



HAL
open science

Acides boriniques et hydrosilanes : de la spécificité vers la réactivité

Aurelien Chardon

► **To cite this version:**

Aurelien Chardon. Acides boriniques et hydrosilanes : de la spécificité vers la réactivité. Chimie organique. Normandie Université, 2017. Français. NNT : 2017NORMC255 . tel-03895608

HAL Id: tel-03895608

<https://theses.hal.science/tel-03895608>

Submitted on 13 Dec 2022

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.



Normandie Université

THESE

Pour obtenir le diplôme de doctorat

Spécialité : Chimie

Préparée au sein de l'ENSICAEN et de l'UNICAEN

Acides boriniques et hydrosilanes : de la spécificité vers la réactivité

**Présentée et soutenue par
Aurélien CHARDON**

**Thèse soutenue publiquement le 12 décembre 2017
devant le jury composé de**

Mr Thibault CANTAT	Ingénieur de recherche HDR, CEA Saclay.	Rapporteur
Mr Mathieu PUCHEAULT	Directeur de Recherche CNRS HDR, Université de Bordeaux	Rapporteur
Mr Yannick LANDAIS	Professeur des Universités, Université de Bordeaux	Examineur
Mr Michael De PAOLIS	Chargé de Recherche CNRS HDR, Université Rouen Normandie	Examineur
Mr Jacques ROUDEN	Professeur des Universités ENSICAEN	Codirecteur de thèse
Mr Jérôme BLANCHET	Chargé de Recherche CNRS HDR ENSICAEN	Directeur de thèse

Thèse dirigée par Jérôme BLANCHET et Jacques ROUDEN, Laboratoire de Chimie Moléculaire et Thio-Organique.





Normandie Université



Normandie Université

THESE

Pour obtenir le diplôme de doctorat

Spécialité : Chimie

Préparée au sein de l'ENSICAEN et de l'UNICAEN

Acides boriniques et hydrosilanes : de la spécificité vers la réactivité

**Présentée et soutenue par
Aurélien CHARDON**

**Thèse soutenue publiquement le 12 décembre 2017
devant le jury composé de**

Mr Thibault CANTAT	Ingénieur de recherche HDR, CEA Saclay.	Rapporteur
Mr Mathieu PUCHEAULT	Directeur de Recherche CNRS HDR, Université de Bordeaux	Rapporteur
Mr Yannick LANDAIS	Professeur des Universités, Université de Bordeaux	Examineur
Mr Michael De PAOLIS	Chargé de Recherche CNRS HDR, Université Rouen Normandie	Examineur
Mr Jacques ROUDEN	Professeur des Universités ENSICAEN	Codirecteur de thèse
Mr Jérôme BLANCHET	Chargé de Recherche CNRS HDR ENSICAEN	Directeur de thèse

Thèse dirigée par Jérôme BLANCHET et Jacques ROUDEN, Laboratoire de Chimie Moléculaire et Thio-Organique.





Normandie Université

Remerciements

Ces travaux de thèse ont été réalisés au sein du laboratoire de chimie moléculaire et thioorganique de Caen (UMR 6507). A ce titre j'aimerais remercier l'actuel directeur Mr le Pr. Thierry LEQUEUX ainsi que l'ancienne directrice Mme le Pr. Annie-Claude GAUMONT pour leur accueil au sein de cette unité.

Je remercie le Dr Thibault CANTAT (Ingénieur d'étude, CEA Saclay), le Dr. Mathieu PUCHEAULT (Directeur de recherche, Institut des Sciences Moléculaires de Bordeaux), le Pr. Yannick LANDAIS (Professeur, Université de Bordeaux) et le Dr Michael de PAOLIS (Chargé de recherche, IRCOF Rouen) de l'honneur qu'ils m'ont fait en acceptant de juger mon travail.

Je souhaiterais remercier chaleureusement mes deux directeurs de thèse, Mr le Pr. Jacques ROUDEN et Mr. le Dr. Jérôme BLANCHET.

Mr le Pr Jacques ROUDEN pour sa disponibilité journalière, ainsi que pour les très nombreuses discussions passionnantes que nous avons pu avoir ensemble. J'ai énormément appris et mûri scientifiquement suite à ces discussions.

Mr le Dr. Jérôme BLANCHET pour m'avoir donné la possibilité d'effectuer un réel travail de recherche au sein de l'équipe, et pour m'avoir laissé exprimer ma créativité au cours de ces trois années. La créativité demeurant à mes yeux, l'une des caractéristiques principales du chercheur.

Si un manuscrit de thèse est souvent perçu comme le fruit d'une seule personne, je me dois de vous associer pleinement à ce travail doctoral, ne serait-ce que pour le temps que chacun de vous deux a pu passer à rendre digeste et compréhensible ce manuscrit.

L'une des personnes que je souhaite remercier tout particulièrement est le Dr Jérôme BAUDOUX, même si ton nom n'est pas associé à mes travaux, ta bonne humeur ainsi que ta gentillesse m'ont beaucoup aidé, et ce malgré nos nombreux désaccords sur le plan sportif. A ce titre, je reste persuadé que les cyclistes doivent utiliser les pistes cyclables et que la plupart des coureurs du tour de France sont dopés.

Je tiens également à remercier les deux doctorantes actuelles du groupe. Mesdemoiselles, Charline CHARDIN et Eléonore MORISSET pour avoir réussi à me supporter durant ces années non sans effort. Et surtout pour avoir su maintenir un semblant d'ordre au sein du

laboratoire. J'ai également une pensée pour le Dr. Tharwat Mohy El DINE, le Dr. Mathieu ALBINI ainsi que pour les anciens post doctorants le Dr. Sébastien DELACROIX et le Dr William ERB. Je tiens également à féliciter le Dr. Valentin QUINT ainsi que les futurs docteurs Jonathan DUPRE et Margaux ELIE que j'ai eu le plaisir de côtoyer pendant ces trois années.

Je souhaite remercier également l'ensemble du personnel du laboratoire au sein duquel j'ai passé trois années. J'ai notamment une pensée particulière pour le Dr Emmanuel PFUND qui m'a suivi avec attention durant une grande partie de mon cursus universitaire et a toujours su me conseiller avec justesse. Je remercie le Dr Remi LEGAY pour les nombreux après-midis passés à caractériser bon nombres d'intermédiaires contenus dans ce manuscrit.

Mes dernières pensées vont à mes parents, à ma grand-mère ainsi qu'à mon frère qui ont toujours été présents dans les bons comme dans les mauvais jours. Ce travail n'aurait jamais été possible sans votre soutien.

Những lời cảm ơn này sẽ là gì nếu thiếu đi những suy nghĩ dành cho người con gái trong trái tim tôi. Những ngày tháng cuối cùng của cuộc đời nghiên cứu sinh của tôi sẽ ra sao nếu vắng đi nụ cười và dáng người mảnh khảnh ấy. Gặp em là điều đẹp nhất với anh trong suốt quãng thời gian ba năm này.

| Avant propos

Remarques Générales

- Par soucis de clarté envers le lecteur, les références sont données par chapitre et rassemblées à la fin de ces derniers.
- Les composés synthétisés dans ce travail doctoral sont numérotés de façon indépendante en chiffres arabes selon le modelé suivant (**Y.Z** : **Y** = numéro du chapitre correspondant, **Z** = numéro du composé dans le chapitre), excepté pour les acides boroniques dont la numérotation restera fixe tout le long du manuscrit sous la forme (**2.X** avec **X** = numéro du catalyseur).

Abréviations utilisées

Å : Ångström

Ac : acétyle

acac : acétylacétone

AcOH : acide acétique

Aq : aqueux

Ar : aromatique

Ass : association

BDSE : 1,2-bis(dimethylsilyl)ethane

BINAP : 2,2'-bis(diphénylphosphino)-1,1'-binaphtyle

BINOL : 1,1'-bi-2-naphtol

BINOL-H₈ : 5,5',6,6',7,7',8,8'-octahydro-[1,1'-binaphthalene]-2,2'-diol

Bn : benzyle

BNA : benzyl-1,4-dihydronicotinamide

Boc : tert-butoxycarbonyle

BOP : hexafluorophosphate de (benzotriazol-1-yloxy)tris(dimethylamino)phosphonium

Bu : butyle

t-Bu : ter-butyle

Bz : benzoyle

°C : degré Celsius

Cbz : carboxybenzyle

COMU: hexafluorophosphate de (1-Cyano-2-ethoxy-2-oxoethylidenaminoxy)diméthylamino-morpholino-carbenium

Cy : cyclohexyl

DATB : 1,3-dioxa-5-aza-2,4,6-triborinane

dba : dibenzylidèneacétone

dec : découplé

DFT : Density Functionnal Theory (théorie de la fonctionnelle de densité) **DMAP** : 4-diméthylaminopyridine

DMAPO : N-oxyle de 4-diméthylaminopyridine

DMD : diméthylidioxirane

DMF : diméthylformamide

DMSO-d6 : diméthylsulfoxyde deutéré

DIBAL-H : hydrure de diisobutylaluminium

Diss : dissociation

DOSY : résonance magnétique nucléaire par diffusion

dppf : 1,1'-ferrocenediyl-bis(diphénylphosphine)

DPPS : 1,3-diphényl-disiloxane

ee : excès énantiomérique

ed : excès diastéréoisomérique

Et : éthyle

EPR : résonance paramagnétique électronique

equiv : équivalent

EtOAc : acétate d'éthyle

ev : électron volt

EXZY : EXchange SpectroscopY

Fmoc : fluorénylméthoxycarbone.

GP : groupe protecteur

HATU : hexafluorophosphate de (diméthylamino)-N,N-diméthyl(3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pyridin-3-yloxy)méthaniminium

HCl : acide chloridrique

Hex : hexyle

HMPA : hexaméthylphosphoramide

HPLC : Chromatographie en phase liquide à haute performance

HSQC : Heteronuclear Single Quantum Coherence Spectroscopy

Hz, Mhz : hertz, mégahertz

i-Pr : iso-propyle

IR : infra-rouge

LDBB : lithium de 4,4'-di-tert-butylbiphényl

LUMO : lowest unoccupied molecular orbital (basse vacante)

M : Mol. L⁻¹

Me : méthyle

Men : menthol

MeOH : méthanol

Mes : mésityle

mg : milligramme

microl : millilitre

min : minutes

mmol : millimole

mol% : pourcentage molaire

Ms : mésyle

MsOH : acide méthane sulfonique

Nf : nonaflate

NMP : N-méthyl-2-pyrrolidone

NOE : effet Overhauser nucléaire

PCC : chlorochromate de pyridinium

Ph : phényle

PHMS : polyméthylhydrosilane

PhSiH₃ : phénylsilane

Pin : pinacol

PMP : para-méthoxyphényle

ppm : partie par million

PyBOP : hexafluorophosphate de benzotriazol-1-yl-oxy-tris-pyrrolidino-phosphonium

rf : rapport frontal

RMN : résonance magnétique nucléaire.

SDS : dodécylsulfate de sodium

S-Phos : 2-dicyclohexylphosphino-2',6'-diméthoxybiphenyl

T : température

t.a. : température ambiante

TBAF : fluore de tetrabutyle ammonium

TBDMS : chlorure de ter-butyl diméthylsilyle

TBS : ter-butylsilyl

Tf : triflate

Tf₂NH : acide bis-trifluorométhane sulfonimidique

THF : tétrahydrofurane

THF-d₈ : tétrahydrofurane deutéré

TMDS : tétraméthylsiloxane

TMS : triméthylsilyl

TMSCl : chlorure de triméthylsilyle

tol : tolyle

tol-d₈ : toluène deutéré

Ts : tosyle

X-Phos : 2-dicyclohexylphosphino-2',4',6'-triisopropylbiphenyl

| Table des matières.

Introduction générale.....11

Chapitre 1 : Catalyse par les acides boriniques pour la réduction des amides

1. Rappels bibliographiques.....	17
1.1. Réduction de la fonction amide : généralités et problématiques	17
1.2. Choix de l'hydrure dans le cadre de la réduction catalytique de la fonction amide.....	18
1.2.1. Utilisation de l'hydrogène moléculaire.....	18
1.2.2. Utilisation des hydrosilanes	20
2. Les acides boriniques : des catalyseurs de choix	28
2.1. Rappels bibliographiques	28
2.2. Synthèse des catalyseurs.....	29
3. Résultats expérimentaux	31
3.1. Optimisation des conditions expérimentales	31
3.1.1. Variation des paramètres expérimentaux.....	31
3.1.2. Choix de l'hydrosilane	34
3.2. Etude de l'intérêt synthétique de la réaction	36
3.2.1. Cas des amides tertiaires	36
3.2.2. Cas des amides secondaires	40
3.2.3. Cas des amides primaires.....	40
3.2.4. Diversité fonctionnelle.....	42
3.3. Etude de la chimiosélectivité en présence de fonctions carbonyles d'esters et de carbamate.....	43
3.3.1. Cas des esters et des carbamates.....	43
3.3.2. Cas des cétones et des aldéhydes	46
3.3.3. Cas des imines.....	50
3.3.4. Cas des amides conjugués.....	51

3.4. Etudes mécanistiques.....	52
3.4.1. Rappels bibliographiques.....	52
3.4.2. Etudes en spectroscopie infrarouge.....	53
3.4.3. Etudes en RMN.....	55
3.4.4. Mécanisme réactionnel.	64
4. Conclusion	66
5. Partie expérimentale.....	67

Chapitre 2 : Les acides boroniques pour la catalyse de la réduction des oxydes de phosphine, sulfoxydes et N-oxydes d'amines

1. Rappels bibliographiques.....	103
1.1. Intérêt synthétique	103
1.2. Rappels bibliographiques sur la synthèse de phosphines	103
1.2.1. Synthèse par création d'une liaison carbone-phosphore.....	104
1.2.2. Synthèse de phosphines par réduction de l'oxyde correspondant.....	108
2. Résultats expérimentaux et discussion.....	112
2.1. Résultats préliminaires	112
2.2. Optimisation des conditions expérimentales	112
2.2.1. Nature du catalyseur.....	112
2.2.2. Nature de l'hydrosilane.....	113
2.3. Etude de l'intérêt synthétique de la réaction	114
2.3.1. Cas des oxydes de phosphine tertiaires dérivées de la triphénylphosphine.....	114
2.3.2. Cas des oxydes de phosphine tertiaires alkyles	115
2.3.3. Cas des bis-oxydes de phosphine.....	116
2.3.4. Cas des oxydes de phosphine secondaires	117
2.3.5. Limitations de la méthodologie	117

2.4. Extension de la méthodologie à la réduction des sulfoxydes et N-oxydes d'amines ..	118
2.4.1. Intérêts synthétiques des sulfoxydes et des N-oxydes d'amines.....	118
2.4.2. Rappels bibliographiques : désoxygénation de sulfoxydes et de N-oxydes d'amines	120
2.4.3. Résultats expérimentaux	123
2.5. Etudes mécanistiques.....	124
3. Conclusion	134
4. Partie expérimentale.....	136

Chapitre 3 : Utilisation des acides boriniques pour l'hydrosilylation des cétones, aldéhydes et imines : aspects synthétiques et mécanistiques

1. Rappels bibliographiques.....	159
1.1. L'hydrosilylation : généralités	159
1.2. Activation d'hydrosilanes dans le cadre de l'hydrosilylation catalytique des fonctions carbonyles	161
1.2.1. Catalyse par les métaux de transition.....	161
1.2.2 Catalyse par les acides de Lewis.....	163
1.2.3. Catalyse par les anions.....	168
2. Résultats et discussion	171
2.1. Rappels et contexte de l'étude	171
2.2. Etude du transfert d'hydrure entre un hydrosilane et un acide borinique en présence d'une base de Lewis.....	172
2.3. Etude des propriétés réductrices du complexe amine-borane.....	180
2.4. Proposition d'un mécanisme.....	182
2.5. Application de la méthodologie à la réaction d'hydrosilylation des cétones, des aldéhydes et des imines.....	184
2.5.1. Résultats préliminaires.....	184

2.5.2. Optimisation des conditions réactionnelles	184
2.5.3. Etude de l'intérêt synthétique de la réaction : les cétones	187
2.5.4 Etude de l'intérêt synthétique de la réaction : les aldéhydes	189
2.5.5. Etude de l'intérêt synthétique de la réaction : les imines.....	191
2.5.6. Etude de la sélectivité : réactions compétitives	193
2.6. Hydrosilylation énantiosélective des cétones	195
2.6.1. Rappels sur l'hydrosilylation asymétrique des cétones	195
2.6.2. Résultats expérimentaux	198
3. Conclusion	203
4. Partie expérimentale.....	205

Chapitre 4 : Utilisation d'un système catalytique coopératif : acide borinique-hydrosilane et application à la synthèse d'amides

1. Rappels bibliographiques.....	227
1.1. La fonction amide : généralités et problématiques.....	227
1.2. Rappels bibliographiques : synthèse d'amides	228
1.2.1. Généralités et problématique	228
1.2.2. Synthèse d'amides via l'ajout d'une quantité stœchiométrique d'un agent activant	229
1.2.3. Synthèse d'amides via l'utilisation de catalyseurs.....	238
2. Résultats expérimentaux	246
2.1. Contexte de l'étude.....	246
2.2. Résultats préliminaires	247
2.3. Optimisation du catalyseur et des conditions expérimentales	248
2.3.1. Influence du catalyseur et de la charge catalytique.....	248
2.3.2. Influence du solvant.....	250
2.3.3. Choix de l'hydrosilane	251

2.4. Etude de l'étendue de la réaction.....	251
2.4.1. Cas des amides dérivés d'alkyles amines ou d'aniline.....	251
2.4.2. Cas des amides dérivés d'aminoacides.....	253
2.4.3. Cas des dipeptides	253
3. Etude Mécanistique.....	257
4. Conclusion	263
5. Partie expérimentale.....	264

Chapitre 5 : Les Acides boriniques : mesure de l'acidité de Lewis et relation structure réactivité

Introduction.....	291
1. Rappels Bibliographiques	292
1.1. Les acides boriniques : Structure et généralités.....	292
1.2. Rappels bibliographiques : Les acides boriniques pour la catalyse.....	293
1.2.1. Les acides boriniques comme activateurs de fonctions carbonyles.....	293
1.2.2. Utilisation des acides boriniques pour la catalyse de réaction de déshydratation et d'oxydation	294
1.2.3. Utilisation des acides boriniques pour l'activation des fonctions hydroxyles	295
1.3. Les acides de Lewis : généralités et méthodes générales pour déterminer l'acidité de Lewis	299
1.3.1. L'acidité de Lewis : définition et problématique.....	299
1.3.2. Méthodes générales pour déterminer l'acidité de Lewis	301
2. Résultats expérimentaux	304
2.1. Essais préliminaires selon la méthode de Gutmann-Beckett.....	304
2.2. Classification de l'acidité de Lewis des acides boriniques via l'utilisation de la RMN du bore	305
2.2.1. Résultats préliminaires.....	305

2.2.2. Choix de la base de Lewis	308
2.2.3. Mesure de l'acidité de Lewis des acides boriniques	309
2.2.4. Calcul des constantes d'équilibre acido-basique	313
3. Relation structure activité : apport de la DFT	318
3.1. Rappels bibliographiques	318
3.2. Résultats expérimentaux.....	321
5. Conclusion	327
4. Partie expérimentale.....	329
Conclusion générale.....	345

| Introduction générale.

Les dérivés du bore trivalent sont des acides de Lewis, cette classe de composés comporte entre autres les boranes ainsi que les acides boroniques ou boriniques.

Comme l'intérêt porté à la catalyse par les acides boroniques ou boriniques est relativement récent, la connaissance de leurs propriétés et les possibilités qu'elle offre nécessite de s'y intéresser tout particulièrement.

Au cours de cette thèse, nous avons porté notre attention sur l'utilisation des acides boriniques. Les acides boriniques possèdent une structure relativement simple, intermédiaire entre celle des acides boroniques et des boranes (schéma 1).

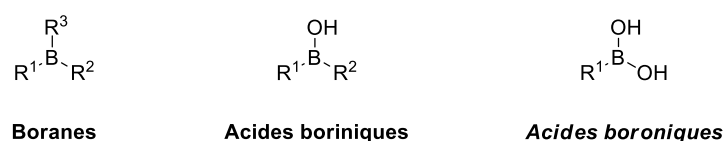


Schéma 1

Le premier objectif de ces travaux de thèse est de mettre au point des méthodologies de synthèse organique faisant intervenir les propriétés catalytiques des acides boriniques afin d'accéder à des structures possédants un fort intérêt synthétique.

Nous nous appuyerons pour cela sur les travaux précédents du laboratoire sur l'utilisation des acides boriniques comme catalyseurs pour la réaction de formylation d'amines ou de synthèse de dipeptides.

Le second objectif sera d'étudier en détail la relation structure/réactivité de cette classe de catalyseurs, en effet comme nous allons le voir seuls quelques acides boriniques possédant une structure très particulière sont efficaces, l'objectif étant de rationaliser cette relation afin de pouvoir prédire l'activité catalytique de catalyseurs futurs.

Ce manuscrit sera donc divisé en cinq chapitres :

- Dans le chapitre I nous nous intéresserons à l'utilisation des acides boriniques pour la réaction de réduction d'amides, les aspects synthétiques et mécanistiques seront notamment abordés.
- Le chapitre II s'intéresse au développement d'une méthodologie de réduction d'oxydes de phosphines, de sulfoxydes et de N-oxydes d'amines faisant intervenir les acides boriniques.
- Dans le troisième chapitre nous discuterons de la formation de l'amine-borane précédemment observée au cours du chapitre I, cette étude permettra l'élaboration d'une méthodologie d'hydrosilylation de cétones, d'aldéhydes et d'imines.

- Le chapitre IV sera consacré à l'étude de l'association entre un acide borinique et un hydrosilane pour la synthèse d'amides organocatalysée.
- Enfin le chapitre VI traitera de compréhension de la relation structure/réactivité de ces catalyseurs, celle-ci sera composée d'une étude en RMN et d'une en DFT.

Chapitre 1 : Catalyse par les acides boriniques pour la réduction des amides.

Table des matières

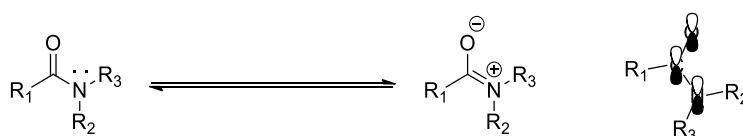
1. Rappels bibliographiques	17
1.1. Réduction de la fonction amide : généralités et problématiques	17
1.2. Choix de l'hydrure dans le cadre de la réduction catalytique de la fonction amide.....	18
1.2.1. Utilisation de l'hydrogène moléculaire.....	18
1.2.2. Utilisation des hydrosilanes	20
2. Les acides boroniques : des catalyseurs de choix	28
2.1. Rappels bibliographiques	28
2.2. Synthèse des catalyseurs.....	29
3. Résultats expérimentaux	31
3.1. Optimisation des conditions expérimentales	31
3.1.1. Variation des paramètres expérimentaux.....	31
3.1.2. Choix de l'hydrosilane	34
3.2. Etude de l'intérêt synthétique de la réaction	36
3.2.1. Cas des amides tertiaires	36
3.2.2. Cas des amides secondaires	40
3.2.3. Cas des amides primaires.....	40
3.2.4. Diversité fonctionnelle.....	42
3.3. Etude de la chimiosélectivité en présence de fonctions carbonyles d'esters et de carbamate.....	43
3.3.1. Cas des esters et des carbamates.....	43
3.3.2. Cas des cétones et des aldéhydes	46
3.3.3. Cas des imines.....	50
3.3.4. Cas des amides conjugués.....	51
3.4. Etudes mécanistiques.....	52
3.4.1. Rappels bibliographiques.....	52
3.4.2. Etudes en spectroscopie infrarouge.....	53

3.4.3. Etudes en RMN	55
3.4.4. Mécanisme réactionnel.	64
4. Conclusion.....	66
5. Partie expérimentale.....	67

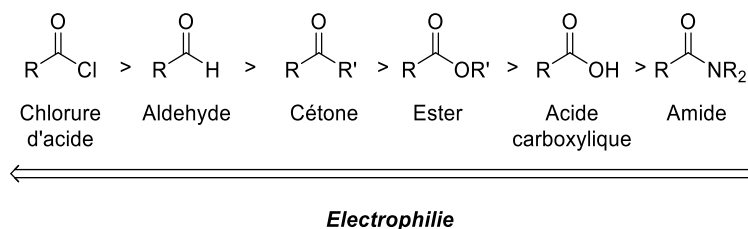
1. Rappels bibliographiques

1.1. Réduction de la fonction amide : généralités et problématiques

La réduction des amides est une réaction permettant la synthèse d'amines à partir d'une fonction amide.^{1,2} La forte disponibilité de la fonction amide en fait un produit de départ de choix pour la synthèse d'amines. Cependant, la fonction amide est réputée pour être particulièrement stable. En effet elle possède une forme de résonance très marquée liée au recouvrement orbitalaire du doublet non-liant de l'atome d'azote et de la double liaison carbone-oxygène du carbonyle adjacent (schéma 1).³



Cette délocalisation entraîne une diminution du caractère électrophile de l'atome de carbone du carbonyle, rendant la fonction amide particulièrement difficile à réduire (schéma 2).



C'est pourquoi les conditions réactionnelles généralement employées pour la réduction des amides utilisent un excès d'hydruire de bore ou d'aluminium.⁴ Ce n'est que très récemment que des méthodes catalytiques en hydruire de bore à l'aide d'hydrosilanes ont été décrites

¹ (a) Nishimura, S. Handbook of Heterogeneous Catalytic Hydrogenation for Organic Synthesis (1st ed.), **2001**, Wiley-Interscience, New York., 406.

² March, J. Advanced Organic Chemistry: Reaction Mechanisms, and Structures (3rd ed.). New York: Wiley, **1985**.

³ (a) Zabicky, J. The Chemistry of Amides, John Wiley & Sons Ltd., **1970**, 23. (b) Hutchby, M.; Houlden, C. E.; Haddow, M. F.; Tyler, S. N. G.; Lloyd-Jones, G. C.; Bokker-Milburn, K. I. Angew. Chem. Int. Ed. **2012**, 51, 548. (c) Pauling, L. Nature of the Chemical Bond, 3rd ed.; Cornell University Press, Ithaca, NY, **1960**, Chapter 8-4, 281.

⁴ (a) Pasumansky, L.; Goralski, C. T. Org. Process Res. Dev. **2006**, 10, 959. (b) Hudlick, M. Reductions in Organic Chemistry, Wiley, New York, **1984**, (c) Trost, B. M.; Fleming, I. Comprehensive Organic Synthesis, Vol. 8, Pergamon, Oxford, **1991**. (d) Seyden-Penne, Reduction by the Alumino- and Borohydride in Organic Synthesis, Wiley, New York, **1997**. (e) Hajos, A. Studies in Organic Chemistry 1: Complex Hydrides; Elsevier: Budapest, **1979**, 94–97, 111, 112.

notamment par le groupe de Crabtree.⁵ Bien que très efficaces, ces conditions expérimentales posent des problèmes liés à l'instabilité de ces réactifs. De plus la formation de produits secondaires difficiles à séparer peut compliquer la purification à grande échelle. Enfin et surtout, la forte réactivité des hydrures de bore ou d'aluminium est un obstacle à la chimiosélectivité de la réaction.^{6,7} Malgré des progrès notables en termes de commodité et de sélectivité,^{8,9} ces réactifs sont souvent incompatibles avec les grands principes de la chimie verte (par exemple, minimisations de déchets, toxicité des réactifs...).^{10,11}

Toutes ces difficultés ont amenées l'ACS Green Chemical Institute à définir la réduction propre et sélective de la fonction amide comme un challenge important de la chimie en 2007.¹¹ Afin de répondre à cette problématique, les scientifiques se sont tournés vers l'utilisation d'hydrures plus stables et potentiellement plus sélectifs. La première stratégie qui sera détaillée dans les paragraphes suivants est basée sur l'utilisation de l'hydrogène moléculaire comme source d'hydrures en association avec un catalyseur organométallique. Une seconde approche basée sur les réducteurs de type hydrosilanes sera ensuite discutée.

1.2. Choix de l'hydrure dans le cadre de la réduction catalytique de la fonction amide

1.2.1. Utilisation de l'hydrogène moléculaire

L'utilisation de l'hydrogène moléculaire en tant que donneur d'hydrures présente des avantages importants vis-à-vis de l'utilisation d'hydrures de bore ou d'aluminium.

- Source d'hydrure économique.
- Forte économie d'atomes.
- Génération quasi nulle de déchets.

⁵ Crabtree a récemment montré l'hydrosilylation d'aldéhydes et de cétones à l'aide d'une quantité catalytique de LiHBET₃ en présence de phénysilane et montré également deux exemples de réduction d'amides voir : Manas, M. G.; Sharninghausen, L. S.; Balcells, D.; Crabtree, R. H. *New J. Chem.* **2014**, 38, 1694.

⁶ (a) Latham, A. P.; Heiden, Z. M. *Organometallics*. **2015**, 34, 1818. (b) DuBois, M. R.; DuBois, D. L. *Chem. Soc. Rev.* **2009**, 38, 62. Pour quelques exemples de réduction d'amides chimio-sélectives utilisant des boranes voir : (a) Kornet, M. J.; Thio, P. A.; Tan, S. I. *J. Org. Chem.* **1968**, 33, 3637. (b) Brown, H. C.; Heim, P. J. *Am. Chem. Soc.* **1964**, 86, 3566.

⁷ Volkov, A.; Tinnis, F.; Slagbrand, T.; Trillo, P.; Adolfsson, H. *Chem. Soc. Rev.* **2016**, 45, 6685.

⁸ Lampland, N. L.; Hovey, M.; Mekherjee, D.; Sadow, A. D. *ACS Catal.* **2015**, 5, 4219.

⁹ (a) Weetman, C.; Liptrot, D. J.; Hill, M. S. *Chem. Soc. Rev.* **2016**, 45, 972. (b) Rochat, D.; Lopez, M. J.; Tsurugi, H.; Mashima, K. *ChemCatChem*, **2016**, 8, 10.

¹⁰ Clark, J. H. *Green. Chem.* **1999**, 1, 1.

¹¹ Constable, D. J. C.; Dunn, P. J.; Hayler, J. D.; Humphrey, G. R.; Leazer, J. L. Jr.; Linderman, R. J.; Lorenz, K.; Manley, J.; Pearlman, B. A.; Wells, A.; Zaks, A.; Zhang, T. Y. *Green Chem.* **2007**, 9, 411.

Toutes ces caractéristiques en font un donneur d'hydrures de choix pour la réduction des amides. Conscient de cet enjeu, les chimistes se sont intéressés très tôt à l'hydrogénation catalytique de la fonction amide : dès 1908, Maihle décrit une hydrogénation à haute température en présence d'un catalyseur au nickel (schéma 3).¹²

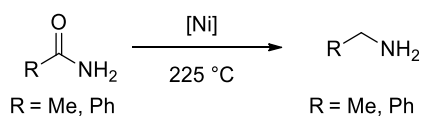


Schéma 3

Depuis, les principaux objectifs ont été de diminuer la température, la pression d'hydrogène et de limiter la formation de produits secondaires. Dans cette optique, de nombreux catalyseurs à base de nickel, cobalt, cuivre, chrome, ruthénium, rhénium ou molybdène ont été étudiés.¹³

Bien que ces méthodologies aient dans de nombreux cas abouti à des conditions expérimentales plus douces, l'hydrogénation catalytique des amides demeurait difficile au début des années 90.¹⁴ Dans cette optique, les scientifiques ont mis au point des catalyseurs bimétalliques. Une avancée majeure est apparue en 1990 avec l'utilisation par Phillips d'un alliage rhénium/osmium.¹⁵ Cette association permet un adoucissement des conditions expérimentales (25-100 bars d'hydrogène, 120 °C). Plus tard, de nombreux autres alliages à base de platine, titane, ruthénium, molybdène, rhénium ou encore rhodium sont apparus.¹⁶ Dans l'optique de s'affranchir de conditions expérimentales encore contraignantes, une co-catalyse en présence d'acides de Brønsted (MsOH, Tf₂NH) a été décrite par l'équipe de Cole-Hamilton.¹⁷ Selon les auteurs, l'acide de Brønsted jouerait un double rôle : celui-ci intervient dans la génération du complexe organométallique actif et facilite ensuite l'étape de protonation-déprotonation nécessaire à la régénération du catalyseur. Ce résultat représente le premier exemple d'hydrogénation catalytique d'amides aromatiques sans coupure de la liaison carbone-azote (schéma 4a).

¹² Maihle, A. *Chem. Zeitung*. **1908**, 31, 1146.

¹³ Smith, A. M.; Whyman, R. *Chem. Rev.* **2014**, 114, 5477.

¹⁴ Barrett, A. G. M. in *Comprehensive Organic Syntheses*; Trost, B. M.; Fleming, I., Eds.; Pergamon Press: Oxford, **1991**, Vol. 8, 248.

¹⁵ Philipps, C. Ph.D. Thesis, University of Liverpool, **2004**.

¹⁶ (a) Beamson, G.; Papworth, A. J.; Philipps, C.; Smith, A. M.; Whyman, R. J. *Catal.*, **2010**, 269, 93. (b) Beamson, G.; Papworth, A. J.; Philipps, C.; Smith, A. M.; Whyman, R. J. *Catal.* **2011**, 278, 228. (c) Manyar, H. G.; Paun, C.; Pilus, R.; Rooney, D. W.; Thompson, J. M.; Hardacre, C. *Chem. Commun.* **2010**, 46, 6279. (d) Stein, M.; Breit, B. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, 52, 2231. (e) Coetzee, J.; Manyar, H. G.; Hardacre, C.; Cole-Hamilton, D. J.; *ChemCatChem*, **2013**, 5, 2843.

Pour une étude comparative de catalyseurs de structures mixtes voir : (a) Hirose, C.; Wakasa, N.; Fuchikami, T. *Tetrahedron Lett.* **1996**, 37, 6749. (b) Fuchigami, T.; Hirose, T.; Wakasa, N. (to Sagami Chem.Res.) Japanese Patent JP

¹⁷ (a) Coetzee, J.; Dodds, D. L.; Klankermayer, J.; Brosinsky, S.; Leitner, W.; Slawin, A. M. Z.; Cole-Hamilton, D. J. *Chem. Eur. J.*, **2013**, 19, 11039. (b) Vom Stein, T.; Meuresch, M.; Limper, D.; Schmitz, M.; Holscher, M.; Coetzee, J.; Cole-Hamilton, D. J.; Klankermayer, J.; Leitner, W. *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, 136, 13217.

Par la suite des acides de Lewis dérivés de lanthanides ou du bore ont été étudiés.^{18,19} Un résultat marquant a été récemment obtenu par Beller en présence de triflate d'ytterbium (schéma 4b).²⁰ L'hydrogénation au ruthénium conduit à la coupure non contrôlée de la liaison carbone-azote et à l'obtention de l'alcool correspondant avec différents niveaux de sélectivité. Cependant les auteurs ont également montré une déshydrogénation productive de l'alcool en aldéhyde, précurseur d'une imine dont la réduction donne également l'amine souhaitée.

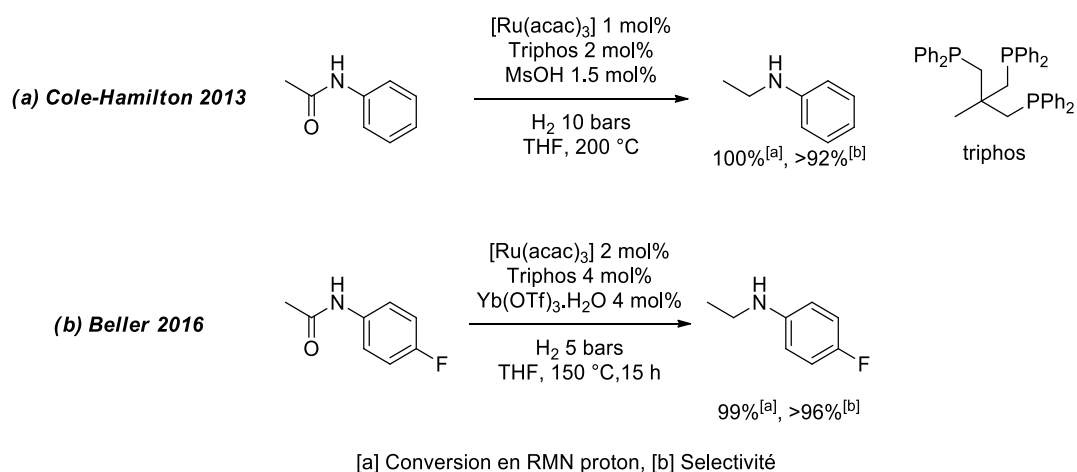


Schéma 4

Malgré ces résultats prometteurs, les méthodes d'hydrogénation catalytique des amides font toujours face à de fortes contraintes en termes de conditions expérimentales (température et pression d'hydrogène encore trop importantes). De plus, la chimiosélectivité en présence d'alcènes, d'alcynes, de groupes nitro et nitriles, de cétones, d'aldéhydes, ou encore d'halogènes reste à ce jour un enjeu majeur.

Dans ce contexte, le paragraphe suivant traitera de l'utilisation des hydrosilanes comme source d'hydrures.

1.2.2. Utilisation des hydrosilanes

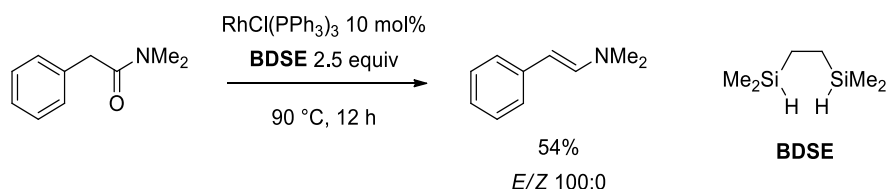
Connue depuis les travaux de Calas en 1962.^{21a} Le premier résultat majeur pour la réduction des amides à l'aide d'hydrosilanes a été décrit par Corriu en 1982.^{21b} L'utilisation du catalyseur de Wilkinson en présence d'un excès de BDSE à 90 °C permet la réduction du N,N-diméthylphénylacetamide conduisant à l'énamine correspondante (schéma 5).

¹⁸ (a) Cui, X.; Li, Y.; Topf, C.; Junge, K.; Beller, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, 54, 10596.

¹⁹ Yuan, M.-L.; Xie, J.-H.; Zhou, Q.-L. *ChemCatChem.* **2016**, 8, 3036.

²⁰ Cabrero-Antonio, J. R.; Albericio, E.; Junge, K.; Junge, H.; Beller, M. *Chem. Sci.* **2016**, 7, 3432.

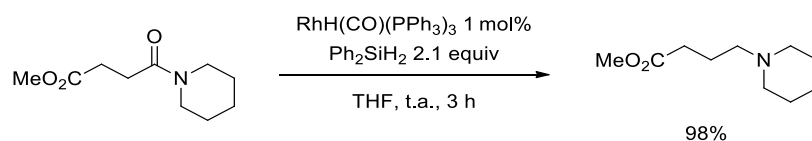
²¹ (a) Bazouin, A.; Frainnet, E.; Calas, R. *Comptes. Rendus. A. S.* **1962**, 2357. (b) Pataud-Sat, M.; Moreau, J. E. E.; Corriu, R. J. P. *J. Organomet. Chem.* **1982**, 228, 301.



Cependant cette réaction est peu générale, les amides aliphatiques n'étant pas réactives. Depuis ces travaux pionniers, la réduction d'amides en présence d'hydrosilanes a fait l'objet de nombreuses études. Ces travaux seront divisés en deux parties : l'utilisation de catalyseurs organométalliques sera tout d'abord présentée, puis les méthodes catalytiques en absence de métaux seront exposées.

1.2.2.1. Catalyse Organométallique

En 1998, Ito a mentionné l'utilisation d'un hydruure de rhodium en association avec le diphenylsilane, ces conditions permettent une réduction des amides à température ambiante (schéma 6).²²



Un point remarquable est la chimiosélectivité en présence d'esters ou encore d'époxydes. Ces travaux représentent la première réduction d'amides catalytique et chimiosélective (schéma 6). Outre ces utilisations du rhodium par Corriu et Ito, d'autres métaux de transitions permettent l'activation de la liaison silicium-hydrogène sous la forme d'un hydruure métallique obtenu par addition oxydante ou par métathèse d'une liaison sigma^{6,23} (utilisation de catalyseurs à base de platine, de cobalt, d'iridium, d'indium, de fer, de ruthénium, de titane, ou encore de zinc).^{7, 24, 25}

²² Kuwano, R.; Takahashi, M.; Ito, Y. *Tetrahedron. Lett.* **1998**, 39, 1017. Pour des exemples récents d'utilisation de catalyseurs au Rhodium, voir : (a) Das, S.; Li, Y.; Lu, L. Q.; Junge, K.; Beller, M. *Chem. Eur. J.* **2016**, 22, 7050. (b) Das, S.; Li, Y.; Bornsheim, C.; Pisiewicz, S.; Kiersch, K.; Michalik, D.; Gallou, F.; Junge, K.; Beller, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, 54, 12389. (c) Nguyen, T. V. Q.; Yoo, W.-Y.; Kobayashi, S. *Adv. Synth. Catal.* **2016**, 358, 452.

²³ Hartwig, J. F. *Organotransition Metal Chemistry—From Bonding to Catalysis*. Univ. Science Books, **2010**.

²⁴ Pour une étude comparative de catalyseurs organométalliques dans la réaction d'hydrosilylation d'amides, voir : Igarashi, M.; Fuchikami, T. *Tetrahedron. Lett.* **2001**, 42, 1945.

²⁵ Pour des revues sur l'hydrosilylation catalytique, voir : (a) Addis, D.; Das, S.; Junge, K.; Beller, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, 50, 6004. (b) Li, B.; Sortais, J.-B.; Darcel, C. *RSC. Adv.* **2016**, 6, 57603. (c) Merel, D. S.; Minh Loan, T.-D.; Gaillard, S.; Dupau, P. R.; Renaud, J.-L. *Coord. Chem. Rev.* **2015**, 288, 50. (d) Schoder, K.; Junge, K.; Beller, M. *Chem. Commun.* **2011**, 47, 4849.

Cependant, la forte réactivité des hydrures métalliques rend ces méthodes généralement peu chimiosélectives.^{6,26} C'est dans cette perspective qu'Adolfsson a étudié l'utilisation de l'hexacarbonyle de molybdène (schéma 7).²⁷

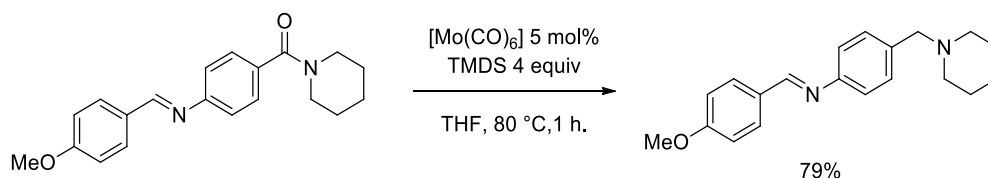


Schéma 7

Remarquablement, les conditions réactionnelles sont totalement sélectives de fonctions sensibles comme un aldéhyde ou une imine. Cette sélectivité s'est révélée être dépendante de la température. En effet, un abaissement de la température est nécessaire afin d'obtenir une sélectivité (schéma 8). Cependant, la formation non productive d'un hémiaminal silylé stable à 50 °C a été observée. L'ajout de chlorure de lithium permet le départ de l'éther silylé par une activation de type acide-base de Lewis, permettant ainsi la réduction. La réaction doit donc s'effectuer en trois étapes monotopes (schéma 8).

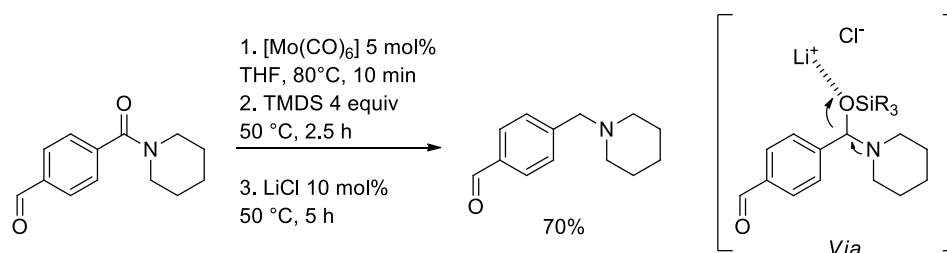


Schéma 8

Ces approches catalytiques étant limitées par différents paramètres (toxicité et coût élevé des catalyseurs, contamination du produit par les métaux), la catalyse en absence de métaux a été étudiée et fera l'objet des paragraphes suivants.

1.2.2.2 Catalyse non-métallique

1.2.2.2.1 Catalyseurs dérivés du bore

Mentionnée dès 1966 par Corriu,²⁸ Piers décrit en 1996 la première hydrosilylation de cétones et d'aldéhydes en absence de métaux.²⁹ Malgré l'efficacité de cette méthodologie, ce n'est

²⁶ Schneider, J. J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1996**, 35, 1068.

²⁷ Tinnis, F.; Volkov, A.; Slagbrand, T.; Adolfsson, H. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, 55, 4562.

²⁸ Pour quelques exemples pionniers d'hydrosilylation de fonctions carbonyles, voir : (a) Boyer, J.; Breliere, C.; Corriu, R. J. P.; Kpton, A.; Poirier, M.; Royo, G. J. *Organomet. Chem.* **1986**, 311. (b) Corriu, R. J. P.; Perz, R.; Reye, G. *Tetrahedron* **1983**, 39, 999.

qu'une dizaine d'années plus tard que celle-ci a été étendue aux amides, illustrant ainsi la difficulté de cette réaction. En 2009, l'utilisation du pentafluorotriphénylborane en association avec le diphenylsilane est développée par Zhang.³⁰ Des réductions d'indole, d'alcool, d'éther d'énol ainsi que d'énamine et d'isocyanate sont également mentionnées (schéma 9).

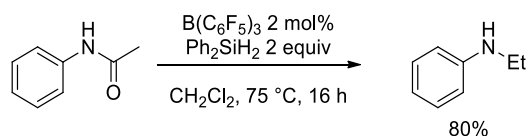


Schéma 9

Par la suite, cette réaction a été étendue par Adronov et Cantat (schéma 10).³¹

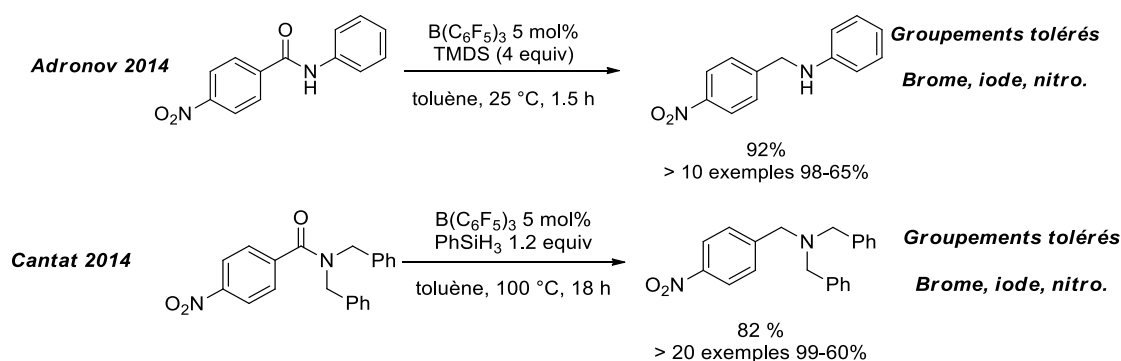


Schéma 10

Remarquablement, les conditions développées par Cantat permettent l'hydrosilylation indirecte d'un amide primaire après une première étape de silylation (schéma 11).

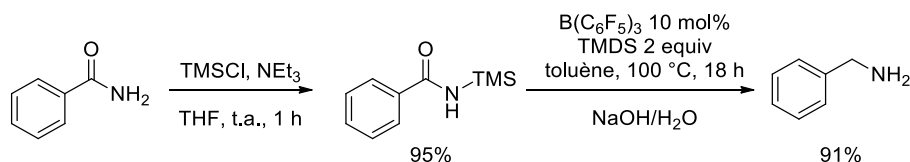


Schéma 11

Cependant la chimiosélectivité est limitée au groupe nitro et aux halogènes. En effet, il a été montré que les groupes esters ainsi que les amides conjugués conduisent à des mélanges de produits.^{31b} De plus la réduction en présence de cétones, de carbamates ou d'autres groupes protecteurs couramment utilisés en synthèse organique (éther de benzyle, éther allylique, éthers silylés) n'est pas mentionnée.

²⁹ Parks, D. J.; Piers, W. E. J. Am. Chem. Soc. **1996**, 118, 9440.

³⁰ Tan, M.; Zhang, Y. Tetrahedron. Lett. **2009**, 50, 4912.

³¹ (a) Chadwick, R.; Kardelis, V.; Lim, P.; Adronov, A. J. Org. Chem. **2014**, 79, 7728. (b) Blondiaux, E.; Cantat, T. Chem. Commun, **2014**, 50, 9349.

Face à cet important challenge, l'ajout d'additifs a par la suite été envisagé. Inspiré par les travaux de Charrette,³² la coopération entre l'anhydride triflique et une base de Brønsted a été démontrée par Huang.³³ Ces conditions nécessitent donc une activation stœchiométrique mais permettent la réduction d'amides dans des conditions douces en présence de cétones ou d'esters (schéma 12).

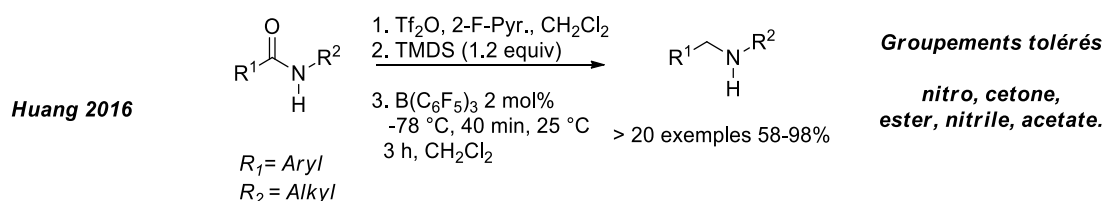


Schéma 12

La chimiosélectivité observée peut être déduite du mécanisme réactionnel en invoquant la différence de basicité de Lewis entre un amide et une cétone ou un ester.³⁴ En effet, les auteurs invoquent une activation de l'amide par l'anhydride triflique conduisant après déprotonation du triflimidate **A** à un intermédiaire de type nitrilium **B** facilement réduit en amine **C** par le TMDS en présence du perfluorotriphénylborane (schéma 13).

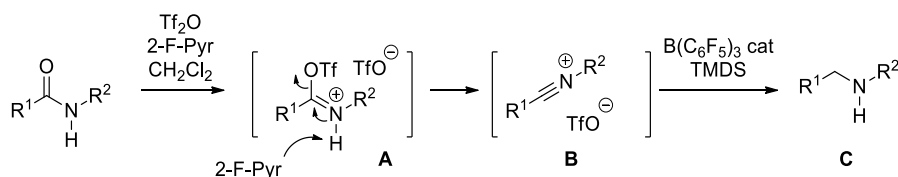


Schéma 13

Enfin, le défaut majeur du perfluorotriphénylborane est l'impossibilité de moduler ces propriétés stériques et électroniques, ce qui rend indispensable l'ajout d'additifs en quantité stœchiométrique en vue d'améliorer la réactivité et la sélectivité.

La solution envisagée a donc été d'utiliser des catalyseurs commerciaux moins réactifs, mais potentiellement plus sélectifs en vue de s'affranchir de l'ajout d'additifs.

C'est à travers les travaux d'Okuda que l'on peut trouver l'une des illustrations de cette stratégie. Celui-ci a ainsi développé la réduction chimiosélective d'amides à l'aide du triphénylborane commercial en présence de phénylméthylsilane (schéma 14).³⁵

³² Barbe, G.; Charette, A. B. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, 130, 18. Pour des exemples plus récents, voir : (a) Pelletier, G.; Bechara, W. S.; Charette, A. F. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, 132, 12817. (b) Xiang, S.-H.; Xu, J.-A.; Yuan, H.-Q.; Huang, P.-Q. *Synlett* **2010**, 2010, 1829.

³³ Wang, Y. R.; Lang, Q.-W.; P.-Q.; Huang, J. *Org. Chem.* **2016**, 81, 4235.

³⁴ Pour une étude comparative des constantes d'association entre plusieurs fonctions carbonyles et B(C₆F₅)₃, voir : Parks, D. J.; Parvez, M.; Atencio, R.; Zaworotko, M. J.; Piers, W. E. *Organometallics* **1998**, 17, 1369.

³⁵ Mukherjee, D.; Shirase, S.; Mashima, K.; Okuda, J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, 55, 13326.

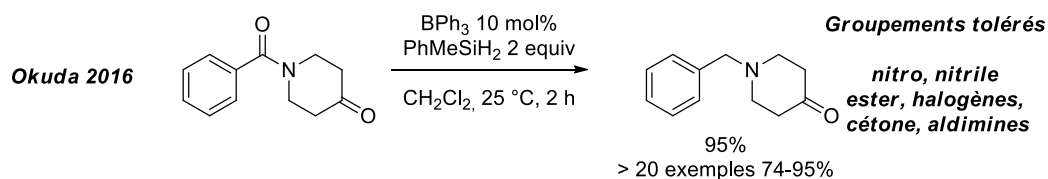


Schéma 14

De manière intéressante cette méthodologie conduit à la chimiosélectivité la plus large, en présence notamment d'une cétone ou encore d'une aldimine, jusqu'alors tolérées en présence d'un catalyseur tel que l'hexacarbonyle de molybdène d'Adolfsson.²⁷ Toutefois, la réduction d'un amide α - β insaturé pose encore problème. D'un point de vue mécanistique, l'hypothèse proposée par les auteurs est contre-intuitive. Contrairement au mécanisme communément admis dans le cas du perfluorotriphénylborane,³⁶ une activation de type acide-base de Lewis de l'amide par le triphénylborane est avancée, conduisant ainsi à un intermédiaire **B** dérivé d'un imidate (schéma 15).

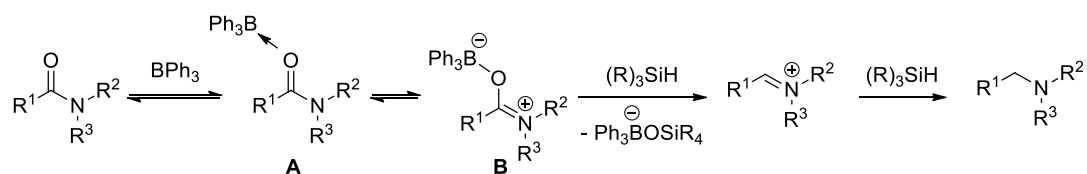


Schéma 15

Cependant, bien que l'observation de la formation d'un adduit de Lewis stable entre un amide et le perfluorotriphénylborane ait permis la confirmation de cette interaction,³⁷ elle est généralement considérée comme contreproductive pour la réaction d'hydrosilylation.^{31b} De plus, aucune preuve directe de la réduction de l'intermédiaire **A** ou **B** par le phénylméthylsilane n'est mentionnée. Enfin la réactivité similaire du phénylsilane et du phénylméthylsilane est étonnante. En effet, il est connu qu'en absence d'activation du silane, les hydrures du phénylsilane possèdent un caractère nucléophile plus faible que ceux du diméthylphénylsilane.³⁸ Ceci va donc à l'encontre de la simple réduction d'un intermédiaire iminium **B** par un hydrosilane (schéma 15).

³⁶ (a) Blackwell, J. M.; Foster, K. L.; Beck, V. H.; Piers, W. E. *J. Org. Chem.* **1999**, 64, 4887. (b) Shinke, S.; Tsuchimoto, T.; Kawakami, Y. *Silicon Chem.* **2007**, 3, 243. (c) Rendler, S.; Oestreich, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, 47, 5997. (d) Piers, W. E.; Marwitz, A. J. V.; Mercier, L. G. *Inorg. Chem.* **2011**, 50, 12252. (e) Sakata, K.; Fujimoto, H. *J. Org. Chem.* **2013**, 78, 12505. (f) Houghton, A. Y.; Hurmalainen, J.; Mansikkamaki, A.; Piers, W. E.; Tuononen, H. M. *Nat. Chem.* **2014**, 6, 983.

³⁷ Parks, D. J.; Piers, W. E.; Parvez, M.; Atencio, M. J.; Zaworotko, M. J. *Organometallics* **1998**, 17, 1369.

³⁸ Horn, M.; Schappele, L. H.; Lang-Wittkowski, G.; Mayr, H.; Ofial, A. R. *Chem. Eur. J.* **2013**, 19, 249.

Outre l'utilisation du triphénylborane, l'utilisation des acides boroniques comme substitués au $B(C_6F_5)_3$ pour la catalyse de la réduction des amides a également été envisagée.

C'est dans cette perspective que Beller a réalisé la réduction d'une large gamme d'amides tertiaires, secondaires ou encore primaires à l'aide d'un acide boronique (schéma 16).³⁹ L'utilisation d'un acide boronique dérivé du 5-bromobenzothiophène en association avec le phénylsilane permet une réduction sélective en présence de groupes ester, nitro ou encore nitrile. Cependant, les acides boroniques possèdent une acidité de Lewis très faible par rapport au perfluorotriphénylborane,⁴⁰ ce qui entraîne la nécessité d'employer de hautes températures (110-130 °C).

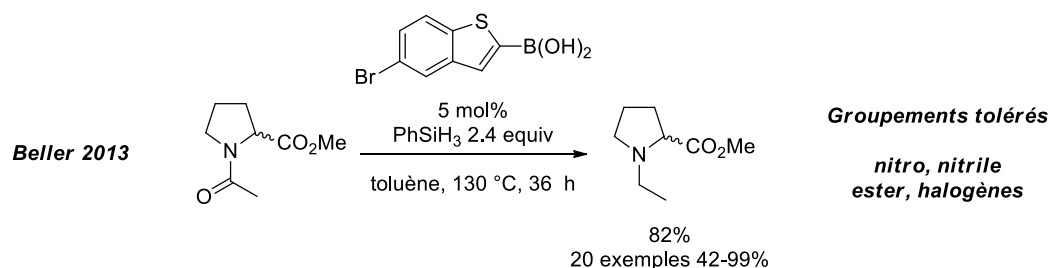


Schéma 16

1.2.2.2.1. Autres catalyseurs non dérivés du bore

Si la majorité des catalyseurs non métalliques utilisés pour la réaction de réduction des amides sont dérivés du bore, d'autres catalyseurs ont été utilisés pour activer les hydrosilanes (schéma 17).⁴¹

³⁹ Li, Y.; de La Torre, M.; Gradow, K.; Bentrup, U.; Junge, K.; Zhou, S.; Bruckner, A.; Beller, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, 52, 11577.

⁴⁰ (a) Payette, J. N.; Yamamoto, H. In *Boronic Acids*, 2nd ed., Hall, D., Ed.; Wiley-VCH: Weinheim, **2011**, 551. (b) Ishihara, K. In *Lewis Acids in Organic Synthesis*; Yamamoto, H., Ed.; Wiley-VCH: Weinheim, **2000**, 1, 89. (c) Ishihara, K. In *Boronic Acids*, 1st ed.; Hall, D., Ed.; Wiley-VCH: Weinheim, **2005**, 377. (d) Piers, W. E. *Adv. Organomet Chem.* **2004**, 52, 1.

⁴¹ (a) Fernandez-Salas, J. A.; Manzini, S.; Nolan, S. P. *Chem. Commun.* **2013**, 46, 9758. (b) Xie, W.; Zhao, M.; Cui, C. *Organometallics* **2013**, 32, 7440.

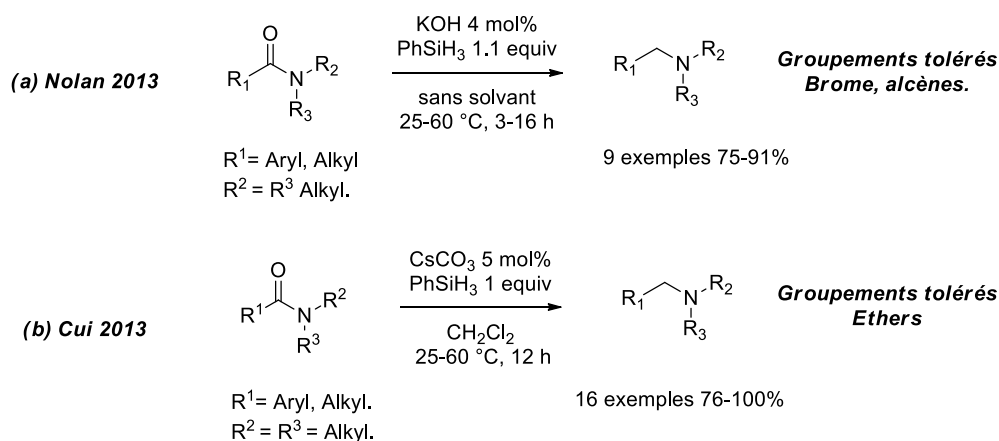


Schéma 17

Remarquablement, ces méthodologies catalytiques utilisent des nucléophiles très disponibles. Elles présentent donc un intérêt notable par rapport aux méthodologies utilisant des métaux de transitions ou des acides de Lewis dérivés du bore. Cependant le faible champ d'application de ces méthodologies ainsi que l'absence de chimiosélectivité en présence de fonctions telles que les dérivés carbonylés, les esters ou encore les groupes nitro ou nitriles, sont des limitations importantes.

Si des progrès importants ont été apportés que ce soit en termes de conditions expérimentales (température, charge catalytique, prix du catalyseur) ou de chimiosélectivité par tous ces travaux, plusieurs points restent cependant à améliorer.

- Trouver un système catalytique très efficace (faible charge catalytique), stable, facile d'accès et peu coûteux capable d'effectuer la réaction dans des conditions très douces.
- Obtenir une réduction largement chimiosélective, en présence d'autres fonctions carbonylées, de groupes protecteurs divers, d'amides α - β insaturées.
- Rationnaliser le mécanisme réactionnel en vue d'appliquer notre système catalytique à d'autres fonctions (oxydes de phosphines, cétones, aldéhydes, imines).

C'est dans ce contexte que s'inscrit le commencement de nos travaux sur l'utilisation d'acides boriniques pour la catalyse de la réaction de réduction d'amides. Au début de notre étude, une méthodologie répondant aux trois objectifs exposés ci-dessus demeurerait un challenge important.

2. Les acides boriniques : des catalyseurs de choix

2.1. Rappels bibliographiques

Mentionnés dès 1997 par Yamamoto,⁴² les acides boriniques sont moins étudiés dans la littérature en comparaison des boranes et des acides boroniques.⁴³

Les acides boriniques présentent cependant des avantages intéressants.

- Ils sont plus stables que les boranes correspondants (meilleure stabilité sous atmosphère non contrôlée, plus stables en milieu aqueux).
- Les méthodologies de synthèses sont particulièrement bien documentées.⁴⁴
- La présence de deux cycles aromatiques entraîne une possibilité de fonctionnalisation supérieure à celles des acides boroniques.

De plus, la mesure de leur acidité de Lewis n'ayant fait l'objet d'aucune étude dans la littérature,⁴⁵ il apparaissait intéressant d'étudier leur réactivité par rapport à celles des boranes et des acides boroniques. C'est pourquoi, une échelle de l'acidité de Lewis des acides boriniques sera proposée au cours du chapitre 5.

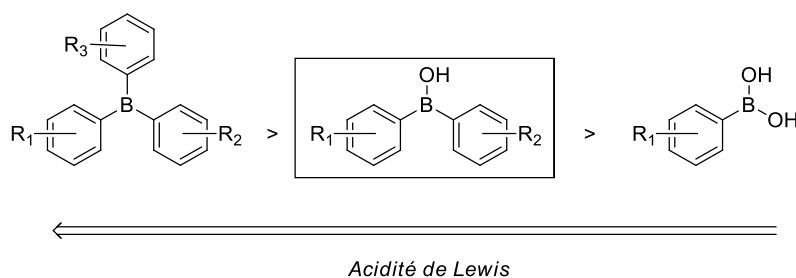


Schéma 18

Aucune étude n'ayant fait état de l'utilisation de ces catalyseurs dans des réactions de réductions, nous avons comme objectif d'obtenir une activité similaire au

⁴² Ishihara, K.; Kurihara, H.; Yamamoto, H. *Synlett* **1997**, 597.

⁴³ Pour une étude bibliographique sur la catalyse par les acides boriniques, voir Chapitre 5.

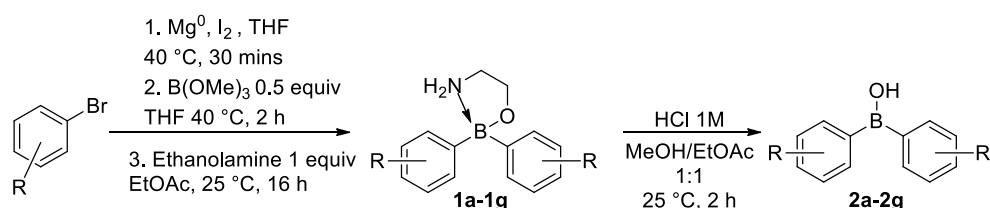
⁴⁴ (a) Chudzinski, M. G.; Chi, Y.; Taylor, M. S. *Aust. J. Chem.* **2011**, 64, 1466. (b) Davies, G. M.; Davies, P. S.; Paget, W. E.; Wardleworth, J. M. *Tetrahedron Lett.* **1976**, 17, 795. (c) Dimitrijevic, E.; Cusimano, M.; Taylor, M. S. *Org. Biomol. Chem.* **2014**, 12, 1391. (d) Lee, D.; Taylor, M. S. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, 133, 3724. (e) Marciasini, L.; Cacciuttolo, B.; Vautier, M.; Pucheault, M. *Org. Lett.* **2015**, 17, 3532. (f) Richard, J.; Birepinte, M.; Charbonnier, J.-B.; Liautard, V.; Pinet, S.; Pucheault, M. *Synthesis*, **2017**, 49, 736. (g) Murakami, S.; Suzuki, T. WO 2014030600, **2014**. (h) Dimitrijevic, E.; Cusimano, M.; Taylor, M. S. *Org. Biomol. Chem.* **2014**, 12, 1391. (i) van Veen, R.; Bickelhaupt, F. J. *Organomet. Chem.* **1970**, 24, 589. (j) Igarashi, T.; Tobisu, M.; Chatani, N. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2017**, 56, 2069.

⁴⁵ (a) Ishihara, K.; Yamamoto, H. *Eur. J. Org. Chem.* **1999**, 1999, 527. (b) Ishihara, K.; Kurihara, H.; Yamamoto, H. *J. Org. Chem.* **1997**, 62, 5664.

perfluorotriphénylborane en termes de réactivité et une sélectivité proche de l'acide boronique de Beller.

2.2. Synthèse des catalyseurs

Dans un premier temps plusieurs acides boriniques ont été synthétisés.⁴⁶ Cette synthèse débute par la double addition d'un réactif de Grignard sur le triméthylborate suivi de la formation des complexes **1a-1g** en présence d'éthanolamine.⁴⁷ L'hydrolyse acide de ce complexe fournira les acides boriniques correspondants **2a-2g** avec des rendements globaux compris entre 32 et 68% (schéma 19).



Entrée	R	Rdts Hydrolyse (%)	Rdts Global (%)
1	H	35 1a	32 2a
2	2-Chloro	72 1b	68 2b
3	2-Fluoro	55 1c	53 2c
4	2-Methyl	21 1d	21 2d
5	4-Chloro	69 1e	66 2e
6	4-OMe	61 1f	58 2f
7	2-Chloro-5-Fluoro	45 1g	45 2g

Schéma 19

Nous remarquons de fortes différences entre les rendements. Celles-ci peuvent s'expliquer de deux manières. La première repose sur la différence de réactivité entre les réactifs de Grignard conduisant à la formation de produits secondaires (boranes, borates). La seconde vient du traitement aqueux qui survient après la formation du complexe. En effet, le complexe N-ate peut être partiellement relargué dans la phase aqueuse diminuant ainsi les rendements. Cependant cette étape de complexation s'avère indispensable afin d'éviter toute trace d'acide boronique en fin de synthèse.⁴⁸ La formation du complexe N-ate étant sélective du borinate, une simple trituration dans le chloroforme permet alors la séparation entre le complexe N-ate

⁴⁶ Mohy El Dine. T.; Rouden, J.; Blanchet, J. Chem. Commun. **2015**, 51, 16084.

⁴⁷ Gernigon, N.; Al-Zoubi, R. M.; Hall, F. G. J. Org. Chem. **2012**, 77, 8386.

⁴⁸ Letsinger, R. L.; Skoog, I. J. Am. Chem. Soc. **1955**, 77, 2491.

(insoluble dans le chloroforme) et les produits secondaires (boranes, borates, acides boroniques) eux solubles, assurant ainsi la pureté des acides boroniques.

Bien que cette méthodologie de synthèse permette des rendements satisfaisants, des méthodes de synthèses plus sélectives utilisant notamment une amine-borane comme source de bore ont été développées.^{44e,44f} Il serait intéressant d'évaluer la faisabilité de ces méthodes afin d'élargir la gamme de catalyseurs disponibles.

Ayant en main une large gamme d'acides boroniques, nous avons par la suite étudié leur réactivité pour la réduction des amides.

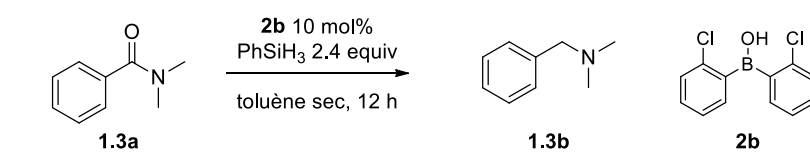
3. Résultats expérimentaux

3.1. Optimisation des conditions expérimentales

3.1.1. Variation des paramètres expérimentaux

Nous avons cherchés dans un premier temps à optimiser la réaction avec un substrat simple, la N,N-diméthylbenzamide **1.3a**, en présence de l'acide borinique **2b**.^{49,50}

En présence de 10 mol% du catalyseur **2b** associé à 2.4 équivalents de phénylsilane, l'amine **1.3b** a pu être isolée avec un rendement de 97% après 12 h à 65 °C (tableau 1, entrée 1). En baissant la température à 45 °C ou à 20 °C, des conversions plus faibles (57% et 22%) ont été observées (tableau 1, entrées 2, 3). Une réaction de contrôle en absence de l'acide borinique s'est montrée non productive (tableau 1, entrée 4).



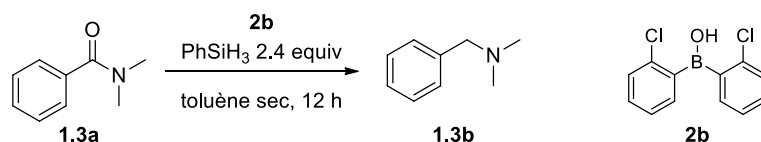
Entrée	Charge Catalytique (mol%)	T (°C)	Rendements (%) (Conversions)
1	10	65	97
2	10	45	(57)
3	10	20	(22)
4	0	65	(0)

Tableau 1

La charge catalytique a ensuite été étudiée : celle-ci a pu être diminuée à 5 mol% sans érosion de la réactivité (tableau 2, entrée 1), alors qu'une charge de 2.5 mol% ou 1 mol% a entraîné des conversions plus faibles de 20% et 15% (tableau 2, entrées 2 et 3). De plus la nécessité de travailler sous atmosphère inerte et en présence de solvant anhydre a pu être confirmée, une diminution de la conversion ayant été observée lorsque la réaction est effectuée à l'air libre ou en présence de toluène non anhydre (tableau 2, entrées 4 et 5).

⁴⁹ Lors de deux études précédemment menées au laboratoire, il a été montré que l'acide 2-chlorophénylborinique **2b** était celui qui présentait la réactivité la plus intéressante.

⁵⁰ Mohy El Dine, T.; Evans, D.; Rouden, J.; Blanchet, J. Chem. Eur. J. **2016**, 22, 5894.



Entrée	Charge catalytique (mol%)	T (°C)	Rendements (%) (Conversions)
1	5	65	97
2	2.5	65	(20)
3	1	65	(15)
4	10	65	80 ^a
5	10	65	41 ^b

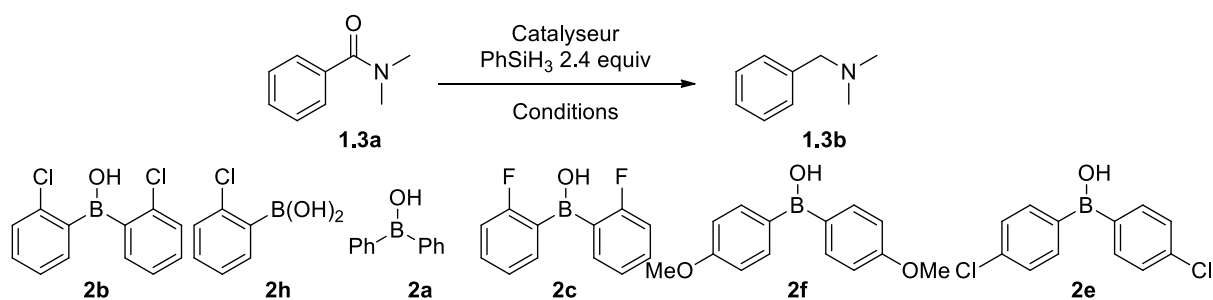
^a Réaction effectuée en présence d'oxygène. ^b Réaction effectuée dans du toluène non anhydre.

Tableau 2

L'influence de la structure du catalyseur a également été étudiée (tableau 3). En présence de l'acide boronique **2h** une quasi absence de réactivité a été observée (tableau 3 entrée 2), ce qui confirme la meilleure réactivité d'un acide borinique par rapport à l'acide boronique correspondant.

De plus la conversion nulle observée en présence du catalyseur **2a** dépourvu d'atomes de chlore suggère la nécessité de la substitution adéquate des groupes phényles (tableau 3 entrée 3). Inspirés par de récentes réductions réalisées en présence d'hydrosilanes et en absence de solvant,⁵¹ nous avons effectué la réaction dans des conditions similaires. Remarquablement, une augmentation de la réactivité a été observée, permettant ainsi une réaction à température ambiante (tableau 3, entrée 4).

⁵¹ Pour de récents exemples d'activations d'hydrosilanes en absence de solvant, voir : (a) Susse, L.; Hermeke, J.; Oestreich, M. J. Am. Chem. Soc. **2016**, 138, 6940. (b) Yin, Q.; Klare, H. F. T.; Oestreich, M. Angew. Chem. Int. Ed. **2016**, 55, 3204. (c) Toutov, A. A.; Liu, W. B.; Betz, K. N.; Fedorov, A.; Stoltz, B. M.; Grubbs, R. H. Nature **2015**, 518, 80.



Entrée	Catalyseur	Charge catalytique (mol%)	T (°C)	Temps h	Solvant	Rendements (%) (Conversions)
1	2b	10	65	12	toluène	97
2	2h	10	65	12	toluène	(0)
3	2a	10	65	12	toluène	traces
4	2b	5	20	12	sans solvant	98
5	2c	5	20	12	sans solvant	97
6	2f	5	20	12	sans solvant	(29)
7	2e	5	20	12	sans solvant	(31)
8	2b	5	0	12	sans solvant	54
9	2b	1	20	24	sans solvant	57
10	2b	1	45	45	sans solvant	79
11	B(C₆F₅)₃	10	20	18	sans solvant	(9)

Tableau 3

L'évaluation de différents acides boroniques a par la suite été effectuée en absence de solvant. En présence du dérivé **2d** comportant deux fonctions éthers électro-donneuses en para par rapport au bore, une conversion faible de 29% a été observée (tableau 3 entrée 6), ce résultat est probablement la conséquence d'une réduction de l'acidité de Lewis du catalyseur lorsque l'atome de bore est enrichi électroniquement.

L'importance de la localisation des atomes de chlores en ortho de l'atome de bore a été confirmée par une réaction de contrôle en présence du dérivé **2e** comportant deux atomes de chlore en para. Dans ces conditions une diminution de la conversion à 31% a été observée (tableau 3, entrée 7).

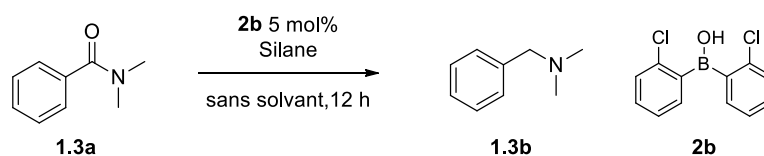
De manière assez surprenante, le catalyseur **2c** comportant deux atomes de fluor en ortho par rapport au bore a montré une activité similaire à celle du catalyseur **2b** (tableau 3, entrée 5). Cependant compte tenu du rendement obtenu lors de la synthèse du dérivé **2c** (45% pour **2c** contre 68% pour **2b**), nous avons sélectionné le catalyseur **2b** pour la suite de l'étude.

A température ambiante et en absence de solvant, il a été possible de diminuer la charge catalytique jusqu'à 1 mol%, cependant un ralentissement important a été observé (tableau 3, entrée 9). Une augmentation de la température à 45 °C est alors nécessaire afin d'obtenir l'amine **1.3b** avec un rendement de 79% (tableau 3, entrée 10).

Afin de mettre en perspective ces résultats préliminaires, une réaction de contrôle en présence du perfluorotriphénylborane à température ambiante a été entreprise. La faible conversion observée (tableau 3, entrée 11) souligne donc la réactivité singulière de l'acide borinique **2b** par rapport à l'utilisation de B(C₆F₅)₃.

3.1.2. Choix de l'hydrosilane

Ayant optimisé les conditions expérimentales avec le phénylsilane, la nature de l'hydrosilane a été ensuite étudiée. En effet, comme il a été montré dans la partie précédente, de nombreux hydrosilanes peuvent remplir le rôle d'agents réducteurs. Il semblait donc indispensable d'évaluer leur réactivité, étant donné les grandes différences de disponibilité de ces composés (tableau 4).



Entrée	Silane	Equiv	Rendements % 20 °C, sans solvant (Conversions)	Rendements % 65 °C, toluène (Conversions)
1	Me ₂ PhSiH	7	(8%)	0%
2	Et ₃ SiH	7	(0%)	0%
3	Ph ₃ SiH	7	0%	0%
4	PMHS	5	50% (T =45 °C)	(5%)
5	TMDS	4	54	-
6	Hexylsilane	2.4	81	-

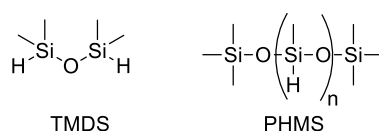


Tableau 4

Une relation très étroite entre la structure du silane et la réactivité a été observée. En effet, en présence de monohydrosilanes (diméthylphénysilane, triéthylsilane, triphénylsilane) une absence de réactivité a été observée (tableau 4, entrées 1-3), et ce, quelles que soient les

conditions réactionnelles testées : à température ambiante et en absence de solvant, ou à 65 °C dans le toluène sec. Par la suite, deux siloxanes très disponibles ont été testés. Le PHMS, un polymère de siloxane, a montré une réactivité à peine détectable (tableau 4, entrée 4). Le TMDS a montré une réactivité plus intéressante (tableau 4, entrée 5).⁵² En effet, un mélange de l'amide de départ **3a** (10 %), de l'amine **1.3b** (54%) et du benzaldéhyde **1.3c** (34%) est obtenu en présence d'un large excès de TMDS (Schéma 20). Le benzaldéhyde pourrait provenir de l'hydrolyse d'un iminium formé intermédiairement. La réduction sélective d'un amide en aldéhyde étant une réaction particulièrement difficile, il serait envisageable à l'avenir d'optimiser les conditions réactionnelles en présence de TMDS afin d'augmenter la proportion d'aldéhyde.

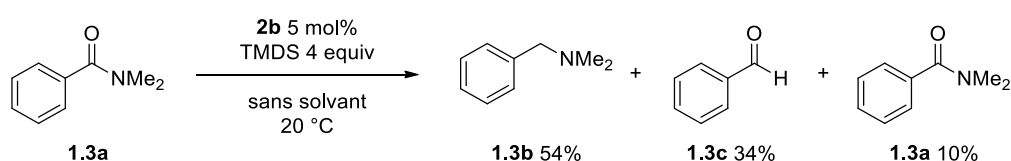


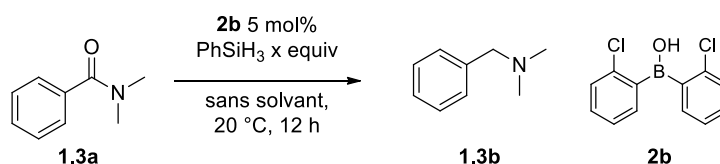
Schéma 20

Il est important de rappeler que la réduction sélective d'amides en aldéhydes dans des conditions d'hydrosilylation en présence d'hexacarbonyle de molybdène a déjà fait l'objet d'études dans la littérature.²⁷

En présence d'hexylsilane un rendement de 81% comparable de celui observé avec le phénylsilane a été obtenu (tableau 4, entrée 6).

Enfin par soucis d'économie d'atomes, la quantité d'hydrures a été diminuée (tableau 5). Cependant une diminution des rendements de 97% à 75% et 70% a été observée lorsque la réaction a été conduite en présence de 1.5 et de 1 équivalent de phénylsilane (tableau 5, entrées 2 et 3).

⁵² Pour une revue récente sur l'utilisation de TMDS en synthèse organique, voir : Pesti, J.; Larson, G. L. *Org. Process Res. Dev.* **2016**, 20, 1164.



Entrée	Silane	Equiv	Rendements (%)
1	PhSiH ₃	2,4	98
2	PhSiH ₃	1,5	75
3	PhSiH ₃	1	70

Tableau 5

Ces résultats suggèrent que la réactivité spécifique du phénylsilane résulte d'un compromis entre encombrement stérique et effets électroniques autour de l'atome de silicium. Paradoxalement, le phénylsilane est l'hydrure avec le caractère nucléophile le plus faible selon les travaux de Mayr (schéma 21).³⁸

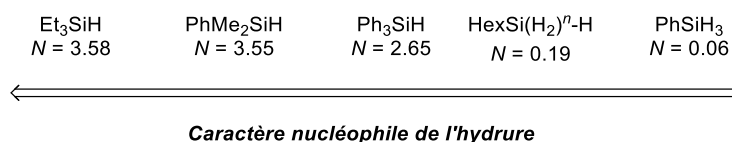


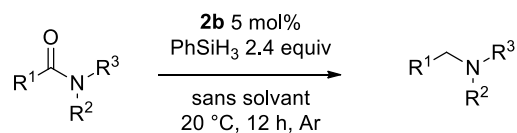
Schéma 21

Possédant désormais l'association idéale entre l'acide borinique **2b** et le phénylsilane, l'intérêt synthétique de la méthodologie a ensuite été étudiée.

3.2. Etude de l'intérêt synthétique de la réaction

3.2.1. Cas des amides tertiaires

Dans un premier temps des benzamides faiblement fonctionnalisés ont été étudiés. Hormis quelques problèmes de solubilité avec certains amides (substrats **1.4a**, **1.5a**, rendements entre-parenthèses) obligeant ainsi à travailler à 65 °C dans le toluène anhydre, les réactions ont toutes été menées à température ambiante en absence de solvant (tableau 6).



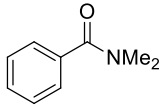
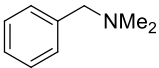
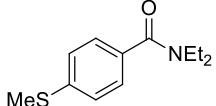
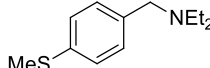
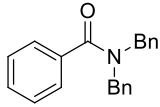
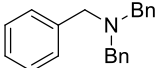
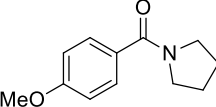
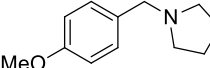
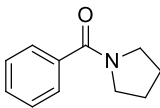
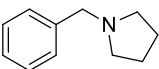
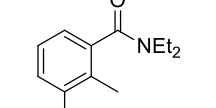
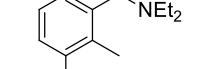
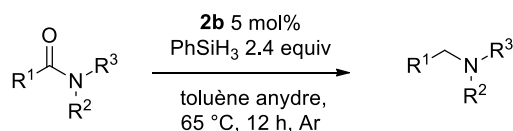
Entrée	Amide	Amine	Entrée	Amide	Amine
1	 1.3a	 1.3b 97%	4	 1.6a	 1.6b , 96%
2	 1.4a	 1.4b (99%)	5	 1.7a	 1.7b , 91%
3	 1.5a	 1.5b (84%)	6	 1.8a	 1.8b , 67% (83%)

Tableau 6

La réaction s'effectue avec des rendements de 84-99% avec des benzamides non fonctionnalisés (tableau 6, entrées 1-3). Aucune altération de la réactivité n'a été détectée en présence de substrats possédant des fonctions électro-donneuses de type éther ou thio-éther, les amines **1.6b** et **1.7b** ayant été isolées avec des rendements de 91% et 96%. La réactivité est sensible à l'encombrement stérique : avec l'amide **1.8a**, un rendement plus faible de 67% a été obtenu, augmenté néanmoins à 83% en utilisant du toluène anhydre à 65 °C.

La présence d'atomes de brome ou d'iode ne modifie pas la réactivité, que ce soit dans le toluène à 65 °C (tableau 7, entrées 1 et 3) ou en absence de solvant à température ambiante (tableau 7, entrée 2), des rendements compris entre 93% et 94% ont été obtenus. En présence du nitrobenzamide **1.12a** la réaction s'effectue sélectivement avec un rendement de 92% en absence de réduction secondaire du groupe nitro (tableau 7, entrée 4).⁵³

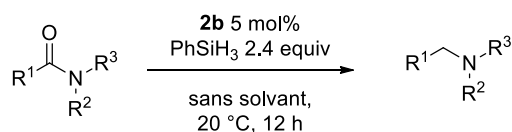
⁵³ Certains métaux de transitions ne permettent pas une réduction en présence du groupe nitro : Cheng, C.; Brookhart, M. J. Am. Chem. Soc. **2012**, 134, 11304.



Entrée	Amide	Amine	Entrée	Amide	Amine
1		 1.9b 94%	3		 1.11b 93%
2		 1.10b, 93%	4		 1.12b 92%

Tableau 7

Par la suite la réactivité d'amides dérivés d'hétérocycles a été évaluée. En présence d'un dérivé du furane **1.13a** un rendement de 88% a été obtenu (tableau 8, entrée 1). L'amide dérivé de l'indole **1.14a** est réduit sélectivement avec un rendement de 82% dans le toluène anhydre à 65 °C, en absence de formation d'indoline. Ce résultat est à rapprocher de la réduction d'indole en indoline par Zhang en présence de perfluorotriphénylborane.^{30,54}



Entrée	Amide	Amine	Entrée	Amide	Amine
1		 1.13b, 88%	3		 1.15b, 81%
2		 1.14b, (82%)	4		 1.16b, 95%

Tableau 8

Le lactame **1.13a** s'est également montré compatible, l'amine correspondante ayant été isolée avec un rendement de 81% (tableau 8, entrée 3). Enfin en présence du formamide **1.14a** la réaction se déroule avec un rendement de 95% (tableau 8, entrée 4). Considérant les

⁵⁴Afin de confirmer cette sélectivité, une réaction de contrôle avec le N-méthyl-indole a été effectuée et aucune réduction de l'indole n'a été observée (conditions du tableau 8).

précédents résultats obtenus au laboratoire par Tharwat Mohy El Dine ainsi que des résultats récemment décrit dans la littérature,^{50,55} nous avons tenté une réaction de formylation dans le DMF dans nos conditions optimales (**2b** 5 mol%, 65 °C) en présence de phénylsilane, avec pour objectif d’observer une réaction monotope de formylation puis réduction. Cependant uniquement la réaction de formylation a été observée.

Conformément à l’optimisation précédemment décrite, la possibilité de diminuer la charge catalytique à 1 mol% a été exemplifiée sur les amides **1.3a**, **1.11a** et **1.13a** (tableau 9). Dans ces conditions aucune diminution notable de la réactivité n’a été détectée, comme l’atteste les rendements obtenus avec les amides **1.3b** (79%), **1.10a** (78%), ou encore **1.8a** (74%, tableau 9, entrée 1-3). Enfin, afin de démontrer l’efficacité de notre système catalytique, un exemple de réduction à 0 °C a été effectué. En présence de 5 mol% de **2b** à 0 °C, l’amine **1.3b** a pu être isolée avec un rendement de 54% (tableau 9, entrée 4).

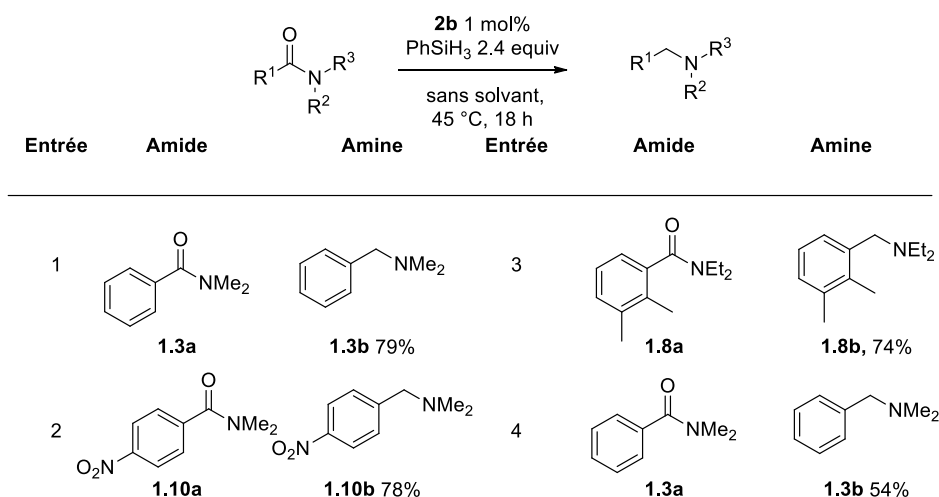


Tableau 9

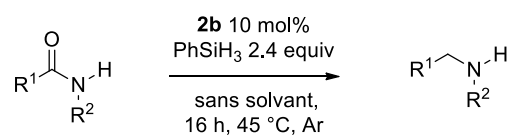
Si ces résultats sont comparables avec ceux décrits par Beller et Cantat, une avancée a été effectuée en réalisant la réaction à température ambiante. C’est pourquoi nous nous sommes rapidement tournés vers l’étude de la réactivité des amides secondaires. En effet, ces substrats sont reconnus comme étant plus difficiles à réduire, étant donné la présence plus marquée de la forme de résonance ce qui a tendance à diminuer le caractère électrophile du carbone.³

⁵⁵ Fu et Lin ont récemment décrit une méthylation réductrice d’amines en présence d’une quantité catalytique de Cs₂CO₃ dans des conditions d’hydrosilylations à l’aide de CO₂ voir : Fang, C.; Lu, C.; Liu M.; Zhu, Y.; Fu, Y.; Lin, B. L. ACS. Catal. **2016**, 6, 7876.

3.2.2. Cas des amides secondaires

La réduction des amides secondaires ne pose pas de difficultés lorsque le perfluorotriphénylborane est utilisé en tant que catalyseur.^{30,31} En revanche, en présence de l'acide boronique décrit par Beller,³⁹ une baisse significative des rendements a été observée alors que les travaux d'Okuda ne mentionnent aucun exemple de réduction d'amides secondaires.³⁵

Les conditions précédemment optimisées ont donc été appliquées à quelques amides secondaires. Les résultats obtenus sont réunis dans le tableau ci-dessous.



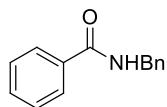
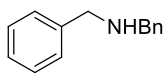
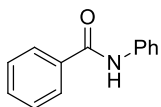
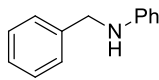
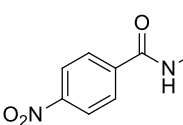
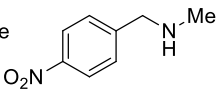
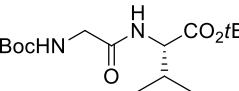
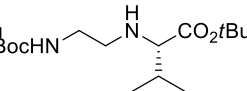
Entrée	Amide	Amine	Entrée	Amide	Amine
1	 1.17a	 1.17b 95%	3	 1.19a	 1.19b 61% (36 h)
2	 1.18a	 1.18b , 97%	4	 1.20a	 1.20b , 0% (36 h)

Tableau 10

La réaction est généralisable aux amides secondaires peu fonctionnalisés comme l'atteste les bons rendements de 95% et 97% obtenus en présence des dérivés **1.17a** et **1.18a** (tableau 9 entrées 1 et 2). En revanche en présence d'un amide dérivé d'aniline un ralentissement de la réaction a été observé. En conséquence le temps de la réaction a été allongé et après 36 h l'amide **1.19b** a été obtenu avec un rendement de 61% (tableau 9, entrée 3). Enfin en présence du dipeptide Boc-Gly-Val-OtBu, aucune réactivité n'a été observée, le produit de départ étant intégralement récupéré. Ce résultat permet toutefois d'envisager une réduction chimiosélective en présence d'une fonction carbamate ou ester.

3.2.3. Cas des amides primaires

Les amides primaires ont ensuite été évalués, ces substrats étant connus comme difficiles à réduire par des hydrosilanes pour deux raisons.⁷ La première découle directement du recouvrement orbitalaire entre le doublet de l'atome d'azote et la double liaison carbone-

oxygène (cf schéma 1). Dans le cas des amides tertiaires, la gêne stérique induite par la présence de substituants sur l'atome d'azote empêche le recouvrement du doublet électronique de l'atome d'azote sur l'atome de carbone, rendant ainsi le carbonyle plus électrophile (schéma 22).

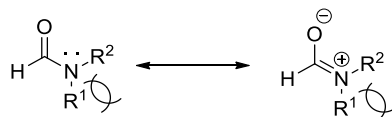


Schéma 22

Dans le cas des amides primaires, la planarité induite par le recouvrement total entre le doublet de l'azote et la fonction carbonyle tend à diminuer fortement le caractère électrophile du carbonyle (schéma 23).^{3b,56}

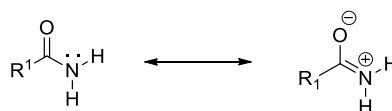


Schéma 23

La deuxième raison vient de la présence d'une possible réaction secondaire de déshydratation conduisant à un nitrile, le plus souvent observée en présence de métaux de transition.

Nos observations confirment les difficultés rapportées par Beller.³⁹ En effet, et même en présence de 20 mol% de catalyseur **2b** et à une température de 65°C pendant 36 h, aucune réduction n'a été observée, quelle que soit le caractère électronique du noyau aromatique (schéma 24). Il est également important de noter qu'aucune formation de nitrile n'a été détectée.

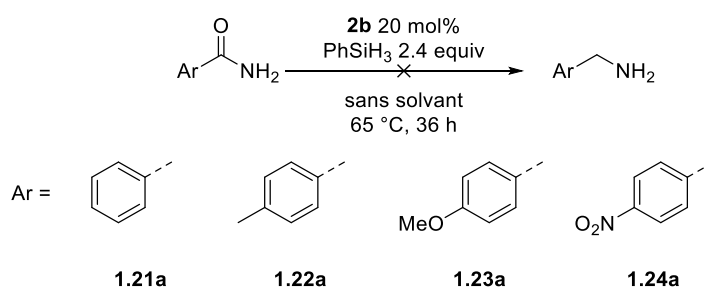


Schéma 24

La réduction des amides primaires constitue donc une limitation à notre méthodologie.

⁵⁶ Slebocka-Tilk, H.; Brown, R. S. J. Org. Chem. **1987**, 52, 805.

3.2.4. Diversité fonctionnelle

En vue de valider l'entendue synthétique de notre méthodologie. La réduction sélective de plusieurs amides en présence de fonctions chimiques courantes a été entreprise. Les résultats obtenus sont rassemblés dans le tableau 11.

$$\text{R}^1\text{-C(=O)-N(R}^2\text{)-R}^3 \xrightarrow[\text{Ar}]{\text{2b 5 mol\%, PhSiH}_3 \text{ 2.4 equiv, sans solvant, 20 }^\circ\text{C, 12 h}}$$

$$\text{R}^1\text{-CH}_2\text{-N(R}^2\text{)-R}^3$$

Entrée	Amide	Amine	Entrée	Amide	Amine
1			4		
	1.25a	1.25b, 72%		1.28a	1.28b, 93%
2			5		
	1.26a	1.26b, 82%		1.29a	1.29b, 92%
3			6		
	1.27a	1.27b, 90%		1.30a	1.30b, 65% (PhSiH ₃ 4.8 equiv, 45 °C)

Tableau 11

La réaction se déroule parfaitement en présence d'un alcool primaire, l'amino alcool **1.25b** correspondant étant isolé avec un rendement de 72% (tableau 11, entrée 1). Divers groupes protecteurs de la fonction alcool sont également tolérés. Des rendements allant de 82 à 93% ont été obtenus en présence d'un éther benzylique, d'éthers allyliques ou encore d'un éther silylé OTBDMS (tableau 11, entrées 1-5). Le diamide **1.30a** s'est également révélé réactif fournissant la diamine correspondante en présence de 4.8 équivalents de phénylsilane à 45 °C avec un rendement de 65% (tableau 1, entrée 6).

La possibilité d'effectuer la réaction avec seulement 1 mol% d'acide borinique **2b** a été démontrée dans le cas des substrats **1.26a** et **1.29a**. Dans ces conditions une légère diminution des rendements (59% et 63%) a été observée (schéma 25).

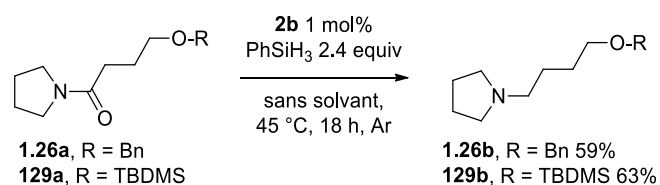


Schéma 25

Enfin, une réaction test en présence du perfluorotriphénylborane dans les conditions précédemment décrites par Cantat a entraîné la déprotection non sélective de l'éther allylique **27a**, en absence de réduction de l'amide (schéma 26).^{31b, 57}

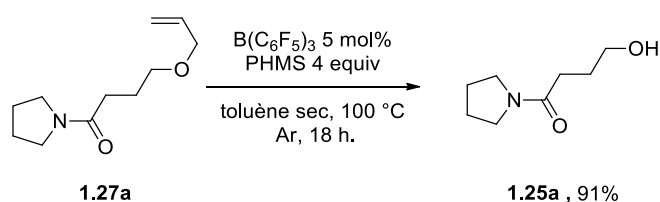


Schéma 26

Ayant évalué l'étendue de la réaction, une étude de la sélectivité via la mise en place de réactions compétitives a été entreprise afin de confirmer l'intérêt synthétique de notre méthodologie.

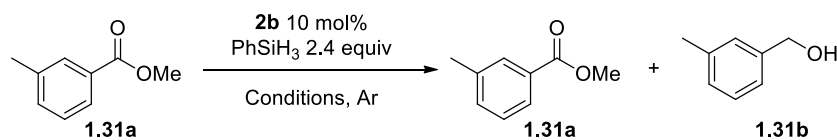
3.3. Etude de la chimiosélectivité en présence de fonctions carbonyles d'esters et de carbamate.

3.3.1. Cas des esters et des carbamates.

Nous avons débuté cette étude par la réduction en présence de deux groupes fonctionnels fréquents en synthèse organique : les esters et les carbamates.

La réduction d'un ester dérivé de l'acide benzoïque a tout d'abord été entreprise (schéma 27).

⁵⁷ Pour une liste non exhaustive de réductions d'alcools et d'éthers en présence de perfluorotriphénylborane, voir : (a) Liu, J.-X.; Rubin, M.; Benson, S.; Yamamoto, Y.; Gevorgyan, V. *Tetrahedron. Lett.* **1999**, 40, 8919. (b) Liu, J.-X.; Rubin, M.; Benson, S.; Yamamoto, Y.; Gevorgyan, V. *J. Org. Chem.* **2000**, 65, 6179.



Entrée	Conditions	1.31a	1.31b
1	toluène sec, 65 °C, 12 h.	> 95	0
2	toluène sec, 65°C, 24 h.	> 90	0
3	toluene sec, 80 °C, 72 h	0	91

Schéma 27

Dans les conditions optimales précédemment décrites, aucune réduction de l'ester en alcool n'a été détectée, le produit de départ ayant été récupéré dans les deux cas (schéma 27, entrées 1-2). Ce n'est qu'après 72 h d'agitation à 80°C dans le toluène que la réduction de l'ester avec un rendement de 91% (schéma 27, entrée 3). Par la suite une réaction compétitive a été réalisée en présence de l'amide **1.3a** (schéma 28).

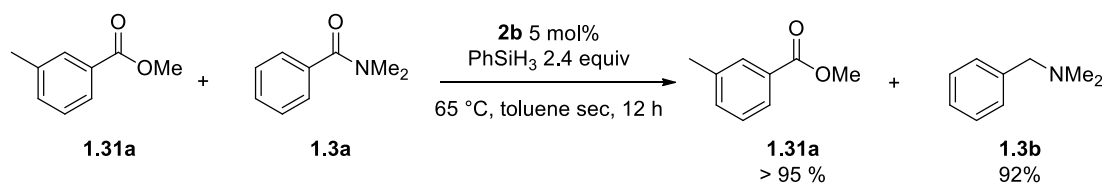


Schéma 28

En accord avec les résultats précédents, une réduction sélective de l'amide avec un rendement de 92% a été observée. Suite à ces résultats encourageants, la sélectivité a été préalablement évaluée sur un substrat bifonctionnel à 65 °C dans le toluène (schéma 29). Les conditions réactionnelles permettent la réduction sélective de l'amide en présence d'une fonction ester avec la pyrrolidine **1.32a**, l'aminoester **1.32b** a été obtenu avec un rendement de 62% (schéma 29).

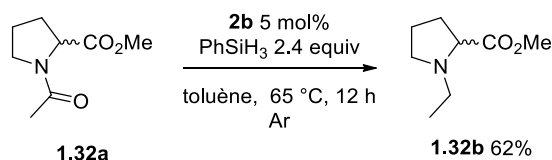


Schéma 29

Cette sélectivité a également été étudiée à température ambiante. En présence du dérivé **1.33a** aucune réduction de la fonction ester n'a été observée, et l'aminoester **1.33b** a été isolé avec un rendement de 91% après 12 h d'agitation à température ambiante (schéma 30).

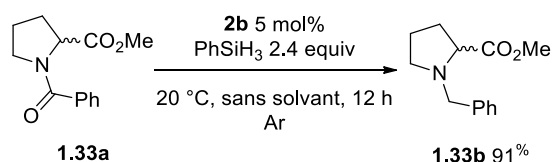


Schéma 30

De plus une réaction de contrôle en présence du perfluorotriphénylborane à température ambiante n'a pas permis d'observer une réduction de la fonction amide ni de l'ester en présence du substrat **1.33a** (schéma 31).

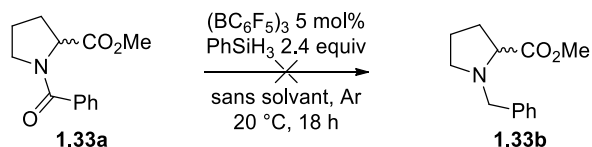


Schéma 31

Si ce résultat semble étonnant, il est parfaitement en accord avec la réactivité du perfluorotriphénylborane. En effet, il est connu qu'à température ambiante, ce type de borane très appauvri en électron forme des adduits de Lewis avec les fonctions amides, ce qui diminue la concentration en acide de Lewis libre, empêchant ainsi la réaction d'hydrosilylation.^{31b}

Similairement, après une réaction compétitive en présence du carbamate de méthyle **1.34a**, une réduction totalement chimiosélective de l'amide a été observée et l'amine correspondante a été isolée avec un rendement de 91 % (schéma 32a). Une illustration synthétique de cette sélectivité a ensuite été effectuée en présence d'un dérivé de la L-proline **1.35a** (schéma 32b).

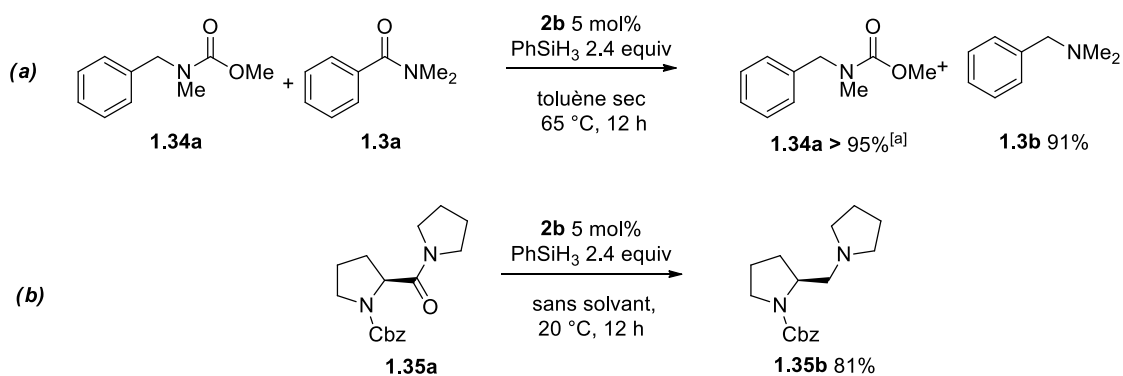


Schéma 32

Ainsi l'amino-carbamate **1.35b** a pu être isolé avec un rendement de 81% après 12 h d'agitation à température ambiante. Un autre point essentiel est l'absence de racémisation au cours de la réaction. En effet, une analyse par HPLC chirale indique la présence d'un seul énantiomère du composé **1.35b**.

Ces résultats montrent la réactivité spécifique de l'acide borinique **2b** par rapport à l'utilisation du perfluorotriphényle borane. Pour rappel, Cantat a observé l'absence de sélectivité lors de la réduction d'un benzamide substitué par un ester (schéma 33).³¹

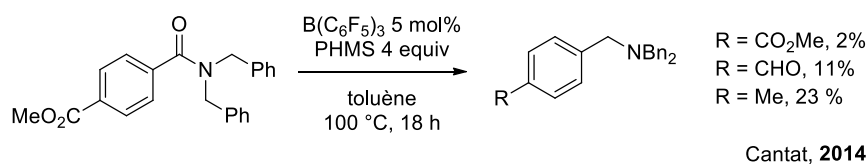


Schéma 33

3.3.2. Cas des cétones et des aldéhydes

A la suite de ces résultats encourageants, la réduction d'un amide en présence d'un aldéhyde et d'une cétone a été envisagée, la tolérance fonctionnelle pour ces deux fonctions étant à ce jour un marqueur important de chimiosélectivité.⁷

Une première réaction test à partir de la 4-chloroacétophone dans nos conditions optimales n'ayant pas permis l'obtention de l'alcool (schéma 34), notre attention s'est rapidement portée vers les réactions compétitives (schéma 35).

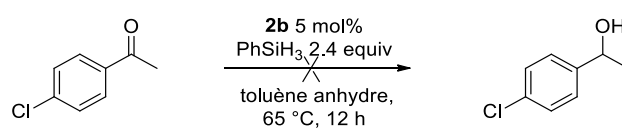
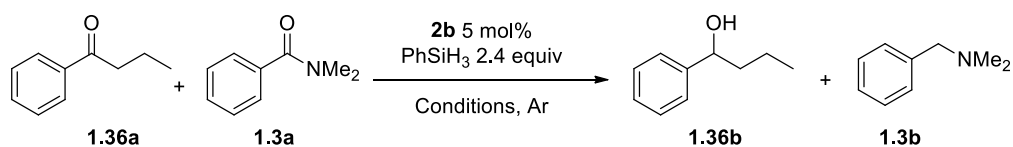


Schéma 34

Afin de maximiser nos chances d'observer une réduction sélective de l'amide **1.3a**, la première réduction compétitive a été effectuée à 0 °C, cependant aucune réaction n'a été observée (schéma 35, entrée 1). Par la suite la réduction sélective de l'amide a pu être observée à température ambiante avec un rendement faible de 41% (entrée 2). Dans ces conditions aucune réaction secondaire n'a été détectée. Enfin, le rendement de celui-ci a été amélioré à 71% par une simple augmentation de la température à 45 °C (entrée 3).



Entrée	Conditions	Rdt 1.36b	Rdt 1.3b
1	0 °C, toluène sec, 12 h.	0%	0%
2	20 °C, sans solvant, 12 h	0%	41%
3	45 °C, sans solvant, 12 h	0%	71%

Schéma 35

Ayant étudié la chimiosélectivité en présence d'une cétone, la validation de notre méthodologie avec un substrat bifonctionnel a été effectuée (schéma 36).

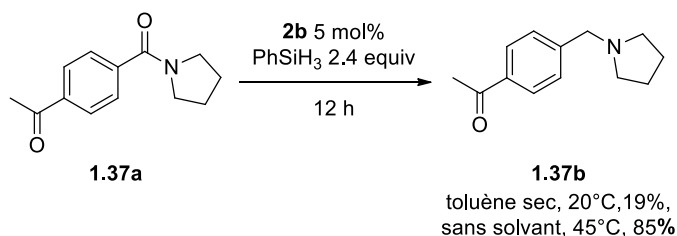


Schéma 36

De la même manière que lors des réactions compétitives, un faible rendement est observé à température ambiante. Cependant celui-ci a pu être augmenté à 85% par une simple élévation de la température (schéma 36).

Ce résultat représente l'un des rares exemples de la réduction d'un amide en présence d'une cétone, et permet ainsi de nous démarquer une fois de plus de l'utilisation du perfluorotriphénylborane. En effet, comme il a été discuté précédemment, ce n'est qu'à l'aide d'anhydride triflique qu'une réduction sélective d'amides en présence d'une cétone est possible.³³

Suite à ces résultats encourageants, notre attention s'est portée sur la réduction d'un amide en présence d'un aldéhyde. En effet, le seul exemple d'une réduction d'amide en présence d'un aldéhyde connu a été documenté par Adolffson avec l'hexacarbonyle de molybdène (schéma 37).²⁷

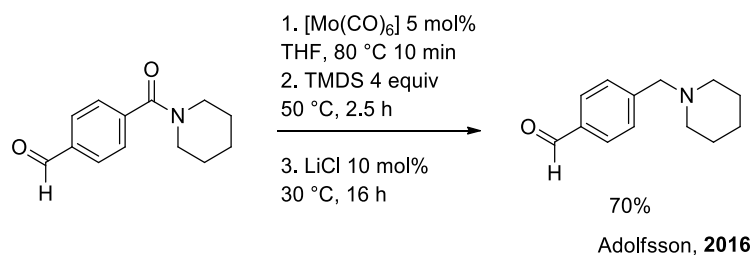


Schéma 37

Préalablement à toute réaction compétitive nous avons tout d'abord évalué la réduction d'un aldéhyde dans nos conditions expérimentales (schéma 38).

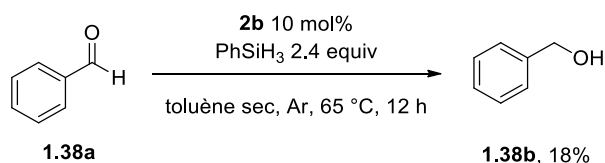


Schéma 38

La réduction semble plus difficile pour le benzaldéhyde comparativement à celles des amides. En effet après 12 h d'agitation à 65 °C en présence de 10 mol% de l'acide borinique **2b**, l'alcool **1.38b** est isolé avec un faible rendement de 18% avec 82% de benzaldéhyde **1.38a** récupéré en fin de réaction (schéma 39).

Néanmoins, il était donc envisageable d'obtenir une réduction chimiosélective (schéma 39). Malheureusement, lors d'une mise en compétition à 65 °C du benzaldéhyde **1.38a** et du benzamide **1.3a**, la réduction non sélective des deux fonctions a été observée (schéma 39).

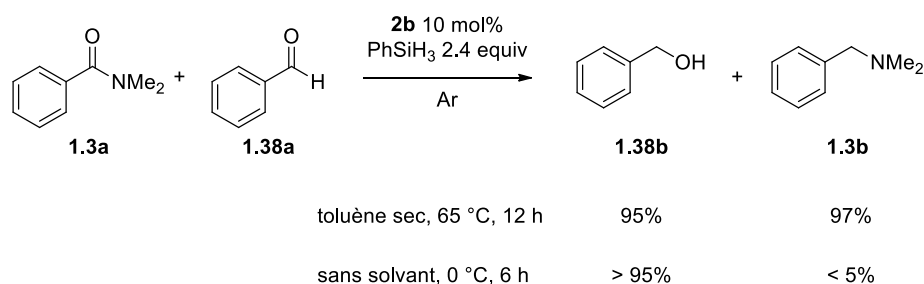


Schéma 39

La diminution de la température à 0 °C a confirmé une réduction plus rapide de l'aldéhyde **1.38a**. Ce résultat semble indiquer que l'amide jouerait un rôle dans la réduction de l'aldéhyde, comme le suggère la réduction ralentie de ce dernier en absence de l'amide (schéma 38).

Afin de confirmer cette absence de chimiosélectivité, la réduction de l'amide **1.39a** a été étudiée. Ce dernier est obtenu en deux étapes à partir de la γ -butyrolactone avec un rendement de 60% (condensation avec la pyrrolidine suivie d'une oxydation au PCC).

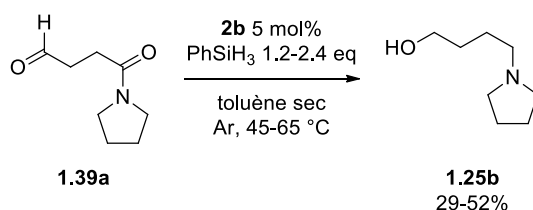


Schéma 40

Comme envisagé, l'étude de la réduction de **1.39a** a confirmé l'absence de toute chimiosélectivité. Malgré plusieurs essais réalisés en variant la température ou la quantité d'hydrosilane, seul l'aminoalcool **1.25b** résultant de la réduction simultanée des deux fonctions a été observé (schéma 40). Etonnamment, l'amidoalcool correspondant à la réduction sélective de la fonction aldéhyde n'a pas été obtenu. Il est probable que la proximité des fonctions induise une réduction plus favorable de la fonction amide (ce qui sera traité dans le paragraphe suivant).

Similairement, avec l'amide **1.40a** ayant déjà fait l'objet d'une réduction chimiosélective dans la littérature, aucune réduction chimiosélective de l'amide n'a été observée, même lorsque la réaction est effectuée à 0 °C (schéma 41).²⁷

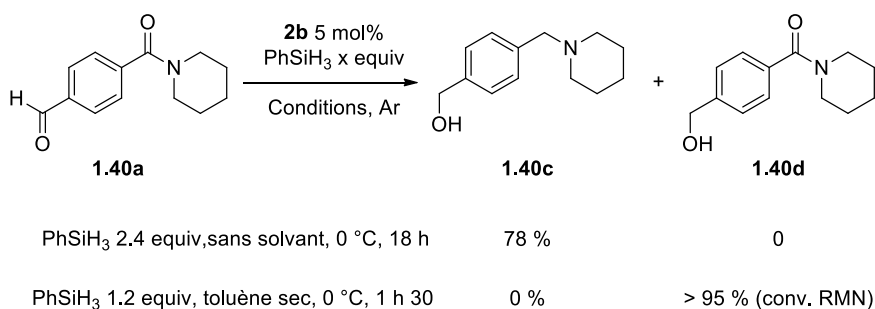


Schéma 41

De plus une analyse par RMN ¹H du milieu réactionnel après 1 h 30 de la réaction a confirmé une réduction sélective de l'aldéhyde conduisant à la formation exclusive de l'alcool **1.40d** (schéma 41).

Nous pouvons donc conclure que contrairement à la fonction cétone, les aldéhydes ne sont pas tolérés dans nos conditions réactionnelles. Ce résultat constitue donc une limitation de notre méthodologie.

3.3.3. Cas des imines.

Même si les imines sont moins fréquentes que les esters, les cétones ou encore les aldéhydes dans des structures de produits naturels, elles occupent une place importante dans un grand nombre de réactions chimiques.⁵⁸

Lors de la finalisation de nos travaux, Okuda a rapporté l'unique exemple d'une réduction chimiosélective organocatalysée d'un amide en présence d'une imine (schéma 42).

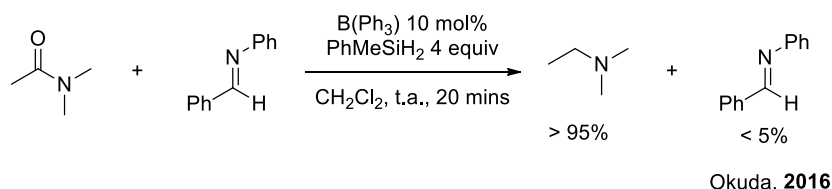


Schéma 42

L'étude de la réactivité de deux aldimines et d'une cétimine a tout d'abord été entreprise en présence de 5 mol% d'acide borinique **2b** et de 2.4 équivalents de PhSiH₃ (schéma 43). Quelle que soit la structure de l'imine choisie, aucune réduction n'a été observée, les produits de départ ayant été récupérés avec des rendements supérieurs à 95%.

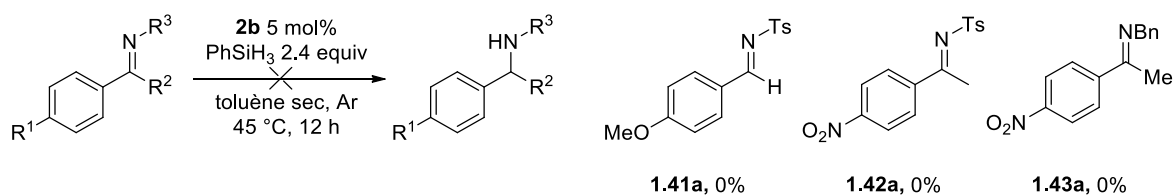


Schéma 43

Nous nous sommes donc orientés vers la synthèse d'un composé bifonctionnel en vue d'évaluer la chimiosélectivité de la réduction d'un amide en présence d'une imine. Celui-ci a pu être obtenu en deux étapes à partir de l'acide 4-formyl benzoïque. Après une réaction d'amidation en présence de pipéridine suivie d'une condensation de la benzylamine en présence de MgSO₄ l'imine **1.44a** a pu être isolée avec un rendement de 69 % sur deux étapes (schéma 44).

⁵⁸ Pour une revue sur l'utilisation des imines en synthèse asymétrique, voir : Vesely, J.; Rios, R. Chem. Soc. Rev. **2014**, 43, 611.

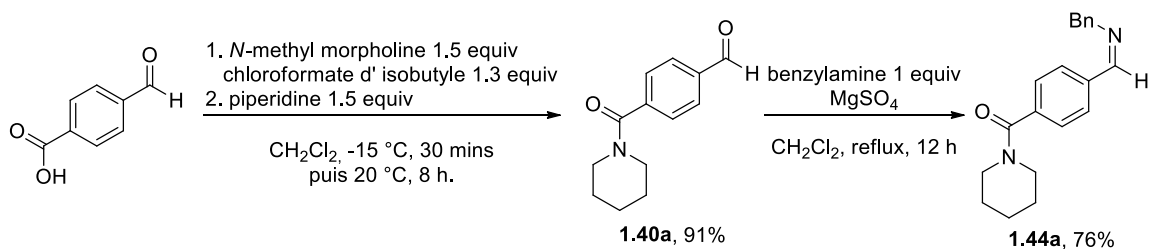


Schéma 44

Aucune sélectivité n'a été obtenue lorsque cette imine a été mise en présence de 5 mol% d'acide borinique **2b** associé à 2.4 équivalents de phénylsilane (schéma 45). En effet après une absence totale de réactivité à température ambiante sans solvant, l'élévation de la température à 45°C a entraîné la réduction simultanée de l'amide et de l'imine, conduisant ainsi à la diamine **1.44b** avec un rendement de 71%.

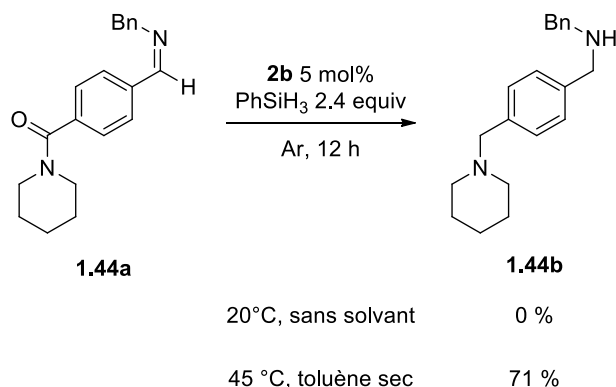


Schéma 45

Si ce résultat peut paraître étonnant, l'étude mécanistique qui sera réalisée par la suite permettra une rationalisation de cette réactivité. La réduction chimiosélective d'une imine en présence d'un amide est donc comme les aldéhydes une limitation à notre méthodologie.

3.3.4. Cas des amides conjugués.

Le dernier cas de chimiosélectivité que nous évaluerons sera celui des amides α,β -insaturés. Cette catégorie d'amides représente un véritable challenge à cause d'une possible addition conjuguée de l'hydrure entraînant la réduction préférentielle de la liaison carbone-carbone.⁵⁹ Ce problème a été montré par Cantat dans le cas de l'amide **1.45a**. La réaction donne un mélange entre l'amine **1.45b**, résultant d'une réduction totale, et l'amide **1.45c** résultant de la réduction de la double liaison. La réaction majoritaire était l'addition conjuguée (schéma 46).

⁵⁹ Volkov, A; Tinnis, F.; Slagbrand, T.; Pershagen, I.; Adolfsson, H. Chem. Commun. **2014**, 50, 14508.

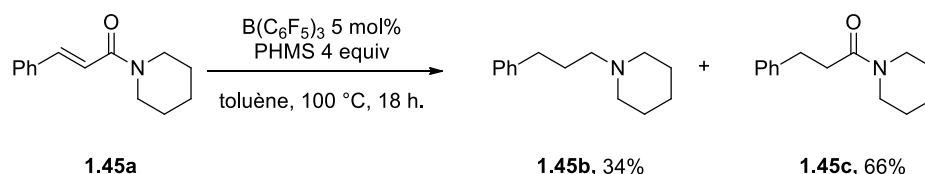


Schéma 46

Lors de l'application de nos conditions réactionnelles aux amides conjugués **1.46a** et **1.47a**, la réduction sélective de la fonction amide a été observée en présence de 1.2 équivalents de phénylsilane. Les amines **1.46b** et **1.47b** correspondantes ont été isolées avec des rendements de 78% et 81% respectivement (schéma 47).

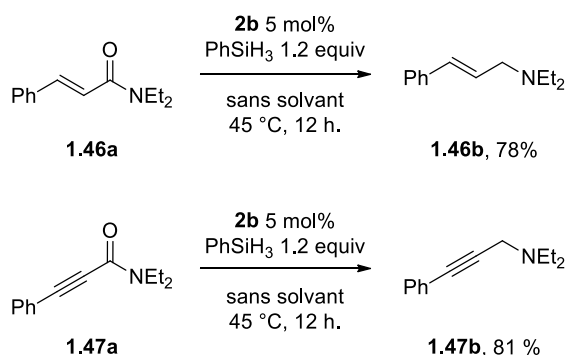


Schéma 47

De plus, les produits issus d'une addition 1,4 non contrôlée de l'hydrure (amides ou amines aliphatiques) n'ont pas été observés. Ces premiers résultats montrent que nos conditions permettent la réduction chimiosélective d'amides conjugués en amines allyliques et propargyliques correspondantes.

3.4. Etudes mécanistiques

3.4.1. Rappels bibliographiques

Depuis les travaux précurseurs de Piers en 1996, le mécanisme de l'hydrosilylation des cétones catalysée par le perfluorotriphénylborane a fait l'objet de très nombreuses études dans littérature.

En effet, dès 1996 il est fait mention de l'hypothèse d'un mécanisme contre-intuitif (schéma 48) : à la place d'une simple activation du carbonyle par l'acide de Lewis (schéma 48a), un mécanisme concerté opérerait entre le composé carbonylé, le silane et l'acide de Lewis **A**, conduisant, via un transfert d'hydrure du silane vers l'acide de Lewis, à la paire d'ion **B** (schéma 48b).

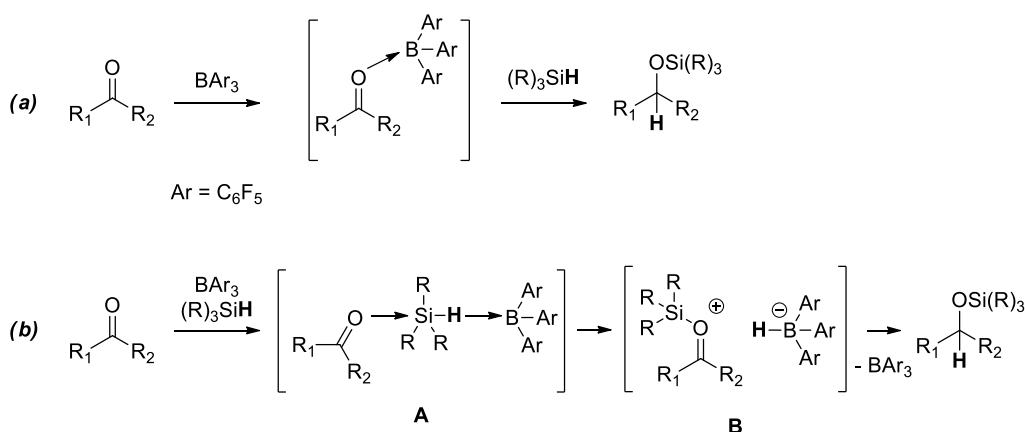


Schéma 48

Depuis cette hypothèse, de nombreux travaux ont établis le mécanisme concerté impliquant un transfert d'hydrure (schéma 48b), une présentation approfondie de ces travaux sera effectuée au cours du chapitre 3.^{36,60} Cependant, aucune preuve expérimentale de ce mécanisme en présence d'un amide n'a été proposée. De plus l'absence de réactivité des cétones dans nos conditions suggère une voie réactionnelle différente à celle exposée ci-dessus.

C'est dans ce contexte que nous avons entrepris une étude mécanistique.

3.4.2. Etudes en spectroscopie infrarouge.

Dans un premier temps l'interaction entre l'acide borinique **2b** et l'amide **3a** a été étudiée. Pour cela, une quantité croissante de l'amide **3a** a été ajoutée à une quantité fixe du catalyseur **2b**.

Ces échantillons ont par la suite été soumis à une analyse par spectroscopie infrarouge. Les deux fréquences de vibration que nous avons choisi d'étudier sont la $\nu_{(O-H)}$ de l'acide borinique et la $\nu_{(C=O)}$ de l'amide. Cependant, après ajout de l'amide **3a**, aucune différence avec la fréquence de vibration $\nu_{(O-H)}$ de l'acide borinique **2b** pur (3545 cm^{-1}) ou la fréquence de vibration $\nu_{(C=O)}$ de l'amide (1588 cm^{-1}) **1.3a** n'a été détectée.

Ce premier résultat suggère l'absence d'une interaction acide-base de Lewis forte entre l'acide borinique et l'amide.

De manière similaire, l'interaction entre l'acide borinique et le phénylsilane a été étudiée par spectroscopie infrarouge dans le but d'observer une variation sur la fréquence de vibration

⁶⁰ (a) Piers, W. E.; Marwitz, A. J. V.; Mercier, L. G. *Inorg. Chem.* **2011**, 50, 12252. (b) Sakata, K.; Fujimoto, H. *J. Org. Chem.* **2013**, 78, 12505.

intense $\nu_{(\text{Si-H})}$ du phénylsilane (2152 cm^{-1}). Une quantité variable d'acide borinique **2b** (0.1 et 0.5 équivalent) a été ajoutée à une quantité définie de phénylsilane.

Dans ce cas nous constatons dans les deux cas une différence de 10 cm^{-1} avec la fréquence de vibration $\nu_{(\text{O-H})}$ de l'acide borinique pur. Toutefois, aucune variation de la fréquence de la $\nu_{(\text{Si-H})}$ du phénylsilane n'a été détectée (figure 1). La variation de $\nu_{(\text{O-H})}$ de 10 cm^{-1} quelle que soit la quantité d'acide borinique présente suggère au mieux une interaction électrostatique faible entre le groupement hydroxy de l'acide borinique et l'atome de silicium (figure 1).

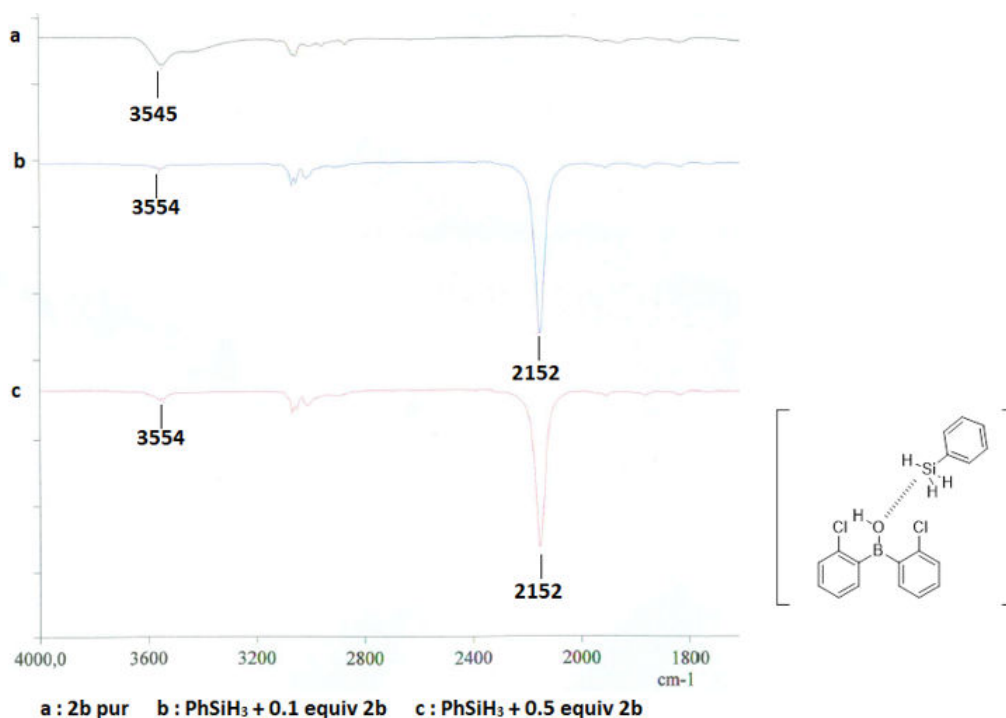


Figure 1

Par la suite la réduction de l'amide **1.3a** avec une quantité stœchiométrique d'acide borinique **2b** a été étudiée. Dans ces conditions, un dégagement d'hydrogène ainsi qu'une exothermie ont accompagnés une réduction très rapide et quantitative en amine **1.3b** (schéma 49).

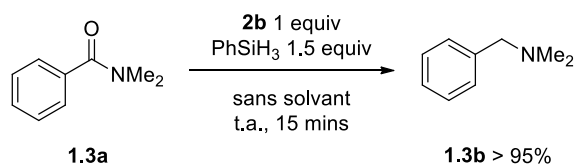


Schéma 49

Lors de l'étude par spectroscopie infrarouge du mélange réactionnel, la disparition des fréquences de vibration $\nu_{(\text{O-H})}$ de l'acide borinique **2b** (3545 cm^{-1}) et $\nu_{(\text{C=O})}$ de l'amide **1.3a** (1588 cm^{-1}) a été observée (schéma 49, figure 2).

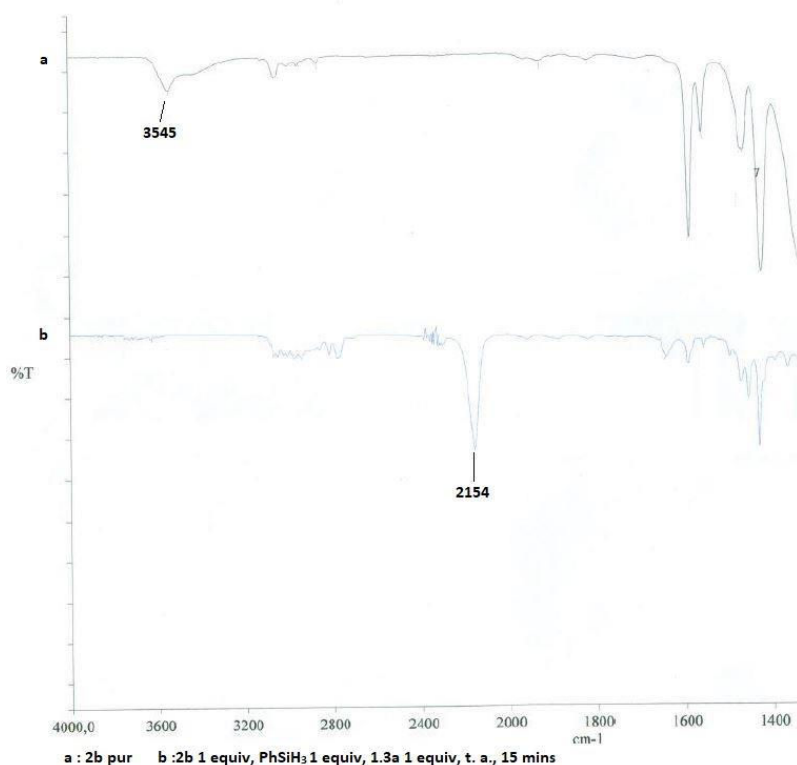


Figure 2

D'après ces résultats, l'acide borinique **2b** n'est pas régénéré en fin de réaction et la présence de l'amide est donc une condition nécessaire à sa réactivité avec le phénylsilane.

3.4.3. Etudes en RMN

La réaction stœchiométrique en acide borinique **2b** réalisée dans la section précédente a ensuite été étudiée par spectroscopie RMN du proton ^1H dans le DMSO- d_6 . L'analyse a confirmé les observations faites en spectroscopie infrarouge en révélant une conversion totale de l'amide **1.3a** en amine **1.3b**.

Par la suite l'analyse par spectroscopie RMN du bore ^{11}B confirme la disparition du signal de l'acide borinique **2b** ($\delta_{\text{B}} = 45$ ppm). La nouvelle et unique espèce identifiable montre un signal sous la forme d'un triplet ($\delta_{\text{B}} = -16.4$ ppm, $^1J_{\text{B-H}} = 84$ Hz) caractéristique du borohydrure **2h**, l'atome de bore couplant avec deux hydrures (figure 3).

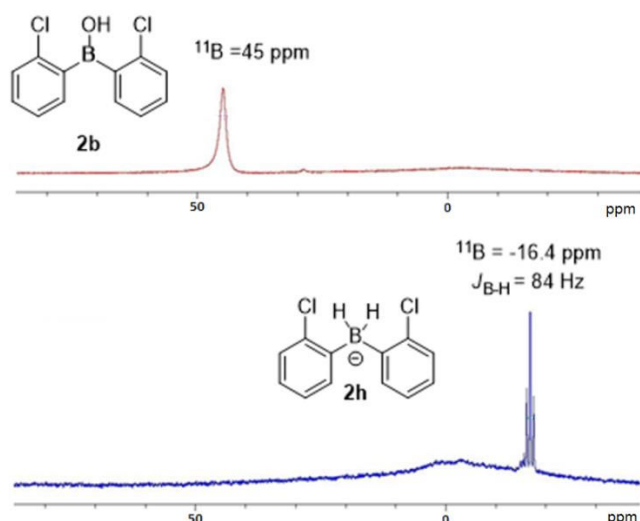


Figure 3

La structure du borohydrure **2h** a été confirmée par une analyse par spectroscopie RMN à deux dimensions [^1H - ^{11}B] (figure 5). En effet une corrélation du triplet observé en RMN du bore ($\delta_{\text{B}} = -16.4$ ppm $J_{\text{B-H}} = 84$ Hz) avec un proton ($\delta_{\text{H}} = 2.9$ ppm) a été observé, ce qui indique la présence de deux hydrures sur l'atome de bore.

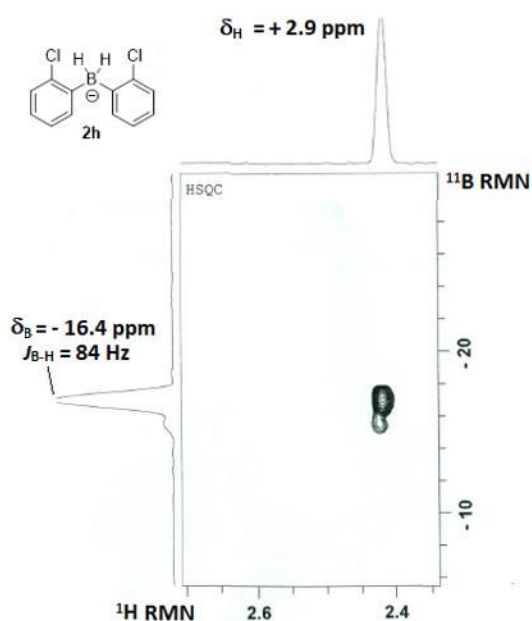


Figure 4

Ensuite, la synthèse du borohydrure **2h** a été entreprise afin d'évaluer ses propriétés réductrices. Après traitement de l'acide borinique **2b** en présence de LiAlH_4 , l'analyse du brut réactionnel par RMN du proton et du bore a montré une conversion complète en borohydrure **2h** (schéma 50). Cependant, un échange de solvant par du toluène afin d'éliminer le THF, ou une tentative de précipitation des sels d'aluminium par ajout d'éther ont entraîné la formation

d'un mélange complexe de sous-produits non identifiés. Dans le THF, la stabilité de l'hydrure peut s'expliquer par une interaction entre le doublet électronique de l'atome d'oxygène du THF avec le cation lithium (I).

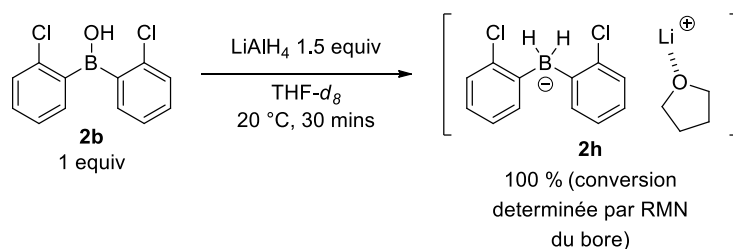


Schéma 50

Néanmoins, la réactivité du borohydride **2h** a été étudiée dans le THF- d_8 en présence d'un équivalent d'amide **1.3a**, mais aucune réactivité n'a été observée et l'amide de départ a été intégralement récupéré (schéma 51).

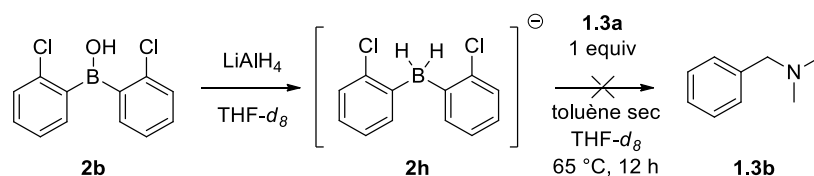


Schéma 51

Ce résultat suggère que ce borohydride ne serait pas l'espèce réductrice. Cependant la réaction étant effectuée en présence de THF comme cosolvant, une désactivation de ce borohydride par le THF n'est pas à exclure.

La réactivité entre l'acide borinique **2b** et le phénylsilane a ensuite été étudiée par spectroscopie RMN. Cette approche s'inspire des travaux de Piers qui a récemment apporté une preuve expérimentale du transfert d'hydrure direct entre un hydrosilane et un perfluoroborane.⁶¹ L'objectif était donc de mettre en évidence un équilibre similaire avec l'acide borinique **2b**.

Un test préliminaire à température ambiante, en présence d'un excès de phénylsilane, n'a montré aucune interaction observable par spectroscopie RMN, le signal caractéristique de l'acide borinique **2b** restant inchangé ($\delta_B = 45$ ppm). C'est lors d'une nouvelle réaction test à 45 °C qu'un transfert d'hydrure a pu être observé. Après 45 minutes d'agitation à 45 °C, un

⁶¹ Houghton, A. H.; Hurmalainen, J.; Mansikkamäki, A.; Tuononen, H. M.; Pier, W. E. *Nat. Chem.* **2014**, 6, 983.

nouveau signal a été observé par spectroscopie RMN du bore ^{11}B ($\delta_{\text{B}} = -8.9$ ppm, $^1J_{\text{B-H}} = 88$ Hz). Le déplacement chimique intermédiaire proche du borohydrure **2h** ainsi que la nature du signal (doublet) suggère la présence d'un mono-hydrure de bore. Un signal minoritaire caractéristique de l'acide boronique **2h** a également pu être observé ($\delta_{\text{B}} = 28$ ppm).

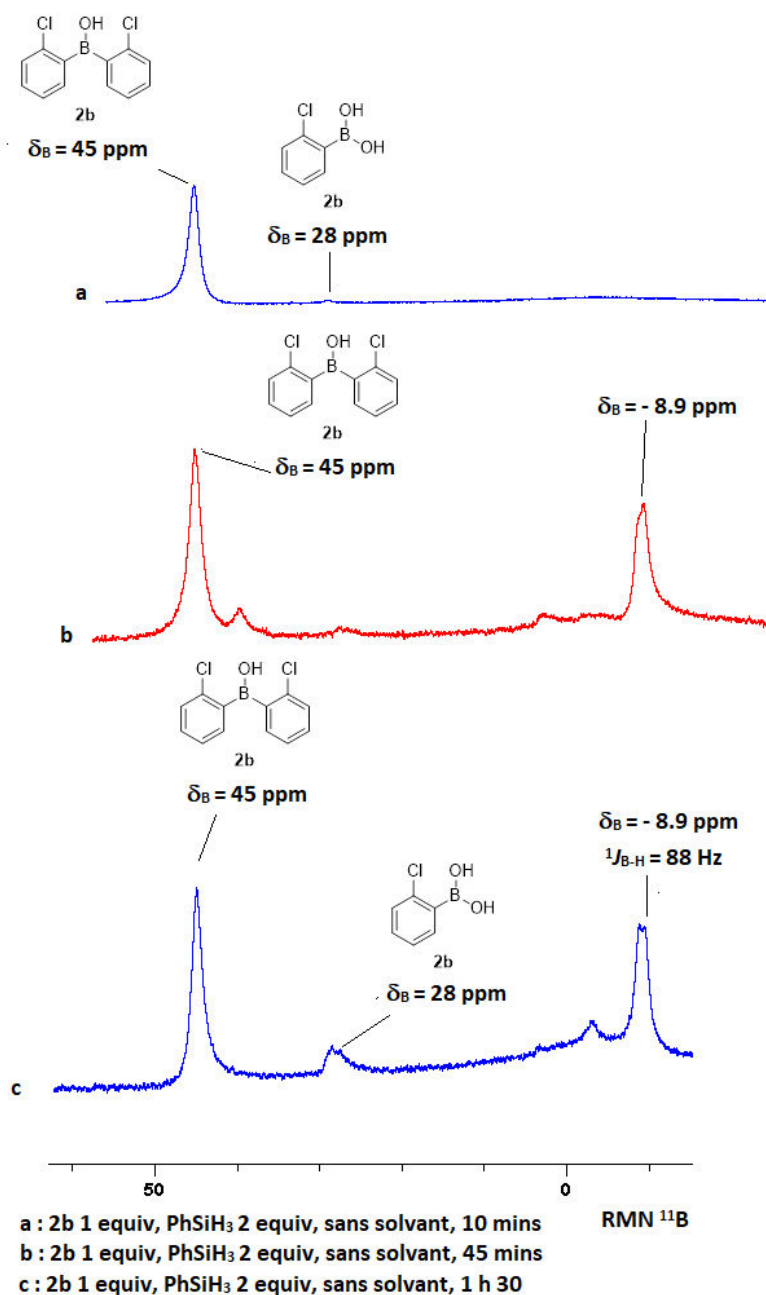


Figure 5

La nature de l'hydrure ($\delta_B = -8.9$ ppm) a été confirmée par une analyse par spectroscopie RMN à deux dimensions [$^1\text{H} - ^{11}\text{B}$] (figure 7) mettant en évidence la corrélation entre l'atome de bore et un signal détecté en RMN du proton ($\delta_H = 3.8$ ppm).

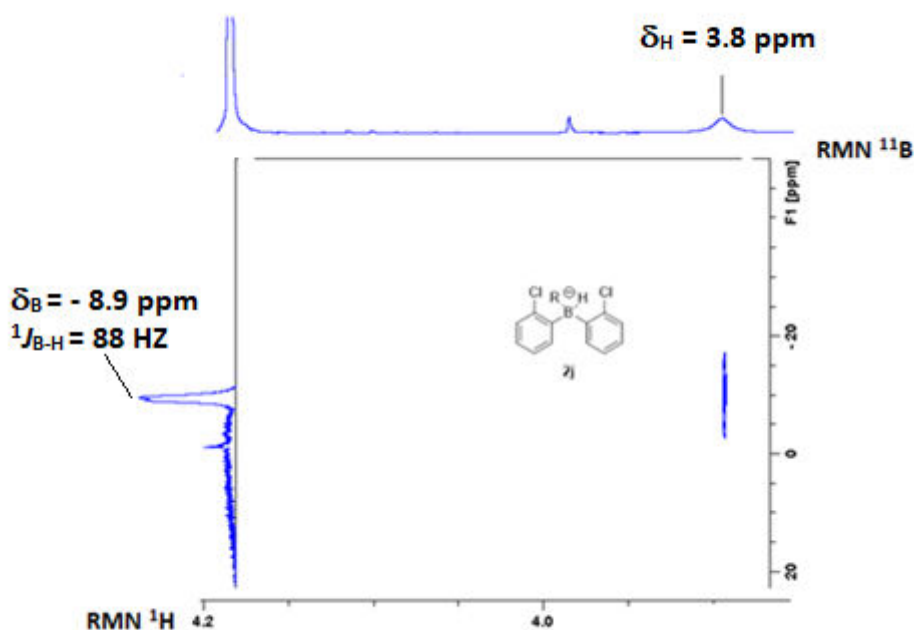


Figure 6

Après quatre heures d'agitation à 45 °C, un ratio de 2 : 1 entre le borohydrure **2j** et l'acide borinique **2b** a été obtenu (estimation par RMN du bore ^{11}B , schéma 52).

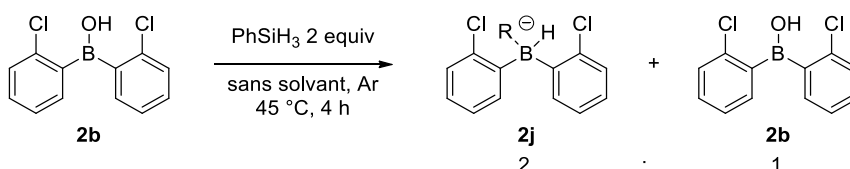


Schéma 52

Si la présence d'un seul hydrure sur l'atome de bore a été établie, le reste de la structure n'a pas pu être déterminé avec certitude, notamment le contre-cation ainsi que la nature du quatrième substituant du bore (groupe R, schéma 52).

C'est face à ce challenge que la conversion complète de l'acide borinique **2b** en borohydrure **2j** a été entreprise. Cependant les essais se sont tous révélés improductifs : avec un temps de réaction augmenté à 12 heures, un mélange complexe composé du borohydrure **2j** majoritaire et de deux autres borohydrures minoritaires **A** ($\delta_B = -15.6$ ppm, quadruplet, $^1J_{\text{B-H}} = 121.1$ Hz,) et **B** ($\delta_B = -28.8$ ppm, quadruplet, $^1J_{\text{B-H}} = 103.2$ Hz,) indéterminés a été observé (schéma 53).

