



**HAL**  
open science

# Synthèse et caractérisation de nouveaux dérivés du closo-decahydro-decaborate par activation de la liaison B-H

Nadine Mahfouz

► **To cite this version:**

Nadine Mahfouz. Synthèse et caractérisation de nouveaux dérivés du closo-decahydro-decaborate par activation de la liaison B-H. Matériaux. Université de Montpellier; Université Libanaise, 2023. Français. NNT : 2023UMONS081 . tel-04601942

**HAL Id: tel-04601942**

**<https://theses.hal.science/tel-04601942>**

Submitted on 5 Jun 2024

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

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

# THÈSE POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR DE L'UNIVERSITÉ DE MONTPELLIER

En Chimie et physico-chimie des matériaux

École doctorale Sciences Chimiques Balard

Unité de recherche UMR 5253, ICGM-Institut Charles Gerhardt de Montpellier

En partenariat international avec Université Libanaise, LIBAN

**Synthèse et caractérisation de nouveaux dérivés du closo -  
decahydro-decaborate par activation de la liaison B-H.**

Présentée par Nadine MAHFOUZ

Le 14 juin 2023

Sous la direction de Ahmad MEHDI et Daoud NAOUFAL

Devant le jury composé de

Bohumir GRUNER, Professeur, Czech Academy of Sciences , République Tchèque

Eric BESSON, Maître de conférences, HDR, Université Aix Marseille

Jean-Yves WINUM, Professeur, Université de Montpellier

Houssam OBEID, Professeur, Université Libanaise

Daoud NAOUFAL, Professeur, Université Libanaise

Ahmad MEHDI, Professeur, Université de Montpellier

Rapporteur

Rapporteur

Président du jury

Examineur

Co-directeur de thèse

Directeur de thèse



UNIVERSITÉ  
DE MONTPELLIER



**Si le chemin vers vos objectifs**

**Parait difficile au début**

**C'est certainement qu'il**

**sera magnifique à l'arrivée.**



## Remerciements

Cette thèse est le fruit d'une collaboration continue entre l'Université de Montpellier et l'Université Libanaise. Il me sera très difficile de remercier tout le monde car c'est grâce à l'aide de nombreuses personnes que j'ai pu mener cette thèse à son terme.

Tout d'abord, un très grand merci au Professeur Daoud NAOUFAL pour m'avoir confié ce sujet de thèse. Merci pour ton encadrement, tes conseils et pour ton exigence de chaque jour. Tant dans la vie professionnelle que personnelle, j'ai énormément appris de ton optimisme à toute épreuve et de ta perception à vouloir toujours tirer le meilleur, même lors d'un échec.

Je tiens en plus à remercier Professeur Ahmad MEHDI qui m'a encadré tout au long de cette thèse et qui m'a fait partager ses brillantes intuitions. Qu'il soit aussi remercié pour sa gentillesse, sa disponibilité permanente et pour les nombreux encouragements qu'il m'a prodigués.

J'adresse tous mes remerciements à monsieur Bohumir GRUNER, professeur de Czech academy of Sciences, et monsieur Eric BESSON, maître de conférence de l'Université Aix Marseille, de l'honneur qu'ils m'ont fait en acceptant d'être rapporteurs de cette thèse.

J'exprime ma gratitude à Monsieur Jean-Yves WINUM, professeur à l'Université de Montpellier, et à Monsieur Houssam OBEID, professeur à l'université Libanaise, qui ont bien voulu être examinateurs.

Je tiens à adresser mes sincères remerciements à Dr. Fatima ABI-GHAIDA pour m'avoir guidé dans le domaine de la recherche dans la chimie du bore et pour m'avoir conseillé et m'encouragé durant ces trois années.

Je remercie également mon amie intime Lilia SENNOUN qui était mon support durant la dernière année de thèse, qui m'a encouragé beaucoup et m'a appris d'être optimiste puisque l'optimiste voit une opportunité dans chaque difficulté.

Je remercie toutes les personnes qui ont égayés la vie au sein des deux laboratoires d'accueil en France et au Liban.

Enfin, je remercie vivement ma famille. Merci à mes parents, à mes frères et sœurs pour leur soutien inconditionnel durant toutes ces années.



## Table de Matières

Introduction Générale .....	14
Chapitre I : Chimie du closo-decahydrodécaborate $[B_{10}H_{10}]^{2-}$ .....	20
I.1. Introduction .....	21
I.2. Chimie du closo-décaborate $[B_{10}H_{10}]^{2-}$ .....	21
I.2.1. Structure électronique et aromaticité .....	21
I.2.2. Ouverture de la cage de $[B_{10}H_{10}]^{2-}$ .....	22
I.3. Les applications du closo-décaborate .....	23
I.4. Les réactions de substitution du $[B_{10}H_{10}]^{2-}$ .....	25
I.5. Références .....	26
1- Introduction .....	32
2. Closo-decaborate anion $[B_{10}H_{10}]^{2-}$ .....	33
3. Substitution derivatives in closo-derivatives of $[B_{10}H_{10}]^{2-}$ .....	34
3.1. Closo-decaborate derivatives with boron-carbon bonds .....	35
3.2. Closo-decaborate derivatives with boron-nitrogen bonds .....	36
3.3. Closo-decaborate derivatives with boron-sulfur bonds .....	38
3.4. Closo-decaborate derivatives with boron-halogen bonds .....	41
3.5. Closo-decaborate derivatives with boron-oxygen bonds .....	42
3.6. Click-mediated derivatives of closo-decaborate anion .....	44
4. Closo-decaborate cluster in coordination chemistry .....	44
4.1. Copper complexes with decaborate .....	44
4.2. Cobalt and Nickel complexes with decaborate .....	45
4.3. Silver complexes with decaborate .....	46
5. Coupling reactions of closo-decaborate anion into functional platforms .....	46
5.1. Closo-decaborate coupled to silica-based nanomaterials .....	47
5.2. Interaction between closo-decaborate and cyclodextrin .....	49
5.3. Interaction between closo-decaborate anion and polyoxometallates .....	50
Conclusion .....	52
Acknowledgements .....	53
References .....	53
Graphical Abstract .....	58
Objectifs de la thèse .....	60
Chapitre II : Réactivité du dérivé $[2-B_{10}H_9CO]^-$ .....	63
II.1. Introduction .....	64
II.2. Les anhydrases carboniques et leurs inhibiteurs .....	65
II.2.1. Les anhydrases carboniques .....	65
II.2.2. Les inhibiteurs de l'anhydrase Carbonique CA .....	70
II.2.3. Les carboranes ou les metallocarboranes avec les sulfonamides et leur activité inhibitrice sur les CA. ....	72
II.3. Résultats et discussions .....	77
II.3.1. Couplage entre $(PPh_4)[2-B_{10}H_9CO]$ et 4(2-aminoethyl)benzène-sulfonamide .....	80
II.3.2. Couplage entre $(PPh_4)[2-B_{10}H_9CO]$ et 4(2-aminomethyl) benzène-sulfonamide .....	90
II.3.4. Tests enzymatiques .....	93

II.3.5. Formation des dicages par réaction de couplage entre deux cages de bore monosubstitués ..	110
II.4. Procédure expérimentale de synthèse .....	121
II.4.1. Synthèse du composé (PPh <sub>4</sub> ) [2-B <sub>10</sub> H <sub>9</sub> CO] (Composé 1) .....	121
II.4.2. Synthèse du produit de couplage (PPh <sub>4</sub> )(NH <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> SO <sub>2</sub> NH <sub>2</sub> )[2-B <sub>10</sub> H <sub>9</sub> CONHCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> SO <sub>2</sub> NH <sub>2</sub> ](Composé 2) entre (PPh <sub>4</sub> ) [2-B <sub>10</sub> H <sub>9</sub> CO] et le 4-(2-aminoethyl) benzenesulfonamide .....	121
II.4.3. Synthèse du produit de couplage (PPh <sub>4</sub> )(DIEAH)[2-B <sub>10</sub> H <sub>9</sub> CONHCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> SO <sub>2</sub> NH <sub>2</sub> ] (Composé 3) entre (PPh <sub>4</sub> ) [2-B <sub>10</sub> H <sub>9</sub> CO] et le 4-(2-aminoethyl)benzenesulfonamide en présence de la base DIEA ..	122
II.4.4. Synthèse du produit de couplage (PPh <sub>4</sub> )(DIEAH)[2-B <sub>10</sub> H <sub>9</sub> CONHCH <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> SO <sub>2</sub> NH <sub>2</sub> ] (Composé 4) entre (PPh <sub>4</sub> )[2-B <sub>10</sub> H <sub>9</sub> CO] et 4-(2-aminomethyl)benzenesulfonamide .....	122
II.4.5. Synthèse de la dicage symétrique (composé 5) par réaction de couplage entre (PPh <sub>4</sub> )[2-B <sub>10</sub> H <sub>9</sub> CO] et l'éthylène diamine. ....	123
II.4.6. Synthèse de la cage (Bu <sub>4</sub> N)[2-B <sub>10</sub> H <sub>9</sub> NH <sub>3</sub> ] (composé 6) .....	123
II.4.7. Synthèse de la dicage asymétrique (composé 7) par réaction de couplage entre (Bu <sub>4</sub> N) [2-B <sub>10</sub> H <sub>9</sub> CO] et (Bu <sub>4</sub> N)[2-B <sub>10</sub> H <sub>9</sub> NH <sub>3</sub> ] en présence de la base Et <sub>3</sub> N. ....	123
II.5. Références .....	125
Chapitre III: .....	128
Fonctionnalisation des dérivés d'undécaborate par réaction de Grignard .....	128
III.1. Introduction .....	129
III.2. Les clusters de bore avec liaison B-C .....	129
III.2.1. Formation de la liaison B-C dans les o-carboranes .....	129
III.2.2. Formation de la liaison B-C dans le dodecaborate [B <sub>12</sub> H <sub>12</sub> ] <sup>2-</sup> .....	136
III.2.3. Formation de la liaison B-C dans les closo-décaborates .....	138
III.3. Résultats et discussions .....	140
III.3.1. Réaction entre le composé (PPh <sub>4</sub> )[2-B <sub>10</sub> H <sub>9</sub> CO] (Composé 1) et les réactifs de Grignard RMgX (R= alkyl, alcényle, alcynyle) .....	142
III.4. Synthèse .....	161
III.4.1. Synthèse du composé (PPh <sub>4</sub> )(MgBr)[2-B <sub>10</sub> H <sub>9</sub> COCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> ] (composé 8) .....	161
III.4.2. Synthèse du composé (PPh <sub>4</sub> ) (MgBr)[2-B <sub>10</sub> H <sub>9</sub> CO(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> CH <sub>3</sub> ] (composé 9) .....	161
III.4.3. Synthèse du composé (PPh <sub>4</sub> ) (MgCl)[2-B <sub>10</sub> H <sub>9</sub> COCH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> ] (composé 10) .....	162
III.4.4. Synthèse du composé (PPh <sub>4</sub> ) (MgCl)[2-B <sub>10</sub> H <sub>9</sub> COCH <sub>2</sub> CH=CH <sub>2</sub> ] (composé 11) .....	162
III.4.5. Synthèse du composé (PPh <sub>4</sub> ) (MgCl)[2-B <sub>10</sub> H <sub>9</sub> COCH=CH <sub>2</sub> ] (composé 12) .....	162
III.4.6. Synthèse du composé (PPh <sub>4</sub> ) (MgBr)[2-B <sub>10</sub> H <sub>9</sub> COC=C-CH <sub>3</sub> ] (composé 13) .....	163
III.5. Conclusion .....	163
III.6. Références .....	164
Conclusion et perspectives .....	166
Conclusion générale .....	167
Perspectives .....	167
Annexe .....	172
Annexe 1 : Techniques expérimentales .....	173
1.1. Introduction .....	173
1.2. La chromatographie sur couche mince (CCM) .....	173
1.3. Spectroscopie Infrarouge (IR) .....	175
1.4. Spectrométrie de masse .....	176
1.5. Résonance Magnétique Nucléaire RMN .....	178
1.6. Analyse élémentaire .....	179

<b>1.7. Diffraction des Rayons X sur monocristal (DRX)</b> .....	<b>180</b>
<b>1.8. Références</b> .....	<b>181</b>
<b>Annexe 2</b> .....	<b>182</b>
<b>Annexe 3</b> .....	<b>186</b>
<b>Abstract</b> .....	<b>191</b>

## Liste des figures

Figure 1. Principe de la technique BNCT .....	24
Figure 2. Les nanoparticules fluorescentes fonctionnalisées par de dérivés du closodecaborate .....	24
Figure 3. Closo-decaborate silylé et son immobilisation dans un aérogel de silice .....	25
Figure 4. Distribution cellulaire des différents isoformes des $\alpha$ -CA .....	66
Figure 5. Ensemble de réactions catalysées par les $\alpha$ -CA .....	67
Figure 6. Mécanisme catalytique de l'anhydrase carbonique $\alpha$ -CA .....	68
Figure 7. Représentation de la composition de hCAIX .....	69
Figure 8. Interaction entre le CA et le groupe sulfonamide .....	71
Figure 9. Les différents isomères de dicarba-closo-dodecaborane, dicarba-nido-undecaborane (A) et cobaltabis(dicarbollide) (B) .....	73
Figure 10. Les interactions des composés à base de carborane et métallacarborane avec le site actif du CA ....	76
Figure 11. Spectre infrarouge du carbonyl-closo-décaborate (composé 1) .....	78
Figure 12. Spectres RMN du $^{11}\text{B}(^1\text{H})$ des deux composés : (a) composé 1 et (b) $(\text{PPh}_4)_2[\text{B}_{10}\text{H}_{10}]$ .....	78
Figure 13. RMN du $^1\text{H}$ du composé 1 .....	79
Figure 14. Spectre de masse (ESI/MS) du composé 1 .....	80
Figure 15. Spectres IR des deux composés : le composé 1 et le produit de couplage formé .....	81
Figure 16. RMN $^{11}\text{B}$ des composés : (a) carbonyl-closodecaborate (composé 1) et (b) produit de la réaction (composé 2) .....	82
Figure 17. RMN $^1\text{H}$ du produit de la réaction (composé 2) .....	83
Figure 18. Spectre de masse MS/ESI du composé 2 .....	84
Figure 19. Spectres IR des deux composés : (a) composé 1 (b) produit de la réaction .....	85
Figure 20. RMN du $^{11}\text{B}(^1\text{H})$ de la réaction entre le composé 1 et le 4(2-aminoethyl)benzène-sulfonamide en présence de $\text{Et}_3\text{N}$ .....	86
Figure 21. Spectres IR des deux composés : composé 1 et composé 3. ....	87
Figure 22. RMN du $^{11}\text{B}(^1\text{H})$ des trois composés : (a) $[\text{B}_{10}\text{H}_{10}]^{2-}$ (b) composé 1 (c) composé 3 .....	88
Figure 23. RMN du $^1\text{H}$ du composé 3 .....	89
Figure 24. spectre de masse ESI/MS du composé 3 .....	89
Figure 25. Spectres IR des deux composés : composé 1 et produit de la réaction de couplage (composé 4) .....	90
Figure 26. RMN $^{11}\text{B}(^1\text{H})$ des trois composés : (a) $(\text{PPh}_4)_2[\text{B}_{10}\text{H}_{10}]$ (b) $(\text{PPh}_4)[2\text{-B}_{10}\text{H}_9\text{CO}]$ (composé 1) (c) $(\text{PPh}_4)(\text{DIEAH})[2\text{-B}_{10}\text{H}_9\text{CONHCH}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{SO}_2\text{NH}_2]$ (composé 4) .....	91
Figure 27. RMN du $^1\text{H}$ du composé 4 .....	92
Figure 28. Spectre de masse (ESI/MS) du composé 4 .....	92
Figure 29. Catalyse de l'hydratation du $\text{CO}_2$ par l'anhydrase carbonique .....	93
Figure 30. Principe de la spectrophotométrie stop-flow. ....	94
Figure 31. Images qui montrent les interactions entre le composé (3) et l'enzyme h CA II .....	109
Figure 32. Spectres IR des deux composés : (a) $(\text{PPh}_4)[2\text{-B}_{10}\text{H}_9\text{CO}]$ (composé 1) et (b) $(\text{PPh}_4)_2(\text{DIEAH})_2[\text{B}_{10}\text{H}_9\text{CONHCH}_2\text{CH}_2\text{NHCOCB}_{10}\text{H}_9]$ .....	111
Figure 33. RMN $^{11}\text{B}(^1\text{H})$ des trois composés : (a) $(\text{PPh}_4)_2[\text{B}_{10}\text{H}_{10}]$ ; (b) $(\text{PPh}_4)[2\text{-B}_{10}\text{H}_9\text{CO}]$ et (c) $(\text{PPh}_4)_2(\text{DIEAH})_2[\text{B}_{10}\text{H}_9\text{CONHCH}_2\text{CH}_2\text{NHCOCB}_{10}\text{H}_9]$ .....	112
Figure 34. RMN $^1\text{H}$ de la dicage $(\text{PPh}_4)_2(\text{DIEAH})_2[\text{B}_{10}\text{H}_9\text{CONHCH}_2\text{CH}_2\text{NHCOCB}_{10}\text{H}_9]$ .....	112
Figure 35. Spectres RMN $^{11}\text{B}(^1\text{H})$ : (a) $[2\text{-B}_{10}\text{H}_9\text{NH}_3]^-$ et (b) $[\text{B}_{10}\text{H}_{10}]^{2-}$ .....	113
Figure 36. RMN $^1\text{H}$ du $[2\text{-B}_{10}\text{H}_9\text{NH}_3]^-$ .....	114
Figure 37. Spectres RMN du $^{11}\text{B}(^1\text{H})$ des réactions de couplage pour la synthèse du composé 7 : (1) après 4 heures de reflux et (2) après 23 heures de reflux .....	117
Figure 38. Spectre de masse du produit de couplage $[\text{B}_{10}\text{H}_9\text{CONHB}_{10}\text{H}_9]^{4-}$ .....	119
Figure 39. Structure ORTEP du produit de la réaction de couplage. ....	121
Figure 40. RMN $^{11}\text{B}$ du réactif de départ $[\text{B}_{10}\text{H}_{10}]^{2-}$ et du produit obtenu après la réaction avec le Grignard ....	141
Figure 41. RMN $^{11}\text{B}$ : (a) Composé de départ (composé 1), (b) $[2\text{-B}_{10}\text{H}_9\text{COCH}_2\text{CH}_3]^{2-}$ (composé 8), (c) $[2\text{-B}_{10}\text{H}_9\text{COC}_5\text{H}_9]^{2-}$ (composé 9), (d) $[2\text{-B}_{10}\text{H}_9\text{COC}_3\text{H}_7]^{2-}$ (composé 10), $[2\text{-B}_{10}\text{H}_9\text{COCH}_2\text{CH}=\text{CH}_2]^{2-}$ (composé 11), (f) $[2\text{-B}_{10}\text{H}_9\text{COCH}=\text{CH}_2]^{2-}$ (composé 12), (g) $[2\text{-}$ .....	143
Figure 42. Spectre RMN $^1\text{H}$ du composé 8 issu de la réaction $(\text{PPh}_4)(\text{MgBr})[2\text{-B}_{10}\text{H}_9\text{COCH}_2\text{CH}_3]$ .....	144

Figure 43. Spectre RMN <sup>13</sup> C du composé 8 (PPh <sub>4</sub> )(MgBr)[2-B <sub>10</sub> H <sub>9</sub> COCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> ]	145
Figure 44. Spectre de masse (ESI/MS) du composé 8 (PPh <sub>4</sub> )(MgBr)[2-B <sub>10</sub> H <sub>9</sub> COCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> ]	146
Figure 45. RMN <sup>1</sup> H du dérivé (PPh <sub>4</sub> )(MgBr)[2-B <sub>10</sub> H <sub>9</sub> CO(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> CH <sub>3</sub> ] (composé 9)	147
Figure 46. RMN <sup>13</sup> C du dérivé (PPh <sub>4</sub> )(MgBr)[2-B <sub>10</sub> H <sub>9</sub> CO(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> CH <sub>3</sub> ] (composé 9)	148
Figure 47. Spectre de masse(ESI/MS) du dérivé (PPh <sub>4</sub> )(MgBr)[2-B <sub>10</sub> H <sub>9</sub> CO(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> CH <sub>3</sub> ] (composé 9)	148
Figure 48. RMN <sup>1</sup> H du dérivé (PPh <sub>4</sub> )(MgCl)[2-B <sub>10</sub> H <sub>9</sub> COCH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> ] (composé 10)	150
Figure 49. RMN <sup>13</sup> C du dérivé (PPh <sub>4</sub> )(MgCl)[2-B <sub>10</sub> H <sub>9</sub> COCH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> ] (composé 10)	151
Figure 50. Spectre de masse du dérivé (PPh <sub>4</sub> )(MgCl)[2-B <sub>10</sub> H <sub>9</sub> COCH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> ] (composé 10)	151
Figure 51. RMN du <sup>1</sup> H du dérivé (PPh <sub>4</sub> )(MgCl)[2-B <sub>10</sub> H <sub>9</sub> COCH <sub>2</sub> CH=CH <sub>2</sub> ] (composé 11)	152
Figure 52. RMN du <sup>13</sup> C du dérivé (PPh <sub>4</sub> )(MgCl)[2-B <sub>10</sub> H <sub>9</sub> COCH <sub>2</sub> CH=CH <sub>2</sub> ] (composé 11)	153
Figure 53. Spectre de masse du dérivé (PPh <sub>4</sub> )(MgCl)[2-B <sub>10</sub> H <sub>9</sub> COCH <sub>2</sub> CH=CH <sub>2</sub> ] (composé 11)	154
Figure 54. RMN du <sup>1</sup> H du dérivé (PPh <sub>4</sub> )(MgCl)[2-B <sub>10</sub> H <sub>9</sub> COCH=CH <sub>2</sub> ] (composé 12)	155
Figure 55. RMN du <sup>13</sup> C du dérivé (PPh <sub>4</sub> )(MgCl)[2-B <sub>10</sub> H <sub>9</sub> COCH=CH <sub>2</sub> ] (composé 12)	155
Figure 56. Spectre de masse du dérivé (PPh <sub>4</sub> )(MgCl)[2-B <sub>10</sub> H <sub>9</sub> COCH=CH <sub>2</sub> ] (composé 12)	156
Figure 57. RMN du <sup>1</sup> H du dérivé (PPh <sub>4</sub> )(MgBr)[2-B <sub>10</sub> H <sub>9</sub> COC=C-CH <sub>3</sub> ] (composé 13)	157
Figure 58. RMN du <sup>13</sup> C du dérivé (PPh <sub>4</sub> )(MgBr)[2-B <sub>10</sub> H <sub>9</sub> COC=C-CH <sub>3</sub> ] (composé 13)	157
Figure 59. Spectre de masse (ESI/MS) du dérivé (PPh <sub>4</sub> )(MgBr)[2-B <sub>10</sub> H <sub>9</sub> COC=C-CH <sub>3</sub> ] (composé 13)	158
Figure 60. Chromatographie sur Couche Mince des produits borés. A : Produit de la réaction, B : Co-taches du produit de la réaction et du produit du départ [B <sub>10</sub> H <sub>10</sub> ] <sup>2-</sup> , C : produit [B <sub>10</sub> H <sub>10</sub> ] <sup>2-</sup>	173
Figure 61. Spectre IR du dérivé carbonyle-decaborate [2-B <sub>10</sub> H <sub>9</sub> CO] <sup>-</sup>	176
Figure 62. Comparaison des spectres MS du pentaborane et du n-pentane	177
Figure 63. Comparaison entre RMN <sup>11</sup> B et RMN <sup>1</sup> H	178
Figure 64. Spectre RMN de l'anion [B <sub>10</sub> H <sub>10</sub> ] <sup>2-</sup> montrant le pic des atomes de bore en position apicale (Ba) et celui des atomes de bore en position équatoriale (Be)	179
Figure 65. Technique de diffraction des Rayons X sur monocristal : (a) un monocristal monté sur un lasso, (b) le dispositif complet avec un monocristal monté sur une pâte à modeler	181

## Liste des schémas

Schéma 1. Réactions d'activation de la liaison B-H du closo-décahydrodécaborate [B <sub>10</sub> H <sub>10</sub> ] <sup>2-</sup> réalisées au Laboratoire LCIO et aux laboratoires collaborateurs. ....	17
Schéma 2. Réaction de couplage entre deux cages pour la formation d'une dicage .....	61
Schéma 3. Réaction entre le carbonyl-closodécaborate et les sulfonamides .....	62
Schéma 4. Réaction de couplage entre le carbonyl-closodécaborate et les réactifs de Grignard .....	62
Schéma 5. Réaction entre le dérivé diazo-décaborate et des ligands amines bidentés .....	64
Schéma 6. Réaction pour former le closo et le nido substitués par le groupement alkylsulfonamide, .....	75
Schéma 7. Réaction de synthèse du carbonyl-closo-décaborate (Composé 1) .....	77
Schéma 8. Réaction de couplage entre le composé 1 et le 4(2-aminoethyl) benzène-sulfonamide sans base. ..	81
Schéma 9. Réaction entre le composé 1 et le 4(2-aminoethyl)benzène-sulfonamide en présence de Et <sub>3</sub> N .....	84
Schéma 10. Réaction entre le composé 1 et le 4(2-aminoethyl)benzène-sulfonamide en présence de la DIEA. ..	86
Schéma 11. Réaction entre le composé 1 et le 4(2-aminomethyl)benzène-sulfonamide en présence de la DIEA .....	90
Schéma 12. Réaction de couplage entre deux cages de bore pour former une dicage .....	110
Schéma 13. Représentation des deux approches pour la synthèse de la dicage [B <sub>10</sub> H <sub>9</sub> CONHCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> NHCOB <sub>10</sub> H <sub>9</sub> ] <sup>4-</sup> .....	110
Schéma 14. Réaction de synthèse de la dicage [B <sub>10</sub> H <sub>9</sub> CONHCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> NHCOB <sub>10</sub> H <sub>9</sub> ] <sup>4-</sup> .....	111
Schéma 15. Réaction de couplage pour synthétiser la dicage asymétrique (composé 7) .....	114
Schéma 16. Synthèse du 1 <sup>er</sup> cluster o-carborane avec une liaison B-C .....	129
Schéma 17. Réaction de type Friedel-Crafts avec l'o-carborane .....	130
Schéma 18. Réactions de synthèse des deux composés : (a) tetra-B-méthyl-o-carborane et (b) decaméthyl-o-carborane dans les conditions de réaction de type Friedel-Crafts .....	131
Schéma 19. Première réaction de type Kumada-Corriu avec l'o-carborane pour former une liaison B-C .....	131
Schéma 20. (a) monoalkylation du dérivé 3-iodo-o-carborane (b) dialkylation du dérivé 9,12-diiodo-o-carborane .....	132
Schéma 21. Réaction de type Kumada-Corriu pour la formation d'une liaison B-C .....	132
Schéma 22. Synthèse du dérivé 3-I-6-Me-o-carborane et 3,6-diméthyl-o-carborane par réaction Kumada .....	133
Schéma 23. Synthèse des différents dérivés de l'o-carborane avec des liaisons B-C .....	134
Schéma 24. Synthèse des deux dérivés : 9,12-diéthynyl-o-carborane et 9-éthynyl-o-carborane .....	134
Schéma 25. Réaction de substitution des o-carboranes par les réactifs de Grignard .....	135
Schéma 26. Réactions d'alkylation/arylation régiosélectives des o-carboranes .....	135
Schéma 27. Synthèse des dérivés du closo-dodécaborates avec une ou plusieurs liaisons B-C. ....	136
Schéma 28. Alkylation du composé 1-iodo-dodécaborate .....	136
Schéma 29. Obtention de la liaison B-C par réaction Kumada-Corriu en partant du mono-iodo-dodécaborate .....	137
Schéma 30. Synthèse d'un dérivé du cluster closo-dodécaborate perméthylé .....	138
Schéma 31. Réaction acido-catalysée entre le closo-décaborate et le chlorure de benzoyle .....	138
Schéma 32. Synthèse du dérivé tropylium closo-décaborate [2-B <sub>10</sub> H <sub>9</sub> C <sub>7</sub> H <sub>6</sub> ] <sup>2-</sup> .....	139
Schéma 33. Réaction de synthèse du dérivé [2-B <sub>10</sub> H <sub>9</sub> C <sub>6</sub> H <sub>11</sub> ] <sup>2-</sup> en partant d'une cage ouverte .....	139
Schéma 34. Synthèse du dérivé [B <sub>10</sub> H <sub>9</sub> -1-Ar] <sup>2-</sup> .....	140
Schéma 35. Réaction directe entre le closo-décaborate et le réactif de Grignard .....	141
Schéma 36. Réactions entre le carbonyle-décaborate (composé 1) et les réactifs de Grignard RMgX .....	142
Schéma 37. Synthèse des dicages 2,2 asymétriques .....	168
Schéma 38. Exemple d'une dicage 1,2 asymétrique .....	168
Schéma 39. Autre exemple sur une dicage 1,2 .....	169
Schéma 40. Réactions possibles avec des sulfonamides ayant un groupement NCS .....	169
Schéma 41. Réactions de type Click possibles avec des sulfonamides ayant un groupement alkyne .....	170
Schéma 42. Structure de DEAE-cellulose .....	175



# **Introduction**

## **Générale**

Dans le tableau périodique, le bore et le carbone sont deux éléments chimiques voisins. De ce fait, les composés à base de bore présentent certaines propriétés similaires à celles des composés carbonés mais aussi des différences remarquables.

L'une des similitudes du bore et du carbone est que chacun d'eux forment des liaisons covalentes avec l'hydrogène. Mais, le bore et l'hydrogène forment des composés (les hydrures de bore) qui se présentent sous forme des cages et des amas avec une répartition unique des charges. Quant aux liaisons covalentes C-H, les atomes constitutifs partagent des paires d'électrons conduisant à des structures relativement rigides [1]. En plus, de point de vue type de liaison, le carbone est connu par sa capacité à former de fortes liaisons  $\sigma$  classiques à deux centres et à deux électrons (2c-2e) pour des liaisons C-C. Tandis que, le bore au lieu de former des liaisons (2c-2e) il a tendance à former des liaisons  $\sigma$  multicentriques et des liaisons  $\pi$  [2]. Le fait de combiner ces similitudes et différences confère au bore une place unique dans un large éventail d'applications [3].

Les dérivés du bore sont connus pour leurs activités biologiques et sont très utilisés dans la conception de médicaments pharmaceutiques. Ces molécules bioactives sont principalement de deux types : un qui contient un seul atome de bore, tandis que l'autre se présente sous la forme d'un amas de bore. Le bore a la capacité de passer instantanément d'une forme planaire trigonale (hybridation  $sp^2$ ), qui est une forme neutre, à une forme tétraédrique (hybridation  $sp$ ), qui est une forme anionique [4].

Les molécules contenant du bore ont des caractéristiques biologiques qui ouvrent de nouvelles voies de conception moléculaire et d'applications médicinales telles que l'activité contre une variété des cibles biologiques. L'importance de ces composés est susceptible de croître au cours des prochaines années [5]. En effet, les dérivés du bore pourraient devenir une substance utile pour promouvoir des futurs médicaments qui seraient capables d'interférer avec des molécules cibles difficilement accessibles aux composés à base de carbone [1].

L'une des applications les plus importantes des dérivés du bore est en médecine et plus spécialement les nouvelles chimiothérapies mais également dans le diagnostic et la modulation de nombreux processus métaboliques [5]. Cette chimie médicinale a pris de l'importance grâce à la découverte d'une nouvelle thérapie pour le traitement du cancer : Thérapie par Capture de Neutrons par le Bore (BNCT) « Boron Neutron Capture Therapy » [6, 7]. Par la suite, la découverte des hydrures de bore ( $[B_nH_n]^{2-}$ ), comme le décaborate  $[B_{10}H_{10}]^{2-}$  et le dodécaborate  $[B_{12}H_{12}]^{2-}$ , a apporté une grande progression à la technique BNCT grâce à la haute teneur en bore par équivalent du médicament mieux que ceux avec les médicaments avec un seul atome comme le phényle acide boronique (PBA).

La découverte des hydrures de bore à la fin des années 1950 a été l'un des événements les plus importants et attirants dans la chimie du bore avec les travaux du groupe d'Alfred Stock qui a isolé une série des boranes simples dont le plus classique est le diborane  $B_2H_6$  [8]. En 1954, William Lipscomb et ses collaborateurs ont prédit le borane icosaédrique  $[B_{12}H_{12}]$  [9]. Ensuite, avec le concept d'amas de bore, Longuet-Higgins et Roberts ont suggéré que la forme stable de cet icosaèdre aurait une charge (2-) [10]. Ces études théoriques ont été validées en 1959 par Hawthorne et Pitochelli mettant en évidence les premières synthèses des dodécaborates  $[B_{12}H_{12}]^{2-}$  ainsi que les décaborates  $[B_{10}H_{10}]^{2-}$  [11].

Les atomes de bore dans les hydrures de bore sont liés par des liaisons tri-centriques inhabituelles ou des liaisons multicentriques, et sont repartis en trois classes principales : closo-, nido- et arachno- possédant les formules générales  $[B_nH_n]^{2-}$ ,  $B_nH_{n+4}$  et  $B_nH_{n+6}$ , respectivement. Les boranes sont généralement des espèces chimiquement réactives et plusieurs d'entre elles sont spontanément inflammables dans l'air. Les arachno-boranes ont une tendance à être plus réactifs que les nido-boranes et leur réactivité diminue avec l'augmentation de leur poids moléculaire. Les anions closo-borane sont exceptionnellement stables et leur comportement chimique général leur a confit une « aromaticité tridimensionnelle ».

Closo-décahydrodécaborate  $[B_{10}H_{10}]^{2-}$  est le plus connu de la famille des closo-boranes  $[B_nH_n]^{2-}$  ( $n = 6-12$ ), en raison de sa stabilité thermique et chimique. La différence électronique entre ses atomes de bore deux apicaux et huit équatoriaux ont rendu cette espèce susceptible aux différents types des réactions avec les électrophiles ou les nucléophiles. L'activation de la liaison B-H dans  $[B_{10}H_{10}]^{2-}$  en une liaison B-L a toujours été un défi pour les chimistes. Le développement de cette chimie a ouvert un large panel d'applications qui dépend de la nature du ligand L. Parmi les utilisations courantes figurent la conception de chromophores NLO, la catalyse [12], l'extraction des radionucléides des déchets nucléaires [13] et leur utilisation comme électrolytes dans les batteries lithium et les liquides ioniques [14].

Les études récentes ont montré aussi un nombre considérable de réactions de substitution exo-polyédrique. Une attention particulière a été portée sur l'activation de la liaison B-H exo-polyédrique en liaison B-L. L'anion  $[B_{10}H_{10}]^{2-}$  est connu par sa capacité de réagir avec une large gamme de groupes nucléophiles et électrophiles [15]. Notre laboratoire de Chimie de coordination Inorganique et Organométallique LCIO (UL, Liban) s'est largement investi dans l'activation de la liaison B-H du  $[B_{10}H_{10}]^{2-}$  [16-24]. Ci-dessous (schéma 1) un aperçu résumant son activité de recherche menée depuis une vingtaine d'années et travers de plusieurs collaborations internationales. Dans ce schéma, nous regroupons toutes les réactions de synthèse de nouveaux dérivés en partant du closo-decaborate  $[B_{10}H_{10}]^{2-}$ .

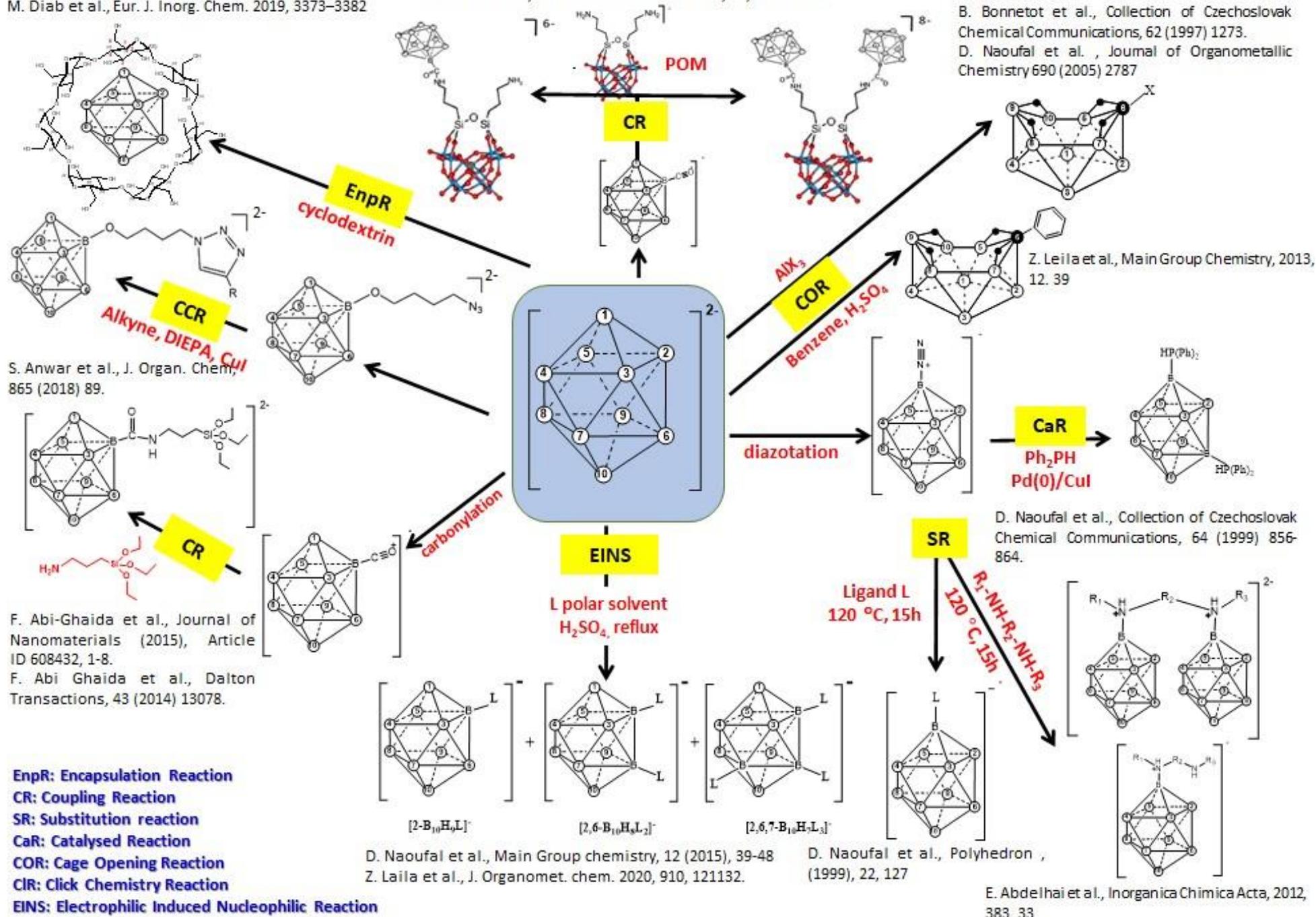


Schéma 1. Réactions d'activation de la liaison B-H du closo-décahydrodécaborate  $[B_{10}H_{10}]^{2-}$  réalisées au Laboratoire LCIO et aux laboratoires collaborateurs.

Cette thèse s'inscrit dans la continuité de ces travaux. Le manuscrit est composé ainsi : après une introduction, un premier chapitre bibliographique sous forme d'une revue acceptée dans *ChemistrySelect* **2022** rassemblant les différentes réactions d'activation du closo-décaborate en transformant la liaison B-H en B-L. Dans le chapitre 2, nous développons toutes les techniques expérimentales qui permettent d'analyser les dérivés du décaborate préparés et ensuite déduire leurs structures finales. Le chapitre 3 porte sur la réactivité du dérivé carbonyle du décaborate soit par réaction avec des composés à base de sulfonamide soit par réaction de couplage avec d'autres cages monosubstituées pour former des dicages. Le chapitre 4 traite la réactivité des dérivés décaborate vis-à-vis de réactifs de Grignard pour aboutir aux dérivés type  $[2-B_{10}H_9COR]^-$ .

## Références

1. Hunter, P., Not boring at all: Boron is the new carbon in the quest for novel drug candidates. *EMBO reports*, 2009. **10**(2): p. 125-128.
2. Hnyk, D. and M. McKee, Boron: The Fifth Element. Vol. 20. 2015: Springer.
3. Axtell, J.C., et al., Synthesis and applications of perfunctionalized boron clusters. 2018, ACS Publications. p. 2333-2350.
4. Ali, F., N. S Hosmane, and Y. Zhu, Boron chemistry for medical applications. *Molecules*, 2020. **25**(4): p. 828.
5. Hosmane, N.S., Boron science. New Technologies and Applications, 2011.
6. Barth, R.F., et al., Boron neutron capture therapy of cancer: current status and future prospects. *Clinical Cancer Research*, 2005. **11**(11): p. 3987-4002.
7. Hawthorne, M.F., New horizons for therapy based on the boron neutron capture reaction. *Molecular medicine today*, 1998. **4**(4): p. 174-181.
8. Spokoyny, A.M., New ligand platforms featuring boron-rich clusters as organomimetic substituents. *Pure and Applied Chemistry*, 2013. **85**(5): p. 903-919.
9. Eberhardt, W., B. Crawford Jr, and W.N. Lipscomb, The valence structure of the boron hydrides. *The Journal of Chemical Physics*, 1954. **22**(6): p. 989-1001.
10. Longuet-Higgins, H.C. and M.d.V. Roberts, The electronic structure of an icosahedron of boron atoms. *Proceedings of the Royal Society of London. Series A. Mathematical and Physical Sciences*, 1955. **230**(1180): p. 110-119.
11. Hawthorne, M.F. and A.R. Pitochelli, The reactions of bis-acetonitrile decaborane with amines. *Journal of the American Chemical Society*, 1959. **81**(20): p. 5519-5519.
12. Hawthorne, M.F., et al., Electrical or photocontrol of the rotary motion of a metallocarborane. *Science*, 2004. **303**(5665): p. 1849-1851.
13. Naoufal, D., et al., Solvent extraction of radioactive Cs<sup>+</sup> by hydroborate anionic extractants of the [1-LB<sub>10</sub>H<sub>9</sub>]-type (L= amine or phosphine). *Journal of Radioanalytical and Nuclear Chemistry*, 2005. **266**(1): p. 145-148.
14. Jacob, L., et al., Tunable Intermolecular Charge Transfer in Ionic Liquid Crystalline Derivatives of the [closo-B<sub>10</sub>H<sub>10</sub>] 2-Anion. *Chemistry of Materials*, 2022. **34**(14): p. 6476-6491.
15. Sivaev, I.B., A.V. Prikaznov, and D. Naoufal, Fifty years of the closo-decaborate anion chemistry. *Collection of Czechoslovak Chemical Communications*, 2010. **75**(11): p. 1149-1199.
16. Naoufal, D., et al., The reaction of closo-diazononahydrodecaborate  $[1-N_2B_{10}H_9]^-$  with bidentate diamino ligands L: A new route to dicage derivatives  $[B_{10}H_9LB_{10}H_9]^{2-}$ . *Inorganica Chimica Acta*, 2012. **383**: p. 33-37.
17. Naoufal, D., et al., Synthesis, characterization and mechanism of formation of 6-substituted nido-B<sub>10</sub>H<sub>13</sub> decaboranes by the opening reaction of closo-decahydrodecaborate  $[B_{10}H_{10}]^{2-}$  cage. *Main Group Chemistry*, 2013. **12**(1): p. 39-48.

