729.8 mg).[384] Spectral data were in good agreement with the literature values.

Formula: $C_9H_{13}BO_2$

Mol. Wt.: 164.01 g.mol^{-1}

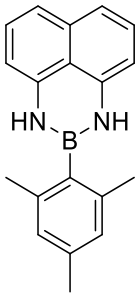
^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 2.27 (s, 3H), 2.35 (s, 6H), 4.53 (s, 2H), 6.83 (d, *J* = 0.5 Hz, 2H).

^{13}C NMR (76 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 20.8, 21.9, 126.4, 136.1, 138.5. Carbon adjacent to boron is not observed.

^{11}B NMR (162 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 30.3.

Mp 198°C (water)

2-(2,4,6-trimethylphenyl)- 2,3-dihydro-1*H*-Naphtho-[1,8-*de*]-1,3,2-diazaborine, [2126948-44-3]



158-Dan was synthesized from B-(2,4,6-trimethylphenyl) boronic acid (1mmol; 1.0 equiv.) and 1,8-diaminonaphthalene (1 mmol; 1.0 equiv.) as previously described with a 98% yield (280.4 mg).[385] Spectral data were in good agreement with the literature values.

Formula: $C_{19}H_{19}BN_2$

Mol. Wt.: 286.19 g.mol^{-1}

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 2.33 (s, 3H), 2.40 (s, 6H), 5.77 (s, 2H), 6.34 (dd, *J* = 7.2 Hz, 0.8 Hz, 2H), 6.90 (s, 2H), 7.09 (dd, *J* = 8.2 Hz, 0.8 Hz, 2H), 7.16 (dd, *J* = 8.2 Hz, 7.2 Hz, 2H).

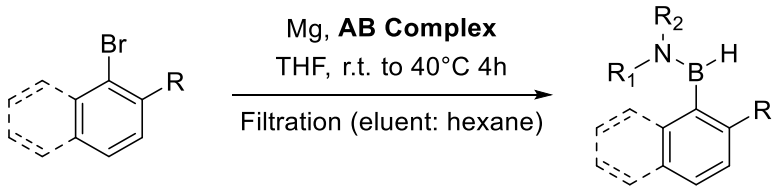
^{13}C NMR (76 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 21.2, 22.2, 105.8, 117.7, 127.2, 127.6, 128.2, 129.0, 136.3, 138.5, 140.6, 141.1 Carbon adjacent to boron not observed.

MS (ESI+) m/z: 287.1 $[M+H]^+$

Mp 70°C (H_2O)

[384] T. Leermann, F. R. Leroux, F. Colobert, *Org. Lett.* **2011**, *13*, 4479–4481.
[385] H. Yoshida, Y. Takemoto, S. Kamio, I. Osaka, K. Takaki, *Org. Chem. Front.* **2017**, *4*, 1215–1219.

Chapter V – General procedure and experimental data

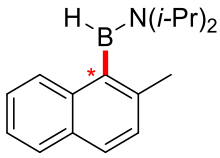


To a solution of magnesium (1.3 equiv.) in dry THF (1 mL/mmol) was added the amine-borane complex (1.1 equiv.). The requisite bromo substituted naphthalene or benzene (1.0 equiv) was then added and the resulting mixture was heated at 40°C for 4 to 8h (according to the substrate). After cooling the mixture back to room temperature, all volatiles were concentrated. Then, the grey foam was diluted in dry hexane and the magnesium salts filtered. The resulting crude product was obtained with high purity after concentrating all volatiles. Several washes using DABCO and dry Hexane/Pentane or Methylcyclohexane followed by filtration / concentration of all volatiles allowed to isolate pure products.

Nomenclature:

The names can be found under the form: substituentposition-substituentnature_*N*-aminenature_Atropo for products being atropisomers at room temperature and substituent position-substituentnature_*n*-aminenature for the ones having free spinning about the C-B bond at room temperature. The few benzene substrates have the termination “benzene” to discriminate them.

2-*B*-((*N*,*N*-diisopropylamino)-2-methylnaphth-1-yl)-borane *ou* 2-methyl_N-diisopropyl_atropo



196 was obtained from 1-bromo-2-methylnaphthalene [2586-62-1] (1mmol; 1.0 equiv.) and DIPAB (1.1 mmol; 1.1 equiv.) as a racemic mixture with 62% yield (157.0 mg) following the general procedure.

Formula: $C_{17}H_{24}BN$

Mol. Wt.: 253.20 g.mol^{-1}

^{1}H NMR (300 MHz, C_6D_6) δ (ppm) 1.41 (d, *J* = 6.6 Hz, 6H), 1.45 (d, 6.6 Hz, 6H), 2.50 (s, 3H), 3.21 (hept, *J* = 6.7 Hz, 1H), 3.67 (hept, *J* = 6.7 Hz, 1H), 7.31 – 7.50 (m, 3H), 7.75 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.80 – 7.87 (m, 1H), 7.99 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H).

^{13}C NMR (76 MHz, C_6D_6) δ (ppm) 21.6, 21.8, 21.9, 27.1, 27.2, 44.7, 50.9, 124.4, 125.0, 126.6, 127.6, 128.1, 128.2, 131.3, 134.7, 135.8. Carbon adjacent to boron not observed.

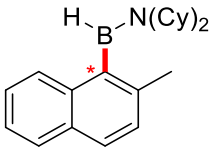
^{11}B NMR (162 MHz, C_6D_6) δ (ppm) 39.4

MS (ESI+) m/z: *unstable*

Rf *unstable on silica*

HPLC: The separation of the racemate was performed on Phenomenex Cellulose 1 column at 0 °C. (99:1 hexane:isopropanol; 1mL/min). tr_1 = 3.66 min; tr_2 = 3.78 min.

2-*B*-((*N*,*N*-cyclohexylamino)-2-methylnaphth-1-yl)-borane *ou* 2-methyl_N-dicyclohexyl_atropo



221 was obtained from 1-bromo-2-methylnaphthalene [2586-62-1] (1mmol; 1.0 equiv.) and DICAB (1.1 mmol; 1.1 equiv.) as a racemic mixture with 86% yield following the general procedure (286.6 mg).

Formula: $C_{23}H_{32}BN$

Mol. Wt.: 333.33 $g.mol^{-1}$

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 0.70 – 2.06 (m, 20H), 2.40 (s, 3H), 2.92 – 3.00 (m, 1H), 3.01 – 3.16 (m, 1H), 7.28 – 7.42 (m, 3H), 7.58 – 7.68 (m, 2H), 7.71 – 7.77 (m, 1H).

^{13}C NMR (76 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 22.1, 25.4, 25.6, 25.7, 26.7, 26.8, 32.1, 37.6, 37.8, 55.1, 59.9, 124.3, 124.9, 126.5, 127.6, 128.1, 128.2, 131.3, 134.8, 135.7. Carbon adjacent to boron not observed.

^{11}B NMR (162 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 40.6

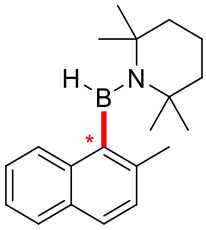
MS (ESI+) m/z: *unstable*

Rf *unstable on silica*

HPLC: The separation of the racemate was performed on Phenomenex Cellulose 1 column at 0 °C. (99:1 hexane:isopropanol; 1mL/min). tr_1 = 3.60 min; tr_2 = 3.89 min.

2-*B*-((2,2,6,6-tetramethylpiperidino)-2-methylnaphth-1-yl)-borane *ou*

2-methyl_N-Tetramethylpiperidine_atropo



223 was obtained from 1-bromo-2-methylnaphthalene [2586-62-1] (1mmol; 1.0 equiv.) and TMP•BH_3 (1.1 mmol; 1.1 equiv.) as a racemic mixture with 49% yield following the general procedure (143.7 mg).

Formula: $C_{20}H_{28}BN$

Mol. Wt.: 293.26 $g.mol^{-1}$

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 1.08 (s, 3H), 1.11 (s, 3H), 1.59 (s, 3H), 1.66 (s, 3H), 1.75 – 1.93 (m, 6H), 2.43 (s, 3H), 7.15 – 7.21 (m, 1H), 7.29 – 7.50 (m, 3H), 7.55 – 7.71 (m, 1H), 7.72 – 7.85 (m, 1H).

^{13}C NMR (76 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 20.7, 27.3, 37.1, 37.2, 40.0, 40.3, 41.81, 43.2, 61.9, 62.1, 129.5, 129.8, 131.2, 133.2, 133.5, 133.7, 136.9, 138.2, 138.8. Carbon adjacent to boron not observed.

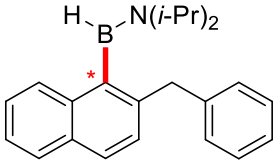
^{11}B NMR (162 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 42.5

MS (ESI+) m/z: *unstable*

Rf *unstable on silica*

HPLC: The separation of the racemate was performed on Phenomenex Cellulose 1 column at 0 °C. (99:1 hexane:isopropanol; 1mL/min). tr_1 = 3.61 min; tr_2 = 3.89 min.

2-*B*-((*N*,*N*-diisopropylamino)-2-benzylnaphth-1-yl)-borane *ou* 2-benzyl_N-diisopropyl_atropo



212 was obtained from 1-bromo-2-benzylnaphthalene [108978-33-2] (1mmol; 1.0 equiv.) and DIPAB (1.1 mmol; 1.1 equiv.) as a racemic mixture with 79% yield following the general procedure (260.1 mg).

Formula: $C_{23}H_{28}BN$

Mol. Wt.: 329.29 g.mol^{-1}

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 0.91 (d, *J* = 6.7 Hz, 3H), 1.02 (d, *J* = 6.7 Hz, 3H), 1.39 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H), 1.50 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H), 3.46 (hept, *J* = 6.7 Hz, 1H), 3.61 (hept, *J* = 6.7 Hz, 1H), 3.95 – 4.19 (m, 2H), 7.11 – 7.24 (m, 5H), 7.35 – 7.43 (m, 2H), 7.62 – 7.74 (m, 2H), 7.77 – 7.78 (m, 2H).

^{13}C NMR (76 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 21.5, 21.6, 27.0, 27.2, 41.9, 44.7, 51.0, 124.8, 125.1, 125.8, 127.0, 127.9, 128.0, 128.2, 128.3, 128.5, 128.9, 129.1, 131.6, 134.8, 139.0, 141.6. Carbon adjacent to boron not observed.

^{11}B NMR (162 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 40.4

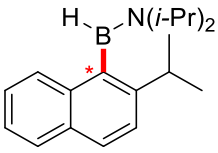
MS (ESI+) m/z: *unstable*

Rf *unstable on silica*

HPLC: The separation of the racemate was performed on Phenomenex Cellulose 1 column at 25 °C. (99:1 hexane:isopropanol; 1mL/min). tr_1 = 5.19 min; tr_2 = 5.49 min.

2-*B*-((*N*,*N*-diisopropylamino)-2-isopropylnaphth-1-yl)-borane *ou*

2-isopropyl_N-diisopropyl_atropo



211 was obtained from 1-bromo-2-isopropylnaphthalene [39071-01-7] (1mmol; 1.0 equiv.) and DIPAB (1.1 mmol; 1.1 equiv.) as a racemic mixture with 82% yield following the general procedure (230.6 mg).

Formula: $C_{19}H_{28}BN$

Mol. Wt.: 281.25 g.mol^{-1}

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 1.00 – 1.07 (m, 6H), 1.24 – 1.38 (m, 6H), 1.40 – 1.47 (m, 3H), 1.52 (m, 3H), 2.89 – 3.03 (m, 1H), 3.49 (hept, *J* = 6.7 Hz, 1H), 3.62 (hept, *J* = 6.7 Hz, 1H), 7.33 – 7.47 (m, 1H), 7.61 – 7.72 (m, 3H), 7.73 – 7.87 (m, 2H).

^{13}C NMR (76 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 21.5, 21.8, 23.5, 24.2, 27.0, 27.2, 34.2, 44.6, 50.7, 123.1, 124.5, 125.7, 127.2, 127.5, 128.1, 131.7, 134.7, 146.9. Carbon adjacent to boron not observed.

^{11}B NMR (162 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 40.4.

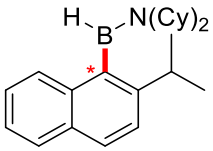
MS (ESI+) m/z: *unstable*

Rf *unstable on silica*

HPLC: The separation of the racemate was performed on Phenomenex Cellulose 1 column at 25 °C. (Heptane; 1mL/min). tr_1 = 5.96 min; tr_2 = 7.26 min.

2-*B*-((*N*,*N*-dicyclohexylamino)-2-isopropylnaphth-1-yl)-borane *ou*

2-isopropyl_N-dicyclohexyl_atropo



222 was obtained from 1-bromo-2-isopropylnaphthalene [39071-01-7] (1mmol; 1.0 equiv.) and DICAB (1.1 mmol; 1.1 equiv.) as a racemic mixture with 76% yield following the general procedure (274.6 mg).

Formula: $C_{25}H_{36}BN$

Mol. Wt.: 361.38 g.mol^{-1}

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 0.95 (m, 4H), 1.24 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H), 1.28 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H), 1.37 – 2.05 (m, 16H), 2.28 – 3.03 (m, 1H), 3.04 – 3.20 (m, 2H), 7.31 – 7.47 (m, 2H), 7.63 – 7.73 (m, 2H), 7.71 – 7.84 (m, 2H).

^{13}C NMR (76 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 23.6, 23.9, 24.2, 25.2, 25.4, 25.5, 25.6, 25.7, 26.7, 32.0, 32.3, 34.3, 37.6, 37.8, 59.7, 123.1, 124.4, 124.8, 125.0, 127.1, 127.9, 128.0, 131.7, 134.7, 146.6. Carbon adjacent to boron not observed.

^{11}B NMR (162 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 40.9

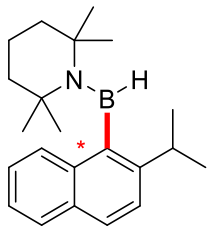
MS (ESI+) m/z: *unstable*

Rf *unstable on silica*

HPLC: The separation of the racemate was performed on Phenomenex Cellulose 1 column at 25 °C. (Heptane; 1mL/min). tr_1 = 8.21 min; tr_2 = 11.51 min.

2-*B*-((2,2,6,6-tetramethylpiperidino)-2-isopropylnaphth-1-yl)-borane *ou*

2-isopropyl_N-Tetramethylpiperidine_atropo



224 was obtained from 1-bromo-2-isopropylnaphthalene [39071-01-7] (1mmol; 1.0 equiv.) and TMP•BH_3 (1.1 mmol; 1.1 equiv.) as a racemic mixture with 43% yield following the general procedure (138.1 mg).

Formula: $C_{22}H_{32}BN$

Mol. Wt.: 321.32 g.mol^{-1}

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 1.08 (s, 3H), 1.13 (s, 3H), 1.20 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H), 1.33 (s, 3H), 1.36 (s, 3H), 1.38 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H), 1.81 (m, 6H), 3.07 – 3.11 (m, 1H), 7.34 – 7.46 (m, 2H), 7.61 – 7.67 (m, 2H), 7.72 – 7.84 (m, 2H).

^{13}C NMR (76 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 15.8, 21.8, 23.9, 24.6, 32.7, 32.8, 34.2, 34.6, 35.3, 35.5, 36.9, 38.3, 123.2, 124.3, 124.5, 125.0, 125.8, 126.5, 127.5, 128.0, 129.0. Carbon adjacent to boron was not observed.

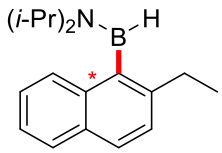
^{11}B NMR (162 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 42.0

MS (ESI+) m/z: *unstable*

Rf *unstable on silica*

HPLC: The separation of the racemate was performed on Phenomenex Cellulose 1 column at 25 °C. (Heptane; 1mL/min). tr_1 = 8.64 min; tr_2 = 9.90 min.

2-*B*-((*N*,*N*-diisopropylamino)-2-ethylnaphth-1-yl)-borane *ou* 2-ethyl_N-diisopropyl_atropo



210 was obtained from 1-bromo-2-ethylnaphthalene [39071-00-6] (1mmol; 1.0 equiv.) and DIPAB (1.1 mmol; 1.1 equiv.) as a racemic mixture with 79% yield following the general procedure (211.1 mg).

Formula: $C_{18}H_{26}BN$

Mol. Wt.: 267.22 g.mol^{-1}

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 1.02 (d, *J* = 6.7 Hz, 3H), 1.05 (d, *J* = 6.7 Hz, 3H), 1.22 – 1.29 (m, 3H), 1.43 (d, *J* = 6.7 Hz, 3H), 1.51 (d, *J* = 6.7 Hz, 3H), 2.57 – 2.74 (m, 2H), 3.48 (hept, *J* = 6.6 Hz, 1H), 3.60 (hept, *J* = 6.6 Hz, 1H), 7.30 – 7.39 (m, 3H), 7.61 – 7.67 (m, 1H), 7.71 – 7.73 (m, 1H), 7.74 – 7.82 (m, 1H).

^{13}C NMR (76 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 15.5, 15.6, 21.7, 27.2, 29.2, 44.6, 50.8, 68.0, 124.5, 124.9, 126.6, 126.9, 127.8, 128.1, 131.5, 134.7, 142.4. Carbon adjacent to boron was not observed.

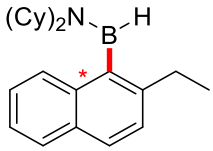
^{11}B NMR (162 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 40.0.

MS (ESI+) m/z: *unstable*

Rf *unstable on silica*

HPLC: The separation of the racemate was performed on Phenomenex Cellulose 1 column at 25 °C. (Heptane; 1mL/min). tr_1 = 9.21 min; tr_2 = 13.06 min.