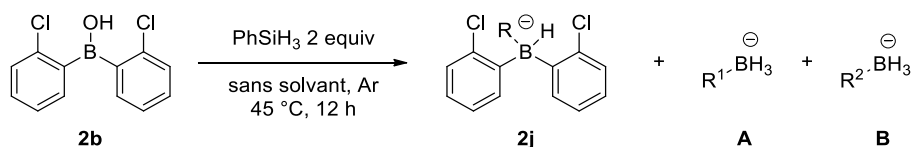


Schéma 53

Par la suite une réaction test a été effectuée à 70 °C (schéma 54). Étonnamment, l'analyse de l'échantillon par RMN du bore a permis l'observation d'un mélange entre l'acide borinique **2b** (majoritaire) et l'acide boronique **2h** (minoritaire). De plus, après purification par chromatographie sur gel de silice, un mélange de deux hydrosilanes **2k** et **2l** a été isolé avec un rendement de 37% (schéma 54).⁶²

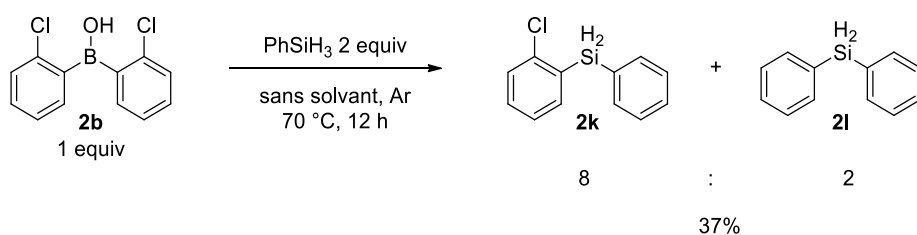


Schéma 54

D'un point de vue mécanistique, l'hydrosilane **2k** résulterait de la migration d'un cycle aromatique de l'acide borinique vers le phénylsilane, concertée ou non. Le transfert d'hydrure conduirait à un intermédiaire trivalent **C** qui après hydrolyse conduirait à l'acide boronique **2h** (schéma 55).

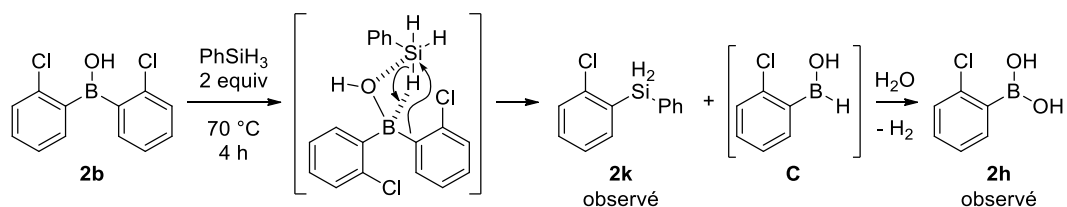


Schéma 55

Si ces échanges de ligands entre atome de silicium et atome de bore sont déjà connus, notamment entre le tribromure de bore et un 9-silafluorène dans des conditions réactionnelles similaires,⁶³ la rationalisation de la formation de ces deux espèces reste incertaine.

Cette observation suggère également la probable abstraction d'un hydrure d'hydrosilane par l'acide borinique **2b** pour donner le borohydride intermédiaire **A**. Celui-ci conduirait, après

⁶² Les données spectroscopiques qui ont permis la caractérisation de ces deux espèces sont décrites dans la partie expérimentale.

⁶³ Hubner, A.; Diefenbach, M.; Bolte, M.; Lerner, H-W.; Holthausen M. C.; Wagner, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, 51, 12514.

libération rapide d'hydrogène, au borinate silylé **B**. Une dernière abstraction d'hydrure en présence d'un second équivalent de phénylsilane donnerait le borohydrure **2j** (schéma 56).

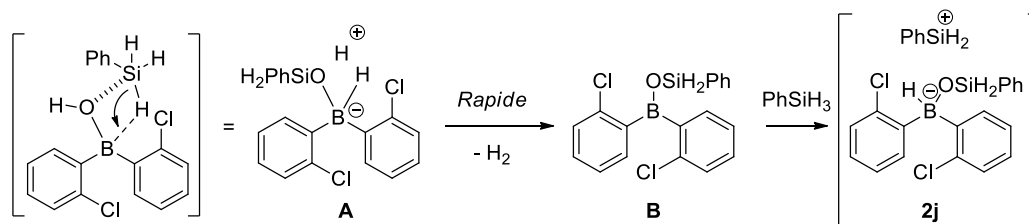


Schéma 56

C'est par cette interaction que débiterait le cycle catalytique. Le rôle de l'amide a par la suite été étudié. Pour cela, les conditions qui ont permis l'observation du mélange **2j** - **2b** avec un ratio 2 : 1 ont été répétées (schéma 57). Ensuite, un équivalent d'amide **1.3a** a été ajouté.

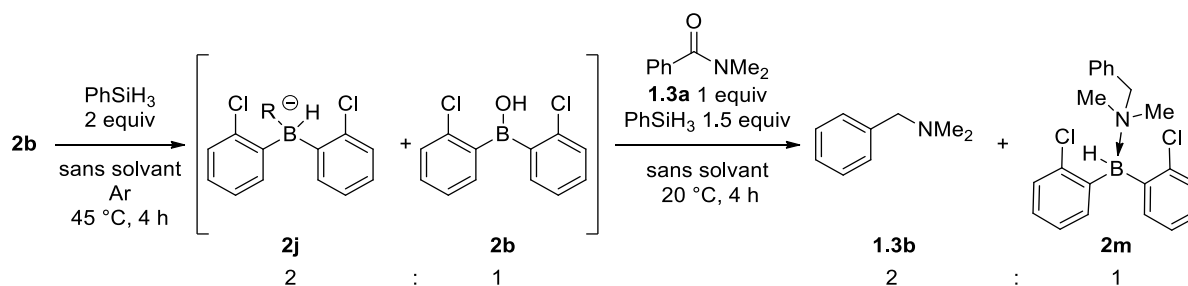


Schéma 57

Après quatre heures d'agitation à température ambiante et en absence de solvant, l'analyse de l'échantillon par RMN du proton indique la conversion totale de l'amide **1.3a**. Remarquablement, l'analyse par RMN du proton indique la présence que l'amine résultant de la réduction de l'amine **1.3b** serait présente sous deux formes : sous forme d'amine libre **A** et sous une forme complexée **B** avec un ratio 2 : 1 (figure 7). La présence d'une amine sous une forme complexée suggère son implication dans un complexe de amine-borane **2m**.

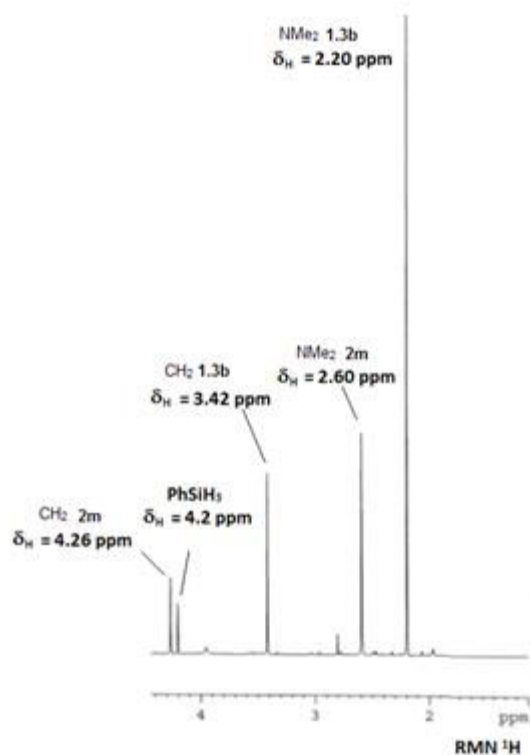


Figure 7

L'analyse du brut réactionnel par spectroscopie RMN du bore ^{11}B montre la formation d'un doublet très majoritaire ($\delta_{\text{B}} = -0.67$ ppm, doublet, $^1J_{\text{B-H}} = 80$ Hz), le déplacement chimique étant intermédiaire entre une forme trivalente ($\delta_{\text{B}} \gg 0$ ppm) de l'atome de bore et une forme tétravalente (voir figure 4) celui-ci suggère la présence d'un complexe **2m** avec l'amine. De plus la nature du signal doublet ainsi que la constante de couplage ($^1J_{\text{B-H}} = 80$ Hz), indique un mono borohydrure. Un signal minoritaire ($\delta_{\text{B}} = 45.1$ ppm, figure 8) correspondant à l'acide borinique **2b** a également été observé. Un autre signal minoritaire ($\delta_{\text{B}} = 39.1$ ppm) a été attribué à la forme dimérique du borane **A** non complexé mais sans certitude.⁶⁴

⁶⁴ Soderquist, J. A.; Brown, H. C. J. Org. Chem. **1980**, 45, 3571.

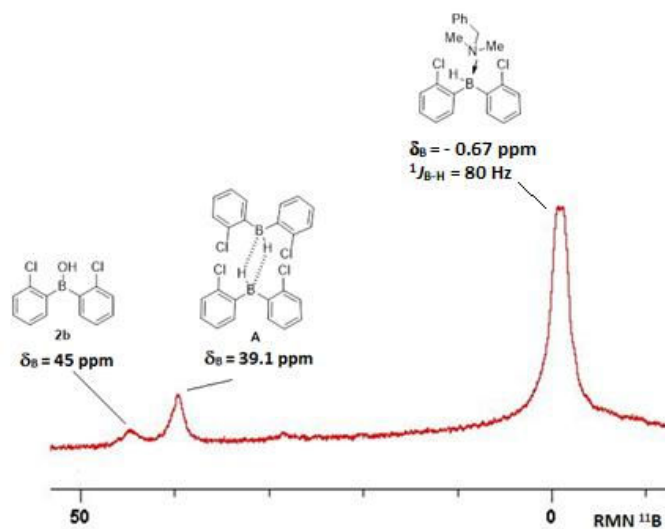


Figure 8

La nature de l'espèce correspondant au déplacement $\delta_B = -0.67$ ppm a été confirmée par une analyse RMN NOE. Celle-ci a consisté en une irradiation sélective des protons des groupes méthyles (figure 9). Cette analyse montre la proximité spatiale entre les protons des méthyles de l'atome d'azote et les deux protons du cycle aromatique du borane, ce qui confirme la présence du complexe amine-borane **2m**, afin de confirmer définitivement la structure de **2m** une analyse HRMS a été effectuée, mais celle-ci c'est révélée improductive.

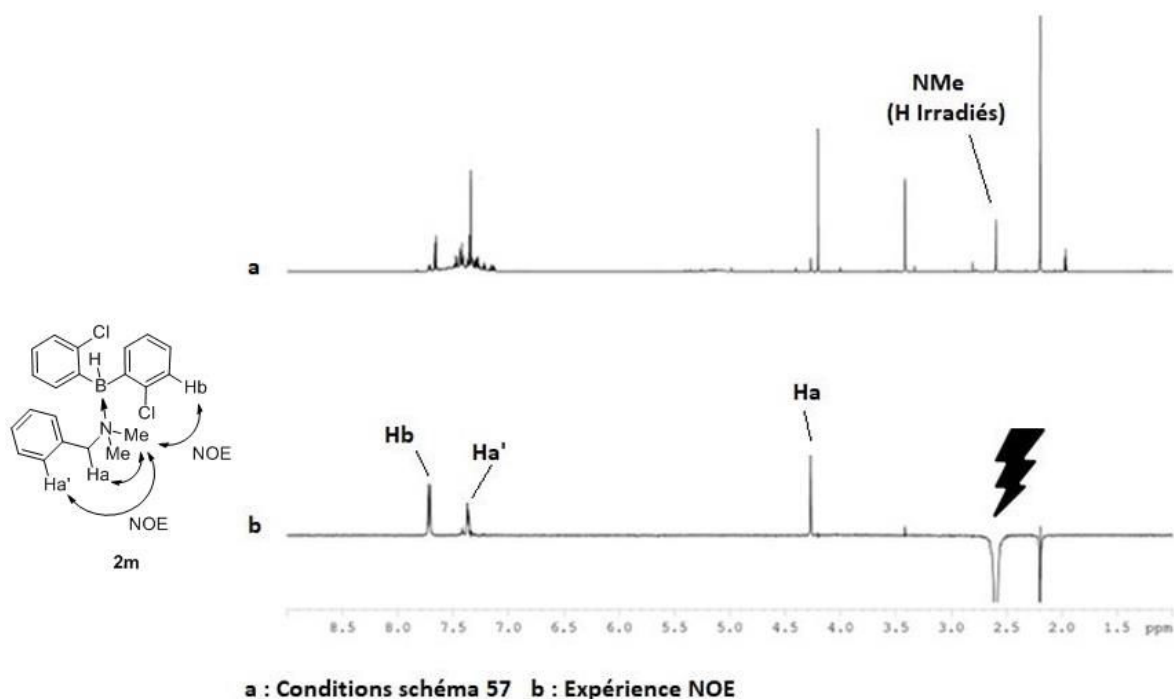


Figure 9

Enfin, la réactivité du complexe amine-borane **2m** a été étudiée. Pour cela, une quantité équimolaire d'amide **1.3a** par rapport à l'amine borane **2m** a été ajoutée au mélange précédent (voir schéma 57). Après deux heures d'agitation à température ambiante en présence de 0.8 équivalent de phénylsilane,⁶⁵ l'amine **1.3b** correspondante a pu être isolée avec un rendement de 97% (schéma 58). Ce qui indique que l'amine-borane **2m** pourrait être l'espèce réductrice.

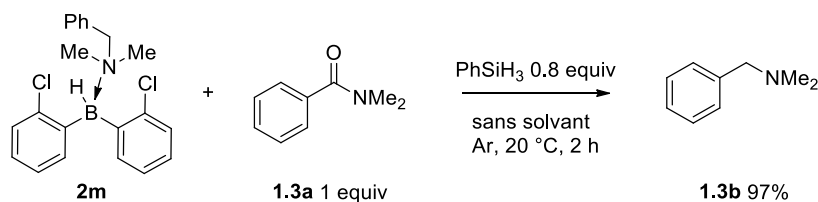
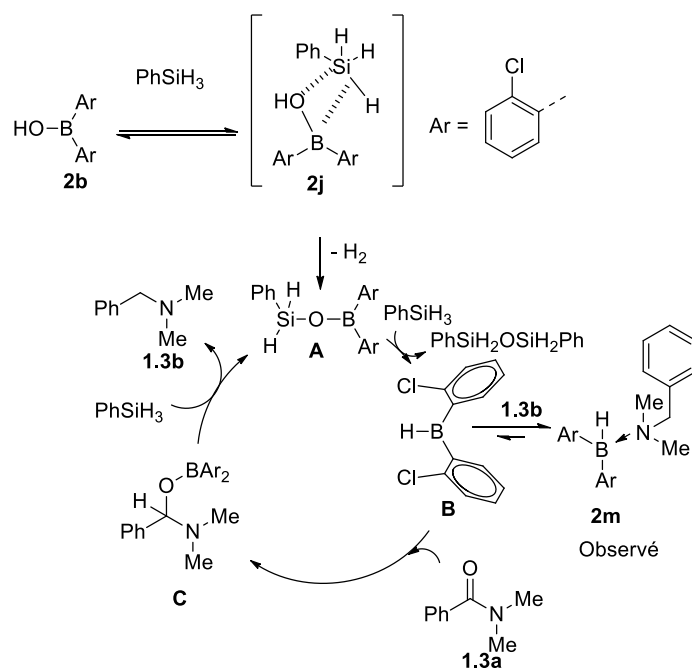


Schéma 58

3.4.4. Mécanisme réactionnel.

A l'aide de toutes ces observations, une proposition du mécanisme réactionnel est proposée ci-dessous (schéma 59).

⁶⁵ Cette quantité de phénylsilane a été estimée par intégration du spectre proton (figure 8), et correspond au résidu de la réaction décrite dans le schéma 62.



Une réaction de couplage déshydrogénant entre le phénylsilane et l'acide borinique **2b**, conduisant au borinate silylé **A** (qui n'a pas été observé) constituerait la première étape du cycle catalytique. Un transfert d'hydrure en présence de phénylsilane permettrait ensuite la formation du borane **B** (observé sous la forme complexée **2m**). L'action réductrice de l'hydrure du borane **B** sur l'amide **1.3a** conduirait à l'amino-borinate **C** qui après l'action d'un dernier équivalent de phénylsilane libérerait l'amine **1.3b** régénérant ainsi le borinate silylé **A**.

4. Conclusion

Au cours de ces travaux, une méthodologie de réduction d'amides catalysée par un acide borinique en présence d'hydrosilane a été mise au point.⁶⁶

Après optimisation des différents paramètres de la réaction, 30 amines ont pu être synthétisées avec des rendements compris entre 61 et 97% (schéma 60).

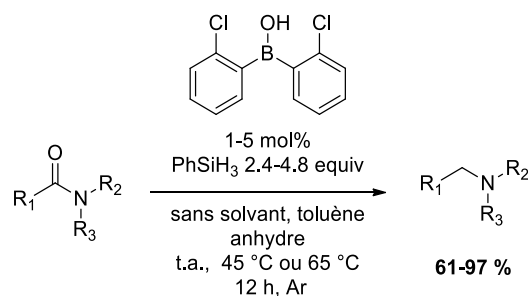


Schéma 60

La chimiosélectivité importante de cette réduction ainsi que la douceur des conditions apparaissent comme les éléments marquants de cette méthodologie.

En effet, nos conditions permettent la réduction d'amides sélectivement en présence de cétones, d'esters et de groupes nitro notamment, mais également en présence d'amides α - β insaturées.

En revanche, notre méthodologie ne permet pas une réaction chimio-sélective en présence d'un aldéhyde ou d'une imine. L'absence de réactivité avec les amides primaires demeure également une limitation.

Enfin les études mécanistiques réalisées ont permis de mettre en évidence un transfert d'hydrure entre l'acide borinique **2b** et le phénylsilane, cette étude a abouti à la proposition d'un mécanisme réactionnel. Cette réactivité singulière permettra par la suite une extension de nos conditions à d'autres fonctions telles que les oxydes de phosphines, les cétones, les aldéhydes ou encore les imines.

⁶⁶ Chardon, A.; Mohy El Dine, T.; Legay, R.; De-Paolis, M.; Rouden, J.; Blanchet, J. Chem. Eur. J. **2017**, 23, 2005.

5. Partie expérimentale

5.1. General laboratory procedures

All moisture-sensitive reactions were performed under an atmosphere of argon in round bottom flasks or glass vials dried by heat gun or in an oven and fitted with rubber septa and/or septa equipped screw caps.

5.1.1. Analytical methods

^1H , ^{13}C , and ^{11}B NMR spectra were recorded on 400 and 500 MHz NMR spectrometers and the observed signals are reported in parts per million (ppm) relative to the residual signal of the non-deuterated solvent. The following abbreviations are used to describe multiplicities s = singlet, d = doublet, t = triplet, q = quartet, quin = quintuplet, br = broad, m = multiplet.

IR Spectra were recorded on a Perkin ATR spectrometer with frequencies expressed in cm^{-1} .

Mass Spectra and high resolution mass spectra (HRMS) were obtained on a Q-Tof instrument and recorded using either electron impact (EI) or electrospray ionization (ESI) techniques.

Flash chromatography was performed using silica gel Silica Flash® 40-63 micron (230-400 mesh) from Sigma-Aldrich. Detection was accomplished by irradiation with a UV lamp or staining with KMnO_4 .

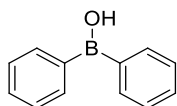
5.1.2. Materials

All solvents (toluene, THF, CH_2Cl_2 , Et_2O) were dried with a solvent purification system. Solvents, reagents and chemicals were purchased from Sigma-Aldrich, Alfa Aesar and TCI and used without further purification. N,N-Dimethylbenzamide **1.3a**, N,N-diethyl-2,3-dimethylbenzamide **1.8a**, 4-bromo-N,N-dimethylbenzamide **1.11a**, 4-nitro-N,N-dimethylbenzamide **1.12a**, 1-methylazepan-2-one **1.15a**, , N-benzylbenzamide **1.17a**, N-methyl-4-nitrobenzamide **1.18a**, N-phenylbenzamide **1.19a**, rac-ethyl-1-acetylpyrrolidine-2-carboxylate **1.32a** were purchased from Sigma-Aldrich or TCI and used without further purification.

5.2. General procedure A for the preparation of aryl borinic acids 2.a-2.q

Under an argon atmosphere, a mixture of magnesium powder (267 mg, 11 mmol, 1.1 equiv.) and a small crystal of iodine in dry THF (5 mL) was stirred at 40 °C for 30 minutes until complete decolorization. Then, a solution of the aryl bromide (10 mmol, 1 equiv) and B(OMe)₃ (0.56 mL, 5 mmol, 0.5 equiv) in THF (5 mL) was added dropwise. The reaction was maintained at 40 °C for two hours and then cooled to room temperature. Hydrolysis was achieved by the addition of aqueous 5% HCl (6 mL) and the resulting solution was stirred for 30 minutes. The mixture was then extracted with ethyl acetate (3 x 10 mL) and the combined organic layers were washed with brine, dried over MgSO₄ and concentrated under reduced pressure. The residue was then dissolved in ethyl acetate (1.2 mL) and 2-ethanolamine (0.60 mL, 10 mmol, 1 equiv) was added. The mixture was then stirred overnight at room temperature, washed with water and brine, extracted with ethyl acetate (2 x 3 mL) and concentrated in vacuo to obtain a crude 2-aminoethoxy borinate complex, which was triturated with chloroform, ethanol or acetone to give colorless solid. To obtain the borinic acid, the 2-aminoethoxy borinate complex was dissolved in a methanol/acetone (1:1, 10 mL) and aqueous 1 M HCl (10 mL) and was stirred at room temperature for two hours. Then, the aqueous phase was extracted with diethyl ether (3 x 10 mL), dried over MgSO₄ and concentrated under vacuum to yield the corresponding pure borinic acid.

Phenylborinic acid **2a**



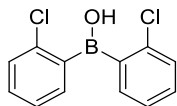
The title compound is known and fully described,⁶⁷ and was prepared using the 2-aminoethoxydiaryl borinate of the title compound (700 mg, 3.3 mmol). The 2-aminoethoxydiaryl borinate was added to a solution of MeOH/acetone (1:1, 25 mL). Acid hydrolysis using a 1 M HCl solution (25 mL) furnished the desired borinic acid **2a** as colourless oil (527 mg, 2.9 mmol, 88%). The ¹H, ¹¹B and ¹³C NMR data are consistent with those reported in the literature.

¹H NMR (400.0 MHz; DMSO-d₆) δ_H = 9.96 (s, 1 H_{OH}), 7.64 (dd, J = 6.5, 1.2 Hz, 4 H_{Ar}), 7.46-7.38 (m, 6 H_{Ar}).

¹³C NMR (101.6 MHz; DMSO-d₆) δ_C = 135.9 (Cq), 130.8 (CH), 127.2 (CH).

¹¹B NMR (160.4 MHz; DMSO-d₆) δ_B = 46.3 (br s).

2-Chlorophenylborinic acid **2b**



The title compound is known and fully described,⁴⁶ and was prepared according to the modified general procedure A. The 2-aminoethoxydiaryl borinate of the title compound was prepared using magnesium powder (1.1 g, 44 mmol, 1.1 equiv), 1-bromo-2-chlorobenzene (4.68 mL, 40 mmol), B(OMe)₃ (2.24 mL, 20 mmol, 0.5 equiv) and THF (40 mL). Complexation was further achieved using ethanolamine (2.4 mL, 40 mmol) in EtOAc (15 mL). The 2-aminoethoxydiaryl borinate of the title compound was isolated in the form of a colourless solid (5.06 g, 17 mmol, 85%). Acid hydrolysis using 1 HCl solution (24 mL) in a mixture of MeOH/acetone (1:1, 24 mL) furnished the desired borinic acid **2b** as pale brown oil (3.9 g, 16 mmol, 94%). The overall yield of **2b** is 80%. The ¹H, ¹¹B and ¹³C NMR data are consistent with those reported in the literature.

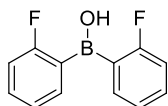
¹H NMR (400.0 MHz; DMSO-d₆) δ_H = 9.46 (s, 1 H_{OH}), 7.54 (dd, J = 6.9, 1.3 Hz, 2 H_{Ar}), 7.33-7.27 (m, 6 H_{Ar}).

¹³C NMR (101.6 MHz; DMSO-d₆) δ_C = 136.9 (Cq), 134.6 (CH), 130.4 (CH), 128.7 (CH), 126.0 (CH).

¹¹B NMR (160.4 MHz; DMSO-d₆) δ_B = + 39.3 (br s).

⁶⁷ Hofer, A.; Kovacs, G.; Zappatini, A.; Leuenberger, M.; Hediger, M. A.; Lochner, M. *Bioorg. Med. Chem.* **2013**, *2*, 3202.

2-Fluorophenylborinic acid **2c**



The title compound is known and fully described,⁴⁶ and was prepared using the 2-aminoethoxydiaryl borinate of the title compound (500 mg, 1.9 mmol). The 2-aminoethoxydiaryl borinate was added to a solution of MeOH/acetone (1:1, 10 mL). Acid hydrolysis using a 1 M HCl solution (10 mL) furnished the desired borinic acid **2a** as colourless oil (409 mg, 1.88 mmol, 99%). The ¹H, ¹¹B and ¹³C NMR data are consistent with those reported in the literature.

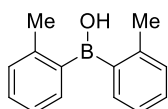
¹H NMR (400.0 MHz; DMSO-d₆) δ_H = 7.53-7.50 (m, 2 H_{Ar}), 7.36-7.31 (m, 2 H_{Ar}), 7.12 (t, J = 7.3 Hz, 2 H_{Ar}), 6.97 (t, J = 8.9 Hz, 2 H_{Ar}).

¹³C NMR (101.6 MHz; DMSO-d₆) δ_C = 165.3 (d, J = 245.9 Hz, Cq), 134.8 (d, J = 11.2 Hz, CH), 130.6 (d, J = 9.1 Hz, CH), 123.3 (CH), 114.4 (d, J = 25.4 Hz, CH).

¹¹B NMR (160.4 MHz; DMSO-d₆) δ_B = + 29.8 (br s).

¹⁹F NMR (375 MHz; DMSO-d₆) δ_F = -103.8.

2-Methylphenylborinic acid **2d**



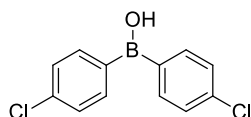
The title compound is known and fully described,⁶⁸ and was prepared according to the general procedure A, the 2-aminoethoxydiaryl borinate of the title compound was prepared using 2-bromotoluene (1.20 mL, 10 mmol) and isolated in the form of a colourless solid (532 mg, 2.10 mmol, 21%). Acid hydrolysis furnished the desired borinic acid **2d** as brown oil (437 mg, 2.08 mmol, 99%). The overall yield of **2d** is 21%. The ¹H, ¹¹B and ¹³C NMR data are consistent with those reported in the literature.

¹H NMR (400.0 MHz; DMSO-d₆) δ_H = 10.22 (s, 1 H_{OH}), 7.26-7.23 (m, 4 H_{Ar}), 7.14-7.11 (m, 4 H_{Ar}), 2.30 (s, 6 H_{Me}).

¹³C NMR (101.6 MHz; DMSO-d₆) δ_C = 141.0 (Cq), 133.8 (CH), 129.8 (CH), 129.1 (CH), 124.2 (CH), 22.2 (CH₃).

¹¹B NMR (160.4 MHz; DMSO-d₆) δ_B = + 45.1 (br s).

4-Chlorophenylborinic acid **2e**



The title compound is known and fully described,⁴⁶ and was prepared according to the general procedure A, the 2-aminoethoxydiaryl borinate of the title compound was prepared using 1-bromo-4-chlorobenzene (1.91 g, 10 mmol) and isolated in the form of a colorless solid (1.93 g, 6.6 mmol, 66%). Acid hydrolysis furnished the desired borinic acid **2e** as brown oil (1.5 g, 6.27 mmol, 95%). The overall yield of **2e** is 62%. The ¹H, ¹¹B and ¹³C NMR data are consistent with those reported in the literature.

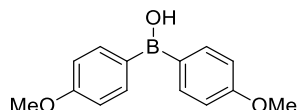
¹H NMR (400.0 MHz; DMSO-d₆) δ_H = 8.70 (s, 1 H_{OH}), 7.58 (d, J = 8.1 Hz, 4 H_{Ar}), 7.42 (d, J = 8.1 Hz, 4 H_{Ar}).

¹³C NMR (101.6 MHz; DMSO-d₆) δ_C = 137.9 (Cq), 134.1 (Cq), 127.3 (CH).

¹¹B NMR (160.4 MHz; DMSO-d₆) δ_B = + 45.9 (br s).

⁶⁸ Chen, X.; Ke, H.; Chen, Y.; Guan, C.; Zou, G. J. Org. Chem. **2012**, *77*, 7572.

4-Methoxyphenylborinic acid **2f**



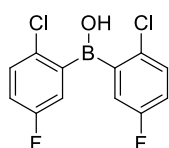
The title compound is known and fully described,⁴⁶ and was prepared according to the general procedure **A**, the 2-aminoethoxydiaryl borinate of the title compound was prepared using 1-bromo-4-methoxybenzene (1.91 g, 10 mmol) and isolated in the form of a colorless solid (1.7 g, 5.9 mmol, 59%). Acid hydrolysis furnished the desired borinic acid **2f** as white solid (1.3 g, 5.4 mmol, 92%). The overall yield of **2f** is 57%. The ¹H, ¹¹B and ¹³C NMR data are consistent with those reported in the literature.

¹H NMR (400.0 MHz; DMSO-d₆) δ_H = 9.54 (s, 1 H_{OH}), 7.62 (d, J = 8.4 Hz, 4 H_{Ar}), 6.85 (d, J = 8.4 Hz, 4 H_{Ar}), 3.68 (s, 6 H_{OMe}).

¹³C NMR (101.6 MHz; DMSO-d₆) δ_C = 161.0 (Cq), 136.1 (CH), 112.9 (CH), 54.7 (CH₃).

¹¹B NMR (160.4 MHz; DMSO-d₆) δ_B = + 45.1 (br s).

2-Chloro-5-fluorophenylborinic acid **2g**



The title compound is known and fully described,⁴⁶ and was prepared according to the modified general procedure **A**, the 2-aminoethoxydiaryl borinate of the title compound was prepared using magnesium powder (1.1 g, 44 mmol), 1-bromo-2-chloro-4-fluorobenzene (4.7 mL, 40 mmol), B(OMe)₃ (2.24 mL, 20 mmol), THF (40 mL). Complexation was further achieved using ethanolamine (2.4 mL, 40 mmol) in EtOAc (15 mL). The 2-aminoethoxydiaryl borinate of the title compound was isolated in the form of a colorless solid (6.4 g, 19 mmol, 96%). Acid hydrolysis using 1 HCl solution (24 mL) in a mixture of MeOH/acetone (1:1, 24 mL) furnished the desired borinic acid **2f** as white solid (5.1 g, 18 mmol, 90%). The overall yield of **2f** is 86%. The ¹H, ¹¹B and ¹³C NMR data are consistent with those reported in the literature.

¹H NMR (400.0 MHz; DMSO-d₆) δ_H = 7.50 (dd, J = 10.1, 2.6 Hz, 2 H_{Ar}), 7.10-7.04 (dd, J = 8.6, 5.0 Hz, 2 H_{Ar}), 6.90-6.88 (m, 2 H_{Ar}).

¹³C NMR (101.6 MHz; DMSO-d₆) δ_C = 161.4 (d, J = 240 Hz, Cq), 132.2 (d, J = 2.0 Hz, Cq), 129.6 (d, J = 8.0 Hz, CH), 121.4 (d, J = 20.3 Hz, CH), 114.0 (d, J = 23.4 Hz, CH).

¹¹B NMR (160.4 MHz; DMSO-d₆) δ_B = + 44.4 (br s).

¹⁹F NMR (375 MHz; DMSO-d₆) δ_F = -118.6 (s).

5.3. Procedures for synthesis of amides

5.3.1. General Method B

To a stirred suspension of carboxylic acid (1.0 equiv) in dry dichloromethane was added thionyl chloride (1.5 equiv) at 0 °C and stirred for 1 hour at room temperature. Then triethylamine (3 equiv) was added followed by the amine (1.2 equiv) and the reaction stirred overnight at room temperature. The organic layer was washed with water and extracted twice with EtOAc. The organic layer was dried over Mg₂SO₄ and concentrated under vacuum. The crude amide product was purified using flash chromatography using ethyl acetate/pentane (20/80 to 1/1) as eluent.

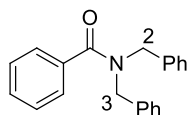
5.3.2. General Method C

To a suspension of a carboxylic acid substrate (1 equiv) in toluene at room temperature was added SOCl₂ (2 equiv) slowly. Then, DMF (0.05 equiv) was added. The mixture was stirred at room temperature for 0.5-1 h. After concentration in vacuo, the residue was dissolved in dichloromethane and cooled to 0°C. After addition of

Et₃N (1.2 equiv)/NEt₂H (1.3 equiv) at 0 °C, the resulting mixture was warmed to rt and stirred at rt for additional 0.5 h. Then, the reaction mixture was quenched with H₂O and the whole was extracted with EtOAc. The combined organic extract was washed with brine, dried (MgSO₄) and concentrated under vacuum. The crude amide product was purified using flash chromatography using ethyl acetate/pentane (40/60 to 1/1) as eluent.

5.4. Amides characterization

N,N-Dibenzylbenzamide **1.4a**



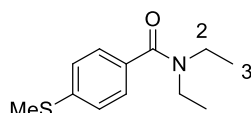
The title compound is known and fully described.⁶⁹

Benzoic acid (610 mg, 5 mmol) and dibenzylamine (1.1 mL, 6 mmol) were subjected to method B to give the corresponding amide **1.4a** (1.3 g mg, 4.5 mmol, 90% yield). The ¹H and ¹³C NMR data are consistent with those reported in the literature.

¹H NMR (400 MHz; CDCl₃) δ_H = 7.54-7.51 (m, 2 H_{Ar}), 7.40-7.32 (m, 11 H_{Ar}), 7.17-7.15 (m, 2 H_{Ar}), 4.74 (s, 2 H₂ or 3), 4.42 (s, 2 H₂ or 3).

¹³C NMR (101.6 MHz; CDCl₃) δ_C = 172.5 (Cq), 137.1 (Cq), 136.4 (Cq), 136.5 (Cq), 136.7 (Cq), 130.0 (CH), 129.3 (CH), 129.4 (CH), 128.6 (CH), 128.5 (CH), 127.7 (CH), 127.5 (CH), 127.1 (CH), 127.0 (CH), 51.4 (CH₂), 47.1 (CH₂).

N,N-Diethyl-4-(methylthio)benzamide **1.5a**



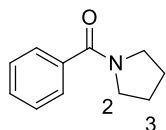
The title compound is known and fully described.⁷⁰ 4-(Methylthio)benzoic acid (758 mg, 4.5 mmol) and diethylamine (0.558 mL, 5.4 mmol) were subjected to method B to give the corresponding amide **1.5a** (936 mg, 4.2 mmol, 93% yield). The ¹H and ¹³C NMR data are consistent with those reported in the literature.

¹H NMR (400 MHz; CDCl₃) δ_H = 7.3-7.17 (m, 4 H_{Ar}), 3.63-3.03 (m, 4 H₂), 2.46 (s, 3 H_{SMc}), 1.20-1.18 (m, 6 H₃)

A mixture of 2 rotamers was observed in the ¹³C NMR spectra.

¹³C NMR (101.6 MHz; CDCl₃) δ_C = 170.7 (Cq), 140.0 (Cq), 133.3 (Cq), 126.7 (CH), 125.6 (CH), 43.5 (CH₃), 42.8 (CH₃), 39.5 (CH₂), 38.8 (CH₂), 14.4 (CH₃), 13.6 (CH₃).

Phenyl(pyrrolidin-1-yl)methanone **1.6a**



The title compound is known and fully described.⁷¹

Benzoic acid (488 mg, 4 mmol) and pyrrolidine (0.400 mL, 4.8 mmol) were subjected to method B to give the corresponding amide **1.6a** (644 mg, 3.68 mmol, 92% yield). The ¹H and ¹³C NMR data are consistent with those reported in the literature.

¹H NMR (400 MHz; CDCl₃) δ_H = 6.89-6.82 (m, 2 H_{Ar}), 6.76-6.71 (m, 3 H_{Ar}), 3.01-2.98 (m, 2 H₂), 2.78-2.76 (m, 2 H₂), 1.34-1.26 (m, 2 H₃), 1.26-1.17 (m, 2 H₃).

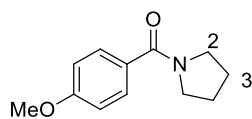
⁶⁹ Pan, J.; Devarie-Baez, N. O.; Xian, M. *Org. Lett.* **2011**, 13, 1092.

⁷⁰ Eberhart, A. J.; Procter, D. J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, 52, 4008.

⁷¹ Glynn, D.; Bernier, D.; Woodward, S. *Tetrahedron. Lett.* **2008**, 49, 5687.

^{13}C NMR (101.6 MHz; CDCl_3) δ_{C} = 169.7 (Cq), 137.3 (Cq), 129.6 (CH), 128.4 (CH), 127.0 (CH), 49.5 (CH_2), 46.1 (CH_2), 26.3 (CH_2), 24.1 (CH_2).

(4-Methoxyphenyl)(pyrrolidin-1-yl)methanone **1.7a**



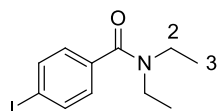
The title compound is known and fully described.⁷²

4-Methoxybenzoic acid (731 mg, 4.82 mmol) and pyrrolidine (0.483 mL, 5.78 mmol) were subjected to method B to give the corresponding amide **1.7a** (840 mg, 4.1 mmol, 85% yield). The ^1H and ^{13}C NMR data are consistent with those reported in the literature.

^1H NMR (400 MHz; CDCl_3) δ_{H} = 7.27 (d, J = 8 Hz, 2 H_{Ar}), 6.64 (d, J = 8 Hz, 2 H_{Ar}), 3.56 (s, 3 H_{OMe}), 3.37 (t, J = 8.1 Hz, 2 H_2), 3.22 (t, J = 8.1 Hz, 2 H_2), 1.68-1.60 (m, 4 H_3).

^{13}C NMR (101.6 MHz; CDCl_3) δ_{C} = 169.3 (Cq), 160.7 (Cq), 129.3 (Cq), 129.1 (CH), 113.3 (CH), 55.2 (CH_3), 49.7 (CH_2), 46.2 (CH_2), 26.4 (CH_2), 24.4 (CH_2).

N,N-Diethyl-4-iodobenzamide **1.9a**



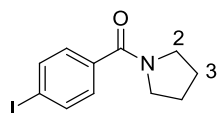
The title compound is known and fully described.⁷³

4-Iodobenzoic acid (1.28 g, 5.2 mmol) and diethylamine (0.645 mL, 6.24 mmol) were subjected to method B to give the corresponding amide **1.9a** (1.48 g, 4.9 mmol, 96% yield). The ^1H and ^{13}C data are consistent with those reported in the literature.

^1H NMR (400 MHz; CDCl_3) δ_{H} = 7.70-7.68 (m, 2 H_{Ar}), 7.11-7.06 (m, 2 H_{Ar}), 3.46 (s, 2 H_2), 3.17 (s, 2 H_2), 1.17 (s, 3 H_3), 1.04 (s, 3 H_3).

^{13}C NMR (101.6 MHz; CDCl_3) δ_{C} = 170.1 (Cq), 137.2 (Cq), 136.4 (Cq), 127.8 (CH), 94.6 (CH), 43.3 (CH_2), 39.1 (CH_2), 14.0 (CH_2), 12.6 (CH_2).

(4-Iodophenyl)(pyrrolidin-1-yl)methanone **1.10a**



The title compound is known and fully described.⁷⁴

4-Iodobenzoic acid (873 mg, 3.52 mmol) and pyrrolidine (0.353 mL, 4.22 mmol) were subjected to method B to give the corresponding amide **1.10a** (939 mg, 3.1 mmol, 88% yield). The ^1H and ^{13}C NMR data are consistent with those reported in the literature.

^1H NMR (400 MHz; CDCl_3) δ_{H} = 7.71 (d, J = 8.0 Hz, 2 H_{Ar}), 7.25 (d, J = 8.0 Hz, 2 H_{Ar}), 3.61-3.59 (m, 2 H_2), 3.39-3.36 (m, 2 H_2), 1.92-1.90 (m, 4 H_3).

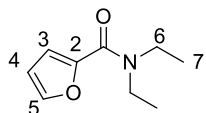
^{13}C NMR (101.6 MHz; CDCl_3) δ_{C} = 168.6 (Cq), 137.3 (Cq), 136.5 (Cq), 128.8 (CH), 96.0 (CH), 49.5 (CH_2), 46.2 (CH_2), 26.3 (CH_2), 24.4 (CH_2).

⁷² Kim, M.; Sharma, S.; Mishra, N. K.; Han, S.; Park, J.; Kim, M.; Shin, Y.; Kwak, J. H.; Han, S. H.; Kim, I. Chem. Commun. **2014**, 50, 11303.

⁷³ Knauber, T.; Arikian, F.; Rosenthaler, G.-V.; Gooßen, L. J. Chem. Eur. J. **2011**, 17, 2689.

⁷⁴ Todd, M. H.; Olivier, S. F.; Abell, C. Org. Lett. **1999**, 1, 1149.

N,N-Diethylfuran-2-carboxamide **1.13a**

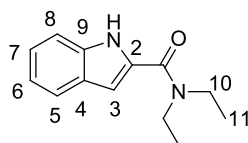


The title compound is known and fully described.⁷⁵ Furan-2-carboxylic acid (655 mg, 5.85 mmol) and diethylamine (0.78 mL, 7.54 mmol) were subjected to method C to give the corresponding amide **1.13a** (5.5 mmol, 940 mg, 94% yield). The ¹H and ¹³C NMR data are consistent with those reported in the literature.

¹H NMR (400 MHz; CDCl₃) δ_H = 7.47-7.37 (m, 1 H₅), 6.95 (d, J = 3.4 Hz, 1 H₃), 6.47-6.34 (m, 1 H₄), 3.62-3.38 (m, 4 H₆), 1.20 (t, J = 6.8 Hz, 6 H₇).

¹³C NMR (101.6 MHz; CDCl₃) δ_C = 159.5 (Cq), 148.6 (Cq), 143.5 (CH), 115.7 (CH), 111.16 (CH), 42.7 (CH₂), 41.2 (CH₂), 14.70 (CH₃).

N,N-Diethyl-1H-indole-2-carboxamide **1.14a**

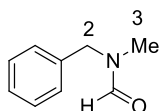


The title compound is known and fully described.⁷⁶ 1H-Indole-2-carboxylic acid (744 mg, 4.62 mmol) and diethylamine (0.621 mL, 6 mmol) were subjected to method C to give the corresponding amide **1.14a** (910 mg, 4.21 mmol, 91% yield). The ¹H and ¹³C NMR data are consistent with those reported in the literature.

¹H NMR (400 MHz; CDCl₃) δ_H = 11.33 (br s, 1 H_{NH}), 7.61 (d, J = 7.8 Hz, 1 H_{Ar}), 7.44 (dd, J = 8.2, 1.0 Hz, 1 H_{Ar}), 7.17 (t, J = 7.8 Hz, 1 H_{Ar}), 7.06-7.00 (m, 1 H_{Ar}), 6.76 (d, J = 1.0 Hz, 1 H_{Ar}), 3.59-3.57 (m, 4 H₁₀), 1.25-1.23 (m, 6 H₁₁).

¹³C NMR (101.6 MHz; CDCl₃) δ_C = 162.3 (Cq), 135.5 (Cq), 127.9 (Cq), 124.2 (Cq), 121.8 (CH), 120.3 (CH), 111.8 (CH), 104.3 (CH), 43.4 (CH₂), 39.4 (CH₂), 14.1 (CH₃), 12.8 (CH₃).

N-Benzyl-N-methylformamide **1.16a**



Prepared as reported.⁷⁷ To a solution of N-methyl-1-phenylmethanamine (2 mL, 15.5 mmol, 1 equiv) in toluene (25 mL) was added formic acid (1.7 mL, 46.3 mmol, 3 equiv). The resulting mixture was refluxed for 6 hours. Concentration in vacuum followed by purification by flash column chromatography (pentane/EtOAc 80/20) afforded **1.16a** (2 g, 14 mmol, 91%) as a mixture of rotamers (ratio 6:4). The ¹H and ¹³C NMR data are consistent with those reported in the literature.

¹H NMR (400 MHz; CDCl₃) δ_H = 8.21 (s, 0.6 H_{CHO}), 8.08 (s, 0.4 H_{CHO}), 7.32-7.22 (m, 3 H_{Ar}), 7.20-7.12 (m, 2 H_{Ar}), 4.44 (s, 0.8 H₂), 4.31 (s, 1.2 H₂), 2.76 (s, 1.2 H₃), 2.70 (s, 1.8 H₃).

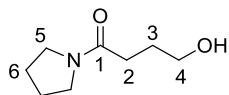
¹³C NMR (101.6 MHz; CDCl₃) δ_C = 162.4 (Cq), 162.4 (Cq), 135.8 (Cq), 135.4 (Cq), 128.6 (CH), 128.4 (CH), 128.0 (CH), 127.8 (CH), 127.4 (CH), 127.2 (CH), 53.2 (CH₂), 47.5 (CH₂), 33.8 (CH₃), 29.2 (CH₃).

⁷⁵ Schroder, N.; Lied, F.; Glorius, F. J. Am. Chem. Soc. **2015**, 1448.

⁷⁶ Zhao, Y.; Snieckus, V. Adv. Synth. Catal. **2014**, 356.

⁷⁷ Motoyama, Y.; Mitsui, K.; Ishida, T.; Nagashima, H. J. Am. Chem. Soc. **2005**, 127, 13150.

4-Hydroxy-1-(pyrrolidin-1-yl)butan-1-one **1.25a**

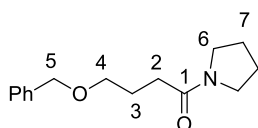


Prepared as reported.⁷⁸ To γ -butyrolactone (2.7 g, 31.9 mmol, 1 equiv) were added pyrrolidine (5.3 mL, 63.8 mmol, 2 equiv) and triethylamine (17 mL, 128 mmol, 4 equiv). The resulting solution was refluxed during 16 hours. Evaporation of the volatiles afforded the amide **1.25a** as an orange oil (4.7 g, 30 mmol, 94% yield) which was used without further purification. The ¹H and ¹³C NMR data are consistent with those reported in the literature.

¹H NMR (400 MHz; CDCl₃) δ_{H} = 3.70 (t, J = 6.5 Hz, 2 H₄), 3.57 (bs, 1 H_{OH}), 3.40-3.50 (m, 4 H₅), 2.46 (t, J = 6.5 Hz, 2 H₂), 1.97 (quin, J = 6.5 Hz, 2 H₃), 2.00-1.83 (m, 4 H₆).

¹³C NMR (101.6 MHz; CDCl₃) δ_{C} = 172.3 (Cq), 62.9 (CH₂), 46.8 (CH₂), 45.9 (CH₂), 32.8 (CH₂), 27.2 (CH₂), 26.1 (CH₂), 24.4 (CH₂).

4-(Benzyloxy)-1-(pyrrolidin-1-yl)butan-1-one **1.26a**



A flame dried round bottom flask was charged with 4-hydroxy-1-(pyrrolidin-1-yl)butan-1-one **1.25a** (1.5 g, 9.55 mmol) and anhydrous THF (7.5 mL). The mixture was cooled to 0 °C and treated with NaH (60 % dispersion in mineral oil, 573 mg, 14.33 mmol, 1.5 equiv). After being stirred at room temperature for 30 minutes, benzyl bromide (1.46 mL, 10.5 mmol, 1.1 equiv) was added dropwise. The reaction was stirred at room temperature for 12 hours and quenched with water (50 mL). The aqueous layer was extracted twice with ethyl acetate. The combined organic layers were washed with brine, dried over MgSO₄ and concentrated under vacuum. Purification by flash chromatography using pentane/ethyl acetate (40/60) afforded amide **1.26a** as a colourless oil (930 mg, 3.76 mmol, 93% yield).

R_f = 0.25 (silica gel, 4:6 pentane/ethyl acetate).

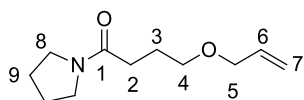
¹H NMR (400 MHz; CDCl₃) δ_{H} = 7.25 (s, 5 H_{Ar}), 4.45 (s, 2 H₅), 3.41 (t, J = 6.1 Hz, 2 H₄), 2.42-2.40 (m, 4 H₆), 2.39 (t, J = 6.1 Hz, 2 H₂), 1.72-1.68 (m, 2 H₃), 1.59-1.55 (m, 4 H₇).

¹³C NMR (101.6 MHz; CDCl₃) δ_{C} = 171.0 (Cq), 138.6 (Cq), 128.3 (CH), 127.6 (CH), 127.5 (CH), 72.9 (CH₂), 70.3 (CH₂), 56.4 (CH₂), 54.2 (CH₂), 27.9 (CH₂), 25.8 (CH₂), 23.4 (CH₂).

IR neat (cm⁻¹): 2933.0, 2871.2, 2785.4, 1454.4, 1352.5, 1099.8, 732.0.

HRMS (ESI) Calcd for [C₁₅H₂₄NO+H⁺] 234.1868, Found 234.1858.

4-(Allyloxy)-1-(pyrrolidin-1-yl)butan-1-one **1.27a**



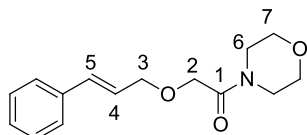
Prepared as reported.⁷⁸ To a solution of 4-hydroxy-1-(pyrrolidin-1-yl)butan-1-one **1.25a** (1.57 g, 10 mmol, 1.0 equiv) in dry THF (5 mL) at 0 °C was added sodium hydride (480 mg, 12 mmol, 1.2 equiv, 60% suspension in mineral oil) portion wise. After stirring for one hour at 0 °C, allyl bromide (1.03 mL, 12 mmol, 1.2 equiv) was added dropwise and the reaction was stirred at room temperature during 12 hours. The reaction was slowly quenched at 0 °C with saturated aqueous NH₄Cl. The aqueous phase was extracted with diethyl ether and the combined organic layers were dried over Na₂SO₄, filtered, and concentrated in vacuum. Purification by flash column chromatography using cyclohexane/ethyl acetate (80/20) afforded the desired amide **1.27a** as a pale orange oil (1.7 g, 8.9 mmol, 89% yield). The ¹H and ¹³C NMR data are consistent with those reported in the literature.

⁷⁸ Madelaine, C.; Valerio, V.; Maulide, N. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, 49, 1583.

^1H NMR (400 MHz; CDCl_3) δ_{H} = 5.91 (ddt, J = 17.0, 10.5, 5.5 Hz, 1 H_6), 5.26 (d, J = 17.0 Hz, 1 H_7), 5.16 (d, J = 10.5 Hz, 1 H_7), 3.96 (d, J = 5.5 Hz, 2 H_5), 3.50 (t, J = 6.0 Hz, 2 H_4), 3.53-3.39 (m, 4 H_8), 2.37 (t, J = 7.5 Hz, 2 H_2), 1.99-1.90 (m, 4 H_9), 1.89-1.80 (m, 2 H_3).

^{13}C NMR (101.6 MHz; CDCl_3) δ_{C} = 171.3 (Cq), 135.0 (CH), 116.7 (CH_2), 71.7 (CH_2), 69.6 (CH_2), 46.6 (CH_2), 45.6 (CH_2), 31.2 (CH_2), 25 (CH_2), 24.4 (CH_2).

2-(Cinnamyloxy)-1-morpholinoethanone **1.28a**



A flame dried round bottom flask was charged with (E)-3-phenylprop-2-en-1-ol (1 g, 7.5 mmol, 1 equiv) and anhydrous THF (10 mL). The mixture was cooled to 0 °C and treated with NaH (60 % dispersion in mineral oil, 358 mg, 9 mmol, 1.2 equiv). After being stirred at room temperature for 30 minutes, a solution of 2-chloro-1-morpholinoethanone (1.34 g, 8.25 mmol, 1.1 equiv) in THF (10 mL) was added dropwise. The mixture was stirred at room temperature for 4 hours and quenched with water (50 mL). The aqueous layer was extracted three times with ethyl acetate (3*20 mL). The combined organic layers were washed with brine, dried over MgSO_4 and concentrated in vacuo. Purification by flash chromatography using pentane/ethyl acetate (40/60) afforded amide **1.28a** as a colourless oil (897 mg, 3.44 mmol, 88% yield).

Rf = 0.2 (silica gel, 4:6 pentane/ethyl acetate).

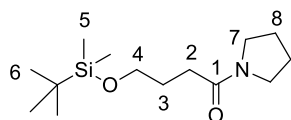
^1H NMR (400 MHz; CDCl_3) δ_{H} = 7.6-7.58 (m, 2 H_{Ar}), 7.19 (t, J = 7.6 Hz, 2 H_{Ar}), 7.12-7.10 (m, 1 H_{Ar}), 6.49 (d, J = 16.0 Hz, 1 H_5), 6.15 (dt, J = 16.0, 6.1 Hz, 1 H_4), 4.12 (d, J = 6.1 Hz, 2 H_3), 4.07 (s, 2 H_2), 3.58-3.48 (m, 6 H_{6+7}), 3.41-3.39 (m, 2 H_6).

^{13}C NMR (101.6 MHz; CDCl_3) δ_{C} = 167.9 (Cq), 136.3 (Cq), 133.5 (CH), 128.6 (CH), 127.9 (CH), 126.5 (CH), 124.8 (CH), 71.8 5 (CH_2), 69.2 (CH_2), 66.8 (CH_2), 66.5 (CH_2), 45.6 (CH_2), 42.1 (CH_2).

IR neat (cm^{-1}): 3480.1, 3026.3, 2964.3, 2920.1, 2857.6, 1642.8, 1446.7, 1359.2, 1300.6, 1272.1, 1234.9, 1111.1, 1068.3, 1032.2, 996.0.

HRMS (ESI) Calcd for $[\text{C}_{15}\text{H}_{22}\text{NO}_2+\text{Na}^+]$ 284.1257, Found 284.1263.

4-((Tert-butyldimethylsilyloxy)-1-(pyrrolidin-1-yl)butan-1-one **1.29a**



To a solution of 4-hydroxy-1-(pyrrolidin-1-yl)butan-1-one **1.25a** (1.5 g, 9.55 mmol) in dry dichloromethane was added triethylamine (1.5 mL, 11.46 mmol, 1.2 equiv), followed by tert-butyldimethylsilyl chloride (1.7 g, 11.46 mmol, 1.2 equiv) and DMAP (58 mg, 0.48 mmol, 0.05 equiv). The reaction was monitoring by TLC using pentane/ethyl acetate (1/1). After 12 hours at room temperature, the reaction was quenched with water (10 mL) and the aqueous phase was extracted with dichloromethane (3x20 mL). The combined organic phases were washed with brine, dried over MgSO_4 and the solvents evaporated. Purification by flash chromatography using pentane/ethyl acetate (1/1) afforded **1.29a** as an orange oil (2.1 g, 7.74 mmol, 89% yield).

Rf = 0.4 (silica gel, 1:1 pentane/ethyl acetate).

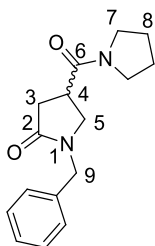
^1H NMR (400 MHz; CDCl_3) δ_{H} = 3.61 (t, J = 6.0 Hz, 2 H_4), 3.49 (m, 4 H_7), 2.35 (t, J = 7.3 Hz, 2 H_2), 1.9 (quin, J = 7.3 Hz, 2 H_3), 1.83 (m, 4 H_8), 0.74 (s, 9 H_6), -0.05 (s, 6 H_5).

^{13}C NMR (101.6 MHz; CDCl_3) δ_{C} = 171.5 (Cq), 62.3 (Cq), 46.5 (CH_2), 45.5 (CH_2), 30.9 (CH_2), 28.0 (CH_2), 26.1 (CH_2), 25.9 (CH_2), 24.4 (CH_2), 18.3 (CH_3), -5.3 (CH_3).

IR neat (cm^{-1}): 2953.3, 2928.5, 2856.1, 1624.8, 1435.6, 1252.4, 1101.1, 832.2, 772.0.

HRMS (ESI) Calcd for $[\text{C}_{14}\text{H}_{30}\text{NO}_2\text{Si}+\text{H}^+]$ 272.2051, Found 272.2046.

Rac-1-benzyl-4-(pyrrolidine-1-carbonyl)pyrrolidin-2-one **1.30b**



A sealed tube was charged with methyl rac-1-benzyl-5-oxopyrrolidine-3-carboxylate (1.7 g, 7.34 mmol, 1 equiv), pyrrolidine (1.2 mL, 14.7 mmol, 2 equiv) and triethylamine (4 mL, 29 mmol, 4 equiv). The reaction was heated at 120 °C during 48 hours. Concentration in vacuum followed by flash column chromatography using pentane/ethyl acetate (1/1) afforded **1.30b** (6.9 mmol, 1.88 g, 94% yield) as a pale yellow oil.

R_f = 0.5 (silica gel, 1:1 pentane/ethyl acetate).

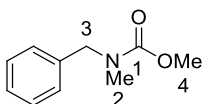
¹H NMR (400 MHz; CDCl₃) δ_H = 7.33-7.23 (m, 5 H_{Ar}), 4.50-4.45 (m, 2 H₉), 3.55 (dd, J = 10.2, 7.3 Hz, 1 H₄), 3.49-3.23 (m, 6 H₇₊₅), 2.84-2.59 (m, 2 H₃), 1.98-1.78 (m, 4 H₈).

¹³C NMR (101.6 MHz; CDCl₃) δ_C = 172.7 (C_q), 170.3 (C_q), 136.1 (C_q), 128.7 (CH), 128.1 (CH), 127.7 (CH), 48.8 (CH₂), 46.6 (CH), 46.5 (CH₂), 46.2 (CH₂), 35.5 (CH₂), 34.5 (CH₂), 26.1 (CH₂), 24.2 (CH₂).

IR neat (cm⁻¹): 3480.1, 2971.0, 2875.6, 1735.5, 1679.4, 1630.1, 1494.5, 1435.6, 1297.0, 1258.1.

HRMS (ESI) Calcd for [C₁₆H₂₁N₂O₂+H⁺] 273.1608, Found 273.1603.

Methyl-benzyl(methyl)carbamate **1.34a**

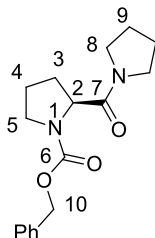


Prepared as reported.⁷⁹ To a stirred solution of N-methylbenzylamine (508 mg, 4.2 mmol, 1 equiv) in a mixture of 1:1:1 THF-acetone-H₂O (20.0 mL) was added at 0 °C ClCO₂Me (708 mg, 7.5 mmol, 1.8 equiv). After 2 h at rt, saturated aqueous NaHCO₃ (20 mL) was added at 0 °C and the mixture was extracted with EtOAc (15 mL × 3). The extracts were washed with saturated aqueous NaCl (10 mL) and dried over Na₂SO₄. Concentration under reduced pressure afforded methyl-benzyl(methyl)carbamate **1.34a** as a colourless oil (736 mg, 4.1 mmol, 98%), which was used with no further purification. The ¹H and ¹³C NMR data are consistent with those reported in the literature.

¹H NMR (400 MHz; CDCl₃) δ_H = 7.38-7.33 (m, 2 H_{Ar}), 7.27-7.23 (m, 3 H_{Ar}), 4.42 (s, 2 H₃), 3.64 (s, 3 H₄), 2.80 (s, 3 H₂).

¹³C NMR (101.6 MHz; CDCl₃) δ_C = 156.1 (C_q), 137.3 (C_q), 128.0 (CH), 126.7 (CH), 126.5 (CH), 51.8 (CH₂), 51.3 (CH₃), 33.2 (CH₃).

(S)-Benzyl-2-(pyrrolidine-1-carbonyl)pyrrolidine-1-carboxylate **1.35a**



Prepared as reported.⁸⁰ To a solution of (S)-1-((benzyloxy)carbonyl)pyrrolidine-2-carboxylic acid (1 g, 4.01 mmol, 1 equiv) in dichloromethane (2 mL) was added at 0 °C a solution of DCC (827 mg, 4.01 mmol, 1 equiv) in dichloromethane (2 mL). After 30 minutes, a solution of pyrrolidine (0.329 mL, 4.01 mmol, 1 equiv) in dichloromethane (2 mL) was slowly added dropwise at 0 °C. The reaction was stirred at room temperature

⁷⁹ Satoshi, A.; Masao, O.; Yoshida, Y.; I, Mitsuaki.; Saikawa, Y.; Nakata, M. Org. Lett. **2014**, 16, 358.

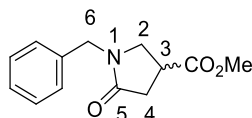
⁸⁰ Clarke, S. L.; McSweeney, C. M.; McGlacken, G. P. Tetrahedron: Asymmetry **2014**, 25, 356.

during 12 hours. A formed precipitate was filtered through a short pad of celite and washed with dichloromethane. The filtrate was washed with aqueous 0.5 M HCl, aqueous saturated solution of NaHCO₃, H₂O and brine. The organic layer was dried over MgSO₄ and concentrated in vacuum. Recrystallization from ethyl acetate afforded **1.35a** (690 mg, 2.28 mmol, 69% yield) as a colourless solid. The ¹H and ¹³C NMR data are consistent with those reported in the literature.

¹H NMR (400 MHz; CDCl₃, mixture of rotamers) δ_H = 7.37-7.28 (m, 5 H_{Ar}), 5.22-4.97 (m, 2 H₁₀), 4.54-4.39 (m, 1 H₂), 3.75-3.25 (m, 6 H), 2.21-1.57 (m, 8 H).

¹³C NMR (101.6 MHz; CDCl₃, mixture of rotamers) δ_C = 171.0 (Cq), 170.7 (Cq), 154.9 (Cq), 154.2 (Cq), 136.8 (Cq), 136.7 (Cq), 128.4 (CH), 128.1 (CH), 128.0 (CH), 127.9 (CH), 127.8 (CH), 67.1 (CH₂), 66.9 (CH₂), 58.2 (CH), 57.7 (CH), 47.3 5 (CH₂), 46.7 (CH₂), 46.3 (CH₂), 46.1 (CH₂), 46.0 (CH₂), 30.5 (CH₂), 29.5 (CH₂).

Rac-Methyl-1-benzyl-5-oxopyrrolidine-3-carboxylate **1.33a**

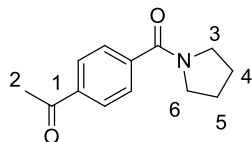


Prepared as reported.⁸¹ To dimethyl 2-methylenesuccinate (6.5 g, 41.1 mmol, 1 equiv) was added benzylamine (5.8 mL, 53 mmol, 1.3 equiv) and methanol (8 mL) at room temperature. The reaction was refluxed one hour and methanol was evaporated in vacuo. The residue was treated with aqueous 0.5 M HCl (50 mL), and then extracted three times with dichloromethane (50 mL). The combined organic layers were washed with an aqueous saturated solution of Na₂CO₃ (50 mL), dried over MgSO₄ and evaporated. Recrystallization from pentane/ethyl acetate (1/1) afforded rac-**1.33a** as pale yellow cristal (4.7 g, 20 mmol, 94% yield). The ¹H and ¹³C NMR data are consistent with those reported in the literature.

¹H NMR (400 MHz; CDCl₃) δ_H = 7.38-7.15 (m, 5 H_{Ar}), 4.45-4.25 (m, 2 H₆), 3.69 (s, 3 H_{OMe}), 3.58 (d, J = 8.0 Hz, 2 H₂), 3.37-3.18 (m, 1 H₃), 3.10-2.90 (m, 2 H₄).

¹³C NMR (101.6 MHz; CDCl₃) δ_C = 173.2 (Cq), 172.3 (Cq), 135.9 (Cq), 128.7 (CH), 128.1 (CH), 127.7 (CH), 52.4 (CH₃), 48.4 (CH₂), 46.5 (CH₂), 35.9 (CH₂), 34.0 (CH).

1-(4-(Pyrrolidine-1-carbonyl)phenyl)ethanone **1.37a**



Prepared as reported.⁸² To 4-acetylbenzoic acid (1.15 g, 7.0 mmol, 1 equiv), HOBt (1.29 g, 8.4 mmol, 1.2 equiv), and EDC.HCl (1.61 g, 8.4 mmol, 1.2 equiv) was added acetonitrile (60 mL) followed by the addition of pyrrolidine (0.604 mL, 7.35 mmol, 1.05 equiv) and triethylamine (2.05 mL, 14.7 mmol, 2.1 equiv). The reaction was stirred at room temperature under a nitrogen atmosphere for 16 hours then the solvent was evaporated. The residue was diluted with ethyl acetate and water. The aqueous layer extracted with ethyl acetate. The combined organic extracts were washed with brine, dried over MgSO₄. Concentration in vacuo followed by purification by flash column chromatography using pentane/ethyl acetate (1/1) afforded amide **1.37a** (1.2 g, 5.53 mmol, 79% yield). The ¹H and ¹³C NMR data are consistent with those reported in the literature.

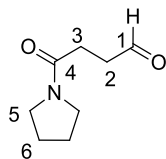
¹H NMR (400 MHz; CDCl₃) δ_H = 7.92 (d, J = 8.1 Hz, 2 H_{Ar}), 7.53 (d, J = 8.1 Hz, 2 H_{Ar}), 3.59 (t, J = 8.0 Hz, 2 H_{3 or 6}), 3.32 (t, J = 8.0 Hz, 2 H_{3 or 6}), 2.55 (s, 3 H₂), 1.96-1.92 (m, 2 H_{4 or 5}), 1.88-1.83 (m, 2 H_{4 or 5}).

¹³C NMR (101.6 MHz; CDCl₃) δ_C = 197.7 (Cq), 168.8 (Cq), 141.7(Cq), 138.0 (Cq), 128.5 (CH), 127.5 (CH), 49.6 (CH₃), 46.4 (CH₃), 26.9 (CH₃), 26.6 (CH₃), 24.6 (CH₃).

⁸¹ Blanchet, J.; Pouliquen, M.; Lasne, M.-C. Rouden, J. *Tetrahedron Lett.* **2007**, 48, 5727.

⁸² Hesp, K. D.; Bergman, R. G.; Ellman, J. A. *Org. Lett.* **2012**, 14, 2304.

4-Oxo-4-(pyrrolidin-1-yl)butanal **1.39a**



Alcohol **1.25a** (1 g, 6.36 mmol, 1 equiv) was added to a suspension of pyridinium chlorochromate (PCC) (2.05 g, 9.55 mol, 1.5 equiv) in DCM (20 mL) at room temperature. After 2 hours of stirring at room temperature dry diethyl ether was added (20 mL), and the resulting dark mixture was filtered through a pad of celite and then washed with dichloromethane (3*15 mL). The resulting mixture was dried on MgSO₄ filtered and concentrated under vacuum.

Purification by flash column chromatography using pentane/ethyl acetate 50:50 as eluent afforded **1.39a** (623 mg, 4.09 mmol, 63%).

R_f = 0.22 (silica gel, 1:1 pentane/ethyl acetate).

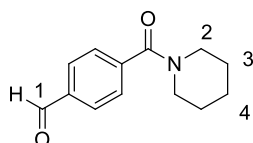
¹H NMR (400 MHz; CDCl₃) δ_H = 9.79 (s, 1 H₁), 3.41-3.38 (m, 4 H₅), 2.72 (t, J = 6.3 Hz, 2 H_{2 or 3}), 2.49 (t, J = 6.3 Hz, 2 H_{2 or 3}), 1.92-1.79 (m, 2 H₆), 1.78-1.71 (m, 2 H₆).

¹³C NMR (101.6 MHz; CDCl₃) δ_C = 201.3 (Cq), 169.2 (Cq), 46.5 (CH₂), 45.7 (CH₂), 38.5 (CH₂), 27.1 (CH₂), 26.0 (CH₂), 24.4 (CH₂).

IR neat (cm⁻¹): 3431.4, 2971.2, 2875.4, 1716.1, 1679.3, 1605.0, 1441.0, 1342.0.

HRMS (ESI) Calcd for [C₈H₁₄NO₂+H⁺] 156.1030, Found 156.1025.

4-(Piperidine-1-carbonyl)benzaldehyde **1.40a**



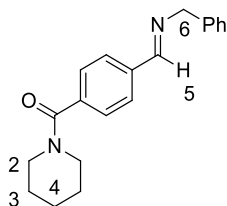
Prepared as reported.²⁷ 4-Formylbenzoic acid (2 g, 13 mmol, 1 equiv) was suspended in dichloromethane (26 mL) in a round bottom flask fitted with rubber septa. The suspension was cooled to -15 °C and N-methylmorpholine (NMM) (1.9 g, 20 mmol, 1.5 equiv.) was added which usually gave a clear solution. This was followed by slow addition of isobutyl chloroformate (2.2 mL, 16.9 mmol, 1.3 equiv) and the reaction was stirred at -15 °C for 15-30 mins and then at room temperature for 1 h. The reaction was again cooled to -15 °C followed by slow addition of piperidine (1.9 mL, 20 mmol, 1.5 equiv). After 8 h at room temperature crude reaction mixture was extracted three times with HCl (20 mL, 1 M) and the organic phase was dried using anhydrous sodium sulphate and concentrated under reduced pressure.

Purification of the crude by flash column chromatography using pentane/ethyl acetate 60:40 as eluent afforded 4-(piperidine-1-carbonyl)benzaldehyde **1.40a** (2.5 g, 11.8 mmol, 91%) as a colourless solid. The ¹H and ¹³C NMR data are consistent with those reported in the literature.

¹H NMR (400 MHz; CDCl₃) δ_H = 9.98 (s, 1 H₁), 7.86 (d, J = 8.1 Hz, 2 H_{Ar}), 7.50 (d, J = 8.1, 2 H_{Ar}), 3.67 (s, 2 H₂), 3.23 (s, 2 H₂), 1.63 (s, 4 H₃), 1.45 (s, 2 H₄).

¹³C NMR (101.6 MHz; CDCl₃) δ_C = 191.6 (CH), 169.3 (Cq), 142.3 (Cq), 136.7 (Cq), 130.0 (CH), 127.5 (CH), 48.6 (CH₂), 43.3 (CH₂), 26.7 (CH₂), 25.4 (CH₂), 24.2 (CH₂).

(E)-4-((Benzylimino)methyl)phenyl(piperidin-1-yl)methanone **1.44a**



To a solution of 4-(piperidine-1-carbonyl)benzaldehyde **1.40a** (690 mg, 3.1 mmol, 1 equiv) in dichloromethane (6 mL) were added benzylamine (0.347 mL, 3.1 mmol, 1 equiv) followed by MgSO₄ (2 g). The resulting mixture was refluxed for 3 h. The solution was filtered under cotton and washed with dichloromethane (3*15 mL).

Concentration under reduced pressure following by trituration of the crude using pentane/ethyl acetate 1/1 afforded 4-(Piperidine-1-carbonyl)benzaldehyde **1.44a** as a white solid (720 mg, 2.3 mmol, 76%).

Rf = 0.45 (silica gel, 1:1 pentane/ethyl acetate).

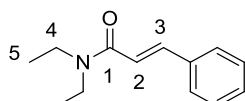
^1H NMR (400 MHz; CDCl_3) δ_{H} = 8.32 (s, 1 H_5), 7.74 (d, J = 8.0 Hz, 2 H_{Ar}), 7.36 (d, J = 8.0 Hz, 2 H_{Ar}), 7.37-7.26 (m, 5 H_{Ar}), 4.75 (s, 2 H_6), 3.62 (br, 2 H_2), 3.33 (br, 2 H_5 or 9), 1.63-1.38 (m, 6 H_{3+4}).

^{13}C NMR (101.6 MHz; CDCl_3) δ_{C} = 169.6 (Cq), 161.1 (CH), 139.1 (Cq), 138.6 (Cq), 137.0 (Cq), 128.5 (CH), 128.3 (CH), 127.9 (CH), 127.1 (CH), 127.0 (CH), 65.0 (CH_2), 48.6 (CH_2), 42.1 (CH_2), 27.2 (CH_2), 25.6 (CH_2), 24.5 (CH_2).

IR neat (cm $^{-1}$): 3265.0, 2970.0, 2875.2, 1852.8, 1632.7, 1630.6, 1482.4, 1402.5, 1165.2.

HRMS (ESI) Calcd for $[\text{C}_{20}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}+\text{H}^+]$ 307.1811, Found 307.1810.

N,N-Diethylcinnamamide **1.46a**

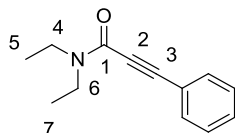


The title compound is known and full described.⁸³ It was prepared using the following procedure. In a dried round bottom flask under argon was dissolved cinnamoyl chloride (1.65 g, 10 mmol, 1 equiv) in dry diethyl ether (10 mL). Then, a solution of diethylamine (2.05 mL, 20 mmol, 2 equiv) in 10 mL of dry Et_2O was added dropwise. The resulting colourless suspension was stirred for 30 minutes at room temperature and the solid separated by filtration. The solution was evaporated and co-evaporated successively with toluene and pentane. Purification by flash chromatography using pentane/ethyl acetate (80/20) afforded amide **1.46a** as a colourless solid (820 mg, 4 mmol, 82% yield). The ^1H and ^{13}C NMR data are consistent with those reported in the literature.

^1H NMR (400 MHz; CDCl_3) δ_{H} = 7.60 (d, J = 5.4 Hz, 1 H_{Ar}), 7.51-7.48 (m, 2 H_{Ar}), 7.30-7.28 (m, 3 H), 6.72 (d, J = 5.4 Hz, 1 $\text{H}_{2\text{ or }3}$), 3.40 (q, J = 7.1 Hz, 2 H_4), 3.38 (q, J = 7.1 Hz, 2 H_4), 1.20 (t, J = 7.1 Hz, 3 H_5), 1.11 (t, J = 7.1 Hz, 3 H_5).

^{13}C NMR (101.6 MHz; CDCl_3) δ_{C} = 165.7 (Cq), 142.2 (Cq), 135.5 (CH), 129.4 (CH), 128.7 (CH), 127.7 (CH), 117.8 (CH), 42.3 (CH_2), 41.1 (CH_2), 15.1 (CH_3), 13.2 (CH_3).

N,N-Diethyl-3-phenylpropiolamide **1.47a**



The title compound is known and fully described.⁸⁴ 3-Phenylpropynoic acid (721 mg, 4.95 mmol, 1 equiv) and diethylamine (0.614 mL, 5.94 mmol, 1.2 equiv) were subjected to method B to give amide **1.47a** (908 mg, 4.5 mmol, 91% yield). The ^1H and ^{13}C NMR data are consistent with those reported in the literature.

^1H NMR (400 MHz; CDCl_3) δ_{H} = 7.48-7.25 (m, 5 H_{Ar}), 3.55 (q, J = 7.2 Hz, 2 H_4 or 6), 3.39 (q, J = 7.2 Hz, 2 H_4 or 6), 1.15 (t, J = 7.2 Hz, 3 H_5 or 7), 1.05 (t, J = 7.2 Hz, 3 H_5 or 7).

^{13}C NMR (101.6 MHz; CDCl_3) δ_{C} = 153.3 (Cq), 131.7 (Cq), 129.4 (CH), 128.0 (CH), 120.1 (CH), 88.3 (Cq), 81.5 (Cq), 43.1 (CH_2), 38.8 (CH_2), 13.9 (CH_2), 12.3 (CH_2).

⁸³ Besset, T.; Kuhl, N.; Patureau, F. W.; Glorius, F. Chem. Eur. J. **2016**, 17, 7167.

⁸⁴ Hwang, J.; Choi, J.; Park, K.; Kim, W.; Song, K. H.; Lee, S. Eur. J. Org. Chem. **2015**, 2235.

5.5. General procedures for reduction of amides.

5.5.1. General Method D

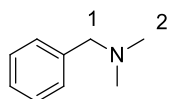
To an oven-dried sealed tube under argon atmosphere was added 2-chlorophenylborinic acid **2b** (12.5 mg, 0.05 mmol, 0.05 equiv) followed by the amide (1 mmol, 1 equiv). Then, phenylsilane (0.295 mL, 2.4 mmol, 2.4 equiv) was added under argon atmosphere. The resulting mixture was stirred during 12 hours at room temperature. Thereafter volatiles were evaporated under vacuum. Purification by flash column chromatography afforded the desired amines.

5.5.2. General Method E

To an oven dried sealed tube under argon atmosphere was added 2-chlorophenylborinic acid **2b** (2.5 mg, 0.01 mmol, 0.01 equiv) followed by the amide (1 mmol, 1 equiv). Then, phenylsilane 4.8 equiv (0.6 mL, 4.8 mmol) or 2.4 equiv (0.295 mL, 2.4 mmol) or 1.2 equiv (0.15 mL, 1.2 mmol) as mentioned was added under argon atmosphere. The resulting mixture was stirred for 12-18 h at 45 °C as described. Thereafter volatiles were evaporated under vacuum. Purification by flash column chromatography afforded the desired amines.

5.6. Amines characterization

N,N-Dimethyl-1-phenylmethanamine **1.3b**

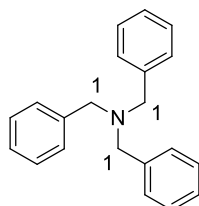


The title compound is known and fully described.⁷⁰ It was prepared according to the general method **D** with N,N-dimethylbenzamide **1.3a** (149 mg, 1 mmol). Amine **1.3b** (131 mg, 0.98 mmol, 98% yield) was isolated as a colourless oil after purification by silica gel flash chromatography using dichloromethane/methanol (9/1) as eluent. Upon using procedure **E** for 18 h involving phenylsilane (0.295 mL, 2.4 mmol, 2.4 equiv), N,N-dimethyl-1-phenylmethanamine **1.3b** was obtained with 79% yield (106 mg, 0.79 mmol). Upon using modified procedure **D** at 0 °C for 24 h, N,N-dimethyl-1-phenylmethanamine **1.3b** was obtained with 54% yield (72 mg, 0.54 mmol). The ¹H and ¹³C NMR data are consistent with those reported in the literature.

¹H NMR (400 MHz; CDCl₃) δ_H = 7.26-7.24 (m, 5 H_{Ar}), 3.38 (s, 2 H₁), 2.19 (s, 6 H₂).

¹³C NMR (101.6 MHz; CDCl₃) δ_C = 129.2 (Cq), 128.3 (CH), 127.1 (CH), 126.2 (CH), 64.30 (CH₂), 45.3 (CH₃).

Tribenzylamine **1.4b**

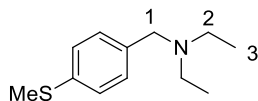


The title compound is known and fully described.^{32c} It was prepared according to the modified general method **D** (65 °C) with N,N-dibenzylbenzamide **1.4a** (301 mg, 1 mmol). Amine **1.4b** (284 mg, 0.99 mmol, 99% yield) was isolated as a colourless solid after purification by silica gel flash chromatography using dichloromethane/methanol (9/1) as eluent. The ¹H and ¹³C NMR data are consistent with those reported in the literature.

¹H NMR (400 MHz; CDCl₃) δ_H = 7.41-7.30 (m, 6 H_{Ar}), 7.29-7.27 (m, 6 H_{Ar}), 7.22-7.18 (m, 3 H_{Ar}), 3.54 (s, 6 H₂).

¹³C NMR (101.6 MHz; CDCl₃) δ_C = 139.5 (Cq) 128.5 (CH), 128.2 (CH), 126.7 (CH), 59.4 (CH₂).

N-Ethyl-N-(4-(methylthio)benzyl)ethanamine **1.5b**



The title compound was prepared according to the general method D with N,N-diethyl-4-(methylthio)benzamide **1.5a** (223 mg, 1 mmol). Amine **1.5b** (200 mg, 0.96 mmol, 96% yield) was isolated as a yellow oil after purification by silica gel flash chromatography using dichloromethane/methanol (95/5) as eluent.

R_f = 0.25 (silica gel, 95:5 dichloromethane/methanol).

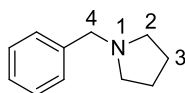
¹H NMR (400 MHz; CDCl₃) δ_H = 7.29-7.26 (m, 4 H_{Ar}), 3.57 (s, 2 H₁), 2.54 (q, J = 6.8 Hz, 4 H₂), 2.51 (s, 3 H_{SMc}), 1.08 (t, J = 6.8 Hz, 6 H₃).

¹³C NMR (101.6 MHz; CDCl₃) δ_C = 136.7 (Cq), 136.5 (Cq), 129.5 (CH), 126.6, (CH) 57.0 (CH₂), 46.6 (CH₃), 16.1 (CH₂), 11.6, (CH₃).

IR neat (cm⁻¹): 2967.1, 2921.2, 2872.3, 2798.6, 1600.56, 1492.1, 1438.9, 1403.0, 1383.6, 1370.7, 1288.1, 1198.9, 1165.7, 1088.5, 1059.0, 1016.1, 966.0, 800.8.

HRMS (ESI) Calcd for [C₁₂H₂₀NS+H⁺] 210.1316, Found 210.1316.

1-Benzylpyrrolidine **1.6b**

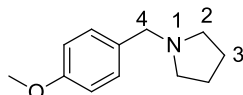


The title compound is known and fully described,⁸⁵ and was prepared according to the modified general method D (65 °C) with phenyl(pyrrolidin-1-yl)methanone **1.6a** (175 mg, 1 mmol). Amine **1.6b** (135 mg, 0.84 mmol, 84% yield) was isolated as a colourless solid after purification by silica gel flash chromatography using dichloromethane/methanol (95/5) as eluent. The ¹H and ¹³C NMR data are consistent with those reported in the literature.

¹H NMR (400 MHz; CDCl₃) δ_H = 7.34-7.18 (m, 5 H_{Ar}), 3.60 (s, 2 H₄), 2.54-2.41 (m, 4 H₂), 1.85-1.71 (m, 4 H₃).

¹³C NMR (101.6 MHz; CDCl₃) δ_C = 139.1 (Cq), 128.4 (CH), 128.1 (CH), 126.4 (CH), 60.4 (CH₂), 54.1 (CH₂), 23.2 (CH₂).

1-(4-Methoxybenzyl)pyrrolidine **1.7b**



The title compound was prepared according to the general method D with 4-methoxyphenyl(pyrrolidin-1-yl)methanone **1.7a** (205 mg, 1 mmol). Pyrrolidine **1.7b** (173 mg, 0.91 mmol, 91% yield) was isolated as an orange oil after purification by silica gel flash chromatography using dichloromethane/methanol (95/5) as eluent. Using modified method D involving dry toluene (2 mL, 0.5 M) at 65 °C provided a better yield of **1.7b** (197 mg, 0.98 mmol, 98%).

R_f = 0.15 (silica gel, 95:5 dichloromethane/methanol).

¹H NMR (400 MHz; CDCl₃) δ_H = 7.25 (d, J = 8.0 Hz, 2 H_{Ar}), 6.85 (d, J = 8.0 Hz, 2 H_{Ar}), 3.80 (s, 3 H_{OMe}), 3.57 (s, 2 H₄), 2.55-2.51 (m, 4 H₂), 1.80-1.78 (m, 4 H₃).

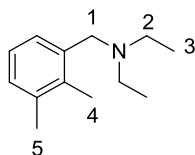
¹³C NMR (101.6 MHz; CDCl₃) δ_C = 158.6 (Cq), 131.1 (Cq), 130.2 (CH), 113.6 (CH), 59.9 (CH₂), 55.2 (CH₂), 54.1 (CH₂), 23.4 (CH₂).

IR neat (cm⁻¹): 2958.2, 2907.3, 2875.4, 2833.6, 3779.7, 1611.4, 1511.9, 1461.8, 1441.7, 1241.4, 1034.1.

HRMS (ESI) Calcd for [C₁₂H₁₈N+H⁺] 192.1388, Found 192.1388.

N-(2,3-Dimethylbenzyl)-N-ethylethanamine **1.8b**

⁸⁵ Sato, S.; Sakamoto, T.; Miyazawa, E.; Kigugawa, Y. *Tetrahedron* **2004**, 60, 7899.



The title compound was prepared according to the general method D with N,N-diethyl-2,3-dimethylbenzamide **1.8a** (205 mg, 1 mmol). Amine **1.8b** (127 mg, 0.67 mmol, 67% yield) was isolated as an orange oil after purification by silica gel flash chromatography using dichloromethane/methanol (95/5) as eluent. Upon using general method E for 18 h using phenylsilane (0.295 mL, 2.4 mmol, 2.4 equiv), N-(2,3-dimethylbenzyl)-N-ethylethanamine **1.8b** was obtained with 74% yield (141 mg, 0.74 mmol). Using modified procedure D involving dry toluene (2 mL, 0.5 M) at 65 °C provided a better yield of **1.8b** (158 mg, 0.83 mmol, 83%).

Rf = 0.3 (silica gel, 95:5 dichloromethane/methanol).

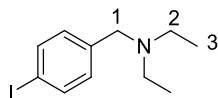
^1H NMR (400 MHz; CDCl_3) δ_{H} = 7.19-7.11(m, 1 H_{Ar}), 7.26-7.24 (m, 2 H_{Ar}), 3.51 (s, 2 H_1), 2.71 (q, J = 7.1 Hz, 4 H_2), 2.49 (s, 3 $\text{H}_{4 \text{ or } 5}$), 2.47 (s, 3 $\text{H}_{4 \text{ or } 5}$), 1.23 (t, J = 7.1 Hz, 6 H_3).

^{13}C NMR (101.6 MHz; CDCl_3) δ_{C} = 137.9 (Cq), 136.7 (Cq), 135.9 (Cq), 128.4 (CH), 127.7 (CH), 124.8 (CH), 56.4 (CH_2), 46.7 (CH_2), 20.5 (CH_3), 14.8 (CH_3), 11.6 (CH_3).

IR neat (cm^{-1}): 2968.1, 2934.2, 2794.0, 1464.5, 1383.7, 758.0.

HRMS (ESI) Calcd for $[\text{C}_{13}\text{H}_{22}\text{N}+\text{H}^+]$ 192.1761, Found 192.1752.

N-Ethyl-N-(4-iodobenzyl)ethylanamine **1.9b**



The title compound was prepared according to the modified general method D (65 °C, dry toluene) with N,N-diethyl-4-iodobenzamide **1.9a** (303 mg, 1 mmol). Amine **1.9b** (271 mg, 0.94 mmol, 94% yield) was isolated as a yellow oil after purification by silica gel flash chromatography using dichloromethane/methanol (95/5) as eluent.

Rf = 0.4 (silica gel, 95:5 dichloromethane/methanol).

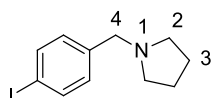
^1H NMR (400 MHz; CDCl_3) δ_{H} = 7.61 (d, J = 8.1 Hz, 2 H_{Ar}), 7.09 (d, J = 8.1 Hz, 2 H_{Ar}), 3.49 (s, 2 H_1), 2.49 (q, J = 6.8 Hz, 4 H_2), 1.04 (t, J = 6.8 Hz, 6 H_3).

^{13}C NMR (101.6 MHz, CDCl_3) δ_{C} = 139.3 (Cq), 137.2 (Cq), 130.9 (Cq), 92.0 (Cq), 56.9 (CH_2), 46.6 (CH_2), 11.6 (CH_3).

IR neat (cm^{-1}): 3071.3, 2932.2, 2966.3, 2798.8, 1899.8, 1482.4, 1383.5, 1198.2, 1165.3, 1119.5, 1059.8, 832.5, 795.7, 765.9.

HRMS (ESI) Calcd for $[\text{C}_{11}\text{H}_{17}\text{NI}+\text{H}^+]$ 290.0415, Found 290.0406.

1-(4-Iodobenzyl)pyrrolidine **1.10b**



The title compound was prepared according to the general method D with 4-(iodophenyl)(pyrrolidin-1-yl)methanone **1.10a** (301 mg, 1 mmol). Pyrrolidine **1.10b** (279 mg, 0.93 mmol, 93% yield) was isolated as a yellow oil after purification by silica gel flash chromatography using dichloromethane/methanol (95/5) as eluent.

Rf = 0.45 (silica gel, 95:5 dichloromethane/methanol).

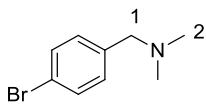
^1H NMR (400 MHz; CDCl_3) δ_{H} = 7.61 (d, J = 8.0 Hz, 2 H_{Ar}), 7.07 (d, J = 8.0 Hz, 2 H_{Ar}), 3.54 (s, 2 H_4), 2.48 (t, J = 6.5 Hz, 4 H_2), 1.76 (t, J = 6.5 Hz, 4 H_3).

^{13}C NMR (101.6 MHz; CDCl_3) δ_{C} = 139.9 (Cq), 137.4 (Cq), 131.0 (CH), 92.4 (CH), 60.0 (CH_2), 54.1 (CH_2), 23.5 (CH_3).

IR neat (cm^{-1}): 3710.1, 2962.2, 2906.5, 2873.6, 2784.4, 2731.0, 1899.1, 1589.3, 1482.6, 1458.9, 1347.1, 1124.0, 1006.1, 794.8.

HRMS (ESI) Calcd for $[\text{C}_{11}\text{H}_{15}\text{NI}+\text{H}^+]$ 288.0249, Found 288.0251.

1-(4-Bromophenyl)-N,N-dimethylmethanamine **1.11b**

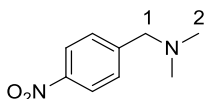


The title compound is known and fully described,⁸⁶ and was prepared according to the modified general method D (65 °C) with 4-bromo-N,N-dimethylbenzamide **1.11a** (226 mg, 1 mmol). Amine **1.11b** (199 mg, 0.93 mmol, 93% yield) was isolated as a colourless oil after purification by silica gel flash chromatography using dichloromethane/methanol (95/5) as eluent. The ¹H and ¹³C NMR data are consistent with those reported in the literature.

¹H NMR (400 MHz; CDCl₃) δ_H = 7.42 (d, J = 8.1 Hz, 2 H_{Ar}), 7.15 (d, J = 8.1 Hz, 2 H_{Ar}), 2.92 (s, 2 H₁), 1.80 (s, 6 H₂).

¹³C NMR (101.6 MHz; CDCl₃) δ_C = 135.7 (Cq), 130.4 (Cq), 129.6 (CH), 128.0 (CH), 63.4 (CH₂), 45.3 (CH₃).

N,N-Dimethyl-1-(4-nitrophenyl)ethanamine **1.12b**

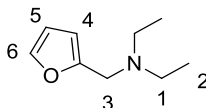


The title compound is known and fully described,⁷⁰ and was prepared according to the general method D with 4-nitro-N,N-dimethylbenzamide **1.12a** (194 mg, 1 mmol). Amine **1.12b** (129 mg, 0.72 mmol, 72% yield) was isolated as a yellow oil after purification by silica gel flash chromatography using dichloromethane/methanol (95/5) as eluent. Upon using procedure E for 18 h involving phenylsilane (0.295 mL, 2.4 mmol, 2.4 equiv), N,N-dimethyl-1-(4-nitrophenyl)ethanamine **1.12b** was obtained with 78% yield (140 mg, 0.78 mmol). Using modified general method D involving dry toluene (2 mL, 0.5 M) at 65 °C, provided a better yield of **1.12b** (165 mg, 0.92 mmol, 92%). The ¹H and ¹³C NMR data are consistent with those reported in the literature.

¹H NMR (400 MHz; CDCl₃) δ_H = 8.19 (d, J = 8.7 Hz, 2 H_{Ar}), 7.49 (d, J = 8.7 Hz, 2 H_{Ar}), 3.51 (s, 2 H₁), 2.22 (s, 6 H₂).

¹³C NMR (101.6 MHz; CDCl₃) δ_C = 137.4 (Cq), 131.3 (Cq), 130.8 (CH), 120.9 (CH), 63.6 (CH₂), 45.3 (CH₃).

N-Ethyl-N-(furan-2-ylmethyl)ethanamine **1.13b**



The title compound was prepared according to the general method D with N,N-diethylfuran-2-carboxamide **1.13a** (167 mg, 1 mmol). Amine **1.13b** (134 mg, 0.88 mmol, 88% yield) was isolated as an orange oil after purification by silica gel flash chromatography using dichloromethane/methanol (9/1) as eluent.

R_f = 0.15 (silica gel, 90:10 dichloromethane/methanol).

¹H NMR (400 MHz; CDCl₃) δ_H = 7.39 (s, 1 H₆), 6.31-6.28 (m, 1 H₅), 6.17 (d, J = 3.0 Hz, 1 H₄), 3.61 (s, 2 H₃), 2.51 (q, J = 7.2 Hz, 4 H₁), 1.32 (t, J = 7.2 Hz, 6 H₂).

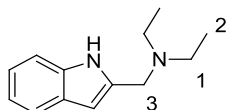
¹³C NMR (101.6 MHz; CDCl₃) δ_C = 152.2 (Cq), 141.9 (CH), 110.1 (Cq), 108.5 (Cq), 48.7 (CH₂), 46.8 (CH₂), 11.8 (CH₃).

IR neat (cm⁻¹): 2969.3, 2929.1, 1694.0, 1501.5, 1456.6, 1431.7, 1133.1, 1074.2, 1013.3.

HRMS (ESI) Calcd for [C₉H₁₆N+H⁺] 154.1233, Found 154.1232.

⁸⁶ Augurusa, A.; Mehta, M.; Perez, M.; Zhu, J.; Stephan, D. W. Chem. Commun. **2016**, 52, 12195.

N-((1H-Indol-2-yl)methyl)-N-ethylethanamine **1.14b**

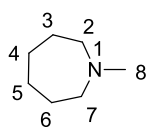


The title compound is known and fully described,⁸⁷ and was prepared according to the modified general method D involving dry toluene (2 mL, 0.5 M) at 65 °C with N,N-diethyl-1H-indole-2-carboxamide **1.14a** (216 mg, 1 mmol). Amine **1.14b** (165 mg, 0.82 mmol, 82% yield) was isolated as an orange oil after purification by silica gel flash chromatography using dichloromethane/methanol (9/1) as eluent. The ¹H and ¹³C NMR data are consistent with those reported in the literature.

¹H NMR (400 MHz; CDCl₃) δ_H = 8.9 (s, 1 H_{NH}), 7.59 (d, J = 7.7 Hz, 1 H_{Ar}), 7.39 (d, J = 7.7 Hz, 1 H_{Ar}), 7.15 (t, J = 7.4 Hz, 1 H_{Ar}), 7.1 (t, J = 7.4 Hz, 1 H_{Ar}), 6.39 (s, 1 H_{Ar}), 3.75 (s, 2 H₃), 2.39 (q, J = 7.1 Hz, 4 H₁), 1.19 (t, J = 7.1 Hz, 6 H₂).

¹³C NMR (101.6 MHz; CDCl₃) δ_C = 136.9 (Cq), 136.0 (Cq), 128.5 (Cq), 121.3 (CH), 120.0 (CH), 119.5 (CH), 110.8 (CH), 101.5 (CH), 46.7 (CH₂), 11.4 (CH₃).

1-Methylazepane **1.15b**

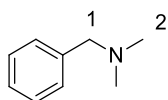


The title compound is known and fully described,^{41b} and was prepared according to the general method D with 1-methylazepan-2-one **1.15a** (127 mg, 1 mmol). Amine **1.15b** (91 mg, 0.81 mmol, 81% yield) was isolated as a colourless oil after purification by silica gel flash chromatography using dichloromethane/methanol (9/1) as eluent. The ¹H and ¹³C NMR data are consistent with those reported in the literature.

¹H NMR (400 MHz; CDCl₃) δ_H = 2.63 (t, J = 4.0 Hz, 4 H₂₊₇), 2.98 (s, 3 H₈), 1.66-1.58 (m, 8 H₆₊₃₊₄₊₅).

¹³C NMR (101.6 MHz; CDCl₃) δ_C = 58.6 (CH₃), 47.4 (CH₂), 28.0 (CH₂), 26.8 (CH₂).

N,N-Dimethyl-1-phenylmethanamine **1.3b**

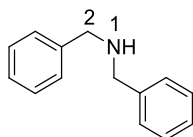


The title compound is known and fully described.⁷⁰ It was prepared according to the general method D with benzyl-N-methylformamide **1.16a** (149 mg, 1 mmol). Amine **1.3b** (141 mg, 0.95 mmol, 95% yield) was isolated as a colourless oil after purification by silica gel flash chromatography using dichloromethane/methanol (9/1) as eluent. The ¹H and ¹³C NMR data are consistent with those reported in the literature.

¹H NMR (400 MHz; CDCl₃) δ_H = 7.24-7.17 (m, 5 H_{Ar}), 3.38 (s, 2 H₁), 2.19 (s, 6 H₂).

¹³C NMR (101.6 MHz; CDCl₃) δ_C = 129.2 (Cq), 128.3 (CH), 127.1 (CH), 126.2 (CH), 64.30 (CH₂), 45.3 (CH₃).

Dibenzylamine **1.17b**



The title compound is known and fully described,⁸⁸ and was prepared according to the modified general method D (65 °C) with N-benzylbenzamide **1.17a** (211 mg, 1 mmol). Amine **1.17b** (187 mg, 0.95 mmol, 95% yield) was

⁸⁷ Ambrogio, I.; Cacchi, S.; Fabrizi G. *Org. Lett.* **2006**, 8, 2083.

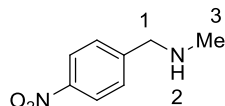
⁸⁸ The title amine is commercially available and the corresponding spectra were compared to authentic samples purchased from Sigma Aldrich

isolated as a colourless oil after purification by silica gel flash chromatography using dichloromethane/methanol (95/5) 0.5% Et₃N as eluent. The ¹H and ¹³C NMR data are consistent with those reported in the literature.

¹H NMR (400 MHz; CDCl₃) δ_H = 7.31-7.28 (m, 10 H_{Ar}), 3.76 (s, 4 H₂).

¹³C NMR (101.6 MHz; CDCl₃) δ_C = 140.3 (Cq), 128.2 (CH), 128.0 (CH), 126.7 (CH), 53.1 (CH₂).

N-Methyl-1-(4-nitrophenyl)methanamine **1.18b**

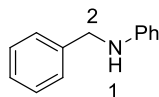


The title compound is known and fully described,⁸⁹ and was prepared according to the modified general method D (65 °C) with N-methyl-4-nitrobenzamide **1.18a** (180 mg, 1 mmol). Amine **1.18b** (159 mg, 0.97 mmol, 97% yield) was isolated as a pale yellow oil after purification by silica gel flash chromatography using dichloromethane/methanol (95/5) 1 % Et₃N as eluent. The ¹H and ¹³C NMR data are consistent with those reported in the literature.

¹H NMR (400 MHz; CDCl₃) δ_H = 8.24 (d, J = 8.7 Hz, 2 H_{Ar}), 7.54 (d, J = 8.7 Hz, 2 H_{Ar}), 4.70 (s, 2 H₁), 4.30 (br, 1 H₁), 3.47 (s, 3 H₃).

¹³C NMR (101.6 MHz; CDCl₃) δ_C = 148.2 (Cq), 140.7 (Cq), 130.8 (CH), 124.3 (CH₂), 60.5 (CH₂), 41.6 (CH₃).

N-Benzylaniline **1.19b**

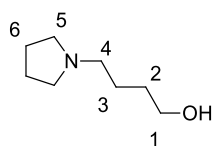


The title compound is known and fully described.⁹⁰ It was prepared according to the modified general method D (65 °C, 36 h) with N-phenylbenzamide **1.19a** (197 mg, 1 mmol). Amine **1.19b** (111 mg, 0.61 mmol, 61% yield) was isolated as a colourless oil after purification by silica gel flash chromatography using dichloromethane/methanol (95/5) as eluent. The ¹H and ¹³C NMR data are consistent with those reported in the literature.

¹H NMR (400 MHz; CDCl₃) δ_H = 7.36-7.32 (m, 5 H_{Ar}), 7.20 (t, J = 5.4 Hz, 2 H_{Ar}), 6.74 (t, J = 5.4 Hz, 1 H_{Ar}), 6.66 (d, J = 5.4 Hz, 2 H_{Ar}), 4.36 (s, 2 H₂), 4.02 (s, 1 H₁).

¹³C NMR (101.6 MHz; CDCl₃) δ_C = 148.1 (Cq), 139.0 (Cq), 129.5 (CH), 128.9 (CH), 127.6 (CH), 127.6 (CH), 117.0 (CH), 112.9 (CH), 48.2 (CH₂).

4-(Pyrrolidin-1-yl)butan-1-ol **1.25b**



The title compound was prepared according to the general method D with 4-hydroxy-1-(pyrrolidin-1-yl)butan-1-one **1.25a** (157 mg, 1 mmol). Pyrrolidine **1.25b** (103 mg, 0.72 mmol, 72% yield) was isolated as a yellow oil after purification by silica gel flash chromatography using dichloromethane/methanol (95/5 co-eluting with 0.1% triethylamine) as eluent.

R_f = 0.05 (silica gel, 95:5 dichloromethane/methanol).

¹H NMR (400 MHz; CDCl₃) δ_H = 3.55 (t, J = 6.7 Hz, 2 H₁), 2.55 (t, J = 6.7 Hz, 4 H₅), 2.51-2.48 (m, 2 H₄), 1.81-1.71 (m, 4 H₂₊₃), 1.70-1.63 (m, 4 H₆).

¹³C NMR (101.6 MHz; CDCl₃) δ_C = 62.9 (CH₂), 56.2 (CH₂), 53.6 (CH₂), 32.9 (CH₂), 27.9 (CH₂), 23.3 (CH₂).

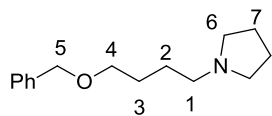
IR neat (cm⁻¹): 3356.3, 2933.1, 2800.6, 1131.1, 1068.7, 698.7.

⁸⁹ Cho, B. T.; Kang, S. K. Synlett **2004**, 1484.

⁹⁰ Bagal, D. B.; Watile, R. A.; Khedkar, M. V.; Dhake, K. P.; Bhalchandra, M. B. Catal. Sci. Technol. **2012**, 2, 354.

HRMS (ESI) Calcd for $[C_8H_{18}NO+H^+]$ 144.1391, Found 144.1388.

1-(4-(Benzyloxy)butyl)pyrrolidine **1.26b**



The title compound was prepared according to the general method D with 1-(4-(benzyloxy)butyl)pyrrolidine **1.26a** (247 mg, 1 mmol). Pyrrolidine **1.26b** (190 mg, 0.82 mmol, 82% yield) was isolated as a pale orange oil after purification by silica gel flash chromatography using dichloromethane/methanol (95/5) as eluent. Upon using general method E for 18 h involving phenylsilane (0.295 mL, 2.4 mmol, 2.4 equiv), 1-(4-(benzyloxy)butyl)pyrrolidine **1.26b** was obtained with 59% yield (137 mg, 0.59 mmol).

Rf = 0.20 (silica gel, 95:5 dichloromethane/methanol).

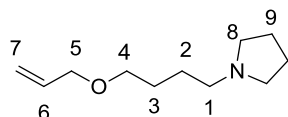
1H NMR (400 MHz; $CDCl_3$) δ_H = 7.25 (s, 5 H_{Ar}), 4.45 (s, 2 H_5), 3.41 (t, J = 6.1 Hz, 2 H_4), 2.42-2.40 (m, 4 H_6), 2.39 (t, J = 6.1 Hz, 2 H_1), 1.72-1.68 (m, 4 H_7), 1.59-1.55 (m, 4 H_{2+3}).

^{13}C NMR (101.6 MHz; $CDCl_3$) δ_C = 138.6 (Cq), 128.3 (CH), 127.6 (CH), 127.5 (CH_2), 72.9 (CH_2), 70.3 (CH_2), 56.4 (CH_2), 54.2 (CH_2), 27.9 (CH_2), 25.8 (CH_2), 23.4 (CH_2).

IR neat (cm^{-1}): 2933.1, 2871.2, 2785.9, 1454.7, 1352.0, 1099.1, 732.9.

HRMS (ESI) Calcd for $[C_{15}H_{24}NO+H^+]$ 234.1868, Found 234.1858.

1-(4-(Allyloxy)butyl)pyrrolidine **1.27b**



The title compound was prepared according to the general method D with 4-(allyloxy)-1-(pyrrolidin-1-yl)butan-1-one **1.27a** (197 mg, 1 mmol). Pyrrolidine **1.27b** (164 mg, 0.90 mmol, 90% yield) was isolated as a colourless oil after purification by silica gel flash chromatography using dichloromethane/methanol (9/1) as eluent.

Rf = 0.15 (silica gel, 9: dichloromethane/methanol).

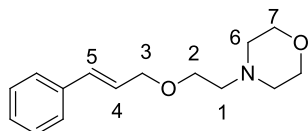
1H NMR (400 MHz; $CDCl_3$) δ_H = 5.91 (ddt, J = 17.0, 10.5, 5.5 Hz, 1 H_6), 5.25 (d, J = 17.0 Hz, 1 H_7), 5.15 (d, J = 10.5 Hz, 1 H_7), 3.96 (d, J = 5.5 Hz, 2 H_5), 3.43 (t, J = 6.2 Hz, 2 H_4), 2.52-2.48 (m, 4 H_8), 2.49 (t, J = 7.4 Hz, 2 H_1), 1.78-1.75 (m, 4 H_9), 1.62-1.55 (m, 4 H_{2+3}).

^{13}C NMR (101.6 MHz; $CDCl_3$) δ_C = 135.8 (CH), 117.4 (CH_2), 72.2 (CH_2), 70.7 (CH_2), 56.7 (CH_2), 54.5 (CH_2), 28.1 (CH_2), 25.9 (CH_2), 23.5 (CH_2).

IR neat (cm^{-1}): 2933.3, 2856.0, 2784.5, 1350.8, 1131.7, 1097.0.

HRMS (ESI) Calcd for $[C_{11}H_{22}NO+H^+]$ 184.1707, Found 184.1701.

(E)-4-(2-(Cinnamyloxy)ethyl)morpholine **1.28b**



The title compound was prepared according to the general method D with 2-(cinnamyloxy)-1-morpholinoethanone **1.28a** (261 mg, 1 mmol). Morpholine **1.28b** (229 mg, 0.93 mmol, 93% yield) was isolated as an orange oil after purification by silica gel flash chromatography using dichloromethane/methanol (95/5) as eluent.

Rf = 0.3 (silica gel, 95:5 dichloromethane/methanol).

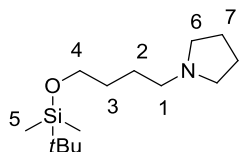
1H NMR (400 MHz; $CDCl_3$) δ_H = 7.28-7.22 (m, 2 H_{Ar}), 7.20 (t, J = 7.6 Hz, 2 H_{Ar}), 7.14-7.11 (m, 1 H_{Ar}), 6.48 (d, J = 16.1 Hz, 1 H_5), 6.15 (dt, J = 16.1, 6.1 Hz, 1 H_4), 4.05 (d, J = 6.1 Hz, 2 H_3), 3.62 (t, J = 4.7 Hz, 4 H_7), 3.50 (t, J = 5.6 Hz, 2 H_2), 2.50 (t, J = 5.6 Hz, 2 H_1), 2.40-2.38 (m, 4 H_6).

^{13}C NMR (101.6 MHz; $CDCl_3$) δ_C = 136.6 (Cq), 132.5 (CH), 128.6 (CH), 127.7 (CH), 126.5 (CH), 126.1 (CH), 71.7 (CH_2), 67.3 (CH_2), 66.9 (CH_2), 58.4 (CH_2), 54.1 (CH_2).

IR neat (cm^{-1}): 3026.0, 2854.5, 1652.4, 1596.8, 1495.9, 1430.0, 1354.3, 1301.7, 1114.0, 1068.1, 1028.7, 966.8.

HRMS (ESI) Calcd for $[C_{15}H_{22}NO_2+H^+]$ 248.1653, Found 248.1651.

1-(4-((Tert-butyl dimethylsilyl)oxy)butyl)pyrrolidine **1.29b**



The title compound was prepared according to the general method D with 1-(4-(benzyloxy)butyl)pyrrolidine **1.29a** (271 mg, 1 mmol). Pyrrolidine **1.29b** (255 mg, 0.92 mmol, 92% yield) was isolated as a colourless oil after purification by silica gel flash chromatography using dichloromethane/methanol (99/1) as eluent. Upon using general method E for 18 h involving phenylsilane (0.295 mL, 2.4 mmol, 2.4 equiv), 1-(4-((Tert-butyl dimethylsilyl)oxy)butyl)pyrrolidine **1.29b** was obtained with 63% yield (161 mg, 0.63 mmol).

R_f = 0.15 (silica gel, 99:1 dichloromethane/methanol).

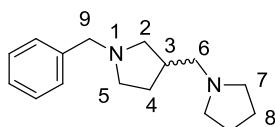
¹H NMR (400 MHz; CDCl₃) δ_H = 3.61 (t, J = 6.1 Hz, 2 H₄), 2.51-2.48 (m, 4 H₆), 2.42 (t, J = 6.1 Hz, 2 H₁), 1.78 (quin, J = 6.1 Hz, 4 H₂₊₃), 1.52 (t, J = 6.1 Hz, 4 H₇), 0.88 (s, 9 H_{tBu}), 0.05 (s, 6 H₆).

¹³C NMR (101.6 MHz; CDCl₃) δ_C = 63.1 (CH₂), 56.5 (CH₂), 54.1 (CH₂), 31.0 (CH₂), 26.0 (CH₂), 25.4 (CH₂), 23.4 (CH₂), 18.3 (CH₃), -5.3 (CH₃).

IR neat (cm⁻¹): 2953.3, 2929.0, 2857.1, 1253.5, 1096.9, 819.1, 772.4.

HRMS (ESI) Calcd for $[C_{14}H_{32}NOSi+H^+]$ 258.2261, Found 258.2253.

Rac-1-benzyl-3-(pyrrolidin-1-ylmethyl)pyrrolidine **1.30b**



The title compound was prepared according to the modified general method E for 12 h involving phenylsilane (0.6 mL, 4.8 equiv, 4.8 mmol) and 2-chlorophenylboronic acid **2b** (12.5 mg, 0.05 mmol, 0.05 equiv) with (1-benzoylpyrrolidin-3-yl)-(pyrrolidin-1-yl)methanone **1.30a** (272 mg, 1 mmol). Pyrrolidine **1.30b** (158 mg, 0.65 mmol, 65% yield) was isolated as a colourless oil after purification by silica gel flash chromatography using dichloromethane/methanol (95/5 co-eluting with 0.5% triethylamine) as eluent.

R_f = 0.1 (silica gel, 95:5 dichloromethane/methanol).

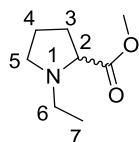
¹H NMR (400 MHz; CDCl₃) δ_H = 7.31-7.18 (m, 5 H_{Ar}), 3.53-3.51 (d, AB, J = 12.8 Hz, 2 H₂), 3.3 (dd, J = 9.2, 7.1 Hz, 1 H₃), 2.65-2.61 (m, 1 H), 2.49-2.23 (m, 8 H), 2.1 (dd, J = 9.2, 6.7 Hz, 1 H), 1.98-1.94 (m, 1 H), 1.61-1.79 (m, 4 H₈), 1.45-1.38 (m, 1 H).

¹³C NMR (101.6 MHz; CDCl₃) δ_C = 139.2 (C_q), 128.9 (CH), 128.2 (CH), 126.8 (CH), 62.1 (CH₂), 60.7 (CH₂), 59.6 (CH), 54.5 (CH₂), 53.8 (CH₂), 36.9 (CH₂), 29.5 (CH₂), 23.4 (CH₂).

IR neat (cm⁻¹): 2956.1, 2926.0, 2873.2, 2738.3, 1732.6, 1494.7, 1479.8, 1453.4, 1376.9, 1348.9, 1148.4, 1131.1, 878.0.

HRMS (ESI) Calcd for $[C_{16}H_{25}N_2+H^+]$ 245.2021, Found 245.2018.

Rac- Methyl-1-ethylpyrrolidine-2-carboxylate **1.32b**

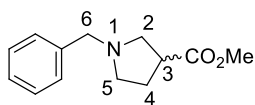


The title compound is known and fully described,³⁹ and was prepared according to the modified general method D (65 °C, dry toluene) with rac-methyl-1-acetylpyrrolidine-2-carboxylate **1.32a** (185 mg, 1 mmol). Amine **1.32b** (106 mg, 0.62 mmol, 62% yield) was isolated as a colourless oil after purification by silica gel flash chromatography using dichloromethane/methanol (9/1) as eluent. The ¹H and ¹³C NMR data are consistent with those reported in the literature.

¹H NMR (400 MHz; CDCl₃) δ_H = 3.64 (s, 3 H_{OMe}), 3.09-3.06 (m, 2 H₆), 2.68 (dd, J = 11.8, 7.3 Hz, 1 H₂), 2.47-2.18 (m, 2 H₅), 2.11-1.64 (m, 4 H₄₊₃), 1.03 (t, J = 7.3 Hz, 3 H₇).

^{13}C NMR (101.6 MHz; CDCl_3) δ_{C} = 174.9 (Cq), 66.0 (CH), 53.1 (CH_2), 51.8 (CH_2), 48.9 (CH_2), 29.4 (CH_2), 23.0 (CH_2), 13.6 (CH_2).

Rac-methyl-1-benzylpyrrolidine-3-carboxylate **1.33b**



The title compound was prepared according to the general method D with methyl 1-benzyl-5-oxopyrrolidine-3-carboxylate **1.33a** (233 mg, 1 mmol). Pyrrolidine **1.33b** (199 mg, 0.91 mmol, 91% yield) was isolated as a colourless oil after purification by silica gel flash chromatography using dichloromethane/methanol (95/5) as eluent.

Rf = 0.22 (silica gel, 95:5 dichloromethane/methanol).

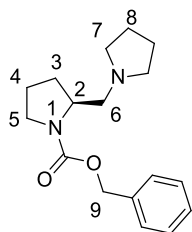
^1H NMR (400 MHz; CDCl_3) δ_{H} = 7.73-7.11 (m, 5 H_{Ar}), 3.61 (s, 3 H_{OMe}), 3.59 (s, 2 H_6), 3.02-2.98 (m, 1 H), 3.01-2.89 (m, 1 H), 2.65-2.61 (m, 1 H_3), 2.6 (dd, J = 10.1, 7.2 Hz, 1 H), 2.47-2.44 (m, 1 H), 2.03-2.01 (m, 2 H_4).

^{13}C NMR (101.6 MHz; CDCl_3) δ_{C} = 175.5 (Cq), 138.7 (Cq), 128.8 (CH), 128.3 (CH), 127.1 (CH), 60.1 (CH_2), 56.6 (CH_3), 53.7 (CH_2), 51.8 (CH_2), 41.9 (CH), 27.6 (CH_2).

IR neat (cm^{-1}): 2932.3, 2871.3, 2785.0, 1454.1, 1352.1, 1099.5, 732.6.

HRMS (ESI) Calcd for $[\text{C}_{13}\text{H}_{18}\text{NO}_2+\text{H}^+]$ 220.1341, Found 220.1338.

(S)-Benzyl-2-(pyrrolidin-1-ylmethyl)pyrrolidine-1-carboxylate **1.35b**

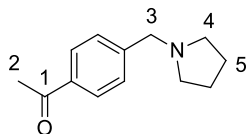


The title compound is known and fully described.⁹¹ It was prepared according to the general method D with (S)-benzyl 2-(pyrrolidine-1-carbonyl)pyrrolidine-1-carboxylate **1.35a** (302 mg, 1 mmol). Pyrrolidine **1.35b** (241 mg, 0.84 mmol, 84% yield) was isolated as a colourless oil after purification by silica gel flash chromatography using dichloromethane/methanol (95/5) as eluent. The ^1H and ^{13}C NMR data are consistent with those reported in the literature.

^1H NMR (400 MHz; CDCl_3) δ_{H} = 7.26-7.19 (m, 5 H_{Ar}), 5.08-5.01 (m, 2 H_9), 3.91-3.84 (m, 2 H_6), 3.33 (s, 2 H), 2.52-2.32 (m, 6 H), 1.90-1.61 (m, 8 H).

^{13}C NMR (101.6 MHz; CDCl_3) δ_{C} = 155.9 (Cq), 137.2 (Cq), 128.6 (Cq), 66.6 (CH_2), 59.3 (CH_2), 58.8 (CH), 54.1 (CH_2), 46.3 (CH_2), 29.2 (CH_2), 23.6 (CH_2).

1-(4-(Pyrrolidin-1-ylmethyl)phenyl)ethanone **1.37b**



The title compound was prepared according to the modified general method E for 12 h involving phenylsilane (0.295 mL, 2.4 mmol, 2.4 equiv) and 2-chlorophenylboronic acid **2b** (12.5 mg, 0.05 mmol, 0.05 equiv), with 1-(4-(pyrrolidine-1-carbonyl)phenyl)ethanone **1.37a** (271 mg, 1 mmol). Pyrrolidine **1.37b** (172 mg, 0.85 mmol, 85% yield) was isolated as a colourless oil after purification by silica gel flash chromatography using dichloromethane/methanol (95/5) as eluent.

Rf = 0.31 (silica gel, 95:5 dichloromethane/methanol).

⁹¹ Vasiloiu, M.; Rainer, D.; Gaertner, P.; Reichel, C.; Schroeder, C.; Bica, K. *Catal. Today*. **2013**, 200, 80.

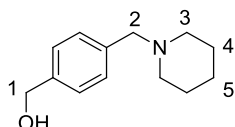
^1H NMR (400 MHz; CDCl_3) $\delta_{\text{H}} = 7.89$ (d, $J = 8.0$ Hz, 2 H_{Ar}), 7.41 (d, $J = 8.0$ Hz, 2 H_{Ar}), 3.61 (s, 2 H_3), 2.59 (s, 3 H_2), 2.48-2.41 (m, 4 H_4), 1.77-1.72 (m, 4 H_5).

^{13}C NMR (101.6 MHz; CDCl_3) $\delta_{\text{C}} = 197.8$ (Cq), 144.9 (Cq), 135.9 (Cq), 128.9 (CH), 128.4 (CH), 60.2 (CH_2), 54.1 (CH_2), 26.6 (CH_3), 23.4 (CH_2).

IR neat (cm^{-1}): 2965.5, 2928.6, 2876.4, 2788.9, 1681.7, 1607.1, 1413.5, 1357.5, 1265.3, 1132.0, 1108.1.

HRMS (ESI) Calcd for $[\text{C}_{13}\text{H}_{18}\text{NO}+\text{H}^+]$ 204.1391, Found 204.1388.

(4-(Piperidin-1-ylmethyl)phenyl)methanol **1.40b**



The title compound was prepared according to the general method D with 4-(piperidine-1-carbonyl)benzaldehyde **1.40a** (217 mg, 1 mmol). Amine **1.40b** (170 mg, 0.83 mmol, 83% yield) was isolated as a colourless oil after purification by silica gel flash chromatography using dichloromethane/methanol (90/10) as eluent.

R_f = 0.10 (silica gel, 90:10 dichloromethane/methanol).

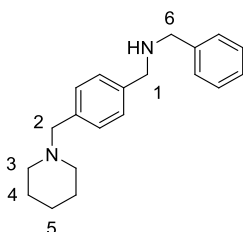
^1H NMR (400 MHz; CDCl_3) $\delta_{\text{H}} = 7.25$ (s, 5 H_{Ar}), 4.62 (s, 2 H_1), 3.48 (s, 2 H_2), 2.37 (br, 4 H_3), 1.52-1.51 (m, 4 H_4), 1.74 (br, 2 H_5).

^{13}C NMR (101.6 MHz; CDCl_3) $\delta_{\text{C}} = 139.7$ (Cq), 137.4 (Cq), 129.6 (CH), 126.8 (CH), 65.1 (CH_2), 63.4 (CH_2), 53.4 (CH_2), 25.7 (CH_2), 24.2 (CH_2).

IR neat (cm^{-1}): 3451.2, 2932.3, 1510.0, 1245.9.

HRMS (ESI) Calcd for $[\text{C}_{13}\text{H}_{19}\text{NO}+\text{H}^+]$ 205.1467, Found 205.1466.

N-Benzyl-1-(4-(piperidin-1-ylmethyl)phenyl)methanamine **1.44b**



The title compound was prepared according to the general method D with (E)-4-((benzylimino)methyl)phenyl(piperidin-1-yl)methanone **1.44a** (306 mg, 1 mmol). Diamine **1.44b** (208 mg, 0.71 mmol, 71% yield) was isolated as a colourless oil after purification by silica gel flash chromatography using dichloromethane/methanol/ Et_3N (95/4.5/0.5) as eluent.

R_f = 0.1 (silica gel, 95:5 dichloromethane/methanol).

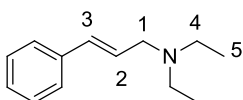
^1H NMR (400 MHz; CDCl_3) $\delta_{\text{H}} = 7.25$ (s, 5 H_{Ar}), 7.22-7.17 (m, 4 H_{Ar}), 3.71 (d, $J = 8.0$ Hz, 2 $\text{H}_1 + 2 \text{H}_6$), 3.38 (s, 2 H_2), 2.29 (br, 4 H_3), 1.51-1.46 (m, 4 H_4), 1.34 (br, 2 H_5).

^{13}C NMR (101.6 MHz; CDCl_3) $\delta_{\text{C}} = 140.2$ (Cq), 138.9 (Cq), 136.9 (Cq), 129.4 (CH), 128.4 (CH), 128.2 (CH), 127.9 (CH), 126.9 (CH), 63.5 (CH_2), 54.4 (CH_2), 53.2 (CH_2), 52.9 (CH_2), 25.8 (CH_2), 24.3 (CH_2).

IR neat (cm^{-1}): 3026.2, 2931.9, 2852.7, 2754.2, 2793.6, 1495.0, 1453.7, 1343.0, 1098.2, 1067.3, 696.2.

HRMS (ESI) Calcd for $[\text{C}_{20}\text{H}_{26}\text{N}_2+\text{H}^+]$ 295.2096, Found 295.2093.

(E)-N,N-Diethyl-3-phenylprop-2-en-1-amine **1.46b**

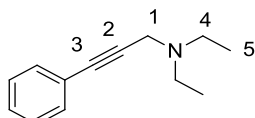


The title compound is known and fully described.⁹² It was prepared according to the modified general method E for 12 h involving phenylsilane (0.150 mL, 1.2 mmol, 1.2 equiv) and 2-chlorophenylborinic acid **2b** (12.5 mg, 0.05 mmol, 0.05 equiv), with N,N-diethyl-3-phenylpropiolamide **1.46a** (203 mg, 1 mmol). Amine **1.46b** (147 mg, 0.78 mmol, 78% yield) was isolated as a pale yellow oil after purification by silica gel flash chromatography using dichloromethane/methanol (95/5) as eluent. The ¹H and ¹³C NMR data are consistent with those reported in the literature.

¹H NMR (400 MHz; CDCl₃) δ_H = 7.41-7.25 (m, 5 H_{Ar}), 6.48 (d, J = 11.9 Hz, 1 H₃), 5.81 (dt, J = 11.9, 6.4 Hz, 1 H₂), 3.4 (d, J = 6.4 Hz, 2 H₁), 2.52 (q, J = 7.2 Hz, 4 H₄), 1.05 (t, J = 7.2 Hz, 6 H₅).

¹³C NMR (101.6 MHz; CDCl₃) δ_C = 137.3 (Cq), 130.7 (CH), 128.9 (CH), 128.1 (CH), 126.7 (CH), 126.2 (CH), 50.8 (CH₂), 46.7 (CH₂), 11.7 (CH₃).

N,N-Diethyl-3-phenylprop-2-yn-1-amine **1.47b**



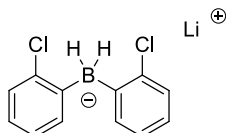
The title compound is known and fully described.⁹³ It was prepared according to the modified general method E for 12 h involving phenylsilane (0.150 mL, 1.2 eq, 1.2 mmol) and 2-chlorophenylborinic acid **2b** (12.5 mg, 0.05 mmol, 0.05 equiv), with N,N-diethyl-3-phenylpropiolamide **1.47a** (201 mg, 1 mmol). Amine **1.47b** (151 mg, 0.81 mmol, 81% yield) was isolated as a colourless oil after purification by silica gel flash chromatography using dichloromethane/methanol (95/5) as eluent. The ¹H and ¹³C NMR data are consistent with those reported in the literature.

¹H NMR (400 MHz; CDCl₃) δ_H = 7.41-7.38 (m, 2 H_{Ar}), 7.28-7.25 (m, 3 H_{Ar}), 3.61 (s, 2 H₁), 2.61 (q, J = 7.2 Hz, 4 H₄), 1.05 (t, J = 7.2 Hz, 6 H₅).

¹³C NMR (101.6 MHz; CDCl₃) δ_C = 131.7 (Cq), 128.2 (CH), 127.9 (CH), 123.3 (CH), 85.0 (Cq), 84.2 (Cq), 47.3 (CH₂), 41.3 (CH₂), 12.5 (CH₃).

5.7. Characterization of compounds involved in the mechanism

Bis(2-chlorophenyl)dihydroborate **2h**.



To an oven dried 2 mL round bottom flask were added 2-chlorophenylborinic acid **2b** (50 mg, 0.2 mmol, 1 equiv) and dry THF (0.5 mL, 0.4 M). After 5 minutes of vigorous stirring LiAlH₄ (11 mg, 0.3 mmol, 1.5 equiv) was carefully added in small portions. The resulting suspension was vigorously stirred at room temperature and after 30 minutes ¹H and ¹¹B NMR analysis showed complete conversion. Then 5 mL of dry THF was added and the resulting mixture was let stand at room temperature during 2 hours. Thereafter, slow and partial evaporation of THF afforded lithium bis(2-chlorophenyl)dihydroborate **2h** as a solution in a minimum of THF (degradation was observed when the solution was dried under high vacuum).

¹H NMR (400.0 MHz; THF-d₈) δ_H = 7.13-7.11 (m, 2 H_{Ar}), 6.93 (d, J = 8.1 Hz, 2 H_{Ar}), 6.70 (t, J = 8.1 Hz, 4 H_{Ar}), 2.10 (q, J = 84.1 Hz, 2 H_{B-H}).

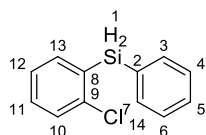
¹¹B NMR (160.4 MHz; THF-d₈) δ_B = -18.4 (t, J = 84.1 Hz).

HRMS (TOF, MS, ES-) Calcd for [C₁₂H₁₀BCl₂] 235.0252, Found 235.0253.

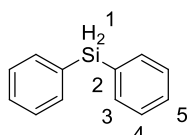
⁹² Heydari, A.; Khaksar, S.; Esfandyari, M.; Tajbakhsh M. *Tetrahedron* **2007**, 63, 3363.

⁹³ Rawat, V. S.; Bathini, T.; Govardan, S.; Bojja, S. *Org. Biomol. Chem.* **2014**, 12, 6725.

(2-Chlorophenyl)(phenyl)silane **2k**



Diphenylsilane **2l**



To an oven dried vial were added borinic acid **2b** (300 mg, 1.2 mmol, 1 equiv), the vial were then capped with a rubber septum. Thereafter phenylsilane (300 microl, 2.4 mmol, 2 equiv) was slowly added under argon atmosphere. The resulting mixture was stirred at 70 °C. After 4 h of stirring at 70 °C dry MeCN (5 mL) were added. The resulting solution was then filtered under cotton and washed with dry MeCN (3 * 5 mL). Evaporation under vacuum followed by flash column chromatography using pentane 100% as eluent afforded an inseparable mixture of (2-chlorophenyl)(phenyl)silane **2k** 80% and diphenylsilane **2l** 20% with a global yield of 32% (83 mg, 0.38 mmol)

Major 2-chlorophenyl)(phenyl)silane **2k**

^1H NMR (400 MHz; CDCl_3) $\delta_{\text{H}} = 7.71\text{-}7.73$ (m, 2 H_{3+7}), 7.81-7.56 (m, 1 H_{13}), 7.51-7.48 (m, 1 H_{11}), 7.47-7.43 (m, 2 H_{4+6}), 7.44-7.43 (m, 1 H_5), 7.42-7.41 (m, 1 H_6), 7.32-7.28 (m, 1 H_{12}), 5.08 (s, 2 H_1).

^{13}C NMR (101.6 MHz; CDCl_3) $\delta_{\text{C}} = 141.7$ (C_9), 138.2 (C_{13}), 135.8 (2 C_3), 132.2 (C_2), 131.7 (C_{10}), 130.4 (C_8), 130.2 (C_{11}), 129.1 (C_{12}), 128.3 (2 C_4), 126.3 (C_5).

$^{29}\text{Si}_{\text{dec-H}}$ (99.3 MHz; CDCl_3) $\delta_{\text{Si}} = -35.4$

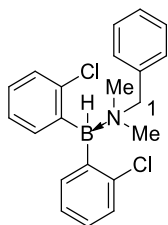
Minor diphenylsilane **2l**

^1H NMR (400 MHz; CDCl_3) $\delta_{\text{H}} = 7.69\text{-}7.67$ (m, 4 H_3), 7.48-7.47 (m, 2 H_5), 7.47-7.44 (m, 4 H_4), 5.01 (s, 2 H_1).

^{13}C NMR (101.6 MHz; CDCl_3) $\delta_{\text{C}} = 135.8$ (4 C_3), 131.8 (C_2), 130.2 (2 C_5), 132.2 (C_4).

$^{29}\text{Si}_{\text{dec-H}}$ (99.3 MHz; CDCl_3) $\delta_{\text{Si}} = -33.29$

Benzyl dimethylamine bis(2-chlorophenyl)borane complex **2m**

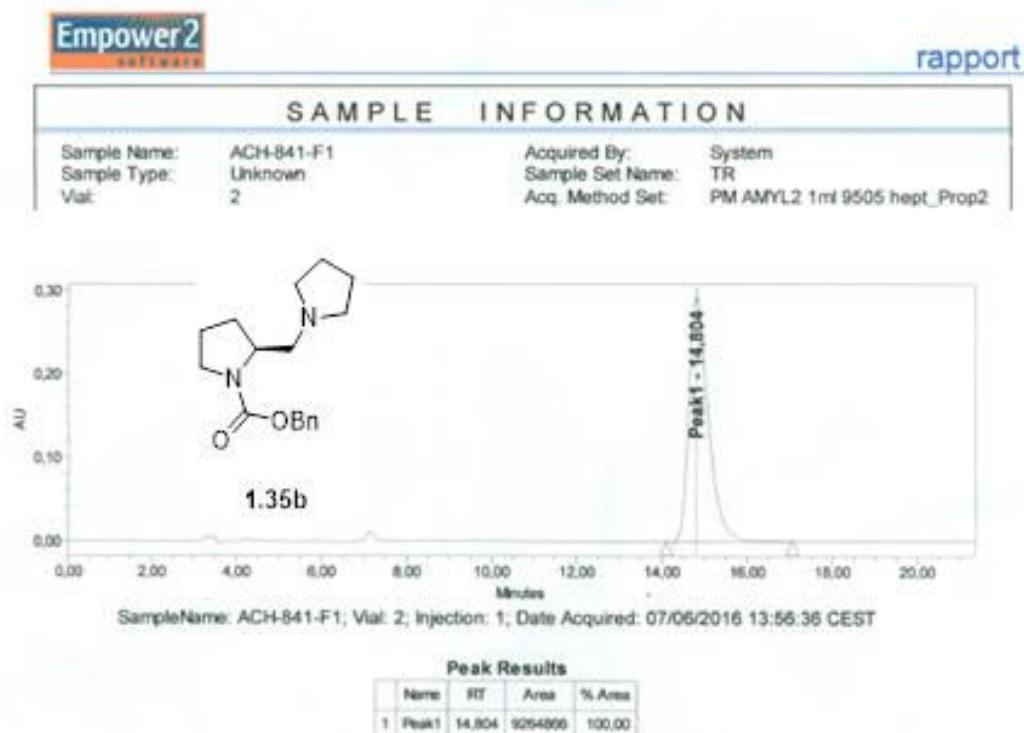
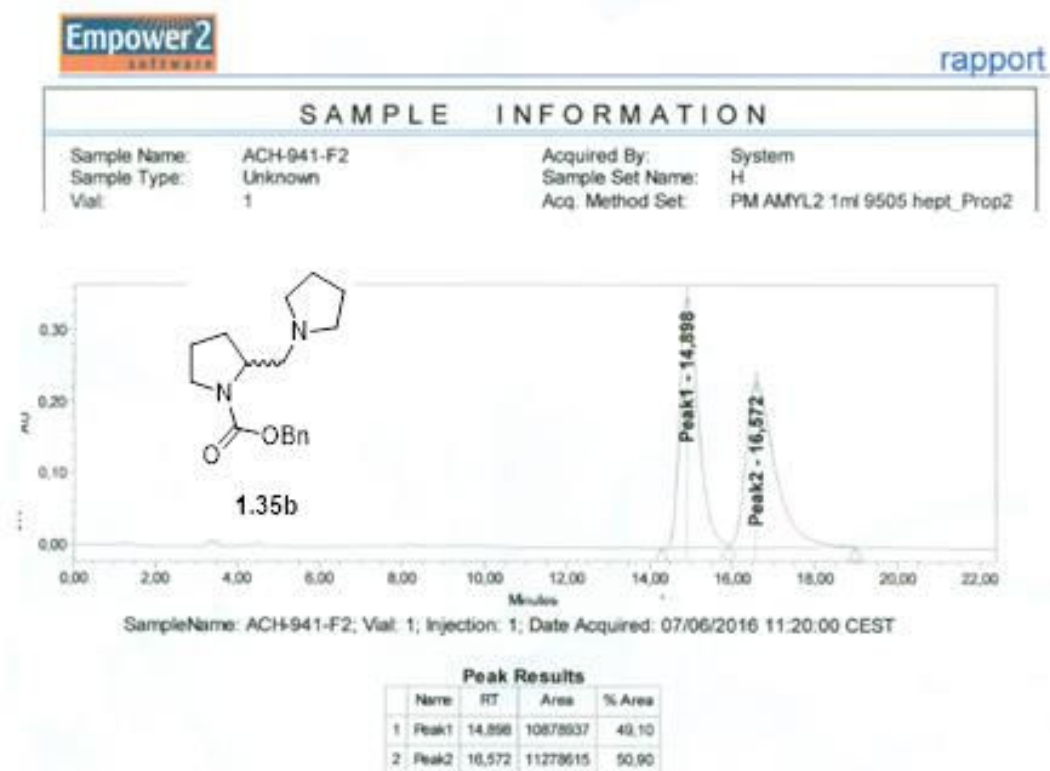


^1H NMR (500.0 MHz; $\text{CD}_3\text{CN-d}_3$) $\delta_{\text{H}} = 7.71\text{-}7.73$ (m, 2 H_{Ar}), 7.46-7.41 (m, 5 H_{Ar}), 7.31-7.24 (m, 2 H_{Ar}), 7.24-7.21 (m, 2 H_{Ar}), 7.16-7.12 (m, 2 H_{Ar}), 4.30 (s, 2 H_1), 3.95 (s, 1 $\text{H}_{\text{B-H}}$), 2.61 (s, 6 H_{NMe}).

^{13}C NMR (125.7 MHz; $\text{CD}_3\text{CN-d}_3$) $\delta_{\text{C}} = 141.9$ (C_q), 136.1 (C_q), 132.9 (CH), 130.3 (CH), 129.3 (CH), 129.0 (CH), 128.2 (CH), 126.1 (CH), 125.2 (CH), 64.1 (CH_2), 47.9 (CH_3).

^{11}B NMR (160.4 MHz; $\text{CD}_3\text{CN-d}_3$) $\delta_{\text{B}} = -0.67$ (d, $J = 86$ Hz).

5.8. HPLC Data



Références bibliographiques

(a) Nishimura, S. Handbook of Heterogeneous Catalytic Hydrogenation for Organic Synthesis (1st ed.), **2001**, Wiley-Interscience, New York.; 406.

² March, J. Advanced Organic Chemistry: Reaction Mechanisms, and Structures (3rd ed.). New York: Wiley, **1985**.

³ (a) Zabicky, J. The Chemistry of Amides, John Wiley & Sons Ltd., **1970**, 23. (b) Hutchby, M.; Houlden, C. E.; Haddow, M. F.; Tyler, S. N. G.; Lloyd-Jones, G. C.; Bokker-Milburn, K. I. Angew. Chem. Int. Ed. **2012**, 51, 548. (c) Pauling, L. Nature of the Chemical Bond, 3rd ed.; Cornell University Press, Ithaca, NY, **1960**, Chapter 8-4, 281.

⁴ (a) Pasumansky, L.; Goralski, C. T. Org. Process Res. Dev. **2006**, 10, 959. (b) Hudlick, M. Reductions in Organic Chemistry, Wiley, New York, **1984**, (c) Trost, B. M.; Fleming, I. Comprehensive Organic Synthesis, Vol. 8, Pergamon, Oxford, **1991**. (d) Seyden-Penne, Reduction by the Alumino- and Borohydride in Organic Synthesis, Wiley, New York, **1997**.

(e) Hajos, A. Studies in Organic Chemistry 1: Complex Hydrides; Elsevier: Budapest, **1979**, 94–97, 111, 112.

⁵ Crabtree a récemment montré l'hydrosilylation d'aldéhydes et de cétones à l'aide d'une quantité catalytique de LiHBET₃ en présence de phénysilane et montré également deux exemples de réduction d'amides voir : Manas, M. G.; Sharninghausen, L. S.; Balcells, D.; Crabtree, R. H. New J. Chem. **2014**, 38, 1694.

⁶ (a) Lathem, A. P.; Heiden, Z, M. Organometallics. **2015**, 34, 1818. (b) DuBois, M. R.; DuBois, D. L. Chem. Soc. Rev. **2009**, 38, 62. Pour quelques exemples de réduction d'amides chimio-sélectives utilisant des boranes voir : (a) Kornet, M. J.; Thio, P. A.; Tan, S. I. J. Org. Chem. **1968**, 33, 3637. (b) Brown, H. C.; Heim, P. J. Am. Chem. Soc. **1964**, 86, 3566.

⁷ Volkov, A.; Tinnis, F.; Slagbrand, T.; Trillo, P.; Adolfsson, H. Chem. Soc. Rev. **2016**, 45, 6685.

⁸ Lampland, N. L.; Hovey, M.; Mekherjee, D.; Sadow, A. D. ACS Catal. **2015**, 5, 4219.

⁹ (a) Weetman, C.; Liptrot, D. J.; Hill, M. S. Chem. Soc. Rev. **2016**, 45, 972. (b) Rochat, D.; Lopez, M. J.; Tsurugi, H.; Mashima, K. ChemCatChem, **2016**, 8, 10.

¹⁰ Clark, J. H. Green. Chem. **1999**, 1, 1.

- ¹¹ Constable, D. J. C.; Dunn, P. J.; Hayler, J. D.; Humphrey, G. R.; Leazer, J. L. Jr.; Linderman, R. J.; Lorenz, K.; Manley, J.; Pearlman, B. A.; Wells, A.; Zaks, A.; Zhang, T. Y. *Green Chem.* **2007**, *9*, 411.
- ¹² Maihle, A. *Chem. Zeitung.* **1908**, *31*, 1146.
- ¹³ Smith, A. M.; Whyman, R. *Chem. Rev.* **2014**, *114*, 5477.
- ¹⁴ Barrett, A. G. M. in *Comprehensive Organic Syntheses*; Trost, B. M.; Fleming, I., Eds.; Pergamon Press: Oxford, **1991**, Vol. 8, 248.
- ¹⁵ Philipps, C. Ph.D. Thesis, University of Liverpool, **2004**.
- ¹⁶ (a) Beamson, G.; Papworth, A. J.; Philipps, C.; Smith, A. M.; Whyman, R. J. *Catal.* **2010**, *269*, 93. (b) Beamson, G.; Papworth, A. J.; Philipps, C.; Smith, A. M.; Whyman, R. J. *Catal.* **2011**, *278*, 228. (c) Manyar, H. G.; Paun, C.; Pilus, R.; Rooney, D. W.; Thompson, J. M.; Hardacre, C. *Chem. Commun.* **2010**, *46*, 6279. (d) Stein, M.; Breit, B. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 2231. (e) Coetzee, J.; Manyar, H. G.; Hardacre, C.; Cole-Hamilton, D. J.; *ChemCatChem*, **2013**, *5*, 2843.
- Pour une étude comparative de catalyseurs de structures mixtes voir : (a) Hirosawa, C.; Wakasa, N.; Fuchikami, T. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 6749. (b) Fuchigami, T.; Hirozawa, T.; Wakasa N. (to Sagami Chem.Res.) Japanese Patent JP
- ¹⁷ (a) Coetzee, J.; Dodds, D. L.; Klankermayer, J.; Brosinsky, S.; Leitner, W.; Slawin, A. M. Z.; Cole-Hamilton, D. J. *Chem. Eur. J.*, **2013**, *19*, 11039. (b) Vom Stein, T.; Meuresch, M.; Limper, D.; Schmitz, M.; Holscher, M.; Coetzee, J.; Cole-Hamilton, D. J.; Klankermayer, J.; Leitner, W. *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 13217.
- ¹⁸ (a) Cui, X.; Li, Y.; Topf, C.; Junge, K.; Beller, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 10596.
- ¹⁹ Yuan, M.-L.; Xie, J.-H.; Zhou, Q.-L. *ChemCatChem.* **2016**, *8*, 3036.
- ²⁰ Cabrero-Antonio, J. R.; Albericio, E.; Junge, K.; Junge, H.; Beller, M. *Chem. Sci.* **2016**, *7*, 3432.
- ²¹ (a) Bazouin, A.; Frainnet, E.; Calas, R. *Comptes. Rendus. A. S.* **1962**, 2357. (b) Pataud-Sat, M.; Moreau, J. E. E.; Corriu, R. J. P. J. *Organomet. Chem.* **1982**, *228*, 301.
- ²² Kuwano, R.; Takahashi, M.; Ito, Y. *Tetrahedron. Lett.* **1998**, *39*, 1017. Pour des exemples récents d'utilisation de catalyseurs au Rhodium, voir : (a) Das, S.; Li, Y.; Lu, L. Q.; Junge, K.; Beller, M. *Chem. Eur. J.* **2016**, *22*, 7050. (b) Das, S.; Li, Y.; Bornsheim, C.; Pisiewicz, S.; Kiersch, K.; Michalik, D.; Gallou, F.; Junge, K.; Beller, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 12389. (c) Nguyen, T. V. Q.; Yoo, W.-Y.; Kobayashi, S. *Adv. Synth. Catal.* **2016**, *358*, 452.
- ²³ Hartwig, J. F. *Organotransition Metal Chemistry—From Bonding to Catalysis.* Univ. Science Books, **2010**.

- ²⁴ Pour une étude comparative de catalyseurs organométalliques dans la réaction d'hydrosilylation d'amides, voir : Igarashi, M.; Fuchikami, T. *Tetrahedron. Lett.* **2001**, 42, 1945.
- ²⁵ Pour des revues sur l'hydrosilylation catalytique, voir : (a) Addis, D.; Das, S.; Junge, K.; Beller, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, 50, 6004. (b) Li, B.; Sortais, J.-B.; Darcel, C. *RSC Adv.* **2016**, 6, 57603. (c) Merel, D. S.; Minh Loan, T.-D.; Gaillard, S.; Dupau, P. R.; Renaud, J.-L. *Coord. Chem. Rev.* **2015**, 288, 50. (d) Schoder, K.; Junge, K.; Beller, M. *Chem. Commun.* **2011**, 47, 4849.
- ²⁶ Schneider, J. J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1996**, 35, 1068.
- ²⁷ Tinnis, F.; Volkov, A.; Slagbrand, T.; Adolfsson, H. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, 55, 4562.
- ²⁸ Pour quelques exemples pionniers d'hydrosilylation de fonctions carbonyles, voir : (a) Boyer, J.; Breliere, C.; Corriu, R. J. P.; Kpton, A.; Poirier, M.; Royo, G. J. *Organomet. Chem.* **1986**, 311. (b) Corriu, R. J. P.; Perz, R.; Reye, G. *Tetrahedron* **1983**, 39, 999.
- ²⁹ Parks, D. J.; Piers, W. E. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, 118, 9440.
- ³⁰ Tan, M.; Zhang, Y. *Tetrahedron. Lett.* **2009**, 50, 4912.
- ³¹ (a) Chadwick, R.; Kardelis, V.; Lim, P.; Adronov, A. *J. Org. Chem.* **2014**, 79, 7728. (b) Blondiaux, E.; Cantat, T. *Chem. Commun.* **2014**, 50, 9349.
- ³² Barbe, G.; Charette, A. B. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, 130, 18. Pour des exemples plus récents, voir : (a) Pelletier, G.; Bechara, W. S.; Charette, A. F. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, 132, 12817. (b) Xiang, S.-H.; Xu, J.-A.; Yuan, H.-Q.; Huang, P.-Q. *Synlett* **2010**, 20101829.
- ³³ Wang, Y. R.; Lang, Q.-W.; P.-Q.; Huang, J. *J. Org. Chem.* **2016**, 81, 4235.
- ³⁴ Pour une étude comparative des constantes d'association entre plusieurs fonctions carbonyles et $B(C_6F_5)_3$, voir : Parks, D. J.; Parvez, M.; Atencio, R.; Zaworotko, M. J.; Piers, W. E. *Organometallics* **1998**, 17, 1369.
- ³⁵ Mukherjee, D.; Shirase, S.; Mashima, K.; Okuda, J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, 55, 13326.
- ³⁶ (a) Blackwell, J. M.; Foster, K. L.; Beck, V. H.; Piers, W. E. *J. Org. Chem.* **1999**, 64, 4887. (b) Shinke, S.; Tsuchimoto, T.; Kawakami, Y. *Silicon Chem.* **2007**, 3, 243. (c) Rendler, S.; Oestreich, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, 47, 5997. (d) Piers, W. E.; Marwitz, A. J. V.; Mercier, L. G. *Inorg. Chem.* **2011**, 50, 12252. (e) Sakata, K.; Fujimoto, H. *J. Org. Chem.* **2013**, 78, 12505. (f) Houghton, A. Y.; Hurmalainen, J.; Mansikkamaki, A.; Piers, W. E.; Tuononen, H. M. *Nat. Chem.* **2014**, 6, 983.
- ³⁷ Parks, D. J.; Piers, W. E.; Parvez, M.; Atencio, M. J.; Zaworotko, M. J. *Organometallics* **1998**, 17, 1369.