18. Abi-Ghaida, F., et al., New triethoxysilylated 10-vertex closo-decaborate clusters. Synthesis and controlled immobilization into mesoporous silica. Dalton Transactions, 2014. **43**(34): p. 13087-13095.
19. Laila, Z., et al., Study of the controlled temperature reaction between closo-decahydrodecaborate and alcohols in H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> medium. Main Group Chemistry, 2015. **14**(4): p. 301-312.
20. Abi-Ghaida, F., et al., Multifunctional silica nanoparticles modified via silylated-decaborate precursors. Journal of Nanomaterials, 2015. **2015**.
21. El Anwar, S., et al., Synthesis and characterization of click-decahydrodecaborate derivatives by the copper (I) catalyzed [3+ 2] azide-alkyne cycloaddition reaction. Journal of Organometallic Chemistry, 2018. **865**: p. 89-94.
22. Diab, M., et al., Encapsulation of Chaotropic closo-Decahydrodecaborate Clusters Within Cyclodextrins: Synthesis, Solution Studies, and DFT Calculations. European Journal of Inorganic Chemistry, 2019. **2019**(29): p. 3373-3382.
23. Laila, Z., et al., Clean-activation of the B–H bond in closo-decahydrodecaborate [B<sub>10</sub>H<sub>10</sub>]<sup>2-</sup> anion via soft-route. Journal of Organometallic Chemistry, 2020. **910**: p. 121132.
24. Diab, M., et al., Unprecedented coupling reaction between two anionic species of a closo-decahydrodecaborate cluster and an Anderson-type polyoxometalate. Dalton Transactions, 2020. **49**(15): p. 4685-4689.

**Chapitre I : Chimie du  
closo-decahydrodécaborate  
 $[\text{B}_{10}\text{H}_{10}]^{2-}$**

## I.1.Introduction

Le closo-décahydrodécaborate  $[B_{10}H_{10}]^{2-}$  est l'un des clusters les plus célèbres et les plus convoités de la famille des hydroborates. En effet, sa stabilité thermique et la diversité de ses réactions chimiques lui confèrent une importance exceptionnelle vis-à-vis des autres hydroborates.

Le cluster  $[B_{10}H_{10}]^{2-}$  est caractérisé par la présence de deux environnements différents : deux atomes de bore en position apicale avec un nombre de coordination cinq (B1, B10) et huit atomes de bore en position équatoriales avec un nombre de coordination six (B2 - B9).

Dans les dernières décennies, les chimistes travaillant dans ce domaine se sont beaucoup intéressés à l'activation de la liaison B-H en B-L au sein de la cage  $[B_{10}H_{10}]^{2-}$  et aux réactions de substitution dans les deux positions apicales et équatoriales. Ils ont focalisé leur recherche sur la fonctionnalisation du closo-décaborate par une large gamme de groupements fonctionnels "L" tels que des halogènes, des amines, des thiols, des alcoxy, des hydroxyles.

Dans ce chapitre, nous allons exposer en premier lieu la chimie du closo-décaborate avec ses importantes applications qui ont été reporté auparavant dans la littérature.

Ensuite, nous présentons une bibliographie récente sur les nouvelles tendances dans la chimie du closo-décaborate sous forme d'une revue publiée dans *ChemistrySelect* **2022, 7, e202200770 (1 of 16)**.

## I.2.Chimie du closo-décaborate $[B_{10}H_{10}]^{2-}$

### I.2.1.Structure électronique et aromaticité

L'architecture moléculaire unique et la délocalisation tridimensionnelle des électrons dans le  $[B_{10}H_{10}]^{2-}$  ont fait l'objet de plusieurs théories. La structure électronique a finalement été décrite comme une délocalisation tridimensionnelle de la charge (aromaticité tridimensionnelle).[1] La stabilisation du closo- $[B_{10}H_{10}]^{2-}$  par délocalisation tridimensionnelle des électrons lui confère des stabilités oxydative, hydrolytique et thermique inhabituelles, atypiques des hydrures de bore. Le caractère aromatique de ces anions riches en électrons les rend sensibles aux attaques électrophiles dont leurs dérivés ont été largement étudiés.[1, 2]

Dans une certaine mesure, la notion de base de la théorie des liaisons de valence ne permet pas de rendre compte de ces propriétés (notion d'aromaticité). La théorie des paires d'électrons squelettiques polyédriques, également connue sous le nom de règle de Wade ou de règle de Wade/Williams [3], fournit les bases fondamentales pour prédire la structure de tels clusters par "comptage d'électrons".

La règle de Wade concernant le "comptage des électrons" stipule que la famille des closo-hydroborates  $[B_nH_n]^{2-}$  ( $n = 6 - 12$ ), à  $n$  sommets et  $n+1$  paires d'électrons de liaisons squelettiques (SEP), où  $n$  est le nombre de sommets de bore dans l'amas. Chaque atome de bore du closo- $[B_nH_n]^{2-}$  apporte 2 de ses 3 électrons de valence à la cage, tandis que le troisième électron est utilisé dans la liaison avec l'hydrogène terminal exo-polyédrique (dans  $[B_{10}H_{10}]^{2-}$  les 20 électrons du squelette fournis par les atomes de bore de la cage, plus les 2 électrons supplémentaires représentant la charge dianionique, en total 22 électrons ou 11 paires ( $n+1$ ), conformément à la règle de Wade sur ces architectures). Cette généralisation a été

justifiée par Wade lui-même par le biais de la théorie des orbitales moléculaires en 1976 [4], et vérifiée plus tard par Jemmis et Hoffman à l'aide des études des orbitales moléculaires [5] qui décrivent explicitement les interactions orbitales en utilisant la formulation "Ring and Cap" pour élucider l'aromaticité en trois dimensions.[6]

La réactivité limitée des closo-clusters par rapport aux autres clusters de borane suggère un certain type de stabilisation aromatique. Aihara et al. ont publié une étude largement citée sur l'aromaticité des boranes en 3 dimensions dans laquelle les auteurs ont envisagé la liaison dans les structures polyédriques comme des combinaisons, non pas d'orbitales atomiques uniques comme celles utilisées dans un calcul LCAO, mais de 3 orbitales centrales de liaison qui constituent les faces triangulaires du deltaèdre. En utilisant des combinaisons linéaires de ces orbitales, ils ont pu calculer une constante qu'il a appelée "énergie de résonance", définie comme "l'énergie de stabilisation supplémentaire gagnée par une migration circulaire des électrons de liaison de face à face à travers des intégrales de résonance successives".[7] Ses calculs ont montré que tous les closo- $[B_nH_n]^{2-}$  ( $n = 6-12$ ) étaient aromatiques (c'est-à-dire qu'ils avaient des énergies de résonance positives), et que, dans la série,  $[B_{10}H_{10}]^{2-}$  et  $[B_{12}H_{12}]^{2-}$  avaient la plus grande énergie de résonance.

### 1.2.2.Ouverture de la cage de $[B_{10}H_{10}]^{2-}$

Les composés  $B_{10}H_{14}$  sont utilisés pour préparer des dérivés du décaborane: le 6,9- $L_2B_{10}H_{12}$ , 6- $LB_{10}H_{13}$  et 4- $LB_9H_{13}$ . [8] Le 6,9- $L_2B_{10}H_{12}$  est le produit de départ de la synthèse des carboranes  $C_2B_{10}H_{12}$ . Quant au 6- $LB_{10}H_{13}$ , il sert souvent d'intermédiaire dans la synthèse de nouveaux dérivés du  $B_{10}H_{14}$ . Enfin, les dérivés de 4- $LB_9H_{13}$  sont utilisés pour produire une grande variété de carboranes et métallaboranes.[9]

La synthèse directe de tels dérivés à partir de  $B_{10}H_{14}$  est extrêmement risquée à cause de sa toxicité d'une part et de la formation des intermédiaires explosifs d'autre part. Ainsi, la chimie de  $B_{10}H_{14}$  s'est largement limitée à la faveur de celle du closo- $[B_{10}H_{10}]^{2-}$ . L'utilisation de ce dernier comme matière première pourrait présenter des avantages significatifs par rapport au  $B_{10}H_{14}$ . Ce qui stimule l'intérêt pour les réactions d'ouverture de la cage du closo- $[B_{10}H_{10}]^{2-}$ .

La réaction d'ouverture de la cage a été réalisée en milieu acide fort en utilisant des solvants organiques et en présence d'un ligand L. Dans certaines réactions, le solvant agit également comme un ligand. La nature des produits obtenus dépend de plusieurs facteurs : (1) la nature et la force de l'acide, (2) la polarité du solvant et (3) le pouvoir chélateur du ligand utilisé.

La réaction de  $(NH_4)_2[B_{10}H_{10}]$  avec du chlorure d'hydrogène anhydre dans le diéthylsulfure, agissant comme solvant et ligand, a conduit à la formation de 6,9- $(Et_2S)_2B_{10}H_{12}$ . [10] Plus tard, cette réaction a été étendue à d'autres acides forts et à d'autres sels de l'anion closo-décahydrodécaborate.[11, 12] Lorsque le solvant L utilisé a un pouvoir de coordination comme les bases de Lewis, les espèces  $[B_{10}H_{11}]^-$ ,  $[LB_{10}H_{11}]^-$  et arachno-6,9- $L_2B_{10}H_{12}$  ont été obtenues.[13] Dans le cas d'un ligand L non polaire et non chélateur et en présence d'un acide très fort, le 6 nido- $LB_{10}H_{13}$  neutre a été formé.

La réaction d'ouverture de  $[B_{10}H_{10}]^{2-}$  dans le benzène  $C_6H_6$  ou dans le cyclohexane et en présence de l'acide triflique ( $CF_3SO_3H$ ), a produit sélectivement le 6- $LB_{10}H_{13}$  (L = triflate, phényle, cyclohexyle, alkyle et aryle).[14] La réaction de  $(NH_4)_2B_{10}H_{10}$  avec HX dans un mélange de  $[Bmim]X$  et  $AlX_3$  (X = Cl, Br, I ; Bmim = 1-butyl-3-méthylimidazolium) donne lieu quantitativement les dérivés halogénés correspondants 6- $B_{10}H_{13}X$ . [15]

Il est important de noter que Le dérivé hydroxy 6-(OH)B<sub>10</sub>H<sub>13</sub> a été trouvé comme sous-produit dans toutes les réactions d'ouverture de la cage car H<sub>2</sub>O peut interférer comme ligand dans le processus de formation du produit.[16] La synthèse de 6-(OH)B<sub>10</sub>H<sub>13</sub> par réaction de (NH<sub>4</sub>)<sub>2</sub>[B<sub>10</sub>H<sub>10</sub>] avec l'acide sulfurique dans l'hexane a été rapportée.[16] Le dérivé hydroxyle a été également un intermédiaire dans la déshydratation de la forme acide du décaborate (H<sub>3</sub>O)<sub>2</sub>[B<sub>10</sub>H<sub>10</sub>], donnant lieu au dérivé 6,6'-(B<sub>10</sub>H<sub>13</sub>)<sub>2</sub>O.[17] Il est important de mentionner que dans les réactions d'activations par acide, très peu d'études sur le mécanisme ont été menées et il reste toujours non élucidé.[14] Ceci est dû à la difficulté d'isoler les composés intermédiaires. Néanmoins, la première étape propose une double protonation du polyèdre de bore, ce qui entraîne l'ouverture de la cage et la formation de B<sub>10</sub>H<sub>12</sub>, un acide de Lewis puissant. La suite de la réaction dépend fortement de la présence de nucléophiles dans le milieu réactionnel. En présence des bases de Lewis classiques telle que (C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>)<sub>2</sub>S, la réaction aboutit à l'archno-6,9-L<sub>2</sub>B<sub>10</sub>H<sub>12</sub>. Dans le cas des nucléophiles plus faibles, tels que les anions halogènes, l'étape suivante sera probablement la protonation de B<sub>10</sub>H<sub>12</sub> en [B<sub>10</sub>H<sub>13</sub>]<sup>+</sup> qui est fortement électrophile, suivie d'une attaque nucléophile aboutissant au nido-6-LB<sub>10</sub>H<sub>13</sub>. [14] La réaction de (NH<sub>4</sub>)<sub>2</sub>[B<sub>10</sub>H<sub>10</sub>] avec l'acide triflique ou sulfurique dans le benzène en présence d'acétonitrile ou de (C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>)<sub>2</sub>CHCN a produit le composé 4-B<sub>9</sub>H<sub>13</sub>L (L = N≡CCH<sub>3</sub>, N≡CCH(C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>)<sub>2</sub>) avec formation de 6-PhB<sub>10</sub>H<sub>13</sub> et B<sub>10</sub>H<sub>14</sub> comme sous-produits. La dégradation de la cage B<sub>10</sub> s'est produite par acidolyse de l'intermédiaire archno-6,9-B<sub>10</sub>H<sub>12</sub>L<sub>2</sub>. [18]

En 2013, les chercheurs du LCIO ont rapporté la synthèse et la caractérisation de nouveaux dérivés 6-LB<sub>10</sub>H<sub>13</sub> (L = benzène, toluène, o-xylène, m-xylène ou une chaîne carbonée linéaire comme l'hexyle) par réaction d'ouverture de cage du closo-[B<sub>10</sub>H<sub>10</sub>]<sup>2-</sup> en présence de H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> ou HNO<sub>3</sub> respectivement. Le choix de ces ligands spécifiques parmi d'autres a été très bénéfique pour clarifier certaines étapes qui n'étaient pas complètement comprises dans le mécanisme de la réaction d'ouverture de cage. [19]

À noter que [B<sub>10</sub>H<sub>10</sub>]<sup>2-</sup> est thermiquement stable jusqu'à 600 °C. [20] En ce qui concerne les bases, il n'y a aucun signe de réaction dans une solution aqueuse forte d'hydroxyde de sodium même à haute température et aucun effet observable sur leur dégradation n'a été observé. [20] À haute température, 95 °C, le [B<sub>10</sub>H<sub>10</sub>]<sup>2-</sup> réagit lentement avec l'acide chlorhydrique (solution aqueuse 3M) pour donner des dérivés à cage ouverte (Nido-) ou se décompose en acide borique. [19]

### I.3. Les applications du closo-décaborate

Le closo-décaborate est un anion présentant une importance particulière dans le domaine médical en raison de sa stabilité chimique, hydrolytique et sa faible toxicité. L'application médicale la plus connue de cet anion est la thérapie de capture de neutrons par le bore (BNCT) « Boron Neutron Capture Therapy ». Elle est une radiothérapie binaire pour le traitement du cancer qui est basée sur la localisation préférentielle des composés contenant du <sup>10</sup>B dans les cellules cancéreuses puis capturer des neutrons thermiques entraînant la formation de noyaux excités qui se fissionnent pour produire des ions (<sup>4</sup>He<sup>2+</sup> et <sup>7</sup>Li<sup>3+</sup>) hautement énergétiques. Ces particules chargées libérées créent des traces d'ionisation tout au long de leurs trajectoires permettant ainsi la destruction localisée des cellules tumorales (Figure 1). Il a été estimé qu'environ 10-30 µg de <sup>10</sup>B/g de masse tumorale sont nécessaires pour atteindre un avantage thérapeutique acceptable. [21]

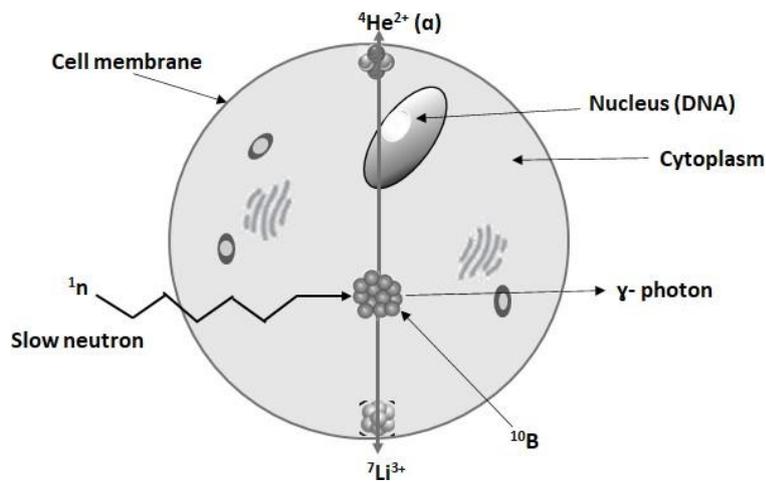


Figure 1. Principe de la technique BNCT

En plus de la technique BNCT, le  $[B_{10}H_{10}]^{2-}$  est également présent dans d'autres applications médicales tel que le radio-immuno-diagnostic.[2] Les isotopes halogénés radioactifs jouent un rôle important en médecine nucléaire. Les clusters de bore se présentent comme des plateformes idéales pour la fixation des radio-halogènes aux protéines et peptides ciblant les tumeurs. L'absence de systèmes enzymatiques pour le clivage de la liaison bore-halogène, la nature très exogène de ces composés et les charges négatives des anions boranes polyédriques améliorent la rétention intracellulaire des radio-halogènes liés.

Récemment, des précurseurs de décaboranes silylés ont été immobilisés à la surface de nanoparticules de silice dopées par un colorant luminescent (Figure 2). Il facilite le suivi du médicament à base de closodécaborate durant son chemin vers la cellule cancéreuse[22].

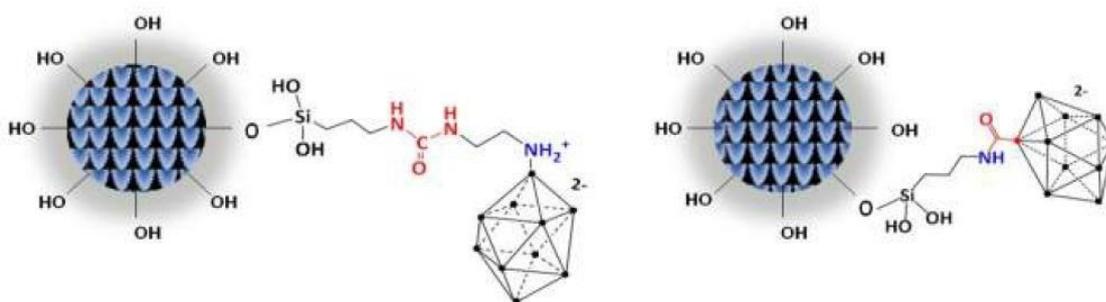


Figure 2. Les nanoparticules fluorescentes fonctionnalisées par de dérivés du closodécaborate

Récemment, K. E. Yorov et al. ont rapporté la préparation d'un nouveau cluster de décaborate triéthoxysilylé et son immobilisation sur un aérogel de silice par co-condensation avec un tétraacloxyasilane (Figure 3). Au cours de la synthèse de l'aérogel, le groupement closodécaborate est resté intact, le matériau hybride résultant possède une surface spécifique élevée et une porosité

inhérente. Les caractéristiques élevées de capture des neutrons ainsi que la densité apparente extrêmement faible rendent le matériau approprié pour la conception de couvertures ultralégères de protection contre les neutrons pour les patients et le personnel de santé pendant les procédures de thérapie de capture des neutrons par le bore.[23]

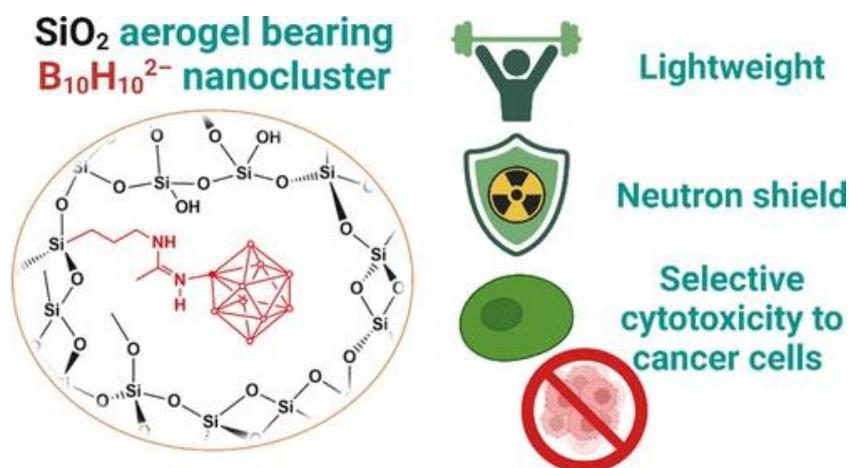


Figure 3. Closo-decaborate silylé et son immobilisation dans un aérogel de silice

D'autres applications est l'utilisation de l'anion  $[B_{10}H_{10}]^{2-}$  dans le domaine d'extraction de métaux lourds à partir des déchets nucléaires. À titre d'exemple, de nouveaux dérivés anioniques du closo-décaborate porteurs de groupements amine ou phosphine ont été testés pour l'extraction des cations de césium radioactif en milieu acide. La technique utilisée est l'extraction liquide-liquide. Elle est basée sur la complexation de  $Cs^+$  par ces anions pour former des paires d'ions neutres qui seront extraits par des solvants organiques.[24]

#### I.4. Les réactions de substitution du $[B_{10}H_{10}]^{2-}$

Une revue sur la chimie de bore, qui accorde une importance particulière aux réactions de substitution des atomes d'hydrogène par divers atomes et groupements, est parue depuis une dizaine d'année [2]. Elle regroupe une variété des dérivés du closo-décaborate qui sont substitués soit en position apicale soit en position équatoriale. Elle met en évidence des dérivés avec les liaisons : bore-carbone, bore-azote, bore-phosphore, bore-métal.

Dans la même continuité, nous avons mis à jour et rassemblé (dans notre revue) toutes les réactions récentes de substitution de la cage  $[B_{10}H_{10}]^{2-}$  visant la synthèse des nouveaux dérivés.

Toute la recherche bibliographique sur les réactions de substitution de  $[B_{10}H_{10}]^{2-}$  sera exposée en ce qui suit sous forme d'une revue parue en juin 2022.

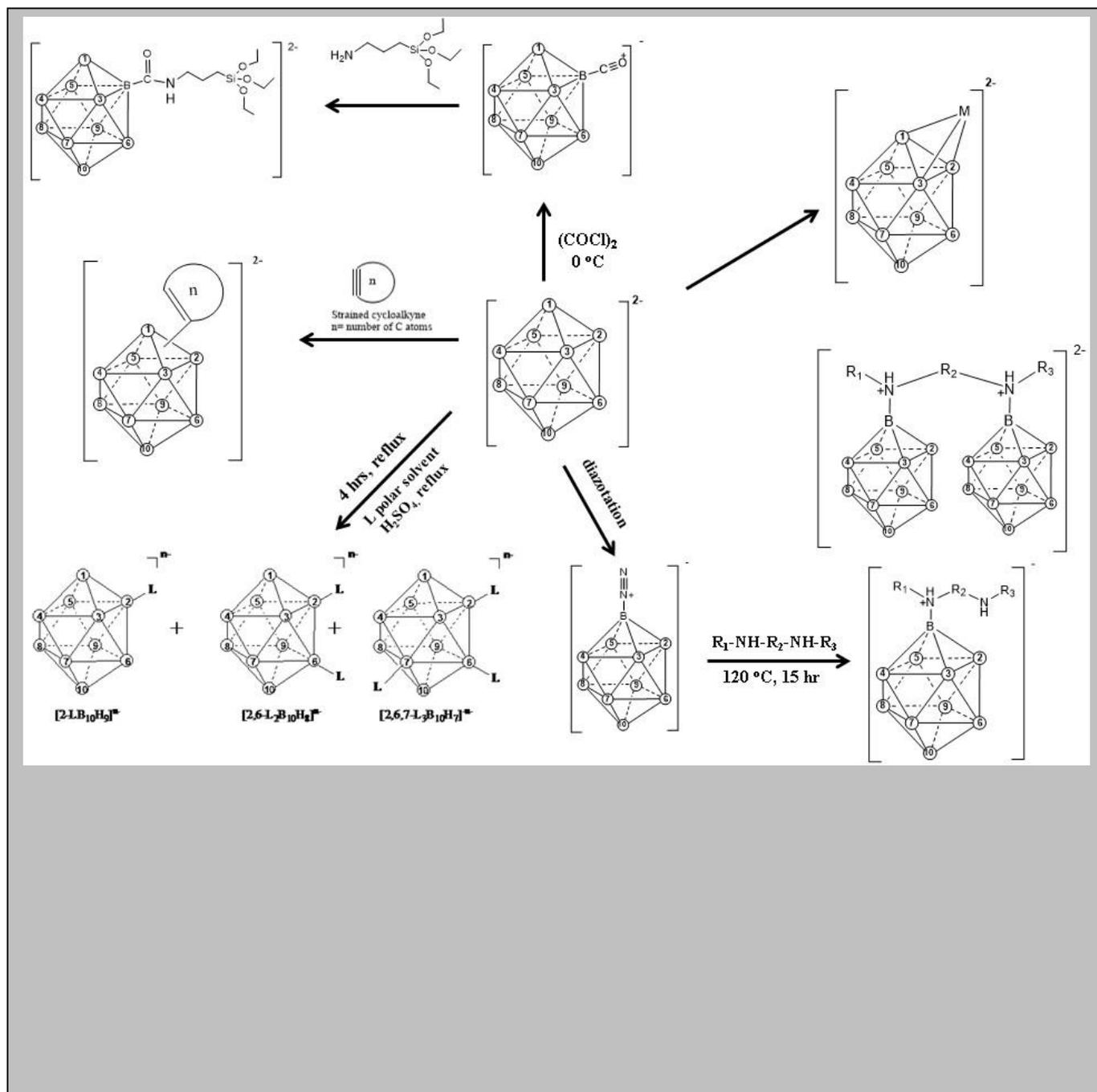
## I.5.Références

1. Ewing, W.C., 6-and 5-halodecaboranes: Selective syntheses from closo-boron hydride anions and use as polyborane building blocks. 2010, University of Pennsylvania.
2. Sivaev, I.B., A.V. Prikaznov, and D. Naoufal, Fifty years of the closo-decaborate anion chemistry. Collection of Czechoslovak Chemical Communications, 2010. 75(11): p. 1149-1199.
3. Wade, K., Chem. Comm. 1971.
4. Wade, K., Structural and bonding patterns in cluster chemistry, in Advances in inorganic chemistry and radiochemistry. 1976, Elsevier. p. 1-66.
5. Balakrishnarajan, M.M., et al., Magic electron counts and bonding in tubular boranes. Inorganic chemistry, 2003. 42(15): p. 4650-4659.
6. Jemmis, E.D. and P.v.R. Schleyer, Aromaticity in three dimensions. 4. Influence of orbital compatibility on the geometry and stability of capped annulene rings with six interstitial electrons. Journal of the American Chemical Society, 1982. 104(18): p. 4781-4788.
7. Aihara, J., Three-dimensional aromaticity of polyhedral boranes. Journal of the American Chemical Society, 1978. 100(11): p. 3339-3342.
8. Schaeffer, R., A new type of substituted borane. Journal of the American Chemical Society, 1957. 79(4): p. 1006-1007.
9. Arafat, A., et al., Chemical and structural studies of azaboranes. Inorganic Chemistry, 1986. 25(21): p. 3757-3761.
10. Marshall, M.D., et al., Opening the  $B_{10}H_{10}^{2-}$  cage to produce  $B_{10}H_{12} (Et_2S)_2$ . Journal of the American Chemical Society, 1967. 89(13): p. 3361-3362.
11. Guillevic, G., improved conversion of potassium tetrahydroborate into Bis(dialkyl sulphide)-Decaborane (12)  $B_{10}H_{12}(R_2S)_2$  via Bis(tetraethylammonium)Decahydrodecaborate  $(Et_4N)_2B_{10}H_{10}$ . 1978.
12. WANG, G., et al., A new method for the synthesis of Bis(Diethylsulfide) Decaborane. ACTA CHIMICA SINICA, 1981. 39(3): p. 251-254.
13. Hawthorne, M.F. and A.R. Pitochelli, The reactions of bis-acetonitrile decaborane with amines. Journal of the American Chemical Society, 1959. 81(20): p. 5519-5519.
14. Hawthorne, M.F., I.J. Mavunkal, and C.B. Knobler, Electrophilic reactions of protonated closo- $B_{10}H_{10}^{2-}$  with arenes, alkane carbon-hydrogen bonds, and triflate ion forming aryl, alkyl, and triflate nido-6-X- $B_{10}H_{13}$  derivatives. Journal of the American Chemical Society, 1992. 114(11): p. 4427-4429.
15. Ewing, W.C., P.J. Carroll, and L.G. Sneddon, Crystallographic Characterizations and New High-Yield Synthetic Routes for the Complete Series of 6-X- $B_{10}H_{13}$  Halodecaboranes (X= F, Cl, Br, I) via Superacid-Induced Cage-Opening Reactions of closo- $B_{10}H_{10}^{2-}$ . Inorganic chemistry, 2008. 47(19): p. 8580-8582.
16. Naoufal, D., et al., New method of synthesis of 6-hydroxy-nido-decaborane 6-(OH)  $B_{10}H_{13}$  by cage opening of closo- $[B_{10}H_{10}]^{2-}$ . Journal of organometallic chemistry, 2005. 690(11): p. 2787-2789.
17. Bonnetot, B., et al., Dehydration of  $(H_3O)_2B_{10}H_{10}$ : an improved preparation of icosaborane oxide,  $(B_{10}H_{13})_2O$ . Inorganica chimica acta, 1985. 105(3): p. L15-L16.
18. Naoufal, D., et al., NEW SYNTHESIS OF  $B_9H_{13}L$  (L= WEAK LEWIS BASE) FROM  $[B_{10}H_{10}]^{2-}$  BY CAGE OPENING AND DEGRADATION REACTIONS. Main group metal chemistry, 1999. 22(2): p. 127-130.
19. Naoufal, D., et al., Synthesis, characterization and mechanism of formation of 6-substituted nido- $B_{10}H_{13}$  decaboranes by the opening reaction of closo-decahydrodecaborate  $[B_{10}H_{10}]^{2-}$  cage. Main Group Chemistry, 2013. 12(1): p. 39-48.

20. Muetterties, E., et al., Chemistry of Boranes. VIII. Salts and Acids of  $B_{10}H_{10}^{2-}$  and  $B_{12}H_{12}^{2-}$ . *Inorganic Chemistry*, 1964. 3(3): p. 444-451.
21. Hawthorne, M.F. and A. Maderna, Applications of Radiolabeled Boron Clusters to the Diagnosis and Treatment of Cancer. *Chemical Reviews*, 1999. 99(12): p. 3421-3434.
22. Abi-Ghaida, F., et al., New triethoxysilylated 10-vertex closo-decaborate clusters. Synthesis and controlled immobilization into mesoporous silica. *Dalton Transactions*, 2014. 43(34): p. 13087-13095.
23. Yorov, K.E., et al.,  $[B_{10}H_{10}]^{2-}$ -Nanoclusters Covalently Immobilized to Hybrid  $SiO_2$  Aerogels for Slow Neutron Shielding Applications. *ACS Applied Nano Materials*, 2022. 5(8): p. 11529-11538.
24. Naoufal, D., et al., Solvent extraction of radioactive  $Cs^+$  by hydroborate anionic extractants of the  $[1-LB_{10}H_9]^-$  type (L= amine or phosphine). *Journal of Radioanalytical and Nuclear Chemistry*, 2005. 266(1): p. 145-148.

# Recent Achievements on Functionalization within closo-Decahydrodecaborate $[B_{10}H_{10}]^{2-}$ Clusters

Nadine Mahfouz,<sup>[a][b][c]</sup> Fatima Abi Ghaida,<sup>[a][b]</sup> Zeinab El Hajj,<sup>[a][b][d]</sup> Manal Diab,<sup>[a]</sup> Sebastien Floquet,<sup>[d]</sup> Ahmad Mehdi,<sup>[c]</sup> and Daoud Naoufal\*,<sup>[a][b]</sup>



- 
- [a] Nadine Mahfouz, Dr. Fatima Abi Ghaida, Zeinab El Hajj, Dr. Manal Diab and Prof. Daoud Naoufal\*  
Laboratoire de Chimie de Coordination Inorganique et Organométallique LCIO  
Université Libanaise, Faculté des Sciences  
Hadat, Liban  
\*Corresponding author : dnaoufal@ul.edu.lb
- [b] Nadine Mahfouz, Dr. Fatima Abi Ghaida, Zeinab El Hajj, Dr. Manal Diab and Prof. Daoud Naoufal\*  
Ecole Doctorale en Sciences et Technologies, PRASE  
Université Libanaise  
Hadat, Liban
- [c] Nadine Mahfouz, Prof. Ahmad Mehdi  
Institut Charles Gerhardt ICGM  
Université de Montpellier  
CNRS, ENSCM, Montpellier, France
- [d] Zeinab El Hajj, Prof. Sebastien Floquet  
Institut Lavoisier de Versailles, CNRS, UVSQ  
Université Paris-Saclay  
45 av. des Etats-Unis, 78035 Versailles, France.
- 

Daoud Naoufal obtained his PhD in 1999 in inorganic chemistry applied to the environment from Claude Bernard University in France. In 1999, he became associate professor at the Lebanese University and then full



professor in 2006. He was awarded from CNRS as distinguish researcher on his research on boron clusters in 2012. His main work is focused on the activation of the B-H bond in closo-decaborate to B-L bond for application in medicine and catalysis.

Moreover, he has already supervised 15 PhD, 2 post-doctoral fellows and 26 M2R students. He is the co-author of more than 53 articles.

Ahmad Mehdi obtained his PhD in 1995 in organometallic chemistry. In 1997, he became associate professor and then full professor in 2008 at Montpellier Polytechnic School. He is also researcher at Balard Chemistry



Center of Montpellier who is recognized as a leader in sol-gel chemistry. His main works, direct functionalization of hybrid mesoporous silica,

functionalized lamellar materials and more recently the design of biomaterials.

Moreover, he has already supervised 37 PhD, 12 post-doctoral fellows and acts as member of the scientific council at Montpellier University. He is the author of more than 230 articles, 20 patents and book chapters.

Sébastien Floquet pursued doctoral studies on spin crossover of ferric complexes and received his PhD in 2001 from University of Paris XI.



After two years as post-doctoral researcher in Geneva, he was appointed assistant Professor in 2003, associate professor in 2009 and full professor in 2020 at the Institute Lavoisier of Versailles. He is co-author of 90 publications. He was awarded as junior member of IUF in 2014 and received junior prize of SFC in 2015 then junior distinguished member in 2016. His research interests are mainly focused on the syntheses and the characterizations of polyoxometalates and their applications.

Fatima Abi-Ghaida obtained her PhD in 2015 in the physical chemistry of materials from the University of Montpellier (Prof. Ahmad Mehdi) and Lebanese



University (Prof. Daoud Naoufal). She obtained an adjunct lecturer position at the Lebanese University in 2015 and she was awarded the Fulbright scholar award in 2017. Currently she is a research associate at the University of Paris Cité working on the chemistry of aluminum complexes and nanoparticles.

Manal Diab gained her BS degree in chemistry in 2013 and her PhD degree in polyoxometalate and boron chemistry from the Lebanese University and Paris-Saclay



University in 2018 under the supervision of Prof. Sébastien Floquet and Prof. Daoud Naoufal. Her research was the first of its kind

where she worked successfully on the coupling of Keggin and Dawson- type polyoxometalates with closo-decahydrodecaborate cage.

Nadine Mahfouz received a Master's Degree in Inorganic Chemistry with the first class honor from the Lebanese University in 2018. She is currently doing her PhD study



between the University of Montpellier at Charles Gerhardt Institute (ICGM) and the Lebanese University under the co-supervision of Prof. Ahmad Mehdi and Prof. Daoud Naoufal. Her research domain focuses on the synthesis of derivatives of closo-decaborates and the study of their applications.

Zeinab EL Hajj received her Bachelor's degree in chemistry in 2017, and a Master's degree "Inorganic Molecular Chemistry" in 2019 from the Lebanese university. She currently works towards a Ph.D.



degree in cotutelle between the Lebanese University and Paris-Saclay University, under the supervision of Prof. Daoud Naoufal and Prof. Sebastien Floquet, respectively. Her work focuses on the synthesis and characterization of new hybrid boron and polyoxometalates for photocatalytic and biological applications.

---

**Abstract:** Closo-decahydrodecaborate anion,  $[B_{10}H_{10}]^{2-}$ , is one of the most notable clusters in the family of hydroborates, partly attributed to its unique electronic structure and its thermal and chemical stability. The major challenge in the development of  $[B_{10}H_{10}]^{2-}$  chemistry resides in its functionalization via the activation of exo-polyhedral B-H bonds to B-L bonds to generate attractive molecular construction modules or 'archetypes' of useful applications. To date, the closo- $[B_{10}H_{10}]^{2-}$  cage has been functionalized with a wide range of functional groups -L such as halogens, amines, thiols, alkoxy, hydroxyl and multifunctional moieties to yield mono- or poly-substituted borate derivatives. In this review, we present the recent trends in the chemistry of closo-decaborate with focus on the substitution reactions of hydrogen atoms by various entities.

## 1- Introduction

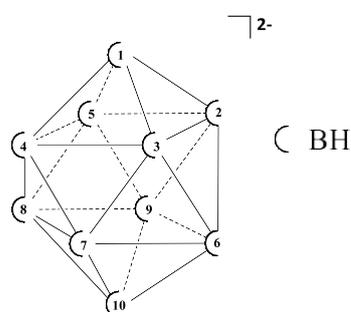
Boron,<sup>[1]</sup> one of the founding elements of inorganic chemistry, is often depicted as an analogue to organic chemistry's carbon.<sup>[2]</sup> Though the boron atom itself exhibits critical similarities to the carbon atom as their self-catenation affinities, the atom's uniqueness originates from its electron-deficient nature as boron possesses four orbitals with three valence electrons; however, the appeal of boron-based compounds stems from their consequential differences to carbon-based compounds as hydrocarbons.<sup>[3]</sup> Polyhedral boron hydrides or hydroborates (B-H cluster compounds) often exhibit hydrophobic characteristics akin to the hydrophobicity derived from C-H bonds as well as certain hydrophilic characteristics attributed to their ionic nature as these compounds exist in the form of ammonium salts of hydroborates such as the compound  $(NH_4)_2B_{10}H_{10}$ . Nevertheless, the conventional implication that hydroborates can be rather foreseen as analogs to hydrocarbons is implausible as the chemistry of hydroborates is too intricate to be justly described. Indeed, the electronic and chemical behavior of boron-based compounds, particularly the boron hydrides, have instigated a new junction in contemporary chemistry that was pioneered by the likes of Linus Pauling, Robert Williams, Ken Wade amongst other distinguished scientists in their pursuit to elucidate polyhedral bonding patterns that deviate from established theoretical foundations.<sup>[3-4]</sup> For a detailed account on the bonding patterns of borate clusters, the reader is referred to a recent account entitled *50th Anniversary of Electron Counting Paradigms for Polyhedral Molecules: Historical and Recent Developments*.<sup>[3]</sup>

Hydroborates bridge both organic and inorganic chemistries as they regularly display hybrid properties that encompass both domains, these properties manifest in a wide range of applications that are typically not encountered in a single molecular entity. For instance, the high thermal and chemical stability of hydroborates have rendered them useful in diverse important applications as extraction of radionuclides,<sup>[5]</sup> photonics,<sup>[6]</sup> electrolytes-aqueous solvents,<sup>[7]</sup> solid electrolytes,<sup>[8]</sup> unique building blocks for polymers and medicinal agents.<sup>[9]</sup> The polyhedral borohydrides fall into three main architectural sub-categories described by the prefixes *closo-*, *nido-* and *arachno-* having the general formulas  $[B_nH_n]^{2-}$ ,  $B_nH_{n+4}$  and  $B_nH_{n+6}$ , respectively.<sup>[10]</sup> As the focus of this review will center on the *Closo*-decahydrodecaborate anion, particularly functionalization advances made during the past decade, the reader is referred to the plethora of references included herein on the chemistry of decaborate preceding the past decade<sup>[11]</sup> as well as the protagonists of the boron family from borohydrides to carboranes.<sup>[12]</sup> The closo-borate anions series comprise distinct 3-centered 2-electrons bonded borate

species with unique molecular architecture and unusual chemistry. These polyhedron boron compounds, specifically the closo-decahydrodecaborate anion of general formula  $[B_{10}H_{10}]^{2-}$ , have been the subject of intense research for over 40 years. The convoluted reactivity of the  $[B_{10}H_{10}]^{2-}$  anion is often related to the presence of two types of boron atoms (Figure 1) of different electronic distributions within the same cluster: apical/axial ( $B_1, B_{10}$ ) and equatorial ( $B_2$  to  $B_9$ ), this difference consequently renders the cluster susceptible to both nucleophilic and electrophilic substitutions.<sup>[13]</sup> Development in the  $[B_{10}H_{10}]^{2-}$  cluster chemistry has been centered on its functionalization; that is, on the activation of the B-H bond and its conversion to B-L bond for integration within application-oriented functional materials.<sup>[14]</sup> To date, the structure of closo- $[B_{10}H_{10}]^{2-}$  cage has been modified by a wide variety of functional groups such as amines, thiols, oxo, hydroxy, and other groups to yield mono or poly-substituted derivatives. For instance, the importance of B-H bond activation is evident in certain  $[B_{10}H_{10}]^{2-}$  derivatives that possess exceptional biological activity within boron neutron capture therapy,<sup>[15]</sup> an elegant protocol which is contingent upon the capture of a thermal neutron by boron-10 isotopes that preferentially and sufficiently accumulates within tumor cells. Recent efforts have been exploring the advantages of carrier agents that ensure boron's selective uptake into tumor cells while increasing the overall boron content per one molecule, hence, investigations into cluster-based derivatives that comprise large number of boron atoms such as  $[B_{10}H_{10}]^{2-}$  and  $[B_{12}H_{12}]^{2-}$ .

## 2. Closo-decaborate anion $[B_{10}H_{10}]^{2-}$

Closo-decahydrodecaborate anion  $[B_{10}H_{10}]^{2-}$  (figure 1) is a bicapped square antiprism ( $D_{4d}$ ) cluster with eight equatorial hexa-coordinated boron atoms and two apical penta-coordinated boron atoms where each boron vertex bears one bond to an exo-polyhedral terminal-hydrogen atom. The stabilization of closo- $[B_{10}H_{10}]^{2-}$  by three-dimensional electron delocalization equips the polyhedral boron hydrides, and the *closo*-decaborate cluster, with certain imperative and unique properties as unusual oxidative, hydrolytic and thermal stabilities. This stability often requires rigorous conditions to achieve valid boron-derivatization protocols such as the conditions applied in cage-opening reactions. Moreover, the atypical aromatic and electronic distribution characters of these electron-rich anions make them susceptible to electrophilic and Electrophilic Induced Nucleophilic Substitution EINS to produce a wide range of closo-decaborate derivatives.<sup>[16]</sup>



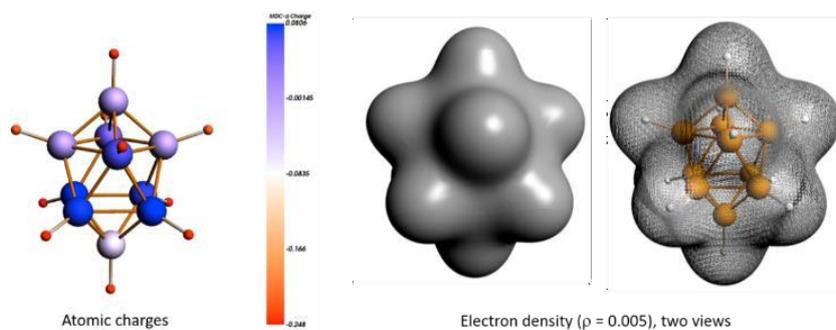
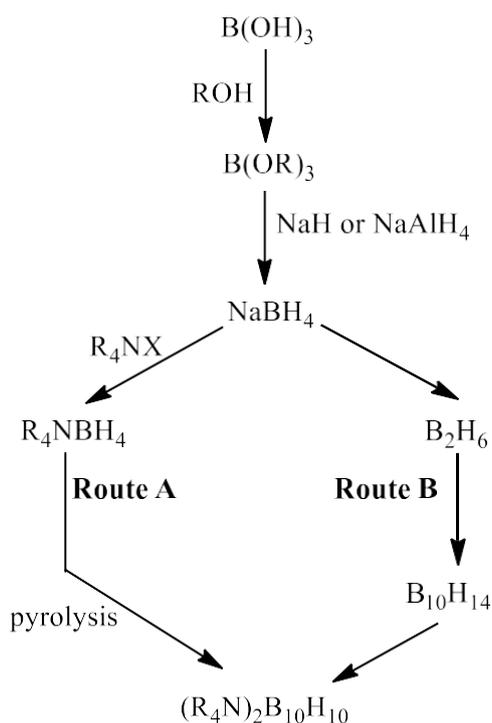


Figure 1. Structure and electronic distribution of closo-decahydrodecaborate anion  $[B_{10}H_{10}]^{2-}$ , (reproduced from Diab *et al.* with permission. DFT calculations showed that the boron anionic clusters  $[B_{10}H_{10}]^{2-}$  has some negative charge density located in the H atoms, accordingly to their hydride character. It has been shown theoretically and experimentally that this property generates dihydrogen ( $H_{borane} \cdots H_{water}$ ) bonds in aqueous solution.