2-*B*-((*N*,*N*-dicyclohexylamino)-2-ethylnaphth-1-yl)-borane *ou* 2-ethyl_N-dicyclohexyl_atropo



233 was obtained from 1-bromo-2-ethylnaphthalene [39071-00-6] (1mmol; 1.0 equiv.) and DICAB (1.1 mmol; 1.1 equiv.) as a racemic mixture with 74% yield following the general procedure (257.0 mg).

Formula: $C_{24}H_{34}BN$

Mol. Wt.: 347.35 g.mol^{-1}

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 0.71 – 1.10 (m, 3H), 1.24 (dd, *J* = 9.3, 5.8 Hz, 5H), 1.32 – 2.06 (m, 15H), 2.50 – 2.81 (m, 2H), 2.86 – 3.01 (m, 1H), 3.01 – 3.21 (m, 1H), 7.28 – 7.42 (m, 2H), 7.53 – 7.90 (m, 4H).

^{13}C NMR (76 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 15.6, 25.2, 25.4, 25.5, 25.7, 25.8, 26.7, 26.7, 29.3, 32.1, 32.2, 37.6, 37.8, 53.1, 55.0, 59.8, 124.4, 124.8, 126.5, 126.9, 127.9, 128.0, 131.5, 134.8, 142.3. Carbon adjacent tot boron was not observed.

^{11}B NMR (162 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 41.0

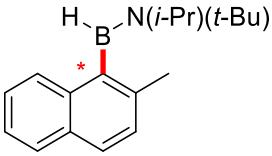
MS (ESI+) m/z: *unstable*

Rf *unstable on silica*

HPLC: The separation of the racemate was performed on Phenomenex Cellulose 1 column at 25 °C. (Heptane; 1mL/min). tr_1 = 8.90 min; tr_2 = 12.67 min.

2-*B*-((*N*-*tert*-butyl-*N*-isopropylamino)-2-methylnaphth-1-yl)-borane *ou*

2-methyl_N-isopropyl,N-*tert*-butyl_atropo



225 was obtained from 1-bromo-2-methylnaphthalene [2586-62-1] (1mmol; 1.0 equiv.) and BH_3•NH(*i*-Pr)-(*t*-Bu) (1.1 mmol; 1.1 equiv.) as a racemic mixture with 61% yield following the general procedure (163.0 mg).

Formula: $C_{18}H_{26}BN$

Mol. Wt.: 267.22 g.mol^{-1}

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 0.71 (s, 3H), 1.24 (dd, *J* = 9.3, 5.8 Hz, 6H), 1.31 (s, 9H), 2.50 – 2.81 (m, 6H), 2.86 – 3.01 (m, 1H), 3.01 – 3.21 (m, 1H), 7.28 – 7.42 (m, 2H), 7.53 – 7.90 (m, 4H).

^{13}C NMR (76 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 22.4, 27.0, 27.2, 30.2, 48.9, 59.0, 70.7, 124.2, 125.0, 125.3, 125.4, 125.8, 128.1, 128.2, 128.8, 133.6. Carbon adjacent to boron was not observed.

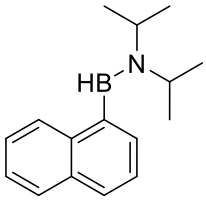
^{11}B NMR (162 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 41.0.

MS (ESI+) m/z: *unstable*

Rf *unstable on silica*

HPLC: The separation of the racemate was performed on Phenomenex Cellulose 1 column at 25 °C. (99:1 Hexane:isopropanol; 1mL/min). tr_1 = 3.53 min; tr_2 = 3.67 min.

2-*B*-((*N*,*N*-diisopropylamino)-1-naphth-1-yl)-borane *ou* N-diisopropyl-n_atropo



198 was obtained from 1-bromonaphthalene [90-11-9] (1mmol; 1.0 equiv.) and DIPAB (1.1 mmol; 1.1 equiv.) as a racemic mixture with 59% yield following the general procedure (139.9 mg).

Formula: $C_{16}H_{22}BN$

Mol. Wt.: 239.17 g.mol^{-1}

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 1.02 (d, *J* = 6.7 Hz, 6H), 1.38 (d, *J* = 6.7 Hz, 6H), 3.28 – 3.37 (m, 2H), 7.20 – 7.32 (m, 2H), 7.37 (dq, *J* = 6.8, 1.9 Hz, 2H), 7.67 – 7.81 (m, 3H).

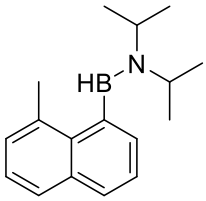
^{13}C NMR (76 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 27.2, 45.8, 53.2, 122.6, 125.8, 127.6. Carbon adjacent to boron was not observed.

^{11}B NMR (162 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 38.3.

MS (ESI+) m/z: *unstable*

Rf *unstable on silica*

2-*B*-((*N*,*N*-diisopropylamino)-8-methylnaphth-1-yl)-borane *ou* 8-methyl-N-diisopropyl-n_atropo



219 was obtained from 1-bromo-8-methylnaphthalene [33295-37-3] (1mmol; 1.0 equiv.) and DIPAB (1.1 mmol; 1.1 equiv.) as a racemic mixture with 67% yield following the general procedure (169.6 mg).

Formula: $C_{17}H_{24}BN$

Mol. Wt.: 253.20 g.mol^{-1}

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 1.03 (s, 3H), 1.08 (d, *J* = 6.7 Hz, 6H), 1.37 (d, *J* = 6.7 Hz, 6H), 3.45 (hept, *J* = 6.7 Hz, 1H), 3.86 (hept, *J* = 6.8 Hz, 1H), 7.36 – 7.47 (m, 3H), 7.78 (dt, *J* = 6.7, 3.5 Hz, 3H).

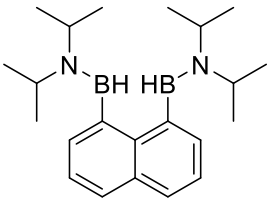
^{13}C NMR (76 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 22.1, 27.0, 45.5, 50.3, 124.6, 128.5, 128.7. Carbon adjacent to boron was not observed.

^{11}B NMR (162 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 38.9.

MS (ESI+) m/z: *unstable*

Rf *unstable on silica*

2-*B*-((bis-*N*,*N*-diisopropylamino)-1-naphth-1-yl)-borane *ou* Bis-N,N'-diisopropyl-n_atropo



218 was obtained from 1-bromo-8-methylnaphthalene [17135-74-9] (1mmol; 1.0 equiv.) and DIPAB (2.2 mmol; 2.2 equiv.) as a racemic mixture with 68% yield following the general procedure (238.1 mg).

Formula: $C_{23}H_{37}B_2N_2$

Mol. Wt.: 350.16 g.mol^{-1}

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 1.07 – 1.12 (m, 6H), 1.39 (d, *J* = 6.7 Hz, 6H), 3.41 (dq, *J* = 13.2, 6.6 Hz, 1H), 3.70 – 3.92 (m, 1H), 7.31 (dd, *J* = 14.8, 6.9 Hz, 2H), 7.41 (dd, *J* = 8.0, 6.9 Hz, 2H), 7.65 – 7.76 (m, 2H).

^{13}C NMR (76 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 23.4, 44.2, 127.82, 50.1, 124.9, 125.0, 127.0, 127.1, 127.2. Carbon adjacent to boron was not observed.

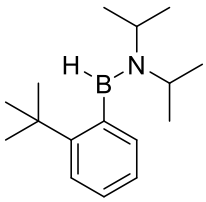
^{11}B NMR (162 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 38.6.

MS (ESI+) m/z: *unstable*

Rf *unstable on silica*

2-*B*-((*N*,*N*-diisopropylamino)-2-*tert*-butyl-phen-1-yl)-borane *ou*

2-*tert*-butylbenzene-N-diisopropyl-n_atropo



232 was obtained from 1-bromo-2-*tert*-butylbenzene [7073-99-6] (1mmol; 1.0 equiv.) and DIPAB (1.1 mmol; 1.1 equiv.) as a racemic mixture with 92% yield following the general procedure (225.6 mg).

Formula: $C_{16}H_{28}BN$

Mol. Wt.: 245.22 g.mol^{-1}

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 1.06 (d, *J* = 6.7 Hz, 6H), 1.32 (t, *J* = 3.3 Hz, 6H), 3.35 (s, 9H), 7.11 (ddd, *J* = 8.4, 6.3, 1.7 Hz, 1H), 7.20 (ddd, *J* = 13.4, 8.6, 2.6 Hz, 1H), 7.38 (d, *J* = 7.8 Hz, 2H).

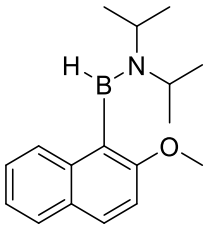
^{11}B NMR (162 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 38.9.

MS (ESI+) m/z: *unstable*

Rf *unstable on silica*

2-*B*-((*N*,*N*-diisopropylamino)-2-methoxynaphth-1-yl)-borane *ou*

2-methoxy-N-diisopropyl-n_atropo



213 was obtained from 1-bromo-2-methoxynaphthalene [3401-47-6] (1mmol; 1.0 equiv.) and DIPAB (1.1 mmol; 1.1 equiv.) as a racemic mixture with 71% yield following the general procedure (191.1 mg).

Formula: $C_{17}H_{24}BNO$

Mol. Wt.: 269.20 g.mol^{-1}

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 1.07 (dd, *J* = 13.6, 11.1 Hz, 6H), 1.45 (d, *J* = 6.6 Hz, 6H), 3.47 (hept, *J* = 6.7 Hz, 1H), 3.67 (hept, *J* = 6.7 Hz, 1H), 3.85 (s, 3H), 7.26 (s, 2H), 7.60 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 7.76 (dd, *J* = 8.9, 7.6 Hz, 2H).

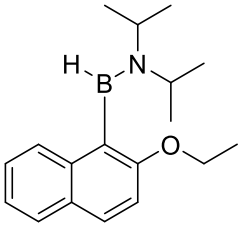
^{13}C NMR (76 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 21.8, 21.9, 22.0, 27.3, 27.7, 44.8, 50.9, 124.2, 125.1, 126.3, 127.5, 128.2, 128.3, 131.3, 134.9, 135.7. Carbon adjacent to boron was not observed.

^{11}B NMR (162 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 38.2.

MS (ESI+) m/z: *unstable*

Rf *unstable on silica*

2-*B*-((*N*,*N*-diisopropylamino)-2-ethoxynaphth-1-yl)-borane *ou* 2-ethoxy-N-diisopropyl-n_atropo



214 was obtained from 1-bromo-2-ethoxynaphthalene [50389-70-3] (1mmol; 1.0 equiv.) and DIPAB (1.1 mmol; 1.1 equiv.) as a racemic mixture with 56% yield following the general procedure (158.6 mg).

Formula: $C_{18}H_{26}BNO$

Mol. Wt.: 283.22 g.mol^{-1}

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 1.04 (d, *J* = 5.8 Hz, 6H), 1.38 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H), 1.47 – 1.54 (m, 6H), 3.46 – 3.57 (m, 1H), 3.58 – 3.67 (m, 1H), 4.02 – 4.18 (m, 1H), 4.29 – 4.32 (m, 1H), 7.09 – 7.20 (m, 1H), 7.26 – 7.39 (m, 2H), 7.45 – 7.61 (m, 2H), 7.67 – 7.80 (m, 1H).

^{13}C NMR (76 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) *unstable*

^{11}B NMR (162 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 38.2, 29.6.

MS (ESI+) m/z: *unstable*

Rf *unstable on silica*

Annexes

2-methyl_N-diisopropyl_atropo 196

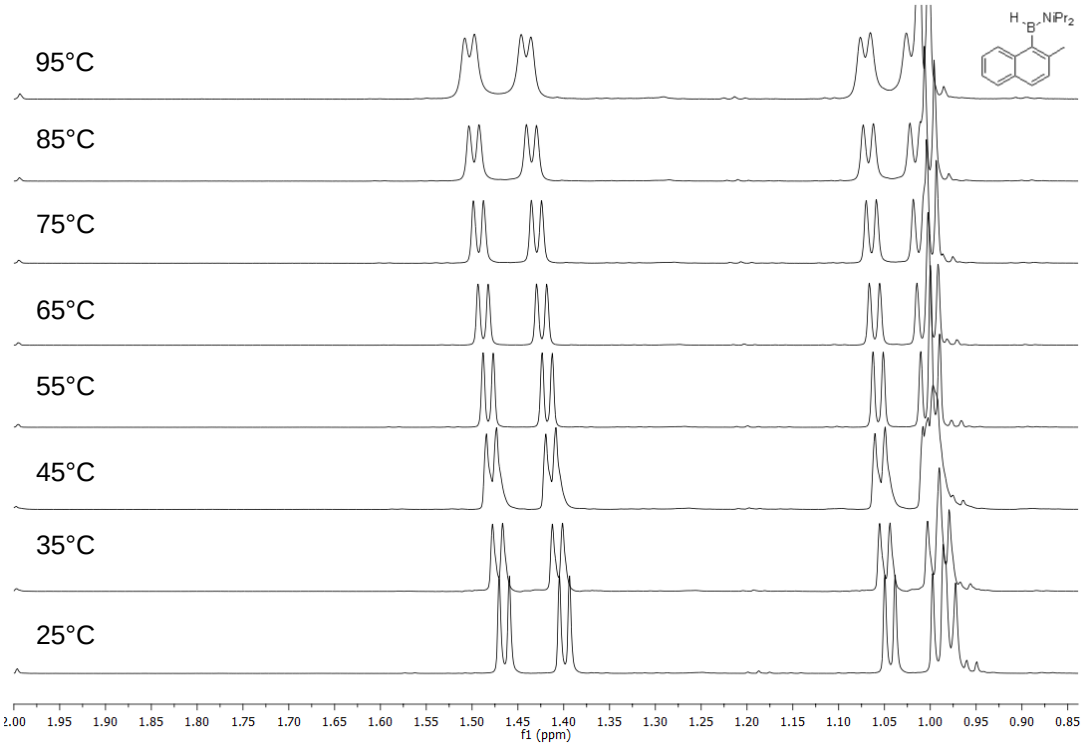


*Figure 1 : VTNMR 2-methyl_N-diisopropyl_atropo **196** from 25°C to 95°C (600 MHz) DMSO-d_8.*

*Tableau 1 : 2-methyl_N-diisopropyl_atropo **196** fully characterized*

Temp (°C)	k_{rac} (s^{-1})	$t_{1/2}$ (min)	$\Delta G^{\ddagger}_{rac}$ ($kcal.mol^{-1}$)
15	$3.5.10^{-4}$	1.5	19.7±0.1
10	$4.7.10^{-5}$	5	19.9±0.1
4	$1.6.10^{-5}$	18	20.2±0.5

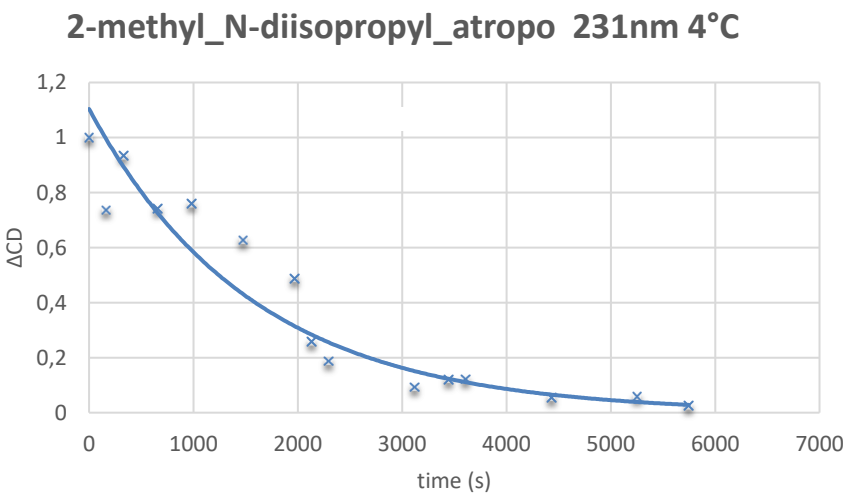
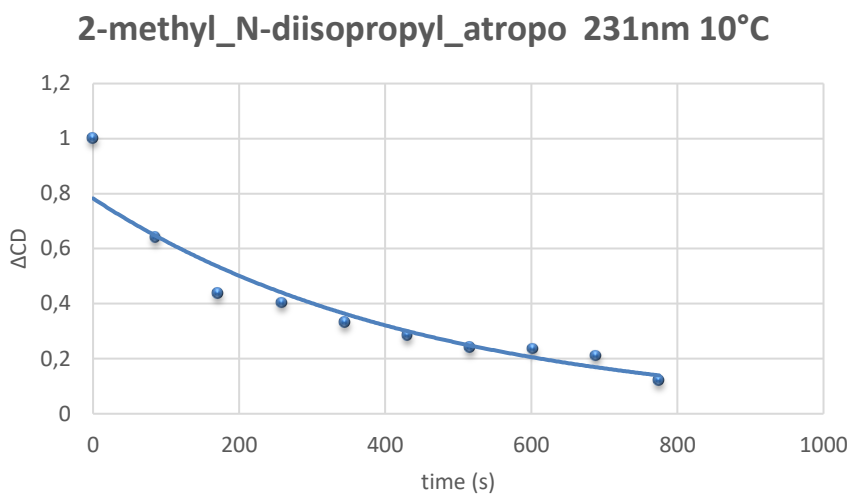
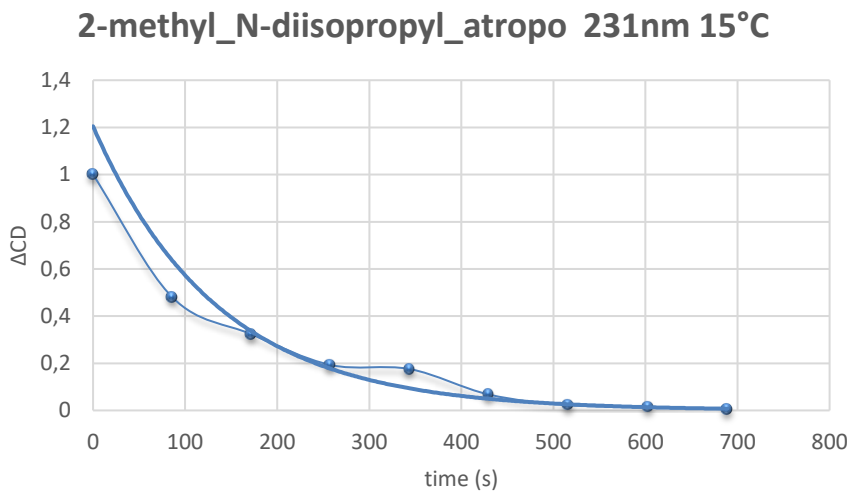


Figure 2 : Circular dichroism follow at 4°C for 2-methyl_N-diisopropyl_atropo.