- ³⁸ Horn, M.; Schappele, L. H.; Lang-Wittkowski, G.; Mayr, H.; Ofial, A. R. *Chem. Eur. J.* **2013**, *19*, 249.
- ³⁹ Li, Y.; de La Torre, M.; Gradow, K.; Bentrup, U.; Junge, K.; Zhou, S.; Bruckner, A.; Beller, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 11577.
- ⁴⁰ (a) Payette, J. N.; Yamamoto, H. In *Boronic Acids*, 2nd ed., Hall, D., Ed.; Wiley-VCH: Weinheim, **2011**, 551. (b) Ishihara, K. In *Lewis Acids in Organic Synthesis*; Yamamoto, H., Ed.; Wiley-VCH: Weinheim, **2000**, *1*, 89. (c) Ishihara, K. In *Boronic Acids*, 1st ed.; Hall, D., Ed.; Wiley-VCH: Weinheim, **2005**, 377. (d) Piers, W. E. *Adv. Organomet Chem.* **2004**, *52*, 1.
- ⁴¹ (a) Fernandez-Salas, J. A.; Manzini, S.; Nolan, S. P. *Chem. Commun.* **2013**, 46, 9758. (b) Xie, W.; Zhao, M.; Cui, C. *Organometallics* **2013**, *32*, 7440.
- ⁴² Ishihara, K.; Kurihara, H.; Yamamoto, H. *Synlett* **1997**, 597.
- ⁴⁴ (a) Chudzinski, M. G.; Chi, Y.; Taylor, M. S. *Aust. J. Chem.* **2011**, *64*, 1466. (b) Davies, G. M.; Davies, P. S.; Paget, W. E.; Wardleworth, J. M. *Tetrahedron Lett.* **1976**, *17*, 795. (c) Dimitrijevic, E.; Cusimano, M.; Taylor, M. S. *Org. Biomol. Chem.* **2014**, *12*, 1391. (d) Lee, D.; Taylor, M. S. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 3724. (e) Marciasini, L.; Cacciuttolo, B.; Vautier, M.; Pucheault, M. *Org. Lett.* **2015**, *17*, 3532. (f) Richard, J.; Birepinte, M.; Charbonnier, J.-B.; Liautard, V.; Pinet, S.; Pucheault, M. *Synthesis*, **2017**, *49*, 736. (g) Murakami, S.; Suzuki, T. WO 2014030600, 2014. (h) Dimitrijevic, E.; Cusimano, M.; Taylor, M. S. *Org. Biomol. Chem.* **2014**, *12*, 1391. (i) van Veen, R.; Bickelhaupt, F. J. *Organomet. Chem.* **1970**, *24*, 589. (j) Igarashi, T.; Tobisu, M.; Chatani, N. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2017**, *56*, 2069.
- ⁴⁵ (a) Ishihara, K.; Yamamoto, H. *Eur. J. Org. Chem.* **1999**, 1999, 527. (b) Ishihara, K.; Kurihara, H.; Yamamoto, H. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 5664.
- ⁴⁶ Mohy El Dine, T.; Rouden, J.; Blanchet, J. *Chem. Commun.* **2015**, 51, 16084.
- ⁴⁷ Gernigon, N.; Al-Zoubi, R. M.; Hall, F. G. *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 8386.
- ⁴⁸ Letsinger, R. L.; Skoog, I. J. *Am. Chem. Soc.* **1955**, *77*, 2491.
- ⁵⁰ Mohy El Dine, T.; Evans, D.; Rouden, J.; Blanchet, J. *Chem. Eur. J.* **2016**, *22*, 5894.
- ⁵¹ Pour de récents exemples d'activations d'hydrosilanes en absence de solvant, voir : (a) Susse, L.; Hermeke, J.; Oestreich, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2016**, *138*, 6940. (b) Yin, Q.; Klare, H. F. T.; Oestreich, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, *55*, 3204. (c) Toutov, A. A.; Liu, W. B.; Betz, K. N.; Fedorov, A.; Stoltz, B. M.; Grubbs, R. H. *Nature* **2015**, *518*, 80.
- ⁵² Pour une revue récente sur l'utilisation de TMDS en synthèse organique, voir : Pesti, J.; Larson, G. L. *Org. Process Res. Dev.* **2016**, *20*, 1164.

- ⁵³ Certains métaux de transitions ne permettent pas une réduction en présence du groupe nitro : Cheng, C.; Brookhart, M. J. *Am. Chem. Soc.* **2012**, 134, 11304.
- ⁵⁵ Fu et Lin ont récemment décrit une méthylation réductrice d'amines en présence d'une quantité catalytique de Cs₂CO₃ dans des conditions d'hydrosilylations à l'aide de CO₂ voir : Fang, C.; Lu, C.; Liu M.; Zhu, Y.; Fu, Y.; Lin, B. L. *ACS. Catal.* **2016**, 6, 7876.
- ⁵⁶ Slebocka-Tilk, H.; Brown, R. S. *J. Org. Chem.* **1987**, 52, 805.
- ⁵⁷ Pour une liste non exhaustive de réductions d'alcools et d'éthers en présence de perfluorotriphénylborane, voir : (a) Liu, J.-X.; Rubin, M.; Benson, S.; Yamamoto, Y.; Gevorgyan, V. *Tetrahedron. Lett.* **1999**, 40, 8919. (b) Liu, J.-X.; Rubin, M.; Benson, S.; Yamamoto, Y.; Gevorgyan, V. *J. Org. Chem.* **2000**, 65, 6179.
- ⁵⁸ Pour une revue sur l'utilisation des imines en synthèse asymétrique, voir : Vesely, J.; Rios, R. *Chem. Soc. Rev.* **2014**, 43, 611.
- ⁵⁹ Volkov, A; Tinnis, F.; Slagbrand, T.; Pershagen, I.; Adolfsson, H. *Chem. Commun.* **2014**, 50, 14508.
- ⁶⁰ (a) Piers, W. E.; Marwitz, A. J. V.; Mercier, L. G. *Inorg. Chem.* **2011**, 50, 12252. (b) Sakata, K.; Fujimoto, H. *J. Org. Chem.* **2013**, 78, 12505.
- ⁶¹ Houghton, A. H.; Hurmalainen, J.; Mansikkamäki, A.; Tuononen, H. M.; Pier, W. E. *Nat. Chem.* **2014**, 6, 983.
- ⁶³ Hubner, A.; Diefenbach, M.; Bolte, M.; Lerner, H-W.; Holthausen M. C.; Wagner. M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, 51, 12514.
- ⁶⁴ Soderquist, J. A.; Brown, H. C. *J. Org. Chem.* **1980**, 45, 3571.
- ⁶⁶ Chardon, A.; Mohy El Dine, T.; Legay, R.; De-Paolis, M.; Rouden, J.; Blanchet, J. *Chem. Eur. J.* **2017**, 23, 2005.
- ⁶⁷ Hofer, A.; Kovacs, G.; Zappatini, A.; Leuenberger, M.; Hediger, M. A.; Lochner, M. *Bioorg. Med. Chem.* **2013**, 2, 3202.
- ⁶⁸ Chen, X.; Ke, H.; Chen, Y.; Guan, C.; Zou, G. *J. Org. Chem.* **2012**, 77, 7572.
- ⁶⁹ Pan, J.; Devarie-Baez, N. O.; Xian, M. *Org. Lett.* **2011**, 13, 1092.
- ⁷⁰ Eberhart, A. J.; Procter, D. J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, 52, 4008.
- ⁷¹ Glynn, D.; Bernier, D.; Woodward, S. *Tetrahedron. Lett.* **2008**, 49, 5687.
- ⁷² Kim, M.; Sharma, S.; Mishra, N. K.; Han, S.; Park, J.; Kim, M.; Shin, Y.; Kwak, J. H.; Han, S. H.; Kim, I. *Chem. Commun.* **2014**, 50, 11303.
- ⁷³ Knauber, T.; Arikan, F.; Roschenthaler, G-V.; Gooßen, L. J. *Chem. Eur. J.* **2011**, 17, 2689.
- ⁷⁴ Todd, M. H.; Olivier, S. F.; Abell, C. *Org. Lett.* **1999**, 1, 1149.
- ⁷⁵ Schroder, N.; Lied, F.; Glorius, F. *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, 1448.

- ⁷⁶ Zhao, Y.; Snieckus, V. *Adv. Synth. Catal.* **2014**, 356.
- ⁷⁷ Motoyama, Y.; Mitsui, K.; Ishida, T.; Nagashima, H. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 13150.
- ⁷⁸ Madelaine, C.; Valerio, V.; Maulide, N. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, 49, 1583.
- ⁷⁹ Satoshi, A.; Masao, O.; Yoshida, Y.; I, Mitsuaki.; Saikawa, Y.; Nakata, M. *Org. Lett.* **2014**, 16, 358.
- ⁸⁰ Clarke, S. L.; McSweeney, C. M.; McGlacken, G. P. *Tetrahedron: Asymmetry* **2014**, 25, 356.
- ⁸¹ Blanchet, J.; Pouliquen, M.; Lasne, M.-C. Rouden, J. *Tetrahedron Lett.* **2007**, 48, 5727.
- ⁸² Hesp, K. D.; Bergman, R. G.; Ellman, J. A. *Org. Lett.* **2012**, 14, 2304.
- ⁸³ Besset, T.; Kuhl, N.; Patureau, F. W.; Glorius, F. *Chem. Eur. J.* **2016**, 17, 7167.
- ⁸⁴ Hwang, J.; Choi, J.; Park, K.; Kim, W.; Song, K. H.; Lee, S. *Eur. J. Org. Chem.* **2015**, 2235.
- ⁸⁵ Sato, S.; Sakamoto, T.; Miyazawa, E.; Kigugawa, Y. *Tetrahedron* **2004**, 60, 7899.
- ⁸⁶ Augurusa, A.; Mehta, M.; Perez, M.; Zhu, J.; Stephan, D. W. *Chem. Commun.* **2016**, 52, 12195.
- ⁸⁷ Ambrogio, I.; Cacchi, S.; Fabrizi G. *Org. Lett.* **2006**, 8, 2083.
- ⁸⁹ Cho, B. T.; Kang, S. K. *Synlett* **2004**, 1484.
- ⁹⁰ Bagal, D. B.; Watile, R. A.; Khedkar, M. V.; Dhake, K. P.; Bhalchandra, M. B. *Catal. Sci. Technol.* **2012**, 2, 354.
- ⁹¹ Vasiloiu, M.; Rainer, D.; Gaertner, P.; Reichel, C.; Schroeder, C.; Bica, K. *Catal. Today.* **2013**, 200, 80.
- ⁹² Heydari, A.; Khaksar, S.; Esfandyari, M.; Tajbakhsh M. *Tetrahedron* **2007**, 63, 3363.
- ⁹³ Rawat, V. S.; Bathini, T.; Govardan, S.; Bojja, S. *Org. Biomol. Chem.* **2014**, 12, 6725.

Chapitre 2 : Les acides boriniques
pour la catalyse de la réduction des
oxydes de phosphines, sulfoxydes et
N-oxydes d'amines.

Table des matières

1. Rappels bibliographiques	103
1.1. Intérêt synthétique	103
1.2. Rappels bibliographiques sur la synthèse de phosphines	103
1.2.1. Synthèse par création d'une liaison carbone-phosphore.....	104
1.2.2. Synthèse de phosphines par réduction de l'oxyde correspondant.....	108
2. Résultats expérimentaux et discussion	112
2.1. Résultats préliminaires	112
2.2. Optimisation des conditions expérimentales	112
2.2.1. Nature du catalyseur.....	112
2.2.2. Nature de l'hydrosilane.....	113
2.3. Etude de l'intérêt synthétique de la réaction	114
2.3.1. Cas des oxydes de phosphines tertiaires dérivées de la triphénylphosphine	115
2.3.2. Cas des oxydes de phosphines tertiaires alkyles.....	115
2.3.3. Cas des bis-oxydes de phosphines	116
2.3.4. Cas des oxydes de phosphines secondaires	117
2.3.5. Limitations de la méthodologie	117
2.4. Extension de la méthodologie à la réduction des sulfoxydes et N-oxydes d'amines ..	118
2.4.1. Intérêts synthétiques des sulfoxydes et des N-oxydes d'amines.....	118
2.4.2. Rappels bibliographiques : désoxygénation de sulfoxydes et de N-oxydes d'amines	120
2.4.3. Résultats expérimentaux	123
2.5. Etudes mécanistiques.....	124
3. Conclusion.....	134
4. Partie expérimentale.....	136

1. Rappels bibliographiques

1.1. Intérêt synthétique

Les phosphines représentent une classe importante de composés pour la chimie organique de synthèse et industrielle.¹ Elles sont d'une part un réactif essentiel de nombreuses réactions chimiques telles que les réactions de Mitsunobu, d'Appel, de Wittig, de Morita-Baylis-Hillman ou encore de Rauhut-Currier.² Le principal domaine d'utilisation des phosphines est la catalyse organométallique : en effet les phosphines sont dotées d'une forte capacité de coordination des métaux de transitions, ce qui les rend particulièrement utiles dans de nombreuses réactions de couplages.³ De plus, depuis les travaux pionniers de Kagan sur l'utilisation des phosphines comme ligand pour la catalyse asymétrique,⁴ elles sont devenues des ligands de choix dans de nombreuses réactions énantiosélectives métallo-catalysées.⁵

1.2. Rappels bibliographiques sur la synthèse de phosphines

Au vu des nombreux domaines d'applications des phosphines, les méthodes de synthèse sont particulièrement bien documentées (schéma 1).

¹ L. D. Quin, L. D. in *A Guide to Organophosphorus Chemistry*, John Wiley & Sons, New York, **2000**.

² (a) J. J. Li in *Name Reactions*, 5th ed., Springer, **2014**. Pour des revues récentes, voir : (a) S. Fletcher, *Org. Chem. Front.* **2015**, 2, 739. (b) V. S. C. de Andrade, M. C. S. de Mattos *Curr. Org. Synth.* **2015**, 12, 309. (c) B. E. Maryanoff, A. B. Reitz, *Chem. Rev.* **1989**, 89, 863. (d) M. Shi, F. Wang, M.-X. Zhao, Y. Wei in *The Chemistry of the Morita-Baylis-Hillman Reaction*, **2011**, RSC Catalysis Series. (e) Ye, L.; Zhou, J.; Tang, Y. *Chem. Soc. Rev.* **2008**, 37, 1140.

³ (a) Fields, S. C. *Tetrahedron* **1999**, 55, 12237. (b) Engel, R. *Chem. Rev.* **1977**, 77, 349 (b) Tang, W.; Zhang, X. *Chem. Rev.* **2003**, 103, 3029. (c) Crepy, K. V. L.; Imamoto, T. *Top. Curr. Chem.* **2003**, 1. (d) Martin, R.; Buchwald, S. L. *Acc. Chem. Res.* **2008**, 41, 1461. (e) Grushin, V. V. *Chem. Rev.* **2004**, 104, 1629.

⁴ Dang, T. P.; Kagan, H. B. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1971**, 481.

⁵ (a) *Catalytic Asymmetric Synthesis*; Ojima, I., Ed.; VCH: New York, **1993**. (b) Noyori, R. *Asymmetric Catalysis in Organic Synthesis*, Wiley, New York, **1994**. (c) Zhou, Q.-L. *Privileged Chiral Ligands and Catalysts*; Wiley-VCH: Weinheim, Germany, **2011**. (d) *Phosphorus Ligands in Asymmetric Catalysis—Synthesis and Application*; Börner, A., Ed.; Wiley-VCH: Weinheim, **2008**. (e) Yoon, T. P.; Jacobsen, E. *Science* **2003**, 299, 1691. (f) Fernandez-Perez, H.; Etayo, P.; Panossian, A.; Vidal-Ferran, A. *Chem. Rev.* **2011**, 111, 2119. (g) Wei, Y.; Shi, M. *Acc. Chem. Res.* **2010**, 43, 1005. (h) Marinetti, A.; Voituriez, A. *Synthesis* **2010**, 2, 174. (i) Methot, J. L.; Roush, W. R. *Adv. Synth. Catal.* **2004**, 346, 1035.

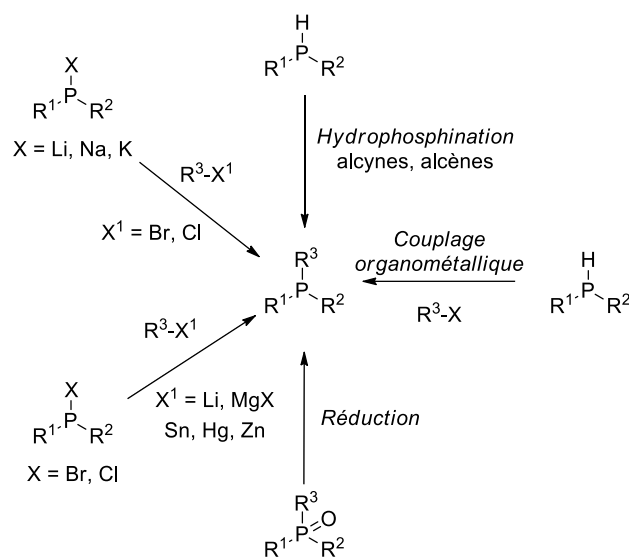


Schéma 1

1.2.1. Synthèse par création d'une liaison carbone-phosphore

La première stratégie que nous exposerons sera la synthèse de phosphines par un couplage de type Ullmann entre une phosphine et un halogénure d'aryle en présence d'un catalyseur organométallique.⁶ De très nombreux exemples ont été décrits dans la littérature, la plupart étant associés avec des catalyseurs à base de nickel, de palladium ou encore de cuivre.

La catalyse au nickel a fait l'objet des premiers travaux. En 1980, Cristau décrit un couplage catalysé par le NiBr₂ entre une phosphine secondaire et un dérivé du bromobenzène à haute température (schéma 2).^{7,8}

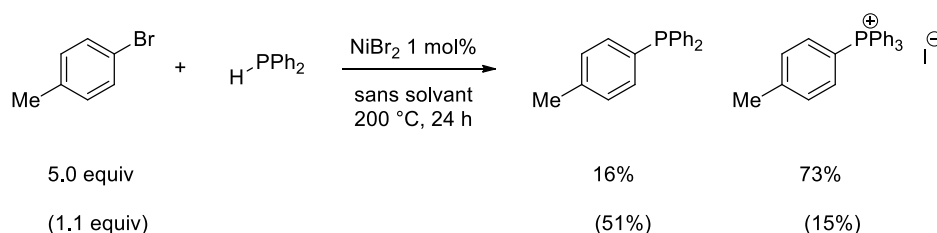


Schéma 2

L'utilisation du palladium a par la suite permis une diminution de la température et du temps de la réaction. C'est ainsi que Lipshutz a élaboré un couplage d'aryles triflates ou nonaflates

⁶ Pour une revue voir : Tappe, M. J. F.; Trepohl, V. T.; Oestreich, M. *Synthesis* **2010**, 18, 3037.

⁷ Christol, H.; Chêne, A.; Cristau, H. J. J. *Organomet. Chem.* **1980**, 185, 283.

⁸ Pour des exemples de quaternarisation de phosphines tertiaires en présence de Nickel, voir : (a) Yamamoto, K.; Oku, M. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1954**, 27, 509. (b) Hirusawa, Y.; Oku, M.; Yamamoto, K. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1957**, 30, 667.

avec une phosphine borane.⁹ Dans ces conditions les phosphines boranes sont obtenues avec des rendements jusqu'à 99% (schéma 3).

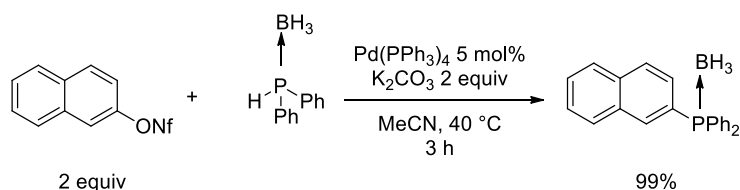


Schéma 3

Plus récemment Venkataraman et Buchwald ont indépendamment fait état de l'utilisation d'une source de cuivre en tant que catalyseur pour le couplage entre un halogénure d'aryle et une phosphine secondaire.¹⁰

La seconde méthode de choix consiste en une substitution nucléophile d'une chlorophosphine par un réactif organométallique de type Grignard, zincique, stannyle, ou dérivé du mercure ou de l'aluminium. De très nombreux exemples ont été décrits dans la littérature.¹¹

En 2001, Imamoto décrit une synthèse rapide de phosphines P-énantiomériquement enrichies à l'aide d'un auxiliaire chiral dérivé du menthol.¹² Après substitution d'un premier atome de chlore par le 2-biphenyl-lithium suivie de la substitution du second atome de chlore par le mentholate de lithium, les diastéréoisomères correspondants sont obtenus avec des rendements jusqu'à 74 % (schéma 4).

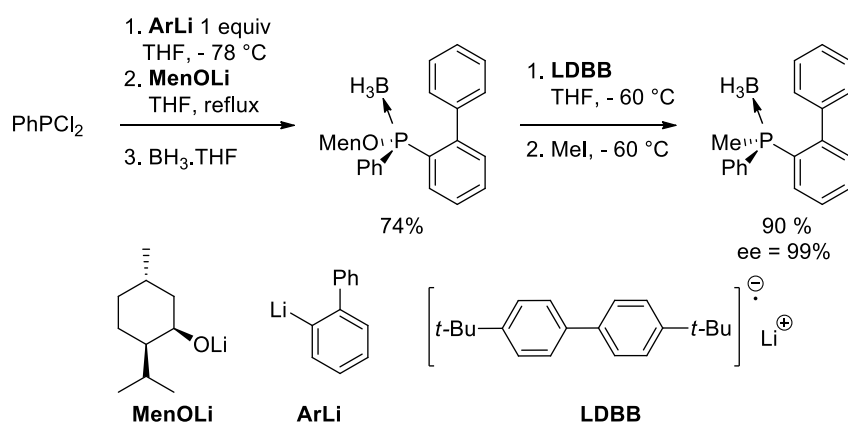


Schéma 4

Après déplacement de l'auxiliaire chiral par le méthyl lithium avec inversion de la configuration absolue de l'atome de phosphore, les phosphines boranes P-

⁹ Yun, C. S.; Buzard, D. J.; Lipshutz, B.H. *Tetrahedron Lett.* **1999**, 40, 201.

¹⁰ (a) Van Allen, D.; Venkataraman, D. J. *Org. Chem.* **2003**, 68, 4590. (b) Gelman, D.; Jiang, L.; Buchwald, S. L. *Org. Lett.* **2003**, 5, 2315.

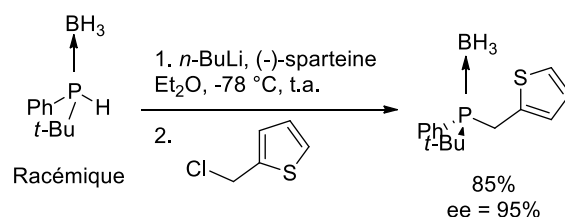
¹¹ Pour une revue récente, voir : Wauters, I.; Debrouwer, W.; Stevens, C. V. *Beilstein J. Org. Chem.* **2014**, 10, 1064.

¹² Tsuruta, H.; Imamoto, T. *Synlett* **2001**, 999.

énantiomériquement enrichies sont obtenues avec des rendements jusqu'à 90% et des excès énantiomériques jusqu'à 99%.

Une autre méthode consiste en la substitution nucléophile entre un anion généré à partir d'une phosphine secondaire ou d'une phosphine borane et un halogénure d'alkyle.¹¹

Livinghouse et Wolfe ont montré le dédoublement dynamique d'une phosphine borane racémique en présence de (-)-sparteïne en combinaison avec le *n*-BuLi et d'halogénures d'alkyles dérivés d'hétérocycles. Cette méthode permet l'obtention de phosphines P-énantiomériquement enrichies avec de bons rendements et des excès énantiomériques jusqu'à 95% (schéma 5).¹³



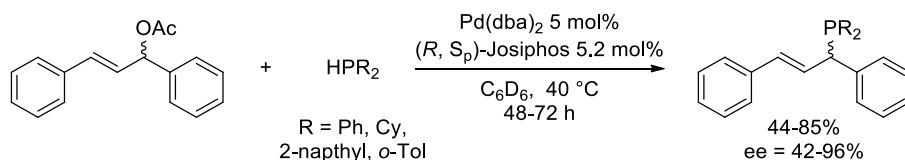
Afin de s'affranchir de l'utilisation d'une quantité stœchiométrique de base forte, le développement de méthodes catalytiques a ainsi permis un couplage C(sp³)-phosphore dans des conditions douces.¹⁴

Nous pouvons notamment retenir un exemple décrit par Togni¹⁵ dans lequel il est fait état d'un couplage carbone-phosphore énantiosélectif en présence d'acétates allyliques, de Pd(dba)₂ et du ligand Josiphos. Les phosphines allyliques sont obtenues avec des rendements moyens à bons (44-85%) et avec des excès énantiomériques de 42 à 96%. Cette méthodologie permet une réaction en absence de base, cependant des produits secondaires provenant d'une réduction, d'une isomérisation de la double liaison ainsi que d'un homo-couplage ont été observés (schéma 6).

¹³ Wolfe, B.; Livinghouse, T. J. Am. Chem. Soc. **1998**, 120, 5116.

¹⁴ (a) Ager, D. J.; Laneman, S. A. Chem. Commun. **1997**, 2359. 54. (b) Butti, P.; Rochat, R.; Sadow, A.; Togni, A. Angew. Chem. Int. Ed. **2008**, 47, 4878. (c) Lanteri, M. N.; Rossi, R. A.; Martín, S. E. J. Organomet. Chem. **2009**, 694, 3425. (d) Kumaraswamy, G.; Venkata Rao, G.; RamaKrishna, G. Synlett **2006**, 57, 1122. (e) Glueck, D. S. Synlett **2007**, 58, 2627. (f) Glueck, D. S. Coord. Chem. Rev. **2008**, 252, 2171. (g) Chan, V. S.; Stewart, I. C.; Bergman, R. G.; Toste, F. D. J. Am. Chem. Soc. **2006**, 128, 2786. (h) Chan, V. S.; Chiu, M.; Bergman, R. G.; Toste, F. D. J. Am. Chem. Soc. **2009**, 131, 6021. (j) Scriban, C.; Glueck, D. S. J. Am. Chem. Soc. **2006**, 128, 2788.

¹⁵ Butti, P.; Rochat, R.; Sadow, A.; Togni, A. Angew. Chem. Int. Ed. **2008**, 47, 4878.



L'hydrophosphination est également une méthode importante. Elle consiste en une addition d'une phosphine secondaire, d'une diphosphine ou encore d'une phosphine silylée sur une double ou triple liaison carbone-carbone.¹⁶ Cette réaction s'effectue généralement sous activation thermique, radicalaire, basique ou acide. Elle peut cependant se dérouler à température ambiante en absence d'activation avec des accepteurs de Michael. Il est également important de noter que le produit obtenu dans ces conditions est généralement celui de l'addition anti-Markovnikov.

La catalyse par les métaux de transition a fait l'objet de la plus grande attention. La réaction d'hydrophosphination peut s'effectuer en présence d'un catalyseur à base de fer, de rhodium, de lanthanides, de cuivre ou de métaux alcalins. L'essentiel des travaux est néanmoins basé sur l'utilisation de palladium, platine ou nickel.

Dans ce contexte, l'hydrophosphination asymétrique a connu un fort développement.¹⁷

Suivant les travaux pionniers de Glueck,¹⁸ le groupe de Duan a développé l'hydrophosphination asymétrique de phosphines secondaires avec des cétones α,β -insaturées catalysée par un complexe "pince" de palladium.¹⁹ Les oxydes de phosphines correspondants sont ainsi obtenus avec de très bons rendements jusqu'à 93% et d'excellents excès énantiomériques pouvant aller jusqu'à 99% (schéma 7).

¹⁶ Pour des revues récentes, voir : (a) Baillie, C.; Xiao, J. *Curr. Org. Chem.* **2003**, 7, 477. (b) Delacroix, O.; Gaumont, A.C. *Curr. Org. Chem.* **2005**, 9, 1851. (c) Arbuzova, S. N.; Gusarova, N.-K.; Trofimov, B. A. *ARKIVOC* **2006**, No. V. (d) Gaumont, A. C.; Gulea, M. in *Science of Synthesis Houben-Weyl: Methods of Molecular Transformations*, Thieme, Stuttgart, **2007**, 33, 711.

¹⁷ Pour des revues sur l'hydrophosphination asymétrique, voir : (a) Glueck, D. S. *Chem. Eur. J.* **2008**, 14, 7108. (b) Glueck, D. S. In *Recent Advances in Metal-Catalysed C-P Bond Formation*; Vigalok, A., Ed.; Topics in Organometallic Chemistry; Springer: Berlin, **2010**, 65. (c) Pullarkat, S. A.; Leung, P.-H. In *Chiral Metal Complex-Promoted Asymmetric Hydrophosphinations*; Ananikov, V. P.; Tanaka, M., Eds.; Topics in Organometallic Chemistry, Vol. 43; Springer: Berlin, **2013**, 145.

¹⁸ Kovacic, I.; Wicht, D. K.; Grewal, N. S.; Glueck, D. S.; Incarvito, C. D.; Guzei, I. A.; Rheingold, A. L. *Organometallics* **2000**, 19, 950.

¹⁹ Feng, J. J.; Chen, X. F.; Shi, M.; Duan, W. L. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, 132, 5562.

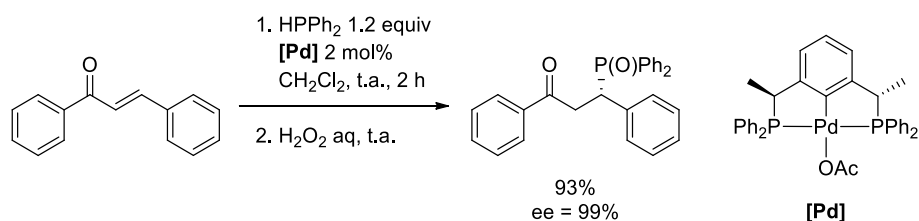


Schéma 7

Bien que l'hydrophosphination soit une stratégie en plein essor, les méthodologies asymétriques sont généralement limitées aux accepteurs de Michael.

Cependant, ces précédentes voies d'accès aux phosphines nécessitent soit la présence d'une quantité stœchiométrique d'une base forte, soit l'utilisation de métaux rares. En règle générale, la stratégie la plus directe et la plus économique pour synthétiser les phosphines passe par une étape de réduction de l'oxyde correspondant.²⁰

1.2.2. Synthèse de phosphines par réduction de l'oxyde correspondant

La réduction des phosphines correspond donc à la voie réactionnelle la plus directe et la plus économique pour synthétiser des phosphines.²¹ De plus, les travaux utilisant des phosphines comme catalyseurs sont basés pour la plupart sur la régénération de la phosphine par réduction de l'oxyde.²²

Cependant la forte stabilité de la liaison oxygène phosphore (environ 120 kcal.mol⁻¹) rend la réduction thermodynamiquement défavorable.²³ C'est pourquoi les conditions réactionnelles courantes font intervenir un excès d'hydrures de bore, de lithium, d'aluminium ou des dérivés de chlorosilanes²⁴ dont l'instabilité contrebalance l'efficacité de ces méthodes. L'utilisation de ces réducteurs est souvent considérée comme une solution peu économique.²⁵

²⁰ Herauld, D.; Nguyen, D. H.; Nuel, D.; Buono, G. *Chem. Soc. Rev.* **2015**, 44, 2508.

²¹ March, J. *Advanced Organic Chemistry: Reaction Mechanisms, and Structures* (3rd ed.). New York: Wiley, **1985**.

²² (a) Fourmy, K.; Voiturez, A. *Org. Lett.* **2015**, 17, 1537. (b) Lavigne, F.; Coyle, E. E.; Holohan, A. J.; Doonan, B. J.; O'Brien, C. J. *Chem. Eur. J.* **2013**, 19, 5854. (c) Wang, L.; Sun, M.; Ding, M.-W. *Eur. J. Org. Chem.* **2017**, 2568. (d) O'Brien, C. J.; Tellez, J. L.; Nixon, Z. S.; Kang, L. J.; Carter, A. L.; Kunkel, S. R.; Przeworski, K. C.; Chass, G. A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, 48, 6836. (e) Nixon, Z. S.; Holohan, A. J.; Kunkel, S. R.; Tellez, J. L.; Doonan, B. J.; Coyle, E. E.; Lavigne, F.; Kang, L. J.; Przeworski, K. C.; O'Brien, C. J. *Chem. Eur. J.* **2013**, 19, 15281. (f) Coyle, E. E.; Doonan, B. J.; Holohan, A. J.; Walsh, K. A.; Lavigne, F.; Krenske, E. H.; O'Brien, C. J.; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, 53, 12907. (g) Schirmer, M.-L.; Adomeit, S.; Werner, T. *Org. Lett.* **2015**, 17, 3078. (h) Schirmer, M.-L.; Adomeit, S.; Spannenberg, A.; Werner, T. *Chem. Eur. J.* **2016**, 22, 2458. (i) van Kalker, H. A.; Leenders, S. H. A. M.; Hommersom, C. R.; Rutjes, F. P. J. T.; van Delft, F. L. *Chem. Eur. J.* **2011**, 17, 11290. (j) Kosal, A. D.; Wilson, E. E.; Ashfeld, B. L. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, 51, 12036. (k) van Kalker, H. A.; Bruins, J. J.; Rutjes, F. P. J. T.; van Delft, F. L. *Adv. Synth. Catal.* **2012**, 354, 1417.

²³ (a) Andersson, P. G.; Munslow, I. J. (Eds.), *Modern Reduction Methods*, Wiley-VCH, New York, **2008**. (b) Kerr, J. A. *Chem. Rev.* **1966**, 66, 465.

²⁴ (a) Henson, P. D.; Naumann, K.; Mislow, K. J. *Am. Chem. Soc.* **1969**, 91, 5645. (b) Imamoto, T.; Oshiki, T.; Onozawa, T.; Kusumoto, T.; Sato, K. J. *Am. Chem. Soc.* **1990**, 112, 5244. (c) Kobayashi, S.; Suzuki, M.; Saegusa, T. *Polym. Bull.* **1982**, 8, 417. (d) Busacca, C. A.; Raju, R.; Grinberg, N.; Haddad, N.; James-Jones, P.; Lee, H.; Lorenz, J. C.; Saha, A.; Senanayake, C. H. *J. Org. Chem.* **2008**, 73, 1524. (e) Pour des exemples de réduction d'hydroxyphosphines impliquant BH₃, voir : Sowa,

Face à cette problématique, les scientifiques se sont rapidement intéressés à une autre classe d'hydrures moins réactifs mais plus faciles à utiliser : les hydrosilanes.

La réactivité plus faible des hydrosilanes comparée à celle des hydrures de bore, d'aluminium ou de lithium entraîne l'emploi de catalyseurs ou alors d'une haute température combinée à un large excès de ces réducteurs.²⁶

La première réduction catalytique d'un oxyde de phosphine en présence d'un hydrosilane a été décrite par le groupe de Lawrence.^{27,28} Ce dernier a ainsi mis au point la réduction d'une large gamme d'oxydes de phosphine tertiaires en présence d'isopropoxyde de titane (IV) associé au triéthoxysilane ou au PHMS. Ces conditions permettent la synthèse de phosphines tertiaires avec des rendements jusqu'à 99% (schéma 8).

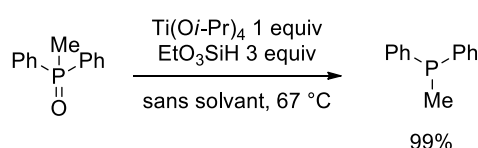


Schéma 8

Outre l'utilisation du titane, des catalyseurs à base de fer, d'indium ou de cuivre ont été étudiés.²⁹ Un exemple récent par Beller est l'utilisation du triflate de cuivre (II) associée au TMDS qui conduit aux phosphines avec des rendements jusqu'à 96% (schéma 9).³⁰



Schéma 9

Remarquablement, ces conditions ont été exploitées dans une réaction domino impliquant la réduction d'un oxyde de phosphine secondaire, suivie d'un couplage avec un halogénure

S.; Stankevič, M.; Szmigielska, A.; Małuszyńska, H.; Koziół, A. E.; Pietrusiewicz, K. M. *J. Org. Chem.* **2015**, 80, 1672. (f) Kawakubo, H.; Kuroboshi, M.; Yano, T.; Kobayashi, K.; Kamenoue, S.; Akagi, T.; Tanaka, H. *Synthesis* **2011**, 2011, 4091. (g) Wu, H.-C.; Yu, J.-Q.; Spencer, J. B. *Org. Lett.* **2004**, 6, 4675.

²⁵ Constable, D. J. C.; Dunn, P. J.; Hayler, J. D.; Humphrey, G. R.; Leazer, J. L., Jr.; Linderman, R. J.; Lorenz, K.; Manley, J.; Pearlman, B. A.; Wells, A.; Zaks, A.; Zhang, T. Y. *Green Chem.* **2007**, 9, 411.

²⁶ Pour des exemples de réduction d'oxydes de phosphines en présence d'un large excès de phénylsilane à haute température, voir : (a) Marsi, K. L. *J. Org. Chem.* **1974**, 39, 265. (b) Demchuk, O. M.; Jasiński, R.; Pietrusiewicz, K. M. *Heteroatom Chem.* **2015**, 26, 441. (c) Fritzsche, H.; Hasserodt, U.; Korte, F. *Chem. Ber.* **1964**, 97, 1988.

²⁷ Coumbe, T.; Muhammad, F.; Lawrence, N. J. *Tetrahedron Lett.* **1994**, 35, 625.

²⁸ Une association entre le TMDS et le Ti(O-i-Pr)₄ pour la réduction des oxydes de phosphines a également été rapportée : Berthod, M.; Favre-Réguillon, A.; Mohamad, J.; Mignani, G.; Docherty, G.; Lemaire, M. *Synlett* **2007**, 1545.

²⁹ (a) Petit, C.; Poli, E.; Favre-Réguillon, A.; Khrouz, L.; Denis-Quanquin, S.; Bonneviot, L.; Mignani, G.; Lemaire, M. *ACS Catal.* **2013**, 3, 1431. (b) Pehlivan, L.; Métay, E.; Delbrayelle, D.; Mignani, G.; Lemaire, M. *Tetrahedron* **2012**, 68, 3151. (c) Rommel, S.; Belger, C.; Begouin, J. M.; Plietker, B. *ChemCatChem* **2015**, 7, 1292.

³⁰ Li, Y.; Das, S.; Zhou, S.; Junge, K.; Beller, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, 134, 9727.

d'aryle. Cette réaction permet ainsi un accès monotope aux phosphines tertiaires correspondantes (schéma 10).

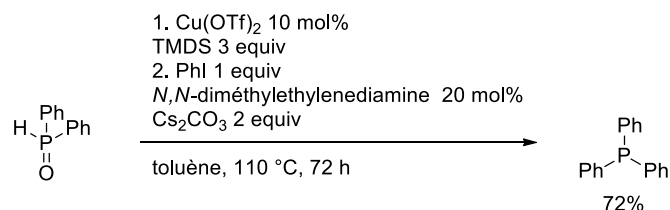


Schéma 10

Ces approches catalytiques étant limitées par différents paramètres (toxicité, déchets pouvant contaminer le produit final), la catalyse en absence de métaux est celle qui a connu les développements les plus récents.

Le premier exemple de réduction d'oxydes de phosphine organocatalysée a été décrit par Beller.³¹ L'utilisation d'une quantité catalytique d'un acide de Brønsted en présence de diéthoxyméthylsilane a permis la réduction d'une large gamme d'oxydes de phosphine tertiaires et secondaires avec des rendements allant de 62 à 99%. La réduction de diphosphines est également rapportée. A noter que cette méthodologie permet la réduction de l'oxyde en présence de groupes fonctionnels sensibles comme un aldéhyde, un ester ou encore une cétone (schéma 11).

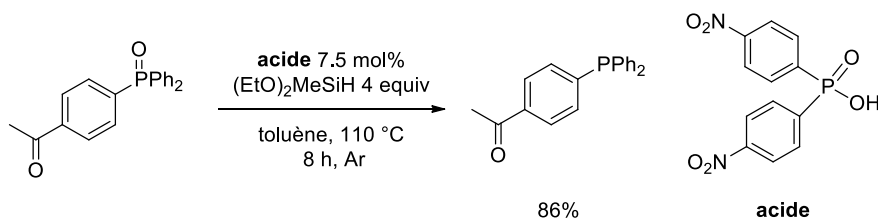


Schéma 11

Cet exemple présente tous les avantages de l'organocatalyse : l'acide phosphorique est en effet stable, facile d'accès et non-toxique.

Plus récemment, Werner a employé l'acide triflique avec l'hexylsilane, autorisant une réaction à 70 °C et dans la majorité des cas 1 mol% de catalyseur est nécessaire.³² Cette méthodologie permet une réduction sélective en présence de groupes sensibles comme un ester ou un alcène (schéma 12).

³¹ Li, Y.; Lu, L. Q.; Das, S.; Pisiewicz, S.; Junge, K.; Beller, M. J. Am. Chem. Soc. **2012**, 134, 18325.

³² Schirmer, M. L.; Jopp, S.; Holz, J.; Spannenberg, A.; Werner, T. Adv. Synth. Catal. **2016**, 358, 26.

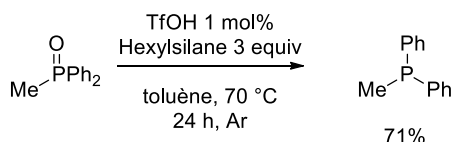


Schéma 12

Toutefois la réduction d'une phosphine P-chirogénique entraîne une racémisation totale (schéma 13).

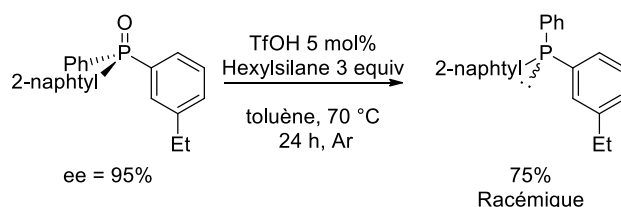


Schéma 13

Très récemment, Stephan et Oestreich ont étudiés l'unique exemple d'utilisation d'acides de Lewis non métalliques pour la réduction catalytique des oxydes de phosphines.³³ Le sel du fluorophosphonium **2.1b** permet une réduction plus efficace de l'oxyde de triphénylphosphine qu'avec le $\text{B}(\text{C}_6\text{F}_5)_3$ **2.1a** (schéma 14).

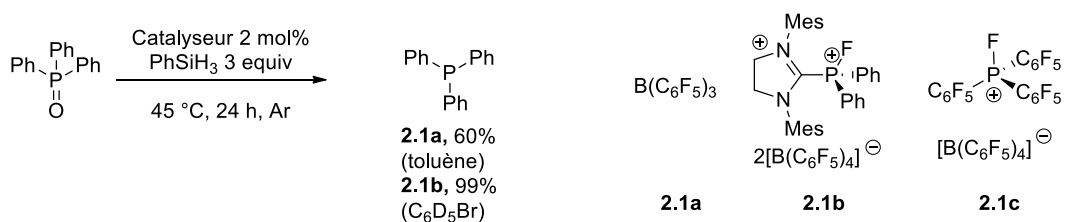


Schéma 14

Cependant, en présence du fluorophosphonium **2.1b** les auteurs ont observées une réduction incomplète dans le cas du bis-oxyde du BINAP. Ce problème a été contourné avec le phosphonium **2.1c** plus appauvri. Dans ce cas, la réduction totale du bis-oxyde du BINAP est obtenue avec un rendement de 99% (déterminé par spectroscopie RMN du phosphore ^{31}P).

Ces différentes méthodes catalytiques permettent de voir que la réduction des oxydes de phosphines, bien que présentant un réel intérêt synthétique,³⁴ reste un enjeu de la chimie organique. Ces quelques exemples illustrent l'utilité de développer une méthode catalytique nouvelle, générale, efficace et économique, pour la réduction organocatalysée d'oxydes de phosphine.

³³ Mehta, M.; de la Arada, I. G.; Perez, M.; Porwal, D.; Oestreich, M.; Stephan, D. W. *Organometallics* **2016**, 35, 1030.

³⁴ (a) Saleh, N.; Voituriez, A. *Tetrahedron Lett.* **2016**, 57, 4443. (b) Lao, Z.; Toy, P. H. *Beilstein J. Org. Chem.* **2016**, 12, 2577.

2. Résultats expérimentaux et discussion

2.1. Résultats préliminaires

L'oxyde de triphénylphosphine **2.2a**, ainsi que l'acide borinique **2b** ont été choisis pour le premier test (schéma 14). Après 18 heures d'agitation à 80 °C en présence de 5 mol% de l'acide borinique **2b** la triphénylphosphine **2.2b** a été isolée avec un rendement de 95 %.

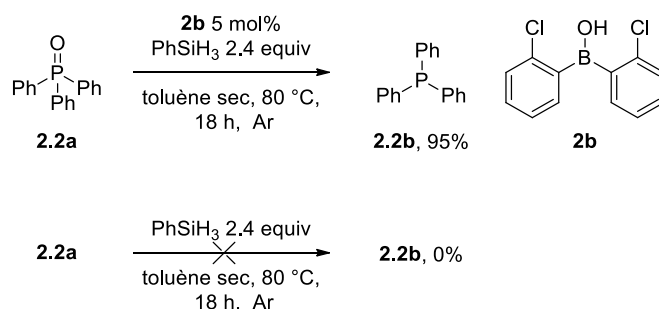


Schéma 15

Une réaction de contrôle en absence de **2b** a entraîné une conversion nulle.

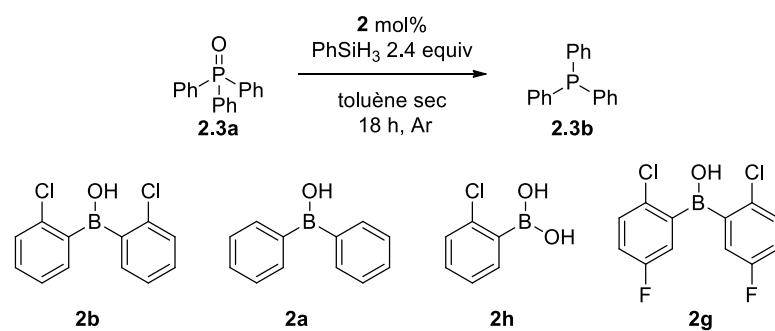
2.2. Optimisation des conditions expérimentales

2.2.1. Nature du catalyseur

Ayant en main un résultat préliminaire encourageant, l'optimisation a débuté par l'étude du catalyseur et de la charge catalytique.

Une dépendance de la réactivité à la structure de l'acide de Lewis a été observée. En présence de l'acide boronique **2h** une conversion de 20 % a été obtenue, ce qui atteste de la plus grande réactivité de l'acide borinique par rapport au rapport au boronique (tableau 2, entrée 3)

En présence de l'acide borinique **2a**, une conversion de 24 % a été obtenue (tableau 1, entrée 2). Ce qui atteste la nécessité de la présence des deux atomes de chlores en ortho du bore. Enfin l'introduction de deux atomes de fluor en para du chlore (acide **2g**) a entraîné le ralentissement de la réaction avec une conversion de 25% observée après 18 heures (tableau 1, entrée 4).



Entrée	Catalyseur	Charge catalytique mol%	T (°C)	Rendements (%) (Conversion)
1	2b	5	80	95
2	2a	5	80	(24)
3	2h	5	80	(20)
4	2g	5	80	(25)
5	2b	2.5	80	94
6	2b	2.5	45	(18)

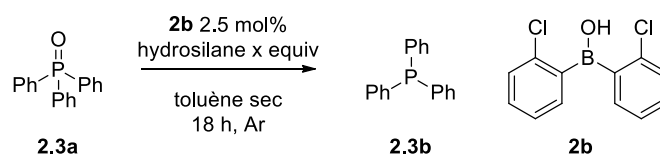
Tableau 1

La charge catalytique a été diminuée à 2.5 % sans diminution de la réactivité, (rendement de 94%), (tableau 1, entrée 5).

Une diminution de la température à 45 °C a entraîné un ralentissement de la réaction, une conversion faible de 18% ayant été observée (tableau 1, entrée 6).

2.2.2. Nature de l'hydrosilane

Une fois ces premiers résultats obtenus, nous nous sommes tournés vers l'étude de la nature de l'hydrosilane. Les résultats obtenus sont rassemblés dans le tableau suivant.



Entrée	Hydrosilane	Equiv	T (°C)	Conversions (%)
1	PhSiH ₃	2.4	80	95
2	Et ₃ SiH	7	80	(0)
3	PhMe ₂ SiH	7	80	(0)
4	TMDS	3.5	80	(0)
5	n-HexSiH ₃	2.4	80	(61)
6	(C ₁₈ H ₃₇)SiH ₃	2.4	80	(63)
7	PhSiH ₃	1.2	80	(19)

Tableau 2

En présence de mono hydrosilane tel que le triéthylsilane ou de diméthylphénylsilane une conversion nulle a été observée (tableau 2, entrées 2-3). Le TMDS n'a pas permis l'obtention de la phosphine **3.3b**, une conversion nulle ayant été détectée (tableau 2, entrée 4).

En présence d'hexylsilane et d'octadécylsilane des conversions comparables mais inférieures à celle obtenue avec le phénylsilane de 61% et 63% ont été observées (tableau 2, entrées 4-5). Ces résultats confirment donc en partie la réactivité particulière des silanes primaires en présence de l'acide borinique **2b**.

Enfin une diminution importante de la réactivité a été détectée en présence de 1.2 équivalents de phénylsilane et la phosphine **3.3b** n'a été observée qu'à hauteur de 19% (tableau 2, entrée 6).

2.3. Etude de l'intérêt synthétique de la réaction

2.3.1. Cas des oxydes de phosphines tertiaires dérivées de la triphénylphosphine

Ayant en main des conditions optimisées, la réduction d'oxydes de phosphines tertiaires dérivées de la triphénylphosphine a d'abord été entreprise (schéma 16).

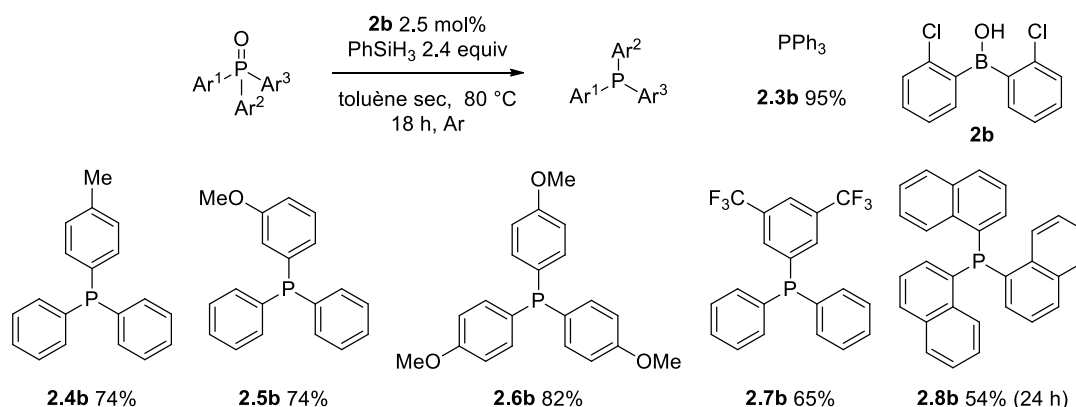


Schéma 16

Dans ces conditions, les phosphines **2.3b** et **2.4b** dérivées d'oxydes de tri-aryles phosphines ont été obtenues avec des rendements de 95% et 74%. Aucune altération de la réactivité en présence de groupes méthoxy électrodonneurs n'a été observée, les phosphines correspondantes **2.5b** et **2.6b** ayant été isolées avec des rendements de 91% et 82%. Cependant en présence d'un oxyde de phosphine électro-appauvri une diminution du rendement a été observée (**2.7b**, rendement 65%). Etonnamment ce résultat suggère que la réactivité ne serait pas liée à la fragilité de la liaison oxygène-phosphore. Enfin après 24 heures de réaction le dérivé **2.8b** a été isolé avec un rendement modeste de 54%.

2.3.2. Cas des oxydes de phosphines tertiaires alkyles

La réactivité des oxydes d'alkyles phosphines a ensuite été évaluée. Etant donné la réactivité des phosphines alkyles en présence d'oxygène, et en vue de limiter toute réoxydation, la réactivité a été évaluée par spectroscopie RMN du phosphore ^{31}P en comparant le déplacement de la phosphine avec des données décrites dans la littérature.³¹

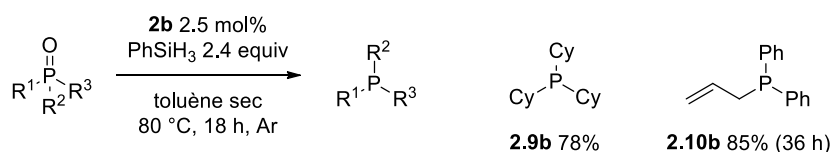


Schéma 17

La présence de groupements alkyles n'influe pas significativement sur la réactivité, comme l'atteste les conversions observées pour les phosphines **2.9b** (78%) et **2.10b** (85%), même si pour **2.10b** 36 heures ont été nécessaires (62% après 18 h). Contre-intuitivement, ces résultats indiquent que la basicité de Lewis de l'oxyde phosphine de départ ne semble pas un paramètre indispensable au bon déroulement de la réaction.^{26b}

2.3.3. Cas des bis-oxydes de phosphines

Nous avons également évalué la réactivité des bis-oxydes de phosphines, connues comme des substrats plus difficiles à réduire que les monophosphines. Ainsi, Busacca a montré la formation de chélates stables et non productifs lors de l'utilisation de l'hydruure de diisobutylaluminium.^{24d}

Dans nos conditions, les bis-phosphines **2.11b** et **3.11b** dérivées des dioxydes de Xantphos et de la dppf ont été obtenues avec des rendements de 89% et 71% respectivement. Aucune trace des monophosphines correspondantes n'a été détectée par spectroscopie RMN du phosphore ³¹P. Dans le cas du dioxyde du BINAP **2.13a**, un ralentissement de la réaction a été détecté, la réaction a donc été agitée pendant 24 h. Dans ces conditions, le BINAP **2.13b** a été obtenu avec un rendement de 61% et aucune racémisation n'a été détectée par analyse HPLC.

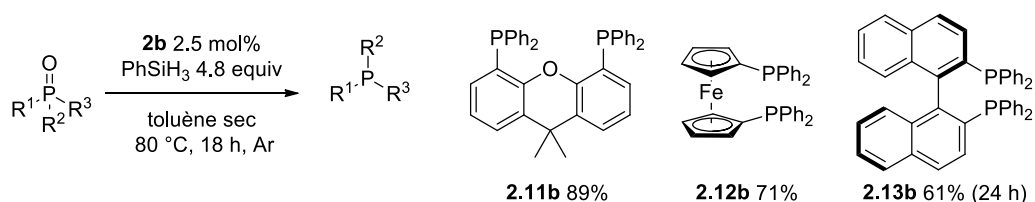


Schéma 18

Ces résultats représentent donc une avancée par rapport à la méthodologie utilisant le DIBAL-H,^{24d} le dioxyde du BINAP étant compatible dans nos conditions.

2.3.4. Cas des oxydes de phosphines secondaires

Enfin, nous avons évalué la réactivité d'une classe d'oxydes de phosphines peu étudiée dans la littérature : les oxydes de phosphines secondaires. La réactivité de quatre oxydes de diarylphosphines secondaires possédant des propriétés électroniques différentes a été étudiée (schéma 19).

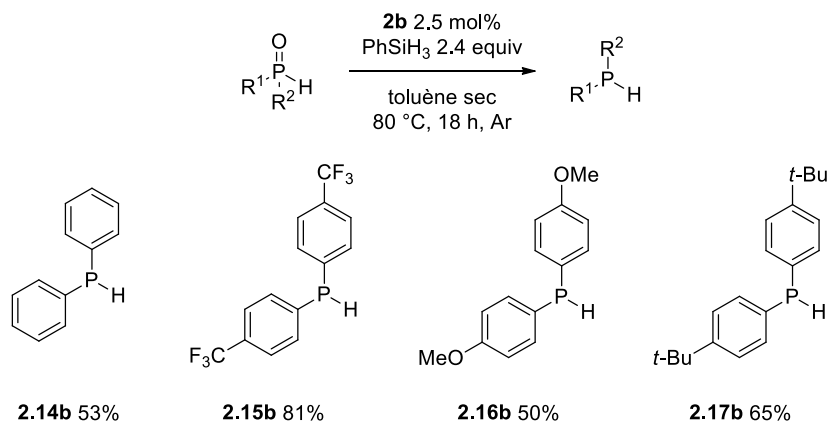


Schéma 19

La réaction est plus difficile en présence d'oxydes de phosphine secondaires : la diphénylphosphine **2.14b** a été obtenue avec une conversion non optimisée de 53% (à comparer avec 95% obtenu avec PPh_3). De plus la réactivité semble cette fois-ci inversement proportionnelle à la richesse électronique du substrat. En effet, une conversion plus importante de 81% a été observée en présence de deux substituants trifluorométhyles électroattracteurs (**2.15b**), alors que les phosphines **2.16b** et **2.17b** comportant des groupes électrodonneurs méthoxy **2.16a** et ter-butyle **2.17a** ont été obtenues avec des conversions plus faibles de 50% et 65%.

2.3.5. Limitations de la méthodologie

Certains substrats se sont cependant montrés peu réactifs et un bilan de ces essais est présenté. En présence d'oxydes de phosphines très encombrées dérivées de la JohnPhos **2.18a** et de la tri-*o*-tolylphosphine **2.19a** des conversions nulles ont été observées (schéma 19).

De plus en présence de l'oxyde de S-Phos **2.20a** et de l'oxyde de X-Phos **2.21a** des conversions très faibles de 18% et 10%, ont été obtenues (schéma 20). La méthodologie est donc limitée par l'encombrement autour de l'atome de phosphore.

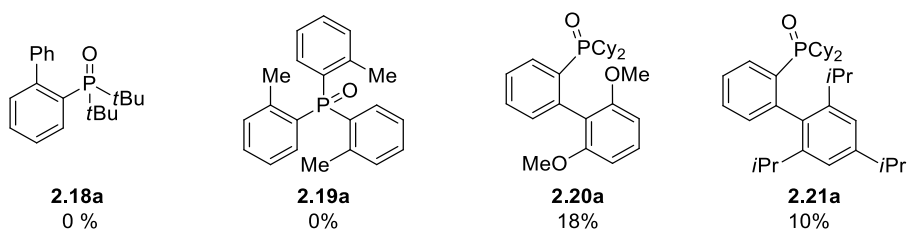


Schéma 20

La réduction du phosphonate **2.22a** s'est révélée improductive : aucune trace de phosphonite **2.22b** n'a été détectée par spectroscopie RMN du phosphore ^{31}P (schéma 21).

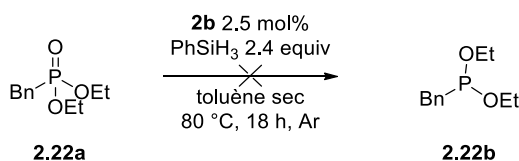


Schéma 21

Enfin, nous avons étudié la réduction d'un oxyde de phosphine tertiaire possédant un groupement nitrile sensible à la réduction (schéma 22).

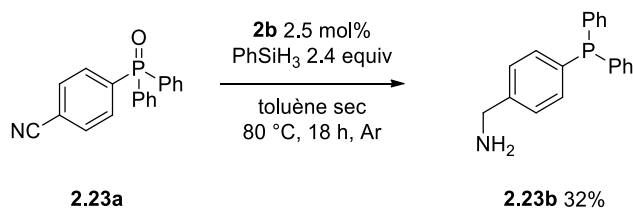


Schéma 22

Dans ce cas, une réaction plus lente a été observée et uniquement le produit correspondant à une double réduction du nitrile ainsi que de l'oxyde de phosphine a été obtenu (rendement 32%).

2.4. Extension de la méthodologie à la réduction des sulfoxydes et N-oxydes d'amines

2.4.1. Intérêts synthétiques des sulfoxydes et des N-oxydes d'amines

Les sulfoxydes et les N-oxydes d'amines sont deux fonctions que l'on retrouve fréquemment en synthèse organique. En effet, l'électronégativité de l'atome d'oxygène permet une modification de la réactivité des atomes de carbones adjacents par rapport à son homologue

réduit. De plus la chiralité de l'atome de soufre du sulfoxyde permet, dans de très nombreux cas une induction asymétrique.³⁵

Un réarrangement sigmatropique [3,3] de type thio-Claisen en présence d'un sulfoxyde chiral décrit par Metzner illustre cette stratégie.³⁶ Dans ce cas, les thioamides sont obtenus avec des rendements jusqu'à 76 % et des excès diastéréoisomériques jusqu'à 99% (schéma 23).

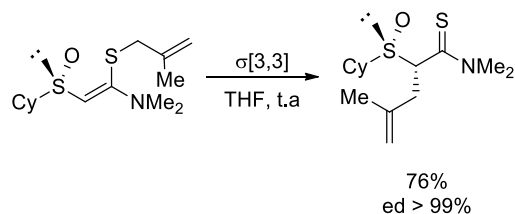


Schéma 23

Cette stratégie a également été amplement utilisée dans des réactions catalysées par les métaux de transitions. Une synthèse diastéréosélective de biaryles décrit par Collobert illustre cette stratégie.³⁷ Dans ce cas c'est l'association entre un sulfoxyde beta-hydroxylé et un catalyseur au palladium qui permet la synthèse d'une large gamme de biaryles avec des rendements jusqu'à 99% et des excès diastéréoisomériques jusqu'à 98% (schéma 24).

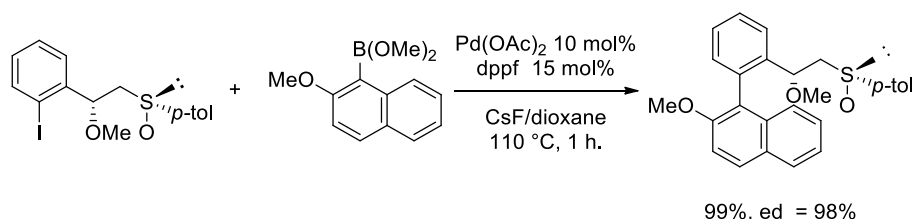


Schéma 24

Les N-oxides d'amines permettent de la même manière une modification des propriétés des carbones adjacents. Cette stratégie a été appliquée dans de nombreuses réactions de réarrangements, de métallations suivies d'une addition électrophile, d'oxydations, ou encore de réactions radicalaires.³⁸

³⁵ Pour une revue sur les applications des sulfoxydes en synthèse organique, voir : Pellissier, H. *Tetrahedron* **2006**, 62, 5559.

³⁶ (a) Nowaczyk, S.; Alayrac, C.; Reboul, V.; Metzner, P.; Averbuch-Pouchot, M. *T. J. Org. Chem.* **2001**, 66, 7841. (b) Pour une revue, voir : Pulis, A.; Procter, D. J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, 55, 984.

³⁷ Broutin, P. E.; Collobert, F. *Org. Lett.* **2003**, 5, 3182.

³⁸ Pour des revues sur l'utilisation des N-oxides d'amines en synthèse organique, voir : (a) Youssif, S. *Arkivoc* **2001**, 242. (b) Nicolás, E.; Vilaseca, M.; Gilralt, E. *Tetrahedron* **1995**, 51, 5701. (c) Albini, A. *Synthesis* **1993**, 263. (d) Albini, A. "Heterocyclic N-Oxides", CRC Press, **1991**. (e) Bull, J. A.; Mousseau, J. J.; Pelletier, G.; Charrette, A. B. *Chem. Rev.* **2012**, 112, 2642. (f) Saraiva, M. F.; Couri, M. R. C.; Le Hyaric, M.; de Almeida, M. V. *Tetrahedron* **2009**, 65, 6563.

C'est cependant comme groupe directeur dans des réactions de couplages catalysées par des métaux que les N-oxydes d'amines ont été le plus souvent utilisés.³⁹

Ainsi, Chang a développé l'arylation/vinylation de N-oxydes de pyridines par fonctionnalisation C-H via un catalyseur au palladium.⁴⁰ Selon les auteurs, l'utilisation d'un N-oxyde de pyridine permet de limiter un second couplage supplémentaire observé lorsque la pyridine correspondante est utilisée comme substrat (schéma 25).

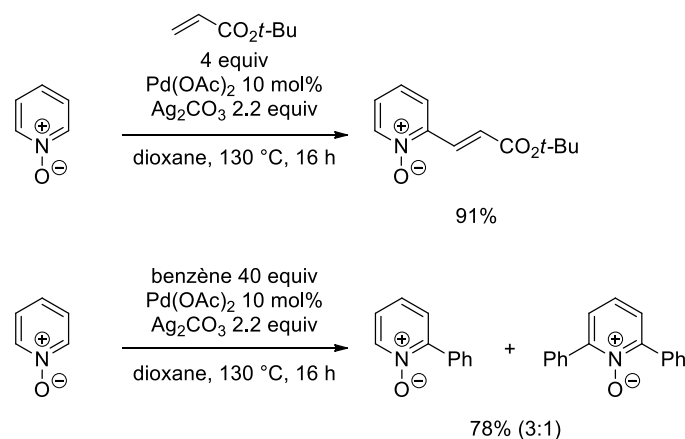


Schéma 25

Les méthodes décrites ci-dessus étant basées sur les propriétés directrices et chélatantes des sulfoxydes et des N-oxydes d'amines, elles nécessitent donc une déprotection de ces fonctions par une réaction de désoxygénation. Ceci a amené les scientifiques à développer des méthodes de réductions des sulfoxydes en thioéthers et des N-oxydes d'amines en amines.

2.4.2. Rappels bibliographiques : désoxygénation de sulfoxydes et de N-oxydes d'amines

La réduction des sulfoxydes en thioéthers est particulièrement bien décrite dans la littérature.⁴¹ De nombreux exemples utilisant une quantité stœchiométrique d'un mélange d'anhydride trifluorure/KI,⁴² de dibrome, d'une combinaison entre le NaBH₄ et le diiode,⁴³ ont été décrits.⁴⁴

³⁹ (a) Campeau, L.-C.; Rousseaux, S.; Fagnou, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 18020. (b) Wu, J.; Cui, X.; Chen, L.; Jiang, G.; Wu, X. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, 131, 13888. (c) Fan, L.; Wang, T.; Tian, Y.; Xiong, F.; Wu, S.; Liang, Q.; Zhan, J. *Chem. Commun.* **2016**, 52, 5375. (d) Zhu, J.; Kong, Y.; Lin, F.; Wang, B.; Chen, Z.; Liu, L. *Eur. J. Org. Chem.* **2015**, 1507. (e) Kaneko, E.; Matsumoto, Y.; Kamikawa, K. *Chem. Eur. J.* **2013**, 19, 11837.

⁴⁰ Cho, S.-H.; Hwang, S.-J.; Chang, S. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, 130, 9254.

⁴¹ Pour des revues sur la réduction de sulfoxydes en thioéther, voir : (a) Madesclaire, M. *Tetrahedron* **1988**, 44, 6537. (b) Firouzabadi, H.; Jamalian, A. *J. Sulfur Chem.* **2008**, 29, 53.

⁴² Bahrami, K.; Khodaei, M. M. *Synthesis*. **2008**, 2543.

⁴³ Karimi, B.; Zareyee, C. *Synthesis*. **2003**, 335.

⁴⁴ Pour un autre exemple de réduction de sulfoxydes en présence de de 1,3,5-triazo-2,4,6-triphosphorine-2,2,4,4,6,6-tetrachloride (TAPC) voir : Bahrami, K.; Khodaei, M. M.; Sheikh Arabi, M. *J. Org. Chem.* **2012**, 75, 6208.

He a développé la désoxygénation de sulfoxydes et de N-oxydes en présence de poudre de fer.⁴⁵ Selon les auteurs, le dioxyde de carbone en présence d'eau permet la génération d'acide formique et la formation d'un hydrure de fer. Dans ces conditions les amines et thioéthers correspondants sont obtenus avec des rendements jusqu'à 99% (schéma 26).

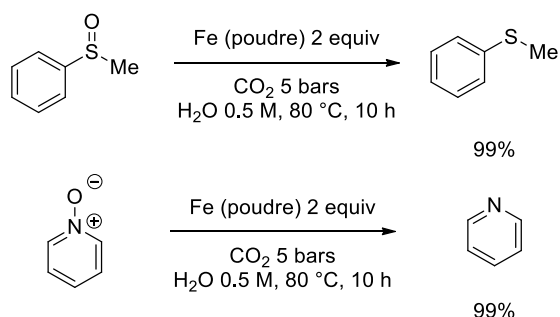


Schéma 26

De nombreuses méthodes à base de molybdène, rhénium, zinc, samarium, ou bien encore de cuivre et de niobium, permettent également la réduction des sulfoxydes en thioéthers.^{41,46}

Un exemple catalytique en absence de métal a été décrit par Jeon. Il fait état de l'utilisation d'une quantité sous stœchiométrique de chlorure de thionyle en présence de triphénylphosphine.⁴⁷ Dans ces conditions, les thioéthers sont obtenus avec d'excellents rendements jusqu'à 99% dans des conditions très douces (schéma 27).⁴⁸

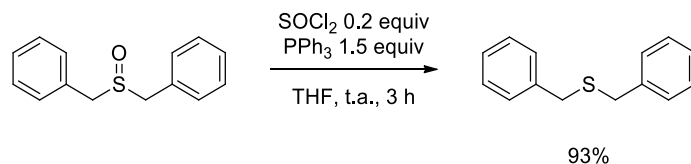


Schéma 27

La réduction des N-oxydes d'amines est également très bien documentée. A titre d'exemple, des méthodes utilisant une quantité stœchiométrique d'acide sulfurique ou de n-diisopropyl sulfoxylate,^{38a} de diméthylldioxirane (DMDO),^{38a} de composés phosphorés tels que le trichlorure de phosphore ou la triphénylphosphine ont été décrites.^{38a}

⁴⁵ Ma, R.; Liu, A. H.; Huang, C. B.; Li, X. D.; He, L.-N. *Green Chem.* **2013**, 15, 1274.

⁴⁶ **Mo** (a) Garcia, N.; Garcia-Garcia, P.; Fernandez-Rodriguez, M. A.; Garcia, D.; Pedrosa, M. R.; Arnaiz, F. J.; Sanz, R. *Green Chem.* **2013**, 15, 999. **Re** (b) Sousa, S. C. A.; Bernardo, J. R.; Romao, C. C.; Fernandes, A. C. *Tetrahedron* **2012**, 68, 8194. **Zn** (c) Enthaler, S. *Catal. Lett.* **2012**, 142, 1306. **Cu** (d) Enthaler, S.; Weidauer, M. *Catal. Lett.* **2011**, 141, 833. **Nb** (e) Yoo, B. W.; Kim, H. M.; Kim, D. *Synth. Commun.* **2013**, 43, 2057.

⁴⁷ Jang, Y.-J.; Kim, K.-T.; Jeon, H.-B. *J. Org. Chem.* **2013**, 78, 6328.

⁴⁸ Pour un autre exemple de réduction des sulfoxydes par une quantité catalytique de NBS voir : Karimi, B.; Zareyee, D. *Synthesis.* **2003**, 1875.

Des méthodes utilisant la levure de boulanger, ou encore une combinaison entre un alcool et une base de Brønsted,^{49,50} ainsi que de nombreux métaux^{50a} sont également à mentionner.

Récemment, Larkshman a décrit l'utilisation de bis-pinacol di-boronate pour la désoxygénation des N-oxydes.⁵⁰ Remarquablement, ces conditions permettent une désoxygénation sélective en présence d'un N-oxyde de pyridine (schéma 28).

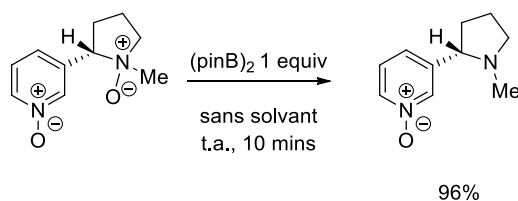


Schéma 28

Selon les auteurs, la désoxygénation se déroulerait via une insertion de l'oxygène dans la liaison bore-bore **A**, ce qui conduit après relargage du borinate **B** à l'amine **C** (schéma 29).

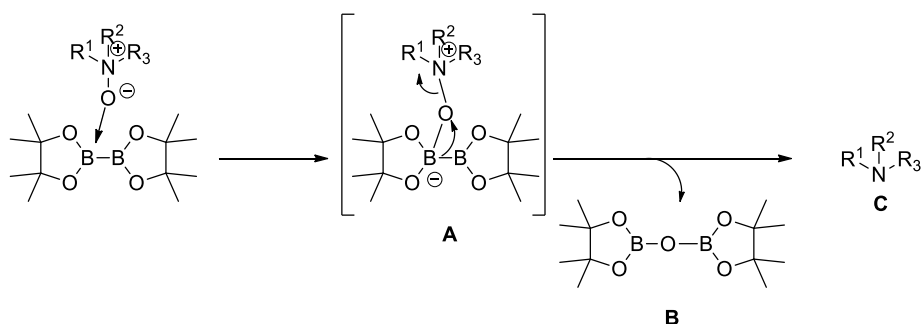


Schéma 29

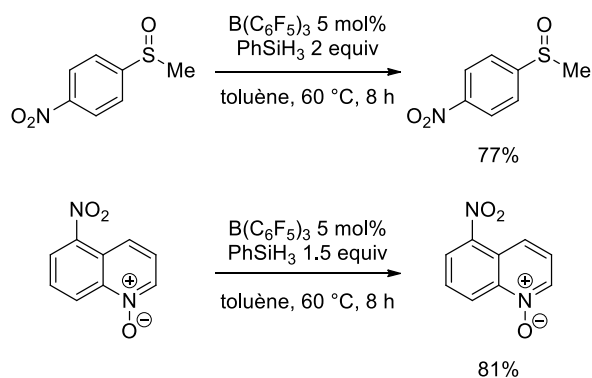
En 2017, Shi a décrit une méthodologie utilisant une quantité sous-stœchiométrique de perfluorotriphénylborane en présence d'un hydrosilane pour la réduction des sulfoxydes et des N-oxydes d'amines.^{51,52} Remarquablement ces conditions permettent une réduction sélective en présence d'un groupe nitro (schéma 30).

⁴⁹ Bjørsvik, H.-R.; Gambarotti, C.; Jensen, V. R.; Gonzalez, R. R. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 3218.

⁵⁰ (a) Kokalta, H. P.; Thomson, P. F.; Bae, S.; Doddi, V. R.; Lakshman, M. K. *J. Org. Chem.* **2011**, *79*, 7842. (b) A. T. Londregan, D. W. Piotrowski, J. Xiao, *Synlett* **2013**, *24*, 2695.

⁵¹ Ding, F.; Jiang, Y.; Gan, S.; Bao, R. L.-Y.; Lin, K.; Shi, L. *Eur. J. Org. Chem.* **2017**, *2017*, 3427.

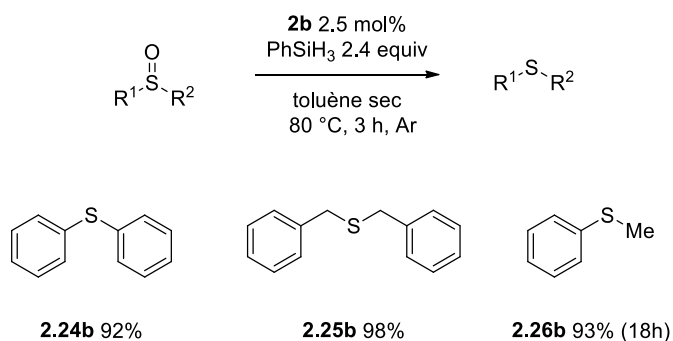
⁵² Pour d'autres exemples impliquant des hydrosilanes, voir : (a) Fernandes, A. C.; Romao, C. C. *Tetrahedron* **2006**, *62*, 9650. (b) Donck, S.; Gravel, E.; Shah, N.; Jawale, D. V.; Doris, E.; Nambhoorthi, I. N. N. *RSC Adv.* **2015**, *5*, 50865.



Face à ces résultats nous pouvons remarquer que la réduction des sulfoxydes en thioethers et des N-oxydes en amines est particulièrement bien documentée, cependant peu de méthodes catalytiques ont été décrites. Dans cette perspective, les conditions optimales obtenues dans le cadre de la réduction des oxydes de phosphines ont été évaluées en présence de sulfoxydes et de N-oxydes d'amines.

2.4.3. Résultats expérimentaux

Dans l'objectif de développer une méthode catalytique générale pour la réduction de doubles liaisons polarisées, nous avons donc engagé trois sulfoxydes dans les conditions précédemment optimisées (schéma 31).



Dans les mêmes conditions que celles développées pour la réduction des oxydes de phosphines, une réaction plus rapide a été détectée, en effet après 3 heures d'agitation les thioethers **2.24b** et **2.25b** ont été isolés avec des rendements de 92 et 98%. Un rendement comparable de 93% a été obtenu avec le dérivé **2.26b**, cependant un temps de 18 heures a été nécessaire. La réaction en absence de l'acide borinique **2b** n'a pas permis l'obtention du thioether **2.24b**.

Puis la réactivité de trois N-oxydes d'amines a été évaluée (schéma 32).

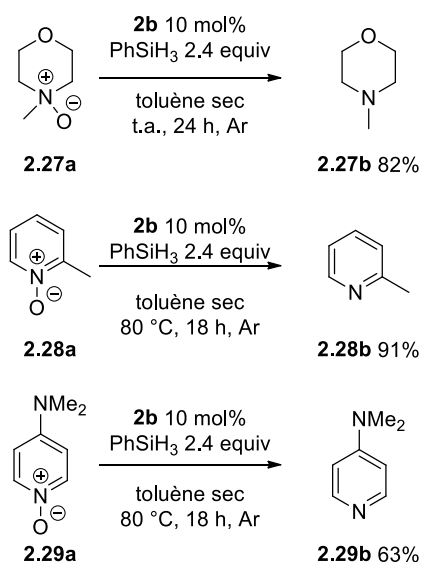


Schéma 32

Une réaction de contrôle en absence de l'acide borinique **2b** n'ayant pas permis la réduction du N-oxyde d'amine **2.27a**, la relativité des dérivés **2.27a** et **2.28a** a ensuite été étudiée. Nos conditions permettent une synthèse efficace des amines **2.27b** et **2.28b** avec des rendements de 82 et 91%.

Cependant en présence du N-oxyde de pyridine dérivé du DMAP, une diminution du rendement à 63% a été observée. Ceci suggère la formation in-situ d'un adduit de Lewis entre le DMAP **2.29b** fortement basique au sens de Lewis [$\text{DMAP LB}_{(\text{acétonitrile})} = 16.42$]⁵⁴ et l'acide borinique, ce qui conduirait à une inhibition de la réaction.⁵³

2.5. Etudes mécanistiques

Au cours des précédents travaux sur la réduction des amides en présence de l'acide borinique **2b**, nous avons vérifié l'hypothèse d'une catalyse par une amine-borane via un transfert d'hydruure du phénylsilane vers le catalyseur (voir chapitre 1, partie 3.4.4). L'hypothèse qu'un mécanisme similaire pourrait intervenir dans le cas des oxydes de phosphines a été émise. Afin de confirmer cette hypothèse une étude mécanistique a été entreprise.

Considérant les travaux de Beller et Werner sur la catalyse par les acides de Brønsted,^{31,32} l'éventuelle participation de l'acidité de Brønsted de l'acide borinique a été envisagée. Pour cela une base de Brønsted non nucléophile a été ajoutée en vue de piéger le proton de l'acide **2b** sans pour autant complexer l'atome de bore (schéma 33).

⁵³ Lors de la partie suivante portant sur l'étude du mécanisme, la formation d'un adduit de Lewis entre un oxyde de phosphine et l'acide borinique **2b** sera étudiée.

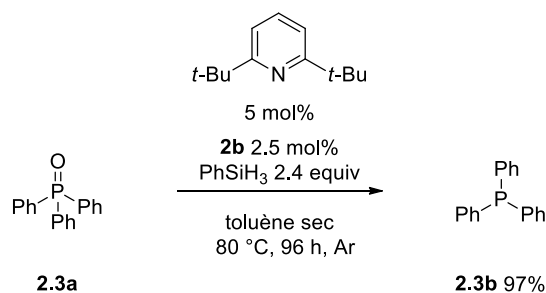


Schéma 33

Dans ces conditions un ralentissement de la réaction a été détecté, cependant la phosphine a tout de même été obtenue avec une conversion de 97% après 96 heures (schéma 24), ce qui suggère l'implication de l'acidité de Lewis du bore.

Les oxydes de phosphines étant connus comme étant de bonnes bases de Lewis [P(4-MeO-C₆H₄)₃ LB(dichlorométhane) = 17.26],⁵⁴ la formation d'adduits de Lewis entre l'acide de Lewis **2b** et des oxydes de phosphines par spectroscopie RMN du phosphore ³¹P et du bore ¹¹B a été étudiée. En présence d'un équivalent d'acide borinique **2b**, aucune formation d'adduit de Lewis n'a été détectée que ce soit avec l'oxyde de triphénylphosphine **2.3a** ou avec l'oxyde de tricyclohexylphosphine **2.9a**, même lorsque la réaction est effectuée à 80 °C. Un mélange entre l'acide borinique **2b** et l'acide boronique **2h** a été observé (ratio 3 :1) dans le cas de l'oxyde de tricyclohexylphosphine (schéma 34).⁵⁵

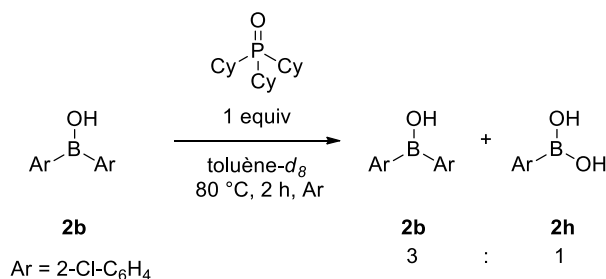


Schéma 34

Ce résultat montre l'absence d'interaction acide/base de Lewis entre l'oxyde de phosphine et l'acide borinique.

Une réaction de contrôle en présence de 2.4 équivalents de phénylsilane et d'une quantité stœchiométrique d'oxyde de tricyclohexylphosphine n'ayant pas permis l'observation d'un intermédiaire réactionnel, la réactivité d'une quantité équimolaire d'acide borinique **2b** et d'oxyde de tricyclohexylphosphine **2.9a** en présence de 2.4 équivalents de phénylsilane a ensuite été étudiée.

⁵⁴ Ammer, J.; Baiyda, M.; Maji, B.; Nigst, T. A.; Singer, T.; Ofial, A. R.; Mayr, H. J. Am. Chem. Soc. **2015**, 137, 2580.

⁵⁵ Estimation effectuée par RMN du Bore.

Suite à l'ajout du phénylsilane un dégagement gazeux a été observé, persistant pendant une dizaine de minutes. Après deux heures d'agitation à température ambiante dans le toluène- d_8 , l'analyse par spectroscopie RMN du phosphore ^{31}P découplée du proton montre la disparition de l'oxyde de phosphine **2.9a** ($\delta_{\text{P}} = 45$ ppm tol- d_8 , figure 1). L'unique espèce détectable est un singulet ($\delta_{\text{P}} = 69.9$ ppm tol- d_8 , figure 1). La différence importante de déplacement chimique ($\Delta\text{P} = 23$ ppm) entre cette nouvelle espèce et l'oxyde de départ suggère de la présence d'un silyloxyphosphonium **2n** (figure 1).⁵⁶

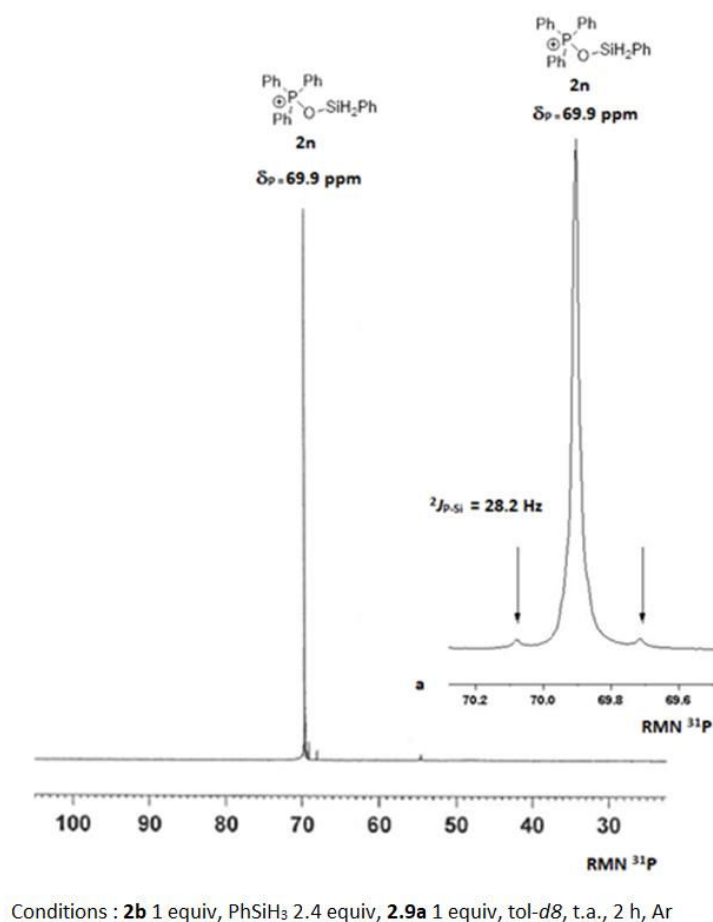


Figure 1

De plus une constante de couplage $^2J_{\text{Si,P}}$ de 28 Hz caractéristique de ces espèces ($\text{Ar}_3\text{Si-OP}^+\text{Et}_3$ $^2J_{\text{P-Si}} = 20$ Hz)⁵⁶ a été détectée (figure 1).

L'analyse par spectroscopie RMN du bore ^{11}B indique la disparition de l'acide borinique **2b** ($\delta_{\text{B}} = 44.7$ ppm tol- d_8). L'unique signal identifiable étant un triplet ($\delta_{\text{B}} = -16.4$ ppm tol- d_8 , figure 2). Le déplacement chimique observé ainsi que la constante de couplage ($^1J_{\text{B,H}} = 84$

⁵⁶ Grobekappenberg, H.; Reißmann, M.; Schmidtman, M.; Müller, T. *Organometallics* **2015**, 34, 4952.

Hz), sont similaires à ceux observées dans le cadre de nos travaux sur la réduction des amides (voir chapitre 1 partie 3.4.4) et correspondent au borohydrure **2j** (figure 2).

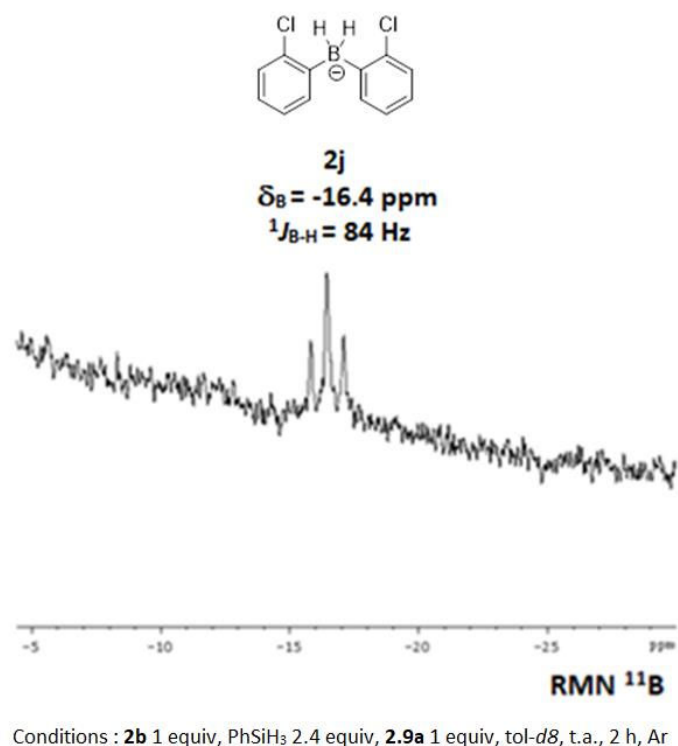


Figure 2

En conséquence, une proposition de mécanisme expliquant ces premières étapes réactionnelles est résumée ci-après (schéma 35).

Le dégagement observé après l'ajout du phénylsilane semble correspondre à un couplage déshydrogénant préliminaire entre l'acide borinique **2b** et le phénylsilane en présence de l'oxyde de phosphine, conduisant ainsi à la formation rapide de l'intermédiaire **A**.

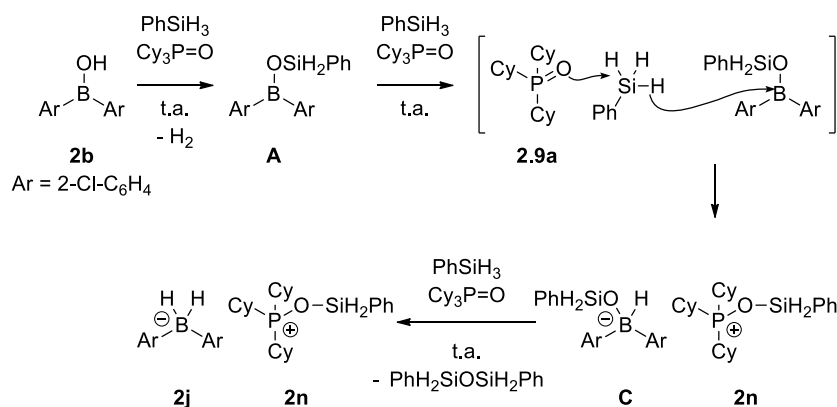


Schéma 35

Puis un mécanisme push-pull entrainerait la formation du silyloxyphosphonium **2n**. Enfin en présence de phénylsilane et de l'oxyde de phosphine, l'intermédiaire **C** conduirait via un transfert d'hydrure au borohydure **2j**. Par opposition au mécanisme apolaire proposé par Demchuk en absence de catalyseur (schéma 36),^{26b} il semblerait que nous soyons en présence d'un mécanisme ionique impliquant une paire d'ions constituée du silyloxyphosphonium **2n** et du borohydure **2j** (schéma 35).

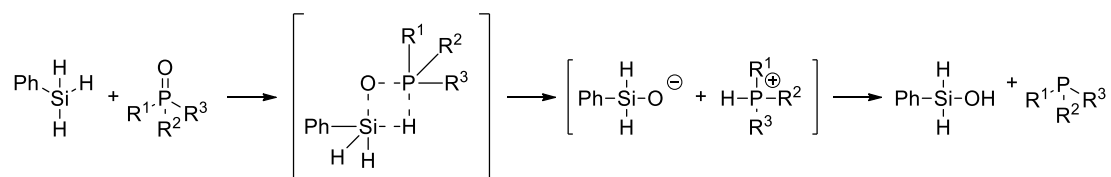


Schéma 36

La réactivité de cette paire d'ions a ensuite été étudiée. Après agitation du mélange réactionnel précédant pendant 48 heures, les analyses par spectroscopie RMN du phosphore ³¹P (découplé du proton) et du bore ¹¹B (figure 3), montrent l'apparition très lente d'une nouvelle espèce (figures 3-4), dont les déplacements chimiques ($\delta_P = 15.4$ ppm, $\delta_B = -28.4$ ppm) suggère le complexe tricyclohexylphosphine borane **2o**.

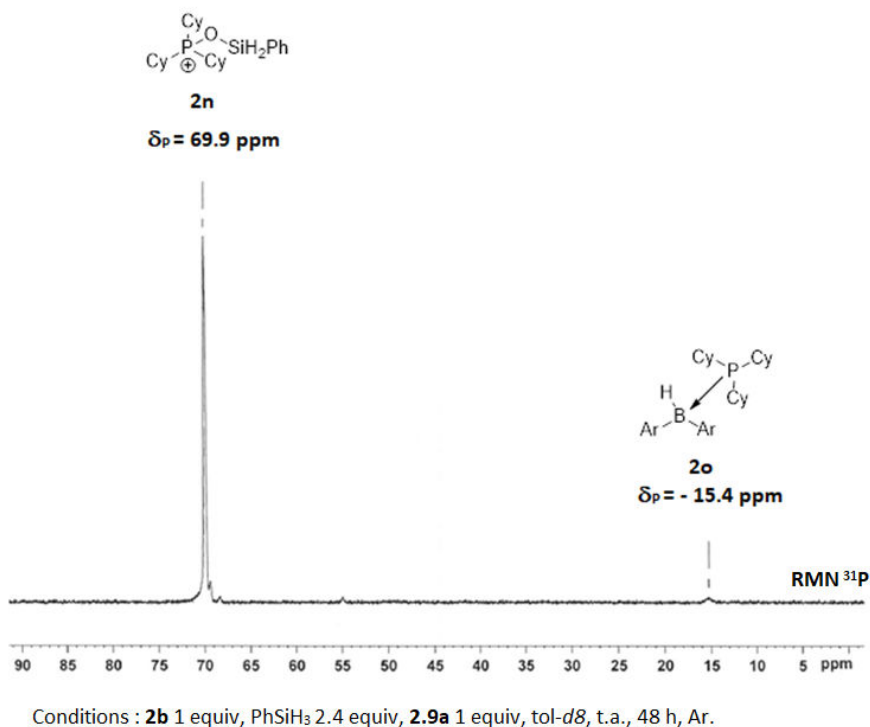


Figure 3

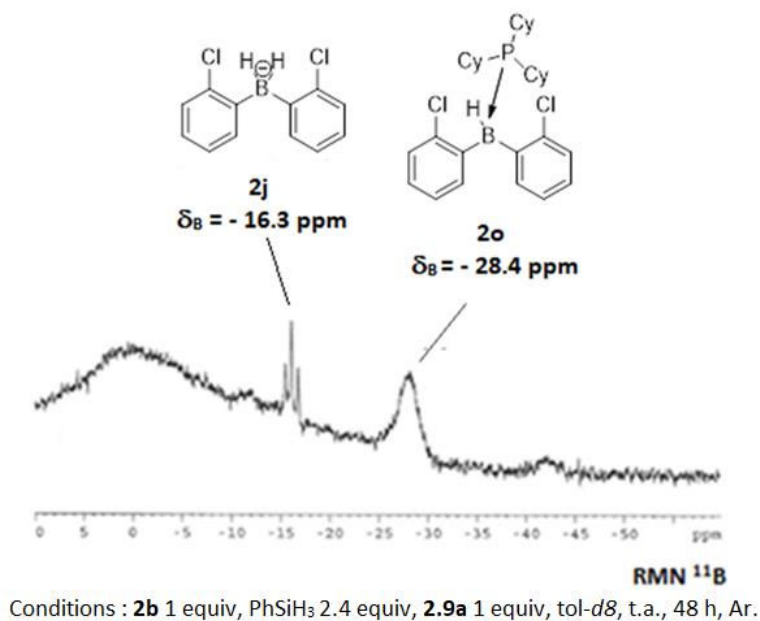


Figure 4

Ces premières mesures semblent confirmer l'hypothèse initiale d'une catalyse par paire d'ions. Cependant cette espèce étant présente en quantité très minoritaire la réaction a été poursuivie à plus haute température.

Après 18 heures à 80 °C, le spectre RMN du phosphore ^{31}P découplé du proton ^1H indique la disparition complète du siloxyphosphonium **2n** (figure 5).

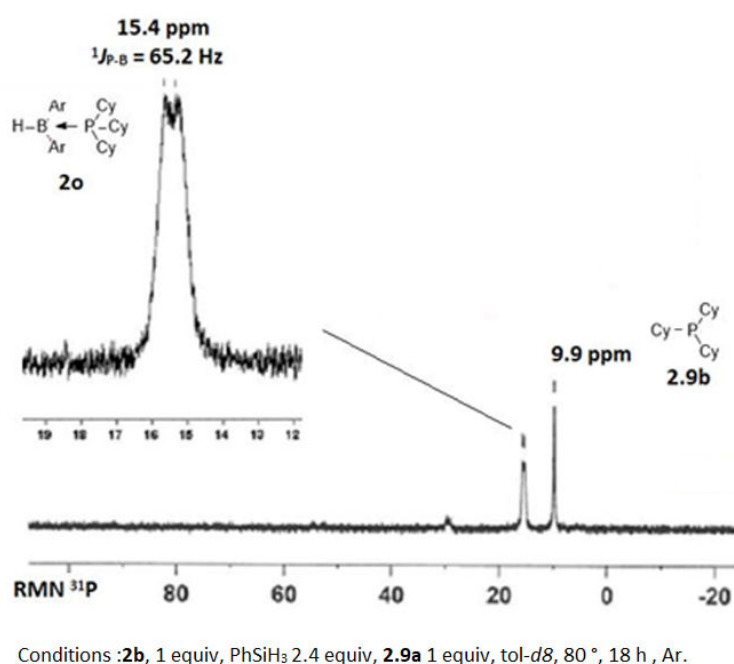
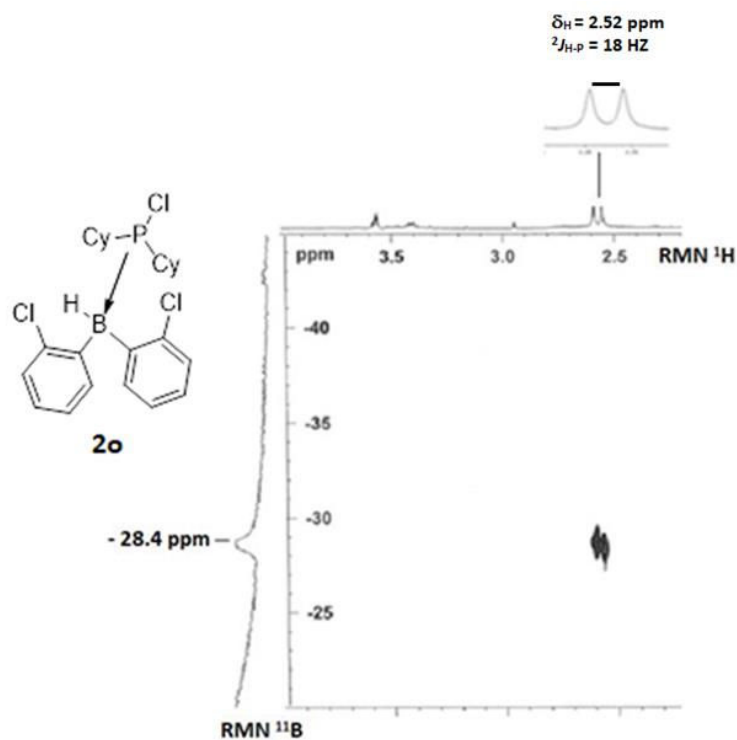


Figure 5

Cette analyse indique également la présence de deux espèces dans des proportions similaires, la première correspondant à la phosphine borane **2o** que nous avons précédemment observée après 48 heures d'agitation à température ambiante ($\delta_{\text{B}} = -28.4 \text{ ppm}$, figure 4). La constante de couplage $^1J_{\text{P-B}}$ de 65.2 Hz ainsi que le déplacement chimique de 15.4 ppm étant caractéristiques d'un complexe de ce type).³²

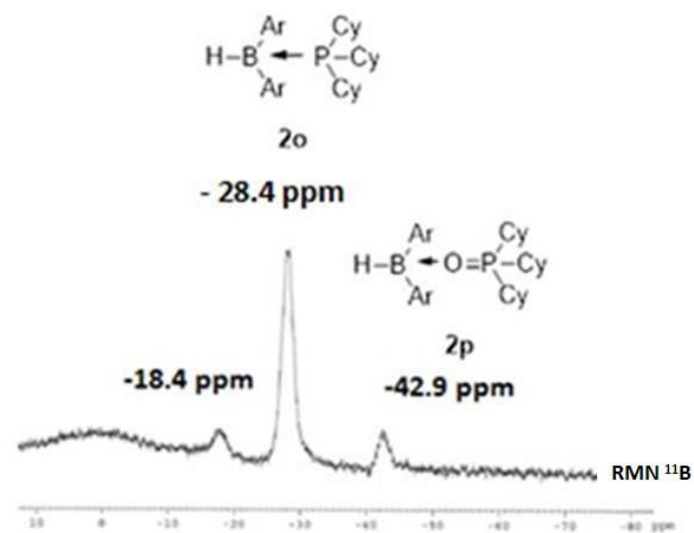
Dans ce cas, si la présence de l'hydrure a été confirmée par une analyse par spectroscopie RMN à deux dimensions HSQC [^1H - ^{11}B], cette analyse a également permis de déterminer la constante de couplage $^2J_{\text{H-P}}$ de 18 Hz (figure 6).



Conditions : **2b**, 1 equiv, PhSiH_3 2.4 equiv, **2.9a** 1 equiv, *tol-d8*, 80° , 18 h, Ar.

Figure 6

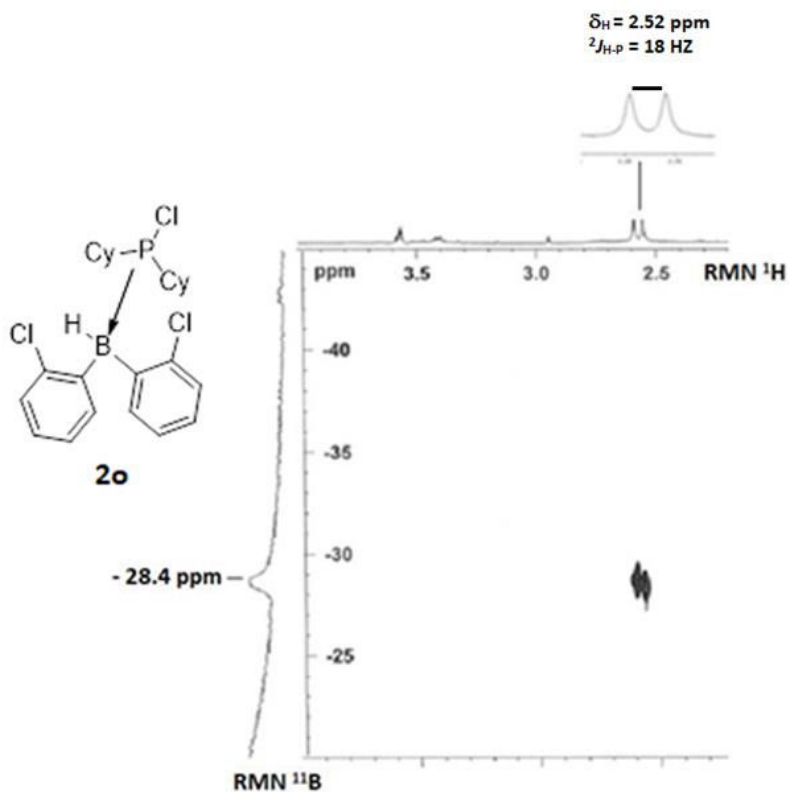
Le second signal correspond quant à lui à la tricyclohexylphosphine **2.9b** ($\delta_{\text{P}} = 9.9 \text{ ppm}$). Le spectre RMN du bore ^{11}B indique quant à lui une disparition du borohydrure **2j** (figure 7), confirmant ainsi son implication dans la réaction, contrairement au mécanisme de la réduction des amides (voir chapitre 1 partie 3.4.4). Les deux espèces observables sont d'une part la phosphine borane **2o** ($\delta_{\text{B}} = -28.4 \text{ ppm}$) que nous avons précédemment identifiée après 48 heures à température ambiante (figure 4).



Conditions : **2b**, 1 equiv, PhSiH₃ 2.4 equiv, **2.9a** 1 equiv, tol-*d*8, 80 °, 18 h, Ar.

Figure 7

La seconde espèce minoritaire que nous avons détectée ($\delta_{\text{B}} = -42.9$ ppm, figure 7) comporte également d'après l'analyse HSQC [¹H-¹¹B] un hydrure (figure 8), celle-ci a été attribuée au complexe **2p** entre le borane et l'oxyde de phosphine **2.9a**.



Conditions : **2b**, 1 equiv, PhSiH₃ 2.4 equiv, **2.9a** 1 equiv, tol-*d*8, 80 °, 18 h, Ar.

Figure 8

Conformément à ces résultats, le mécanisme que nous proposons débute par la formation rapide de la paire d'ions **2j-2n** à la suite d'un couplage déshydrogénant suivi de deux transferts d'hydrures comme nous l'avons décrit précédemment (voir schéma 35). L'étape cinétiquement déterminante serait, d'après nos observations le transfert d'hydrure du borohydure **2j** vers le silyloxyphosphonium **2n**. Après libération de la phosphine borane **2o** via l'expulsion de l'hydroxyphénylsilane (ce dernier n'ayant pas pu être observé par spectroscopie RMN du silicium ^{29}Si), un dernier transfert d'hydrure conduit à la libération de la phosphine **2.9b** et à la régénération du borohydure **2j** (schéma 37).

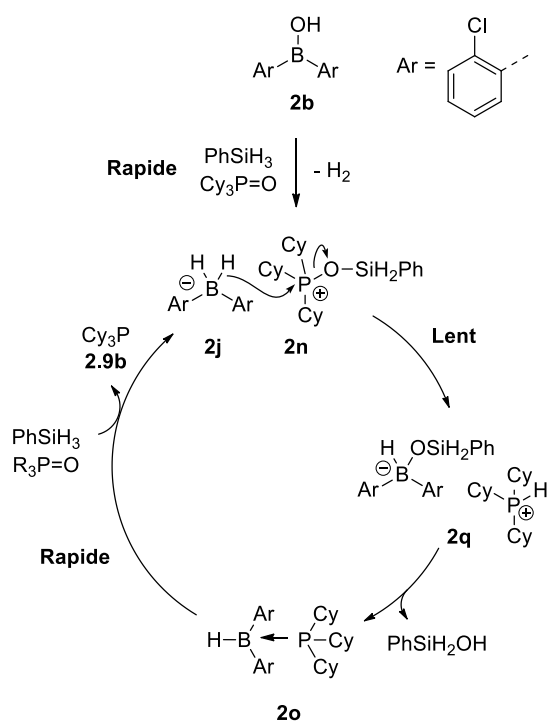
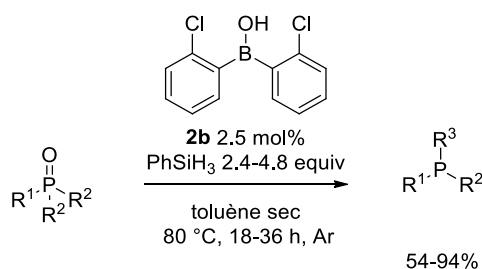


Schéma 37

3. Conclusion

Une méthodologie de réduction d'oxydes de phosphine, de sulfoxydes et de N-oxydes d'amines par le phénylsilane en présence de 2.5 mol% de l'acide borinique **2b** a été mise au point.

Notre méthodologie s'est révélée efficace avec les phosphines tertiaires, secondaires, mais également des bis-phosphines (schéma 38).⁵⁷



Cependant, des limitations sont apparues lors de l'utilisation d'oxydes de phosphine possédant un encombrement stérique important autour de l'atome de phosphore. De plus la réduction en présence d'un nitrile n'a pas permis une réduction chimiosélective de l'oxyde de phosphine, le composé issu de la réduction du nitrile et de l'oxyde ayant été isolé.

Nous proposons également un mécanisme réactionnel basé sur un ensemble d'analyses par spectroscopie RMN, dans lequel semble impliquée la paire d'ions entre le siloxyphosphonium **2n** et le borohydrure **2j**.

L'utilisation d'acide borinique permet donc une réactivité dans des conditions douces en présence de 2.5 mol% de l'acide borinique **2b**. De plus nous avons montré que notre méthodologie permettait la réduction totale des bis-phosphines ce qui représente une avancée par rapport à l'utilisation des hydrures d'aluminium comme le DIBAL-H.^{24d}

Le potentiel catalytique de l'acide borinique **2b** a également été démontré dans le cas des sulfoxydes et des N-oxydes d'amines. Concernant ces derniers il semble probable que les méthodes utilisant des acides de Brønsted,^{31,32} tels que l'acide phosphorique de Beller ou l'acide triflique ne soient pas en mesure de promouvoir cette réaction, étant donné la

⁵⁷ Très récemment le groupe d'Aldrich a décrit l'utilisation du 1,3-diphényl-disiloxane (DPPS) pour la réduction des oxydes de phosphines. Remarquablement ces conditions ne nécessitent pas l'ajout d'un catalyseur et tolèrent la présence d'aldéhyde, de nitro et d'ester entre autres, voir : Buonomo, J. A.; Eiden, C. G.; Aldrich, C. C. Chem. Eur. J. **2017**, DOI : 10.1002/chem.201703875

possibilité d'une désactivation du catalyseur par la base de Brønsted générée dans le milieu réactionnel.

Notre méthodologie permet donc en présence d'un même catalyseur, la désoxygénation de 3 types de fonctions portant une liaison polarisée comportant un hétéroatome et un atome d'oxygène sans modification des conditions expérimentales.

4. Partie expérimentale.

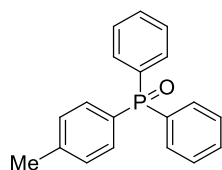
4.1. General remarks

^1H NMR, ^{13}C NMR, ^{31}P , ^{11}B spectra were recorded on 400 and 500 MHz spectrometers. Triphenylphosphine oxide **2.3a**, allyldiphenylphosphine oxide **2.10a**, diphenylphosphine oxide **2.14a**, diphenyl sulfoxide **2.24a**, dibenzyl sulfoxide **2.25a**, methyl phenyl sulfoxide **2.26a**, N-methylmorpholine N-oxide **2.27a**, 3-methylpyridine N-oxide **2.28a**, 4-dimethylaminopyridine N-oxide **2.29a**, were purchased from Sigma-Aldrich, TCI Chemicals, Alpha Aesar and used without further purification. Tri(naphthalen-1-yl)phosphine oxide **2.8a** and dicyclohexyl(2,6-dimethoxyphenyl)phosphine oxide **2.20a** were prepared according to previously reported procedure and used without further purification.^{58,67}

4.2. General procedure A for preparation of phosphine oxides

The corresponding phosphine was dissolved in dichloromethane, and hydrogen peroxide (30% w in water) was slowly added. The resulting mixture was stirred vigorously at room temperature for 3 h. Then the organic layer was separated, washed with water and dried over Na_2SO_4 . Evaporation under reduced pressure afforded the corresponding phosphine oxides which were used without further purification.³¹

Diphenyl(p-tolyl)phosphine oxide **2.4a**



The title compound is known and fully described.⁵⁹ It was prepared according to the general procedure **A** with diphenyl(p-tolyl)phosphine (500 mg, 1.81 mmol, 1 equiv), hydrogen peroxide (7.25 mL, 64 mmol, 35 equiv, 30% w) in dichloromethane (36 mL). Phosphine oxide **2.4a** was isolated as a colourless solid (524 mg, 1.79 mmol, 99%). The ^1H , ^{31}P and ^{13}C NMR data are consistent with those reported in the literature.

^1H NMR (400 MHz; CDCl_3) δ_{H} = 7.47 (dd, J = 11.6, 6.6 Hz, 4 H_{Ar}), 7.40-7.31 (m, 4 H_{Ar}), 7.28-7.22 (m, 4 H_{Ar}), 7.10-7.04 (m, 2 H_{Ar}), 2.21 (s, 3 H_{Me}).

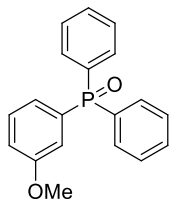
^{13}C NMR (101.6 MHz; CDCl_3) δ_{C} = 142.5 (d, J = 2.3 Hz, Cq), 133.4 (d, J = 104.1 Hz, Cq), 132.2 (d, J = 10.4 Hz, Cq), 132.1 (d, J = 10.0 Hz) (CH), 131.8 (d, J = 2.7 Hz, CH), 129.3 (d, J = 12.3 Hz, CH), 129.2 (d, J = 106.7 Hz, CH), 128.5 (d, J = 11.9 Hz, CH), 21.6 (CH_3).

^{31}P NMR (161.9 MHz; CDCl_3) δ_{P} = + 29.1.

⁵⁸ Gwon, D.; Lee, D.; Kim, J.; Park, S.; Chang, S. Chem. Eur. J. **2014**, 20, 12421.

⁵⁹ Xu, J.; Zhang, P.; Gao, Y.; Chen, Y.; Tang, G.; Zhao, Y. J. Org. Chem. **2013**, 78, 8176.

3-(Methoxy)diphenylphosphine oxide **2.5a**



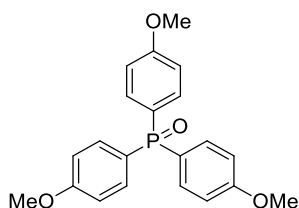
The title compound is known and fully described.⁶⁰ It was prepared according the general procedure **A** with 3-(methoxy)diphenylphosphine (1.3 g, 4.2 mmol, 1 equiv), hydrogen peroxide (17 mL, 128 mmol, 35 equiv, 30% w) in dichloromethane (82 mL). Phosphine oxide **2.5a** was isolated as colourless oil that solidified upon storage (1.25 g, 4.11 mmol, 98%). The ¹H, ³¹P and ¹³C NMR data are consistent with those reported in the literature.

¹H NMR (400 MHz; CDCl₃) δ_H = 7.71-7.63 (m, 4 H), 7.59-7.52 (m, 2 H_{Ar}), 7.50-7.43 (m, 4 H_{Ar}), 7.40-7.29 (m, 2 H_{Ar}), 7.18-7.05 (m, 2 H_{Ar}), 3.79 (s, 3 H_{Me}).

¹³C NMR (101.6 MHz; CDCl₃) δ_C = 159.6 (d, J = 15.4 Hz, Cq), 138.8 (d, J = 103.3 Hz, Cq), 132.4 (d, J = 104.0 Hz, Cq), 132.1 (d, J = 10.0 Hz, CH), 131.9 (d, J = 3.1 Hz, CH), 129.6 (d, J = 14.6 Hz, CH), 128.5 (d, J = 12.3 Hz, CH), 124.4 (d, J = 10.0 Hz, CH), 118.2 (d, J = 3.1 Hz, CH), 116.7 (d, J = 10.8 Hz, CH), 55.4 (CH₃).

³¹P NMR (161.9 MHz; CDCl₃) δ_P = + 29.5.

Tris(4-methoxyphenyl)phosphine oxide **2.6a**



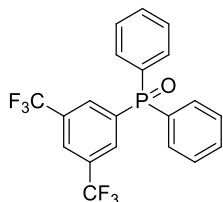
The title compound is known and fully described.⁶¹ It was prepared according to the general procedure **A** with tris(4-methoxyphenyl)phosphine (1 g, 2.8 mmol, 1 equiv), hydrogen peroxide (15 mL, 112 mmol, 35 equiv, 30% w) in dichloromethane (75 mL). Phosphine oxide **2.6a** was isolated as colourless solid (997 mg, 2.71 mmol, 97%). The ¹H, ³¹P and ¹³C NMR data are consistent with those reported in the literature.

¹H NMR (400 MHz; CDCl₃) δ_H = 7.56 (m, 6 H_{Ar}), 6.95 (m, 6 H_{Ar}), 3.83 (s, 9 H_{Me}).

¹³C NMR (101.6 MHz; CDCl₃) δ_C = 162.5 (d, J = 2.3 Hz, Cq), 134.0 (d, J = 11.5 Hz, Cq), 124.2 (d, J = 111.2 Hz, CH), 114.1 (d, J = 13.8 Hz, CH), 55.3 (CH₃).

³¹P NMR (162 MHz; CDCl₃) δ_P = + 29.9.

(3,5-Bis(trifluoromethyl)phenyl)diphenylphosphine oxide **2.7a**



The title compound was prepared according to the general procedure **A** with (3,5-bis(trifluoromethyl)phenyl)diphenylphosphine (1.67 g, 4.2 mmol, 1 equiv), hydrogen peroxide (17 mL, 128 mmol, 35 equiv, 30% w) in dichloromethane (82 mL). Phosphine oxide **2.7a** was isolated as black oil (1.7 g, 4.11 mmol, 98%).

⁶⁰ Dhokale, R. A.; Mhaske, S. B. *Org. Lett.* **2013**, 15, 2218.

⁶¹ Yamagiwa, N.; Tian, J.; Matsunaga, S.; Shibasaki, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 3413.

R_f = 0.1, 99:1 (cyclohexane:ethyl acetate).

¹H NMR (400 MHz; CDCl₃) δ_H = 8.14 (d, J = 8.0 Hz, 2 H_{Ar}), 8.04 (s, 1 H_{Ar}), 7.68-7.7.62 (m, 6 H_{Ar}), 7.54-7.50 (m, 4 H_{Ar}).

¹³C NMR (101.6 MHz; CDCl₃) δ_C = 137.2 (Cq), 136.2 (Cq), 132.8 (d, J = 8.0 Hz, Cq), 132.2 (d, J = 8.0 Hz, CH), 131.2 (CH), 130.1 (CH), 129.0 (d, J = 9.2 Hz, CH), 125.7 (CH).

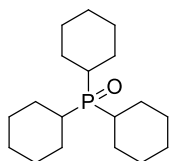
³¹P NMR (161.9 MHz; CDCl₃) δ_P = + 26.9.

¹⁹F NMR (376 MHz; CDCl₃) δ_F = - 62.9.

IR (neat, cm⁻¹): 3073.9, 1618.4, 1590.3, 1486.3, 1443.7, 1360.8, 1277.9, 1200.8, 1178.3, 1121.4.

HRMS (ESI) Calcd for [C₂₀H₁₄OPF₆+H⁺] 415.0683, Found 415.0686.

Tricyclohexylphosphine oxide **2.9a**



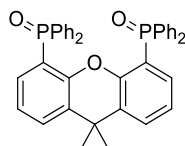
The title compound is known and fully described.⁶² It was prepared according the general procedure **A** with tricyclohexylphosphine (500 mg, 1.78 mmol, 1 equiv), hydrogen peroxide (5 mL, 37 mmol, 35 equiv, 30% w) in dichloromethane (24 mL). Phosphine oxide **2.9a** was isolated as colourless solid (520 mg, 1.76 mmol, 99 %). The ¹H, ³¹P and ¹³C NMR data are consistent with those reported in the literature.

¹H NMR (400 MHz; CDCl₃) δ_H = 1.88-1.60 (m, 18 H), 1.43-1.08 (m, 15 H).

¹³C NMR (101.6 MHz; CDCl₃) δ_C = 35.3 (d, J = 60.8 Hz, CH), 26.9 (d, J = 11.7 Hz, CH₂), 26.3 (d, J = 2.9 Hz, CH₂), 26.1 (CH₂).

³¹P NMR (162 MHz; CDCl₃) δ_P = + 50.9.

(9,9-Dimethyl-9H-xanthene-4,5-diyl)bis(diphenylphosphine oxide) **2.11a**



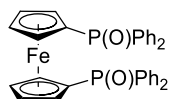
The title compound is known and fully described.⁶³ It was prepared according the general procedure **A** with XantPhos (403 mg, 0.697 mmol, 1 equiv), hydrogen peroxide (2.79 mL, 20 mmol, 35 equiv, 30% w) in dichloromethane (14 mL). Phosphine oxide **2.11a** was isolated as colourless solid (410 mg, 0.669 mmol, 96 %). The ¹H, ³¹P and ¹³C NMR data are consistent with those reported in the literature.

¹H NMR (400 MHz; CDCl₃) δ_H = 7.59 (d, J = 6 Hz, 2 H_{Ar}), 7.47-7.30 (m, 20 H_{Ar}), 6.98 (t, J = 6.0 Hz, 2 H_{Ar}), 6.85-6.78 (m, 2 H_{Ar}), 1.54 (s, 6 H_{Me}).

¹³C NMR (101.6 MHz; CDCl₃) δ_C = 153.10-124.1 (m, C_{Ar}), 32.3 (CH₃), 34.9 (CH₃).

³¹P NMR (162 MHz; CDCl₃) δ_P = + 30.32.

1,1'-Ferrocenediyl-bis(diphenylphosphine oxide) **2.12a**



The title compound was prepared according the general procedure **A** with dppf (540 g, 0.974 mmol, 1 equiv), hydrogen peroxide (3.89 mL, 27 mmol, 35 equiv, 30% w) in dichloromethane (19 mL). Phosphine oxide **2.12a** was isolated as back solid (569 mg, 0.95 mmol, 98 %).

⁶² Wen, C.; Zhang, K.; Du, Z.; Huang, Y.; Yan, X.; Zeng, J.; Chen, Q. *Tetrahedron Lett.* **2016**, 57, 3379

⁶³ Usha Gangan, T. V.; Reddy, M. L. P. *Dalton Trans.* **2015**, 44, 15924.

^1H NMR (400 MHz; CDCl_3) $\delta_{\text{H}} = 7.44\text{--}7.26$ (m, 20 H_{Ar}), 4.56 (br, 4 H_{Ar}), 4.12 (br, 4 H_{Ar}).

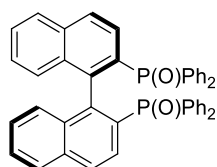
^{13}C NMR (101.6 MHz; CDCl_3) $\delta_{\text{C}} = 133.8$ (d, $J = 101$ Hz, Cq), 131.6 (m, Cq), 131.1 (d, $J = 7.2$ Hz, CH), 128.2 (d, $J = 10$ Hz, CH), 74.3 (d, $J = 113$ Hz, Cq), 74.1 (CH), 74.0 (CH), 73.5 (CH), 73.4 (CH).

^{31}P NMR (162 MHz; CDCl_3) $\delta_{\text{P}} = + 28.2$.

IR (neat, cm^{-1}): 3426.3, 3057.51, 2221.0, 1590.8, 1483.7, 1437.1, 1388.7, 1364.0, 1310.5, 1192.1, 1167.4, 748.9, 423.6, 400.5.

HRMS (ESI) Calcd for $[\text{C}_{34}\text{H}_{29}\text{O}_2\text{P}_2\text{F}_6+\text{H}^+]$ 587.0996, Found 587.0992.

(R)-[1,1'-binaphthalene]-2,2'-Diylbis(diphenylphosphine oxide) **2.13a**



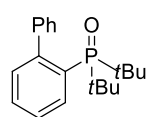
The title compound is known and fully described.⁶⁴ It was prepared according the general procedure **A** with (R)-[1,1'-binaphthalene]-2,2'-Diylbis(diphenylphosphine (150 mg, 0.24 mmol, 1 equiv), hydrogen peroxide (0.96 mL, 6.8 mmol, 35 equiv, 30% w) in dichloromethane (4.8 mL). Phosphine oxide **2.13a** was isolated as colourless solid (143 mg, 0.22 mmol, 92 %). The ^1H , ^{31}P and ^{13}C NMR data are consistent with those reported in the literature.

^1H NMR (400 MHz; CDCl_3) $\delta_{\text{H}} = 7.82\text{--}7.74$ (m, 4 H_{Ar}), 7.68–7.64 (m, 4 H_{Ar}), 7.47–7.18 (m, 20 H_{Ar}), 6.79 (d, $J = 6.8$ Hz, 4 H_{Ar}).

^{13}C NMR (101.6 MHz; CDCl_3) $\delta_{\text{C}} = 153.10\text{--}124.1$ (m).

^{31}P NMR (162 MHz; CDCl_3) $\delta_{\text{P}} = + 28.2$.

[1,1'-Biphenyl]-2-yl-di-tert-butylphosphine oxide **2.18a**



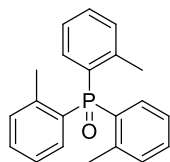
The title compound is known and fully described.⁶⁵ It was prepared according the general procedure **A** with JohnPhos (350 mg, 1.17 mmol, 1 equiv), hydrogen peroxide (4.7 mL, 33.2 mmol, 35 equiv, 30% w) in dichloromethane (20 mL). Phosphine oxide **2.18a** was isolated as colourless solid (345 mg, 1.10 mmol, 94 %). The ^1H , ^{31}P and ^{13}C NMR data are consistent with those reported in the literature.

^1H NMR (400 MHz; CDCl_3) $\delta_{\text{H}} = 7.65\text{--}7.64$ (m, 1 H_{Ar}), 7.47–7.40 (m, 1 H_{Ar}), 7.32–7.19 (m, 7 H_{Ar}), 1.26 (d, $J = 13.3$ Hz, 18 H_{tBu}).

^{13}C NMR (101.6 MHz; CDCl_3) $\delta_{\text{C}} = 149.7$ (Cq), 142.5 (Cq), 133.3 (Cq), 131.8 (CH), 130.4 (CH), 129.6 (CH), 129.3 (CH), 126.7 (CH), 126.7 (CH), 125.7 (CH), 37.2 (Cq), 27.6 (CH_3).

^{31}P NMR (162 MHz; CDCl_3) $\delta_{\text{P}} = + 52.4$.

Tri-o-tolylphosphine oxide **2.19a**



The title compound is known and fully described.⁶⁶ It was prepared according the general procedure **A** with tri-o-tolylphosphine (300 mg, 0.33 mmol, 1 equiv), hydrogen peroxide (7 mL, 49 mmol, 35 equiv, 30% w) in

⁶⁴ Wong, W. W.; Chan, K.-W.; Tong, S.-W.; Lai, P. B.-S.; Lau, F.-L.; Cheng, G. Y.-M.; Wong, R. S.-M.; Gambari, R.; Chui, C.-H.; Lam, K.-H.; Chan, S.-C.; Tang, J. C.-O. *Eur. J. Med. Chem.* **2010**, 45, 5527.

⁶⁵ Zang, O.; Celaje, J.-A.; Agua, A.; Doan, C.; Stewart, T.; Baw, R.; Selka, M. *Org. Lett.* **2010**, 12, 3100.

⁶⁶ Neuwald, B.; Olscher, F.; Gottker-Schnemann, I.; Mecking, S. *Organometallics* **2012**, 31, 3128.

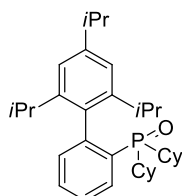
dichloromethane (18 mL). Phosphine oxide **2.19a** was isolated as colourless solid (285 mg, 0.30 mmol, 90 %). The ^1H , ^{31}P and ^{13}C NMR data are consistent with those reported in the literature.

^1H NMR (400 MHz; CDCl_3) $\delta_{\text{H}} = 7.42\text{--}7.39$ (m, 3 H_{Ar}), $7.33\text{--}7.31$ (m, 3 H_{Ar}), $7.12\text{--}7.01$ (m, 6 H_{Ar}), 2.50 (s, 9 H_{Me}).

^{13}C NMR (101.6 MHz; CDCl_3) $\delta_{\text{C}} = 143.3$ (Cq), 133.4 (Cq), 132.5 (CH), 131.7 (CH), 130.5 (CH), 125.4 (CH), 22.2 (CH_3).

^{31}P NMR (162 MHz; CDCl_3) $\delta_{\text{P}} = + 37.0$.

Dicyclohexyl(2',4',6'-triisopropyl-[1,1'-biphenyl]-2-yl)phosphine oxide (**3.21a**)



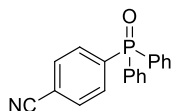
The title compound is known and fully described.⁶⁷ It was prepared according the general procedure **A** with dicyclohexyl(2',4',6'-triisopropyl-[1,1'-biphenyl]-2-yl)phosphine (400 mg, 0.840 mmol, 1 equiv), hydrogen peroxide (3.3 mL) in dichloromethane (17 mL). Phosphine oxide **3.21a** was isolated as white solid (383 mg, 0.780 mmol, 93 %). The ^1H , ^{31}P and ^{13}C NMR data are consistent with those reported in the literature.

^1H NMR (400 MHz; CDCl_3) $\delta_{\text{H}} = 7.70\text{--}7.68$ (m, 1 H_{Ar}), $7.46\text{--}7.38$ (m, 2 H_{Ar}), $7.18\text{--}7.16$ (m, 1 H_{Ar}), 6.98 (s, 2 H_{Ar}), $2.43\text{--}2.21$ (m, 2 H), $1.91\text{--}1.63$ (m, 10 H), $1.43\text{--}1.34$ (m, 4 H), $1.28\text{--}1.24$ (m, 12 H), $1.20\text{--}1.13$ (m, 6 H), 0.93 (d, $J = 6.6$ Hz, 6 H).

^{13}C NMR (101.6 MHz; CDCl_3) $\delta_{\text{C}} = 147.4$ (Cq), 145.2 (Cq), 145.1 (d, $J = 62$ Hz, Cq), 136.2 (d, $J = 2.1$ Hz, Cq), 133.0 (d, $J = 9.8$ Hz, CH), 132.2 (Cq), 131.1 (d, $J = 90.3$ Hz, CH), 129.1 (d, $J = 2.5$ Hz, CH), 126.3 (d, $J = 10.7$ Hz, CH), 120.2 (CH), 37.6 (d, $J = 65.2$ Hz, CH), 34.1 (Cq), 30.7 (Cq), 26.5 (d, $J = 3.3$ Hz, CH), 26.3 (d, $J = 4.0$ Hz, CH), 26.0 (d, $J = 3.4$ Hz, CH), 26.0 (d, $J = 2.3$ Hz, CH), 26.0 (CH_2), 25.6 (CH_3), 24.5 (CH_3), 22.0 (CH_3).

^{31}P NMR (162 MHz; CDCl_3) $\delta_{\text{P}} = + 44.0$.

4-(Diphenylphosphoryl)benzonitrile **2.23a**



The title compound is known and fully described.⁶⁸ It was prepared according the general procedure **A** with 4-(diphenylphosphino)benzonitrile (450 mg, 1.56 mmol, 1 equiv), hydrogen peroxide (6.24 mL) in dichloromethane (31 mL). Phosphine oxide **2.23a** was isolated as white solid (423 mg, 1.54 mmol, 99 %). The ^1H , ^{31}P and ^{13}C NMR data are consistent with those reported in the literature.

^1H NMR (400 MHz; CDCl_3) $\delta_{\text{H}} = 7.84\text{--}7.72$ (m, 4 H_{Ar}), $7.68\text{--}7.56$ (m, 6 H_{Ar}), $7.52\text{--}7.42$ (m, 4 H_{Ar})

^{13}C NMR (101.6 MHz; CDCl_3) $\delta_{\text{C}} = 138.1$ (Cq), 132.5 (Cq), 132.1 (Cq), 132.1 (CH), 131.2 (CH), 128.7 , (CH) 117.6 (CH), 115.5 (Cq).

^{31}P NMR (162 MHz; CDCl_3) $\delta_{\text{P}} = + 28.0$.

4.3. General procedure B for phosphine oxides Reduction

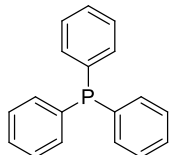
To a dried tube flushed tree times with argon were introduced borinic acid **2b** (3.1 mg, 0.0125 mmol, 2.5 mol%) followed by the corresponding phosphine-oxide **2.3a-2.23b** (0.5 mmol, 1 equiv). The tube was then flushed tree times again with argon and capped with a rubber septum. Then phenylsilane was added (150 microl, 1.2 mmol, 2.4 equiv) under argon atmosphere, followed by degassed toluene (1 mL, C = 0.5 mL). The resulting mixture

⁶⁷ Yang, J.; Liu, S.; Zheng, J.-Z.; Zhou, J. M. Eur. J. Org. Chem. **2012**, 6248.

⁶⁸ Yang, J.; Xiao, J.; Chen, T.; Yin, S.-F.; Han, L.-B. Chem. Comm. **2016**, 52, 12233.

was stirred for 18-36 h as mentioned at 80 °C. The crude material was subjected to ^{31}P NMR analysis to determine the conversion (with regard to the starting material). For stable phosphines subsequent evaporation under vacuum followed by purification by flash column chromatography under silica gel afforded the desired phosphines.

Triphenylphosphine **2.3b**.



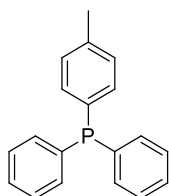
The title compound was prepared using general procedure **B** with triphenylphosphine oxide **2.3a** (139 mg, 0.5 mmol). Phosphine **2.3b** (124 mg, 0.47 mmol, 95%) was isolated as a colourless oil who crystalized upon storage after purification by flash column chromatography using cyclohexane/ethyl acetate 99/1 as eluent.

^1H NMR (400 MHz; CDCl_3) $\delta_{\text{H}} = 7.25$ (s, 15 H_{Ar}).

^{13}C NMR (101.6 MHz; CDCl_3) $\delta_{\text{P}} = 162.8$ (Cq), 132.6 (d, $J = 13.4$ Hz, Cq), 122.9 (d, $J = 103.8$ Hz, Cq), 114.4 (d, $J = 14.4$ Hz, Cq).

^{31}P NMR (161.9 MHz; CDCl_3) $\delta_{\text{P}} = -5.4$.

Diphenyl(p-tolyl)phosphine **2.4b**.



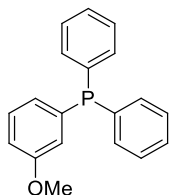
The title compound is known and fully described.⁶⁹ It was prepared using general procedure **B** with diphenyl(p-tolyl)phosphine oxide **2.4a** (146 mg, 0.5 mmol). Phosphine **2.4b** (102 mg, 0.37 mmol, 74%) was isolated as a colourless solid after purification by flash column chromatography using cyclohexane/ethyl acetate 99/1 as eluent. The ^1H , ^{31}P and ^{13}C NMR data are consistent with those reported in the literature.

^1H NMR (400 MHz; CDCl_3) $\delta_{\text{H}} = 7.33$ -7.28 (m, 10 H_{Ar}), 7.24-7.14 (m, 4 H_{Ar}), 2.35 (s, 3 H_{Me}).

^{13}C NMR (101.6 MHz; CDCl_3) $\delta_{\text{C}} = 138.8$ (Cq), 137.6 (Cq), 134.0 (Cq), 133.7, (CH) 133.5 (CH), 129.4 (CH), 128.7 (CH), 128.4 (CH), 21.30 (CH_3).

^{31}P NMR (161.9 MHz; CDCl_3) $\delta_{\text{P}} = -6.25$.

(3-Methoxyphenyl)diphenylphosphine **3.5b**.



The title compound is known and fully described.⁷⁰ It was prepared using general procedure **B** with (3-methoxyphenyl)diphenylphosphine oxide **2.5a** (154 mg, 0.5 mmol). Phosphine **2.5b** (132 mg, 0.45 mmol, 91%) was isolated as a colourless solid after purification by flash column chromatography using cyclohexane/ethyl acetate 98/2 as eluent. The ^1H , ^{31}P and ^{13}C NMR data are consistent with those reported in the literature.

⁶⁹ Sun, M.; Zhang, H.-Y.; Han, Q.; Yang, K.; Yang, S.-D. Chem. Eur. J. **2011**, 17, 9566.

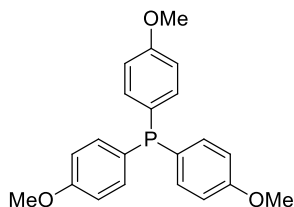
⁷⁰ Gulyas, H.; Benet-Buchholz, J.; Escudero-Adan, E. C.; Freixa, Z.; Van Leeuwen, P. W. N. M. Chem. Eur. J. **2007**, 13, 3424.

^1H NMR (400 MHz; CDCl_3) $\delta_{\text{H}} = 7.19$ (s, 12 H_{Ar}), 6.83-6.77 (m, 3 H_{Ar}), 3.65 (s, 3 H_{OMe}).

^{13}C NMR (101.6 MHz; CDCl_3) $\delta_{\text{C}} = 159.5$ (d, $J = 8.3$ Hz, Cq), 138.7 (d, $J = 11.0$ Hz, Cq), 137.0 (d, $J = 10.6$ Hz, Cq), 133.7 (d, $J = 19.4$ Hz, CH), 129.5 (d, $J = 7.7$ Hz, CH), 128.7 (CH), 128.5 (d, $J = 6.8$ Hz, CH), 126.0 (d, $J = 18.8$ Hz, CH), 118.9 (d, $J = 21.1$ Hz, CH), 114.3 (CH), 55.1 (CH_3).

^{31}P NMR (161.9 MHz; CDCl_3) $\delta_{\text{P}} = -4.7$.

Tris(4-methoxyphenyl)phosphine **2.6b**.



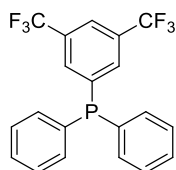
The title compound is known and fully described.⁷¹ It was prepared using general procedure **B** with tris(4-methoxyphenyl)phosphine oxide **2.6a** (184 mg, 0.5 mmol). Phosphine **2.6b** (144 mg, 0.41 mmol, 82%) was isolated as a colourless solid after purification by flash column chromatography using cyclohexane/ethyl acetate 98/2 as eluent. The ^1H , ^{31}P and ^{13}C NMR are consistent with those reported in the literature.³⁷

^1H NMR (400 MHz; CDCl_3) $\delta_{\text{H}} = 7.26$ (d, $J = 8.1$ Hz, 6 H_{Ar}), 6.91 (d, $J = 8.1$ Hz, 2 H_{Ar}), 3.83 (s, 9 H_{OMe}).

^{13}C NMR (101.6 MHz; CDCl_3) $\delta_{\text{C}} = 160.2$ (Cq), 135.1 (d, $J = 20.7$ Hz, Cq), 129.1 (d, $J = 7.6$ Hz, CH), 114.3 (d, $J = 7.7$ Hz, CH), 55.3 (CH_3).

^{31}P NMR (161.9 MHz; CDCl_3) $\delta_{\text{P}} = -10.2$.

(3,5-Bis(trifluoromethyl)phenyl)diphenylphosphine **2.7b**.



The title compound is known and fully described.⁷² It was prepared using general procedure **B** with bis(trifluoromethyl)phenyl)diphenylphosphine oxide **2.7a** (207 mg, 0.5 mmol). Phosphine **2.7b** (129 mg, 0.32 mmol, 65%) was isolated as a pale yellow oil after purification by flash column chromatography using cyclohexane/ethyl acetate 99/1 as eluent. The ^1H , ^{31}P , ^{19}F and ^{13}C NMR data are consistent with those reported in the literature.

^1H NMR (400 MHz; CDCl_3) $\delta_{\text{H}} = 7.81$ (s, 1 H_{Ar}), 7.68 (d, $J = 4.0$ Hz, 2 H_{Ar}), 7.41-7.38 (m, 6 H_{Ar}), 7.33-7.30 (m, 4 H_{Ar}).

^{13}C NMR (101.6 MHz; CDCl_3) $\delta_{\text{C}} = 142.1$ (d, $J = 18.7$ Hz, Cq), 134.9 (d, $J = 10.5$ Hz, Cq), 133.8 (d, $J = 20.3$ Hz, Cq), 132.9 (d, $J = 19.4$ Hz, CH), 131.6 (qd, $J = 33.2, 5.7$ Hz, CH), 129.7 (CH), 129.0 (d, $J = 7.4$ Hz, CH), 123.2 (q, $J = 273$ Hz, CH).

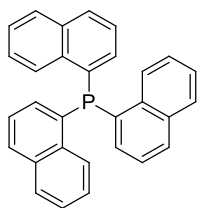
^{31}P NMR (161.9 MHz; CDCl_3) $\delta_{\text{P}} = -4.6$.

^{19}F NMR (376.4 MHz; CDCl_3) $\delta_{\text{F}} = -62.9$.

Tri(naphthalen-1-yl)phosphine **2.8b**.

⁷¹ Jeschke, J.; Korb, M.; Ruffer, T.; Galber, C.; Lang, H. *Adv. Synth. Catal.* **2015**, 357,4069.

⁷² Jin, M.-Y.; Yoshikai, N. *J. Org. Chem.* **2011**, 76, 1972.



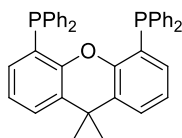
The title compound is known and fully described,⁷³ and was prepared using modified general procedure **B** (36 h) with tri(naphthalen-1-yl)phosphine oxide **2.8a** (214 mg, 0.5 mmol). Phosphine **2.8b** (111 mg, 0.27 mmol, 54%) was isolated as a colourless solid after purification by flash column chromatography using cyclohexane/ethyl acetate 99/1 as eluent. The ¹H, ³¹P, and ¹³C NMR data are consistent with those reported in the literature.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ_H = 8.54 (dd, J = 8.3, 4.5 Hz, 3 H_{Ar}), 7.90 (d, J = 8.0 Hz, 3 H_A), 7.83 (d, J = 8.3 Hz, 3 H_{Ar}), 7.50 (d, J = 7.4 Hz, 3 H_{Ar}), 7.44 (d, J = 8.3 Hz, 3 H_{Ar}), 7.25 (d, J = 7.7 Hz, 3 H_{Ar}), 6.96 (d, J = 5.8 Hz, 3 H_{Ar}).

¹³C NMR (101.6 MHz, CDCl₃) δ_C = 135.9 (d, J = 23.1 Hz, Cq), 133.8 (d, J = 4.3 Hz, Cq), 133.6 (Cq), 133.1 (d, J = 10.7 Hz, CH), 129.9 (CH), 128.7 (d, J = 2.1 Hz, CH), 126.4 (CH), 126.5 (CH), 126.3 (CH), 126.0 (CH).

³¹P NMR (161.9 MHz, CDCl₃) δ_P = -33.1.

(9,9-Dimethyl-9H-xanthene-4,5-diyl)bis(diphenylphosphine) **2.11b**.



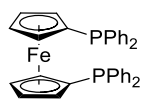
The title compound is known and fully described.⁷⁴ It was prepared using modified general procedure **B** involving phenylsilane (300 microl, 2.4 mmol, 4.8 equiv) with 1,1'-(9,9-dimethyl-9H-xanthene-4,5-diyl)bis(diphenylphosphine oxide) **2.11a** (305 mg, 0.5 mmol). Phosphine **2.11b** (257 mg, 0.44 mmol, 89%) was isolated as a colourless solid after purification by flash column chromatography using cyclohexane/ethyl acetate 95/5 as eluent. The ¹H, ³¹P, and ¹³C NMR data are consistent with those reported in the literature.

¹H NMR (500 MHz; CDCl₃) δ_H = 7.35 (d, J = 4.0 Hz, 2 H_{Ar}), 7.19-7.12 (m, 20 H_{Ar}), 6.83 (t, J = 4.0 Hz, 2 H_{Ar}), 6.40 (d, J = 4.0 Hz, 2 H_{Ar}), 1.53 (s, 6 H_{Me}).

¹³C NMR (125.7 MHz; CDCl₃) δ_C = 152.3 (Cq), 137.5 (d, J = 15.0 Hz, Cq), 134.8 (dd, J = 27.3, 18.6 Hz, Cq), 132.5 (Cq), 130.0 (CH), 128.9 (CH), 128.8 (CH), 127.2 (CH), 126.5 (dd, J = 37.0, 19.2 Hz, CH), 123.3 (CH), 34.5 (Cq), 32.0 (CH₃).

³¹P NMR (161.9 MHz; CDCl₃) δ_P = -18.0.

1,1'-Bis(diphenylphosphino)ferrocene **2.12b**.



The title compound is known and fully described.⁷⁵ It was prepared using modified general procedure **B** involving phenylsilane (300 microl, 2.4 mmol, 4.8 equiv) with 1,1'-Bis(diphenylphosphino)ferrocene oxide **2.11a** (293 mg, 0.5 mmol). Phosphine **2.11b** (196 mg, 0.35 mmol, 71%) was isolated as a red solid after purification by flash column chromatography using cyclohexane/ethyl acetate 95/5 as eluent. The ¹H, ³¹P, and ¹³C NMR data are consistent with those reported in the literature.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ_H = 7.28-7.26 (m, 20 H_{Ar}), 4.23 (br, 4 H_{Ar}), 3.97 (br, 4 H_{Ar}).

¹³C NMR (101.6 MHz, CDCl₃) δ_C = 139.1 (d, J = 9.4 Hz, Cq), 133.6 (d, J = 19.3 Hz, CH), 128.6 (CH), 128.2 (d, J = 6.8 Hz, CH), 77.2 (d, J = 115 Hz, Cq), 76.2 (d, J = 5.7 Hz, CH), 73.2 (d, J = 14.1 Hz, CH), 70.4 (d, J = 3.7 Hz, CH), 69.2 (CH).

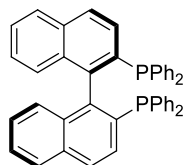
⁷³ Dupré, J.; Gaumont, A.-C.; Lakhdar, S. *Org. Lett.* **2017**, 19, 694.

⁷⁴ Hillebrand, S.; Bruckmann, J.; Kruger, C.; Haenel, M. W. *Tetrahedron. Lett.* **1995**, 36, 75.

⁷⁵ Khobragade, D. A.; Mahamulkar, S. G.; Pospisil, L.; Cisarova, I.; Rulisek, L.; Jahn, U. *Chem. Eur. J.* **2012**, 18, 12267.

^{31}P NMR (161.9 MHz, CDCl_3) $\delta_{\text{P}} = -17.4$.

(R)-2,2'-bis(diphenylphosphino)-1,1'-binaphthalene (**2.13b**).



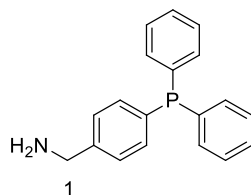
The title compound is known and fully described.⁷⁶ It was prepared using modified general procedure **B** involving phenylsilane (300 microl, 2.4 mmol, 4.8 equiv) during 24 h with R-(2'-(methylenediphenylphosphoranyl)-[1,1'-binaphthalen]-2-yl)diphenylphosphine oxide **2.13a** (214 mg, 0.5 mmol). Phosphine **2.13b** (189 mg, 0.30 mmol, 61%) was isolated as a colourless solid after purification by flash column chromatography using cyclohexane/ethyl acetate 99/1 as eluent. The ^1H , ^{31}P , and ^{13}C NMR are consistent with those reported in the literature. Enantiomeric excess (ee) was determined by chiral HPLC on Daicel Chiralpak ASH 4.6 mm, 250 mm, 5 μm , using 90% n-heptane, 10% 2-propanol with a flow rate of 1 mL/min at 20 °C. The retention times (RT) were 10.569 min for the major enantiomer and 9.604 min for the minor enantiomer, respectively. The product **2.13b** was obtained as one enantiomer with RT of 10.375 min.

^1H NMR (400 MHz; CDCl_3) $\delta_{\text{H}} = 8.04$ (d, $J = 12.0$ Hz, 2 H_{Ar}), 7.97 (d, $J = 8.0$ Hz, 2 H_{Ar}), 7.62 (d, $J = 8.0$ Hz, 2 H_{Ar}), 7.36 (t, $J = 8.0$ Hz, 2 H_{Ar}), 7.35-7.02 (m, 20 H_{Ar}), 7.01 (t, $J = 8.0$ Hz, 2 H_{Ar}), 6.96 (d, $J = 8.0$ Hz, 2 H_{Ar}).

^{13}C NMR (101.6 MHz; CDCl_3) $\delta_{\text{C}} = 145.5$ -140.0 (m, Cq), 138.0-137.96 (m, Cq), 137.5-137.4 (m, CH), 135.5 (d, $J = 9.2$ Hz, CH), 134.3-134.0 (m, CH), 133.4 (t, $J = 6.5$ Hz, CH), 133.2 (Cq), 130.5 (Cq), 128.4 (CH), 128.1-128.0 (m, CH), 127.7-125.5 (m, $J = 12.0$ Hz, CH), 125.8 (br, CH), 126.5 (CH), 125.8 (CH).

^{31}P NMR (161.9 MHz; CDCl_3) $\delta_{\text{P}} = -15.1$.

(4-(Diphenylphosphino)phenyl)methanamine **2.23b**.



The title compound is known and fully described.⁷⁷ It was prepared using general procedure **B** involving phenylsilane (150 microl, 1.2 mmol, 2.4 equiv) with 4-(diphenylphosphoryl)benzotrile **2.23a** (151 mg, 0.5 mmol). Phosphine **2.23b** (47 mg, 0.16 mmol, 32%) was isolated as a colourless solid after purification by flash column chromatography using cyclohexane/ethyl acetate 95/5 as eluent. The ^1H , ^{31}P , and ^{13}C data NMR are consistent with those reported in the literature.

^1H NMR (400 MHz; CDCl_3) $\delta_{\text{H}} = 7.32$ -7.25 (m, 14 H_{Ar}), 3.83 (s, 2 H_1)

^{13}C NMR (101.6 MHz; CDCl_3) $\delta_{\text{C}} = 144.7$ (Cq), 137.1 (Cq), 135.0 (Cq), 134.0 (CH), 133.2 (CH), 128.7 (CH), 128.2 (CH), 127.0 (CH), 46.1, (CH₂).

^{31}P NMR (161.9 MHz; CDCl_3) $\delta_{\text{P}} = -5.0$.

4.4. General procedure C for sulfoxides reduction

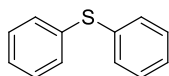
To a flame dried tube were introduced borinic acid **2b** (6.2 mg, 0.025 mmol, 2.5 mol%) followed by the corresponding sulfoxide **2.24a-2.26a** (1 mmol, 1 equiv). The tube was therefore capped with a rubber septum. Then phenylsilane were added (300 microl, 2.4 mmol, 2.4 equiv) under argon atmosphere, followed by degassed toluene (2 mL, C = 0.5 mL). The resulting mixture was stirred for 3-18 h as mentioned at 80 °C. Then volatiles

⁷⁶ Woste, T. H.; Oestreich, M. Chem. Eur. J. **2011**, 17, 11914.

⁷⁷ Janssen, M.; Muller, C.; Vogt, D. Adv. Synth. Catal. **2009**, 351, 313.

were evaporated under reduced pressure, purification by flash column chromatography under silica gel afforded the desired sulfides.