The most common synthetic route of closo- $[B_{10}H_{10}]^{2-}$  clusters (scheme 1) starts from the 6,9-bis-adducts of *nido*-decaborane as the  $B_{10}H_{12}(NCCH_3)_2$ ; though this method has been rendered antiquated due to the toxic nature of decaborane  $B_{10}H_{14}$  and its hazardous synthesis via diborane ( $B_2H_6$ ) pyrolysis.<sup>[17]</sup> Other established routes to synthesize  $[B_{10}H_{10}]^{2-}$  compounds include the controlled solid-state pyrolysis of readily available tetramethylammonium tetrahydroborate  $[NEt_4][BH_4]$  at 185 °C to yield tetraethylammonium closo-decaborate salt  $(Et_4N)_2[B_{10}H_{10}]$  with high yield.<sup>[18]</sup>



Scheme 1. Method of synthesis of  $[B_{10}H_{10}]^{2-}$  anion

### 3. Substitution derivatives in closo-derivatives of $[B_{10}H_{10}]^{2-}$

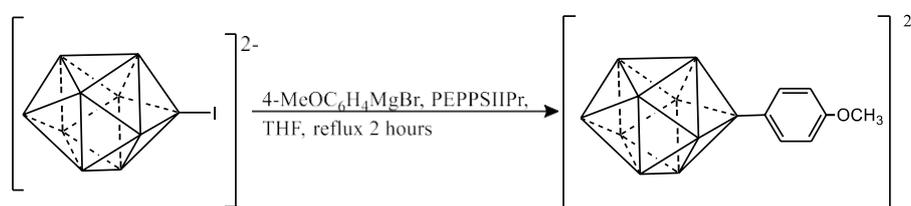
The exo-polyhedral hydrogen atoms of the closo-decaborate anions can be replaced by several entities (atoms, ions, or molecules). The substituent can be introduced into the structure of the decaborate cage through various methods that center on the effective activation of the B-H bond. The substitution,

whether apical or equatorial, depends on the electron density distribution within the cluster and the mechanism of substitution. Electrophilic and radical mechanisms often lead to apical derivatives while nucleophilic substitution is region-specific and favors the formation of mono or/and poly-substituted equatorial derivatives. This reaction is generally classified as an Electrophilic Induced Nucleophilic Substitution (EINS).<sup>[11b]</sup> The mechanism involves the formation of activated cluster  $[B_{10}H_{11}]^-$  followed by nucleophilic attack of the substituent. Herein, we will recap recent synthetic strategies of the B—X bond starting with the tenuous B—C bond.<sup>[19]</sup>

### 3.1. Closo-decaborate derivatives with boron-carbon bonds

One of the most important reactions in polyhedral borates is the formation of direct bonds between carbon atoms and boron clusters resulting in stable hybrid boron-based compounds; that is, establishing a valid integration of the decaborate anion within organic chemistry and functional materials.<sup>[20]</sup> However, a direct boron-carbon bond appears to be strenuous to achieve as it is less reported in the literature. Currently, few derivatives of  $[B_{10}H_{10}]^{2-}$  with boron-carbon bonds exist, many of which are derived from the carbonyl derivative  $[2-B_{10}H_9CO]^-$  synthesized in high yield by the reaction of  $[B_{10}H_{10}]^{2-}$  with oxalyl chloride in dry dichloromethane or acetonitrile under inert conditions. The di-substituted derivative  $[1,10-B_{10}H_8(CO)_2]^{2-}$  has also been reported by reaction of bis-diazo derivative  $[1,10-B_{10}H_8(N_2)_2]^{2-}$  with carbon monoxide at high pressure and temperature.<sup>[19]</sup>

Another approach to yield the B-C bond is by the direct Pd-catalyzed reaction of iododecaborate with a Grignard reagent;<sup>[21]</sup> 4-methoxyphenylmagnesium bromide ( $4-MeOC_6H_4MgBr$ ) was added to an etherate solution of  $[Bu_4N][closo-B_{10}H_9-1-I]$  in the presence of PEPPSI-IPr catalyst (scheme 2).<sup>[21a]</sup> The product was treated with excess  $CsOH.H_2O$ , and the resulting derivative was isolated as the cesium salt,  $[Cs]_2[closo-B_{10}H_9-1-Ar]$  in 75 % yield. However, changing the nature of the catalyst to (biphenyl-2-yl)  $PPh_3/PdCl_2$  resulted in a slow degradation of the starting material  $[closo-B_{10}H_9-1-I]^{2-}$  and the formation of a complex mixture of  $[closo-B_{10}H_9-1-I]^{2-}$  with several unidentified products. Recently, Kapuscinski *et al.* reported the optimized synthesis of the di-substituted  $[closo-B_{10}H_8-1,10-(COOH)_2]^{2-}$  and its formal anhydride  $[closo-B_{10}H_8-1,10-(CO)_2]^{2-}$ <sup>[22]</sup> starting from  $[closo-B_{10}H_8-1,10-(CN)_2]^{2-}$  via a five-steps approach and 40% overall yield.<sup>[20a]</sup>

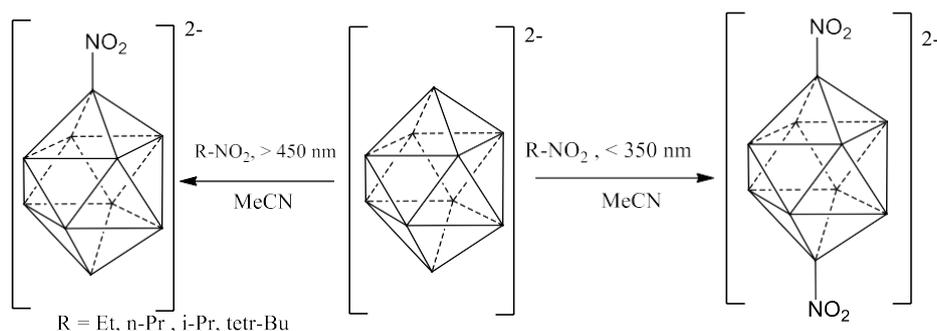


Scheme 2. Method of synthesis of  $[closo-B_{10}H_9-1-Ar]^{2-}$

Moreover, the reaction of closo-decaborate salts  $M_2B_{10}H_{10}$  ( $M = Bu_4N^+$ ,  $Et_3NH^+$ ) with different carboxylic acids leads to the substitution of one to four exo-polyhedral hydrogens with  $RC(O)O^-$  groups depending on the temperature applied and the stability of decaborate anions in acidic medium.<sup>[23]</sup>

### 3.2. Closo-decaborate derivatives with boron-nitrogen bonds

Activation of B-H bond to B-N is relatively less intricate than the B-C but just as crucial. Nitrogen derivatives of  $[B_{10}H_{10}]^{2-}$  were obtained through electrophilic and nucleophilic reactions and often isolated in their protonated form due to their considerable basicity.<sup>[24]</sup> An example of these nitrogen derivatives is the equatorially substituted  $NH_3$ -decaborate derivatives  $[B_{10}H_{10-x}(NH_3)_x]^{(2-x)-}$  ( $x = 1, 2$ ) obtained by reaction of  $[B_{10}H_{10}]^{2-}$  with hydroxylamine-O-sulfonic acid.<sup>[25]</sup> Other well-known derivatives are the nitro- and nitroso-derivatives,  $[1-B_{10}H_9NO_2]^{2-}$  and  $[1-B_{10}H_9NO]^-$  obtained by reaction of  $(n-Bu_4N)_2[B_{10}H_{10}]$  with gaseous  $NO_2$  in an aqueous acetonitrile medium and separated by liquid-solid chromatography on DEAE-cellulose.<sup>[26]</sup> More recently, a more selective synthetic route for the preparation of *nitro* derivatives of the closo-decaborate anion was reported by Kuznetsov *et al.*<sup>[27]</sup> This method allows the selective preparation and facile isolation of  $[1-B_{10}H_9NO_2]^{2-}$  and  $[1,10-B_{10}H_8(NO_2)_2]^{2-}$  anions where a solution of  $(Ph_4P)_2[B_{10}H_{10}]$  salt in nitroalkane is irradiated with electromagnetic radiation and subsequently leads to the formation of substituted derivatives; the degree of substitution depends on the energy of the applied radiation. Under visible light, this reaction produces mainly the monosubstituted derivative  $[1-B_{10}H_9NO_2]^{2-}$ , while under UV light, the disubstituted  $[1,10-B_{10}H_8(NO_2)_2]^{2-}$  was favored (scheme 3).

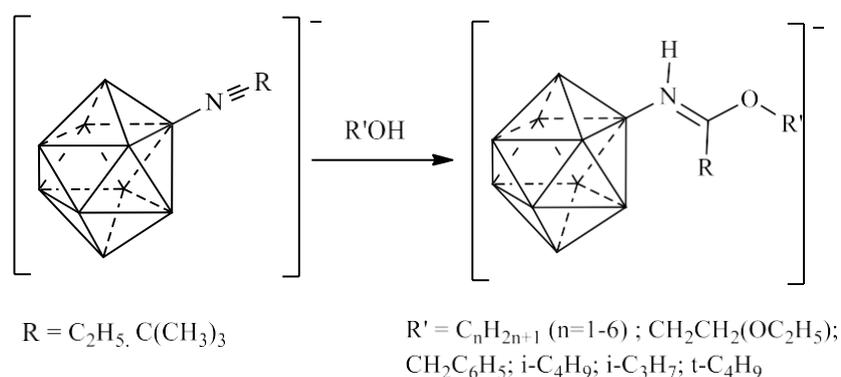


Scheme 3. Reaction of  $[B_{10}H_{10}]^{2-}$  anion with nitroalkane under irradiation

Imperative derivatives that are often used as precursors for further derivatization or integration of the decaborate cluster into functional materials are the diazonium and nitrilium derivatives. There are two vital diazonium closo-decaborate derivatives: the mono-substituted  $[1-B_{10}H_9N_2]^-$  and the di-substituted  $[1,10-B_{10}H_8(N_2)_2]$  derivatives reported at the apical positions.<sup>[28]</sup> The mono-substituted derivative  $[1-B_{10}H_9N_2]^-$  was synthesized by the reaction of  $K_2B_{10}H_{10}$  with 2,4,6-tribromophenyldiazonium tetrafluoroborate followed by addition of sodium propionate in acetonitrile at room temperature. The diazonium derivatives constitute precursors for additional and selective functionalization; that is,  $[1-B_{10}H_9N_2]^-$  reacts at 120 °C with several nucleophiles such as amines  $RR'NH$ , diamino substituents  $NH_2(CH_2)_nNH_2$  ( $n = 2, 3, 4, 6, 9$  and  $12$ ), nitriles  $RCN$  and hydroxides to form  $[1-B_{10}H_9NRR']^-$  and  $[1-B_{10}H_9NH_2(CH_2)_nNH_2]^-$ ,  $[1-B_{10}H_9NCR]^-$  and  $[1-B_{10}H_9OH]^-$  respectively. As for the disubstituted diazonium derivative  $[1,10-B_{10}H_8(N_2)_2]$ , it is isolated from the reaction of  $[B_{10}H_{10}]^{2-}$  with an excess of nitrous acid where an uncharacterized explosive product is obtained. The latter can be readily reduced to the nonexplosive form of the bis-diazonium salt,  $1,10-B_{10}H_8(N_2)_2$  in low yield.<sup>[29]</sup> Similarly, the di-substituted derivative can be further functionalized and the diazo groups can be replaced by several nucleophiles as ammonia, pyridine, acetonitrile, sodium azide and carbon monoxide to yield  $[1,10-B_{10}H_8(NH_3)_2]$ ,

[1,10-B<sub>10</sub>H<sub>8</sub>(NC<sub>5</sub>H<sub>5</sub>)<sub>2</sub>], [1,10-B<sub>10</sub>H<sub>8</sub>(NCCH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>], [1,10-N<sub>2</sub>B<sub>10</sub>H<sub>8</sub>N<sub>3</sub>]<sup>-</sup> and [1,10-B<sub>10</sub>H<sub>8</sub>(CO)<sub>2</sub>] respectively.<sup>[29b, 30]</sup> Nitrilium derivatives of closo-decaborate anion in equatorial position are undoubtedly the most studied derivatives to date due to the reactivity of the nitrilium group. The reaction is often established between decaborate and nitriles NCR (R= Me, Et, *t*-Bu, CH=CH<sub>2</sub>, Ph) in acidic medium. For instance, the synthesis of the more basic [2-B<sub>10</sub>H<sub>9</sub>NCCH<sub>3</sub>]<sup>-</sup> was performed by the reaction of (Et<sub>3</sub>NH)<sub>2</sub>[B<sub>10</sub>H<sub>10</sub>] in CH<sub>3</sub>CN in the presence of CF<sub>3</sub>COOH at 60 °C for 30 minutes and the structure was determined by <sup>11</sup>B NMR.<sup>[31]</sup> A more recent method of synthesis was reported via the clean-activation of the B-H bond in closo-decaborate anion where its starting ammonium salt (NH<sub>4</sub>)<sub>2</sub>[B<sub>10</sub>H<sub>10</sub>] was refluxed in distilled acetonitrile to afford the mono-substituted [2-B<sub>10</sub>H<sub>9</sub>NCCH<sub>3</sub>]<sup>-</sup>. When this reaction was realized in acetonitrile, the hydrolyzed derivative (NH<sub>4</sub>)[B<sub>10</sub>H<sub>9</sub>NH<sub>2</sub>COCH<sub>3</sub>] (hydrolysis of CH<sub>3</sub>CN- to CH<sub>3</sub>CONH-) is obtained with 99% yield.<sup>[32]</sup>

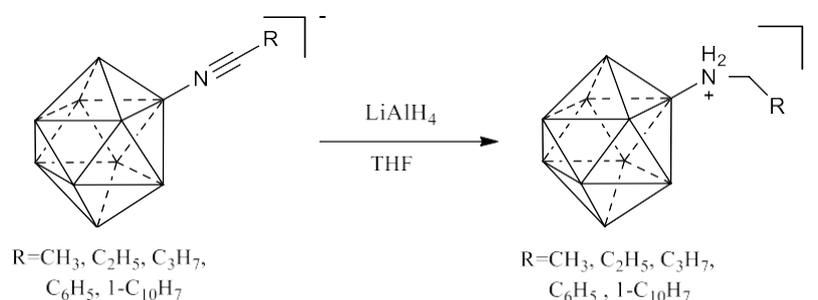
Indeed, the significance and versatility of the nitrile group becomes evident during further functionalization of the -R group on the cluster.<sup>[33]</sup> Under mild conditions, the reaction of alcohols with [2-B<sub>10</sub>H<sub>9</sub>NCCH<sub>3</sub>]<sup>-</sup> anion proceeds by the nucleophilic addition mechanism of primary, secondary, and tertiary aliphatic alcohols to produce adducts in quantitative yield. The products obtained are chemically and thermally stable (to a certain extent), they are resistant to hydrolysis under neutral and acidic conditions which promotes their use in physiological systems. For example, imidate decaborate derivatives were stable after heating to reflux in aqueous ethanolic solution of HCl, though these products were hydrolyzed in an ethanolic solution to [2-B<sub>10</sub>H<sub>9</sub>NH<sub>3</sub>]<sup>-</sup>. Attempts to add a second nucleophilic reagent were unsuccessful even with increasing the concentration, the temperature and the duration of the reaction.<sup>[34]</sup> As for derivatives like [2-B<sub>10</sub>H<sub>9</sub>(NCC<sub>2</sub>H<sub>5</sub>)]<sup>-</sup>, the reaction with alcohol proceeds with good yields and a small duration and it is primarily affected by the size of the R group of alcohol; for instance, *t*-Butyl is a bulky donor group that reduces the electrophilic properties of nitrilium derivatives and therefore the addition of alcohol may be hindered due to steric effect. Bases as NaH were used in this type of reaction to increase the nucleophilic capacity of the corresponding alcohol. In case of secondary and tertiary alcohols, a secondary process-dehydration produces iminols (N-boranehydroxamic acid) as seen in scheme 4 and the yield of the target imidate is significantly reduced. This can be explained by an increase in the stability of corresponding carbocations in the order of primary < secondary < tertiary and the possibility of elimination of imidate. As for [2-B<sub>10</sub>H<sub>9</sub>NCC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>]<sup>-</sup>, the addition of a secondary and tertiary alcohol molecule mainly leads to the formation of the anion [2-B<sub>10</sub>H<sub>9</sub>(NH=C(OH)C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>)]<sup>-</sup>.<sup>[34a]</sup>



Scheme 4. Nucleophilic addition of alcohols to [2-B<sub>10</sub>H<sub>9</sub>NCR]<sup>-</sup> anions

Other synthetic pathways were developed for the regioselective preparation of N-borylated amidines based on nucleophilic addition process of secondary amine to the  $[2-B_{10}H_9NCCH_3]^-$  anion. It allows the coupling of decaborate derivatives with several functional groups;  $(NBu_4)[2-B_{10}H_9(NCCH_3)]$  reacts with secondary amines in mild conditions in acetonitrile at high temperature to yield N',N'-disubstituted amidines with quantitative yields. Other reactions of nitrilium decaborate derivatives with reagents containing C, O, or N nucleophiles has been also reported. It is obvious that only one nucleophilic molecule can be added to the nitrilium group while isomers of different geometries can be also obtained depending on the nucleophilic nature.<sup>[30c, 35]</sup>

Nitrilium decaborate derivatives were also recently reported as starting material for the synthesis of boron-porphyrin conjugates via nucleophilic addition reaction of  $[2-B_{10}H_9NCCH_3]^-$ .<sup>[36]</sup> This reaction proceeds under mild conditions (70 °C,  $C_2H_4Cl_2$ ) and the yield of the final boron compound is quantitative after 8 h. Di-nitrilium derivative of closo-decaborate is less reactive and the process of addition necessitates longer time (microwave synthesis was used to alleviate time constraints). Other novel conjugates based on nitrilium decaborate anion with esters of some natural amino acids,<sup>[37]</sup> with hydrazine, benzophenone, oximes and others, were recently reported.<sup>[38]</sup> For example, nitrilium decaborate derivatives  $(NBu_4)[2-B_{10}H_9NCR]$  (R = Me, Et, Pr, Ph, 1-Naph) reacts with lithium aluminum hydride  $LiAlH_4$ , via a new and innovative approach, to produce N-alkyl ammonium closo-decaborates  $(NBu_4)[2-B_{10}H_9NH_2CH_2R]$  (scheme 5).<sup>[39]</sup> This reaction occurs in anhydrous THF with high efficiency. Other nucleophilic addition of  $HO^-$ ,  $HN$ ,  $HC$ -nucleophiles and azides to nitrilium decaborate derivative were also reported.<sup>[40]</sup>

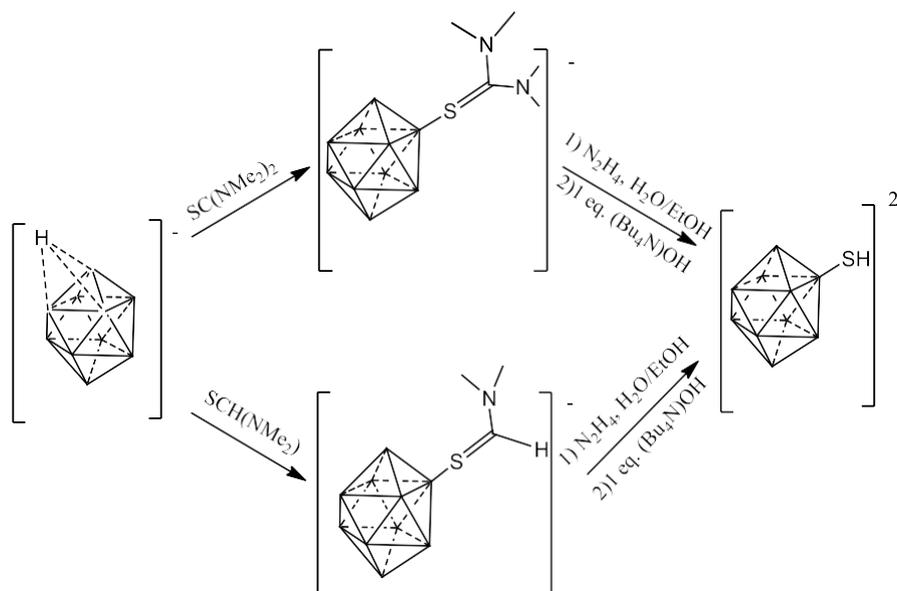


Scheme 5. Reaction of nitrilium derivatives  $[2-B_{10}H_9NH_2CH_2R]^-$  with  $LiAlH_4$

### 3.3. closo-decaborate derivatives with boron-sulfur bonds

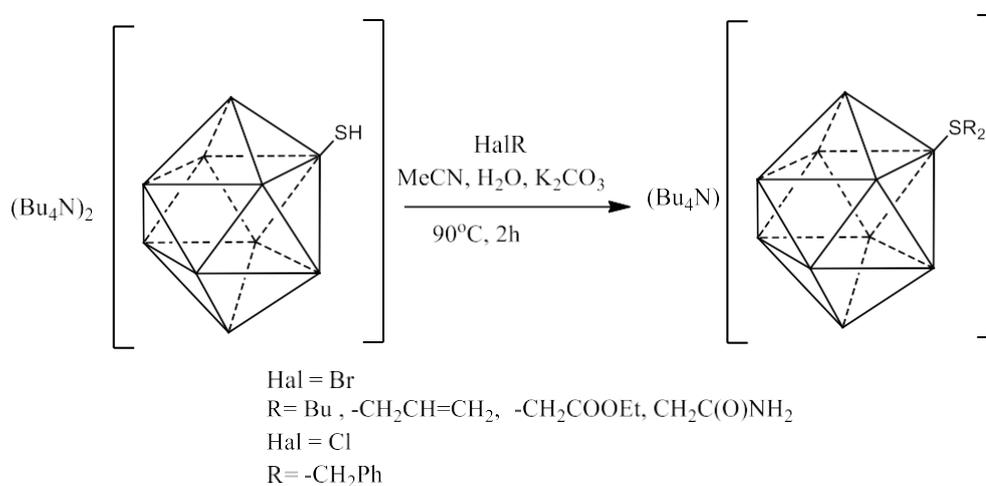
To reiterate, although a direct boron-carbon bond appears to be difficult and insufficiently investigated, several methods have been recently reported on establishing a bond between an alkyl or an aryl group with the closo-decaborate anion via a chemical linker as thiol; though its role as a linker does not negate the importance of thiol derivatives in functional applications as potentiometric membrane sensors for lidocaine hydrochloride;<sup>[41]</sup> indeed, the facile preparation of the sulfanyl-closo-decaborate anion  $[2-B_{10}H_9SH]^{2-}$  has been extensively investigated from various sources as the undecahydro-closo-decaborate anion  $[B_{10}H_{11}]^-$  which is depicted herein in scheme 6.<sup>[42]</sup> Recognize that the reaction of  $[B_{10}H_{11}]^-$  with nucleophiles is one of the most important methods of the functionalization procedure of

closo-decaborate anion.<sup>[23b]</sup> This reaction is quite simple and regioselective as it precludes the formation of decaborate derivatives with a higher degree of substitution. Moreover, it does not necessitate the addition of electrophile inducers since  $[\text{B}_{10}\text{H}_{11}]^-$  itself comprises the needed electrophilic. Heating  $[\text{B}_{10}\text{H}_{11}]^-$  and tetra-methylthiourea (TMTU) for 2 hours produces directly  $\text{Bu}_4\text{N}[\text{2-B}_{10}\text{H}_9\text{SC}(\text{NMe}_2)_2]$  derivative with 90% yield. In some cases,  $[\text{B}_{10}\text{H}_{10}]^{2-}$  anion was detected as a byproduct due to a stress on the boron cage and/or protonation of the substituent used that decreases its nucleophilicity; preparation of  $\text{Bu}_4\text{N}[\text{2-B}_{10}\text{H}_9\text{SC}(\text{NMe}_2)_2]_2$  was carried by fusion of the reagents to avoid protonation of the nucleophile TMTU.



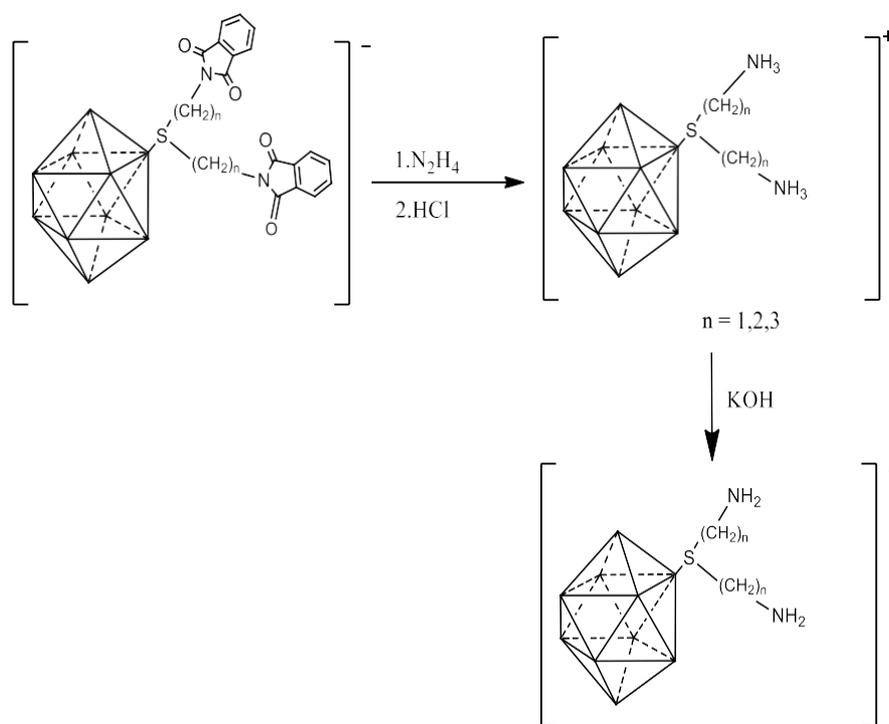
Scheme 6. New method of synthesis of 2-sulfanyl closo-decaborate anion  $[\text{2-B}_{10}\text{H}_9\text{SH}]^{2-}$

Further alkylation of the  $[\text{2-B}_{10}\text{H}_9\text{SH}]^{2-}$  anion by bromo- and chloroalkanes ( $n\text{-BuBr}$ ,  $\text{BrCH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$ ,  $\text{BrCH}_2\text{COOEt}$ ,  $\text{BrCH}_2\text{CONH}_2$ ,  $\text{ClCH}_2\text{Ph}$ ) in the 1:1 ratio produces an inseparable mixture of mono-S- and di-S,S-substituted closo-decaborate anion, though the use of an excess of haloalkane favors the formation of disubstituted derivatives (scheme 7).<sup>[38, 43]</sup>



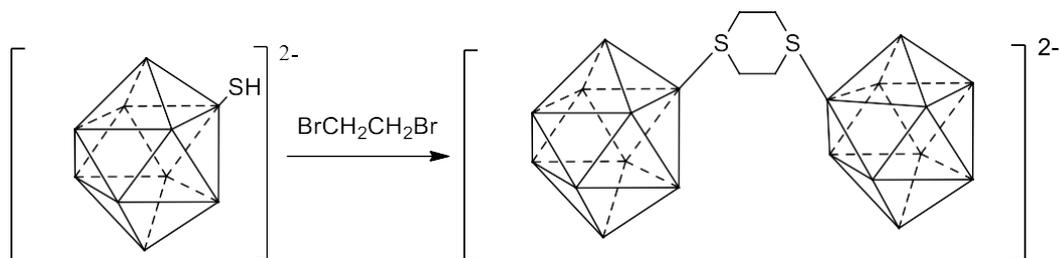
Scheme 7. Alkylation of  $[\text{B}_{10}\text{H}_9\text{SH}]^{2-}$  anion

Under mild conditions at room temperature, the alkylation of  $[2-B_{10}H_9SH]^{2-}$  anion by iodoacetamide was accompanied by secondary reactions of iodination of the boron cluster.  $[2-B_{10}H_9SH]^{2-}$  anion reacts with both acid anhydrides and carboxylic acid chlorides in presence of triethylamine to produce the acyl derivative.<sup>[44]</sup> The use of bromoalkyl phthalimides allowed the formation of derivatives of sulfonium decaborate anion with amino functional groups. The reaction of closo-decaborate with N-bromoalkyl phthalimides in DMF in the presence of cesium carbonate proceeds with a higher yield and lower reaction time. The interaction of bromomethylphthalimide with  $[B_{10}H_9SH]^{2-}$  anion at 40 °C and equimolar ratio of the reactants yields selectively the mono-S-substituted derivative. When phthalimide was removed by hydrazine, derivatives with functional amino groups were obtained (scheme 8).



Scheme 8. Hydrolysis of  $[B_{10}H_9S((CH_2)_nN(CO)_2C_6H_4)_2]^-$  anions with hydrazine

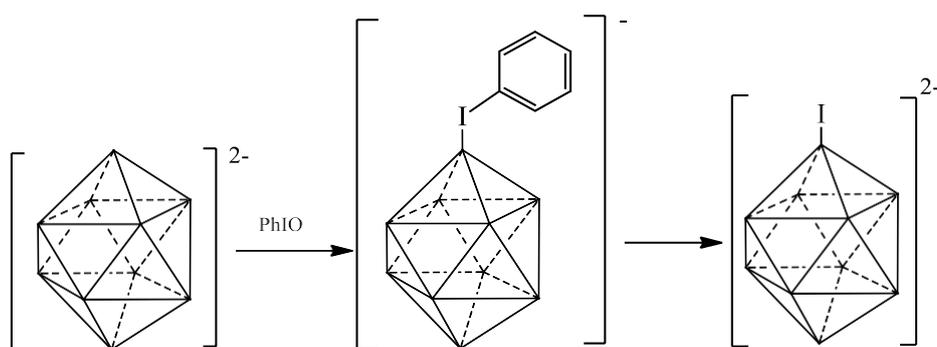
Recently an interesting method was reported by Kubasov *et al.* for producing a dicage decaborate derivative with bridging cyclic sulfonium by the reaction of  $[2\text{-B}_{10}\text{H}_9\text{SH}]^{2-}$  with dihaloalkane (scheme 9).<sup>[45]</sup>



Scheme 9. Formation of cyclic bridging sulfonium decaborate derivative

### 3.4. Closo-decaborate derivatives with boron-halogen bonds

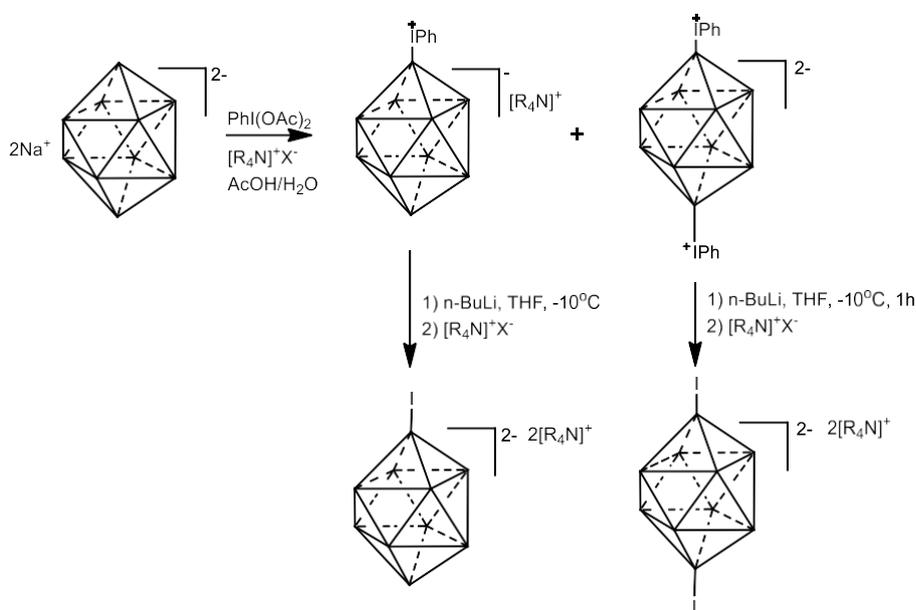
Halogenation of the closo-decaborate anion has been extensively studied due to the importance and versatility of halo-decaborate derivatives though most of which found it exceedingly difficult to get a selective reaction that leads only to a mono-substituted derivative.<sup>[21b, 46]</sup> In fact, direct halogenation of closo-decaborate with dihalogens (chlorine, bromine, iodine) and recently with HCl yields a mixture of derivatives with uncontrolled degrees of substitution  $[\text{B}_{10}\text{H}_{10-\gamma}\text{X}_\gamma]^{2-}$ .<sup>[21c, 47]</sup> The derivatives were purified and isolated via either chromatography or electrophoresis. The reaction of decaborate anion with triphenylmethyl chloride, 1-bromoadamantane or n-butyl bromide in haloalkane solvents produced selectively  $[2\text{-B}_{10}\text{H}_9\text{Cl}]^{2-}$  or  $[2\text{-B}_{10}\text{H}_9\text{Br}]^{2-}$  respectively. Iodo-decaborate derivative in apical position  $[1\text{-B}_{10}\text{H}_9\text{I}]^{2-}$  was preferentially prepared by photolytic or electrolytic reduction of the 1-phenyliodonium derivative (scheme 10).



Scheme 10. Preparation of  $[1\text{-B}_{10}\text{H}_9\text{I}]^{2-}$

The previously reported preparation of  $[1\text{-B}_{10}\text{H}_9\text{I}]^{2-}$  was problematic due to inappropriate reaction conditions and burdensome large-scale photolysis or electrolysis of  $[1\text{-B}_{10}\text{H}_9\text{I(Ph)}]^{-}$  required to obtain  $[1\text{-B}_{10}\text{H}_9\text{I}]^{2-}$ . Hence, a more convenient and simpler method was recently reported to access high yield isomerically pure mono- and di-iodo derivatives  $[1\text{-B}_{10}\text{H}_9\text{I}]^{2-}$  and  $[1,10\text{-B}_{10}\text{H}_8\text{I}_2]^{2-}$  (scheme 11).<sup>[21a]</sup> The interest in either complete or selective halogenation of the decaborate anion lies in the protection of unsubstituted exo-polyhedral B-H bonds analogous towards organic functional groups. As we previously stated, the modification routes of the parent compound *closo*-decahydrodecaborate anion is severely

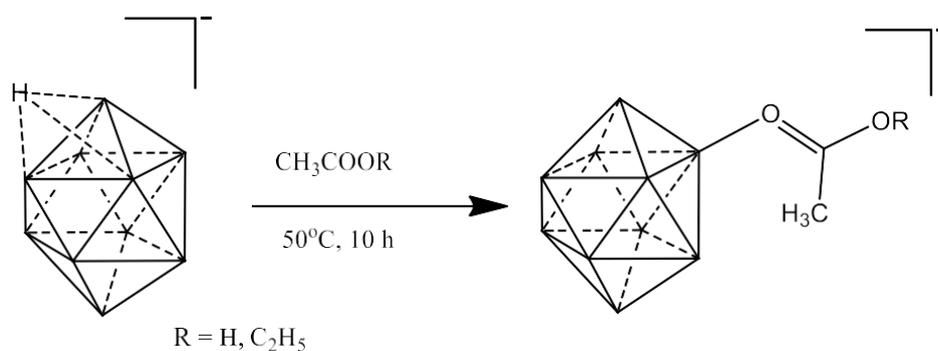
limited, as any further derivatization of a precursor compound (derivative of the parent cluster) such as the diazonium derivative or the oxonium derivatives renders the B-H bonds susceptible to the formation of dihydrogen bonds, substitution, or coordination to metal atoms. Thus, establishing polyhalogenated closo-decaborate clusters with versatile B-X (halogens) bonds serves to tailor the boron cluster's chemical properties to specific applications such as ionic liquids, electrochemical probes, pharmacophores and solid state ion conductor.



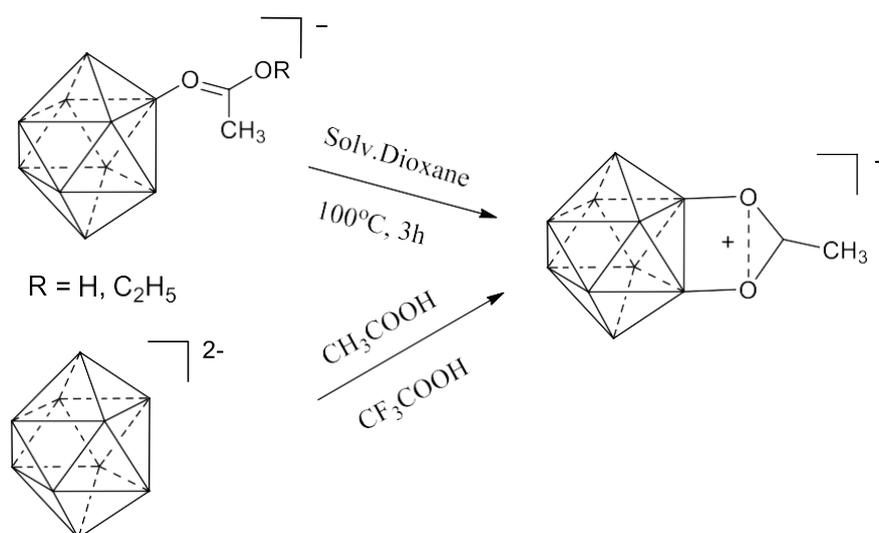
Scheme 11. Preparation of  $[1\text{-B}_{10}\text{H}_9\text{I}]^{2-}$  and  $[1,10\text{-B}_{10}\text{H}_8\text{I}_2]^{-}$  by improved conditions

### 3.5. Closo-decaborate derivatives with boron-oxygen bonds

There are few examples in literature of decaborate derivatives attached to substituents by their oxygen atom of low nucleophilicity and therefore of lower reactivity. The known derivatives were obtained by reactions of closo-decaborate anion with carboxylic acids, esters, amides and acyl chlorides.<sup>[48]</sup> The inconvenience of this type of reaction was the selectivity where poly-substituted derivatives  $[\text{B}_{10}\text{H}_{10-n}(\text{OAc})_n]^{2-}$  ( $n = 1-4$ ), were obtained. A selective method based on  $[\text{B}_{10}\text{H}_{11}]^{-}$  anion has been reported;<sup>[49]</sup>  $[\text{B}_{10}\text{H}_{11}]^{-}$  reacts with acetic acid or its esters, at temperatures around 50 °C, to produce selectively the monosubstituted closo-decaborate anion derivatives  $[2\text{-B}_{10}\text{H}_9\text{OC}(\text{OR})\text{CH}_3]^{-}$ , where  $\text{R} = \text{H}, \text{Et}$  (scheme 12) formed by the nucleophilic attack of  $[\text{B}_{10}\text{H}_{11}]^{-}$  by the carbonyl oxygen atom.  $[2\text{-B}_{10}\text{H}_9\text{OC}(\text{OR})\text{CH}_3]^{-}$  was also prepared in one step with high yield by reaction of  $[\text{B}_{10}\text{H}_{10}]^{2-}$  anion with esters of acetic acid in presence of trifluoroacetic acid (Scheme 13).<sup>[50]</sup> Oxygen derivatives of decaborate are considered as crucial precursors for the proper integration of decaborate within medicine, for instance, Avdeeva *et al.* recently reported the synthesis of an RNA virus replication inhibitor based on the decahydro-closo-decaborate anion.<sup>[51]</sup> The authors conceptualized the use of the decaborate anion as an inorganic membranotropic carrier instead of organic adamantane and effectuated the synthesis starting from the protonation of  $[\text{B}_{10}\text{H}_{10}]^{2-}$  anion in the  $\text{CH}_3\text{CN}/\text{CF}_3\text{COOH}$  to yield  $[\text{B}_{10}\text{H}_{11}]^{-}$  anion which was converted to the O-substituted derivative  $[2\text{-B}_{10}\text{H}_9\text{O}(\text{C}_4\text{H}_8)]^{-}$ .



Scheme 12. Synthesis of  $[2\text{-B}_{10}\text{H}_9\text{OC}(\text{OR})\text{CH}_3]^-$  from  $[\text{B}_{10}\text{H}_{11}]^-$  anion



Scheme 13. Methods of synthesis of  $[2,6\text{-B}_{10}\text{H}_8\text{O}_2\text{CCH}_3]^-$  anions

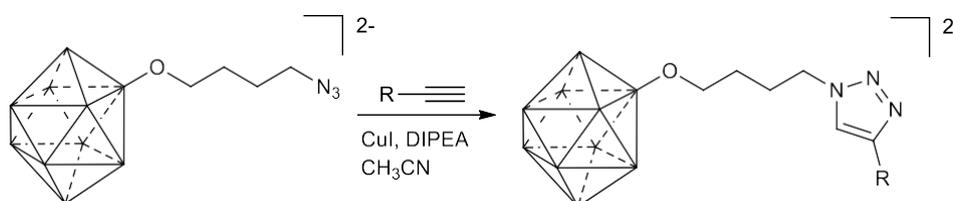
Another indirect approach has been established via an oxygen linker. Synthesis of carboxonium derivatives of closo-decaborate anion was recently reported;  $(\text{PPh}_4)[\text{B}_{10}\text{H}_{11}]$  and carboxylic acids was heated for 1h at  $120^\circ\text{C}$  under continuous stirring and inert atmosphere. Cooling to room temperature; it produces  $(\text{PPh}_4)[2,6\text{-B}_{10}\text{H}_8\text{O}_2\text{CCH}_3]$  with 35% yield while the latter gave  $(\text{PPh}_4)[\text{B}_{10}\text{H}_8\text{O}_2\text{CCH}_2\text{CH}_3]$  at 30% yield.<sup>[50]</sup> The oxygenated derivatives of decaborate were used as precursors for producing polymers; treatment of isolated acyloxy and carboxonium derivatives of decaborate with an aqueous alcoholic solution of hydrazine yield the hydroxy derivatives  $[\text{B}_{10}\text{H}_{10-n}(\text{OH})_n]^{2-}$  ( $n = 1,2$ ). This later can undergo condensation reactions at  $60^\circ\text{C}$ , using  $\text{Et}_3\text{N}$  as a base and dichloroorganosilane  $\text{Si}(\text{R}_2)\text{Cl}_2$  as cross-linking agents.<sup>[52]</sup>

Cyclic oxonium derivatives of decaborate are one of the most useful boron-oxygen compounds; the nucleophilic attack on oxonium beaks the carbon-oxygen bond and opens the oxonium cycle to produce a moiety separated from the decaborate by variety of spacers of determined hydrophilic/lipophilic characters;<sup>[53]</sup> the ring-opening reaction of tetrahydrofuran (THF) or tetrahydropyran (THP) decaborate derivatives generates lipophilic spacers, whereas that of 1,4-dioxane derivatives gives hydrophilic one. For instance, Matveev *et al.* elaborated the interaction between tetrahydrofuran, tetrahydropyran, and 1,4-dioxane derivatives of the  $[\text{B}_{10}\text{H}_{10}]^{2-}$  anion and several amino acids such as glycine, cysteine, serine, and p-aminobenzoic acid.<sup>[54]</sup> 1,4-dioxane decaborate derivatives anion reacted with a wide range of C-

nucleophiles reagents by following the same classic pathway. Some of these reagents were pre-ionized by a strong base (Na), whereas others were directly used. All these reactions followed the “classic” pathway of the cyclic oxonium ring opening. To prevent the ring opening of oxonium cycle by amines or carboxyl groups, the reaction was performed with ethyl N-(trifluoroacetyl)-L-tyrosinate and acetonitrile at reflux in presence  $K_2CO_3$  producing the corresponding boron-containing ethyl esters of tyrosine.<sup>[48c, 55]</sup>

### 3.6. Click-mediated derivatives of closo-decaborate anion

The facile and rapid method developed through an efficient click synthetic approach gave access to a large number of novel triazole-decaborate coupled derivatives where 1,2,3-triazole was grafted on the decaborate anion  $[B_{10}H_{10}]^{2-}$ .<sup>[40c, 56]</sup> It is based on the nucleophilic cleavage of 2-tetrahydrofuranium decaborate via sodium azide to form  $[2-B_{10}H_9O(CH_2)_4N_3]^{2-}$  which reacts with various linear alkynes via the copper(I) catalyzed [3+2] azide-alkyne cycloaddition reaction (CuAAC) and therefore forms click-decaborate derivatives (Scheme 14). In absence of copper, the same reaction with strained cycloalkynes is a strain-promoted cycloalkyne-azide cycloaddition (SPAAC). A variety of closo-decaborate derivatives have been prepared by the [3+2] cycloaddition of azide-substituted derivatives of decaborate anions with alkynes. The reactivity of the azide derivative  $[B_{10}H_9O(CH_2)_4N_3]^{2-}$  was studied with linear and strained alkynes to form the 1,2,3-triazoles. Copper catalysts was the key in activation terminal alkynes for the [3+2] cycloaddition with azides to form the click derivative whereas the highly strained cyclic alkynes reacted readily and selectively with azides without the need for copper catalysts.