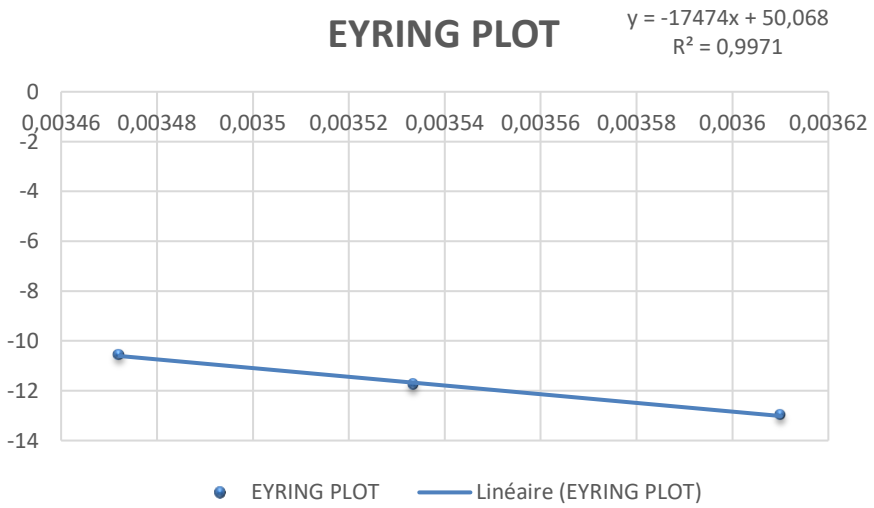
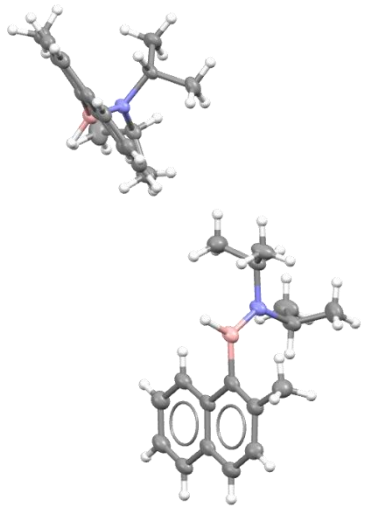


Figure 3 : Circular dichroism follow at 10 and 15°C – 231 nm and Eyring plot for 2-methyl_N-diisopropyl_atropo.

Crystal data and structure refinement for 2-methyl_N-diisopropyl_atropo 196

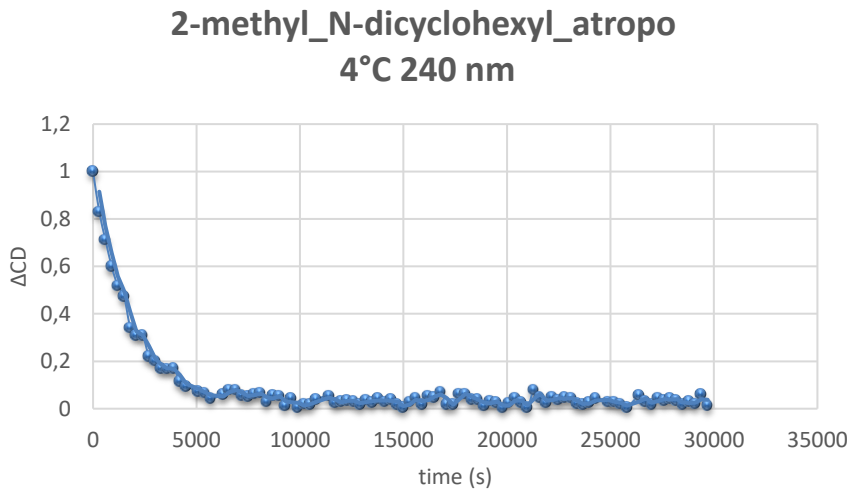


Identification code	MB136b	
Empirical formula	C34 H48 B2 N2	
Formula weight	506.36	
Temperature	100(2) K	
Wavelength	1.54184 Å	
Crystal system	Monoclinic	
Space group	$P2_1/c$	
Volume	3103.69(9) $Å^3$	
Z	4	
Unit cell dimensions	a = 7.77860(10) Å	α = 90°
	b = 14.4173(3) Å	β = 109.103(8)°
	c = 27.6754(5) Å	γ = 90°
Density (calculated)	1.084 Mg/m^3	
Absorption coefficient	0.453 mm^{-1}	
F(000)	1104	
Crystal size	0.060 x 0.060 x 0.020 mm^3	
Theta range for data collection	3.194 to 73.245°.	
Index ranges	-9<=h<=9, -17<=k<=17, -33<=l<=30	
Reflections collected	23562	
Independent reflections	6137 [R(int) = 0.0319]	
Completeness to theta = 67.684°	99.8 %	
Absorption correction	Semi-empirical from equivalents	
Max. and min. transmission	1.00000 and 0.61037	
Refinement method	Full-matrix least-squares on F^2	
Data / restraints / parameters	6137 / 0 / 352	
Goodness-of-fit on F^2	1.037	
Final R indices [I>2sigma(I)]	R1 = 0.0469, wR2 = 0.1205	
R indices (all data)	R1 = 0.0563, wR2 = 0.1267	
Extinction coefficient	0.00071(15)	
Largest diff. peak and hole	0.371 and -0.178 e.$Å^{-3}$	

2-methyl_N-dicyclohexyl_atropo 221

*Tableau 2 : 2-methyl_N-dicyclohexyl_atropo **221** fully characterized*

Temp (°C)	k_{rac} (s^{-1})	$t_{1/2}$ (min)	$\Delta G^{\ddagger}_{rac}$ ($kcal.mol^{-1}$)
20	$2.9.10^{-3}$	4	20.5±0.1
10	$8.7.10^{-4}$	13	20.5±0.1
4	$5.0.10^{-4}$	23	20.4±0.1



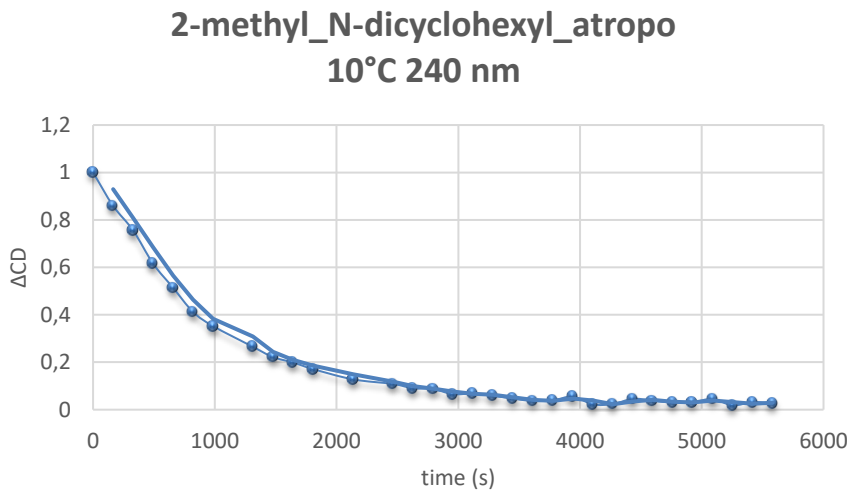
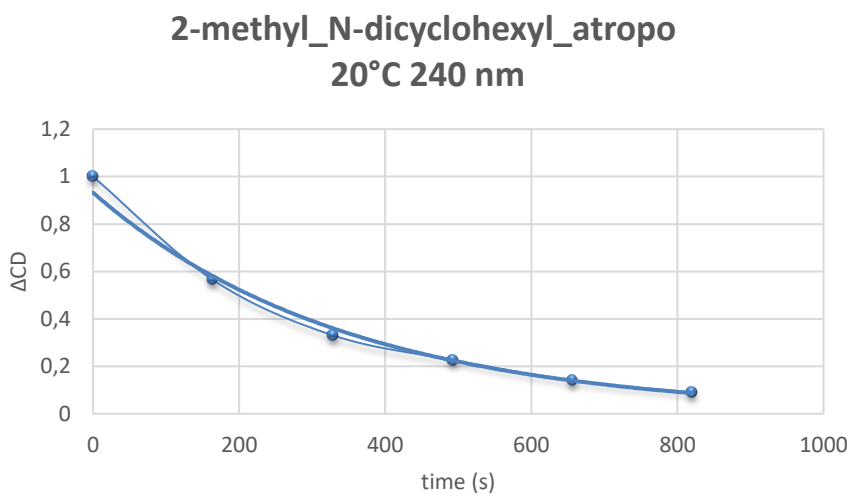


Figure 4 : Circular dichroism follow at 4 and 10°C – 240 nm for 2-methyl_N-dicyclohexyl_atropo.



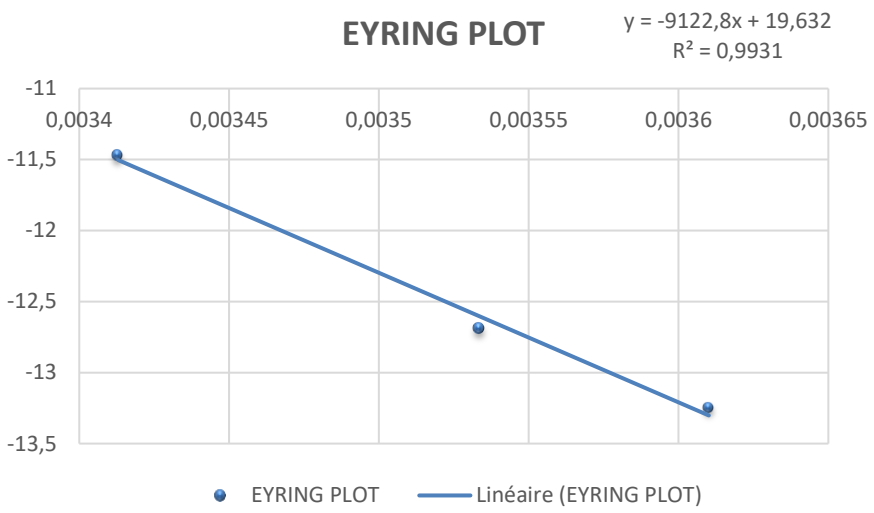


Figure 5 : Circular dichroism follow at 20°C – 240 nm and final Eyring Plot for 2-methyl_N-dicyclohexyl_atropo.

2-methyl_N-TMP_atropo 223

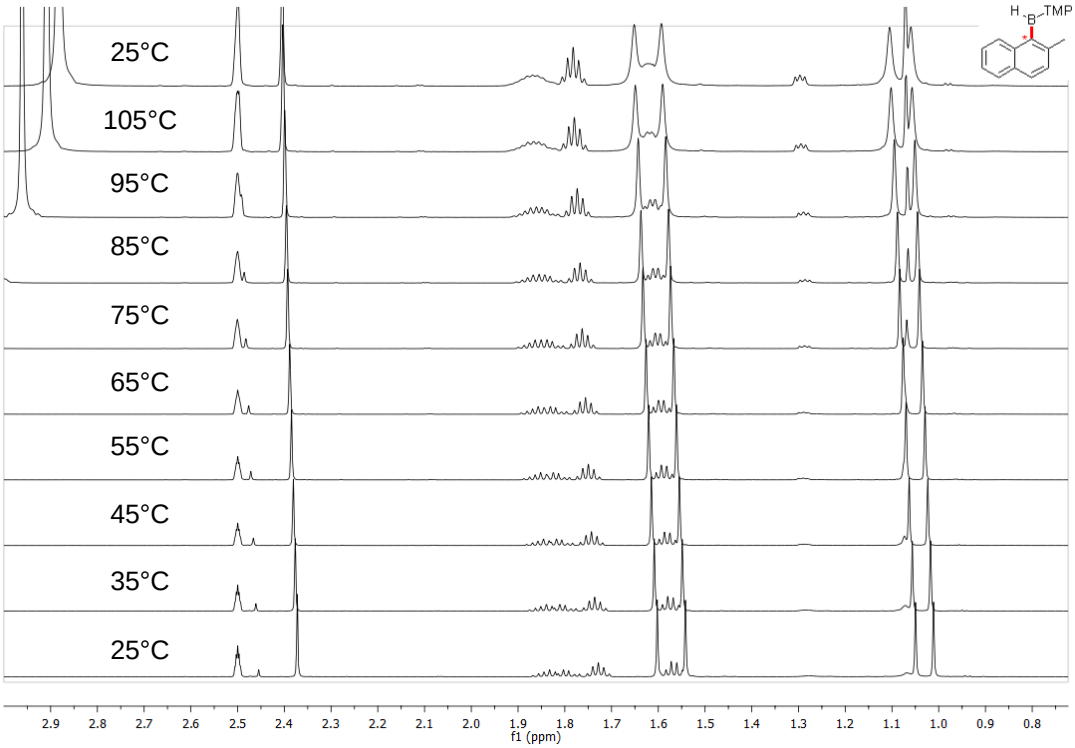
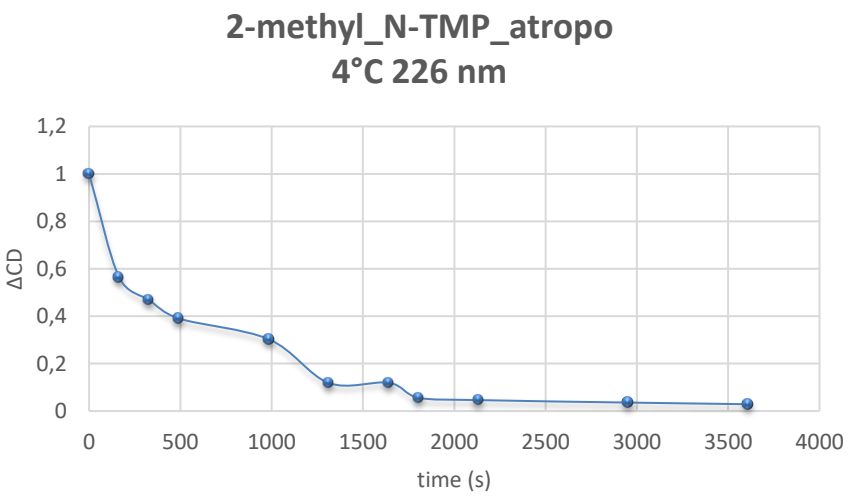


*Figure 6 : VTNMR 2-methyl_N-TMP_atropo **223** from 25°C to 105°C (600 MHz) DMSO-d_8.*

*Tableau 3 : 2-methyl_N-TMP_atropo **223** fully characterized*

Temp (°C)	k_{rac} (s^{-1})	$t_{1/2}$ (min)	$\Delta G^{\ddagger}_{rac}$ ($kcal.mol^{-1}$)
15	$6.0.10^{-3}$	1.9	19.7±0.7
10	$5.8.10^{-3}$	2	19.8±0.7
4	$1.0.10^{-3}$	11	19.8±0.6



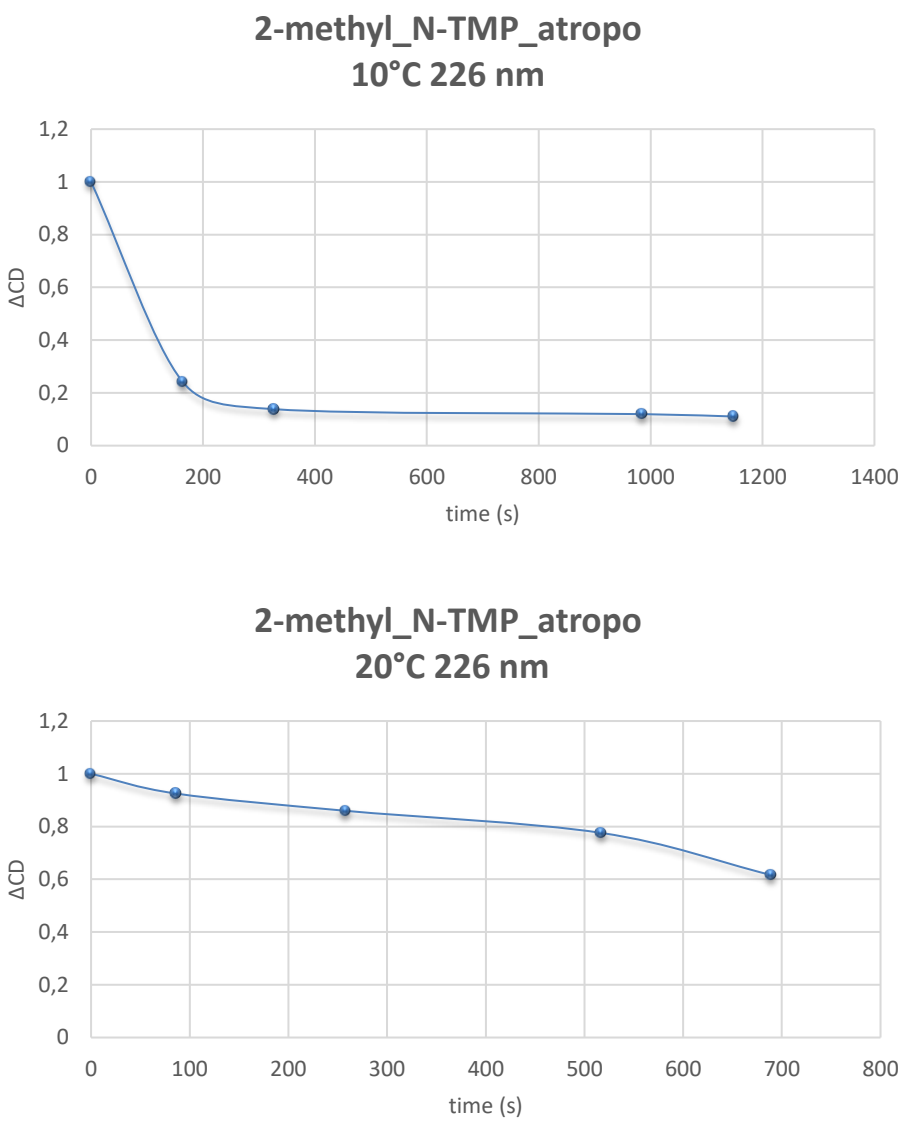


Figure 7 : Circular dichroism follow at 4, 10 and 20°C – 226nm.