Diphenylsulfane **2.24b**.

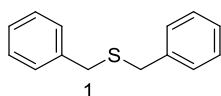


The title compound is known and fully described.⁷⁸ It was prepared using general procedure **C** with sulfinyldibenzene **2.24a** (202 mg, 1 mmol), after 3 h at 80 °C sulfide **2.24b** (171 mg, 0.92 mmol, 92%) was isolated as a colourless liquid after purification by flash column chromatography using cyclohexane/ethyl acetate 90/10 as eluent. The ¹H and ¹³C NMR data are consistent with those reported in the literature.

¹H NMR (400 MHz; CDCl₃) δ_H = 7.29-7.16 (m, 10 H_{Ar}).

¹³C NMR (101.6 MHz; CDCl₃) δ_C = 135.7 (Cq), 131.0 (CH), 129.1 (Cq) (CH), 127.7 (CH).

Dibenzylsulfane **2.25b**.

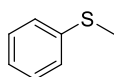


The title compound is known and fully described.⁷⁹ It was prepared using general procedure **C** with (sulfinylbis(methylene))dibenzene **2.25a** (230 mg, 1 mmol), after 3 h at 80 °C sulfide **2.25b** (209 mg, 0.98 mmol, 98%) was isolated as colourless liquid after purification by flash column chromatography using cyclohexane/ethyl acetate 95/5 as eluent. The ¹H and ¹³C NMR data are consistent with those reported in the literature.

¹H NMR (400 MHz; CDCl₃) δ_H = 7.22-7.20 (m, 10 H_{Ar}), 3.52 (s, 4 H_I).

¹³C NMR (101.6 MHz; CDCl₃) δ_C = 138.1 (Cq), 129.0 (CH), 128.4 (CH), 126.9 (CH), 35.5 (CH₂).

Phenyl(methyl)sulfane **2.26b**.



The title compound is known and fully described.⁸⁰ It was prepared using general procedure **C** with ((methylsulfinyl)methyl)benzene **2.26a** (154 mg, 1 mmol), after 18 h at 80 °C sulfide **2.26b** (128 mg, 0.93 mmol, 93%) was isolated as colourless liquid after purification by flash column chromatography using cyclohexane/ethyl acetate 90/10 as eluent. The ¹H and ¹³C NMR data are consistent with those reported in the literature.

¹H NMR (400 MHz; CDCl₃) δ_H = 7.29-7.22 (m, 5 H_{Ar}), 3.66 (s, 2 H_{Ar}), 1.99 (s, 3 H_{SMc}).

¹³C NMR (101.6 MHz; CDCl₃) δ_C = 138.2 (Cq), 128.7 (CH), 128.3 (CH), 126.8 (CH), 38.3 (CH₃).

4.5. General procedure D for amine N-oxides reduction

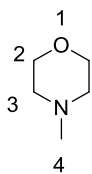
To a dried tube were introduced borinic acid **2b** (25 mg, 0.10 mmol, 10 mol%) followed by the corresponding amine N-oxide **2.27a-2.29a** (1 mmol, 1 equiv). The tube was then capped with a rubber septum. Phenylsilane was added (300 microl, 2.4 mmol, 2.4 equiv) under argon atmosphere, followed by degassed toluene (2 mL, C = 0.5 mL). The resulting mixture was stirred during 18-24 h at room temperature or 80 °C as mentioned. Purification by flash column chromatography afforded the desired amines.

⁷⁸ Edinger, C.; Waldvogel, S. R. *Eur. J. Org. Chem.* **2014**, 5144.

⁷⁹ Miyazaki, T.; Katayama, M.; Yoshimoto, S.; Ogiwara, S.; Sakai, N. *Tetrahedron. Lett.* **2016**, 57, 676.

⁸⁰ Touchy, A. S.; Hakim Siddiki, S. M. A.; Onodera, W.; Kon, K.; Shimizu, K. *Green. Chem.* **2016**, 18, 2554.

4-Methylmorpholine **2.27b**.

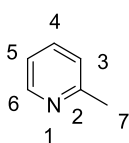


The title compound is known and fully described.⁸¹ It was prepared using general procedure **D** with 4-methylmorpholine N-oxide **2.27a** (117 mg, 1 mmol), after 24h at room temperature amine **2.27b** (83 mg, 0.94 mmol, 82%) was isolated as a colourless oil after purification by flash column chromatography using dichloromethane/methanol 95/5 as eluent. The ¹H and ¹³C NMR are consistent with those reported in the literature.

¹H NMR (400 MHz; CDCl₃) δ_H = 3.71 (t, J = 4.0 Hz, 4 H₂), 2.41 (br, 4 H₃), 2.29 (s, 3 H₄).

¹³C NMR (101.6 MHz; CDCl₃) δ_C = 66.7 (CH₂), 55.2 (CH₂), 46.2 (CH₂).

2-Methylpyridine **2.28b**.

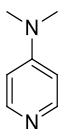


The title compound is known and fully described.⁸² It was prepared using general procedure **D** with 2-methylpyridine N-oxide **2.28a** (109 mg, 1 mmol), after 18 h at 80 °C amine **2.28b** (84 mg, 0.91 mmol, 91%) was isolated as a colourless oil after purification by flash column chromatography using cyclohexane/ethyl acetate 80/20 as eluent. The ¹H and ¹³C NMR data are consistent with those reported in the literature.

¹H NMR (400 MHz; CDCl₃) δ_H = 8.48 (d, J = 4.0 Hz, 1 H₆), 7.58-7.54 (m, 1 H₅), 7.14 (d, J = 8.0 Hz, 1 H₃), 7.06-7.09 (m, 1 H₄), 2.55 (s, 3 H₇).

¹³C NMR (101.6 MHz; CDCl₃) δ_C = 158.5 (Cq), 149.3 (CH), 136.4 (CH), 123.5 (CH), 120.9 (CH), 24.7 (CH₃).

4-Dimethylaminopyridine **2.29b**.



The title compound is known and fully described.⁸³ It was prepared using general procedure **D** with 2-dimethylpyridine N-oxide **2.29a** (138 mg, 1 mmol), after 18 h at 80 °C amine **2.29b** (77 mg, 0.63 mmol, 63%) was isolated as a colorless solid after purification by flash column chromatography using dichloromethane/methanol 95/5 0.1 % NEt₃ as eluent. The ¹H and ¹³C NMR are consistent with those reported in the literature.

¹H NMR (400 MHz; CDCl₃) δ_H = 8.22 (dd, J = 5.2, 1.6 Hz, 2 H_{Ar}), 6.48 (dd, J = 5.2, 1.6 Hz, 2 H_{Ar}), 2.98 (s, 6 H_{Me}).

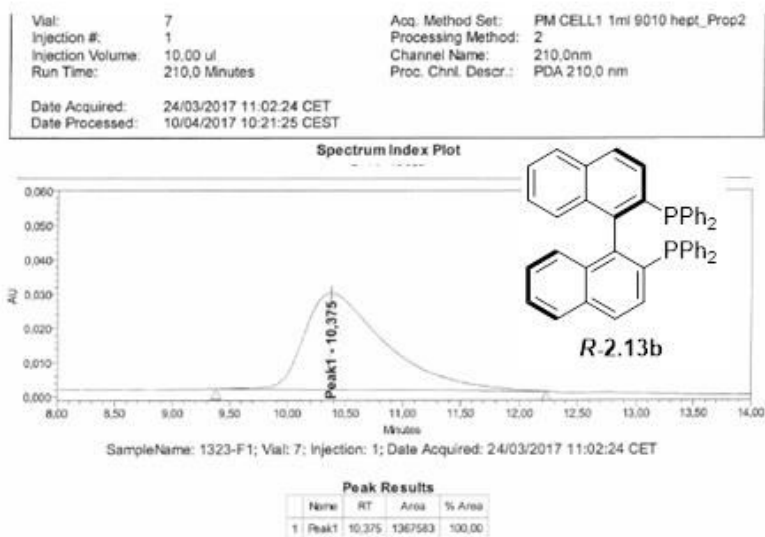
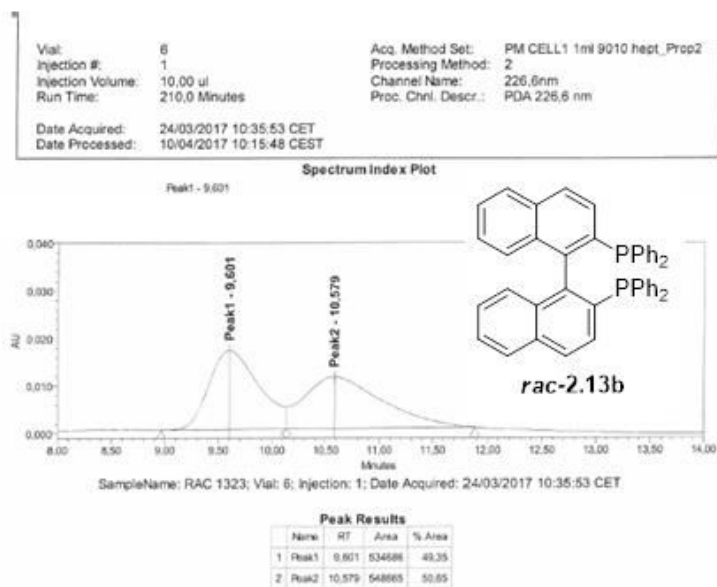
¹³C NMR (101.6 MHz; CDCl₃) δ_C = 154.2 (Cq), 149.7 (CH), 106.5 (CH), 38.9 (CH₃).

⁸¹ Ma, R.; Liu, A.-H.; Huang, C.-B.; Li, X.-D.; He, L.-N. *Green. Chem.* **2013**, 15, 1274.

⁸² Kokalta, H. P.; Thomson, P. F.; Bae, S.; Doddi, V. R.; Lakshman, M. K. *J. Org. Chem.* **2011**, 79, 7842.

⁸³ Petersen, T. P.; Larsen, A. F.; Ritzén, A.; Ulven, T. *Org. Lett.* **2013**, 78, 4190.

4.6. HPLC Data



Références bibliographiques

- ¹ L. D. Quin, L. D. in *A Guide to Organophosphorus Chemistry*, John Wiley & Sons, New York, **2000**.
- ² (a) J. J. Li in *Name Reactions*, 5th ed., Springer, **2014**. Pour des revues récentes, voir : (a) S. Fletcher, *Org. Chem. Front.* **2015**, 2, 739. (b) V. S. C. de Andrade, M. C. S. de Mattos *Curr. Org. Synth.* **2015**, 12, 309. (c) B. E. Maryanoff, A. B. Reitz, *Chem. Rev.* **1989**, 89, 863. (d) M. Shi, F. Wang, M.-X. Zhao, Y. Wei in *The Chemistry of the Morita-Baylis-Hillman Reaction*, **2011**, RSC Catalysis Series. (e) Ye, L.; Zhou, J.; Tang, Y. *Chem. Soc. Rev.* **2008**, 37, 1140.
- ³ (a) Fields, S. C. *Tetrahedron* **1999**, 55, 12237. (b) Engel, R. *Chem. Rev.* **1977**, 77, 349 (b) Tang, W.; Zhang, X. *Chem. Rev.* **2003**, 103, 3029. (c) Crepy, K. V. L; Imamoto, T. *Top. Curr. Chem.* **2003**, 1. (d) Martin, R.; Buchwald, S. L. *Acc. Chem. Res.* **2008**, 41, 1461. (e) Grushin, V. V. *Chem. Rev.* **2004**, 104, 1629.
- ⁴ Dang, T. P.; Kagan, H. B. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1971**, 481.
- ⁵ (a) *Catalytic Asymmetric Synthesis*; Ojima, I., Ed.; VCH: New York, **1993**. (b) Noyori, R. *Asymmetric Catalysis in Organic Synthesis*, Wiley, New York, **1994**. (c) Zhou, Q.-L. *Privileged Chiral Ligands and Catalysts*; Wiley-VCH: Weinheim, Germany, **2011**. (d) *Phosphorus Ligands in Asymmetric Catalysis—Synthesis and Application*; Börner, A., Ed.; Wiley-VCH: Weinheim, **2008**. (e) Yoon, T. P.; Jacobsen, E. *Science* **2003**, 299, 1691. (f) Fernandez-Perez, H.; Etayo, P.; Panossian, A.; Vidal-Ferran, A. *Chem. Rev.* **2011**, 111, 2119. (g) Wei, Y.; Shi, M. *Acc. Chem. Res.* **2010**, 43, 1005. (h) Marinetti, A.; Voituriez, A. *Synthesis* **2010**, 2, 174. (i) Methot, J. L.; Roush, W. R. *Adv. Synth. Catal.* **2004**, 346, 1035.
- ⁶ Pour une revue voir : Tappe, M. J. F.; Trepohl, V. T.; Oestreich, M. *Synthesis* **2010**, 18, 3037.
- ⁷ Cristau, H. J.; Chêne, A.; Christol, H. J. *Organomet. Chem.* **1980**, 185, 283.
- ⁸ Pour des exemples de quaternarisation de phosphines tertiaires en présence de Nickel, voir : (a) Yamamoto, K.; Oku, M. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1954**, 27, 509. (b) Hirusawa, Y.; Oku, M.; Yamamoto, K. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1957**, 30, 667.
- ⁹ Yun, C. S.; Buzard, D. J.; Lipshutz, B.H. *Tetrahedron Lett.* **1999**, 40, 201.
- ¹⁰ (a) Van Allen, D.; Venkataraman, D. J. *Org. Chem.* **2003**, 68, 4590. (b) Gelman, D.; Jiang, L.; Buchwald, S. L. *Org. Lett.* **2003**, 5, 2315.

- ¹¹ Pour une revue récente, voir : Wauters, I.; Debrouwer, W.; Stevens, C. V. *Beilstein J. Org. Chem.* **2014**, 10, 1064.
- ¹² Tsuruta, H.; Imamoto, T. *Synlett* **2001**, 999.
- ¹³ Wolfe, B.; Livinghouse, T. J. *Am. Chem. Soc.* **1998**, 120, 5116.
- ¹⁴ (a) Ager, D. J.; Laneman, S. A. *Chem. Commun.* **1997**, 2359. 54. (b) Butti, P.; Rochat, R.; Sadow, A.; Togni, A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, 47, 4878. (c) Lanteri, M. N.; Rossi, R. A.; Martín, S. E. *J. Organomet. Chem.* **2009**, 694, 3425. (d) Kumaraswamy, G.; Venkata Rao, G.; RamaKrishna, G. *Synlett* **2006**, 57, 1122. (e) Glueck, D. S. *Synlett* **2007**, 58, 2627. (f) Glueck, D. S. *Coord. Chem. Rev.* **2008**, 252, 2171. (g) Chan, V. S.; Stewart, I. C.; Bergman, R. G.; Toste, F. D. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, 128, 2786. (h) Chan, V. S.; Chiu, M.; Bergman, R. G.; Toste, F. D. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, 131, 6021. (j) Scriban, C.; Glueck, D. S. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, 128, 2788.
- ¹⁵ Butti, P.; Rochat, R.; Sadow, A.; Togni, A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, 47, 4878.
- ¹⁶ Pour des revues récentes, voir : (a) Baillie, C.; Xiao, J. *Curr. Org. Chem.* **2003**, 7, 477. (b) Delacroix, O.; Gaumont, A.C. *Curr. Org. Chem.* **2005**, 9, 1851. (c) Arbuzova, S. N.; Gusarova, N.-K.; Trofimov, B. A. *ARKIVOC* **2006**, No. V. (d) Gaumont, A. C.; Gulea, M. in *Science of Synthesis Houben-Weyl: Methods of Molecular Transformations*, Thieme, Stuttgart, **2007**, 33, 711.
- ¹⁷ Pour des revues sur l'hydrophosphination asymétrique, voir : (a) Glueck, D. S. *Chem. Eur. J.* **2008**, 14, 7108. (b) Glueck, D. S. In *Recent Advances in Metal-Catalysed C–P Bond Formation*; Vigalok, A., Ed.; Topics in Organometallic Chemistry; Springer: Berlin, **2010**, 65. (c) Pullarkat, S. A.; Leung, P.-H. In *Chiral Metal Complex-Promoted Asymmetric Hydrophosphinations*; Ananikov, V. P.; Tanaka, M., Eds.; Topics in Organometallic Chemistry, Vol. 43; Springer: Berlin, **2013**, 145.
- ¹⁸ Kovacic, I.; Wicht, D. K.; Grewal, N. S.; Glueck, D. S.; Incarvito, C. D.; Guzei, I. A.; Rheingold, A. L. *Organometallics* **2000**, 19, 950.
- ¹⁹ Feng, J. J.; Chen, X. F.; Shi, M.; Duan, W. L. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, 132, 5562.
- ²⁰ Herault, D.; Nguyen, D. H.; Nuel, D.; Buono, G. *Chem. Soc. Rev.* **2015**, 44, 2508.
- ²¹ March, J. *Advanced Organic Chemistry: Reaction Mechanisms, and Structures* (3rd ed.). New York: Wiley, **1985**.
- ²² (a) Fourmy, K.; Voituriez, A. *Org. Lett.* **2015**, 17, 1537. (b) Lavigne, F.; Coyle, E. E.; Holohan, A. J.; Doonan, B. J.; O'Brien, C. J. *Chem. Eur. J.* **2013**, 19, 5854. (c) Wang, L.; Sun, M.; Ding, M.-W. *Eur. J. Org. Chem.* **2017**, 2568. (d) O'Brien, C. J.; Tellez, J. L.; Nixon, Z. S.; Kang, L. J.; Carter, A. L.; Kunkel, S. R.; Przeworski, K. C.; Chass, G. A. *Angew. Chem.*

Int. Ed. **2009**, 48, 6836. (e) Nixon, Z. S.; Holohan, A. J.; Kunkel, S. R.; Tellez, J. L.; Doonan, B. J.; Coyle, E. E.; Lavigne, F.; Kang, L. J.; Przeworski, K. C.; O'Brien, C. J. *Chem. Eur. J.* **2013**, 19, 15281 (f) Coyle, E. E.; Doonan, B. J.; Holohan, A. J.; Walsh, K. A.; Lavigne, F.; Krenske, E. H.; O'Brien, C. J.; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, 53, 12907. (g) Schirmer, M.-L.; Adomeit, S.; Werner, T. *Org. Lett.* **2015**, 17, 3078. (h) Schirmer, M.-L.; Adomeit, S.; Spannenberg, A.; Werner, T. *Chem. Eur. J.* **2016**, 22, 2458. (i) van Kalkeren, H. A.; Leenders, S. H. A. M.; A. Hommersom, C. R.; Rutjes, F. P. J. T.; van Delft, F. L. *Chem. Eur. J.* **2011**, 17, 11290. (j) Kosal, A. D.; Wilson, E. E.; Ashfeld, B. L. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, 51, 12036. (k) van Kalkeren, H. A.; Bruins, J. J.; Rutjes, F. P. J. T.; van Delft, F. L. *Adv. Synth. Catal.* **2012**, 354, 1417.

²³ (a) Andersson, P. G.; Munslow, I. J. (Eds.), *Modern Reduction Methods*, Wiley-VCH, New York, **2008**. (b) Kerr, J. A. *Chem. Rev.* **1966**, 66, 465.

²⁴ (a) Henson, P. D.; Naumann, K.; Mislou, K. J. *Am. Chem. Soc.* **1969**, 91, 5645. b) Imamoto, T.; Oshiki, T.; Onozawa, T.; Kusumoto, T.; Sato, K. J. *Am. Chem. Soc.* **1990**, 112, 5244. (c) Kobayashi, S.; Suzuki, M.; Saegusa, T. *Polym. Bull.* **1982**, 8, 417. (d) Busacca, C. A.; Raju, R.; Grinberg, N.; Haddad, N.; James-Jones, P.; Lee, H.; Lorenz, J. C.; Saha, A.; Senanayake, C. H. *J. Org. Chem.* **2008**, 73, 1524. (e) Pour des exemples de réduction d'hydroxyphosphines impliquant BH_3 , voir : Sowa, S.; Stankevič, M.; Szmigielska, A.; Małuszyńska, H.; Koziół, A. E.; Pietrusiewicz, K. M. *J. Org. Chem.* **2015**, 80, 1672. (f) Kawakubo, H.; Kuroboshi, M.; Yano, T.; Kobayashi, K.; Kamenoue, S.; Akagi, T.; Tanaka, H. *Synthesis* **2011**, 2011, 4091. (g) Wu, H.-C.; Yu, J.-Q.; Spencer, J. B. *Org. Lett.* **2004**, 6, 4675.

²⁵ Constable, D. J. C.; Dunn, P. J.; Hayler, J. D.; Humphrey, G. R.; Leazer, J. L.; Jr.; Linderman, R. J.; Lorenz, K.; Manley, J.; Pearlman, B. A.; Wells, A.; Zaks, A.; Zhang, T. Y. *Green Chem.* **2007**, 9, 411.

²⁶ Pour des exemples de réduction d'oxydes de phosphines en présence d'un large excès de phénylsilane à haute température, voir : (a) Marsi, K. L. *J. Org. Chem.* **1974**, 39, 265. (b) Demchuk, O. M.; Jasiński, R.; Pietrusiewicz, K. M. *Heteroatom Chem.* **2015**, 26, 441. (c) Fritzsche, H.; Hasserodt, U.; Korte, F. *Chem. Ber.* **1964**, 97, 1988.

²⁷ Coumbe, T.; Muhammad, F.; Lawrence, N. J. *Tetrahedron Lett.* **1994**, 35, 625.

²⁸ Une association entre le TMDS et le $Ti(O-iPr)_4$ pour la réduction des oxydes de phosphines a également été rapportée : Berthod, M.; Favre-Régouillon, A.; Mohamad, J.; Mignani, G.; Docherty, G.; Lemaire, M. *Synlett* **2007**, 1545.

- ²⁹ (a) Petit, C.; Poli, E.; Favre-Réguillon, A.; Khrouz, L.; Denis-Quanquin, S.; Bonneviot, L.; Mignani, G.; Lemaire, M. *ACS Catal.* **2013**, 3, 1431. (b) Pehlivan, L.; Méta y, E.; Delbrayelle, D.; Mignani, G.; Lemaire, M. *Tetrahedron* **2012**, 68, 3151. (c) Rommel, S.; Belger, C.; Begouin, J. M.; Plietker, B. *ChemCatChem* **2015**, 7, 1292.
- ³⁰ Li, Y.; Das, S.; Zhou, S.; Junge, K.; Beller, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, 134, 9727.
- ³¹ Li, Y.; Lu, L. Q.; Das, S.; Pisiewicz, S.; Junge, K.; Beller, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, 134, 18325.
- ³² Schirmer, M. L.; Jopp, S.; Holz, J.; Spannenberg, A.; Werner, T. *Adv. Synth. Catal.* **2016**, 358, 26.
- ³³ Mehta, M.; de la Arada, I. G.; Perez, M.; Porwal, D.; Oestreich, M.; Stephan, D. W. *Organometallics* **2016**, 35, 1030.
- ³⁴ (a) Saleh, N.; Voituriez, A. *Tetrahedron Lett.* **2016**, 57, 4443. (b) Lao, Z.; Toy, P. H. *Beilstein J. Org. Chem.* **2016**, 12, 2577.
- ³⁵ Pour une revue sur les applications des sulfoxydes en synthèse organique, voir : Pellissier, H. *Tetrahedron* **2006**, 62, 5559.
- ³⁶ (a) Nowaczyk, S.; Alayrac, C.; Reboul, V.; Metzner, P.; Averbuch-Pouchot, M. *T. J. Org. Chem.* **2001**, 66, 7841. (b) Pour une revue, voir : Pulis, A.; Procter, D. J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, 55, 984.
- ³⁷ Broutin, P. E.; Colobert, F. *Org. Lett.* **2003**, 5, 3182.
- ³⁸ Pour des revues sur l'utilisation des N-oxydes d'amines en synthèse organique, voir : (a) Youssif, S. *Arkivoc* **2001**, 242. (b) Nicolás, E.; Vilaseca, M.; Gilralt, E. *Tetrahedron* **1995**, 51, 5701. (c) Albini, A. *Synthesis* **1993**, 263. (d) Albini, A. "Heterocyclic N-Oxides", CRC Press, **1991**. (e) Bull, J. A.; Mousseau, J. J.; Pelletier, G.; Charrette, A. B. *Chem. Rev.* **2012**, 112, 2642. (f) Saraiva, M. F.; Couri, M. R. C.; Le Hyaric, M.; de Almeida, M. V. *Tetrahedron* **2009**, 65, 6563.
- ³⁹ (a) Campeau, L.-C.; Rousseaux, S.; Fagnou, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 18020. (b) Wu, J.; Cui, X.; Chen, L.; Jiang, G.; Wu, X. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, 131, 13888. (c) Fan, L.; Wang, T.; Tian, Y.; Xiong, F.; Wu, S.; Liang, Q.; Zhan, J. *Chem. Commun.* **2016**, 52, 5375. (d) Zhu, J.; Kong, Y.; Lin, F.; Wang, B.; Chen, Z.; Liu, L. *Eur. J. Org. Chem.* **2015**, 1507. (e) Kaneko, E.; Matsumoto, Y.; Kamikawa, K. *Chem. Eur. J.* **2013**, 19, 11837.
- ⁴⁰ Cho, S.-H.; Hwang, S.-J.; Chang, S. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, 130, 9254.
- ⁴¹ Pour des revues sur la réduction de sulfoxydes en thioéther, voir : (a) Madesclaire, M. *Tetrahedron* **1988**, 44, 6537. (b) Firouzabadi, H.; Jamalian, A. *J. Sulfur Chem.* **2008**, 29, 53.
- ⁴² Bahrami, K.; Khodaei, M. M. *Synthesis*. **2008**, 2543.

- ⁴³ Karimi, B.; Zareyee, C. *Synthesis*. **2003**, 335.
- ⁴⁴ Pour un autre exemple de réduction de sulfoxydes en présence de de 1,3,5-triazo-2,4,6-triphosphorine-2,2,4,4,6,6-tetrachloride (TAPC) voir : Bahrami, K.; Khodaei, M. M.; Sheikh Arabi, M. *J. Org. Chem.* **2012**, 75, 6208.
- ⁴⁵ Ma, R.; Liu, A. H.; Huang, C. B.; Li, X. D.; He, L.-N. *Green Chem.* **2013**, 15, 1274.
- ⁴⁶ **Mo** (a) Garcia, N.; Garcia-Garcia, P.; Fernandez-Rodriguez, M. A.; Garcia, D.; Pedrosa, M. R.; Arnaiz, F. J.; Sanz, R. *Green Chem.* **2013**, 15, 999. **Re** (b) Sousa, S. C. A.; Bernardo, J. R.; Romao, C. C.; Fernandes, A. C. *Tetrahedron* **2012**, 68, 8194. **Zn** (c) Enthaler, S. *Catal. Lett.* **2012**, 142, 1306. **Cu** (d) Enthaler, S.; Weidauer, M. *Catal. Lett.* **2011**, 141, 833. **Nb** (e) Yoo, B. W.; Kim, H. M.; Kim, D. *Synth. Commun.* **2013**, 43, 2057.
- ⁴⁷ Jang, Y.-J.; Kim, K.-T.; Jeon, H.-B. *J. Org. Chem.* **2013**, 78, 6328.
- ⁴⁸ Pour un autre exemple de réduction des sulfoxydes par une quantité catalytique de NBS voir : Karimi, B.; Zareyee, D. *Synthesis*. **2003**, 1875.
- ⁴⁹ Bjørsvik, H.-R.; Gambarotti, C.; Jensen, V. R.; Gonzalez, R. R. *J. Org. Chem.* **2005**, 70, 3218.
- ⁵⁰ (a) Kokalta, H. P.; Thomson, P. F.; Bae, S.; Doddi, V. R.; Lakshman, M. K. *J. Org. Chem.* **2011**, 79, 7842. (b) A. T. Londregan, D. W. Piotrowski, J. Xiao, *Synlett* **2013**, 24, 2695.
- ⁵¹ Ding, F.; Jiang, Y.; Gan, S.; Bao, R. L.-Y.; Lin, K.; Shi, L. *Eur. J. Org. Chem.* **2017**, 2017, 3427.
- ⁵² Pour d'autres exemples impliquant des hydrosilanes, voir : (a) Fernandes, A. C.; Romao, C. C. *Tetrahedron* **2006**, 62, 9650. (b) Donck, S.; Gravel, E.; Shah, N.; Jawale, D. V.; Doris, E.; Namboothiri, I. N. N. *RSC Adv.* **2015**, 5, 50865.
- ⁵³ Lors de la partie suivante portant sur l'étude du mécanisme, la formation d'un adduit de Lewis entre un oxyde de phosphine et l'acide borinique **2b** sera étudiée.
- ⁵⁴ (a) Ammer, J.; Baiyda, M.; Maji, B.; Nigst, T. A.; Singer, T.; Ofial, A. R.; Mayr, H. *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, 137, 2580.
- ⁵⁶ Großekappenberg, H.; Reißmann, M.; Schmidtman, M.; Müller, T. *Organometallics* **2015**, 34, 4952.
- ⁵⁷ Très récemment le groupe d'Aldrich a décrit l'utilisation du 1,3-diphényl-disiloxane (DPPS) pour la réduction des oxydes de phosphines. Remarquablement ces conditions ne nécessitent pas l'ajout d'un catalyseur et tolèrent la présence d'aldéhyde, de nitro et d'ester entre autres, voir : Buonomo, J. A.; Eiden, C. G.; Aldrich. *C. C. Chem. Eur. J.* **2017**, DOI : 10.1002/chem.201703875
- ⁵⁸ Gwon, D.; Lee, D.; Kim, J.; Park, S.; Chang, S. *Chem. Eur. J.* **2014**, 20, 12421.

- ⁵⁹ Xu, J.; Zhang, P.; Gao, Y.; Chen, Y.; Tang, G.; Zhao, Y. *J. Org. Chem.* **2013**, *78*, 8176.
- ⁶⁰ Dhokale, R. A.; Mhaske, S. B. *Org. Lett.* **2013**, *15*, 2218.
- ⁶¹ Yamagiwa, N.; Tian, J.; Matsunaga, S.; Shibasaki, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 3413.
- ⁶² Wen, C.; Zhang, K.; Du, Z.; Huang, Y.; Yan, X.; Zeng, J.; Chen, Q. *Tetrahedron Lett.* **2016**, *57*, 3379.
- ⁶³ Usha Gangan, T. V.; Reddy, M. L. P. *Dalton Trans.* **2015**, *44*, 15924.
- ⁶⁴ Wong, W. W.; Chan, K.-W.; Tong, S.-W.; Lai, P. B.-S.; Lau, F.-L.; Cheng, G. Y.-M.; Wong, R. S.-M.; Gambari, R.; Chui, C.-H.; Lam, K.-H.; Chan, S.-C.; Tang, J. C.-O. *Eur. J. Med. Chem.* **2010**, *45*, 5527.
- ⁶⁵ Zang, O.; Celaje, J.-A.; Agua, A.; Doan, C.; Stewart, T.; Baw, R.; Selka, M. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 3100.
- ⁶⁶ Neuwald, B.; Olscher, F.; Gottker-Schnemann, I.; Mecking, S. *Organometallics* **2012**, *31*, 3128.
- ⁶⁷ Yang, J.; Liu, S.; Zheng, J.-Z.; Zhou, J. M. *Eur. J. Org. Chem.* **2012**, 6248.
- ⁶⁸ Yang, J.; Xiao, J.; Chen, T.; Yin, S.-F.; Han, L.-B. *Chem. Commun.* **2016**, *52*, 12233.
- ⁶⁹ Sun, M.; Zhang, H.-Y.; Han, Q.; Yang, K.; Yang, S.-D. *Chem. Eur. J.* **2011**, *17*, 9566.
- ⁷⁰ Gulyas, H.; Benet-Buchholz, J.; Escudero-Adan, E. C.; Freixa, Z.; Van Leeuwen, P. W. N. *M. Chem. Eur. J.* **2007**, *13*, 3424.
- ⁷¹ Jeschke, J.; Korb, M.; Ruffer, T.; Galber, C.; Lang, H. *Adv. Synth. Catal.* **2015**, *357*, 4069.
- ⁷² Jin, M.-Y.; Yoshikai, N. *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 1972.
- ⁷³ Dupré, J.; Gaumont, A.-C.; Lakhdar, S. *Org. Lett.* **2017**, *19*, 694.
- ⁷⁴ Hillebrand, S.; Bruckmann, J.; Kruger, C.; Haenel, M. W. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 75.
- ⁷⁵ Khobragade, D. A.; Mahamulkar, S. G.; Pospisil, L.; Cisarova, I.; Rulisek, L.; Jahn, U. *Chem. Eur. J.* **2012**, *18*, 12267.
- ⁷⁶ Woste, T. H.; Oestreich, M. *Chem. Eur. J.* **2011**, *17*, 11914.
- ⁷⁷ Janssen, M.; Muller, C.; Vogt, D. *Adv. Synth. Catal.* **2009**, *351*, 313.
- ⁷⁸ Edinger, C.; Waldvogel, S. R. *Eur. J. Org. Chem.* **2014**, 5144.
- ⁷⁹ Miyazaki, T.; Katayama, M.; Yoshimoto, S.; Ogiwara, S.; Sakai, N. *Tetrahedron Lett.* **2016**, *57*, 676.
- ⁸⁰ Touchy, A. S.; Hakim Siddiki, S. M. A.; Onodera, W.; Kon, K.; Shimizu, K. *Green Chem.* **2016**, *18*, 2554.
- ⁸¹ Ma, R.; Liu, A.-H.; Huang, C.-B.; Li, X.-D.; He, L.-N. *Green Chem.* **2013**, *15*, 1274.
- ⁸² Kokalta, H. P.; Thomson, P. F.; Bae, S.; Doddi, V. R.; Lakshman, M. K. *J. Org. Chem.* **2011**, *79*, 7842.

⁸³ Petersen, T. P.; Larsen, A. F.; Ritzen, A.; Ulven, T. *Org. Lett.* **2013**, 78, 4190.

Chapitre 3 : Utilisation des acides boriniques pour l'hydrosilylation des cétones, aldéhydes et imines : aspects synthétiques et mécanistiques.

Table des matières

1. Rappels bibliographiques	159
1.1. L'hydrosilylation : généralités	159
1.2. Activation d'hydrosilanes dans le cadre de l'hydrosilylation catalytique des fonctions carbonyles.....	161
1.2.1. Catalyse par les métaux de transition	161
1.2.2 Catalyse par les acides de Lewis	163
1.2.3. Catalyse par les anions	168
2. Résultats et discussion.....	171
2.1. Rappels et contexte de l'étude.....	171
2.2. Etude du transfert d'hydrure entre un hydrosilane et un acide borinique en présence d'une base de Lewis	172
2.3. Etude des propriétés réductrices du complexe amine-borane	180
2.4. Proposition d'un mécanisme	182
2.5. Application de la méthodologie à la réaction d'hydrosilylation des cétones, des aldéhydes et des imines	184
2.5.1. Résultats préliminaires	184
2.5.2. Optimisation des conditions réactionnelles.....	184
2.5.3. Etude de l'intérêt synthétique de la réaction : les cétones.....	187
2.5.4 Etude de l'intérêt synthétique de la réaction : les aldéhydes.....	189
2.5.5. Etude de l'intérêt synthétique de la réaction : les imines	191
2.5.6. Etude de la sélectivité : réactions compétitives.....	193
2.6. Hydrosilylation énantiosélective des cétones.....	195
2.6.1. Rappels sur l'hydrosilylation asymétrique des cétones.....	195
2.6.2. Résultats expérimentaux	198
3. Conclusion.....	203
4. Partie expérimentale.....	205

1. Rappels bibliographiques

1.1. L'hydrosilylation : généralités

L'hydrosilylation consiste en l'addition d'un hydrosilane sur une liaison insaturée. Cette réaction est couverte par plusieurs ouvrages et revues récentes.^{1,2} Les fonctions réactives comprennent notamment les alcènes et les alcynes,¹ les fonctions carbonyles,² les acides carboxyliques et dérivés,³ les amides,⁴ les imines et dérivés,¹ ainsi que les nitriles (schéma 1).

5

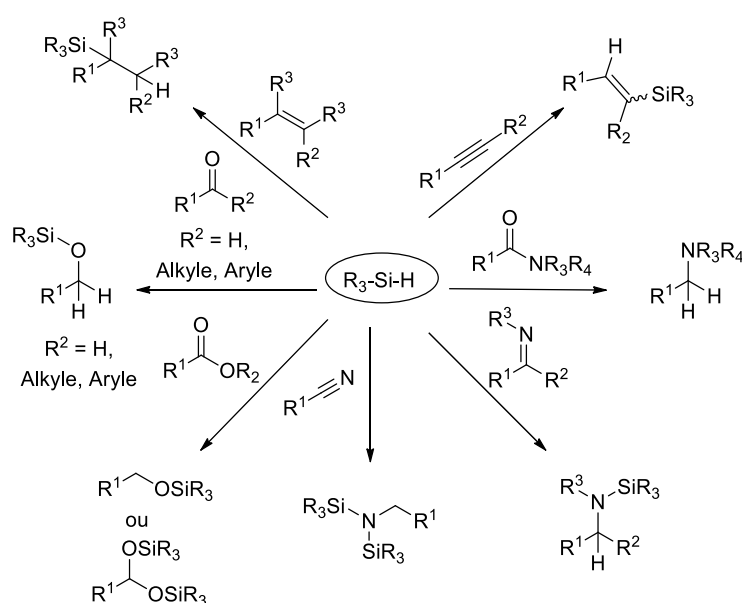


Schéma 1

Si l'addition d'un hydrosilane sur une liaison insaturée correspond formellement à une réduction, elle se distingue généralement de celle-ci par l'introduction d'un groupe silylé.

De nombreuses applications industrielles de l'hydrosilylation sont documentées. En particuliers, l'hydrosilylation des alcynes et des alcènes est une des principales méthodologies de synthèse des hydrosilanes. Une autre application importante est la polymérisation pour l'obtention de polysiloxane.¹

¹ Marciniak, B. *Hydrosilylation: A Comprehensive Review on Recent Advances*, Springer, Berlin, **2009**.

² Mohr, J.; Hermeke, J.; Oestreich, M. *Chem. Soc. Rev.* **2014**, 44, 2202.

³ Addis, D.; Das, S.; Junge, K.; Beller, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, 50, 6004.

⁴ Volkov, A.; Tinnis, F.; Slagbrand, T.; Trillo, P.; Adolfsson, H. *Chem. Soc. Rev.* **2016**, 45, 6685.

⁵ Pour une revue sur l'hydrosilylation via l'activation d'une liaison Si-H, voir : Lipke, M. C.; Liberman-Martin, A. L.; Tilley, T. D. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2017**, 56, 2260.

Cette réaction entraînant également une réduction dans le cas de l'addition d'un hydrosilane sur une liaison insaturée, elle est considérée comme une alternative de choix pour la réduction des fonctions comportant une double liaison carbone-oxygène notamment. En effet, elle combine un pouvoir réducteur élevé (comparable dans certains cas au LiAlH_4) à une chimiosélectivité plus intéressante (exemple : réduction d'ester en aldéhyde,⁶ d'amide en imine ou en aldéhyde,⁷ ou encore réduction d'une amide en présence d'un aldéhyde^{7f}), ceci avec des réactifs stables et plus simples d'utilisation que les hydrures de bore ou d'aluminium. Cependant, la faible aptitude des hydrosilanes en tant que donneurs d'hydrures⁸ comparativement aux hydrures de bore ou d'aluminium,⁹ entraîne la nécessité d'une activation. Celle-ci peut s'effectuer à l'aide d'un acide de Lewis ou de Brønsted,¹⁰ d'un nucléophile,¹¹ ou encore d'un métal de transition.⁵

Par soucis de clarté et en accord avec les fonctions qui seront étudiées dans ce chapitre, seules l'hydrosilylation des cétones et des aldéhydes seront discutées dans les sections suivantes.

Celles-ci seront divisées en trois parties. Dans un premier temps les méthodes basées sur des métaux de transitions seront présentées. Puis il sera question de l'utilisation d'acides de Lewis, et enfin, la catalyse par les nucléophiles sera résumée.

⁶ Cheng, C.; Brookhart, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, 51, 9422.

⁷ (a) Park, S.; Brookhart, M. J. *Am. Chem. Soc.* **2012**, 134, 640. (b) Cheng, C.; Brookhart, M. J. *Am. Chem. Soc.* **2012**, 134, 11304. (c) Motoyama, Y.; Aoki, M.; Takaoka, N.; Aoto, R.; Nagashima, H. *Chem. Commun.* **2009**, 1574. (d) Bower, S.; Kreuzer, K. A.; Buchwald S. L. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1996**, 35, 1515. (e) Laval, S.; Dayoub, W.; Favre-Reguillon, A.; Demonchaux, P.; Mignani, G.; Lemaire, M. *Tetrahedron Lett.* **2010**, 51, 2092. (f) Tinnis, F.; Volkov, A.; Slagbrand, T.; Adolfsson, H. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, 55, 4562.

⁸ Pour une échelle de la nucléophilie des hydrosilanes, voir : Horn, M.; Schappele, L. H.; Lang-Wittkowski, G.; Mayr, H.; Ofial, A. *Chem. Eur. J.* **2013**, 19, 249.

⁹ Heiden, Z. M.; Lathem, A. P. *Organometallics.* **2015**, 34, 1818.

¹⁰ Pour une revue, voir : Feng, X.; Du, H. *Tetrahedron Lett.* **2014**, 55, 6959.

Pour quelques exemples récents (a) Chen, Q.-A.; Klare, H. F. T.; Oestreich, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, 55, 3204. (b) Chen, J.; Chen, E. Y. X. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, 54, 6842. (c) Liberman-Martin, A. L.; Bergman, R. G.; Tilley, T. D. J. *Am. Chem. Soc.* **2015**, 137, 5328. (d) Perez, M.; Qu, Z. W.; Caputo, C. B.; Podgorny, V.; Hounjet, L. J.; Hansen, A.; Dobrovetsky, R.; Grimme, S.; Stephan, D. W. *Chem. Eur. J.* **2015**, 21, 6491. (e) Boone, C.; Korobkov, I.; Nikonov, G. I. *ACS Catal.* **2013**, 3, 2336.

Pour un exemple d'activation des hydrosilanes par un acide de Brønsted, voir : Chen, Q. A.; Klare, H. F. T.; Oestreich, M. J. *Am. Chem. Soc.* **2016**, 138, 7868.

¹¹ Pour des exemples récents d'activation d'hydrosilanes par des nucléophiles, voir : (a) Toutov, A. A.; Liu, W.-B.; Betz, K. N.; Fedorov, A.; Stoltz, B.; Grubbs, R. H. *Nature* **2014**, 518, 80. (b) Toutov, A. A.; Betz, N. K.; Haibach, M. C.; Romine, A. M.; Grubbs, R. H. *Org. Lett.* **2016**, 18, 5776.

1.2. Activation d'hydrosilanes dans le cadre de l'hydrosilylation catalytique des fonctions carbonyles

1.2.1. Catalyse par les métaux de transition

Les premiers travaux sur l'hydrosilylation catalytique des fonctions carbonyles sont dus aux groupes de Petrov et de Bonastre qui ont décrit l'utilisation de $ZnCl_2$ et de H_2PtCl_6 à partir de 1959,¹² sans toutefois mentionner le rendement des réactions. Depuis ces travaux pionniers, l'hydrosilylation des cétones, des aldéhydes ou encore des imines peut être catalysée par de très nombreux métaux de transitions tel que le molybdène,¹³ le titane, le zirconium, le chrome ou encore le tungstène (schéma 2).¹⁴

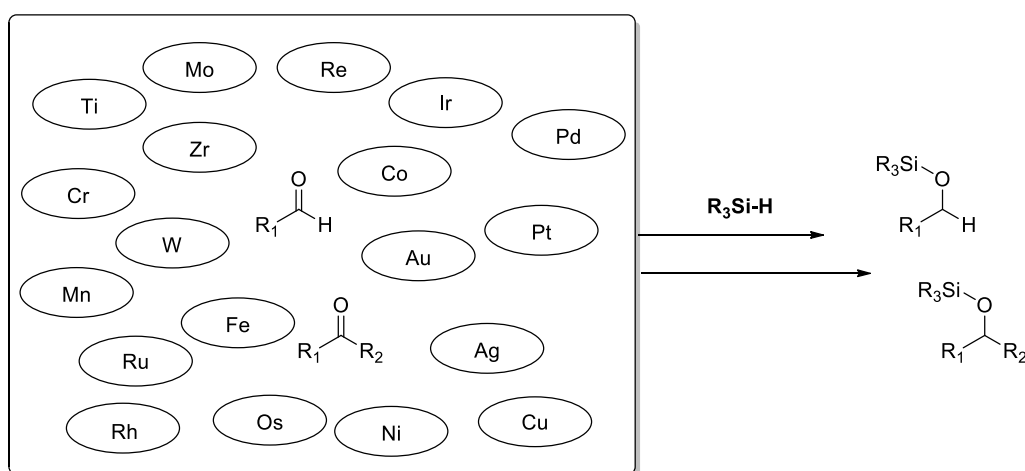


Schéma 2

Certains métaux des groupes VII et VIII tels que le manganèse,¹⁵ le ruthénium,⁵ le fer,¹⁶ ou encore l'osmium,¹⁷ ou le rhénium,⁵ permettent l'hydrosilylation de cétones ou d'aldéhydes. Des catalyseurs tels que le cobalt, de rhodium,¹⁸ ou encore iridium,¹⁹ du groupe IX font

¹² (a) Calas, R.; Frainnet E.; Bonastre. J. CR. Acad. Sci. Paris. **1960**, 261, 2987. (b) Sadykh-Zade, S. I.; Petrov. A. D. Zb. Obsch. Kbim. **1959**, 29, 3194.

¹³ (a) Thiel, W. R. Angew. Chem. Int. Ed. **2003**, 42, 5390. (b) Royo B.; Romão, C. C. J. Mol. Catal. A: Chem. **2005**, 236, 107. (c) Fernandes, A. C.; Fernandes, R.; Romão, C. C.; Royo, B. Chem. Commun. **2005**, 213. (d) Fernandes A. C.; Romão, C. C. J. Mol. Catal. A: Chem. **2006**, 253, 96 (e) Reis, P. M.; Romão C. C.; Royo, B.; Dalton Trans. **2006**, 1842.

¹⁴ Pour une revue, voir : Diez-Gonzalez, S.; Nolan, S. P. Org. Prep. Proc. Int. **2007**, 39, 523.

¹⁵ Pour des revues, voir : (a) Valyaev, D. A.; Lavigne, G.; Lugan, N. Coord. Chem. Rev. **2016**, 308, 191. (b) Niu, Q.; Sun, H.; Li, X.; Klein, H.-F.; Florke, U. Organometallics **2013**, 32, 5235. (c) Nesbit, M. A.; Suess, D. L. M.; Peters, J. C. Organometallics **2015**, 24, 4741.

¹⁶ Pour des revues, voir : (a) Schoder, K.; Junge, K.; Beller, M. Chem. Commun. **2011**, 47, 4849. (b) Morris, R. H. Chem. Sov. Rev. **2009**, 38, 2282.

¹⁷ Rosales, M.; Esteruelas, M. A.; Oro, L. A.; Sanchez-Delgado, R. A. J. Mol. Catal. A: Chem. **1995**, 96, 231.

¹⁸ Pour une revue, voir : Riener, K.; Hoger, M. P.; Gigler, P.; Kuhn, R. E. ACS. Catal. **2012**, 2, 613.

¹⁹ (a) Park, S.; Brookhart, M. Organometallics **2012**, 29, 6057. (b) Chianese, A. R.; Mo, A.; Datta, Dibyadeep, D. Organometallics. **2009**, 28, 465. (c) Metsanen, T. T.; Hrobarik, P.; Klare, H. T. F.; Kaupp, M.; Oestreich, M. J. Am. Chem. Soc. **2014**, 136, 6912.

également partie des métaux de choix. Quelques exemples faisant appel à des métaux du groupe XII tel que l'or,²⁰ l'argent ou encore le cuivre,²¹ peuvent être également retenus.²²

Les métaux du groupes XI, tel que le nickel ou encore le palladium ne sont pas les catalyseurs les plus rencontrés pour la catalyse de la réaction d'hydrosilylation des fonctions carbonyles.¹⁴

Enfin, bien qu'étant le métal de choix dans le cadre de l'hydrosilylation des alcènes et des alcynes,²³ les catalyseurs à base de platine n'ont été mentionnés que dans de rares cas pour l'hydrosilylation des fonctions carbonyles.²⁴

Les réactions d'hydrosilylations catalysées par ces métaux de transition suivent différents modes d'activation de la liaison silicium-hydrogène (métathèse d'une liaison sigma, coupure homolytique),²⁵ qui ne seront pas discutés dans cette section.

Quelques résultats importants dans le domaine ont été sélectionnés à fin d'illustration.

Un résultat remarquable a été décrit en 2003 par Bullock. Il y décrit l'utilisation d'un complexe de tungstène en association avec le triéthylsilane.²⁶ Cette méthodologie permet une réactivité avec seulement 0.2 mol% de catalyseur en absence de solvant (schéma 3).

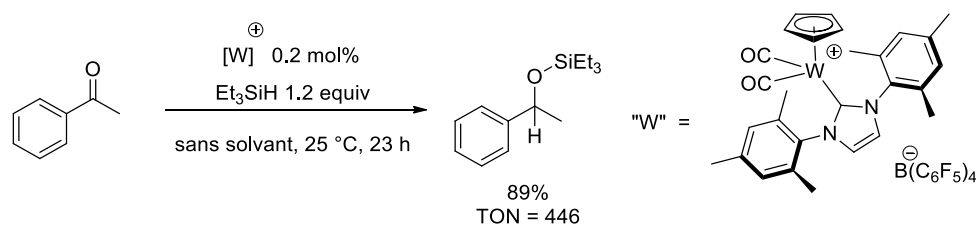


Schéma 3

De plus, l'utilisation des métaux de transitions permet également dans de nombreux cas en combinaison avec un ligand chiral l'hydrosilylation asymétrique des cétones.²⁷

En 2015, Huang décrit l'utilisation d'un complexe chiral de type iminopyridine-oxazolidine de Fer pour l'hydrosilylation asymétrique des cétones.²⁸ Dans ces conditions, les alcools sont

²⁰ Pour un exemple récent, voir : Vasilikogiannaki, E.; Titilas, I.; Gryparis, C.; Louka, A.; Lykakis, I. N.; Stratakis, M. *Tetrahedron* **2014**, 70, 6106.

²¹ Pour des exemples récents, voir : (a) Albright, A.; Gawley, R. E. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, 133, 19680. (b) Raha Roy, S.; Chandra Sau, S.; Mandal, S. K. *J. Org. Chem.* **2014**, 79, 9150. (c) Vergote, T.; Nahra, F.; Merschaert, A.; Riant, A.; Peeters, D.; Leyssens, T. *Organometallics* **2014**, 33, 1953.

²² Pour une revue, voir : Diez-Gonzalez, S.; Nolan, S. P. *Acc. Chem. Res.* **2008**, 41, 349.

²³ Pour une revue, voir : Meister, T. K.; Riener, K.; Gigler, P.; Stohrer, J.; Herrmann, W. A.; Kuhn, F. E. *ACS. Catal.* **2016**, 6, 1274.

²⁴ (a) Zuev, V. V.; de Vekki, D. A. *Phosphorus Sulfur*. **2005**, 180, 2071. (b) Caseri, W.; Pregosin, P. S. *Organometallics* **1988**, 7, 1373.

²⁵ Pour une revue, voir : Corey, J. Y. *Chem. Rev.* **2011**, 111, 863.

²⁶ Dioumaev, V. K.; Bullock, R. M. *Nature* **2003**, 424, 530.

²⁷ Une présentation bibliographique de l'hydrosilylation asymétrique des cétones sera présentée au cours de la partie 2.6, cependant un exemple est donné par soucis de clarté.

²⁸ Zuo, Z.; Zhang, L.; Leng, X.; Huang, Z. *Chem. Commun.* **2015**, 51, 5073.

obtenus avec des rendements jusqu'à 99% et des excès énantiomériques jusqu'à 93% (schéma 4).

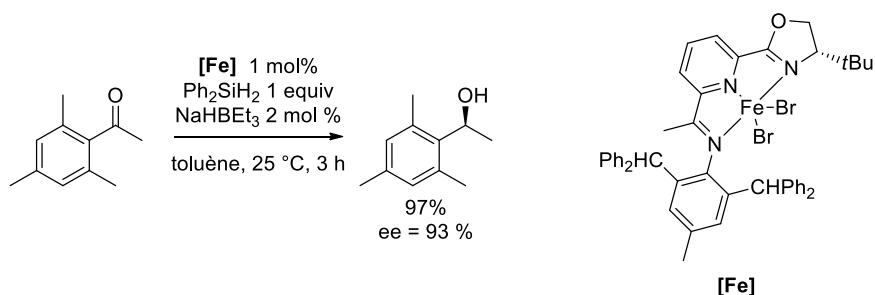


Schéma 4

Le nombre important de méthodologies utilisant des métaux de transitions permet de constater l'importance que suscite la réaction d'hydro-silylation des fonctions carbonyles.

1.2.2 Catalyse par les acides de Lewis

En parallèle à l'utilisation des catalyseurs métalliques brièvement présentée ci-dessus, une autre famille de catalyseurs a été utilisée pour la catalyse des réactions d'hydro-silylations : les acides de Lewis.

En 1996, Piers a décrit la première méthodologie générale d'hydro-silylation catalysée par un acide de Lewis.²⁹ La présence de perfluorotriphénylborane associée au triphénylsilane permet l'hydro-silylation d'une large gamme de cétones, d'aldéhydes ou d'esters (schéma 5).

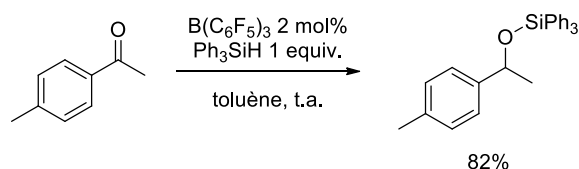


Schéma 5

Le mécanisme de cette réaction ne repose pas sur une simple activation de type acide/base de Lewis. En effet, bien qu'un adduit de Lewis entre le carbonyle et le borane ait été observé, cette interaction s'est révélée improductive pour l'hydro-silylation, les constantes d'association des adduits de Lewis étant inversement proportionnelles à la vitesse de l'hydro-silylation.²⁹

De plus, la vitesse de la réaction s'est avérée proportionnelle à la concentration d'acide de Lewis libre dans le milieu réactionnel. Cette observation suggère donc un mécanisme différent d'une activation classique de type acide/base selon Lewis.

²⁹ Parks, D. J.; Piers, W. E. J. Am. Chem. Soc. **1996**, 118, 9440.

Les auteurs ont ainsi suggéré une activation du carbonyle par l'atome de silicium via un mécanisme de type push-pull impliquant trois partenaires et conduisant à un hydruure de bore (schéma 5).²⁹

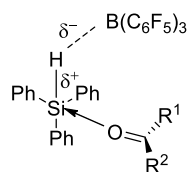


Schéma 6

Dix années plus tard, une étude réalisée par Oestreich a permis de rationaliser cette activation longtemps postulée (schéma 7).³⁰ A la suite d'une réaction d'hydrosilylation effectuée à l'aide d'un hydrosilane Si-chirogénique en présence de $B(C_6F_5)_3$, l'éther silylé **B** est obtenu avec un rendement de 90%. Après une réduction à l'aide du DIBAL-H avec rétention de configuration de l'atome de silicium,³¹ une inversion de la configuration de l'atome de silicium a été observée. Cette inversion indique que le transfert d'hydruure de l'hydrosilane vers le $B(C_6F_5)_3$ se déroule en même temps que la complexation de l'atome de silicium par l'oxygène de la fonction carbonyle (schéma 7A), et non via un transfert d'hydruure direct de l'hydrosilane vers le $B(C_6F_5)_3$ ce qui aurait conduit à un intermédiaire de type silylium et donc à une racémisation de l'hydrosilane.

Ce résultat confirme donc l'hypothèse de Piers d'un transfert d'hydruure impliquant l'hydrosilane le $B(C_6F_5)_3$ et la cétone (schéma 6).

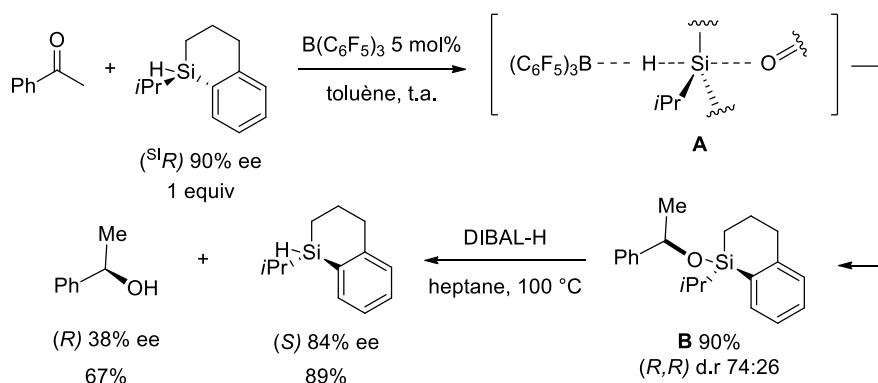


Schéma 7

Par la suite, des études plus approfondies menées par Piers et Fujimoto ont établi le mécanisme aujourd'hui admis de l'hydrosilylation catalysée par le perfluorotriphénylborane

³⁰ Rendler, S.; Oestreich, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, 47, 5997.

³¹ Pour une rationalisation du mécanisme de type S_Ni avec rétention de configuration, voir : Cram, D. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1952**, 75, 332.

(schéma 8).³² Celui-ci débute par l'action de l'hydrosilane **A** sous la forme d'un pseudo transfert d'hydrure selon l'interaction **B**. Ensuite, l'intervention de la cétone via un mécanisme de type push-pull **C** discuté auparavant entraîne la formation de la paire d'ion **D**.

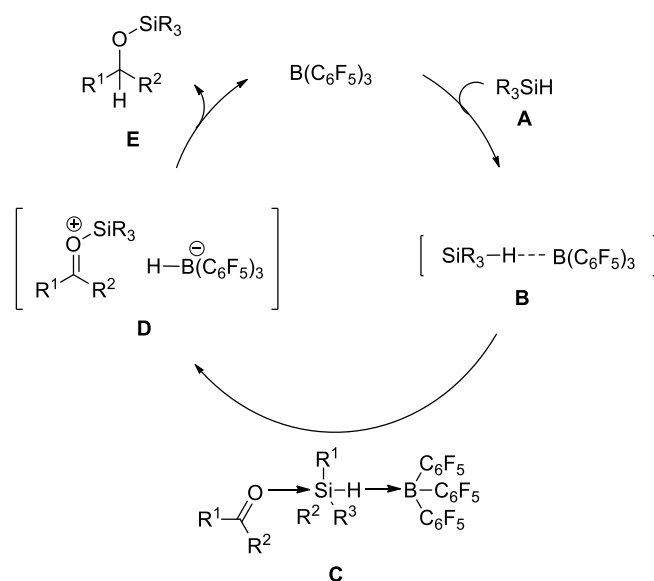


Schéma 8

Enfin la réduction du carbonyle sous sa forme activée par un oxonium, entraîne la libération de l'éther silylé **E** ainsi que la régénération du borane.

Si l'action de l'hydrosilane via une complexation **B** avec l'acide de Lewis a été initialement postulée, ce n'est que très récemment que Piers a démontré la formation de cet intermédiaire par l'étude par diffraction des rayons X d'un adduit résultant d'un transfert d'hydrure entre le triéthylsilane et un perfluoroborane (figure 1).³³

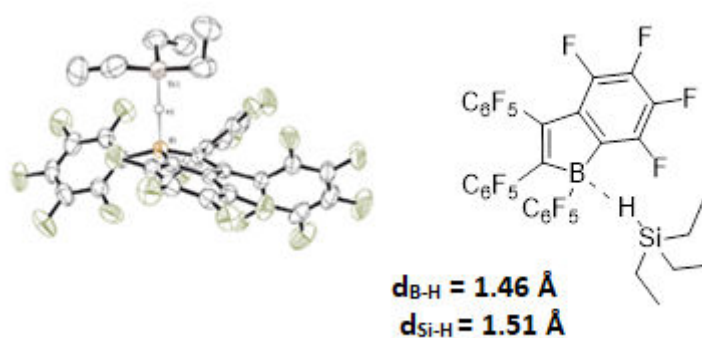


Figure 1

³² (a) Piers, W. E.; Marwitz, A. J. V.; Mercier, L. G. *Inorg. Chem.* **2011**, 50, 12252. (b) Sakata, K.; Fujimoto, H. *J. Org. Chem.* **2013**, 78, 12505.

³³ Houghton, A. Y.; Hurmalainen, J.; Mansikkamaki, A.; Piers, W. E.; Tuononen, H. M. *Nat. Chem.* **2014**, 6, 983.

Cette réactivité singulière du perfluorotriphénylborane en présence d'hydrosilanes a par la suite été appliquée à de nombreuses réactions.³⁴

Des dérivés de l'aluminium catalysent aussi des hydrosilylations via un transfert d'hydrure vers l'atome d'aluminium (schéma 9).³⁵

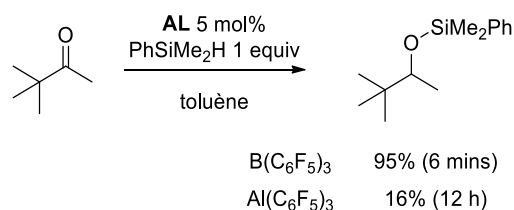


Schéma 9

Etonnamment, en présence d' $\text{Al(C}_6\text{F}_5)_3$ une réaction bien plus lente a été observée, ceci a été attribué au caractère plus oxophile de l'atome d'aluminium par rapport au bore, ce qui favorise une complexation de l'acide de Lewis, diminuant ainsi la disponibilité en $\text{Al(C}_6\text{F}_5)_3$ libre.³⁵

Ainsi, en présence d'un complexe cationique d'aluminium, une large gamme d'éthers silylés a été synthétisée par Bergman avec des rendements jusqu'à 98% (schéma 10).³⁶

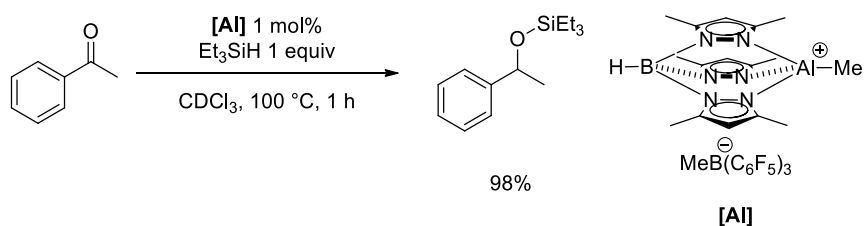


Schéma 10

Récemment une nouvelle classe d'acides de Lewis a été décrite par Stephan: les phosphoniums électro-appauvris.³⁷ Ces catalyseurs sont efficaces pour l'hydrosilylation des cétones (également des nitriles et des imines), ces conditions autorisent une hydrosilylation sélective en présence de nitrile, mais également une hydrosilylation sélective de la cétone dans le cas des cétones α - β insaturées. Le mécanisme réactionnel suit celui du perfluorotriphénylborane avec l'abstraction d'un hydrure par le phosphonium (schéma 11).³⁸

³⁴ Pour d'autres applications récentes du perfluorotriphénylborane voir : (a) Fu, M.-C.; Cheng, W.-M.; Shang, R.; Fu, Y. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, 54, 9042. . (b) Zhang, Z.-Y.; Liu, Z.-Y.; Guo, R.-T.; Zhao, Y.-Q.; Li, X.; Wang, X.-C. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2017**, 56, 1. (c) Chatterjee, I.; Porwal D.; Oestreich, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2017**, 129, 3438.

³⁵ Chen, J.; Chen, E. Y. X. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, 54, 6842

³⁶ Koller, J.; Bergman, R. G. *Organometallics* **2012**, 31, 2530.

³⁷ (a) Perez, M.; Hounjet, L. J.; Caputo, C. B.; Dobrovetsky, R.; Stephan, D. W. *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, 135, 18308. (b) Holthausen, M. H.; Mehta, M.; Stephan, D. W. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, 53, 6538.

³⁸ Perez, M.; Qu, Z. W.; Caputo, C. B.; Podgorny, V.; Hounjet, L. J.; Hansen, A.; Dobrovetsky, R.; Grimme, S.; Stephan, D. *W. Chem. Eur. J.* **2015**, 21, 6491.

Cependant 4 étapes de synthèse sont nécessaire afin d'accéder à ces catalyseurs, ce qui limite leurs utilisation à grande échelle.

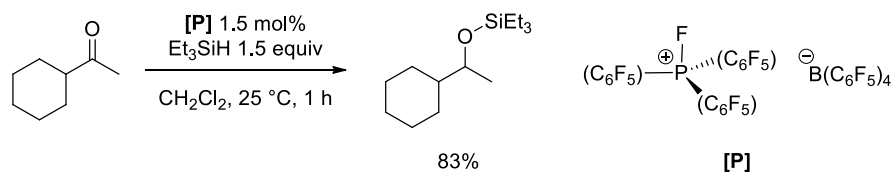


Schéma 11

Enfin, Tilley a décrit l'utilisation d'un acide de Lewis centré sur l'atome de silicium pour l'hydrosilylation des aldéhydes (schéma 12).³⁹

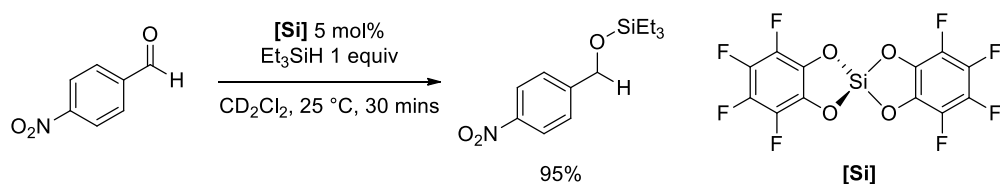


Schéma 12

Cette réaction se déroule en absence d'un catalyseur chargé et le catalyseur utilisé n'est pas dérivé des atomes du groupe 13 (bore, aluminium). Selon les auteurs, la structure du bis-catéchol-perfluoré serait responsable de la forte acidité de Lewis du catalyseur. Le mécanisme de cette réaction répond, contrairement à celui avec le perfluorotriphénylborane, à une activation de Lewis classique. Si un adduit entre une cétone et cet acide de Lewis n'a pas été observé, les auteurs ont caractérisé un adduit avec la N,N-diméthylbenzamide par diffraction des rayons X (figure 2).

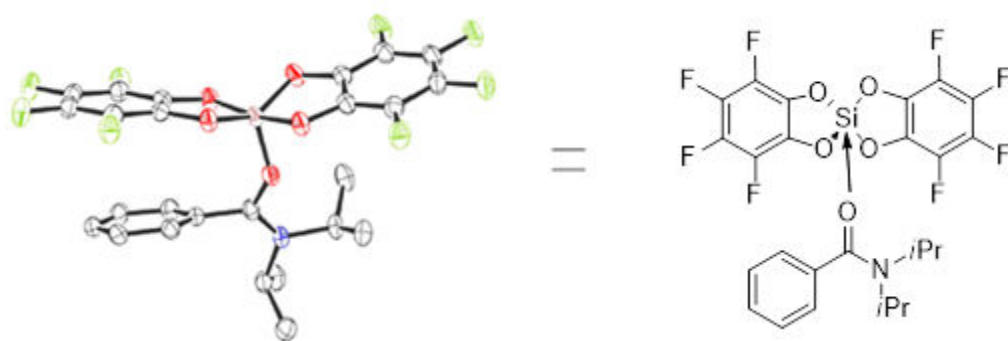


Figure 2

D'après ces travaux nous pouvons remarquer que malgré l'efficacité de ces méthodologies, les acides de Lewis couramment utilisés sont en règle générale difficiles d'accès ou peu

³⁹ Liberman-Martin, A. L.; Bergman, R. G.; Tilley, T. D. J. Am. Chem. Soc. **2015**, 137, 5328.

économiques. C'est pourquoi, plus récemment les scientifiques se sont tournés vers d'autres modes d'activation de la liaison Si-H, afin de les appliquer à des réactions d'hydrosilylation.

1.2.3. Catalyse par les anions

Dès 1979, Corriu a décrit la première hydrosilylation des cétones et des aldéhydes catalysée par du fluorure de césium en présence de diphénylsilane (schéma 13).⁴⁰

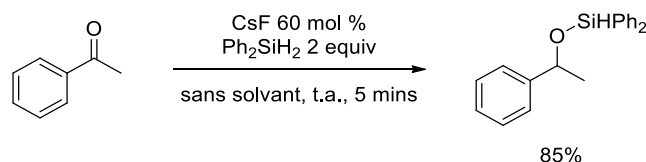


Schéma 13

Depuis ce résultat pionnier, de nombreuses méthodologies utilisent une quantité sub-stœchiométrique de fluorures.⁴¹ Ainsi, Hiyama a décrit l'utilisation d'une quantité sub-stœchiométrique de TBAF pour l'hydrosilylation diastéroselective des cétones et des aldéhydes (schéma 14).⁴²

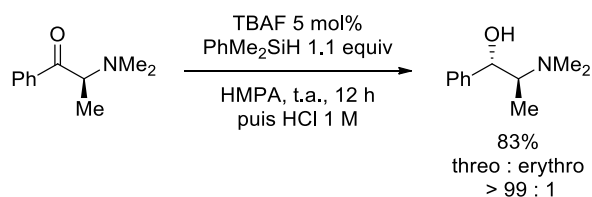


Schéma 14

Selon les auteurs, la diastéroselectivité serait due à l'encombrement stérique d'une paire d'ion ammonium quaternaire-hydrure de silicium hypervalent. D'un point de vue mécanistique, l'hypothèse la plus probable impliquerait deux molécules de diméthylphénylsilane (schéma 14).

⁴⁰ Reye, C.; Perz, R.; Boyer, J.; Corriu, R. J. P. *J. Organomet. Chem.* **1979**, 172, 143.

⁴¹ Pour une revue voir : Chuit, C.; Reye, C.; Corriu, R. J. P.; Young, C. *J. Chem. Rev.* **1993**, 93, 1371. Pour un exemple plus récent voir : Kawanami, Y.; Yuasa, H.; Toriyama, F.; Yoshida, S.; Baba, T. *Catal. Commun.* **2003**, 4, 455.

⁴² Fujita, M.; Hiyama, T. *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, 106, 4629.

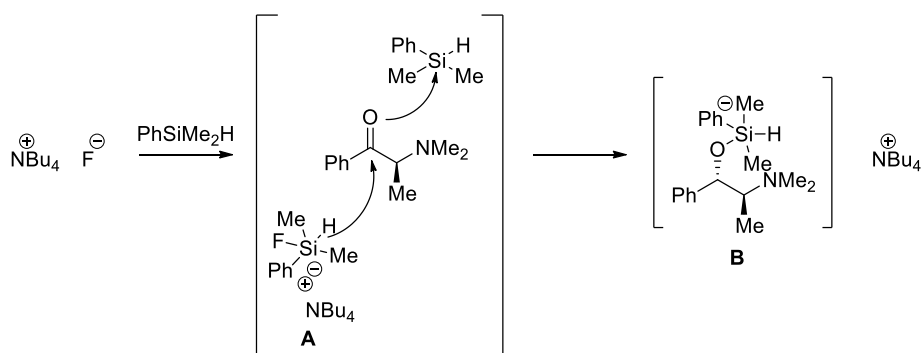


Schéma 15

Après génération de l'hydruire de silicium hypervalent **A** suite à l'addition du fluorure, l'atome d'oxygène de la cétone viendrait activer une autre molécule d'hydrosilane conduisant ainsi à un second hydruire de silicium hypervalent **B**.

Afin de rendre la méthode utilisable à grande échelle et de réduire les coûts, la catalyse par des alcoolates et des carbonates s'est par la suite développée.⁴³

Nikonov a décrit l'utilisation du *t*-BuOK pour l'hydrosilylation des cétones, des aldéhydes et des esters.⁴⁴ Cette méthodologie permet en contrôlant la quantité d'hydruire, l'hydrosilylation d'une cétone en présence d'un ester (schéma 16).

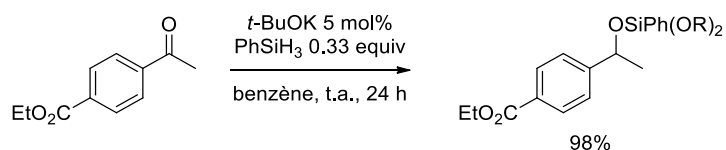


Schéma 16

Au cours de cette étude, deux silicates **A** ($\delta_{\text{Si}} = -99.9$ ppm, t , $^2J_{\text{Si-H}} = 124.4$ Hz) et **B** ($\delta_{\text{Si}} = -47.7$ ppm, d , $^2J_{\text{Si-H}} = 124.3$ Hz) ont été observés par spectroscopie RMN du silicium ^{29}Si (schéma 17). Après ajout d'un équivalent d'acétophénone, une hydrosilylation très rapide et exothermique a suggéré l'intervention des dérivés **A** et **B** en tant qu'intermédiaires réactionnels.

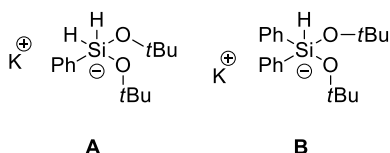


Schéma 17

⁴³ (a) Addis, D.; Zhou, S.; Das, S.; Junge, K.; Kosslick, H.; Harloff, J.; Lund, H.; Schulz, A.; Beller, M. Chem. Asian. J. **2010**, 5, 2341. (b) Peng, D.; Zhang, M.; Huang, Z. Chem. Eur. J. **2015**, 21, 14737.

⁴⁴ Revunova, K.; Nikonov, G. I. Chem. Eur. J. **2014**, 20, 839.

En parallèle, Cui a mentionné l'utilisation de carbonate de césium pour l'hydrosilylation chimiosélective des cétones et des aldéhydes (schéma 18).⁴⁵

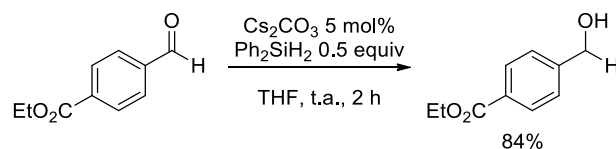


Schéma 18

Bien que l'hydrosilylation des cétones et des aldéhydes soient bien documentée, les seuls acides de Lewis non-métalliques permettant une activation de la liaison Si-H sont le perfluorotriphénylborane et les phosphoniums appauvris. Ce qui nous a amené à étudier en détails la formation de l'amine-borane **2m** observée lors de la réduction des amides (chapitre 1, partie 3.4.4), en vue d'étendre cette méthodologie à la réduction d'autres fonctions.

⁴⁵ Zhao, M.; Xie, W.; Cui, C. *Chem. Eur. J.* **2014**, *20*, 9259.

2. Résultats et discussion

2.1. Rappels et contexte de l'étude

Précédemment (voir chapitre 1 partie 3.4.4), un intermédiaire de type amine-borane **2m** a été identifié dans le cadre de la réduction des amides catalysée par l'acide borinique **2b**. En conséquence un mécanisme qui diffère de celui admis lors de l'utilisation du perfluorotriphénylborane a été proposé (schéma 19).

Un transfert direct d'hydrure entre le phénylsilane et l'acide borinique **2b** n'ayant pas été mis clairement en évidence, la participation de l'amide dans le cadre du transfert d'hydrure a été proposée. En effet, après ajout de l'amide **1.3a** à un mélange de PhSiH₃ et d'acide borinique **2b** une réaction très rapide a été observée conduisant ainsi à l'amine **1.3b**, et à l'amine-borane **2m**.

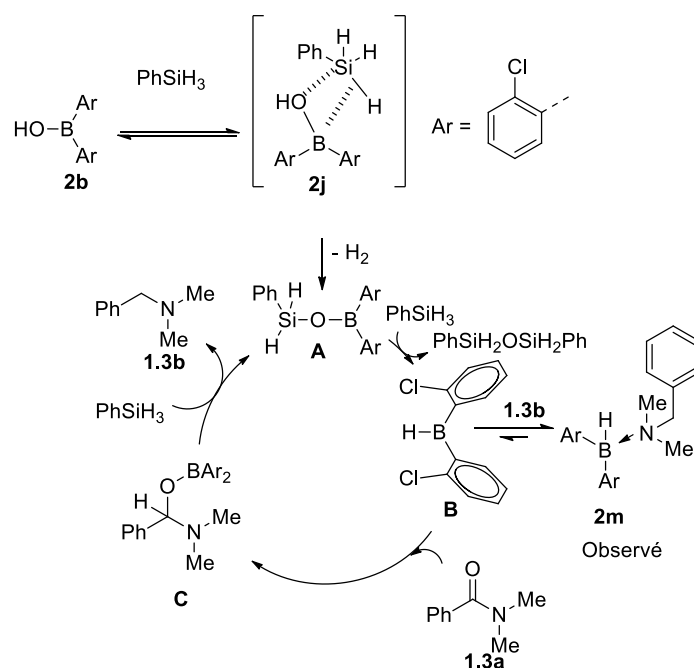


Schéma 19

Cet intermédiaire réactionnel (**2m**) résultant d'un transfert d'hydrure entre le phénylsilane et l'acide borinique **2b** n'ayant été détecté uniquement en présence de l'amide, une étude approfondie sur la formation de cet intermédiaire a été envisagée et fera l'objet de ce chapitre. La chimiosélectivité observée en présence d'une cétone est l'un des résultats marquants de cette étude (schéma 20).

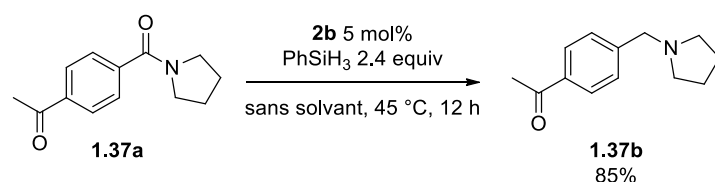


Schéma 20

Afin d'expliquer cette sélectivité, nous avons émis l'hypothèse que la formation de l'amine-borane **2m** dépend du caractère base de Lewis de la fonction à réduire. En effet la diminution de la basicité de Lewis de l'atome d'oxygène d'une cétone par rapport à un amide ne permet pas le transfert d'hydrure du silane vers l'acide borinique **2b** via l'équilibre **2j-A** (schéma 21).

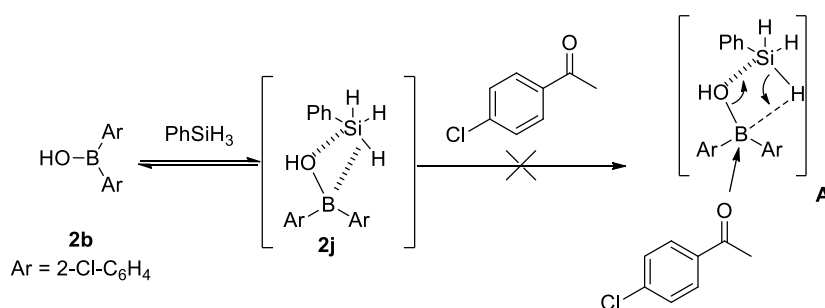


Schéma 21

Alors que dans le cas d'un amide la plus forte basicité de l'oxygène permet un déplacement de l'équilibre **2j** conduisant ainsi à l'amine borane **2m** (schéma 22).

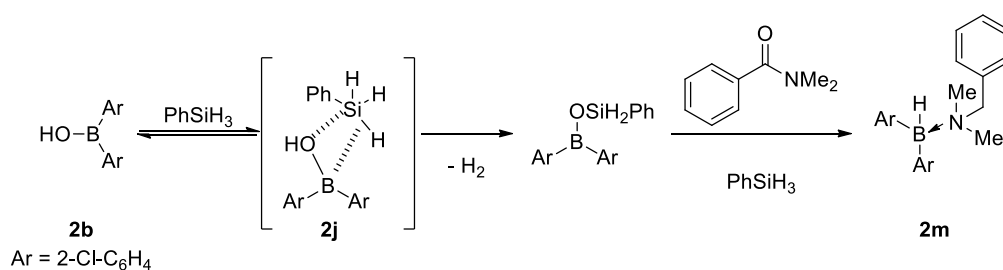


Schéma 22

2.2. Etude du transfert d'hydrure entre un hydrosilane et un acide borinique en présence d'une base de Lewis

Peu avant cette étude mécanistique, une réévaluation des paramètres réactionnels dans le cadre de la réduction des amides a montré une réaction plus rapide en présence du dérivé de l'acide borinique **2g**. C'est pourquoi la réaction de contrôle afin de valider l'absence d'un transfert d'hydrure en présence d'une cétone a été effectuée en présence de l'acide borinique **2g**.

En présence d'un équivalent de 4-chloroacétophenone l'acide borinique **2g** et la cétone sont récupérés inchangés (> 95% déterminé par spectroscopie RMN du proton ^1H , schéma 23).

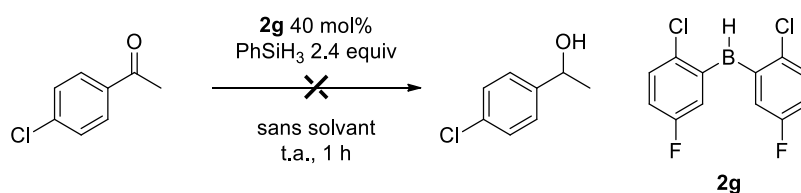


Schéma 23

Dans le but de vérifier que le transfert d'hydrure sur l'atome de bore requiert l'intervention d'une base de Lewis, une quantité équimolaire d'une amine tertiaire a été ajoutée en présence d'un excès de phénylsilane (schéma 24).

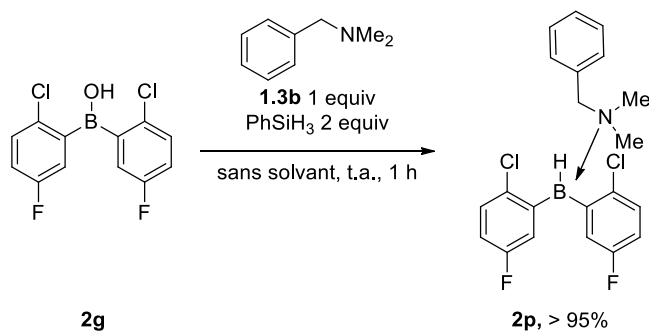


Schéma 24

Après une heure d'agitation à température ambiante, l'analyse par spectroscopie RMN du bore ^{11}B a révélé la disparition complète de l'acide borinique **2g** mais également l'apparition d'un nouveau singulet $\delta_{\text{B}} = -0.51$ ppm (figure 3) le déplacement chimique similaire à celui observé dans le cadre de la réduction des amides ($\delta_{\text{B}} = -0.67$ ppm voir chapitre 1 partie 3.4.4), suggère la présence du complexe **2p**. Cependant, la mauvaise résolution du signal ne permet pas l'identification formelle d'un doublet comme ce fut le cas dans le chapitre 1 (partie 3.4.4).

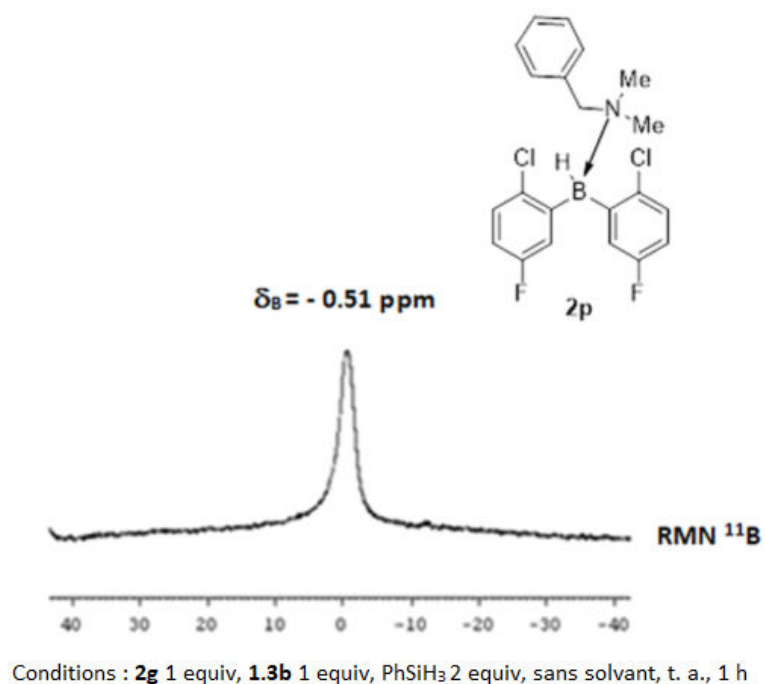


Figure 3

Par la suite une analyse RMN du proton ^1H découplée du bore ^{11}B a confirmé la présence d'un hydrure sur l'atome de bore ($\delta_{\text{H}} = 3.97 \text{ ppm}$) (figure 4). De plus, les déplacements de l'amine complexée en RMN proton sont comparables à ceux observés dans le chapitre 1 (partie 3.4.4), ceci confirme la présence du complexe-amine borane **2p**.

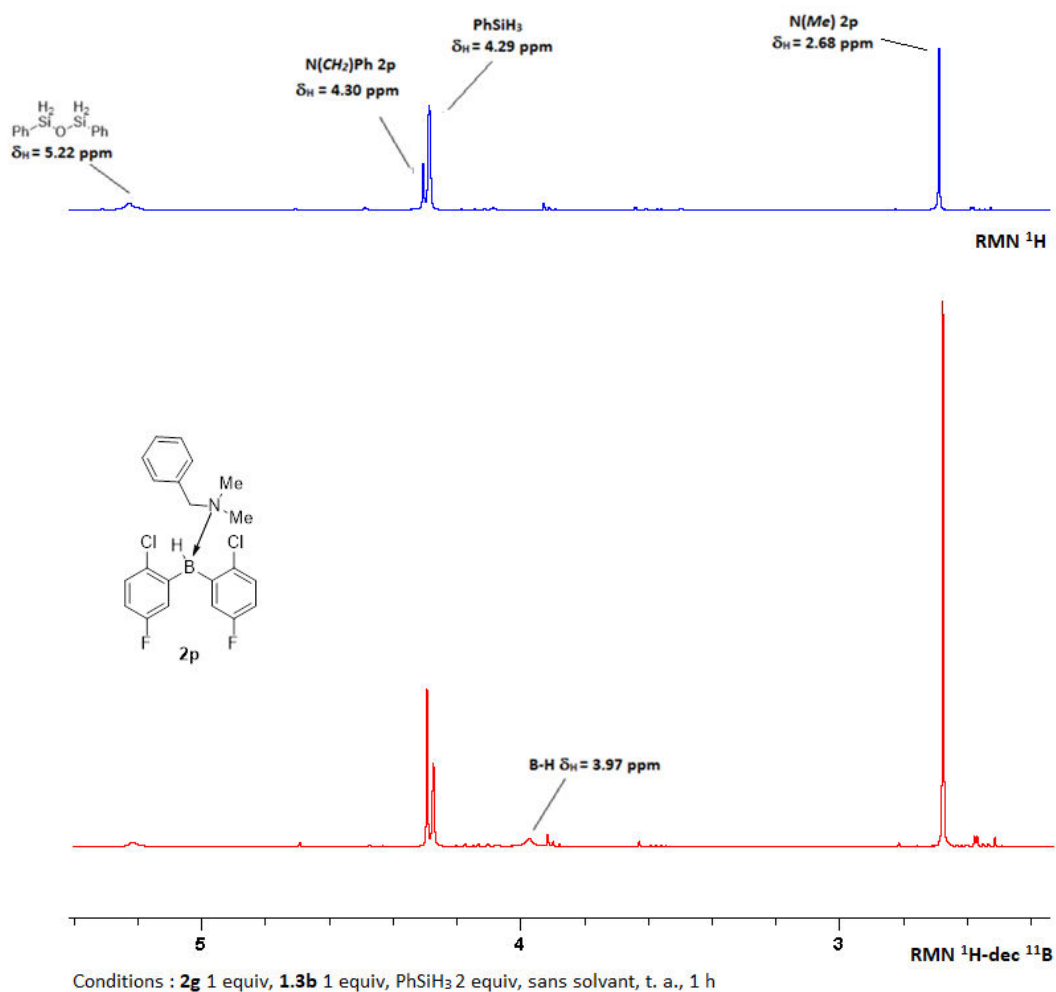


Figure 4

Ce résultat préliminaire représente à notre connaissance, l'un des rares exemples d'un transfert d'hydrure d'un hydrosilane vers un acide borinique en présence d'une base de Lewis.

Ensuite, l'influence de l'environnement électronique autour de l'atome d'azote a été étudiée afin d'établir un lien entre la nucléophilie de l'amine et la formation de l'amine-borane. Pour cela la réactivité de quelques bases de Lewis portant des substituants différents a été évaluée. En présence de N-méthylpyrrolidine la disparition de l'acide borinique **2g** a été observée, de plus un nouveau signal ($\delta_{\text{B}} = -1.99$ ppm) suggère la présence d'un hydrure sur l'atome de bore (figure 5). Cependant, la mauvaise résolution du signal ne permet pas l'identification formelle d'un doublet comme ce fut le cas dans le chapitre 1 (partie 3.4.4).

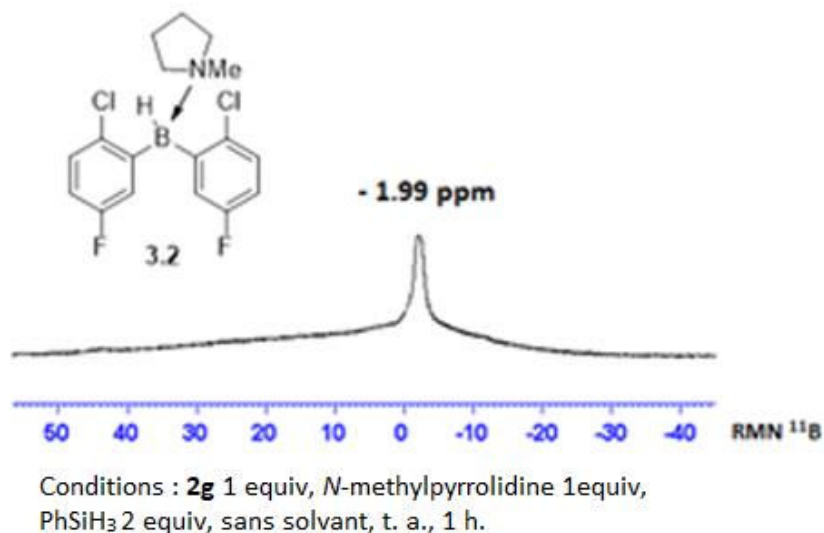


Figure 5

Une analyse spectroscopie RMN à deux dimensions HMBC ¹H-¹¹B a montré une corrélation entre l'hydrure porté par le bore avec le méthyle porté par l'atome d'azote, ainsi qu'avec le proton du cycle aromatique de l'acide borinique (figure 6). Ce qui indique la présence de l'amine sous la forme d'un complexe avec le borane. De plus l'intégration des signaux en RMN proton confirme la présence du complexe **3.2** (figure 6).

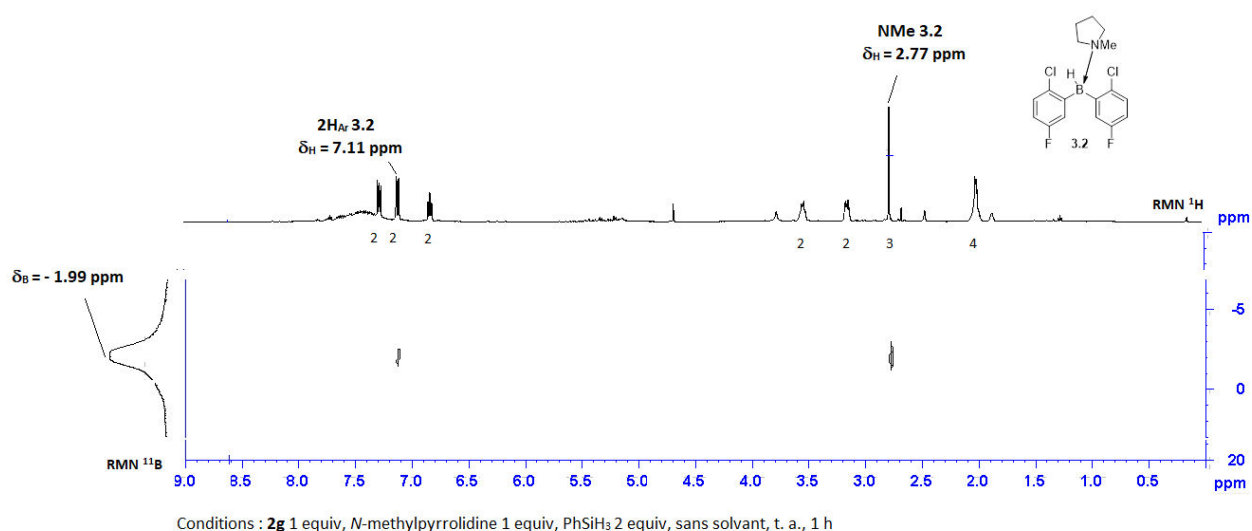


Figure 6

En présence de triéthylamine un singulet suggérant la formation du complexe **3.3** a été observé ($\delta_B = - 3.01$ ppm), cependant celui-ci c'est accompagné d'un triplet ($\delta_B = - 17.01$

ppm, $^1J_{B-H} = 84.1$ Hz) caractéristique du borohydrure **C** dans une proportion de 1 : 1 (estimation par spectroscopie RMN du bore ^{11}B) (figure 7), de plus l'analyse du spectre proton a permis de mettre en évidence détectée une forme protonée de la triéthylamine ($\delta_H = 3.12$ ppm, t, $J = 14.1$ Hz, 6 H), ($\delta_H = 1.02$ ppm, t, $J = 14.1$ Hz, 9 H). Si ce résultat peut paraître étonnant, il est en accord avec une étude récente réalisée par le groupe de Chang. En effet, la formation d'un di-borohydrure a été détectée lorsque le borane de Piers ($(C_6F_5)_2BH$) est mis en présence d'un excès de triéthylamine en solution dans le phénylsilane dans un milieu non-anhydre.⁴⁶

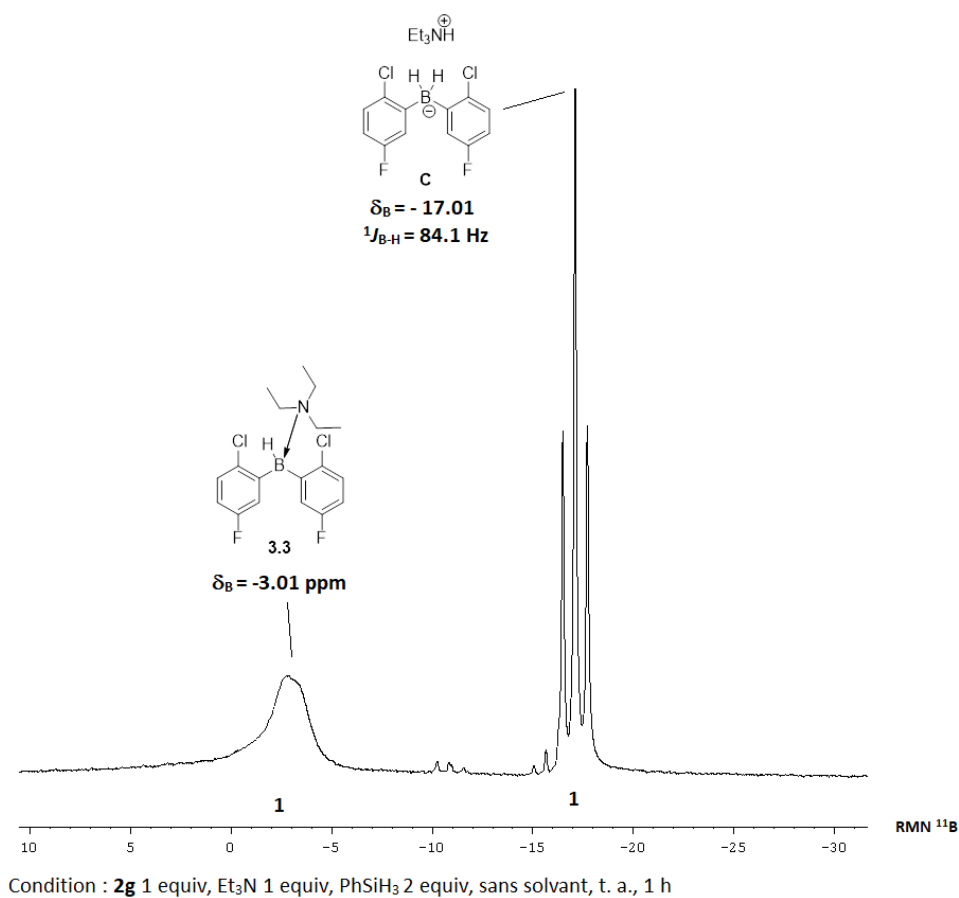
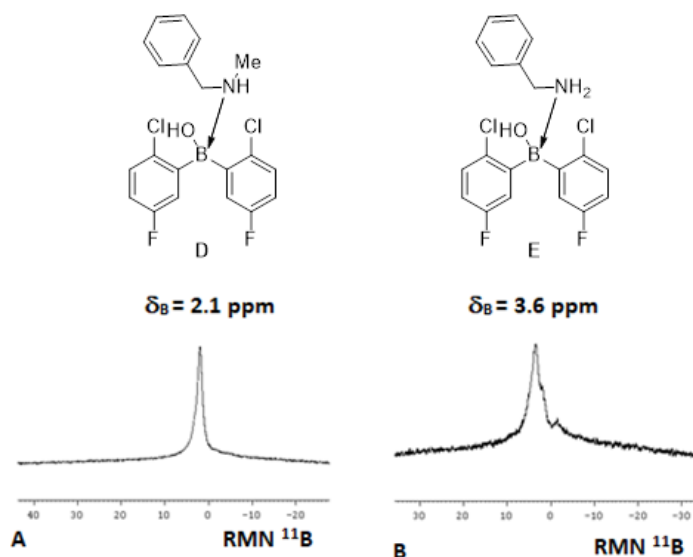


Figure 7

⁴⁶ Zhang, J.; Park, S.; Chang, S. *Angew. Chem. Int.* **2017** DOI: 10.1002/anie.201708109

En présence d'amines moins nucléophiles telles que la N-méthylbenzylamine (figure 8A) ou la benzylamine (figure 8B), la formation d'une amine-borane n'a pas été détectée et uniquement les complexes acide-base de Lewis avec l'acide borinique **2g** ont été observés.⁴⁷



Conditions A : **2g** 1 equiv, N-méthylbenzylamine 1 equiv, PhSiH₃ 2 equiv, sans solvant, t. a., 1 h
 Conditions B : **2g** 1 equiv, benzylamine 1 equiv, PhSiH₃ 2 equiv, sans solvant, t. a., 1 h

Figure 8

Le transfert d'hydrure conduisant à la formation de l'amine borane semble donc lié au caractère nucléophile de l'amine.

La formation complète de l'amine borane **3.2** a été observée en présence de N-méthylpyrrolidine (N = 20.59), alors qu'en présence de benzylamine (N = 14.29), seul le complexe avec l'acide borinique **2g** a été observé.⁴⁸

Afin d'établir un lien entre la nucléophilie de l'hydrosilane et la formation de l'amine-borane, la réactivité de deux mono-hydrosilanes a été évaluée. En présence de triéthylsilane (figure

⁴⁷ La formation de l'adduit de Lewis a été confirmé par une réaction de contrôle de type acide-base de Lewis en absence d'hydrosilane à l'aide d'un équivalent de l'acide borinique **2g**, dans le cas de la N-méthylbenzylamine ($\delta_B = 2.0$ ppm).

⁴⁸ (a) Kanzian, T.; Nigst, T. A.; Maier, A.; Pichl, S.; Mayr, H. Eur. J. Org. Chem. **2009**, 6379. (b) Ammer, J.; Baidya, M.; Kobayashi, S.; Mayr, H. J. Phys. Org. Chem. **2010**, 23, 1029. Dans ces deux études le paramètre nucléophile de la N-méthylbenzylamine n'a pas été rapporté.

9A) ou de diméthylphénylsilane (figure 9B), seuls les adduits de Lewis entre l'acide borinique **2g** et la diméthylbenzylamine **1.3b** ont été observés.⁴⁹

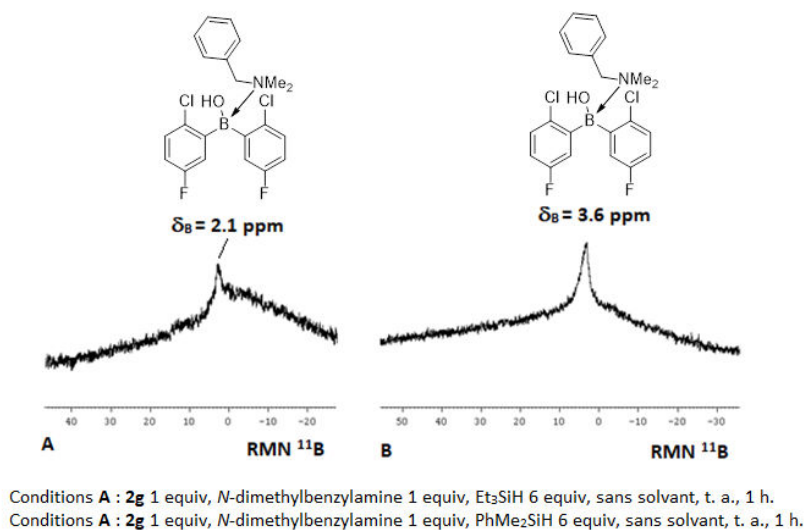


Figure 9

L'absence du transfert de l'hydrure vers le bore suggère l'influence de l'encombrement stérique autour de l'atome de silicium. En effet selon notre hypothèse le transfert d'hydrure se déroulerait dans un état de transition **A** souffrant de forte contrainte stérique (schéma 25) De plus le transfert d'hydrure ne semble pas lié à la capacité à donner un hydrure, mais plutôt au caractère électrophile de l'atome de silicium. En effet le triéthylsilane ($N = 3.58$) et le diméthylphénylsilane ($N = 3.55$) ne permettent pas l'obtention de l'amine-borane **3.2**, alors que le phénylsilane ($N = 0.06$) l'autorise.⁸ A l'aide de ces résultats, une proposition du mécanisme de formation de l'amine-borane **2q** est décrite ci-dessous (schéma 25). Après silylation de l'acide borinique par le phénylsilane,⁵⁰ l'action de la *N*-méthylpyrrolidine entrainerait le déplacement de l'équilibre vers l'amine borane **3.2** et rejetant ainsi l'hydroxyphénylsilane.

⁴⁹ La formation de l'adduit de Lewis a été confirmée par une réaction de contrôle de type acide-base de Lewis en absence d'hydrosilane à l'aide d'un équivalent de l'acide borinique **2g** ($\delta_B = 3.1$ ppm).

⁵⁰ Une étude complète sur cet équilibre a été effectuée au cours du chapitre 1.

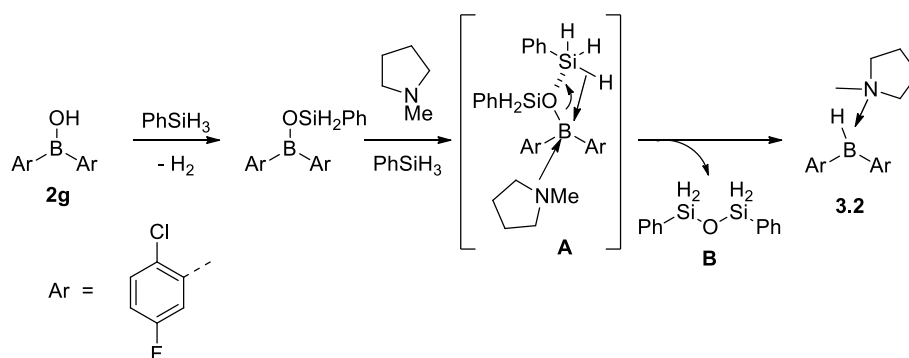


Schéma 25

Celui réagirait rapidement avec une autre molécule de phénylsilane, entraînant une libération d'hydrogène pour former le 1,3-diphényldisiloxane **B**.⁵¹

Après avoir montré la possibilité d'un transfert d'hydrure d'un hydrosilane vers un acide borinique en présence d'une base de Lewis, une étude de la réactivité de l'amine-borane **3.2** dans la réaction d'hydrosilylation des cétones a été effectuée.

2.3. Etude des propriétés réductrices du complexe amine-borane

La propriété réductrice d'une quantité stœchiométrique d'amine-borane **3.2** a tout d'abord été évaluée. Après la préparation de cette dernière par transfert d'hydrure en présence de N-méthylpyrrolidine et suite à l'évaporation de l'excès de phénylsilane, un équivalent de 4-chloroacétophnone a été ajouté au milieu réactionnel. Dans ces conditions la cétone est récupérée à hauteur de 93% après 16 heures à 40 °C.

Ce résultat peut s'expliquer de deux manières. La première découlerait directement de la capacité réductrice de l'amine-borane **3.2**. En effet, il est connu que la réactivité des amine-boranes pour la réduction des cétones est inversement proportionnelle à l'encombrement stérique autour de l'atome d'azote, la réactivité diminuant fortement lorsque l'amine comporte trois substituants de type alkyles.⁵²

⁵¹ Le 1,3-diphényldisiloxane a été identifié en RMN du proton lors de l'étude de la formation de l'amine borane **2q** voir figure 4.

⁵² Pour des études sur la réactivité des amine-boranes pour la réduction des cétones, voir : Andrews, G. C.; Crawford, T. C. *Tetrahedron Lett.* **1980**, 21, 693.

Ceci pourrait expliquer l'absence de réactivité en présence d'une quantité stoechiométrique de l'amine-borane **3.2** dérivée de la N-méthylpyrrolidine, l'amine complexant le bore étant relativement encombrée.

La seconde explication proviendrait de l'absence de phénylsilane. Celui-ci pourrait en effet jouer un rôle d'acide de Lewis faible, en activant la cétone via une réaction acide-base de Lewis

En conséquence la réduction a été menée avec 5 mol% d'amine-borane **3.2** en présence de 2.4 équivalents de phénylsilane (schéma 26). Après seize heures à température ambiante, l'alcool **3.3b** est obtenu avec un rendement de 72%.

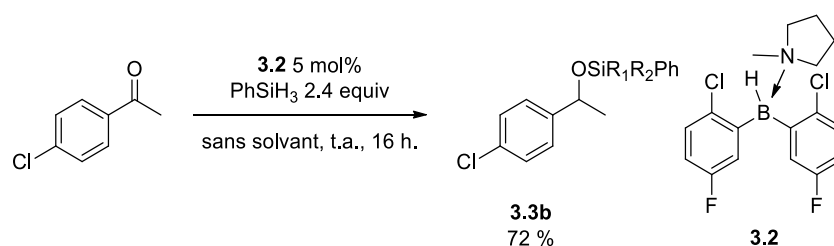


Schéma 26

Ce résultat suggère que le phénylsilane est impliqué d'une part lors de la formation de l'amine borane **3.2** mais également lors de l'étape d'hydrosilylation. Dans un premier temps il jouerait le rôle de donneur d'hydrure dans l'étape de formation de l'amine-borane **3.2**, puis dans un second temps il pourrait venir faciliter l'hydrosilylation de la fonction carbonyle via une réaction acide-base de Lewis.

Afin de valider cette hypothèse, la réactivité du complexe **3.2** a été étudiée en présence d'un excès de triéthylborane. Dans ces conditions l'alcool est isolé avec un rendement de 78%. Ce résultat renforce notre hypothèse sur le rôle d'acide de Lewis faible joué par le phénylsilane dans la seconde étape de la réaction (schéma 27).

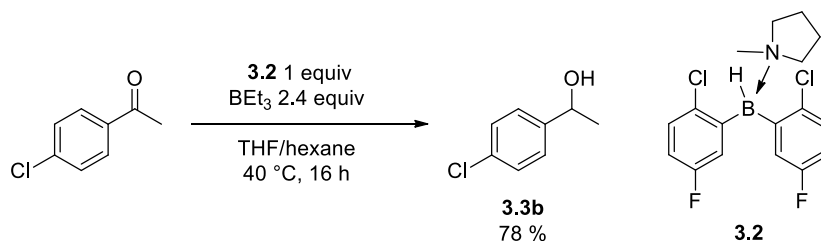


Schéma 27

Enfin, la réactivité de deux mono-hydrosilanes lors de l'étape d'hydrosilylation a été évaluée. Pour cela l'amine-borane **3.2** a été formée à l'aide du phénylsilane comme précédemment,

puis après évaporation de l'excès de phénylsilane, l'hydrosilylation a été effectuée en présence de triéthylsilane ou de diméthylphénylsilane (schéma 28).

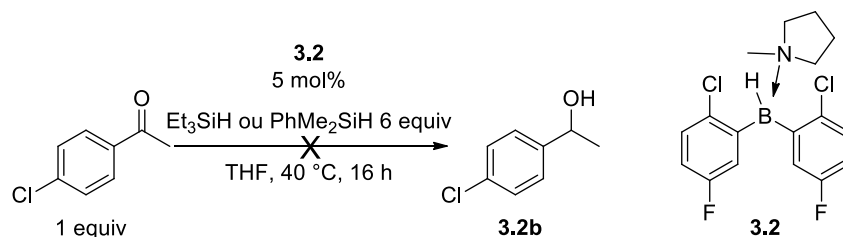


Schéma 28

Dans ces conditions aucune réactivité n'a été détectée ni en présence de triéthylsilane ou de diméthylphénylsilane, le produit de départ ayant été récupéré dans les deux cas. Ces résultats indiquent l'importance de la structure du phénylsilane d'une part lors du transfert d'hydrure conduisant à l'amine-borane **3.2** mais également pour l'étape d'hydrosilylation.

2.4. Proposition d'un mécanisme

Le mécanisme de l'hydrosilylation des cétones catalysée par les acides boriniques débiterait par la formation du borinate silylé **A** par couplage désylogénant entre l'acide borinique **2g** et le phénylsilane. Par la suite, la N-méthylpyrrolidine entrainerait le déplacement de l'équilibre vers le complexe amine-borane **3.2** selon l'état de transition **C** précédemment discuté (voir schéma 24). L'action de l'amine-borane **3.2** sur la cétone sous sa forme activée par le phénylsilane conduirait à la formation de l'éther silylé hypervalent **E**, qui via un transfert d'hydrure rapide viendrait régénérer l'amine borane **3.2** libérant ainsi l'éther silylé **F** (schéma 29).⁵³

⁵³ Lors de notre test préliminaire sur l'hydrosilylation catalysée par l'acide borinique **2g** nous avons observé (préalablement à l'ajout de NaOH) dans un mélange l'alkoxysilane qui après traitement avec NaOH a permis d'obtenir l'alcool souhaité avec un rendement de 78% (voir partie 2.5 tableau 4).

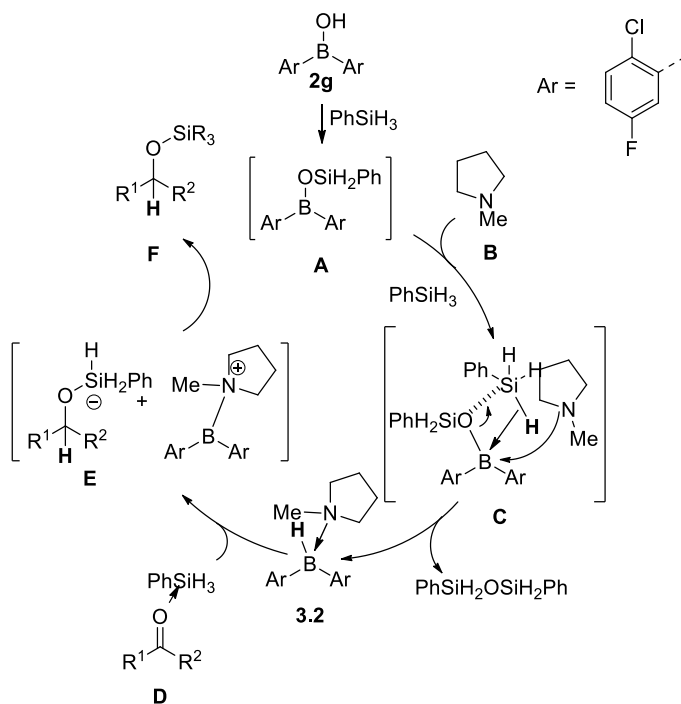


Schéma 29

Contrairement au mécanisme communément admis dans le cas du perfluorotriphénylborane (schéma 30A), le transfert d'hydrure du silane vers l'acide borinique **2g** aurait lieu préalablement à l'interaction entre la cétone et le silane (schéma 30B).

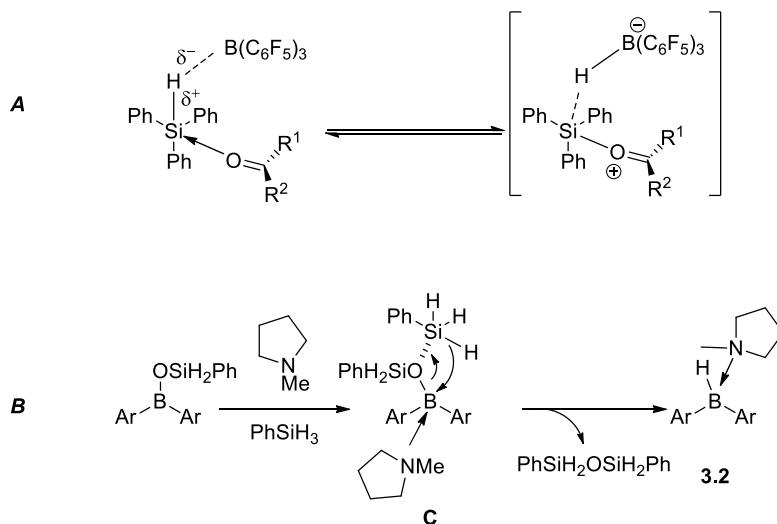


Schéma 30

Ayant montré la coopération entre l'acide borinique **2g**, le phénylsilane et une base de Lewis, l'application de cette méthodologie à l'hydrosilylation des cétones et des aldéhydes fera l'objet de la partie suivante.

2.5. Application de la méthodologie à la réaction d'hydrosilylation des cétones, des aldéhydes et des imines

2.5.1. Résultats préliminaires

Afin de valider l'hypothèse d'une catalyse de la réaction d'hydrosilylation par une base de Lewis en présence d'un acide borinique, une réaction test a été effectuée en présence de N,N-diméthylbenzamide (schéma 31).⁵⁴

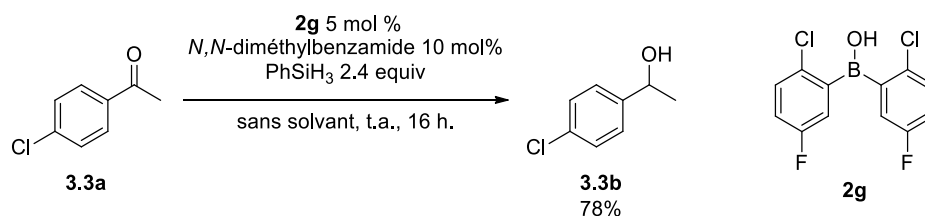


Schéma 31

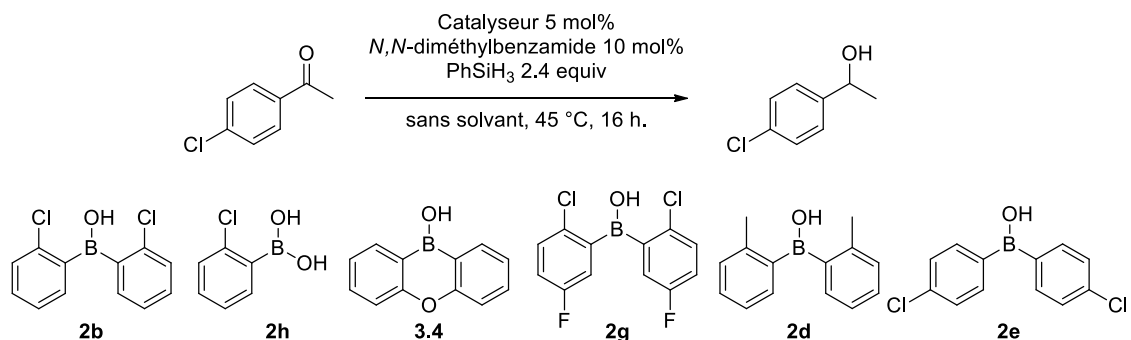
En présence de 10 mol% de N,N-diméthylbenzamide associée à 5 mol% de l'acide borinique **2g** l'alcool est obtenu avec un rendement de 78%. De plus, une réaction de contrôle en absence d'amide n'a pas permis l'obtention de l'alcool **3.3b**. Ceci confirme la coopération entre un acide borinique et une base de Lewis pour la réaction d'hydrosilylation de la 4-chloroacétophénone.

2.5.2. Optimisation des conditions réactionnelles

2.5.2.1. Sélection du catalyseur

Après avoir montré la coopération entre un acide borinique et une base de Lewis pour l'hydrosilylation de la 4-chloro-acétophénone, nous avons cherché à optimiser les paramètres de la réaction. Cette étude a débuté par un criblage d'acides boriniques.

⁵⁴ Nous avons choisi cette base de Lewis car c'est en présence de celle-ci que l'amine borane **2j** a été observée dans le cadre de la réduction des amides (cf. chapitre 1).



Entrée	Catalyseur	Rendements (%) (Conversions)
1	2b	78
2	2h	(9)
3	3.4	(0)
4	2g	91
5	2d	(0)
6	2e	29

Tableau 1

En présence de l'acide 2-chlorophényl-boronique **2h** une conversion faible de 9% a été observée, ce qui indique, conformément à nos études précédentes sur la réduction des amides et des oxydes de phosphines (voir chapitres 1, 2), la réactivité spécifique des acides boriniques. Par la suite, inspiré par des travaux utilisant un squelette de type oxa-borininol pour la catalyse de réactions de substitutions nucléophiles impliquant des carbohydrates,⁵⁵ la réactivité de l'acide borinique **3.4** a été évaluée. Cependant en présence de 5 mol% du dérivé **3.4** une conversion nulle a été observée (tableau 1, entrée 3).

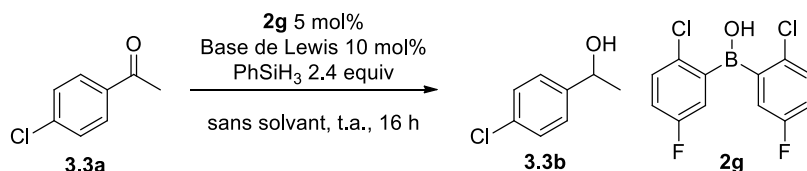
De plus, le rendement de 78% obtenu en présence de l'acide borinique **2b** est augmenté à 91% à l'aide du dérivé **2g** porteur de deux atomes de fluors en para des chlores (tableau 1, entrée 4).

Enfin, en présence des dérivés **2d** et **2e**, possédant 2 groupes méthyles en position ortho par rapport au bore, et deux chlores en para par rapport au bore, des conversions très faibles de 0% et de 29% ont été observées respectivement (tableau 1, entrées 5-6). Le faible rendement obtenu à l'aide du dérivé **2e** porteur de deux atomes de chlores en ortho du bore souligne l'importance de la proximité spatiale entre l'halogène et l'atome de bore.

⁵⁵(a) Mancini, R. S.; McClary, C. A.; Anthonipillai, S.; Taylor, M. J. *Org. Chem.* **2015**, 80, 8501. (b) Dimitrijevic, E.; Taylor, M. *Chem. Sci.* **2013**, 4, 3298.

2.5.2.1. Sélection de la base de Lewis

Ayant montré la réactivité supérieure de l'acide borinique **2g**, cette étude a été poursuivie par l'optimisation de la nature de la base de Lewis (tableau 2).



Entrée	Base de Lewis	Charge Catalytique mol%	T ° C	Rendements (%)
1	<i>N,N</i> -diméthylbenzamide	10	45	78
2	Et ₃ N	10	45	82
3	Ph ₃ P	10	45	91
4	<i>N</i> -méthylpyrrolidine	10	25	94
5	-	0	45	(0)

Tableau 2

Une légère augmentation de la réactivité a été observée en présence de triéthylamine et de triphénylphosphine, l'alcool correspondant a été isolé avec des rendements de 82 et 91% respectivement (tableau 2, entrées 2 et 3). Par contre, en présence de *N*-méthylpyrrolidine la réaction s'est révélée être nettement plus rapide, ce qui a permis une réaction à température ambiante. Dans ces conditions l'alcool **3.3b** a été isolé avec un rendement de 94 % (tableau 2, entrée 4). Ces résultats indiquent que la réactivité semble avoir un lien avec le caractère nucléophile de la base selon l'échelle de Mayr.⁵⁶ En effet, c'est en présence de la base la plus nucléophile que le meilleur rendement a été obtenu (schéma 32).

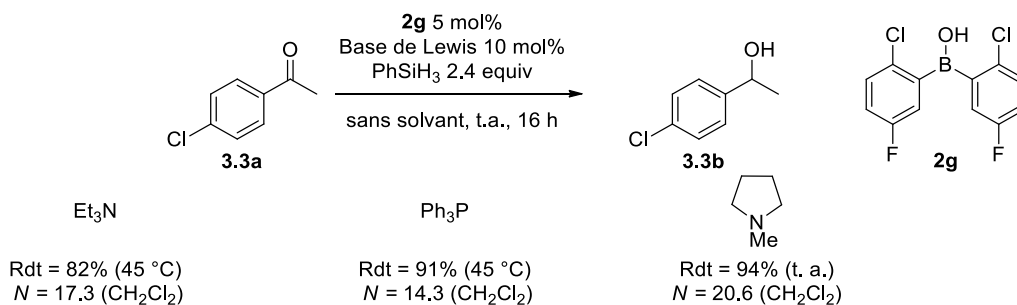


Schéma 32

⁵⁶ Pour une échelle de nucléophilie des bases azotées, voir : Ammer, J.; Baidya, M.; Kobayashi, S.; Mayr, H. J. Phy. Org. Chem. **2010**, 23, 1029. Pour une échelle de nucléophilie des bases phosphorées, voir : Kempf, B.; Mayr, H. Chem. Eur. J. **2005**, 11, 917.

Enfin, lors d'une réaction de contrôle en absence de base de Lewis une conversion nulle a été obtenue (tableau 2, entrée 5).

2.5.3. Etude de l'intérêt synthétique de la réaction : les cétones

Dans un premier temps des cétones simples dérivées de l'acétophénone ont été testées.

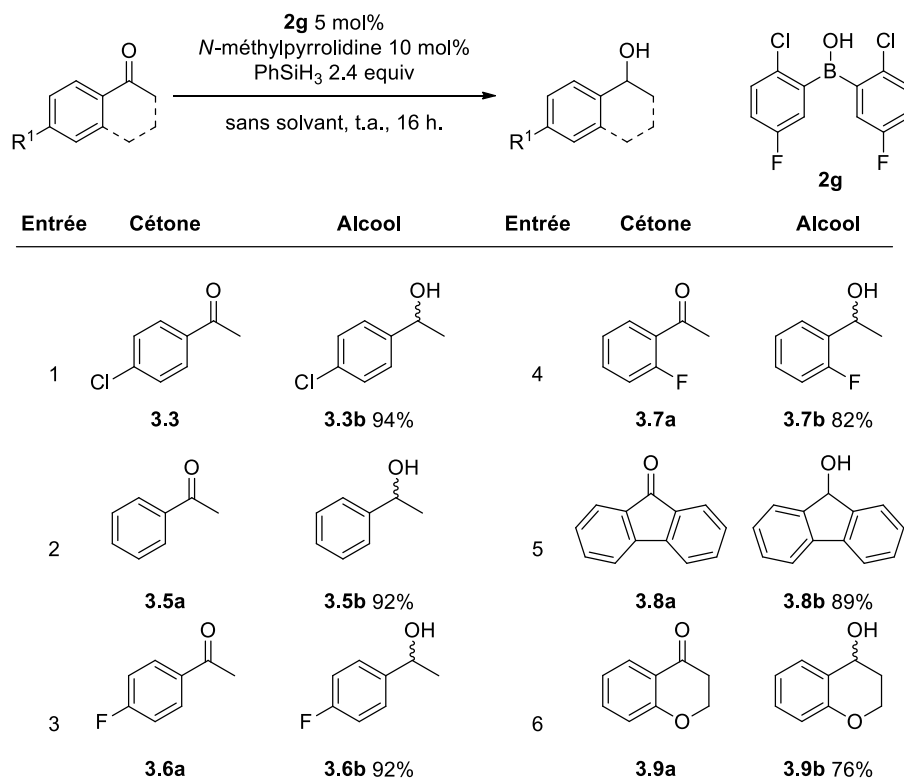


Tableau 3

La réaction se déroule avec des rendements de 94 et 92% en présence de cétones dérivées de l'acétophénone (tableau 3, entrées 1-2). L'introduction d'un substituant électroattracteur en para tel que le fluor n'influe pas sur la réactivité, l'alcool correspondant **3.6b** ayant été isolé avec un rendement de 92% (tableau 3, entrée 3).⁵⁷

Cependant lorsque l'atome de fluor se situe en position ortho, une diminution du rendement à 82% a été observée (tableau 3, entrée 6), ce qui semble indiquer une dépendance de la réactivité à l'encombrement stérique. Enfin en présence de fluorénone **3.8a** et de chromanone **3.9a**, des rendements de 89 et 76% ont été obtenus, (tableau 3, entrées 5-6).

Des alkyles cétones ont ensuite été testées.

⁵⁷ Comparativement avec les conditions de Brookhart employant une catalyse à l'iridium, une forte diminution de la réactivité a été observée lors de l'introduction d'un groupe fortement électroattracteur.^{19a}

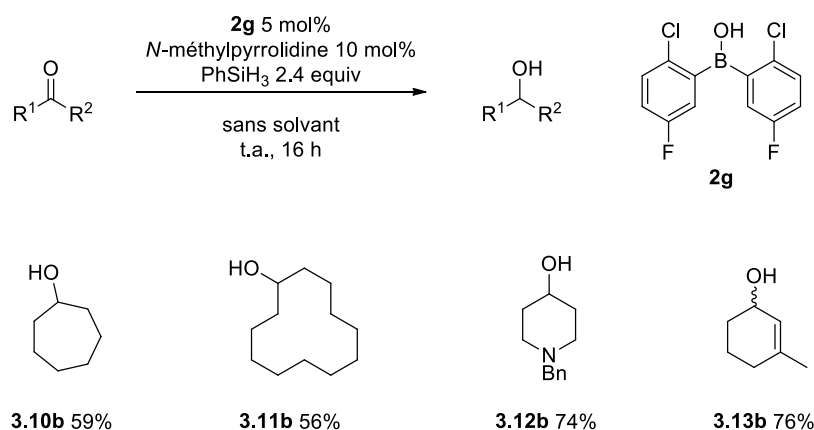


Schéma 33

Une diminution des rendements a été observée en présence de cétones aliphatiques, avec des rendements de 59 et 57% obtenus (schéma 33).⁵⁸

Avec deux dérivés de la cyclohexanone **3.12a** et **3.13a** des rendements de 74 et 76% ont été obtenus (schéma 33). Remarquablement, avec la 3-méthyl-cyclohex-2-enone **3.13a** la réduction est sélective du carbonyle et aucun produit correspondant à l'hydrosilylation 1,4 n'a été détecté. Si une telle sélectivité est bien connue en présence d'une quantité catalytique de NaOH notamment,^{43a} ou encore en présence des fluorophosphoniums décrits par Stephan,³⁸ celle-ci n'a pas fait l'objet d'une étude dans le cadre de l'utilisation du perfluorotriphénylborane.²⁹

L'évaluation de l'intérêt synthétique de la réaction a été poursuivie par l'étude de l'hydrosilylation de cétones en présence de groupes fonctionnels.

Dans nos conditions, les groupes nitro et esters sont tolérés et les alcools **3.14b** et **3.15b** ont été isolés avec des rendements de 89% et 79%. De plus, aucune réduction de la fonction nitrile n'a été détectée en présence du dérivé **3.16a**, l'alcool correspondant a ainsi été isolé avec un rendement de 90% (schéma 34).

⁵⁸ Ces résultats vont dans le sens inverse de ceux décrits par Nikonov en présence de ter-butoxyde de potassium.⁴⁴ Dans ces conditions, une réaction plus rapide a été observée en présence d'une cétone alkyle.

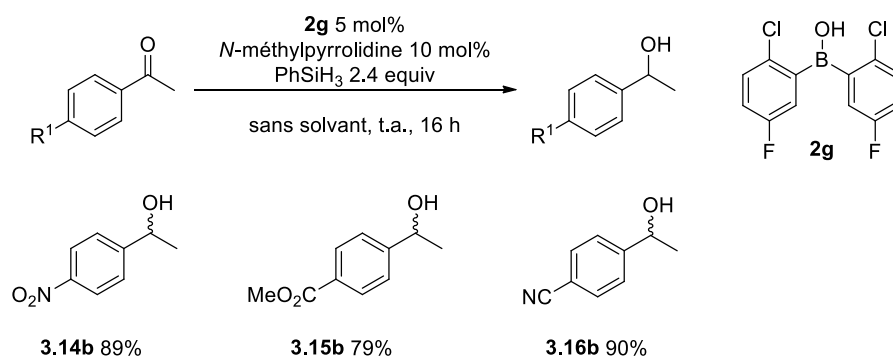


Schéma 34

Ces résultats sont comparables à ceux décrits par Nikonov. En effet, en présence d'une quantité catalytique de KOH, Nikonov a montré que les groupes nitrile, nitro ainsi que les esters étaient parfaitement tolérés (schéma 35).⁴⁴

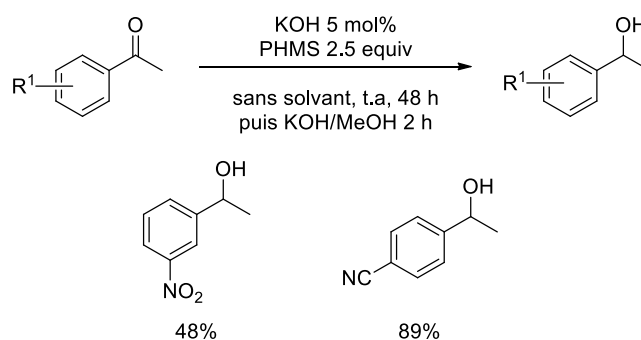


Schéma 35

2.5.4 Etude de l'intérêt synthétique de la réaction : les aldéhydes

L'hydrosilylation des aldéhydes est une réaction bien connue que ce soit en présence d'un catalyseur de type acide de Lewis,²⁹ nucléophile,⁴⁴ ou alors dérivé d'un métal de transition.⁵ Dans la continuité de l'étude sur les cétones, l'évaluation de nos conditions précédentes pour l'hydrosilylation de quelques aldéhydes a été effectuée.

Les aldéhydes étant considérés en règle générale comme de meilleurs électrophiles que les cétones,⁴ une diminution de la charge catalytique d'acide borinique **2g** a été tentée. C'est pourquoi une réaction test en présence de benzaldéhyde avec 1 mol% de l'acide borinique **2g** a été effectuée (schéma 36).

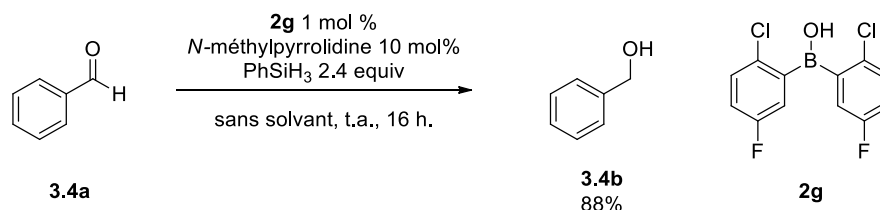


Schéma 36

Dans ces conditions, l'alcool benzylique a été isolé avec un rendement de 88%. L'étude de l'intérêt synthétique de cette réaction sera donc effectuée en présence de 1 mol% de l'acide borinique **2g**.

Dans un premier temps la réactivité d'aldéhydes simples dérivés du benzaldéhyde a été évaluée (schéma 37).

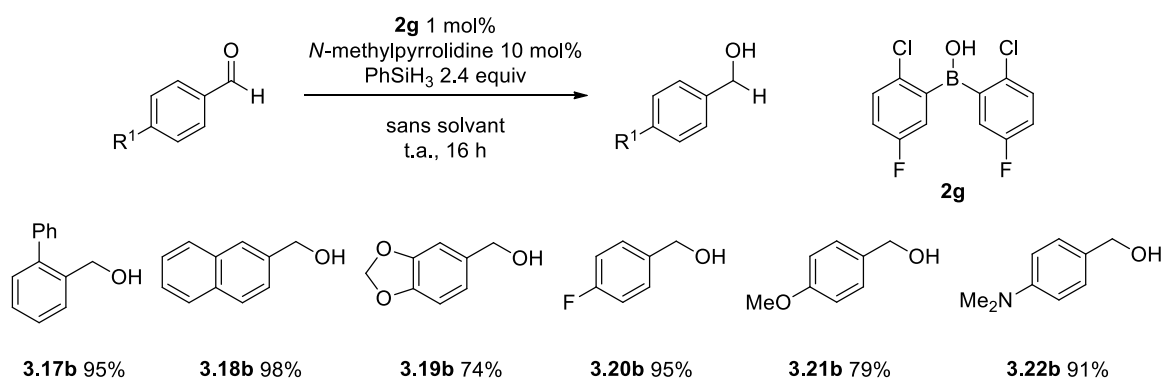


Schéma 37

Dans le cadre de cette étude, les alcools **3.17b-3.19b** sont obtenus avec des rendements de 74-98%. Des substrats munis de groupes électrodonneurs ou électroattracteurs ont ensuite été étudiés. L'introduction d'un atome de fluor en para n'influe pas sur la réactivité, un rendement de 95% ayant été obtenu pour le dérivé **3.20b**. Enfin en présence d'aldéhydes dérivés de l'anisole ou d'une aniline les alcools **3.21b** et **3.22b** ont été synthétisés avec des rendements de 79 et 91%.

Après avoir évalué l'intérêt synthétique avec des aldéhydes dérivés du benzaldéhyde nous avons porté notre attention sur des dérivés hétérocycliques (schéma 38).

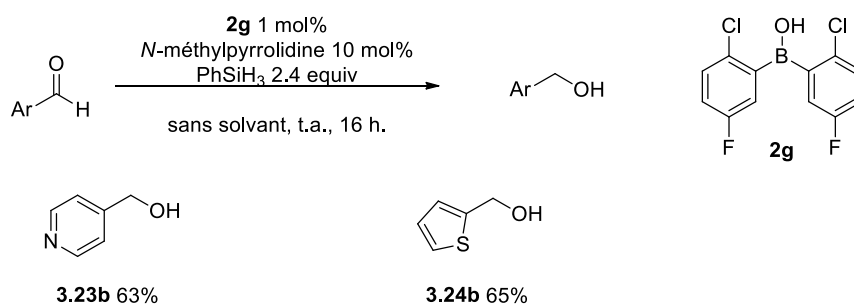


Schéma 38

Dans nos conditions, les alcools dérivés de la pyridine ainsi que du thiophène **3.23b** et **3.24b** ont été synthétisés avec des rendements de 63 et 65% respectivement. Ainsi, aucune inhibition de la réaction n'a été détectée en présence du dérivé de la pyridine **3.23a**, ce qui indique une compatibilité de nos conditions avec un substrat basique au sens de Lewis.

Enfin, la réaction d'aldéhydes comportant un groupe carbamate et un groupe nitro a permis la synthèse des alcools **3.25b** et **3.26b** avec des rendements de 91% et 89%. Conformément à nos précédents travaux, aucune réduction du groupe carbamate ni du groupe nitro n'a été observée (schéma 39).

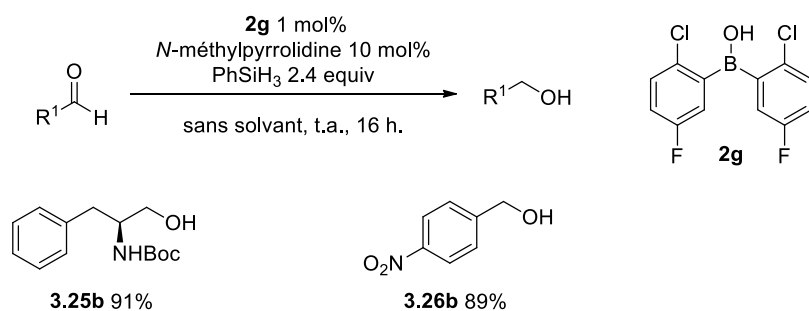


Schéma 39

2.5.5. Etude de l'intérêt synthétique de la réaction : les imines

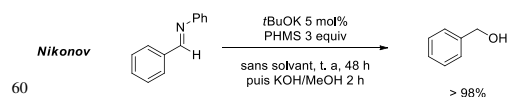
Ayant évalué l'intérêt synthétique de la réaction en présence de cétones et d'aldéhydes, le dernier cas abordé sont les imines.

Si l'hydrosilylation des imines en présence de perfluorotriphénylborane est une réaction bien connue,⁵⁹ certaines méthodologies ne permettent pas une extension des conditions développées pour l'hydrosilylation des cétones et des aldéhydes aux imines.⁴⁴

Lors de l'utilisation de t-BuOK, une absence de réactivité a été détectée en présence d'une imine et uniquement l'alcool benzylique résultant de la réduction du benzaldéhyde a été isolé avec un rendement de 98%.^{44,60}

L'unique méthode générale permettant une hydrosilylation des cétones, des imines et des aldéhydes en absence de métal étant celle utilisant le perfluorotriphénylborane, nous avons entrepris à titre de comparaison une évaluation de nos conditions pour la réaction

⁵⁹ Blackwell, J. M.; Sonmor, E. R.; Scoccitti, T.; Piers, W. E. *Org. Lett.* **2000**, 2, 3921.



d'hydrosilylation des imines. L'évaluation de la réactivité des imines N-tosylées a tout d'abord été effectuée (schéma 40).

Un problème de solubilité étant apparu à température ambiante lorsque la réaction a été effectuée en absence de solvant, l'évaluation de la réactivité a été menée à 40 °C dans le THF, en effet un solvant légèrement basique au sens de Lewis pourrait venir faciliter la formation de l'amine-borane **3.2** dans le milieu et ainsi contribuer positivement à la réaction.

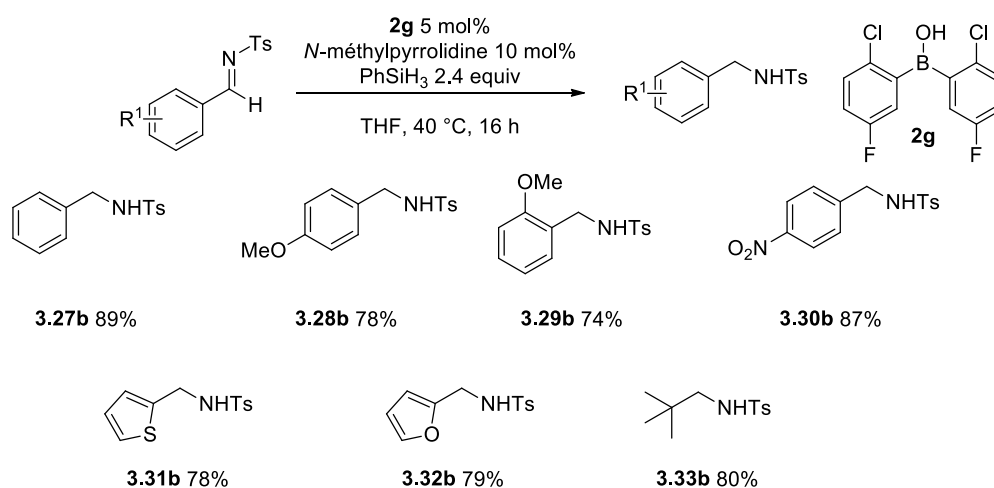


Schéma 40

Les conditions développées permettent la synthèse des amines **3.27b-3.29b** dérivées d'imines aromatiques avec des rendements de 74-98%. L'introduction d'un groupe methoxy en position ortho n'altère pas la réactivité un rendement obtenu de 74% ayant été obtenu. De plus en présence d'un groupe nitro une efficacité identique a été observée sans réduction en aniline et l'amine **3.30b** a été isolée avec un rendement de 87%.

Ces conditions permettent également la synthèse d'amines dérivées d'hétérocycles tels que le thiophène **3.31b** ou encore le furane **3.32b** avec des rendements de 78 et 79% respectivement. Dans le cas d'une imine dérivée du pivaldéhyde **3.33a** un rendement de 80% a été obtenu ce qui indique une compatibilité des conditions avec les imines dérivés d'aldéhydes encombrés (schéma 39).

Finalement la réactivité de deux imines dérivées d'anilines a été évaluée (schéma 41).

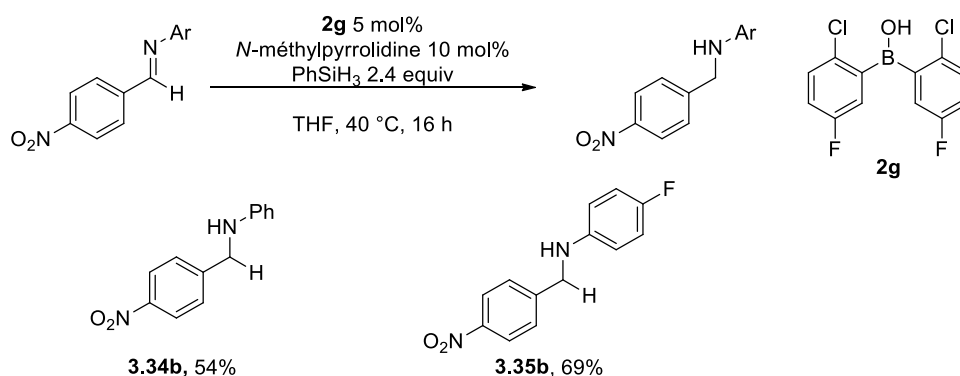


Schéma 41

Dans les deux cas nous observons une diminution des rendements en présence de dérivés de l'aniline, des rendements de 54% et 69% ayant été obtenus respectivement (schéma 41).

Si ces résultats sont comparables en terme de rendements avec ceux décrits par Piers dans le cadre de l'utilisation de perfluorotriphénylborane⁵⁹ : dans ses conditions et d'une manière générale la réaction se déroule plus rapidement (schéma 42).

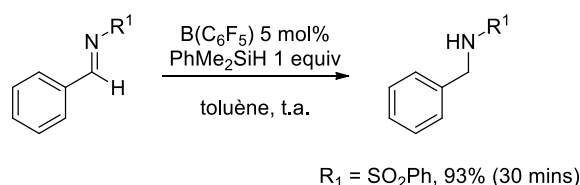


Schéma 42

2.5.6. Etude de la sélectivité : réactions compétitives

Si la réduction chimiosélective d'un aldéhyde en présence d'une cétone a déjà fait l'objet d'études dans la littérature notamment en présence de catalyseurs nucléophiles tels que le *t*-BuOK ou le carbonate de césium (schéma 43),^{44,45} l'hydrosilylation d'une cétone en présence d'une imine a été nettement moins étudiée.

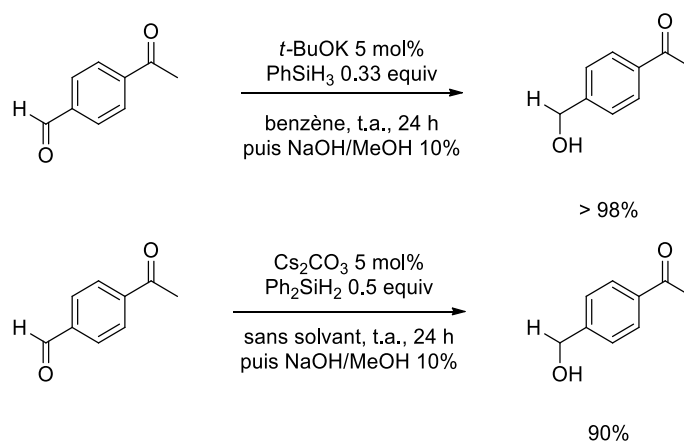


Schéma 43

A titre d'exemple, Stephan a étudié une réaction compétitive entre une imine et une cétone dans des conditions d'hydrosilylation.³⁸ En présence d'un sel de phosphonium, la réduction de l'imine en amine a été observée en présence d'une cétone. Cependant une réaction acide-base de Brønsted a entraîné la formation non contrôlée d'un éther d'énol silylé. Selon les auteurs cette réaction secondaire serait la conséquence de la haute température nécessaire à la réduction et de la présence d'une amine fortement basique.⁶¹

Afin de situer notre méthodologie par rapport aux résultats décrits par Stephan, une hydrosilylation compétitive entre une cétone et une imine a tout d'abord été entreprise (schéma 44).

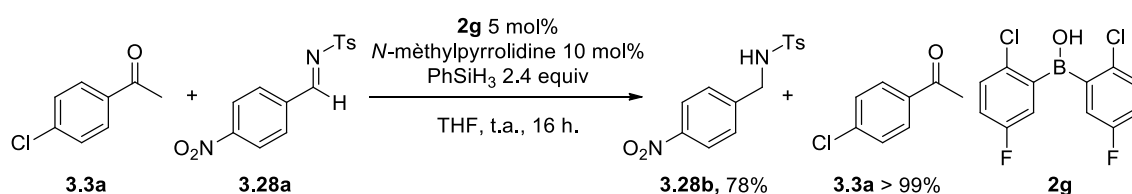
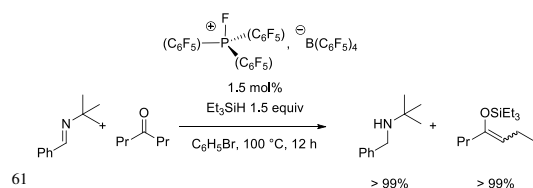


Schéma 44

Dans ces conditions, la réduction sélective de l'imine **3.29a** en présence de la cétone a été observée, l'amine **3.29b** correspondante étant isolée avec un rendement de 78%. L'alcool **3.3b** résultant d'une l'hydrosilylation non contrôlée n'a pas été détecté par spectroscopie RMN du proton ¹H.

En vue d'une possible application de notre méthodologie à des substrats multi-fonctionnels, une réaction compétitive entre les trois fonctions précédemment étudiées a été effectuée en ajoutant un équivalent de 4-fluorobenzaldéhyde au précédent test (schéma 45).