Scheme 14. General pathway for click chemistry with closo-decaborate derivatives

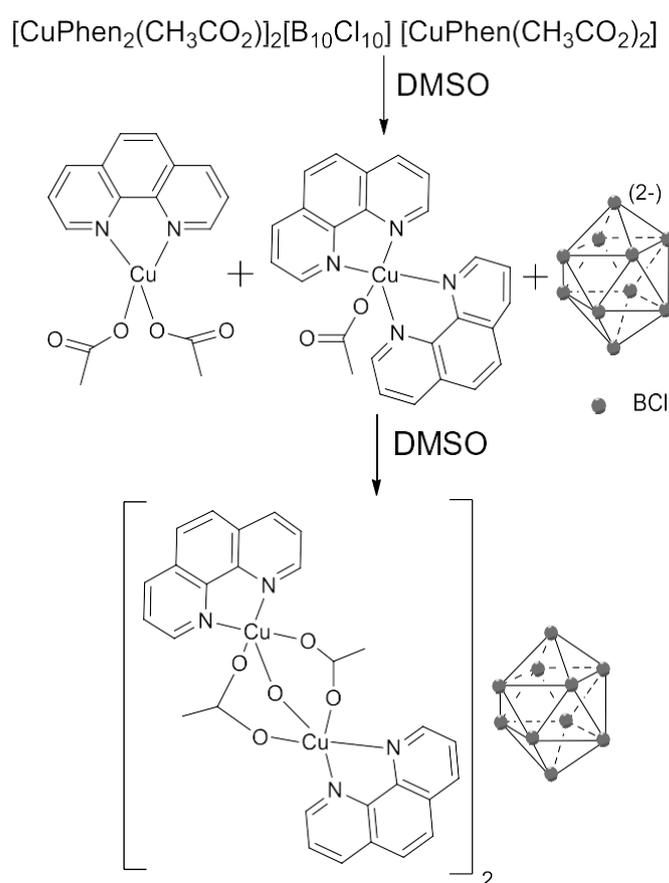
## 4. Closo-decaborate cluster in coordination chemistry

$[B_{10}H_{10}]^{2-}$  cluster is also interesting in coordination chemistry as counter anions, ligands and as functional groups to design multifunctional complexes. Such compounds display several applications especially in waste treatment and in the synthesis of new medicinal drugs.<sup>[57]</sup>

### 4.1. Copper complexes with decaborate

Synthesis of a compound containing triply-bridged binuclear copper(II) cationic complex and closo-decaborate anion as the counter ion with the composition  $[Cu(II)Phen_2(CH_3CO_2)_2OH]_2 [B_{10}Cl_{10}]$  has been described.<sup>[58]</sup> The tri-bridged binuclear copper (II) complex with Phenanthroline (Phen) and the counter ion  $[B_{10}Cl_{10}]^{2-}$  was reported via a two-step reaction: The product obtained consists of a cationic complex of copper (II)  $[CuPhen_2(CH_3CO_2)]^+$ , the anion  $[B_{10}Cl_{10}]^{2-}$  and a neutral copper (II) complex  $[CuPhen(CH_3CO_2)_2]$ . The Reaction was carried out under air in DMSO or DMF which makes it possible to prepare binuclear and even trinuclear copper (II) complexes with bridged  $CO_3^{2-}$  and  $OH^-$  groups. When

the resulting complex is dissolved in DMSO and heated for 36 h, the binuclear copper (II) complex  $[\text{Cu}_2\text{Phen}_2(\text{CH}_3\text{CO}_2)_2\text{OH}]_2[\text{B}_{10}\text{Cl}_{10}]\cdot 3\text{DMSO}\cdot 0.5\text{H}_2\text{O}$  was obtained. The formation of binuclear complex from copper (II) acetate and Phen was described (Scheme 15). The coupling of two mononuclear complexes results from heating the reaction mixture containing DMSO, while mononuclear complexes are formed without heating.  $[\text{B}_{10}\text{Cl}_{10}]^{2-}$  anion acts as a counter ion forcing the cationic binuclear copper (II) complex to precipitate out of the reaction solution during its formation.<sup>[59]</sup> Recently, the complexation of the anion  $[\text{B}_{10}\text{H}_{10}]^{2-}$  by Cu(II) in the presence of 2,2'-bipyridyl (bipy) in solvents was reported.<sup>[60]</sup> The reaction between the reactants CuCl, bipy and complex  $(\text{Et}_3\text{NH})[\text{Ag}[\text{B}_{10}\text{H}_{10}]]$  in DMF solvent allowed the formation of copper (II)  $[\text{Cu}_2(\text{bipy})_4(\mu\text{-CO}_3)]_2[\text{B}_{10}\text{H}_{10}]\cdot 2\text{DMF}\cdot \text{H}_2\text{O}$  complex. This complexation reaction was carried out under Cu(I)/Cu(II) system in presence of silver (I) compounds.<sup>[61]</sup>



Scheme 15. Preparation of binuclear copper(II) of decaborate

#### 4.2. Cobalt and Nickel complexes with decaborate

Few published literatures report nickel (II) complexes with boron cluster anions  $[\text{B}_{10}\text{H}_{10}]^{2-}$ , research has been more focused on the chemistry of dodecaborate anion as its chemistry exhibits superior elaborated functionalization strategies.<sup>[62]</sup> For instance, Structures of two aquatic complexes of dodecaborate derivatives  $[\text{Ni}(\text{H}_2\text{O})_6][\text{B}_{12}\text{H}_{12}]\cdot 6\text{H}_2\text{O}$  and  $[\text{Ni}(\text{H}_2\text{O})_6](\text{H}_3\text{O})_2[\text{B}_{12}\text{H}_{12}]_2\cdot 6\text{H}_2\text{O}$  prepared by reaction of nickel (II) carbonate or nickel (II) hydroxide with the acidic form  $(\text{H}_3\text{O})_2[\text{B}_{12}\text{H}_{12}]$  were determined by X-ray crystallography.  $[\text{NiL}_3][\text{B}_n\text{H}_n]$  complexes ( $n= 10, 12$ ) with ligands such as benzoyl hydrazine, meta nitro benzoyl hydrazine, 2,2'-bipyridyl, 1,10-phenanthroline, as well as the complex

$[\text{Ni}(\text{en})_3][\text{B}_{12}\text{H}_{12}]$  with ethylenediamine, were synthesized and well characterized by various chemical methods. It was proved that nickel (II) atoms have octahedral structure formed by three chelating ligands and  $[\text{B}_n\text{H}_n]^{2-}$  anions were in the outer sphere of the complexes. Research was focused on the synthesis of metal complexes with organic ligands for several applications. Complexes based on imidazole and boron clusters anions were prepared. Recently the synthesis, the structure, the physical and chemical properties of  $[\text{ML}_3][\text{B}_{10}\text{H}_{10}]$  complexes with benzimidazole derivatives were reported with cobalt (II) or nickel (II) chloride with good yields. The authors studied the effect of the nature of ligands L on the composition and structure of decaborate nickel (II). Reaction of nickel chloride with excess of ligand L (L is bipyridyl, 1,10-phenanthroline) with decaborate or dodecaborate anions in  $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$  or  $\text{DMF}/\text{H}_2\text{O}$  systems produced  $[\text{NiL}_3][\text{B}_n\text{H}_n]$  complexes. Under the same conditions, the similar reaction with a threefold excess of bipyridylamine or diaminobenzene produced four complexes  $[\text{NiL}_2(\text{H}_2\text{O})_2][\text{B}_n\text{H}_n]$  ( $n = 10, 12$ ).<sup>[62c, 63]</sup>

#### 4.3. Silver complexes with decaborate

Mono-, di- and tri-substituted halo derivatives of decaborate were prepared by direct reaction of decaborate anion with dichloroalkanes in presence of HCl.<sup>[64]</sup> The mixtures formed contain combinations of products and the starting anion  $[\text{B}_{10}\text{H}_{10}]^{2-}$ . One of the best methods of separation of the mono-substituted derivative  $[\text{B}_{10}\text{H}_9\text{Cl}]^{2-}$  anions was by its complexation with a silver reagent. Ag(I) atoms were "captured" by the B-H groups rather than by Cl atoms.<sup>[65]</sup> Expectations were supported by the structure studies of halo silver complexes of carboranes and dodecaborate anions.<sup>[66]</sup> The preparation of isomers at different positions of binuclear metal complexes with closo-decaborate anion is possible. It is realized by changing the reaction conditions. Two synthetic approaches have been used; in the first synthetic approach, an aqueous solution of  $\text{AgNO}_3$  was added to  $[\text{Bu}_4\text{N}]_2[\text{B}_{10}\text{H}_{10-x}\text{Cl}_x]$  to form precipitate  $\text{Ag}_2[\text{B}_{10}\text{H}_{10-x}\text{Cl}_x]$ . In the second one, a DMF solution containing  $\text{AgNO}_3$  with 4-fold excess of  $\text{PPh}_3$  was added to a DMF solution of the mixture  $[\text{Bu}_4\text{N}]_2[\text{B}_{10}\text{H}_{10-x}\text{Cl}_x]$ . According to the two approaches, the products obtained have respectively the compositions  $[\text{Ag}(\text{PPh}_3)_4][\text{Ag}(\text{PPh}_3)_2[\text{B}_{10}\text{H}_{9.15}\text{Cl}_{0.85}]]$  and  $[\text{Ag}(\text{PPh}_3)_4][\text{Ag}(\text{PPh}_3)_2[\text{B}_{10}\text{H}_{9.5}\text{Cl}_{0.5}]]$ .<sup>[67]</sup>

Complexation reactions of decaborate with other metallic centers were also studied. For example, the reaction of complexation of decaborate with zinc(II) and cadmium(II) in presence of benzimidazole derivatives 1-methylbenzimidazo-2-yl-methylenylaniline; and 1-ethyl-2-(4-methoxyphenyl) azobenzimidazole containing C = N or N = N bonds was reported.<sup>[67a, 68]</sup>

#### 5. Coupling reactions of closo-decaborate anion into functional platforms

Unlike the vast chemistry of hydrocarbons, the closo-decaborate anion grossly lacks the breadth of synthetic and modification strategies that renders its chemistry a true analogue to the versatility of hydrocarbons. Indeed, the significance in establishing the previously discussed B-C, B-O, B-N, and B-S bonds lies in their potential as precursors capable of accommodating further modification to yield functional compounds. The most prevalent approach to achieve functional materials starts from the carbonyl derivative  $[\text{B}_{10}\text{H}_9\text{CO}]^-$  and is followed by the mono-, di- or tri-substituted cyclic ethers derivatives,  $[\text{B}_{10}\text{H}_9\text{OC}_4\text{H}_8]^-$ ,  $[\text{B}_{10}\text{H}_8(\text{OC}_4\text{H}_8)_2]$ ,  $[\text{B}_{10}\text{H}_7(\text{OC}_4\text{H}_8)_3]^+$ .

## 5.1. Closo-decaborate coupled to silica-based nanomaterials

Adhering to the dynamic trend of creating multidisciplinary systems fortified with assorted functional components, aimed at establishing boron-enriched compounds as self-sufficient systems for medicinal applications as boron neutron capture therapy agents, anti-inflammatory agents, etc. has alluded to an alliance between  $^{10}\text{B}$  enriched closo-decaborate anions and silica-based nanomaterials.<sup>[69]</sup> In fact, the potent and harmonious association of these two prominent domains, polyhedral borates and nanoparticles, into a single entity of integrated and amplified properties can extend beyond medicine to photoelectronic systems, energy storage, and catalysis.<sup>[70]</sup> This integration can be rendered feasible with the synthesis of hydrolysable decaborate-silane precursors concocted as building blocks for their self-assembly into silica-based materials. Consequently, such precursors can grant access into the broad avenue of applications of hybrid nanomaterials. The first members of boratosilane precursors were synthesized starting from the reaction of the equatorial-carbonyl and apical-diazo derivatives of closo-decaborate,  $[\text{2-B}_{10}\text{H}_9\text{CO}]^-$  and  $[\text{1-B}_{10}\text{H}_9\text{N}_2]^-$ , with aminopropyltriethoxysilane in the presence of a base.<sup>[71]</sup> These archetypes were covalently anchored to the pore surfaces of mesoporous silica (SBA-15) in varying percentages as proof of concept (figure 2).

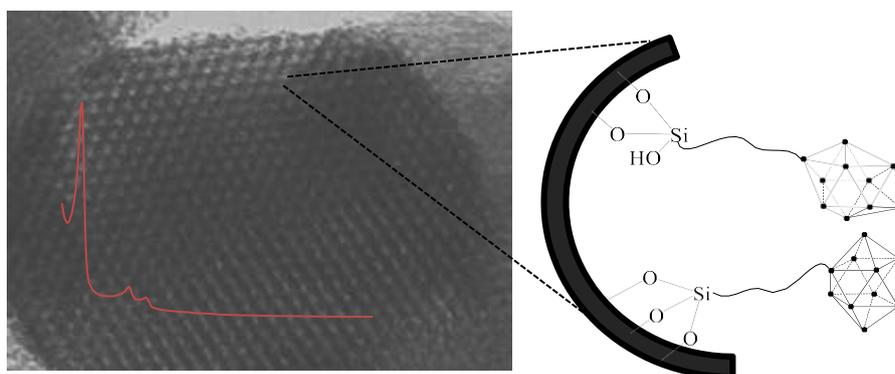


Figure 2. Schematic representation of the borate-triethoxysilane precursors grafted on mesoporous materials through post-synthesis modification. Right: TEM image and XRD pattern of  $\text{B}_{10}\text{H}_{10}$  functionalized SBA-15. Reproduced from Abi Ghaida et al.<sup>[71]</sup> with permission from the Royal Society of Chemistry.

Noteworthy to state that the silylated precursors approach was devised by our group as an alternative method to the entrapment of the ammonium salt of the parent anion (unfunctionalized)  $[\text{B}_{10}\text{H}_{10}]^{2-}$  within the framework structure of mesoporous silica which suffered from degradation, bleeding or leaching due to the weak nature of interactions with the silanol groups (figure 3). Entrapment within functionalized silica matrices (via dative and/or cationic functional group) also suffered from consequential leaching of the decaborate anion as it pertains to their intended purpose in BNCT. Moreover, Skachkova *et al.* elaborated the products of reaction between decaborate, and sodium silicates as spatially branched supramolecular structures of various compositions via thermogravimetric analysis where oxidation of the decaborate anion in the silicate matrix took place between 300–600°C.<sup>[72]</sup> Likewise, Malinina *et al.* recently studied the impregnation of sodium liquid glass silicate compositions with modified boron cluster anions  $[\text{B}_{10}\text{Cl}_{10}]^{2-}$ ,  $[\text{B}_{10}\text{H}_{10}]^{2-}$  and  $\text{SiO}_2$  nanoparticles and

proved that the presence of the polyhedral anions results in nanoscale supramolecular structures formed due to their interaction with silanol groups of silicates.<sup>[73]</sup>

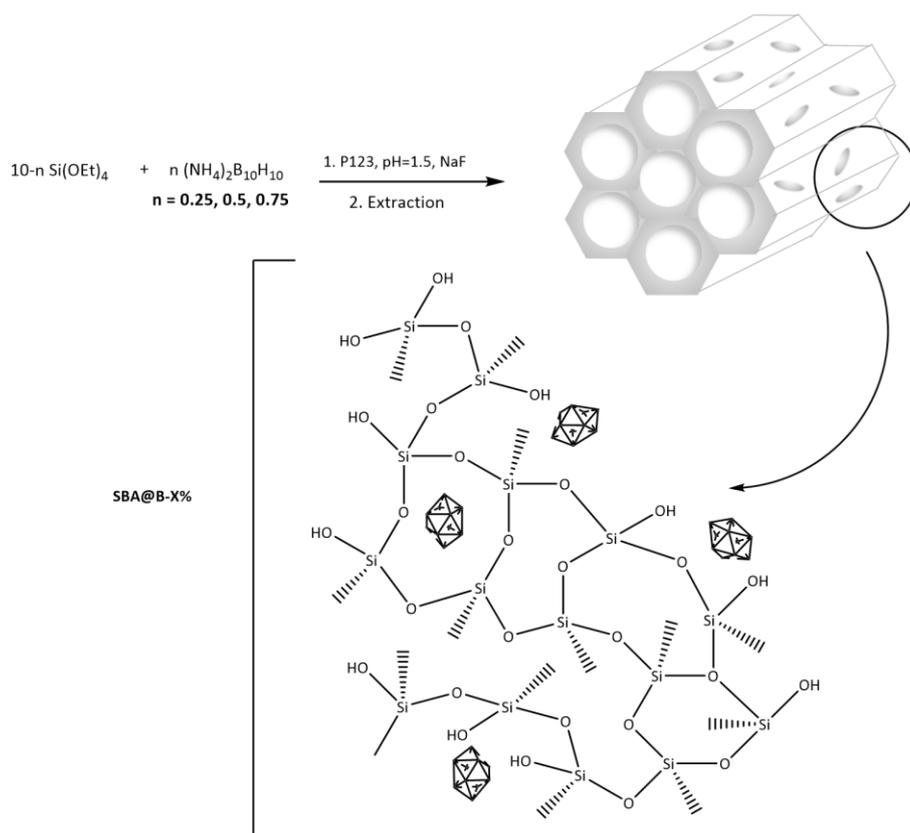


Figure 3. One-pot synthesis of SBA-15 mesoporous silica functionalized closo-decaborate anion within its framework. Reproduced from Abi Ghaida et al. <sup>[71]</sup> with permission from the Royal Society of Chemistry.

The boratosilane precursors were also anchored on the surfaces of silica nanoparticles (SNPs) for the sole purpose of exploiting their vital role as theranostics agents. The SNPs were engineered as tracking agents and delivery agents of the decaborate cluster; they were covalently charged with luminescent centers as silylated isothiocyanate fluorescein compounds  $\text{C}_{30}\text{H}_{34}\text{N}_2\text{O}_8\text{SSi}$  and Tri-nitrato-tris[3-(triethoxysilyl)-propyl diphenylphosphine oxide]Eu<sup>III</sup> compound (as the simple entrapment of fluorescein and EU<sup>III</sup> in the framework suffered from several drawbacks, one of which is feeble luminescence efficiency due to hydroxyl quenching originating from the silanol groups).<sup>[74]</sup> More recently, a new approach for the preparation of boron-containing siloxanes has been reported, this approach details the reaction of hydroxy derivatives of closo-decaborate anion  $[\text{B}_{10}\text{H}_{10-n}(\text{OH})_n]^{2-}$  ( $n = 1, 2$ ) with dihalosilanes  $\text{SiR}_2\text{Cl}_2$  ( $\text{R} = \text{CH}_3, \text{t-C}_4\text{H}_9, \text{C}_6\text{H}_5$ ).<sup>[73, 75]</sup>

In results yet to be published, di-substituted silane precursors were successfully synthesized starting from decaborate derivatives  $[\text{B}_{10}\text{H}_9\text{O}(\text{CH}_2)_4]^-$  and  $[\text{B}_{10}\text{H}_8(\text{O}(\text{CH}_2)_4)_2]$  with X-propyltriethoxysilanes where X is a nucleophilic terminal substituent as the  $-\text{NH}_2$ . The importance of the neutral di-substituted boratosilane precursors and their ability to form cascading polymeric/dendritic architectures via self-assembly is currently under investigation.

## 5.2. Interaction between closo-decaborate and cyclodextrin

Cyclodextrins (CDs) are important macrocyclic molecules that play the role of robust hosts to a wide variety of organic or inorganic guest species. Due to their hydrophobic annuli being able to form host-guest complexes in aqueous solution, CDs are often considered as mimics of enzymatic binding pockets.<sup>[76]</sup> The preceding property renders CDs quite appealing as drug carriers within physiological systems when combined with the application of borates in boron neutron capture therapy (BNCT).

Driven by the biomedical applications of both boron derivatives and cyclodextrin adducts, several research groups reported the development of inclusion compounds resulting from the association of boranes, carboranes, metallacarboranes and their derivatives with cyclodextrins.<sup>[77]</sup> Though the scope of this review is limited to the decaborate anion, it is imperative to note certain breakthrough advances in the chemistry of borate clusters that have successfully extended to encompass the borate family.<sup>[78]</sup> For instance, the dodecaborate anion  $[B_{12}H_{12}]^{2-}$  and its derivatives have been investigated in host-guest complexes of CDs.<sup>[79]</sup> Indeed, the formation of a 1:1 inclusion complex of  $\beta$ -cyclodextrin with  $[B_{12}H_{12}]^{2-}$  displaying a remarkable stability in the gas phase was recently reported and successfully tested as a carrier agent for the delivery of boron clusters to cancer cells, thus establishing a new field of application for boron-based complexes in BNCT. These recent inclusion complexes have also been reported between  $\alpha$ -,  $\beta$ -,  $\gamma$ - and larger cyclodextrins and rationalized by a chaotropic effect.<sup>[77b, 80]</sup> Such study evidences the interest of using borate/Cyclodextrins adducts for biomedical application together with the interest of being capable to functionalize the borate cluster with functional organic groups of transition metal complexes and has recently extended to the closo-decaborate anion. For instance, the inclusion complexes of the unmodified form of the closo-decaborate anion  $(NH_4)_2B_{10}H_{10}$  with  $\alpha$ ,  $\beta$ , and  $\gamma$ -CDs in water has recently been reported.<sup>[81]</sup> The previous works on chaotropic effect evidenced that the charge density is a key parameter for such an effect and therefore for encapsulation of species within the cavity of cyclodextrins as seen by the electrostatic potential surfaces calculated by DFT for  $[B_{10}H_{10}]^{2-}$  and  $[B_{12}H_{12}]^{2-}$  clusters (figure 4), the smaller volume of the decaborate cluster for the same charge gives a higher charge density and the expected association constant is thus lowered.

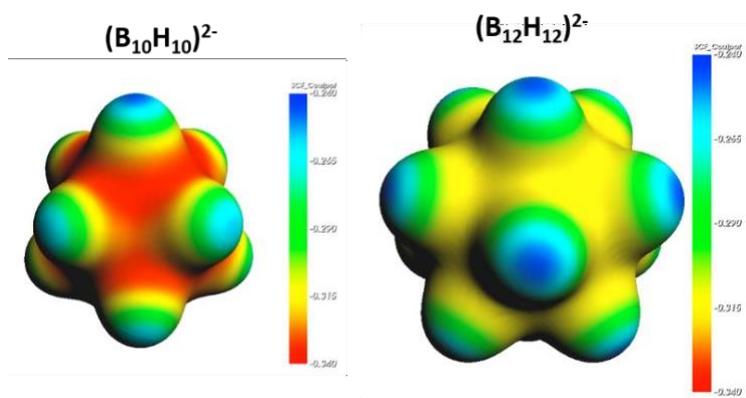


Figure 4. Electrostatic potential surfaces calculated by DFT for  $[B_{10}H_{10}]^{2-}$  and  $[B_{12}H_{12}]^{2-}$ . The scale is the same for both clusters. Reproduced from Diab et al. <sup>[81-82]</sup> with permission.

The authors elaborated the formation of encapsulation product with  $\alpha$ -CD,  $\beta$ -CD and  $\gamma$ -CD by ESI-MS, NMR and ITC. Furthermore, ITC measurements demonstrated that the  $[B_{10}H_{10}]^{2-}$  cluster remains chaotrope. The host-guest inclusion complexes, driven by the chaotropic effect, were portrayed by the association constants which happen to be relatively low but with an optimal constant obtained with  $\beta$ -CD due to better compatibility of the sizes between the host and the guest entities (figure 5). Very weak host-guest interactions were observed with  $[B_{10}H_{10}]^{2-}$  where the values obtained are two orders of magnitude lower than that determined for the compound  $[B_{12}H_{12}]^{2-}$ .

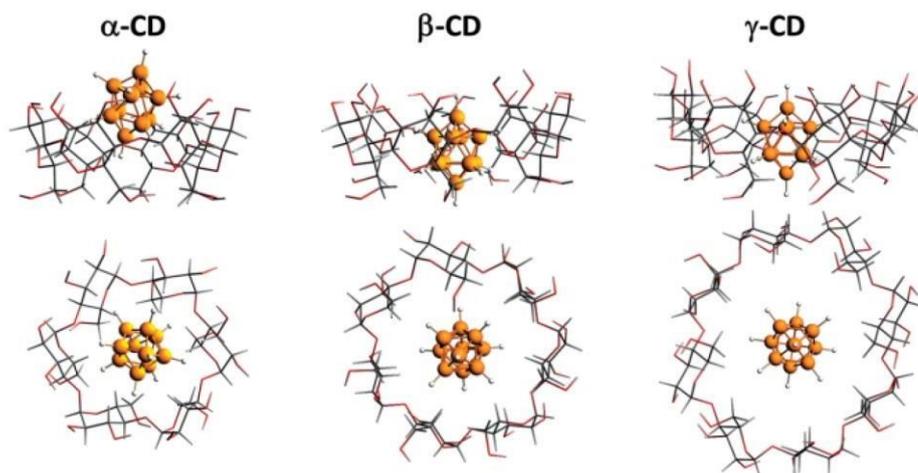


Figure 5. Computed models obtained for 1:1 inclusion complex between  $[B_{10}H_{10}]^{2-}$  and cyclodextrins. Reproduced from Diab et al. [81] with permission.

For such derivatives, the functionalization of the  $[B_{10}H_{10}]^{2-}$  associated with a decrease of the global charge should permit to increase the value of the association constant and once again, the activation of the B-H groups for such a purpose will be mandatory to reach this goal. In contrast, a rather recent study was published on the inclusion compounds formed with the dimeric cluster  $[B_{21}H_{18}]^{-}$ . [78] Through spectroscopic evidence and quantum chemical computations, the authors demonstrated that the cluster  $[B_{21}H_{18}]^{-}$  can be encapsulated together with potassium counter ions within the larger  $\beta$ -CD and  $\gamma$ -CD through dihydrogen bonding between B-H groups of the boron cluster and the O-H functions of the CDs though the chaotropic character of the  $[B_{21}H_{18}]^{-}$  cluster was addressed.

### 5.3. Interaction between closo-decaborate anion and polyoxometallates

Additional archetypes investigated with the closo-decaborate anion are the Polyoxometalates (POMs). POMs are soluble anionic oxides with the general formula  $[M_mO_y]^{p-}$  for isopolyoxometalates or  $[X_xM_mO_y]^{q-}$  for heteropolyoxometalates, where X can be a non-metal atom such as P, Si, As, Sb and M is the main transition metal constituent in high oxidation state (usually  $Mo^{VI}$  or  $W^{VI}$ ). [83] The composition of POMs can be finely tuned at the molecular level and due to their vast diversity in sizes, shapes and compositions, they display an exceptional panel of physicochemical properties in numerous domains such as catalysis, [84] electro-catalysis, [85] optics, [86] magnetism [87] and medicine. [88] POMs can be functionalized with organic or inorganic moieties to obtain several organic-inorganic hybrid complexes. The investigation into such tailor-made hybrid functional POM-based molecules affords exquisite control over tuning their solubility, charge, electronic and electrochemical properties, and capability to

interact with physiological systems.<sup>[89]</sup> One of the most interesting aspects in POMs chemistry is their ability to be functionalized by organic groups leading to versatile platforms for creating novel functional hybrids with synergetic properties. Anderson-type POMs are among the best candidates for forming organic–inorganic hybrid compounds. They possess planar structures and can be functionalized on both sides with organic ligands like tris(hydroxymethyl)aminomethane (called hereafter “TRIS”) for giving functionalized Anderson POMs.<sup>[90]</sup>

The synthesis of a compound encompassing POMs and decaborate clusters remains a difficult challenge given the chemical properties of both components. Nevertheless, considering the potencies of borates and POMs in biological applications, such systems should be of interest in this domain, especially if the borate moiety is used as a kind of a Trojan horse allowing the entrance of the POM moiety within the biological material. Diab *et al.* succeeded to functionalize the  $[\text{Mn}^{\text{III}}\text{Mo}_6\text{O}_{18}(\text{TRIS})_2]^{3-}$  Anderson POM with two decaborate clusters by reaction of an excess of the carbonyl cluster  $[\text{B}_{10}\text{H}_9\text{CO}]^-$  with the amine groups of the TRIS ligands (figure 6).<sup>[82]</sup>

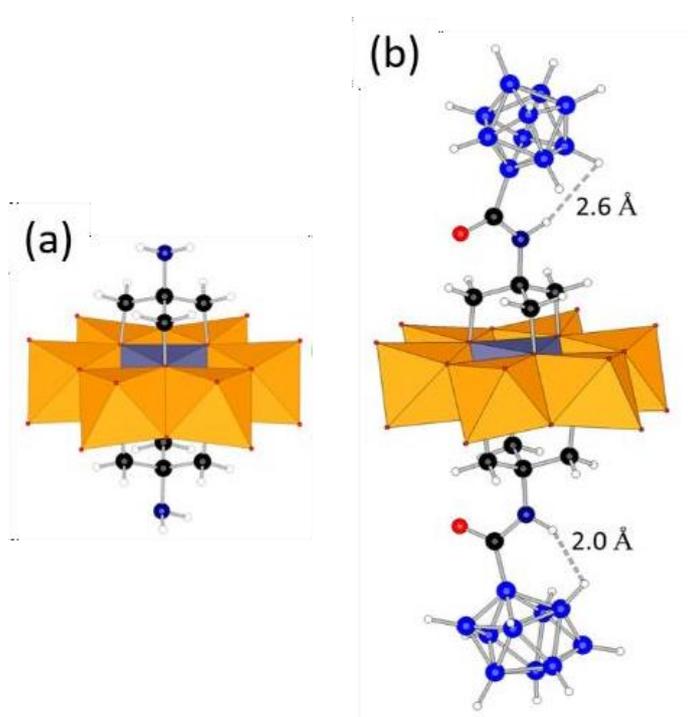


Figure 6. Structural models obtained by geometrical optimization for  $[\text{MnMo}_6(\text{TRIS})_2]^{3-}$  (a) and  $\text{MnMo}_6(\text{TRIS-B}_{10})_2$  (b). Legend: N in dark blue, B in blue, O in red, C in black, H in white,  $\text{MoO}_6$  octahedra in orange,  $\text{MnO}_6$  octahedra in grey. Reproduced from Diab *et al.* with permission from the Royal Society of Chemistry <sup>[82]</sup>.

The coupling of both components was evidenced by various techniques, especially by  $^{11}\text{B}$  NMR (Figure 7a), which constitutes a very efficient tool for chemistry of borate derivatives and by electrochemistry (Figure 7b), which elaborates the electronic effect of the decaborate clusters on the  $\text{Mn}^{\text{III}}$  central atom of the Anderson POM. Though this constitutes the first and only example of chemical coupling between these two families of compounds, it opens the route towards multifunctional molecular systems considering the large variety of POMs.

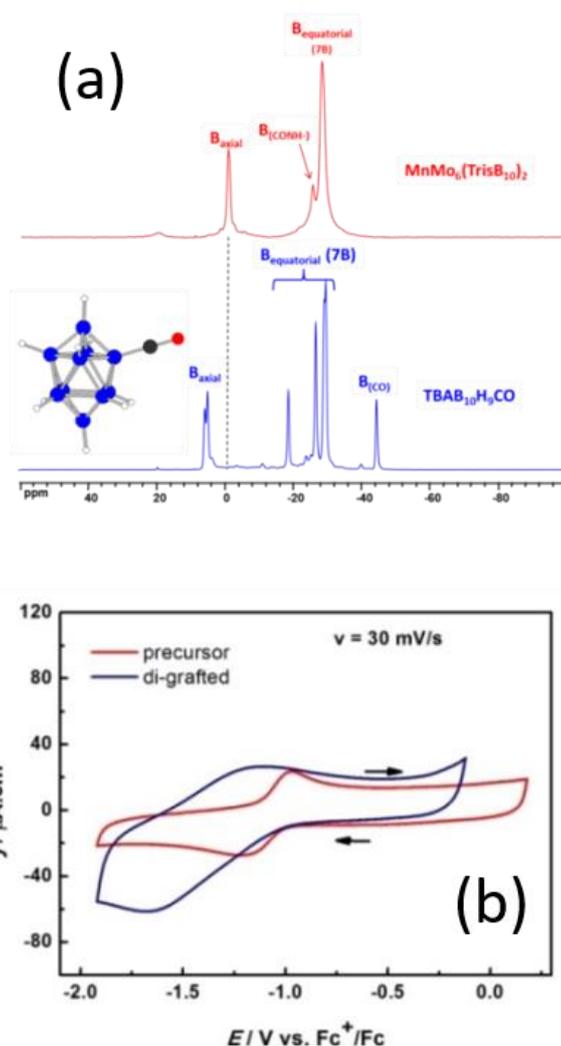


Figure 7. a)  $^{11}\text{B}$  NMR spectra comparing  $\text{TBAB}_{10}\text{H}_9\text{CO}$ , and  $\text{MnMo}_6(\text{TRIS-B}_{10})_2$ , b) Cyclic voltamograms of  $\text{MnMo}_6(\text{TRIS})_2$  (red) and  $\text{MnMo}_6(\text{TRIS-B}_{10})_2$  (blue) in the reduction part at a scan rate of  $30 \text{ mV}\cdot\text{s}^{-1}$ . The concentrations of compounds are  $2.10^{-4} \text{ M}$ ; the electrolyte was  $\text{ACN} + 0.1\text{M TBAClO}_4$ . Reproduced from Diab *et al.* with permission from the Royal Society of Chemistry [82].

## Conclusion

The aim of this review was to emphasize the chemistry developed around the decahydrodecaborate cluster, specifically recent advances of the last 10 years. Mainly driven by the applications in biology, many authors studied the organic functionalization on apical and equatorial positions of the decaborate cluster by substitution of a hydrogen atom. The variety of substituents which can be grafted on the decaborate cluster allows their integration into inorganic matrices or molecular oxides such as mesoporous silica nanoparticles and polyoxometalates. These recent assimilation concepts pave the pathway to novel functional materials comprising the decaborate anions and establishes new perspectives for further developments in different domains.

## Acknowledgements

The authors would like to thank the Lebanese University (Lebanon), CNRSL (Lebanon), Montpellier and Versailles Universities (France) for supporting the co-tutelle common thesis programs on boron chemistry over 10 years. Campus France is also gratefully acknowledged for financial support through Excellence Eiffel Doctorate grant (ZH) and a mobility program PHC CEDRE (Project POMBORON n°42237UG).

**Keywords:** Boron • Cyclodextrins • Decaborate • Polyoxometallates • Nanoparticles

## References

- [1] a) Y. Zhu, J. Cai, N. S. Hosmane, Y. Zhang in *Chapter 1 - Introduction: basic concept of boron and its physical and chemical properties, Vol. 2* (Ed. Y. Zhu), Elsevier, **2022**, pp. 1-57; b) S. Betharia in *Boron*, (Ed. P. Wexler), Academic Press, Oxford, **2014**, pp. 536-539; c) D. Hnyk, M. McKee, *Boron: The Fifth Element*, Springer International Publishing, **2015**.
- [2] a) P. Hunter, *EMBO Rep.* **2009**, *10*, 125-128; b) E. D. Jemmis, E. G. Jayasree, *Acc. Chem. Res.* **2003**, *36*, 816-824.
- [3] D. M. P. Mingos, *50th Anniversary of Electron Counting Paradigms for Polyhedral Molecules: Historical and Recent Developments*, Springer International Publishing, **2022**.
- [4] a) J. Poater, M. Solà, C. Viñas, F. Teixidor, *Chem. - Eur. J.* **2016**, *22*, 7437-7443; b) J. Poater, M. Solà, C. Viñas, F. Teixidor, *Chem. - Eur. J.* **2013**, *19*, 4169-4175; c) J. Warneke, X.-B. Wang, *J. Phys. Chem.* **2021**, *125*, 6653-6661.
- [5] R. Bernard, D. Cornu, B. Grüner, J. F. Dozol, P. Miele, B. Bonnetot, *J. Organomet. Chem.* **2002**, *657*, 83-90.
- [6] S. Kapuściński, M. B. Abdulmojeed, T. E. Schafer, A. Pietrzak, O. Hietsoi, A. C. Friedli, P. Kaszyński, *Inorg. Chem. Front.* **2021**, *8*, 1066-1082.
- [7] [7] N. T. Hahn, T. J. Seguin, K.-C. Lau, C. Liao, B. J. Ingram, K. A. Persson, K. R. Zavadil, *J. Am. Chem. Soc.* **2018**, *140*, 11076-11084.
- [8] a) M. Brighi, F. Murgia, R. Černý, *Cell Rep. Phys. Sci.* **2020**, *1*, 100217-100233; b) K. E. Kweon, J. B. Varley, P. Shea, N. Adelstein, P. Mehta, T. W. Heo, T. J. Udovic, V. Stavila, B. C. Wood, *Chem. Mater.* **2017**, *29*, 9142-9153; c) S. Payandeh, R. Asakura, P. Avramidou, D. Rentsch, Z. Łodziana, R. Černý, A. Remhof, C. Battaglia, *Chem. Mater.* **2020**, *32*, 1101-1110.
- [9] a) V. V. Avdeeva, T. M. Garaev, E. A. Malinina, K. Y. Zhizhin, N. T. Kuznetsov, *Russ. J. Inorg. Chem.* **2022**, *67*, 28-47; b) F. Ali, N. S. Hosmane, Y. Zhu, *Molecules.* **2020**, *25*, 828; c) E. Hey-Hawkins, C. V. Teixidor, *Boron-Based Compounds: Potential and Emerging Applications in Medicine*, Wiley, **2018**.
- [10] [10] S. Michel, *Polyhedral Boranes and Carboranes as Versatile Species Employed in the Pursuit of Imaging Methods and of Nanostructured Materials*, Université d'Ottawa / University of Ottawa, **2012**.
- [11] a) I. B. Sivaev, A. V. Prikaznov, D. Naoufal, *Collect. Czech. Chem. Commun.* **2010**, *75*, 1149-1199; b) K. Y. Zhizhin, A. P. Zhdanov, N. T. Kuznetsov, *Russ. J. Inorg. Chem.* **2010**, *55*, 2089-2127.
- [12] a) N. S. Hosmane, *Boron Science: New Technologies and Applications*, CRC Press, **2016**; b) N. S. Hosmane, R. D. Eagling, *Handbook Of Boron Science: With Applications In Organometallics, Catalysis, Materials And Medicine (In 4 Volumes)*, World Scientific Publishing Company, **2018**; c) H. Nöth in *Homonuclear Boron Clusters*, Wiley, **2004**, pp. 34-94; d) R. N. Grimes in *Chapter 1 - Introduction and History*, (Ed. R. N. Grimes), Academic Press, Boston, **2016**, pp. 1-5; e) I. B. Sivaev, *Russ. J. Inorg. Chem.* **2020**, *65*, 1854-1861; f) X. Zhao, Z. Yang, H. Chen, Z. Wang, X. Zhou, H. Zhang, *Coord. Chem. Rev.* **2021**, *444*, 214042.
- [13] V. V. Voinova, I. N. Klyukin, A. S. Novikov, A. Y. Koz'menkova, A. P. Zhdanov, K. Y. Zhizhin, N. T. Kuznetsov, *Russ. J. Inorg. Chem.* **2021**, *66*, 295-304.
- [14] I. B. Sivaev, *Russ. J. Inorg. Chem.* **2021**, *66*, 1289-1342.