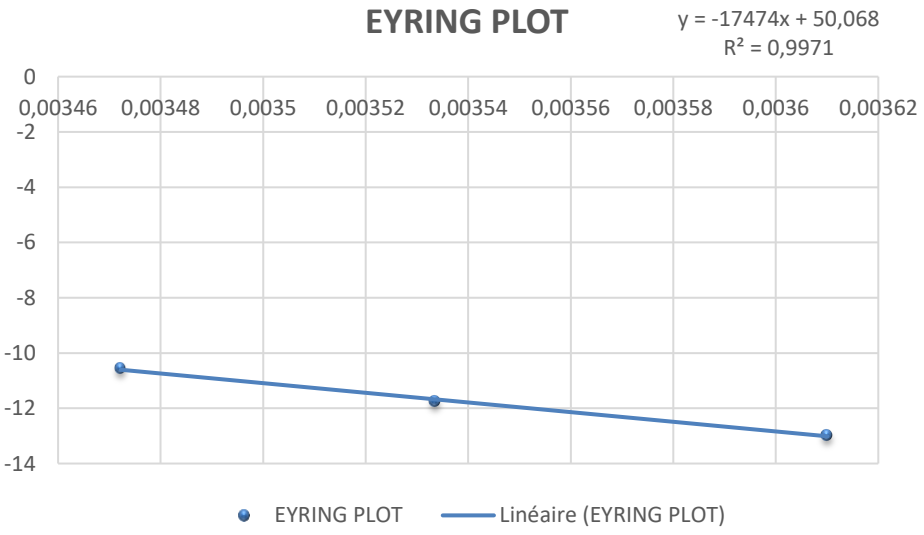


Figure 8 : Circular dichroism follow at 4, 10 and 20°C – 226nm. And Eyring Plot 2-methyl_N-TMP_atropo

2-benzyl_N-diisopropyl_atropo 211

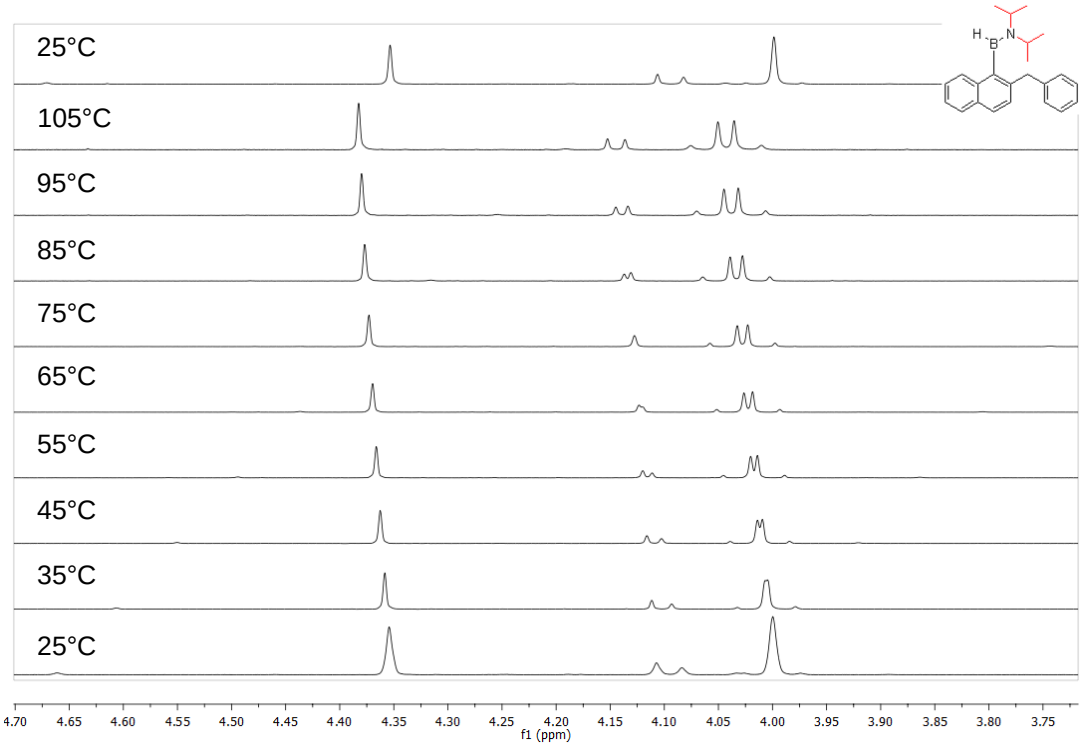
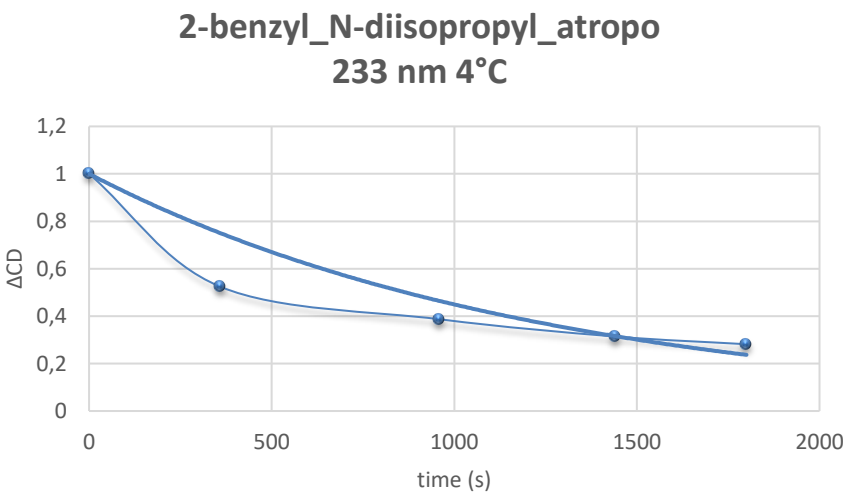
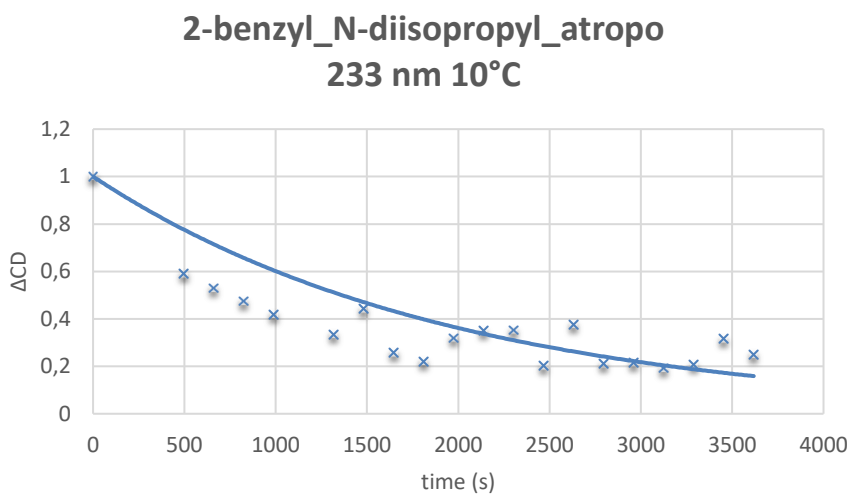


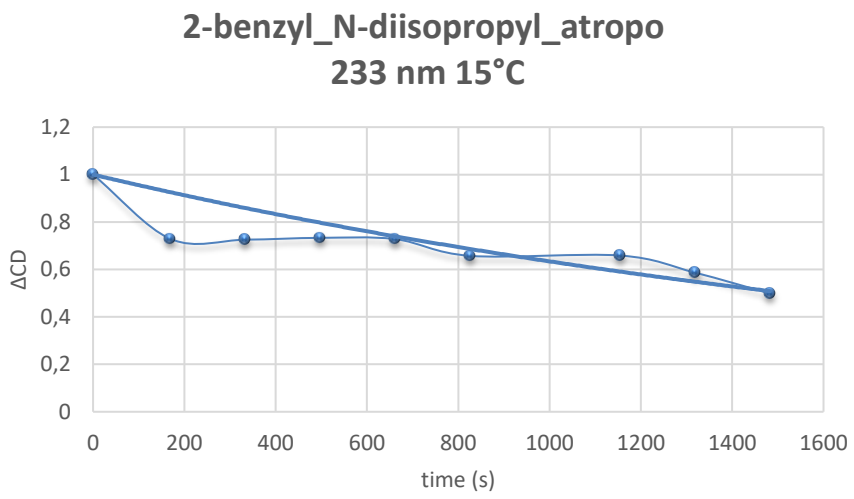
*Figure 9 : VTNMR 2-benzyl_N-diisopropyl_atropo **211** from 25°C to 105°C (600 MHz) DMSO-d_8.*

*Tableau 4 : 2-benzyl_N-diisopropyl_atropo **211** fully characterized*

Temp (°C)	k_{rac} (s^{-1})	$t_{1/2}$ (min)	$\Delta G^{\ddagger}_{rac}$ ($kcal.mol^{-1}$)
15	$9.5.10^{-4}$	12	20.8±0.7
10	$8.2.10^{-4}$	14	20.6±0.5
4	$6.4.10^{-4}$	18	20.2±0.4







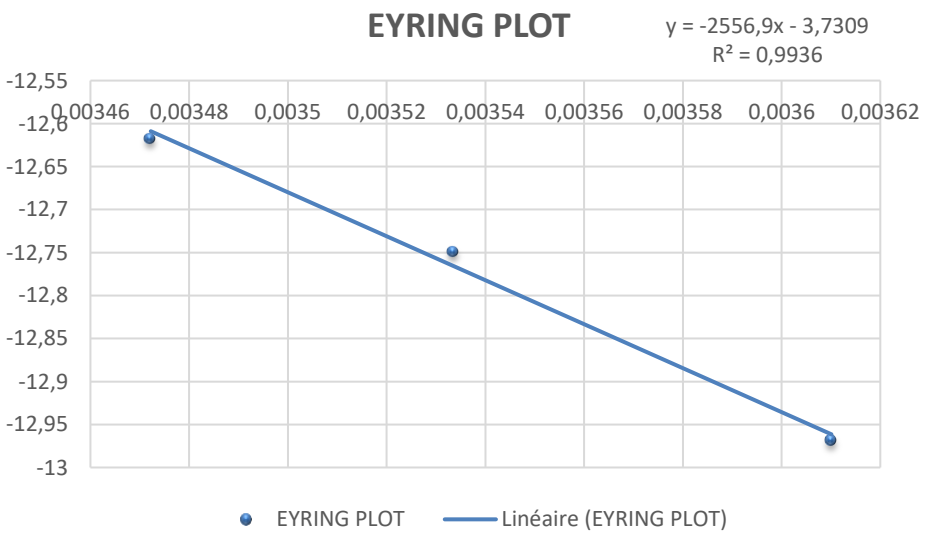
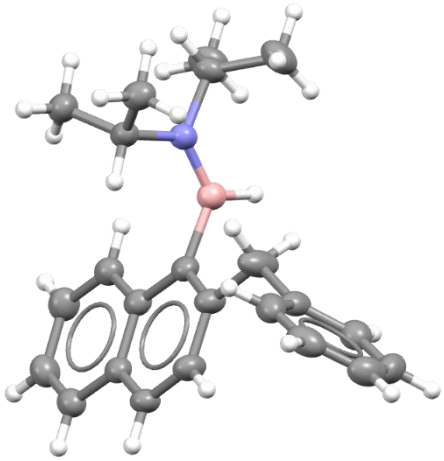


Figure 10 : Circular dichroism follow at 4, 10 and 15 °C – 233nm. Eyring Plot 2-benzyl_N-diisopropyl_atropo.

Crystal data and structure refinement for 2-benzyl_N-diisopropyl_atropo 212



Identification code	MB220	
Empirical formula	C23 H28 B N	
Formula weight	329.27	
Temperature	153(2) K	
Wavelength	1.54187 Å	
Crystal system	Monoclinic	
Space group	$P2_1/c$	
Unit cell dimensions	a = 11.1935(3) Å	α = 90°
	b = 14.2132(3) Å	β = 109.103(8)°
	c = 12.9106(9) Å	γ = 90°
Volume	1940.91(17) $Å^3$	
Z	4	
Density (calculated)	1.127 Mg/m^3	
Absorption coefficient	0.474 mm^{-1}	
F(000)	712	
Crystal size	0.150 x 0.100 x 0.040 mm^3	
Theta range for data collection	4.180 to 72.086°.	
Index ranges	-13<=h<=13, -17<=k<=17, -15<=l<=15	
Reflections collected	16447	
Independent reflections	3752 [R(int) = 0.0439]	
Completeness to theta = 67.687°	99.5 %	
Refinement method	Full-matrix least-squares on F^2	
Data / restraints / parameters	3752 / 0 / 234	
Goodness-of-fit on F^2	1.004	
Final R indices [I>2sigma(I)]	R1 = 0.0517, wR2 = 0.1260	
R indices (all data)	R1 = 0.0703, wR2 = 0.1625	
Extinction coefficient	0.0077(7)	
Largest diff. peak and hole	0.330 and -0.300 e.$Å^{-3}$	

2-isopropyl_N-diisopropyl_atropo 211

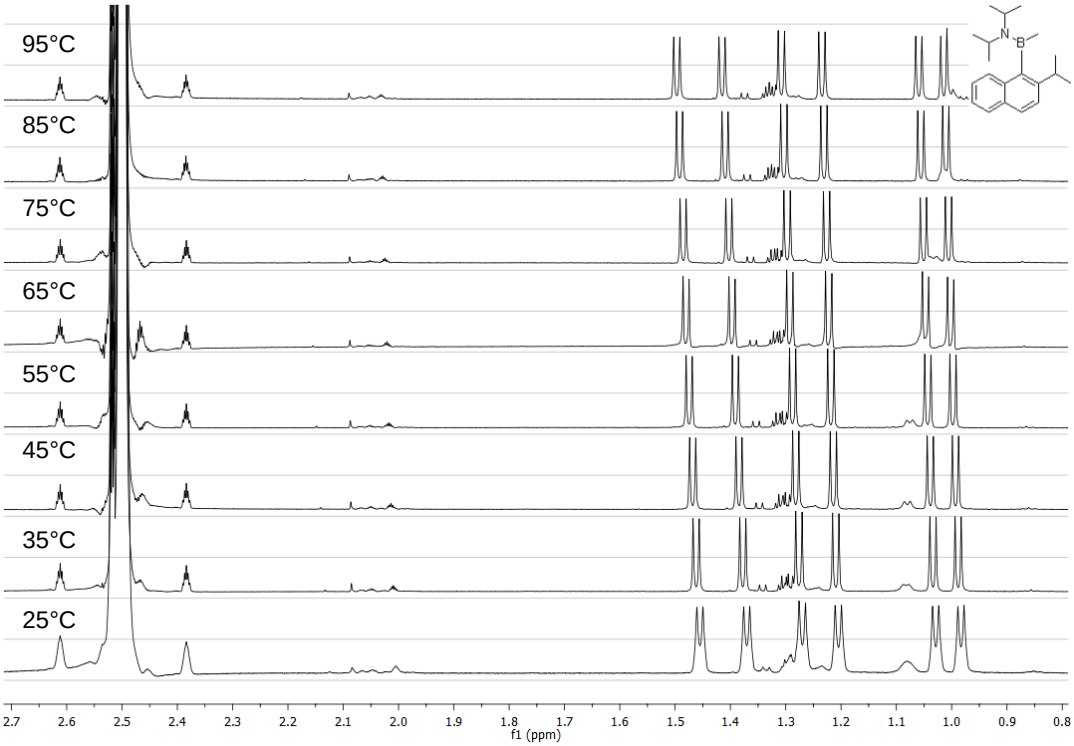
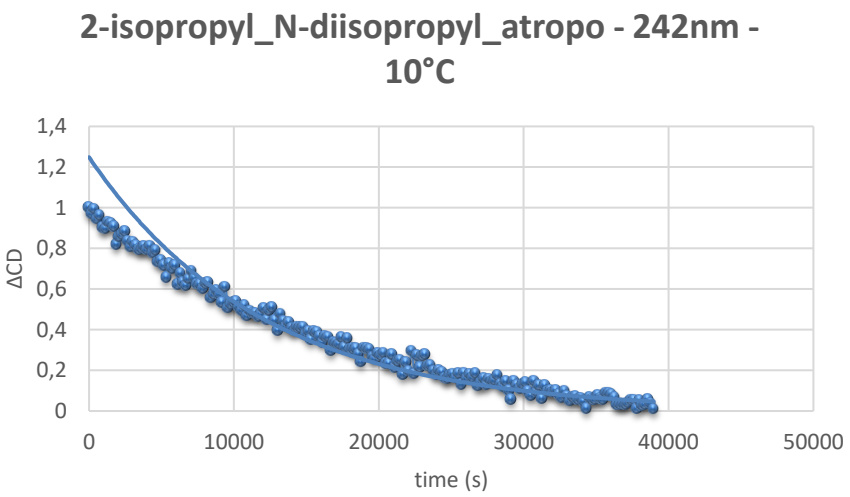
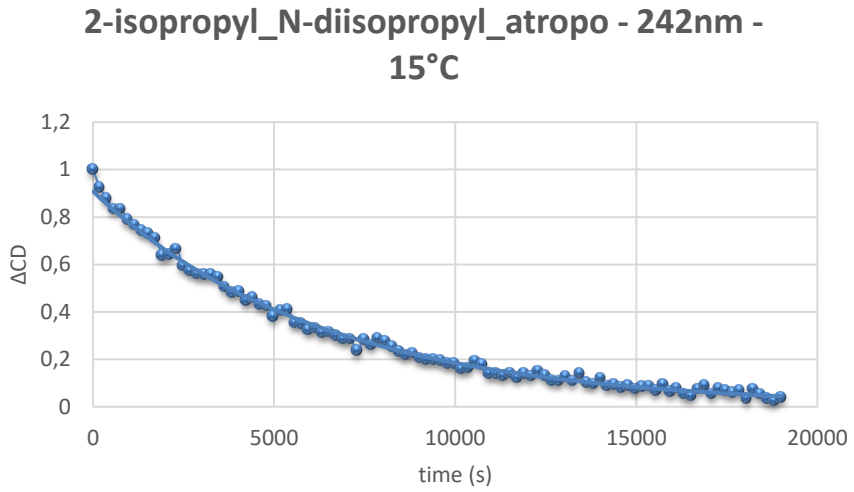