61

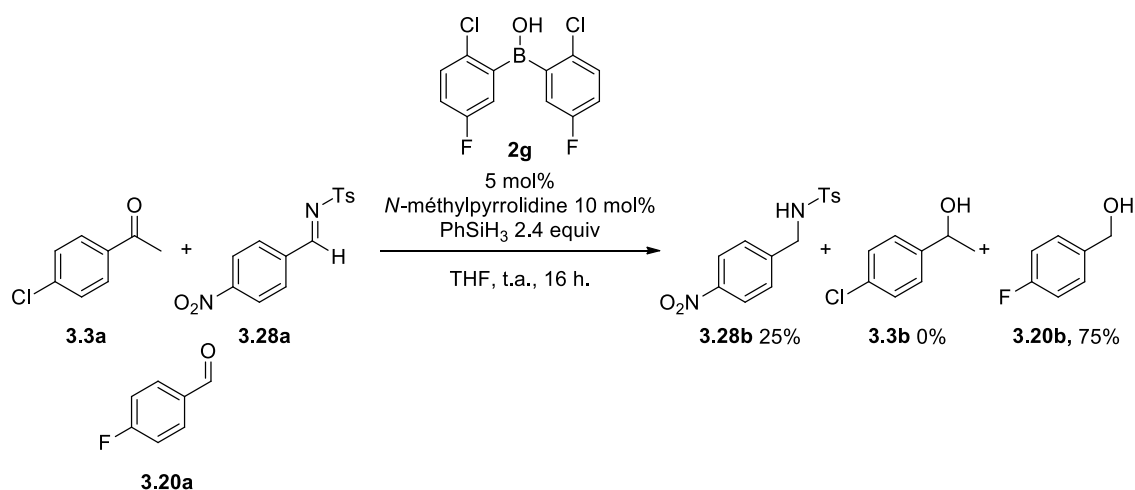


Schéma 45

Dans ces conditions, l'hydrosilylation sélective de l'aldéhyde **3.20a** en présence de la cétone **3.3a** a été observée, l'alcool **3.20b** correspondant étant isolé avec un rendement de 75%. Ces résultats sont donc comparables avec ceux décrits par Nikonov et Cui dans le cas de l'utilisation de nucléophiles comme catalyseurs (t-BuOK, CsCO₃).^{44,45}

Cependant, une hydrosilylation non contrôlée de l'imine en amine **3.28b** à hauteur de 25% a été détectée par analyse par spectroscopie RMN du brut réactionnel. La réduction sélective d'un aldéhyde en présence d'une cétone et d'une imine représente donc une limitation de notre méthodologie.

2.6. Hydrosilylation énantiosélective des cétones

2.6.1. Rappels sur l'hydrosilylation asymétrique des cétones

L'hydrosilylation asymétrique de la fonction cétone est une réaction importante, particulièrement dans le domaine industriel.⁶²

Elle permet en effet de s'affranchir de l'utilisation de l'hydrogène sous pression.

C'est pourquoi, les scientifiques se sont intéressés très tôt à l'hydrosilylation asymétrique de la fonction cétone.

⁶² (a) Blaser, H. U.; Malan, C.; Pugin, B.; Spindler, F.; Steiner, H.; Studer, M. *Adv. Synth. Catal.* **2003**, 345, 103. (b) Naud, F.; Spindler, F.; Rueggeberg, C. J.; Schmidt, A. T.; Blaser, H. U. *Org. Process Res. Dev.* **2007**, 11, 519.

2.6.1.1. Catalyse par les métaux de transition

Dès 1973, Kumada a décrit l'utilisation d'un complexe cationique chiral de rhodium pour l'hydrosilylation énantiosélective catalytique de la fonction cétone.⁶³ Depuis ce résultat pionnier, l'utilisation de la catalyse au rhodium a connu un important développement.^{64,18,65}

Outre l'utilisation du rhodium, de nombreux autres métaux tels que l'iridium,⁶⁶ le platine,¹⁷ le titane,⁶⁷ le ruthénium,⁶⁸ le rhénium,⁶⁹ ou encore le zinc,^{70,71} permettent en association avec un ligand phosphoré ou azoté chiral l'hydrosilylation asymétrique des cétones.⁷²

Récemment, les méthodologies utilisant une quantité sub-stœchiométrique de cuivre,^{21a,22,73} ou de fer,^{74,75} sont celles qui font l'objet de la plus grande attention.

Un exemple remarquable décrit par Gade rapporte l'utilisation d'un complexe de fer II en association un ligand chiral dérivé d'une bisoxazoline (boxmi) en présence de diméthoxyméthylsilane (schéma 46).⁷⁶

⁶³ Yamamoto, K.; Hayashi, T.; Kumada, M. *J. Organomet. Chem.* **1973**, 54, 45.

⁶⁴ Brunner, H. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1983**, 22, 897.

⁶⁵ Pour une revue, voir : Carpentier, J.-F.; Bette, V. *Curr. Org. Chem.* **2002**, 6, 913.

⁶⁶ Malacea, R.; Poli, R.; Manoury, E. *Coord. Chem. Rev.* **2010**, 254, 729.

⁶⁷ (a) Beth-Carther, M.; Schiott, B.; Gutierrez, A.; Buchwald, S. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, 116, 11667. (b) Bandini, M.; Cozzi, P.-G.; Negro, L.; Umani-Ronchi, A. *Chem. Commun.* **1999**, 39. (c) Yus, M.; Ramon, D. *J. Chem. Rev.* **2006**, 106, 2126.

⁶⁸ (a) Takei, I.; Nishibayashi, Y.; Ishii, Y.; Mizobe, Y.; Uemura, S.; Hidai, M. *Chem. Commun.* **2001**, 2360. (b) Nishibayashi, Y.; Takei, I.; Uemura, S.; Hidai, M. *Organometallics* **1998**, 17, 3420.

⁶⁹ Nolin, K. A.; Ahn, R. W.; Kobayashi, Y.; Kennedy-Smith, J. J.; Toste, D. *Chem. Eur. J.* **2010**, 16, 9555.

⁷⁰ Pour des revues, voir : (a) Łowicki, D.; Baś, S.; Mlynarski, J. *Tetrahedron* **2015**, 71, 1339. (b) Enthaler, S. *ACS Catal.* **2013**, 3, 150.

⁷¹ Pour des exemples récents voir : (a) Bezlada, A.; Szewczyk, M.; Mlynarski, J. *J. Org. Chem.* **2016**, 81, 336. (b) Bezlada, A.; Szewczyk, M.; Mlynarski, J. *ChemCatChem* **2016**, 8, 3575.

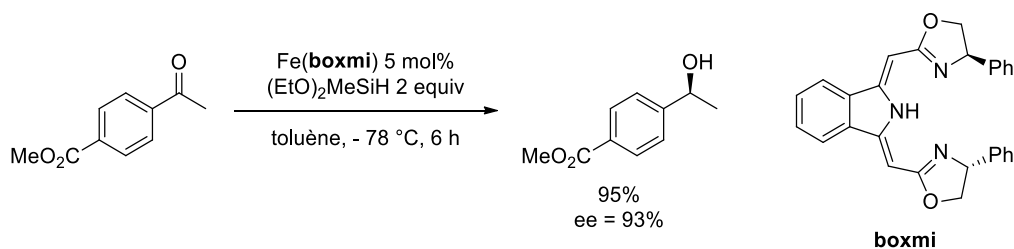
⁷² Pour des revues, voir : (a) Arena, C. G. *Mini-Rev. Org. Chem.* **2009**, 6, 159. (b) Yoshimura, M.; Tanaka, S.; Kitamura, M. *Tetrahedron Lett.* **2014**, 55, 3635.

⁷³ Pour des exemples plus récents, voir : (a) Junge, K.; Wendt, B.; Addis, D.; Zhou, S.; Das, S.; Beller, M. *Chem. Eur. J.* **2010**, 16, 68. (b) Kantam, M. L.; Yadav, J.; Laha, S.; Srinivas, P. S. B.; Figueras, F. J. *Org. Chem.* **2009**, 74, 4608. (c) Zhou, J. N.; Fang, Q.; Hu, Y. H.; Yang, L. Y.; Wu, F. F.; Xie, L. J.; Wu, J.; Li, S. *Org. Biomol. Chem.* **2014**, 12, 1009. (d) Zhang, X. C.; Wu, F.-F.; Li, S.; Zhou, J. N.; Wu, J.; Li, N.; Fang, W.; Lam, K. H.; Chan, A. S. C. *Adv. Synth. Catal.* **2011**, 353, 1457. (e) Moser, R.; Boskovic, Z. V.; Crowe, C. S.; Lipshutz, B. H. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, 132, 7852. (f) Yu, F.; Zhou, J.-N.; Zhang, X. C.; Sui, Y. Z.; Wu, F. F.; Xie, L.-J.; Chan, A. S. C.; Wu, J. *Chem. Eur. J.* **2011**, 17, 14234. (g) Liu, S.; Peng, J.; Yang, H.; Li, Y.; Lai, G. *Tetrahedron* **2012**, 68, 1371. (h) Malkov, A. V. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, 49, 9814. (i) Sui, Y.-Z.; Zhang, X.-C.; Wu, J. W.; Li, S.; Zhou, J. N.; Li, M.; Fang, W.; Chan, A. S. C.; Wun, J. *Chem. Eur. J.* **2012**, 18, 7486. (k) Qi, S.-B.; Li, M.; Li, S.; Zhou, J. N.; Wun, J. W.; Yu, F.; Zhang, X.-C.; Chan, A. S. C.; Wu, J. *Org. Biomol. Chem.* **2013**, 11, 929.

⁷⁴ Pour des revues, voir : (a) Gopalaiah, K. *Chem. Rev.* **2013**, 113, 3248. (b) Gaillard, S.; Renaud, J. L. *ChemSusChem* **2008**, 1, 505.

⁷⁵ (a) Inagaki, T.; Phong, L.-T.; Furuta, A.; Ito, J. I.; Nishiyama, H. *Chem. Eur. J.* **2010**, 16, 3090. (b) Langlotz, B. K.; Wadepohl, H.; Gade, L. H. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, 47, 4670. (c) Shaikh, N. S.; Enthaler, S.; Junge, K.; Beller, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, 47, 2497.

⁷⁶ Bleith, T.; Wadepohl, H.; Gade, L. H. *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, 137, 2456.

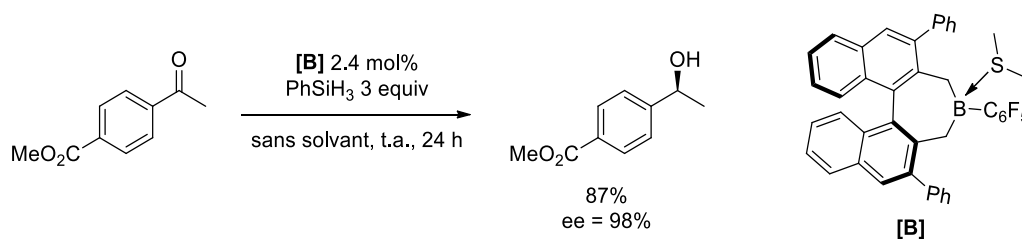


Si cette liste n'est pas exhaustive, elle reflète tout l'intérêt que représente la réaction d'hydro-silylation énantiosélective des cétones.

2.6.1.2. Catalyse sans métaux

Si l'utilisation des métaux de transitions pour la catalyse de l'hydro-silylation asymétrique des cétones est particulièrement bien documentée, il n'en est pas de même pour la catalyse en absence de métaux. En effet, le seul exemple a été décrit en 2016 par Oestreich.^{77,78}

Il y décrit l'utilisation d'une quantité catalytique d'un borane appauvri dérivé du BINOL en association avec le phénylsilane pour l'hydro-silylation énantiosélective des cétones. Ces conditions permettent l'hydro-silylation d'une large gamme de cétones avec des excès énantiomériques jusqu'à 98% en absence de solvant, et tolèrent la présence d'un ester (schéma 47).



Cependant, ces travaux n'ont fait l'objet d'aucune étude portant sur le mécanisme ou sur l'origine de l'énantiosélectivité.

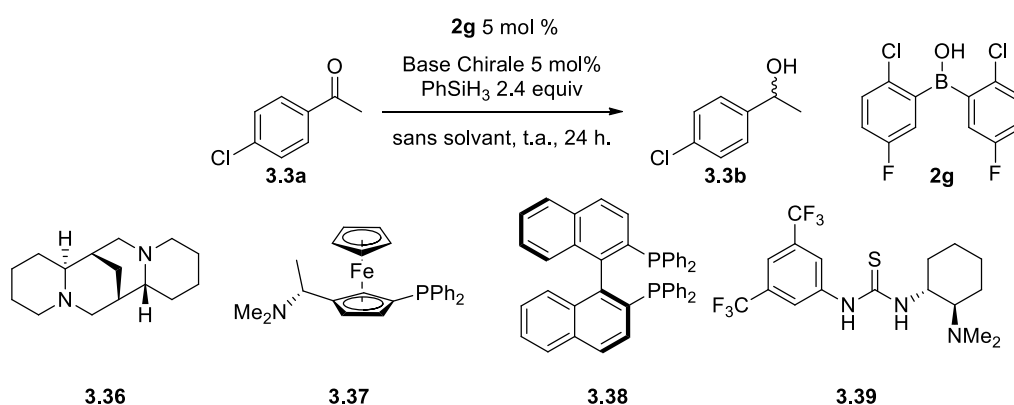
⁷⁷ Susse, L.; Hermeke, J.; Oestreich, M. J. Am. Chem. Soc. **2016**, 138, 6940.

⁷⁸ D'autres méthodes organocatalysées conduisant à l'hydro-silylation asymétrique des cétones ont été décrites. Cependant elles utilisent toutes un chlorosilane en tant que donneur d'hydrure et ne sont donc pas liées à une activation de la liaison Si-H.

2.6.2. Résultats expérimentaux

La coopération entre une base de Lewis azotée et un acide borinique pour l'hydrosilylation des cétones ayant précédemment été démontrée, notre étude a débutée par l'ajout d'une quantité sous-stœchiométrique d'une base chirale azotée ou phosphorée (tableau 4).

En présence de 5 mol% de (-)-sparteine **3.36**, l'alcool **3.3b** a été isolé avec un rendement de 82% avec cependant un excès énantiomérique nul mesuré par HPLC chirale (tableau 4, entrée 1). Un résultat similaire a été obtenu en présence d'un ligand **3.37** de type diphosphino-ferrocenyl comportant une amine chirale (rendement = 78%, ee = 0%, tableau 4, entrée 2). L'utilisation du BINAP **3.38** provoque une légère diminution de la réactivité, l'alcool **3.3b** ayant été isolé avec un rendement de 64% (tableau 4, entrée 3), et aucun excès énantiomérique n'a été détecté (tableau 4, entrée 3). Enfin, en présence du catalyseur de Takemoto⁷⁹ un excès énantiomérique modeste de 13% été mesuré avec un rendement de 86% (tableau 4, entrée 4).



Entrée	Base Chirale	Rendements (%)	ee
1	3.36	82	0%
2	3.37	78	0%
3	3.38	64	0%
4	3.39	86	13%

Tableau 4

Aucun essai supplémentaire n'ayant été effectué à l'aide du catalyseur de Takemoto, la réactivité de quelques acides de Brønsted a par la suite été évaluée. En effet, Ishihara a récemment décrit la coopération bénéfique entre un acide phosphorique dérivé du BINOL et

⁷⁹ Miyabe, H.; Takemoto, Y. CHIMIA **2007**, 61, 269.

faible excès énantiomérique de 8% (tableau 5, entrée 3). En substituant l'atome d'oxygène par un atome de soufre une forte augmentation de la réactivité a été observée, l'alcool correspondant ayant été isolé avec un rendement de 93%. Ce qui suggère que la réactivité soit fonction de l'acidité de Brønsted, en effet il est connu que les acides phosphorodithioiques possèdent une acidité de Brønsted supérieure aux dérivés phosphoriques.^{81,82} Cependant dans ce cas un excès énantiomérique nul a été observé (tableau 5, entrée 4).

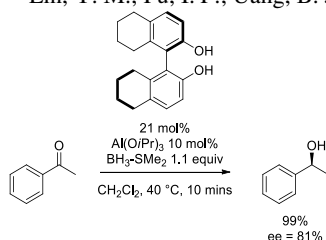
Enfin, nous avons évalué l'apport d'un dérivé BINOL possédant deux atomes d'iode en 3 et 3'. En effet, il est connu dans la littérature qu'une association entre un dérivé du BINOL en présence de $\text{BH}_3\text{-SMe}_2$ peut permettre la réduction énantiosélective de la fonction cétone.⁸³

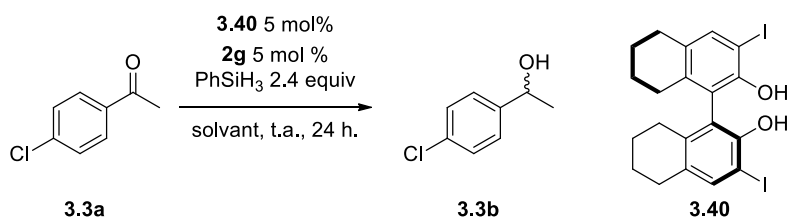
En présence de 5 mol% du dérivé **3.40** un excès énantiomérique de 25% a été obtenu, celui-ci s'est accompagné d'un rendement modéré de 66% (tableau 6, entrée 1). Suite à ce résultat préliminaire, nous avons varié le solvant. Lorsque la réaction est effectuée dans le toluène, le THF ou le dichlorométhane, des excès énantiomériques nuls ont été mesurés (tableau 6, entrées 3-4).

⁸¹ Pour des études de la comparaison de l'acidité de Brønsted entre des acides phosphoriques et phosphorodithioique, voir : (a) Shapiro, N. D.; Rauniyar, V.; Hamilton, G. L.; Wu, J.; Toste, D. *Nature* **2011**, 470, 245. (b) Pousse, G.; Devineau, A.; Dalla, V.; Humphreys, L.; Lasne, M. C.; Rouden, J.; Blanchet, J. *Tetrahedron* **2009**, 65, 10617. (c) Parmar, D.; Sugiono, E.; Raja, S.; Rueping, M. *Chem. Rev.* **2014**, 114, 9047.

⁸² L'introduction de deux groupes trifluorométhyles électroattracteurs augmente également l'acidité de Brønsted voir : Kaupmees, K.; Tolstoluzhsky, N.; Raja, S.; Rueping, M.; Leito, I. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, 52, 11569.

⁸³ Lin, Y. M.; Fu, I. P.; Uang, B. J. *Tetrahedron: Asymmetry* **2001**, 12, 3217.





Entrée	Solvant	Rendements (%)	ee
1	-	66	25%
2	THF	93	0%
3	toluène	79	0%
4	CH ₂ Cl ₂	77	0%

Tableau 6

Ensuite, la réactivité de deux dérivés du BINOL porteurs de groupes encombrés en position 3,3' a été évaluée. En présence du dérivé **3.41**, un rendement de 71% a été obtenu avec une absence totale d'excès énantiomérique (schéma 49), de même qu'en présence du dérivé **3.41** porteur d'un groupe phényle en position 3,3'.

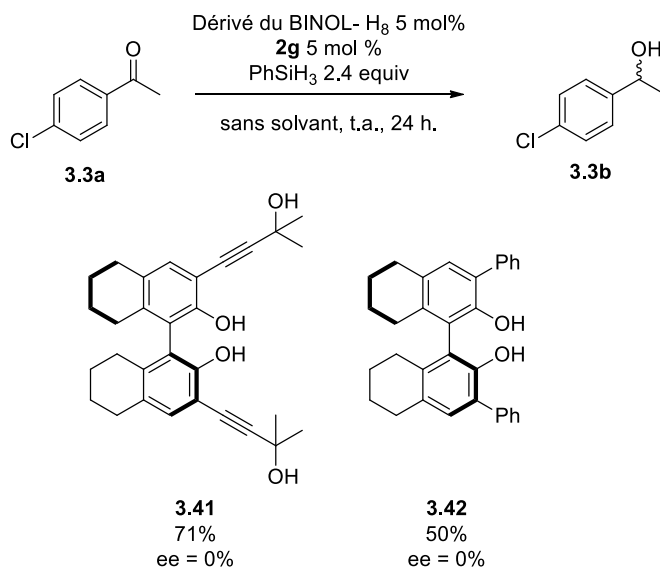


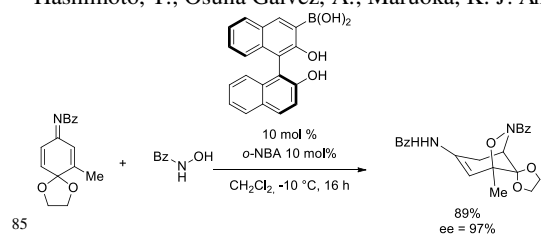
Schéma 49

Cependant, l'utilisation d'un acide borinique dérivé du BINOL permettra probablement une amélioration de ces excès énantiomériques. Des résultats récents décrits par Maruoka peuvent être une source d'inspiration. En effet, la synthèse d'acide borinique dérivé du BINOL pour la catalyse énantiosélective de la réaction d'aza-Michael (schéma 47) y est notamment

décrite.⁸⁴ Dans ces conditions, les énamides cycliques sont obtenus avec des rendements jusqu'à 89% et des excès énantiomériques jusqu'à 97%.⁸⁵

Sur le modèle du catalyseur de Maruoka, il serait intéressant d'évaluer l'activité d'un acide borinique dérivé du BINOL pour la réaction d'hydrosilylation des cétones énantioselectives.

⁸⁴ Hashimoto, T.; Osuna Galvez, A.; Maruoka, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, 137, 16016.



3. Conclusion

Au cours de ces travaux, le transfert d'hydrure entre un hydrosilane et un acide borinique a été étudié. La présence d'une base de Lewis ainsi que la structure du phénylsilane se sont révélés indispensables au transfert d'hydrure et ont conduit à l'amine borane **3.2**.

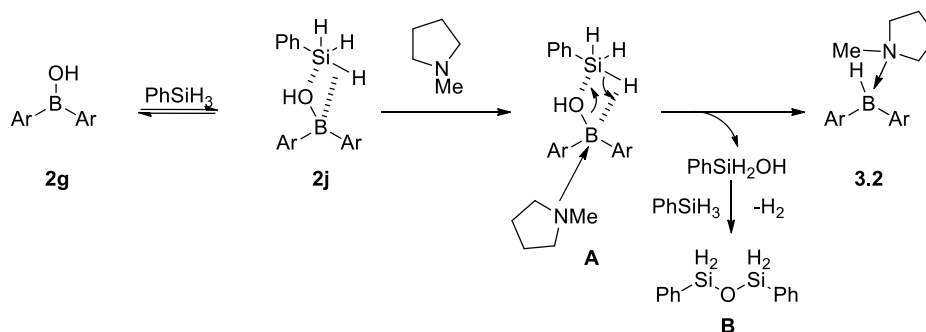


Schéma 50

Cette réactivité singulière fait suite à nos travaux sur l'étude mécanistique de la réduction des amides par les acides boriniques. Elle représente à notre connaissance l'un des rares exemples d'un transfert d'hydrure entre un hydrosilane et un acide de Lewis non-métallique.

Grâce à cette étude, le mécanisme de l'hydrosilylation de la fonction cétone par un acide borinique a été rationalisé (schéma 51).

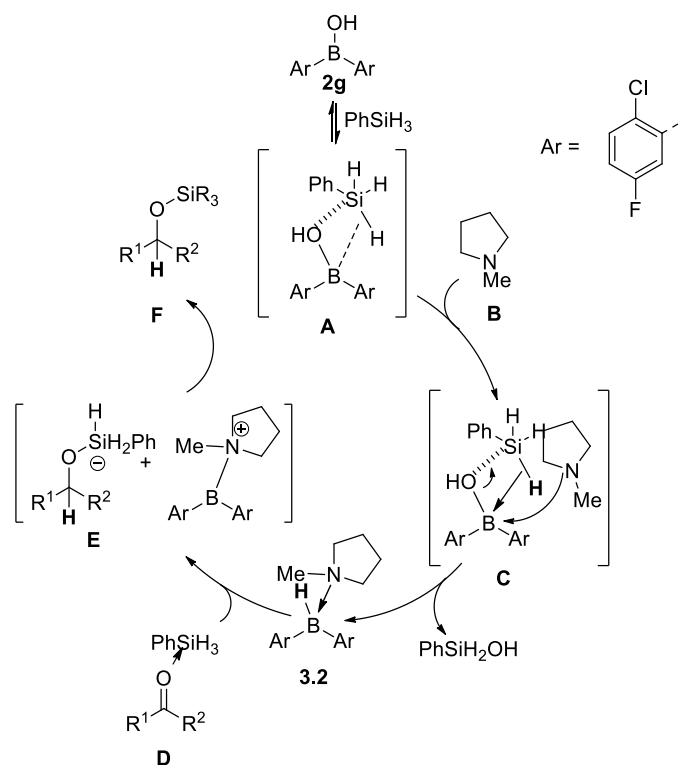


Schéma 51

Puis cette méthodologie d'hydrosilylation des cétones, des aldéhydes et des imines a été exemplifiée. Globalement les conditions ont engendré une bonne réactivité en présence de ces trois fonctions, avec une chimiosélectivité comparable avec celle observée dans le cas des amides (schéma 52).

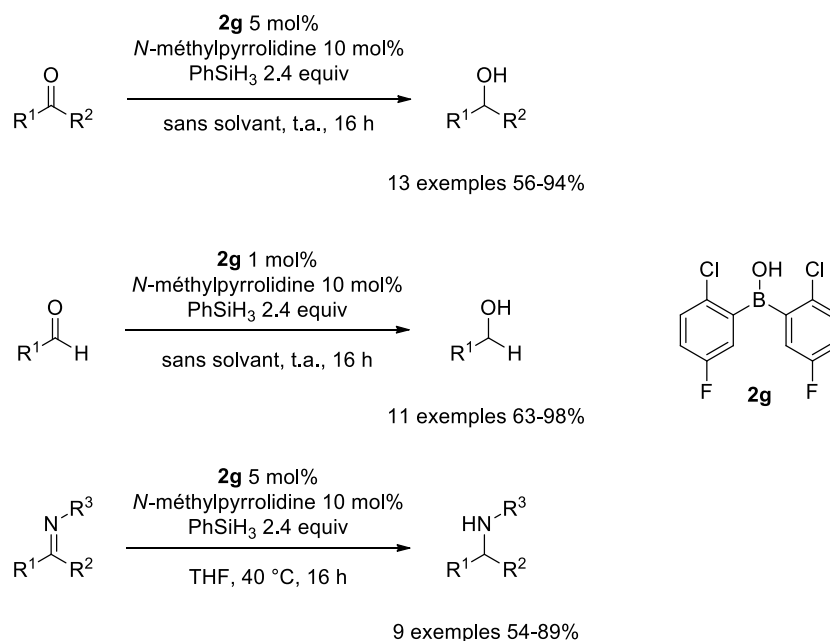


Schéma 52

Enfin, une extension des conditions à l'hydrosilylation asymétrique de la fonction cétone a été tentée. Cependant, aucun excès énantiomérique n'a été obtenu que ce soit en présence de BINAP ou encore d'acides de Brønsted chiraux dérivés du BINOL, seul un modeste excès énantiomérique de 13% a pu être détecté à l'aide du catalyseur de Takemoto

Ce n'est qu'en utilisant un dérivé du BINOL qu'un excès énantiomérique encourageant de 25% a été obtenu, sans que celui-ci puisse être augmenté que ce soit en changeant le solvant ou en modifiant les substituants du BINOL sur les positions 3,3'.

4. Partie expérimentale

4.1. General remarks

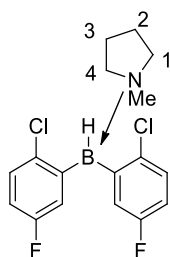
Unless otherwise stated, all reactions were performed under an argon atmosphere using flame-dried glassware. All ketones **3.3a-3.16a** and aldehydes **3.4a, 3.17a-3.26a** was purchased from Sigma-Aldrich, TCI Chemicals, Alpha Aesar and used without further purification. All the imines **3.27a-3.35a** were readily available in our laboratory and was prepared according previously reported procedure and use without further purification.⁸⁶

(-)-Sparteine **3.36**, (S)-N,N-dimethyl-1-[(R)-2-(diphenylphosphino)ferrocenyl]ethylamine **3.37**, 1-[3,5-bis(trifluoromethyl)phenyl]-3-[(1S,2S)-(-)-2-(dimethylamino)cyclohexyl]thiourea **3.38**, R-BINAP **3.38** were purchased from Sigma-Aldrich, TCI Chemicals, Strem Chemicals and used without further purification. All phosphoric acids, dithio-phosphoric acids and BINOL-derivatives **3.40, 3.41, 3.42** were readily available in our laboratory and use without further purification.

4.2. Preparation of amine-borane 3.2

To a dried tube flushed with argon (three times) was introduced borinic acid **2g** (50 mg, 0.174 mmol, 1 equiv) and the tube was again flushed with argon (three times) then capped with a rubber septum. N-methylpyrrolidine (15 mg, 0.174 mmol, 1 equiv) and phenylsilane (0.047 mL, 37 mg, 0.348 mmol, 2 equiv) were successively added. The reaction mixture was stirred at room temperature for 1 h. After ¹¹B NMR monitoring of the reaction, evaporation of the volatiles under vacuum afforded the amine-borane complex **3.2**.

N-methylpyrrolidine bis(2-chloro-5-fluorophenyl)borane complex **3.2**



¹H NMR (400 MHz; CDCl₃) δ_H = 7.26 (dd, J = 8.2, 5.2 Hz, 4 H_{Ar}), 7.12-7.09 (m, 2 H_{Ar}), 6.84-6.80 (m, 2 H_{Ar}), 3.77 (s, 1 H_{B-H}), 3.54-3.50 (m, 2 H_{4 or 1}), 3.16-3.12 (m, 2 H_{4 or 1}), 2.77 (s, 3 H_{N-Me}), 2.02-1.99 (m, 4 H₃₊₂).

¹³C NMR (101.6 MHz; CDCl₃) δ_C = 160.8 (d, J = 240.2 Hz, Cq), 135.9 (Cq), 130.7 (d, J = 7.2 Hz, CH), 128.3-127.7 (br, Cq), 121.8 (d, J = 25.1 Hz, CH), 113.8 (d, J = 25.1 Hz, CH), 60.6 (CH₃), 47.1 (CH₂), 22.3 (CH₂).

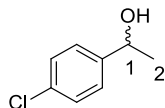
¹¹B NMR (160.4 MHz; CDCl₃) δ_B = - 1.99 (d, J = 85 Hz).

⁸⁶ Morales, S.; Guijarro, F. G.; Garcia Ruano, J. L.; Cid, B. J. Am. Chem. Soc. **2014**, 136, 1082.

4.3. General Procedure A for Ketones Hydrosilylation

To a dried tube flushed three times with argon was introduced borinic acid **2g** (14 mg, 0.05 mmol, 5 mol%). The tube was again flushed three times with argon and capped with a rubber septum. Then N-methylpyrrolidine (0.1 mmol, 8.5 mg, 10 mol%) followed by the corresponding ketone **3.3a-3.16a** (1 mmol, 1 equiv). Then phenylsilane was added (0.300 mL, 2.4 mmol, 2.4 equiv) under argon atmosphere. The resulting mixture was stirred for 16 h at room temperature. NaOH (5 mL, 1M) was added slowly, the resulting mixture was stirred at room temperature for 2 h. The mixture was diluted with CH₂Cl₂ (5 mL), and extracted three times with CH₂Cl₂ (3*10 mL), washed with brine, dried over MgSO₄ and filtered. Subsequent evaporation under vacuum followed by purification by flash column chromatography under silica gel afforded the desired alcohols.

Rac-1-(4-chlorophenyl)ethanol **3.3b**

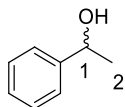


The title compound was known and fully described.⁸⁷ It was prepared using the general procedure **A** involving phenylsilane (0.300 mL, 2.4 mmol, 2.4 equiv) with 4-chloroacetophenone **3.3a** (154 mg, 1 mmol). Alcohol **3.3b** (146 mg, 0.94 mmol, 94%) was isolated as a colourless oil after purification by flash column chromatography using cyclohexane/ethyl acetate 80/20 as eluent. The ¹H and ¹³C NMR data are consistent with those reported in the literature.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ_H = 7.26-7.25 (m, 4 H_{Ar}), 4.81 (q, J = 6.4 Hz, 1 H₁), 2.0 (br, 1 H_{OH}), 1.42 (d, J = 6.4 Hz, 3 H₂).

¹³C NMR (101.6 MHz, CDCl₃) δ_C = 144.2 (C_q), 133.0 (C_q), 128.6 (CH), 126.8 (CH), 69.7 (CH), 25.2 (CH₃).

Rac-phenylmethanol **3.5b**

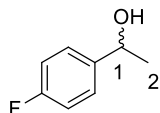


The title compound was known and fully described.⁸⁸ It was prepared using the general procedure **A** involving phenylsilane (0.300 mL, 2.4 mmol, 2.4 equiv) with acetophenone **3.5a** (120 mg, 1 mmol). Alcohol **3.5b** (112 mg, 0.92 mmol, 92%) was isolated as a colourless oil after purification by flash column chromatography using cyclohexane/ethyl acetate 85/15 as eluent. The ¹H and ¹³C NMR data are consistent with those reported in the literature.

¹H NMR (400 MHz; CDCl₃) δ_H = 7.22-7.18 (m, 2 H_{Ar}), 7.17-7.14 (m, 2 H_{Ar}), 7.10-7.08 (m, 1 H_{Ar}), 4.51 (q, J = 6.5 Hz, 1 H₁), 1.27 (d, J = 6.5 Hz, 3 H₂).

¹³C NMR (101.6 MHz; CDCl₃) δ_C = 146.7 (C_q), 128.4 (C_q), 127.1 (CH), 125.2 (CH), 70.2 (CH), 25.6 (CH₃).

Rac-1-(4-fluorophenyl)ethanol **3.6b**



The title compound was known and fully described.⁸⁹ It was prepared using the general procedure **A** involving phenylsilane (0.300 mL, 2.4 mmol, 2.4 equiv) with 4-fluoroacetophenone **3.6a** (138 mg, 1 mmol). Alcohol **3.6b** (128 mg, 0.92 mmol, 92%) was isolated as a colourless oil after purification by flash column chromatography using cyclohexane/ethyl acetate 85/15 as eluent. The ¹H, ¹⁹F and ¹³C NMR data are consistent with those reported in the literature.

⁸⁷ Ngo, H. L.; Lin, W. J. *Org. Chem.* **2005**, *70*, 1177.

⁸⁸ Kantam, M. L.; Laha, S.; Yadav, J.; Likhar, P. R.; Sreedhar, B.; Jha, S.; Bhargava, S.; Udayakiran, M.; B. Jagadeesh, B. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 2979.

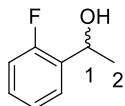
⁸⁹ Clarke, M. L.; Diaz-Valenzuela, M. B.; Slawin, A. M. Z. *Organometallics* **2007**, *26*, 16.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) $\delta_{\text{H}} = 7.57$ (t, $J = 5.6$ Hz, 2 H_{Ar}), 7.26 (t, $J = 8.8$ Hz, 2 H_{Ar}), 4.57 (q, $J = 6.4$ Hz, 1 H_1), 1.29 (d, $J = 6.4$ Hz, 3 H_2).

^{13}C NMR (101.6 MHz; CDCl_3) $\delta_{\text{C}} = 161.5$ (d, $J = 247.9$ Hz, Cq), 141.51 (d, $J = 3.0$ Hz, Cq), 127.0 (d, $J = 8.1$ Hz, CH), 115.2 (d, $J = 21.6$ Hz, CH), 69.7 (CH), 25.3 (CH_3).

^{19}F NMR (376 MHz; CDCl_3) $\delta_{\text{F}} = -115.3$.

Rac-1-(2-fluorophenyl)ethanol **3.7b**



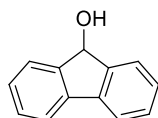
The title compound was known and fully described.⁹⁰ It was prepared using the general procedure **B** involving phenylsilane (0.300 mL, 2.4 mmol, 2.4 equiv) with 2-fluoro-acetophenone **3.7a** (138 mg, 1 mmol). Alcohol **3.6b** (114 mg, 0.82 mmol, 82%) was isolated as a colourless oil after purification by flash column chromatography using cyclohexane/ethyl acetate 85/15 as eluent. The ^1H , ^{19}F and ^{13}C NMR data are consistent with those reported in the literature.

^1H NMR (400 MHz; CDCl_3) $\delta_{\text{H}} = 7.6$ (t, $J = 6.1$ Hz, 1 H_{Ar}), 7.38-7.33 (m, 1 H_{Ar}), 7.26 (t, $J = 6.1$ Hz, 1 H_{Ar}), 7.10 (t, $J = 10.8$ Hz, 1 H_{Ar}), 5.31 (q, $J = 6.4$ Hz, 1 H_2), 2.13 (br, 1 H_{OH}), 1.62 (d, $J = 6.4$ Hz, 3 H_1).

^{13}C NMR (101.6 MHz; CDCl_3) $\delta_{\text{C}} = 159.6$ (d, $J = 245.0$ Hz, Cq), 132.7 (d, $J = 13.3$ Hz, Cq), 128.69 (d, $J = 8.3$ Hz, CH), 126.7 (d, $J = 4.6$ Hz, CH), 124.2 (d, $J = 3.3$ Hz, CH), 115.0 (d, $J = 21.4$ Hz, CH), 64.3 (d, $J = 2.9$ Hz, CH), 24.1 (CH_3).

^{19}F NMR (376 MHz; CDCl_3) $\delta_{\text{F}} = -120.1$.

9H-Fluoren-9-ol **3.8b**

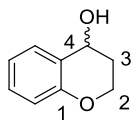


The title compound was known and fully described.⁹¹ It was prepared using the general procedure **A** involving phenylsilane (0.300 mL, 2.4 mmol, 2.4 equiv) with 2-fluoro-acetophenone **3.8a** (180 mg, 1 mmol). Alcohol **3.8b** (161 mg, 0.89 mmol, 89%) was isolated as a colourless solid after purification by flash column chromatography using cyclohexane/ethyl acetate 90/10 as eluent. The ^1H and ^{13}C NMR are consistent with those reported in the literature.

^1H NMR (400 MHz; CDCl_3) $\delta_{\text{H}} = 7.64$ -7.62 (m, 4 H_{Ar}), 7.39 (t, $J = 7.4$ Hz, 2 H_{Ar}), 7.32 (t, $J = 7.4$ Hz, 2 H_{Ar}), 5.58 (br, 1 H_{OH}), 1.81 (d, $J = 5.5$ Hz, 1 $\text{H}_{\text{CH-OH}}$).

^{13}C NMR (101.6 MHz; CDCl_3) $\delta_{\text{C}} = 145.1$ (Cq), 140.5 (Cq), 129.5 (CH), 128.1 (CH), 125.4 (CH), 119.8 (CH), 75.7 (CH).

Rac-chroman-4-ol **3.9b**



The title compound was known and fully described.⁹² It was prepared using the general procedure **A** involving phenylsilane (0.300 mL, 2.4 mmol, 2.4 equiv) with chroman-4-one **3.9a** (148 mg, 1 mmol). Alcohol **3.9b** (136.5 mg, 0.91 mmol, 91%) was isolated as a colourless oil after purification by flash column chromatography using cyclohexane/ethyl acetate 80/20 as eluent. The ^1H and ^{13}C NMR data are consistent with those reported in the literature.

⁹⁰ Xu, D.; Wang, S.; Shen, Z.; Xia, C.; Sun, W. *Org. Biomol. Chem.* **2012**, 10, 2730.

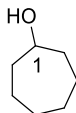
⁹¹ Chan, A.; Scheidt, K. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, 128, 4558.

⁹² Dieskau, A. P.; Begouin, J.-M.; Plietker, B. *Eur. J. Org. Chem.* **2011**, 5291.

^1H NMR (400 MHz; CDCl_3) $\delta_{\text{H}} = 7.30\text{--}7.17$ (m, 2 H_{Ar}), 6.80-6.63 (m, 2 H_{Ar}), 4.77 (t, $J = 6.5$ Hz, 1 H_4), 4.25-4.20 (m, 2 H_2), 2.17-1.96 (m, 2 H_3), 1.88 (br, 1 H_{OH}).

^{13}C NMR (101.6 MHz; CDCl_3) $\delta_{\text{C}} = 154.2$ (Cq), 129.6 (Cq), 129.4 (CH), 124.1 (CH), 120.3 (CH), 117.0 (CH), 63.1 (CH), 61.7 (CH_2), 30.7 (CH_2).

Cycloheptanol **3.10b**

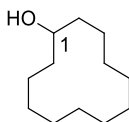


The title compound was known and fully described.⁹³ It was prepared using the general procedure **A** involving phenylsilane (0.300 mL, 2.4 mmol, 2.4 equiv) with cycloheptanone **3.10a** (112 mg, 1 mmol). Alcohol **3.10b** (57 mg, 0.59 mmol, 59%) was isolated as a colourless oil after purification by flash column chromatography using cyclohexane/ethyl acetate 90/10 as eluent. The ^1H and ^{13}C NMR data are consistent with those reported in the literature.

^1H NMR (400 MHz; CDCl_3) $\delta_{\text{H}} = 3.82\text{--}3.80$ (m, 1 H_1), 1.91-1.74 (m, 2 H), 1.65-1.32 (m, 10 H).

^{13}C NMR (101.6 MHz; CDCl_3) $\delta_{\text{C}} = 72.4$ (CH), 37.5 (CH_2), 28.0 (CH_2), 22.1 (CH_2).

Cyclododecanone **3.11b**

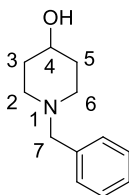


The title compound was known and fully described.⁹⁴ It was prepared using the general procedure **A** involving phenylsilane (0.300 mL, 2.4 mmol, 2.4 equiv) with cyclododecanol **3.11b** (182 mg, 1 mmol). Alcohol **3.11b** (103 mg, 0.56 mmol, 56%) was isolated as a colourless oil after purification by flash column chromatography using cyclohexane/ethyl acetate 90/10 as eluent. The ^1H and ^{13}C NMR data are consistent with those reported in the literature.

^1H NMR (400 MHz; CDCl_3) $\delta_{\text{H}} = 3.85\text{--}3.84$ (m, 1 H_1), 3.32-3.11 (m, 23 H_{CH_2}).

^{13}C NMR (101.6 MHz; CDCl_3) $\delta_{\text{C}} = 69.7$ (CH), 32.0 (CH_2), 24.2 (CH_2), 23.7 (CH_2), 23.1 (CH_2), 23.3 (CH_2), 21.2 (CH_2).

1-Benzylpiperidin-4-ol **3.12b**



The title compound was known and fully described.⁹⁵ It was prepared using the general procedure **A** involving phenylsilane (0.300 mL, 2.4 mmol, 2.4 equiv) with 1-benzylpiperidin-4-one **3.12a** (189 mg, 1 mmol). Alcohol **3.12b** (141 mg, 0.74 mmol, 74%) was isolated as a colourless oil after purification by flash column chromatography using cyclohexane/ethyl acetate 80/20 as eluent. The ^1H and ^{13}C NMR data are consistent with those reported in the literature.

^1H NMR (400 MHz; CDCl_3) $\delta_{\text{H}} = 7.36\text{--}7.14$ (m, 5 H_{Ar}), 3.70-3.55 (m, 1 H_4), 3.49 (s, 2 H_7), 2.83-2.61 (m, 2 $\text{H}_{2\text{ or }6}$), 2.25-2.10 (m, 2 $\text{H}_{2\text{ or }6}$), 1.95 (br, 1 H_{OH}), 1.89-1.78 (m, 2 $\text{H}_{3\text{ or }5}$), 1.62-1.48 (m, 2 $\text{H}_{3\text{ or }5}$).

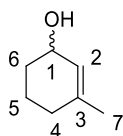
^{13}C NMR (101.6 MHz; CDCl_3) $\delta_{\text{C}} = 138.1$ (Cq), 129.0 (Cq), 128.6 (CH), 127.0 (CH), 67.8 (CH), 62.7 (CH_2), 51.2 (CH_2), 34.3 (CH_2).

⁹³ Misal Castro, L. C.; Bezier, D.; Sortais, J.-B.; Darcel, C. *Adv. Synth. Catal.* **2011**, 353, 1279.

⁹⁴ Kamata, K.; Yonehara, K.; Nakagawa, Y.; Uehara, K.; Mizuno, N. *Nat. Chem.* **2010**, 2, 478.

⁹⁵ Chen, F.; Topf, C.; Radnik, J.; Kreyenschulte, C.; Lund, H.; Schneider, M.; Surkus, A.-E.; Lin, H.; Junge, K.; Beller, M. J. *Am. Chem. Soc.* **2016**, 138, 8781.

Rac-3-methylcyclohex-2-enol **3.13b**

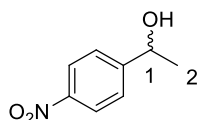


The title compound was known and fully described.⁹⁶ It was prepared using the general procedure **A** involving phenylsilane (0.300 mL, 2.4 mmol, 2.4 equiv) with 3-methylcyclohex-2-enone **3.13a** (110 mg, 1 mmol). Alcohol **3.13b** (85 mg, 0.76 mmol, 76%) was isolated as a colourless oil after purification by flash column chromatography using cyclohexane/ethyl acetate 90/10 as eluent. The ¹H and ¹³C NMR data are consistent with those reported in the literature.

¹H NMR (400 MHz; CDCl₃) δ_H = 5.48-5.46 (m, 1 H₂), 3.80-3.73 (m, 1 H₁), 2.31-2.19 (m, 1 H₄), 2.21-1.97 (m, 2 H₆), 1.93-1.74 (m, 2 H₅), 1.65 (br, 1 H_{OH}), 1.62 (s, 3 H₇).

¹³C NMR (101.6 MHz; CDCl₃) δ_C = 133.6 (CH), 116.0 (C_q), 66.1 (CH), 31.5 (CH₂), 30.5 (CH₂), 22.5 (CH₂), 18.9 (CH₃).

Rac-1-(4-nitrophenyl)ethanol **3.14b**

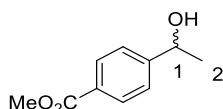


The title compound was known and fully described.⁸⁸ It was prepared using the general procedure **A** involving phenylsilane (0.300 mL, 2.4 mmol, 2.4 equiv) with 1-(4-nitrophenyl)ethanone **3.14a** (165 mg, 1 mmol). Alcohol **3.14b** (85 mg, 0.76 mmol, 76%) was isolated as a colourless oil after purification by flash column chromatography using cyclohexane/ethyl acetate 85/15 as eluent. The ¹H and ¹³C NMR data are consistent with those reported in the literature.

¹H NMR (400 MHz; CDCl₃) δ_H = 8.19-8.17 (m, 2 H_{Ar}), 7.58-7.55 (m, 2 H_{Ar}), 5.04 (d, J = 6.6 Hz, 1 H₁), 1.92 (br, 1 H_{OH}), 1.52 (d, J = 6.6 Hz, 3 H₂).

¹³C NMR (101.6 MHz; CDCl₃) δ_C = 153.1 (C_q), 147.2 (C_q), 126.2 (CH), 123.7 (CH), 69.2 (CH), 25.4 (CH₃).

Rac-methyl-4-(1-hydroxyethyl)benzoate **3.15b**



The title compound was known and fully described.⁹⁷ It was prepared using the general procedure **A** involving phenylsilane (0.300 mL, 2.4 mmol, 2.4 equiv) with methyl 4-acetylbenzoate **3.15a** (178 mg, 1 mmol). Alcohol **3.15b** (142 mg, 0.79 mmol, 79%) was isolated as a colourless oil after purification by flash column chromatography using cyclohexane/ethyl acetate 90/10 as eluent. The ¹H and ¹³C NMR data are consistent with those reported in the literature.

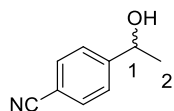
¹H NMR (400 MHz; CDCl₃) δ_H = 7.86 (d, J = 8.1 Hz, 2 H_{Ar}), 7.31 (d, J = 8.1 Hz, 2 H_{Ar}), 4.83 (q, J = 6.6 Hz, 1 H₁), 3.81 (s, 3 H_{OMe}), 2.88 (br, 1 H_{OH}), 1.39 (d, J = 6.6 Hz, 3 H₂).

¹³C NMR (101.6 MHz; CDCl₃) δ_C = 167.2 (C_q), 152.0 (C_q), 129.6 (C_q), 126.3 (CH), 125.0 (CH), 69.4 (CH), 52.3 (CH₃), 25.0 (CH₃).

Rac-4-(1-hydroxyethyl)benzotrile **4.16b**

⁹⁶ Nardi, M.; Sindona, G.; Costanzo, P.; Oliverio, M. *Tetrahedron* **2015**, 71, 1132.

⁹⁷ Rahaim-Jr, R. J.; Maleczka-Jz, R. E. *Org. Lett.* **2011**, 13, 584.



The title compound was known and fully described.⁹⁸ It was prepared using the general procedure **A** involving phenylsilane (0.300 mL, 2.4 mmol, 2.4 equiv) with 4-acetylbenzonitrile **3.16a** (145 mg, 1 mmol). Alcohol **3.16b** (132 mg, 0.90 mmol, 90%) was isolated as a colourless oil after purification by flash column chromatography using cyclohexane/ethyl acetate 90/10 as eluent. The ¹H and ¹³C NMR are consistent with those reported in the literature.

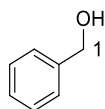
¹H NMR (400 MHz; CDCl₃) δ_H = 7.57 (d, J = 7.9 Hz, 2 H_{Ar}), 7.47 (d, J = 7.9 Hz, 2 H_{Ar}), 4.92 (q, J = 6.5 Hz, 1 H₁), 2.83 (br, 1 H_{OH}), 1.46 (d, J = 6.5 Hz, 3 H₂).

¹³C NMR (101.6 MHz; CDCl₃) δ_C = 151.8 (Cq), 132.7 (Cq), 126.6 (CH), 119.5 (CH), 111.3 (Cq), 69.8 (CH), 25.8 (CH₃).

4.4. General Procedure B for Aldehydes Hydrosilylation

To an oven-dried tube flushed three times with argon was introduced borinic acid **2g** (3 mg, 0.01 mmol, 1 mol%), the tube was again flushed three times with argon and capped with a rubber septum. Then N-methylpyrrolidine (0.1 mmol, 8.5 mg, 10 mol%) was added followed by the corresponding aldehyde **3.44a**, **3.17a-3.27a** (1 mmol, 1 equiv). Then phenylsilane was added (0.300 mL, 2.4 mmol, 2.4 equiv) under argon atmosphere. The resulting mixture was stirred for 16 h at room temperature. After 16 h at room temperature, NaOH (5 mL, 1M) was added slowly, the resulting mixture was stirred at room temperature for 2 h. The mixture was diluted with CH₂Cl₂ (5 mL), and extracted three times with CH₂Cl₂ (3*10 mL), washed with brine, dried over MgSO₄ and filtered. Subsequent evaporation under vacuum followed by purification by flash column chromatography under silica gel afforded the desired alcohols.

Phenylmethanol **3.4b**

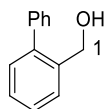


The title compound was known and fully described.⁹³ It was prepared using the general procedure **B** involving phenylsilane (0.300 mL, 2.4 mmol, 2.4 equiv) with benzaldehyde **3.4a** (106 mg, 1 mmol). Alcohol **3.4b** (95 mg, 0.8 mmol, 88%) was isolated as a colourless oil after purification by flash column chromatography using cyclohexane/ethyl acetate 90/10 as eluent. The ¹H and ¹³C NMR data are consistent with those reported in the literature.

¹H NMR (400 MHz; CDCl₃) δ_H = 7.40-7.24 (m, 5 H_{Ar}), 4.64 (s, 2 H₁), 2.37 (br, 1 H_{OH}).

¹³C NMR (101.6 MHz; CDCl₃) δ_C = 140.6 (Cq), 128.2 (CH), 127.3 (CH), 126.7 (CH), 65.0 (CH₂).

[1,1'-Biphenyl]-2-ylmethanol **3.17b**



The title compound was known and fully described.⁹⁹ It was prepared using the general procedure **B** involving phenylsilane (0.300 mL, 2.4 mmol, 2.4 equiv) with [1,1'-biphenyl]-2-carbaldehyde **3.17a** (182 mg, 1 mmol). Alcohol **3.17b** (174 mg, 0.95 mmol, 95%) was isolated as a white solid after purification by flash column chromatography using cyclohexane/ethyl acetate 85/15 as eluent. The ¹H and ¹³C NMR data are consistent with those reported in the literature.

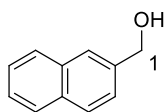
¹H NMR (400 MHz; CDCl₃) δ_H = 7.61-7.52 (m, 1 H_{Ar}), 7.48-7.29 (m, 8 H_{Ar}), 4.63 (s, 2 H₁), 1.68 (br, 1 H_{OH}).

⁹⁸ Liu, S.; Wolf, C. *Org. Lett.* **2007**, 9, 2965.

⁹⁹ Shaikh, N. S.; Junge, K.; Beller, M. *Org. Lett.* **2007**, 9, 5429.

^{13}C NMR (101.6 MHz; CDCl_3) δ_{C} = 141.2 (Cq), 140.6 (Cq), 138.0 (Cq), 130.2 (CH), 129.0 (CH), 128.3 (CH), 128.2 (CH), 127.8 (CH), 127.6 (CH), 127.1 (CH), 63.0 (CH_2).

Naphthalen-2-ylmethanol **3.18b**

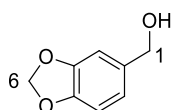


The title compound was known and fully described.⁹⁹ It was prepared using the general procedure **B** involving phenylsilane (0.300 mL, 2.4 mmol, 2.4 equiv) with 2-naphthaldehyde **3.18a** (156 mg, 1 mmol). Alcohol **3.18b** (154 mg, 0.98 mmol, 98%) was isolated as a colourless solid after purification by flash column chromatography using cyclohexane/ethyl acetate 95/5 as eluent. The ^1H and ^{13}C NMR data are consistent with those reported in the literature.

^1H NMR (400 MHz; CDCl_3) δ_{H} = 7.87-7.81 (m, 4 H_{Ar}), 7.50-7.47 (m, 3 H_{Ar}), 4.87 (s, 2 H_1), 1.79 (br, 1 H_{OH}).

^{13}C NMR (101.6 MHz; CDCl_3) δ_{C} = 138.7 (Cq), 133.2 (Cq), 132.8 (Cq), 128.3 (CH), 127.9 (CH), 127.6 (CH), 126.2 (CH), 125.8 (CH), 125.4 (CH), 125.1 (CH), 65.3 (CH_2).

Benzo[d][1,3]dioxol-5-ylmethanol **3.19b**

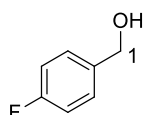


The title compound was known and fully described.⁹⁹ It was prepared using the general procedure **B** involving phenylsilane (0.300 mL, 2.4 mmol, 2.4 equiv) with benzo[d][1,3]dioxole-5-carbaldehyde **3.19a** (154 mg, 1 mmol). Alcohol **3.19b** (112 mg, 0.74 mmol, 74%) was isolated as a colorless solid after purification by flash column chromatography using cyclohexane/ethyl acetate 95/5 as eluent. The ^1H and ^{13}C NMR are consistent with those reported in the literature.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ_{H} = 6.87-6.86 (m, 1 H_{Ar}), 6.83-6.7 (m, 2 H_{Ar}), 5.96 (s, 2 H_6), 4.57 (d, J = 4.4 Hz, 2 H_1), 1.76 (br, 1 H_{OH}).

^{13}C NMR (101.6 MHz, CDCl_3) δ_{C} = 147.6 (Cq), 147.0 (Cq), 134.6 (Cq), 120.3 (CH), 108.1 (CH), 107.6 (CH), 101.1 (CH_2), 65.1 (CH_2).

(4-Fluorophenyl)methanol **3.20b**



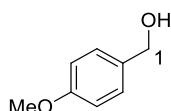
The title compound was known and fully described.⁹⁹ It was prepared using general procedure **B** involving phenylsilane (0.300 mL, 2.4 mmol, 2.4 equiv) with 4-fluorobenzaldehyde **3.20a** (124 mg, 1 mmol). Alcohol **3.20b** (119 mg, 0.95 mmol, 95%) was isolated as a colourless oil after purification by flash column chromatography using cyclohexane/ethyl acetate 95/5 as eluent. The ^1H , ^{19}F and ^{13}C NMR data are consistent with those reported in the literature.

^1H NMR (400 MHz; CDCl_3) δ_{H} = 7.31-7.29 (m, 2 H_{Ar}), 7.05-7.02 (m, 2 H_{Ar}), 4.64 (s, 2 H_1), 1.75 (br, 1 H_{OH}).

^{13}C NMR (101.6 MHz; CDCl_3) δ_{C} = 161.3 (d, J = 245.1 Hz, Cq), 136.4 (d, J = 2.4 Hz, Cq), 128.5 (d, J = 8.3 Hz, CH), 115.4 (d, J = 20.9 Hz, CH), 65.1 (CH_3).

^{19}F NMR (376 MHz; CDCl_3) δ_{F} = - 118.1.

(4-Methoxyphenyl)methanol **3.21b**



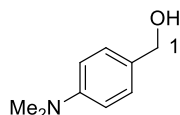
The title compound was known and fully described.⁹⁹ It was prepared using the general procedure **B** involving phenylsilane (0.300 mL, 2.4 mmol, 2.4 equiv) with 4-methoxybenzaldehyde **3.21a** (136 mg, 1 mmol). Alcohol **3.21b** (109 mg, 0.79 mmol, 79%) was isolated as a colourless oil after purification by flash column

chromatography using cyclohexane/ethyl acetate 95/5 as eluent. The ^1H and ^{13}C NMR data are consistent with those reported in the literature.

^1H NMR (400 MHz; CDCl_3) $\delta_{\text{H}} = 7.29$ (d, $J = 8.7$ Hz, 2 H_{Ar}), 6.91 (d, $J = 8.7$ Hz, 2 H_{Ar}), 4.61 (s, 2 H_1), 3.81 (s, 3 H_{OMe}), 1.65 (br, 1 H_{OH}).

^{13}C NMR (101.6 MHz; CDCl_3) $\delta_{\text{C}} = 159.1$ (Cq), 133.0 (Cq), 128.5 (CH), 113.7 (CH), 65.0 (CH_2), 55.2 (CH_3).

(4-(Dimethylamino)phenyl)methanol **3.22b**

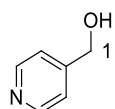


The title compound was known and fully described.⁹⁹ It was prepared using the general procedure **B** involving phenylsilane (0.300 mL, 2.4 mmol, 2.4 equiv) with 4-(dimethylamino)benzaldehyde **3.22a** (149 mg, 1 mmol). Alcohol **3.22b** (137 mg, 0.91 mmol, 91%) was isolated as a colourless oil after purification by flash column chromatography using cyclohexane/ethyl acetate 95/5 as eluent. The ^1H and ^{13}C NMR data are consistent with those reported in the literature.

^1H NMR (400 MHz; CDCl_3) $\delta_{\text{H}} = 7.12$ (d, $J = 8.7$ Hz, 2 H_{Ar}), 6.57 (d, $J = 8.7$ Hz, 2 H_{Ar}), 4.39 (s, 2 H_1), 2.76 (s, 6 $\text{H}_{2*\text{NMe}}$).

^{13}C NMR (101.6 MHz; CDCl_3) $\delta_{\text{C}} = 150.2$ (Cq), 128.7 (Cq), 128.5 (CH), 112.4 (CH), 65.2 (CH_2), 40.2 (CH_3).

Pyridin-4-ylmethanol **3.23b**

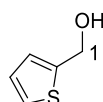


The title compound was known and fully described.⁹⁹ It was prepared using the general procedure **B** involving phenylsilane (0.300 mL, 2.4 mmol, 2.4 equiv) with isonicotinaldehyde **3.23a** (107 mg, 1 mmol). Alcohol **3.23b** (68 mg, 0.63 mmol, 63%) was isolated as a colourless oil after purification by flash column chromatography using cyclohexane/ethyl acetate 80/20 as eluent. The ^1H and ^{13}C NMR data are consistent with those reported in the literature.

^1H NMR (400 MHz; CDCl_3) $\delta_{\text{H}} = 8.41$ -8.36 (m, 2 H_{Ar}), 7.30-7.27 (m, 2 H_{Ar}), 5.46 (br, 1 H_{OH}), 4.71 (s, 2 H_1).

^{13}C NMR (101.6 MHz; CDCl_3) $\delta_{\text{C}} = 151.4$ (Cq), 148.3 (CH), 121.0 (CH), 62.4 (CH_2).

Thiophen-2-ylmethanol **3.24b**

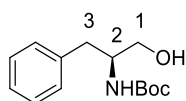


The title compound is known and fully described,⁹⁹ and was prepared using general procedure **B** involving phenylsilane (0.300 mL, 2.4 mmol, 2.4 equiv) with thiophene-2-carbaldehyde **3.24a** (112 mg, 1 mmol). Alcohol **3.24b** (74 mg, 0.65 mmol, 65%) was isolated as a colourless oil after purification by flash column chromatography using cyclohexane/ethyl acetate 80/20 as eluent. The ^1H and ^{13}C NMR data are consistent with those reported in the literature.

^1H NMR (400 MHz; CDCl_3) $\delta_{\text{H}} = 7.27$ (dd, $J = 4.8, 1.3$ Hz, 1 H_{Ar}), 6.95 (m, 2 H_{Ar}), 4.82 (d, $J = 5.6$ Hz, 2 H_1), 1.84 (br, 1 H_{OH}).

^{13}C NMR (101.6 MHz; CDCl_3) $\delta_{\text{C}} = 144.0$ (Cq), 126.7 (CH), 125.6 (CH), 60.1 (CH_2).

(S)-tert-butyl (1-Hydroxy-3-phenylpropan-2-yl)carbamate **3.25b**

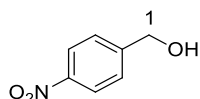


The title compound was known and fully described.¹⁰⁰ It was prepared using the general procedure **B** involving phenylsilane (0.300 mL, 2.4 mmol, 2.4 equiv) with (S)-tert-butyl (1-oxo-3-phenylpropan-2-yl)carbamate **3.25a** (249 mg, 1 mmol). Alcohol **3.25b** (228 mg, 0.91 mmol, 91%) was isolated as a colourless solid after purification by flash column chromatography using cyclohexane/ethyl acetate 80/20 as eluent. The ¹H and ¹³C NMR data are consistent with those reported in the literature.

¹H NMR (400 MHz; CDCl₃) δ_H = 7.31-7.20 (m, 5 H_{Ar}), 4.81 (br, 1 H_{NH}), 3.86 (br, 1 H_I), 3.66-3.50 (m, 2 H₃), 2.83 (d, J = 7.1 Hz, 2 H₂), 2.63 (br, 1 H_{OH}), 1.40 (s, 9 H_{tBu}).

¹³C NMR (101.6 MHz; CDCl₃) δ_C = 156.1 (Cq), 137.4 (Cq), 129.2 (Cq), 128.4 (CH), 126.3 (CH), 79.8 (Cq), 64.2 (CH₂), 53.4 (CH₂), 37.3 (CH₂), 28.2 (CH₃)

(4-Nitrophenyl)methanol **3.26b**



The title compound was known and fully described.⁹⁹ It was prepared using the general procedure **B** involving phenylsilane (0.300 mL, 2.4 mmol, 2.4 equiv) with 4-nitrobenzaldehyde **3.26a** (151 mg, 1 mmol). Alcohol **3.26b** (136 mg, 0.89 mmol, 89%) was isolated as a pale yellow solid after purification by flash column chromatography using cyclohexane/ethyl acetate 85/15 as eluent. The ¹H and ¹³C NMR data are consistent with those reported in the literature.

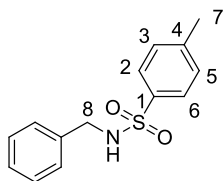
¹H NMR (400 MHz; CDCl₃) δ_H = 8.21 (d, J = 8.4 Hz, 2 H_{Ar}), 7.54 (d, J = 8.4 Hz, 2 H_{Ar}), 4.47 (d, J = 5.5 Hz, 2 H_I), 1.95 (t, J = 5.5 Hz, 1 H_{OH}).

¹³C NMR (101.6 MHz; CDCl₃) δ_C = 149.2 (Cq), 148.2 (Cq), 127.1 (CH), 123.6 (CH), 64.2 (CH₂).

4.5. General Procedure C for Imines Hydrosilylation

To an oven-dried tube flushed three times with argon was introduced borinic acid **2g** (14 mg, 0.05 mmol, 5 mol%). The tube was again flushed three times with argon and capped with a rubber septum. Then N-methylpyrrolidine (0.1 mmol, 8.5 mg, 10 mol%) was added followed by the corresponding imines **3.27a-3.35a** (1 mmol, 1 equiv) and THF (1 mL, 1 M). Then phenylsilane was added (0.300 mL, 2.4 mmol, 2.4 equiv) under argon atmosphere. The resulting mixture was stirred for 16 h at 40 °C. Subsequent evaporation under vacuum followed by purification by flash column chromatography under silica gel afforded the desired amines.

N-Benzyl-4-methylbenzenesulfonamide **3.27b**



The title compound was known and fully described.¹⁰¹ It was prepared using the general procedure **C** involving phenylsilane (0.300 mL, 2.4 mmol, 2.4 equiv) with N-benzylidene-4-methylbenzenesulfonamide **3.27a** (259 mg, 1 mmol). Amine **3.27b** (232 mg, 0.89 mmol, 89%) was isolated as a brown oil after purification by flash column chromatography using cyclohexane/ethyl acetate 60/40 as eluent. The ¹H and ¹³C NMR data are consistent with those reported in the literature.

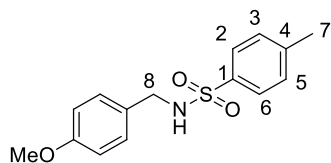
¹H NMR (400 MHz; CDCl₃) δ_H = 7.74 (d, J = 7.8 Hz, 2 H_{Ar}), 7.31-7.22 (m, 7 H_{Ar}), 5.01 (br, 1 H_{NH}), 4.12 (d, J = 6.1 Hz, 2 H₈), 2.49 (s, 3 H₇).

¹³C NMR (101.6 MHz; CDCl₃) δ_C = 143.5 (Cq), 136.8 (Cq), 136.3 (Cq), 129.7 (CH), 128.6 (CH), 127.8 (CH), 127.2 (CH), 126.4 (CH), 47.2 (CH₂), 21.5 (CH₃).

¹⁰⁰ Nelissen, J.; Nuyts, K.; Dehaen, W.; De Borggraeve, W. M. J. *Pept. Sci.* **2011**, *17*, 532.

¹⁰¹ Liu, C.; Lia, S.; Feng, S.; Sun, Q.; Yu, X.; Xu, Q. *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 5759.

N-(4-Methoxybenzyl)-4-methylbenzenesulfonamide **3.28b**



The title compound was prepared using the general procedure **C** involving phenylsilane (0.300 mL, 2.4 mmol, 2.4 equiv) with N-benzylidene-4-methylbenzenesulfonamide **3.28a** (289 mg, 1 mmol). Amine **3.28b** (226 mg, 0.78 mmol, 78%) was isolated as a colourless oil after purification by flash column chromatography using cyclohexane/ethyl acetate 50/50 as eluent.

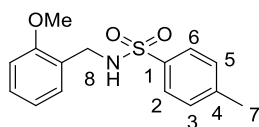
R_f = 0.15 (silica gel, 60:40 cyclohexane/ethyl acetate).

¹H NMR (400 MHz; CDCl₃) δ_H = 7.88 (d, J = 8.0 Hz, 2 H_{Ar}), 7.28 (d, J = 8.0 Hz, 2 H_{Ar}), 7.10 (d, J = 8.2 Hz, 2 H_{Ar}), 6.91 (d, J = 8.2 Hz, 2 H_{Ar}), 5.01 (br, 1 H_{NH}), 4.12 (d, J = 6.1 Hz, 2 H₈), 2.49 (s, 3 H_{OMe}).

¹³C NMR (101.6 MHz; CDCl₃) δ_C = 159.2 (Cq), 143.3 (Cq), 136.9 (Cq), 129.7 (Cq), 129.2 (CH), 128.4 (CH), 127.1 (CH), 114.0 (CH), 55.2 (CH₃), 46.7 (CH₂), 21.5 (CH₃).

HRMS (ESI) Calcd for [C₁₅H₁₇NO₃S+Na⁺] 314.0833, Found 314.0827.

N-(4-Methoxybenzyl)-2-methylbenzenesulfonamide **3.29b**

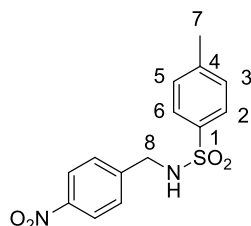


The title compound was known and fully described.¹⁰² It was prepared using the general procedure **C** involving phenylsilane (0.300 mL, 2.4 mmol, 2.4 equiv) with N-benzylidene-2-methylbenzenesulfonamide **3.29a** (289 mg, 1 mmol). Amine **3.29b** (215 mg, 0.74 mmol, 74%) was isolated as a colourless oil after purification by flash column chromatography using cyclohexane/ethyl acetate 60/40 as eluent. The ¹H and ¹³C NMR data are consistent with those reported in the literature.

¹H NMR (400 MHz; CDCl₃) δ_H = 7.90 (d, J = 8.2 Hz, 2 H_{Ar}), 7.42 (d, J = 6.4 Hz, 2 H_{Ar}), 7.24 (d, J = 8.2 Hz, 2 H_{Ar}), 7.01 (d, J = 6.4 Hz, 2 H_{Ar}), 5.27 (br, 1 H_{NH}), 4.16 (d, ³J_{N-H} = 7.9 Hz, 2 H₈), 3.92 (s, 3 H_{OMe}), 2.60 (s, 3 H₇).

¹³C NMR (101.6 MHz; CDCl₃) δ_C = 159.2 (Cq), 143.3 (Cq), 136.9 (Cq), 129.7 (Cq), 129.2 (CH), 128.4 (CH), 127.1 (CH), 114.0 (CH), 55.2 (CH₃), 46.7 (CH₂), 26.9 (CH₃).

N-(4-Methoxybenzyl)-4-nitrobenzenesulfonamide **3.30b**



The title compound was prepared using general procedure **C** involving phenylsilane (0.300 mL, 2.4 mmol, 2.4 equiv) with 4-methyl-N-(4-nitrobenzylidene)benzenesulfonamide **3.30a** (304 mg, 1 mmol). Amine **3.30b** (266 mg, 0.87 mmol, 87%) was isolated as a yellow oil after purification by flash column chromatography using cyclohexane/ethyl acetate 60/40 as eluent.

R_f = 0.1 (silica gel, 60:40 cyclohexane/ethyl acetate).

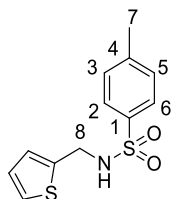
¹H NMR (400 MHz; CDCl₃) δ_H = 7.90 (d, J = 12.0 Hz, 2 H_{Ar}), 7.58 (d, J = 5.0 Hz, 2 H_{Ar}), 7.25 (d, J = 12.0 Hz, 2 H_{Ar}), 7.13 (d, J = 5.0 Hz, 2 H_{Ar}), 5.68 (br, 1 H_{NH}), 4.07 (d, ³J_{N-H} = 8.0 Hz, 2 H₈), 2.28 (s, 3 H₇).

¹³C NMR (101.6 MHz; CDCl₃) δ_C = 147.3 (Cq), 144.3 (Cq), 144.0 (Cq), 136.6 (Cq), 129.8 (CH), 128.5 (CH), 127.1 (CH), 123.6 (CH), 46.3 (CH₂), 21.5 (CH₃).

¹⁰² Hamid, M. H. S. A.; Allen, C. L.; Lamb, G. W.; Maxwell, A. C.; Maytum, H.C.; Watson, A. J. A.; Williams, J. M. J. J. Am. Chem. Soc. **2009**, 131, 1766.

HRMS (ESI) Calcd for $[C_{14}H_{15}N_2O_4S+H^+]$ 307.0756, Found 307.0753.

4-Methyl-N-(thiophen-2-ylmethyl)benzenesulfonamide **3.31b**

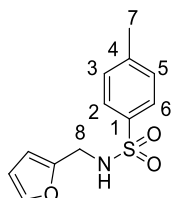


The title compound was known and fully described.¹⁰¹ It was prepared using the general procedure **C** involving phenylsilane (0.300 mL, 2.4 mmol, 2.4 equiv) with 4-methyl-N-(thiophen-2-ylmethylene)benzenesulfonamide **3.31a** (265 mg, 1 mmol). Amine **3.31b** (208 mg, 0.78 mmol, 78%) was isolated as a brown solid after purification by flash column chromatography using cyclohexane/ethyl acetate 60/40 as eluent. The 1H and ^{13}C NMR data are consistent with those reported in the literature.

1H NMR (400 MHz; $CDCl_3$) δ_H = 7.73 (d, J = 8.1 Hz, 2 H_{Ar}), 7.28 (d, J = 8.1 Hz, 2 H_{Ar}), 7.17-7.16 (m, 1 H_{Ar}), 6.86-6.85 (m, 2 H_{Ar}), 5.1 (br, 1 H_{NH}), 4.29 (d, $^3J_{N-H}$ = 6.1 Hz, 2 H_8), 2.41 (s, 3 H_7).

^{13}C NMR (101.6 MHz; $CDCl_3$) δ_C = 143.4 (Cq), 138.8 (Cq), 136.6 (Cq), 136.2 (CH), 129.5 (CH), 127.1 (CH), 126.3 (CH), 125.4 (CH), 41.7 (CH_2), 21.4 (CH_3).

N-(Furan-2-ylmethyl)-4-methylbenzenesulfonamide **3.32b**



The title compound was prepared using general procedure **C** involving phenylsilane (0.300 mL, 2.4 mmol, 2.4 equiv) with N-(furan-2-ylmethylene)-4-methylbenzenesulfonamide **3.32a** (249 mg, 1 mmol). Amine **3.32b** (198 mg, 0.79 mmol, 79%) was isolated as a pale brown oil after purification by flash column chromatography using cyclohexane/ethyl acetate 60/40 as eluent.

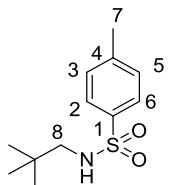
Rf = 0.35 (silica gel, 60:40 cyclohexane/ethyl acetate).

1H NMR (400 MHz; $CDCl_3$) δ_H = 7.72 (d, J = 7.6 Hz, 2 H_{Ar}), 7.31-7.19 (m, 4 H_{Ar}), 6.20 (br, 1 H_{Ar}), 6.07 (br, 1 H_{Ar}), 4.71 (br, 1 H_{NH}), 4.16 (d, $^3J_{NH}$ = 3.8 Hz, 2 H_8), 2.41 (s, 3 H_7).

^{13}C NMR (101.6 MHz; $CDCl_3$) δ_C = 149.5 (Cq), 143.4 (Cq), 142.4 (Cq), 136.8 (CH), 129.7 (CH), 129.6 (CH), 127.1 (CH), 126.4 (CH), 40.1 (CH_2), 27.1 (CH_3).

HRMS (ESI) Calcd for $[C_{12}H_{13}NO_3+H^+]$ 252.0616, Found 252.0619.

4-Methyl-N-neopentylbenzenesulfonamide **3.33b**



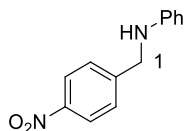
The title compound was known and fully described.¹⁰³ It was prepared using the general procedure **C** involving phenylsilane (0.300 mL, 2.4 mmol, 2.4 equiv) with N-(2,2-dimethylpropylidene)-4-methylbenzenesulfonamide **3.33a** (239 mg, 1 mmol). Amine **3.33b** (192 mg, 0.80 mmol, 80%) was isolated as a colourless oil after purification by flash column chromatography using cyclohexane/ethyl acetate 70/30 as eluent. The 1H and ^{13}C NMR data are consistent with those reported in the literature.

¹⁰³ Muther, K.; Mohr, J. Oestreich, M. *Organometallics* **2013**, 32, 6643.

^1H NMR (400 MHz; CDCl_3) $\delta_{\text{H}} = 7.75$ (d, $J = 8.1$ Hz, 2 H_{Ar}), 7.25 (d, $J = 8.1$ Hz, 2 H_{Ar}), 5.10 (br, 1 H_{Ar}), 2.42 (s, 3 H_7), 2.14 (d, $^3J_{\text{N-H}} = 3.9$ Hz, 2 H_8), 0.79 (s, 9 H_{tBu}).

^{13}C NMR (101.6 MHz; CDCl_3) $\delta_{\text{C}} = 143.1$ (Cq), 137.1 (Cq), 129.6 (CH), 127.0 (CH), 56.6 (CH_2), 31.3 (CH), 27.0 ($3 \times \text{CH}_3$), 21.5 (CH_3).

N-(4-Nitrobenzyl)aniline **3.34b**



The title compound was prepared using general procedure **C** involving phenylsilane (0.300 mL, 2.4 mmol, 2.4 equiv) with N-(4-nitrobenzylidene)aniline **3.34a** (226 mg, 1 mmol). Amine **3.34b** (123 mg, 0.54 mmol, 54%) was isolated as a pale yellow oil after purification by flash column chromatography using cyclohexane/ethyl acetate 60/40 as eluent.

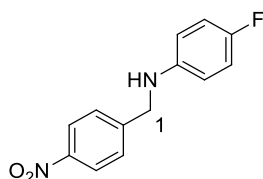
Rf = 0.25 (silica gel, 60:40 cyclohexane/ethyl acetate).

^1H NMR (400 MHz; CDCl_3) $\delta_{\text{H}} = 8.27$ (d, $J = 8.6$ Hz, 4 H_{Ar}), 7.61 (d, $J = 8.6$ Hz, 2 H_{Ar}), 7.28-7.25 (m, 3 H_{Ar}), 6.85-6.83 (m, 1 H_{NH}), 6.67 (d, $^3J_{\text{NH}} = 7.7$ Hz, 2 H_1).

^{13}C NMR (101.6 MHz; CDCl_3) $\delta_{\text{C}} = 147.5$ (Cq), 147.3 (Cq), 129.4 (Cq), 127.7 (CH), 123.8 (CH), 122.2 (CH), 118.2 (CH), 112.9 (CH), 47.6 (CH_2), 26.9 (CH_3).

HRMS (ESI) Calcd for $[\text{C}_{13}\text{H}_{13}\text{N}_2\text{O}_2 + \text{H}^+]$ 229.0982, Found 229.0977.

4-Fluoro-N-(4-nitrobenzyl)aniline **3.35b**



The title compound is known and fully described.¹⁰⁴ It was prepared using the general procedure **C** involving phenylsilane (0.300 mL, 2.4 mmol, 2.4 equiv) with 4-fluoro-N-(4-nitrobenzylidene)aniline **3.35a** (244 mg, 1 mmol). Amine **3.35b** (169 mg, 0.69 mmol, 69%) was isolated as a yellow solid after purification by flash column chromatography using cyclohexane/ethyl acetate 60/40 as eluent. The ^1H and ^{13}C NMR data are consistent with those reported in the literature.

^1H NMR (400 MHz; CDCl_3) $\delta_{\text{H}} = 8.19$ (d, $J = 8.0$ Hz, 2 H_{Ar}), 7.52 (d, $J = 8.6$ Hz, 2 H_{Ar}), 6.89 (t, $J = 8.6$ Hz, 2 H_{Ar}), 6.52-6.49 (m, 2 H_{Ar}), 4.43 (s, 2 H_1), 4.14 (br, 1 H_{NH}).

^{13}C NMR (101.6 MHz; CDCl_3) $\delta_{\text{C}} = 156.2$ (d, $J = 244.1$ Hz, Cq), 147.2 (Cq), 143.6 (Cq), 129.3 (m, CH), 127.7 (CH), 123.9 (CH), 115.7 (CH), 113.7 (CH).

^{19}F NMR (376 MHz; CDCl_3) $\delta_{\text{F}} = -127.02$.

¹⁰⁴ Waltz, F.; Pilette, L.; Verhaeghe, E.; Ambroise, Y. Chem. Med. Chem. **2011**, 6, 1775.

Références bibliographiques

¹ Marciniak, B. *Hydrosilylation: A Comprehensive Review on Recent Advances*, Springer, Berlin, **2009**.

² Mohr, J.; Hermeke, J.; Oestreich, M. *Chem. Soc. Rev.* **2014**, 44, 2202.

³ Addis, D.; Das, S.; Junge, K.; Beller, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, 50, 6004.

⁴ Volkov, A.; Tinnis, F.; Slagbrand, T.; Trillo, P.; Adolfsson, H. *Chem. Soc. Rev.* **2016**, 45, 6685.

⁵ Pour une revue sur l'hydrosilylation via l'activation d'une liaison Si-H, voir : Lipke, M. C.; Liberman-Martin, A. L.; Tilley, T. D. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2017**, 56, 2260.

⁶ Cheng, C.; Brookhart, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, 51, 9422.

⁷ (a) Park, S.; Brookhart, M. J. *Am. Chem. Soc.* **2012**, 134, 640. (b) Cheng, C.; Brookhart, M. J. *Am. Chem. Soc.* **2012**, 134, 11304. (c) Motoyama, Y.; Aoki, M.; Takaoka, N.; Aoto, R.; Nagashima, H. *Chem. Commun.* **2009**, 1574. (d) Bower, S.; Kreutzer, K. A.; Buchwald S. L. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1996**, 35, 1515. (e) Laval, S.; Dayoub, W.; Favre-Reguillon, A.; Demonchaux, P.; Mignani, G.; Lemaire, M. *Tetrahedron Lett.* **2010**, 51, 2092. (f) Tinnis, F.; Volkov, A.; Slagbrand, T.; Adolfsson, H. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, 55, 4562.

⁸ Pour une échelle de la nucléophilie des hydrosilanes, voir : Horn, M.; Schappele, L. H.; Lang-Wittkowski, G.; Mayr, H.; Ofial, A. *Chem. Eur. J.* **2013**, 19, 249.

⁹ Heiden, Z. M.; Lathem, A. P. *Organometallics.* **2015**, 34, 1818.

¹⁰ Pour une revues, voir : Feng, X.; Du, H. *Tetrahedron Lett.* **2014**, 55, 6959. Pour quelques exemples récents (a) Chen, Q.-A.; Klare, H. F. T.; Oestreich, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, 55, 3204. (b) Chen, J.; Chen, E. Y. X. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, 54, 6842. (c) Liberman-Martin, A. L.; Bergman, R. G.; Tilley, T. D. *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, 137, 5328. (d) Perez, M.; Qu, Z. W.; Caputo, C. B.; Podgorny, V.; Hounjet, L. J.; Hansen, A.; Dobrovetsky, R.; Grimme, S.; Stephan, D. W. *Chem. Eur. J.* **2015**, 21, 6491. (e) Boone, C.; Korobkov, I.; Nikonov, G. I. *ACS Catal.* **2013**, 3, 2336.

Pour un exemple d'activation des hydrosilanes par un acide de Brønsted, voir : Chen, Q. A.; Klare, H. F. T.; Oestreich, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2016**, 138, 7868.

¹¹ Pour des exemples récents d'activation d'hydrosilanes par des nucléophiles, voir : (a) Toutov, A. A.; Liu, W.-B.; Betz, K. N.; Fedorov, A.; Stoltz, B.; Grubbs, R. H. *Nature* **2014**,

518, 80. (b) Toutov, A. A.; Betz, N. K.; Haibach, M. C.; Romine, A. M.; Grubbs, R. H. *Org. Lett.* **2016**, 18, 5776.

¹² (a) Calas, R.; Frainnet E.; Bonastre, J. *CR. Acad. Sci. Paris.* **1960**, 261, 2987. (b) Sadykh-Zade, S. I.; Petrov, A. D. *Zb. Obsch. Kbim.* **1959**, 29, 3194.

¹³ (a) Thiel, W. R. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, 42, 5390. (b) Royo B.; Romão, C. C. J. *Mol. Catal. A: Chem.* **2005**, 236, 107. (c) Fernandes, A. C.; Fernandes, R.; Romão, C. C.; Royo, B. *Chem. Commun.* **2005**, 213. (d) Fernandes A. C.; Romão, C. C. J. *Mol. Catal. A: Chem.* **2006**, 253, 96 (e) Reis, P. M.; Romão C. C.; Royo, B.; Dalton *Trans.* **2006**, 1842.

¹⁴ Pour une revue, voir : Diez-Gonzalez, S.; Nolan, S. P. *Org. Prep. Proced. Int.* **2007**, 39, 523.

¹⁵ Pour des revues, voir : (a) Valyaev, D. A.; Lavigne, G.; Lugan, N. *Coord. Chem. Rev.* **2016**, 308, 191. (b) Niu, Q.; Sun, H.; Li, X.; Klein, H.-F.; Florke, U. *Organometallics* **2013**, 32, 5235. (c) Nesbit, M. A.; Suess, D. L. M.; Peters, J. C. *Organometallics* **2015**, 24, 4741.

¹⁶ Pour des revues, voir : (a) Schoder, K.; Junge, K.; Beller, M. *Chem. Commun.* **2011**, 47, 4849. (b) Morris, R. H. *Chem. Sov. Rev.* **2009**, 38, 2282.

¹⁷ Rosales, M.; Esteruelas, M. A.; Oro, L. A.; Sanchez-Delgado, R. A. *J. Mol. Catal. A: Chem.* **1995**, 96, 231.

¹⁸ Pour une revue, voir : Riener, K.; Hoger, M. P.; Gigler, P.; Kuhn, R. E. *ACS. Catal.* **2012**, 2, 613.

¹⁹ (a) Park, S.; Brookhart, M. *Organometallics* **2012**, 29, 6057. (b) Chianese, A. R.; Mo, A.; Datta, Dibyadeep, D. *Organometallics.* **2009**, 28, 465. (c) Metsanen, T. T.; Hrobarik, P.; Klare, H. T. F.; Kaupp, M.; Oestreich, M. J. *Am. Chem. Soc.* **2014**, 136, 6912.

²⁰ Pour un exemple récent, voir : Vasilikogiannaki, E.; Titilas, I.; Gryparis, C.; Louka, A.; Lykakis, I. N.; Stratakis, M. *Tetrahedron* **2014**, 70, 6106.

²¹ Pour des exemples récents, voir : (a) Albright, A.; Gawley, R. E. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, 133, 19680. (b) Raha Roy, S.; Chandra Sau, S.; Mandal, S. K. *J. Org. Chem.* **2014**, 79, 9150. (c) Vergote, T.; Nahra, F.; Merschaert, A.; Riant, A.; Peeters, D.; Leyssens, T. *Organometallics* **2014**, 33, 1953.

²² Pour une revue, voir : Diez-Gonzalez, S.; Nolan, S. P. *Acc. Chem. Res.* **2008**, 41, 349.

²³ Pour une revue, voir : Meister, T. K.; Riener, K.; Gigler, P.; Stohrer, J.; Herrmann, W. A.; Kuhn, F. E. *ACS. Catal.* **2016**, 6, 1274.

²⁴ (a) Zuev, V. V.; de Vekki, D. A. *Phosphorus Sulfur.* **2005**, 180, 2071. (b) Caseri, W.; Pregosin, P. S. *Organometallics* **1988**, 7, 1373.

²⁵ Pour une revue, voir : Corey, J. Y. *Chem. Rev.* **2011**, 111, 863.

- ²⁶ Dioumaev, V. K.; Bullock, R. M. *Nature* **2003**, 424, 530.
- ²⁷ Une présentation bibliographique de l'hydrosilylation asymétrique des cétones sera présentée au cours de la partie 2.6, cependant un exemple est donné par soucis de clarté.
- ²⁸ Zuo, Z.; Zhang, L.; Leng, X.; Huang, Z. *Chem. Commun.* **2015**, 51, 5073.
- ²⁹ Parks, D. J.; Piers, W. E. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, 118, 9440.
- ³⁰ Rendler, S.; Oestreich, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, 47, 5997.
- ³¹ Pour une rationalisation du mécanisme de type S_Ni avec rétention de configuration, voir : Cram, D. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1952**, 75, 332.
- ³² (a) Piers, W. E.; Marwitz, A. J. V.; Mercier, L. G. *Inorg. Chem.* **2011**, 50, 12252. (b) Sakata, K.; Fujimoto, H. *J. Org. Chem.* **2013**, 78, 12505.
- ³³ Houghton, A. Y.; Hurmalainen, J.; Mansikkamaki, A.; Piers, W. E.; Tuononen, H. M. *Nat. Chem.* **2014**, 6, 983.
- ³⁴ Pour d'autres applications récentes du perfluorotriphénylborane voir : (a) Fu, M.-C.; Cheng, W.-M.; Shang, R.; Fu, Y. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, 54, 9042. (b) Zhang, Z.-Y.; Liu, Z.-Y.; Guo, R.-T.; Zhao, Y.-Q.; Li, X.; Wang, X.-C. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2017**, 56, 1. (c) Chatterjee, I.; Porwal D.; Oestreich, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2017**, 129, 3438.
- ³⁵ Chen, J.; Chen, E. Y. X. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, 54, 6842
- ³⁶ Koller, J.; Bergman, R. G. *Organometallics* **2012**, 31, 2530.
- ³⁷ (a) Perez, M.; Hounjet, L. J.; Caputo, C. B.; Dobrovetsky, R.; Stephan, D. W. *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, 135, 18308. (b) Holthausen, M. H.; Mehta, M.; Stephan, D. W. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, 53, 6538.
- ³⁸ Perez, M.; Qu, Z. W.; Caputo, C. B.; Podgorny, V.; Hounjet, L. J.; Hansen, A.; Dobrovetsky, R.; Grimme, S.; Stephan, D. W. *Chem. Eur. J.* **2015**, 21, 6491.
- ³⁹ Liberman-Martin, A. L.; Bergman, R. G.; Tilley, T. D. *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, 137, 5328.
- ⁴⁰ Reye, C.; Perz, R.; Boyer, J.; Corriu, R. J. P. *J. Organomet. Chem.* **1979**, 172, 143.
- ⁴¹ Pour une revue voir : Chuit, C.; Reye, C.; Corriu, R. J. P.; Young, C. J. *Chem. Rev.* **1993**, 93, 1371. Pour un exemple plus récent voir : Kawanami, Y.; Yuasa, H.; Toriyama, F.; Yoshida, S.; Baba, T. *Catal. Commun.* **2003**, 4, 455.
- ⁴² Fujita, M.; Hiyama, T. *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, 106, 4629.
- ⁴³ (a) Addis, D.; Zhou, S.; Das, S.; Junge, K.; Kosslick, H.; Harloff, J.; Lund, H.; Schulz, A.; Beller, M. *Chem. Asian. J.* **2010**, 5, 2341. (b) Peng, D.; Zhang, M.; Huang, Z. *Chem. Eur. J.* **2015**, 21, 14737.
- ⁴⁴ Revunova, K.; Nikonov, G. I. *Chem. Eur. J.* **2014**, 20, 839.
- ⁴⁵ Zhao, M.; Xie, W.; Cui, C. *Chem. Eur. J.* **2014**, 20, 9259.

- ⁴⁶ Zhang, J.; Park, S.; Chang, S. *Angew. Chem. Int.* **2017** DOI: 10.1002/anie.201708109
- ⁴⁸ (a) Kanzian, T.; Nigst, T. A.; Maier, A.; Pichl, S.; Mayr, H. *Eur. J. Org. Chem.* **2009**, 6379.
(b) Ammer, J.; Baidya, M.; Kobayashi, S.; Mayr, H. *J. Phys. Org. Chem.* **2010**, 23, 1029.
Dans ces deux études le paramètre nucléophile de la N-méthylbenzylamine n'a pas été rapporté.
- ⁵⁰ Horn, M.; Schappele, L. H.; Lang-Wittowski, G.; Mayr, H.; Ofial, A. *Chem. Eur. J.* **2013**, 19, 249.
- ⁵³ Pour des études sur la réactivité des amines-boranes pour la réduction des cétones, voir :
Andrews, G. C.; Crawford, T. C. *Tetrahedron Lett.* **1980**, 21, 693.
- ⁵⁵ (a) Mancini, R. S.; McClary, C. A.; Anthonipillai, S.; Taylor, M. *J. Org. Chem.* **2015**, 80, 8501. (b) Dimitrijevic, E.; Taylor, M. *Chem. Sci.* **2013**, 4, 3298.
- ⁵⁶ Pour une échelle de nucléophilie des bases azotées, voir : Ammer, J.; Baidya, M.; Kobayashi, S.; Mayr, H. *J. Phys. Org. Chem.* **2010**, 23, 1029. Pour une échelle de nucléophilie des bases phosphorées, voir : Kempf, B.; Mayr, H. *Chem. Eur. J.* **2005**, 11, 917.
- ⁵⁹ Blackwell, J. M.; Sonmor, E. R.; Scoccitti, T.; Piers, W. E. *Org. Lett.* **2000**, 2, 3921.
- ⁶² (a) Blaser, H. U.; Malan, C.; Pugin, B.; Spindler, F.; Steiner, H.; Studer, M. *Adv. Synth. Catal.* **2003**, 345, 103. (b) Naud, F.; Spindler, F.; Rueggeberg, C. J.; Schmidt, A. T.; Blaser, H. U. *Org. Process Res. Dev.* **2007**, 11, 519.
- ⁶³ Yamamoto, K.; Hayashi, T.; Kumada, M. *J. Organomet. Chem.* **1973**, 54, 45.
- ⁶⁴ Brunner, H. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1983**, 22, 897.
- ⁶⁵ Pour une revue, voir : Carpentier, J.-F.; Bette, V. *Curr. Org. Chem.* **2002**, 6, 913.
- ⁶⁶ Malacea, R.; Poli, R.; Manoury, E. *Coord. Chem. Rev.* **2010**, 254, 729.
- ⁶⁷ (a) Beth-Carther, M.; Schiott, B.; Gutierrez, A.; Buchwald, S. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, 116, 11667. (b) Bandini, M.; Cozzi, P.-G.; Negro, L.; Umani-Ronchi, A. *Chem. Commun.* **1999**, 39. (c) Yus, M.; Ramon, D. *J. Chem. Rev.* **2006**, 106, 2126.
- ⁶⁸ (a) Takei, I.; Nishibayashi, Y.; Ishii, Y.; Mizobe, Y.; Uemura, S.; Hidai, M. *Chem. Commun.* **2001**, 2360. (b) Nishibayashi, Y.; Takei, I.; Uemura, S.; Hidai, M. *Organometallics* **1998**, 17, 3420.
- ⁶⁹ Nolin, K. A.; Ahn, R. W.; Kobayashi, Y.; Kennedy-Smith, J. J.; Toste, D. *Chem. Eur. J.* **2010**, 16, 9555.
- ⁷⁰ Pour des revues, voir : (a) Łowicki, D.; Baś, S.; Mlynarski, J. *Tetrahedron* **2015**, 71, 1339. (b) Enthaler, S. *ACS Catal.* **2013**, 3, 150.

⁷¹ Pour des exemples récents voir : (a) Bezlada, A.; Szewczyk, M.; Mlynarski, J. *J. Org. Chem.* **2016**, 81, 336. (b) Bezlada, A.; Szewczyk, M.; Mlynarski, J. *ChemCatChem.* **2016**, 8, 3575.

⁷² Pour des revues, voir : (a) Arena, C. G. *Mini-Rev. Org. Chem.* **2009**, 6, 159. (b) Yoshimura, M.; Tanaka, S.; Kitamura, M. *Tetrahedron Lett.* **2014**, 55, 3635.

⁷³ Pour des exemples plus récents, voir : (a) Junge, K.; Wendt, B.; Addis, D.; Zhou, S.; Das, S.; Beller, M. *Chem. Eur. J.* **2010**, 16, 68. (b) Kantam, M. L.; Yadav, J.; Laha, S.; Srinivas, P. S. B.; Figueras, F. J. *Org. Chem.* **2009**, 74, 4608. (c) Zhou, J. N.; Fang, Q.; Hu, Y. H.; Yang, L. Y.; Wu, F. F.; Xie, L. J.; Wu, J.; Li, S. *Org. Biomol. Chem.* **2014**, 12, 1009. (d) Zhang, X. C.; Wu, F.-F.; Li, S.; Zhou, J. N.; Wu, J.; Li, N.; Fang, W.; Lam, K. H.; Chan, A. S. C. *Adv. Synth. Catal.* **2011**, 353, 1457. (e) Moser, R.; Boskovic, Z. V.; Crowe, C. S.; Lipshutz, B. H. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, 132, 7852. (f) Yu, F.; Zhou, J.-N.; Zhang, X. C.; Sui, Y. Z.; Wu, F. F.; Xie, L.-J.; Chan, A. S. C.; Wu, J. *Chem. Eur. J.* **2011**, 17, 14234. (g) Liu, S.; Peng, J.; Yang, H.; Li, Y.; Lai, G. *Tetrahedron* **2012**, 68, 1371. (h) Malkov, A. V. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, 49, 9814. (i) Sui, Y.-Z.; Zhang, X.-C.; Wu, J. W.; Li, S.; Zhou, J. N.; Li, M.; Fang, W.; Chan, A. S. C.; Wun, J. *Chem. Eur. J.* **2012**, 18, 7486. (k) Qi, S.-B.; Li, M.; Li, S.; Zhou, J. N.; Wun, J. W.; Yu, F.; Zhang, X.-C.; Chan, A. S. C.; Wu, J. *Org. Biomol. Chem.* **2013**, 11, 929.

⁷⁴ Pour des revues, voir : (a) Gopalaiah, K. *Chem. Rev.* **2013**, 113, 3248. (b) Gaillard, S.; Renaud, J. L. *ChemSusChem.* **2008**, 1, 505.

⁷⁵ (a) Inagaki, T.; Phong, L.-T.; Furuta, A.; Ito, J. I.; Nishiyama, H. *Chem. Eur. J.* **2010**, 16, 3090. (b) Langlotz, B. K.; Wadepohl, H.; Gade, L. H. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, 47, 4670. (c) Shaikh, N. S.; Enthaler, S.; Junge, K.; Beller, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, 47, 2497.

⁷⁶ Bleith, T.; Wadepohl, H.; Gade, L. H. *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, 137, 2456.

⁷⁷ Susse, L.; Hermeke, J.; Oestreich, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2016**, 138, 6940.

⁷⁹ Miyabe, H.; Takemoto, Y. *CHIMIA* **2007**, 61, 269

⁸⁰ Hatano, M.; Goto, Y.; Izumiseki, A.; Akakura, M.; Ishihara, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, 137, 13472.

⁸¹ Pour des études de la comparaison de l'acidité de Brønsted entre des acides phosphoriques et phosphorodithioïque, voir : (a) Shapiro, N. D.; Rauniyar, V.; Hamilton, G. L.; Wu, J.; Toste, D. *Nature* **2011**, 470, 245. (b) Pousse, G.; Devineau, A.; Dalla, V.; Humphreys, L.; Lasne, M. C.; Rouden, J.; Blanchet, J. *Tetrahedron* **2009**, 65, 10617. (c) Parmar, D.; Sugiono, E.; Raja, S.; Rueping, M. *Chem. Rev.* **2014**, 114, 9047.

- ⁸² L'introduction de deux groupes trifluorométhyles électroattracteurs augmente également l'acidité de Bronsted voir : Kaupmees, K.; Tolstoluzhsky, N.; Raja, S.; Rueping, M.; Leito, I. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 11569.
- ⁸³ Lin, Y. M.; Fu, I. P.; Uang, B. J. *Tetrahedron: Asymmetry* **2001**, *12*, 3217.
- ⁸⁴ Hashimoto, T.; Osuna Galvez, A.; Maruoka, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, *137*, 16016.
- ⁸⁶ Morales, S.; Guijarro, F. G.; Garcia Ruano, J. L.; Cid, B. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 1082.
- ⁸⁷ Ngo, H. L.; Lin, W. J. *Org. Chem.* **2005**, *70*, 1177.
- ⁸⁸ Kantam, M. L.; Laha, S.; Yadav, J.; Likhar, P. R.; Sreedhar, B.; Jha, S.; Bhargava, S.; Udayakiran, M.; B. Jagadeesh, B. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 2979.
- ⁸⁹ Clarke, M. L.; Diaz-Valenzuela, M. B.; Slawin, A. M. Z. *Organometallics* **2007**, *26*, 16.
- ⁹⁰ Xu, D.; Wang, S.; Shen, Z.; Xia, C.; Sun, W. *Org. Biomol. Chem.* **2012**, *10*, 2730.
- ⁹¹ Chan, A.; Scheidt, K. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 4558.
- ⁹² Dieskau, A. P.; Begouin, J.-M.; Plietker, B. *Eur. J. Org. Chem.* **2011**, 5291.
- ⁹³ Misal Castro, L. C.; Bezier, D.; Sortais, J.-B.; Darcel, C. *Adv. Synth. Catal.* **2011**, *353*, 1279.
- ⁹⁴ Kamata, K.; Yonehara, K.; Nakagawa, Y.; Uehara, K.; Mizuno, N. *Nat. Chem.* **2010**, *2*, 478.
- ⁹⁵ Chen, F.; Topf, C.; Radnik, J.; Kreyenschulte, C.; Lund, H.; Schneider, M.; Surkus, A.-E.; Lin, H.; Junge, K.; Beller, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2016**, *138*, 8781.
- ⁹⁶ Nardi, M.; Sindona, G.; Costanzo, P.; Oliverio, M. *Tetrahedron* **2015**, *71*, 1132.
- ⁹⁷ Rahaim-Jr, R. J.; Maleczka-Jz, R. E. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 584.
- ⁹⁸ Liu, S.; Wolf, C. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 2965.
- ⁹⁹ Shaikh, N. S.; Junge, K.; Beller, M. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 5429.
- ¹⁰⁰ Nelissen, J.; Nuyts, K.; Dehaen, W.; De Borggraeve, W. M. J. *Pept. Sci.* **2011**, *17*, 532.
- ¹⁰¹ Liu, C.; Lia, S.; Feng, S.; Sun, Q.; Yu, X.; Xu, Q. *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 5759.
- ¹⁰² Hamid, M. H. S. A.; Allen, C. L.; Lamb, G. W.; Maxwell, A. C.; Maytum, H.C.; Watson, A. J. A.; Williams, J. M. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 1766.
- ¹⁰³ Muther, K.; Mohr, J.; Oestreich, M. *Organometallics* **2013**, *32*, 6643.
- ¹⁰⁴ Waltz, F.; Pilette, L.; Verhaeghe, E.; Ambroise, Y. *Chem. Med. Chem.* **2011**, *6*, 1775.

Chapitre 4 : Utilisation d'un système catalytique coopératif : acide borinique-hydrosilane et application à la synthèse d'amides.

Table des matières

1. Rappels bibliographiques	227
1.1. La fonction amide : généralités et problématiques	227
1.2. Rappels bibliographiques : synthèse d'amides	228
1.2.1. Généralités et problématique	228
1.2.2. Synthèse d'amides via l'ajout d'une quantité stœchiométrique d'un agent activant	229
1.2.3. Synthèse d'amides via l'utilisation de catalyseurs.....	238
2. Résultats expérimentaux	246
2.1. Contexte de l'étude.....	246
2.2. Résultats préliminaires	247
2.3. Optimisation du catalyseur et des conditions expérimentales	248
2.3.1. Influence du catalyseur et de la charge catalytique.....	248
2.3.2. Influence du solvant.....	250
2.3.3. Choix de l'hydrosilane	251
2.4. Etude de l'étendue de la réaction.....	251
2.4.1. Cas des amides dérivés d'alkyles amines ou d'aniline.....	251
2.4.2. Cas des amides dérivés d'aminoacides.....	253
2.4.3. Cas des dipeptides	253
3. Etude Mécanistique	257
4. Conclusion.....	263
5. Partie expérimentale	264

1. Rappels bibliographiques

1.1. La fonction amide : généralités et problématiques

Les amides font partie des fonctions les plus fréquemment rencontrées dans les molécules naturelles ou issues du vivant. En effet, elles constituent le lien essentiel entre les acides aminés au sein des protéines.¹

La structure électronique d'une fonction amide est caractérisée par recouvrement orbitalaire entre le doublet libre de l'azote et l'orbitale π du groupe carbonyle, ce qui confère à la liaison carbone-azote un caractère partiel de double liaison et augmente significativement sa stabilité conformationnelle, de plus cette délocalisation entraîne également la formation d'un proton acide sur l'atome d'azote, ce qui autorise la formation de liaisons hydrogènes.²

Ces propriétés singulières font que les amides occupent une place centrale dans la synthèse de molécules issues de la chimie médicinale, des polymères ou biorganique.²

A titre indicatif en 1999, 25% des principes actifs de l'industrie pharmaceutique contiennent une fonction amide.³ De plus, selon une étude publiée en 2006, la synthèse d'amides par condensation entre un acide carboxylique et une amine est la réaction la plus fréquemment rencontrée en chimie organique à hauteur de 16%.⁴

Bien que les amides soient des groupes fonctionnels très importants en chimie organique, les méthodologies de synthèses sont basées à 93% sur l'utilisation d'une quantité stœchiométrique d'un agent de couplage.^{5,6}

Ce constat a amené les chimistes,⁷ et notamment l'ACS Green Chemical Institute Pharmaceutical Roundtable à définir la synthèse d'amide propre et économique comme une des principales priorités de la recherche en chimie organique.⁶

¹ (a) Humphrey, J. M.; Chamberlin, A. R. *Chem. Rev.* **1997**, *97*, 2243. (b) Sewald, N.; Jakubke, H.-D. *Peptides: Chemistry and Biology*, Wiley, New York, **2009**. (c) Funabashi, M.; Yang, Z.; Nonaka, K.; Hosobuchi, M.; Fujita, Y.; Shibata, T.; Chi, X.; Lanen, V. *Nat. Chem. Biol.* **2010**, *6*, 581.

² Pour une revue, voir : Lundberg, H.; Tinnis, F.; Selander, N.; Adolfsson, H. *Chem. Soc. Rev.* **2014**, *43*, 2741.

³ Ghose, A. K.; Viswanadhan, V. N.; Wendoloski, J. J. *J. Comb. Chem.* **1999**, *1*, 55.

⁴ Carey, J. S.; Laffan, D.; Thomson, C.; Williams, M. T. *Org. Biomol. Chem.* **2006**, *4*, 2337.

⁵ (a) Roughley, S. D.; Jordan, A. M. *J. Med. Chem.* **2011**, *54*, 3451. (b) Constable, D. J. C.; Dunn, P. J.; Hayler, J. D.; Humphrey, G. R.; Leazer, Jr. J. L.; Linderman, R. J.; Lorenz, K.; Manley, J.; Pearlman, B. A.; Wells, A.; Zaks, A.; Zhang, T. *Y. Green Chem.* **2007**, *9*, 411.

⁶ (a) Adams, J. P.; Alder, C. M.; Andrews, I.; Bullion, A. M.; Campbell-Crawford, M. G.; Darcy, J. D.; Hayler, R. K.; Henderson, C. A.; Oare, I.; Pendrak, A. M.; Redman, L. E.; Shuster, H. F.; Sneddon, M.; Walker, M. D. *Green Chem.* **2013**, *15*, 1542. (b) Bryan, M. C.; Dillon, B.; Hamann, L. G.; Hughes, G. J.; Kopach, M. E.; Peterson, E. A.; Pourashraf, M.; Raheem, I.; Richardson, P.; Richter, D.; Sneddon, H. F. *J. Med. Chem.* **2013**, *15*, 6007.

1.2. Rappels bibliographiques : synthèse d'amides

1.2.1. Généralités et problématique

La méthodologie la plus directe pour la synthèse d'un amide consiste à condenser un acide carboxylique avec une amine. Cependant une réaction acide-base de Brønsted entre le proton de l'acide carboxylique et l'amine entraîne un équilibre qu'il est nécessaire de déplacer via une élévation importante de la température (> 140 °C) (schéma 1).⁸

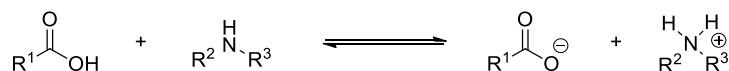


Schéma 1

Les premiers travaux sur la synthèse des amides ont été entrepris afin de diminuer la température nécessaire au déplacement de l'équilibre ci-dessus.

Depuis les travaux précurseurs de Reid en 1931,⁹ de nombreuses méthodologies utilisant notamment les micro-ondes,¹⁰ les ondes radio,¹¹ ou encore du tamis moléculaire,¹² ont permis une diminution de la température (120-250 °C) ainsi qu'une plus large compatibilité.¹³

Outre la condensation directe entre un acide carboxylique et une amine, de nombreuses autres réactions permettent une synthèse d'amides grâce à l'utilisation de nitriles (réaction d'hydratation), de cétones (réaction de Schmitt), d'oximes (réarrangement de Beckmann).¹⁴ Certaines réactions multi-composants telles que la réaction d'Ugi ou de Passerini permettent également la synthèse monotope d'amides fonctionnalisées.¹⁵

⁷ Pour des revues récentes sur la synthèse d'amides, voir : (a) Pattabiraman, V. R.; Bode, J. W. *Nature* **2011**, 480, 471. (b) Lanigan, R. M.; Sheppard, T. D. *Eur. J. Org. Chem.* **2013**, 7453.

⁸ Pour une étude mécanistique de la condensation directe d'une amine sur un acide carboxylique, voir : Charville, H.; Jackson, D. A.; Hodges, G.; Whiting, A.; Wilson, M. R. *Eur. J. Chem.* **2011**, 30, 5981.

⁹ Mitchell, J. A.; Reid, E. E. *J. Am. Chem. Soc.* **1931**, 53, 1879.

¹⁰ (a) Perreux, L.; Loupy, A.; Volatron, F. *Tetrahedron* **2002**, 58, 2155. (b) Gelens, E.; Smeets, L.; Sliedregt, L. A. J. M.; Van Steen, B. J.; Kruse, C. G.; Leurs, R.; Orru, R. V. A. *Tetrahedron Lett.* **2005**, 46, 3751. (c) Wang, X.-J.; Yang, Q.; Liu, F.; You, Q.-D. *Synth. Commun.* **2008**, 38, 1028.

¹¹ Houlding, T. K.; Tchabanenko, K.; Rahman, M. T.; Rebrov, E. V. *Org. Biomol. Chem.* **2013**, 11, 4171.

¹² (a) Cossy, J.; Palegrosdemange, C. *Tetrahedron Lett.* **1989**, 30, 2771. (b) Gooßen, L. J.; Ohlmann, D. M.; Lange, P. P. *Synthesis* **2009**, 160. (c) Arnold, K.; Davies, B.; Giles, R. L.; Grosjean, C.; Smith, G. E.; Whiting, A. *Adv. Synth. Catal.* **2006**, 348, 813.

¹³ Des réactions effectuées en absence de solvant ont également permis un abaissement de la température, voir : Jursic, B. S.; Zdravkovdki, Z. *Synth. Commun.* **1993**, 23, 2761.

¹⁴ Pour des revues, voir : (a) Allen, C. L.; Williams, J. M. J. *J. Chem. Soc. Rev.* **2011**, 40, 3405. (b) Marcia de Figueiredo, R.; Suppo, J.-S.; Campagne, J.-M. *Chem. Rev.* **2016**, 116, 12029. (c) Ojeda-Porras, A.; Gamba-Sanchez, D. *J. Org. Chem.* **2016**, 81, 11548.

¹⁵ (a) Ugi, I.; Werner, B.; Dömling, A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, 39, 3168. (b) Ugi, I.; Werner, B.; Dömling, A. *Molecules* **2003**, 8, 53.

Malgré l'intérêt de ces méthodologies, l'efficacité de ces réactions s'avère très substrat-dépendante. De plus, l'utilisation d'une température élevée ne permet pas l'utilisation de substrats fragiles ou sensibles à la racémisation.

Face à ces difficultés, les chimistes ont développés des stratégies visant à activer l'acide carboxylique par la formation d'un chlorure d'acyle, d'un anhydride, d'un ester, ou bien via l'utilisation d'agents de couplage.^{16,17,18.}

1.2.2. Synthèse d'amides via l'ajout d'une quantité stœchiométrique d'un agent activant

Hormis l'utilisation des agents activateurs qui seront détaillés dans les paragraphes suivant, l'ajout d'une quantité stœchiométrique de certains dérivés du bore permet également une activation des acides carboxyliques pour la réaction d'amidation.¹⁹ Une liste exhaustive ayant été récemment présentée au cours de la thèse de Tharwat Mohy El Dine, un seul exemple marquant sera discuté à fin d'illustration.

Sheppard, en 2016, décrit l'utilisation d'un excès de $B(OCH_2CF_3)_3$ pour la réaction d'amidation.²⁰ Ces conditions permettent la synthèse d'amides dérivés d'amino-acides non-protégés avec des rendements jusqu'à 91% (schéma 2). Cependant, si une absence de racémisation a été détectée dans la majorité des cas, une légère épimérisation a été observée en présence d'un amino-acide dérivé de la tyrosine notamment (schéma 2).

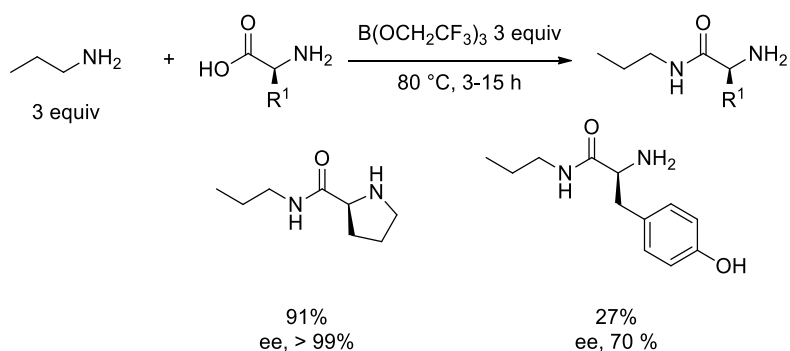
¹⁶ Pour une revue, voir : Falque, V.; Montalbetti, C. A. G. N. *Tetrahedron* **2005**, 61, 10827.

¹⁷ Pour des revues, voir : (a) Katritzky, A. R.; Suzuki, K.; Singh, K. *ARKIVOC* **2004**, 12. (b) Han, S.-Y.; Kim, Y.-A. *Tetrahedron* **2004**, 60, 2447. (c) Valeur, E.; Bradley, M. *Chem. Soc. Rev.* **2009**, 38, 606. (d) El-Faham, A.; Albericio, F. *Chem. Rev.* **2011**, 111, 6557.

¹⁸ Des stratégies indirectes basées sur des réactions de carbonylation d'amines, ou encore des couplages oxydant entre une amine et un alcool ou un aldéhyde ont également fait l'objet de nombreux travaux.¹³

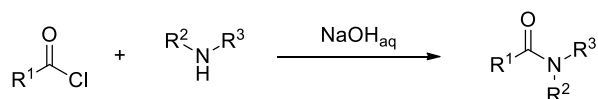
¹⁹ Pour un exemple utilisant $B(OMe)_3$, voir : Starkov, P.; Sheppard, T. D. *Org. Biomol. Chem.* **2011**, 9, 1320. Pour un exemple utilisant $B(OCH_2CF_3)_3$, voir : Lanigan, R. M.; Starkov, P.; Sheppard, T. D. *J. Org. Chem.* **2013**, 78, 4512. Pour deux exemples utilisant $BF_3 \cdot OEt_2$, voir : (a) Tani, J.; Oine, T. *Synthesis* **1975**, 714. (b) van Leeuwen, S. H.; Quaedflieg, P. J. L. M.; Broxterman, Q. B.; Milhajlovic, Y.; Liskamp, B. M. J. *Tetrahedron Lett.* **2005**, 46, 653. Pour deux exemples utilisant BH_3 , voir : (a) Trapani, G.; Reho, A.; Latrofa, A. *Synthesis* **1983**, 1013. (b) Huang, Z.; Reilly, J. E.; Buckle, R. *Synlett* **2007**, 1026. Pour deux exemples utilisant des dérivés de catecholborane, voir : (a) Collum, D. B.; Chen, S.-C.; Ganem, B. J. *Org. Chem.* **1978**, 43, 4393. (b) Yang, W. Q.; Gao, X. M.; Springsteen, G.; Wang, B. H. *Tetrahedron Lett.* **2002**, 43, 6339.

²⁰ Lanigan, R. M.; Karaluka, V.; Sabatini, M. T.; Starkov, P.; Badland, M.; Boulton, L.; Sheppard, T. D. *Chem. Commun.* **2016**, 52, 8846.



1.2.2.1. Les chlorures d'acyles

La préparation d'un chlorure d'acyle est un des méthodes simples pour activer un acide carboxylique et la réaction de Schotten-Baumann illustre cette stratégie (schéma 3).²¹



Cependant, la toxicité et l'instabilité des agents de chloration, de même que la génération d'HCl gazeux au cours de la réaction diminuent l'attractivité de cette stratégie.

Malgré des résultats récents très prometteurs portant notamment sur la synthèse de nouveaux agents de chloration,²² cette méthodologie est toujours considérée comme peu économique et non respectueuse de l'environnement.

1.2.2.2. Les agents de couplages

Une des méthodes de choix pour l'activation des acides carboxyliques consiste en l'utilisation d'une quantité stœchiométrique d'agents de couplage.^{16,17}

L'utilisation des carbodiimides telles que le DCC, le DIC ou encore l'EDCI, sont à retenir (schéma 4).

²¹ (a) Schotten, C. Ber. Dtsch. Chem. Ges. **1884**, 17, 2544. (b) Baumann, E. Ber. Dtsch. Chem. Ges. **1886**, 19, 3218.

²² (a) Hardee, D. J.; Kovalchuke, L.; Lambert, T. H. J. Am. Chem. Soc. **2010**, 132, 5002. (b) Nguyen, T. V.; Lyons, D. J. M. Chem. Commun. **2015**, 51, 3131. (c) Leggio, A.; Belsito, E. L.; De Luca, G.; Di Giola, M. L.; Leotta, V.; Romio, E.; Siciliano, C.; Liguori, A. RSC. Adv. **2016**, 6, 34468.

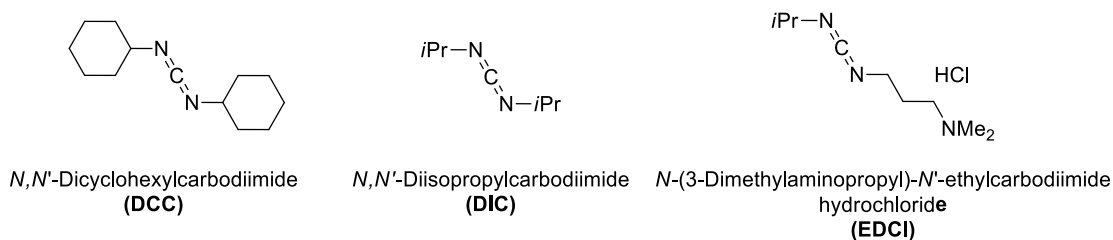


Schéma 4

Malgré la grande efficacité et le faible coût de ces réactifs, cette méthodologie entraîne le rejet d'une quantité stœchiométrique de l'urée correspondante, mais également une racémisation lors de l'utilisation de substrats chiraux.

Dans le cadre d'un couplage entre deux dipeptides, l'épimérisation souvent observée s'explique par la formation d'une oxazolone suite à l'activation de l'acide carboxylique. La tautomérisation de l'oxazolone entraîne par la suite une racémisation,²³ induisant ainsi une perte de l'information chirale (schéma 5).

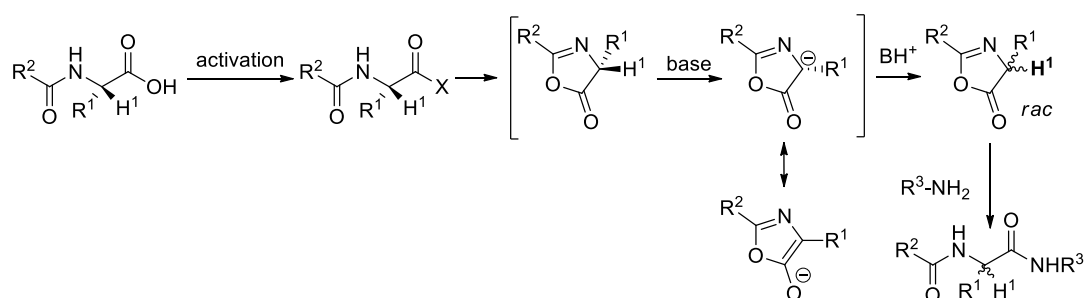


Schéma 5

C'est pourquoi l'ajout d'additifs a par la suite été développé afin de limiter cette épimérisation. A titre d'exemple, le 1-hydroxy-7-azabenzotriazole (HABt) ou encore l'hydroxybenzotriazole (HOBt), sont parmi les plus connus (schéma 6).

Outre l'utilisation des carbodiimides, des sels de phosphonium tels que le BOP et son dérivé le PyBOP, mais aussi des dérivés d'uronium tels que le HATU font également partis des agents de couplage de choix (schéma 6).

²³ (a) Bodanszky, M.; Bodanszky, A. Chem. Commun. **1967**, 591. (b) Carpino, L. A. J. Org. Chem. **1988**, 53, 875.

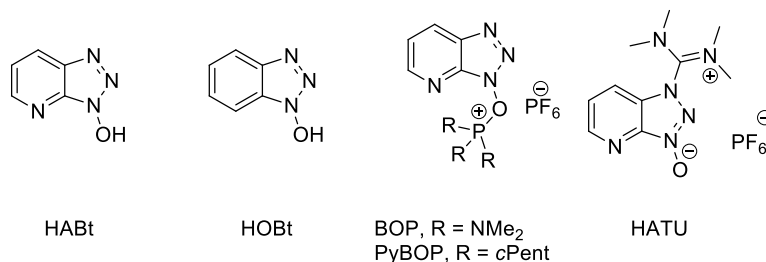
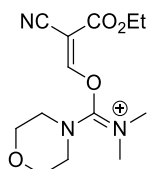


Schéma 6

Cependant, certains de ces réactifs comme le HOBt sont toxiques ou explosifs. C'est pourquoi des réactifs comme le HATb, ou le COMU (schéma 7) ont été développés. Contrairement aux réactifs précédents, celui-ci est peu toxique et s'avère plus soluble dans les solvants organiques.²⁴



COMU

Schéma 7

Hormis le COMU, de nombreux autres agents de couplages de structures diverses et variées ont été développés afin de s'affranchir des contraintes liées à l'utilisation des carbodiimides ainsi que des sels de phosphonium et d'uronium présentés ci-dessus. Ainsi des associations entre la triphénylphosphine et de l'iode,²⁵ de l'anhydride de l'acide n-propane phosphonique (T3P[®]) et de la pyridine,²⁶ le chlorure de prop-2-ène-1-sulfinyl et de la triméthylamine ont été décrites.²⁷

Malgré l'efficacité des tous ces réactifs, nous remarquons que ceux-ci possèdent tous une masse moléculaire élevée ce qui entraîne une quantité de déchets non négligeable.⁶ En conséquence, des agents activant de plus petites tailles ont été développés.

1.2.2.3. Utilisation des alcynes et dérivés

Une stratégie alternative consiste en l'activation d'un acide carboxylique par un alcyne ou un ynamide via la formation d'un ester d'énol ou d'une α -acyloxyénamide respectivement (schéma 8).

²⁴ Subirós-Funosas, R.; Prohens, R.; Barbas, R.; El-Faham, A.; Albercio, F. *Chem. Eur. J.* **2009**, *15*, 9394.

²⁵ Kumar, A.; Akula, H. K.; Lakshman, M. K. *Eur. J. Org. Chem.* **2010**, 2709.

²⁶ Dunetz, J. R.; Xiang, Y.; Baldwin, A.; Ringling, J. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 5048.

²⁷ Bai, J.; Zambroń, B. K.; Vogel, P. *Org. Lett.* **2014**, *16*, 604.

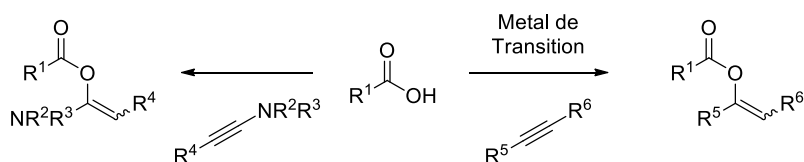


Schéma 8

Dès 1986, Tamura décrit l'utilisation de (triméthylsilyl)éthoxyacétylène en combinaison avec l'oxyde de mercure pour la synthèse d'amides (schéma 9).²⁸

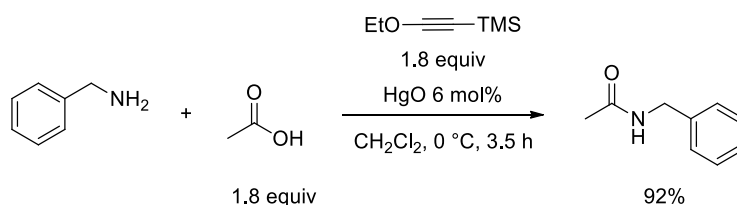


Schéma 9

Cette stratégie a été reprise par les groupes de Dixneuf et Schröder à l'aide d'un catalyseur au ruthénium.²⁹

Ce n'est qu'en 2016 que la synthèse monotope d'amides et de dipeptides via la formation d'un énol ester a été décrite par Gooßen en associant le ruthénium avec l'acétylène ou l'éthoxyacétylène.³⁰ Cette méthodologie permet l'emploi de conditions douces en présence de 1.5 mol% de catalyseur (schéma 10). Selon les auteurs, un problème de solubilité serait apparu pour en présence de certains substrats dans les conditions initialement optimisées (acétylène, 1-4 dioxane). C'est pourquoi l'utilisation de l'éthoxyacétylène dans la NMP a été préconisée pour la synthèse d'amides dérivés d'acides aminés. Cependant, une épimérisation de 10% a été détectée par HPLC de manière générale avec les dipeptides.

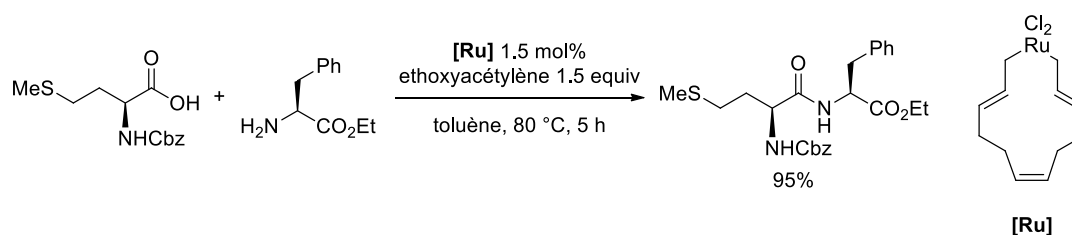


Schéma 10

L'utilisation des ynamides en tant qu'activateurs d'acides carboxyliques est moins connue. Zhao décrit l'unique exemple en 2016 en employant un ynamide pour la synthèse de

²⁸ Kita, Y.; Akai, S.; Ajimura, N.; Yoshigi, M.; Tsugoshi, T.; Yasuda, H.; Tamura, Y. *J. Org. Chem.* **1986**, 51, 4150.

²⁹ (a) Kabouche, Z.; Bruneau, C.; Dixneuf, P. H. *Tetrahedron Lett.* **1991**, 32, 5359. (b) Schroder, H.; Strohmeier, G. A.; Leybold, M.; Nuijens, T.; Quaedflieg, P. J. L. M.; Breinbauer, R. *Adv. Synth. Catal.* **2013**, 355, 1799.

³⁰ Krause, T.; Baader, S.; Erb, B.; Gooßen, K. L. *Nat. Commun.* **2016**, 1.

dipeptides.³¹ Remarquablement, cette méthodologie permet le couplage entre deux aminoacides très encombrés tels que la L-Valine avec un rendement de 95% dans des conditions très douces (schéma 11A).

Cependant, bien que dans la majorité des cas aucune épimérisation n'ait été détectée, les auteurs ont observé une racémisation dans le cas de la Fmoc-L-phénylglycine (schéma 11A).

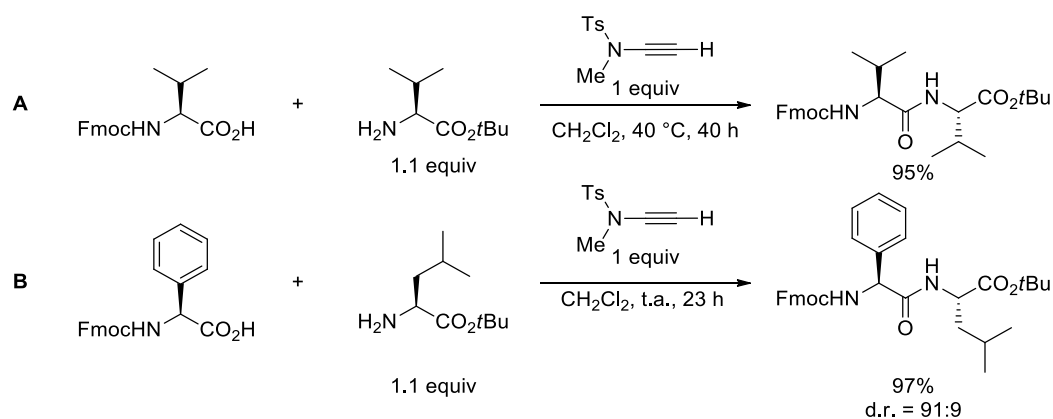


Schéma 11

1.2.2.4. Utilisation des dérivés du silicium

Encore peu développée, l'utilisation des dérivés du silicium pour activer les acides carboxyliques sous la forme d'esters silylés est également une méthodologie à considérer.

Dès 1969, Wong décrit l'utilisation du tétrachlorure de silicium dans la pyridine, dans ces conditions les amides sont obtenus avec des rendements jusqu'à 90% (schéma 12). De manière intéressante, en présence d'une aniline peu nucléophile un rendement de 60% est obtenu à température ambiante (schéma 12).³²

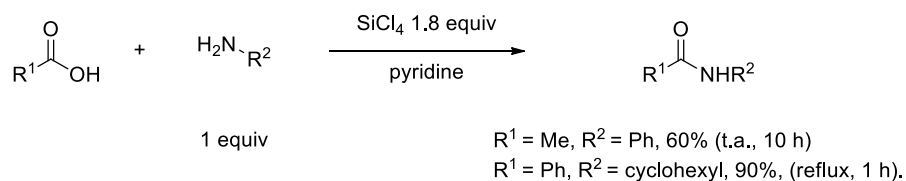


Schéma 12

³¹ Hu, L.; Xu, S.; Zhao, Z.; Yang, Y.; Peng, Z.; Yang, P.; Wang, C.; Zhao, J. J. Am. Chem. Soc. **2016**, 138, 13135.

³² Chang, T. H.; Wong, L. T. L. J. Org. Chem. **1969**, 34, 2766.

Remarquablement, le même groupe a pu étendre la réaction à la synthèse peptidique.³³ En présence de 2 équivalents de SiCl₄, 12 dipeptides ont pu être synthétisés avec des rendements jusqu'à 70%. Cependant un test de Young a indiqué une racémisation totale en présence du dipeptide dérivé de la Cbz-L-leucine et de la glycine-OEt (schéma 13).

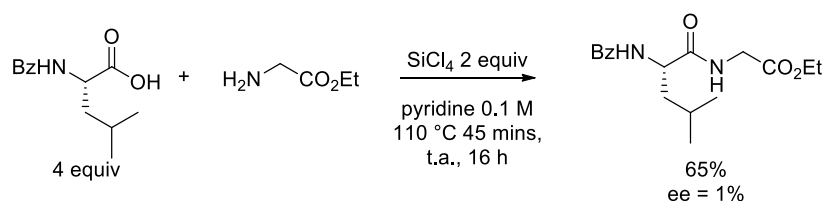


Schéma 13

Peu après, des travaux décrit par le groupe de Mukayama ont permis une diminution du nombre d'équivalent de l'agent de couplage.³⁴ A l'aide de tetrakis(pyridine-2-yloxy)silane, les amides sont obtenues avec des rendements jusqu'à 98% (schéma 14). Cependant la méthodologie semble limitée aux acides et amines peu fonctionnalisés, aucun exemple dérivé d'amino-acides n'a été décrit.

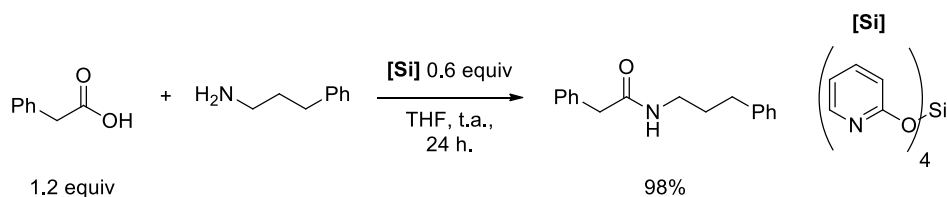


Schéma 14

Plus tard une utilisation du Me₂SiCl₂ a été rapportée par Fedorov.^{35,36} Dans ces conditions, une large gamme d'amides dérivés d'amino-acides non-protégés a pu être synthétisée avec des rendements compris entre 46 et 89% sans épimérisation en présence d'un acide carboxylique dérivé de la L-alanine notamment (schéma 15).

³³ Chan, T. H.; Wong, L. T. L. *J. Org. Chem.* **1971**, 36, 850

³⁴ T. Tozawa, Y. Yamane, T. Mukaiyama, *Chem. Lett.*, **2005**, 34, 1334.

³⁵ Balaev, A. N.; Osipov, V. N.; Okhmanovich, K. A.; Fedorov, V. E. *Pharm. Chem. J.* **2015**, 49, 334.

³⁶ Pour un premier exemple limité de l'utilisation du diméthylchlorosilane pour la réaction d'amidation voir :van Leeuwen, S. H.; Quaedflied, P. J. L. M.; Broxterman, Q. B.; Liskamp, R. M. J. *Tetrahedron* **2002**, 43, 9203.

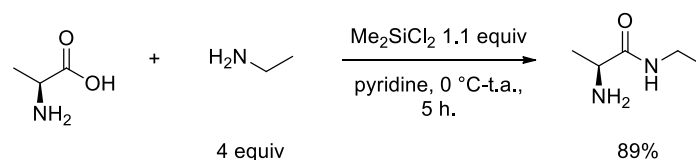


Schéma 15

La réaction d'amidation étant une réaction importante pour l'industrie chimique, les méthodologies permettant une réaction sur très grande échelle suscitent un réel intérêt. C'est dans cette perspective que le groupe de Rossano a décrit l'usage du dimethyldipyrrolidinosilane en tant qu'agent activateur pour la réaction d'amidation.³⁷ Remarquablement, ces conditions permettent le couplage entre un amino-acide β -hydroxylé et une amine secondaire sur une grande échelle (450 g) sans racémisation (schéma 16).

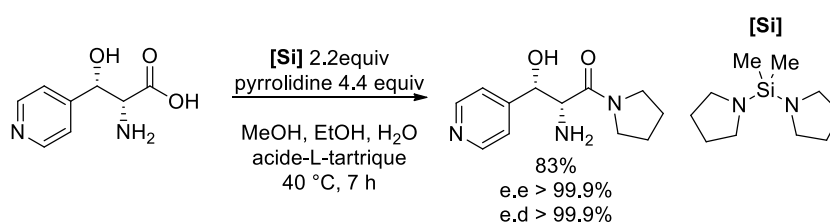


Schéma 16

Récemment, Charrette décrit l'utilisation d'un dichlorure de silafluorène **4.1** en combinaison avec le DMAP et la triéthylamine pour la synthèse de dipeptides. Des tripeptides sont obtenus dans des conditions douces (schéma 17).³⁸

Malgré l'efficacité et le champ d'application synthétique large de cette méthodologie, la préparation d'un agent de couplage silylé spécifique reste nécessaire. De plus, la présence d'une base de Brønsted a entraîné une racémisation partielle lors de l'utilisation de la L-phénylglycine (schéma 17).

³⁷ Reiff, E. A.; Qian, X.; Hang, C.; Truc, V. C.; Natalie, K. J.; Wang, C.; Albrecht, J.; Lee, A. G.; Guo, Z.; Goswami, A.; Goldberg, S.; Pesti, J.; Schmidt, M. A.; Rossano, L. T. *Org. Process Res. Dev.* **2015**, 19, 1317.

³⁸ Aspin, S.; Taillemaud, S.; Cyr, P.; Charrette, A. B. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, 55, 13833.

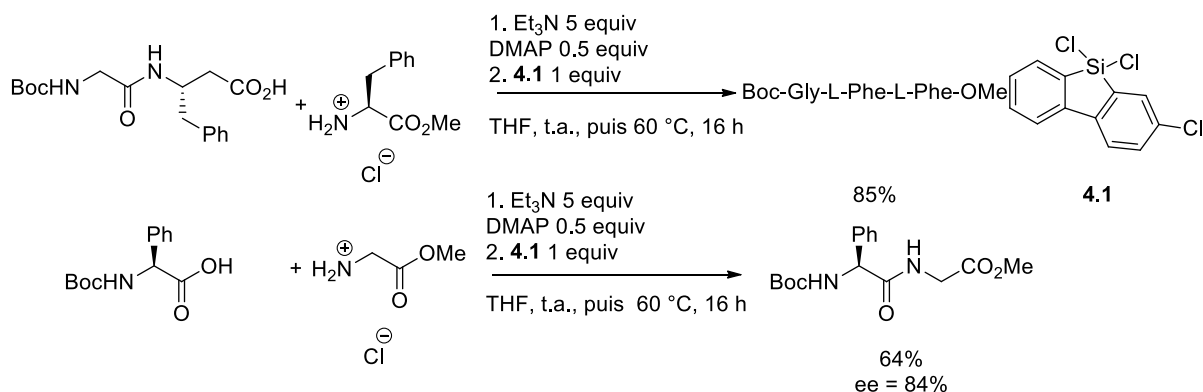


Schéma 17

Selon les auteurs la réaction se déroulerait selon l'état de transition concerté **A**, centré sur l'atome de silicium. La proximité des deux fonctions viendrait faciliter l'attaque intramoléculaire de l'amine sur l'acide carboxylique libérant ainsi le siloxane **C** (schéma 18). Bien que l'intermédiaire **A** n'ait pu être détecté de façon certaine par RMN ou spectroscopie de masse, un produit **B** résultant de la substitution d'un atome de chlore par l'amine a néanmoins pu être observé. Après l'ajout d'un équivalent d'acide phénylacétique au milieu réactionnel, l'amide correspondant a été obtenu avec un rendement de 73%, ce qui selon les auteurs confirme que la réaction se déroulerait selon l'état de transition **A**.

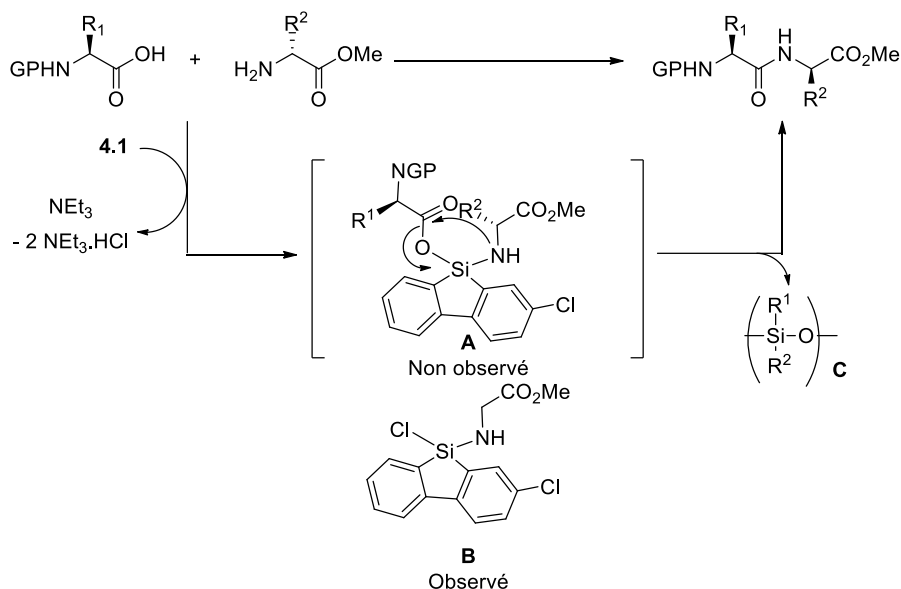
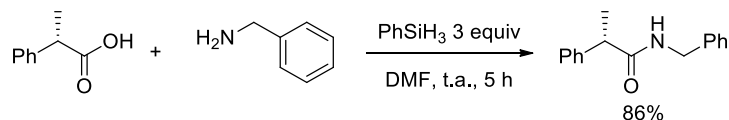


Schéma 18

L'utilisation d'un excès de phénylsilane pour la synthèse d'amides a été décrite par Ruan.³⁹ Cette stratégie permet une réaction en présence d'un acide carboxylique encombré avec un rendement de 86% à température ambiante sans qu'aucune racémisation ne soit détectée (schéma 19). Cependant, aucun exemple de dipeptides n'est mentionné.



Un exemple utilisant de la silice mésoporeuse comme agent activant est également à mentionné.⁴⁰

Cette liste d'agents de couplage non exhaustive démontre l'importance que suscite la réaction d'amidation.

Bien que l'utilisation d'agents activant permette dans la majorité des cas des réactions rapides et efficaces, leur utilisation engendre des déchets. C'est pourquoi des méthodes catalytiques en absence d'agents activant ont été développées.

1.2.3. Synthèse d'amides via l'utilisation de catalyseurs

Hormis les catalyseurs métalliques et non-métalliques qui seront présentés dans les paragraphes suivants, l'utilisation des enzymes pour la catalyse de la réaction d'amidation est également un domaine important. Cependant, par soucis de clarté envers le lecteur cet aspect ne sera pas développé.⁴¹

1.2.3.1. Utilisation de catalyseurs métalliques

L'utilisation de catalyseurs à base de métaux est une méthodologie couverte par des revues récentes.^{2,14} Le premier exemple a été décrit en 1988 par Shein^{42a} qui utilise 2 mol% de tetrabutoxyde de titane (IV) au reflux du xylène pour la synthèse d'amides, qui a par la suite pu être améliorée par l'emploi d'un azéotrope.^{42b}

³⁹ Lawrence, M. R.; Cooper, C. B.; Ruan, Z. *Tetrahedron* **2006**, 47, 7649.

⁴⁰ K. Komura, Y. Nakano, M. Koketsu, *Green Chem.* **2011**, 13, 828.

⁴¹ Pour quelques exemples impliquant des enzymes, voir : (a) Tuccio, B.; Ferre, E.; Comeau, L. *Tetrahedron Lett.* **1991**, 32, 2763. (b) Maugard, T.; Remaud-Simeon, M.; Petre, D.; Monsan, P. *Tetrahedron* **1997**, 53, 5185. (c) Maugard, T.; Remaud-Simeon, M.; Petre, D.; Monsan, P. *Tetrahedron* **1997**, 53, 7587. (d) Litjens, M. J. J.; Straathof, A. J. J.; Jongejan, J. A.; Heijnen, J. J. *Chem. Commun.* **1999**, 1255, 42. (e) Céróvsky, V.; Kula, M.-R. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, 37, 1885. (f) Céróvsky, V.; Kula, M.-R. *Biotechnol. Appl. Biochem.* **2001**, 33, 183. (g) Ulijn, R. V.; Baragan, B.; Halling, P. J.; Flitsch, S. L. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, 124, 10988.

⁴² (a) Shteinberg, L. Y.; Kondratov, S. A.; Shein, S. M. *Zh. Org. Khim.* **1988**, 24, 1968. (b) Shteinberg, L. Y.; Kondratov, S. A.; Shein, S. M. *Zh. Org. Khim.* **1989**, 24, 1945.

De nombreux autres métaux ont été utilisés des catalyseurs dérivés du zirconium,⁴³ de Sb(OEt)₃,⁴⁴ du lanthane,⁴⁵ ou encore de ruthénium,⁴³ mais également d'oxyde de cadmium ou de chlorure d'étain.^{46,47,48}

Un résultat marquant a été décrit en 1988 par Matsuda.⁴⁹ L'apport bénéfique d'un catalyseur à base d'antimoine pour la catalyse de la réaction d'amidation a été démontré. Ces conditions autorisent notamment la synthèse de 3 dipeptides avec des rendements jusqu'à 95% (schéma 20). Cependant, aucune indication sur une quelconque racémisation au cours de la réaction n'est mentionnée.

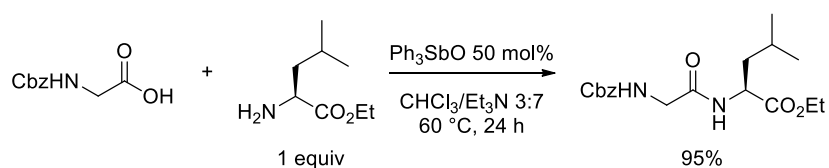


Schéma 20

En 2016, Yamamoto a utilisé l'éthoxyde de tantale pour la synthèse d'amides et de dipeptides qui requiert des acides carboxyliques β-hydroxylés.⁵⁰ Remarquablement, cette méthode n'est pas racémisante mais nécessite l'usage d'un excès d'amine (schéma 21).

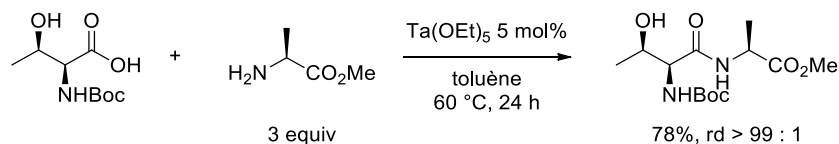


Schéma 21

Adolfsson, en 2015, décrit l'utilisation d'un complexe d'hafnium en présence de tamis moléculaire qui permet par exemple le couplage de la L-méthionine à température ambiante en absence de racémisation (schéma 22).⁵¹

⁴³ (a) Han, C.; Lee, J. P.; Lobkovsky, E.; Porco, J. A., Jr. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 10039. (b) Gnanaprakasam, B.; Milstein, D. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, 133, 1682. (c) Lundberg, H.; Tinnis, F.; Adolfsson, H. *Chem. Eur. J.* **2012**, 18, 3822. (d) Allen, C. L.; Chhatwal, A. R.; Williams, J. M. J. *Chem. Commun.* **2012**, 48, 666.

⁴⁴ Ishihara, K.; Kuroki, Y.; Hanaki, N.; Ohara, S.; Yamamoto, H. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, 118, 1569.

⁴⁵ Morimoto, H.; Fujiwara, R.; Shimizu, Y.; Morisaki, K.; Ohshima, T. *Org. Lett.* **2014**, 16, 2018.

⁴⁶ De Oliveira, De Jesus, V. M. R. S.; Gomes, A. F.; Gozzo, F. C.; Umpierre, A. P.; Suarez, P. A. Z.; Rubim, J. C.; Neto, B. A. D. *ChemCatChem* **2011**, 3, 1911.

⁴⁷ Terada, Y.; Leda, N.; Komura, K.; Sugi, Y. *Synthesis* **2008**, 2318.

⁴⁸ Pour quelques exemples portants sur l'utilisation d'une quantité catalytique de Zn(OAc)₂: (a) Brahmachari, G.; Laskar, S.; Sarkar, S. *Indian J. Chem. Sect. B: Org. Chem. Incl. Med. Chem.* **2010**, 49, 1274. (b) Brahmachari, G.; Laskar, S.; Sarkar, S. *J. Chem. Res.* **2010**, 288.

⁴⁹ Nomura, R.; Yamada, Y.; Matsuda, H. *Appl. Organomet. Chem.* **1988**, 2, 557.

⁵⁰ Tsuji, H.; Yamamoto, H. *J. Am. Chem. Soc.* **2016**, 138, 14218.

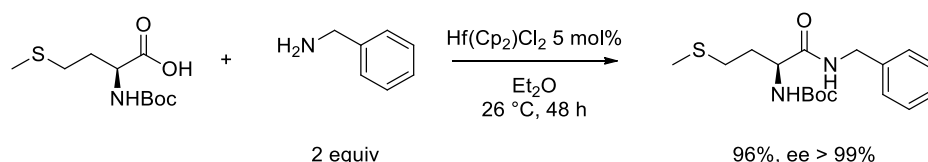


Schéma 22

Cependant, seules les conditions développées par Yamamoto et Matsuda autorisent la synthèse de dipeptides.

De plus, bien que très attractives, ces méthodologies reposent sur la présence de métaux parfois difficile à éliminer. C'est pourquoi la catalyse en absence de métaux a été développée récemment.

1.2.3.2. Utilisation de catalyseurs dérivés du bore

Le premier exemple d'utilisation d'un dérivé du bore a été décrit par Yamamoto.⁵² Dans ces conditions, un acide boronique électro-appauvri **4.2** associé à un montage Soxhlet au reflux du toluène permet la synthèse d'une gamme d'amides (schéma 23).