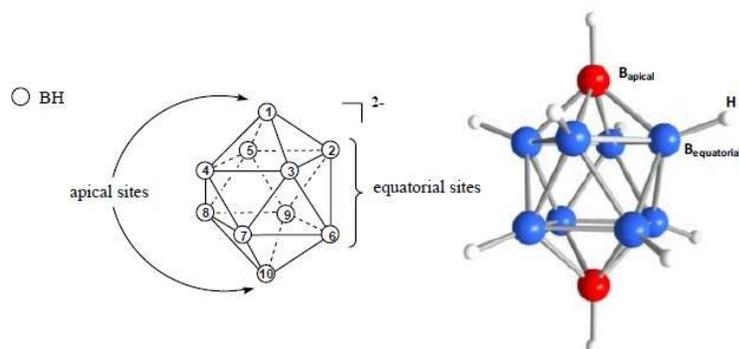
- [15] N. S. Hosmane, W. Scientific, *Boron and Gadolinium Neutron Capture Therapy for Cancer Treatment*, World Scientific Publishing Company, **2012**.
- [16] a) W. C. Ewing in *6-and 5-halodecaboranes: Selective syntheses from closo-boron hydride anions and use as polyborane building blocks*, Vol. University of Pennsylvania, **2010**; b) J. Poater, M. Solà, C. Viñas, F. Teixidor, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 12191-12195.
- [17] a) J. S. Kasper, C. M. Lucht, D. Harker, *J. Am. Chem. Soc.* **1948**, *70*, 881-881; b) R. J. Polak, C. Obenland, *Ind. Eng. Chem. Prod. Res. Dev.* **1964**, *3*, 234-238.
- [18] J. M. Makhlof, W. V. Hough, G. T. Hefferan, *Inorg. Chem.* **1967**, *6*, 1196-1198.
- [19] K. Shelly, C. B. Knobler, M. F. Hawthorne, *Inorg. Chem.* **1992**, *31*, 2889-2892.
- [20] a) S. Kapuściński, O. Hietsoi, A. Pietrzak, A. C. Friedli, P. Kaszyński, *Chem. Commun.* **2022**, *58*, 851-854; b) I. N. Klyukin, N. A. Selivanov, A. Y. Bykov, A. P. Zhdanov, K. Y. Zhizhin, N. T. Kuznetsov, *Russ. J. Inorg. Chem.* **2020**, *65*, 1547-1551.
- [21] a) E. Rzeszotarska, I. Novozhilova, P. Kaszyński, *Inorg. Chem.* **2017**, *56*, 14351-14356; b) S. Li, P. Qiu, J. Kang, Y. Ma, Y. Zhang, Y. Yan, T. R. Jensen, Y. Guo, J. Zhang, X. Chen, *ACS Appl. Mater. Interfaces.* **2021**, *13*, 17554-17564; c) I. E. Golub, O. A. Filippov, N. V. Belkova, L. M. Epstein, E. S. Shubina, *Russ. J. Inorg. Chem.* **2021**, *66*, 1639-1648.
- [22] L. Jacob, E. Rzeszotarska, A. Pietrzak, V. G. Young Jr, P. Kaszyński, *Eur. J. Inorg. Chem.* **2020**, *2020*, 3083-3093.
- [23] a) K. Y. Zhizhin, O. Vovk, E. Malinina, V. Mustyatsa, L. Goeva, I. Polyakova, N. Kuznetsov, *Russ. J. Coord. Chem.* **2001**, *27*, 613-619; b) K. Y. Zhizhin, V. Mustyatsa, E. Malinina, L. Goeva, N. Kuznetsov, *Russ. J. Coord. Chem.* **2001**, *27*, 619-621; c) V. Avdeeva, I. Polyakova, L. Goeva, E. Malinina, N. Kuznetsov, *Russ. J. Inorg. Chem.* **2014**, *59*, 1247-1258.
- [24] A. V. Nelyubin, I. N. Klyukin, A. P. Zhdanov, M. S. Grigor'ev, K. Y. Zhizhin, N. T. Kuznetsov, *Russ. J. Inorg. Chem.* **2021**, *66*, 139-145.
- [25] a) S. El Anwar, J. Holub, O. Tok, T. Jelínek, Z. Růžicková, L. Fojt, V. Šolínová, V. Kašička, B. Grüner, *J. Organomet. Chem.* **2018**, *865*, 189-199; b) W. Hertler, M. Raasch, *J. Am. Chem. Soc.* **1964**, *86*, 3661-3668.
- [26] a) C. Nachtigal, W. Preetz, *Z. anorg. allg. Chem.* **1996**, *622*, 2057-2060; b) C. Nachtigal, W. Preetz, *Z. anorg. allg. Chem.* **1997**, *623*, 683-686.
- [27] A. Kubasov, E. Y. Matveev, E. Turyshev, I. Polyakova, K. Y. Zhizhin, N. Kuznetsov, *Dokl. Chem.* **2017**, pp. 257-260.
- [28] V. Bragin, I. Sivaev, V. Bregadze, *Russ. Chem. Bull.* **2007**, *56*, 1918-1921.
- [29] a) R. M. Adams, *Boron, metallo-boron compounds and boranes*, Interscience Publishers New York, **1964**; b) R. N. Leyden, M. F. Hawthorne, *Inorg. Chem.* **1975**, *14*, 2444-2446.
- [30] D. Naoufal, B. Grüner, B. Bonnetot, H. Mongeot, *Polyhedron* **1999**, *18*, 931-939; b) D. Naoufal, Z. Assi, E. Abdelhai, G. Ibrahim, O. Yazbeck, A. Hachem, H. Abdallah, M. El Masri, *Inorg. Chim. Acta* **2012**, *383*, 33-37; c) V. K. Burianova, A. S. Mikhredov, D. S. Bolotin, A. S. Novikov, P. P. Mokolokolo, A. Roodt, V. P. Boyarskiy, V. V. Suslonov, A. P. Zhdanov, K. Y. Zhizhin, *J. Organomet. Chem.* **2018**, *870*, 97-103; d) V. I. Bragin, I. B. Sivaev, V. I. Bregadze, *J. Organomet. Chem.* **2005**, *690*, 2847-2849.
- [31] D. Dou, I. J. Mavunkal, J. A. K. Bauer, C. B. Knobler, M. F. Hawthorne, S. G. Shore, *Inorg. Chem.* **1994**, *33*, 6432-6434.
- [32] Z. Laila, O. Yazbeck, F. A. Ghaida, M. Diab, S. El Anwar, M. Srour, A. Mehdi, D. Naoufal, *J. Organomet. Chem.* **2020**, *910*, 121132.
- [33] A. P. Zhdanov, A. V. Nelyubin, I. N. Klyukin, N. A. Selivanov, E. O. Bortnikov, M. S. Grigoriev, K. Y. Zhizhin, N. T. Kuznetsov, *Russ. J. Inorg. Chem.* **2019**, *64*, 841-846.
- [34] a) A. Zhdanov, M. Lisovsky, L. Goeva, G. Razgonyaeva, I. Polyakova, K. Y. Zhizhin, N. Kuznetsov, *Russ. Chem. Bull.* **2009**, *58*, 1694-1700; b) I. B. Sivaev, N. y. A. Votnova, V. I. Bragin, Z. A. Starikova, L. V. Goeva, V. I. Bregadze, S. Sjöberg, *J. Organomet. Chem.* **2002**, *657*, 163-170.
- [35] a) D. S. Bolotin, V. K. Burianova, A. S. Novikov, M. Y. Demakova, C. Pretorius, P. P. Mokolokolo, A. Roodt, N. A. Bokach, V. V. Suslonov, A. P. Zhdanov, *Organometallics* **2016**, *35*, 3612-3623; b) A. Zhdanov, I. Klyukin, A. Y. Bykov, M. Grigoriev, K. Y. Zhizhin, N. Kuznetsov, *Polyhedron* **2017**, *123*, 176-183.
- [36] K. Zhdanova, A. Zhdanov, A. Ezhov, N. Bragina, K. Y. Zhizhin, I. Ushakova, A. Mironov, N. Kuznetsov, *Russ. Chem. Bull.* **2014**, *63*, 194-200.
- [37] a) A. V. Nelyubin, I. N. Klyukin, A. S. Novikov, A. P. Zhdanov, M. S. Grigoriev, K. Y. Zhizhin, N. T. Kuznetsov, *Mendeleev Commun.* **2021**, *31*, 201-203; b) A. Nelyubin, I. Klyukin, A. Zhdanov, K. Y. Zhizhin, N. Kuznetsov, *Russ. J. Inorg. Chem.* **2019**, *64*, 1750-1752; c) D. Bolotin, M. Y. Demakova, E. Daines, M. Avdontseva, A. Zhdanov, K. Y. Zhizhin, N. Kuznetsov, *Russ. J. Gen. Chem.* **2017**, *87*, 37-43.
- [38] V. V. Voinova, N. A. Selivanov, I. V. Plyushchenko, M. F. Vokuev, A. Y. Bykov, I. N. Klyukin, A. S. Novikov, A. P. Zhdanov, M. S. Grigoriev, I. A. Rodin, *Molecules* **2021**, *26*, 248.

- [39] A. P. Zhdanov, V. V. Voinova, I. N. Klyukin, A. S. Kubasov, K. Y. Zhizhin, N. T. Kuznetsov, *J. Cluster Sci.* **2019**, *30*, 1327-1333.
- [40] A. L. Mindich, N. A. Bokach, M. L. Kuznetsov, M. Haukka, A. P. Zhdanov, K. Y. Zhizhin, S. A. Miltsov, N. T. Kuznetsov, V. Y. Kukushkin, *ChemPlusChem* **2012**, *77*, 1075-1086; b) A. L. Mindich, N. A. Bokach, F. M. Dolgushin, M. Haukka, L. A. Lisitsyn, A. P. Zhdanov, K. Y. Zhizhin, S. A. Miltsov, N. T. Kuznetsov, V. Y. Kukushkin, *Organometallics* **2012**, *31*, 1716-1724; c) A. L. Mindich, N. A. Bokach, M. L. Kuznetsov, G. L. Starova, A. P. Zhdanov, K. Y. Zhizhin, S. A. Miltsov, N. T. Kuznetsov, V. Y. Kukushkin, *Organometallics* **2013**, *32*, 6576-6586.
- [41] a) A. S. Kubasov, E. S. Turishev, A. V. Kopytin, L. K. Shpigun, K. Y. Zhizhin, N. T. Kuznetsov, *Inorg. Chim. Acta* **2021**, *514*, 119992; b) E. A. Kravchenko, A. A. Gippius, S. V. Zhurenko, A. V. Tkachev, V. A. Semenova, A. V. Golubev, A. S. Kubasov, A. Y. Bykov, G. A. Buzanov, K. Y. Zhizhin, N. T. Kuznetsov, *Polyhedron* **2021**, *210*, 115514.
- [42] A. S. Kubasov, E. S. Turishev, I. N. Polyakova, E. Y. Matveev, K. Y. Zhizhin, N. T. Kuznetsov, *J. Organomet. Chem.* **2017**, *828*, 106-115.
- [43] a) A. V. Golubev, A. S. Kubasov, E. S. Turyshev, A. Y. Bykov, K. Y. Zhizhin, N. T. Kuznetsov, *Russ. J. Inorg. Chem.* **2020**, *65*, 1333-1342; b) A. S. Kubasov, E. S. Turyshev, I. V. Novikov, O. M. Gurova, P. A. Starodubets, A. V. Golubev, K. Y. Zhizhin, N. T. Kuznetsov, *Polyhedron* **2021**, *206*, 115347; c) A. S. Kubasov, E. Y. Matveev, E. S. Turyshev, I. N. Polyakova, A. I. Nichugovskiy, K. Y. Zhizhin, N. T. Kuznetsov, *Inorg. Chim. Acta* **2018**, *477*, 277-283; d) A. V. Golubev, A. S. Kubasov, A. Y. Bykov, K. Y. Zhizhin, E. A. Kravchenko, A. A. Gippius, S. V. Zhurenko, V. A. Semenova, A. A. Korlyukov, N. T. Kuznetsov, *Inorg. Chem.* **2021**, *60*, 8592-8604.
- [44] A. S. Kubasov, E. S. Turishev, A. V. Golubev, A. Y. Bykov, K. Y. Zhizhin, N. T. Kuznetsov, *Inorg. Chim. Acta* **2020**, *507*, 119589.
- [45] A. S. Kubasov, E. Y. Matveev, E. S. Turyshev, I. N. Polyakova, A. Y. Bykov, A. V. Kopytin, K. Y. Zhizhin, N. T. Kuznetsov, *Dokl. Chem.* **2018**, *483*, 263-265.
- [46] a) A. V. Golubev, A. S. Kubasov, A. Y. Bykov, K. Y. Zhizhin, N. T. Kuznetsov, *Dokl. Chem.* **2021**, *500*, 205-208; b) E. A. Malinina, S. E. Korolenko, A. S. Kubasov, G. A. Buzanov, A. V. Golubev, L. V. Goeva, N. P. Simonenko, V. V. Avdeeva, N. T. Kuznetsov, *J. Solid State Chem.* **2021**, *302*, 122413.
- [47] A. V. Kopytin, K. Y. Zhizhin, Y. I. Urusov, V. N. Mustyatsa, Y. V. Kokunov, N. T. Kuznetsov, *J. Anal. Chem.* **2011**, *66*, 666-669.
- [48] a) A. V. Prikaznov, A. V. Shmal'ko, I. B. Sivaev, P. V. Petrovskii, V. I. Bragin, A. V. Kisin, V. V. Bregadze, *Polyhedron* **2011**, *30*, 1494-1501; b) I. N. Klyukin, A. P. Zhdanov, E. Y. Matveev, G. A. Razgonyaeva, M. S. Grigoriev, K. Y. Zhizhin, N. T. Kuznetsov, *Inorg. Chem. Commun.* **2014**, *50*, 28-30; c) A. A. Semioshkin, I. B. Sivaev, V. I. Bregadze, *Dalton Trans.* **2008**, 977-992; d) I. N. Klyukin, V. V. Voinova, N. A. Selivanov, A. P. Zhdanov, K. Y. Zhizhin, N. T. Kuznetsov, *Russ. J. Inorg. Chem.* **2018**, *63*, 1546-1551.
- [49] a) V. K. Kochnev, V. V. Avdeeva, E. A. Malinina, N. T. Kuznetsov, *Russ. J. Inorg. Chem.* **2014**, *59*, 706-712; b) L. I. Ochertyanova, V. N. Mustyatsa, K. Y. Zhizhin, O. N. Belousova, N. T. Kuznetsov, *Inorg. Mater.* **2004**, *40*, 144-146.
- [50] I. N. Klyukin, A. P. Zhdanov, A. Y. Bykov, G. A. Razgonyaeva, M. S. Grigor'ev, K. Y. Zhizhin, N. T. Kuznetsov, *Russ. J. Inorg. Chem.* **2017**, *62*, 1479-1482.
- [51] V. V. Avdeeva, T. M. Garaev, N. V. Breslav, E. I. Burtseva, T. V. Grebennikova, A. P. Zhdanov, K. Y. Zhizhin, E. A. Malinina, N. T. Kuznetsov, *JBIC, J. Biol. Inorg. Chem.* **2022**.
- [52] A. V. Ezhov, F. Y. VyaĈba, I. N. Kluykin, K. A. Zhdanova, N. y. A. Bragina, A. P. Zhdanov, K. Y. Zhizhin, A. F. Mironov, N. T. Kuznetsov, *Macroheterocycles* **2017**, pp. 505-509.
- [53] R. Bernard, D. Cornu, M. Perrin, J. P. Scharff, P. Miele, *J. Organomet. Chem.* **2004**, *689*, 2581-2585.
- [54] E. Matveev, S. Akimov, A. Kubasov, V. Retivov, K. Zhizhin, N. Kuznetsov, *Russ. J. Inorg. Chem.* **2019**, *64*, 1513-1521.
- [55] a) E. Y. Matveev, S. S. Akimov, A. S. Kubasov, A. I. Nichugovskii, A. S. Nartov, V. M. Retivov, K. Y. Zhizhin, N. T. Kuznetsov, *Russ. J. Inorg. Chem.* **2017**, *62*, 808-813; b) A. V. Prikaznov, Y. N. Las'kova, A. A. Semioshkin, I. B. Sivaev, A. V. Kisin, V. I. Bregadze, *Russ. Chem. Bull.* **2011**, *60*, 2550-2554.
- [56] S. El Anwar, Z. Laila, R. Ramsuhag, S. Tlais, A. Safa, G. Dudley, D. Naoufal, *J. Organomet. Chem.* **2018**, *865*, 89-94.
- [57] a) V. V. Avdeeva, E. A. Malinina, K. Y. Zhizhin, N. T. Kuznetsov, *Russ. J. Inorg. Chem.* **2020**, *65*, 514-534; b) V. V. Avdeeva, E. A. Malinina, K. Y. Zhizhin, N. T. Kuznetsov, *Russ. J. Coord. Chem.* **2021**, *47*, 519-545; c) V. V. Avdeeva, S. E. Korolenko, E. A. Malinina, N. T. Kuznetsov, *Russ. J. Gen. Chem.* **2022**, *92*, 393-417.
- [58] V. V. Avdeeva, E. A. Kravchenko, A. A. Gippius, A. V. Vologzhanina, E. A. Ugolkova, V. V. Minin, E. A. Malinina, N. T. Kuznetsov, *Inorg. Chim. Acta* **2019**, *487*, 208-213.
- [59] V. V. Avdeeva, E. A. Malinina, N. T. Kuznetsov, *Russ. J. Inorg. Chem.* **2020**, *65*, 335-358.

- [60] a) A. E. Dziova, V. V. Avdeeva, I. N. Polyakova, E. A. Malinina, A. V. Rotov, N. N. Efimov, E. A. Ugolkova, V. V. Minin, N. T. Kuznetsov, *Russ. J. Inorg. Chem.* **2013**, *58*, 1527-1535; b) V. V. Avdeeva, E. A. Malinina, N. T. Kuznetsov, *Russ. J. Inorg. Chem.* **2017**, *62*, 1673-1702.
- [61] a) V. V. Avdeeva, G. A. Buzanov, E. A. Malinina, N. T. Kuznetsov, A. V. Vologzhanina, *Crystals* **2020**, *10*; b) E. A. Malinina, V. V. Avdeeva, S. E. Korolenko, S. E. Nefedov, L. V. Goeva, N. T. Kuznetsov, *Russ. J. Inorg. Chem.* **2020**, *65*, 1343-1350.
- [62] a) V. V. Avdeeva, I. N. Polyakova, L. V. Goeva, E. A. Malinina, N. T. Kuznetsov, *Russ. J. Inorg. Chem.* **2016**, *61*, 302-313; b) E. A. Malinina, V. V. Avdeeva, L. V. Goeva, N. T. Kuznetsov, *Russ. J. Inorg. Chem.* **2010**, *55*, 2148-2202; c) V. V. Avdeeva, I. N. Polyakova, A. V. Churakov, A. V. Vologzhanina, E. A. Malinina, K. Y. Zhizhin, N. T. Kuznetsov, *Polyhedron* **2019**, *162*, 65-70; d) V. V. Avdeeva, I. N. Polyakova, L. V. Goeva, G. A. Buzanov, E. A. Malinina, N. T. Kuznetsov, *Inorg. Chim. Acta* **2016**, *451*, 129-134.
- [63] a) V. V. Avdeeva, A. V. Vologzhanina, E. A. Ugolkova, V. V. Minin, E. A. Malinina, N. T. Kuznetsov, *J. Solid State Chem.* **2021**, *296*, 121989; b) E. Y. Matveev, I. V. Novikov, A. S. Kubasov, V. M. Retivov, K. Y. Zhizhin, N. T. Kuznetsov, *Russ. J. Inorg. Chem.* **2021**, *66*, 187-192.
- [64] V. V. Drozdova, M. V. Lisovskii, I. N. Polyakova, K. Y. Zhizhin, N. T. Kuznetsov, *Russ. J. Inorg. Chem.* **2006**, *51*, 1552-1560.
- [65] V. V. Avdeeva, G. A. Buzanov, L. V. Goeva, A. V. Gerasimenko, E. A. Malinina, N. T. Kuznetsov, *Inorg. Chim. Acta* **2019**, *493*, 38-42.
- [66] a) V. V. Avdeeva, E. A. Malinina, I. B. Sivaev, V. I. Bregadze, N. T. Kuznetsov, *Crystals* **2016**, *6*; b) A. Westcott, N. Whitford, M. J. Hardie, *Inorg. Chem.* **2004**, *43*, 3663-3672; c) E. A. Malinina, S. E. Korolenko, A. S. Kubasov, L. V. Goeva, V. V. Avdeeva, N. T. Kuznetsov, *Polyhedron* **2020**, *184*, 114566; d) V. V. Drozdova, E. A. Malinina, O. N. Belousova, I. N. Polyakova, N. T. Kuznetsov, *Russ. J. Inorg. Chem.* **2008**, *53*, 1024.
- [67] a) S. E. Korolenko, E. A. Malinina, V. V. Avdeeva, A. V. Churakov, S. E. Nefedov, A. S. Kubasov, A. S. Burlov, L. N. Divaeva, K. Yu. Zhizhin, N. T. Kuznetsov, *Polyhedron* **2021**, *194*, 114902; b) V. V. Avdeeva, I. N. Polyakova, A. V. Vologzhanina, E. A. Malinina, K. Y. Zhizhin, N. T. Kuznetsov, *Polyhedron* **2017**, *123*, 396-403; c) A. S. Kubasov, E. Y. Matveev, I. N. Klyukin, A. I. Nichugovskiy, K. Y. Zhizhin, N. T. Kuznetsov, *Inorg. Chim. Acta* **2020**, *510*, 119749.
- [68] a) E. A. Malinina, I. B. K. Kochneva, V. V. Avdeeva, L. V. Goeva, A. S. Kubasov, N. T. Kuznetsov, *Russ. J. Inorg. Chem.* **2019**, *64*, 1210 - 1219; b) S. E. Korolenko, V. V. Avdeeva, E. A. Malinina, N. T. Kuznetsov, *Russ. J. Inorg. Chem.* **2021**, *66*, 1350 - 1373; c) S. E. Korolenko, A. S. Kubasov, L. V. Goeva, V. V. Avdeeva, E. A. Malinina, N. T. Kuznetsov, *Inorg. Chim. Acta* **2021**, *520*, 120315; d) S. E. Korolenko, V. V. Avdeeva, E. A. Malinina, A. S. Kubasov, O. N. Belousova, N. T. Kuznetsov, *Russ. J. Coord. Chem.* **2020**, *46*, 297-301.
- [69] a) M. Manzano, M. Vallet-Regí, *Adv. Funct. Mater.* **2020**, *30*, 1902634; b) P. G. Jeelani, P. Mulay, R. Venkat, C. Ramalingam, *Silicon* **2020**, *12*, 1337-1354.
- [70] a) X. Chen, Z. Tang, Y. Chang, H. Gao, P. Cheng, Z. Tao, J. Lv, *Iscience* **2020**, *23*, 101606; b) B. Singh, J. Na, M. Konarova, T. Wakihara, Y. Yamauchi, C. Salomon, M. B. Gawande, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **2020**, *93*, 1459-1496; c) C. Rudolf, F. Abi-Ghaida, B. Dragoi, A. Ungureanu, A. Mehdi, E. Dumitriu, *Catal. Sci. Technol.* **2015**, *5*, 3735-3745.
- [71] F. Abi-Ghaida, Z. Laila, G. Ibrahim, D. Naoufal, A. Mehdi, *Dalton Trans.* **2014**, *43*, 13087-13095.
- [72] a) V. K. Skachkova, L. V. Goeva, A. V. Grachev, V. V. Avdeeva, E. A. Malinina, A. Y. Shaulov, A. A. Berlin, N. T. Kuznetsov, *Inorg. Mater.* **2015**, *51*, 736-740; b) V. K. Skachkova, L. V. Goeva, A. V. Grachev, I. K. Kochneva, E. A. Malinina, A. Y. Shaulov, A. A. Berlin, N. T. Kuznetsov, *Inorg. Mater.* **2017**, *53*, 207-211.
- [73] E. Malinina, V. Skachkova, L. Goeva, A. Grachev, G. Lyubimova, V. Avdeeva, I. Kozerozhets, A. Shaulov, A. Berlin, N. Kuznetsov, *Bol. Soc. Esp. Ceram. Vidrio.* **2020**, *59*, 201-208.
- [74] F. Abi-Ghaida, S. Clément, A. Safa, D. Naoufal, A. Mehdi, *J. Nanomater.* **2015**, *2015*, 608432.
- [75] I. N. Klyukin, A. P. Zhdanov, A. Y. Bykov, V. M. Retivov, K. Y. Zhizhin, N. T. Kuznetsov, *Russ. J. Inorg. Chem.* **2018**, *63*, 213-218.
- [76] a) G. Narayanan, J. Shen, I. Matai, A. Sachdev, R. Boy, A. E. Tonelli, *Prog. Mater. Sci.* **2022**, *124*, 100869; b) T. Li, R. Guo, Q. Zong, G. Ling, *Carbohydr. Polym.* **2022**, *276*, 118644.
- [77] P. Neiryneck, J. Schimer, P. Jonkheijm, L.-G. Milroy, P. Cigler, L. Brunsveld, *J. Mater. Chem. B* **2015**, *3*, 539-545; b) H. V. Ching, D. P. Buck, M. Bhadbhade, J. G. Collins, L. M. Rendina, *Chem. Commun.* **2012**, *48*, 880-882; c) M. Uchman, P. Jurkiewicz, P. Cigler, B. r. Grüner, M. Hof, K. Procházka, P. Matejíček, *Langmuir* **2010**, *26*, 6268-6275; d) K. Ohta, S. Konno, Y. Endo, *Chem. Pharm. Bull.* **2009**, *57*, 307-310; e) C. Frixa, M. Scobie, S. J. Black, A. S. Thompson, M. D. Threadgill, *Chem. Commun.* **2002**, 2876-2877; f) J. Nektivinda, B. Grüner, D. Gabel, W. M. Nau, K. I. Assaf, *Chem. - Eur.*

- J.* **2018**, *24*, 12970-12975; g) S. El Anwar, K. I. Assaf, B. Begaj, M. A. Samsonov, Z. Růžicková, J. Holub, D. Bovol, W. M. Nau, D. Gabel, B. Grúner, *Chem. Commun.* **2019**, *55*, 13669-13672.
- [78] S. M. Eyrilmez, E. Bernhardt, J. Z. Dávalos, M. Lepšík, P. Hobza, K. I. Assaf, W. M. Nau, J. Holub, J. M. Oliva-Enrich, J. Fanfrlík, *PCCP* **2017**, *19*, 11748-11752.
- [79] a) S. E. Hollow, T. C. Johnstone, *Chem. Commun.* **2022**; b) Y. Jiang, Q. Yuan, W. Cao, M. Rohdenburg, M. C. Nierstenhöfer, Z. Li, Y. Yang, C. Zhong, C. Jenne, J. Warneke, *PCCP* **2021**, *23*, 13447-13457; c) Z. Li, Y. Jiang, Q. Yuan, J. Warneke, Z. Hu, Y. Yang, H. Sun, Z. Sun, X.-B. Wang, *PCCP* **2020**, *22*, 7193-7200; d) T. Marei, M. Al-Joumhawy, M. A. Alnajjar, W. M. Nau, K. I. Assaf, D. Gabel, *Chem. Commun.* **2022**.
- [80] a) K. I. Assaf, M. S. Ural, F. Pan, T. Georgiev, S. Simova, K. Rissanen, D. Gabel, W. M. Nau, *Angew. Chem.* **2015**, *127*, 6956-6960; b) K. I. Assaf, D. Gabel, W. Zimmermann, W. M. Nau, *Org. Biomol. Chem.* **2016**, *14*, 7702-7706; c) K. I. Assaf, W. M. Nau, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2018**, *57*, 13968-13981; d) K. I. Assaf, O. Suckova, N. Al Danaf, V. von Glasenapp, D. Gabel, W. M. Nau, *Org. Lett.* **2016**, *18*, 932-935.
- [81] M. Diab, S. Floquet, M. Haouas, P. A. Abramov, X. López, D. Landy, A. Damond, C. Falaise, V. Guérineau, D. Touboul, D. Naoufal, E. Cadot, *Eur. J. Inorg. Chem.* **2019**, *2019*, 3373-3382.
- [82] M. Diab, A. Mateo, J. Al Cheikh, M. Haouas, A. Ranjbari, F. Bourdreux, D. Naoufal, E. Cadot, C. Bo, S. Floquet, *Dalton Trans.* **2020**, *49*, 4685-4689.
- [83] J. M. Cameron, G. Guillemot, T. Galambos, S. S. Amin, E. Hampson, K. Mall Haidaraly, G. N. Newton, G. Izzet, *Chem. Soc. Rev.* **2022**, *51*, 293-328.
- [84] a) K. Azmani, M. Besora, J. Soriano-López, M. Landolsi, A.-L. Teillout, P. de Oliveira, I.-M. Mbomekallé, J. M. Poblet, J.-R. Galán-Mascarós, *Chem. Sci.* **2021**, *12*, 8755-8766; b) B. B. Sarma, R. Neumann, *Nat. Commun.* **2014**, *5*, 1-6.
- [85] a) R. Gong, D. Gao, R. Liu, D. Sorsche, J. Biskupek, U. Kaiser, S. Rau, C. Streb, *ACS Appl. Energy Mater.* **2021**, *4*, 12671-12676; b) B. Keita, L. Nadjó, *J. Mol. Catal. A: Chem.* **2007**, *262*, 190-215.
- [86] a) A. R. Bagheri, N. Aramesh, J. Chen, W. Liu, W. Shen, S. Tang, H. K. Lee, *Anal. Chim. Acta* **2022**, 339509; b) H. Dridi, A. Boulmier, P. Bolle, A. Dolbecq, J.-N. Rebilly, F. Banse, L. Ruhlmann, H. Sérrier-Brault, R. Dessapt, P. Mialane, *J. Mater. Chem. C* **2020**, *8*, 637-649.
- [87] J. M. Clemente-Juan, E. Coronado, A. Gaita-Ariño, *Chem. Soc. Rev.* **2012**, *41*, 7464-7478.
- [88] a) M. Aureliano, N. I. Gumerova, G. Sciortino, E. Garribba, A. Rompel, D. C. Crans, *Coord. Chem. Rev.* **2021**, *447*, 214143; b) N. Shahabadi, M. Mahdavi, S. Zendehestan, *Inform. Med. Unlocked.* **2022**, *29*, 100902-100910; c) H. Chaudhary, I. A. Iashchishyn, N. V. Romanova, M. A. Rambaran, G. Musteikyte, V. Smirnovas, M. Holmboe, C. A. Ohlin, Ž. M. Svedružić, L. A. Morozova-Roche, *ACS Appl. Mater. Interfaces.* **2021**, *13*, 26721-26734; d) A. Bijelic, M. Aureliano, A. Rompel, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2019**, *58*, 2980-2999.
- [89] Y. Martinetto, B. Pégot, C. Roch-Marchal, B. Cottyn-Boitte, S. Floquet, *Eur. J. Inorg. Chem.* **2020**, *2020*, 228-247; b) G. Izzet, F. Volatron, A. Proust, *Chem. Rec.* **2017**, *17*, 250-266; c) A. Dolbecq, E. Dumas, C. R. Mayer, P. Mialane, *Chem. Rev.* **2010**, *110*, 6009-6048.
- [90] a) A. Blazevic, A. Rompel, *Coord. Chem. Rev.* **2016**, *307*, 42-64; b) S. Vanhaecht, J. Jacobs, L. Van Meervelt, T. N. Parac-Vogt, *Dalton Trans.* **2015**, *44*, 19059-19062.

## Graphical Abstract



*Closo*-decahydrodecaborate  $[B_{10}H_{10}]^{2-}$  is one of the most famous clusters of hydroborates. It possesses two distinct environments of boron atoms, apical and equatorial, with different electronic distributions which confer a versatile and exceptional reactivity over the cage as a whole. The first review on decaborate chemistry was published in 2010. The main objective of this review is to show the new trends in its chemistry, its applications, and the different methods of activation of B-H bond(s).



# **Objectifs de la thèse**

Le but principal de la thèse est l'activation de la liaison BH en BL au sein de la cage  $[B_{10}H_{10}]^{2-}$ .

Pour atteindre cet objectif, nous avons adopté trois méthodes. Elles sont détaillées ci-dessous.

La première méthode vise la synthèse d'un dérivé boré qui contient une teneur très élevée du bore par un équivalent de ce dérivé, ce qui performe la qualité du médicament BNCT à base du bore. Nous avons réalisé le couplage entre deux cages monosubstituées (10 atomes de bore chacun) afin de former des dicages de formule générale  $[B_{10}H_9LL'B_{10}H_9]^{4-}$  (20 atomes de bore/1 équivalent du médicament) (Schéma 2).

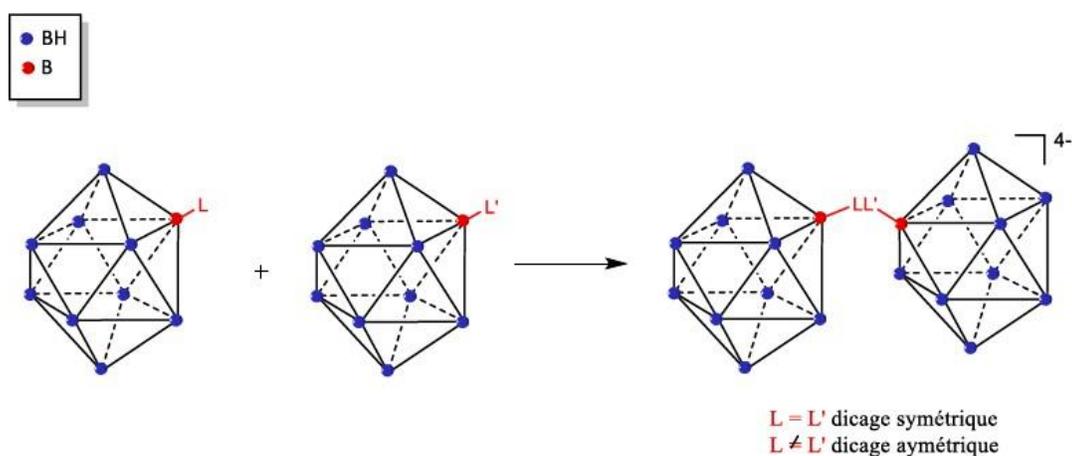


Schéma 2. Réaction de couplage entre deux cages pour la formation d'une dicage

En ce qui suit, nous allons énoncer les autres.

Le fait de synthétiser des dérivés ayant un double rôle (traitement du cancer par BNCT (du côté decaborate) et inhibition de l'anhydrase carbonique (du côté sulfonamide) a constitué un deuxième objectif de la thèse. Nous avons focalisé notre recherche sur des réactions de couplage entre le carbonyl-closodecaborate  $[B_{10}H_9CO]^-$  et des inhibiteurs à base de sulfonamide de formule :  $R-C_6H_4-SO_2NH_2$ . (Schéma 3)

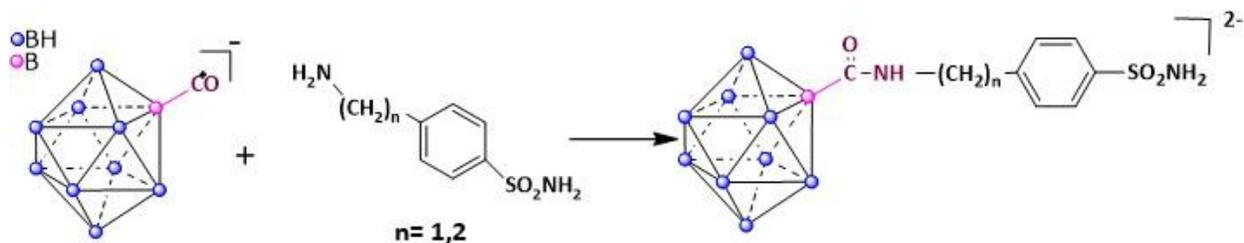


Schéma 3. Réaction entre le carbonyl-closodécaborate et les sulfonamides

Le troisième but est centré sur la fonctionnalisation des anions dérivés du closodécaborate  $[\text{B}_{10}\text{H}_{10}]^{2-}$  par des réactifs de Grignard (Schéma 4). Cette méthode est importante car elle permet de transformer la liaison B-H en B-C qui est inaccessible par voies conventionnelles.

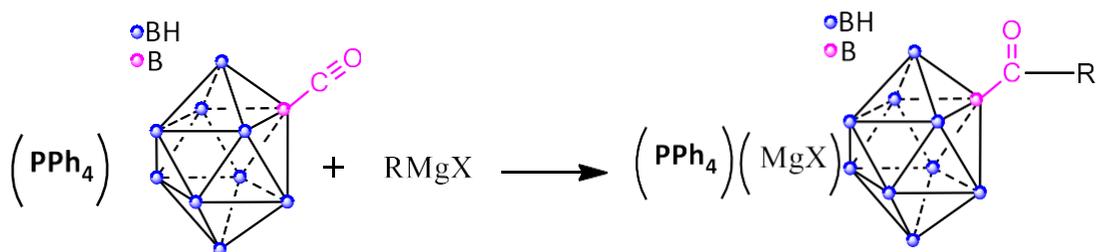


Schéma 4. Réaction de couplage entre le carbonyl-closodécaborate et les réactifs de Grignard

# Chapitre II : Réactivité du dérivé $[2-B_{10}H_9CO]^{2-}$

## II.1.Introduction

Le défi majeur auquel nous sommes confrontés dans la chimie du closo-décaborate  $[B_{10}H_{10}]^{2-}$ , lors de son développement, réside toujours dans sa fonctionnalisation. Souvent, elle se fait par l'activation de la liaison exo-polyédrique B-H en B-L permettant de générer des dérivés du décaborate. La cage du  $[B_{10}H_{10}]^{2-}$  a été fonctionnalisée avec beaucoup des groupements fonctionnels "L" tels que des halogènes, des amines, des thiols, des alcoxy, des hydroxyles et d'autres donnant des dérivés mono- ou poly-substitués.

Récemment, plusieurs études ont été menées sur la synthèse des dérivés du décaborate riches en bore (par un équivalent) pour leur utilisation dans la chimie médicinale et plus particulièrement dans le traitement du cancer par la technique BNCT « Boron Neutron Capture Therapy ». De ce fait, nous avons focalisé nos efforts sur le couplage des deux cages B10, pour obtenir un dérivé dicage riche en teneur de bore, liées entre elles de manière assez stable. Les premiers travaux de recherche sur ce thème ont été développés au sein du laboratoire LCIO et publiés en 2012. A titre d'exemple, le couplage entre le diazo-décaborate et une série des ligands amines bidentés (Schéma 5) aboutissait au dicage  $[B_{10}H_9NH_2(CH_2)_nNH_2B_{10}H_9]$ . Toutefois, le dérivé monocage  $[B_{10}H_9NH_2(CH_2)_nNH_2]^-$  a été obtenu comme sous-produit et sa séparation de la dicage s'est avérée très difficile.

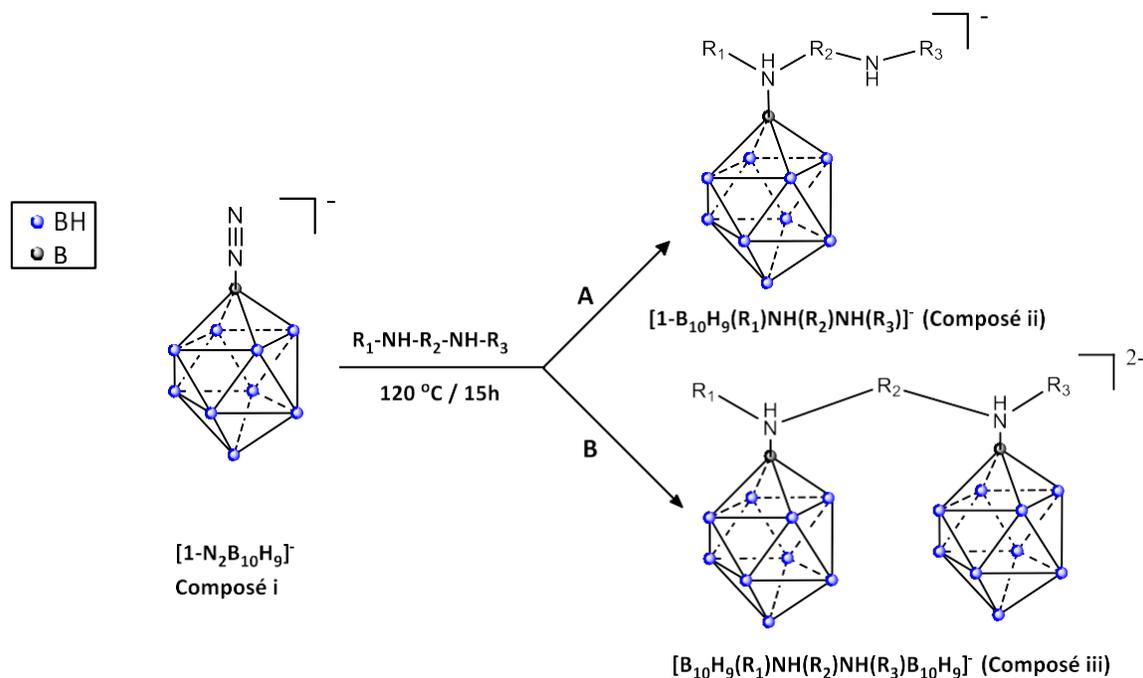


Schéma 5. Réaction entre le dérivé diazo-décaborate et des ligands amines bidentés

Afin de promouvoir le développement et le renforcement de l'axe de synthèse des dicages, nous

sugérons d'entreprendre une voie basée sur le couplage entre deux monocages  $[B_{10}H_9L]^-$  et  $[B_{10}H_9L']^-$  pour former ainsi le  $[B_{10}H_9L-L'B_{10}H_9]^{n-}$  par une voie beaucoup plus simple que celle proposée ci-dessus qui, théoriquement, ne forme pas des sous-produits. Il est important de souligner que, la diversité des ligands L et L'pouvant être utilisés nous permettrait de préparer une large gamme de dérivés borés. De plus, nous nous sommes également intéressés à la fonctionnalisation du closo-décaborate par un ligand bioactif tel que le sulfonamide. Le produit ainsi obtenu aurait un double rôle : un médicament pour le traitement du cancer par la technique BNCT mais aussi comme inhibiteur envers l'anhydrase carbonique (hCA).

Dans la première partie de ce chapitre, nous exposons la chimie des sulfonamides et leurs réactions avec le dérivé  $[2-B_{10}H_9CO]^-$ . Dans la deuxième partie, nous présentons les réactions de couplage appliqués sur ce dérivé pour former des dicages.

## **II.2. Les anhydrases carboniques et leurs inhibiteurs**

### **II.2.1. Les anhydrases carboniques**

Les anhydrases carboniques (CAs, EC 4.2.1. 1) sont des métalloenzymes très répandues présentes chez les procaryotes et les eucaryotes.

Les CA ont été trouvées dans la plupart des organismes vivants [6]. Leur présence a été confirmée dans les plantes [1, 2], les bactéries [3], les archées [4] et les champignons [5]. Actuellement, on distingue jusqu'à huit classes différentes de CA, à savoir les CA alpha ( $\alpha$ ), bêta ( $\beta$ ), gamma ( $\gamma$ ), delta ( $\delta$ ), zêta ( $\zeta$ ), êta ( $\eta$ ), thêta ( $\theta$ ) et iota ( $\iota$ ) [4, 7-12]. Les enzymes appartenant à ces classes catalysent la même réaction mais ne partagent aucune similarité structurale. Les  $\alpha$ -CA ont été identifiées chez les mammifères, dans le cytoplasme des plantes, les algues, les protozoaires et les bactéries Gram-négatives, les  $\beta$ -CA chez les bactéries, les chloroplastes des plantes, les champignons et les archées, les  $\gamma$ -CA et les  $\iota$ -CA chez les bactéries, les cyanobactéries et les archées, les  $\delta$ -CA,  $\zeta$ -CA,  $\theta$ -CA et  $\iota$ -CA ont été détectées chez les diatomées marines, tandis que les  $\eta$ -CA chez les protozoaires. [13, 14]

Toutes les CA humaines (hCA) appartiennent à la classe  $\alpha$  qui contient un ion Zn(II) dans le site actif, coordonné par trois résidus histidine et une molécule d'eau/ ion hydroxyde. Il est admis que ces isoformes diffèrent par leur distribution dans les organes et les tissus, leurs niveaux d'expression et leur réponse à différentes classes d'inhibiteurs. En se focalisant sur les anhydrases carboniques de type  $\alpha$  et surtout chez les vertébrés (l'homme) : 15 isoenzymes  $\alpha$ -CA ou protéines liées au CA (CARP) ont été décrites [15].