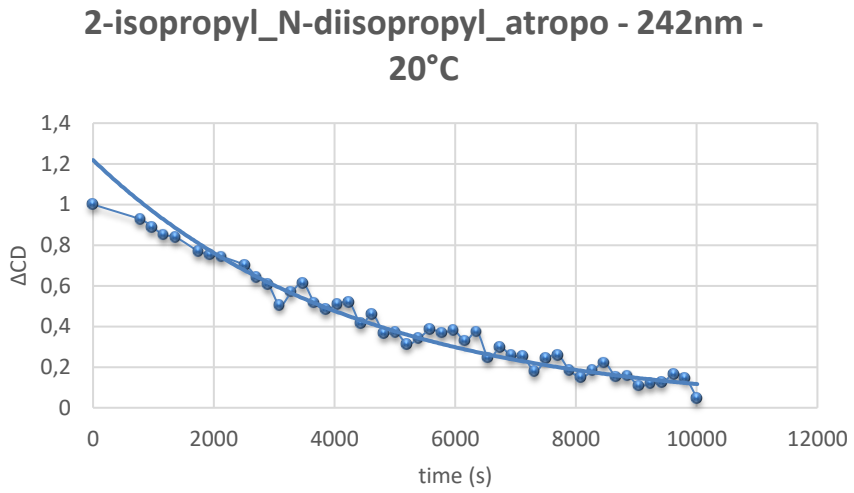
*Figure 11 : VTNMR 2-isopropyl_N-diisopropyl_atropo **211** from 25°C to 95°C (600 MHz) DMSO-d_8.*

*Tableau 5 : 2-isopropyl_N-diisopropyl_atropo **211** fully characterized*

Temp (°C)	k_{rac} (s^{-1})	$t_{1/2}$ (min)	$\Delta G^{\ddagger}_{rac}$ ($kcal.mol^{-1}$)
20	$9.5.10^{-4}$	54	22.0±0.1
15	$8.2.10^{-4}$	68	21.9±0.1
10	$6.4.10^{-4}$	127	21.9±0.1







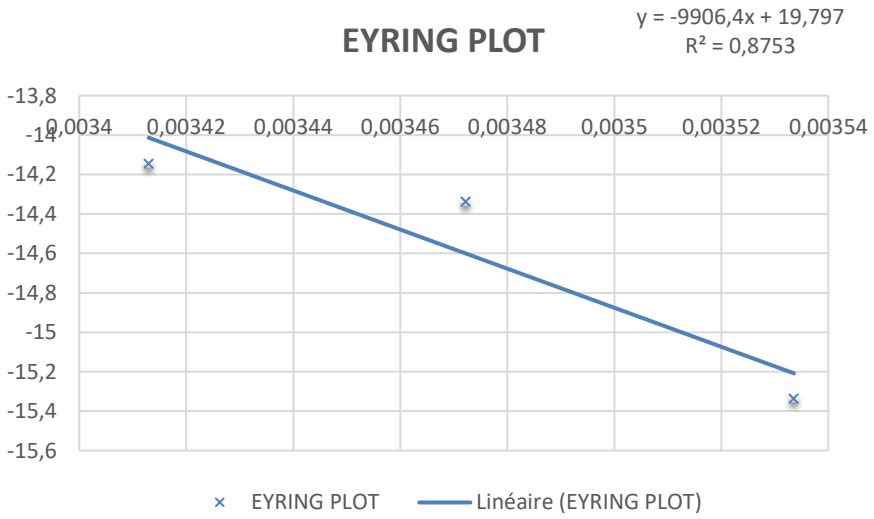
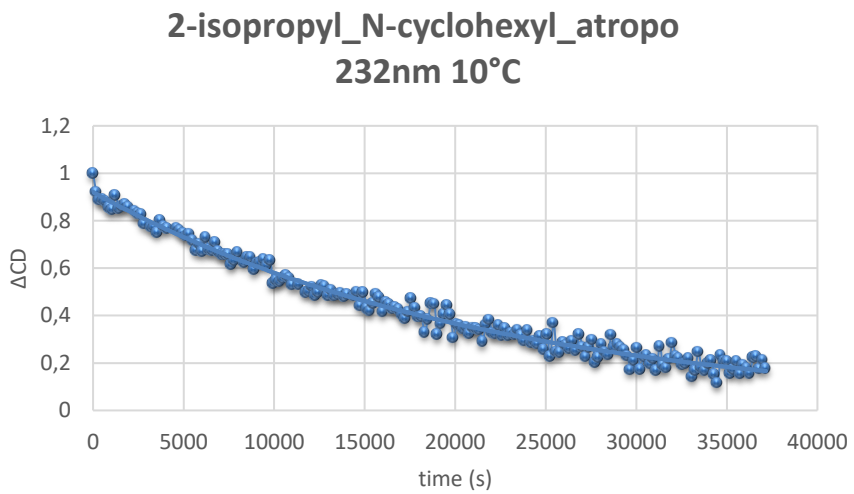


Figure 12 : Circular dichroism follow at 10, 15 and 20 °C – 242nm. Eyring Plot 2-isopropyl_N-diisopropyl_atropo.

2-isopropyl_N-cyclohexyl_atropo 222

*Tableau 6 : 2-isopropyl_N-cyclohexyl_atropo **222** fully characterized*

Temp (°C)	k_{rac} (s^{-1})	$t_{1/2}$ (min)	$\Delta G^{\ddagger}_{rac}$ ($kcal.mol^{-1}$)
20	$1.5.10^{-4}$	76	22.3±0.1
15	$8.9.10^{-5}$	130	22.2±0.1
10	$4.7.10^{-5}$	244	22.2±0.1



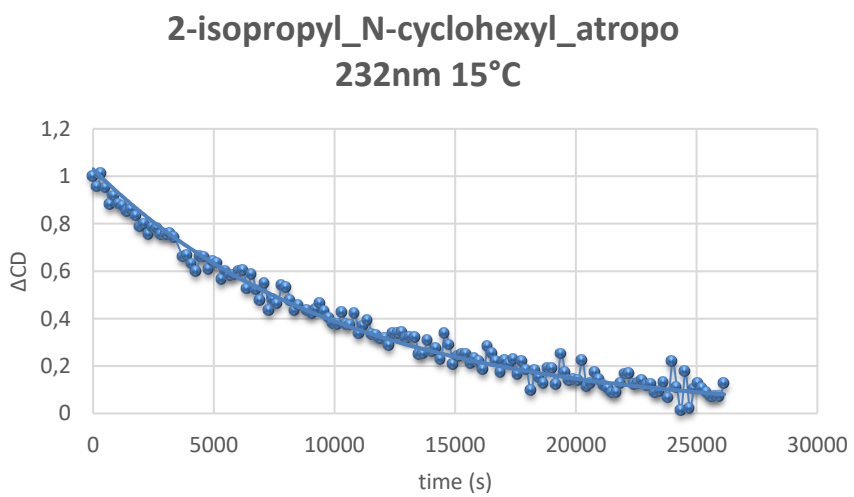


Figure 13 : Circular dichroism follow at 10, 15 °C – 232nm for 2-isopropyl_N-diisopropyl_atropo.

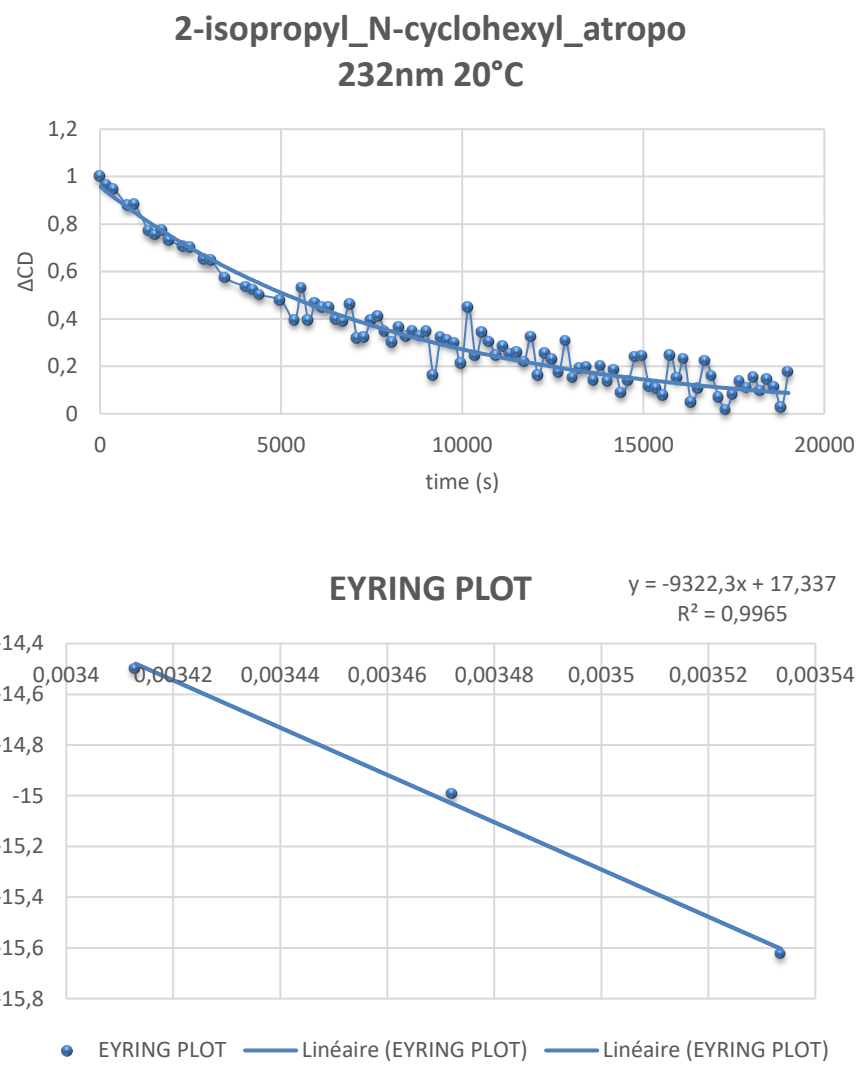


Figure 14 : Circular dichroism follow at 20°C – 232 nm and final Eyring Plot.

2-isopropyl_N-TMP_atropo 224

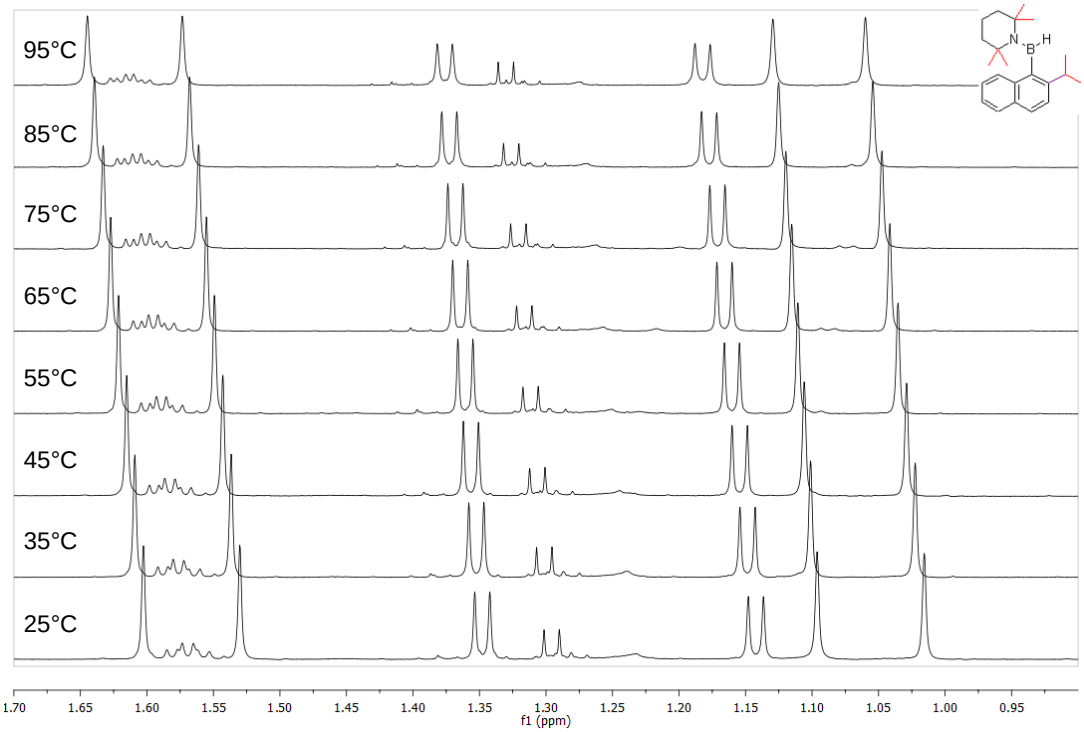
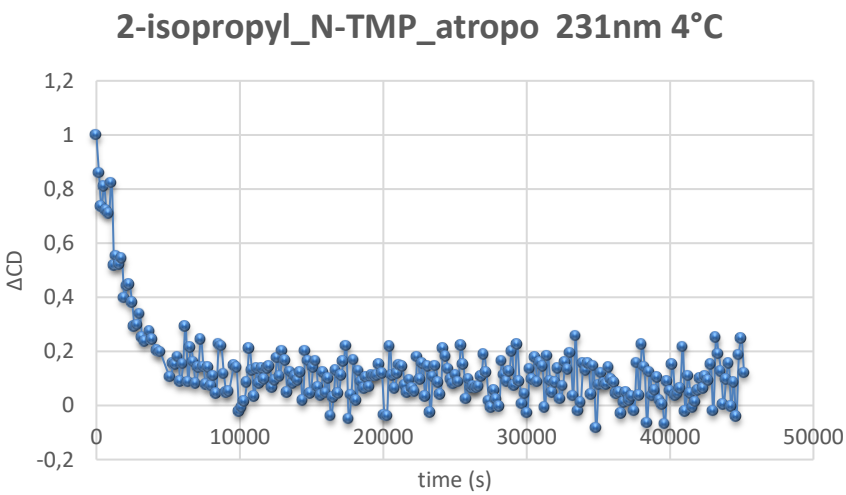
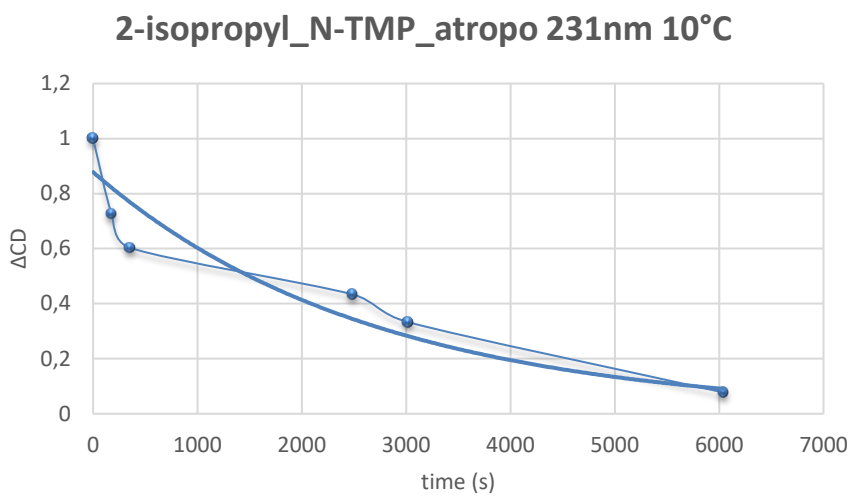