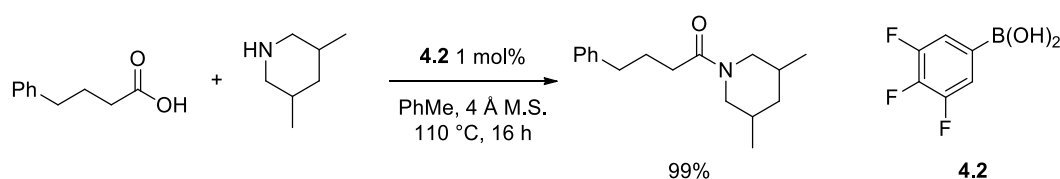


Schéma 23

Par la suite, l'utilisation d'un acide boronique dérivé d'un catécholborane perchloré a permis une augmentation des rendements ainsi qu'un élargissement de l'étendue de la réaction.⁵³ De plus, le recyclage du catalyseur par l'introduction de chaînes perfluorées a été étudié.⁵⁴ Une augmentation de la réactivité ainsi que l'utilisation de solvants organiques polaires a été permise par l'introduction d'un groupe ammonium.⁵⁵

Suite à ces résultats pionniers d'autres acides boroniques ont été développés notamment par les groupes de Tang,⁵⁶ et Whiting,^{57,58} afin de diminuer la température du milieu réactionnel et

⁵¹ Lundberg, H.; Adolfsson, H. *ACS Catal.* **2015**, 5, 3271.

⁵² (a) Ishihara, K.; Ohara, S.; Yamamoto, H. *J. Org. Chem.* **1996**, 61, 4196. (b) Ishihara, K.; Ohara, S.; Yamamoto, H. *Org. Synth.* **2002**, 79, 176.

⁵³ Maki, T.; Ishihara, K.; Yamamoto, H. *Org. Lett.* **2006**, 8, 1431.

⁵⁴ Ishihara, K.; Kondo, S.; Yamamoto, H. *Synlett* **2001**, 1371.

⁵⁵ (a) Maki, T.; Ishihara, K.; Yamamoto, H. *Org. Lett.* **2005**, 7, 5047. (b) Maki, T.; Ishihara, K.; Yamamoto, H. *Org. Lett.* **2005**, 7, 5047. (c) Maki, T.; Ishihara, K.; Yamamoto, H. *Tetrahedron* **2007**, 63, 8645.

⁵⁶ Tang, P. *Org. Synth.* **2005**, 81, 262.

⁵⁷ (a) Coghlan, S. W.; Giles, R. L.; Howard, J. A. K.; Patrick, L. G. F.; Probert, M. R.; Smith, G. E.; Whiting, A. J. *Organomet. Chem.* **2005**, 690, 4784. (b) Arnold, K.; Batsanov, A. S.; Davies, B.; Whiting, A. *Green Chem.* **2008**, 10, 124.

⁵⁸ Liu, S.; Yang, Y.; Liu, X.; Ferdousi, F. K.; Batsanov, A. S.; Whiting, A. *Eur. J. Org. Chem.* **2013**, 5692.

d'étendre la réaction aux substrats plus encombrés. Certains acides boroniques ont également pu être greffés sur support solide de type polystyrène,⁵⁹ ce qui permettra une application de la synthèse d'amides en phase solide.

Plus récemment, le groupe d'Ishihara a décrit un effet coopératif entre une quantité sub-stœchiométrique de DMAPO (pyridine oxyde de DMAP) et un acide boronique électro-appauvri pour la synthèse d'amides.⁶⁰ Remarquablement, l'ajout de DMAPO permet une forte augmentation de la réactivité en présence de substrats encombrés (schéma 24).

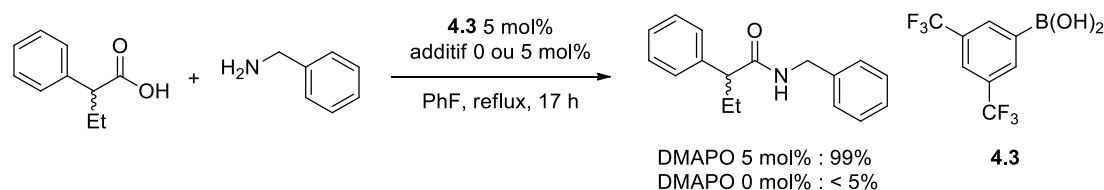


Schéma 24

Cependant, toutes ces méthodologies nécessitent des températures de modérées à élevées (65 °C- 110 °C) afin d'obtenir des rendements satisfaisants.

En 2008, Hall décrit la toute première catalyse à température ambiante et l'utilisation de l'acide boronique **4.4** possédant un atome d'iode en position ortho.⁶¹ Comparativement avec les travaux de Yamamoto, ce catalyseur s'est montré plus efficace que l'acide boronique appauvri **4.2** (schéma 25).

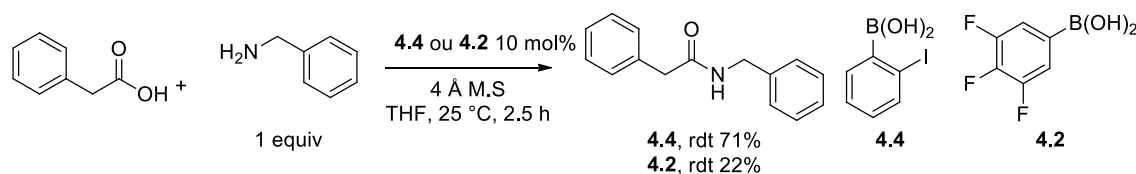


Schéma 25

Le rôle de l'atome d'iode a été étudié par DFT.^{62,63} Ainsi Marcelli a montré que l'étape cinétiquement déterminante de l'amidation était le départ de la molécule d'eau de l'hémiaminal intermédiaire (schéma 26).

⁵⁹ Latta, R.; Springsteen, G.; Wang, B. H. *Synthesis* **2001**, 1611.

⁶⁰ Lu, Y.; Ishihara, K. *Chem. Sci.* **2015**, 7, 1276.

⁶¹ Al-Zoubi, R. M.; Marion, O.; Hall, D. G. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, 47, 2876.

⁶² Marcelli, T. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, 122, 6995.

⁶³ Une étude sur l'origine des propriétés catalytiques supérieures de l'acide boronique portant un atome d'iode en ortho sera présentée dans le chapitre suivant. Pour un complément, voir : Tharwat Mohy El-Dine : New insights in Amide Bond Formation Mediated by Boron-Based Catalysts. Thèse soutenue à Caen le 28 avril **2016** sous la direction du Pr. J. Rouden.

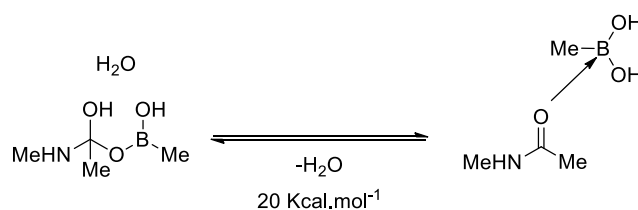


Schéma 26

Le rôle de l'atome d'iode a également été élucidé grâce à cette étude. Premièrement, une énergie d'activation du processus réactionnel plus faible de 1.7 kcal.mol⁻¹ par rapport à l'acide phénylboronique **4.5** a été obtenue en présence de l'acide 2-iodophényl boronique **4.4** (schéma 27).

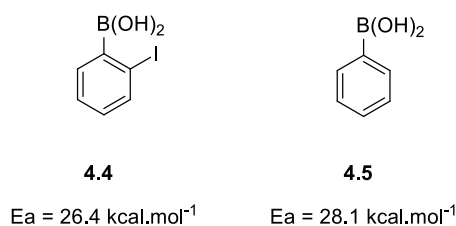


Schéma 27

Deuxièmement, une liaison hydrogène intramoléculaire entre l'atome d'iode et le groupe hydroxyle a été calculée dans l'état de transition (figure 1).

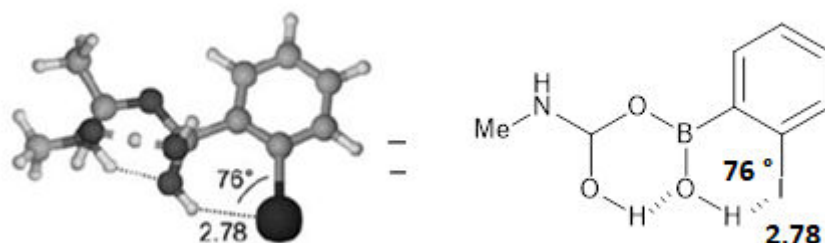


Figure 1

La gêne stérique consécutive à la formation de cette liaison hydrogène (figure 1), induirait le déplacement de l'équilibre vers la formation de l'amide (schéma 25). Cependant, une étude réalisée plus récemment par Fu, n'a pas permis l'observation de cette liaison hydrogène.⁶⁴

⁶⁴ Wang, C.; Yu, H.-Z.; Guo, Q.-X.; Fu, Y. *Org. Biomol. Chem.* **2013**, 11, 2140.

Ensuite, Hall a introduit un groupe méthoxy électrodonneur en para de l'iode dans le but de rendre l'atome d'iode plus basique, rejoignant ainsi l'étude de Marcelli, et améliorer l'efficacité du catalyseur **4.4** (schéma 28).⁶⁵

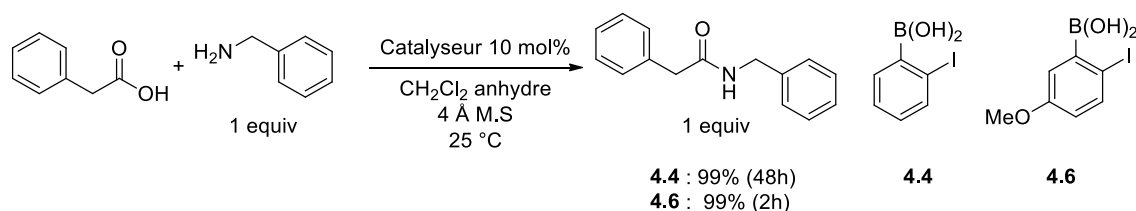


Schéma 28

Depuis ces résultats la réaction d'amidation organocatalysée a connu un développement important. En 2015, Chen décrit une méthodologie faisant appel à une quantité catalytique d'un acide boronique dérivé du furane (schéma 26).^{66a} Dans ces conditions, les amides sont obtenues avec des rendements jusqu'à 98% à température ambiante, elles autorisent également la synthèse d'un amide dérivé de la N-méthylbenzylamine (schéma 29).

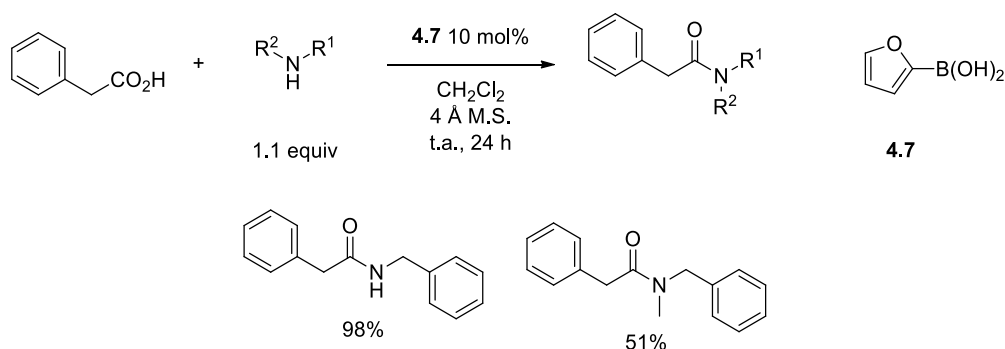


Schéma 29

Peu après, des travaux menés dans notre groupe ont également permis la synthèse d'amides à température ambiante.^{66b} Ces derniers ont permis un premier exemple de synthèse peptidique catalytique (schéma 30).

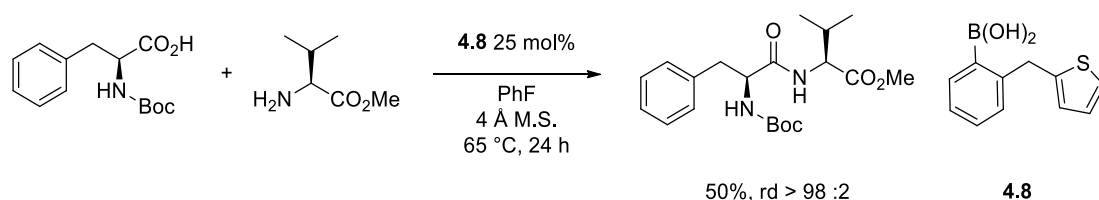


Schéma 30

⁶⁵ Gernigon, N.; Al Zoubi, R. M.; Hall, D. G. *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 8386.

⁶⁶ (a) Tam, E. K. W.; Rita; Liu, L. Y.; Chen, A. *Eur. J. Org. Chem.* **2015**, 1100. (b) Mohy El Dine, T.; Erb, W.; Berhault, Y.; Rouden, J.; Blanchet, J. *J. Org. Chem.* **2015**, *80*, 4532.

Plus récemment, notre groupe a décrit la première synthèse organocatalysée de dipeptides. En présence d'un acide borinique porteur de deux atomes de chlore en ortho du bore, 15 dipeptides ont pu être synthétisés avec des rendements compris entre 40 et 80% et sans racémisation (schéma 31).⁶⁷ Remarquablement, cette étude ne représente pas moins que la première synthèse de dipeptides organocatalysée.



Schéma 31

Enfin, en 2017, Kumagai a décrit l'utilisation du DATB (1,3-dioxa-5-aza-2,4,6-triborinane) pour la synthèse d'une gamme d'amides et de deux dipeptides (schéma 32).⁶⁸

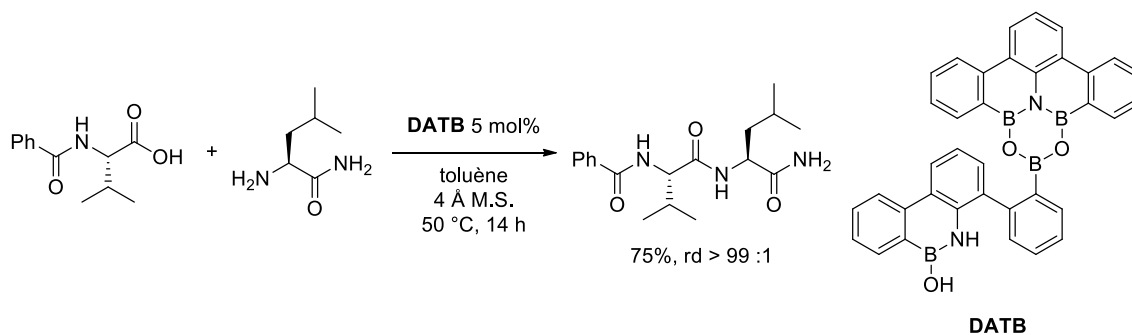


Schéma 32

Selon les auteurs seuls les atomes de bore composant le cycle B₃NO₂ seraient impliqués dans le mécanisme de la réaction (schéma 33).

⁶⁷ Mohy El Dine, T.; Rouden, J.; Blanchet, J. Chem. Commun. **2015**, 51, 16084.

⁶⁸ Noda, H.; Furutachi, M.; Asada, Y.; Kumagai, N.; Shibasaki, M. Nat. Chem. **2017**, 9, 571.

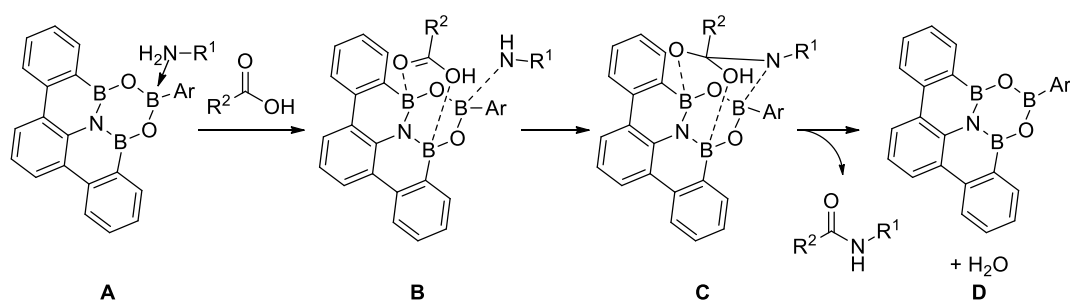


Schéma 33

Le mécanisme débiterait par la formation de l'intermédiaire **A** par une réaction acide-base au sens de Lewis de l'amine sur l'ester boronique du DATB. L'acide carboxylique viendrait ensuite se complexer aux deux autres atomes de bore. Par analogie aux travaux de Charrette, la proximité spatiale des deux substrats dans l'intermédiaire **B** faciliterait ainsi l'attaque intramoléculaire de l'amine, relargant ainsi l'amide et le catalyseur **D**.

En conclusion, si des progrès très importants ont été apportés par toutes ces méthodologies au niveau des conditions expérimentales (température, limitation de l'épimérisation, étendue de la réaction), plusieurs points restent cependant à améliorer :

- trouver un système catalytique très efficace, capable de catalyser la synthèse de dipeptides à température ambiante.
- supprimer l'épimérisation dans le cas des aminoacides.
- s'affranchir de l'utilisation du tamis moléculaire ainsi que de solvant tel que le fluorobenzène.

C'est dans ce contexte que s'inscrivent nos travaux sur une coopération possible entre un acide borinique et un hydrosilane pour la synthèse d'amides.

2. Résultats expérimentaux

2.1. Contexte de l'étude

Lors des chapitres précédents une réactivité singulière entre le phénylsilane et l'acide borinique **2b** pour la catalyse des réactions d'hydrosilylations et de réductions a été montrée.

L'hypothèse qu'une association entre un acide de Lewis ayant déjà démontré une forte activité pour la synthèse de dipeptides⁶⁷ et un hydrosilane pouvait répondre aux problématiques exposées ci-dessus a été émise.

En effet celui-ci pourrait être utilisé en présence d'un acide borinique pour l'activation des acides carboxyliques via la formation d'un ester silylé, il est en effet connu que la formation des esters silylés peut être catalysée par un acide de Lewis dérivé du bore.⁶⁹

De plus, l'ajout d'un hydrosilane dans le milieu réactionnel pourrait permettre la captation d'une molécule d'eau et donc permettre une réaction en absence de tamis moléculaire.

⁶⁹ (a) Gevorgyan, V.; Rubin, M.; Liu, J.-X.; Yamamoto, Y. *J. Org. Chem.* **2001**, 66, 1672. (b) Chrusciel, J. *Pol. J. Chem.* **1997**, 71, 977. (c) Orlov, N. F.; Slesar, L. N. *J. Gen. Chem. USSR.* **1966**, 36, 1078.

2.2. Résultats préliminaires

Peu après notre étude sur la réduction des amides catalysée par l'acide borinique **2b** (cf chapitre 1) et ayant à l'esprit les travaux de Tharwat Mohy El dine sur l'utilisation de ce même acide borinique pour la catalyse de la réaction d'amidation, nous avons effectué plusieurs tests monotope d'amidation puis réduction à l'aide du même acide borinique **2b** et de phénysilane. Cependant, aucun produit de réduction n'a pu être observé et uniquement les produits d'amidation ont été obtenus, de plus il est apparu que le tamis moléculaire ne devenait plus indispensable lorsque la réaction était effectuée en présence de phénysilane. C'est pourquoi l'étude d'une coopération entre un hydrosilane et un acide borinique pour la catalyse de la réaction d'amidation a été entreprise. Celle-ci a débutée par une réaction test en présence de morpholine et d'acide phénylacétique. Après seize heures d'agitation en présence d'un équivalent de phénysilane et 5 mol% d'acide borinique **2b**, l'amide **4.9** a été isolé avec un rendement de 78% (schéma 34).

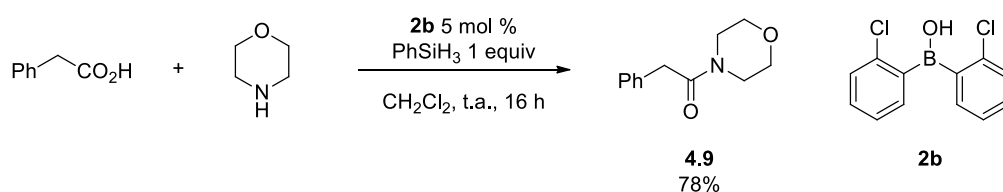


Schéma 34

Suite à ce résultat encourageant, la quantité de phénysilane a été diminuée à 0.35 équivalent afin d'optimiser le nombre d'hydrures. En effet, le phénysilane comporte 3 hydrures, ce qui selon notre hypothèse d'une activation de l'acide carboxylique via la formation d'un ester silylé pourrait permettre l'activation de 3 molécules d'acides carboxyliques, ou encore la captation de 3 molécules d'eau. Dans ces conditions, l'amide correspondant a été isolé avec un rendement de 90%. Ce dernier résultat semble contre-intuitif. En effet, en présence d'un équivalent de phénysilane un rendement plus faible que celui obtenu à l'aide de 0.35 équivalent a été obtenu. Cette légère baisse de la réactivité pourrait s'expliquer par une réaction secondaire de couplage déshydrogénant entre l'amine et le phénysilane, ce qui conduirait à une N-silyl-amine empêchant ainsi la réaction d'amidation.⁷⁰ Enfin, une réaction

⁷⁰ Pour des exemples de réactions de couplage déshydrogénant entre des amines et des hydrosilanes, voir : (a) Xie, W.; Hu, H.; Cui, C. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, 51, 11141. (b) Wang, J. X.; Dash, A. K.; Berthet, J. C.; Ephritikhine, M.; Eisen, M. S. *J. Organomet. Chem.* **2000**, 610, 49. (c) Dunne, J. F.; Neal, S. R.; Engelkemier, J.; Ellern, A.; Sadow, A. D. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, 133, 16782.

de contrôle en absence de l'acide borinique **2b** a conduit à 34% de rendement après 36 h d'agitation (schéma 35).

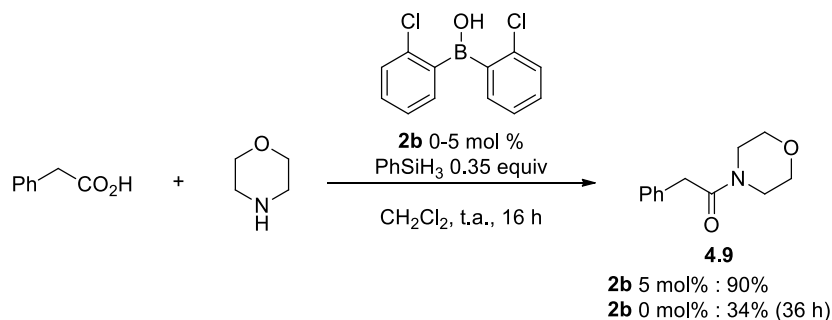
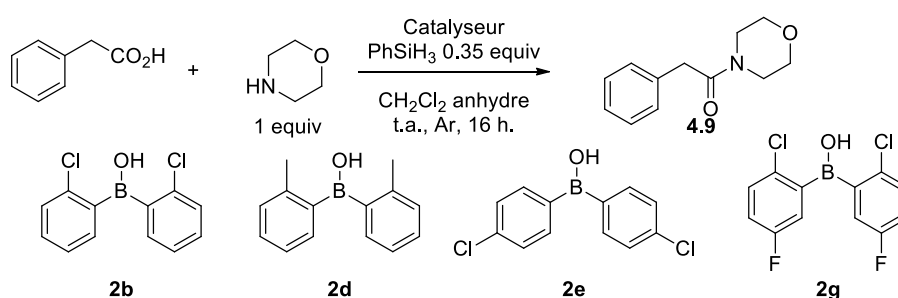


Schéma 35

2.3. Optimisation du catalyseur et des conditions expérimentales

2.3.1. Influence du catalyseur et de la charge catalytique

Dans premier temps, une gamme d'acides boriniques a été évaluée pour cette réaction.



Entrée	Catalyseur	Charge Catalytique mol%	Rendements (%)
1	2b	5	90
2	2d	5	49
3	2e	5	69
4	2g	5	52
5	2b	1	41

Tableau 1

Tous les acides boriniques testés **2b** à **2g** conduisent à l'amide **4.9** avec des rendements variables de 49 à 90% (tableau 1, entrées 1-4). Conformément aux résultats des chapitres précédents les rendements les plus faibles ont été observés en présence du catalyseur **2d** porteur de deux méthyles en ortho du bore, et **2e** comportant deux atomes de chlores en para par rapport au bore, ce dernier résultat souligne l'importance de la position des deux atomes de chlore en ortho (tableau 1, entrées 2-4). Enfin en présence de l'acide borinique **2g** porteur

de deux atomes de fluor en para du chlore, un rendement plus faible de 52% a été obtenu (tableau 1, entrée 4).

Ces résultats sont en accord avec l'étude précédemment réalisée par le Tharwat Mohy El Dine⁶⁷ et confirment la plus grande réactivité de l'acide borinique **2b** possédant deux atomes de chlores en position ortho (tableau 1, entrée 1). Une réaction de contrôle en présence de 1 mol% de l'acide borinique **2b** a entraîné une diminution du rendement à 41% (tableau 1, entrée 5). En conséquence 5 mol% de **2b** a été choisi pour la suite de nos expériences.

Afin de valider la nécessité d'un acide de Lewis dérivé du bore, un autre acide de Lewis a été évalué. En présence de chlorure de magnésium, un rendement modeste de 26% a été obtenu (schéma 36). Face à ce rendement peu encourageant, aucun autre acide de Lewis non dérivé du bore n'a été évalué.

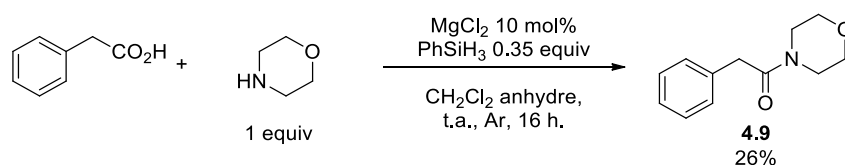


Schéma 36

Enfin, la réactivité de deux acides de Brønsted a été évaluée. Si la présence de 10 mol% d'acide acétique n'a conduit qu'à un rendement de 10%, un meilleur rendement de 64% a été obtenu suite à l'ajout de 10 mol% d'acide chlorhydrique (schéma 37).

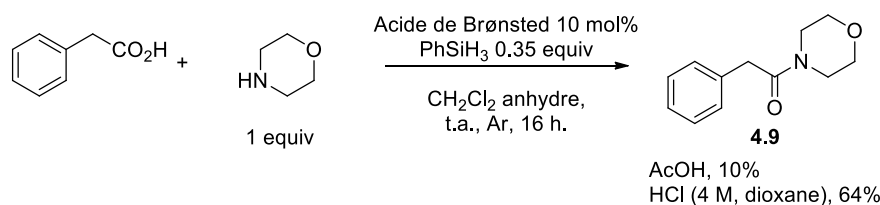
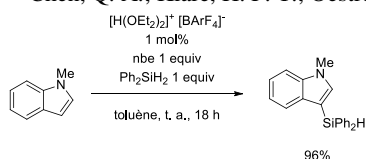


Schéma 37

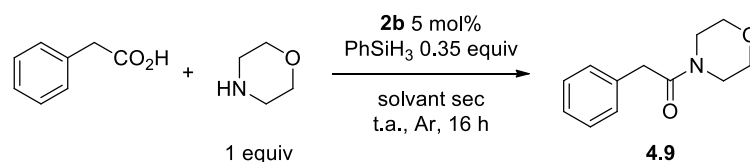
Ce résultat semble indiquer que la présence d'un acide de Brønsted suffisamment fort pourrait jouer un rôle d'activateur du phénylsilane. En effet, Oestreich a récemment décrit une réaction de silylation de type Friedel-Crafts catalysée par un acide de Brønsted.⁷¹ Dans cette perspective il serait intéressant d'évaluer la réactivité de différents acides de Brønsted tels que le MsOH, l'acide triflique ou encore des acides phosphoriques dans le cadre de cette réaction.

⁷¹ Chen, Q. A.; Klare, H. F. T.; Oestreich, M. J. *Am. Chem. Soc.* **2016**, 138, 7868.



2.3.2. Influence du solvant

Par la suite l'influence du solvant a été évaluée, les résultats sont rassemblés dans le tableau suivant.



Entrée	Solvant	Rdt (%)
1	CH ₂ Cl ₂	90
2	THF	95
3	PhMe	68
4	PhF	60
5	DMF	84

Tableau 2

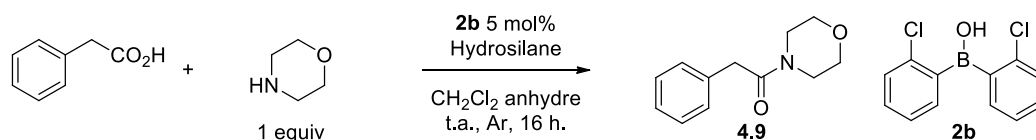
Dans le THF, une réactivité similaire à celle dans le dichlorométhane a été observée, un rendement de 95% ayant été obtenu (tableau 2, entrée 2). Ce résultat est en accord avec les travaux réalisés par Hall.^{62,65} En revanche, l'utilisation du toluène, du fluorobenzène ou de la DMF induit des rendements diminués à 68, 60 et 84% respectivement (tableau 2, entrées 3-5). Bien que le rendement de la réaction effectuée dans la DMF soit inférieur à celui obtenu dans le dichlorométhane, il indique la possibilité d'utiliser un solvant très polaire, utile dans le cadre de l'emploi d'une activation micro-onde par exemple ou si l'emploi de substrats très polaire est envisagé. De plus, aucune N-formylation de la morpholine n'a été détectée au cours de la réaction. En effet, une étude sur la réaction de N-formylation d'amines catalysée par l'acide borinique **2b** en présence de DMF a été précédemment effectuée par Tharwat Mohy El Dine.⁷²

Bien que l'utilisation de THF ait permis une légère augmentation du rendement, le dichlorométhane a été choisi comme solvant pour la suite de l'étude conformément aux résultats de Hall dans lesquels le dichlorométhane entraîne en règle générale une réactivité supérieure.⁶¹

⁷² Mohy El Dine, T.; Evans, D.; Rouden, J.; Blanchet, J. Chem. Eur. J. **2016**, 22, 5894.

2.3.3. Choix de l'hydrosilane

Le phénylsilane n'étant pas l'hydrosilane le plus disponible, la réactivité de quelques autres mono, di ou tri-hydrosilanes plus ou moins accessibles a été évaluée.



Entrée	Hydrosilane	Equiv	Rendements (%)
1	PhSiH ₃	0.35	90
2	PHMS	0.5	0
3	Et ₃ SiH	1	0
4	TMDS	1	22 (36 h)
5	Hexylsilane	0.35	54
6	(<i>p</i> -tolyl)-silane	0.35	75
7	1,4-disilabutane	0.35	72

Tableau 3

En présence de PHMS et de triéthylsilane aucune conversion n'a été observée (tableau 3, entrées 2-3). En revanche, avec le TMDS l'amide **4.9** a été obtenue avec un rendement de 22% après 36 h (tableau 3, entrée 4). La réactivité de trois autres silanes primaires a ensuite été évaluée (tableau 3, entrées 5-7). En présence d'hexylsilane et de (*p*-tolyl)-silane, l'amide **4.9** a été isolé avec des rendements de 54 et 75% respectivement (tableau 3, entrées 5-6). Si ces rendements sont inférieurs à celui obtenu avec le phénylsilane (tableau 3, entrée 1), ils indiquent une réactivité supérieure des silanes primaires par rapport aux secondaires et tertiaires. Enfin, en présence de 1,4-disilabutane, une légère chute du rendement à 72% a été observée (tableau 3, entrée 7).

Ayant en main les conditions expérimentales optimales (tableau 3, entrée 1), l'étendue de la réaction a été étudiée par la suite.

2.4. Etude de l'étendue de la réaction

2.4.1. Cas des amides dérivés d'alkyles amines ou d'aniline.

Dans un premier temps, des amines comme la morpholine ou dérivés de la benzylamine, ont été testées.

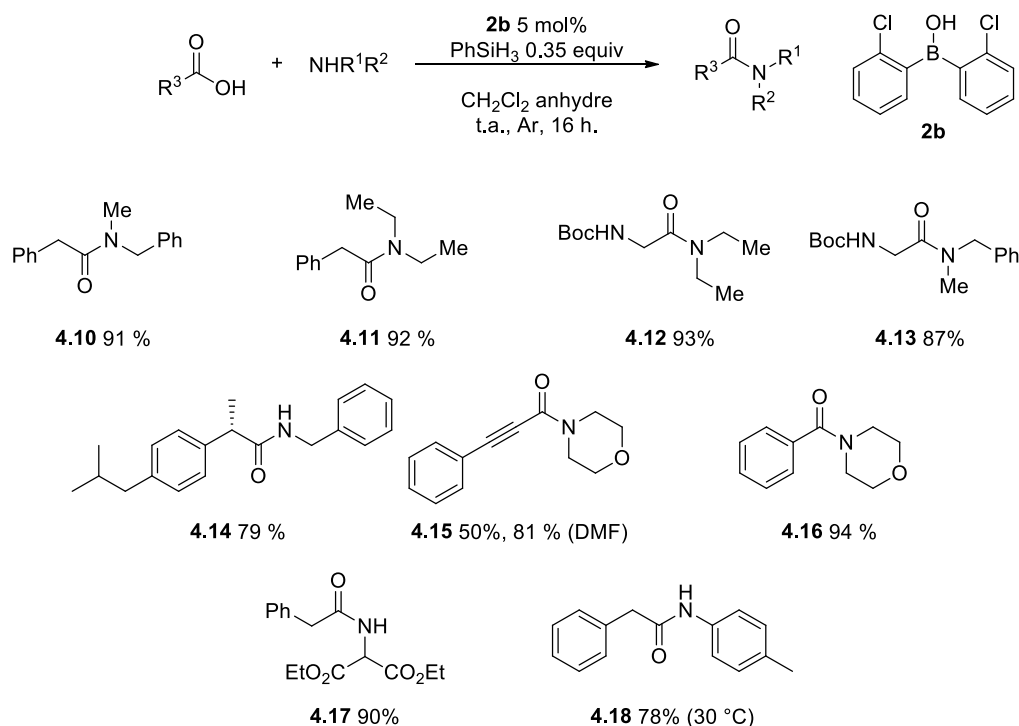
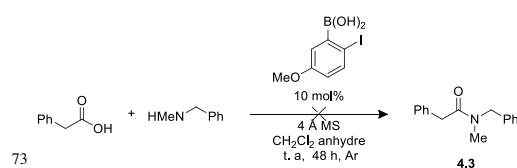


Schéma 38

Les conditions permettent la synthèse d'amides dérivés de N-méthyl-benzylamine et de diéthylamine **4.10**, **4.11** et **4.12**, avec des rendements compris entre 91 et 93% (schéma 38). Le dérivé de la sarcosine **4.13** a également pu être synthétisé avec un rendement de 87%. Ces résultats représentent un progrès par rapport aux travaux de Hall. En effet, dans ces conditions aucune réactivité n'a été obtenue avec la N-méthylbenzylamine.^{61,73}

A partir de l'ibuprofène ou de l'acide 3-phénylpropionique, les amides **4.14** et **4.15** ont été isolés avec des rendements de 79 et 81%. Pour ce dernier un problème de solubilité est apparu lorsque la réaction a été effectuée dans le dichlorométhane, ce problème a pu être résolu en effectuant la réaction dans la DMF.

A partir de l'acide benzoïque et de l'acide phénylacétique, deux amides dérivés de la morpholine **4.16** ainsi qu'une amine peu nucléophile dérivée d'un malonate **4.17** ont été couplées avec des rendements de 94 et 90%. Enfin avec la para-toluidine peu nucléophile, une température de 30 °C a été nécessaire afin d'obtenir l'amide **4.18** avec un rendement de 78%.



2.4.2. Cas des amides dérivés d'acides aminés

Des substrats dérivés d'acides aminés ont été utilisés pour synthétiser les amides correspondants (schéma 39).

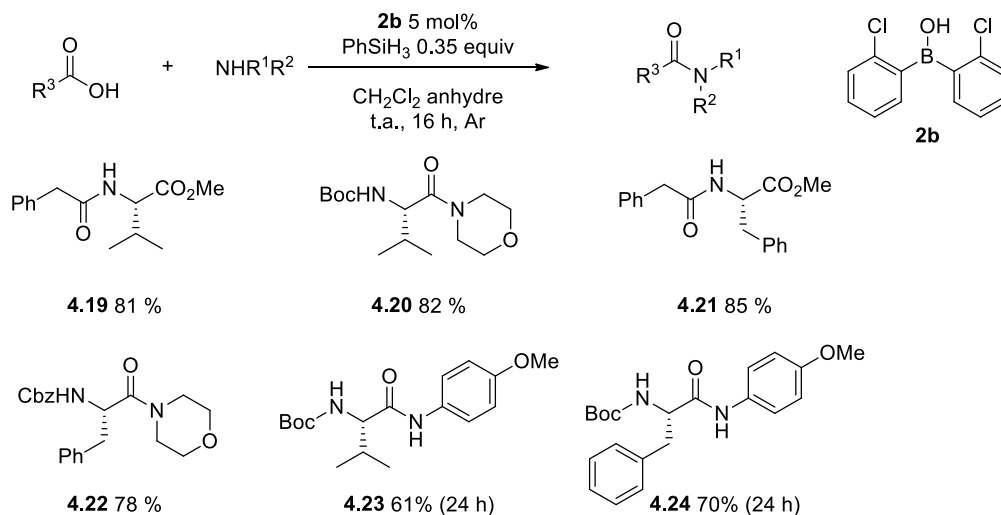


Schéma 39

La réaction peut être généralisée à l'aminoester (substrat aminé) ainsi qu'à l'acide aminé (substrat acide carboxylique) dérivés de la L-valine, les amides correspondants **4.19** et **4.20** ayant été isolés avec des rendements de 81 et 82% respectivement. Deux dérivés de la phénylalanine **4.21** et **4.22** ont également été obtenus avec des rendements de 85 et 78%. Cependant, en présence de p-anisidine un ralentissement de la réaction a été observé. En conséquence un temps de réaction de 24 h a été nécessaire afin d'obtenir les dérivés **4.23** et **4.24** avec des rendements de 61 et 70%.

2.4.3. Cas des dipeptides

Ces conditions ont ensuite été appliquées à la synthèse de dipeptides. Ces composés sont considérés comme les plus difficiles à synthétiser dans ce type de réaction compte tenu des deux chaînes latérales qui augmentent l'encombrement stérique et du plus faible caractère nucléophile d'un amino-ester par rapport à une simple amine étant donné la présence d'un groupement ester électro attracteur à proximité.

De plus, dans le cas d'un couplage peptidique, il est connu que la formation d'une oxazolone au cours de la réaction peut entraîner une racémisation ou une épimérisation du centre asymétrique de l'acide aminé N-protégé (partie 1.2.2.2).²³ C'est pourquoi une attention toute particulière sera donnée au contrôle de la racémisation des dipeptides obtenus. Les résultats sont rassemblés dans le schéma suivant.

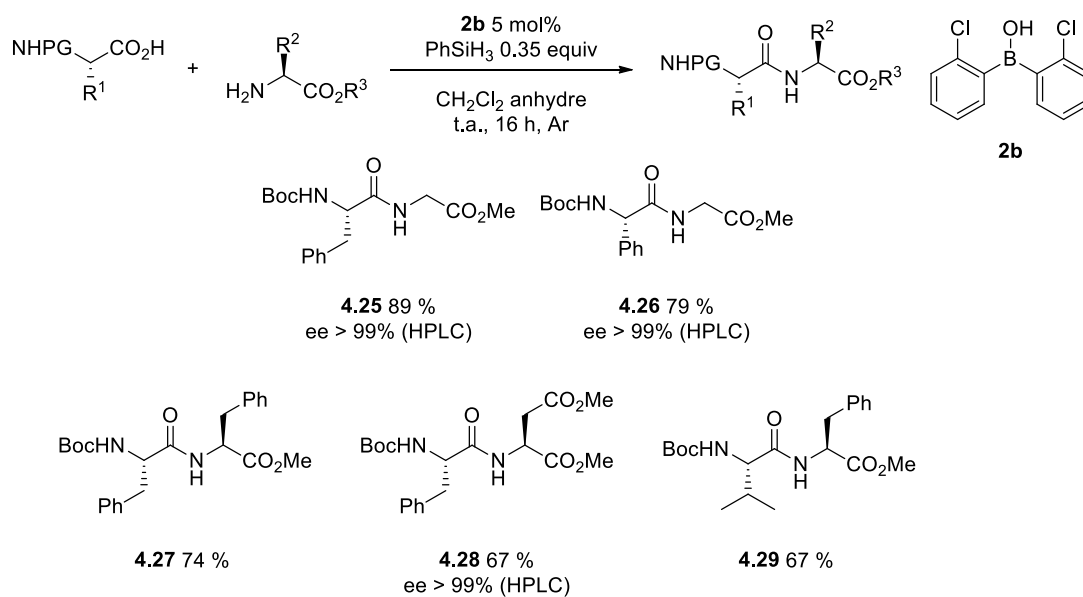


Schéma 40

La réaction s'effectue à température ambiante avec des dérivés de la glycine : les dipeptides **4.25**, **4.26** ont ainsi été isolés avec des rendements allant de 79 à 89%, de plus une analyse HPLC de ces deux dipeptides n'a pas permis de détecter une racémisation. L'acide dérivé de la phénylglycine **4.26** étant connu comme très sensible à la racémisation. A titre comparatif, les conditions développées par Charrette ont entraîné une érosion de l'excès énantiomérique à 84% en présence d'un dérivé de la phénylglycine (partie 1.2.2.2).^{31,38}

Le dimère de la phénylalanine **4.27** a été préparé à température ambiante avec un rendement de 67%.

En présence d'un dérivé de l'acide aspartique, une légère diminution de la réactivité a été observée, le dipeptide **4.28** étant isolé avec un rendement de 67%. L'analyse par HPLC de ce dipeptide a montré l'absence de racémisation.

Enfin le dipeptide **4.29** dérivé de la L-valine plus encombré, a également pu être synthétisé avec rendement de 67%.

Afin de valider cette méthodologie sur des quantités plus importantes, une réaction à l'échelle du gramme a été effectuée. Dans ces conditions le dipeptide **4.30** dérivé de la glycine et de la L-valine a été isolé avec un rendement de 61% sans modification des conditions expérimentales (schéma 41).

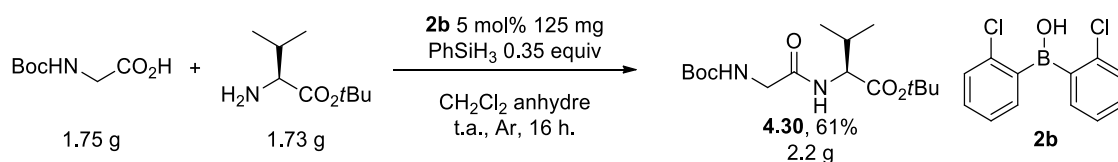


Schéma 41

Ayant démontré l'efficacité de notre système pour la synthèse de dipeptides peu encombrés, la réactivité d'acides aminés possédant des chaînes latérales plus encombrées ou fonctionnalisées a été évaluée (schéma 42).

Préalablement à toute évaluation de l'intérêt synthétique pour la synthèse de dipeptides, des réactions de contrôle en absence de l'acide borinique **2b** ont été effectuées. Celles-ci n'ont pas permis l'obtention des dérivés **4.31**, **4.33** et **4.34**, ce qui justifie la présence de l'acide borinique.

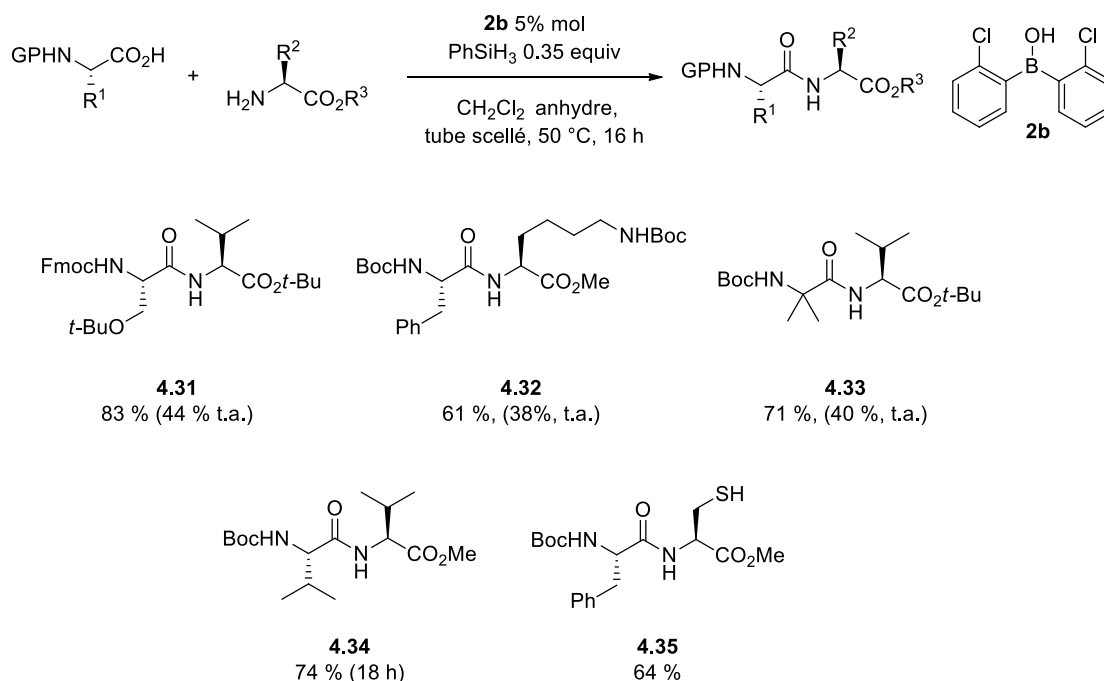


Schéma 42

Les premiers tests effectués à température ambiante ont entraîné une diminution des rendements en présence des acides aminés dérivés de la L-sérine, de la L-lysine ainsi que l'acide amino-iso-butérique. En effet les dipeptides **4.31**, **4.32** et **4.33**, n'ont été isolés qu'à hauteur de 44, 38 et 40% de rendement. Ceux-ci ont néanmoins été augmentés en effectuant la réaction à 50 °C, respectivement à 83, 61 et 71%. De plus aucune épimérisation n'a été détecté par HPLC dans le cas du dipeptide **4.31**. A l'aide de ces nouvelles conditions, le dipeptide **4.34** comportant deux motifs L-valine très encombrés a été préparé avec un

rendement de 74%. Enfin un dérivé de la L-cystéine **4.35** non protégé a été obtenu avec un rendement de 64%.

Si les rendements obtenus sont inférieurs à ceux obtenus dans les conditions développées par Zhao,³¹ ils représentent un progrès par rapport aux résultats décrits en présence des catalyseurs à base de bore précédemment exposés.

Les conditions développées permettent la réaction dans les solvants polaires comme la DMF (tableau 2), contrairement aux méthodologies précédemment développées par Hall, Yamamoto et notre groupe dans lesquelles seuls les solvants apolaires ou peu polaires tels que le toluène, le dichlorométhane, le THF ou encore le fluorobenzène s'étaient montrés intéressants.^{52,61,67} Ce résultat permet aussi d'envisager une application de cette méthodologie dans un réacteur à micro-onde et surtout l'utilisation de substrats peu solubles dans les solvants apolaires.

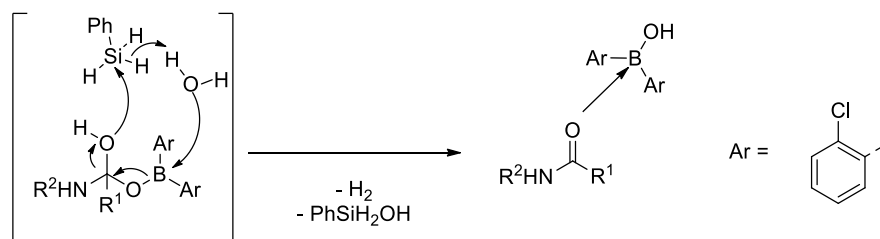
D'autre part cette méthodologie représente le premier exemple de la synthèse de dipeptides à température ambiante en présence d'un catalyseur non-métallique.

Les conditions réactionnelles n'entraînaient pas de racémisation des centres asymétriques sur les aminoacides N-protégés dérivés de la phénylalanine **4.25**, **4.26**, de la sérine **4.31**, mais également de la phénylglycine **4.28**, un aminoacide particulièrement sensible à l'épimérisation.

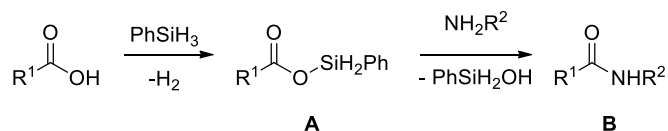
3. Etude Mécanistique

Concernant le rôle du phénylsilane, deux hypothèses sont à considérer.

Premièrement, il pourrait jouer un rôle de piège à eau, ce qui entrainerait une libération irréversible de la molécule d'eau par dégagement d'hydrogène selon le mécanisme suivant (schéma 43).⁶² Certains dérivés du silicium sont connus comme de bons pièges à eau.⁷⁴



Celui-ci pourrait également jouer le rôle d'activateur de l'acide carboxylique sous la forme d'un ester silylé **A** par une réaction de couplage déshydrogénant (schéma 44). L'introduction d'un groupement silylé pourrait permettre de s'affranchir de la réaction acide-base de Brønsted couramment observée entre l'acide carboxylique et l'amine (cf schéma 1)², mais également d'augmenter le caractère électrophile de l'atome de carbone, les esters étant connus comme plus électrophiles que les acides carboxyliques.⁷⁵



Dans un premier temps, la synthèse de l'ester silylé **A** a été entreprise.

Une réaction entre l'acide phénylacétique et un équivalent de phénylsilane n'ayant pas été productif (les produits de départ ayant été récupérés inchangés), le sel de l'acide phénylacétique en présence de triéthylamine (20 minutes, CDCl_3) a été préparé puis un équivalent de phénylsilane a été ajouté, ce qui a provoqué un fort dégagement gazeux et une légère exothermie. L'analyse par RMN du proton ^1H a révélé une consommation du phénylsilane à hauteur de 50% (figure 1), mais également l'apparition d'un mélange

⁷⁴ Ryabukhin, S.V.; Plaskon, A.S.; Grygorenko, O. O.; Volochnyuk, D. M. *Synthesis* **2009**, 22, 3719.

⁷⁵ Volkov, A.; Tinnis, F.; Slagbrand, T.; Trillo, P.; Adolfsson, H. *Chem. Soc. Rev.* **2016**, 45, 685.

Δ composé de quatre signaux, $\delta_H = 5.61$ (s), $\delta_H = 5.40$ (s), $\delta_H = 5.12$ (s), $\delta_H = 4.60$ (s) dans la gamme de déplacements chimiques qui correspond habituellement aux hydrures de silicium (figure 2).

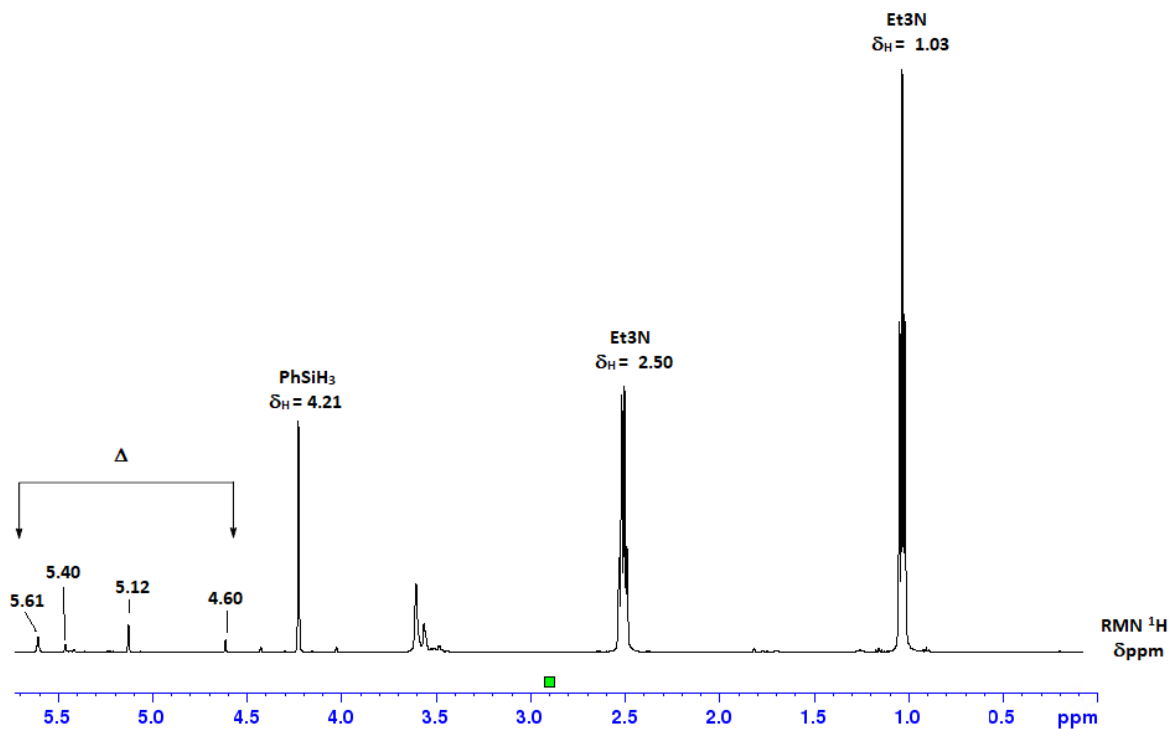


Figure 2

De plus l'analyse par RMN du silicium ^{29}Si indique la formation d'un mélange complexe correspondant aux signaux suivants (figure 2) :

- **C** : $\delta_{\text{Si}} = -20.45$ ppm (t, $^1J_{\text{Si-H}} = 231.0$ Hz)
- **D** : $\delta_{\text{Si}} = -28.65$ ppm (t, $^3J_{\text{Si-H}} = 6.3$ Hz)
- **E** : $\delta_{\text{Si}} = -31.46$ ppm (t, $^3J_{\text{Si-H}} = 7.0$ Hz)
- **F** : $\delta_{\text{Si}} = -38.54$ ppm (dt, $^1J_{\text{Si-H}} = 275.2$ Hz $^3J_{\text{Si-H}} = 6.3$ Hz)

Si la structure exacte de ces espèces n'a pas été déterminée avec certitude, il semble probable que celles-ci résultent d'un ou deux couplages déshydrogénant entre le carboxylate d'ammonium et le phénylsilane.

Enfin, un signal minoritaire **G** : $\delta_{\text{Si}} = -66.76$ ppm ($t, {}^3J_{\text{Si-H}} = 6.1$ Hz) a été attribué à l'espèce résultant de trois couplages déshydrogénant, en effet l'absence d'une constante de couplage ${}^1J_{\text{Si-H}}$ indique une absence d'hydrure sur l'atome de silicium (figure 3).

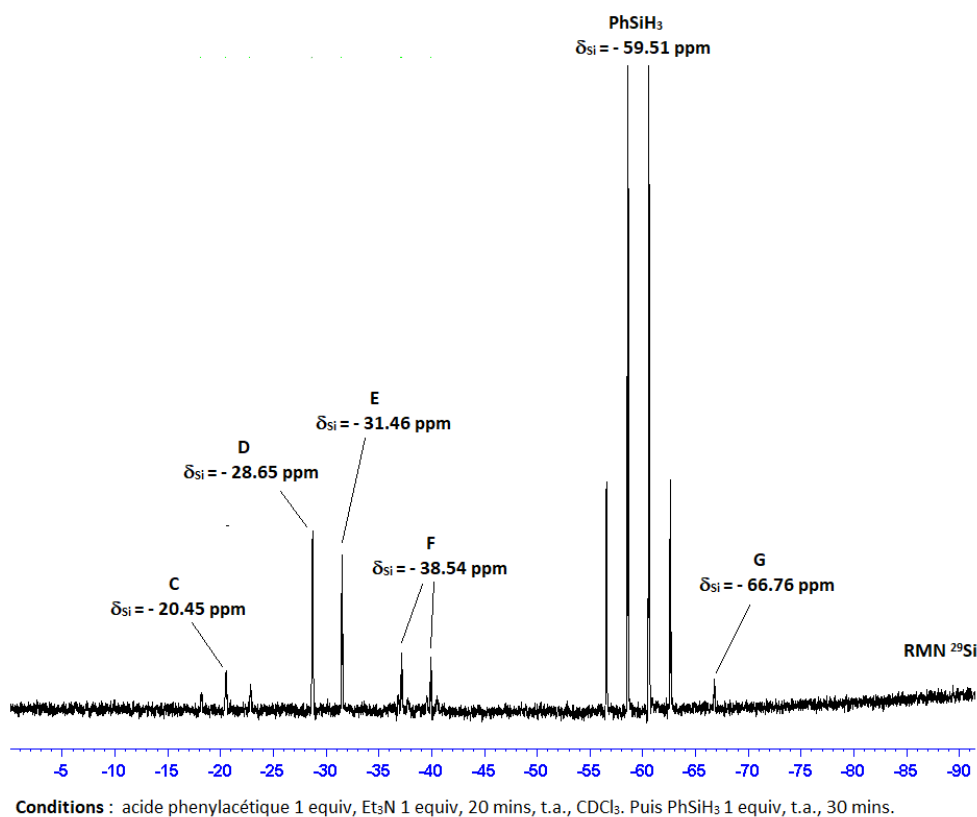


Figure 3

Ces résultats suggèrent que l'ajout d'un équivalent de phénylsilane entraîne une réaction incomplète, le phénylsilane comportant 3 hydrures et donc potentiellement trois sites de couplage déshydrogénant. En conséquence une quantité stoechiométrique d'hydrure a par la suite été ajoutée au sel de l'acide phénylacétique et de la triéthylamine (0.35 équivalent de phénylsilane).

Après 30 minutes d'agitation à température ambiante, l'analyse en RMN proton ${}^1\text{H}$ indique une consommation totale du phénylsilane avec l'absence de signal dans la gamme de déplacement chimique correspondants habituellements aux hydrures de silicium (6 ppm-4.0 ppm) et un seul signal correspondant aux 6 protons benzyliques (H_1) de l'acide phénylacétique montrant ainsi une seule espèce formée, dérivée de l'acide carboxylique utilisé dans la réaction (figure 4).

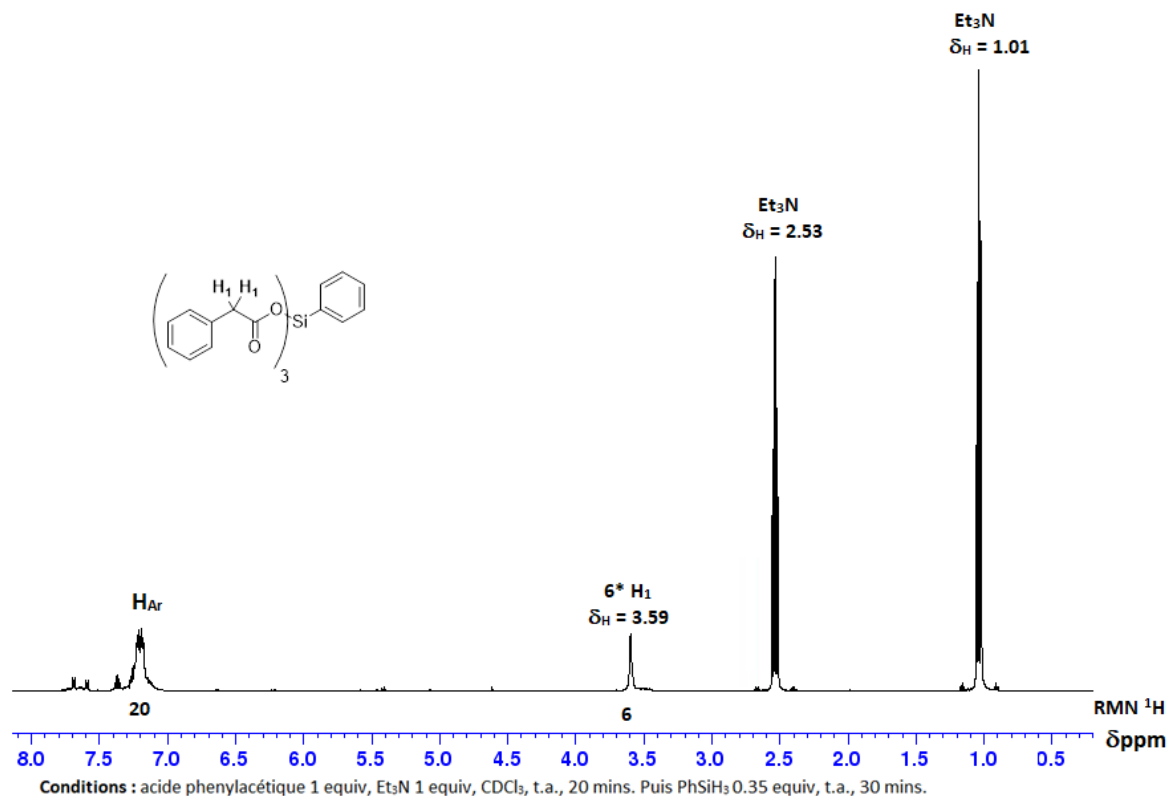


Figure 4

L'analyse par RMN du silicium ^{29}Si a permis de valider cette hypothèse, en effet un signal fortement majoritaire a été détecté **G** : $\delta_{\text{Si}} = -68.31$ ppm (t, $^3J_{\text{Si-H}} = 6.8$ Hz). L'absence d'une constante de couplage $^1J_{\text{Si-H}}$ confirme la présence de l'espèce **G** (figure 5). En effet, l'analyse réalisée n'étant pas découplée du proton, le triplet correspond à une constante de couplage silicium-proton ($^3J_{\text{Si-H}}$) avec les deux protons situés en ortho de l'atome de silicium sur le groupe phényle (figure 5). Un autre signal fortement minoritaire a également été observé **H** : $\delta_{\text{Si}} = -68.59$ ppm (br), si celui-ci n'a pas pu être caractérisé il peut cependant correspondre à une hydrolyse partielle de l'intermédiaire **G**.

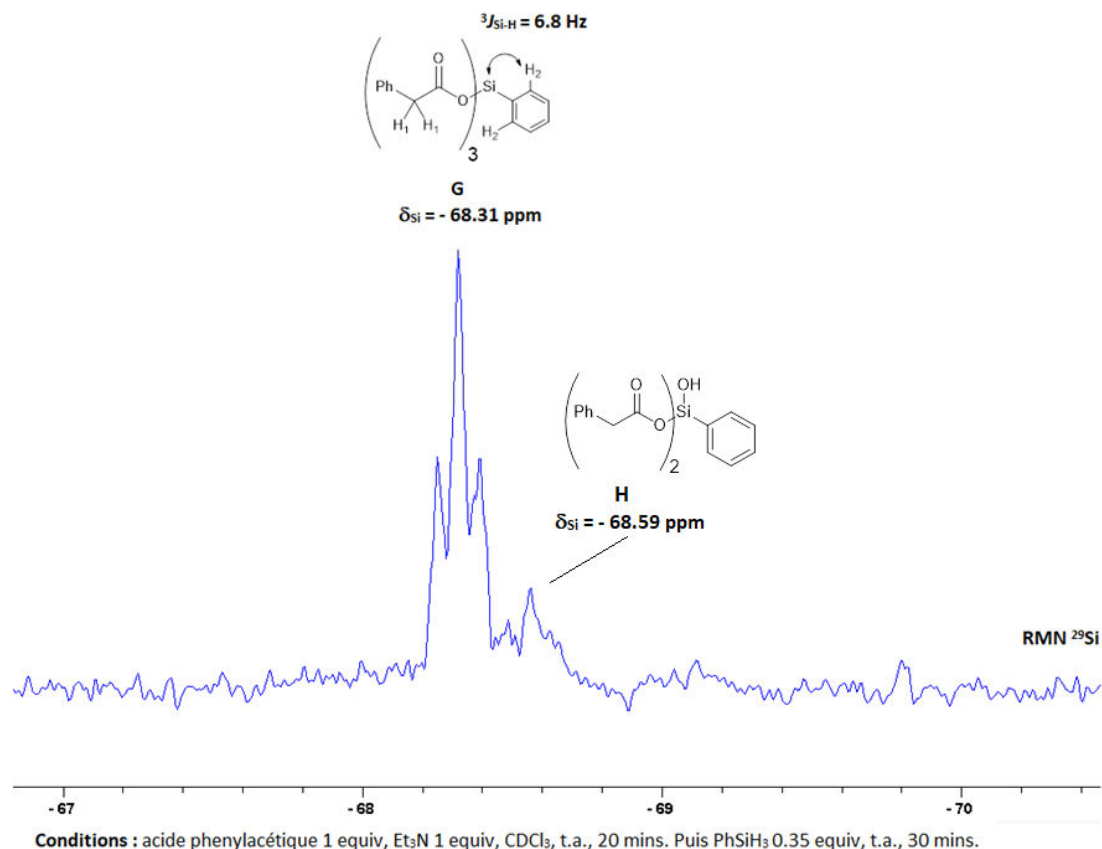


Figure 5

L'hypothèse selon laquelle l'acide carboxylique réagirait avec le phénylsilane par un triple couplage déshydrogénant, conduisant ainsi au triester silylé **G** (schéma 45) semble donc plausible.

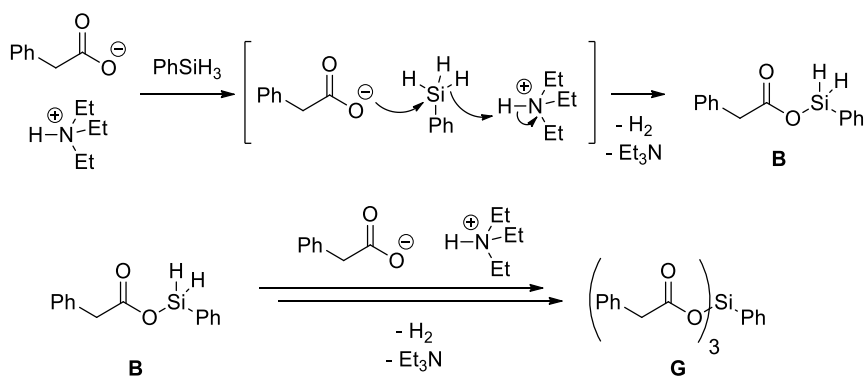


Schéma 45

Ensuite, la réactivité de l'espèce **G** a été étudiée. Pour cela, un équivalent de morpholine a été ajouté à une solution de l'intermédiaire **G** dans le CDCl₃.

Etant donné la faible réactivité précédemment observée à température ambiante en absence de l'acide borinique **2b** (34%, 36 h, schéma 34), la réaction a été effectuée à 50 °C. Après seize

heures d'agitation à 50 °C, l'amide **4.9** a été isolé avec un rendement de 71% (schéma 46). Ceci suggère la réactivité de l'intermédiaire **G**.

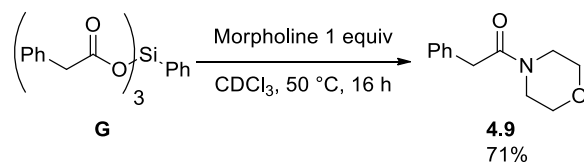


Schéma 46

Concernant le rôle de l'acide borinique **2b**, celui-ci pourrait intervenir dans les deux étapes de la réaction. Dans un premier temps il faciliterait la réaction de couplage déshydrogénant entre le phénylsilane et l'acide carboxylique. L'activité de catalyseurs dérivés du bore dans ce type de réaction a déjà fait l'objet d'études dans la littérature.⁶⁹

Dans un second temps il pourrait jouer le rôle d'un acide de Lewis en activant l'ester silylé **G** par une réaction acide-base de Lewis (schéma 47).

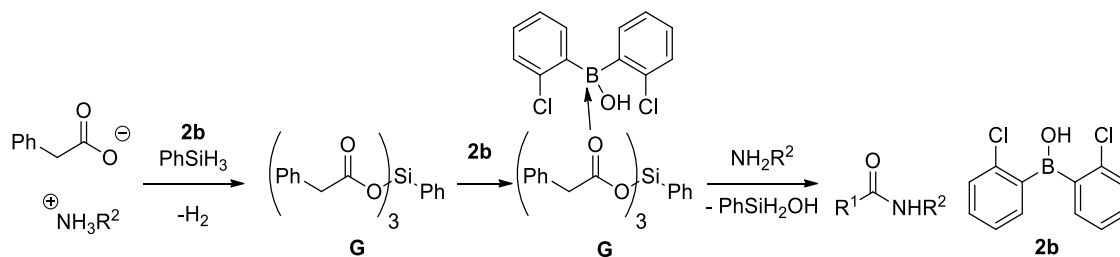


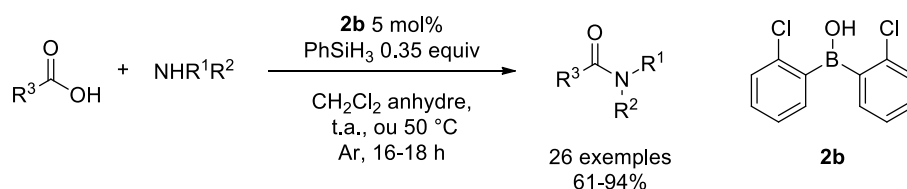
Schéma 47

4. Conclusion

Au cours de ces travaux, une synthèse originale d'amides et de dipeptides dans des conditions douces grâce à une stratégie coopérative entre le phénylsilane et l'acide borinique **2b** a été mise au point.

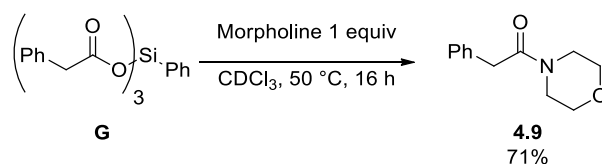
A titre d'exemples, des amines encombrées dérivées de N-méthylbenzylamine, ou encore dérivées de la valine ou de l'acide amino-iso-butyrrique, connues pour être moins réactives en présence du catalyseur de Hall ou de l'ynamide de Zhao respectivement se sont montrées dans nos conditions réactives.^{61,31}

Les premières synthèses catalysées de dipeptides à température ambiante ont été décrites (schéma 48).



De plus aucune épimérisation des centres asymétriques n'a été détectée notamment en présence d'un substrat très sensible comme la L-phénylglycine.

Concernant le mécanisme de la réaction nous avons confirmé notre hypothèse d'une activation de l'acide carboxylique via la formation d'un ester silylé **G** (schéma 49).



5. Partie expérimentale

5.1. General laboratory procedure

All moisture-sensitive reactions were performed under an atmosphere of argon in dried round bottom flasks or glass vials fitted with rubber septa and/or septa equipped screw caps.

5.1.1. Material

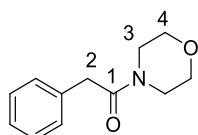
CH₂Cl₂ was dried with a solvent purification system. DMF was distilled under reduced pressure over CaH₂. Reagents and chemicals were purchased from Sigma-Aldrich, Alfa Aesar and TCI and used without further purification. p-Tolylsilane, 1-4 disilabutane were purchased from Gelest, Inc and used without further purification.

5.2. General Method A for the synthesis of amides 4.9-4.24

To a dried sealed tube under argon atmosphere was added 2-chlorophenylborinic acid **2b** (12.5 mg, 0.05 mmol, 0.05 equiv) followed by the corresponding carboxylic acid (1 mmol, 1 equiv). Then phenylsilane (0.04 mL, 0.35 mmol, 0.35 equiv) was added under argon atmosphere followed by dichloromethane (1 mL). The resulting mixture was vigorously stirred for 5 min at room temperature until complete solubilisation. Then the corresponding amine (1 mmol, 1 equiv) was added under argon atmosphere. After stirring 16 h at room temperature the solution was diluted with dichloromethane (5 mL), washed with an aqueous solution of HCl (1 M, 2 x 10 mL) aqueous solution of NaOH (1 M, 2 x 10 mL) and brine. The organic layer was collected, dried over MgSO₄, filtered and evaporated under reduced pressure. Purification by flash column chromatography afforded the desired amide.

5.3 Amides characterizations

1-Morpholino-2-phenylethanone **4.9**



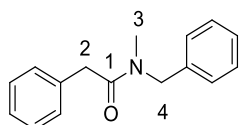
The title compound is known and fully described.⁷⁶ It was prepared according to the general method **A** with phenylacetic acid (136 mg, 1 mmol) and morpholine (0.09 mL, 1 mmol). Amide **4.9** (184 mg, 0.9 mmol, 90% yield) was isolated as a colourless solid after purification by silica gel flash chromatography using pentane/ethyl acetate (6/4) as eluent. The ¹H and ¹³C NMR data are consistent with those reported in the literature.

¹H NMR (400 MHz; CDCl₃) δ_H = 7.35-7.32 (m, 2 H_{Ar}), 7.28-7.24 (m, 3 H_{Ar}), 3.74 (s, 2 H₂), 3.65 (s, 4 H₃), 3.49-3.44 (m, 4 H₄).

⁷⁶ Zhang, Z.; Liu, Y.; Dong, Y.; Gong, M.; Zhao, X.; Zhang, Y.; Wang, J.; Ling, L.; Li, Y. J. Am. Chem. Soc. **2011**, 133, 4330.

^{13}C NMR (101.6 MHz; CDCl_3) δ_{C} = 170.4 (Cq), 135.3(Cq), 129.9 (CH), 128.5 (CH), 127.1 (CH), 66.9 (CH₂), 48.3 (CH₂), 42.6 (CH₂).

N-Benzyl-N-methyl-2-phenylacetamide **4.10**



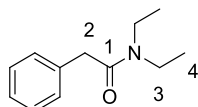
The title compound is known and fully described.⁷⁷ It was prepared according to the general method **A** with phenylacetic acid (136 mg, 1 mmol) and N-benzylmethylamine (121 mg, 1 mmol). Amide **4.10** (217 mg, 0.91 mmol, 91% yield) was isolated as a colourless oil after purification by silica gel flash chromatography using pentane/ethyl acetate (6/4) as eluent. The ^1H and ^{13}C NMR data are consistent with those reported in the literature.

A mixture of two rotamers (ratio 55:45) was observed in the NMR spectra.

^1H NMR (400 MHz; CDCl_3) major rotamer: δ_{H} = 7.30-7.24 (m, 10 H_{Ar}), 4.57 (s, 2 H), 3.74 (s, 2 H), 2.86 (s, 3 H); minor rotamer: δ_{H} = 7.30-7.24 (m, 8 H_{Ar}), 7.20 (d, J = 7.8 Hz, 2 H_{Ar}), 4.48 (s, 2 H₄), 3.71 (s, 2 H₂), 2.91 (s, 3 H₃).

^{13}C NMR (101.6 MHz; CDCl_3) δ_{C} = 171.5 (Cq), 171.2 (Cq), 137.3 (Cq), 136.5 (Cq), 138.1 (Cq), 135.0 (Cq), 128.9 (CH), 128.9 (CH), 128.8 (CH), 128.7 (CH), 128.75 (CH), 128.6 (CH), 128.1 (CH), 127.7 (CH), 127.4 (CH), 126.9 (CH), 126.8 (CH), 126.4 (CH), 53.7 (CH₂), 51.0 (CH₂), 41.2 (CH₂), 40.9 (CH₂), 35.2 (CH₃), 34.0 (CH₃).

N,N-Diethyl-2-phenylacetamide **4.11**

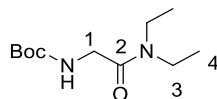


The title compound is known and fully described.⁷⁸ It was prepared according to the general method **A** with phenylacetic acid (136 mg, 1 mmol) and diethylamine (74 mg, 1 mmol). Amide **4.11** (175 mg, 0.92 mmol, 92% yield) was isolated as a colourless oil after purification by silica gel flash chromatography using pentane/ethyl acetate (8/2) as eluent. The ^1H and ^{13}C NMR data are consistent with those reported in the literature.

^1H NMR (400 MHz; CDCl_3) δ_{H} = 7.31-7.22 (m, 5 H_{Ar}), 3.69 (s, 2 H₂), 3.38 (q, J = 7.2 Hz, 2 H₃), 3.27 (q, J = 7.2 Hz, 2 H₃), 1.13-1.06 (m, 6 H₄)

^{13}C NMR (101.6 MHz; CDCl_3) δ_{C} = 170.1 (Cq), 135.5 (Cq), 128.6 (CH), 128.6 (CH), 126.6 (CH), 42.3 (CH₂), 40.9 (CH₂), 40.1 (CH₂), 14.2 (CH₃), 12.9 (CH₃).

tert-Butyl (2-(diethylamino)-2-oxoethyl)carbamate **4.12**



The title compound was prepared according to the general method **A** with Boc-Gly-OH (175 mg, 1 mmol) and diethylamine (74 mg, 1 mmol). Amide **4.12** (213 mg, 0.93 mmol, 93% yield) was isolated as a white gum after purification by silica gel flash chromatography using pentane/ethyl acetate (6/4) as eluent.

R_f = 0.3 (silica gel, 6:4 pentane/ethyl acetate).

^1H NMR (400 MHz; CDCl_3) δ_{H} = 5.54 (br s, 1 H_{NH}), 3.93 (d, $^3J_{\text{NH}}$ = 4.0 Hz, 2 H₁), 3.38 (q, J = 7.2 Hz, 2 H₃), 3.22 (q, J = 7.2 Hz, 2 H₃), 1.43 (s, 9 H_{tBu}), 1.16 (t, J = 7.2 Hz, 3 H₄), 1.11 (t, J = 7.2 Hz, 3 H₄).

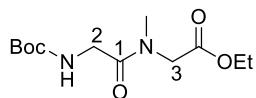
^{13}C NMR (101.6 MHz; CDCl_3) δ_{C} = 167.3 (Cq), 155.8 (Cq), 79.4 (Cq), 42.1 (CH₂), 40.9 (CH₂), 40.4 (CH₂), 28.3 (CH₂), 13.9 (CH₂), 12.9 (CH₂).

⁷⁷ Ghosh, S. C.; Hong, S. H. *Eur. J. Org. Chem.* **2010**, 4266.

⁷⁸ Leighty, M. W.; Shen, B.; Johnston, J. N. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, 134, 15233

IR neat (cm^{-1}): 3414.8, 2972.3, 2928.8, 1709.8, 1638.3, 1489.4, 1461.8, 1434.5, 1364.7, 1165.8, 1050.6.
HRMS (TOF MS ES+) Calcd for $[\text{C}_{11}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_3+\text{Na}^+]$ 253.1523, Found 253.1528.

Ethyl 2-(2-((tert-butoxycarbonyl)amino)-N-methylacetamido)acetate **4.13**



The title compound was prepared according to the general method **B** with Boc-Gly-OH (175 mg, 1 mmol), and ethyl 2-(methylamino)acetate (117 mg, 1 mmol). Amide **4.13** (238 mg, 0.87 mmol, 87% yield) was isolated as a colourless gum after purification by silica gel flash chromatography using pentane/ethyl acetate (8/2) as eluent.

The product was obtained in the form of 2 rotamers with a ratio of 7:3.

Rf = 0.35 (silica gel, 8:2 pentane/ethyl acetate).

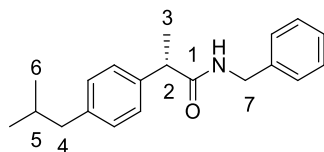
^1H NMR (400 MHz; CDCl_3) δ_{H} = 5.45 (bs, 1 H_{NH}), 4.19 (q, J = 8.0 Hz, 2 $\text{H}_{\text{OCH}_2\text{-CH}_3}$), 4.11 (s, 1.58 H_3), 4.00 (d, J = 4.1 Hz, 1.43 H_2), 3.96 (s, 0.48 H_3), 3.86 (d, J = 4.1 Hz, 0.59 H_2), 3.01 (s, 2.1 H_{NMe}), 2.98 (s, 0.85 H_{NMe}), 1.42 (s, 9 H_{tBu}), 1.25 (t, J = 8.0 Hz, 3 H_{Me})

^{13}C NMR (101.6 MHz; CDCl_3) δ_{C} = 169.2 (Cq), 168.9 (Cq), 168.8 (Cq), 168.3 (Cq), 155.79 (Cq), 155.73 (Cq), 79.6 (Cq), 61.9 (CH_2), 61.3 (CH_2), 50.4 (CH_2), 49.5 (CH_2), 42.2 (CH_2), 42.0 (CH_2), 35.2 (CH_3), 35.0 (CH_3), 28.4 (CH_3), 28.3 (CH_3), 14.1 (CH_3).

IR neat (cm^{-1}): 3421.7, 2979.0, 2935.2, 1744.4, 1712.5, 1657.9, 1484.5, 1407.4, 1366.5, 1198.9, 1162.3, 1050.2.

HRMS (TOF MS ES+) Calcd for $[\text{C}_{12}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_5+\text{Na}^+]$ 297.1425 Found 297.1426.

(S)-N-Benzyl-2-(4-isobutylphenyl)propanamide **4.14**



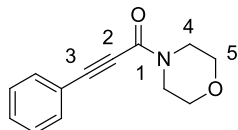
The title compound is known and fully described.⁷⁹ It was prepared according to the general method **A** with (S)-2-(4-isobutylphenyl)propanoic acid (206 mg, 1 mmol) and benzylamine (107 mg, 1 mmol). Amide **4.14** (233 mg, 0.79 mmol, 79% yield) was isolated as a white solid after purification by silica gel flash chromatography using pentane/ethyl acetate (8/2) as eluent. The ^1H and ^{13}C NMR data are consistent with those reported in the literature.

$[\alpha]_{\text{D}}^{25} + 7.3$ (c = 0.9, CHCl_3), $[\alpha]_{\text{D}}^{25}$ (litt) + 7.2 (c = 0.88, CH_2Cl_2)

^1H NMR (400 MHz; CDCl_3) δ_{H} = 7.40-7.34 (m, 5 H_{Ar}), 7.26-7.24 (m, 4 H_{Ar}), 5.95 (s, 1 H_{NH}), 4.51 (d, J = 5.6 Hz, 2 H_7), 3.74-3.69 (m, 1 H_2), 2.59 (d, J = 6.8 Hz, 2 H_3), 2.02-1.95 (m, 1 H_5), 1.68 (d, J = 7.2 Hz, 2 H_4), 1.04 (d, J = 6.8 Hz, 6 H_6)

^{13}C NMR (101.6 MHz; CDCl_3) δ_{C} = 173.3 (Cq), 139.6 (Cq), 137.5 (Cq), 130.4 (Cq), 128.6 (CH), 128.2 (CH), 127.5 (CH), 126.5 (CH), 126.2 (CH), 45.7 (CH), 43.9 (CH_2), 42.4 (CH_2), 28.9 (CH), 21.3 (CH_3), 19.9 (CH_3).

1-Morpholino-3-phenylprop-2-yn-1-one **4.15**



The title compound is known and fully described.⁸⁰ It was prepared according to the modified general method **A** (DMF) with 3-phenylpropionic acid (147 mg, 1 mmol) and morpholine (0.09 mL, 1 mmol). Amide **4.15** (170 mg, 0.81 mmol, 81% yield) was isolated as a white solid after purification by silica gel flash chromatography using

⁷⁹ Lanigan, R. M.; Starkov, P.; Sheppard, T. D. *J. Org. Chem.* **2013**, *78*, 4512

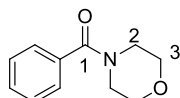
⁸⁰ Zhou, M.-B.; Wei, W.-T.; Xie, Y.-X.; Lei, Y.; Li, J.-H. *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 5635.

pentane/ethyl acetate (8/2) as eluent. The ^1H and ^{13}C NMR data are consistent with those reported in the literature.

^1H NMR (400 MHz; CDCl_3) $\delta_{\text{H}} = 7.54$ (d, $J = 6.8$ Hz, 2 H_{Ar}), 7.43-7.35 (m, 3 H_{Ar}), 3.84 (t, $J = 4.1$ Hz, 2 H_5), 3.75 (t, $J = 4.1$ Hz, 2 H_5), 3.70 (s, 4 H_4)

^{13}C NMR (101.6 MHz; CDCl_3) $\delta_{\text{C}} = 153.2$ (Cq), 132.8 (Cq), 130.1 (CH), 128.5 (CH), 120.2 (Cq), 91.2 (Cq), 80.7 (CH), 66.9 (CH_2), 66.5 (CH_2), 47.3 (CH_2), 41.9 (CH_2).

Morpholino(phenyl)methanone **4.16**

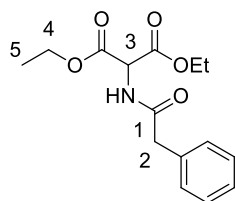


The title compound is known and fully described.⁸¹ It was prepared according to the general method **A** with benzoic acid (122 mg, 1 mmol) and morpholine (0.09 mL, 1 mmol). Amide **4.16** (179 mg, 0.94 mmol, 94% yield) was isolated as a white solid after purification by silica gel flash chromatography using pentane/ethyl acetate (9/1) as eluent. The ^1H and ^{13}C NMR data are consistent with those reported in the literature.

^1H NMR (400 MHz; CDCl_3) $\delta_{\text{H}} = 7.40$ (s, 5 H_{Ar}), 3.75-3.64 (m, 6 H), 3.44 (m, 2 H)

^{13}C NMR (101.6 MHz; CDCl_3) $\delta_{\text{C}} = 170.4$ (Cq), 135.3 (Cq), 129.9 (CH), 128.5 (CH), 127.1 (CH), 66.9 (CH_2), 48.3 (CH_2), 42.6 (CH_2).

Diethyl 2-(2-phenylacetamido)malonate **4.17**



The title compound was prepared according to the general method **A** with phenylacetic acid (136 mg, 1 mmol), and diethyl 2-aminomalonate (175 mg, 1 mmol). Amide **4.17** (263 mg, 0.90 mmol, 90% yield) was isolated as a colourless oil after purification by silica gel flash chromatography using pentane/ethyl acetate (9/1) as eluent.

R_f = 0.2 (silica gel, 9:1 pentane/ethyl acetate).

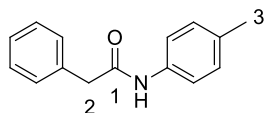
^1H NMR (400 MHz; CDCl_3) $\delta_{\text{H}} = 7.28$ -7.26 (m, 5 H_{Ar}), 6.65 (d, $J = 8.0$ Hz, 1 H_{NH}), 5.09 (d, $J = 8.0$ Hz, 1 H_3), 4.17-4.15 (m, 4 H_4), 3.59 (s, 2 H_2), 1.20 (t, $J = 7.2$ Hz, 6 H_5)

^{13}C NMR (101.6 MHz; CDCl_3) $\delta_{\text{C}} = 170.7$ (Cq), 166.1 (Cq), 134.2 (Cq), 129.3 (CH), 128.9 (CH), 127.3 (CH), 62.3 (CH), 56.5 (CH_2), 42.9 (CH_2), 13.9 (CH_3).

IR neat (cm^{-1}): 3316.7, 2972.4, 2927.6, 1739.6, 1646.0, 1532.7, 1495.8, 1372.1, 1345.9, 1269.3, 1234.5, 1174.6, 1154.8, 1022.0.

HRMS (ESI) Calcd for $[\text{C}_{15}\text{H}_{19}\text{NO}_5 + \text{H}^+]$ 294.1336, Found 294.1341.

2-Phenyl-N-(p-tolyl)acetamide **4.18**



The title compound is known and fully described.⁸² It was prepared according to the modified general method **A** (30 °C, 18 h) with phenylacetic acid (136 mg, 1 mmol) and p-toluidine (107 mg, 1 mmol). Amide **4.17** (174 mg, 0.78 mmol, 78% yield) was isolated as a colourless solid after purification by silica gel flash chromatography

⁸¹ Houlding, T. K.; Tchabanenko, K.; Rahman, M. T.; Rebrov, E. V. *Org. Biomol. Chem.* **2013**, 11, 4171.

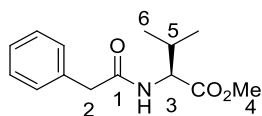
⁸² Huang, H.; Tang, L.; Xi, Y.; He, G.; Zhu, H. *Tetrahedron Lett.* **2016**, 57, 1873.

using pentane/ethyl acetate (9/1) as eluent. The ^1H and ^{13}C NMR data are consistent with those reported in the literature.

^1H NMR (400 MHz; CDCl_3) $\delta_{\text{H}} = 7.41\text{--}7.28$ (m, 7 H_{Ar}), 7.08–7.07 (m, 2 H_{Ar}), 3.72 (s, 2 H_2), 2.29 (s, 3 H_3).

^{13}C NMR (101.6 MHz; CDCl_3) $\delta_{\text{C}} = 169.0$ (Cq), 135.0 (Cq), 134.5 (Cq), 134.1 (Cq), 129.5 (CH), 129.4 (CH), 129.2 (CH), 128.6 (CH), 127.6 (CH), 44.8 (CH_2), 20.8 (CH_3).

(S)-Methyl 3-methyl-2-(2-phenylacetamido)butanoate **4.19**



The title compound was prepared according to the general method **A** with phenylacetic acid (136 mg, 1 mmol) and (S)-Val-OMe (131 mg, 1 mmol). Amide **4.19** (201 mg, 0.81 mmol, 81% yield) was isolated as a pale yellow oil after purification by silica gel flash chromatography using pentane/ethyl acetate (6/4) as eluent.

$[\alpha]_{\text{D}}^{25} + 2.6$ ($c = 0.5$, MeOH)

Rf = 0.3 (silica gel, 6:4 pentane/ethyl acetate).

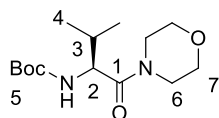
^1H NMR (400 MHz; CDCl_3) $\delta_{\text{H}} = 7.31\text{--}7.28$ (m, 2 H_{Ar}), 7.24–7.19 (m, 3 H_{Ar}), 5.80 (d, $J = 7.2$ Hz, 1 H_{NH}), 4.46 (dd, $J = 7.2, 4.0$ Hz, 1 H_3), 3.62 (s, 3 H_4), 3.44–3.41 (m, 2 H_2), 2.04–2.01 (m, 1 H_5), 0.78 (d, $J = 4.5$ Hz, 3 H_6), 0.69 (d, $J = 4.5$ Hz, 3 H_6)

^{13}C NMR (101.6 MHz; CDCl_3) $\delta_{\text{C}} = 172.3$ (Cq), 170.7 (Cq), 134.6 (Cq), 129.3 (Cq), 129.0 (CH), 127.4 (CH), 56.9 (CH), 52.0 (CH_3), 43.7 (CH_2), 31.1, 18.8 (CH_3), 17.5 (CH_3).

IR neat (cm^{-1}): 3298.9, 3063.6, 3031.1, 2965.0, 2876.8, 1740.8, 1645.9, 1534.2, 1495.8, 1435.4, 1372.1, 1204.3, 182.4, 1152.8.

HRMS (ESI) Calcd for $[\text{C}_{14}\text{H}_{19}\text{NO}_3 + \text{H}^+]$ 250.1438, Found 250.1443.

(S)-tert-Butyl (3-methyl-1-morpholino-1-oxobutan-2-yl)carbamate **4.20**



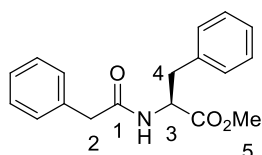
The title compound is known and fully described.⁸³ It was prepared according to the general method **A** with (S)-Boc-Val-OH (217 mg, 1 mmol) and morpholine (87 mg, 1 mmol). Amide **4.20** (243 mg, 0.85 mmol, 85% yield) was isolated as a colourless oil after purification by silica gel flash chromatography using pentane/ethyl acetate (6/4) as eluent. The ^1H and ^{13}C NMR data are consistent with those reported in the literature.

$[\alpha]_{\text{D}}^{25} + 49.4$ ($c = 0.5$, CHCl_3), not reported.

^1H NMR (400 MHz; CDCl_3) $\delta_{\text{H}} = 5.35$ (bs, 1 H_{NH}), 4.39–4.41 (m, 1 H_2), 3.71–3.41 (m, 8 H_{6+7}), 1.91–1.89 (m, 1 H_3), 1.41 (s, 9 H_5), 0.91 (d, $J = 4.5$ Hz, 3 H_4), 0.88 (d, $J = 4.5$ Hz, 3 H_4).

^{13}C NMR (101.6 MHz; CDCl_3) $\delta_{\text{C}} = 170.8$ (Cq), 155.9 (Cq), 76.5 (Cq), 66.8 (CH_2), 66.7 (CH_2), 54.6 (CH), 46.3 (CH_2), 42.3 (CH_2), 31.4 (CH), 28.3 (CH_3), 19.6 (CH_3), 17.2 (CH_3).

(S)-N-Phenylacetyl-Phe-OMe **4.21**



The title compound is known and fully described.⁶⁷ It was prepared according to the general method **A** with phenylacetic acid (136 mg, 1 mmol) and (S)-Phe-OMe (179 mg, 1 mmol). Amide **4.21** (243 mg, 0.82 mmol, 82%

⁸³ Richmond, M. L.; Seto, C. T. J. Org. Chem. **2003**, 68, 7505.

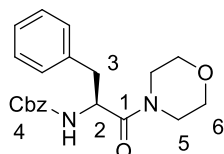
yield) was isolated as a colourless solid after purification by silica gel flash chromatography using pentane/ethyl acetate (8/2) as eluent. The ^1H and ^{13}C data NMR are consistent with those reported in the literature.

$[\alpha]_{\text{D}}^{25} + 37.1$ ($c = 1.02$, CHCl_3), $[\alpha]_{\text{D}}^{25}$ (lit) $^{67} = + 37.5$ ($c = 1.05$, CHCl_3).

^1H NMR (400 MHz; CDCl_3) $\delta_{\text{H}} = 7.33$ - 7.22 (m, 3 H_{Ar}), 7.20 - 7.19 (m, 5 H_{Ar}), 6.88 - 6.85 (m, 2 H_{Ar}), 5.80 (bs, 1 H_{NH}), 4.83 (dt, $J = 8.0, 5.7$ Hz, 1 H_3), 3.67 (s, 3 H_5), 3.52 (s, 2 H_2), 3.02 (dd, $J = 13.2, 5.7$ Hz, 1 H_4), 2.97 (dd, $J = 13.2, 5.7$ Hz, 1 H_4).

^{13}C NMR (101.6 MHz; CDCl_3) $\delta_{\text{C}} = 171.7$ (Cq), 170.4 (Cq), 135.2 (Cq), 134.3 (Cq), 129.1 (CH), 129.2 (CH), 129.0 (CH), 128.4 (CH), 127.2 (CH), 127.0 (CH), 53.1 (CH), 52.3 (CH_3), 43.4 (CH_2), 37.5 (CH_2).

(S)-Benzyl (1-morpholino-1-oxo-3-phenylpropan-2-yl)carbamate **4.22**



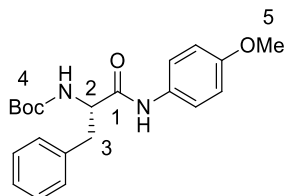
The title compound is known and fully described. 84 It was prepared according to the general method **A** with (S)-Cbz-Phe-OH (299 mg, 1 mmol) and morpholine (87 mg, 1 mmol). Amide **4.22** (287 mg, 0.78 mmol, 78% yield) was isolated as a colourless oil after purification by silica gel flash chromatography using pentane/ethyl acetate (8/2) as eluent. The ^1H and ^{13}C data NMR are consistent with those reported in the literature.

$[\alpha]_{\text{D}}^{25} + 71.2$ ($c = 0.05$, MeOH), not mentioned. 84

^1H NMR (400 MHz; CDCl_3) $\delta_{\text{H}} = 7.22$ - 7.11 (m, 10 H_{Ar}), 5.87 (d, $J = 8.4$ Hz, 1 H_{NH}), 5.04 - 4.97 (m, 2 H_4), 4.79 - 4.77 (m, 1 H_2), 3.48 - 3.20 (m, 4 H_6), 3.21 - 3.16 (m, 2 H_3), 2.98 - 2.75 (m, 4 H_5)

^{13}C NMR (101.6 MHz; CDCl_3) $\delta_{\text{C}} = 169.9$ (Cq), 155.7 (Cq), 136.3 (Cq), 136.1 (Cq), 129.5 (CH), 128.6 (CH), 128.5 (CH), 128.1 (CH), 120.0 (CH), 127.2 (CH), 66.8 (CH_2), 66.4 (CH_2), 66.0 (CH_2), 51.3 (CH), 45.9 (CH_2), 42.2 (CH_2), 40.2 (CH_2).

(S)-tert-Butyl(1-((4-methoxyphenyl)amino)-1-oxo-3-phenylpropan-2-yl)carbamate **4.23**



The title compound was prepared according to the modified general method **A** (24 h) with (S)-Boc-Phe-OH (265 mg, 1 mmol) and 4-methoxyaniline (123 mg, 1 mmol). Amide **4.23** (259 mg, 0.70 mmol, 70% yield) was isolated as a brown gum after purification by silica gel flash chromatography using pentane/ethyl acetate (9/1) as eluent.

Rf = 0.4 (silica gel, 9:1 pentane/ethyl acetate).

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) $\delta_{\text{H}} = 8.03$ (s, 1 H_{NH}), 7.31 - 7.24 (m, 7 H_{Ar}), 6.78 (d, $J = 8.0$ Hz, 2 H_{Ar}), 5.39 (br, 1 H_{NH}), 4.53 (br, 1 H_2), 3.76 (s, 3 H_5), 3.12 (br, 2 H_3), 1.40 (s, 9 H_4).

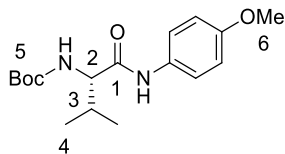
^{13}C NMR (101.6 MHz, CDCl_3) $\delta_{\text{C}} = 169.6$ (Cq), 156.5 (Cq), 136.8 (Cq), 130.4 (Cq), 129.4 (CH), 128.7 (CH), 127.0 (CH), 121.9 (CH), 114.0 (CH), 80.4 (Cq), 56.6 (CH), 55.4 (CH_3), 38.7 (CH_2), 28.3 (CH_3).

IR neat (cm^{-1}): 3747.5, 3675.1, 3374.3, 3313.6, 2988.2, 2901.8, 1683.6, 1662.3, 1521.8, 1511.0, 1289.6, 1248.1, 1233.8, 1065.8, 1047.8, 1027.2.

HRMS (TOF MS ES+) Calcd for $[\text{C}_{21}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_4 + \text{Na}^+]$ 393.1792, Found 393.1790.

84 Schweiker, S. S.; Loughlin, W. A.; Lohning, A. S.; Petersson, M. J.; Jenkins, I. D. Eur. J. Med. Chem. **2014**, 84, 584.

(S)-tert-Butyl (1-((4-methoxyphenyl)amino)-3-methyl-1-oxobutan-2-yl)carbamate **4.24**



The title compound was prepared according to the modified general method **A** (24 h) with (S)-Boc-Val-OH (217 mg, 1 mmol) and 4-methoxyaniline (123 mg, 1 mmol). Amide **4.24** (196 mg, 0.61 mmol, 61% yield) was isolated as a brown gum after purification by silica gel flash chromatography using pentane/ethyl acetate (9/1) as eluent.

R_f = 0.42 (silica gel, 9:1 pentane/ethyl acetate).

¹H NMR (400 MHz; CDCl₃) δ_H = 8.53 (s, 1 H_{NH}), 7.36 (d, J = 8.0 Hz, 2 H_{Ar}), 6.42 (d, J = 8.0 Hz, 2 H_{Ar}), 5.47 (d, J = 8.4 Hz, 2 H₃), 4.09-4.07 (m, 1 H₂), 3.74 (s, 3 H₆), 1.42 (s, 9 H₅), 1.04-1.01 (m, 6 H₄).

¹³C NMR (101.6 MHz; CDCl₃) δ_C = 170.3 (C_q), 156.4 (C_q), 136.1 (C_q), 130.8 (C_q), 121.8 (CH), 114.0 (CH), 80.1 (C_q), 60.9 (CH₃), 55.4 (CH), 30.9 (CH), 28.3 (CH₃), 19.4 (CH₃), 18.3 (CH₃).

IR neat (cm⁻¹): 3675.6, 3334.2, 3306.7, 2970.9, 2871.4, 1687.4, 1662.7, 1512.8, 1367.5, 1241.9, 1169.4, 1034.2, 824.2, 805.9.

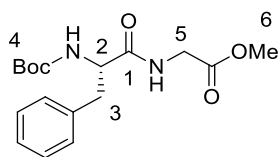
HRMS (TOF MS ES+) Calcd for [C₁₇H₂₆N₂O₄+Na⁺] 345.1793, Found 345.1790.

5.4. General Method B for the synthesis of dipeptides 4.25-4.29

To an oven-dried sealed tube under argon atmosphere was added 2-chlorophenylborinic acid **2b** (6.25 mg, 0.025 mmol, 0.05 equiv) followed by the corresponding N-protected amino acid (0.5 mmol, 1 equiv). Then phenylsilane (0.024 mL, 0.175 mmol, 0.35 equiv) was added under argon atmosphere followed by dichloromethane (0.5 mL). The resulting mixture was vigorously stirred for 5 min at room temperature until complete solubilisation. Then the corresponding C-protected amino acid (0.5 mmol, 1 equiv) was added under argon atmosphere. After stirring 16 h at room temperature, the solution was diluted with dichloromethane (5 mL), washed with an aqueous solution of HCl (1 M, 3x10 mL) aqueous solution of NaOH (1 M, 3x10 mL) and brine. The organic layer was collected, dried over MgSO₄, filtered and evaporated under reduced pressure. Purification by flash column chromatography afforded the desired dipeptide.

5.5. Dipeptides characterization 4.25-4.29

(S)-Boc-Phe-Gly-OMe **4.25**



The title compound is known and fully described,⁸⁵ and was prepared according to the general method **B** with (S)-Boc-Phe-OH (132 mg, 0.5 mmol), and Gly-OMe (45 mg, 0.5 mmol). Dipeptide **4.25** (149 mg, 0.44 mmol, 89% yield, ee > 99.9 %) was isolated as a white solid after purification by silica gel flash chromatography using pentane/ethyl acetate (8/2) as eluent. The ¹H and ¹³C data NMR are consistent with those reported in the literature.

Enantiomeric excess (ee) was determined by chiral HPLC on Daicel Chiralpak ASH 4.6 mm, 250 mm, 5 μm, using 80% n-heptane, 20% 2-propanol with a flow rate of 1 mL/min at 20 °C. The retention times (RT) were 6.4 min for the major enantiomer (S) and 5.7 min for the minor enantiomer (R) respectively. The product **4.25** was isolated as one enantiomer (S) with RT of 6.4 min.

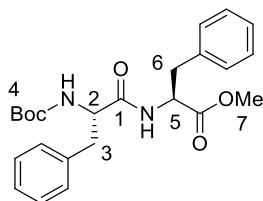
⁸⁵ Gerhardt, W. W.; Weck, M. J. *Org. Chem.* **2006**, 71, 6333.

$[\alpha]_D^{25}$ - 6.7 (c = 0.2, CHCl₃), $[\alpha]_D^{25}$ (lit)⁸⁶ - 6.4 (c = 1.46, MeOH).

¹H NMR (400 MHz; CDCl₃) δ_H = 7.34-7.24 (m, 5 H_{Ar}), 6.59 (bs, 1 H_{NH}), 5.12 (bs, 1 H_{NH}), 4.46 (bs, 1 H₂), 4.10-3.95 (m, 2 H₅), 3.77 (s, 3 H₆), 3.19-3.08 (m, 2 H₃), 1.43 (s, 9 H₄).

¹³C NMR (101.6 MHz; CDCl₃) δ_C = 171.6 (Cq), 169.9 (Cq), 155.4 (Cq), 136.6 (Cq), 129.3 (CH), 128.6 (CH), 126.9 (CH), 80.2 (Cq), 54.2 (CH), 51.1 (CH₃), 40.0 (CH₂), 37.3 (CH₂), 28.2 (CH₃).

(S,S)-Boc-Phe-Phe-OMe **4.26**



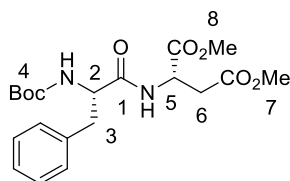
The title compound is known and fully described.⁸⁷ It was prepared according to the general method **B** with (S)-Boc-Phe-OH (132 mg, 0.50 mmol), and (S)-Phe-OMe (89 mg, 0.5 mmol). Dipeptide **4.26** (157 mg, 0.37 mmol, 74% yield) was isolated as a colourless oil which solidified upon storage after purification by silica gel flash chromatography using pentane/ethyl acetate (6/4) as eluent. The ¹H and ¹³C NMR data are consistent with those reported in the literature.

$[\alpha]_D^{25}$ - 19.4 (c = 0.5, MeOH). $[\alpha]_D$ (lit)⁸⁸ - 13.5 (c = 1.0, MeOH).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ_H = 7.32-7.21 (m, 8 H_{Ar}), 6.92-6.84 (m, 2 H_{Ar}), 6.35 (bs, 1 H_{NH}), 4.97 (bs, 1 H_{NH}), 4.81 (d, J = 8.1 Hz, 1 H₂), 3.70 (s, 3 H₇), 3.09-3.06 (m, 4 H₃₊₆), 1.43 (s, 9 H₄)

¹³C NMR (101.6 MHz, CDCl₃) δ_C = 171.3 (Cq), 170.7 (Cq), 155.2 (Cq), 136.5 (Cq), 135.6 (Cq), 129.3 (CH), 129.2 (CH), 128.6 (CH), 128.5 (CH), 127.1 (CH), 126.9 (CH), 80.2 (Cq), 55.7 (CH), 53.2 (CH), 52.2 (CH₃), 38.2 (CH₂), 37.9 (CH₂), 28.2 (CH₃).

(S,S)-Boc-Phe-Asp-OMe **4.27**



The title compound was prepared according to the general method **B** with (S)-Boc-Phe-OH (130 mg, 0.5 mmol), and (S)-Asp-(OMe)₂ (80 mg, 0.5 mmol). Dipeptide **4.27** (136 mg, 0.33 mmol, 67% yield, ee > 99.9 %) was isolated as a colourless oil which solidified upon storage after purification by silica gel flash chromatography using pentane/ethyl acetate (8/2) as eluent.

Enantiomeric excess (ee) was determined by chiral HPLC on Daicel Chiralpak ASH 4.6 mm, 250 mm, 5 μ m, using 90% n-heptane, 10% 2-propanol with a flow rate of 1 mL/min at 20 °C. The retention times (RT) were 20.7 min for the major enantiomer (S) and 27.9 min for the minor enantiomer (R) respectively. The product **4.27** was isolated as one enantiomer (S) with RT of 20.7 min.

$[\alpha]_D^{25}$ + 29.2 (c = 0.5, MeOH).

R_f = 0.3 (silica gel, 8:2 pentane/ethyl acetate).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ_H = 7.35-7.24 (m, 5 H_{Ar}), 7.05 (d, J = 7.6 Hz, 1 H_{NH}), 5.15 (d, J = 6.8 Hz, 1 H_{NH}), 4.86-4.83 (m, 1 H₂), 4.46 (br, 1 H₅), 3.77 (s, 3 H₈), 3.71 (s, 3 H₇), 3.18-2.86 (m, 4 H), 1.45 (s, 9 H₄).

⁸⁶ Michelot, M.; Magneney, P. V. C.; Schmitt, P. Eur. J. Med. Chem. **1988**, 23, 243.

⁸⁷ Leleu, S.; Penhoat, M.; Bouet, A.; Dupas, G.; Papamicael, C.; Marsais, F.; Levacher, V. J. Am. Chem. Soc. **2005**, 127, 15668.

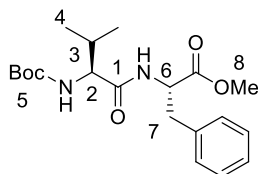
⁸⁸ Mohapatra, D. K.; Datta, A. J. Org. Chem. **1999**, 64, 6879.

^{13}C NMR (101.6 MHz, CDCl_3) δ_{C} = 171.1 (Cq), 170.7 (Cq), 155.2 (Cq), 136.4 (Cq), 129.3 (CH), 128.5 (CH), 126.8 (CH), 80.1 (Cq), 55.4 (CH), 52.7 (CH_3), 51.9 (CH_3), 48.5 (CH), 38.2 (CH_2), 35.9 (CH_2), 28.2 (CH_3).

IR neat (cm^{-1}): 3670.8, 3281.1, 2978.9, 2901.9, 2114.9, 1733.4, 1694.2, 1650.2, 1522.1, 1499.5, 1438.0, 1365.7, 1294.5, 1249.0, 1222.6, 1159.0, 1051.8.

HRMS (TOF, MS, ES+) Calcd for $[\text{C}_{20}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_7+\text{Na}^+]$ 431.1792, Found 431.1794.

(S,S)-Boc-Val-Phe-OMe **4.28**



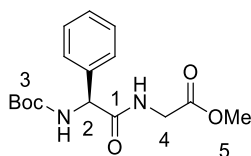
The title compound is known and fully described.⁸⁹ It was prepared according to the general method **B** with N-Boc-valine (108 mg, 0.50 mmol) and phenylalanine methyl ester (89 mg, 0.5 mmol). Dipeptide **4.28** (124 mg, 0.33 mmol, 67% yield) was isolated as a white solid after purification by silica gel flash chromatography using pentane/ethyl acetate (9/1) as eluent. The ^1H and ^{13}C NMR data are consistent with those reported in the literature.

$[\alpha]_{\text{D}}^{25} + 13.8$ ($c = 0.5$, MeOH), not mentioned.⁸⁹

^1H NMR (400 MHz; CDCl_3) δ_{H} = 7.30-7.23 (m, 3 H_{Ar}), 7.10 (d, $J = 8.1$ Hz, 2 H_{Ar}), 6.30 (bs, 1 H_{NH}), 5.0 (bs, 1 H_{NH}), 4.89-4.84 (m, 1 H_6), 3.90-3.87 (m, 1 H_2), 3.70 (s, 3 H_8), 3.12-3.09 (m, 2 H_7), 2.10-2.03 (m, 1 H_3), 1.44 (s, 9 H_5), 0.91 (d, $J = 7.4$ Hz, 3 H_4), 0.85 (d, $J = 7.4$ Hz, 3 H_4).

^{13}C NMR (101.6 MHz; CDCl_3) δ_{C} = 171.6 (Cq), 171.2 (Cq), 155.7 (Cq), 135.6 (Cq), 129.2 (CH), 128.6 (CH), 127.1 (CH), 79.9 (Cq), 59.9, 53.1, 52.2, 38.0, 28.3 (CH_3), 19.1 (CH_3), 17.6 (CH_3).

(S)-Boc-Phe-Gly-OMe **4.29**



The title compound is known and fully described.⁹⁰ It was prepared according to the general method **B** with N-Boc-phenylglycine (125 mg, 0.50 mmol) and glycine methyl ester (45 mg, 0.5 mmol). Dipeptide **4.29** (125 mg, 0.39 mmol, 79% yield, ee > 99.9 %) was isolated as a white solid after purification by silica gel flash chromatography using pentane/ethyl acetate (8/2) as eluent. The ^1H and ^{13}C NMR data are consistent with those reported in the literature.

Enantiomeric excess (ee) was determined by chiral HPLC on Daicel Chiralpak ASH 4.6 mm, 250 mm, 5 μm , using 90% n-heptane, 10% 2-propanol with a flow rate of 1 mL/min at 20 $^{\circ}\text{C}$. The retention times (RT) were 20.5 min for the major enantiomer (S) and 26.1 min for the minor enantiomer (R), respectively. The product **4.29** was obtained as one enantiomer (S) with RT of 20.5 min.

$[\alpha]_{\text{D}}^{25} + 109$ ($c = 0.5$, MeOH), $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = |119|$ ($c = 0.5$, CHCl_3).⁹⁰

^1H NMR (400 MHz; CDCl_3) δ_{H} = 7.26-7.23 (m, 5 H_{Ar}), 6.45 (bs, 1 H_{NH}), 5.68 (bs, 1 H_{NH}), 5.13 (bs, H_2), 4.01 (m, 2 H_4), 3.59 (s, 3 H_5), 1.29 (s, 9 H_3).

^{13}C NMR (101.6 MHz; CDCl_3) δ_{C} = 170.5 (Cq), 169.9 (Cq), 155.1 (Cq), 137.9 (Cq), 128.9 (CH), 128.4 (CH), 127.3 (CH), 80.2 (Cq), 58.4 (CH), 52.3 (CH_3), 41.3 (CH_2), 28.2 (CH_3).

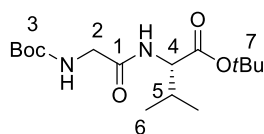
⁸⁹ Rzepecki, P.; Schrader, T. J. Am. Chem. Soc. **2005**, 127, 15668.

⁹⁰ Yang, K. S.; Rawal, V. H. J. Am. Chem. Soc. **2014**, 136, 16148.

5.6. Procedure for the Gram-Scale dipeptide synthesis

To an oven-dried flask under argon atmosphere was added 2-chlorophenylborinic acid **2b** (138 mg, 0.55 mmol, 0.05 equiv) followed by Boc-Gly-OH (1.9 g, 11.1 mmol, 1 equiv). Then phenylsilane (0.478 mL, 3.88 mmol, 0.35 equiv) was added under argon atmosphere followed by dichloromethane (11 mL, 1M). The resulting mixture was vigorously stirred for 5 min at room temperature until complete solubilisation. Then (S)-Val-OtBu (2 g, 11.1 mmol, 1 equiv) was carefully added under argon atmosphere. After stirring 16 h at room temperature the solution was diluted with dichloromethane (20 mL), washed with an aqueous solution of HCl (1 M, 2 *30 mL) aqueous solution of NaOH (1 M, 2*30 mL) and brine. The organic layer was collected, dried over MgSO₄ and filtered. Concentration under vacuum followed by purification by flash column chromatography using pentane/ethyl acetate (8/2) afforded dipeptide **4.30** (2.2 g, 6.8 mmol, 62% yield) as a colorless oil which solidified upon storage. The ¹H and ¹³C NMR data are consistent with those reported in the literature.⁹¹

(S)-Boc-Gly-Val-OtBu **4.30**



¹H NMR (400 MHz; CDCl₃) δ_H = 6.56 (d, J = 8.0 Hz, 1 H_{NH}), 5.17 (br, 1 H_{NH}), 4.43 (dd, J = 8.0, 4.0 Hz, 1 H₄), 3.87-3.74 (m, 2 H₂), 2.18-2.16 (m, 1 H₄), 1.78 (br, 1 H_{NH}), 1.45(s, 18 H_{3,7}), 0.92 (d, J = 8.0 Hz, 3 H₆), 0.88 (d, J = 8.0 Hz, 3 H₆).

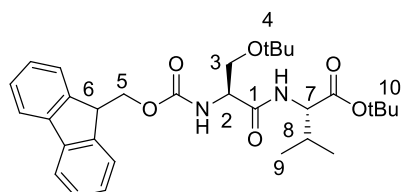
¹³C NMR (101.6 MHz; CDCl₃) δ_C = 170.9 (Cq), 169.2 (Cq), 156.0 (Cq), 82.1 (Cq), 60.4 (CH), 57.2 (CH₂), 31.5 (CH), 28.3 (CH₃), 28.0 (CH₃), 18.9 (CH₃), 17.5 (CH₃).

5.7. General Method C for the synthesis of dipeptides 4.31-4.29

To an oven-dried sealed tube under argon atmosphere was added 2-chlorophenylborinic acid **2b** (12.5 mg, 0.05 mmol, 0.05 equiv) followed by the corresponding N-protected amino acid (0.5 mmol, 1 equiv). Then phenylsilane (0.045 mL, 0.35 mmol, 0.35 equiv) was added under argon atmosphere followed by dichloromethane (0.5 mL, 1M). The resulting mixture was vigorously stirred for 5 min at room temperature until complete solubilisation. Then the corresponding C-protected amino acid (0.5 mmol, 1 equiv) was added under argon atmosphere. After 16-18 h of stirring at 50 °C the solution was diluted with dichloromethane (5 mL), washed with an aqueous solution of HCl (1M, 3x10 mL) aqueous solution of NaOH (1M, 3x10 mL) and brine. The organic layer was collected, dried over MgSO₄, filtered and evaporated under reduced pressure. Purification by flash column chromatography afforded the desired dipeptide.

5.8. Dipeptide characterization 4.31-4.28

(S-S)-Fmoc-Ser(tBu)-Val-OtBu **4.31**



The title compound was prepared according to the modified general method C with (S)-Fmoc-Ser(tBu)-OH (190 mg, 0.5 mmol) and (S)-Val-OMe (86 mg, 0.5 mmol). Dipeptide **4.31** (217 mg, 0.42 mmol, 84% yield, ee > 99.9 %) was isolated as a colourless oil which solidified upon storage after purification by silica gel flash chromatography using pentane/ethyl acetate (8/2) as eluent.

⁹¹ Perez-Picazo, L.; Escalante, J.; Olivo, H. F.; Yolanda-Rios, M. *Molecules* **2009**, 14, 2836.

Enantiomeric excess (ee) was determined by chiral HPLC on Daicel Chiralpak ASH 4.6 mm, 250 mm, 5 μ m, using 70% n-heptane, 30% 2-propanol with a flow rate of 1 mL/min at 20 °C. The retention times (RT) were 18.3 min for the major enantiomer (R) and 4.9 min for the minor enantiomer (S) respectively. The product **4.31** was isolated as one enantiomer (S) with RT of 4.9 min.

$[\alpha]_D^{25} + 110$ (c = 0.15, MeOH).

Rf = 0.15 (silica gel, 8:2 pentane/ethyl acetate).

A mixture of two rotamers was observed in the NMR spectra.

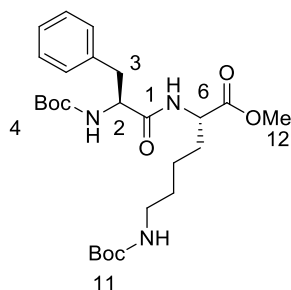
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ_{H} = 7.71 (d, J = 8.0 Hz, 2 H_{Ar}), 7.55 (d, J = 8.0 Hz, 2 H_{Ar}), 7.36-7.26 (m, 4 H_{Ar}), 5.75 (br, 1 H_{NH}), 4.43-4.39 (m, 2 H), 4.34-4.31 (m, 2 H_5), 3.80-3.78 (m, 1 H), 3.34 (br, 1 H), 2.14-2.10 (m, 1 H_8), 1.60 (br, 2 H), 1.42 (s, 9 H_{10}), 1.20-1.18 (s, 9 H_4), 0.90-0.85 (m, 6 H_9).

^{13}C NMR (101.6 MHz, CDCl_3) δ_{C} = 169.5 (Cq), 169.20 (Cq), 154.9 (Cq), 142.8 (Cq), 140.2 (Cq), 127.0 (CH), 126.6 (CH), 124.1 (CH), 118.9 (CH), 80.6 (Cq), 73.2 (Cq), 66.9 (CH), 60.8 (CH), 56.6 (CH), 53.3 (CH_2), 46.1 (CH_2), 30.4 (CH), 26.4 (CH_3), 24.5 (CH_3), 17.9 (CH_3), 16.6 (CH_3).

IR neat (cm^{-1}): 3319.2, 2972.7, 2934.6, 2875.0, 1726.6, 1667.8, 1506.2, 1450.4, 1392.5, 1366.2, 1142.0, 1082.0, 1055.0, 1032.7, 730.3.

HRMS (TOF, MS, ES+) Calcd for $[\text{C}_{31}\text{H}_{42}\text{N}_2\text{O}_6+\text{Na}^+]$ 561.2938, Found 561.2941.

(S-S)-Boc-Phe-Lys(Boc)-OMe **4.32**



The title compound was prepared according to the general method C with (S)-Boc-Phe-OH (132 mg, 0.5 mmol) and (S)-Lys(Boc)-OMe (130 mg, 0.5 mmol). Dipeptide **4.32** (148 mg, 0.30 mmol, 61% yield) was isolated as a colourless oil which solidified upon storage after purification by silica gel flash chromatography using pentane/ethyl acetate (8/2) as eluent.

$[\alpha]_D^{25} + 27.8$ (c = 0.5, MeOH).

Rf = 0.2 (silica gel, 6:4 pentane/ethyl acetate).

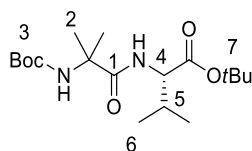
^1H NMR (400 MHz; CD_3OD) δ_{H} = 7.18-7.11 (m, 5 H_{Ar}), 6.57-6.43 (m, 1 H_{NH}), 3.60 (s, 3 H_{12}), 2.94-2.88 (m, 3 H), 2.78-2.76 (m, 1 H_6), 1.64-1.62 (m, 2 H), 1.32-1.28 (m, 20 H), 1.12-1.07 (m, 2 H).

^{13}C NMR (101.6 MHz; CD_3OD) δ_{C} = 172.7 (Cq), 172.4 (Cq), 157.0 (Cq), 156.0 (Cq), 137.0 (Cq), 129.0 (CH), 128.0 (CH), 126.3 (CH), 79.2 (Cq), 78.4 (Cq), 55.9 (CH), 52.2 (CH_3), 51.3 (CH), 39.6 (CH_2), 38.2 (CH_2), 30.7 (CH_2), 29.0 (CH_2), 27.4 5 (CH_3), 27.3 (CH_3), 22.5 (CH_2).

IR neat (cm^{-1}): 3670.9, 3342.1, 2970.0, 2484.4, 1744.9, 1679.4, 1649.7, 1521.4, 1413.2, 1391.5, 1165.5.

HRMS (ESI) Calcd for $[\text{C}_{26}\text{H}_{42}\text{N}_3\text{O}_7+\text{H}^+]$ 508.3021, Found 508.3023.

(S)-Boc-Aib-Val-OtBu **4.33**



The title compound was prepared according to the general method C with Boc-Aib-OH (101 mg, 0.5 mmol) and (S)-Val-OtBu (88 mg, 0.5 mmol). Dipeptide **4.33** (127 mg, 0.35 mmol, 71% yield) was isolated as a white solid after purification by silica gel flash chromatography using pentane/ethyl acetate (8/2) as eluent.

$[\alpha]_D^{25} + 28.8$ (c = 0.5, MeOH).

Rf = 0.25 (silica gel, 8:2 pentane/ethyl acetate).

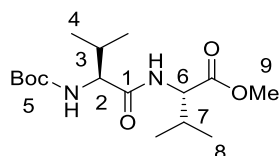
^1H NMR (400 MHz; CDCl_3) $\delta_{\text{H}} = 6.89$ (bs, 1 H_{NH}), 4.92 (bs, 1 H_{NH}), 4.39 (dd, $J = 8.8, 4.4$ Hz, 1 H_4), 2.18-2.13 (m, 1 H_5), 1.50-1.41 (m, 24 $\text{H}_{3,2,7}$), 0.92 (d, $J = 7.2$ Hz, 3 H_6), 0.87 (d, $J = 7.2$ Hz, 3 H_6)

^{13}C NMR (101.6 MHz; CDCl_3) $\delta_{\text{C}} = 174.3$ (Cq), 171.1 (Cq), 154.4 (Cq), 81.7 (Cq), 57.3 (CH), 56.8 (Cq), 31.5 (Cq), 28.2 (CH_3), 28.0 (CH_3), 26.1 (CH), 18.9 (CH_3), 17.4 (CH_3).

IR neat (cm^{-1}): 3331.3, 2972.0, 2932.5, 2114.2, 1730.8, 1710.1, 1687.6, 1652.7, 1536.0, 1512.3, 1387.6, 1366.5, 1277.8, 1255.3, 1154.0, 1135.0, 1081.2.

HRMS (TOF MS ES+) Calcd for $[\text{C}_{18}\text{H}_{34}\text{N}_2\text{O}_5+\text{Na}^+]$ 381.2365, Found 381.2365.

(S,S)-Boc-Val-Val-OMe **4.34**.



The title compound was prepared according to the modified general method C (18 h) with (S)-Boc-Val-OH (109 mg, 0.5 mmol) and (S)-Val-OMe (65 mg, 0.5 mmol). Dipeptide **4.34** (122 mg, 0.37 mmol, 74% yield) was isolated as a white gum after purification by silica gel flash chromatography using pentane/ethyl acetate (8/2) as eluent.

$[\alpha]_{\text{D}}^{25} - 16.0$ ($c = 0.5$, MeOH).

Rf = 0.15 (silica gel, 8:2 pentane/ethyl acetate).

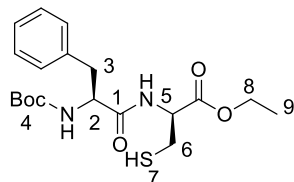
^1H NMR (400 MHz; CDCl_3) $\delta_{\text{H}} = 6.35$ (bs, 1 H_{NH}), 5.3 (bs, 1 H_{NH}), 4.51 (dd, $J = 8.0$ Hz, 4.1 Hz, 1 H_2), 3.89-3.88 (m, 1 H_6), 3.71 (s, 3 H_9), 2.16-2.09 (m, 2 $\text{H}_{3,7}$), 1.41 (s, 9 H_5), 0.94-0.87 (m, 12 $\text{H}_{4,8}$)

^{13}C NMR (101.6 MHz; CDCl_3) $\delta_{\text{C}} = 172.1$ (Cq), 171.6 (Cq), 155.8 (Cq), 79.9 (Cq), 60.1 (CH), 57.0 (CH_3), 52.1 (CH), 31.2 (CH), 30.6 (CH), 28.2 (CH_3), 19.2 (CH_3), 18.9 (CH_3), 17.9 (CH_3), 17.7 (CH_3).

IR neat (cm^{-1}): 3751.2, 3675.2, 3323.6, 2972.5, 1745.1, 1684.2, 1645.1, 1549.8, 1522.1, 1392.8, 1366.2, 1298.2, 1200.8, 1153.7.

HRMS (TOF, MS, ES+) Calcd for $[\text{C}_{16}\text{H}_{30}\text{N}_2\text{O}_5+\text{Na}^+]$ 353.2051, Found 353.2052.

(S,S)-Boc-Phe-Cys-OEt **4.35**.



The title compound is known and fully described.⁹² It was prepared according to the general method C with (S)-Boc-Phe-OH (132 mg, 0.5 mmol) and (S)-Cys-OEt (73 mg, 0.5 mmol). Dipeptide **4.35** (148 mg, 0.30 mmol, 61% yield) was isolated as a white solid after purification by silica gel flash chromatography using pentane/ethyl acetate (6/4) as eluent. The ^1H and ^{13}C NMR data are consistent with those reported in the literature

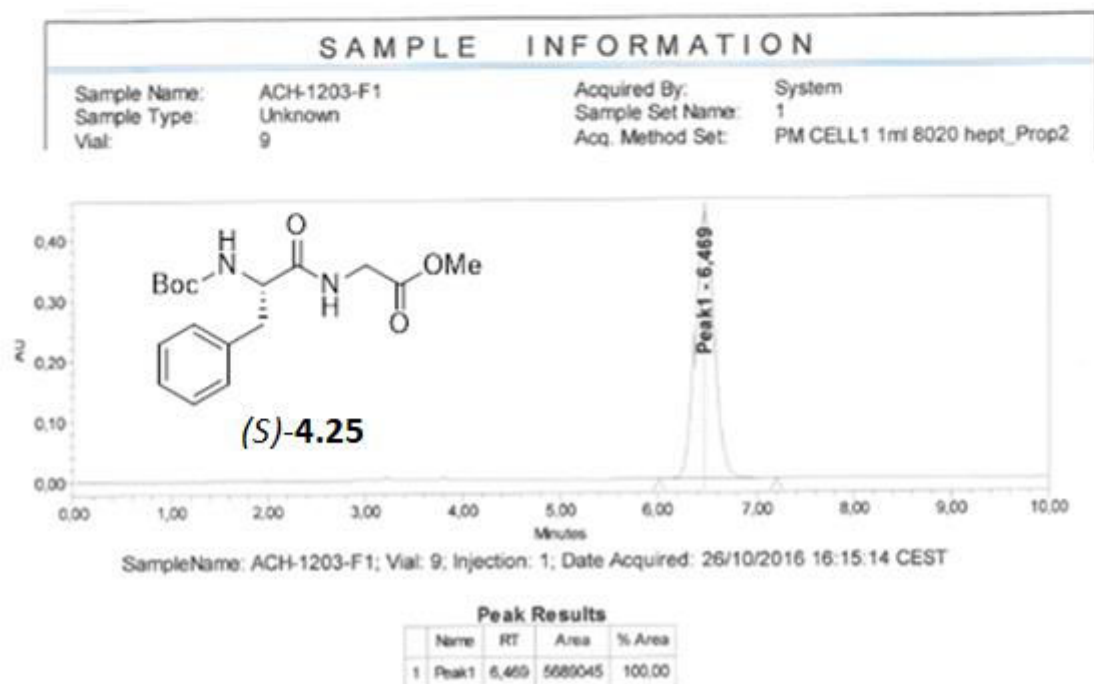
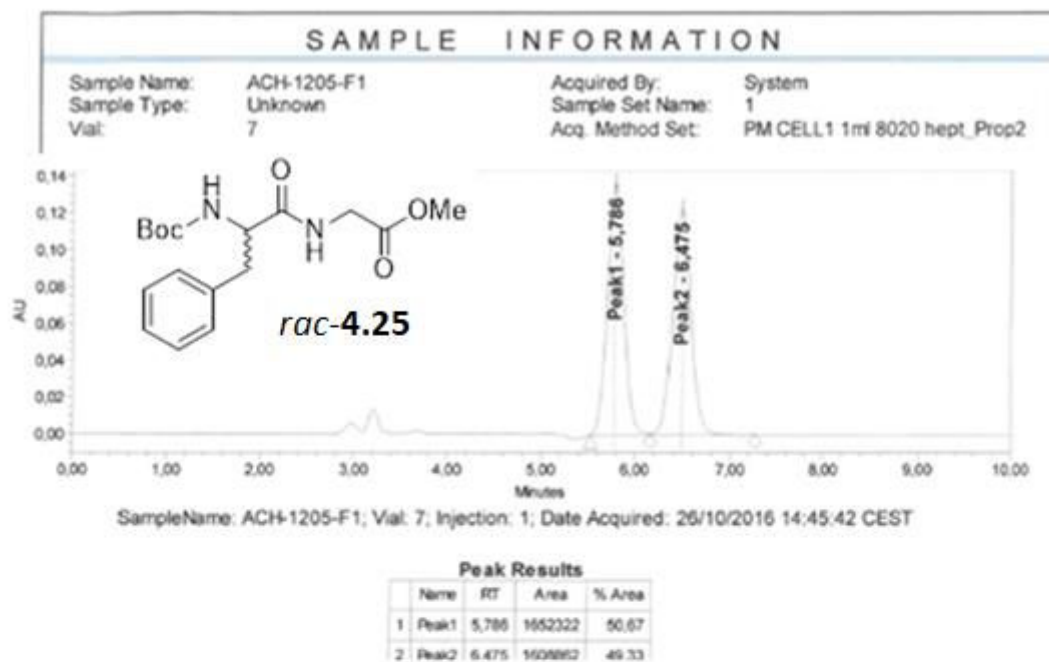
$[\alpha]_{\text{D}}^{25} + 19.4$ ($c = 0.5$, MeOH), not mentioned.

^1H NMR (400 MHz; CDCl_3) $\delta_{\text{H}} = 7.34$ -7.24 (m, 5 H_{Ar}), 6.70 (br, 1 H_{NH}), 5.06 (br, 1 H_{NH}), 4.83-4.81 (m, 1 H), 4.41 (br, 1 H), 4.27-4.20 (q, $J = 7.2$ Hz, 2 H_8), 3.09 (d, $J = 7.2$ Hz, 2 H_3), 2.91-2.83 (m, 2 H_6), 1.71 (br, 1 H_7), 1.44 (s, 9 H_4), 1.29 (t, $J = 7.2$ Hz, 3 H_9).

^{13}C NMR (101.6 MHz; CDCl_3) $\delta_{\text{C}} = 170.9$ (Cq), 169.6 (Cq), 155.3 (Cq), 129.2 5 (CH), 127.1 (CH), 125.3 (CH), 80.3 (Cq), 61.9 (CH_2), 56.0 (CH), 53.4 (CH), 38.0 (CH_2), 28.2 (CH_3), 26.7 (CH_2), 14.1 (CH_3).

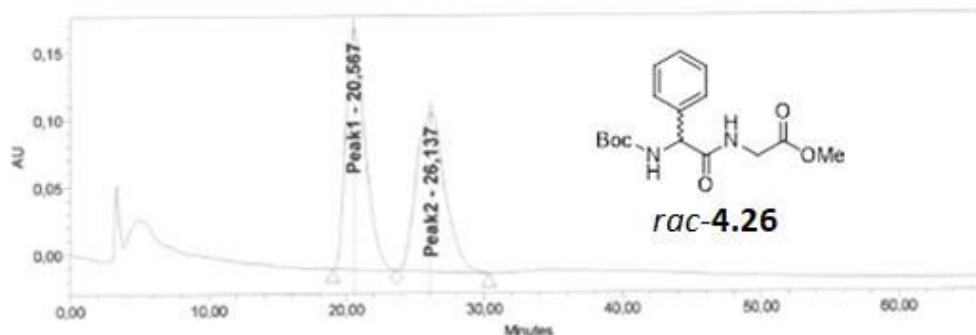
⁹² Dhiman, R. S.; Opinska, L. G.; Kluger, R. *Org. Biomol. Chem.* **2011**, *9*, 5645.

5.9 HPLC Data.



SAMPLE INFORMATION

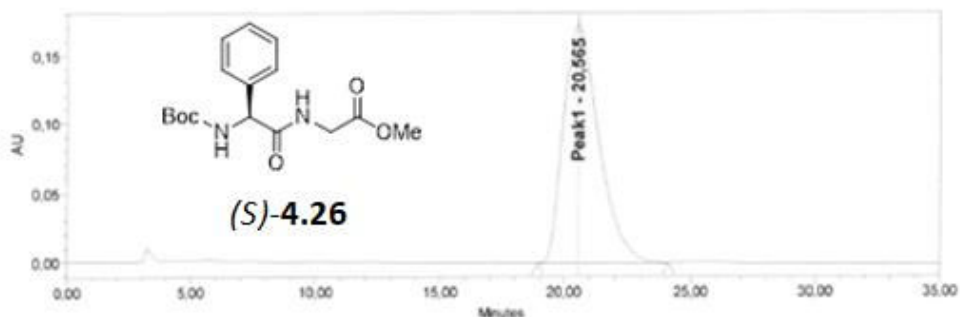
Sample Name: 1210-F1	Acquired By: System	Sample Set Name: R
Sample Type: Unknown	Sample Set Name: R	Acq. Method Set: PM IA 1ml 9010 hept_Prop2 20dc
Vial: 16		



SampleName: 1210-F1; Vial: 16; Injection: 1; Date Acquired: 28/10/2016 12:45:01 CEST

SAMPLE INFORMATION

Sample Name: 1208-F1	Acquired By: System	Sample Set Name: F
Sample Type: Unknown	Sample Set Name: F	Acq. Method Set: PM IA 1ml 9010 hept_Prop2 20dc
Vial: 17		



SampleName: 1208-F1; Vial: 17; Injection: 1; Date Acquired: 28/10/2016 13:54:22 CEST

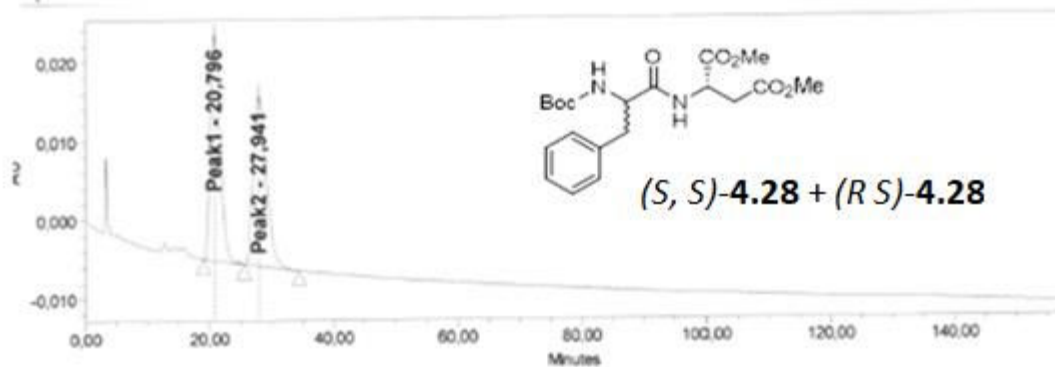
Peak Results

Name	RT	Area	% Area
1 Peak1	20.565	16647930	100.00

SAMPLE INFORMATION

Sample Name: 1211-F1
 Sample Type: Unknown
 Vial: 18

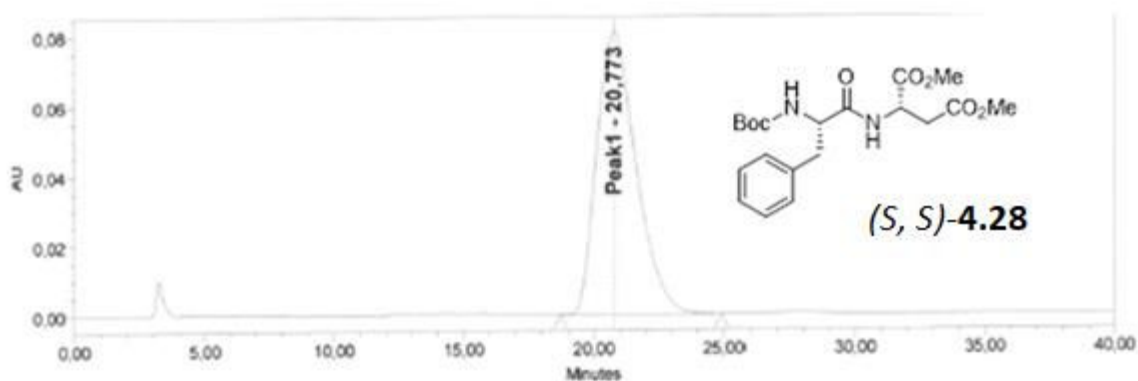
Acquired By: System
 Sample Set Name: G
 Acq. Method Set: PM IA 1ml 9010 hept_Prop2 20dc



SAMPLE INFORMATION

Sample Name: 1212-F1
 Sample Type: Unknown
 Vial: 19

Acquired By: System
 Sample Set Name: F
 Acq. Method Set: PM IA 1ml 9010 hept_Prop2 20dc



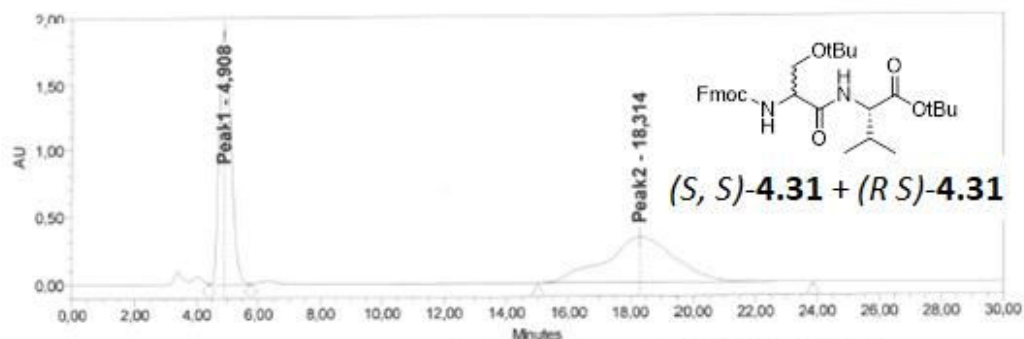
SampleName: 1212-F1; Vial: 19; Injection: 1; Date Acquired: 02/11/2016 14:46:09 CET

Peak Results

Name	RT	Area	%Area
1 Peak1	20.773	8577158	100.00

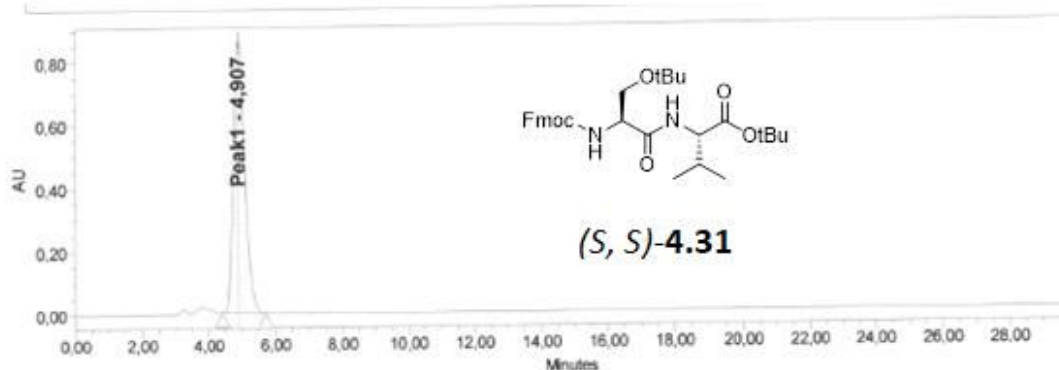
SAMPLE INFORMATION

Sample Name:	ACH-1217-F1	Acquired By:	System
Sample Type:	Unknown	Sample Set Name:	1
Vial:	20	Acq. Method Set:	PM IA 1ml 7030 hept_Prop2 20dc



SAMPLE INFORMATION

Sample Name:	ACH-1216-F1	Acquired By:	System
Sample Type:	Unknown	Sample Set Name:	GFT
Vial:	21	Acq. Method Set:	PM IA 1ml 7030 hept_Prop2 20dc



Peak Results

Name	RT	Area	% Area
1 Peak1	4.907	20343089	100.00

Références bibliographiques

- ¹ (a) Humphrey, J. M.; Chamberlin, A. R. *Chem. Rev.* **1997**, 97, 2243. (b) Sewald, N.; Jakubke, H.-D. *Peptides: Chemistry and Biology*, Wiley, New York, **2009**. (c) Funabashi, M.; Yang, Z.; Nonaka, K.; Hosobuchi, M.; Fujita, Y.; Shibata, T.; Chi, X.; Lanen, V. *Nat. Chem. Biol.* **2010**, 6, 581.
- ² Pour une revue, voir : Lundberg, H.; Tinnis, F.; Selander, N.; Adolfsson, H. *Chem. Soc. Rev.* **2014**, 43, 2741.
- ³ Ghose, A. K.; Viswanadhan, V. N.; Wendoloski, J. J. *J. Comb. Chem.* **1999**, 1, 55.
- ⁴ Carey, J. S.; Laffan, D.; Thomson, C.; Williams, M. T. *Org. Biomol. Chem.* **2006**, 4, 2337.
- ⁵ (a) Roughley, S. D.; Jordan, A. M. *J. Med. Chem.* **2011**, 54, 3451. (b) Constable, D. J. C.; Dunn, P. J.; Hayler, J. D.; Humphrey, G. R.; Leazer, Jr. J. L.; Linderman, R. J.; Lorenz, K.; Manley, J.; Pearlman, B. A.; Wells, A.; Zaks, A.; Zhang, T. Y. *Green Chem.* **2007**, 9, 411.
- ⁶ (a) Adams, J. P.; Alder, C. M.; Andrews, I.; Bullion, A. M.; Campbell-Crawford, M. G.; Darcy, J. D.; Hayler, R. K.; Henderson, C. A.; Oare, I.; Pendrak, A. M.; Redman, L. E.; Shuster, H. F.; Sneddon, M.; Walker, M. D. *Green Chem.* **2013**, 15, 1542. (b) Bryan, M. C.; Dillon, B.; Hamann, L. G.; Hughes, G. J.; Kopach, M. E.; Peterson, E. A.; Pourashraf, M.; Raheem, I.; Richardson, P.; Richter, D.; Sneddon, H. F. *J. Med. Chem.* **2013**, 15, 6007.
- ⁷ Pour des revues récentes sur la synthèse d'amides, voir : (a) Pattabiraman, V. R.; Bode, J. W. *Nature* **2011**, 480, 471. (b) Lanigan, R. M.; Sheppard, T. D. *Eur. J. Org. Chem.* **2013**, 7453.
- ⁸ Pour une étude mécanistique de la condensation directe d'une amine sur un acide carboxylique, voir : Charville, H.; Jackson, D. A.; Hodges, G.; Whiting, A.; Wilson, M. R. *Eur. J. Chem.* **2011**, 30, 5981.
- ⁹ Mitchell, J. A.; Reid, E. E. *J. Am. Chem. Soc.* **1931**, 53, 1879.
- ¹⁰ (a) Perreux, L.; Loupy, A.; Volatron, F. *Tetrahedron* **2002**, 58, 2155. (b) Gelens, E.; Smeets, L.; Sliedregt, L. A. J. M.; Van Steen, B. J.; Kruse, C. G.; Leurs, R.; Orru, R. V. A. *Tetrahedron Lett.* **2005**, 46, 3751. (c) Wang, X.-J.; Yang, Q.; Liu, F.; You, Q.-D. *Synth. Commun.* **2008**, 38, 1028.
- ¹¹ Houlding, T. K.; Tchabanenko, K.; Rahman, M. T.; Rebrov, E. V. *Org. Biomol. Chem.* **2013**, 11, 4171.

¹² (a) Cossy, J.; Palegrosdemange, C. *Tetrahedron Lett.* **1989**, 30, 2771. (b) Gooßen, L. J.; Ohlmann, D. M.; Lange, P. P. *Synthesis* **2009**, 160. (c) Arnold, K.; Davies, B.; Giles, R. L.; Grosjean, C.; Smith, G. E.; Whiting, A. *Adv. Synth. Catal.* **2006**, 348, 813.

¹³ Des réactions effectuées en absence de solvant ont également permis un abaissement de la température, voir : Jursic, B. S.; Zdravkovdki, Z. *Synth. Commun.* **1993**, 23, 2761.

¹⁴ Pour des revues, voir : (a) Allen, C. L.; Williams, J. M. J. *Chem. Soc. Rev.* **2011**, 40, 3405. (b) Marcia de Figueiredo, R.; Suppo, J.-S.; Campagne, J.-M. *Chem. Rev.* **2016**, 116, 12029. (c) Ojeda-Porras, A.; Gamba-Sanchez, D. J. *Org. Chem.* **2016**, 81, 11548.

¹⁵ (a) Ugi, I.; Werner, B.; Dömling, A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, 39, 3168. (b) Ugi, I.; Werner, B.; Dömling, A. *Molecules* **2003**, 8, 53.

¹⁶ Pour une revue, voir : Falque, V.; Montalbetti, C. A. G. N. *Tetrahedron* **2005**, 61, 10827.

¹⁷ Pour des revues, voir : (a) Katritzky, A. R.; Suzuki, K.; Singh, K. *ARKIVOC* **2004**, 12. (b) Han, S.-Y.; Kim, Y.-A. *Tetrahedron* **2004**, 60, 2447. (c) Valeur, E.; Bradley, M. *Chem. Soc. Rev.* **2009**, 38, 606. (d) El-Faham, A.; Albericio, F. *Chem. Rev.* **2011**, 111, 6557.

¹⁹ Pour un exemple utilisant B(OMe)₃, voir : Starkov, P.; Sheppard, T. D. *Org. Biomol. Chem.* **2011**, 9, 1320. Pour un exemple utilisant B(OCH₂CF₃)₃ voir : Lanigan, R. M.; Starkov, P.; Sheppard, T. D. *J. Org. Chem.* **2013**, 78, 4512. Pour deux exemples utilisant BF₃-OEt₂, voir : (a) Tani, J.; Oine, T. Junichi, I. *Synthesis* **1975**, 714. (b) van Leeuwen, S. H.; Quaedflieg, P. J. L. M.; Broxterman, Q. B.; Milhajlovic, Y.; Liskamp, B. M. J. *Tetrahedron Lett.* **2005**, 46, 653. Pour deux exemples utilisant BH₃, voir : (a) Trapani, G.; Reho, A.; Latrofa, A. *Synthesis* **1983**, 1013. (b) Huang, Z.; Reilly, J. E.; Buckle, R. *Synlett* **2007**, 1026. Pour deux exemples utilisant des dérivés de catecholborane, voir : (a) Collum, D. B.; Chen, S.-C.; Ganem, B. J. *Org. Chem.* **1978**, 43, 4393. (b) Yang, W. Q.; Gao, X. M.; Springsteen, G.; Wang, B. H. *Tetrahedron Lett.* **2002**, 43, 6339.