Certaines de ces isoenzymes se présentent sous forme cytosoliques (CA I-III, CA VII et CA XIII), d'autres sont liées sur la membrane (CA IV, CA IX, CA XII et CA XIV), deux sont sous forme mitochondriale (CA VA et CA VB) et une isoenzyme de CA sécrétée (CA VI) [16-18]. Trois formes acatalytiques sont également connues : les CA VIII, CA X et CA XI. (Figure 4)

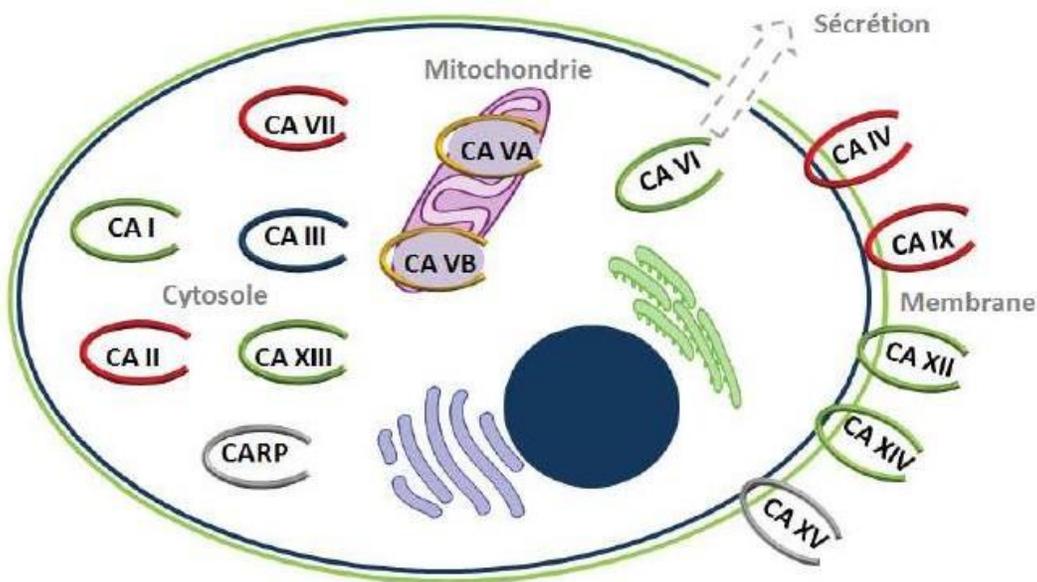
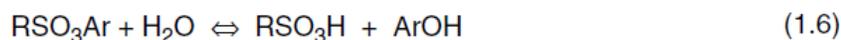
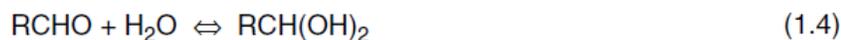
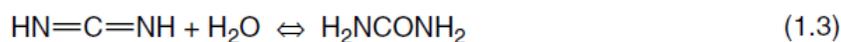
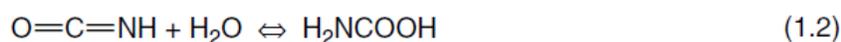
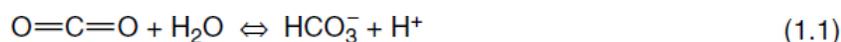


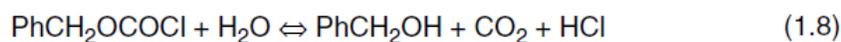
Figure 4. Distribution cellulaire des différents isoformes des  $\alpha$ -CA

Les enzymes citées ci-dessus sont impliquées dans une réaction physiologique très simple et très importante : l'interconversion du dioxyde de carbone et de l'ion bicarbonate. En plus, ils jouent un rôle crucial dans divers processus physiologiques tels que : la respiration et le transport du  $\text{CO}_2$ /bicarbonate entre les tissus métaboliques et les poumons, l'homéostasie du pH et du  $\text{CO}_2$ , les réactions de biosynthèse (telles que la gluconéogenèse et la synthèse des lipides et de l'urée), la résorption osseuse, la calcification, la tumorigénicité et de nombreux autres processus physiologiques ou pathologiques[15-18]. Beaucoup de ces isoenzymes sont des cibles importantes pour la conception d'inhibiteurs ayant des applications cliniques.

En plus de la réaction physiologique - l'hydratation réversible du  $\text{CO}_2$  en bicarbonate (équation 1.1, Figure 5) et des processus physiologiques déjà cités, les  $\alpha$ -CA catalysent une variété d'autres réactions, telles que l'hydratation du cyanate en acide carbamique ou du cyanamide en urée (équation 1.2 et équation 1.3, Figure 5) ; l'hydratation des aldéhydes en gem-diols (équation 1.4, Figure 11) ; l'hydrolyse des esters des acides carboxyliques ou sulfoniques (équation 1.5 et équation 1.6, Figure 5) ; ainsi que d'autres/ processus hydrolytiques moins étudiés, comme ceux décrits par les équations 1.7 à 1.9, Figure 5 [19-21]. Il n'est pas clair si les réactions catalysées par l' $\alpha$ -CA autres que l'hydratation du  $\text{CO}_2$  ont une signification physiologique.



(Ar = 2,4-dinitrophenyl)



(R = Me; Ph)

Figure 5. Ensemble de réactions catalysées par les  $\alpha$ -CA

Pour mieux comprendre la chimie des anhydrases carboniques et surtout l' $\alpha$ -CA, nous détaillons en ce qui suit son mécanisme catalytique et nous exposons les inhibiteurs correspondants.

L'ion Zn(II) des CAs est primordial pour la catalyse [22-24]. Les données de la cristallographie des rayons X montrent que l'ion métallique se situe au sein d'une cavité de 15 Å de profondeur, coordonné par trois résidus histidine (His 94, His 96 et His 119) et une molécule d'eau/ion hydroxyde [25]. L'eau liée au zinc est également engagée dans des interactions de liaison hydrogène avec la partie hydroxyle de Thr 199, qui à son tour est pontée à la partie carboxylate de Glu 106. Ces interactions renforcent la nucléophilie de la molécule d'eau liée au zinc et orientent le substrat (CO<sub>2</sub>) dans une position favorable à l'attaque nucléophile (Figure 6) [18, 22, 25]. La forme active de l'enzyme est la forme basique, avec l'hydroxyde lié à Zn(II) (Figure 6.A [22]. Ce nucléophile puissant attaque la molécule de CO<sub>2</sub> liée dans une poche hydrophobe de son voisinage (le site de liaison au substrat comprend les résidus Val 121, Val 143 et Leu 198 dans l'isozyme humain CA II - [23]; Figure 6.B), conduisant à la formation de bicarbonate coordonné à Zn(II) (Figure 6.C). L'ion bicarbonate est alors déplacé par une molécule d'eau et libéré en solution, donnant lieu à la forme acide de l'enzyme, avec de l'eau coordonnée à Zn(II) (Figure 6.D), qui est catalytiquement inactive [18, 22-24]. Pour régénérer la forme basique A, une réaction de transfert de protons du site actif vers l'environnement se produit, qui peut être assistée soit par des résidus du site actif et soit par des tampons présents dans le milieu.

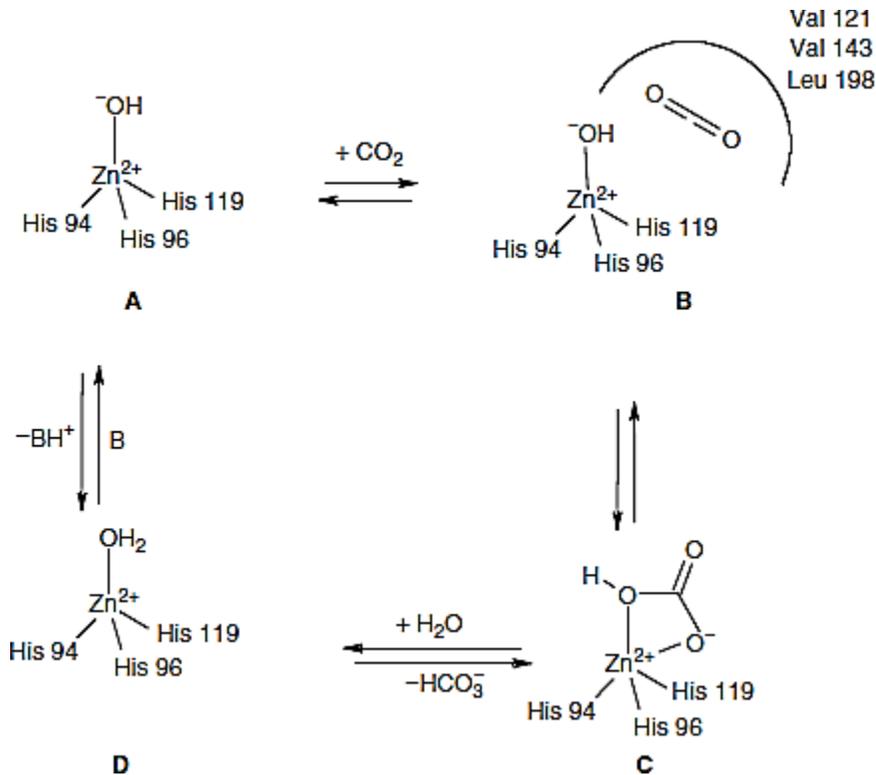


Figure 6. Mécanisme catalytique de l'anhydrase carbonique  $\alpha$ -CA

Après la description du mécanisme catalytique de l'anhydrase carbonique  $\alpha$ -CA, une question importante se pose : **Pourquoi les chercheurs focalisent leur recherche sur l'inhibition de l'Anhydrase Carbonique (CA)?** Pour répondre à cette question, nous allons exposer les anhydrases carboniques responsables des tumeurs avec leurs principaux inhibiteurs.

### II.2.1.1. Les anhydrases carboniques responsables des tumeurs

Le taux métabolique élevé nécessaire à la croissance des tumeurs entraîne souvent une hypoxie dans les régions mal perfusées, mais les cellules tumorales sont capables de croître et de proliférer dans ces conditions plus acides, par rapport aux cellules normales [26]. Parmi les principaux régulateurs du pH des tumeurs hypoxiques, il existe au moins trois isoformes de CA : CA II, IX et XII que l'on retrouve dans de nombreux types de tumeurs [26-30]. Le système bicarbonate/acide carbonique étant le principal tampon de toutes les cellules vivantes, et le  $\text{CO}_2$  étant généré en grande quantité dans la plupart des processus métaboliques, les CA le convertissent immédiatement en bicarbonate car la réaction d'hydratation non catalysée de ce gaz est trop lente pour répondre aux besoins physiologiques de la cellule [26, 31]. Ces processus sont particulièrement importants dans les tumeurs qui sont hypoxiques et génèrent donc du  $\text{CO}_2$  par le passage métabolique à la glycolyse, et peuvent expliquer pourquoi CA IX et CA XII sont

fortement surexprimées dans de nombreuses tumeurs, étant associées à la progression du cancer et à l'absence de réponse à la chimiothérapie et à la radiothérapie classiques[32-36].

Deux des 15 isoformes connues de CA (h) humaine, hCA IX [37] et XII [38], ont été trouvées principalement dans les cellules tumorales et ont montré une diffusion plutôt limitée dans les cellules normales. Ces deux isoformes sont des protéines transmembranaires multi-domaines avec un domaine CA extracellulaire. Elles participent au mécanisme de régulation plutôt complexe du pH [30, 37-42] qui est dérégulé dans les cellules cancéreuses en raison de l'activation de HIF-1/2. Cependant, des études de preuve de concept des laboratoires de Pastorekova [30, 40] et Harris [41, 42] ont démontré que l'hCA IX (mais on peut supposer que l'hCA XII joue un rôle similaire) est significativement impliquée dans le processus d'acidification extracellulaire des cellules tumorales, avec alcalinisation concomitante du cytosol.

De plus, les CA IX et CA XII jouent un rôle dans la régulation de la migration, de l'invasion et des métastases des cellules cancéreuses. Plusieurs études ont démontré que l'inhibition pharmacologique de CAs réduit la migration et l'invasion de diverses cellules cancéreuses [43, 44].

Comme déjà mentionné ci-dessus, la CA IX est une protéine transmembranaire qui est surexprimée dans les tumeurs. Nous allons en premier lieu exposer la composition de cette protéine. La CA IX est formée : d'un peptide N-terminal (SP) (aa 1-37), d'une partie extracellulaire (aa 38-414), d'une région transmembranaire (TM) (aa 415-433) et d'un C-terminal intracellulaire (IC) (aa 434-459). La partie extracellulaire se compose de deux domaines : le premier (CA) est catalytique (aa 137-391) et le deuxième est sous le nom de protéoglycane (PG) (aa 53-111) qui représente une caractéristique unique de la CA IX, étant absente dans toutes les autres isoformes humaines. (Figure 7)



Figure 7. Représentation de la composition de hCAIX

Le domaine PG présent dans cette protéine permet d'élever l'efficacité catalytique de CAIX en augmentant l'activité d'hydratation du CO<sub>2</sub> du domaine CA. De même, ce domaine donne l'opportunité à l'enzyme entier d'agir comme un meilleur catalyseur pour la réaction d'hydratation de CO<sub>2</sub> à des valeurs de pH plus acides.

### II.2.2. Les inhibiteurs de l'anhydrase Carbonique CA

L'inhibition des CA par des inhibiteurs de petites molécules a constitué l'objectif des chercheurs depuis des décennies. Il existe au moins cinq mécanismes différents d'inhibition des CA, dont quatre ont été documentés par des études cinétiques, spectroscopiques et cristallographiques détaillées, tandis que pour le cinquième, seules des données cinétiques sont disponibles. Selon cette classification, qui s'applique également aux inhibiteurs de CA IX, les inhibiteurs à petite molécule interagissent avec l'enzyme de la manière suivante :

- (i) Les sulfonamides primaires (et isostères), les dithiocarbamates (et dérivés apparentés tels que les monothiocarbamates et les xanthates), certains carboxylates et les hydroxamates se coordonnent directement à l'ion zinc du site actif de l'enzyme en remplaçant le nucléophile (les fixateurs de zinc).
- (ii) Les phénols, les polyamines, certains carboxylates, les sulfocoumarines (hydrolysées en acide sulfonique) et les thioxocoumarines s'ancrent à la molécule d'eau/ion hydroxyde coordonné(e) au zinc (les inhibiteurs s'ancrent au ligand de zinc non protéique).
- (iii) Les coumarines (sous forme hydrolysée en dérivés de l'acide 2-hydroxy-cinnamique) et certains de leurs dérivés se fixent à l'entrée du site actif, l'obstruant (inhibiteurs obstruant l'entrée du site actif).
- (iv) Certains dérivés de l'acide carboxylique se fixent à l'extérieur du site actif.
- (v) Les sulfonamides secondaires/tertiaires, certains éthers et plusieurs autres classes de composés inhibent les CA par un mécanisme d'inhibition encore inconnu.

Les sulfonamides primaires agissent comme des inhibiteurs des CA [31] en se liant à l'ion métallique catalytique dans le site actif de l'enzyme et en bloquant sa fonction. Certains d'entre eux ont également été signalés comme inhibiteurs de CA IX et de CA XII, et un grand nombre de ces composés ont été spécifiquement conçus pour cibler ces isoformes de CA associées aux tumeurs[45-49].

Depuis l'année 2003, les sulfonamides primaires aromatiques et hétérocycliques ont été étudiés comme des inhibiteurs de l'anhydrase carbonique ciblant surtout le CA IX. Le but majeur était de synthétiser des composés inhibant d'une manière sélective le CA IX sans affecter les isoformes physiologiquement dominants et très abondants (CA I et CA II). Cet objectif semblait illusoire au début, mais plusieurs classes de sulfonamides et leurs isostères (sulfamates et sulfamides) ont été adoptés comme inhibiteurs de CA IX. La plupart de ces composés sont obtenues par l'approche de la queue. De même, ils ont des mécanismes d'inhibition très similaires puisqu'ils se lient à l'ion zinc sous forme déprotonée.

En outre, de nombreuses études ont supposé, la queue que les inhibiteurs de liaison de zinc incorporent, comme élément structurel important pour déterminer la puissance et la sélectivité des inhibiteurs ICA. De même, la queue est orientée de manière à se lier au bord de la cavité du site actif (la région la plus variable parmi les isoformes hCA) ce qui explique son influence sur le profil de sélectivité pour la liaison de toutes les classes d'inhibiteurs.

Les queues pyridinium substituées, les 1,3,5-triazinyl substitués, la fluorescéine ou d'autres fragments fluorescents et les alkyl/aryl/hetaryl-ureido/thioureido sont des exemples des queues qui ont été introduites dans les molécules inhibitrices de CA IX et qui ont abouti à la meilleure efficacité et sélectivité.

En plus, le groupe sulfonamide semble avoir des propriétés uniques pour l'inhibition de l'Anhydrase carbonique : (1) il présente un azote chargé négativement, très probablement monoprotoné, coordonné à l'ion  $Zn(II)$  ; (2) simultanément, ce groupe forme une liaison hydrogène comme donneur à l'oxygène  $O_{\gamma}$  de la Thr 199 adjacente ; et (3) une liaison hydrogène est formée entre l'un des oxygènes du groupement  $SO_2$  et le  $NH$  du squelette de la Thr 199 (Figure 8).

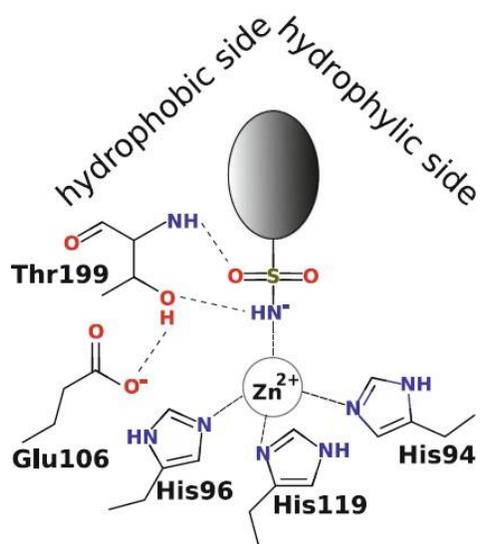


Figure 8. Interaction entre le CA et le groupe sulfonamide

L'un des médicaments cliniques utilisés pour inhiber l'anhydrase carbonique est "l'acétazolamide" qui agit comme un inhibiteur non compétitif de l'anhydrase carbonique, dont il existe plusieurs sous-types chez l'homme. Il provoque une acidification des environnements intracellulaire et extracellulaire en activant les canaux ioniques sensibles à l'acide, ce qui pourrait expliquer les effets anticonvulsivants de l'acétazolamide. Les preuves de son efficacité clinique proviennent de 12 études d'observation portant sur 941 patients. Le taux de réponse de 50 % était de 49 %, 20 % des patients ont été libérés des crises et 30 % ont présenté au moins un événement indésirable. Nous concluons que les preuves provenant de plusieurs études d'observation peuvent surestimer l'efficacité parce qu'elles n'ont pas de comparateur ; par conséquent, ce médicament nécessiterait d'autres essais randomisés contrôlés pour évaluer son efficacité et ses effets nocifs.

L'inhibition de l'anhydrase carbonique par l'acétazolamide entraîne une réduction de la concentration d'ions bicarbonate libres, ce qui, à son tour, réduit le pouvoir tampon interne des cellules, d'où un pH intracellulaire acide. Les anhydrases carboniques sont également situées à la surface des cellules, influençant le pH extracellulaire. En outre, dans les reins, l'acétazolamide favorise la sécrétion de bicarbonate dans le tubule proximal, ce qui entraîne une urine alcaline et une acidose métabolique, contribuant ainsi aux effets systémiques de l'acétazolamide [50, 51].

En plus des inhibiteurs (à base de sulfonamides) de l'anhydrase carbonique, une nouvelle classe a retenu l'attention des chercheurs. Elle se présente sous forme des carboranes ou des metallacarboranes couplés à des sulfonamides qui ont une importante application dans l'inhibition de CA et surtout le CA IX.

### **II.2.3. Les carboranes ou les metallacarboranes avec les sulfonamides et leur activité inhibitrice sur les CA.**

Les clusters de bore sont très intéressants à cause de leur caractère synthétique. Elles sont des structures polyédriques en 3D avec des électrons hautement délocalisés manquant d'interactions  $\pi$  souvent accompagnées de propriétés d'ions volumineux. Les différences dans les propriétés chimiques et de solution leur assurent une capacité à agir comme des entités interagissant avec les macromolécules. On s'intéresse de plus en plus à leur utilisation en tant que pharmacophores lipophiles dans la conception de médicaments et en tant que composants lipophiles dans les biomolécules pour moduler leurs interactions hydrophobes avec d'autres biomolécules [52].

En ce qui suit, nous allons parler brièvement des carboranes et des metalla-carboranes et leur action sur les anhydrases carboniques CA.

Les carboranes (dicarba-closo dodécaboranes,  $C_2B_{10}H_{12}$ ) se définissent comme des clusters icosaédriques contenant à la fois du bore, du carbone et d'hydrogène. Elles ont des propriétés inhabituelles qui encouragent leur utilisation dans différents domaines de la chimie médicinale. Parmi celles-ci, on peut citer une hydrophobie élevée, une géométrie presque sphérique, une chimie établie et une sensibilité à la dérivatisation, une stabilité thermique, une résistance aux rayonnements ionisants, une stabilité chimique, une stabilité biologique et une résistance au catabolisme, ainsi qu'une faible toxicité [53].

Les closo-carboranes existent sous forme de trois isomères géométriques, qui diffèrent par la position des atomes de carbone dans la cage : 1,2- (ortho-), 1,7- (meta-), et 1,12- (para-) (Figure 9A). Les positions entre les atomes de carbone dans le closo-carborane influencent le moment dipolaire global du cluster et donc son hydrophobie également. L'absence de moment dipolaire dans l'isomère para en fait de lui l'entité la plus hydrophobe, suivie des isomères méta et ortho par ordre décroissant d'hydrophobie[54]. La déboronation de l'amas de closo-carborane entraîne la formation d'ions dicarba-nido-undecaborate(1-) (ions dicarbollide,  $[C_2B_9H_{12}]^-$ )[55]. Ces clusters anioniques sont plus solubles dans l'eau que les closo-carboranes et existent sous trois formes isomères connues : 7,8- (ortho-), 7,9- (méta-) et 2,9- (para-) (figure 15A). En raison de leurs

facettes pentagonales ouvertes, qui sont isoélectroniques avec un ion cyclopentadiène, les ions dicarba-nido-undécaborate déprotonés sont capables de prendre en sandwich des atomes de métal entre deux sous-amas de nidocarborane, fournissant des complexes bis(icosaoédriques) qui sont souvent connus sous le nom de *metalla bis(dicarbollides)*. Les formes stables de cette famille se sont montrés prometteurs en tant que pharmacophores dans la conception de médicaments (Figure 9B). Différents substituants peuvent être introduits sur les sommets de carbone ou de bore dans les carboranes en utilisant une chimie de synthèse bien développée permettant la fonctionnalisation dans une géométrie spatiale requise pour l'activité biologique.

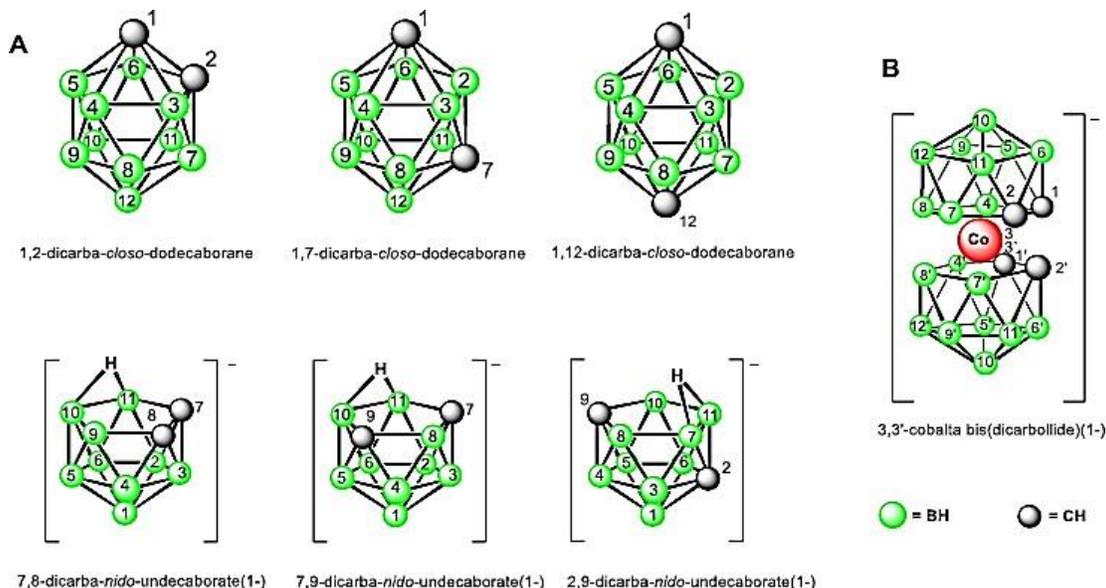


Figure 9. Les différents isomères de dicarba-closo-dodecaborane, dicarba-nido-undecaborane (A) et cobalta-bis(dicarbollide) (B).

L'utilisation de clusters de bore dans les inhibiteurs de l'anhydrase carbonique (ICA) a été conçue par Brynda et al. En 2013. Le premier composé synthétisé, le 1-méthylènesulfamide-1,2-dicarba-closo-dodecaborane, a prouvé qu'un groupe aromatique plan dans les inhibiteurs de sulfamides du CA pouvait être remplacé par un cluster de carborane tridimensionnel qui maintient les interactions souhaitées dans la cavité du site actif du CA II. Une série pilote ultérieure de dix composés sulfamide-carborane présentait des valeurs  $K_i$  pour l'inhibition du CA II et CA IX dans les faibles gammes micromolaires et submicromolaires, et certains composés ont montré une sélectivité envers CA IX (un indice de sélectivité de 18). Une étude de la relation structure-activité a suggéré que les modifications de l'exosquelette sont cruciales pour l'efficacité de l'inhibition et devraient être soigneusement ajustées dans la conception future d'inhibiteurs puissants et sélectifs du CA IX à base de carborane.

Auparavant, des structures icosaédriques de dicarba-closo-dodécaborane, de dicarba-nido undécaborate (dicarbollide) à 11 sommets et de bis(dicarbollide) de cobalt ont été introduites dans des structures de composés de type sulfamide [56, 57]. Ces composés ont présenté une activité inhibitrice contre l'anhydrase carbonique CA IX dans la gamme de concentrations micromolaires à subnanomolaires et ont montré une sélectivité prometteuse. Les informations structurales concernant le mode de liaison au site actif de ces inhibiteurs de type carborane, déterminées par diffraction des rayons X, ont permis de poursuivre la conception d'inhibiteurs.

Des expériences ultérieures avec une série d'inhibiteurs organiques ont mis en évidence que le remplacement d'un sulfamide par un groupe de tête sulfonamide présente une énergie d'interaction plus importante en se liant à l'atome de zinc présent dans le site actif de l'enzyme. Par conséquent, l'amélioration des structures des espèces actives de carborane a été faite par remplacement du groupe sulfamide par un sulfonamide.

La procédure de synthèse de tel composés est basée sur l'insertion d'une famille d'alcyne-1-sulfonamides organiques dans le dérivé décaborane à cage ouverte, 6,9-(Me<sub>2</sub>S)<sub>2</sub>-arachno- B<sub>10</sub>H<sub>12</sub>. Cela a abouti à une série de 1,2 dicarba-closo-dodécaboranes substitués au niveau de la cage par des fonctions alkylsulfonamide et a permis d'ajuster la longueur de la liaison alkyle entre les deux parties. Ensuite, une série de 7,8-dicarba-nido undécaborates a été préparée suite à une dégradation de la cage 1,2-dicarba-closo-dodécaborane.

En ce qui suit, les chercheurs ont exploré l'activité inhibitrice des dicarbaboranes sulfonamides contenant des clusters closo ou nido carborane à 12 sommets avec des atomes de carbone en position adjacente. Il y a une variation importante des propriétés inhibitrices et de la sélectivité vis-à-vis de l'isoforme CA IX spécifique au cancer en fonction de la longueur de la liaison alkyle présente entre la fraction sulfonamide et le cluster carborane. Afin de comprendre la base structurale de l'activité et de la sélectivité des composés vis-à-vis de CA IX, ils ont étudié la structure de quatre composés supplémentaires avec des lieurs pentyl et hexyl.

En ce qui concerne la synthèse de ces composés : les dérivés sulfonamido carboranes contenant un groupe sulfonamidoalkyle (avec un groupement alkyl soit court  $n = 1-4$  soit long  $n = 5,6$ ) attaché à des clusters alternatifs : 1,2-dicarbacloso- dodécaborane ou 7,8-dicarba-nido-undécaborate(1-) ont été synthétisés en utilisant la procédure regroupée dans le Schéma 7. Après synthèse de ces composés, ils ont étudié leur pouvoir inhibiteur envers l'anhydrase carbonique IX et ils ont remarqué qu'au fur et à mesure que la longueur du lieur augmentait, du méthyle au propyle, la sélectivité envers CA IX devenait plus favorable. Alors que L'introduction d'un espaceur plus long, du butyle à l'hexyle, la sélectivité envers le CA IX diminue.[58]

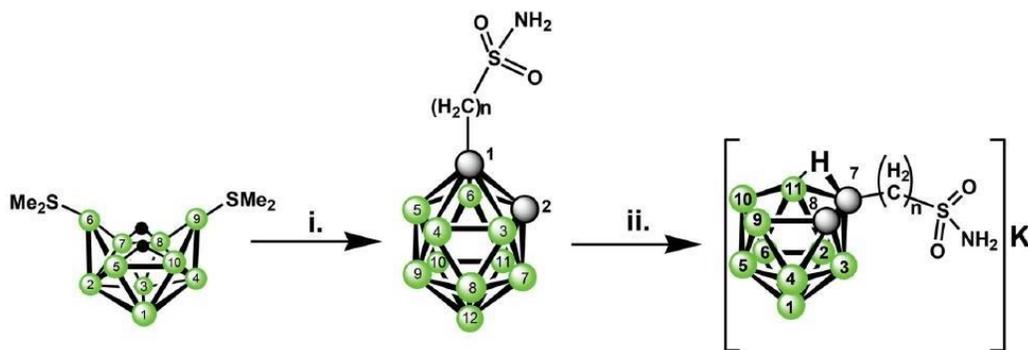


Schéma 6. Réaction pour former le closo et le nido substitués par le groupement alkylsulfonamide,

i.  $\text{HCC}-(\text{CH}_2)_n-\text{S}(\text{O})_2\text{NH}_2$  ( $n = 1-4,5,6$ ), toluène, reflux, ii.  $\text{KOH}/\text{MeOH}$ , reflux.

En plus des dérivés carboranes déjà exposé couplés à des inhibiteurs à base de sulfamide et sulfonamide et qui ont montré une activité inhibitrice considérable envers le CA IX, les dérivés de bis(dicarbollide) de cobalt substitué par des groupes sulfamidoalkyle peuvent agir comme des inhibiteurs spécifiques et sélectifs de CA-XI. Ces derniers montrent une activité inhibitrice avec des valeurs  $K_i$  de l'ordre du nanomolaire qui sont supérieures à celles des carboranes icosaédriques avec le même type de substitution.

La synthèse et la caractérisation de nouvelles séries d'inhibiteurs de la CAIX à base d'ions bis(dicarbollide) de cobalt qui comprennent des groupes alkylsulfonamide au niveau d'un ou des atomes de carbone du groupe ont été rapportés auparavant [59]. Les composés ont été préparés soit par insertion de cobalt dans la face ouverte d'ions 7-alkylsulfonamido-7,8-dicarborane-11-ène, soit par une méthode directe basée sur la modification de l'ion bis(dicarbollide) parent. Trois types de composés structurellement différents ont été démontré comme des inhibiteurs très puissants de la CAIX avec des valeurs  $K_i$  dans la gamme subnanomolaire [59].

Cette nouvelle classe des inhibiteurs puissants et sélectifs combine un motif structural de cluster inorganique volumineux (carboranes ou bis-dicarbollide de cobalt) avec un groupe d'ancrage (alkylsulfonamido) pour l'ion  $\text{Zn}^{2+}$  dans le site actif de l'enzyme. L'évaluation préclinique de tel composés révèle une faible toxicité et une capacité à réduire la croissance tumorale.

Pour engendrer l'importance de ces dérivés dans l'inhibition du CA IX, nous allons expliquer les interactions de différent type de cluster avec le site actif de l'anhydrase carbonique[60].

Trois types de cluster ont été utilisés comme inhibiteurs :

1. Les closo-carboranes à 12 sommets
2. Les nido à 11 sommets
3. Les bis (dicarbollide) de cobalt.

Commençant tout d'abord par les caractéristiques du site actif de CA :

- Une fente en forme conique de profondeur 12 Å
- Diamètre au fond où le zinc est coordonné de 2 Å
- Un côté de la fente du site actif est bordé par des résidus d'acide aminé hydrophobes
- L'autre côté est hydrophile

Parlant maintenant des interactions entre les clusters et le site actif (Figure 10) :

- ❖ Le cluster carborane est de forme sphérique avec un rayon environ 3.6 Å : il occupe une petite partie de la cavité du site actif. De même, selon la diffraction des rayons X, il interagit avec la partie hydrophobe du site actif.
- ❖ Le métallacarborane (bis dicarbollide de cobalt) est de forme de cacahuète de longueur 12 Å qui occupe toute la fente du site actif ce qui permet des interactions supplémentaires et par la suite un pouvoir inhibiteur plus important que les carboranes.

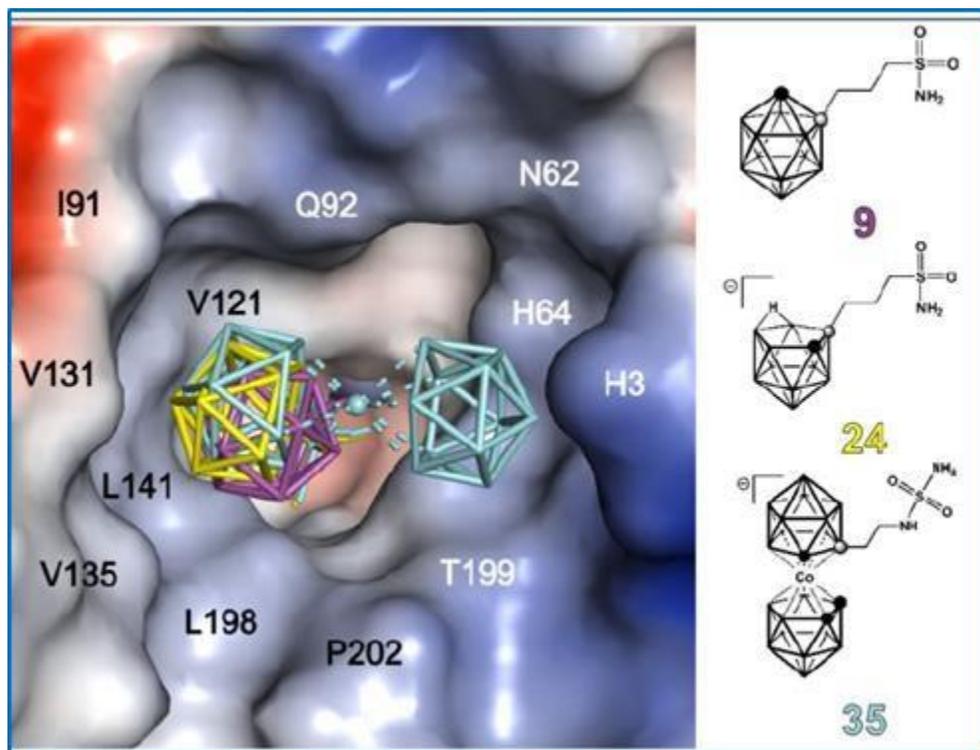


Figure 10. Les interactions des composés à base de carborane et métallacarborane avec le site actif du CA

En ce qui précède, nous avons présenté des inhibiteurs de CA formés à la fois des clusters de bore et des sulfonamides. Mais, aucune étude dans la littérature traite la réaction du closo-décaborate avec des inhibiteurs à base de sulfonamide.

Pour cela, dans ce travail, nous nous sommes intéressés à la synthèse des molécules bi-fonctionnelles (à double rôle) par couplage entre le dérivé carbonyle du closo-décaborate et les sulfonamides contenant une fonction amine (-NH<sub>2</sub>).

### II.3. Résultats et discussions

Dans un premier temps, nous avons préparé le composé (PPh<sub>4</sub>)<sub>2</sub>[B<sub>10</sub>H<sub>10</sub>] à partir du composé commercial (Et<sub>3</sub>N)<sub>2</sub>[B<sub>10</sub>H<sub>10</sub>]. En dissolvant ce dernier dans l'eau et en ajoutant un excès d'une solution de bromure de tetraphenylphosphonium, nous avons pu récupérer le composé (PPh<sub>4</sub>)<sub>2</sub>[B<sub>10</sub>H<sub>10</sub>].

Ensuite, nous avons préparé le produit (PPh<sub>4</sub>)<sub>2</sub>[2-B<sub>10</sub>H<sub>9</sub>CO] (composé 1) suivant la bibliographie [61], par réaction entre (PPh<sub>4</sub>)<sub>2</sub>[B<sub>10</sub>H<sub>10</sub>] et un excès d'une solution de chlorure d'oxalyl dans du dichlorométhane (2 M) sous argon et à une température de 0 °C. Le mélange est laissé sous agitation pendant 30 minutes (Schéma 7). La solution obtenue de couleur orange foncée a été purifiée sur une colonne chromatographique de gel de silice en utilisant le dichlorométhane comme éluant. Le rendement de cette réaction est de 70%. Nous avons validé la formation de ce produit par IR, RMN du <sup>11</sup>B et <sup>1</sup>H et par spectrométrie de masse.

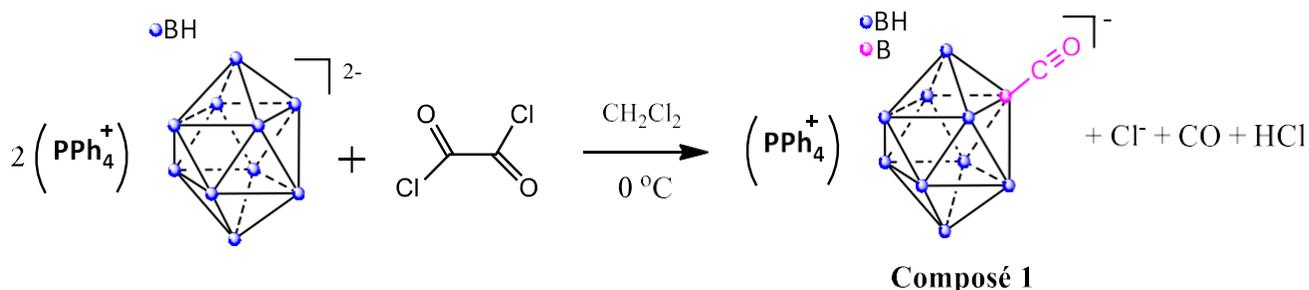


Schéma 7. Réaction de synthèse du carbonyl-closo-décaborate (**Composé 1**)

Le spectre IR de ce produit renferme le signal caractéristique de la liaison C≡O qui apparaît sur un nombre d'onde 2050 cm<sup>-1</sup>, en plus un signal apparaît sur 2560 cm<sup>-1</sup> qui est spécifique aux liaisons BH présentes dans la molécule. (Figure 11)

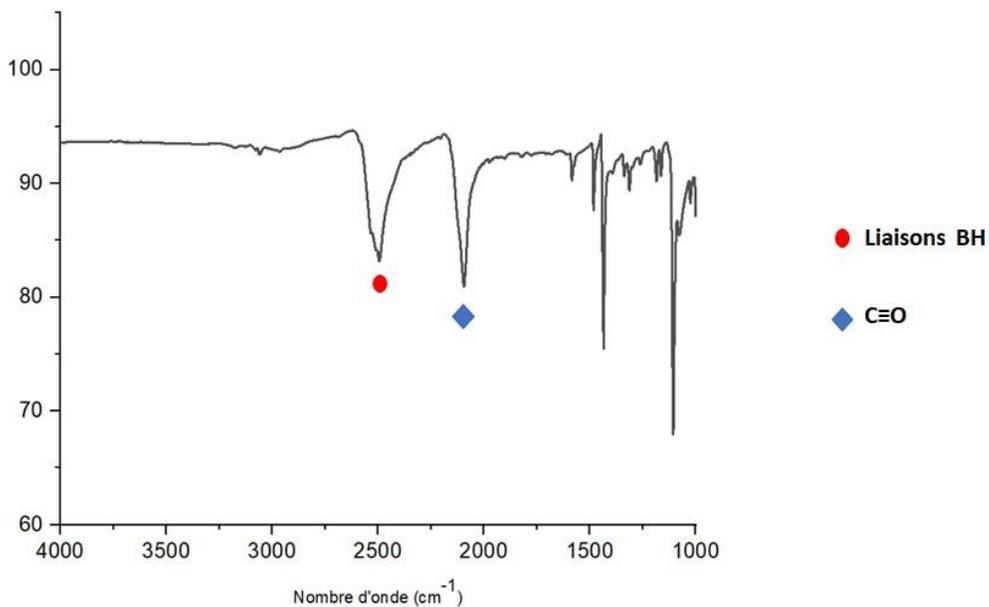


Figure 11. Spectre infrarouge du carbonyl-closo-décaborate (**composé 1**)

Le spectre RMN du  $^{11}\text{B}$  (Figure 12) montre un singulet d'intensité 1 et à  $-45$  ppm qui est le signal caractéristique de la substitution en position équatoriale B2 du composé carbonyl-closodécaborate.

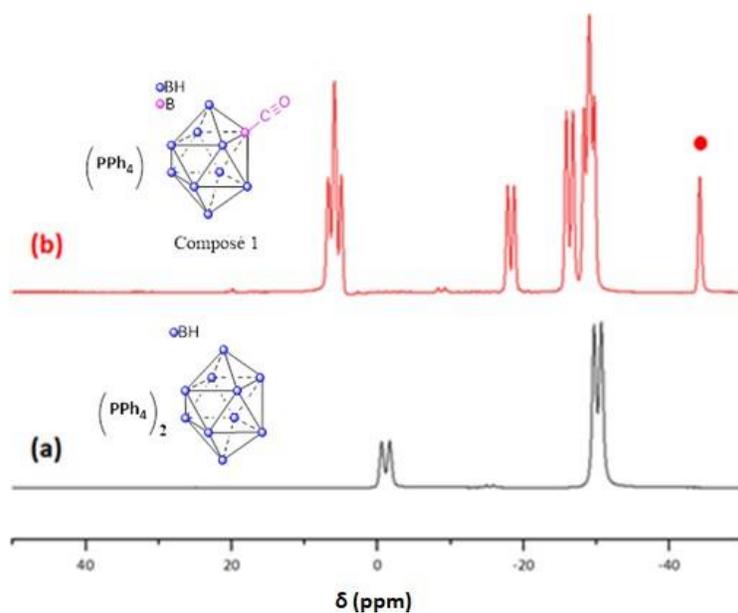


Figure 12. Spectres RMN du  $^{11}\text{B}$  ( $^1\text{H}$ ) des deux composés : (a) **composé 1** et (b)  $(\text{PPh}_4)_2[\text{B}_{10}\text{H}_{10}]$ .

Le spectre RMN du  $^1\text{H}$  montre deux multiplets d'intensité 20 entre 7 et 8 ppm attribués aux protons du contre ion  $\text{PPh}_4^+$  avec des multiplets (donner les déplacements chimiques) d'intensité 9 spécifiques aux protons présents dans le cluster de bore substitué par la liaison  $\text{C}\equiv\text{O}$  (Figure 13). En analysant le spectre de masse du composé 1 (Figure 14), sa présence est confirmée à  $m/z=145$  qui correspond au fragment  $[\text{B}_{10}\text{H}_9\text{CO}]^-$ .