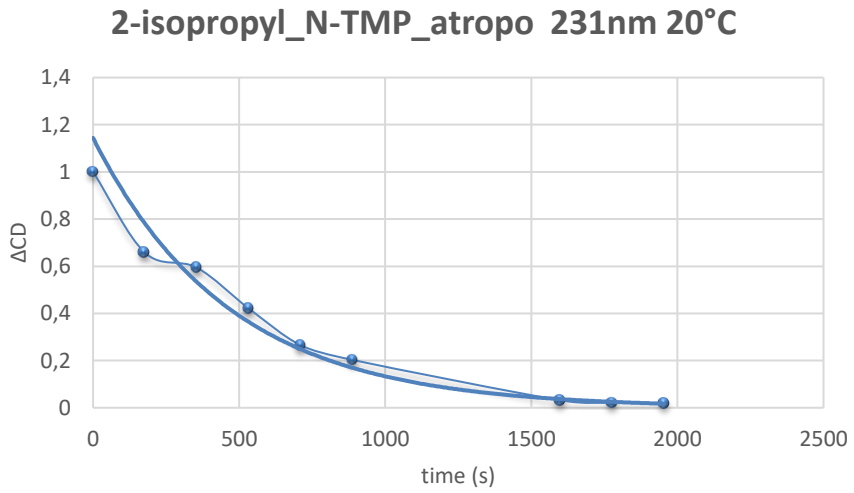
*Figure 15 : VTNMR 2-isopropyl_N-TMP_atropo **224** from 25°C to 95°C (600 MHz) DMSO-d_8.*

*Tableau 7 : 2-isopropyl_N-TMP_atropo **224** fully characterized*

Temp (°C)	k_{rac} (s^{-1})	$t_{1/2}$ (min)	$\Delta G^{\ddagger}_{rac}$ ($kcal.mol^{-1}$)
20	$1.7.10^{-3}$	6	20.9±0.1
10	$3.8.10^{-4}$	31	20.8±0.1
4	$3.7.10^{-4}$	32	20.7±0.1







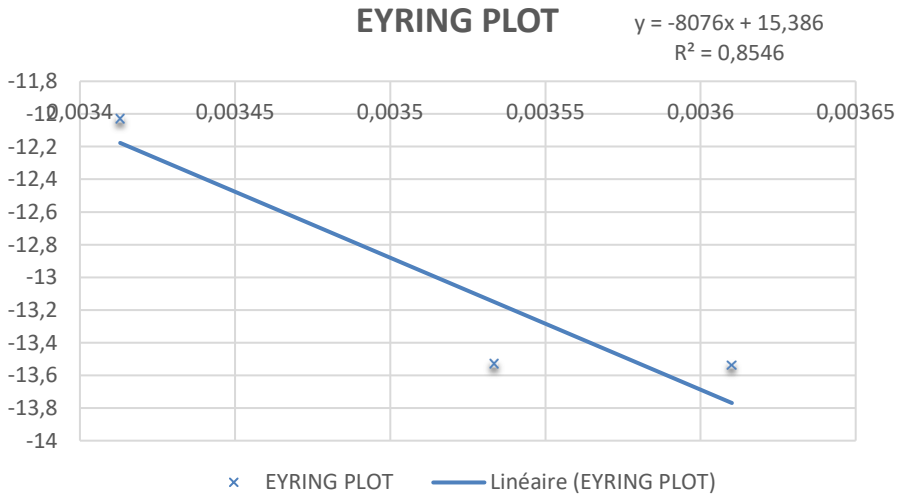
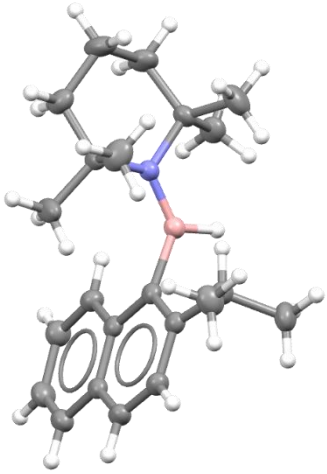


Figure 16 : Circular dichroism follow at 4, 10 and 20°C – 231nm and Eyring Plot 2-isopropyl_N-TMP_atropo.

Crystal data and structure refinement for 2-isopropyl_N-TMP_atropo 224



Identification code	MB223c	
Empirical formula	C22 H32 B N	
Formula weight	321.29	
Temperature	153(2) K	
Wavelength	1.54187 Å	
Crystal system	Triclinic	
Space group	P-1	
Unit cell dimensions	a = 8.11590(10) Å	α = 79.169(6)°
	b = 8.50250(10) Å	β = 77.785(6)°
	c = 14.4460(10) Å	α = 88.159(6)°
Volume	956.90(7) $Å^3$	
Z	2	
Density (calculated)	1.115 Mg/m^3	
Absorption coefficient	0.463 mm^{-1}	
F(000)	352	
Crystal size	0.100 x 0.060 x 0.010 mm^3	
Theta range for data collection	3.185 to 68.247°.	
Index ranges	-9<=h<=9, -10<=k<=10, -17<=l<=17	
Reflections collected	15963	
Independent reflections	3455 [R(int) = 0.0264]	
Completeness to theta = 67.687°	98.6 %	
Refinement method	Full-matrix least-squares on F^2	
Data / restraints / parameters	3455 / 0 / 228	
Goodness-of-fit on F^2	0.991	
Final R indices [I>2sigma(I)]	R1 = 0.0437, wR2 = 0.1120	
R indices (all data)	R1 = 0.0611, wR2 = 0.1371	
Extinction coefficient	0.0077(9)	
Largest diff. peak and hole	0.262 and -0.230 e.$Å^{-3}$	

2-ethyl_N-diisopropyl_atropo 210

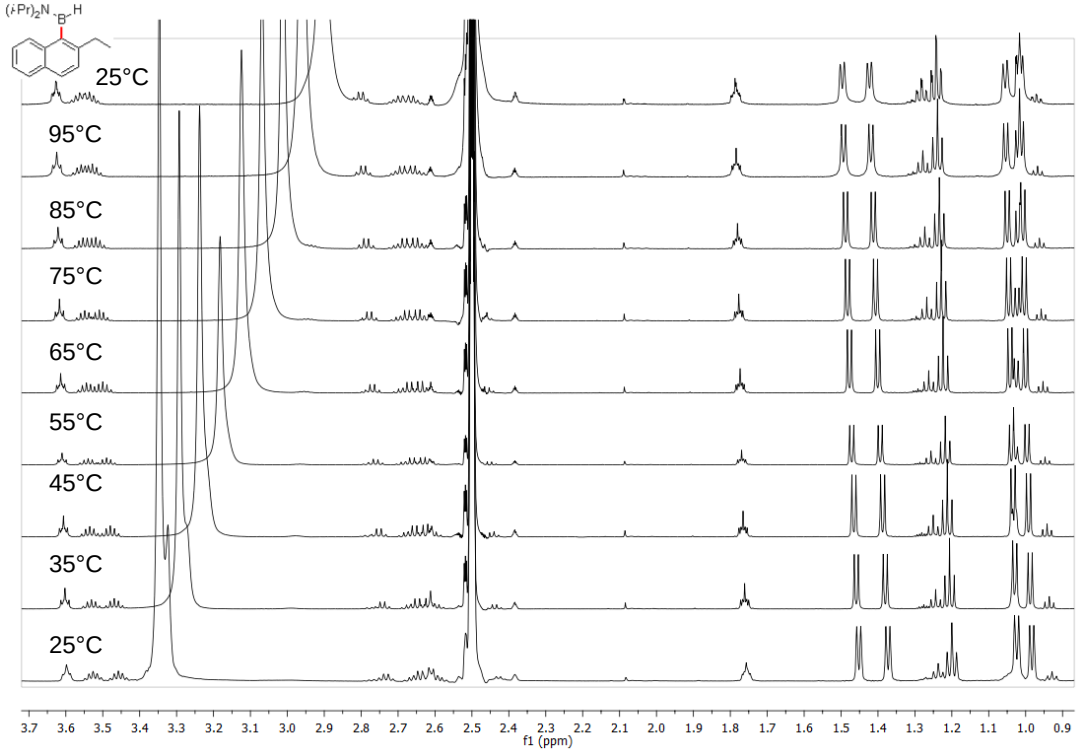
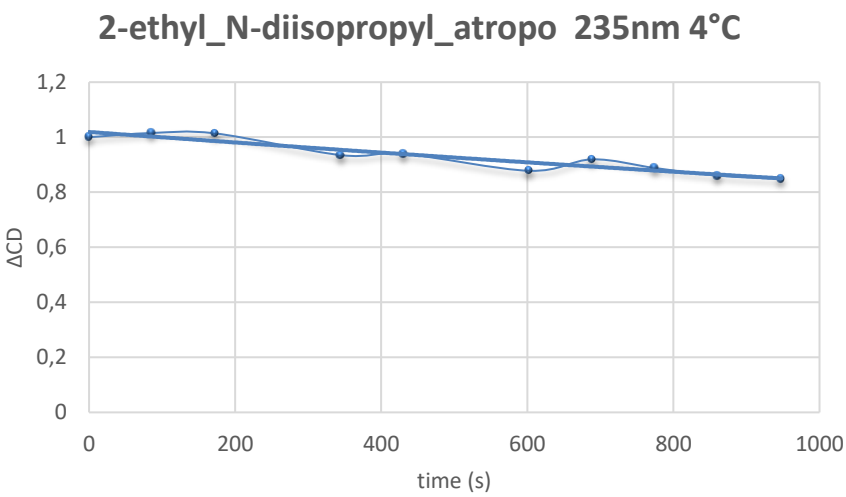
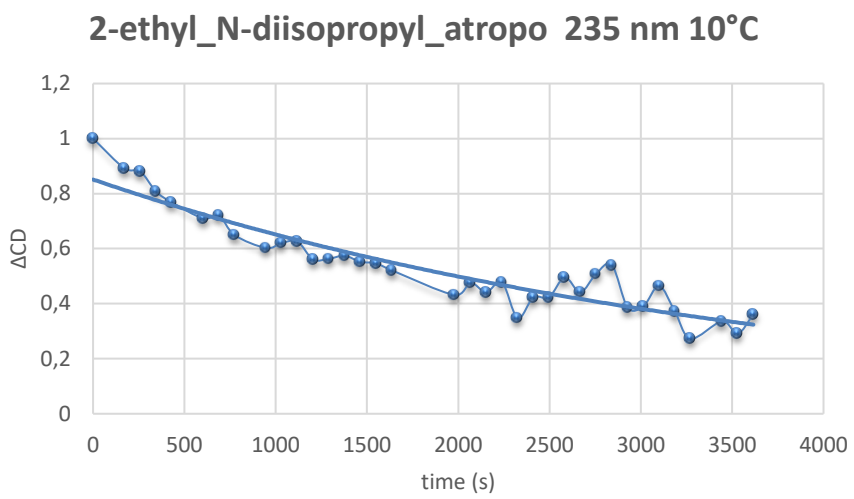


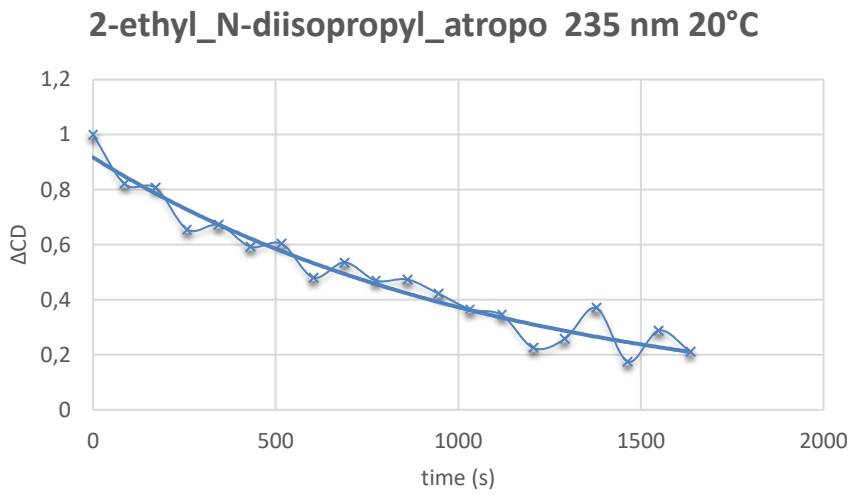
*Figure 17 : VTNMR 2-ethyl_N-diisopropyl_atropo **210** from 25°C to 105°C (600 MHz) DMSO-d_8.*

*Tableau 8 : 2-ethyl_N-diisopropyl _atropo **210** fully characterized*

Temp (°C)	k_{rac} (s^{-1})	$t_{1/2}$ (min)	$\Delta G^{\ddagger}_{rac}$ ($kcal.mol^{-1}$)
20	$8.5.10^{-4}$	14	21.1±0.1
10	$3.8.10^{-4}$	30	21.1±0.1
4	$1.7.10^{-4}$	68	21.0±0.1







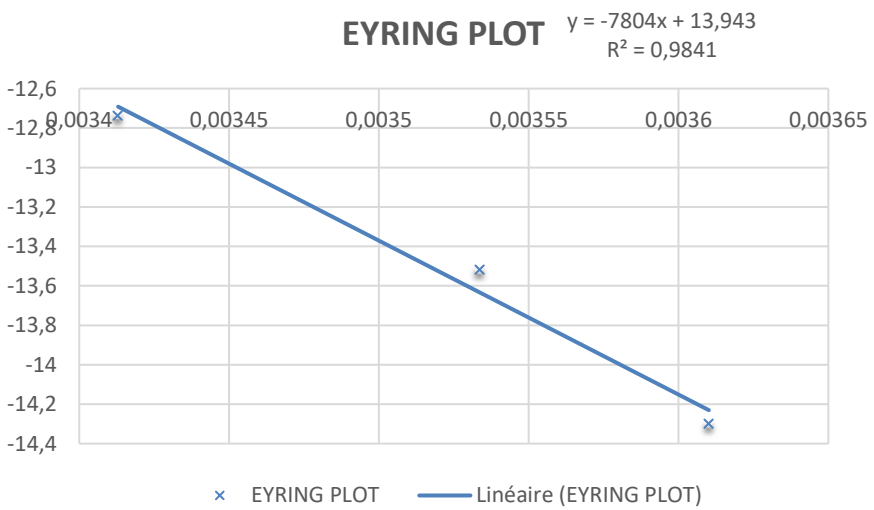


Figure 18 : Circular dichroism at 4, 10 and 20°C – 235nm and Eyring Plot 2-ethyl_N-diisopropyl _atropo.

2-methyl_N,N'-isopropyl-*tert*-butyl_atropo 225

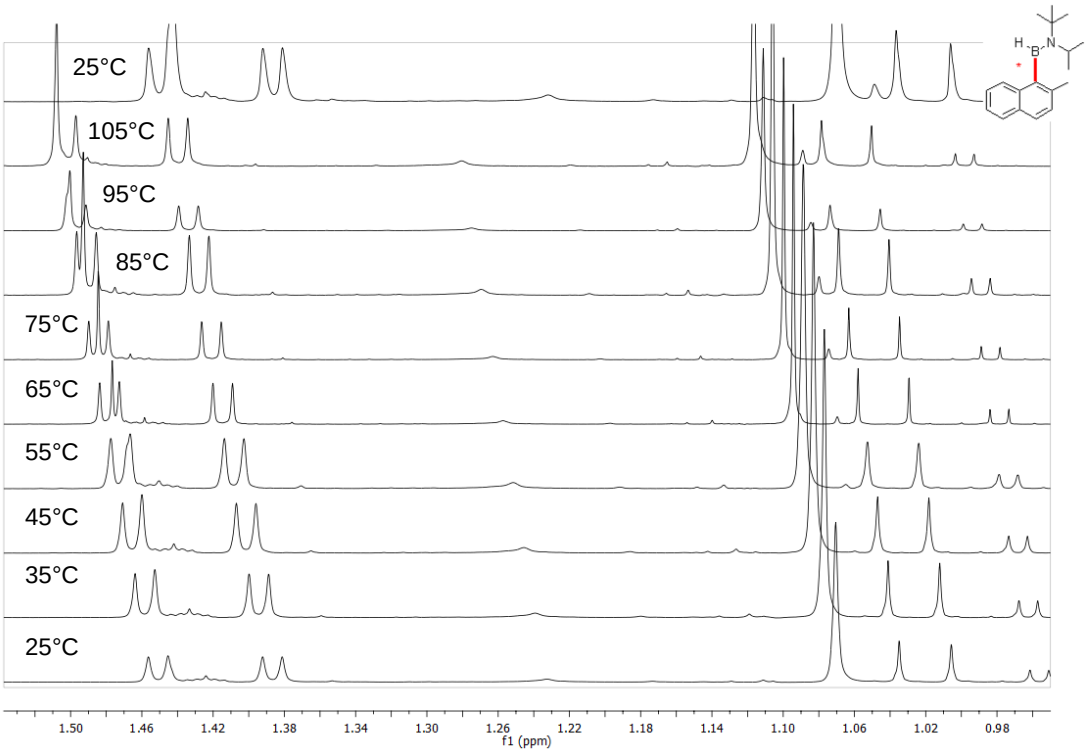
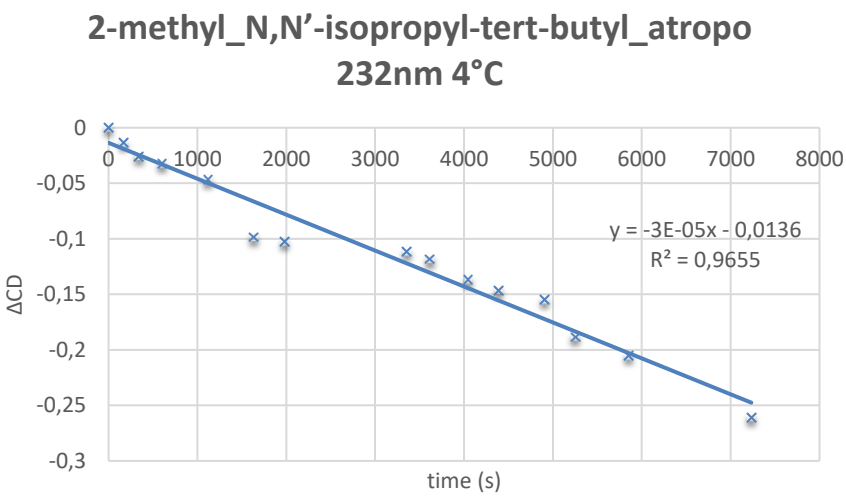