²⁰ Lanigan, R. M.; Karaluka, V.; Sabatini, M. T.; Starkov, P.; Badland, M.; Boulton, L.; Sheppard, T. D. *Chem. Commun.* **2016**, 52, 8846.

²¹ (a) Schotten, C. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1884**, 17, 2544. (b) Baumann, E. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1886**, 19, 3218.

²² (a) Hardee, D. J.; Kovalchuke, L.; Lambert, T. H. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, 132, 5002. (b) Nguyen, T. V.; Lyons, D. J. M. *Chem. Commun.* **2015**, 51, 3131. (c) Leggio, A.; Belsito, E. L.; De Luca, G.; Di Giola, M. L.; Leotta, V.; Romio, E.; Siciliano, C.; Liguori, A. *RSC Adv.* **2016**, 6, 34468.

²³ (a) Bodanszky, M.; Bodanszky, A. *Chem. Commun.* **1967**, 591. (b) Carpino, L. A. *J. Org. Chem.* **1988**, 53, 875.

- ²⁴ Subirós-Funosas, R.; Prohens, R.; Barbas, R.; El-Faham, A.; Albercio, F. *Chem. Eur. J.* **2009**, *15*, 9394.
- ²⁵ Kumar, A.; Akula, H. K.; Lakshman, M. K. *Eur. J. Org. Chem.* **2010**, 2709.
- ²⁶ Dunetz, J. R.; Xiang, Y.; Baldwin, A.; Ringling, J. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 5048.
- ²⁷ Bai, J.; Zambroń, B. K.; Vogel, P. *Org. Lett.* **2014**, *16*, 604.
- ²⁸ Kita, Y.; Akai, S.; Ajimura, N.; Yoshigi, M.; Tsugoshi, T.; Yasuda, H.; Tamura, Y. *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 4150.
- ²⁹ (a) Kabouche, Z.; Bruneau, C.; Dixneuf, P. H. *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 5359. (b) Schroder, H.; Strohmeier, G. A.; Leypold, M.; Nuijens, T.; Quaedflieg, P. J. L. M.; Breinbauer, R. *Adv. Synth. Catal.* **2013**, *355*, 1799.
- ³⁰ Krause, T.; Baader, S.; Erb, B.; Gooßen, K. L. *Nat. Commun.* **2016**, *1*.
- ³¹ Hu, L.; Xu, S.; Zhao, Z.; Yang, Y.; Peng, Z.; Yang, P.; Wang, C.; Zhao, J. *J. Am. Chem. Soc.* **2016**, *138*, 13135.
- ³² Chang, T. H.; Wong, L. T. L. *J. Org. Chem.* **1969**, *34*, 2766.
- ³³ Chan, T. H.; Wong, L. T. L. *J. Org. Chem.* **1971**, *36*, 850
- ³⁴ T. Tozawa, Y. Yamane, T. Mukaiyama, *Chem. Lett.*, **2005**, *34*, 1334.
- ³⁵ Balaev, A. N.; Osipov, V. N.; Okhmanovich, K. A.; Fedorov, V. E. *Pharm. Chem. J.* **2015**, *49*, 334.
- ³⁶ Pour un premier exemple limité de l'utilisation du diméthylchlorosilane pour la réaction d'amidation voir : Van Leeuwen, S. H.; Quaedflieg, P. J. L. M.; Broxterman, Q. B.; Liskamp, R. M. J. *Tetrahedron* **2002**, *43*, 9203.
- ³⁷ Reiff, E. A.; Qian, X.; Hang, C.; Truc, V. C.; Natalie, K. J.; Wang, C.; Albrecht, J.; Lee, A. G.; Guo, Z.; Goswami, A.; Goldberg, S.; Pesti, J.; Schmidt, M. A.; Rossano, L. T. *Org. Process Res. Dev.* **2015**, *19*, 1317.
- ³⁸ Aspin, S.; Taillemaud, S.; Cyr, P.; Charrette, A. B. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, *55*, 13833.
- ³⁹ Lawrence, M. R.; Cooper, C. B.; Ruan. *Z. Tetrahedron* **2006**, *47*, 7649.
- ⁴⁰ K. Komura, Y. Nakano, M. Koketsu, *Green Chem.* **2011**, *13*, 828.
- ⁴¹ Pour quelques exemples impliquant des enzymes, voir : (a) Tuccio, B.; Ferre, E.; Comeau, L. *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 2763. (b) Maugard, T.; Remaud-Simeon, M.; Petre, D.; Monsan, P. *Tetrahedron* **1997**, *53*, 5185. (c) Maugard, T.; Remaud-Simeon, M.; Petre, D.; Monsan, P. *Tetrahedron* **1997**, *53*, 7587. (d) Litjens, M. J. J.; Straathof, A. J. J.; Jongejan, J. A.; Heijnen, J. J. *Chem. Commun.* **1999**, 1255, 42. (e) Céróvsky, V.; Kula, M.-R. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 1885. (f) Céróvsky, V.; Kula, M.-R. *Biotechnol. Appl. Biochem.*

2001, 33, 183. (g) Ulijn, R. V.; Baragan, B.; Halling, P. J.; Flitsch, S. L. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, 124, 10988.

⁴² (a) Shteinberg, L. Y.; Kondratov, S. A.; Shein, S. M. *Zh. Org. Khim.* **1988**, 24, 1968. (b) Shteinberg, L. Y.; Kondratov, S. A.; Shein, S. M. *Zh. Org. Khim.* **1989**, 24, 1945.

⁴³ (a) Han, C.; Lee, J. P.; Lobkovsky, E.; Porco, J. A., Jr. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 10039. (b) Gnanaprakasam, B.; Milstein, D. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, 133, 1682. (c) Lundberg, H.; Tinnis, F.; Adolfsson, H. *Chem. Eur. J.* **2012**, 18, 3822. (d) Allen, C. L.; Chhatwal, A. R.; Williams, J. M. *J. Chem. Commun.* **2012**, 48, 666.

⁴⁴ Ishihara, K.; Kuroki, Y.; Hanaki, N.; Ohara, S.; Yamamoto, H. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, 118, 1569.

⁴⁵ Morimoto, H.; Fujiwara, R.; Shimizu, Y.; Morisaki, K.; Ohshima, T. *Org. Lett.* **2014**, 16, 2018.

⁴⁶ De Oliveira, De Jesus, V. M. R. S.; Gomes, A. F.; Gozzo, F. C.; Umpierre, A. P.; Suarez, P. A. Z.; Rubim, J. C.; Neto, B. A. D. *ChemCatChem* **2011**, 3, 1911.

⁴⁷ Terada, Y.; Leda, N.; Komura, K.; Sugi, Y. *Synthesis* **2008**, 2318.

⁴⁸ Pour quelques exemples portants sur l'utilisation d'une quantité catalytique de Zn(OAc)₂: (a) Brahmachari, G.; Laskar, S.; Sarkar, S. *Indian J. Chem. Sect. B: Org. Chem. Incl. Med. Chem.* **2010**, 49, 1274. (b) Brahmachari, G.; Laskar, S.; Sarkar, S. *J. Chem. Res.* **2010**, 288.

⁴⁹ Nomura, R.; Yamada, Y.; Matsuda, H. *Appl. Organomet. Chem.* **1988**, 2, 557.

⁵⁰ Tsuji, H.; Yamamoto, H. *J. Am. Chem. Soc.* **2016**, 138, 14218.

⁵¹ Lundberg, H.; Adolfsson, H. *ACS. Catal.* **2015**, 5, 3271.

⁵² (a) Ishihara, K.; Ohara, S.; Yamamoto, H. *J. Org. Chem.* **1996**, 61, 4196. (b) Ishihara, K.; Ohara, S.; Yamamoto, H. *Org. Synth.* **2002**, 79, 176.

⁵³ Maki, T.; Ishihara, K.; Yamamoto, H. *Org. Lett.* **2006**, 8, 1431.

⁵⁴ Ishihara, K.; Kondo, S.; Yamamoto, H. *Synlett* **2001**, 1371.

⁵⁵ (a) Maki, T.; Ishihara, K.; Yamamoto, H. *Org. Lett.* **2005**, 7. (b) Maki, T.; Ishihara, K.; Yamamoto, H. *Org. Lett.* **2005**, 7, 5047. (c) Maki, T.; Ishihara, K.; Yamamoto, H. *Tetrahedron* **2007**, 63, 8645.

⁵⁶ Tang, P. *Org. Synth.* **2005**, 81, 262.

⁵⁷ (a) Coghlan, S. W.; Giles, R. L.; Howard, J. A. K.; Patrick, L. G. F.; Probert, M. R.; Smith, G. E.; Whiting, A. J. *Organomet. Chem.* **2005**, 690, 4784. (b) Arnold, K.; Batsanov, A. S.; Davies, B.; Whiting, A. *Green Chem.* **2008**, 10, 124.

- ⁵⁸ Liu, S.; Yang, Y.; Liu, X.; Ferdousi, F. K.; Batsanov, A. S.; Whiting, A. *Eur. J. Org. Chem.* **2013**, 5692.
- ⁵⁹ Latta, R.; Springsteen, G.; Wang, B. H. *Synthesis* **2001**, 1611.
- ⁶⁰ Lu, Y.; Ishihara, K. *Chem. Sci.* **2015**, 7, 1276.
- ⁶¹ Al-Zoubi, R. M.; Marion, O.; Hall, D. G. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, 47, 2876.
- ⁶² Marcelli, T. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, 122, 6995.
- ⁶³ Une étude sur l'origine des propriétés catalytiques supérieures de l'acide boronique portant un atome d'iode en ortho sera présentée dans le chapitre suivant. Pour un complément, voir : Tharwat Mohy El-Dine : New insights in Amide Bond Formation Mediated by Boron-Based Catalysts. Thèse soutenue à Caen le 28 avril **2016** sous la direction du Pr. J. Rouden.
- ⁶⁴ Wang, C.; Yu, H.-Z.; Guo, Q.-X.; Fu, Y. *Org. Biomol. Chem.* **2013**, 11, 2140.
- ⁶⁵ Gernigon, N.; Al Zoubi, R. M.; Hall, D. G. *J. Org. Chem.* **2012**, 77, 8386.
- ⁶⁶ (a) Tam, E. K. W.; Rita; Liu, L. Y.; Chen, A. *Eur. J. Org. Chem.* **2015**, 1100. (b) Mohy El Dine, T.; Erb, W.; Berhault, Y.; Rouden, J.; Blanchet, J. *J. Org. Chem.* **2015**, 80, 4532.
- ⁶⁷ Mohy El Dine, T.; Rouden, J.; Blanchet, J. *Chem. Commun.* **2015**, 51, 16084.
- ⁶⁸ Noda, H.; Furutachi, M.; Asada, Y.; Kumagai, N.; Shibasaki, M. *Nat. Chem.* **2017**, 9, 571.
- ⁶⁹ (a) Gevorgyan, V.; Rubin, M.; Liu, J.-X.; Yamamoto, Y. *J. Org. Chem.* **2001**, 66, 1672. (b) Chrusciel, J. *Pol. J. Chem.* **1997**, 71, 977. (c) Orlov, N. F.; Slesar, L. N. *J. Gen. Chem. USSR.* **1966**, 36, 1078.
- ⁷⁰ Pour des exemples de réactions de couplage déshydrogénant entre des amines et des hydrosilanes, voir : (a) Xie, W.; Hu, H.; Cui, C. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, 51, 11141. (b) Wang, J. X.; Dash, A. K.; Berthet, J. C.; Ephritikhine, M.; Eisen, M. S. *J. Organomet. Chem.* **2000**, 610, 49. (c) Dunne, J. F.; Neal, S. R.; Engelkemier, J.; Ellern, A.; Sadow, A. D. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, 133, 16782.
- ⁷¹ Chen, Q. A.; Klare, H. F. T.; Oestreich, M. J. *Am. Chem. Soc.* **2016**, 138, 7868.
- ⁷² Mohy El Dine, T.; Evans, D.; Rouden, J.; Blanchet, J. *Chem. Eur. J.* **2016**, 22, 5894.
- ⁷⁴ Ryabukhin, S.V.; Plaskon, A.S.; Grygorenko, O. O.; Volochnyuk, D. M. *Synthesis* **2009**, 22, 3719.
- ⁷⁵ Volkov, A.; Tinnis, F.; Slagbrand, T.; Trillo, P.; Adolfsson, H. *Chem. Soc. Rev.* **2016**, 45, 685.
- ⁷⁶ Zhang, Z.; Liu, Y.; Dong, Y.; Gong, M.; Zhao, X.; Zhang, Y.; Wang, J.; Ling, L.; Li, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, 133, 4330.
- ⁷⁷ Ghosh, S. C.; Hong, S. H. *Eur. J. Org. Chem.* **2010**, 4266.
- ⁷⁸ Leighty, M. W.; Shen, B.; Johnston, J. N. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, 134, 15233

- ⁷⁹ Lanigan, R. M.; Starkov, P.; Sheppard, T. D. *J. Org. Chem.* **2013**, *78*, 4512.
- ⁸⁰ Zhou, M.-B.; Xie, Y.-X.; Lei, Y.; Li, J.-H. *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 5635.
- ⁸¹ Houlding, T. K.; Tchabanenko, K.; Rahman, M. T.; Rebrov, E. V. *Org. Biomol. Chem.* **2013**, *11*, 4171.
- ⁸² Huang, H.; Tang, L.; Xi, Y.; He, G.; Zhu, H. *Tetrahedron Lett.* **2016**, *57*, 1873.
- ⁸³ Richmond, M. L.; Seto, C. T. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 7505.
- ⁸⁴ Schweiker, S. S.; Loughlin, W. A.; Lohning, A. S.; Petersson, M. J.; Jenkins, I. D. *Eur. J. Med. Chem.* **2014**, *84*, 584.
- ⁸⁵ Gerhardt, W. W.; Weck, M. J. *Org. Chem.* **2006**, *71*, 6333.
- ⁸⁶ Michelot, M.; Magneney, P. V. C.; Schmitt, P. *Eur. J. Med. Chem.* **1988**, *23*, 243.
- ⁸⁷ Leleu, S.; Penhoat, M.; Bouet, A.; Dupas, G.; Papamicael, C.; Marsais, F.; Levacher, V. J. *Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 15668.
- ⁸⁸ Mohapatra, D. K.; Datta, A. J. *Org. Chem.* **1999**, *64*, 6879.
- ⁸⁹ Rzepecki, P.; Schrader, T. J. *Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 15668.
- ⁹⁰ Yang, K. S.; Rawal, V. H. *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 16148.
- ⁹¹ Perez-Picaso, L.; Escalante, J.; Olivo, H. F.; Yolanda-Rios, M. *Molecules* **2009**, *14*, 2836.
- ⁹² Dhiman, R. S.; Opinska, L. G.; Kluger, R. *Org. Biomol. Chem.* **2011**, *9*, 5645.

Chapitre 5 : Les Acides boriniques :
mesure de l'acidité de Lewis et
relation structure réactivité.

Table des matières

Introduction	291
1. Rappels Bibliographiques	292
1.1. Les acides boriniques : Structure et généralités.....	292
1.2. Rappels bibliographiques : Les acides boriniques pour la catalyse.....	293
1.2.1. Les acides boriniques comme activateurs de fonctions carbonyles.....	293
1.2.2. Utilisation des acides boriniques pour la catalyse de réaction de déshydratation et d'oxydation	294
1.2.3. Utilisation des acides boriniques pour l'activation des fonctions hydroxyles	295
1.3. Les acides de Lewis : généralités et méthodes générales pour déterminer l'acidité de Lewis	299
1.3.1. L'acidité de Lewis : définition et problématique.....	299
1.3.2. Méthodes générales pour déterminer l'acidité de Lewis	301
2. Résultats expérimentaux	304
2.1. Essais préliminaires selon la méthode de Gutmann-Beckett.....	304
2.2. Classification de l'acidité de Lewis des acides boriniques via l'utilisation de la RMN du bore	305
2.2.1. Résultats préliminaires.....	305
2.2.2. Choix de la base de Lewis	308
2.2.3. Mesure de l'acidité de Lewis des acides boriniques.....	309
2.2.4. Calcul des constantes d'équilibre acido-basique	313
3. Relation structure activité : apport de la DFT	318
3.1. Rappels bibliographiques	318
3.2. Résultats expérimentaux.....	321
5. Conclusion.....	327
4. Partie expérimentale	329

Introduction

Au cours des travaux de Tharwat Mohy El Dine, il est apparu que les propriétés catalytiques des acides boriniques étaient fortement liées à leurs structures moléculaires. En particulier l'acide borinique **2b** portant deux atomes de chlore en ortho du bore s'est montré plus efficace que le régioisomère **2e** muni des atomes de chlore en position para, ainsi que le dérivé porteur d'un seul atome de chlore **5.1** (schéma 1).¹ Cette différence de réactivité a également été observée au cours des travaux décrits dans les chapitres précédents, quelle que soit la réaction étudiée.

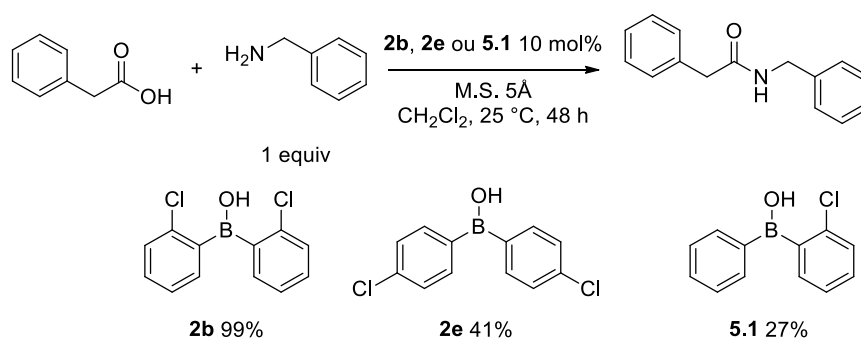


Schéma 1

Dans le but d'améliorer la connaissance de ces acides boriniques, la relation entre leurs structures et leurs réactivités a été étudiée.

Après quelques rappels bibliographiques sur l'utilisation des acides boriniques pour la catalyse, une méthode de classification de l'acidité de Lewis de ces catalyseurs basée sur une analyse par RMN du bore sera présentée. Dans un deuxième temps des calculs par DFT seront exploités pour tenter d'établir la relation entre la structure et la réactivité des acides boriniques.

¹ Mohy El Dine, T.; Rouden, J.; Blanchet, J. Chem. Commun. **2015**, 51, 16084.

1. Rappels Bibliographiques

1.1. Les acides boriniques : Structure et généralités

Les acides boriniques sont des dérivés trivalents du bore. L'atome de bore répond à la règle de l'hypovalence² et présente donc une orbitale-p vacante responsable de l'acidité de Lewis. Les acides boriniques possèdent une structure intermédiaire entre un borane et un acide boronique (schéma 2).

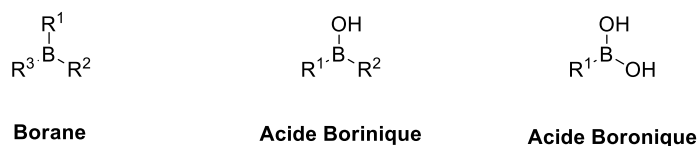


Schéma 2

Les acides boriniques présentent un certain nombre d'avantages par rapport aux boranes et des acides boroniques correspondants :

- Meilleure stabilité que celle des boranes (atmosphère non contrôlée, milieu aqueux).
- Méthodologies de synthèses bien documentées.
- Modulation moléculaire supérieure aux acides boroniques.

Malgré ces avantages, cette classe de catalyseur est celle qui a fait l'objet des développements les moins importants si on la compare aux acides boroniques et aux boranes.³

² Landis, C. R.; Weinhold, F. Valency and Bonding. A Natural Bond Orbital Donor–Acceptor. (1st ed.), **2005**, Cambridge, NewYork.

³ Pour une revue sur l'utilisation des acides boriniques en organocatalyse, voir : Dimitrijevic, E.; Taylor, M. S. ACS Catal. **2013**, 3, 945.

1.2. Rappels bibliographiques : Les acides boriniques pour la catalyse

1.2.1. Les acides boriniques comme activateurs de fonctions carbonyles

L'utilisation d'un acide borinique appauvri en électrons est pour la première fois montrée par Yamamoto en 1997.⁴ En présence de seulement 2 mol% de catalyseur, une réaction de Mukaiyama aldol efficace et rapide est observée (schéma 3).

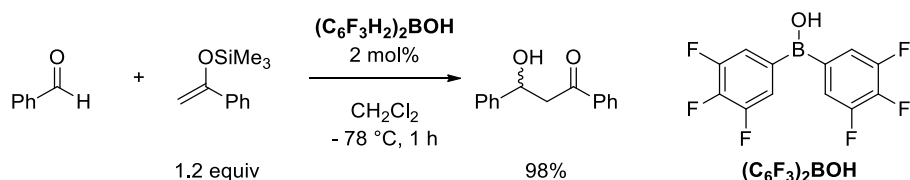


Schéma 3

Par la suite, Kobayashi décrit la même réaction dans l'eau en présence d'acide phénylborinique associé avec un tensio-actif, le dodécylsulfate de sodium (SDS).⁵ Dans ces conditions les hydroxycétones sont obtenues majoritairement avec la configuration relative syn (schéma 4).

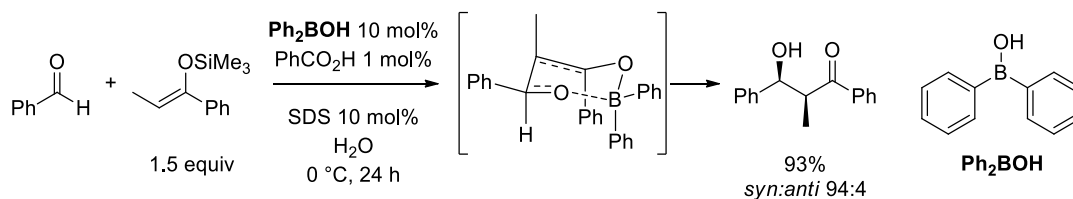


Schéma 4

Les auteurs suggèrent que la stéréosélectivité résulterait d'un intermédiaire réactionnel de type Zimmerman-Traxler entre l'aldéhyde et un énolate de bore obtenu par échange silicium-bore catalysé par l'acide benzoïque.

Plus récemment, une aldolisation directe suivie d'une lactonisation, entre le benzaldéhyde et des dérivés de l'acide pyruvique, a été développée par Taylor.⁶ Ces conditions sont efficaces même en présence d'une faible charge en acide borinique (schéma 5).

⁴ Ishihara, K.; Kurihara, H.; Yamamoto, H. *Synlett* **1997**, 5, 597.

⁵ (a) Mori, Y.; Manabe, K.; Kobayashi, S. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, 40, 2815. (b) Mori, Y.; Kobayashi, J.; Manabe, K.; Kobayashi, S. *Tetrahedron* **2002**, 58, 8263.

⁶ Lee, D.; Newman, S. G.; Taylor, M. S. *Org. Lett.* **2009**, 11, 5486.

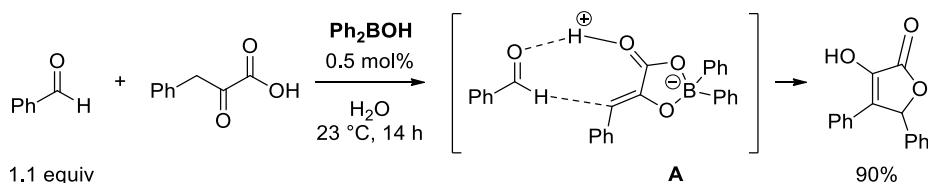


Schéma 5

Selon les auteurs, l'acide boronique forme une dioxoborolanone **A** intermédiaire avec le céto-acide, qui ensuite active l'aldéhyde par protonation tout en jouant le rôle de nucléophile.

1.2.2. Utilisation des acides boriniques pour la catalyse de réaction de déshydratation et d'oxydation

Parallèlement aux travaux sur la réaction de Mukaiyama-aldol, Yamamoto a également étudié la déshydratation stéréosélective de cétones α -hydroxylées en présence d'un acide borinique très appauvri en électrons.⁴ Dans ces conditions, les cétones de configuration relative anti sont obtenues avec un excès diastéréoisomérique jusqu'à 98% (schéma 6).

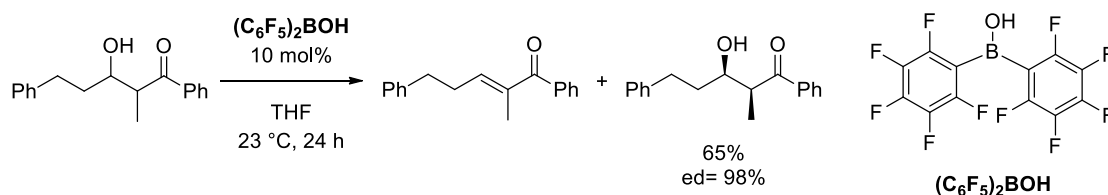


Schéma 6

Plus tard, ce même catalyseur s'est révélé efficace dans une oxydation de type Oppenauer,⁷ permettant par exemple l'oxydation d'un alcool dérivé du limonène en aldéhyde en présence de seulement 1 mol% de catalyseur (schéma 7).

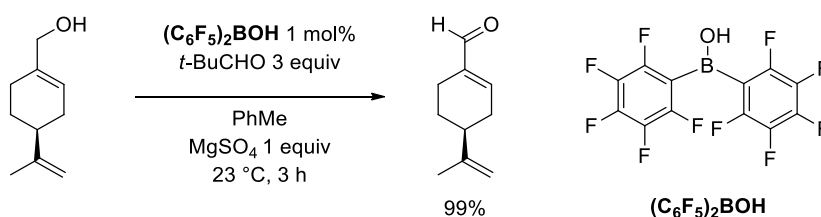


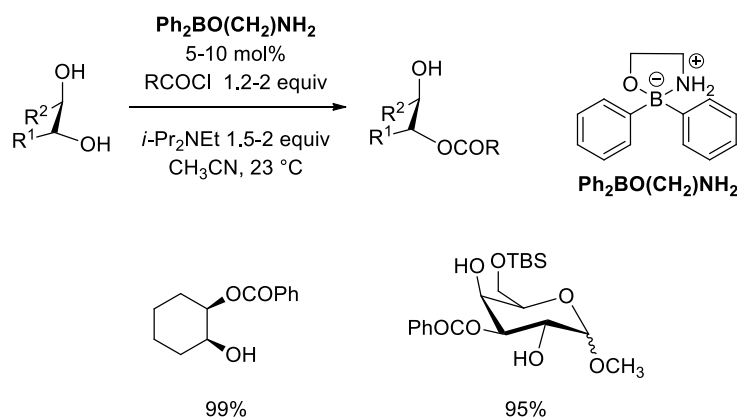
Schéma 7

⁷ Ishihara, K.; Kurihara, H.; Yamamoto, H. J. Org. Chem. **1997**, 62, 5664.

1.2.3. Utilisation des acides boriniques pour l'activation des fonctions hydroxyles

Un des domaines d'application principal des acides boriniques et de leurs dérivés est l'activation de composés poly-hydroxylés étudiée principalement par Taylor.⁸

En 2011, l'utilisation du 2-aminoethyl-diphénylborinate pour l'acylation régiosélective de 1,2-diols de configuration relative cis.⁹ Cette méthodologie a ensuite été étendue à la sulfonylation régiosélective des 1,2-diols.¹⁰ Ces conditions permettent ainsi la fonctionnalisation sélective de l'alcool en position 3 en présence de dérivés de sucres (schéma 8).



L'utilisation de la DFT a permis aux auteurs de rationaliser la régiosélectivité de la réaction.⁹ Pour cela, la densité électronique des atomes d'oxygènes **3** et **4** dans le cas des intermédiaires **B** et **C** a été calculé par DFT à l'aide de la base B3LYP/6-311pG** (indice de Fukui). Une affinité pour le proton plus importante de 6 kcal.mol⁻¹ pour l'oxygène **3** a été déterminée. Ce qui indique un déplacement de l'équilibre Δ vers l'anion alkoxy **B**, justifiant ainsi la sélectivité observée pour la position **3** (schéma 9).

⁸ Pour des revues, voir : (a) Taylor, M. S. Acc. Chem. Res. **2015**, 48, 295. (b) McClary, C. A.; Taylor, M. S. Carbohydr. Res. **2013**, 381, 112.

⁹ Lee, D.; Taylor, M. S. J. Am. Chem. Soc. **2011**, 133, 3724.

¹⁰ Lee, D.; Williamson, C. L.; Chan, L.; Taylor, M. S. J. Am. Chem. Soc. **2012**, 134, 8260.

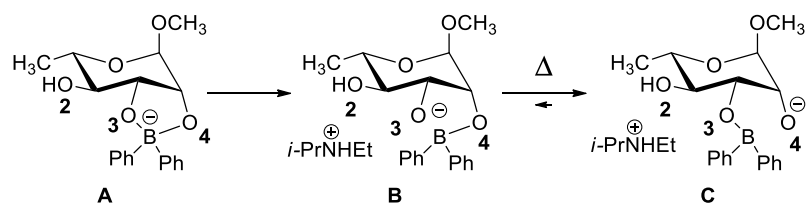


Schéma 9

Une élévation de la température à 40 °C en présence d'oxyde d'argent (II) a ensuite permis l'extension de la réaction a des électrophiles de types halogénures d'alkyles.¹¹ La synthèse de β -disaccharides¹² ainsi que d'un penta-saccharide dérivé de la saponine¹³ ont ensuite été effectués selon cette méthodologie.

L'utilisation du 2-aminoethyl-diphénylborinate a également permis la chloroacylation régiosélective d'époxydes α -hydroxylés de configuration relative cis.¹⁴ Selon les auteurs l'activation de la fonction époxyde se déroulerait par le diphénylborinate intermédiaire **A**. Après ouverture de l'époxyde par l'atome de chlore par la face la moins encombrée, la benzylation de l'alcoolate conduit aux dérivés chlorés α -hydroxylés (schéma 10).

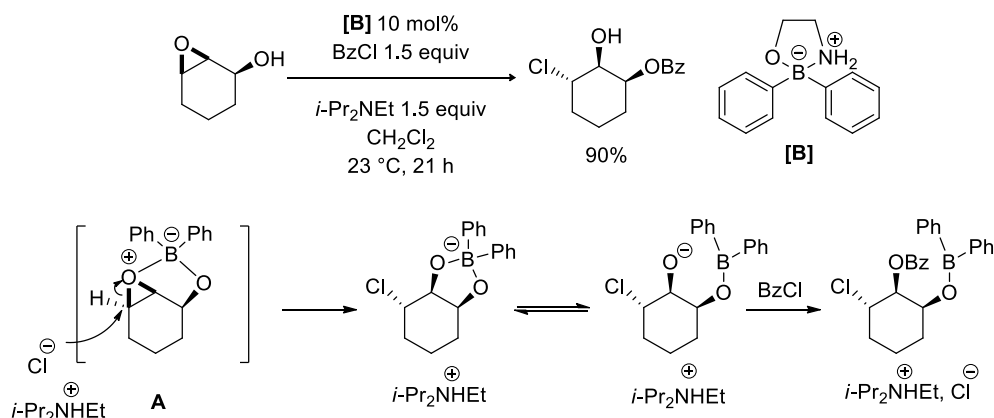


Schéma 10

Taylor a également utilisé un oxaborininol pour la tosylation régiosélective des diols ainsi que des polyols.¹⁵ Ces conditions permettent notamment la tosylation chimiosélective d'un alcool primaire en présence d'un alcool secondaire (schéma 11).

¹¹ Chan, L.; Taylor, M. S. *Org. Lett.* **2011**, 13, 3090.

¹² Beale, T. M.; Moon, P. J.; Taylor, M. S. *Org. Lett.* **2014**, 16, 3604.

¹³ Mancini, R. S.; McClary, C. A.; Anthonipillai, D.; Taylor, M. S. *J. Org. Chem.* **2015**, 80, 8501.

¹⁴ Tanveer, K.; Jarrah, K.; Taylor, M. S. *Org. Lett.* **2015**, 17, 3482.

¹⁵ Dimitrijevic, E.; Taylor, M. S. *Chem. Sci.* **2013**, 4, 3298.

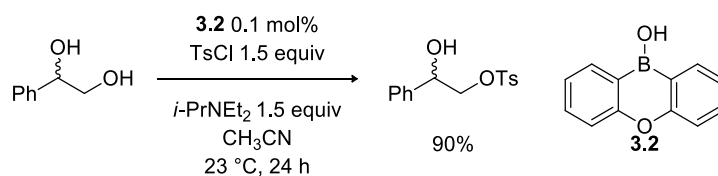


Schéma 11

En parallèle des travaux de Taylor, Toshima a décrit des réactions d'acétalisation à partir de mannoses activés par des fonctions époxydes qui permettent l'obtention sélective des dérivés mannosidiques (schéma 12).¹⁶ D'un point de vue mécanistique, la réaction se déroulerait via la formation du borinate intermédiaire **A**, l'attaque intramoléculaire de l'oxygène porté par le bore sur la position anomérique permet l'obtention de l'isomère β . Cette méthode a été ensuite être appliquée pour la synthèse de glycosphingolipides.¹⁷

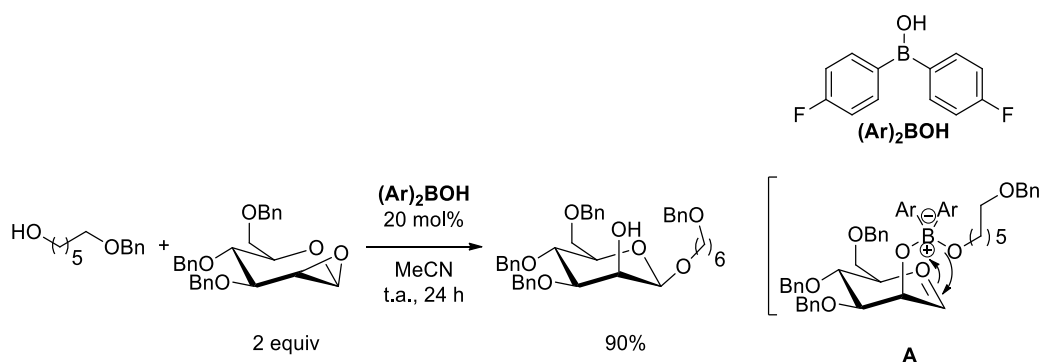


Schéma 12

Très récemment, Taylor a utilisé un oxaborininol pour une réaction monotope de méthylation suivi d'un couplage glycosidique stéréosélectif.¹⁸ L'accepteur dérivé du glucopyranose est d'abord activé sous la forme d'un mésylate puis le couplage glycosidique est effectué en présence de 10 mol% d'oxaborininol avec une sélectivité en faveur de l'isomère β (schéma 13).

¹⁶ Tanaka, M.; Nashida, J.; Takahashi, D.; Toshima, K. *Org. Lett.* **2016**, 18, 2288.

¹⁷ Tanaka, M.; Takahashi, D.; Toshima, K. *Org. Lett.* **2016**, 18, 5030.

¹⁸ D'Angelo, K. A.; Taylor, M. S. *J. Am. Chem. Soc.* **2016**, 138, 11058.

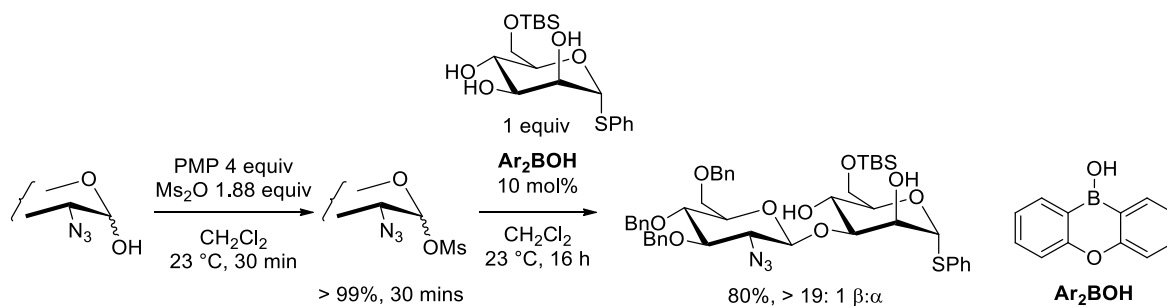


Schéma 13

D'un point de vue mécanistique, des expériences réalisées par RMN EXSY ont indiqué un équilibre fortement déplacé vers l'isomère α dans le cas de l'accepteur **A** en présence du catalyseur. Ceci entraîne la formation du disaccharide **C** avec une excellente sélectivité pour l'isomère β après réaction du donneur sous forme d'un borinate **B** (schéma 14).

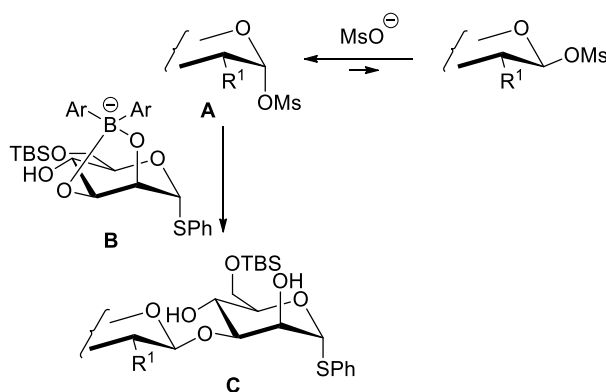


Schéma 14

Taylor a également étendu l'utilisation de l'acide phénylborinique pour la synthèse de glycoscéramides.¹⁹ En présence de 25 mol % d'acide, l'isomère β est majoritairement obtenu avec un rendement de 77% et une sélectivité totale pour l'alcool primaire (schéma 15).

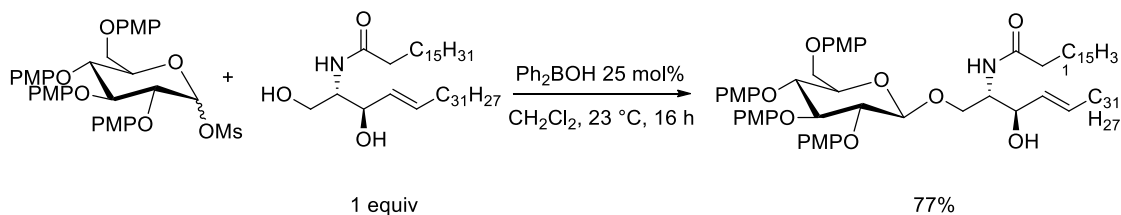


Schéma 15

Très récemment, la coopérativité entre un oxaborinanol et un catalyseur au cuivre muni d'un ligand chiral a été appliquée à la monopropargylation énantiosélective de polyols avec des excès énantiomériques jusqu'à 96% (schéma 16).²⁰

¹⁹ D'Angelo, K. A.; Taylor, M. S. Chem. Commun. **2017**, 53, 5978.

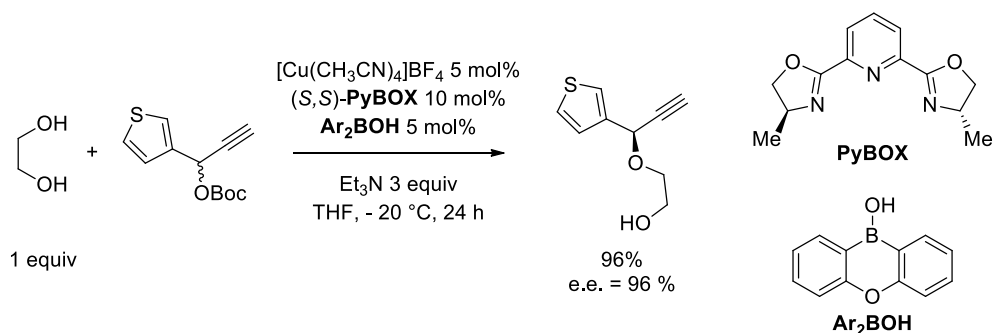


Schéma 16

L'hypothèse mécanistique avancée par les auteurs fait intervenir un allénure de cuivre intermédiaire **A**. L'attaque de l'alcool activé sous la forme du borinate **B** sur le centre électrophile de l'allénure conduirait alors à l'éther propargylique (schéma 17).

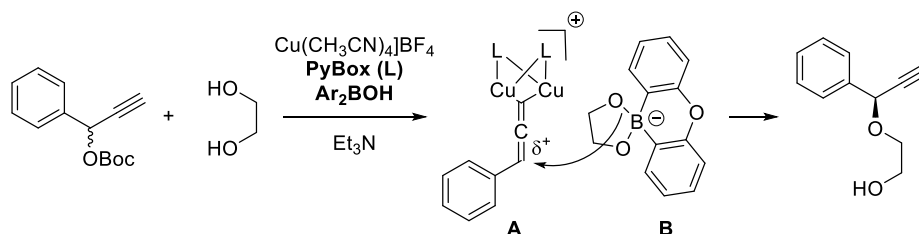


Schéma 17

1.3. Les acides de Lewis : généralités et méthodes générales pour déterminer l'acidité de Lewis

1.3.1. L'acidité de Lewis : définition et problématique.

L'acidité et la basicité font partie des concepts les plus importants de la chimie organique. De nombreuses définitions ont été proposées. Si l'on se réfère à la basicité et l'acidité selon Lewis :

« les acides représentent les accepteurs d'un doublet électronique, au contraire des bases de Lewis qui elles sont donneuses d'un doublet électronique ».²¹

Les dérivés du bore trivalent sont une classe d'acides de Lewis essentielle pour la chimie organique de synthèse.

Ainsi les acides de Lewis dérivés du bore tels que les boranes et leurs analogues, les boréniums, les acides boriniques ou encore boroniques, ont été utilisés comme catalyseurs dans de nombreuses réactions.²²

²⁰ Li, R.-Z.; Tang, H.; Yang, K.-R.; Wan, L.-Q.; Zhang, X.; Liu, J.; Fu, Z.; Niu, D. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2017**, 56, 7213.

²¹ Lewis, J. N. *Valence and the Structure of Atoms and Molecules*, Chemical Catalog Co, New York, **1923**.

D'une manière générale et contrairement à l'acidité selon Brønsted qui peut être quantitativement définie via le pK_a , la quantification de l'acidité selon Lewis est plus ambiguë étant donné l'absence de critères généraux de comparaison.²³ C'est pourquoi la quantification de l'acidité de Lewis conduisant à une échelle générale demeure encore aujourd'hui un challenge.²³

Depuis la théorie pionnière de Lewis sur l'acidité et la basicité en 1923,²¹ de nombreuses méthodologies ont été développées afin de quantifier l'acidité de Lewis. Des classifications basées sur le calcul de l'enthalpie de formation des adduits de Lewis ou sur des comparaisons de données spectroscopiques ont été proposées.²⁴

Une méthodologie basée sur la spectroscopie EPR a également été développée par Fukuzumi.²⁵

Celle-ci consiste en une réduction de l'oxygène moléculaire par irradiation en présence de 1-benzyl-1,4-dihydropyridinamide ($[(BNA)_2]$) (schéma 18).

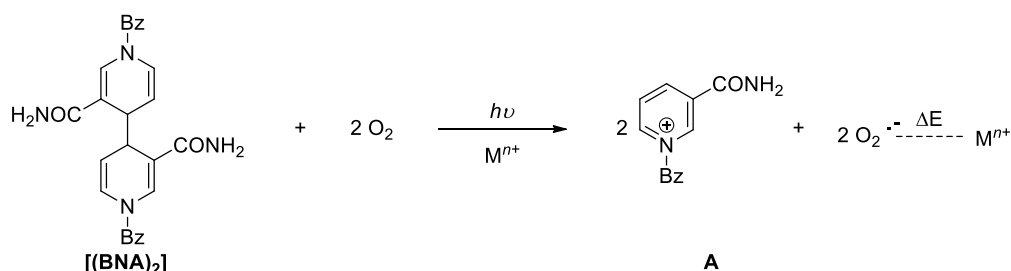


Schéma 18

Des mesures de l'absorbance du pyridinium **A** par spectrophotométrie en présence d'un large excès d'oxygène et d'acide de Lewis, permettent de calculer la constante de transfert électronique $k(et)$ entre le radical anion de l'oxygène et l'acide de Lewis métallique. Une comparaison de cette constante entre plusieurs ions métalliques permet ainsi une comparaison de leurs acidités de Lewis.

²² Pour des revues sur l'utilisation d'acides de Lewis dérivés du bore, voir : (a) Ishihara, K.; Yamamoto, H. (Ed.), in *Lewis Acids in Organic Synthesis*, Wiley-VCH, New York, **2000**, 89. (b) Ishihara, K.; Yamamoto, H. (Ed.), in *Lewis Acids in Organic Synthesis*, Wiley-VCH, New York, **2000**, 135. (c) Ishihara, K.; Yamamoto, H. *Eur. J. Org. Chem.* **1999**, 527. (d) Chen, E. Y.-X.; Marks, T. J. *Chem. Rev.* **2000**, 100, 1391. (e) Erker, G. *Chem. Commun.* **2003**, 1469. (f) Stephan, D. W. *Chem. Commun.* **2010**, 46, 8526. (g) Stephan, D.W. *Dalton Trans.* **2009**, 3129. (h) Simocko, C.; Wagener, K. B. *Organometallics* **2013**, 32, 2513. (i) Yao, M.-L.; Kabalka, G. W.; Hosmane, N.S. (Ed.), in *Boron Science: New Technologies and Applications*, CRC, Press, Boca Raton, **2012**, 579.

²³ Pour une revue sur l'acidité de Lewis de dérivés du bore voir : Bregadze, V. I.; Sivaev, I. B. *Coord. Chem. Rev.* **2014**, 270, 75.

²⁴ Laurence, C.; Gal, J.-F. in *Lewis Basicity and Affinity Scales: Data and Measurement*, John Wiley & Sons, Chichester, **2010**.

²⁵ Ohkubo, K.; Fukuzumi, S. *Chem. Eur. J.* **2000**, 6 4532.

Malgré la grande fiabilité de cette méthode, celle-ci a uniquement été appliquée aux acides de Lewis métalliques.

Au cours des paragraphes suivants, la première méthodologie qui sera explicitée sera l'affinité pour les ions fluorures (FIA). Ensuite deux méthodes basées sur la spectroscopie par résonance magnétique nucléaire : les méthodes de Childs et de Gutmann-Becket seront évoquées.

1.3.2. Méthodes générales pour déterminer l'acidité de Lewis

1.3.2.1. L'affinité pour les ions fluorures

En 2000, Christe a décrit une méthodologie générale permettant la création d'une échelle de l'acidité de Lewis.²⁶ Celle-ci s'appuie sur l'affinité des acides de Lewis pour l'ion fluorure. En effet celui-ci est un très bon donneur de doublet électronique et donc une bonne base de Lewis. L'affinité pour l'ion fluorure (AF) correspond à l'enthalpie (ΔH^0) de la formation de la liaison A-F (schéma 19).²⁷

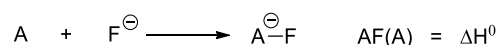


Schéma 19

L'utilisation de la théorie de la fonctionnelle de densité (DFT) permet un calcul de cette enthalpie (base de calcul MP2/PDZ) avec le fluorure de carbonyle comme valeur étalon ($\Delta H^0 = 49.9$ Kcal/mol).²⁸ A l'aide de cette méthodologie une échelle générale comportant 106 acides de Lewis a été établie. Suite à ce résultat précurseur, Krossing a calculé l'affinité pour l'ion fluorure de quelques acides de Lewis dérivés du bore (schéma 20).²⁹

²⁶ Boatz, J. A.; Sheehy, J. A.; Wilson, W. W.; McLemore, D.; Dixon, D. A.; Christe, K. O. J. *Fluorine Chem.* **2000**, 101, 151.

²⁷ Larson, J. W.; McMahon, T. B. *Inorg. Chem.* **1987**, 26, 4018.

²⁸ Frisch, M. J.; Trucks, G. W.; Schlegel, H. B.; Gill, P. M. W.; Johnson, B. G.; Robb, M. A.; Cheeseman, R. R.; Keith, T.; Petersson, G. A.; Montgomery, J. A.; Raghavachari, K.; Al-Laham, M. A.; Zakrzewski, V. G.; Ortiz, J. V.; Foresman, J. B.; Cioslowski, J.; Stefanov, B. B.; Nanayakkara, A.; Challacombe, M.; Peng, C. Y.; Ayala, P. Y.; Chen, W.; Wong, M. W.; Andres, J. L.; Replogle, E. S.; Gomperts, R.; Martin, R. L.; Fox, D. J.; Binkley, J. S.; Defrees, D. J.; Baker, J.; Stewart, J. P.; Head-Gordon, M.; Gonzalez, C.; Pople, J. A. *Gaussian 94, Revision E2*, Gaussian, Inc., Pittsburgh, PA, **1995**.

²⁹ Müller, L. O.; Himmel, D.; Stauffer, J.; Steinfeld, G.; Slattery, J.; Santiso-Quinones, G.; Brecht, V.; Krossing, I. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, 47, 7659.

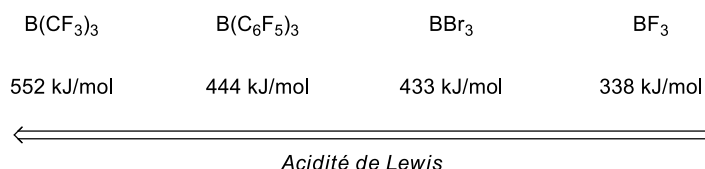


Schéma 20

1.3.2.2. Méthode de Childs

Contrairement à la méthode utilisant l'affinité pour l'ion fluorure, celle décrite par Childs en 1981 est basée sur la RMN.³⁰

Elle consiste à comparer le déplacement chimique du proton H^1 du crotonaldéhyde seul ou en présence d'un acide de Lewis. La comparaison de cette différence avec plusieurs acides de Lewis renseigne sur l'acidité de Lewis.

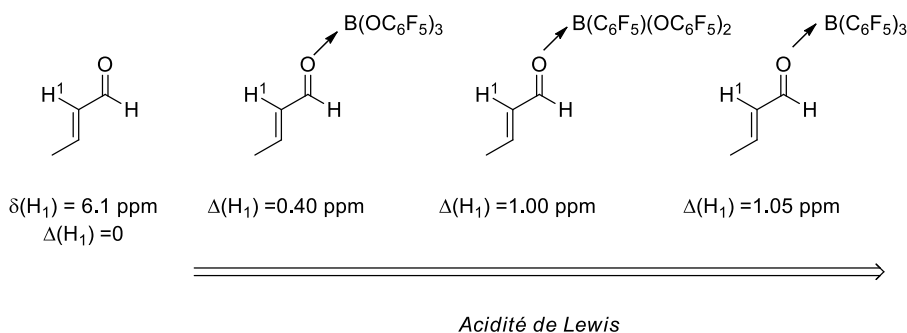


Schéma 21

Cette méthodologie a également été appliquée aux acides de Lewis dérivés du tels que les boranes ou les borates (schéma 21).³¹

1.3.2.3. Méthode de Gutmann-Beckett

La méthode la plus utilisée afin d'estimer l'acidité de Lewis est la méthode de Gutmann-Beckett. Contrairement à la méthode de calcul de l'affinité de l'ion fluorure, celle-ci est basée sur la spectroscopie RMN du phosphore ^{31}P . Au cours de travaux sur la mesure du caractère électrophile des solvants, Gutmann a observé une variation du déplacement chimique du phosphore de l'oxyde de triéthylphosphine lorsque la mesure était réalisée dans le $SbCl_5$ plutôt que dans l'hexane.³²

³⁰ Nixon, A.; Mulholland, L. D.; Childs, R. F. *Can. J. Chem.* **1982**, 60, 801.

³¹ Britovsek, G. J. P.; Ugolotti, J.; White, A. J. P. *Organometallics* **2005**, 24, 1685.

³² Gutmann, V. *Coord. Chem. Rev.* **1976**, 18, 225.

Plus tard, une extension de la méthode de Gutmann aux acides de Lewis a été proposée par Beckett.³³ Celle-ci est basée sur l'analyse par RMN du phosphore ³¹P du mélange entre un acide de Lewis et l'oxyde de triéthylphosphine. La différence des déplacements chimiques entre l'adduit de Lewis et celui de l'oxyde de triéthylphosphine seul renseigne sur la force de l'acide. Cette méthodologie a été appliquée avec succès aux boranes et borates. Quelques exemples sont présentés ci-dessous (schéma 22).²³

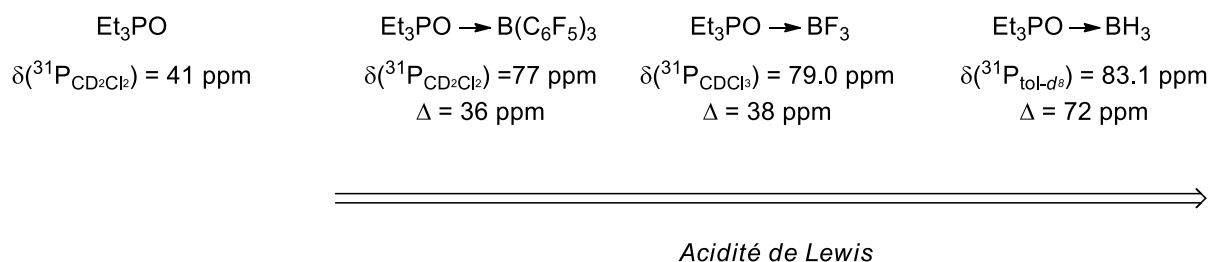


Schéma 22

Malgré la popularité et le champ d'application très large de ces méthodologies, elles ne permettent pas une classification universelle de l'acidité de Lewis. En effet, les résultats obtenus ne vont pas dans le même sens selon la méthode mise en œuvre (schéma 23A, 23A).

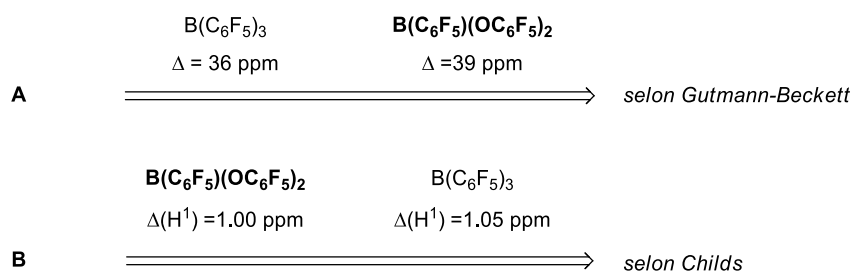


Schéma 23

De plus, aucune de ces méthodologies n'a été appliquée à la mesure de l'acidité de Lewis des acides boriniques ou même boroniques. Une méthodologie permettant une classification de l'acidité de Lewis de ces catalyseurs permettrait sans doute une meilleure compréhension de leurs réactivités et donc une possibilité pour améliorer leurs propriétés catalytiques.

³³ Strickland, G. C.; Beckett, M. A. *Polymer*. **1996**, 37, 4629.

2. Résultats expérimentaux

2.1. Essais préliminaires selon la méthode de Gutmann-Beckett

La méthode de Gutmann-Beckett a été sélectionnée comme première approche pour la mesure de l'acidité des acides boriniques.²³ Les premiers tests ont été effectués avec l'acide 2-chlorophénylborinique **2b**. L'oxyde de triphénylphosphine a été choisi comme base de Lewis, celui-ci ayant été récemment utilisé pour l'estimation de l'acidité de Lewis de cations trityls.³⁴ Cependant, en présence d'un équivalent d'oxyde de triphénylphosphine dans le dichlorométhane deutéré et après vingt minutes d'agitation, aucune variation du déplacement chimique en RMN du phosphore ³¹P (- 5.3 ppm) n'a été observée. Ensuite, une base de Lewis possédant un caractère basique plus important a été utilisée, la tris(4-méthoxyphényl)phosphine ($LB_{(CH_2Cl_2)} = 17.0$).³⁵ En présence de tris(4-méthoxyphényl)phosphine aucune variation de déplacement chimique n'a également été observée (schéma 24).

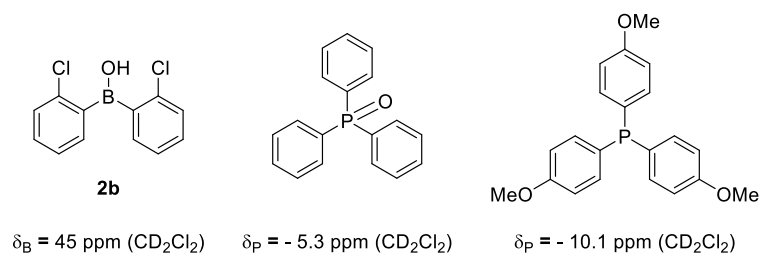


Schéma 24

L'absence de formation d'adduit de Lewis peut s'expliquer par la gêne stérique induite d'une part par la présence des deux atomes de chlore sur l'acide borinique **2b** et d'autre part par les cycles aromatiques portés par l'atome de phosphore.

³⁴ Lv, J.; Zhang, Q.; Zhong, X.; Luo, S. J. Am. Chem. Soc. **2015**, 137, 15576.

³⁵ Ammer, J.; Baiyda, M.; Maji, B.; Nigst, T. A.; Singer, T.; Ofial, A. R.; Mayr, H. J. Am. Chem. Soc. **2015**, 137, 2580.

2.2. Classification de l'acidité de Lewis des acides boriniques via l'utilisation de la RMN du bore

Les tests préliminaires selon la méthode de Gutmann-Becket n'étant pas productifs, nous avons ensuite porté notre attention sur l'utilisation de la RMN du ^{11}B .³⁶

La stratégie consiste à former les adduits de Lewis des acides boriniques en présence de bases de Lewis azotées dérivées de pyridine. En effet une classification de la basicité de Lewis des dérivés de la pyridine est disponible suite aux travaux de Mayr.³⁵ La formation d'adduits de Lewis entre des bases possédants des paramètres de basicité connus et les acides boriniques suggère la possibilité d'établir une échelle des acidités de Lewis.

De manière pratique, comme pour la méthode de Gutmann-Becket avec le phosphore, la comparaison de la différence du déplacement chimique en RMN du ^{11}B de l'adduit et de celui de l'acide borinique pur a été envisagée. L'obtention d'une échelle de l'acidité de Lewis permettra par la suite une évaluation rapide de l'acidité de Lewis de futurs catalyseurs.

2.2.1. Résultats préliminaires

Préalablement à tout criblage de base de Lewis, la faisabilité de notre méthodologie a été évaluée en reproduisant une valeur de déplacement chimique en RMN du ^{11}B de l'adduit de Lewis entre le perfluorotriphénylborane et le DMAP ($\text{LB}_{(\text{CH}_2\text{CL}_2)} = 16.42$).³⁵

En présence d'un équivalent de DMAP, un déplacement chimique en RMN du bore de - 4.0 ppm a été observé (schéma 25).

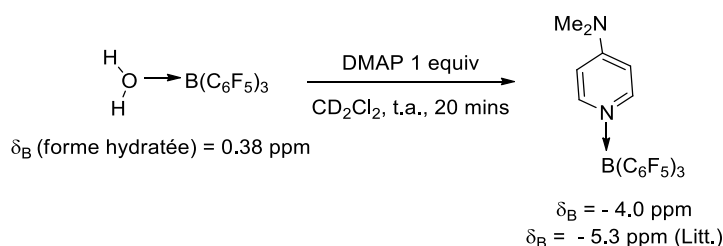


Schéma 25

Cette valeur étant comparable à la littérature ($\delta_{\text{B}} = -5.3$ ppm),³⁷ la formation d'adduits de Lewis entre les acides boriniques et des bases de Lewis dérivées de pyridine a été étudiée par RMN du bore.

³⁶ Lors des chapitres précédents (1, 3) aucune variation du déplacement chimique en RMN du bore n'a été observée en présence d'un large excès d'amide ou de cétone. C'est pourquoi la méthode de Childs utilisant le crotonaldéhyde n'a pas fait l'objet d'une étude approfondie, le crotonaldéhyde étant moins basique selon Lewis qu'un amide.

Le premier test a consisté à évaluer le déplacement chimique de l'adduit de Lewis entre le DMAP et l'acide bis(2-chlorophényl)borinique **2b**. Le DMAP étant l'une des bases azotées possédant le paramètre de basicité de Lewis le plus élevé selon l'échelle de Mayr ($LB_{(CH_2CL_2)} = 16.42$).

En présence d'un équivalent de DMAP, un déplacement $\delta_B = + 4.6$ ppm a été observé. Cette valeur correspond-elle à une complexation partielle ou totale en adduit de Lewis **5.2** ? En d'autres termes l'équilibre est-il ou non complètement déplacé vers l'adduit ? Trois équivalents de DMAP ont été ajoutés et une valeur de $\delta_B = + 4.8$ ppm a été mesurée ce qui suggère la formation totale du complexe **5.2** (schéma 26).

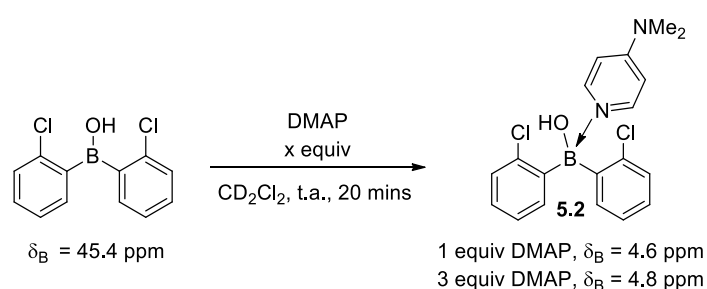


Schéma 26

Après avoir déterminé la valeur correspondant à la formation totale de l'adduit **5.2** par RMN du bore dans le cas de l'acide borinique **2b** ($\delta_{B(C)} = + 4.6$ ppm), la formation d'adduits de Lewis entre le DMAP et des acides boriniques de structures différentes a été étudiée. Les déplacements chimiques $\delta_{B(C)}$ obtenus pour les complexes observés par RMN ainsi que les différences Δ avec les déplacements chimiques des acides seuls $\delta_{B(A)}$ ont été mesurés. Pour chaque acide borinique testé en présence de DMAP, le déplacement chimique du signal obtenu par RMN du bore est proche de celui observé du complexe **5.1** entre l'acide borinique **2b** et le DMAP (+ 4.6 ppm). Ceci suggère la formation des adduits de Lewis (schéma 27).

³⁷ Lesley, M. J. G.; Woodward, A.; Taylor, N. J.; Cazenobe, I.; Ledoux, I.; Zyss, J.; Thornton, A.; Bruce, D. W.; Kakkar, A. K.; Marder, T. Chem. Mater. **1998**, 10, 1355.

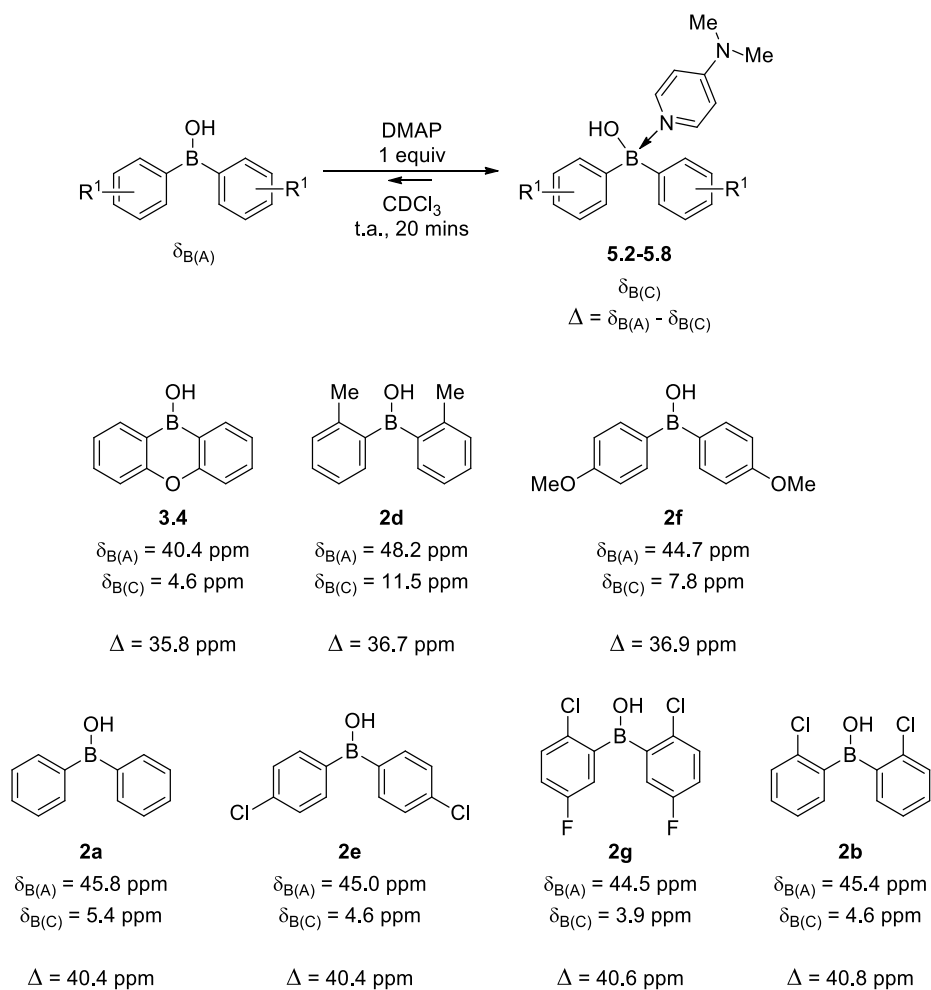
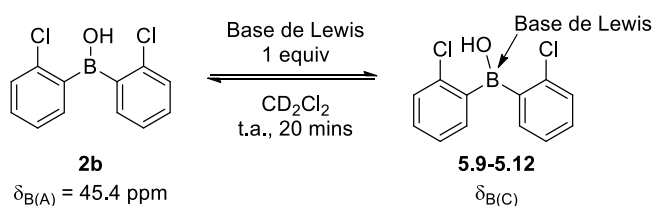


Schéma 27

Cependant des différences entre les valeurs Δ ont été observées. En présence des acides boriniques **3.4**, **2d** et **2f** des valeurs Δ de 35.8, 36.7 et 36.9 ppm plus faibles que celles des acides boriniques **2a**, **2e**, **2g**, **2b** (40.4-40.8 ppm) ont été obtenues. Ces premiers résultats pourraient indiquer un équilibre acido-basique plus ou moins déplacé vers l'adduit de Lewis selon l'acide borinique considéré et donc une acidité de Lewis différente.

2.2.2. Choix de la base de Lewis

Compte tenu des résultats précédents, d'autres bases de Lewis ont été étudiées. En effet le DMAP étant très basique, il nous est paru nécessaire d'étudier d'autres bases de Lewis avec un paramètre de basicité inférieur selon l'échelle de Mayr,³⁵ afin d'obtenir des différences Δ plus significatives. Les valeurs observées par RMN du bore pour les adduits correspondants ainsi que les valeurs des différences $\Delta(\delta_{B(A)} - \delta_{B(C)})$ pour l'acide borinique **2b** sont rassemblées dans le tableau suivant (tableau 1).



Entrée	Base de Lewis	Numéros	N	$\delta_{B(C)}$ (ppm)	$\Delta(\delta_{B(A)} - \delta_{B(C)})$ (ppm)
1	SMe ₂	-	3.83	45.4	0
2	4-cyano-pyridine	5.9	6.08	43.4	2
3	3-chloro-pyridine	5.10	7.44	22.7	22.7
4	3-CO ₂ Me-pyridine	5.11	7.93	24.9	20.5
5	pyridine	5.12	10.02	8.2	37.2
6	DMAP	5.2	16.42	4.6	40.8

Tableau 1

Un seul signal a été observé en RMN du bore pour chacune des bases de Lewis utilisées. L'absence du signal de l'acide borinique **2b** ($\delta_{B(C)} = 45.4$ ppm) et de celui du complexe obtenu en présence du DMAP (tableau 1, entrée 6) montre que les déplacements chimiques obtenus correspondent à une moyenne entre le déplacement chimique de l'acide borinique **2b** seul et celui de l'adduit.

Une augmentation de la valeur $\Delta(\delta_{B(A)} - \delta_{B(C)})$ en fonction du paramètre de basicité N a été observée, ce qui traduit la corrélation entre la formation des adduits de Lewis et la basicité de Lewis.

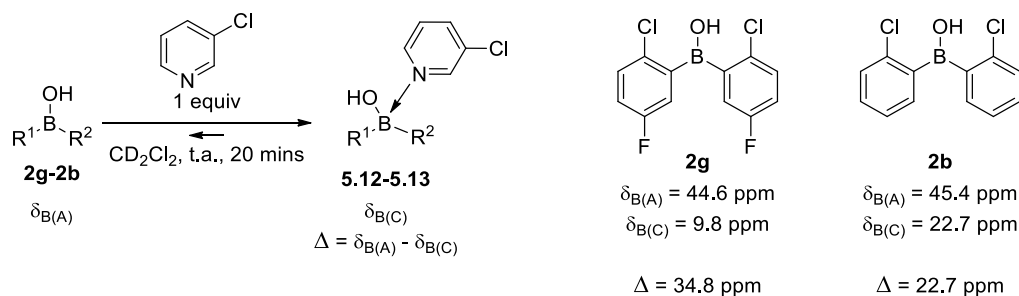
En effet en présence des bases les moins nucléophiles des valeurs proches de celle de l'acide borinique seul (tableau 1, entrées 1, 2) ont été observées, alors que des déplacements chimiques proches de la formation de l'adduit de Lewis **5.2** $\delta_{B(C)} = 4.6$ ppm (tableau 1, entrée 6) ont été observés en présence des dérivés de pyridine les plus basiques (tableau 1, entrées 4-6).

Le déplacement chimique de l'adduit avec la 3-chloropyridine (tableau 1, entrée 3) correspond à une valeur intermédiaire entre le déplacement chimique de l'acide borinique **2b** seul ($\delta_{B(A)} = 45.4$ ppm) et celui du complexe **5.2** obtenu avec le DMAP ($\delta_B = 4.6$ ppm). La 3-chloropyridine permettra d'établir une gamme de déplacement chimique en RMN du bore relativement large. En conséquence, la 3-chloropyridine a été sélectionnée comme base de Lewis de référence.

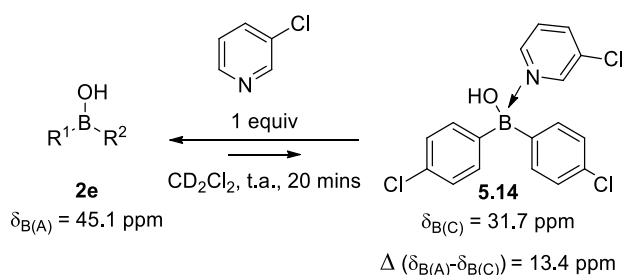
2.2.3. Mesure de l'acidité de Lewis des acides boriniques

Ayant sélectionné la 3-chloropyridine comme base de Lewis, l'évaluation de l'acidité de Lewis des acides boriniques a été entreprise.

C'est en présence des acides boriniques **2b** et **2g** que les valeurs Δ les plus grandes ont été observées (34.8 et 22.7 ppm). Ceci indique un déplacement de l'équilibre acido-basique fortement déplacé vers la formation de l'adduit de Lewis (schéma 28). De plus, la valeur $\Delta = 34.8$ ppm obtenue en présence de l'acide borinique **2g** est plus importante de celle mesurée avec le catalyseur **2b** ($\Delta = 22.7$ ppm), ce qui indique une acidité de Lewis plus importante et donc un effet positif des deux atomes de fluor sur l'acidité de Lewis.



En présence de l'acide borinique **2e** portant deux chlores en position para du bore, une valeur Δ de 13.4 ppm a été mesurée, suggérant ainsi un équilibre plutôt déplacé vers l'acide borinique **2e** (schéma 29).



C'est en présence des dérivés **2a**, **3.4** et **2d** que les valeurs Δ les plus faibles ont été observées (schéma 29), particulièrement avec l'acide borinique **2d** avec deux méthyles en ortho du bore. Ceci montre un équilibre nettement déplacé vers l'acide borinique et une acidité de Lewis plus faible (schéma 30).

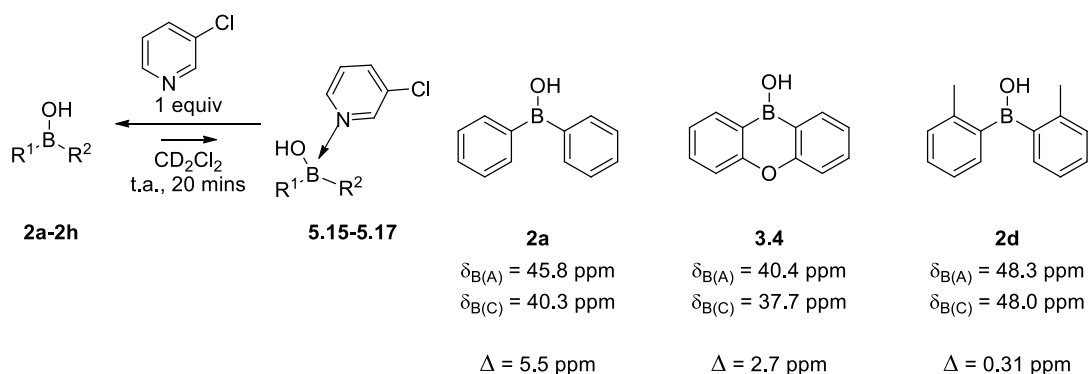


Schéma 30

En présence du dérivé **2f** comportant deux groupes méthoxy en para du bore aucune variation du déplacement chimique n'a été détectée. Ceci peut s'expliquer par le caractère électro-donneur des deux groupes méthoxy qui entraînent une augmentation de la densité électronique au niveau de l'atome de bore et donc une diminution de son acidité de Lewis (schéma 31). Enfin, aucune variation du déplacement en RMN du bore n'a été observée en présence de l'acide 2-chloroborinique **2h** ce qui confirme la plus faible acidité de Lewis de cet acide borinique par rapport au dérivé borinique **2b** correspondant (schéma 31).

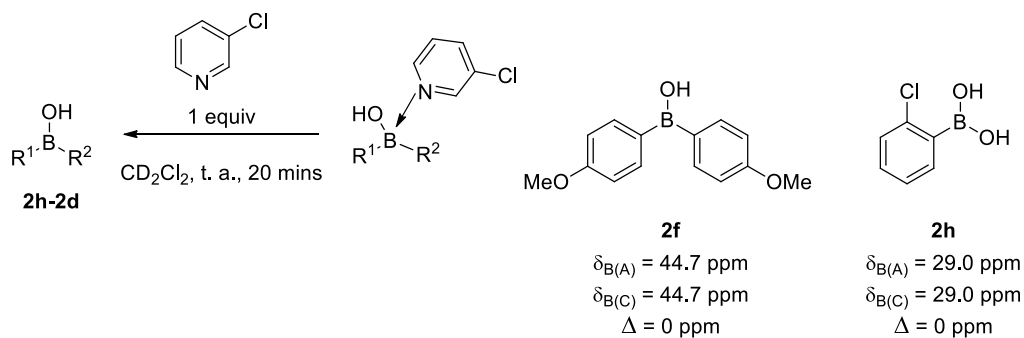


Schéma 31

D'après ces résultats une échelle de classification de l'acidité de Lewis de ces catalyseurs est proposée ci-dessous (schéma 32).

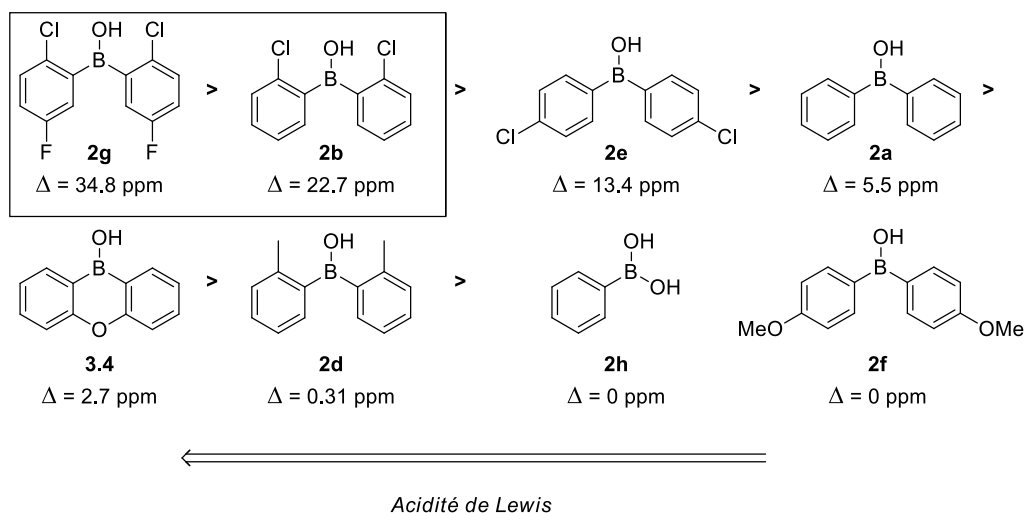
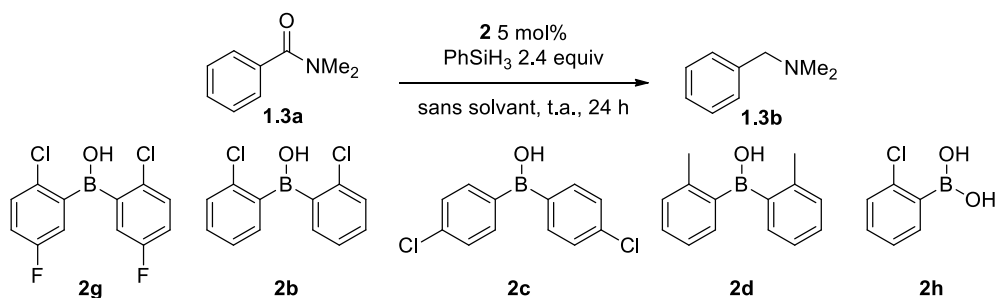


Schéma 32

Les acides boriniques **2g** et **2b** munis d'atomes de chlore en position ortho sont ceux qui possèdent l'acidité de Lewis la plus importante. En effet, excepté le dérivé **2e** comportant un atome de chlore électroattracteur en para du bore, les valeurs $\delta_{B(C)}$ des dérivés **2a**, **3.4**, **2d**, **2h** et **2f** sont très proches des valeurs $\delta_{B(A)}$ des acides boriniques seuls, ce qui indique que leurs acidités de Lewis seraient nettement plus faibles que celles des dérivés **2g**, **2b** et **2e**. Cependant, la différence entre les valeurs de Δ en présence des dérivés **2e** et **2b** semble contre-intuitive. En effet, un point important dans l'acidité de Lewis est la facilité d'accès de la base.³⁸ De fait, à structure électroniquement voisine l'acide borinique **2b** plus encombré devrait donner une valeur de Δ inférieure à celle du catalyseur **2e** moins encombré, notre observation va donc à l'encontre de ce qui est généralement observé. Ce résultat suggère un impact de la position du chlore en ortho sur l'acidité de Lewis du bore.

Afin de corréliser ces mesures avec la réactivité observée lors des chapitres précédents, une comparaison des valeurs Δ obtenues en RMN du ^{11}B pour plusieurs acides boriniques avec les rendements isolés pour la réduction de la N,N-diméthylbenzamide **1.3a** a été effectuée (tableau 2).

³⁸ Pour une étude de l'association entre des acides de Lewis et des bases de Lewis possédant un encombrement stérique variable, voir : Otera, J.; Fujita, M.; Okamoto, T.; Fukuzumi, S. Chem. Commun. **1996**, 0, 393.



Entrée	Catalyseur	Rdt (%)	Δ (ppm)
1	2g	97 (3 h)	34.8
2	2b	98	22.7
3	2e	31	13.4
4	2d	29	0.31
5	2h	0	0

Tableau 2

Les rendements obtenus pour cette réaction sont corrélés aux valeurs Δ et donc à l'acidité de Lewis des acides boriniques considérés.

En présence des dérivés **2g** et **2b**, les meilleurs rendements ont été obtenus (tableau 2, entrée 1-2), ces catalyseurs possédant les propriétés acides de Lewis les plus prononcées selon notre classification. De plus, la diminution de l'acidité de Lewis en présence des dérivés **2e** et **2d** (tableau 2, entrée 3-4) ainsi que l'absence de réactivité en présence de l'acide borinique **2h** (tableau 2, entrée 5) sont également liés à une diminution des rendements à 31 et 29 % pour les dérivés **2e** et **2d** et à une absence de réactivité pour l'acide borinique.

Ces résultats indiquent une corrélation entre l'acidité des acides boriniques et leurs activités catalytiques dans le cadre de la réduction des amides.

2.2.4. Calcul des constantes d'équilibre acido-basique

Afin de transposer les valeurs spectroscopiques obtenues par RMN du bore à des données thermodynamiques, les constantes d'équilibre acido-basique en présence de 3-chloropyridine ont été calculées.

La constante d'équilibre d'une réaction associant deux molécules (K_{eq})³⁹ est définie comme le rapport entre la constante d'association et celle de dissociation des deux espèces (schéma 33).⁴⁰

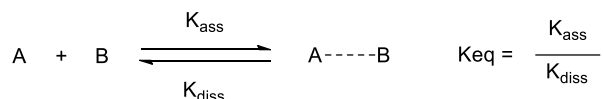


Schéma 33

Cette constante est un indicateur très important pour déterminer le déplacement d'un équilibre. Une constante d'équilibre forte traduit donc une association forte, tandis qu'une constante plus faible indique un équilibre favorisant la forme dissociée.^{40,41} La mesure des constantes d'équilibre entre plusieurs acides et une base donnée permet donc d'établir une échelle comparative de l'acidité.

De nombreuses méthodologies à base de données spectroscopiques, mathématiques ou bien thermodynamiques ont été décrites pour le calcul de la constante d'équilibre.⁴² La méthode spectroscopique la plus utilisée est la méthode de Benesi-Hildebrand.⁴² Celle-ci repose sur l'équation de Hanna-Ashbaugh (équation 1) dans laquelle $\Delta\delta$ représente la différence du déplacement chimique observée en RMN de la référence seul et en présence de l'hôte ($\delta G - \delta_{obs}$), $\Delta\delta_{max}$ correspond à la différence de déplacement chimique entre l'hôte seul et celle de l'hôte en présence de la référence.

³⁹ Pour des revues, voir : (a) Hammett, L. P. *Chem. Rev.* **1935**, 17, 125. (b) Scott, J. M. W.; Robertson, R. E.; Burgess, J.; Blandamer, M. J. *Chem. Rev.* **1982**, 82, 259.

⁴⁰ Pour des revues, voir : (a) Rossotti, F. J. C.; Rossotti, H. in: *The Determination of Stability Constants* McGraw-Hill. Chapter 2: Activity and Concentration Quotients, **1961**. (b) Popov, K.; Ronkkomaki, H.; Lajunen, L. H. J. *Pure Appl. Chem.* **2006**, 78, 663. (c) Tester J. W.; Modell, M. in: *Modell. Thermodynamics and its Applications*, Prentice Hall, Upper Saddle River, New Jersey, third edition, **1997**. (d) Connors, K. A. in: *Binding Constants*, Wiley: New York, **1987**.

⁴¹ Perrin, D. D.; Dempsey, B.; Serjeant, E. P. in: *pK_a Prediction for Organic Acids and Bases*. Chapman & Hall, **1981**.

⁴² Pour des revues, voir : (a) Fielding, L. *Tetrahedron* **2000**, 56, 6151. (b) Gampp, H.; Maeder, M.; Meyer, C. J.; Zuberbulher, A. D. *Talanta* **1985**, 32, 95.

$$\frac{1}{\Delta\delta} = \frac{1}{K_a \Delta\delta_{\max} [H]_0} + \frac{1}{\Delta\delta_{\max}}$$

Equation 1

Après une régression linéaire de $1/\Delta\delta = f([H]_0)$, la valeur de la constante peut être obtenue via l'équation suivante (équation 2).

$$K_a = \frac{1}{\Delta\delta_{\max} \cdot (\text{pente de la droite})}$$

Equation 2

Cependant cette méthode requiert l'approximation selon laquelle la concentration initiale de la référence $[H]_0$ doit être égale à la concentration de l'hôte non complexé $[H]$.

D'autres méthodes graphiques utilisant des données spectroscopiques telles que la méthode de Rose-Drago ainsi que celle de Scatchard sont également utilisées,⁴² ainsi que des techniques par RMN de diffusion à deux dimensions telles que la DOSY.⁴³

List a récemment utilisé une méthodologie spectroscopique pour la détermination des constantes d'associations entre l'acide phosphorique chiral **TRIP** et l'acide acétique (schéma 34).⁴⁴

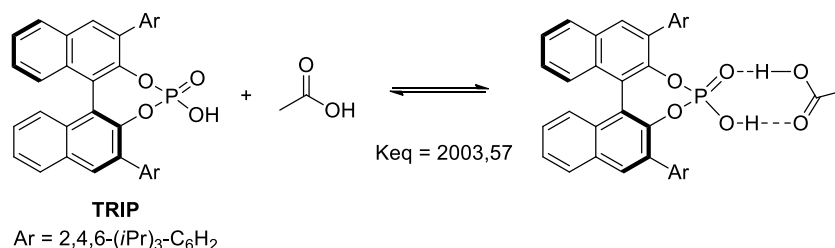


Schéma 34

Ayant déterminé précédemment les valeurs en RMN du ¹¹B des adduits de Lewis en présence de 3-chloropyridine pour quelques acides boroniques, les constantes des équilibres acido-basiques selon Lewis ont été déterminée à partir de ces données (schéma 35).

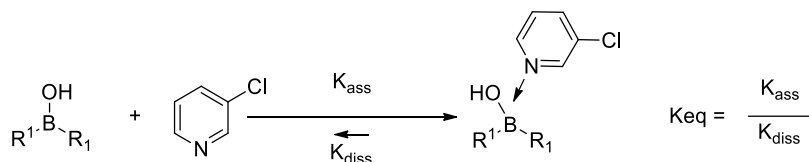


Schéma 35

⁴³ Gafni, A.; Cohen, Y.; Katakya, R.; Palmer, S.; Parker, D. J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2 **1998**, 19.

⁴⁴ Riccardo Monaco, M.; Poladura, B.; Diaz de Los Bernardos, M.; Leutzsch, M.; Goddard, R.; List, B. Angew. Chem. Int. Ed. **2014**, 53, 7063.

En utilisant la méthode employée par List, les équations suivantes permettront un calcul des constantes d'équilibres acido-basiques en présence des acides boriniques. La première étape consistera à calculer la fraction molaire d'acide borinique libre Nf (équation 3). Pour cela le déplacement chimique $\delta_{B(C)}$ observé en présence de 3-chloropyridine (1 equiv) sera utilisé, ainsi que le déplacement chimique $\delta_{B(A)}$ de l'acide borinique pur. N'ayant pu déterminer le déplacement des adduits de Lewis purs, une approximation ($\delta_{B(Capr)}$) de celui-ci en présence de 15 équivalents de 3-chloropyridine a été effectuée.⁴⁵

$$(1) \quad Nf = \frac{\delta_{B(C)} - \delta_{B(Capr)}}{\delta_{B(A)} - \delta_{B(Capr)}}$$

Equation 3

La fraction molaire d'acide borinique libre Nf permet par la suite le calcul de la concentration en acide borinique libre [H] selon les deux formules suivantes (équations 4).⁴⁶

$$(2) \quad Nmmol = \frac{Nf}{NmmolTot} \quad (3) \quad [H] = \frac{Nmmol}{V}$$

Equations 4

Enfin, la valeur de [H] permet de remonter à la concentration de l'adduit de Lewis en solution [HG], ainsi qu'à la concentration de la base de Lewis libre en solution [G] selon les deux formules (4) et (5) (équations 5).⁴⁷ L'introduction de ces valeurs dans la formule (6) permet le calcul de la constante d'équilibre Keq (schéma 38).

$$(4) \quad [HG] = [H_0] - [H]$$

$$(5) \quad [G] = [G_0] - [HG]$$

$$(6) \quad Keq = \frac{[HG]}{[H] \times [G]} = \frac{[H_0] - [H]}{[H] \times ([G_0] - ([H_0] - [H]))}$$

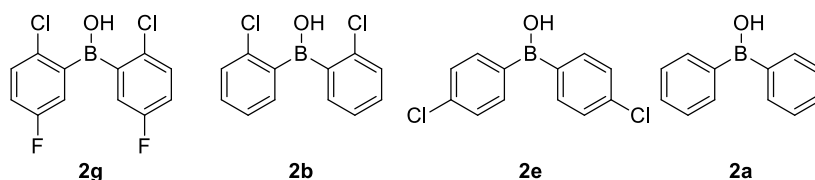
Equations 5

Les différentes valeurs mesurées ou calculées sont rassemblées dans le tableau suivant (tableau 3).

⁴⁵ Pour une utilisation de cette approximation pour le calcul de constantes d'équilibre entre le perfluorotriphénylborane et des fonctions carbonyles, voir : Parks, D. J.; Parvez, M.; Atencio, R.; Zawarotko, M. J.; Piers, W. E. *Organometallics* **1998**, 17, 1369.

⁴⁶ Avec Nmmol = nombre de mmole totale d'acide borinique et V = volume de la solution (mL).

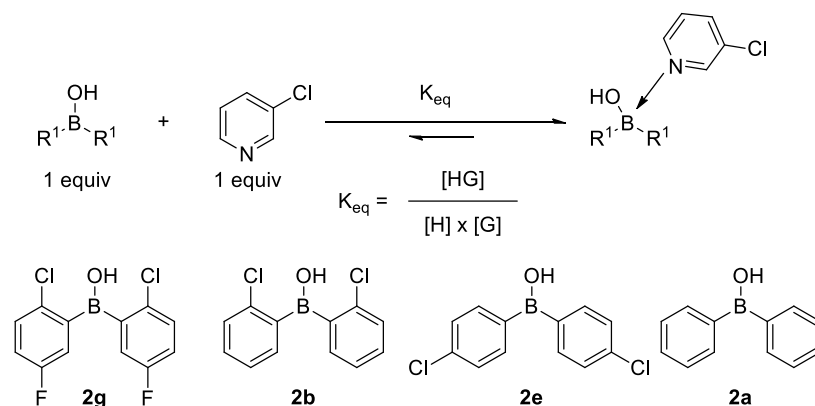
⁴⁷ Avec [H₀] = concentration initiale en acide borinique et [G₀] = concentration initiale en 3-chloropyridine.



Données	2g	2b	2e	2a
$n(3\text{-chloropyridine}) = 0.108 \text{ mmol}$				
$n(\text{acide}) = 0.108 \text{ mmol}$				
$[H]_0 = 0.216 \text{ mol.L}^{-1}$				
$V = 0.5 \text{ mL}$				
$[G]_0 = 0.216 \text{ mol.L}^{-1}$				
$\delta_{B(A)}$ (ppm)	44.6	45.4	45.1	45.8
$\delta_{B(C)}$ (ppm)	9.8	22.7	31.7	40.4
$\delta_{B(\text{Capr})}$ (ppm)	6.8	14.0	20.3	31.6
Nf	0.078	0.279	0.488	0.621
$[H]$ (mol.L ⁻¹)	0.016	0.060	0.096	0.134
$[HG]$ (mol.L ⁻¹)	0.199	0.155	0.119	0.082
$[G]$ (mol.L ⁻¹)	0.017	0.061	0.096	0.134

Tableau 3

A l'aide de ces valeurs, les constantes d'équilibre acido-basique pour les quatre acides boriniques suivants ont été calculées (tableau 4).



Données	2g	2b	2e	2a
$\delta_{B(\text{Capr})}$	6.8	14.0	20.3	31.6
$\delta_{B(C)}$	9.8	22.7	31.7	40.4
Keq	413	42	12.8	4.7

Tableau 4

De la même manière que lors des mesures des déplacements chimiques réalisés en RMN du bore, les acides boriniques **2g** et **2b** comportant un atome de chlore en position ortho du bore sont ceux dont la valeur de la constante d'équilibre acido-basique est la plus forte (413 et 42 respectivement). L'équilibre acido-basique qui leur est associé est donc fortement déplacé vers la formation de l'adduit de Lewis. Ce qui indique que leur acidité de Lewis est beaucoup

plus importante que celle des acides boriniques **2e** et **2a** dont les valeurs des constantes d'équilibre K_{eq} sont plus faibles (12.8 et 4.7 respectivement).

Toujours dans l'optique de corrélérer ces mesures de l'acidité de Lewis des acides boriniques avec la réactivité de ces catalyseurs, une comparaison des constantes d'équilibre de ces acides boriniques avec les rendements obtenus dans le cadre de l'hydrosilylation de la 4-chloroacétophénone (voir chapitre 3, schéma 36a), et de la réduction de la N,N-diméthylbenzamide (voir chapitre 1, schéma 36b), est présentée ci-dessous

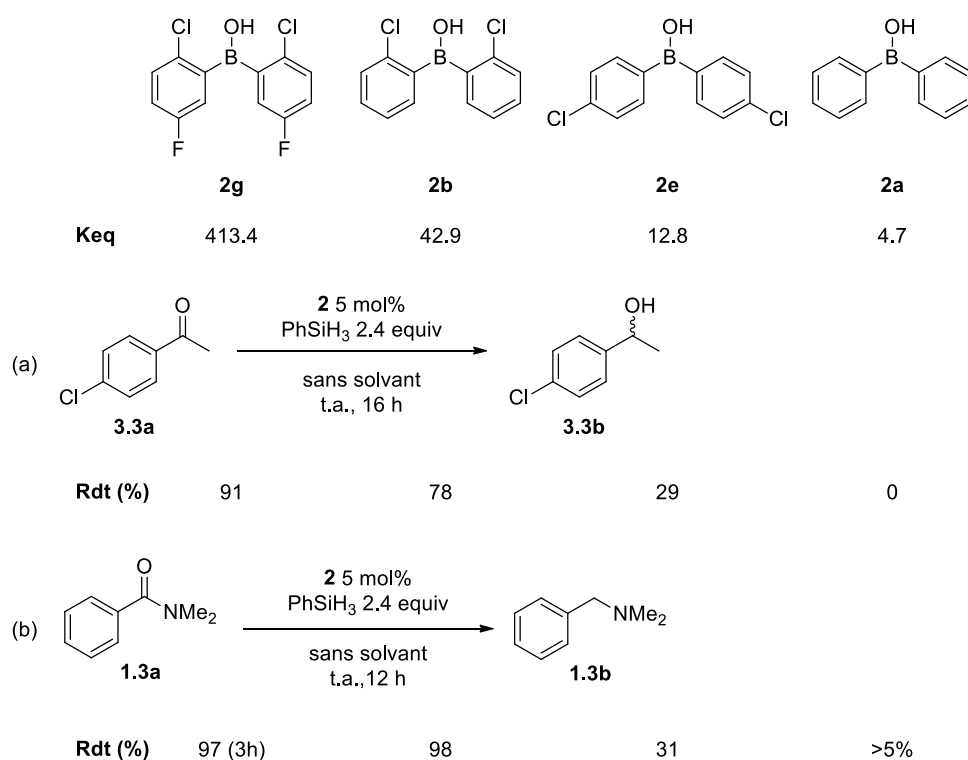


Schéma 36

Les catalyseurs **2g** et **2b** qui possèdent les valeurs de constante K_{eq} les plus élevées (413 et 42 respectivement) sont également ceux qui donnent les meilleurs rendements pour ces deux réactions (schéma 35a, 35b). Inversement, les acides boriniques **2e** et **2a** dont les constantes d'équilibre sont plus faibles (12.8 et 4.7 respectivement) sont ceux qui donnent les rendements les moins bons dans les deux cas.

3. Relation structure activité : apport de la DFT

Lors des chapitres précédents (1, 2, 3), il a été montré que les acides boriniques **2b** et **2g** muni d'atomes de chlore en position ortho du bore permettaient l'obtention des meilleurs rendements dans l'ensemble des réactions étudiées (schéma 37).

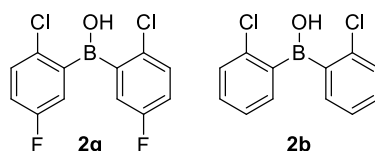


Schéma 37

Dans la partie précédente, nous avons montré un lien entre l'acidité de Lewis et les rendements obtenus dans la cadre de la réduction du N,N-diméthylbenzamide, mais également pour l'hydrosilylation de la 4-chloroacétophénone (schéma 36).

Cependant, le lien entre la réactivité des dérivés **2g** et **2b** et la structure de ces catalyseurs notamment la présence des atomes de chlores, n'a pu être expliqué.

L'objectif de cette partie est donc de tenter de rationaliser la relation structure-réactivité de ces catalyseurs.

3.1. Rappels bibliographiques

Peu de travaux traitent de la relation structure-réactivité des acides boriniques. Le seul acide borinique qui a fait l'objet d'études théoriques dans la littérature est l'acide bis(pentafluorophényl)borinique **5.18**.⁴⁸ Une étude en RMN NOE ¹H-¹⁹F réalisée par D'Alfonso et Sironi a révélé une rotation défavorable de la liaison bore-oxygène suggérant un caractère partiel de double liaison (schéma 38).⁴⁹

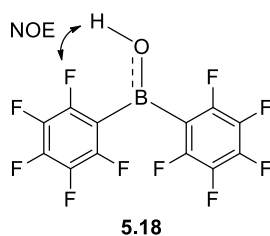


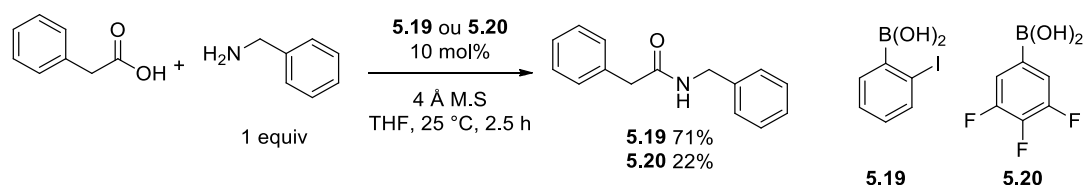
Schéma 38

⁴⁸ Borinic Acid, B,B-Bis(2,3,4,5,6-pentafluorophenyl) in : Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis; Lee, D.; Taylor, M. S.; Ed; 2nd Ed, John Wiley and Sons, Ltd, **2011**.

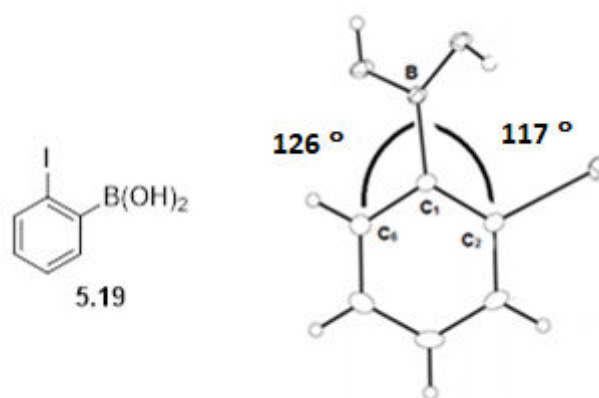
⁴⁹ Beringhelli, T.; D'Alfonso, G.; Donghi, D.; Maggioni, D.; Mercandelli, P.; Sironi, A. Organometallics **2003**, 22, 1588.

Selon les auteurs, ce caractère pareil de double liaison s'expliquerait par une rétro-donation des électrons p de l'atome d'oxygène vers le bore.⁵⁰

Contrairement aux acides boriniques, la relation structure-activité des acides boroniques est mieux documentée. Suite aux travaux de Hall portant sur l'utilisation d'un acide boronique substitué en ortho par un atome d'iode pour la catalyse de la réaction d'amidation, les premiers travaux sur la relation structure-activité sont apparus dans ce domaine.⁵¹ Contre-intuitivement, l'acide 2-iodo-boronique **5.19** a montré une efficacité supérieure à l'acide **5.20** fortement électroappauvri (schéma 39).



La mesure des angles $A_{B-C1-C6}$ et $A_{B-C1-C2}$ par diffraction des rayons X de l'acide **5.19** (figure 1) indique une déformation par rapport à l'angle de 120° attendu, ce qui suggère, selon les auteurs, l'intervention de l'atome d'iode via des effets électroniques ou stériques.



L'étude DFT réalisée par Marcelli en phase gazeuse, a rationalisé le mécanisme de cette réaction et le rôle de l'atome d'iode.⁵² L'étape cinétiquement déterminante de la réaction est celle correspondant au départ de la molécule d'eau de l'hémiaminal **A** avec une énergie d'activation de $20 \text{ kcal}\cdot\text{mol}^{-1}$ (schéma 40).

⁵⁰ (a) Yap, G. P. A.; Parks, D. J.; Piers, W. E. *Organometallics* **1998**, 17, 5492 (b) Mayer, P.; Krumm, B.; Klapotke, T. M.; Fraenk, W. *Chem. Commun.* **2000**, 667

⁵¹ Al-Zoubi, R. M.; Marion, O.; Hall, D. G. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, 47, 2876.

⁵² Marcelli, T. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, 49, 6840.

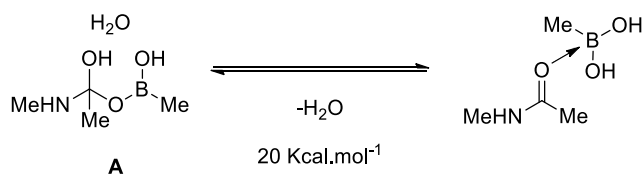


Schéma 40

C'est également lors de cette étape qu'interviendrait l'atome d'iode en ortho de l'atome de bore. L'énergie d'activation du processus réactionnel en présence du dérivé **5.19** est inférieure de $1.7 \text{ kcal.mol}^{-1}$ à celle du dérivé **5.20** (schéma 41), ce qui est conforme aux résultats décrits par Hall.⁵¹

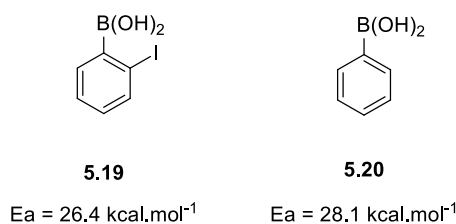


Schéma 41

Par la suite la modélisation de l'état de transition en présence de l'acide boronique **5.19** a été effectuée (figure 2). Une distance de 2.78 \AA entre l'atome d'iode et l'hydrogène du groupe hydroxy porté par l'atome de bore a été calculée (figure 2).

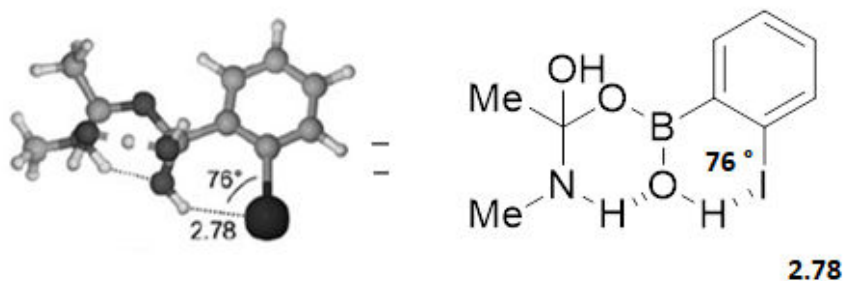


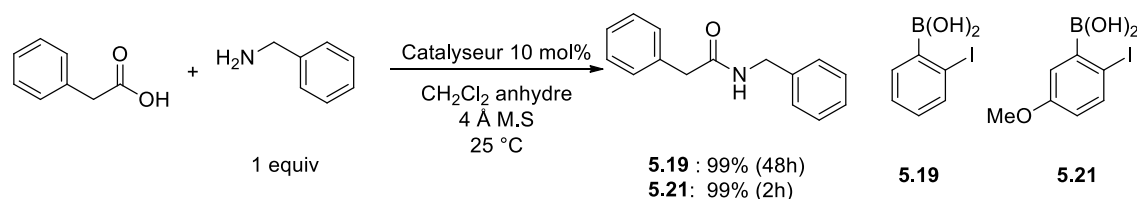
Figure 2

Cette distance est caractéristique d'une liaison hydrogène de type $\text{O-H}\cdots\text{I}$.⁵³ Ces données confirment le rôle de base de Lewis de l'atome d'iode. Selon l'auteur la forte contrainte stérique induite par la formation d'un pseudo cycle à six chaînons dans l'état de transition (figure 2) induirait une déstabilisation de celui-ci. L'équilibre (voir schéma 40) serait donc

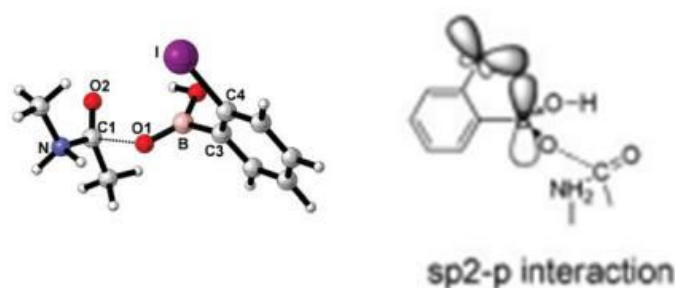
⁵³ La valeur calculée est inférieure à la valeur du rayon de van der Waals 3.16 \AA pour $\text{H}\cdots\text{I}$, voir : Bondi, A. J. J. Phys. Chem. **1964**, 68, 441. Pour une revue sur les liaisons hydrogènes impliquant des halogènes voir : Kovacs, A.; Varga, Z. Coord. Chem. Rev. **2006**, 250, 710.

déplacé vers le départ de la molécule d'eau expliquant ainsi la plus forte réactivité de l'acide boronique portant un atome d'iode en ortho du bore.

Plus récemment, une modification des propriétés électronique du dérivé **5.19** a été effectuée par Hall.⁵⁴ L'introduction d'un groupe électro donneur en position para de l'atome d'iode a entraîné une augmentation de la basicité de Lewis de l'atome d'iode, et ainsi une forte augmentation de la réactivité par rapport au dérivé **5.19** a été observée (schéma 42). Ceci confirme le rôle de base de Lewis de l'atome d'iode dans le mécanisme de la réaction.



Cependant, une étude DFT réalisée par Fu dans le continuum n'a pas permis de corroborer l'existence de cette liaison hydrogène dans l'état de transition.⁵⁵ Selon les auteurs, l'atome d'iode entrainerait une gêne stérique importante dans l'état de transition (figure 3). Il est également intéressant de noter qu'un recouvrement entre les orbitales sp_2 de l'iode et l'orbitale p du bore a été calculée.



3.2. Résultats expérimentaux

Au cours des chapitres précédents, l'acide boronique **2b** porteur d'atomes de chlore en ortho a montré une réactivité unique par rapport à l'analogie boronique pour la réduction de la N,N-diméthylbenzamide notamment (schéma 43).

⁵⁴ Gernigon, N.; Al-Zoubi, R. M.; Hall, D. G. *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 8386

⁵⁵ Wang, C.; Yu, H.-Z.; Guo, Q.-X.; Fu, Y. *Org. Biomol. Chem.* **2013**, *11*, 2140.

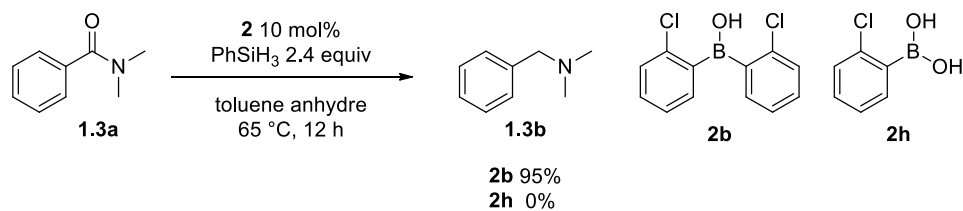


Schéma 43

Par analogie aux travaux de Marcelli, nous avons émis l'hypothèse que la réactivité singulière du dérivé **2b** était liée à la présence d'une liaison hydrogène intramoléculaire. En conséquence, les géométries de l'acide borinique **2b** et de l'acide boronique **2h** ont été optimisées avec Gaussian en employant la base B3LYP/6-31G(d,p) (figure 4).

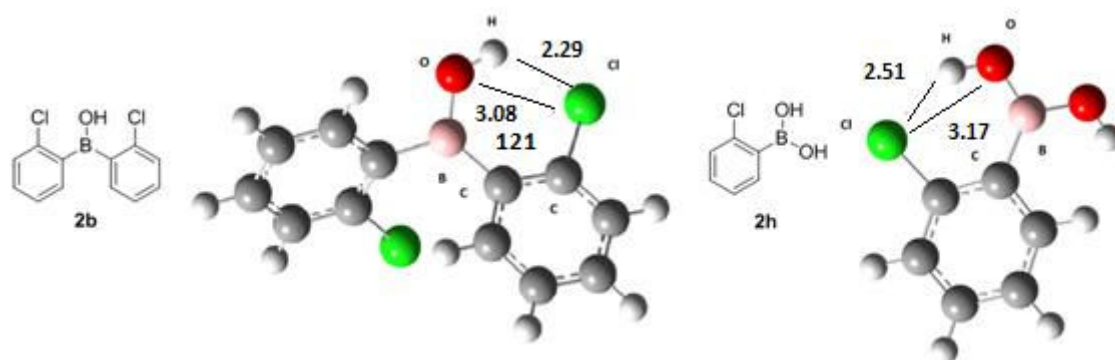


Figure 4

Dans le cas de l'acide borinique **2b** une distance O-H...Cl de 2.29 Å est déterminée, inférieure à celle obtenue pour l'acide boronique **2h** (2.51 Å), ce qui suggère l'existence d'une liaison hydrogène plus forte pour **2b**. De plus un angle Cl-C-C de 121° a été observé indiquant une déformation de la liaison Cl-C.

La distance Cl-O de 3.08 Å semble être caractéristique d'une liaison halogène intramoléculaire.⁵⁶ Une liaison halogène plus faible a également été observée dans le cas du catalyseurs **2h** (3.17 Å).^{53,57} Si l'effet d'une double interaction de ce type sur la liaison Cl-C n'a fait l'objet d'aucune étude dans la littérature, elle suggère une polarisation de la liaison Cl-C. Par analogie à l'utilisation de la liaison hydrogène pour l'activation des fonctions carbonyles,⁵⁸ cette interaction pourrait avoir un effet sur les propriétés électroniques de l'atome de chlore. Cet effet pourrait se répercuter sur le cycle aromatique, expliquant ainsi l'acidité de Lewis plus importante de ce dernier.

⁵⁶ Cavallo, G.; Milani, R.; Pilati, T.; Priimagi, A.; Terraneo, G.; Metrangolo, P.; Resnati, G. *Chem. Rev.* **2016**, 116, 2478.

⁵⁷ Les valeurs de 3.08 Å et 3.17 Å sont inférieures à la somme des rayons de Van der Waals : O-Cl 3.27 Å.

⁵⁸ Schreiner, P. R. *Chem. Soc. Rev.* **2003**, 32, 289.

Dans le cas de l'acide borinique **2g**, des valeurs de distance O-H...Cl de 2.3 Å et Cl...O de 3.08 Å comparables au cas de **2b** ont été calculées (figure 5). Cependant, les distances étant similaires au catalyseur **2b**, il semble que l'introduction d'un atome de fluor en para du chlore n'ait pas un impact direct sur la force de la liaison hydrogène ou même halogène.

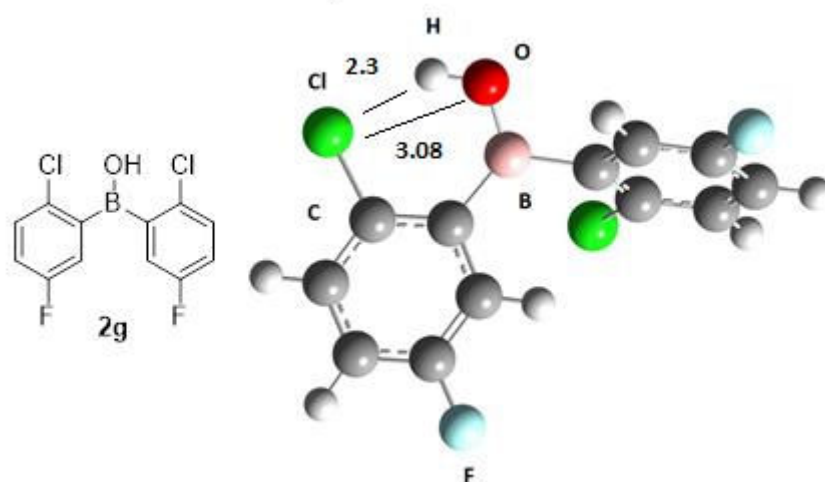


Figure 5

Au cours de l'étude de la réaction d'amidation par Tharwat Mohy El Dine, une forte différence de réactivité a été observée entre l'acide borinique **2b** muni d'atomes de chlores et le dérivé **2c** portant deux atomes de fluor (schéma 44).¹

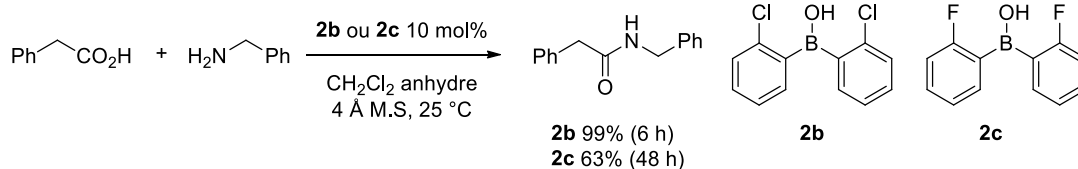


Schéma 44

Dans le but d'évaluer une relation entre la présence de liaison hydrogène intramolécule et la réactivité de ce catalyseur, la structure de l'acide borinique **2c** comportant un atome de fluor en position ortho par rapport à l'atome de bore a été optimisée (figure 6).

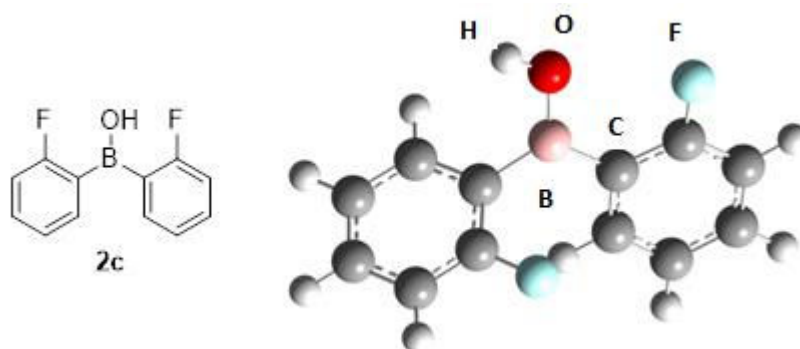


Figure 6

Dans ce cas, aucune liaison hydrogène avec l'atome de fluor n'est observée. Si ce résultat paraît étonnant, il se justifie par la différence de polarisation entre la liaison fluor-carbone et la liaison chlore-carbone. En effet il est connu que contrairement à l'atome de chlore, l'atome de fluor possède des propriétés mésomères donneuses supérieures aux effets inductifs électroattracteurs lorsque celui-ci est substituant sur un phényle, démontré dans le cas de la nitration du fluorobenzène.⁵⁹ Cette propriété entraîne donc une diminution de la densité électronique de l'atome de fluor, affaiblissant ainsi sa capacité à accepter des liaisons hydrogènes.

Cependant, cette absence de liaison hydrogène n'a pas été corrélée à une absence de réactivité comme dans le cas de l'acide boronique **2h**. Si le dérivé **2c** a montré une activité catalytique inférieure à celle de l'acide boronique **2b** dans la réaction d'amidation (schéma 44), une réactivité similaire au dérivé **2b** a été observée dans le cadre de la réduction de la N,N-diméthylbenzamide **1.3a** (schéma 45).

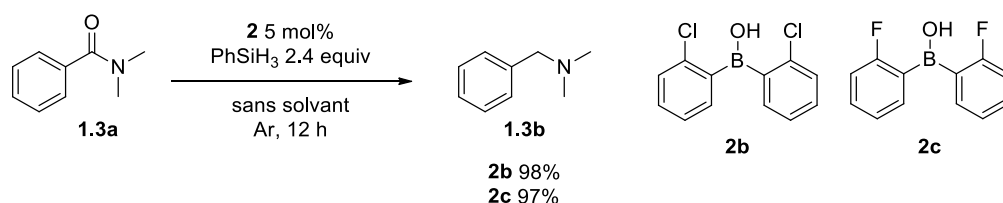


Schéma 45

Ce résultat indique que la présence d'une liaison hydrogène intramoléculaire ne serait pas essentielle pour toutes les réactions impliquant les acides boroniques.

Par contre, une distance O-F de 2.75 Å caractéristique d'une liaison halogène intramoléculaire a été observée pour ce même dérivé **2c** (figure 7).^{56,60,61} Cependant, l'apport de l'atome de fluor pouvant justifier l'activité du dérivé **2c** dans la réduction de la N,N-diméthylbenzamide **1.3a** reste indéterminé.

⁵⁹ (a) Wiberg, K. B.; Rablen, P. R. *J. Org. Chem.* **1998**, 63, 3722. (b) Rosenthal, J.; Schuster, D. I. *J. Chem. Ed.* **2003**, 80, 679.

⁶⁰ La valeur observée est inférieure à la somme des rayons de Van der Waals : O-F = 3.17 Å.

⁶¹ Wang, H.; Wang, W.; Jin, W.-J. *Chem. Rev.* **2016**, 116, 5072.

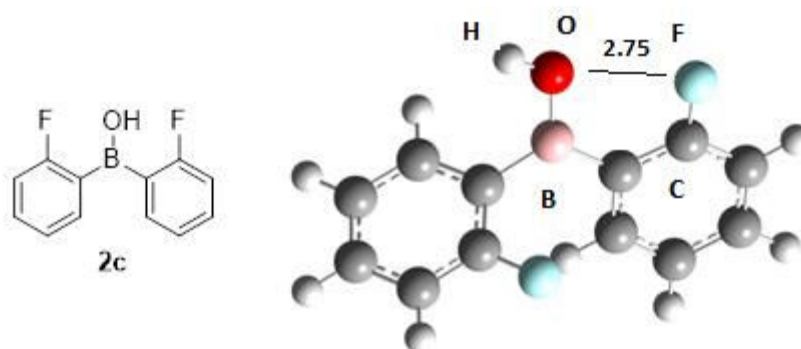
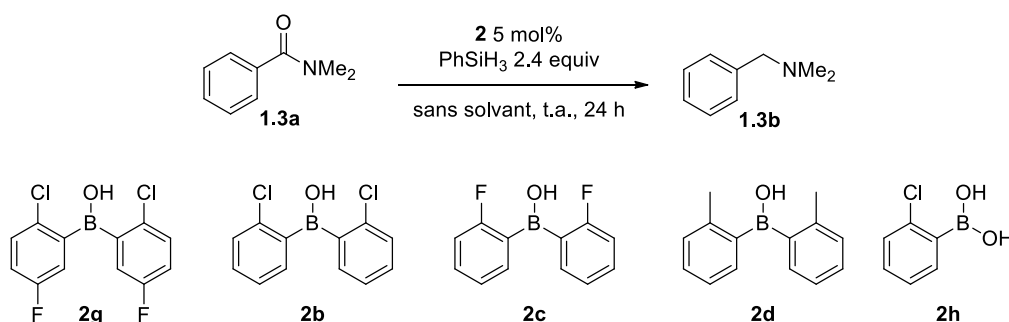


Figure 7

Enfin, nous avons utilisé la même base de calcul afin de calculer l'énergie des orbitales de plus basse énergie (LUMO) de l'atome de bore pour quelques catalyseurs. Les valeurs ainsi que les rendements obtenus en présence de ces catalyseurs pour la réaction de réduction de la N,N-diméthylbenzamide **1.3a** sont rassemblés dans le tableau suivant.



Entrée	Catalyseur	Rdt %	Energie de la LUMO (eV)
1	2g	97 (3 h)	-2.08
2	2b	98	-1.75
3	2c	97	-1.62
4	2d	28	-1.31
5	2h	0	-1.47

Tableau 7

Nous remarquons que les valeurs des énergies des LUMO les plus faibles sont obtenues avec les acides boriniques **2b** et **2g** (-1.75 eV et -2.08 eV respectivement) comportant deux atomes de chlore en ortho du bore (tableau 7, entrées 1-2). Dans le cas du dérivé **2c** comportant deux atomes de fluor en ortho du bore, une valeur légèrement plus haute de -1.62 eV a été calculée, ce qui indique que l'acidité de Lewis pourrait être liée à la présence de la liaison halogène O-F intramoléculaire (tableau 7, entrée 3). Enfin, en présence des dérivés **2d** et **2h** des valeurs plus hautes de -1.31 eV et -1.47 eV ont été calculées, ce qui est conforme avec la forte baisse des rendements observés en présence de ces catalyseurs (tableau 7, entrées 4-5). Enfin, les

valeurs calculées sont en accord avec notre classification préalablement établie par RMN du bore mais également avec la réactivité observée, et il semble donc que l'acidité de Lewis soit un paramètre clé dans les réactions impliquant les acides boriniques que nous avons présentées au cours de ces travaux de thèse.

5. Conclusion

Une méthode de mesure et de classification de l'acidité de Lewis de nos catalyseurs a été mise au point. Cette méthode se démarque de celles de Gutmann-Beckett et de Childs par l'utilisation de la RMN du bore.

Après avoir déterminée la base de Lewis la plus adaptée, une classification d'acidité de Lewis de nos catalyseurs par comparaison du déplacement chimique de l'acide seul et complexé à la base a été établie (schéma 46).

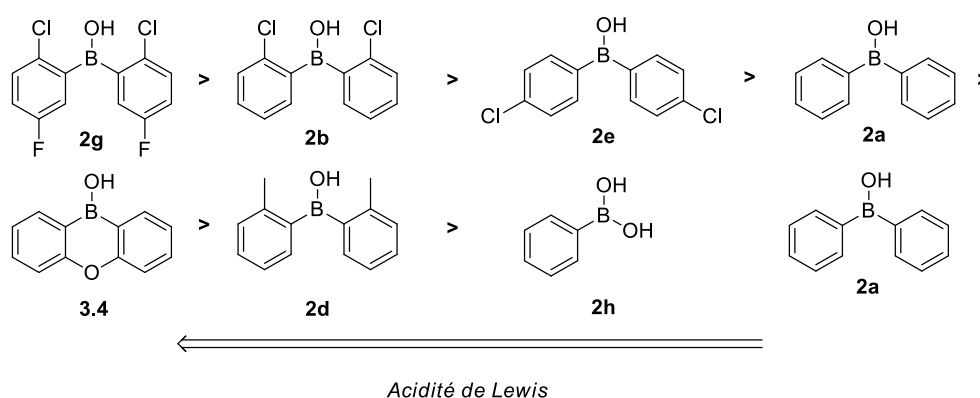
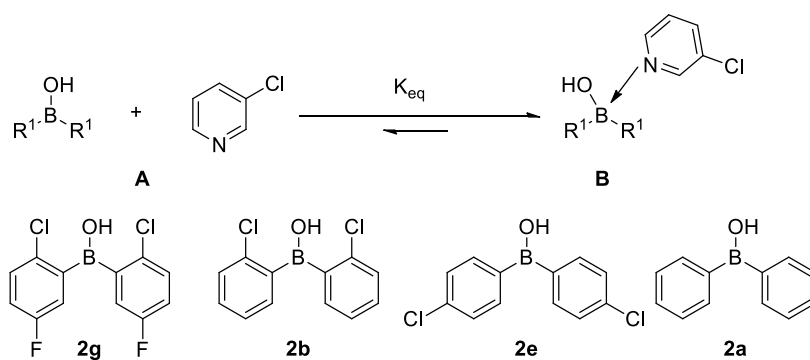


Schéma 46

Ces mesures ont pu être corrélées avec la réactivité qui a été étudiée au cours des chapitres précédents. Cette classification a permis de rationaliser la réactivité et en règle générale les catalyseurs les plus actifs sont ceux qui possèdent l'acidité de Lewis la plus importante. Le calcul des constantes d'équilibre acido-basique K_{eq} a pu confirmer ce lien entre l'acidité de Lewis et la réactivité.

Dans un second temps la DFT a été utilisée en vue d'approfondir l'étude sur le lien entre la structure et la réactivité de nos catalyseurs. Une liaison hydrogène et halogène intramoléculaire dans le cas des catalyseurs comportant un atome de chlore en ortho par rapport au bore plus forte que dans le cas des acides boroniques a pu être détectée, la présence de ces deux interactions faibles semble lié à la réactivité très générale de l'acide boronique **2b**. Les valeurs des LUMO ont également été calculées : celles-ci se sont avérées être en bonne adéquation avec notre classification de l'acidité de Lewis par RMN du bore mais aussi avec l'activité de ces catalyseurs (schéma 47).



Données	2g	2b	2e	2a
$\delta_{B(C)}$	9.8	22.7	13.4	40.4
Keq	413	42	12.8	4.

←←←←←
Acidité de Lewis

Schéma 47

L'ensemble de ces résultats constitue la première étude sur la relation structure-activité de ces catalyseurs. Elle pourra être utilisée dans l'avenir comme un outil prédictif afin de déterminer les structures de nos futurs catalyseurs.

4. Partie expérimentale

4.1. General laboratory procedure

All the reactions were performed under an atmosphere of argon in oven round glass vials fitted with rubber septa and/or septa equipped screw caps.

4.1.1. Analytical methods

^1H , ^{13}C , ^{19}F and ^{11}B NMR spectra were recorded on 400 and 500 MHz NMR spectrometers and the observed signals are reported in parts per million (ppm) relative to the residual signal of the non-deuterated solvent. The following abbreviations are used to describe multiplicities s = singlet, d = doublet, t = triplet, q = quartet, quin = quintuplet, br = broad, m = multiplet. Due to relaxation problems, the few signals related to the borinic acid moiety were not observed, the corresponding signals were highlighted with respect to the reader.

4.1.2. Material

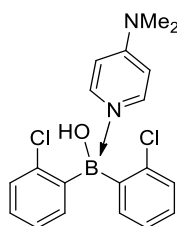
Deuterated dichloromethane (CD_2Cl_2) and all the Lewis bases were purchased from Sigma-Aldrich and used without further purification. 3-Methoxyphenyl borinic acid **5.0** was readily available in our laboratory and used without further purification.

4.2. General Procedure A for the observation of Lewis adducts 5.1-5.8

To a pre-dried small vial were added the corresponding borinic acid (0.1 mmol, 1 equiv) followed by 4-dimethylaminopyridine (12 mg, 0.1 mmol, 1 equiv). The vial was capped with a rubber septum and flushed three times with argon. Then CDCl_3 (0.5 mL, 0.2 M) was added under argon atmosphere. After 20 minutes of stirring at room temperature, the whole solution was subjected to ^1H , ^{13}C and ^{11}B analysis without any treatment.

4.3. NMR data of Lewis adducts 5.2-5.8

N,N-Dimethylpyridin-4-amine bis(2-chlorophenyl)borinate complex **5.2**



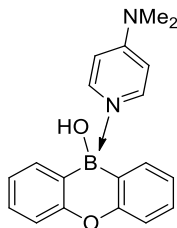
Observed using general procedure A using 2-chlorophenylborinic acid **2b** (25 mg, 0.1 mmol).

^1H NMR (400.0 MHz, CDCl_3) δ_{H} = 8.28 (d, J = 8.1 Hz, 2 H), 7.41-7.25 (m, 8 H), 7.46-7.38 (m, 6 H), 3.02 (s, 6 H).

^{13}C NMR (101.6.0 MHz, CDCl_3) δ_{C} = 155.5, 145.2, 139.1, 136.1, 129.3, 127.7, 125.7, 105.8, 39.3.

^{11}B NMR (160.4 MHz, CDCl_3) δ_{B} = + 4.8 (br s).

10H-Dibenzo[b,e][1,4]oxaborinin-10-ol N,N-dimethylpyridin-4-amine complex **5.3**

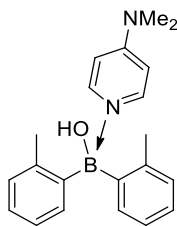


Observed using general procedure **A** using 10H-dibenzo[b,e][1,4]-oxaborinin-10-ol **4.4** (19.6 mg, 0.1 mmol).

^1H NMR (400.0 MHz, CD_2Cl_2) $\delta_{\text{H}} = 8.22$ (d, $J = 8.1$ Hz, 2 H), 7.46-7.25 (m, 8 H), 7.46-7.38 (m, 6 H), 7.28 (d, $J = 4$ Hz, 2 H), 7.03-7.01 (m, 2 H), 6.46 (d, $J = 8.1$ Hz, 2 H), 3.02 (s, 6 H).

^{11}B NMR (160.4 MHz, CDCl_3) $\delta_{\text{B}} = +4.6$ (br s).

N,N-Dimethylpyridin-4-amine di-*o*-tolylborinate complex **5.4**



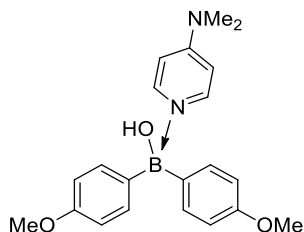
Observed using general procedure **A** using 2-methylphenyl borinic acid **2d** (21.0 mg, 0.1 mmol).

^1H NMR (400.0 MHz, CDCl_3) $\delta_{\text{H}} = 8.28$ (d, $J = 6.1$ Hz, 2 H), 7.25 (m, 4 H), 7.11 (br, 2 H), 6.91 (d, $J = 6.8$ Hz, 2 H), 6.45 (d, $J = 6.1$ Hz, 2 H), 3.21 (s, 6 H), 2.14 (s, 6 H).

^{13}C NMR (101.6.0 MHz, CDCl_3) $\delta_{\text{C}} = 155.1, 146.0, 142.2, 133.5, 130.2, 126.5, 124.4, 106.2, 39.4, 22.8$.

^{11}B NMR (160.4 MHz, CDCl_3) $\delta_{\text{B}} = +11.5$ (br s).

N,N-Dimethylpyridin-4-amine di-*o*-tolylborinate complex **5.5**



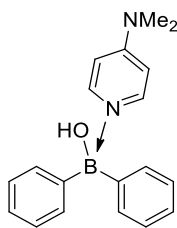
Observed using general procedure **A** using 2-methoxyphenyl borinic acid **2d** (21.0 mg, 0.1 mmol).

^1H NMR (400.0 MHz, CDCl_3) $\delta_{\text{H}} = 8.8$ (d, $J = 6.1$ Hz, 2 H), 7.19 (d, $J = 8.0$ Hz, 1 H), 6.78 (d, $J = 8.0$ Hz, 1 H), 6.45 (d, $J = 6.1$ Hz, 2 H), 3.74 (s, 2 H), 3.21 (s, 6 H), 2.97 (s, 6 H).

^{13}C NMR (101.6.0 MHz, CDCl_3) $\delta_{\text{C}} = 158.0, 154.5, 148.3, 133.7, 127.6, 114.1, 106.4, 54.9, 39.0$.

^{11}B NMR (160.4 MHz, CDCl_3) $\delta_{\text{B}} = +7.8$ (br s).

N,N-Dimethylpyridin-4-amine diphenylborinate complex **5.6**



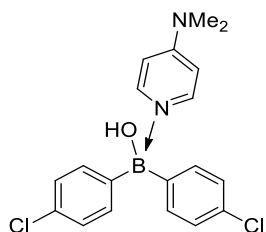
Observed using general procedure **A** using phenylborinic acid **2a** (18.0 mg, 0.1 mmol).

^1H NMR (400.0 MHz, CDCl_3) $\delta_{\text{H}} = 8.23$ (d, $J = 6.0$ Hz, 2 H), **7.33 (d, $J = 8.0$ Hz, 1 H)**, 6.78 (d, $J = 6.8$ Hz, 2 H), 7.26 (d, $J = 6.8$ Hz, 2 H), 7.21-7.19 (m, 2 H), 6.51 (d, $J = 6.0$ Hz, 2 H), 3.06 (s, 6 H).

^{13}C NMR (101.6 MHz, CDCl_3) $\delta_{\text{C}} = 15.0, 146.6, 132.7, 127.3, 125.7, 106.3, 39.3$.

^{11}B NMR (160.4 MHz, CDCl_3) $\delta_{\text{B}} = +5.5$ (br s).

N,N-dimethylpyridin-4-amine bis(4-chlorophenyl)borinate complex **5.7**



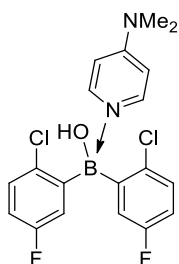
Observed using general procedure **A** using 4-chlorophenylborinic acid **2e** (25 mg, 0.1 mmol).

^1H NMR (400.0 MHz, CDCl_3) $\delta_{\text{H}} = 8.19$ (d, $J = 7.2$ Hz, 2 H), **7.26 (s, 7.30 H)**, 6.58 (d, $J = 7.2$ Hz, 2 H), 3.06 (s, 6 H).

^{13}C NMR (101.6.0 MHz, CDCl_3) $\delta_{\text{C}} = 155.2, 144.2, 133.9, 131.6, 127.1, 106.0, 39.3$.

^{11}B NMR (160.4 MHz, CDCl_3) $\delta_{\text{B}} = +4.7$ (br s).

N,N-dimethylpyridin-4-amine bis(2-chloro-5-fluorophenyl)borinate complex **5.8**



Observed using general procedure **A** using 2-chloro-5-fluorophenylborinic acid **2g** (28.6 mg, 0.1 mmol).

^1H NMR (400.0 MHz, CDCl_3) δ_{H} = 8.15 (d, J = 6.0 Hz, 2 H), **7.29-7.26 (m, 1.58 H)**, **7.02 (dd, J = 10, 7.2 Hz, 1 H)**, 6.92-6.87 (m, 2 H), 6.58 (d, J = 6.0 Hz, 2 H), 3.17 (s, 6 H).

^{13}C NMR (101.6 MHz, CDCl_3) δ_{C} = 161.4 (d, J = 254.6 Hz), 155.5, 144.8, 133.2, 130.6 (d, J = 28 Hz), 122.2 (d, J = 80 Hz), 114.5 (d, J = 39.2 Hz), 105.9, 65.7, 39.4.

^{11}B NMR (160.4 MHz, CDCl_3) δ_{B} = + 4.0 (br s).

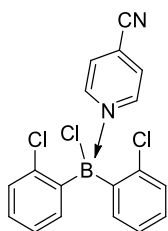
^{19}F NMR (376.4 MHz, CDCl_3) δ_{F} = -117.1.

4.4. General Procedure B for the observation of Lewis adducts 5.9-5.12

To a pre-dried small vial were added 2-chloroborinic acid **2b** (25 mg, 0.1 mmol, 1 equiv) followed by the corresponding Lewis base (0.1 mmol, 1 equiv). The vial was capped with a rubber septum and flushed three times with argon. Then CD_2Cl_2 (0.5 mL, 0.2 M) was added under argon atmosphere. After 20 minutes of stirring at room temperature, the whole solution was subjected to ^1H ^{13}C and ^{11}B analysis without any treatment.

4.5. NMR data of Lewis adducts 5.9-5.12

Isonicotinonitrile bis(2-chlorophenyl)borinate complex **5.9**



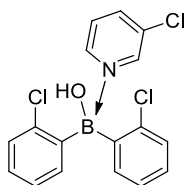
Observed using general procedure **B** using 4-cyanopyridine (10.4 mg, 0.1 mmol).

^1H NMR (400.0 MHz, CD_2Cl_2) δ_{H} = 8.70 (d, J = 8.0 Hz, 2 H), 7.49-7.47 (m, 1 H), 7.35 (d, J = 8.0 Hz, 1 H), 7.31-7.37 (m, 3 H), 7.25-7.19 (m, 2 H).

^{13}C NMR (101.6 MHz, CD_2Cl_2) δ_{C} = 150.4, 137.9, 136.25, 131.5, 129.3, 126.3, 125.4, 124.8.

^{11}B NMR (160.4 MHz, CD_2Cl_2) δ_{B} = + 43.4 (br, s).

3-Chloropyridine bis(2-chlorophenyl)borinate complex **5.10**



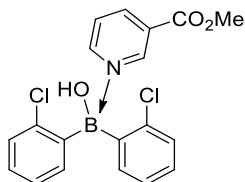
Observed using general procedure **B** using 3-chloropyridine (11.3 mg, 0.1 mmol).

^1H NMR (400.0 MHz, CD_2Cl_2) δ_{H} = 8.53 (s, 1 H), 8.40 (d, J = 5.2 Hz, 1 H), 7.75 (d, J = 4.0 Hz, 1 H), 7.32-7.102 (m, 9 H).

^{13}C NMR (101.6 MHz, CD_2Cl_2) δ_{C} = 147.1, 146.1, 138.4, 138.3, 136.1, 132.5, 129.8, 129.4, 126.1, 124.9.

^{11}B NMR (160.4 MHz, CD_2Cl_2) δ_{B} = + 22.7 (br, s).

Methyl isonicotinate bis(2-chlorophenyl)borinate complex **5.11**



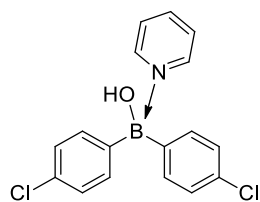
Observed using general procedure **B** using methylnicotinate (13.7 mg, 0.1 mmol).

^1H NMR (400.0 MHz, CD_2Cl_2) δ_{H} = 9.13 (s, 1 H), 8.69 (d, J = 4.8 Hz, 1 H), 8.36 (d, J = 8.0 Hz, 1 H), 7.44-7.42 (m, 1 H), 7.35 (d, J = 6.8 Hz, 2 H), 7.25-7.13 (m, 6 H), 3.84 (s, 3 H).

^{13}C NMR (101.6 MHz, CD_2Cl_2) δ_{C} = 164.5, 151.5, 149.0, 139.1, 138.6, 136.2, 130.0, 129.3, 127.0, 126.2, 124.8, 123.9.

^{11}B NMR (160.4 MHz, CD_2Cl_2) δ_{B} = + 24.9 (br s).

Pyridine bis(2-chlorophenyl)borinate complex **5.12**



Observed using general procedure **B** using pyridine (8 mg, 0.1 mmol).

^1H NMR (400.0 MHz, CD_2Cl_2) δ_{H} = 8.55 (d, J = 5.2 Hz, 2 H), 7.83 (t, J = 7.6 Hz, 1 H), 7.37 (m, 3 H), 7.25-7.23 (m, 2 H), 7.18-7.16 (m, 2 H), 7.11-7.04 (m, 3 H).

^{13}C NMR (101.6 MHz, CD_2Cl_2) δ_{C} = 147.1, 139.7, 138.9, 136.2, 129.4, 128.4, 125.9, 124.5.

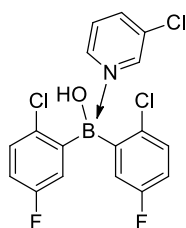
^{11}B NMR (160.4 MHz, CD_2Cl_2) δ_{B} = + 8.2 (br, s).

4.6. General Procedure C for the determination of Lewis acidity using 3-chloropyridine

To a pre-dried small vial were added 3-chloropyridine (11 mg, 0.1 mmol, 1 equiv) followed by the corresponding borinic acid (0.1 mmol, 1 equiv). The vial was capped with a rubber septum and flushed three times with argon. Then CD_2Cl_2 (0.5 mL, 0.2 M) was added under argon atmosphere. After 20 minutes of stirring at room temperature, the whole solution was subjected to ^1H and ^{11}B analysis without any treatment.

4.7. NMR data of Lewis adducts 5.13-5.17

3-Chloropyridine bis(2-methylphenyl)borinate complex **5.13**

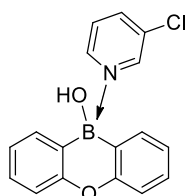


Observed using general procedure **C** using 2-methylphenylborinic acid **2d** (21 mg, 0.1 mmol).

^1H NMR (400.0 MHz, CD_2Cl_2) δ_{H} = 8.34 (br, 1 H), 8.28 (br, 1 H), 7.56 (dq, J = 8.1, 1.4 Hz, 1 H), 7.30 (d, J = 7.2 Hz, 1 H), 7.22-7.18 (m, 1 H), 7.16-7.14 (m, 1H), 7.09-7.04 (m, 4 H).

^{11}B NMR (160.4 MHz, CD_2Cl_2) δ_{B} = + 48.0 (br, s)

3-Chloropyridine bis(4-methoxyphenyl)borinate complex **5.14**

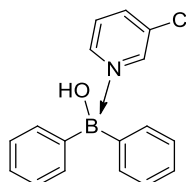


Observed using general procedure **C** using oxaborininol (19.6 mg, 0.1 mmol).

^1H NMR (400.0 MHz, CD_2Cl_2) δ_{H} = 8.49 (br, 1 H), 8.39 (d, J = 5.1 Hz, 1 H), **7.56 (d, J = 8.1 Hz, 0.53 H)**, 7.61-7.59 (m, 1 H), **7.53 (t, J = 8.1 Hz, 1 H)**, 7.32 (d, J = 8.1 Hz, 1 H), 7.19-7.13 (m, 2 H).

^{11}B NMR (160.4 MHz, CD_2Cl_2) δ_{B} = + 37.7 (br, s).

3-Chloropyridine diphenylborinate complex **5.15**

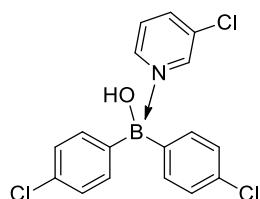


Observed using general procedure **C** using phenylborinic acid (18.2 mg, 0.1 mmol).

^1H NMR (400.0 MHz, CD_2Cl_2) δ_{H} = 8.46 (br, 1 H), 8.36 (d, J = 7.0 Hz, 1 H), 7.63-7.61 (m, 5 H), 7.37-7.28 (m, 6 H), 7.17 (dd, J = 8.2 5.6 Hz, 2 H).

^{11}B NMR (160.4 MHz, CD_2Cl_2) δ_{B} = + 40.3 (br, s).

3-Chloropyridine bis(4-chlorophenyl) borinate complex **5.16**

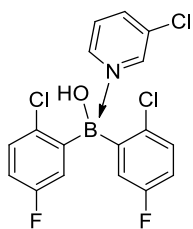


Observed using general procedure **C** using 4-chlorophenylborinic acid (25 mg, 0.1 mmol).

^1H NMR (400.0 MHz, CD_2Cl_2) δ_{H} = 8.52 (br, 1 H), 8.36 (d, J = 5.6 Hz, 1 H), 7.74-7.72 (m, 2 H), 7.43-7.41 (d, J = 8.2 Hz, 3 H), 7.29-7.19 (m, 5 H), 7.08 (br, 1 H).

^{11}B NMR (160.4 MHz, CD_2Cl_2) δ_{B} = + 31.7 (br, s).

3-Chloropyridine bis(2-chloro-5-fluorophenyl) borinate complex **5.17**



Observed using general procedure **C** using 2-chloro-5-fluorophenylborinic acid (28 mg, 0.1 mmol).

^1H NMR (400.0 MHz, CD_2Cl_2) δ_{H} = 8.58 (br, 1 H), 8.43 (d, J = 4 Hz, 1 H), 7.86 (d, J = 8 Hz, 1 H), 7.37 (t, J = 8 Hz, 1 H), 7.17-7.14 (m, 2 H), 7.03 (d, J = 8 Hz, 2 H), 6.82 (t, J = 5.2 Hz, 2 H).

^{11}B NMR (160.4 MHz, CD_2Cl_2) δ_{B} = 31.7 (br, s).

^{19}F NMR (376.4 MHz, CD_2Cl_2) δ_{F} = - 117.8.

4.8. Data for equilibrium calculations

	Données	2g	2b	2e	2a
$n(3\text{-chloropyridine}) = 0.108$ mmol					
$n(\text{acid}) = 0.108$ mmol					
$[\text{H}]_0 = 0.216$ mol.L $^{-1}$					
$V = 0.5$ mL					
$[\text{G}]_0 = 0.216$ mol.L $^{-1}$					
	$\delta_{\text{B(A)}}$ (ppm)	44.6	45.4	45.1	45.8
	$\delta_{\text{B(C)}}$ (ppm)	9.8	22.7	31.7	40.4
	$\delta_{\text{B(Capr)}}$ (ppm)	6.84	14.0	20.3	31.6
	Nf	0.078	0.279	0.488	0.621
	$[\text{H}]$ (mol.L $^{-1}$)	0.016	0.060	0.096	0.134
	$[\text{HG}]$ (mol.L $^{-1}$)	0.199	0.155	0.119	0.082
	$[\text{G}]$ (mol.L $^{-1}$)	0.017	0.061	0.096	0.134

4.9 DFT data for borinic acids

Calculated XYZ coordinates for borinic acid **2b**

-3.523763	0.701907	0.500335	3.089445	-1.695481	0.646248
-2.179355	0.347539	0.622769	-1.279005	1.032046	1.985149
-1.545916	-0.546619	-0.252557	0.159377	-2.329651	-0.067794
-2.350394	-1.098694	-1.270427	-3.968757	1.389534	1.211319
-3.693375	-0.752441	-1.424060	-1.904640	-1.817692	-1.952369
-4.279846	0.153309	-0.536845	-4.280455	-1.192665	-2.224526
-0.026762	-0.987464	-0.171452	-5.325688	0.427464	-0.640186
1.159567	0.047900	-0.347691	4.542951	0.572508	-0.043775
2.521919	-0.163395	-0.062112	3.920756	2.767430	-1.035086
3.510685	0.791481	-0.293872	1.530356	3.233060	-1.593718
3.153996	2.021020	-0.849657	-0.184827	1.524913	-1.144788
1.818504	2.279929	-1.161150	1.089096	-2.598258	-0.022806
0.851730	1.309169	-0.906101			

This following electronic state of borinic acid **2b** were used to calculate the LUMO value.