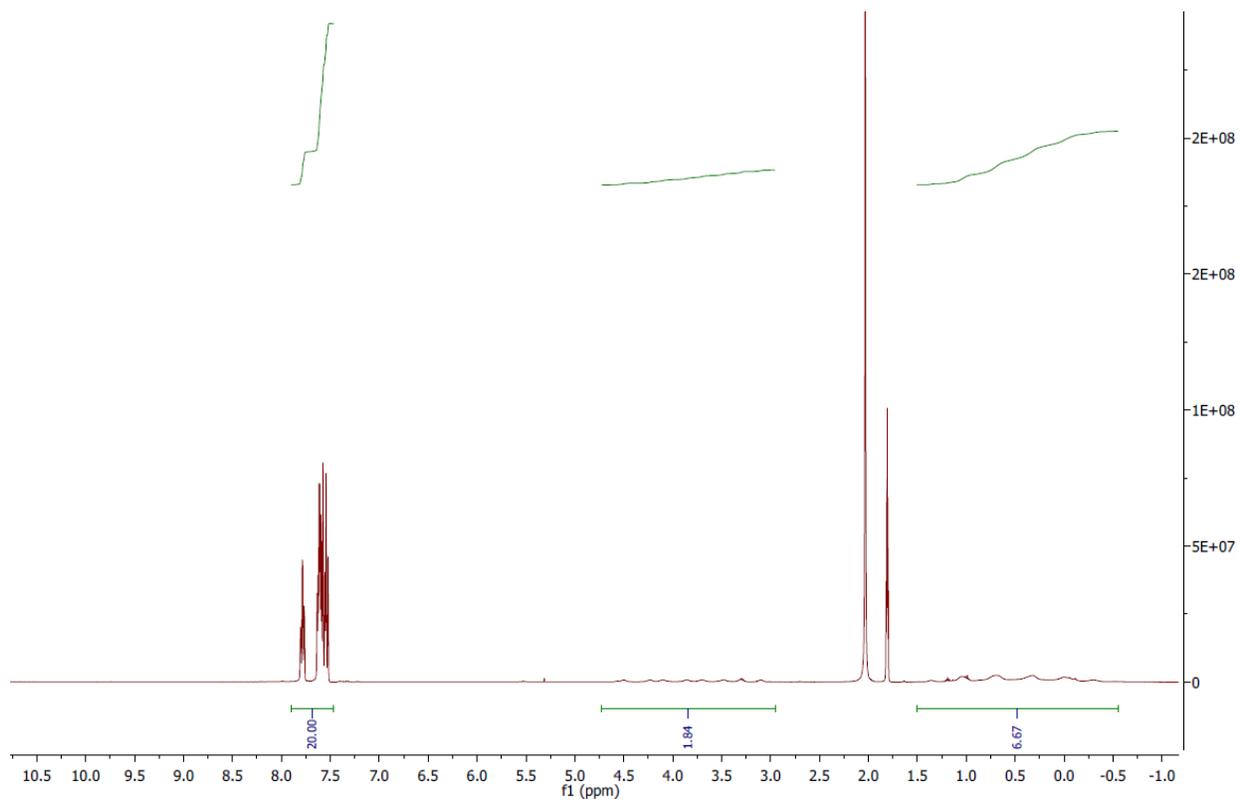


Figure 13. RMN du  $^1\text{H}$  du composé 1

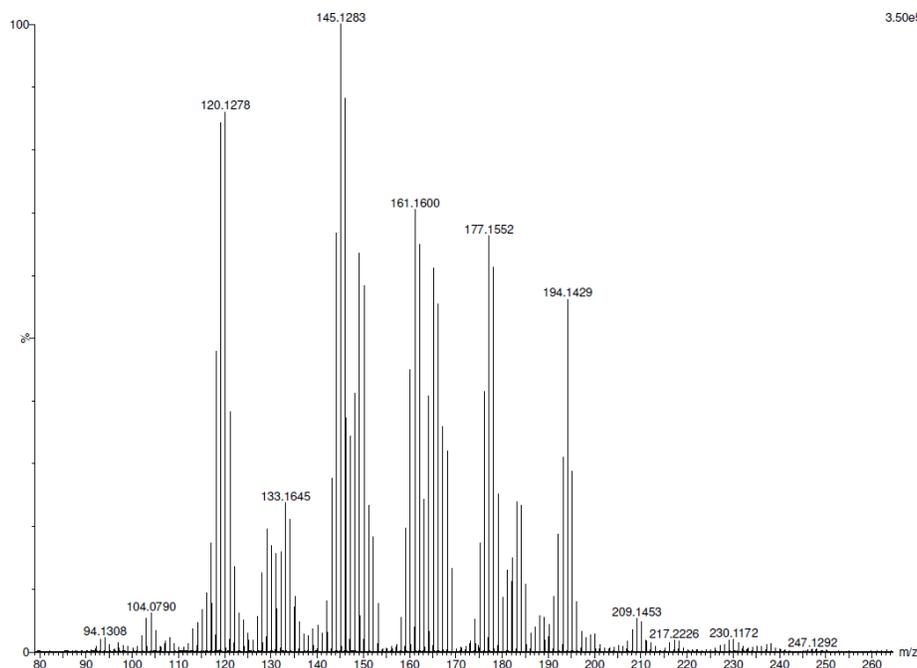


Figure 14. Spectre de masse (ESI/MS) du **composé 1**

(PPh<sub>4</sub>)[2-B<sub>10</sub>H<sub>9</sub>CO] déjà préparé constitue le réactif de départ de nos réactions avec les inhibiteurs à base de sulfonamide.

### II.3.1. Couplage entre (PPh<sub>4</sub>)[2-B<sub>10</sub>H<sub>9</sub>CO] et 4(2-aminoéthyl)benzène-sulfonamide

Tout d'abord, nous avons commencé une réaction de couplage entre le carbonyle-décaborate d'une part et un inhibiteur à base de sulfonamide (4(2-aminoéthyl) benzène-sulfonamide) d'autre part. Un premier essai consistait à mettre un équivalent de chaque réactif dans le solvant tétrahydrofur (THF), à température ambiante, sous argon et sans aucune base. La réaction était suivie par chromatographie sur couche mince à base de silice et de DEAE-cellulose et par IR. Dans ses conditions, il semblerait que la réaction n'ait pas lieu et les réactifs de départ persistent toujours.

Ensuite, nous avons essayé d'augmenter le nombre d'équivalent de l'inhibiteur en utilisant la proportion : 1 équivalent (PPh<sub>4</sub>)[2-B<sub>10</sub>H<sub>9</sub>CO]/ 2 équivalents 4(2-aminoéthyl)benzène-sulfonamide dans le THF, sous argon et à température ambiante (Schéma 9). Les analyses de CCM, IR et RMN du <sup>11</sup>B dans des intervalles de temps déterminés ont révélé la disparition du **composé 1** avec la formation d'un nouveau produit.

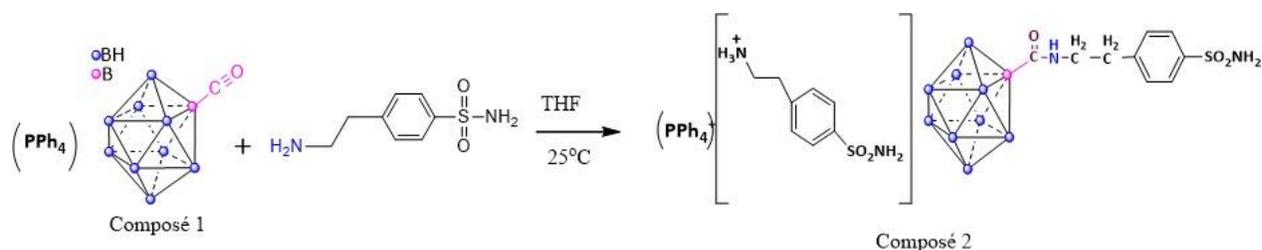


Schéma 8. Réaction de couplage entre le **composé 1** et le 4(2-aminoéthyl) benzène-sulfonamide sans base.

L'analyse du spectre IR du produit montre la présence de deux signaux à  $1550\text{ cm}^{-1}$  et entre  $2926\text{--}2990\text{ cm}^{-1}$  qui correspondent au CO de la liaison amide et aux liaisons  $\text{-CH}_2\text{-}$  respectivement. La comparaison de ce spectre avec celui du réactif de départ  $(\text{PPh}_4)[2\text{-B}_{10}\text{H}_9\text{CO}]$  (Figure 15) révèle une disparition du signal à  $2050\text{ cm}^{-1}$  caractéristique de la liaison  $\text{C}\equiv\text{O}$ .

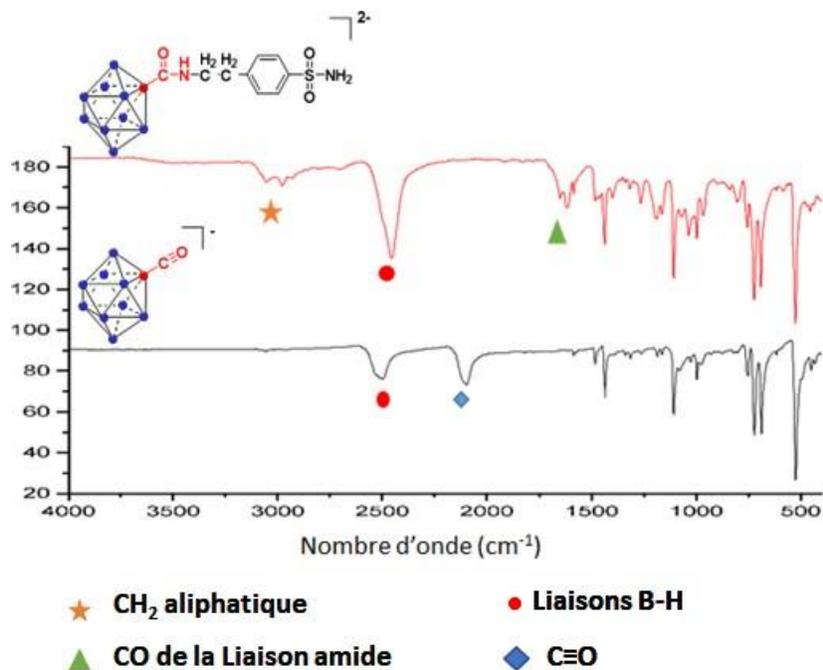


Figure 15. Spectres IR des deux composés : le **composé 1** et le produit de couplage formé

Le spectre RMN du  $^{11}\text{B}$  (Figure 16) montre clairement la formation du produit visé due à l'apparition d'un singulet à  $-25\text{ ppm}$  qui est spécifique à l'atome de bore en position équatoriale B2 substitué par une liaison amide  $\text{B-CONH-}$ . De plus, la comparaison de ce spectre avec celui du carbonyle-closo-décaborate (Figure 16) montre une disparition du singulet caractéristique de l'atome de bore en position équatoriale substitué par une liaison  $\text{C}\equiv\text{O}$ .

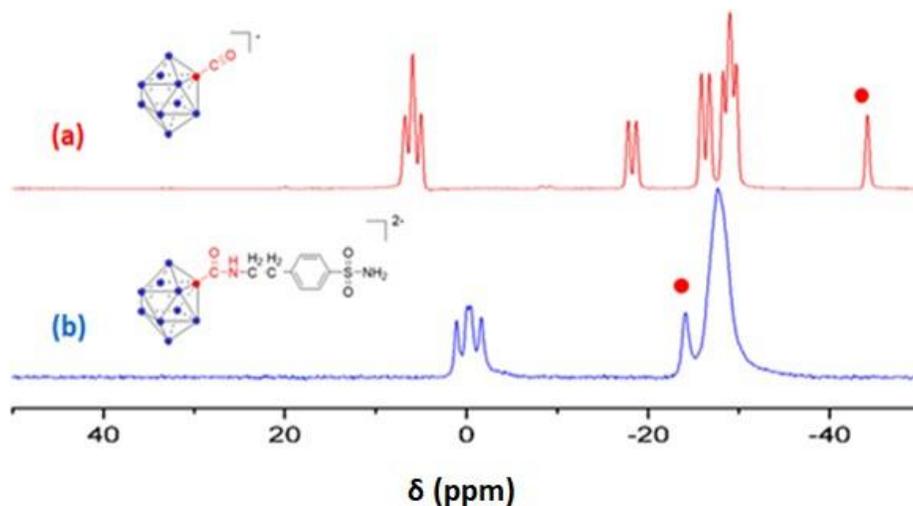


Figure 16. RMN  $^{11}\text{B}$  des composés : (a) carbonyl-closodecaborate (**composé 1**) et (b) produit de la réaction (**composé 2**)

La RMN du  $^1\text{H}$  (Figure 17) confirme bien ces résultats par l'apparition des signaux caractéristiques du produit du couplage. Le spectre met en évidence la présence de deux triplets à 2.8 ppm et 3.0 ppm attribués aux deux  $-\text{CH}_2-$  du contre ion  $(\text{NH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{SO}_2\text{NH}_2)^+$  avec une intensité de deux pour chacun. De plus, le spectre montre deux triplets d'intensité 2 aux déplacements chimiques 2.6 ppm et 3.2 ppm attribués aux 2 groupements  $-\text{CH}_2-$  du produit de couplage  $[\text{2-B}_{10}\text{H}_9\text{CONHCH}_2\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{SO}_2\text{NH}_2]^{2-}$ .

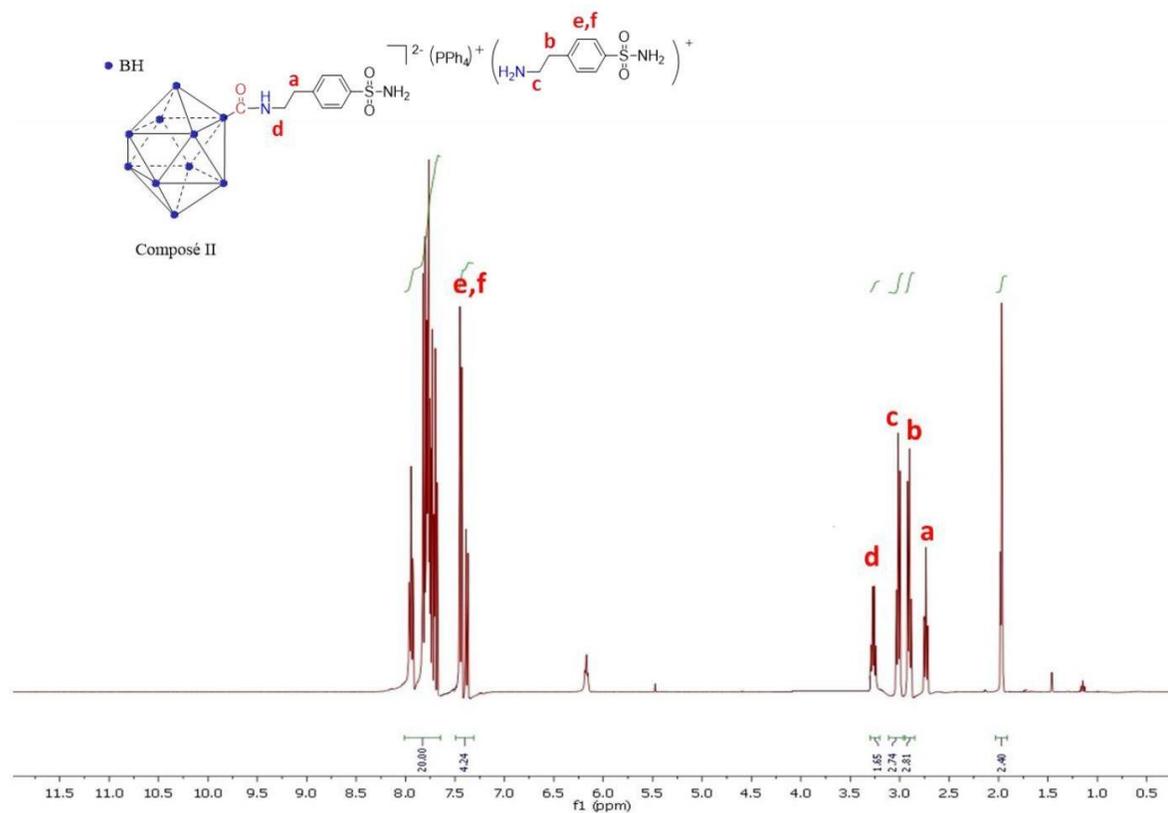


Figure 17. RMN  $^1H$  du produit de la réaction (**composé 2**)

La spectrométrie de masse ESI/MS (Figure 18) vient pour valider la formation du produit désiré par l'apparition de deux signaux sur  $m/z$ (expérimental) = 343.2147 ( $m/z$  (théorique) = 345.0) et sur  $m/z$  (expérimental) = 684.3471 ( $m/z$  (théorique) = 684.0) qui correspondent au  $(B_{10}H_9CONHCH_2CH_2C_6H_4SO_2NH_2 + H^+)$  et  $(B_{10}H_9CONHCH_2CH_2C_6H_4SO_2NH_2 + PPh_4^+)$  respectivement.

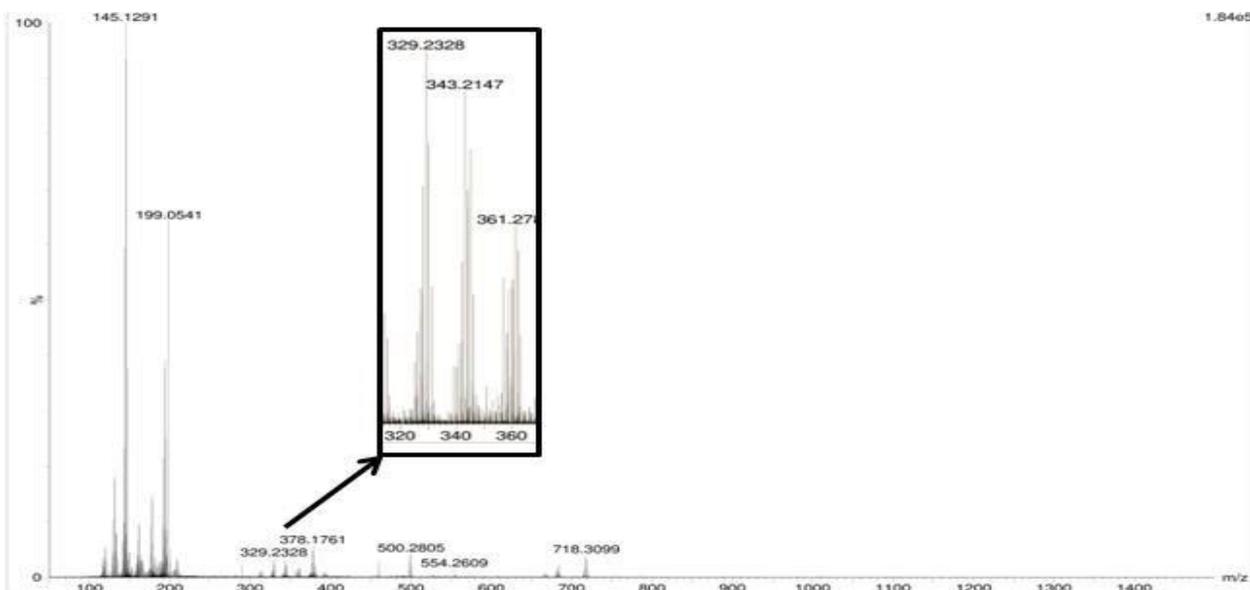


Figure 18. Spectre de masse MS/ESI du **composé 2**

Pour vérifier le rôle de l'inhibiteur dans la réaction, nous avons effectué la même réaction précédente mais cette fois en partant d'un équivalent de chaque réactif et en présence d'une base tel que la triéthylamine ( $\text{Et}_3\text{N}$ ) (Schéma 9). Le milieu réactionnel passe progressivement de la couleur jaune pâle à la couleur jaune intense après 90 mn d'agitation à température ambiante. L'avancement de la réaction a été suivi par CCM (silice et DEAE-cellulose), par IR (ATR) et par RMN du  $^{11}\text{B}$ .

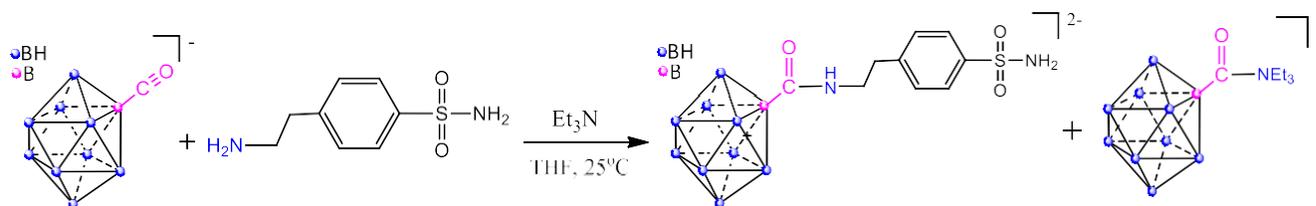


Schéma 9. Réaction entre le **composé 1** et le 4(2-aminoéthyl)benzène-sulfonamide en présence de  $\text{Et}_3\text{N}$

L'analyse CCM montre la disparition de la tâche ( $R_f = 0.5$ ) spécifique au réactif de départ ( $(\text{PPh}_4)[2\text{-B}_{10}\text{H}_9\text{CO}]$ ) et l'apparition de deux nouvelles tâches aux  $R_f = 0.3$  et sur  $R_f = 0.4$  confirmant ainsi la formation de deux nouveaux produits. Afin d'identifier ces nouveaux produits, nous allons analyser les spectres : IR, RMN du  $^{11}\text{B}$ , du  $^1\text{H}$  et finalement le spectre de masse.

En premier lieu, le spectre IR (Figure 19) révèle l'apparition des signaux suivants : à  $1550\text{ cm}^{-1}$  attribué à la fonction amide, à  $2560\text{ cm}^{-1}$  qui correspond aux liaisons B-H et entre  $2926\text{-}2990\text{ cm}^{-1}$  spécifique aux entités  $-\text{CH}_2-$  aliphatiques présentes dans la sulfonamide de départ. De même,

par comparaison ce spectre avec celui de  $(PPh_4)[2-B_{10}H_9CO]$ , nous montrons clairement la totale disparition du pic caractéristique correspondant à la liaison  $-C\equiv O^+$  à  $2050\text{ cm}^{-1}$ .

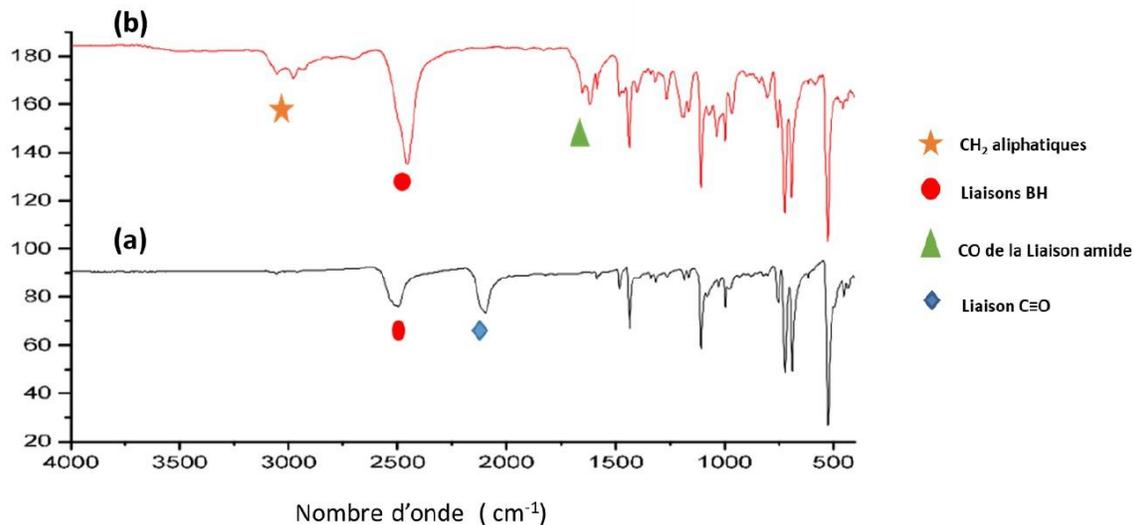


Figure 19. Spectres IR des composés : (a) **composé 1** (b) produit de la réaction

En se référant au spectre RMN du  $^{11}\text{B}$  (Figure 20), nous remarquons l'apparition de deux singulets aux -20 ppm et -23 ppm qui montrent clairement la formation de deux produits. Leurs structures probablement sont les suivantes :  $[2-B_{10}H_9CONHCH_2CH_2C_6H_4SO_2NH_2]^{2-}$  et  $[2-B_{10}H_9CONEt_3]^-$  qui est formé comme sous-produit. De même, il y a apparition d'un signal à 25 ppm qui est spécifique à l'acide borique formé au cours de cette réaction. La séparation de ces produits formés s'est avéré difficile, pour cela nous avons eu recours à utiliser une autre base qui est moins nucléophile et plus basique telle que la diisopropyléthylamine (DIEA).

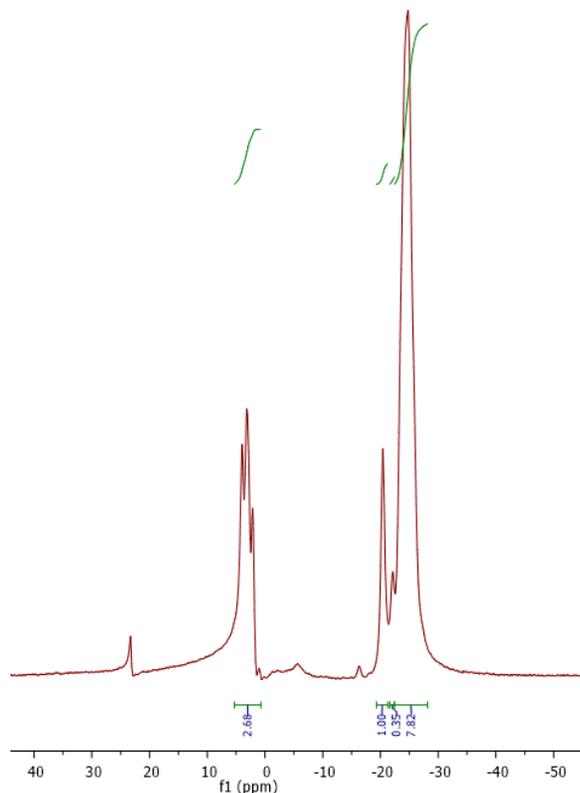


Figure 20. RMN du  $^{11}\text{B}(^1\text{H})$  de la réaction entre le composé 1 et le 4(2-aminoéthyl)benzène-sulfonamide en présence de  $\text{Et}_3\text{N}$

En partant d'un équivalent du carbonyle-décaborate (composé 1), un équivalent de l'inhibiteur à base de sulfonamide (4(2-aminoéthyl)benzène-sulfonamide), un équivalent de la base DIEA, dans le solvant THF, sous argon et à température ambiante (Schéma 10), la couleur de la réaction a passé progressivement du jaune pâle au jaune intense après 90 mn d'agitation. L'avancement de cette réaction a été suivie par CCM, IR et RMN  $^{11}\text{B}$ .

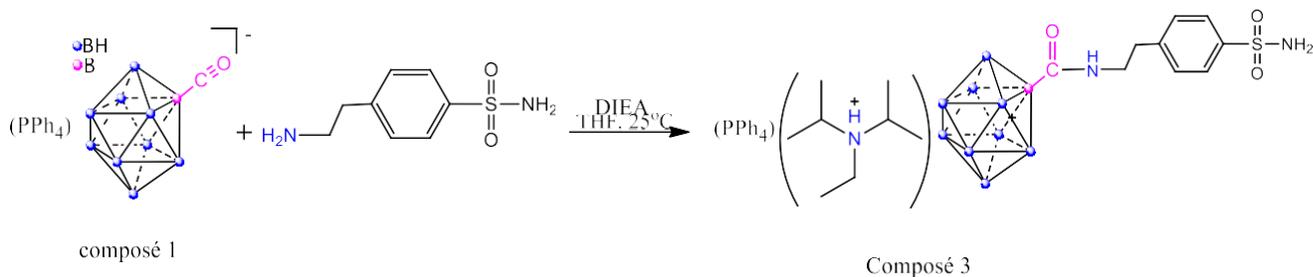
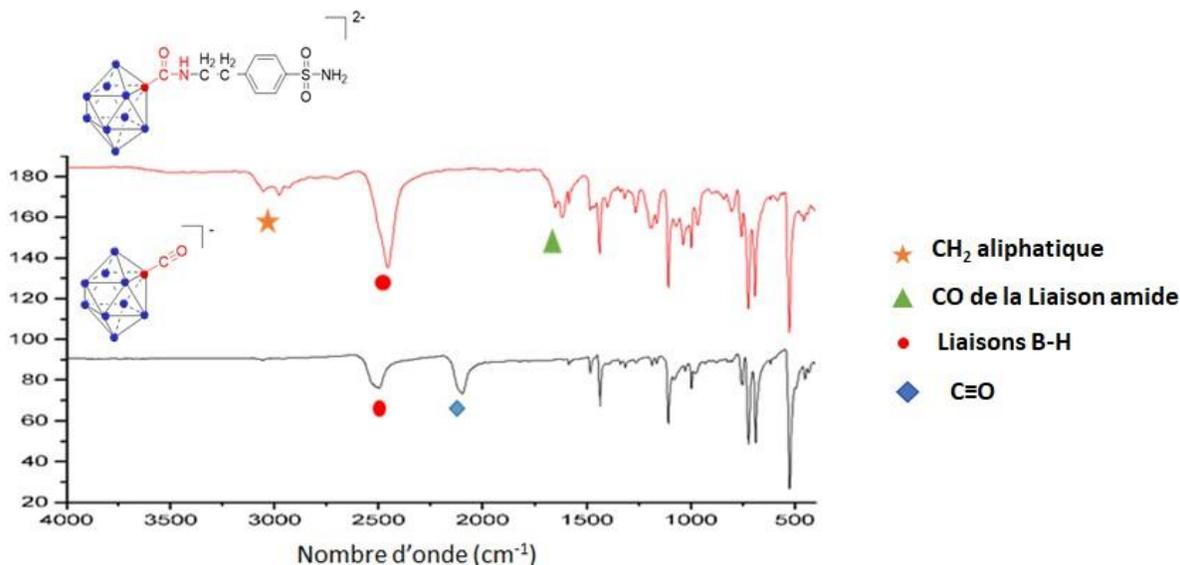


Schéma 10. Réaction entre le **composé 1** et le 4(2-aminoéthyl)benzène-sulfonamide en présence de la DIEA.

L'analyse CCM (sur DEAE-cellulose) montre la disparition du réactif de départ  $(\text{PPh}_4)[2\text{-B}_{10}\text{H}_9\text{CO}]$  ( $R_f = 0.5$ ) et l'apparition d'une nouvelle tâche à  $R_f = 0.3$  confirmant ainsi la formation d'un

nouveau produit composé 2. Le spectre IR (ATR) (Figure 21) révèle l'apparition des signaux correspondants au produit désiré : un signal à  $1550\text{ cm}^{-1}$  attribué à la fonction amide, un signal à  $2560\text{ cm}^{-1}$  qui correspond aux liaisons B-H et un autre entre  $2926\text{-}2990\text{ cm}^{-1}$  spécifique aux entités  $\text{CH}_2$  aliphatiques présentes dans la sulfonamide du départ. De même, par comparaison de ce spectre avec celui de  $(\text{PPh}_4)[2\text{-B}_{10}\text{H}_9\text{CO}]$ , il y a clairement une disparition du signal caractéristique correspondant à la liaison  $\text{-C}\equiv\text{O}^+$  à  $2050\text{ cm}^{-1}$ .



En plus du spectre IR, le spectre RMN  $^{11}\text{B}$  (figure 22) du produit formé à la fin de la réaction montre une apparition d'un signal singulet à  $-25\text{ ppm}$  qui est spécifique à l'atome de bore en position équatoriale B2 substitué par une fonction amide ( $\text{-B-CO-NH-}$ ) avec deux autres signaux : l'un d'intensité deux à  $0\text{ ppm}$  correspondant aux atomes de bore en position apicale et l'autre d'intensité sept à  $-28\text{ ppm}$  spécifique aux atomes de bore en position équatoriale adjacents à B2. De même, par comparaison de ce spectre avec celui du composé 1, il y a disparition du singulet à  $-45\text{ ppm}$  qui caractérise la triple liaison ( $\text{-C}\equiv\text{O}^+$ ) de ce dernier. Ces analyses montrent bien que le produit désiré s'est bien formé.

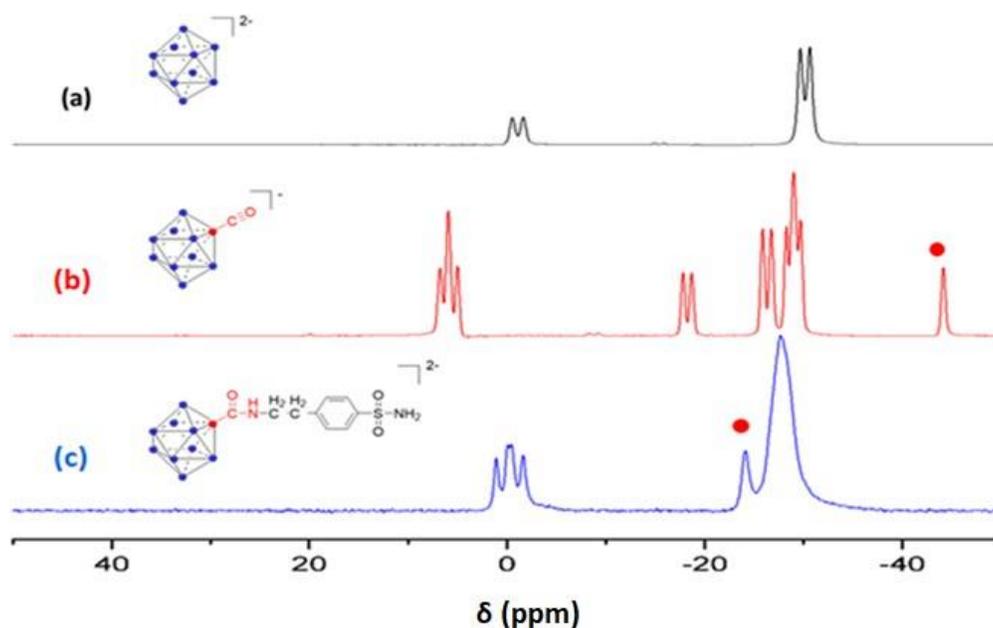


Figure 22. RMN du  $^{11}\text{B}(^1\text{H})$  des trois composés : (a)  $[\text{B}_{10}\text{H}_{10}]^{2-}$  (b) composé 1 (c) composé 3

Le spectre RMN  $^1\text{H}$  (Figure 23) atteste la formation du composé 3 en mettant en évidence des signaux caractéristiques du produit de couplage. La présence d'un triplet d'intensité deux à 2.2 ppm correspond bien aux portons  $-\text{CH}_2-$  de la fonction sulfonamide. Le quadruplet d'intensité deux à 3.25 ppm spécifique au deux protons présents à proximité de la fonction amide dans le produit. De plus, ce spectre montre la présence des signaux des deux contre ions à savoir le  $\text{PPh}_4^+$  avec les signaux entre 7.4-7.8 ppm, caractéristiques des noyaux aromatiques et la  $\text{DIEAH}^+$  (1.3, 3.1 et 3.6 ppm).

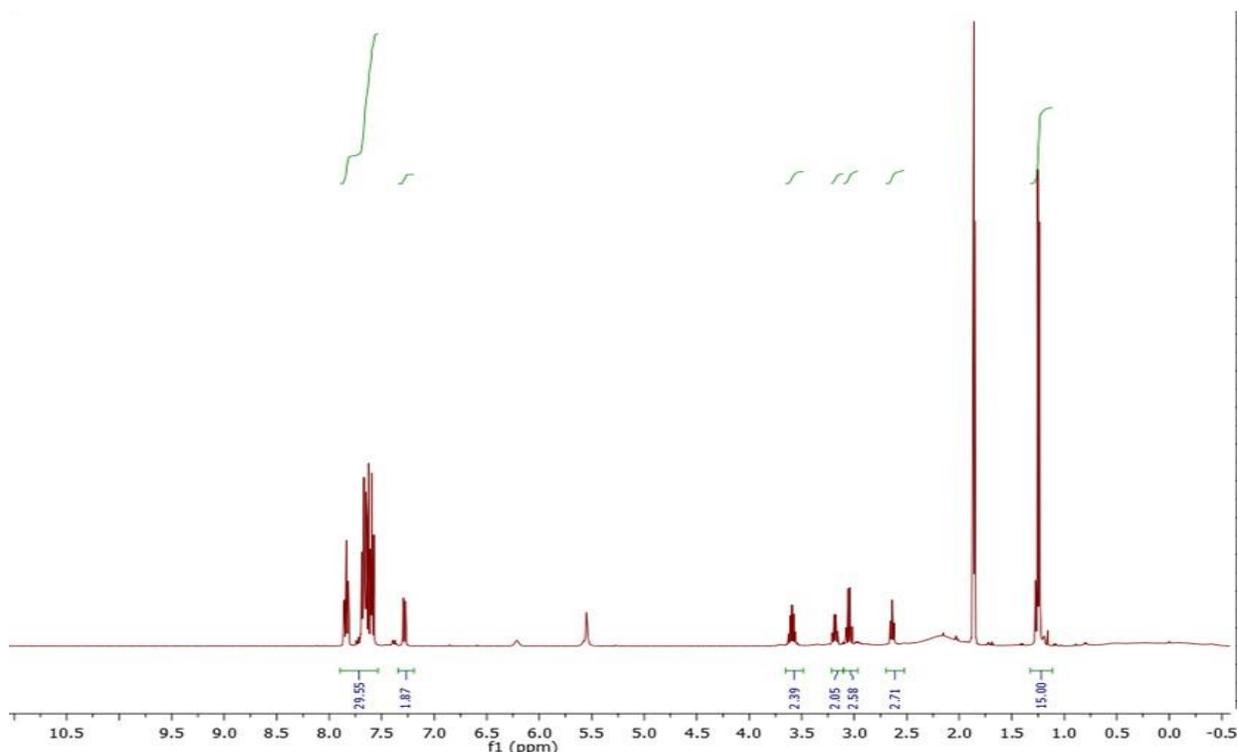


Figure 23. RMN du  $^1\text{H}$  du **composé 3**

En se référant au spectre de masse du produit (Figure 24), nous détectons sans aucune ambiguïté la présence des fragments donnant l'identité au produit formé. Le premier fragment ( $[\text{2-B}_{10}\text{H}_9\text{CONHCH}_2\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{SO}_2\text{NH}_2]^{2-} + \text{H}^+$ )  $m/z(\text{exp}) = 343.2147$ ,  $m/z(\text{théo}) = 345.0$ , ( $[\text{2-B}_{10}\text{H}_9\text{CONHCH}_2\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{SO}_2\text{NH}_2]^{2-}, \text{PPh}_4^+$ )  $m/z(\text{exp}) = 684.3471$ ,  $m/z(\text{théo}) = 684.0$

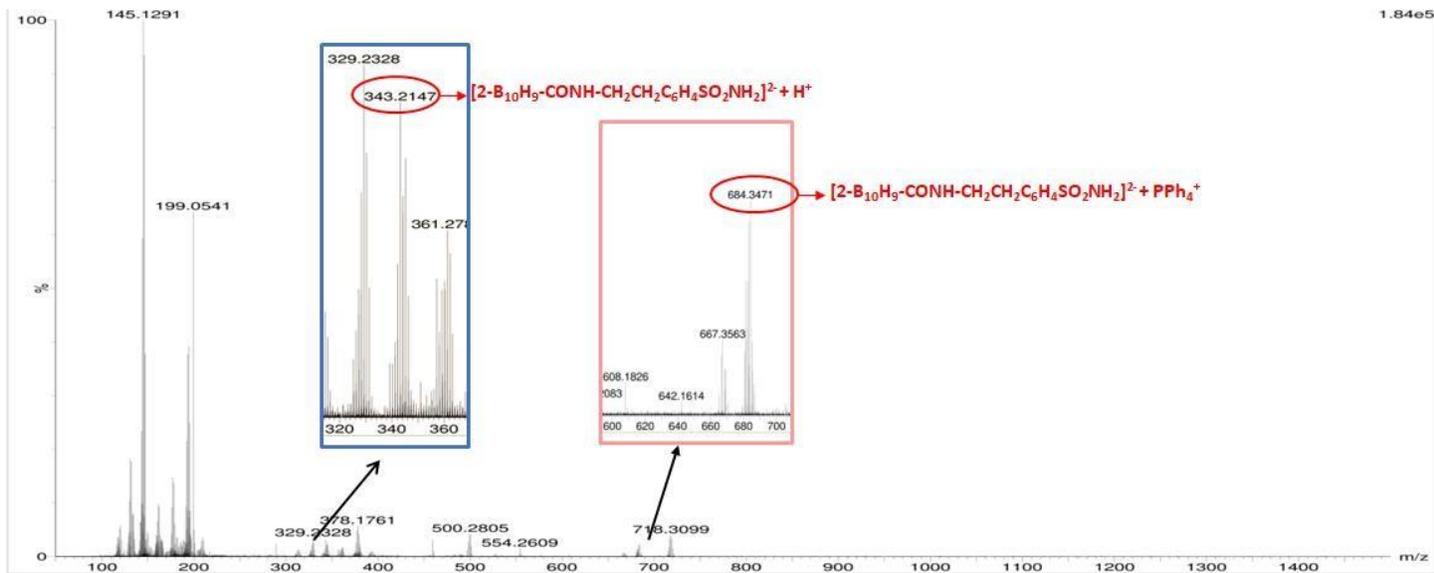


Figure 24. spectre de masse ESI/MS du composé 3

### II.3.2. Couplage entre (PPh<sub>4</sub>) [2-B10H<sub>9</sub>CO] et 4(2-aminométhyl) benzène-sulfonamide

En tenant compte des conditions optimales de la réaction précédente, nous avons procédé de la même manière pour synthétiser le composé 4. En partant d'un équivalent du composé 1, un équivalent du 4(2-aminométhyl) benzène-sulfonamide en présence de la base DIEA, dans le solvant THF, sous argon et à température ambiante (Schéma 11), nous avons pu détecter la formation d'un nouveau produit dont sa structure a été déterminée en se basant sur les différentes techniques analytiques telles que l'IR, la RMN du <sup>11</sup>B, du <sup>1</sup>H et la spectrométrie de masse.

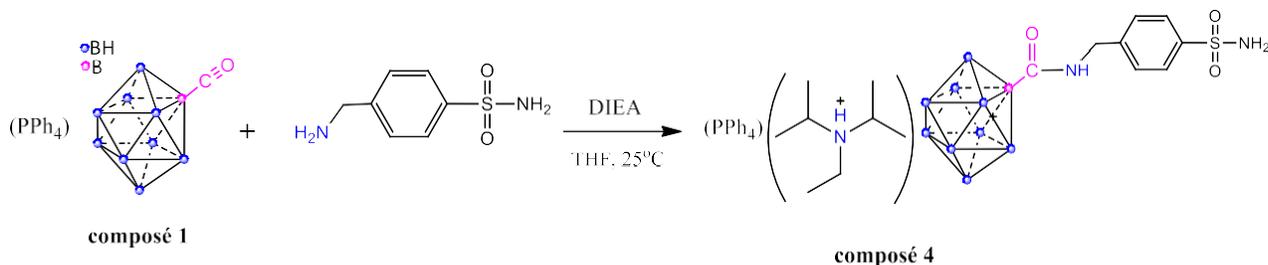


Schéma 11. Réaction entre le **composé 1** et le 4(2-aminométhyl)benzène-sulfonamide en présence de la DIEA

En commençant par l'analyse du spectre IR du produit 4 (Figure 25), comme déjà vu dans le spectre du composé 3, nous remarquons la disparition du signal de la liaison C≡O à 2050 cm<sup>-1</sup>, l'apparition d'un signal à 1560 cm<sup>-1</sup> qui correspond bien au CO de la liaison amide formée au cours de la réaction de couplage.

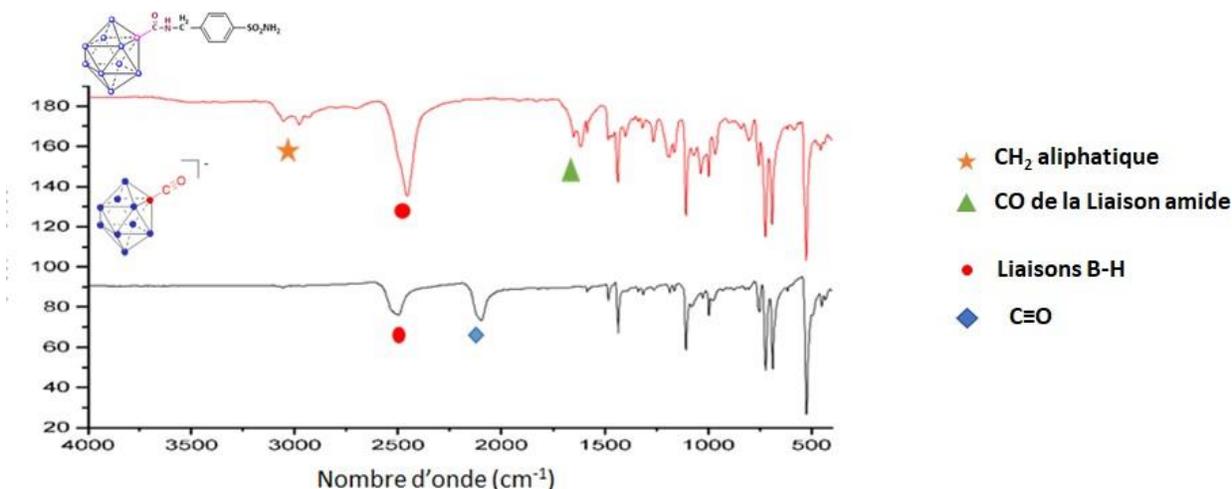


Figure 25. Spectres IR des deux composés : **composé 1** et produit de la réaction de couplage (**composé 4**).