*Figure 19 : VTNMR 2-methyl_N,N'-isopropyl-tert-butyl_atropo **225** from 25°C to 105°C (600 MHz) DMSO-d_8.*

*Tableau 9 : 2-methyl_N,N'-isopropyl-tert-butyl_atropo **225** fully characterized*

Temp (°C)	k_{rac} (s^{-1})	$t_{1/2}$ (min)	$\Delta G^{\ddagger}_{rac}$ ($kcal.mol^{-1}$)
20	$5.5.10^{-4}$	20	21.5±0.1
10	$1.3.10^{-4}$	89	21.7±0.1
4	$3.2.10^{-5}$	357	21.8±0.1



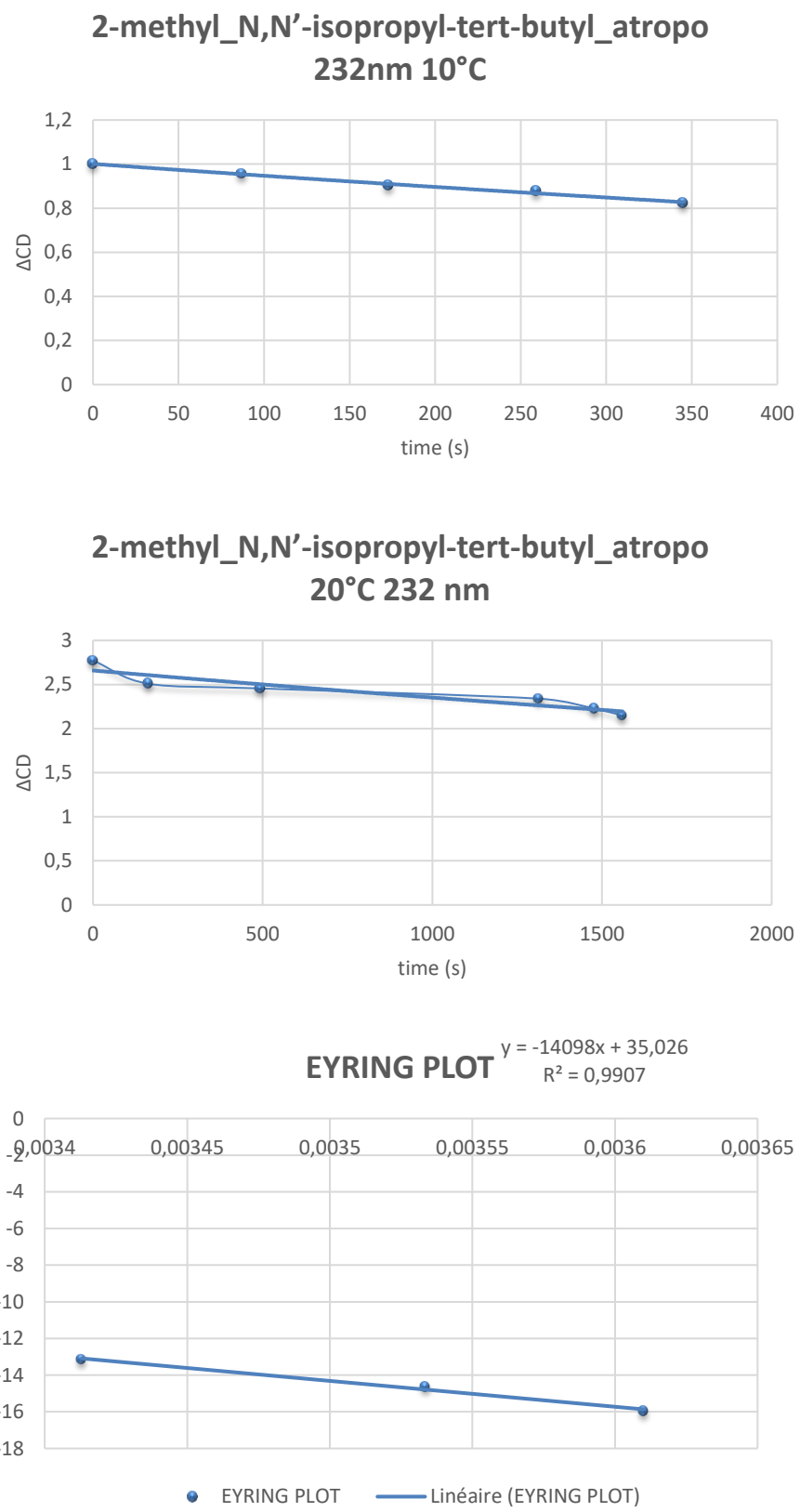
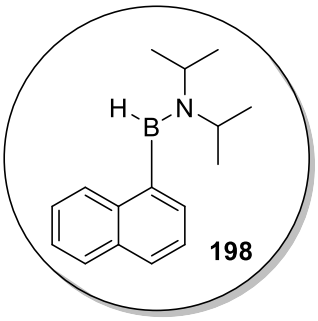


Figure 20 : Circular dichroism follow at 4, 10 and 20°C – 232nm and Eyring Plot 2-methyl_N,N'-isopropyl-tert-butyl_atropo.

N-diisopropyl-*n*_atropo 198



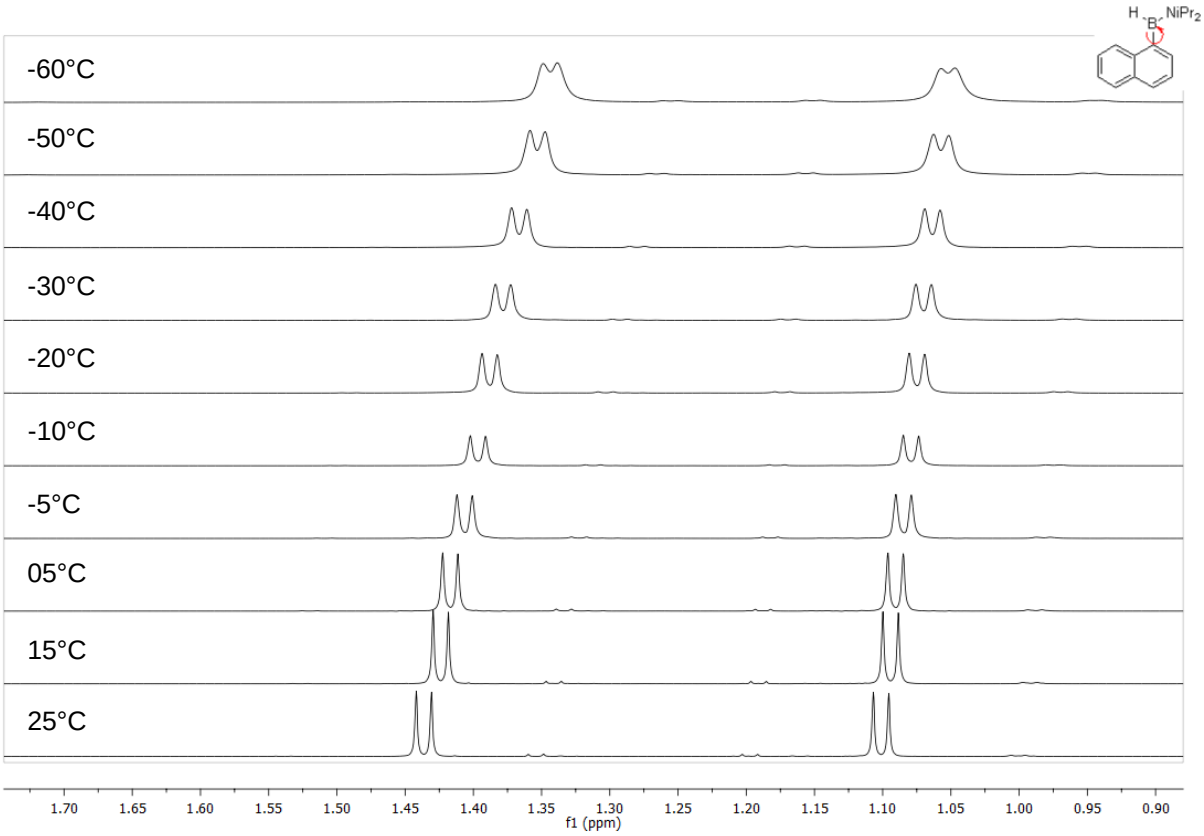
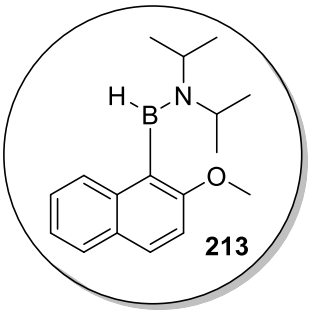


Figure 21 : VTNMR N-diisopropyl-n_atropo from 25°C to -60°C (600 MHz) Acetone-d_6.

Tableau 10 : N-diisopropyl-n_atropo data from VTNMR

Tc (°C)	k_{rac} (s^{-1})	$t_{1/2}$ (s)	$\Delta G^{\ddagger}_{Tc}$ (kcal.mol^{-1})
< -65°	> 6.93.10^3	< 0.001	-

2-methoxy-N-diisopropyl-*n*_atropo 213



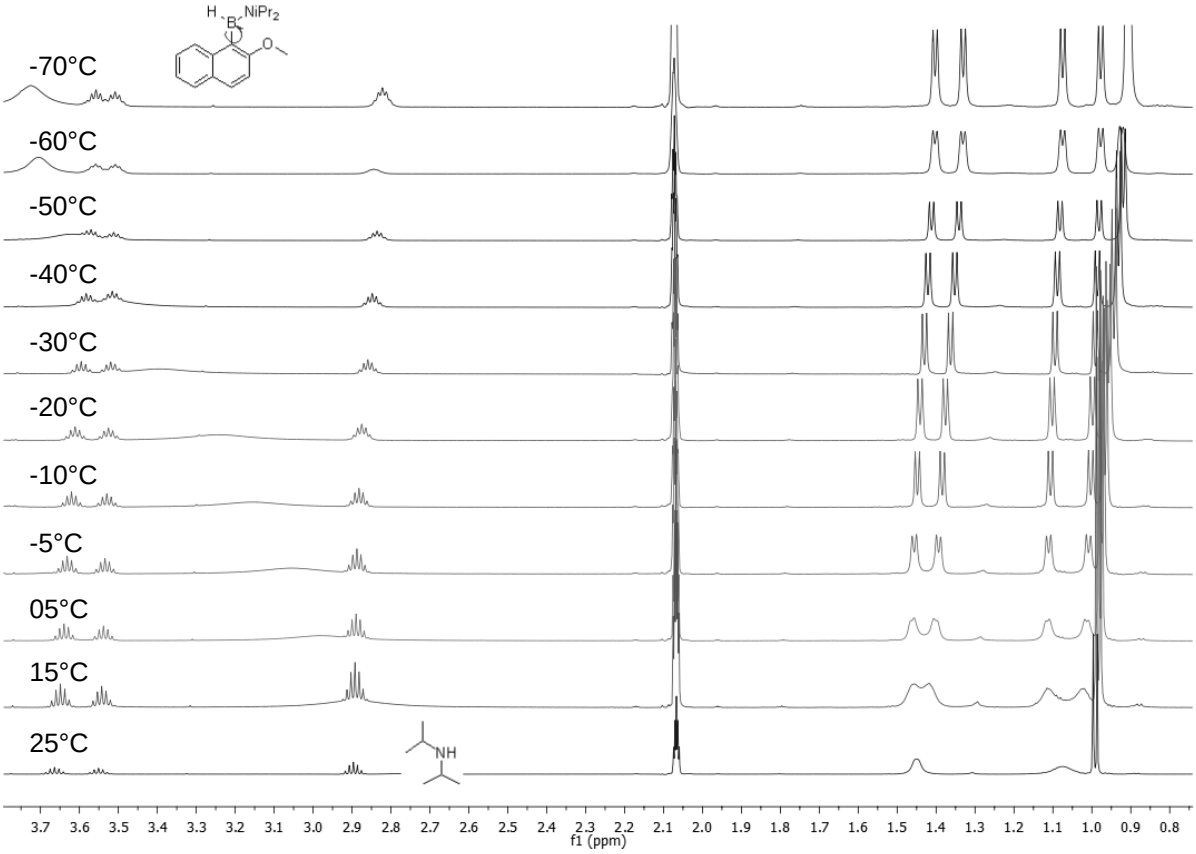
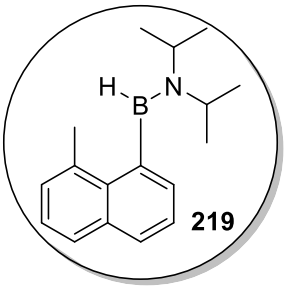


Figure 22 : VTNMR 2-methoxy-N-diisopropyl-n_atropo from 25°C to -70°C (600 MHz) Acetone-d_6.

Tableau 11 : 2-methoxy-N-diisopropyl-n_atropo data from VTNMR

Tc (°C)	k_{rac} (s^{-1})	$t_{1/2}$ (s)	$\Delta G^{\ddagger}_{Tc}$ (kcal.mol^{-1})
+ 15	$1.33.10^2$	0.005	~14.0

8-methyl-N-diisopropyl-*n*_atropo 219



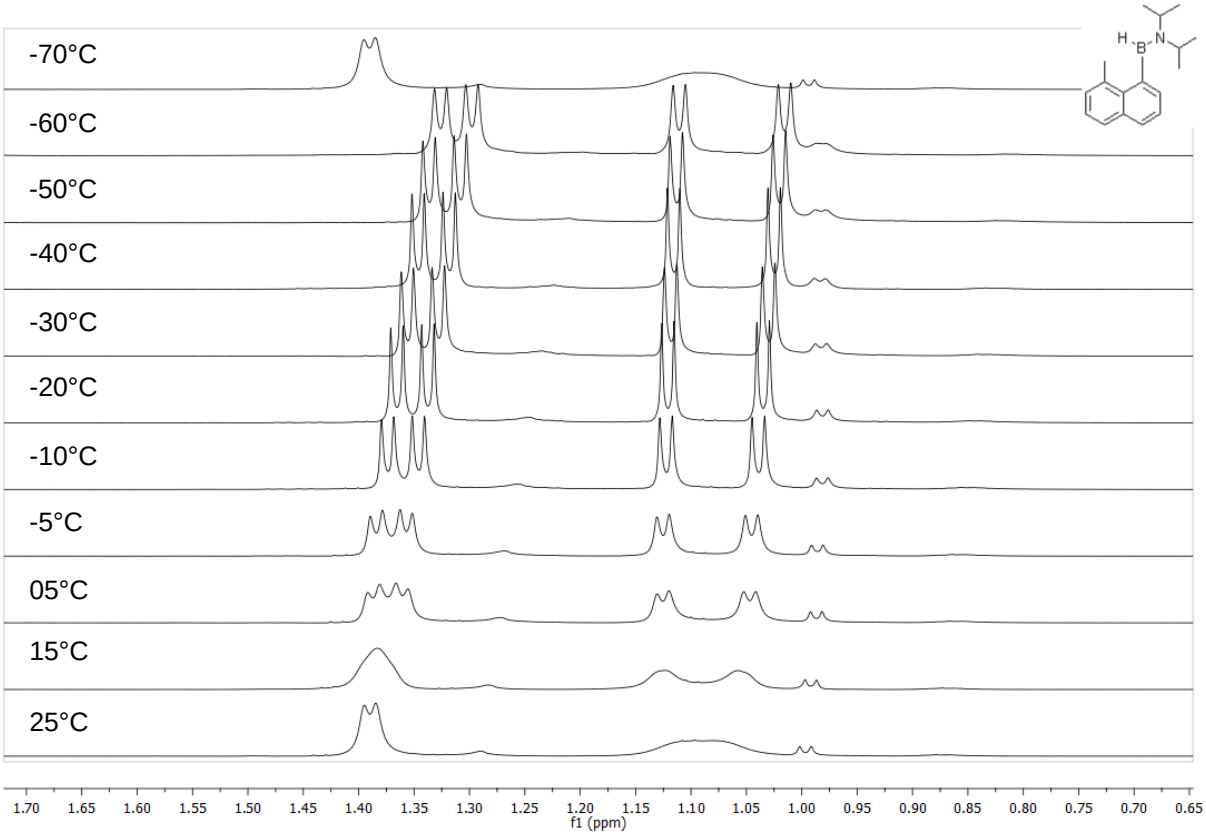
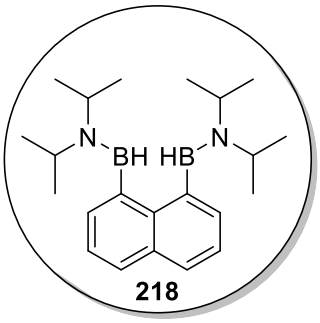


Figure 23 : VTNMR 8-methyl-N-diisopropyl-n_atropo from 25°C to -75°C (600 MHz) Acetone-d_6.