AOE - -101.57084-101.55298 -19.17888 -10.27370 -10.26031	AVE - 0.73247	0.73787	0.73860	0.74603	0.75407
AOE - -10.222028 -10.21911 -10.21515 -10.21163 -10.21026	AVE - 0.76803	0.77400	0.78247	0.80082	0.80481
AOE - -10.20967 -10.20776 -10.20512 -10.20457 -10.19472	AVE - 0.81212	0.81985	0.82310	0.84135	0.84239
AOE - -9.48602 -9.46768 -7.24967 -7.24065 -7.24022	AVE - 0.85629	0.86603	0.88203	0.88410	0.88926
AOE - -7.23161 -7.22215 -7.22189 -6.78782 -1.03701	AVE - 0.89400	0.90834	0.91663	0.92380	0.93029
AOE - -0.90403 -0.89229 -0.85114 -0.83846 -0.77313	AVE - 0.94239	0.96239	0.98460	0.98733	0.99826
AOE - -0.76090 -0.74867 -0.73762 -0.63254 -0.62715	AVE - 1.00244	1.00846	1.02267	1.03182	1.04738
AOE - -0.61192 -0.60887 -0.56774 -0.53530 -0.51893	AVE - 1.06371	1.07174	1.09850	1.10014	1.12553
AOE - -0.48432 -0.48193 -0.47225 -0.46376 -0.45263	AVE - 1.13741	1.14229	1.14428	1.16393	1.17376
AOE - -0.44299 -0.43317 -0.42125 -0.41135 -0.39778	AVE - 1.18564	1.18846	1.19991	1.21619	1.23410
AOE - -0.39506 -0.37448 -0.37163 -0.36387 -0.36065	AVE - 1.24528	1.24989	1.26577	1.28828	1.29383
AOE - -0.35096 -0.34101 -0.33598 -0.31926 -0.31118	AVE - 1.32089	1.32596	1.34350	1.35597	1.37750
AOE - -0.27623 -0.26683 -0.26388 -0.25205	AVE - 1.38792	1.39004	1.39621	1.39936	1.42039
AVE - -0.06417 -0.03373 -0.03015 -0.02312 -0.00770	AVE - 1.42553	1.43967	1.45266	1.45878	1.51339
AVE - -0.00152 0.00312 0.01476 0.01821 0.02173	AVE - 1.52469	1.53512	1.55381	1.55692	1.60123
AVE - 0.02768 0.03268 0.03984 0.04294 0.04515	AVE - 1.62207	1.65998	1.71901	1.74359	1.75797
AVE - 0.05423 0.05734 0.05838 0.06404 0.06979	AVE - 1.77830	1.79852	1.82641	1.84054	1.86897
AVE - 0.07810 0.08281 0.08595 0.09538 0.09644	AVE - 1.89111	1.90279	1.91993	1.94466	1.95224
AVE - 0.10611 0.11024 0.11272 0.11676 0.12013	AVE - 1.96913	1.98451	1.99049	1.99511	2.01279
AVE - 0.12378 0.12768 0.13060 0.13310 0.13702	AVE - 2.01587	2.02490	2.03588	2.04750	2.07069
AVE - 0.14046 0.14534 0.14908 0.15434 0.16503	AVE - 2.08950	2.10479	2.12403	2.14348	2.17511
AVE - 0.16661 0.17120 0.17271 0.17689 0.18129	AVE - 2.20849	2.22862	2.24935	2.26428	2.27472
AVE - 0.18261 0.18982 0.19217 0.19527 0.20006	AVE - 2.29597	2.32405	2.33735	2.37202	2.37872
AVE - 0.20044 0.20479 0.20955 0.21364 0.21628	AVE - 2.38058	2.38320	2.41777	2.43548	2.45156
AVE - 0.21892 0.22435 0.22630 0.22836 0.23486	AVE - 2.45893	2.47394	2.49072	2.50107	2.53845
AVE - 0.23755 0.24044 0.24904 0.25050 0.25573	AVE - 2.54253	2.54732	2.55634	2.56043	2.56310
AVE - 0.25711 0.26505 0.26544 0.27105 0.27487	AVE - 2.58045	2.58418	2.62035	2.63081	2.66791
AVE - 0.27715 0.28627 0.28894 0.29234 0.29766	AVE - 2.69947	2.70310	2.71211	2.73340	2.73654
AVE - 0.30562 0.30793 0.31275 0.31787 0.32784	AVE - 2.77476	2.79997	2.84795	2.91074	2.94398
AVE - 0.33151 0.33461 0.33912 0.34455 0.35715	AVE - 2.95336	3.00271	3.02437	3.10142	3.17748
AVE - 0.36389 0.37158 0.37597 0.40309 0.41592	AVE - 3.19004	3.25588	3.26412	3.29263	3.30112
AVE - 0.44318 0.44789 0.45821 0.51499 0.52410	AVE - 3.33932	3.34223	3.47427	3.48125	3.52470
AVE - 0.54322 0.55759 0.58809 0.61107 0.62706	AVE - 3.79764	3.81816	3.84073	4.24507	4.27389
AVE - 0.63853 0.64147 0.65987 0.66530 0.67718	AVE - 4.29488	4.31706	4.34350	4.35105	4.38279
AVE - 0.68128 0.68354 0.68652 0.69170 0.70147	AVE - 4.43207	4.45141	4.47224	4.50475	4.53696
AVE - 0.70394 0.71312 0.71629 0.72526 0.72595	AVE - 4.59141	4.79828	4.81442		

Calculated XYZ coordinates for borinic acid **2h**.

-1.969508	-0.773281	-0.045965	2.577515	-0.185428	0.613823
-2.716197	0.401077	0.055179	2.288489	1.805441	-0.510162
-2.064679	1.632123	0.148817	-2.458632	-1.738317	-0.119866
-0.670933	1.674918	0.129763	-3.800729	0.347779	0.063029
0.127398	0.515001	0.025684	-2.636514	2.550639	0.238306
-0.576255	-0.699167	-0.049358	-0.181119	2.641661	0.221213
0.293156	-2.241219	-0.173736	2.162448	-0.990317	0.944833
1.709344	0.689698	0.035638	1.677178	2.376665	-0.986213

This following electronic state of borinic acid **2h** were used to calculate the LUMO value.

AOE - -101.56972 -19.17353 -19.16864 -10.27634 -10.22447	AOE - -0.63689	-0.62042	-0.59680	-0.54203	-0.50200
AOE - -10.22420 -10.22360 -10.21890 -10.21174 -9.48496	AOE - -0.48847	-0.48594	-0.45936	-0.44800	-0.42070
AOE - -7.24876 -7.23951 -7.23906 -6.80528 -1.04493	AOE - -0.39877	-0.39126	-0.38937	-0.37650	-0.35319
AOE - -1.01704 -0.90717 -0.85441 -0.77651 -0.75288	AOE - -0.34167	-0.32729	-0.32197	-0.28209	-0.26773

AVE - -0.05385	-0.04011	-0.01578	-0.00317	0.00690	AVE - 1.14013	1.15367	1.16111	1.18578	1.19108
AVE - 0.01627	0.02503	0.03527	0.04090	0.04567	AVE - 1.22768	1.23577	1.26060	1.27602	1.30899
AVE - 0.05802	0.06299	0.06768	0.07208	0.07958	AVE - 1.31584	1.32740	1.37058	1.38158	1.38930
AVE - 0.09214	0.10585	0.10875	0.11589	0.11880	AVE - 1.39221	1.42943	1.43703	1.48909	1.52162
AVE - 0.12177	0.12419	0.13130	0.13261	0.13767	AVE - 1.54847	1.57557	1.60000	1.65345	1.69474
AVE - 0.15686	0.16796	0.17663	0.18008	0.19089	AVE - 1.70278	1.72203	1.75491	1.77670	1.81430
AVE - 0.19472	0.19682	0.20184	0.20903	0.20959	AVE - 1.86393	1.88247	1.93004	1.96862	1.97696
AVE - 0.21615	0.22422	0.23447	0.24055	0.24298	AVE - 2.00339	2.01538	2.03722	2.06971	2.08991
AVE - 0.25175	0.25506	0.26360	0.26916	0.27062	AVE - 2.11944	2.19388	2.22677	2.23684	2.28052
AVE - 0.28477	0.28981	0.30125	0.31370	0.32036	AVE - 2.30784	2.34397	2.36405	2.37445	2.40502
AVE - 0.32236	0.33091	0.34851	0.36179	0.36385	AVE - 2.42493	2.44666	2.45092	2.48455	2.51997
AVE - 0.40970	0.43438	0.44459	0.49850	0.54062	AVE - 2.53423	2.54321	2.56371	2.61437	2.62418
AVE - 0.57577	0.61906	0.62386	0.64237	0.64961	AVE - 2.64348	2.68187	2.70391	2.71385	2.75463
AVE - 0.65766	0.66385	0.66862	0.69937	0.70212	AVE - 2.81846	2.92803	2.94279	2.98598	3.05618
AVE - 0.70914	0.71386	0.72292	0.74520	0.76588	AVE - 3.07737	3.17389	3.24606	3.28733	3.32785
AVE - 0.78014	0.79390	0.80620	0.83261	0.86022	AVE - 3.45903	3.48356	3.49806	3.79123	3.83417
AVE - 0.86649	0.87761	0.89328	0.90901	0.92964	AVE - 4.21455	4.26598	4.29759	4.33815	4.33991
AVE - 0.96272	0.97549	0.99070	0.99372	1.03272	AVE - 4.37238	4.44950	4.49442	4.79278	
AVE - 1.05620	1.07414	1.08969	1.09906	1.11148					

Calculated XYZ coordinates for borinic acid **2g**.

3.711022	0.265617	0.271341	-4.091389	0.557566	-0.100011
3.482665	1.609985	0.564427	-3.191894	0.793471	-1.140223
2.168177	2.034173	0.703296	-1.898284	0.273536	-1.065085
1.093104	1.172890	0.552670	-0.820256	0.562880	-2.435950
1.289834	-0.193388	0.258659	1.928909	3.338631	0.992059
2.630851	-0.605803	0.132203	-4.537448	-0.457751	1.988675
3.047311	-2.293494	-0.235523	4.723554	-0.103983	0.154554
-0.001672	-1.109802	0.169640	4.301556	2.311005	0.682731
-1.454412	-0.493728	0.022834	0.089297	1.567886	0.663123
0.022379	-2.455552	0.335395	0.910983	-2.831264	0.426279
-2.385616	-0.741485	1.049968	-2.114714	-1.351184	1.905891
-3.665383	-0.211027	0.975766	-5.101826	0.950561	-0.124743

This following electronic state of borinic acid **2g** were used to calculate the LUMO value.

AOE - -101.58042	-101.56235	-24.73905	-24.73221	-19.19047	AVE - 0.71702	0.72158	0.72816	0.73128	0.74214
AOE - -10.30075	-10.29292	-10.28299	-10.26942	-10.23498	AVE - 0.74680	0.75219	0.75711	0.77442	0.77722
AOE - -10.23310	-10.22818	-10.22531	-10.22261	-10.22142	AVE - 0.79350	0.80043	0.80666	0.80950	0.81989
AOE - -10.22037	-10.21073	-9.49549	-9.47694	-7.25925	AVE - 0.82710	0.83475	0.84631	0.85814	0.86893
AOE - -7.25009	-7.24964	-7.24097	-7.23133	-7.23115	AVE - 0.87392	0.88212	0.88943	0.90058	0.92019
AOE - -6.80099	-1.24413	-1.23666	-1.04885	-0.91700	AVE - 0.92573	0.93477	0.94834	0.96184	0.98036
AOE - -0.90532	-0.86531	-0.85201	-0.79172	-0.77973	AVE - 0.99169	0.99703	1.00180	1.02027	1.02389
AOE - -0.75774	-0.74641	-0.65910	-0.65152	-0.63043	AVE - 1.04789	1.05885	1.07124	1.08197	1.09710
AOE - -0.62473	-0.58730	-0.56745	-0.54779	-0.52482	AVE - 1.11532	1.13259	1.15065	1.15277	1.15857
AOE - -0.51512	-0.51332	-0.50148	-0.48635	-0.48043	AVE - 1.17427	1.19088	1.19613	1.20203	1.20733
AOE - -0.47821	-0.46866	-0.46025	-0.44156	-0.43090	AVE - 1.22327	1.23071	1.23857	1.25170	1.26511
AOE - -0.42265	-0.41954	-0.41506	-0.40373	-0.39904	AVE - 1.27895	1.30212	1.30659	1.31203	1.33105
AOE - -0.39241	-0.38157	-0.37181	-0.35541	-0.35039	AVE - 1.34922	1.35635	1.36259	1.37214	1.37812
AOE - -0.33986	-0.32953	-0.32318	-0.29127	-0.28215	AVE - 1.40004	1.41013	1.41517	1.42955	1.43273
AOE - -0.26684	-0.25521				AVE - 1.49497	1.50781	1.51697	1.53361	1.54251
AVE - -0.07662	-0.04425	-0.04180	-0.02750	-0.01253	AVE - 1.58822	1.60737	1.62338	1.63805	1.64146
AVE - -0.00555	0.00004	0.00867	0.01437	0.01910	AVE - 1.66512	1.67301	1.70723	1.71711	1.72684
AVE - 0.02481	0.03027	0.03681	0.04019	0.04257	AVE - 1.74181	1.74508	1.76124	1.77517	1.80021
AVE - 0.04588	0.05378	0.05711	0.05967	0.06644	AVE - 1.80147	1.80713	1.81195	1.81577	1.82534
AVE - 0.07238	0.07664	0.08028	0.08692	0.09523	AVE - 1.84993	1.85540	1.88774	1.90804	1.91240
AVE - 0.10186	0.10525	0.11035	0.11304	0.11573	AVE - 1.91833	1.92856	1.93975	1.95886	1.96697
AVE - 0.11924	0.12255	0.12405	0.12750	0.13237	AVE - 1.96891	1.98093	2.00961	2.03823	2.04976
AVE - 0.13406	0.13969	0.14037	0.14577	0.14778	AVE - 2.06527	2.07851	2.10199	2.11654	2.13434
AVE - 0.15173	0.16066	0.16465	0.16751	0.17021	AVE - 2.16049	2.19357	2.20590	2.22603	2.22977
AVE - 0.17226	0.17823	0.17891	0.18760	0.19101	AVE - 2.24041	2.24983	2.25757	2.27875	2.29818
AVE - 0.19374	0.19588	0.19741	0.20270	0.20739	AVE - 2.30797	2.31491	2.33291	2.33841	2.34698
AVE - 0.20914	0.21444	0.21825	0.21943	0.22680	AVE - 2.40894	2.42213	2.42986	2.43676	2.45092
AVE - 0.23100	0.23473	0.24066	0.24440	0.24695	AVE - 2.48531	2.49666	2.50951	2.53319	2.54296
AVE - 0.24865	0.25169	0.25597	0.25965	0.26228	AVE - 2.54887	2.56464	2.57108	2.60200	2.60907
AVE - 0.26711	0.27844	0.28168	0.28635	0.29101	AVE - 2.62063	2.62730	2.65814	2.68709	2.69334
AVE - 0.29642	0.30140	0.30457	0.31027	0.31598	AVE - 2.73013	2.74357	2.75014	2.79890	2.80110
AVE - 0.31911	0.32523	0.32953	0.33621	0.34609	AVE - 2.84203	2.88766	2.93125	2.94530	2.99686
AVE - 0.34933	0.35577	0.36083	0.36565	0.37152	AVE - 3.01525	3.08700	3.15879	3.17200	3.20904
AVE - 0.37376	0.38047	0.39169	0.40513	0.40653	AVE - 3.21306	3.28295	3.28992	3.29706	3.30668
AVE - 0.41454	0.43706	0.44427	0.45172	0.46730	AVE - 3.46042	3.47474	3.51409	3.73188	3.74004
AVE - 0.48285	0.51257	0.52486	0.53758	0.55180	AVE - 3.81733	4.23385	4.26655	4.28316	4.31087
AVE - 0.59402	0.61548	0.62392	0.63245	0.64416	AVE - 4.33168	4.34450	4.37930	4.43604	4.44723
AVE - 0.65955	0.66316	0.66643	0.67301	0.67791	AVE - 4.46852	4.49697	4.52927	4.58638	4.80510
AVE - 0.67965	0.68730	0.69769	0.70048	0.70495	AVE - 4.82069	6.06708	6.10726		

Calculated XYZ coordinates for borinic acid **2c**.

-3.727539	-0.191547	-0.025290	3.208291	-1.091350	-0.743868
-3.595893	-1.479983	0.495239	1.919615	-0.571486	-0.773630
-2.333766	-1.966210	0.849210	1.069806	-1.062994	-1.720189
-1.211134	-1.157906	0.675687	-4.690696	0.213784	-0.316395
-1.294705	0.155711	0.163748	-4.478223	-2.101067	0.619873
-2.586326	0.588810	-0.173395	-2.226582	-2.968708	1.251684
-2.761955	1.830089	-0.692290	-0.234784	-1.546558	0.949351
-0.006232	1.036303	0.034369	0.698135	2.855619	-0.148602
1.457689	0.430683	0.083712	2.095981	1.688840	1.718595
-0.142813	2.392743	-0.042210	4.393114	0.797949	1.829498
2.399356	0.914185	1.017576	5.114974	-0.988865	0.247902
3.699965	0.410383	1.089205	3.491948	-1.861687	-1.453010
4.104303	-0.594061	0.205014			

This following electronic state of borinic acid **2c** were used to calculate the LUMO value.

AOE - -24.72575	-24.71449	-19.18152	-10.28939	-10.28179	AVE - 0.86634	0.87289	0.88089	0.88673	0.89182
AOE - -10.21837	-10.21825	-10.21365	-10.21126	-10.21056	AVE - 0.91373	0.91613	0.92395	0.95331	0.97263
AOE - -10.20720	-10.20331	-10.19993	-10.19891	-10.18842	AVE - 0.97795	1.00035	1.01823	1.03024	1.03744
AOE - -6.78613	-1.23014	-1.22085	-1.03835	-0.87527	AVE - 1.04938	1.05291	1.08122	1.09137	1.10603
AOE - -0.86521	-0.77280	-0.76393	-0.75838	-0.75200	AVE - 1.12240	1.13675	1.15146	1.15957	1.16989
AOE - -0.63956	-0.62966	-0.62545	-0.61408	-0.57007	AVE - 1.17952	1.19095	1.21411	1.22696	1.24372
AOE - -0.55449	-0.54202	-0.50862	-0.50100	-0.49094	AVE - 1.25823	1.26835	1.27959	1.28532	1.31580
AOE - -0.48772	-0.47410	-0.46390	-0.45855	-0.45008	AVE - 1.32649	1.33136	1.36050	1.36782	1.37560
AOE - -0.44383	-0.42860	-0.41216	-0.39593	-0.39373	AVE - 1.37806	1.38558	1.39519	1.39861	1.40401
AOE - -0.38042	-0.37589	-0.37133	-0.36779	-0.36135	AVE - 1.40550	1.42069	1.44043	1.46534	1.48165
AOE - -0.35548	-0.31742	-0.27633	-0.26743	-0.26224	AVE - 1.50644	1.58431	1.59944	1.61796	1.65370
AOE - -0.25232					AVE - 1.66015	1.68366	1.69085	1.69732	1.72432
AVE - -0.05966	-0.03338	-0.02596	-0.01401	-0.00783	AVE - 1.74928	1.76834	1.77329	1.78918	1.80198
AVE - 0.00735	0.00894	0.01964	0.02506	0.02997	AVE - 1.81888	1.83013	1.84509	1.85434	1.86139
AVE - 0.03377	0.04237	0.04391	0.05297	0.05497	AVE - 1.88543	1.89145	1.89771	1.91121	1.91856
AVE - 0.06098	0.06637	0.07288	0.08226	0.08552	AVE - 1.93273	1.94374	1.94848	1.95731	1.96286
AVE - 0.08927	0.09217	0.10311	0.11098	0.11275	AVE - 1.97377	1.98350	1.99570	2.00202	2.01644
AVE - 0.11663	0.11817	0.12251	0.12762	0.13147	AVE - 2.02857	2.04617	2.06348	2.07920	2.09960
AVE - 0.13806	0.14088	0.14228	0.14747	0.15276	AVE - 2.12056	2.14956	2.17933	2.21059	2.23147
AVE - 0.15854	0.16256	0.16550	0.17115	0.17317	AVE - 2.25126	2.26687	2.27727	2.29676	2.30760
AVE - 0.17608	0.18339	0.18695	0.18884	0.19202	AVE - 2.31264	2.31705	2.32737	2.34499	2.37558
AVE - 0.19980	0.20145	0.20749	0.20921	0.21447	AVE - 2.38012	2.38170	2.38736	2.39951	2.40203
AVE - 0.21973	0.22497	0.22767	0.22885	0.23909	AVE - 2.43553	2.43737	2.46010	2.49090	2.50169
AVE - 0.24055	0.24479	0.24672	0.24838	0.25990	AVE - 2.50926	2.52713	2.54009	2.54874	2.55388
AVE - 0.26582	0.26725	0.27463	0.27605	0.27740	AVE - 2.57048	2.57892	2.58213	2.60508	2.62987
AVE - 0.28622	0.29454	0.29723	0.30025	0.30455	AVE - 2.64251	2.65059	2.66325	2.70554	2.71731
AVE - 0.31251	0.31609	0.32666	0.33725	0.34018	AVE - 2.73094	2.74152	2.74976	2.78839	2.83641
AVE - 0.34606	0.35978	0.36198	0.36966	0.38071	AVE - 2.85644	2.91200	2.98548	3.02139	3.04624
AVE - 0.38531	0.39070	0.40105	0.40912	0.41825	AVE - 3.07032	3.08608	3.17311	3.17868	3.24184
AVE - 0.42691	0.43512	0.44499	0.45032	0.47560	AVE - 3.25507	3.25734	3.26877	3.32036	3.34138
AVE - 0.48278	0.50290	0.53184	0.57163	0.57678	AVE - 3.37346	3.38082	3.48678	3.50589	3.53728
AVE - 0.58959	0.60001	0.64446	0.66255	0.67091	AVE - 3.79924	3.84516	3.85982	4.27948	4.28799
AVE - 0.67973	0.69011	0.69386	0.71024	0.71222	AVE - 4.29539	4.30871	4.34753	4.40695	4.46350
AVE - 0.72027	0.72534	0.72636	0.73375	0.74008	AVE - 4.49812	4.50543	4.53332	4.58633	4.84661
AVE - 0.74433	0.75892	0.76357	0.77182	0.78612	AVE - 4.86928	6.33392	6.50264		
AVE - 0.79591	0.80018	0.81622	0.83518	0.83671					

Calculated XYZ coordinates for borinic acid **2d**.

3.699529	-0.353953	-0.038918	4.708403	-0.008390	0.173344
3.500806	-1.679933	-0.430691	4.351558	-2.350036	-0.522158
2.210479	-2.135891	-0.700650	2.039342	-3.163741	-1.007500
1.139495	-1.252717	-0.566502	0.135230	-1.612015	-0.774210
1.310169	0.094663	-0.180891	2.722855	2.678302	-0.299417
2.633404	0.548249	0.087046	2.345795	2.283591	1.363462
2.945168	1.969265	0.503980	4.002538	2.067016	0.766907
0.020821	0.985112	-0.108354	-0.693025	2.804669	-0.038655
-1.451833	0.396731	-0.134165	-1.835132	1.240503	-2.087177
0.159465	2.351874	-0.081458	-4.152184	0.408811	-2.255071
-2.251772	0.664804	-1.262376	-5.127330	-0.918807	-0.379977
-3.564005	0.194858	-1.367099	-3.768841	-1.382958	1.634039
-4.107598	-0.548601	-0.319781	-1.838157	-1.187098	2.916072
-3.336057	-0.812762	0.815340	-0.346244	-1.277716	1.967934
-2.015305	-0.357063	0.925813	-0.857194	0.259386	2.657702
-1.223716	-0.657993	2.181916			

This following electronic state of borinic acid **2d** were used to calculate the LUMO value.

AOE - -19.17675 -10.20660 -10.20522 -10.19839 -10.19783	AVE - 4.48798 4.51174 4.53905 4.58062 4.59394
AOE - -10.19763 -10.19531 -10.19388 -10.19314 -10.19088	AVE - 4.66234 4.85380 4.87035
AOE - -10.18973 -10.18547 -10.17947 -10.17590 -10.17503	
AOE - -6.77101 -1.03241 -0.85823 -0.85357 -0.77478	
AOE - -0.76969 -0.75088 -0.74105 -0.68747 -0.68113	
AOE - -0.61348 -0.60505 -0.58953 -0.58103 -0.55464	
AOE - -0.51327 -0.50144 -0.46755 -0.46451 -0.45147	
AOE - -0.44640 -0.43109 -0.42513 -0.41492 -0.41271	
AOE - -0.41060 -0.40276 -0.39017 -0.37769 -0.37401	
AOE - -0.36510 -0.35701 -0.35208 -0.34285 -0.34107	
AOE - -0.33456 -0.29677 -0.25745 -0.25398 -0.24699	
AOE - -0.24432	
AVE - -0.04814 -0.02119 -0.01633 -0.00767 -0.00507	
AVE - 0.00909 0.01067 0.01503 0.02159 0.02989	
AVE - 0.03485 0.03948 0.04636 0.04959 0.05417	
AVE - 0.05628 0.05994 0.06318 0.07303 0.07712	
AVE - 0.08146 0.08454 0.08844 0.09441 0.10034	
AVE - 0.11295 0.11396 0.11684 0.12028 0.12356	
AVE - 0.12520 0.13105 0.13418 0.13890 0.14719	
AVE - 0.14803 0.15076 0.16080 0.16356 0.16715	
AVE - 0.16958 0.17041 0.17260 0.17746 0.17946	
AVE - 0.18597 0.18860 0.19059 0.19744 0.19972	
AVE - 0.20396 0.20818 0.21105 0.21604 0.22224	
AVE - 0.22625 0.22880 0.23094 0.23173 0.23449	
AVE - 0.23779 0.24088 0.24318 0.24585 0.25376	
AVE - 0.26037 0.26634 0.26992 0.27459 0.27912	
AVE - 0.28140 0.28587 0.29167 0.29600 0.30206	
AVE - 0.30539 0.30715 0.31731 0.32377 0.32694	
AVE - 0.33370 0.33592 0.33939 0.34650 0.35787	
AVE - 0.36606 0.37137 0.37525 0.38957 0.39797	
AVE - 0.40603 0.41206 0.42490 0.43049 0.43773	
AVE - 0.44644 0.44985 0.46987 0.48692 0.56448	
AVE - 0.58200 0.58526 0.60891 0.65549 0.66563	
AVE - 0.68205 0.68857 0.69566 0.70004 0.70332	
AVE - 0.71196 0.71456 0.72173 0.73319 0.73437	
AVE - 0.74015 0.74345 0.74437 0.74882 0.75410	
AVE - 0.76705 0.77617 0.77723 0.78895 0.78990	
AVE - 0.79704 0.81206 0.82030 0.82824 0.83120	
AVE - 0.85651 0.86514 0.87873 0.88607 0.88786	
AVE - 0.89566 0.90641 0.92716 0.93645 0.93814	
AVE - 0.96494 0.97987 0.99806 1.00561 1.01714	
AVE - 1.02520 1.03266 1.04296 1.04906 1.05913	
AVE - 1.06726 1.09152 1.10342 1.11817 1.12658	
AVE - 1.13871 1.15780 1.16434 1.17537 1.17894	
AVE - 1.19967 1.20464 1.20926 1.21111 1.22461	
AVE - 1.23842 1.25731 1.27343 1.27535 1.28036	
AVE - 1.29609 1.30600 1.32947 1.33580 1.35384	
AVE - 1.35439 1.36986 1.37222 1.39108 1.39844	
AVE - 1.41103 1.41592 1.42163 1.43274 1.45800	
AVE - 1.47423 1.48049 1.48214 1.50565 1.56113	
AVE - 1.61252 1.63676 1.64757 1.64917 1.71250	
AVE - 1.73210 1.73939 1.77467 1.78779 1.81271	
AVE - 1.82444 1.82846 1.84832 1.85803 1.87157	
AVE - 1.88381 1.90126 1.91181 1.91922 1.93333	
AVE - 1.94177 1.96671 1.99903 2.00366 2.00671	
AVE - 2.00764 2.01151 2.01412 2.03358 2.04430	
AVE - 2.05725 2.06494 2.08088 2.09299 2.10731	
AVE - 2.12078 2.12750 2.13809 2.15007 2.16901	
AVE - 2.19038 2.20559 2.23195 2.24748 2.26798	
AVE - 2.27980 2.29297 2.31123 2.32497 2.33366	
AVE - 2.33976 2.34595 2.38055 2.38989 2.39202	
AVE - 2.40747 2.41860 2.43175 2.43248 2.44294	
AVE - 2.46737 2.48707 2.49189 2.52419 2.52919	
AVE - 2.53446 2.55122 2.56655 2.56795 2.57508	
AVE - 2.58210 2.58704 2.59887 2.61209 2.63844	
AVE - 2.64579 2.64826 2.65957 2.70879 2.71636	
AVE - 2.72250 2.72533 2.77180 2.78149 2.79084	
AVE - 2.80424 2.82611 2.84904 2.86868 2.87406	
AVE - 2.88499 2.92940 2.95877 2.99513 3.02564	
AVE - 3.06703 3.08269 3.10982 3.20900 3.21282	
AVE - 3.26175 3.27062 3.27330 3.28077 3.30833	
AVE - 3.32872 3.37134 3.38110 3.46146 3.47112	
AVE - 3.48566 3.50329 3.51399 3.52691 3.56417	
AVE - 3.81942 3.84969 3.86337 4.31105 4.31821	
AVE - 4.33229 4.34314 4.39411 4.42837 4.47601	

Références bibliographiques

- ¹ Mohy El Dine, T.; Rouden, J.; Blanchet, J. *Chem. Commun.* **2015**, 51, 16084.
- ² Landis, C. R.; Weinhold, F. *Valency and Bonding. A Natural Bond Orbital Donor–Acceptor*. (1st ed.), **2005**, Cambridge, New York.
- ³ Pour une revue sur l'utilisation des acides boriniques en organocatalyse, voir : Dimitrijevic, E.; Taylor, M. S. *ACS Catal.* **2013**, 3, 945.
- ⁴ Ishihara, K.; Kurihara, H.; Yamamoto, H. *Synlett* **1997**, 5, 597.
- ⁵ (a) Mori, Y.; Manabe, K.; Kobayashi, S. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, 40, 2815. (b) Mori, Y.; Kobayashi, J.; Manabe, K.; Kobayashi, S. *Tetrahedron* **2002**, 58, 8263.
- ⁶ Lee, D.; Newman, S. G.; Taylor, M. S. *Org. Lett.* **2009**, 11, 5486.
- ⁷ Ishihara, K.; Kurihara, H.; Yamamoto, H. *J. Org. Chem.* **1997**, 62, 5664.
- ⁸ Pour des revues, voir : (a) Taylor, M. S. *Acc. Chem. Res.* **2015**, 48, 295. (b) McClary, C. A.; Taylor, M. S. *Carbohydr. Res.* **2013**, 381, 112.
- ⁹ Lee, D.; Taylor, M. S. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, 133, 3724.
- ¹⁰ Lee, D.; Williamson, C. L.; Chan, L.; Taylor, M. S. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, 134, 8260.
- ¹¹ Chan, L.; Taylor, M. S. *Org. Lett.* **2011**, 13, 3090.
- ¹² Beale, T. M.; Moon, P. J.; Taylor, M. S. *Org. Lett.* **2014**, 16, 3604.
- ¹³ Mancini, R. S.; McClary, C. A.; Anthonipillai, D.; Taylor, M. S. *J. Org. Chem.* **2015**, 80, 8501.
- ¹⁴ Tanveer, K.; Jarrah, K.; Taylor, M. S. *Org. Lett.* **2015**, 17, 3482.
- ¹⁵ Dimitrijevic, E.; Taylor, M. S. *Chem. Sci.* **2013**, 4, 3298.
- ¹⁶ Tanaka, M.; Nashida, J.; Takahashi, D.; Toshima, K. *Org. Lett.* **2016**, 18, 2288.
- ¹⁷ Tanaka, M.; Takahashi, D.; Toshima, K. *Org. Lett.* **2016**, 18, 5030.
- ¹⁸ D'Angelo, K. A.; Taylor, M. S. *J. Am. Chem. Soc.* **2016**, 138, 11058.
- ¹⁹ D'Angelo, K. A.; Taylor, M. S. *Chem. Commun.* **2017**, 53, 5978.
- ²⁰ Lewis, J. N. *Valence and the Structure of Atoms and Molecules*, Chemical Catalog Co, New York, **1923**.
- ²¹ Li, R.-Z.; Tang, H.; Yang, K.-R.; Wan, L.-Q.; Zhang, X.; Liu, J.; Fu, Z.; Niu, D. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2017**, 56, 7213.
- ²² Pour des revues sur l'utilisation d'acides de Lewis dérivés du bore, voir : (a) Ishihara, K.; Yamamoto, H. (Ed.), in *Lewis Acids in Organic Synthesis*, Wiley-VCH, New York, **2000**, 89.

(b) Ishihara, K.; Yamamoto, H. (Ed.), in *Lewis Acids in Organic Synthesis*, Wiley-VCH, New York, **2000**, 135. (c) Ishihara, K.; Yamamoto, H. *Eur. J. Org. Chem.* **1999**, 527. (d) Chen, E. Y.-X.; Marks, T. J. *Chem. Rev.* **2000**, 100, 1391. (e) Erker, G. *Chem. Commun.* **2003**, 1469. (f) Stephan, D. W. *Chem. Commun.* **2010**, 46, 8526. (g) Stephan, D.W. *Dalton Trans.* **2009**, 3129. (h) Simocko, C.; Wagener, K. B. *Organometallics* **2013**, 32, 2513. (i) Yao, M.-L.; Kabalka, G. W.; Hosmane, N.S. (Ed.), in *Boron Science: New Technologies and Applications*, CRC, Press, Boca Raton, **2012**, 579.

²³ Pour une revue sur l'acidité de Lewis de dérivés du bore voir : Bregadze, V. I.; Sivaev, I. B. *Coord. Chem. Rev.* **2014**, 270, 75.

²⁴ Laurence, C.; Gal, J.-F. in *Lewis Basicity and Affinity Scales: Data and Measurement*, John Wiley & Sons, Chichester, **2010**.

²⁵ Ohkubo, K.; Fukuzumi, S. *Chem. Eur. J.* **2000**, 6 4532.

²⁶ Boatz, J. A.; Sheehy, J. A.; Wilson, W. W.; McLemore, D.; Dixon, D. A.; Christe, K. O. J. *Fluorine Chem.* **2000**, 101, 151.

²⁷ Larson, J. W.; McMahan, T. B. *Inorg. Chem.* **1987**, 26, 4018.

²⁸ Frisch, M. J.; Trucks, G. W.; Schlegel, H. B.; Gill, P. M. W.; Johnson, B. G.; Robb, M. A.; Cheeseman, R. R.; Keith, T.; Petersson, G. A.; Montgomery, J. A.; Raghavachari, K.; Al-Laham, M. A.; Zakrzewski, V. G.; Ortiz, J. V.; Foresman, J. B.; Cioslowski, J.; Stefanov, B. B.; Nanayakkara, A.; Challacombe, M.; Peng, C. Y.; Ayala, P. Y.; Chen, W.; Wong, M. W.; Andres, J. L.; Replogle, E. S.; Gomperts, R.; Martin, R. L.; Fox, D. J.; Binkley, J. S.; Defrees, D. J.; Baker, J.; Stewart, J. P.; Head-Gordon, M.; Gonzalez, C.; Pople, J. A. *Gaussian 94*, Revision E2, Gaussian, Inc., Pittsburgh, PA, **1995**.

²⁹ Müller, L. O.; Himmel, D.; Stauffer, J.; Steinfeld, G.; Slattery, J.; Santiso-Quinones, G.; Brecht, V.; Krossing, I. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, 47, 7659.

³⁰ Nixon, A.; Mulholland, L. D.; Childs, R. F. *Can. J. Chem.* **1982**, 60, 801.

³¹ Britovsek, G. J. P.; Ugoletti, J.; White, A. J. P. *Organometallics* **2005**, 24, 1685.

³² Gutmann, V. *Coord. Chem. Rev.* **1976**, 18, 225.

³³ Strickland, G. C.; Beckett, M. A. *Polymer.* **1996**, 37, 4629.

³⁴ Lv, J.; Zhang, Q.; Zhong, X.; Luo, S. J. *Am. Chem. Soc.* **2015**, 137, 15576.

³⁵ Ammer, J.; Baiyda, M.; Maji, B.; Nigst, T. A.; Singer, T.; Ofial, A. R.; Mayr, H. J. *Am. Chem. Soc.* **2015**, 137, 2580.

³⁷ Lesley, M. J. G.; Woodward, A.; Taylor, N. J.; Cazenobe, I.; Ledoux, I.; Zyss, J.; Thornton, A.; Bruce, D. W.; Kakkar, A. K.; Marder, T. *Chem. Mater.* **1998**, 10, 1355.

- ³⁸ Pour une étude de l'association entre des acides de Lewis et des bases de Lewis possédant un encombrement stérique variable, voir : Otera, J.; Fujita, M.; Okamoto, T.; Fukuzumi, S. *Chem. Commun.* **1996**, 0, 393.
- ³⁹ Pour des revues, voir : (a) Fielding, L. *Tetrahedron* **2000**, 56, 6151. (b) Gampp, H.; Maeder, M.; Meyer, C. J.; Zuberbulher, A. D. *Talanta* **1985**, 32, 95.
- ⁴⁰ Pour des revues, voir : (a) Hammett, L. P. *Chem. Rev.* **1935**, 17, 125. (b) Scott, J. M. W.; Robertson, R. E.; Burgess, J.; Blandamer, M. J. *Chem. Rev.* **1982**, 82, 259.
- ⁴¹ Perrin, D. D.; Dempsey, B.; Serjeant, E. P. in: *pK_a Prediction for Organic Acids and Bases*. Chapman & Hall, **1981**.
- ⁴² Pour des revues, voir : (a) Rossotti, F. J. C.; Rossotti, H. in: *The Determination of Stability Constants* McGraw-Hill. Chapter 2: Activity and Concentration Quotients, **1961**. (b) Popov, K.; Ronkkomaki, H.; Lajunen, L. H. J. *Pure Appl. Chem.* **2006**, 78, 663. (c) Tester J. W.; Modell, M. in: *Modell. Thermodynamics and its Applications*, Prentice Hall, Upper Saddle River, New Jersey, third edition, **1997**. (d) Connors, K. A. in: *Binding Constants*, Wiley: New York, **1987**.
- ⁴³ Gafni, A.; Cohen, Y.; Katakya, R.; Palmer, S.; Parker, D. J. *Chem. Soc. Perkin Trans. 2* **1998**, 19.
- ⁴⁴ Riccardo Monaco, M.; Poladura, B.; Diaz de Los Bernardos, M.; Leutzsch, M.; Goddard, R.; List, B. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, 53, 7063.
- ⁴⁵ Pour une utilisation de cette approximation pour le calcul de constantes d'équilibre entre le perfluorotriphénylborane et des fonctions carbonyles, voir : Parks, D. J.; Parvez, M.; Atencio, R.; Zawarotko, M. J.; Piers, W. E. *Organometallics* **1998**, 17, 1369.
- ⁴⁸ Borinic Acid, B,B-Bis(2,3,4,5,6-pentafluorophenyl) in : *Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis*; Lee, D.; Taylor, M. S.; Ed; 2nd Ed, John Wiley and Sons, Ltd, **2011**.
- ⁴⁹ Beringhelli, T.; D'Alfonso, G.; Donghi, D.; Maggioni, D.; Mercandelli, P.; Sironi, A. *Organometallics* **2003**, 22, 1588.
- ⁵⁰ (a) Yap, G. P. A.; Parks, D. J.; Piers, W. E. *Organometallics* **1998**, 17, 5492 (b) Mayer, P.; Krumm, B.; Klapotke, T. M.; Fraenk, W. *Chem. Commun.* **2000**, 667.
- ⁵¹ Al-Zoubi, R. M.; Marion, O.; Hall, D. G. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, 47, 2876.
- ⁵² Marcelli, T. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, 49, 6840.
- ⁵³ La valeur calculée est inférieure à la valeur du rayon de van der Waals 3.16 Å pour H··I, voir : Bondi, A. J. *J. Phys. Chem.* **1964**, 68, 441. Pour une revue sur les liaisons hydrogènes impliquant des halogènes voir : Kovacs, A.; Varga, Z. *Coord. Chem. Rev.* **2006**, 250, 710.
- ⁵⁴ Gernigon, N.; Al-Zoubi, R. M.; Hall, D. G. *J. Org. Chem.* **2012**, 77, 8386

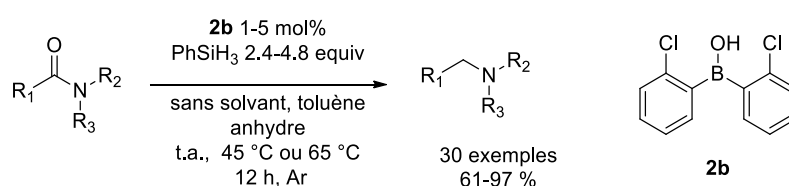
- ⁵⁵ Wang, C.; Yu, H.-Z.; Guo, Q.-X.; Fu, Y. *Org. Biomol. Chem.* **2013**, 11, 2140.
- ⁵⁶ Cavallo, G.; Milani, R.; Pilati, T.; Priimagi, A.; Terraneo, G.; Metrangolo, P.; Resnati, G. *Chem. Rev.* **2016**, 116, 2478
- ⁵⁸ Schreiner, P. R. *Chem. Soc. Rev.* **2003**, 32, 289.
- ⁵⁹ (a) Wiberg, K. B.; Rablen, P. R. *J. Org. Chem.* **1998**, 63, 3722. (b) Rosenthal, J.; Schuster, D. I. *J. Chem. Ed.* **2003**, 80, 679.
- ⁶¹ Wang, H.; Wang, W.; Jin, W.-J. *Chem. Rev.* **2016**, 116, 5072.

| Conclusion générale.

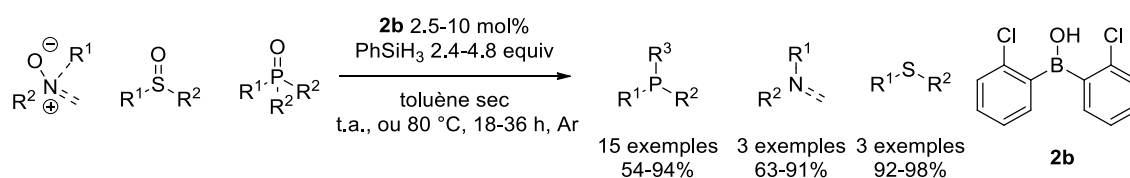
Une conclusion détaillée, résumant les travaux réalisés, a été donnée en fin de chaque chapitre, nous ne concluons ici que sur quelques aspects plus généraux.

Au cours de ces travaux de thèse, une étude de l'association entre un acide borinique et un hydrosilane pour la synthèse organique a été réalisée.

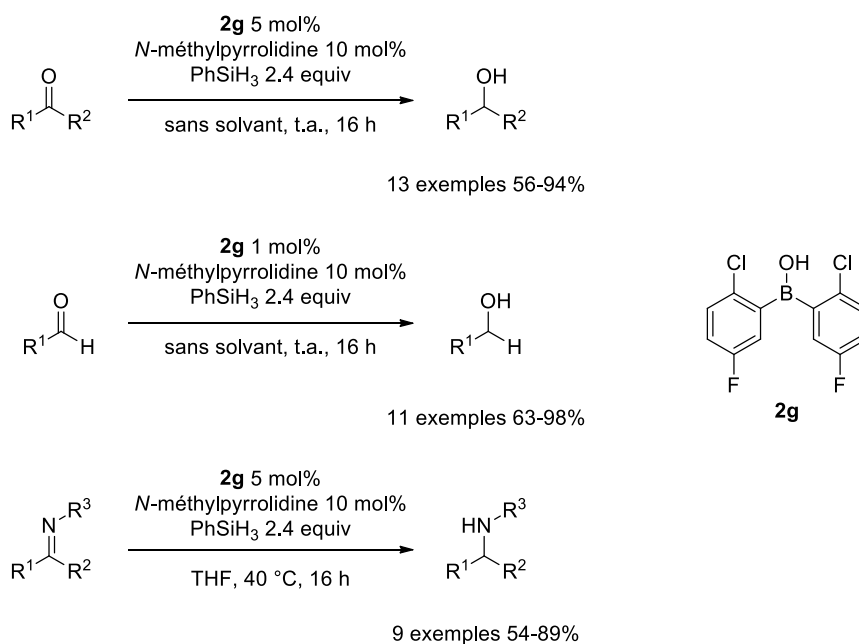
Dans une première partie, une méthodologie de réduction d'amides catalysée par un acide borinique a été mise au point. Cette réaction est catalysée par l'acide borinique **2b** porteur de deux atomes de chlore en ortho du bore et permet la synthèse d'une large gamme d'amines dans des conditions douces avec une chimiosélectivité relativement large. De plus, l'étude mécanistique réalisée a permis d'identifier une amine-borane en tant qu'intermédiaire réactionnel.



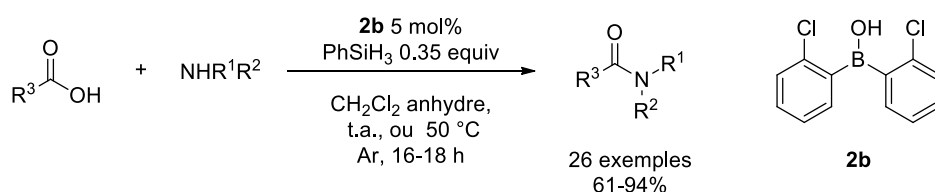
Cet acide borinique s'est également montré efficace pour la réduction des oxydes de phosphines, des sulfoxydes ainsi que des N-oxydes d'amines. Cette méthodologie permet la réduction d'oxydes de phosphines tertiaires et secondaires. Trois bis-oxydes de phosphines ont également pu être réduits d'une manière efficace. Cependant, des limitations sont apparues lors de l'utilisation d'oxydes de phosphines très encombrées.



Suite à l'étude mécanistique réalisée durant le premier chapitre, une étude sur la formation et les propriétés réductrice d'une amine-borane a fait l'objet du chapitre 3. Nous avons ainsi pu mettre en évidence qu'un transfert d'hydrure d'un hydrosilane vers un acide borinique en présence d'une base de Lewis était à l'origine de la formation de cette amine-borane. Cette réactivité a ensuite été mise à profit pour l'hydrosilylation des cétones des aldéhydes et des imines, avec une bonne compatibilité fonctionnelle et une réactivité similaire à celle connue en présence de $B(C_6F_5)_3$.



Au cours du chapitre 4, l'association entre un acide borinique et un hydrosilane a pu être appliquée à la synthèse d'amides. Les conditions expérimentales (température, absence de tamis moléculaire) apparaissent comme les éléments déterminants de cette méthodologie. Ces conditions permettent notamment une synthèse de dipeptides à température ambiante, sans racémisation. De plus l'activation de l'acide carboxylique via un intermédiaire de type silyl-ester a pu être montrée.



Enfin le dernier chapitre a été consacré à une étude sur la relation structure/réactivité des acides boriniques. Une étude originale réalisée par RMN du bore a ainsi permis l'établissement d'une échelle de l'acidité de Lewis de ces catalyseurs, un lien entre la réactivité observée dans les chapitres précédents et ces mesures a également été réalisé. Par la suite, la DFT a permis une meilleure compréhension du lien entre la réactivité et la structure de quelques un de ces catalyseurs.

| Annexes

Aurélien CHARDON

6 Boulevard Maréchal Juin.
14000 Caen
Laboratoire de Chimie Moléculaire et Thio-Organique UMR 6507
Université de Caen, Basse-Normandie
Born : Caen, FRANCE October 06 1988.

@ : aurelien.chardon@ensicaen.fr
Skype : aurelien.chardon
Mobile : +(33) 06 49 62 50 98

Education

2014-2017 : PhD in Organic, Mineral and Industrial Chemistry : Supervisors. Pr. Jacques Rouden, Dr. Jérôme Blanchet.

2014 : Master Degree in Organic Chemistry : University of Caen Basse-Normandie, with honors 2/15.

Laboratory Experience

2014-2017 : PhD in Organic, Mineral and Industrial Chemistry .

LCMT Caen UMR 6507.

Supervisors : Professor J. Rouden and Dr J. Blanchet.

Graduate student's supervisions: University Institute of Technology, Engineer Students 2nd and third year.

Teaching assistant in organic chemistry in Biological and Fundamental Institute (1st and 2nd year).

Assistant professor in organic chemistry, practical courses of molecular structure determination using NMR and IR tools (chemistry students, 3rd year).

Thesis Project: Borinic Acids in Organocatalysis.

2014 : Master Degree Thesis.

LCMT Caen UMR 6507.

Supervisors: Professor T. Lequeux and Dr E. Pfund.

Project: Fluorinated peptidomimetic synthesis, study on the aza michael reaction in fluorinated series.

2013 : Master I internship.

IRCE Lyon : Catalysis and Environmental Institute.

Supervisors : Dr C. Guillard and Dr E. Puzenat.

Project : Photocatalytic degradation of organic pollutants

2012 : Voluntary Internship 3 months.

LCMT Caen UMR 6507.

Supervisors : Pr J.L Renaud and Dr S. Gaillard.

Project: Use of iron complexes in hydrogenation of polarized functional groups.

2012 : Voluntary Internship 3 months.

LCMT Caen UMR 6507.

Supervisors : Pr T. Lequeux et Dr E. Pfund.

Project: Functionalized aldehydes and fluoroalkenes synthesis

Scientifics Articles

- 1- Chardon. A.; Maubert, O.; Rouden, J.; Blanchet, J. *ChemCatChem* **2017**, DOI: 10.1002/cctc.201700986
- 2- Chardon. A. ; Mohy El Dine, T. ; Legay, R. ; De Paolis, M.; Rouden, J. ; Blanchet, J. *Chem.-Eur. J.* **2017**, *23*, 1. Selected as Hot Paper by the Editor of Chemistry a European Journal.
- 3- Le Guen, C.; Tran Do, M-L. ; Chardon. A.; Lebargy, C.; Lohier, J-F. ; Pfund, E.; Lequeux, T. *J. Org. Chem*, **2016**, *81*, 6714
- 4- Cormier, M.; Chardon. A.; Blanchet, J.; Rouden, J.; Maddaluno, J.; De Paolis, M. *Synthesis*, **2015**, *47*, A.

Scientific Communications

Oral Communication : JEDNC 2016 Caen. Selective, Room Temperature Borinic Acid Catalyzed Amides Reduction

Poster: JCO 2016 Massy-Palaiseau. Mild and Selective Reduction of Amides Catalyzed by Borinic Acid

Poster: ANORCQ 2016 Rouen. Borinic Acid Catalyzed Hydrosilylation of Amides

Foreign Language Skills.

English : Fluent, writing of scientific articles, posters and oral communication.

German : Basics skills.

Miscellaneous

Software : TopSpin, ChemDraw, Word and Excel. Gaussian: DFT calculation on the relationship of structure and reactivity of borinic acids.

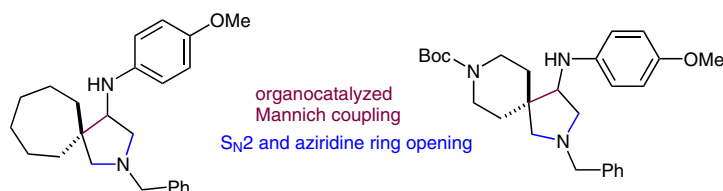
Hobbies : Swimming, football. Listening classical and jazz music.

An Organocatalytic Access to Spiro[4.5]decanes and Spiro[4.6]undecanes Containing Aminolactones and 3-Aminopyrrolidines

Morgan Cormier^a
 Aurélien Chardon^{a,b}
 Jérôme Blanchet^b
 Jacques Rouden^b
 Jacques Maddaluno^a
 Michaël De Paolis^{*a}

^a COBRA, IRCOF, CNRS UMR 6014 & FR 3038, Université et INSA de Rouen, Mont Saint-Aignan, France

^b Laboratoire de Chimie Moléculaire et Thio-organique, ENSICAEN, Université de Caen Basse-Normandie, CNRS, 6 boulevard du Maréchal Juin, 14050 Caen, France
 michael.depaolis@univ-rouen.fr



Received: 19.12.2014
 Accepted: 14.01.2015
 Published online: 18.02.2015
 DOI: 10.1055/s-0034-1380146; Art ID: ss-2014-c0767-st

Abstract The organocatalyzed Mannich coupling of cyclic carboxaldehydes allowed the concise and simple preparation of spirocyclic aminolactones. Their conversion into pharmaceutically relevant spiro[4.5]cyclic and spiro[4.6]cyclic 3-aminopyrrolidines is also described.

Key words Mannich reaction, spiro[4.5]decanes, spiro[4.6]undecanes, aminolactones, 3-aminopyrrolidines

Spirocyclic compounds and especially 5-azaspiro[2.4]heptan-7-amine embedding the 3-aminopyrrolidine motif are scaffolds of importance for pharmaceutical applications (Figure 1).^{1,2} Additionally, chiral 3-aminopyrrolidines constitute a promising scaffold for the design of organocatalysts and chiral lithium amides.³ In the context of a synthetic study of lyconadin-A, we recently described a diastereoselective Mannich coupling promoted by such an organocatalyst.⁴ Cyclic carboxaldehyde reacted with the imine of the ethyl glyoxalate furnishing an adduct that was readily transformed into complex spirocyclic aminolactone. Due to the simplicity of the process leading to molecular complexity, we sought to extend this method to other cyclic carboxaldehydes and prepare their corresponding Mannich adducts. From aldehydes **1a,b**, a synthetic access to the spirocyclic aminolactones **2a,b** and 3-aminopyrrolidines **3a,b** was explored (Figure 1). Herein, we report an organocatalytic access to these new molecules containing motifs ready for molecular diversity directed to pharmaceutical applications.

The study began with the Mannich coupling of the known cycloheptane carbaldehyde **8** (Scheme 1).⁵ The coupling of **8** was successfully carried out in the presence of catalyst **5** (5 mol%) and CF₃CO₂H (80 mol%) to promote the

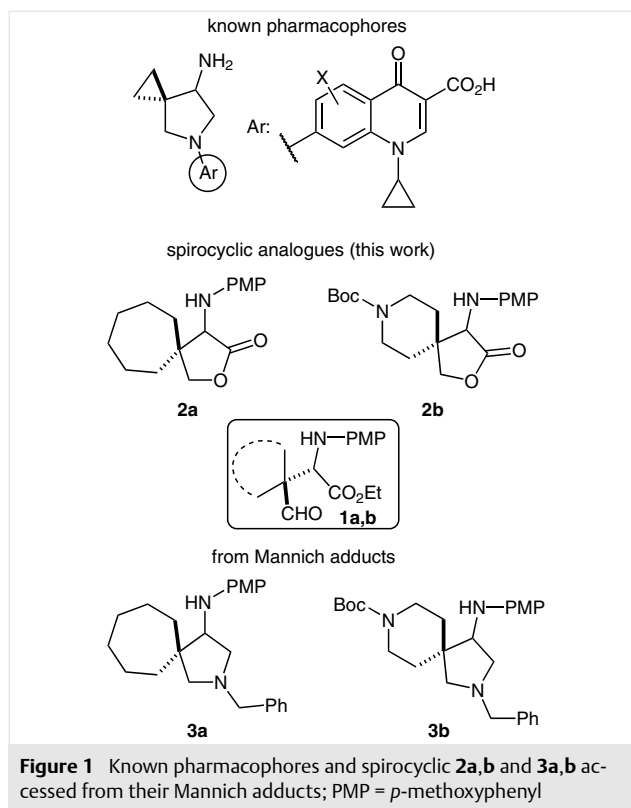
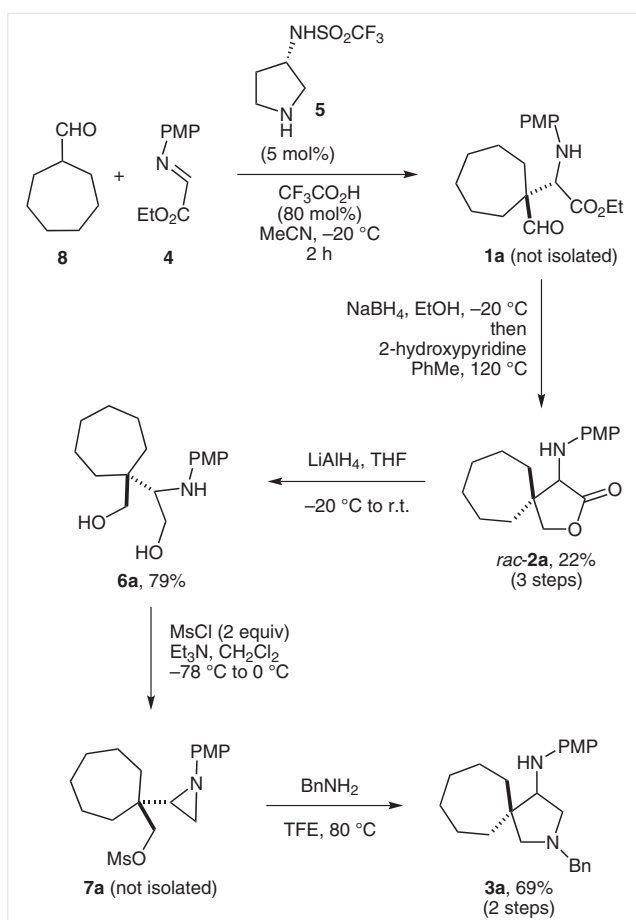


Figure 1 Known pharmacophores and spirocyclic **2a,b** and **3a,b** accessed from their Mannich adducts; PMP = *p*-methoxyphenyl

reaction. Interestingly, a stoichiometric amount of each reagent (aldehyde and imine) was sufficient. However, a complex mixture of products was obtained without acid, even with **8** in excess. Although the reaction was complete after two hours, the isolation of the Mannich adduct **1a** was complicated due to its poor stability. Therefore, the reduction step (NaBH₄) was carried out directly from the crude leading to the corresponding alcohol contaminated with

lactone **2a**. To complete the cyclization, the crude was taken up in toluene and heated for 12 hours in the presence of 2-hydroxypyridine acting as a bifunctional catalyst.⁶ To our knowledge, this catalyst has been so far limited to the formation of lactams and amides. These mild and nonbasic conditions may certainly find future applications for the lactonization of epimerizable hydroxy esters. The spirocyclic **2a** was isolated in 22% yield for the three-step sequence amounting to an average of 60% yield for each step. Unfortunately, **2a** was isolated as racemate, which was probably a consequence of the acidic additive required for the Mannich coupling to occur. Reduction of the spiro lactone with LiAlH_4 led to diol **6a** in 79% yield.⁷

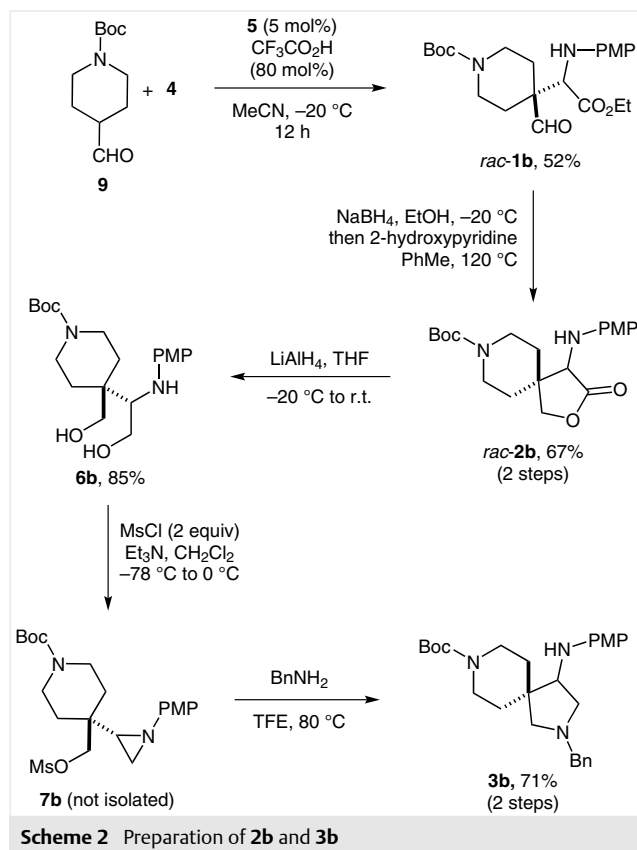


Scheme 1 Preparation of **2a** and **3a**

Treatment of **6a** with 2 equivalents of mesyl chloride led directly to the formation of aziridine mesylate **7a** displaying poor stability. Still, NMR and mass spectroscopy of the crude allowed a clear identification of the product **7a**. Anticipating the mesylate substitution by benzylamine and the subsequent intramolecular ring opening of the aziridine, **7a** was exposed to this nucleophile to prepare the targeted scaffold. Pleasingly, the 3-aminopyrrolidine **3a** was

obtained in 69% yield (2 steps) when the reaction was carried out in 2,2,2-trifluoroethanol (TFE) and in the absence of any other base than benzylamine. When attempted in acetonitrile, the same conditions led to degradation, underscoring the role of TFE. Examples of ring opening of nonactivated aziridine in mild conditions are desirable for the sake of functional tolerance.⁸

Then, the same sequence was extended to the commercially available *N*-Boc-piperidine carbaldehyde **9** offering interesting and so far unexploited molecular diversity as Mannich adduct (Scheme 2).



Scheme 2 Preparation of **2b** and **3b**

After 12 hours of reaction at $-20\text{ }^\circ\text{C}$, the stable Mannich adduct **1b** was isolated in 52% yield. Again, the addition of TFA was required for the reaction to cleanly occur affording **1b** as a racemate. As mentioned previously, a sequence of reduction and lactonization was carried out to deliver the spiro lactone **2b** in 67% yield (2 steps). Reduction in 85% yield of **2b** into diol **6b** occurred smoothly. The bis-mesylation of **6b** delivered the labile aziridine **7b**. Direct treatment of the crude with benzylamine in TFE led to the azaspiro[4.5]cyclic 3-aminopyrrolidine **3b** in 71% yield (2 steps) with the amino groups protected orthogonally. Notably, no interference was observed with the *N*-Boc group during the whole sequence.

In conclusion, a simple access to spirocyclic architecture embedding aminolactones and 3-aminopyrrolidines has been developed. The key steps include challenging Mannich couplings with cyclic carbaldehydes and the intramolecular ring opening of aziridines leading to substituted 3-aminopyrrolidines. The synthesis of the highly functionalized piperidine **3b** is noteworthy. Ongoing studies are focused on an asymmetric access to these valuable building blocks.

¹H and ¹³C NMR spectra were recorded in CDCl₃ on a Bruker Avance DPX 300 spectrometer and were referenced to residual CHCl₃ (7.26 ppm, ¹H; 77.00 ppm, ¹³C). Chemical shifts are expressed in parts per million (ppm). Data for ¹H are reported as follows: chemical shift (δ ppm), multiplicity (standard abbreviations), coupling constant (Hz), and integration. Mass spectra and high-resolution mass spectra (HRMS) were obtained on a Waters-Micromass Q-ToF micro instrument. IR spectra were recorded on a PerkinElmer Spectrum 100 FT-IR-spectrometer with only major peaks being reported. TLC analyses were performed on silica gel 60 F-254 plates (0.1 mm, Merck). Visualization was accomplished with UV (254 nm) or KMnO₄ staining solutions. Technical grade MeCN and EtOH and anhydrous EtOH-free CH₂Cl₂ were employed for this study. THF was distilled on Na/benzophenone prior use and toluene was filtered on Al₂O₃. Catalyst **5** was prepared from (3S)-(+)-3-amino-1-benzylpyrrolidine [CAS No. 114715-38-7] available from TCI.^{3a} Imines **4** were prepared according to known procedures.^{3a} *N*-Bocpiperidine-4-carboxaldehyde (**9**) [CAS No. 137076-22-3] was purchased from Appollo Scientific. Chromatographic separations were conducted on silica gel columns (Kieselgel 60, 40–63 μm, Merck).

Spirolactone **2a**

To a solution of aldehyde **8** (50 mg, 0.39 mmol) and imine **4** (82 mg, 0.39 mmol) in MeCN (4 mL) at –20 °C were added catalyst **5** (4 mg, 0.019 mmol, 0.05 equiv) in one portion and TFA (23 μL, 0.312 mmol, 0.8 equiv). The reaction mixture was allowed to react for 2 h at –20 °C (¹H NMR monitoring). Then, sat. aq NaHCO₃ (5 mL) was added and the resultant mixture was extracted with Et₂O (3 × 10 mL). The combined organic layers were washed with brine (5 mL), dried (MgSO₄), and filtered. The volatiles were removed under reduced pressure to give the crude adduct **1a**, which was found to be unstable and therefore used directly in the next step. Crude **1a** was dissolved in EtOH (4 mL) and treated with NaBH₄ (15 mg, 0.39 mmol, 1 equiv) at –40 °C. After 5 min, the resulting mixture was brought to –20 °C and stirred for 1 h, then quenched at this temperature with 10% aq citric acid (5 mL). The crude was diluted with CH₂Cl₂ (10 mL), the layers were separated, and the aqueous layer was back-extracted with CH₂Cl₂ (3 × 10 mL). The combined organic layers were washed with brine (5 mL), dried (MgSO₄), and concentrated in vacuo. To a solution of the crude alcohol in anhydrous toluene (3 mL) at r.t. was added 2-hydroxypyridine (38 mg, 0.39 mmol, 1 equiv). The reaction mixture was allowed to reflux for 16 h. The volatiles were removed under reduced pressure and the residue was purified by flash chromatography (cyclohexane–EtOAc, 8:2) to give **2a** as a colorless oil; yield: 25 mg (22%, over 3 steps); *R*_f = 0.45 (cyclohexane–EtOAc, 8:2).

IR (neat): 3352, 2922, 2853, 1510, 1463, 1234, 1037, 820 cm⁻¹.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 6.72 (d, *J* = 9.0 Hz, 2 H), 6.60 (d, *J* = 9.0 Hz, 2 H), 4.12 (d, *J* = 9.1 Hz, 1 H), 3.86–3.81 (m, 2 H), 3.68 (s, 3 H), 1.95 (m, 1 H), 1.68–1.23 (m, 10 H).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ = 177.3, 153.1, 141.5, 115.3 (2 C), 115.0 (2 C), 74.6, 66.3, 55.9, 47.8, 37.4, 30.25, 30.0 (2 C), 23.35, 22.8.

HRMS (ESI): *m/z* [M + H]⁺ calcd for C₁₇H₂₄NO₃: 290.1756; found: 290.1749.

Diol **6a**

To a solution of spirolactone **2a** (40 mg, 0.138 mmol) in THF (1.5 mL) at –20 °C was added LiAlH₄ (8 mg, 0.20 mmol, 1.5 equiv). After 5 min, the cooling bath was removed and the reaction was brought to r.t., stirred for 2 h, then quenched with 15% aq NaOH (0.5 mL). The mixture was diluted with CH₂Cl₂ (5 mL) and a sat. aq solution of Rochelle salt (5 mL) was added. After stirring vigorously for 30 min, the layers were separated and the aqueous layer was back-extracted with CH₂Cl₂ (3 × 5 mL). The combined organic layers were washed with brine (5 mL), dried (MgSO₄), and concentrated in vacuo. The residue was purified by flash chromatography (CH₂Cl₂–EtOAc, 8:2; acetone 100%) to give diol **6a** as a red oil; yield: 32 mg (79%); *R*_f = 0.4 (CH₂Cl₂–acetone, 9:1).

IR (neat): 3350, 2921, 2853, 1509, 1462, 1233, 1037, 829, 521 cm⁻¹.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 6.76 (d, *J* = 9.0 Hz, 2 H), 6.64 (d, *J* = 9.0 Hz, 2 H), 3.74 (s, 3 H), 3.72 (m, 2 H), 3.47 (AB d, *J* = 11.3 Hz, 1 H), 3.40 (AB d, *J* = 11.3 Hz, 1 H), 3.24 (t, *J* = 4.2 Hz, 1 H), 1.76–1.23 (m, 12 H).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ = 152.3, 143.2, 115.2, 115.0, 66.6, 62.6, 60.3, 55.8, 44.8, 33.4, 32.4, 31.4, 31.3, 22.8.

HRMS (ESI): *m/z* [M + H]⁺ calcd for C₂₇H₃₈N₃O₃: 294.2069; found: 294.2065.

Aziridine **7a**

To a solution of diol **6a** (20 mg, 0.066 mmol) in CH₂Cl₂ (1.0 mL) at –78 °C was added Et₃N (28 mg, 0.277 mmol, 4 equiv) followed by MsCl (16 mg, 0.136 mmol, 2 equiv). Then, dry ice was removed from the cooling bath and the reaction was brought to 0 °C over 1 h. The reaction mixture was kept for 4 h at 0 °C before adding sat. aq NaHCO₃ (5 mL). The mixture was diluted with CH₂Cl₂ (10 mL), the layers were separated, and aqueous layer was back-extracted with CH₂Cl₂ (3 × 5 mL). The combined organic layers were washed with brine (5 mL), dried (MgSO₄), and concentrated in vacuo leading to the corresponding aziridine as an orange oil. The crude aziridine **7a** was used directly for the next step (¹H NMR spectrum of aziridine **7a** is included in the SI).

HRMS (ESI): *m/z* [M + H]⁺ calcd for C₁₈H₂₈NO₄S: 354.1739; found: 354.1734.

3-Aminopyrrolidine **3a**

To a solution of crude **7a** (0.056 mmol, 1 equiv) in TFE (0.5 mL) at r.t. was added benzylamine (10 mg, 0.090 mmol, 1.3 equiv). The resulting mixture was brought to 80 °C over 10 min and maintained at this temperature for 16 h before being concentrated in vacuo. The residue was purified by preparative TLC (cyclohexane–EtOAc, 8:2) to afford **3a** as an orange oil; yield: 21 mg (69%, over 2 steps); *R*_f = 0.3 (cyclohexane–EtOAc, 9:1).

IR (neat): 2919, 2850, 1512, 1367, 1238, 1041, 809, 698, 518 cm⁻¹.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 7.39–7.27 (m, 5 H), 6.84 (d, *J* = 9.0 Hz, 2 H), 6.46 (d, *J* = 9.0 Hz, 2 H), 3.92 (AB d, *J* = 13.4 Hz, 1 H), 3.78 (AB d, *J* = 13.4 Hz, 1 H), 3.75 (s, 3 H), 3.50 (dd, *J* = 9.0, 6.6 Hz, 1 H), 3.22 (d, *J* = 9.0 Hz, 1 H), 3.10 (dd, *J* = 9.0, 6.6 Hz, 1 H), 3.04–2.94 (m, 2 H), 1.77–1.41 (m, 12 H).

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): δ = 150.7, 143.1, 140.8, 128.5, 128.2, 127.1, 115.3, 111.8, 66.3, 59.0, 56.3, 53.6, 53.1, 47.7, 38.8, 31.5, 30.2, 30.1, 24.4, 23.9.

HRMS (ESI): m/z $[\text{M} + \text{H}]^+$ calcd for $\text{C}_{24}\text{H}_{33}\text{N}_2\text{O}$: 365.2593; found: 365.2586.

Mannich Adduct 1b

To a solution of aldehyde **9** (100 mg, 0.469 mmol) and imine **4** (97 mg, 0.469 mmol) in MeCN (4.6 mL) at -20°C were added catalyst **5** (5 mg, 0.023 mmol, 0.05 equiv) and TFA (28 μL , 0.375 mmol, 0.8 equiv). The reaction mixture was allowed to react for 16 h at -20°C (^1H NMR monitoring). Then, sat. aq NaHCO_3 (10 mL) was added and the resultant mixture was extracted with Et_2O (3×20 mL). The combined organic layers were washed with brine (10 mL), dried (MgSO_4), and filtered. The volatiles were removed under reduced pressure and the residue obtained was purified by flash chromatography (cyclohexane–EtOAc, 6:4) affording **1b** as a pale yellow oil; yield: 76 mg (52%); R_f = 0.3 (cyclohexane–EtOAc, 7:3).

IR (neat): 3375, 2977, 2931, 1684, 1509, 1423, 1242, 1156, 1032, 734, 532 cm^{-1} .

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ = 9.69 (s, 1 H), 6.77 (d, J = 9.0 Hz, 2 H), 6.64 (d, J = 9.0 Hz, 2 H), 4.16 (m, 2 H), 3.99 (m, 4 H), 3.74 (s, 3 H), 2.85 (m, 2 H), 2.06–1.97 (m, 2 H), 1.85 (m, 1 H), 1.66 (m, 1 H), 1.44 (s, 9 H), 1.22 (t, J = 7.1 Hz, 3 H).

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): δ = 203.8, 171.6, 155.0, 153.9, 140.9, 116.5 (2 C), 115.2 (2 C), 80.1, 64.0, 62.1, 56.0, 51.4, 40.6 (br, 2 C), 28.8, 28.7 (3 C), 27.9, 14.5.

HRMS (ESI): m/z $[\text{M} + \text{Na}]^+$ calcd for $\text{C}_{22}\text{H}_{32}\text{N}_2\text{O}_6 + \text{Na}$: 443.2158; found: 443.2161.

Spirolactone 2b

To a solution of **1b** (50 mg, 0.11 mmol) in EtOH (1 mL) at -40°C was added NaBH_4 (4.4 mg, 0.11 mmol, 1 equiv). After 5 min, the resulting mixture was brought to -20°C and stirred for 1 h. After quenching at this temperature with a solution of 10% aq citric acid (5 mL), the mixture was diluted with CH_2Cl_2 (5 mL), the layers were separated, and aqueous layer was back-extracted with CH_2Cl_2 (3×5 mL). The combined organic layers were washed with brine (5 mL), dried (MgSO_4), and concentrated in vacuo. The crude alcohol was used directly in the next step. The crude alcohol was dissolved in anhydrous toluene (1 mL) and treated with 2-hydroxypyridine (11 mg, 0.11 mmol, 1 equiv) at r.t. Then, the reaction mixture was brought to reflux and maintained at this temperature for 16 h. The volatiles were removed in vacuo and the residue was purified by flash chromatography (cyclohexane–EtOAc, 8:2) to afford **2b** as a colorless oil; yield: 30 mg (67% over 2 steps); R_f = 0.35 (cyclohexane–EtOAc, 8:2).

IR (neat): 3374, 2980, 1681, 1510, 1265, 1157, 1005, 861, 732 cm^{-1} .

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ = 6.79 (d, J = 9.0 Hz, 2 H), 6.68 (d, J = 9.0 Hz, 2 H), 4.47 (d, J = 9.4 Hz, 1 H), 4.15–3.93 (m, 4 H), 3.75 (s, 3 H), 3.68 (br s, 1 H), 2.97 (br t, J = 12.1 Hz, 1 H), 2.71 (br t, J = 12.2 Hz, 1 H), 1.98 (m, 1 H), 1.82–1.66 (m, 2 H), 1.43 (s, 9 H), 1.35 (m, 1 H).

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): δ = 176.3, 154.8, 153.8, 141.2, 115.7 (2 C), 115.3 (2 C), 80.4, 72.25, 64.0, 56.1, 43.9, 40.65 (br), 39.95 (br), 33.9, 28.8, 28.7 (3 C), 26.75.

HRMS (ESI): m/z $[\text{M} + \text{H}]^+$ calcd for $\text{C}_{20}\text{H}_{29}\text{N}_2\text{O}_5$: 377.2076; found: 377.2076.

Diol 6b

To a solution of spirolactone **2b** (50 mg, 0.138 mmol) in THF (1.5 mL) at -20°C was added LiAlH_4 (8 mg, 0.20 mmol, 1.5 equiv). After 5 min, the cooling bath was removed and the reaction was allowed to warm to r.t., stirred for 2 h at this temperature, then quenched with 15% aq NaOH (0.5 mL). The crude was diluted with CH_2Cl_2 (5 mL) and a sat. aq solution of Rochelle salt (5 mL) was added. After vigorous stirring for 30 min, the layers were separated, and the aqueous layer was back-extracted with CH_2Cl_2 (3×5 mL). The combined organic layers were washed with brine (5 mL), dried (MgSO_4), and concentrated in vacuo. The residue was purified by flash chromatography (CH_2Cl_2 –EtOAc, 8:2; acetone 100%) affording **6b** as a red oil; yield: 45 mg (85%); R_f = 0.3 (CH_2Cl_2 –acetone, 9:1).

IR (neat): 3363, 2928, 1662, 1510, 1365, 1233, 1156, 1036, 819, 734, 517 cm^{-1} .

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ = 6.74 (d, J = 8.9 Hz, 1 H), 6.60 (d, J = 9.0 Hz, 1 H), 4.00 (br s, 2 H), 3.70–3.59 (m, 9 H), 3.16–3.00 (m, 3 H), 1.67 (m, 1 H), 1.54 (m, 2 H), 1.42 (s, 9 H), 1.25 (m, 1 H).

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): δ = 155.3, 152.7, 142.9, 115.9 (2 C), 115.3 (2 C), 80.0, 63.4, 63.1, 59.6, 56.1, 40.2, 39.8 (br), 39.5 (br), 31.6, 30.1, 28.7 (3 C).

HRMS (ESI): m/z $[\text{M} + \text{H}]^+$ calcd for $\text{C}_{20}\text{H}_{33}\text{N}_2\text{O}_5$: 377.2389; found: 377.2378.

Aziridine 7b

To a solution of diol **6b** (50 mg, 0.138 mmol) in CH_2Cl_2 (1.5 mL) at -78°C was added Et_3N (53 mg, 0.53 mmol, 4 equiv) followed by MsCl (30 mg, 0.27 mmol, 2 equiv). The dry ice was removed from the cooling bath and the reaction was brought to 0°C over 1 h. The reaction was maintained for 1 h at 0°C and then quenched with sat. aq NaHCO_3 (5 mL). The mixture was diluted with CH_2Cl_2 (10 mL), the layers were separated, and aqueous layer was back-extracted with CH_2Cl_2 (3×10 mL). The combined organic layers were then washed with brine (10 mL), dried (MgSO_4), and concentrated in vacuo. Due to its poor stability, the crude aziridine **7b** was used directly in the next step without any further purification (^1H and ^{13}C NMR spectra of aziridine **7b** are included in the SI).

3-Aminopyrrolidine 3b

To a solution of crude **7b** (25 mg, 0.056 mmol) in TFE (0.5 mL) at r.t. was added benzylamine (8 mg, 0.073 mmol, 1.3 equiv). The reaction mixture was brought to 80°C over 10 min and stirred for 16 h at this temperature before being concentrated in vacuo. The residue was purified by flash chromatography (cyclohexane–EtOAc– Et_3N , 7:3:0.1) affording **3b** as an orange oil; yield: 21 mg (71% in 2 steps); R_f = 0.45 (cyclohexane–EtOAc, 7:3).

IR (neat): 2928, 1686, 1513, 1424, 1238, 1154, 1038, 811, 699, 522 cm^{-1} .

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ = 7.33–7.25 (m, C_6H_5 , 5 H), 6.83 (d, J = 9.0 Hz, 2 H), 6.47 (d, J = 9.0 Hz, 2 H), 3.92 (AB d, J = 13.3 Hz, 1 H), 3.84 (m, 2 H), 3.75 (AB m, 1 H), 3.74 (s, 3 H), 3.51 (dd, J = 9.0, 6.5 Hz, 1 H), 3.35 (d, J = 9.0 Hz, 1 H), 3.14 (dd, J = 9.0, 6.0 Hz, 1 H), 3.06–2.88 (m, 4 H), 1.72 (br t, J = 12.1 Hz, 2 H), 1.45 (s, 9 H), 1.36 (m, 2 H).

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): δ = 155.2, 151.3, 143.0, 140.5 (br, HMBC), 128.8, 128.5, 127.5, 115.5, 112.3, 79.8, 64.2, 56.4, 55.7, 53.2, 52.8, 43.7, 41.5 (br, 2 C), 34.7, 28.8, 28.6.

HRMS (ESI): m/z $[\text{M} + \text{H}]^+$ calcd for $\text{C}_{27}\text{H}_{38}\text{N}_3\text{O}_3$: 452.2913; found: 452.2915.

Acknowledgment

This work was partially supported by CNRS, Rouen University, INSA Rouen, Labex SynOrg (ANR-11-LABX-0029) and Région Haute-Normandie (CRUNCH network). 'Ministere de l'Education Nationale et de la Recherche' is acknowledged for a doctoral fellowship (M.C.).

Supporting Information

Supporting information for this article is available online at <http://dx.doi.org/10.1055/s-0034-1380146>.

References

- (1) (a) For an exhaustive review on spirocyclic systems, see: Undheim, K. *Synthesis* **2014**, 46, 1957. (b) For the asymmetric synthesis of 5-azaspiro[2.4]heptan-7-amine, see: Satoh, K.; Imura, A.; Miyadera, A.; Kanai, K.; Yukimoto, Y. *Chem. Pharm. Bull.* **1998**, 46, 587. (c) Yao, Y.; Fan, W.; Li, W.; Ma, X.; Zhu, L.; Xie, X.; Zhang, Z. *J. Org. Chem.* **2011**, 76, 2807. For recent reviews on organocatalytic access to the pyrrolidine scaffold, see: (d) Han, M.-Y.; Jia, J.-Y.; Wang, W. *Tetrahedron Lett.* **2014**, 55, 784. (e) Kumar, I. *RSC Adv.* **2014**, 4, 16397.
- (2) (a) Chu, D. T.; Lee, C. M.; Li, Q.; Cooper, C. S.; Plattner, J. J. PCT Int. Appl WO9116894A1, **1991**, *Chem. Abstr.* **1992**, 117, 26583. (b) Chu, D. T.; Li, Q.; Cooper, C. S.; Fung, A. K. L.; Lee, C. M.; Plattner, J. J. PCT Int. Appl WO9510519A1, **1995**, *Chem. Abstr.* **1995**, 123, 313930. (c) Petersen, U.; Schenke, T.; Krebs, A.; Grohe, K.; Schriewer, M.; Haller, I.; Metzger, K. G.; Endermann, R.; Zeiler, H.-J. US Patent Appl. Publ. US4990517A, **1991**, *Chem. Abstr.* **2002**, 138, 14018. (d) Schriewer, M.; Grohe, K.; Krebs, A.; Petersen, U.; Schenke, T.; Haller, I.; Metzger, K. G.; Endermann, R.; Zeiler, H.-J. US Patent Appl. Publ. US5140033A, **1992**, *Chem. Abstr.* **1993**, 118, 191566. (e) Kim, W. J.; Park, T. H.; Kim, B. J.; Kim, M. H.; Pearson, N. PCT Int. Appl WO9415938 A1, **1994**, *Chem. Abstr.* **1994**, 121, 205332. (f) Hayakawa, I.; Atarashi, S.; Imamura, M.; Kimura, Y. Eur. Patent Appl. EP357047A1, **1990**, *Chem. Abstr.* **1990**, 113, 132157.
- (3) As organocatalyst, see: (a) Pouliquen, M.; Blanchet, J.; Lasne, M.-C.; Rouden, J. *Org. Lett.* **2008**, 10, 1029. (b) Kano, T.; Hato, Y.; Yamamoto, A.; Maruoka, K. *Tetrahedron* **2008**, 64, 1197. (c) Zhang, H.; Mitsumori, S.; Utsumi, N.; Imai, M.; Garcia-Delgado, N.; Mifsud, M.; Albertshofer, K.; Cheong, P. H.-Y.; Houk, K. N.; Tanaka, F.; Barbas, C. F. III *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, 130, 875. (d) Jean, A.; Blanchet, J.; Rouden, J.; Maddaluno, J.; De Paolis, M. *Chem. Commun.* **2013**, 49, 1651. (e) Jean, A.; Blanchet, J.; Rouden, J.; Maddaluno, J.; De Paolis, M. *Beilstein J. Org. Chem.* **2013**, 9, 1480. As chiral lithium amide, see: (f) Harrison-Marchand, A.; Duguet, N.; Barozzino-Consiglio, G.; Oulyadi, H.; Maddaluno, J. *Top. Organomet. Chem.* **2014**, 47, 43. (g) Harrison-Marchand, A.; Valnot, J.-Y.; Corruble, A.; Duguet, N.; Oulyadi, H.; Desjardins, S.; Fressigné, C.; Maddaluno, J. *Pure Appl. Chem.* **2006**, 78, 321. (h) Pouliquen, M.; Blanchet, J.; De Paolis, M.; Devi, R. B.; Rouden, J.; Lasne, M.-C.; Maddaluno, J. *Tetrahedron: Asymmetry* **2010**, 21, 1511.
- (4) Cormier, M.; Jean, A.; Blanchet, J.; Rouden, J.; Maddaluno, J.; De Paolis, M. *Tetrahedron Lett.* **2014**, 55, 5074.
- (5) Prepared from the corresponding carboxylic acid by reduction (LiAlH₄) and oxidation (pyridinium chlorochromate) of the resulting alcohol in two steps, 88% yield, see: Scott, I. L.; Kuksa, V. A.; Orme, M. W.; Little, T.; Gall, A.; Gage, J.; Hong, F. PCT Int. Appl WO 2009005794, **2009**, *Chem. Abstr.* **2009**, 150, 121324.
- (6) (a) Swain, C. G.; Brown, J. F. *J. Am. Chem. Soc.* **1952**, 74, 2538. (b) Openshaw, H. T.; Whittaker, N. *J. Chem. Soc. C* **1969**, 89.
- (7) The attempt to reduce directly **1a** with LiAlH₄ into diol **6a** led to a complex mixture of products. On the other hand, the reduction of the lactone **2a** was much more efficient.
- (8) For a review on the ring opening of aziridines, see: Hu, X. E. *Tetrahedron* **2004**, 60, 2701.

Organocatalysis | Hot Paper |

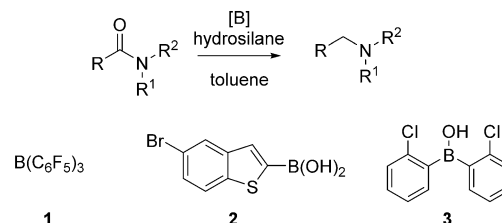
Borinic Acid Catalysed Reduction of Tertiary Amides with Hydrosilanes: A Mild and Chemoselective Synthesis of Amines

Aurélien Chardon,^[a] Tharwat Mohy El Dine,^[a] Rémi Legay,^[a] Michaël De Paolis,^[b] Jacques Rouden,^[a] and Jérôme Blanchet^{*[a]}

Abstract: A reduction of various aryl, alkyl, and α,β -unsaturated amides with phenylsilane, catalysed by a borinic acid, is reported. The unprecedented reaction was carried out under very mild conditions and led to useful amines. Furthermore, the reaction tolerates a variety of functional groups. Initial investigations implicated that an intermediate diarylhydroborane is involved in the reaction mechanism.

The reduction of amides using stoichiometric amounts of alu- or borohydrides is a well-established synthetic transformation and a useful way to synthesize amines.^[1,2] Beside the air and moisture sensitivity of hydrides such as LiAlH_4 , the chemoselectivity issues with other functional groups have shifted the interest towards the use of hydrosilanes as reducing agents.

In sharp contrast, hydrosilanes are considerably more stable reducing reagents and recognized as less toxic than tin-based reagents ($n\text{Bu}_3\text{SnH}$). They require the activation of the Si–H bond by a nucleophile, a Lewis acid, or a transition metal to promote the reduction of a variety of carbonyl compounds. Pioneered by Corriu et al. in 1982,^[3] the reduction of amides with hydrosilanes has attracted considerable attention. Recently, Beller and co-workers reviewed important hydrosilylation procedures that enable the unprecedented chemoselective reduction of carboxylic acid derivatives that were so far not attainable with aluminium hydrides.^[4] Striking examples of chemoselectivity involve the reduction of amides in the presence of a ketone or a nitro group with rhodium-, ruthenium-, platinum-, zinc-, or iron-based catalysts. Very recently, Adolfsson et al. reported an impressive reduction of amides with $[\text{Mo}(\text{CO})_6]$ and TMDS that readily tolerated aldehydes and ketones.^[5] Zhang and co-workers pioneered in 2009 by using the boron-based non-metal catalyst $\text{B}(\text{C}_6\text{F}_5)_3$ **1** in combination with Ph_2SiH_2 (Scheme 1).^[6]

**Previous Work**

2 mol% **1**, Ph_2SiH_2 , 75 °C^[6]
5–30 mol% **2**, PhSiH_3 , 110–130 °C^[9]
5 mol% **1**, TMDS, 50–130 °C^[8]
5 mol% **1**, TMDS/PHMS, 100 °C^[7]

Functional group tolerance

not investigated
nitrile, nitro, ester, ether
nitro
nitro, ether

This Work

1–5 mol% **3**, PhSiH_3 , 0–45 °C

ester, carbamate, nitro, alkyl ether
silyl ether, alcohol, alkene, alkyne, ketone

Scheme 1. Catalytic boron-based reduction of amides.

The electron depleted borane **1** was used to reduce various functional groups, such as amides, indoles, ketones, enol ethers, or enamines. Later, Cantat^[7] and Adronov^[8] expanded the scope of the reaction with TMDS and PHMS as hydride donors. However, deactivation of the catalyst through stable amine– $\text{B}(\text{C}_6\text{F}_5)_3$ complexes required a relatively high temperature for the reaction to proceed (50–130 °C). Moreover, poor selectivity in the presence of esters or conjugated amides was observed.^[7] Interestingly, Beller et al. used the boronic acid **2** at 110–130 °C (Scheme 1) for the chemoselective reduction of tertiary, secondary, and primary amides.^[9]

In the context of our program to develop non-metal general catalysts for the mild and selective synthesis of amides, we recently reported the efficient catalyst borinic acid **3** for the synthesis of challenging dipeptides and transamidation reactions.^[10] Herein, we report a non-metal catalysed hydrosilylation of amides featuring low catalyst loading, low temperature, and useful chemoselectivity, which compare very favourably with previously described boron derivatives **1** and **2**.

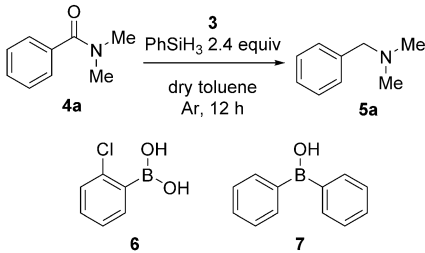
N,N-Dimethylbenzamide (**4a**) was chosen as a model substrate to identify optimal reaction conditions. A first attempt with 10 mol% of **3** and 2.4 equiv phenylsilane in toluene revealed complete conversion at 65 °C, while lower temperatures led to significantly slower reactions and incomplete conversions after 12 h (Table 1, Entries 1–3). 5 mol% of **3** provided a similar yield, but lower amounts significantly slowed down the reaction and little conversions were observed after 12 h (Table 1, Entries 4–6).

[a] A. Chardon, Dr. T. Mohy El Dine, Dr. R. Legay, Prof. J. Rouden, Dr. J. Blanchet Normandie Univ., ENSICAEN, UNICAEN, CNRS, LCMT, 14000 Caen (France) E-mail: jerome.blanchet@ensicaen.fr

[b] M. De Paolis COBRA, IRCOF, CNRS UMR 6014 & FR 3038 Université de Rouen et INSA de Rouen, 7682, Mt. St. Aignan (France)

Supporting information for this article can be found under <http://dx.doi.org/10.1002/chem.201604802>.

Table 1. Initial screening of the experimental conditions.



Entry	Catalyst	Loading [mol%]	T [°C]	Yield [%] ^[a]
1	3	10	65	97
2	3	10	45	(59)
3	3	10	20	(22)
4	3	5	65	97
5	3	2.5	65	(20)
6	3	1	65	(15)
7	6	10	65	(< 5)
8	7	10	65	(0)
9	3	5	65	80 ^[b]
10	3	5	65	41 ^[c]
11	3	5	20	98 ^[d]
12	3	5	0	54 ^[d]
13	3	1	20	57 ^[d,e]
14	3	1	45	79 ^[d,f]
15	1	10	20	g ^[d,f]

[a] Isolated yield. ¹H NMR conversions in parentheses [b] Using technical toluene. [c] Under aerobic conditions. [d] Neat conditions. [e] Reaction time 24 h. [f] Reaction time 18 h.

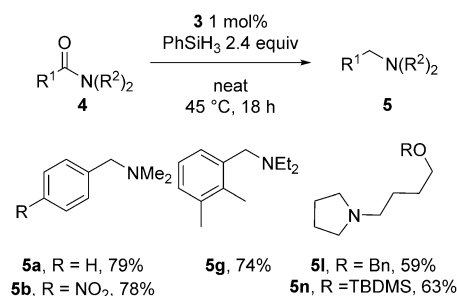
The use of 2-chlorophenylboronic acid (**6**) and bisphenylboronic acid (**7**) resulted in almost no reaction (Table 1, Entries 7 and 8). Those results illustrate the importance of the boronic acid nature of the catalyst and the necessity of both chlorine atoms.^[10] The reaction tolerated the use of non-anhydrous toluene. However, when exposed to air, the yield significantly dropped to 41% (Table 1, Entries 9 and 10). The absence of a solvent considerably increased the reduction rate, allowing thus to decrease the loading of **3** down to 1 mol% or the reaction temperature to 0 °C (Table 1, Entries 12–14), with slower reactions in these cases.

Accordingly, an amount of 5 mol% **3** with 2.4 equiv PhSiH₃ without solvent at room temperature were selected as optimal conditions (Table 1, Entry 11). Control experiments in the presence of **1** at room temperature provided a poor conversion (Table 1, Entry 15), a trend that was observed with other substrates (vide infra). Additionally, reaction in the absence of **3** led to no traceable product after 24 h at 65 °C. Interestingly, the reactivity was strongly connected to the nature of the silane. A screening of other hydrosilanes, such as polymethylhydrosiloxane (PHMS), triethylsilane, triphenylsilane, dimethylphenylsilane, and tetramethyldisiloxane (TMDS), revealed that only siloxanes PHMS and TMDS were active.^[11] Experiments involving PHMS as reductant afforded a 50% conversion after 12 h at 45 °C, while experiments carried out with TMDS reached a higher conversion of **4a** (88%), even though the reactions were conducted at room temperature. However TMDS led to an unexpected mixture of the desired amine **5a** and

benzaldehyde (ratio 1.6:1), which was never detected with any other silane hydrides. Next, we investigated the scope of the chemistry. Since the solubility of the reagents was scarcely an issue, neat conditions were investigated and only specific cases are reported in toluene. Independently to the electronic nature of the aromatic amide, high yields were obtained with amides **4b–e** bearing nitro, iodo, thiomethyl, or methoxy groups (Table 2, Entries 1–4). Amide **4f** was chemoselectively reduced in the presence of a ketone moiety at 45 °C (Table 2, Entry 5). Steric hindrance at the *ortho* position of the amide significantly slowed the reduction, leading to a moderate 67% yield for the *ortho*-substituted 2,3-dimethylbenzene derivative **5g** (Table 2, Entry 6). As expected, formamide was easily reduced to the corresponding *N*-methyl amine (**5a**; Table 2, Entry 7). Unprotected indole is known to react with borane **1** leading to indoline, as reported by Zhang et al.^[6] Pleasingly, the unprotected indole **4i** proved to be compatible with boronic acid **3** as well as furan **4j** (Table 2, Entries 8–9). The reduction conditions also tolerated the presence of free primary alcohols (no silylation of the alcohol moiety was observed) and high yields were obtained with amides **4k–p** bearing potentially interactive protecting groups,^[12,4c] such as allyl, benzyl *tert*-butyldimethylsilyl ethers, and benzyl carbamates (Table 2, Entries 10–15). Interestingly, when **1** was used in a comparative experiment with the amide **4m** under the conditions developed by Cantat,^[7] no reduction and complete cleavage of the allyl ether were observed.

Another critical point to ascertain was the absence of racemization with enantiopure starting materials, such as **4p**. Gratifyingly, amine **5p** was obtained as a single enantiomer upon reductive treatment (Table 2, Entry 15).^[11] Lactams are known to be difficult substrates in comparison to simple aromatic or aliphatic amides. Yet, lactams **4q** and **4r** were efficiently reduced at room temperature in 81% and 91% respective yield, while for lactam **4s** an increase in temperature to 45 °C was necessary to achieve a good conversion (Table 2, Entries 16–18). Worth noting was the high yield achieved for the chemoselective reduction of a lactam in the presence of an ester group such as in compound **4r**, whereas no conversion was observed for this substrate with catalyst **1**. The possibility to use a catalyst loading as low as 1 mol% was further demonstrated with a selection of substrates (Scheme 2).

Then, the chemoselectivity of the process was examined with conjugated amides, which are known as challenging sub-



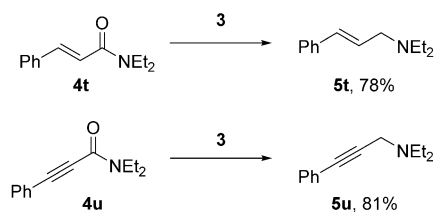
Scheme 2. Substrate scope with 1 mol% catalyst.

Table 2. Substrate scope of the hydrosilylation of amides catalysed by borinic acid **3**.^[a]

Entry	Amide	Amine yield [%] ^[b]	Entry	Amide	Amine yield [%] ^[b]	Entry	Amide	Amine yield [%] ^[b]
1			7			13		
2			8			14		
3			9			15		
4			10			16		
5			11			17		
6			12			18		

[a] General reaction conditions: amide **3** (5 mol%), PhSiH₃ (2.4 equiv), neat, under argon, 20 °C, 12 h. [b] Isolated yields. Yields in parentheses refer to modified reaction conditions (dry toluene, 65 °C). [c] Reaction was carried out at 45 °C. [d] No conversion with **1** as catalyst.

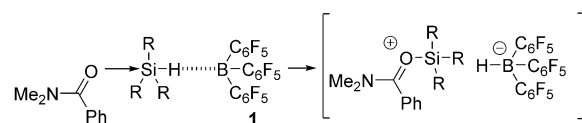
strates for such transformations^[7] due to the possibility of a conjugate addition of the hydride.^[4e] Interestingly, the cinnamyl amide **4t** was selectively reduced to the corresponding allylamine **5t** in 78% yield (Scheme 3). Importantly, no trace of a side product resulting of a conjugate addition was observed. A similar trend was observed with an alkyne-containing propargylamine **5u** that was obtained in 81% yield with no trace of **4t** or **5t**.



reaction condition: **3** (5 mol%), 1.2 equiv PhSiH₃, neat, 45 °C, 12 h

Scheme 3. Borinic acid-catalysed reduction of conjugated amides.

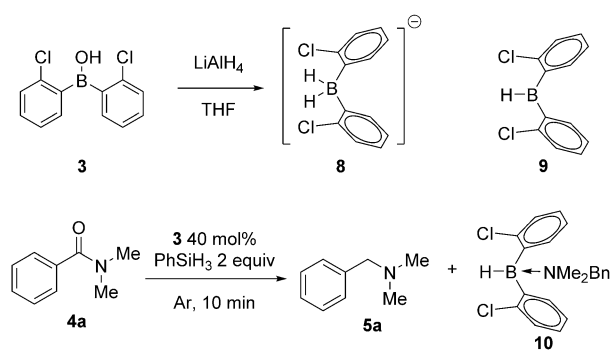
From a mechanistic point of view, hydrosilylations involving the borane **1** are known to involve a Lewis acid promoted abstraction of silane hydride to simultaneously generate a borohydride with the activation of the amide carbonyl (Scheme 4).^[13,14] Piers and co-workers elegantly demonstrated the existence of a borane-silane complex in a closely related system.^[14a] However, the mechanism involving borinic acid **2** has not been investigated so far. Since the Lewis acidity of the catalyst is the key parameter for the reactivity, it was surprising to observe a superior efficiency of the milder Lewis acid **3** over the stronger **1**.



Scheme 4. Mechanism of Si-H bond activation using the electron depleted borane **1**.^[13,14]

Therefore, we briefly investigated the mechanism of the reaction. First, the interaction between the catalyst and the silane was monitored by infrared spectroscopy at room temperature (see the Supporting Information). Since phenylsilane exhibits a characteristic strong vibration at 2154 cm^{-1} , it was expected to easily observe an alteration of the signal upon addition of increasing amounts of **3**. However, essentially a moderate shift of the O–H stretch vibration of **3** (3545 cm^{-1} , $\Delta\nu = 10\text{ cm}^{-1}$)^[11] was noticed, suggesting at best a weak interaction involving either the two hydrogen atoms in a sort of hydrogen bonding or an electrostatic interaction between the oxygen atom of **3** and the electrophilic silicon atom of phenylsilane.

More interestingly, when a neat stoichiometric mixture of **3** and amide **4a** was added to 2 equiv of phenylsilane, a spontaneous and exothermic release of hydrogen was observed (Scheme 5). Infrared analysis of the crude mixture indicated the complete disappearance of the **4a** characteristic vibration (1641 cm^{-1}) and of the O–H stretched vibration of **3**



Scheme 5. Species involved in the reduction.

(3545 cm^{-1}), unambiguously indicating the complete conversion of **4a** and **3**.^[11] ^{11}B NMR analysis displayed a single triplet at $\delta = -16.9\text{ ppm}$ and a diagnostic coupling constant of $^1J = 81.0\text{ Hz}$ that correlated with a quartet observed in the ^1H NMR spectrum at $\delta = 2.46\text{ ppm}$ ($^1J = 83\text{ Hz}$), likely suggesting the formation of the tetravalent dihydrido boron species **8** (Figure S12). This was confirmed by the reduction of **3** by LiAlH_4 (^{11}B NMR: t, $\delta = -17.2\text{ ppm}$, $^1J = 83\text{ Hz}$; ^1H NMR: q, $\delta = 2.11\text{ ppm}$, $^1J = 84\text{ Hz}$). Surprisingly, a stoichiometric amount of **8** in solution (THF) was found unreactive when exposed to **4a**.^[15]

More importantly, with only 40 mol% of **3**, a different scenario occurred; an almost complete conversion of **3** (^{11}B NMR: s, $\delta = 44.9\text{ ppm}$) was observed and two new signals appeared at 39.72 ppm and -0.67 ppm , respectively, in a 1:9 ratio (Figure 1). The major signal was unambiguously attributed to complex **10** (composed of amine **4a** and borane **9**) using HSQC ^1H , ^{11}B and NOE NMR experiments. The nature of the minor signal was tentatively attributed to a dimeric form of borane **9**, since it is known that dimeric dialkylborane displays a signal in the ^{11}B NMR region around $\delta = 25\text{--}30\text{ ppm}$.^[16]

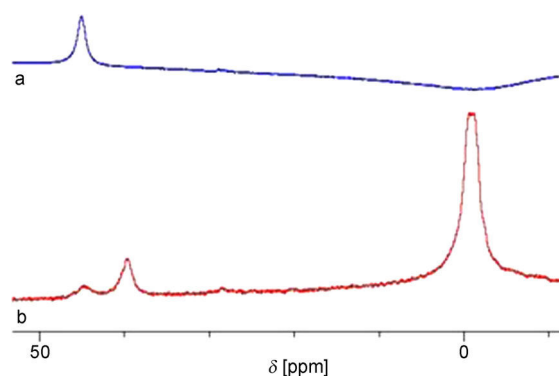
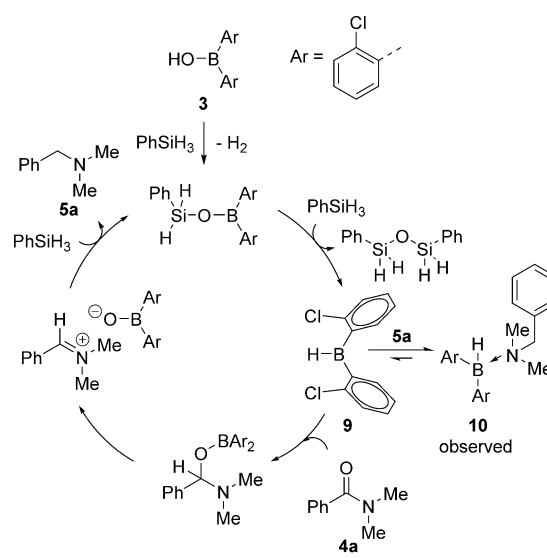


Figure 1. ^{11}B NMR spectrum of: a) pure **3** and b) after mixing of 40 mol% **3**, 1 equiv **4a**, and 2 equiv PhSiH_3 .

Finally, a control experiment ruled out the intervention of the Brønsted acidity of **3**; in the presence of 10 mol% of 2,6-di-*tert*-butylpyridine, **5a** was still isolated in 91% yield.^[11]

According to our investigations and since it is well known that the dehydrogenative addition of carboxylic acids to hydrosilanes in the presence of Lewis acids produces silyl esters,^[17] we propose a mechanism that differs slightly from the one accepted with **1** as catalyst (Scheme 6). Initially, borinic acid **3**



Scheme 6. Mechanistic proposal for the catalysed reduction of **4a**.

acid **3** is thought to form a silyloxyboron derivative in the presence of phenylsilane. A ligand exchange with another molecule of phenylsilane activated by the amide **4a** would then give the borane **9**, likely being the reducing species under our reaction conditions.^[18] Eventually, after complete conversion of the amide, a final ligand exchange involving **9** would produce the observed borohydride **8**.

In conclusion we have developed an efficient, very mild, and chemoselective reduction of tertiary amides that involves borinic acid **3**. Mechanistic studies suggest the involvement of the

amine–borane complex **10**. This reaction features the use of an easily synthesized catalyst^[10] with loading as low as 1 mol% and a reaction temperature as low as 0 °C. It is worth noting that this new procedure is especially user friendly, since reactions are performed at room temperature using standard equipment and solvent-free in most cases. Additionally, no stoichiometric activation of the amide is required.^[19] We anticipate that this procedure will become a strong alternative to metal- and perfluoroborane-based reactions and will facilitate the production of valuable functionalized amines from the corresponding amides.^[20]

Experimental Section

To an oven dried sealed tube under argon atmosphere, 2-chlorophenylborinic acid **3** (12.5 mg, 0.05 mmol, 0.05 equiv) was added, followed by the amide (1 mmol) and phenylsilane (0.295 mL, 2.4 mmol, 2.4 equiv). The resulting mixture was stirred for 12 h at room temperature. Thereafter volatiles were evaporated under vacuum. Purification by flash column chromatography afforded the desired amines. Further details can be found in the Supporting Information.

Acknowledgements

The authors thank the CNRS, Normandie Université, Labex Synorg (ANR-11-LABX-0029) for AC fellowship, the Conseil Régional de Normandie, and the European FEDER funding for financial support. TMED gratefully acknowledge ANR (ANR-12-JS07-0013 NeoACat) for a fellowship.

Keywords: amides · amines · borinic acid · organocatalysis · reduction

- [1] a) M. Hudlicky, *Reductions in Organic Chemistry*, Wiley, New York, **1984**; b) B. M. Trost, I. Fleming, *Comprehensive Organic Synthesis*, Vol. 8, Pergamon, Oxford, **1991**; c) J. Seyden-Penne, *Reductions by the Alumino- and Borohydrides in Organic Synthesis*, Wiley, New York, **1997**; for related recent report, see d) N. L. Lampland, M. Hovey, D. Mukherjee, A. D. Sadow, *ACS Catal.* **2015**, *5*, 4219–4226.
- [2] a) A. Ricci, *Modern Amination Methods*, Wiley, New York, **2000**; b) P. G. Andersson, I. J. Munslow, *Modern Reduction Methods*, Wiley, New York, **2008**; c) H. A. Wittcoff, B. G. Reuben, J. S. Plotkin, *Industrial Organic Chemicals*, 2nd ed., Wiley, New York, **2004**; d) D. J. C. Constable, P. J. Dunn, J. D. Hayler, G. R. Humphrey, J. L. Leazer, Jr., R. J. Linderman, K. Lorenz, J. Manley, B. A. Pearlman, A. Wells, A. Zaks, T. Y. Zhang, *Green Chem.* **2007**, *9*, 411–420.

- [3] R. J. P. Corriu, J. J. E. Moreau, M. Pataud-Sat, *J. Organomet. Chem.* **1982**, *228*, 301–308.
- [4] a) D. Addis, S. Das, K. Junge, M. Beller, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 6004–6011; *Angew. Chem.* **2011**, *123*, 6128–6135. For selected recent contributions, see: b) I. Sorribes, K. Junge, M. Beller, *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 14314–14319; c) O. O. Kovalenko, A. Volkov, H. Adolfsen, *Org. Lett.* **2015**, *17*, 446–449; d) N. Sakai, M. Takeoka, T. Kumaki, H. Asano, T. Konakahara, Y. Ogiwara, *Tetrahedron Lett.* **2015**, *56*, 6448–6451; e) A. Volkov, F. Tinnis, T. Slagbrand, I. Pershagen, H. Adolfsen, *Chem. Commun.* **2014**, *50*, 14508–14511. For a related review about main-group-element-catalysed reductions of unsaturated bonds, see: K. Revunova, G. I. Nikonov, *Dalton Trans.* **2015**, *44*, 840–866.
- [5] F. Tinnis, A. Volkov, T. Slagbrand, H. Adolfsen, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, *55*, 4562–4566; *Angew. Chem.* **2016**, *128*, 4638–4642.
- [6] M. X. Tan, Y. Zhang, *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 4912–4915.
- [7] E. Blondiaux, T. Cantat, *Chem. Commun.* **2014**, *50*, 9349–9352.
- [8] R. C. Chadwick, V. Kardelis, P. Lim, A. Adronov, *J. Org. Chem.* **2014**, *79*, 7728–7733.
- [9] Y. Li, A. Jesus, M. de La Torre, K. Grabow, U. Bentrup, K. Junge, S. Zhou, A. Bruckner, M. Beller, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 11577–11580; *Angew. Chem.* **2013**, *125*, 11791–11794.
- [10] a) T. Mohy El Dine, J. Rouden, J. Blanchet, *Chem. Commun.* **2015**, *51*, 16084–16087; b) T. Mohy El Dine, D. Evans, J. Rouden, J. Blanchet, *Chem. Eur. J.* **2016**, *22*, 5894–5898.
- [11] See the Supporting Information for full details.
- [12] V. Gevorgyan, M. Rubin, S. Benson, J.-X. Liu, Y. Yamamoto, *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 6179–6186.
- [13] J. M. Blackwell, E. R. Sonmor, T. Scoccitti, W. E. Piers, *Org. Lett.* **2000**, *2*, 3921–3923.
- [14] a) A. Y. Houghton, J. Hurnalainen, A. Mansikkamäki, W. E. Piers, H. M. Tuononen, *Nat. Chem.* **2014**, *6*, 983–988; b) S. Rendler, M. Oestreich, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 5997–6000; *Angew. Chem.* **2008**, *120*, 6086–6089, and references cited therein.
- [15] For isolated examples of amide reductions involving super hydride LiHBE₃ as catalyst, see: M. G. Manas, L. S. Sharninghausen, D. Balcells, R. H. Crabtree, *New J. Chem.* **2014**, *38*, 1694–1700; see Scheme S1 in the Supplementary Information for details.
- [16] J. A. Soderquist, H. C. Brown, *J. Org. Chem.* **1980**, *45*, 3571–3578.
- [17] V. Gevorgyan, M. Rubin, J.-X. Liu, Y. Yamamoto, *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 1672–1675, and references cited therein.
- [18] Z. M. Heiden, A. P. Lathem, *Organometallics* **2015**, *34*, 1818–1827.
- [19] For a recent room-temperature hydrosilylation of amines using B(C₆F₅)₃ and Tf₂O as stoichiometric activators, see: P.-Q. Huang, Q.-W. Lang, Y.-R. Wang, *J. Org. Chem.* **2016**, *81*, 4235–4243.
- [20] During the preparation of this manuscript a triphenylborane-catalysed reduction of amides appeared: D. Mukherjee, S. Shirase, K. Mashima, J. Okuda, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, *55*, 13326–13329; *Angew. Chem.* **2016**, *128*, 13520–13523.

Manuscript received: October 12, 2016

Accepted Article published: December 8, 2016



Final Article published: ■ ■ ■ ■, 0000

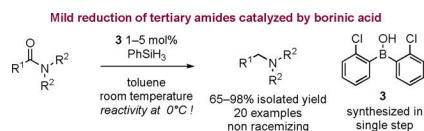
COMMUNICATION

Organocatalysis

A. Chardon, T. Mohy El Dine, R. Legay,
M. De Paolis, J. Rouden, J. Blanchet*

■■■ – ■■■

  **Borinic Acid Catalysed Reduction of Tertiary Amides with Hydrosilanes: A Mild and Chemoselective Synthesis of Amines**



Unexpected reactivity: The boronic acid-catalysed reduction of tertiary amides with the use of hydrosilanes efficiently and chemoselectively led to the formation of several useful amines under very mild conditions. The procedure tolerates a variety of functional groups and may become a strong alternative to metal- and perfluoroborane-based reactions.

Heterogeneous & Homogeneous & Bio- & Nano-

CHEMCATCHEM

CATALYSIS

Accepted Article

Title: Metal Free, Borinic Acid-Mediated Phosphine Oxides, Sulfoxides and N-Oxides Reductions.

Authors: Aurélien Chardon, Oriane Maubert, Jacques Rouden, and Jérôme Blanchet

This manuscript has been accepted after peer review and appears as an Accepted Article online prior to editing, proofing, and formal publication of the final Version of Record (VoR). This work is currently citable by using the Digital Object Identifier (DOI) given below. The VoR will be published online in Early View as soon as possible and may be different to this Accepted Article as a result of editing. Readers should obtain the VoR from the journal website shown below when it is published to ensure accuracy of information. The authors are responsible for the content of this Accepted Article.

To be cited as: *ChemCatChem* 10.1002/cctc.201700986

Link to VoR: <http://dx.doi.org/10.1002/cctc.201700986>

WILEY-VCH

www.chemcatchem.org



DOI: 10.1002/adsc.201((will be filled in by the editorial staff))

A Metal-Free Reduction of Phosphines Oxides, Sulfoxides and N-Oxides with Hydrosilanes using a Borinic Acid Pre-Catalyst.

Aurélien Chardon^[a], Orianne Maubert^[a], Jacques Rouden^[a] and Jérôme Blanchet^{[a]*}

^[a] Laboratoire de Chimie Moléculaire et Thio-organique, ENSICAEN, Université de Caen Basse-Normandie, CNRS, 6 boulevard du Maréchal Juin, 14050 Caen, France
+33 661720172, jerome.blanchet@ensicaen.fr

Received: ((will be filled in by the editorial staff))

Supporting information for this article is available on the WWW under <http://dx.doi.org/10.1002/adsc.201#####>.

Abstract. General reductions of phosphines oxides, sulfoxides and amines N-oxides were achieved by the combination of 2-chlorophenylborinic acid with phenylsilane. The methodology exhibit a broad substrate scope and operate in mild conditions, with only 2.5 mol% of the easily synthesized catalyst. Mechanistic investigations pointed out at a key borohydride intermediate, which brings back 2-chlorophenylborinic acid as a pre-catalyst.

Keywords : catalysis - borinic acid - reduction

1 Introduction

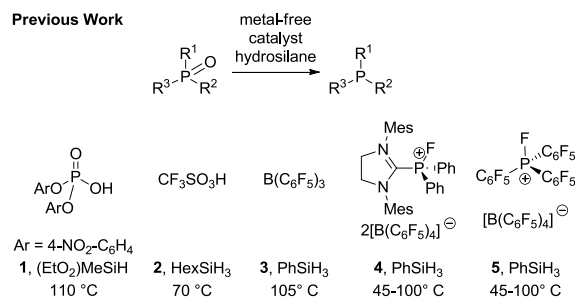
Phosphines have a central role in life science and in the chemical industries.^[1] Beside their involvement in classical chemical transformations (Rauhut-Currier, Morita-Baylis-Hillman, Mitsunobu, Appel and Wittig reactions^[2]) and more recent synthetic applications^[3], they are an important class of transition metal ligands that facilitated the development of useful arylation reactions. Since the pioneering work from Henri Kagan in the development of DIOP chiral diphosphine in 1971^[4a], their configurational stability enabled the use of chiral phosphines in many enantioselective process as ligands^[4] or catalysts.^[5]

Numerous methodology for the synthesis of phosphines have been reported, including nucleophilic or electrophilic substitutions with phosphine derivatives, hydrophosphination or Ullmann C-P coupling.^[6] Still, the reduction of phosphines oxides remained the most straightforward synthesis of phosphines.^[7] However, the mild reduction of the highly stable phosphorus-oxygen bond is much more challenging than the reduction of carbonyl compounds.

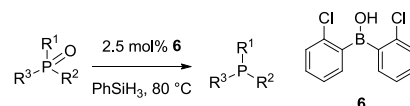
Most known reductions of phosphines oxide require an excess of air sensitive or expensive boron, aluminum hydrides or chlorosilanes reagents such as LiAlH₄, DIBAL-H, BH₃-SMe₂ or HSiCl₃.^[8] In sharp contrast hydrosilanes derivatives are considerably more stable and less toxic reductants that usually require the activation of the silicon-hydrogen bond by a

nucleophile, a Lewis or a Brønsted acid catalyst promote the reduction at moderate temperature. Lawrence introduced titanium (IV) catalysis^[9] in combination with (EtO)₃SiH while other catalysis based on copper, indium or iron have also been occasionally reported.^[10] More recently, Belintescu introduced phosphoric acid **1** as an efficient catalyst with significant chemoselectivities in the presence of ketone or an aldehyde.^[11a] Later, Werner reported the use of triflic acid **2** (Scheme 1).^[11b] In 2016, Oestreicher and Stephan jointly disclosed the use of B(C₆F₅)₃ and fluorophosphonium cations as efficient catalysts for the reduction of a range of phosphines oxide in the presence of phenylsilane^[12] (Scheme 1). Interestingly the use of electrophilic cations allowed to use lower temperatures and a higher functional-group tolerance was achieved when compared to B(C₆F₅)₃.

Previous Work



This Work



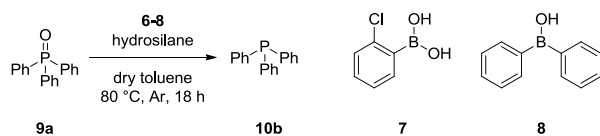
Scheme 1. Catalytic metal-free reduction of phosphine oxides using hydrosilanes.

This background, associated to the important development of phosphine catalysed transformations

Accepted Manuscript

1 relying on the in situ reductive regeneration of the
 2 phosphine^[14], appeared an attractive basis for
 3 investigating alternative reductions conditions. In the
 4 context of our program to develop a general metal-free
 5 catalyst for challenging chemical transformations, we
 6 introduced 2-chlorophenylborinic acid **6** for difficult
 7 dipeptides catalysed synthesis, mild transamination
 8 reactions and amide reductions.^[15] Herein is reported
 9 a general and efficient reduction of phosphine oxides
 10 sulfoxides and N-oxides, featuring mild conditions and
 11 low loading of **6**.

12 **Table 1.** Initial screening of experimental conditions.



Entry	Catalyst (loading)	Hydrosilane (equiv)	Yield (%) ^[a]
1	-	PhSiH ₃ (2.4)	(0)
2	7 (2.5 mol%)	PhSiH ₃ (2.4)	(20)
3	8 (2.5 mol%)	PhSiH ₃ (2.4)	(24)
4	6 (5 mol%)	PhSiH ₃ (2.4)	95 (> 99)
5	6 (2.5 mol%)	PhSiH ₃ (2.4)	(18) ^[b]
6	6 (2.5 mol%)	PhSiH ₃ (2.4)	94 (> 99)
7	6 (2.5 mol%)	PhSiH ₃ (1.2)	(19)
8	6 (5 mol%)	Et ₃ SiH (7)	(0)
9	6 (5 mol%)	TMDS (3.5)	(0)
10	6 (5 mol%)	PhMe ₂ SiH (7)	(0)
11	6 (5 mol%)	n-HexSiH ₃ (2.4)	(61)
12	6 (5 mol%)	(C ₁₈ H ₃₇)SiH ₃ (2.4)	(63)

13
 14 ^[a] Isolated yield. ³¹P NMR conversion in parenthesis. ^[b] At
 15 45 °C.

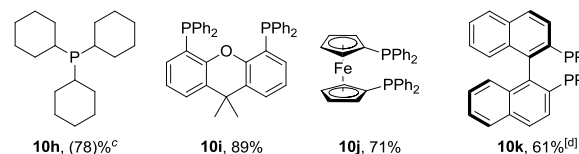
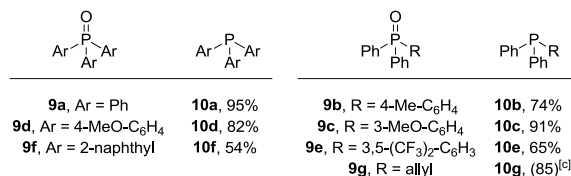
16 Results and Discussion

17 Triphenylphosphine oxide was selected as a model
 18 substrate to optimize the reaction conditions. First, a
 19 control experiment in the absence of **6** revealed no
 20 background reaction (Table 1, entry 1). The use of 2-
 21 chlorophenylboronic acid **7** as catalyst was found
 22 inefficient, in line with similar observations by Belle
 23 (Table 1, entry 2).^[16] With simple benzene borinic
 24 acid **8**, the same inefficiency was observed (Table 1
 25 entry 3). Remarkably, the use of **6** (5 mol%) led to
 26 total conversion at 80 °C after 18 hours. While lower
 27 temperature of 45 °C significantly slowed down the
 28 reaction (Table 1, entry 5), decreased loading to 2.5
 29 mol% did not alter the outcome of the reaction with a
 30 94% isolated yield (Table 1, entry 6).

31 Interestingly, the reactivity was connected to the
 32 hydrosilane nature. A screening of other hydrosilanes
 33 such as tetramethyldisiloxane (TMDS), triethylsilane
 34 and dimethylphenylsilane led to no detectable
 35 conversion (Table 1, entries 8-10), thus pointing at the
 36 steric factor around the silicon atom. The electronic
 37 properties of the silane were further investigated
 38 experiences involving alkyl primary hydrosilanes as
 39 reducing agents delivered slower reactions (Table 1
 40 entries 11-12), suggesting that the electrophilicity of
 41 the silicon atom is another relevant parameter. Finally,
 42 an amount of 2.5 mol% of borinic acid **6** with 2.4
 43 equivalents of PhSiH₃ in toluene at 80 °C was retained
 44 as optimal condition (Table 1, entry 2).

Next we investigated the scope of the reaction.
 Independently to the position of methyl or methoxy
 group on the aromatic ring, 74-91% yields were
 obtained with phosphines oxides **9b-9d** (Table 2). In
 the presence of electron-withdrawing substituents
 such as trifluoromethyl groups, the reaction afforded
10e with a decreased 65% isolated yield (Table 2).
 Increased steric hindrance by adding a naphthyl
 substituent led to a moderate 54% isolated yield from
 phosphine oxide **9f** (Table 2) and the exchange of a
 phenyl group with an allyl moiety gave 85%
 conversion (determined by ³¹P NMR). Electron rich
 tricyclohexylphosphine **10h** was also obtained
 successfully with an isolated yield of 78%. This
 methodology was next applied to the reduction of
 diphosphine oxides, which are known as more difficult
 substrates due to the possible formation of complex
 mixture of bis- and mono-phosphines.^[13] Nevertheless
 in our conditions xantphos **10i** and ferrocene
 bis(diphenylphosphine) **10j** were efficiently reduced
 in 71-89% yields with no monophosphine being
 detected (Table 2). Bis-oxide of BINAP required
 extended reaction time to give **10k** with an acceptable
 61% isolated yield without detectable racemization
 (Table 2, see SI for related HPLC data).

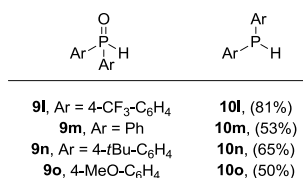
70 **Table 2.** Borinic acid catalysed reduction of tertiary
 71 phosphine oxides.^[a,b]



^[a] General reaction conditions: phosphine, **6** (2.5 mol%
 PhSiH₃ (2.4 equiv), dry toluene, under argon, 80 °C, 18 h.
^[b] Isolated yields. Conversion determined by ³¹P NMR
 analysis in parenthesis. ^[c] Reaction time 36 h. ^[d] Reaction
 time 24 h.

Having in hands a robust protocol for the reduction
 of tertiary phosphine oxides we orientated our effort
 toward the reduction of secondary phosphine oxides
 a class of underinvestigated substrates.^[9b, 17] The
 result was observed with the trifluoromethyl
 substituted phosphine oxide leading to **10l** with 81%
 conversion as determined using ³¹P NMR
 spectroscopy, while phenyl or electron rich aryl rings
 bearing methoxy or tert-butyl group gave decreased
 conversions of 50-65%.

Table 3. Borinic acid catalyzed reduction of secondary
 phosphine oxides.^[a]



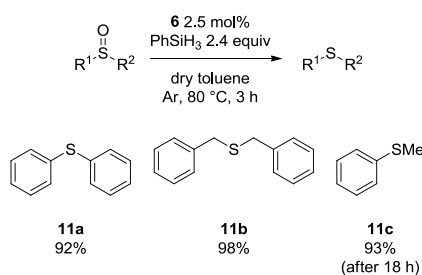
- 1
2 [a] General reaction conditions: phosphine, **6** (2.5 mol%),
3 PhSiH₃ (2.4 equiv), dry toluene, under argon, 80 °C, 18 h.
4 Conversion determined by ³¹P NMR analysis in parenthesis.

5 Having covered phosphine oxides reduction using
6 2-chlorophenylborinic acid **6**, we turn our attention on
7 the reductive cleavage of other oxygen-heteroatom
8 bonds present in sulfoxides and amine N-oxides. 43

9 Due to their useful reactivity, amines N-oxides and
10 sulfoxides are frequently encountered in synthetic
11 organic chemistry^[18] and their uses is usually related
12 to efficient deoxygenation methods to obtain amines
13 and sulfides. 45

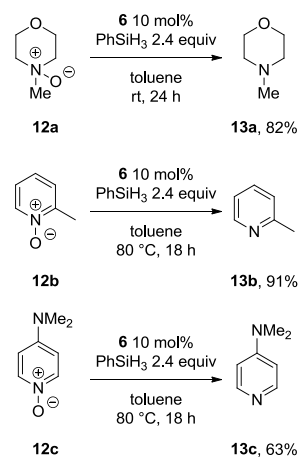
14 Reduction of sulfoxides and amine N-oxides are
15 well-known when considering methods using
16 stoichiometric reducing species.^[19] However very few
17 methods relied on the use of a catalyst to promote mild
18 deoxygenation of sulfoxides or amine N-oxides
19 illustrated by scarcity of metal based procedures.^[19]
20 Moreover, only few methodologies involving
21 hydrosilanes are reported to date.^[21] Accordingly
22 mild and catalytic method involving hydrosilanes was
23 envisaged to be of high utility. 55

24 The scope of the sulfoxides reduction was explored
25 with previously developed reaction conditions after
26 control experiment which showed no conversion in
27 absence of borinic acid **6**. Rapid reductions at 80 °C
28 were observed giving sulfides **11a** and **11b** in 92% and
29 98% yields respectively (Scheme 2). In contrast
30 methylsulfinylbenzene **11c** was obtained in 93% yield
31 after a longer reaction time of 18 h (Scheme 2). 63



- 32
33 **Scheme 2.** Borinic acid catalysed reduction of sulfoxides. 75

34 Our reactions conditions were easily extended to the
35 reduction of N-oxides. Then, N-oxide derived from a
36 tertiary alkyl amine was found markedly easier to
37 reduce than pyridinium N-oxides. After controlling the
38 absence of reactivity without borinic acid **6**,
39 corresponding N-methylmorpholine **13a** was obtained
40 with 82 % at room temperature, while 2-
41 methylpyridine **13b** and DMAP **13c** were obtained in
42 91% and 63% yield respectively at 80 °C (Scheme 3). 78



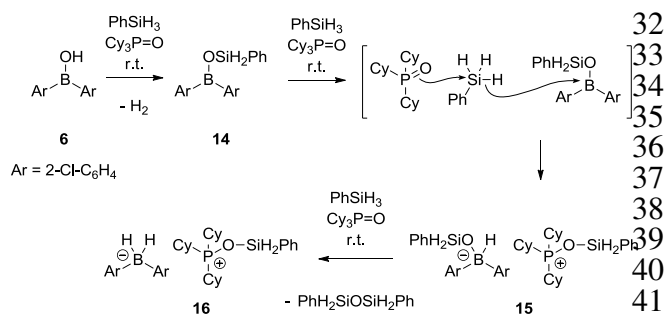
Scheme 3. Borinic acid catalysed reduction of N-oxides.

Mechanism

First, a potential involvement of the Brønsted acidity of **6** was ruled out by a control experiment using 5 mol% of 2,6-di-*t*-butylpyridine as proton scavenger which afforded 97% conversion after hours.

As a consequence, the Lewis acid-base interaction between borinic acid **6** and various phosphine oxides was investigated: equimolar quantities of **6** and (Ph)₃PO or (*c*-Hex)₃PO were mixed in deuterated toluene and heated at 80 °C for several hours. A careful ³¹P NMR analysis did not reveal any new signals while ¹¹B NMR analysis revealed minor protodeborylation leading to boronic acid **7**.^[22]

When phenylsilane was added at room temperature a significant evolution of hydrogen was observed over ten minutes. While (Ph)₃PO gave puzzling NMR data (*c*-Hex)₃PO delivered a clearer picture: a new singlet at 69.8 ppm (tol-*d*₈) and complete conversion of starting oxide (45 ppm) were observed. Additionally, ¹¹B NMR of the mixture displayed complete conversion of borinic acid **6** associated to a new characteristic triplet at δ -16.4 ppm (¹J = 85.0 Hz) matching previously characterized borohydride **16**.^[22] Those observations likely suggest an ionic mechanism that involve fast dehydrogenative coupling between **6** and PhSiH₃ with the assistance of (*c*-Hex)₃PO yielding an elusive boronate **14** which very rapidly abstracts additional hydrides to the observed borohydride (Scheme 4). The nature of the phosphonium counterion was indicated by the significant high field shift of the ³¹P signal matching structurally similar phosphonium and the existence of an indicative ²J_{P,Si} coupling of 29 Hz.^[22]

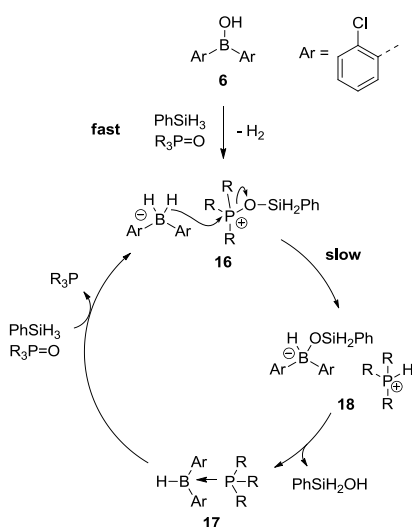


2 **Scheme 4.** Early stage of the reaction at room temperature.

3 Upon aging the reaction at room temperature for 4
4 hours a new ^{31}P signal characteristic of phosphine-
5 borane complex **17** [$\delta^{31}\text{P}$ 15.4 ppm, $\delta^{11}\text{B}$ -28.8 ppm,
6 $^1J_{\text{P,B}} = 65$ Hz, $^2J_{\text{H,P}} = 18$ Hz) appeared very slowly.^[24]
7 After warming the reaction mixture at 80 °C for 2h30,
8 conversion smoothly increased to 50%. In ^{11}B NMR
9 second minor signal appeared ($\delta^{11}\text{B}$ -42.9 ppm, HSQC
10 [^1H , ^{11}B] correlation) and was tentatively attributed to
11 intermediate borohydride **18**.^[21] Finally, warming at
12 80 °C for 16 hours led to the complete conversion of
13 borohydride **16** to yield phosphine-borane **17** in
14 equilibrium with free tricyclohexylphosphine **10**
15 (Scheme 5).^[22] Hence, those observations attribute to
16 2-chlorophenylborinic acid **6** the role of a pre-catalyst.

17 Accordingly to those observations, the following
18 mechanism is proposed.^[12c] After a dehydrogenative
19 step and further hydride abstractions from
20 phenylsilane with the nucleophilic assistance of
21 phosphine oxide (or corresponding phosphine after
22 one turnover), the borinic acid **6** is converted rapidly
23 into the borohydride **16**. Then a slow intramolecular
24 hydride shift led to the phosphine-borane complex **17**
25 which upon interaction with excess phenylsilane
26 delivered free phosphine and regenerated borohydride
27 **16**.

29



30

31 **Scheme 5.** Mechanism of the reduction.

32 Conclusions

33 In summary we developed an efficient procedure
34 relying on the easily synthesized and bench stable 2-
35 chlorophenylborinic acid **6** for the metal-free
36 reduction of phosphines oxides which nicely
37 complement previously reported Brønsted acid
38 catalysed methodologies by Beller and Werner. The
39 corresponding phosphines were obtained with good
40 yields and low catalyst loading (2.5 mol%).
41 Furthermore our reaction conditions have been easily
42 extended to the reduction of representative sulfoxides
43 and amine N-oxides.^[25] A careful NMR monitoring of
44 the reaction pointed out to a borohydride as the key
45 reducing specie while 2-chlorophenylborinic acid
46 has to be considered as a pre-catalyst.

47 Experimental Section

48 General Procedure A for Phosphines Oxides Reducti

49 To a dried tube under argon were introduced borinic a
50 **6** (3.1 mg, 0.0125 mmol, 0.025 equiv) followed
51 triphenylphosphine oxide **9a** (139 mg, 0.5 mmol). The tu
52 was flushed three times with argon and capped with a rub
53 septum, then phenylsilane was added (0.150 mL, 1.2 mm
54 2.4 equiv), followed by dry toluene previously degassed
55 mL). The resulting mixture was stirred for 18 hours at 80
56 The crude mixture was concentrated under reduced press
57 and the residue purified by flash column chromatograp
58 (cyclohexane/EtOAc) to yield the corresponding phosph
59 **10a**.

60 Acknowledgements

61 The authors thank the CNRS, Normandie université, Labex Syn
62 (ANR-11-LABX-0029) for AC fellowship, the Conseil Régiona
63 Normandie and the European FEDER fundings for finan
64 support.

65

66 References

- 67 [1] a) L. D. Quin, in *A Guide to Organophospho*
68 *Chemistry*, John Wiley & Sons, New York, **2000**.
- 69 [2] a) J. J. Li in *Name Reactions*, 5th ed., Springer, **2014**.
70 related reviews see a) S. Fletcher, *Org. Chem. Fr*
71 **2015**, 2, 739-752. b) V. S. C. de Andrade, M. C. S.
72 Mattos, *Curr. Org. Synth.* **2015**, 12, 309-327. c) B. ...
73 Maryanoff, A. B. Reitz, *Chem. Rev.* **1989**, 89, 863-927.
74 d) M. Shi, F. Wang, M.-X. Zhao, Y. Wei in *The*
75 *Chemistry of the Morita-Baylis-Hillman Reaction*, **2011**.
76 RSC Catalysis Series.
- 77 [3] Phosphine catalysis of allenes with electrophiles: Z.
78 Wang, X. Xu, O. Kwon, *Chem. Soc. Rev.* **2014**, 43,
79 2927-2940.
- 80 [4] a) T. P. Dang, H. B. Kagan, *J. Chem. Soc., Chem.*
81 *Commun.* **1971**, 481. b) T. Kégl, L. Kollár in
82 *Comprehensive Inorganic Chemistry II*, 2nd ed. (Eds.: J.

Accepted Manuscript

- 1 Reedijk, K. Poepelmeier), Elsevier, Amsterdam, **2013** 59
 2 271-308. c) L.-W. Ye, J. Zhou, Y. Tang, Chem. Soc. Rev **60**
 3 **2008**, 37, 1140-1152. 61
- 4 [5] a) Y. Wei, M. Shi, Chem. Asian J. **2014**, 9, 2720-2734 62
 5 b) Y. Xiao, Z. Sun, H. Guo, O. Kwon, Beilstein J. Org 63
 6 Chem. **2014**, 10, 2089-2121. 64
- 7 [6] For a general review covering phosphines synthesis 65
 8 through C-P bond formation see: a) I. Wauters, W 66
 9 Debrouwer, C. V. Stevens Beilstein J. Org. Chem. **2014**, 67
 10 10, 1064-1093. For a review about hydrophosphination 68
 11 see: b) A. C. Gaumont, M. Gulea in Science of Synthesis 69
 12 Houben-Weyl: Methods of Molecular Transformations 70
 13 Thieme, Stuttgart, **2007**, 33, 711-725. 71
- 14 [7] For recent reviews see: a) T. Kovacs, G. Keglevich, Cur 72
 15 Org. Chem. **2017**, 21, 569-585. b) D. Hérault, D. H 73
 16 Nguyen, D. Nuel, G. Buono, Chem. Soc. Rev. **2015**, 44 74
 17 2508-2528. 75
- 18 [8] a) P. D. Henson, K. Naumann, K. Mislow, J. Am. Chem 76
 19 Soc. **1969**, 91, 5645-5646. b) T. Imamoto, T. Oshiki, T 77
 20 Onozawa, T. Kusumoto, K. Sato, J. Am. Chem. Soc. 78
 21 **1990**, 112, 5244-5252. c) S. Kobayashi, M. Suzuki, T 79
 22 Saegusa, Polym. Bull. **1982**, 8, 417-420. d) C. A 80
 23 Busacca, R. Raju, N. Grinberg, N. Haddad, P. James 81
 24 Jones, H. Lee, J. C. Lorenz, A. Saha, C. H. Senanayake 82
 25 J. Org. Chem. **2008**, 73, 1524. e) For a BH₃ reduction of 83
 26 specifically hydroxyalkyl substituted tertiary phosphine 84
 27 oxides see: S. Sowa, M. Stankevič, A. Szmigielska, H. 85
 28 Małuszyńska, A. E. Koziół, K. M. Pietrusiewicz, J. Org 86
 29 Chem. **2015**, 80, 1672-1688. f) H. Kawakubo, M 87
 30 Kuroboshi, T. Yano, K. Kobayashi, S. Kamenoue, T 88
 31 Akagi, H. Tanaka, Synthesis **2011**, 2011, 4091-4098. 89
 32 H.-C. Wu, J.-Q. Yu, J. B. Spencer, Org. Lett. **2004**, 6 90
 33 4675-4678. 91
- 34 [9] a) T. Coumbe, N. J. Lawrence, F. Muhammad 92
 35 Tetrahedron Lett. **1994**, 35, 625-628. See also with 93
 36 TMDS as hydride b) M. Berthod, A. Favre-Réguillon, 94
 37 Mohamad, G. Mignani, G. Docherty, M. Lemaire 95
 38 Synlett **2007**, 1545-1548. 96
- 39 [10] a) Y. Li, S. Das, S. Zhou, K. Junge, Beller, M. J. Am 97
 40 Chem. Soc. **2012**, 134, 9727-9732. b) C. Petit, E. Poli, A 98
 41 Favre-Réguillon, L. Khrouz, S. Denis-Quanquin, L 99
 42 Bonneviot, G. Mignani, M. Lemaire, ACS Catal. **2013**, 100
 43 3, 1431-1438. c) L. Pehlivan, E. Méta, D. Delbrayelle 101
 44 G. Mignani, M. Lemaire, Tetrahedron **2012**, 68, 3151- 102
 45 3155. d) S. Rommel, C. Belger, J.-M. Begouin, B 103
 46 Plietker, ChemCatChem **2015**, 7, 1292-1301. 104
- 47 [11] a) Y. Li, L.-Q. Lu, S. Das, S. Pisiewicz, K. Junge, M 105
 48 Beller, J. Am. Chem. Soc. **2012**, 134, 18325-18329. For 106
 49 the use of TfOH see: b) M.-L. Schirmer, S. Jopp, J. Holz 107
 50 A. Spannenberg, T. Werner, Adv. Synth. Catal. **2016**, 108
 51 358, 26-29. See also c) K. Fourmy, A. Voituriez, Org 109
 52 Lett., **2015**, 17, 1537-1540. For a specific reduction at 110
 53 room temperature in the context of catalysed Wittig 111
 54 olefination see: d) C. J. O'Brien, F. Lavigne, E. E. Coyle, 112
 55 A. J. Holohan, B. J. Doonan, Chem. Eur. J. **2013**, 19 113
 56 5854-5858 114
- 57 [12] Phenylsilane reduction of phosphine oxides with 115
 58 complete stereospecificity was shown earlier at high 116
- temperature. a) H. Fritzsche, U. Hasserodt, F. Korte, 117
 Chem. Ber. **1964**, 97, 1988-1993. Lower temperatures 118
 are reported for dialkylaryl or trialkylphosphines b) K. 119
 L. Marsi, J. Org. Chem. **1974**, 39, 265-267. See also c) 120
 O. M. Demchuk, R. Jasiński, K. M. Pietrusiewicz, 121
 Heteroatom Chem. **2015**, 26, 441-448. 122
- [13] M. Mehta, I. G. de la Arada, M. Perez, D. Porwal, M. 123
 Oestreich, D. W. Stephan, Organometallics **2016**, 35, 124
 1030-1035. 125
- [14] a) N. Saleh, A. Voituriez, Tetrahedron Lett, **2016**, 57, 126
 4443-4451. b) Z. Lao, P. H. Toy, Beilstein J Org Chem 127
2016, 12, 2577-2587. 128
- [15] a) T. Mohy El Dine, J. Rouden, J. Blanchet, Ch 129
 Commun. **2015**, 51, 16084-16087. b) A. Chardon, 130
 Mohy El Dine, R. Legay, M. De Paolis, J. Rouden 131
 Blanchet, Chem. Eur. J. **2017**, 23, 2005-2009. 132
- [16] In reference 11a, M. Beller observed similar trend w 133
 benzene boronic acid. 134
- [17] a) C. Petit, A. Favre-Réguillon, G. Mignani, 135
 Lemaire, Green Chem. **2010**, 12, 326-330. b) C. 136
 Busacca, J. C. Lorenz, N. Grinberg, N. Haddad, 137
 Hrapchak, B. Latli, H. Lee, P. Sabila, A. Saha, 138
 Sarvestani, S. Shen, R. Varsolona, X. Wei, C. 139
 Senanayake, Org. Lett. **2005**, 7, 4277-4280. c) J. 140
 Pilard, G. Baba, A.-C. Gaumont, J.-M. Denis, Syn 141
1995, 1168-1170. 142
- [18] For reviews see a) H. Pellissier, Tetrahedron **2006**, 143
 5559-5601. b) S. Youssif, Arkivoc **2001**, 242-268. A 144
 see c) L.-C. Campeau, S. Rousseaux, K. Fagnou, J. / 145
 Chem. Soc. **2005**, 127, 18020-18021. d) E. Nicolás, 146
 Vilaseca, E. Gilralt, Tetrahedron. **1995**, 51, 5701-57 147
- [19] For reviews on deoxygenation of sulfoxides see a) 148
 Madesclaire, Tetrahedron **1988**, 44 (21), 6537-6580 149
 H. Firouzabadi, A. Jamalian, J. Sulfur Chem. **2008**, 150
 53-97. For selected method see c) Y. Jang, K. T. Kim, 151
 B. Jeon, J. Org. Chem., **2013**, 78, 6328-6331. d) R. P 152
 A.-H. Liu, C.-B. Huang, X.-D. Li, L.-N. He, Green Che 153
2013, 15, 1274-1279. And references cited therein. 154
 reviews on deoxygenation of N-oxides see reference 155
 See also e) H. P. Kokalta, P. F. Thomson, S. Bae, V. 156
 Doddi, M. K. Lakshman, J. Org. Chem. **2011**, 79, 78 157
 7848. f) A. T. Londregan, D. W Piotrowski, J. Xi 158
 Synlett. **2013**, 24, 2695-2700. 159
- [20] a) R. Sanz, J. Escribano, R. Aguado, M. R Pedrosa 160
 J. Arnáiz, Synthesis, **2004**, 1629-1632. b) R. Balic 161
 Synthesis **1989**, 645-646. .c) M. Abbasi, M. 162
 Mohammadzadeh, Z. Moradi, Bull. Chem. Soc. Jap 163
2016, 89, 405-407. d) M. Abbasi, M. R. 164
 Mohammadzadeh, Z. Moradi, Tetrahedron. Lett. **2015**, 165
 56, 6610-6613. e) S. Youssif, Arkivoc, **2001**, 242-268. f) 166
 J. Jeong, D. Lee, S. Chang, Chem. Commun, **2015**, 51, 167
 7035-7035. g) S. Enthaler, Catal. Lett. **2012**, 142, 1306- 168
 1311. 169
- [21] a) S. Donck, E. Gravel, N. Shah, D. V. Jawale, E. Doris, 170
 I. N. N. Namboothiri, RSC Adv. **2015**, 5, 50865-50868. 171
 b) A. C. Fernandes, C. C. Romao, Tetrahedron. **2006**, 62, 172
 9650-9654. 173

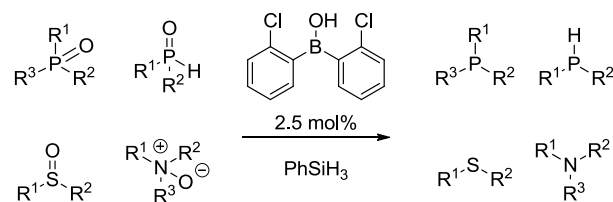
- 1 [22] See supporting information. 7
- 2 [23] $[\text{Et}_3\text{SiO-P}(\text{Et})_3]^+$ was previously reported : $\delta^{31}\text{P}$ 88.6 8
3 ppm, $^2J_{\text{Si,P}} = 20$ Hz. However, in our case ^{29}Si NMR data 9
4 were not recorded successfully. See H10
5 Großekappenberg, M. Reißmann, M. Schmidtman, T11
6 Müller, *Organometallics* **2015**, 34, 4952-4958. 12
- 7 [24] $[\text{H}_3\text{B-}\rightarrow\text{P}(\text{Et})_3]$ was previously reported : $\delta^{31}\text{P}$ 21.0 ppm,
8 $^1J_{\text{P,B}} = 64.4$ Hz. No $^2J_{\text{P,H}}$ is reported with BH_3 . See
9 reference 11b.
- 10 [25] During the edition of this manuscript, a method
11 appeared based on $\text{B}(\text{C}_6\text{F}_5)_3$. See : F. Ding, Y. Jiang, S. Gan,
12 R. L.-Y. Bao, K. Lin, L. Shi, *Eur. J. Org. Chem.* **2017**,
13 10.1002/ejoc.201700489

COMMUNICATION

Metal Free, Borinic Acid-Catalysed Phosphine Oxides, Sulfoxides and N-Oxides Reductions.

Adv. Synth. Catal. **Year**, Volume, Page - Page

Aurélien Chardon^[a], Orianne Maubert^[a], Jacques Rouden^[a] and Jérôme Blanchet^{[a]*}



Résumé

L'utilisation des acides de Lewis dérivés du bore tels que les boranes, les acides boroniques et les acides boriniques a émergé récemment comme une alternative intéressante aux métaux de transitions dans le domaine de la catalyse. Lors des travaux précédemment effectués au laboratoire par Tharwat Mohy El Dine, la synthèse d'acides boriniques originaux a été effectuée. Ces catalyseurs ont montrés une activité remarquable et supérieure aux dérivés boroniques correspondants pour la synthèse catalytique de dipeptides et la réaction de formylation d'amines.

Au cours de nos travaux, il nous a été possible d'évaluer l'apport des acides boriniques pour la catalyse de la réduction des amides dans des conditions douces avec une bonne compatibilité fonctionnelle, le mécanisme réactionnel a également pu être rationalisé. Nous avons ensuite évalué l'activité du même acide borinique pour la réaction de réduction des oxydes de phosphines, des sulfoxydes et des N-oxydes d'amines. Après une étude mécanistique portant sur le transfert d'hydrure d'un hydrosilane vers un acide borinique, l'apport des acides boriniques pour l'hydrosilylation des cétones, aldéhydes et imines a également été étudié. Une méthodologie coopérative entre un hydrosilane et un acide borinique pour la catalyse de la réaction d'amidation a été développée. Enfin, une étude théorique utilisant la RMN et la DFT a permis de rationaliser la relation structure activité de nos catalyseurs.

L'ensemble de ces travaux confirme le potentiel des acides boriniques en tant que catalyseurs efficaces pour de nombreuses réactions.

Abstract

Boron based Lewis acid such as borane, boronic and borinic acids, has recently emerged as a strong alternative to transition metal catalysts for catalysis. During Tharwat Mody El Dine thesis, a range of original borinic acids have been synthesized. These catalysts have been used to investigate catalytic peptides synthesis and amines formylation.

This thesis work with aimed the association between borinic acids and hydrosilanes for organic synthesis. In the first part a borinic acid catalyzed amides reductions have been developed, our methodology work in mild conditions and displayed high chemoselectivities. In a second chapter, we will study the activity of borinic acids for the reduction of phosphine oxides, sulfoxides and amine N-oxide. After a study on the formation of previously observed amine-borane, a borinic acid mediated ketones, aldehydes and imines hydrosilylation have been demonstrated in the third chapter. In the fourth chapter a cooperative borinic acid-hydrosilane mediated amide bond formation has been developed, the mild conditions and the absence of racemization appear as the keys elements of this methodology. Finally, RMN and DFT instruments have been used to understand the relationship between structure and reactivity of borinic acids.

All this study confirms the potential of borinic acids as efficient metal-free catalysts in many organic transformations.

Mots clés : catalyse, acide borinique, hydrosilane, réduction, amides.

Adresse : LCMT 6 Boulevard Maréchal Juin 14050 Caen UMR 6507