Tableau 12 : 8-methyl-N-diisopropyl-n_atropo data from VTNMR

Tc (°C)	k_{rac} (s^{-1})	$t_{1/2}$ (s)	$\Delta G^{\ddagger}_{Tc}$ (kcal.mol^{-1})
+ 15	$1.33.10^2$	0.005	~14.0

Bis-N,N'-diisopropyl-*n*_atropo 218



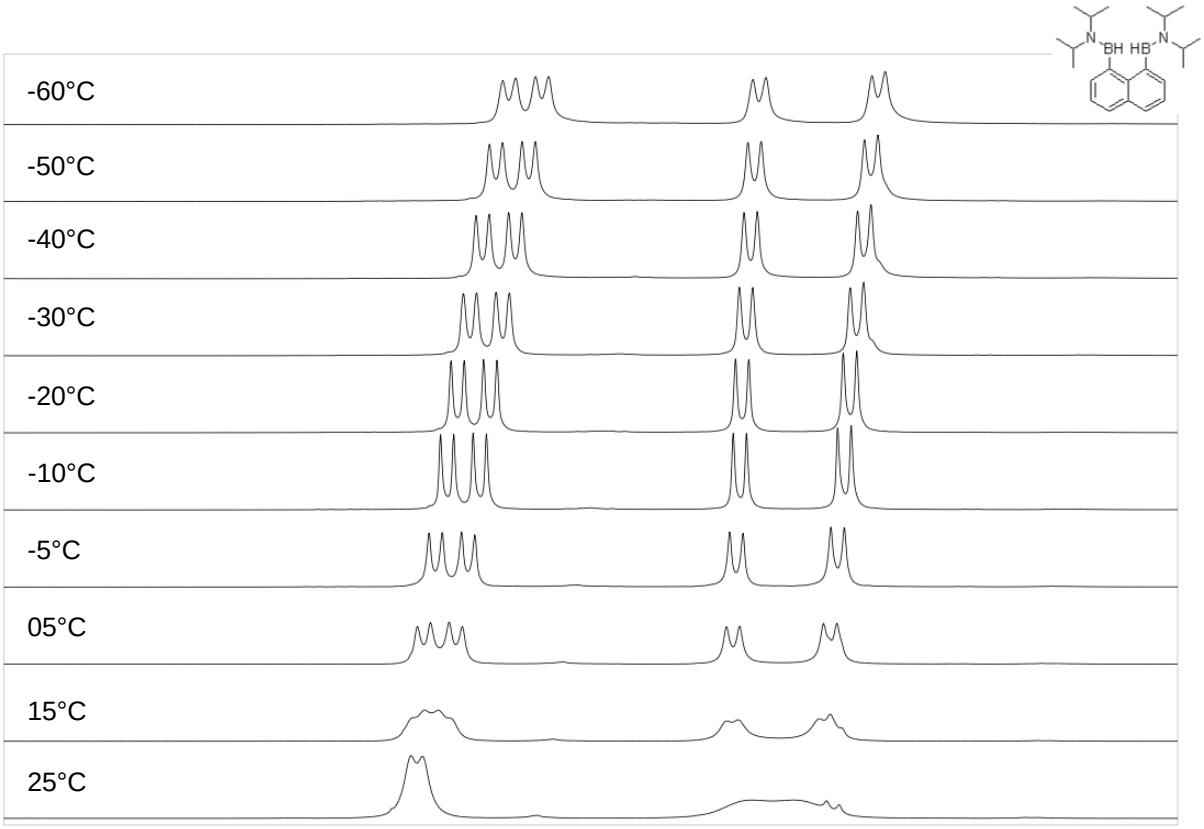
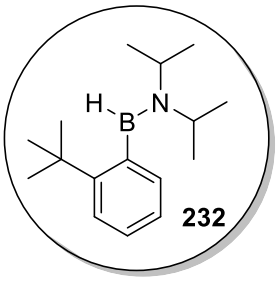


Figure 24 : VTNMR Bis-N,N'-diisopropyl-n_atropo from 25°C to -75°C (600 MHz) Acetone-d_6.

Tableau 13 : Bis-N,N'-diisopropyl-n_atropo data from VTNMR

Tc (°C)	k_{rac} (s^{-1})	$t_{1/2}$ (s)	$\Delta G^{\ddagger}_{Tc}$ (kcal.mol^{-1})
+ 15	$1.33.10^2$	0.005	~14.0

Benzene *tert*-butyl-diisopropyl-*n*_atropo 232



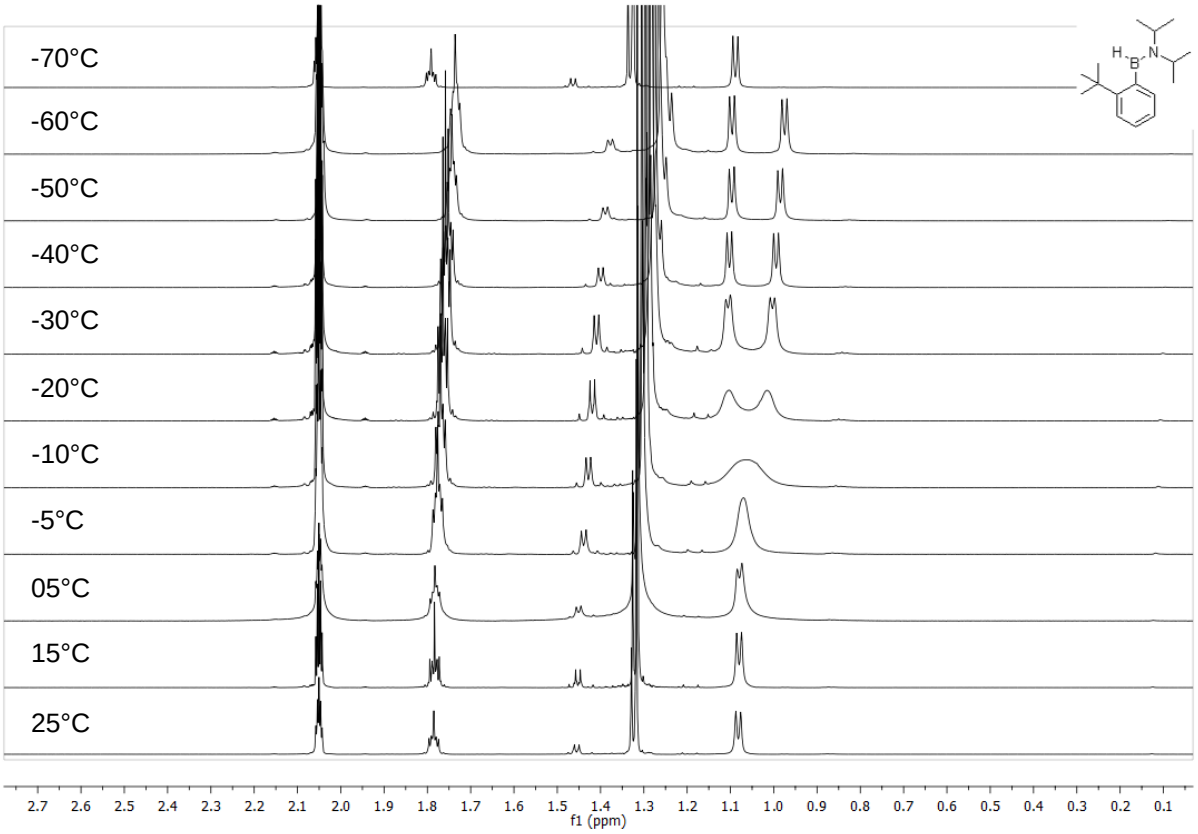


Figure 25 : VTNMR Benzene tert-butyl-diisopropyl-n_atropo from 25°C to -75°C (600 MHz) Acetone-d_6.

Tableau 14 : Benzene tert-butyl-diisopropyl-n_atropo data from VTNMR

Tc (°C)	k_{rac} (s^{-1})	$t_{1/2}$ (s)	$\Delta G^{\ddagger}_{Tc}$ (kcal.mol^{-1})
- 05	$1.33.10^2$	0.005	~13.0

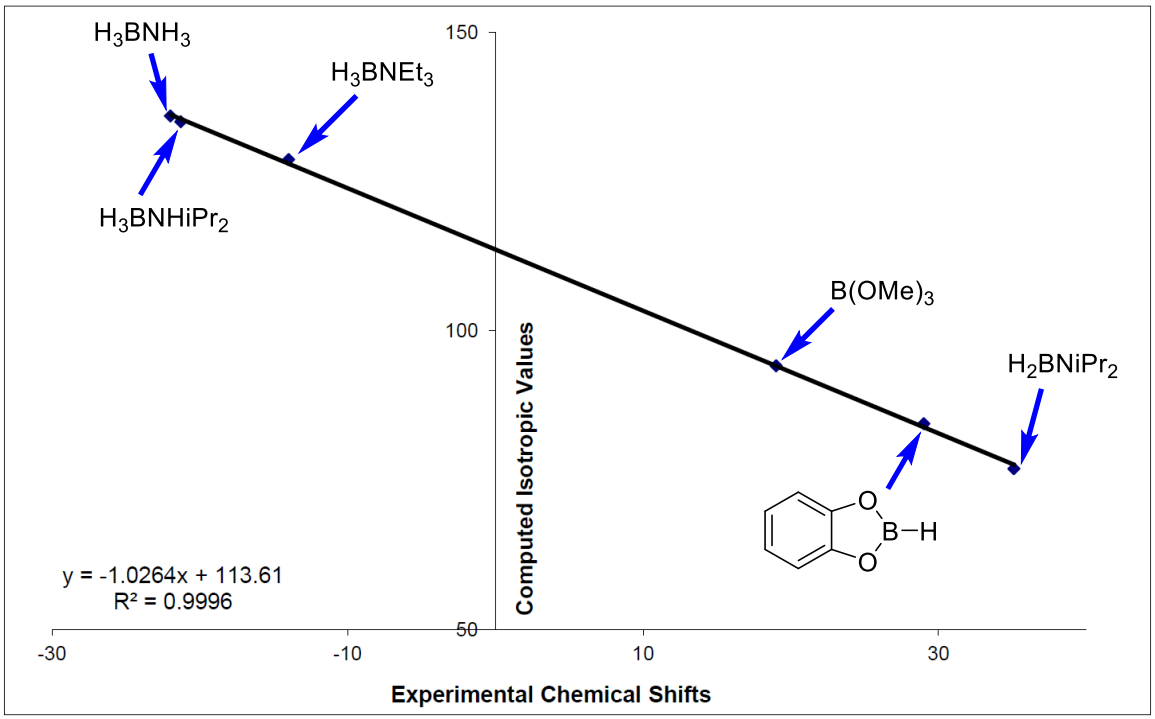
Theoretical Study

All DFT calculations were performed with the Gaussian16 software package.[1] All structures were optimized at 298°K. Frequency calculations were performed to ensure that there is no imaginary frequency for local minima.

Prediction of ^{11}B NMR chemical shifts by DFT

For calculation of the ^{11}B-NMR chemical shifts, the GIAO method[2] was used. The WB97XD functional in connection with the aug-cc-pvdz basis set was applied on molecular structures optimized at the same level, with the use of CPCM solvatation model and chloroform as a solvant.

In order to have a better correlation of computed NMR with experimental ones, a calibration curve[3] was built by reporting computed NMR chemical shieldings of known boranes in function of their measured chemical shifts. The calculated NMR chemical shift is then established by reporting the chemical shieldings of unknown boranes on this scale.

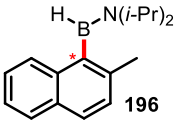
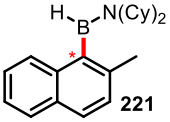
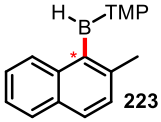
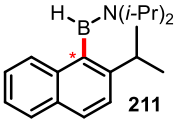
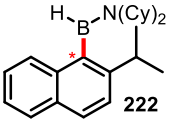
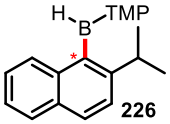
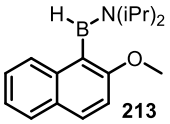


[1] Gaussian 16, Revision A.03, M. J. Frisch, G. W. Trucks, H. B. Schlegel, G. E. Scuseria, M. A. Robb, J. R. Cheeseman, G. Scalmani, V. Barone, G. A. Petersson, H. Nakatsuji, X. Li, M. Caricato, A. V. Marenich, J. Bloino, B. G. Janesko, R. Gomperts, B. Mennucci, H. P. Hratchian, J. V. Ortiz, A. F. Izmaylov, J. L. Sonnenberg, D. Williams-Young, F. Ding, F. Lipparini, F. Egidi, J. Goings, B. Peng, A. Petrone, T. Henderson, D. Ranasinghe, V. G. Zakrzewski, J. Gao, N. Rega, G. Zheng, W. Liang, M. Hada, M. Ehara, K. Toyota, R. Fukuda, J. Hasegawa, M. Ishida, T. Nakajima, Y. Honda, O. Kitao, H. Nakai, T. Vreven, K. Throssell, J. A. Montgomery, Jr., J. E. Peralta, F. Ogliaro, M. J. Bearpark, J. J. Heyd, E. N. Brothers, K. N. Kudin, V. N. Staroverov, T. A. Keith, R. Kobayashi, J. Normand, K. Raghavachari, A. P. Rendell, J. C. Burant, S. S. Iyengar, J. Tomasi, M. Cossi, J. M. Millam, M. Klene, C. Adamo, R. Cammi, J. W. Ochterski, R. L. Martin, K. Morokuma, O. Farkas, J. B. Foresman, and D. J. Fox, Gaussian, Inc., Wallingford CT, **2016**.

[2] R. Ditchfield, *Mol. Phys.* **1974**, *27*, 789.; J. R Cheeseman, G. W Trucks., T. A. Keith, M. J. Frisch, *J. Chem. Phys.* **1996**, *104*, 5497.

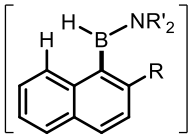
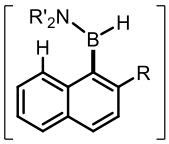
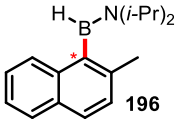
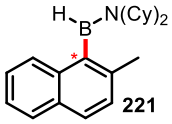
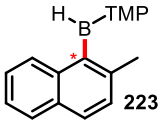
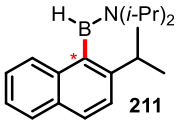
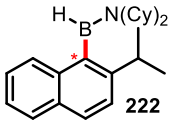
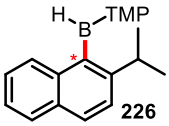
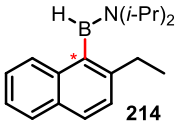
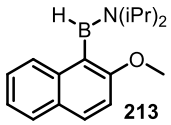
[3] M. W. Lodewyk, M. R. Siebert, D. J. Tantillo, *Chem. Rev.* **2012**, *112*, 1839–1862.

^{11}B NMR chemical shift prediction for Naphthylboranes

Compound	δ ^{11}B exp (ppm)	δ ^{11}B calc. (ppm)	diff exp/calc
 **196**	39.4	39.5	0.1
 **221**	40.0	40.0	0.0
 **223**	42.5	43.0	0.5
 **211**	40.9	40.0	0.9
 **222**	40.9	40.2	0.7
 **226**	42.0	43.4	1.4
 **213**	38.2	38.5	0.3

Racemization barrier predictions for Naphphtylboranes

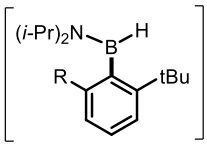
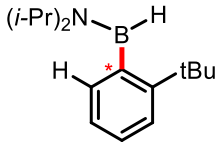
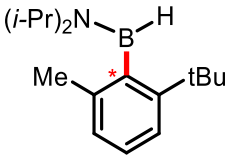
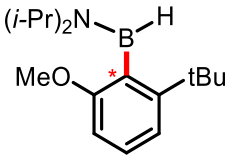
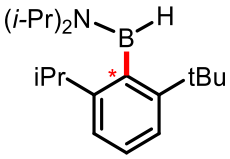
M06–2X exchange-correlation functional[4] was used with a high-quality triple-ζ def2-TZVPP basis set for molecular structure optimization with the use of SMD solvatation model and Hexane as a solvant. All structures were optimized in gaz phase at 298°K.

Compound	Experimental ΔG‡ (kcal.mol^{-1}) (at 10°C)	Calc. ΔG‡ H-side 	Calc. ΔG‡ Substituant-side 	difference exp./calc.
 **196**	19.9±0.1	**23.2**	24.0	3.3
 **221**	20.5±0.1	NA	24.2	3.7
 **223**	19.8±0.7	31.6	28.4	8.6
 **211**	21.9±0.1	NA	**25.0**	3.1
 **222**	22.2±0.1	NA	**25.1**	2.9
 **226**	20.8±0.1	NA	**32.2**	11.4
 **214**	21.1±0.1	25.8	**24.3**	3.2
 **213**	14.0	**15.3**	22.8	1.3

NA: not available (impossible to calculate)

[4] Y. Zhao, D. G. Truhlar, *J. Chem. Phys.* **2006**, *125*, 194101; Y. Zhao, D. G. Truhlar, *Theor. Chem. Acc.* **2008**, *120*, 215.

Racemization barrier predictions for subtituted phenylboranes

Compound	$\Delta G^{\ddagger}$ calc Substituant-side 
	13.4
	27.0
	21.5
	**28.6**