Le spectre RMN du <sup>11</sup>B (Figure 26) montre avec une certitude que l'atome de bore en position équatoriale B2 est substitué par une fonction amide due à l'apparition d'un singulet à -25 ppm et la disparition du singulet à -45 ppm caractéristique du carbonyle-déca-borate. Ainsi, nous avons

pu confirmer qu'une réaction de couplage en position équatoriale du  $[2-B_{10}H_9CO]^-$  a eu lieu en formant le dérivé  $[2-B_{10}H_9CONHR]^{2-}$ .

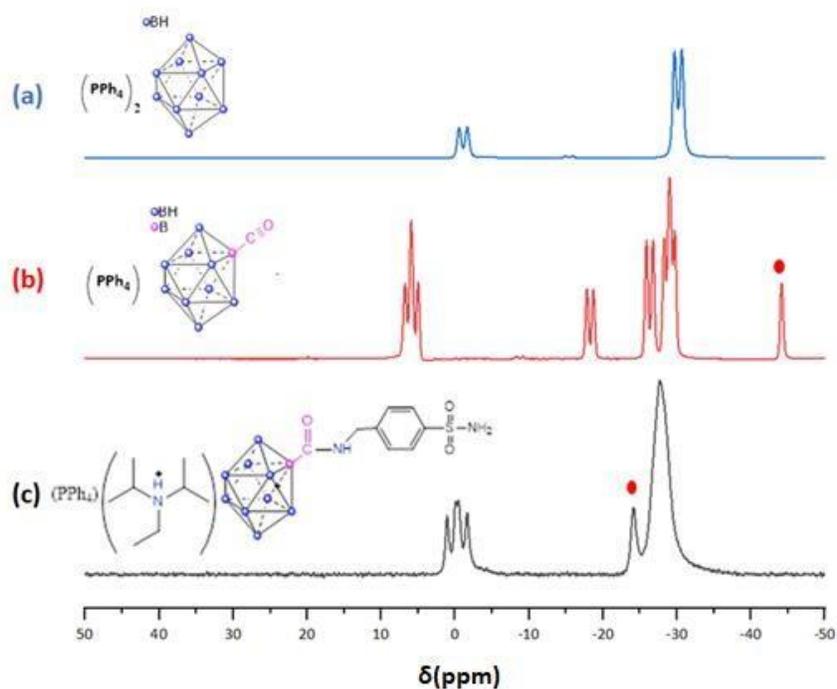


Figure 26. RMN  $^{11}B(^1H)$  des trois composés : (a)  $(PPh_4)_2[B_{10}H_{10}]$  (b)  $(PPh_4)[2-B_{10}H_9CO]$  (**composé 1**) (c)  $(PPh_4)(DIEAH)[2-B_{10}H_9CONHCH_2C_6H_4SO_2NH_2]$  (**composé 4**)

Le spectre RMN du  $^1H$  du composé 4 (Figure 27) montre un signal d'intensité deux à 4 ppm qui correspond bien aux deux hydrogènes du groupement méthyl présent dans la fonction sulfonamide. En plus, des signaux spécifiques aux contre ions  $PPh_4^+$  et  $DIEAH^+$  apparaissent dans le spectre.

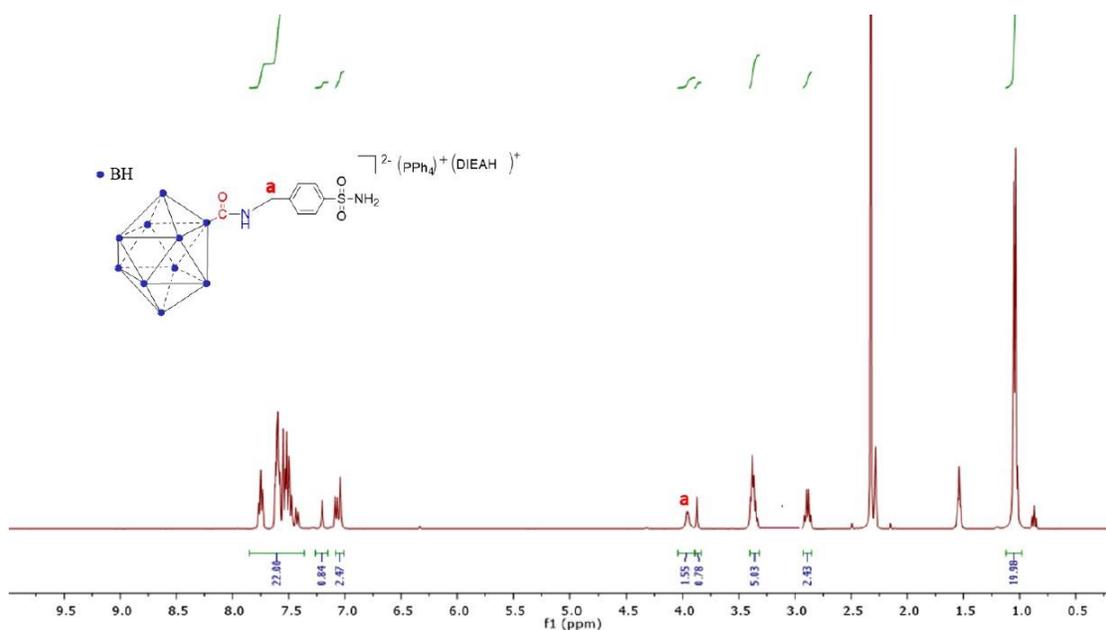


Figure 27. RMN du  $^1\text{H}$  du **composé 4**

Le spectre de masse (Figure 28) présente des pics de deux fragments :  $([2\text{-B}_{10}\text{H}_9\text{CONHCH}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{SO}_2\text{NH}_2]^{2-} + \text{H}^+)$   $m/z(\text{exp})= 331.29$  ;  $m/z(\text{theo}) = 331.0$  et  $([2\text{-B}_{10}\text{H}_9\text{CONHCH}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{SO}_2\text{NH}_2]^{2-} + \text{PPh}_4^+)$   $m/z(\text{exp}) = 670.38$  ;  $m/z(\text{theo}) = 670.0$

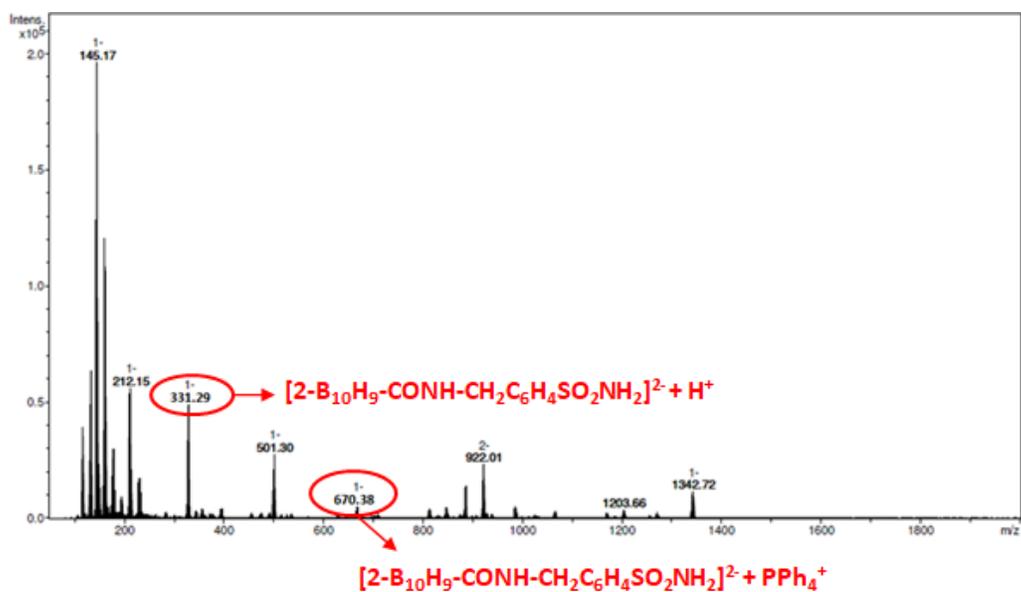


Figure 28. Spectre de masse (ESI/MS) du **composé 4**

## II.3.4. Tests enzymatiques

### II.3.4.1. Spectrophotométrie stop-flow

Plusieurs techniques permettent de mesurer l'activité enzymatique de l'anhydrase carbonique (CA). La plus ancienne consiste à évaluer son activité estérasique [62]. L'utilisation d'un substrat, tel que l'acétate de *p*-nitrophényle, permet par spectrophotométrie de suivre son hydrolyse et par conséquent l'activité de la CA.

Dans notre travail, nous avons utilisé une méthode de spectrophotométrie dite *stop-flow*. Par cette méthode, l'activité enzymatique de l'anhydrase carbonique est déterminée suite à l'étude de la variation du pH *via* l'utilisation d'un indicateur coloré. En effet, la réaction d'hydratation du dioxyde de carbone est catalysée par les CAs. Celle-ci cause ainsi la génération du bicarbonate avec un proton qui va acidifier le milieu (Figure 29). Cependant, lors de l'addition d'un inhibiteur potentielle, cette catalyse est compromise tout comme la libération du proton.

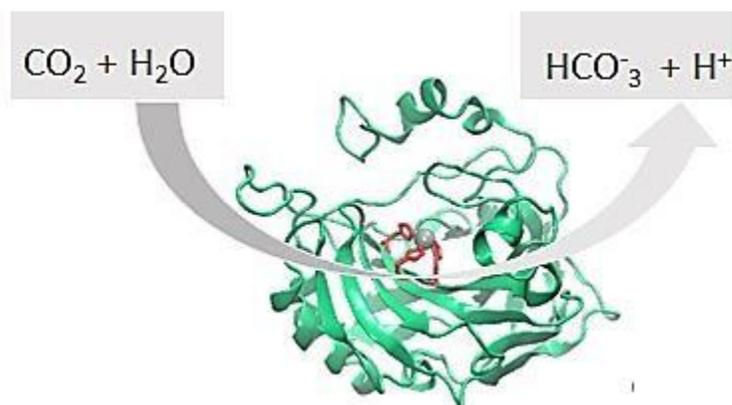


Figure 29. Catalyse de l'hydratation du CO<sub>2</sub> par l'anhydrase carbonique

La technique *stop-flow* repose sur un mélange rapide de deux solutions (Figure 30). L'une composée de l'indicateur coloré et de l'enzyme avec ou en l'absence de l'inhibiteur. L'autre est une solution saturée de dioxyde de carbone. Par la suite, le pH du mélange est suivi par mesure de l'absorbance à l'aide d'une cellule photosensible UV-visible.

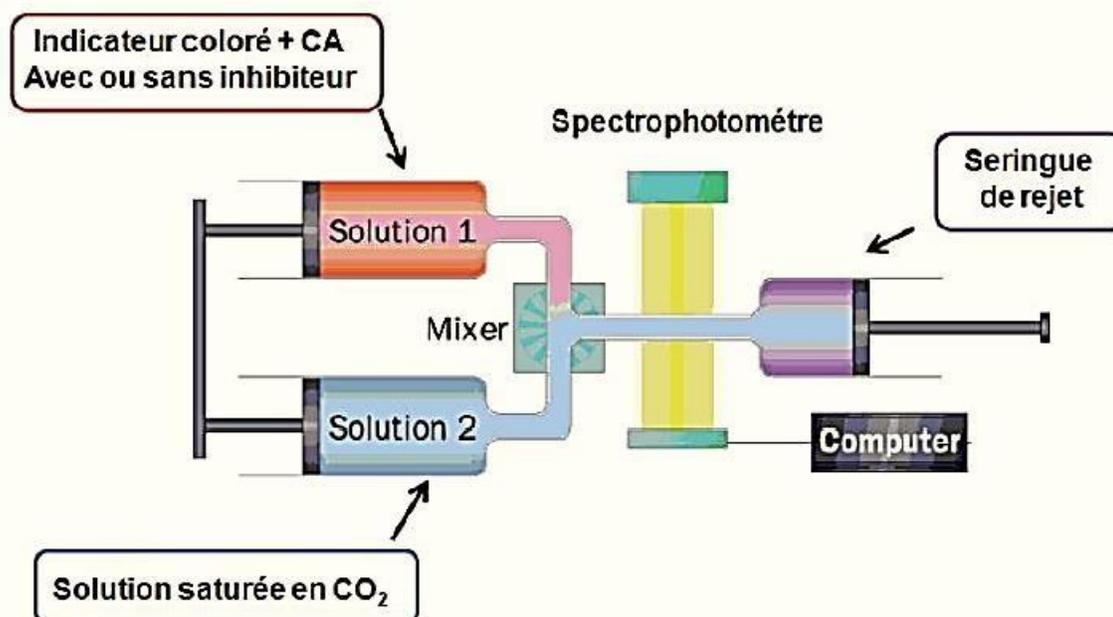


Figure 30. Principe de la spectrophotométrie stop-flow.

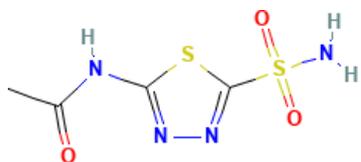
Ces mesures, à différentes concentrations, permettent de calculer en pourcentage l'activité de la CA. Ceci en faisant le rapport de l'activité en présence de l'inhibiteur sur celle en l'absence de ce dernier. La constante d'inhibition ( $K_I$ ) est déterminée à partir de  $IC_{50}$  (concentration qui permet d'inhiber au moitié l'activité enzymatique) préalablement calculée [63]. Les sulfonamides ont été fournies par l'équipe du Pr. Jean-Yves WINUM de l'IBMM (Montpellier) et Les tests d'inhibition ont été effectués par l'équipe du Pr. Claudiu T. Supuran et Dr. Alessio Nocentini de l'Université de Florence.

#### II.3.4.2. Résultats des tests enzymatiques.

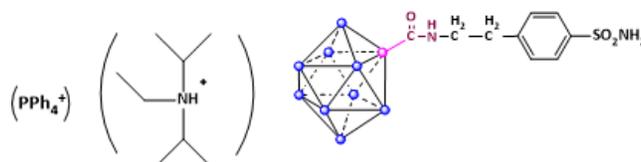
Afin de comparer la capacité inhibitrice des produits de couplage des dérivés du décaborate et les sulfonamides, des tests d'inhibition enzymatique *in vitro* ont été réalisés. Pour ce faire, différents types d'isoformes de l'anhydrase carbonique sont choisis en fonction de leurs propriétés d'un point de vue physiologique et pathologique :

- 2 isoformes cytosoliques, la *hCA I* et la *hCA II*
- 4 isoformes transmembranaires et/ou associées à des tumeurs, la *hCA VII*, *hCA IX* et la *hCA XII*.

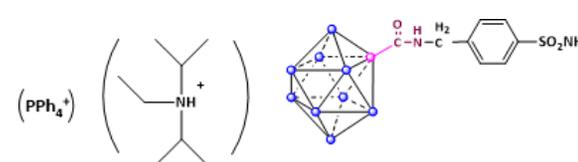
Le tableau ci-dessous regroupe les résultats obtenus des deux composés (3) et (4).



**Acétazolamide**



**Produit de couplage (3)**



**Produit de couplage (4)**

Composé	$K_i^a$ (nM)						Indice de sélectivité (S.I.)					
	hCA I	hCA II	hCA IV	hCA VII	hCA IX	hCA XII	I/ VII	II/ VII	I/IX	II/IX	I/XII	II/XII
<b>Produit de couplage (3)</b>	408.6	17.3	3518	84.8	33.7	7.4	4.8	0.2	12.1	0.5	55.2	2.3
<b>Produit de couplage (4)</b>	982.3	48.7	4571	114.0	21.4	15.2	8.6	0.4	45.9	2.2	64.6	3.2
<b>Acétazolamide (AAZ)</b>	250	12.5	74.0	2.5	25.0	5.7	100	5	10	0.5	43.8	2.1

**Tableau 1.** Résultats des tests d'inhibition enzymatique sur les isoformes CA I, II, IV, VII, IX et XII.

$K_i^a$  est la constante d'inhibition de l'anhydrase carbonique et S.I. l'indice de sélectivité ( $SI = K_i(\text{hCA I ou hCA II}) / K_i(\text{hCAVII, hCA IX ou hCA XII})$ ). Marge d'erreurs de  $\pm 10\%$  sur les valeurs rapportées.

En se référant aux résultats regroupés dans le tableau 1, nous remarquons que les constantes d'inhibition des deux isoformes hCA IX et XII du composé (3) ( $K_i^a = 33.7$  nM et 7.4 nM respectivement) sont très proches que celles correspondantes au produit de référence (Acétazolamide AAZ) ( $K_i^a = 25.0$  nM et 5.7 nM respectivement). Ce qui permet de tirer comme première conclusion que le composé (3) présente une inhibition importante pour les deux isoformes transmembranaires associés aux tumeurs hCA IX et hCA XII.

Pour appuyer cette conclusion nous allons parler des indices de sélectivité de notre produit de couplage (composé 3) :

- (i) Ce composé présente le même ordre de sélectivité que AAZ contre les deux isoformes hCA IX et hCA XII par rapport à l'isoforme II :  
Même indices de sélectivité pour les deux :  $SI (K_i \text{ hCA II} / K_i \text{ hCA IX}) = 0.5$  et  $SI (K_i \text{ hCA II} / K_i \text{ hCA XII}) = 2.3$  ;  $SI (K_i \text{ hCA II} / K_i \text{ hCA IX}) = 0.5$  et  $SI (K_i \text{ hCA II} / K_i \text{ hCA XII}) = 2.1$ .
- (ii) Il présente une sélectivité supérieure que AAZ contre les deux isoformes hCA IX et hCA XII par rapport à l'isoforme I :  
 $SI (K_i \text{ hCA I} / K_i \text{ hCA IX}) = 12.1 > SI (K_i \text{ hCA I} / K_i \text{ hCA IX})$  de AAZ= 10 ;  $SI (K_i \text{ hCA I} / K_i \text{ hCA XII}) = 55.2 > SI (K_i \text{ hCA I} / K_i \text{ hCA XII})$  de AAZ= 43.8 .

D'après ces comparaisons, nous pouvons conclure que le composé (3) :

- ❖ Inhibe fortement les deux isoformes transmembranaires associés aux tumeurs hCA IX et hCA XII.
- ❖ Présente une sélectivité élevée pour ces deux derniers que pour les isoformes hCA I et hCA II.

Parlons maintenant du composé (4) et son comportement inhibiteur :

Comme le montre le tableau 1, la constante d'inhibition  $K_i \text{ hCA IX} = 21.4$ . Cette valeur signifie que le composé (4) inhibe fortement l'isoforme hCA IX. Alors que pour l'isoforme hCA XII, son inhibition est moins importante avec une constante d'inhibition  $K_i \text{ hCA XII} = 15.2$ .

En se référant aux indices de sélectivité du produit de couplage (4) :

- (i) Ce dernier présente des indices de sélectivité légèrement plus élevés que ceux du produit de référence AAZ :  
 $SI (K_i \text{ hCA II} / K_i \text{ hCA IX}) = 2.2$  et  $SI (K_i \text{ hCA II} / K_i \text{ hCA XII}) = 3.2$  ;  $SI (K_i \text{ hCA II} / K_i \text{ hCA IX}) = 0.5$  et  $SI (K_i \text{ hCA II} / K_i \text{ hCA XII}) = 2.1$ .  
D'après cette comparaison, nous pouvons déduire que le composé (4) est plus sélectif à l'inhibition des isoformes hCA IX et hCA XII qu'au hCA II.
- (ii) De même, les indices de sélectivité du composé (4) contre hCA IX et hCA XII par rapport au hCA I sont plus grande que ceux du AAZ :  
 $SI (K_i \text{ hCA I} / K_i \text{ hCA IX}) = 45.9 > SI (K_i \text{ hCA I} / K_i \text{ hCA IX})$  de AAZ= 10 ;  $SI (K_i \text{ hCA I} / K_i \text{ hCA XII}) = 64.6 > SI (K_i \text{ hCA I} / K_i \text{ hCA XII})$  de AAZ= 43.8.

Nous remarquons que  $SI (K_i \text{ hCA I} / K_i \text{ hCA IX}) = 4.6$  fois  $SI (K_i \text{ hCA I} / K_i \text{ hCA IX})$  de AAZ :  
donc notre produit de couplage (4) est très sélectif à hCA IX qu'à hCA I.

En ce qui précède, nous avons exposé l'activité inhibitrice de chaque produit de couplage à part.

Nous allons maintenant comparer les deux composés (3) et (4) pour tirer des conclusions à propos de leur activité inhibitrice et de leur sélectivité.

Les deux composés (3) et (4) se différencient par la longueur de la chaîne entre la fonction amide et le cycle aromatique : le composé (3) possède une fonction éthyle alors que le composé (4) possède une fonction méthyle.

Pour déterminer le produit le plus efficace et le plus sélectif, nous allons comparer les indices de sélectivité des deux :

- (i)  $SI (K_i \text{ hCA I} / K_i \text{ hCA IX})$  du composé (4) = 45.9 >  $SI (K_i \text{ hCA I} / K_i \text{ hCA IX})$  du composé (3) = 12.1 ;  $SI (K_i \text{ hCA I} / K_i \text{ hCA XII})$  du composé (4) = 64.6 >  $SI (K_i \text{ hCA I} / K_i \text{ hCA XII})$  du composé (3) = 55.2.
- (ii)  $SI (K_i \text{ hCA II} / K_i \text{ hCA IX})$  du composé (4) = 2.2 >  $SI (K_i \text{ hCA II} / K_i \text{ hCA IX})$  du composé (3) = 0.5 ;  $SI (K_i \text{ hCA I} / K_i \text{ hCA XII})$  du composé (4) = 3.2 >  $SI (K_i \text{ hCA I} / K_i \text{ hCA XII})$  du composé (3) = 2.3.

D'après ces comparaisons, nous pouvons tirer une conclusion que le composé (4) est plus sélectif au isoforme IX par rapport aux isoformes I et II que le composé (3) avec des indices de sélectivité plus importants (45.9 et 2.2). Donc, plus la chaîne est courte plus le composé est plus sélectif sur les isoformes transmembranaires responsables des tumeurs hCA IX et hCA XII.

En plus des tests d'inhibition, nous avons eu recours à des études structurales entre l'enzyme et le composé (3), les premières images (Figure 31) sont encourageantes et mettent en évidence des interactions entre le composé (3) et l'enzyme (hCA II). De même, en se référant à ces images, nous pouvons parler d'une densité électronique importante de la molécule à l'exception de la cage closo-décaborate due à sa flexibilité dans le site actif de l'enzyme.

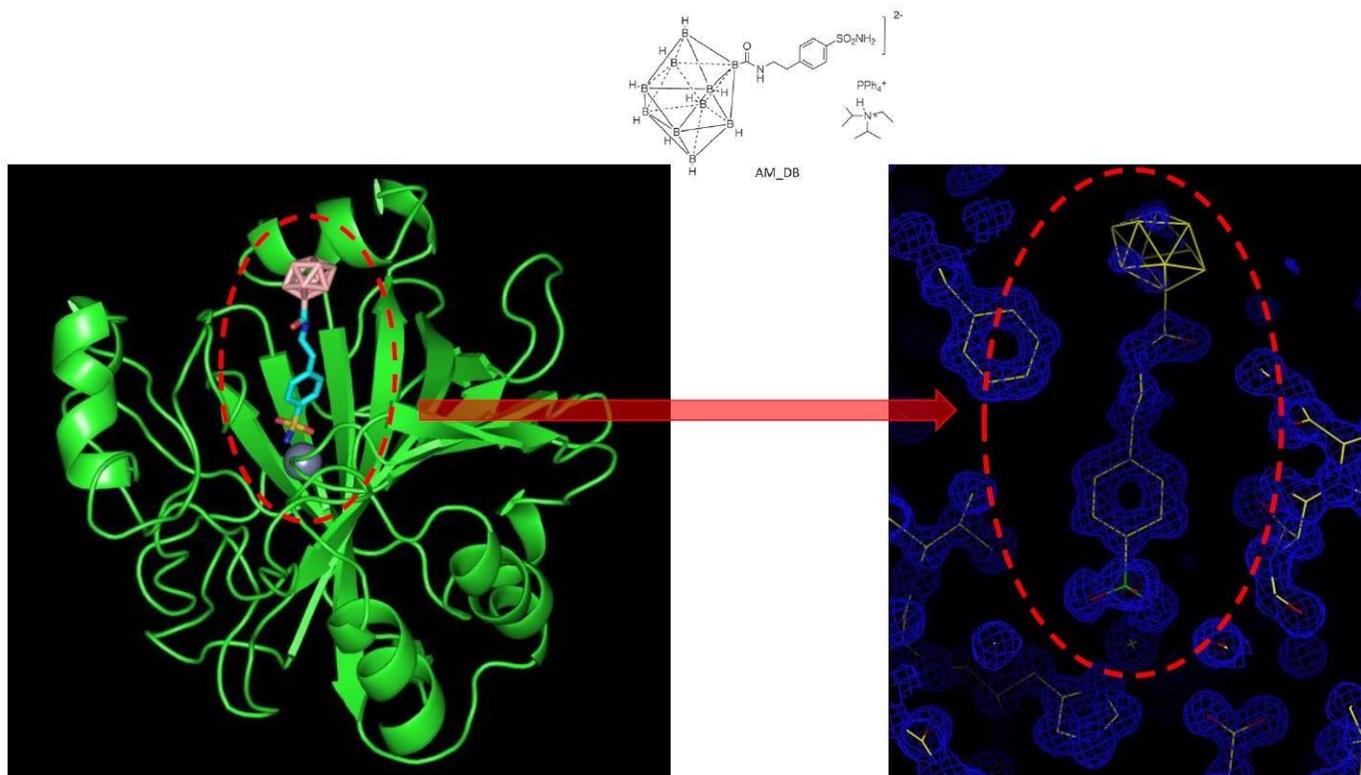


Figure 31. Images qui montrent les interactions entre le **composé (3)** et l'enzyme h CA II

### II.3.5. Formation des dicages par réaction de couplage entre deux cages de bore monosubstitués

Dans le but d'augmenter l'efficacité dans le traitement du cancer par BNCT, l'augmentation de la teneur en bore par équivalent de produit (20 atomes de bore/ 1 équivalent de produit) semblerait être une approche très intéressante. Pour ce faire, la formation de dicages reste un défi dans le cadre de la chimie de décaboranes. Nous avons abordé cette étude de deux manières: la première consiste en un homo-couplage aboutissant à la formation d'une dicage symétrique, alors que la seconde consiste en un hétéro-couplage aboutissant à la formation d'une dicage asymétrique. (Schéma 1)

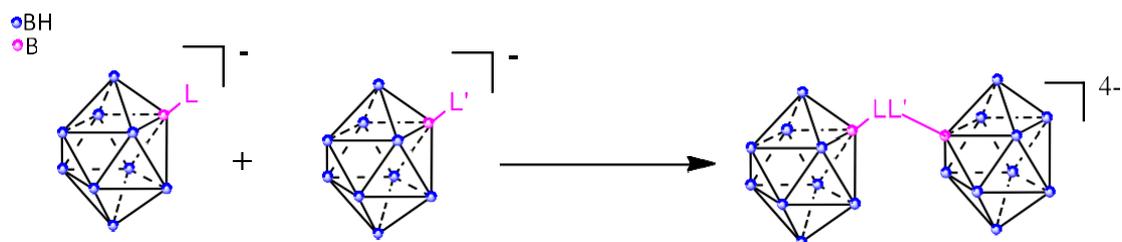


Schéma 12. Réaction de couplage entre deux cages de bore pour former une dicage

#### II.3.5.1. Homo-couplage

Notre objectif est la synthèse d'une dicage symétrique de formule générale  $[B_{10}H_9LL'B_{10}H_9]^{4-}$  avec  $L = L'$ . Nous avons effectué des réactions de couplage entre le dérivé carbonyl-décaborate  $(PPh_4)[2-B_{10}H_9CO]$  (composé 1) et l'éthylène diamine.

Deux approches de synthèse de la dicage  $[B_{10}H_9CONHCH_2CH_2NHCOB_{10}H_9]^{4-}$  (composé 5) (Schéma 13) ont été prises en compte :

- Approche 1 consiste à synthétiser en premier lieu la cage couplée avec l'éthylène diamine  $[2-B_{10}H_9CONHCH_2CH_2NH_2]^{2-}$  puis le coupler avec un autre  $[2-B_{10}H_9CO]^-$ .
- Approche 2 réside en une synthèse directe de la dicage  $[B_{10}H_9CONHCH_2CH_2NHCOB_{10}H_9]^{4-}$  par réaction entre  $[B_{10}H_9CO]^-$  avec l'éthylène diamine.

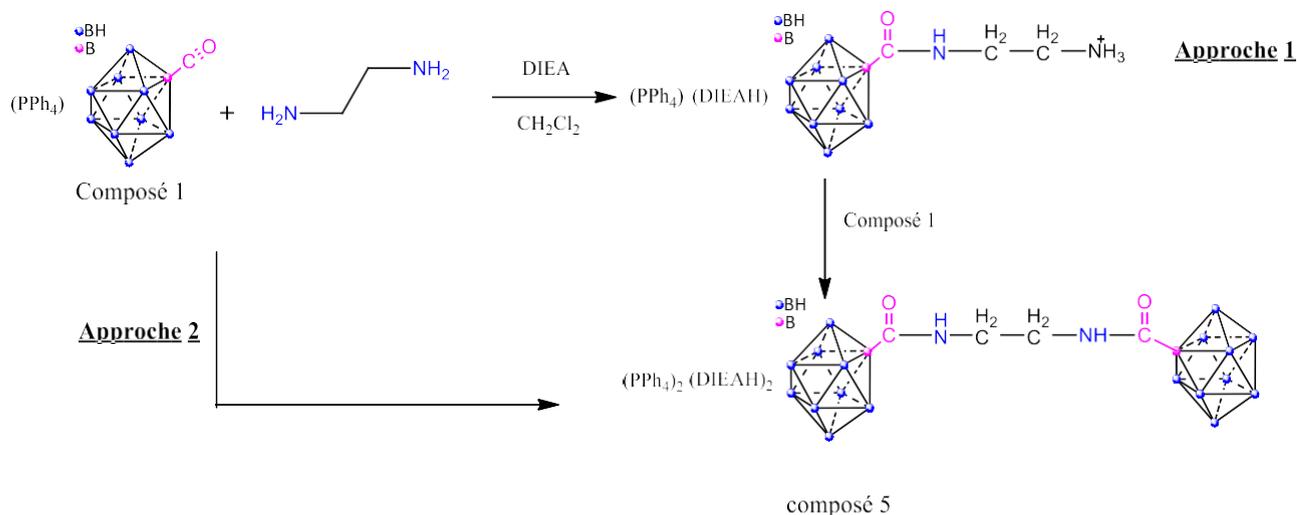


Schéma 13. Représentation des deux approches pour la synthèse de la dicage  $[B_{10}H_9CONHCH_2CH_2NHCOB_{10}H_9]^{4-}$

**Approche 1 :** La réaction d'un équivalent de  $[B_{10}H_9CO]^-$  avec un équivalent de diamine, sous argon à température ambiante dans le dichlorométhane n'a pas produit le dérivé cible  $[2-B_{10}H_9CONHCH_2CH_2NH_2]^{2-}$  même après plusieurs heures à reflux. Nous avons réalisé des manipulations avec un large excès de diamine allant jusqu'à six équivalents à température ambiante et à reflux, mais aucune indication de la formation du produit de couplage  $[2-B_{10}H_9CONHCH_2CH_2NH_2]^{2-}$  a été observée. Pour pallier à ce problème, nous avons ajouté

une base (DIEA) au mélange réactionnel ce qui a augmenté le pouvoir nucléophile de l'azote de la diamine et a favorisé l'attaque de l'amine sur la fonction carbonyle du dérivé de bore. L'évolution de la réaction est suivie par RMN du  $^{11}\text{B}$  ; le signal singulet à -25 ppm est spécifique à l'atome de bore de la liaison ( $\equiv\text{B-CO-NH-}$ ). Le spectre RMN du  $^1\text{H}$  n'a pas montré des pics caractéristiques du produit désiré.

**Approche 2 :** En tenant compte des résultats obtenus au cours des manipulations de l'approche 1, il est indispensable d'utiliser dans cette réaction (Schéma 14) une base forte telle que la DIEA. Les conditions idéales de cette réaction sont les suivantes : 2 équivalents de  $(\text{PPh}_4)[2\text{-B}_{10}\text{H}_9\text{CO}]$ , 1 équivalent d'éthylène diamine, 2 équivalents de DIEA, sous atmosphère inerte (argon), solvant  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  et à température ambiante.

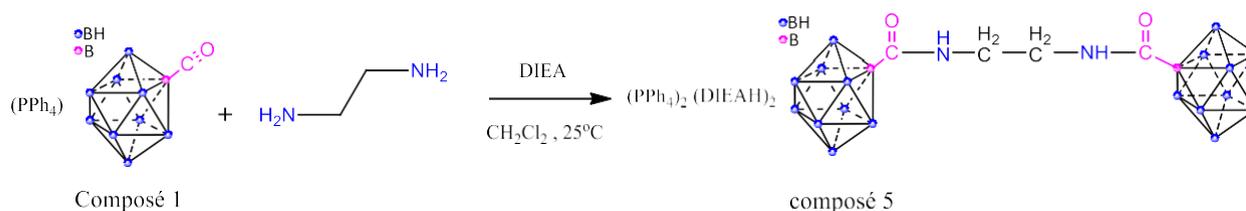


Schéma 14. Réaction de synthèse de la dicage  $[\text{B}_{10}\text{H}_9\text{CONHCH}_2\text{CH}_2\text{NHCOB}_{10}\text{H}_9]^{4-}$

Après description des conditions idéales de la réaction dans l'approche 2, nous allons présenter en ce qui suit les résultats obtenus qui valident la formation du produit visé (composé 5).

Le spectre IR (ATR) (Figure 32) montre l'apparition de deux nouveaux signaux à  $1560\text{ cm}^{-1}$  et à  $2960\text{-}2980\text{ cm}^{-1}$  qui correspondent à la liaison CO de l'amide formé dans le produit et aux  $-\text{CH}_2-$  aliphatiques respectivement.

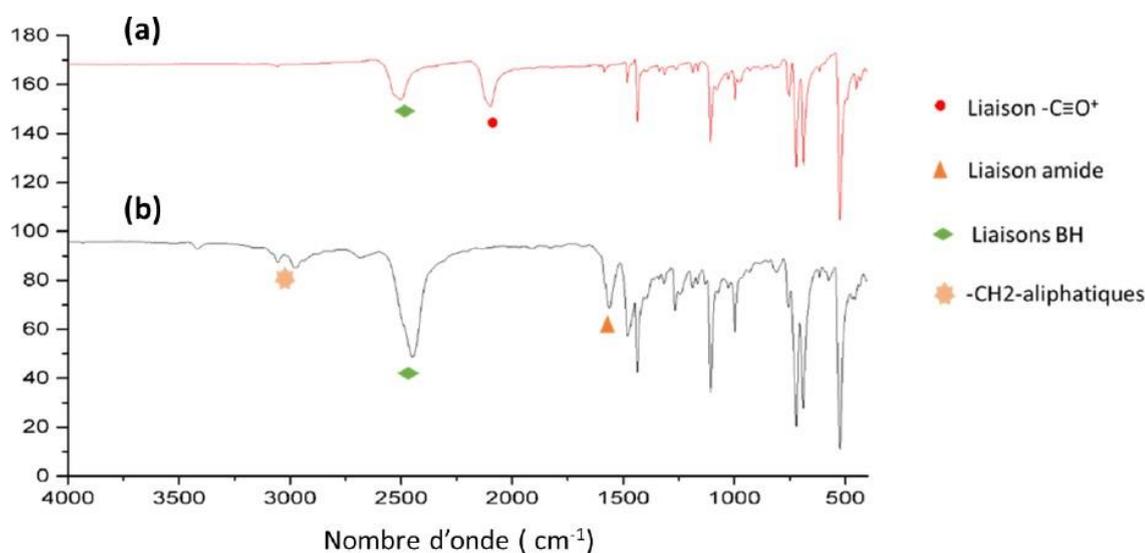


Figure 32. Spectres IR des deux composés : (a)  $(\text{PPh}_4)[2\text{-B}_{10}\text{H}_9\text{CO}]$  (**composé 1**) et (b)  $(\text{PPh}_4)_2(\text{DIEAH})_2[\text{B}_{10}\text{H}_9\text{CONHCH}_2\text{CH}_2\text{NHCOB}_{10}\text{H}_9]$

Une première indication du spectre IR montre qu'une transformation a eu lieu par la disparition du signal caractéristique du composé 1 ( $\text{C}\equiv\text{O}$  à  $2050\text{ cm}^{-1}$ ) et l'apparition du signal correspondant au  $\text{C}=\text{O}$  de la liaison amide ( $1560\text{ cm}^{-1}$ ). Le spectre RMN du  $^{11}\text{B}$  (Figure 33) montre un signal sous forme d'un singulet à -25 ppm caractéristique de l'atome de bore B2 en position équatoriale substitué par une fonction amide ( $-\text{B-CO-NH-}$ ) avec deux autres signaux qui sont les suivants : un signal à 0 ppm correspondant aux atomes de bore en position apicale et un signal large à -28 ppm qui correspond bien aux atomes de bore équatoriaux à proximité du B2. Le spectre du produit a été comparé avec le spectre du réactif de départ tel que le composé 1 : il révèle une disparition du signal spécifique à la liaison ( $\text{B-C}\equiv\text{O}$ ) normalement à -45 ppm.

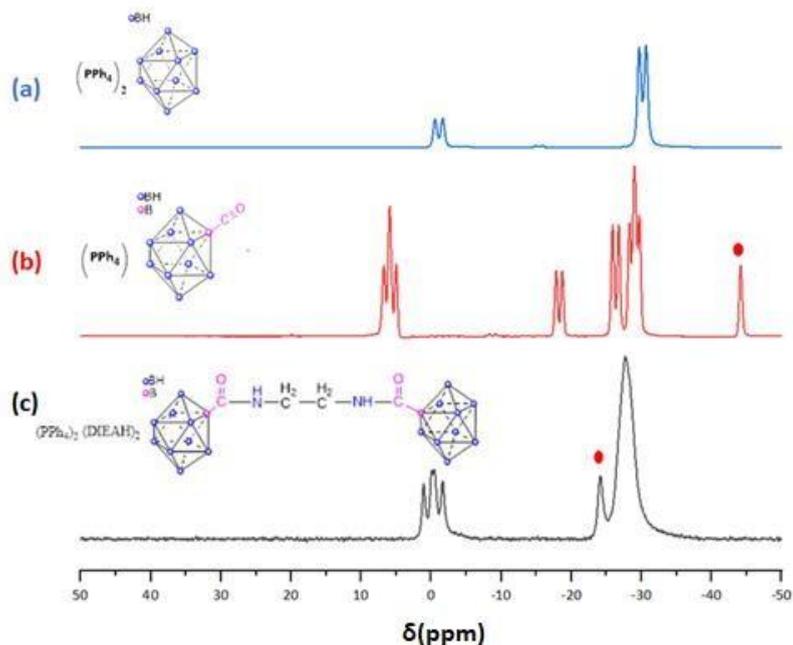


Figure 33. RMN  $^{11}\text{B}(^1\text{H})$  des trois composés : (a)  $(\text{PPh}_4)_2[\text{B}_{10}\text{H}_{10}]$  ; (b)  $(\text{PPh}_4)[2\text{-B}_{10}\text{H}_9\text{CO}]$  et (c)  $(\text{PPh}_4)_2(\text{DIEAH})_2[\text{B}_{10}\text{H}_9\text{CONHCH}_2\text{CH}_2\text{NHCOB}_{10}\text{H}_9]$ .

Le spectre du  $^1\text{H}$  du composé 5 (Figure 34) montre un signal singulet d'intensité quatre à 2.8 ppm qui correspond bien aux atomes d'hydrogènes des  $-\text{CH}_2-$  présents dans la dicage symétrique (composé 5) en plus des signaux caractéristiques au contre ion ( $2\text{PPh}_4^+$ ) : ses protons apparaissent entre 7.4-7.8 ppm et les signaux caractéristiques du contre ion ( $2\text{DIEAH}^+$ ) qui apparaissent sur les déplacements chimiques (1.3, 3.1 et 3.6 ppm).

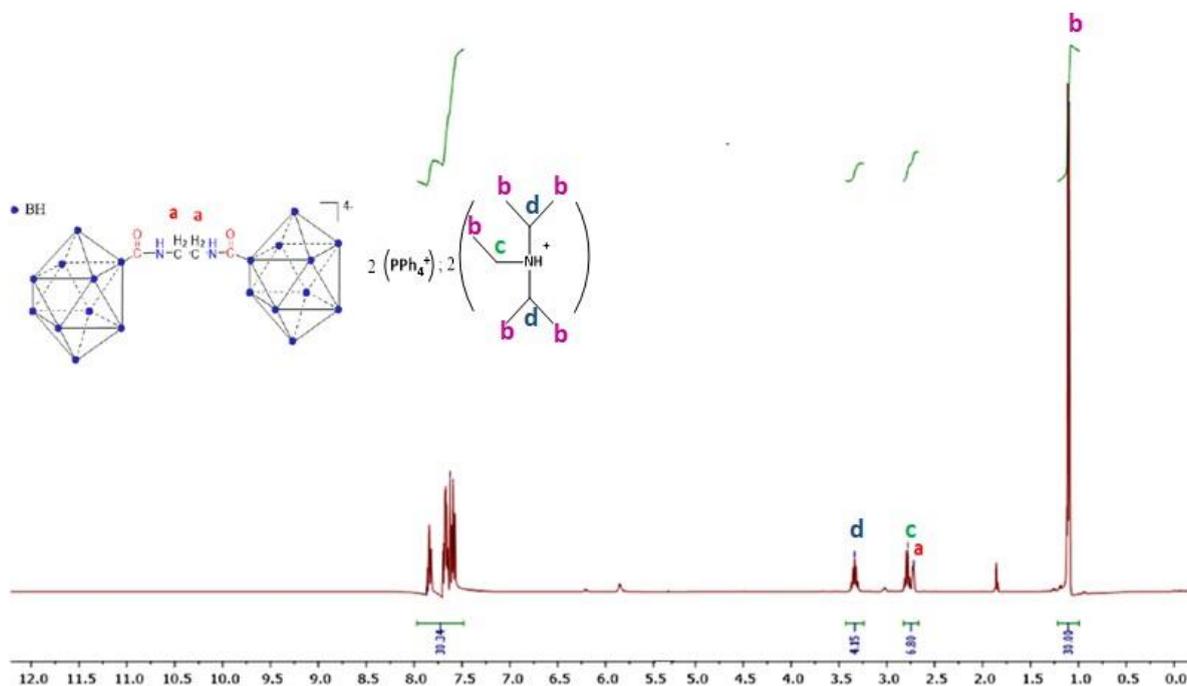


Figure 34. RMN  $^1\text{H}$  de la dicage  $(\text{PPh}_4)_2(\text{DIEAH})_2[\text{B}_{10}\text{H}_9\text{CONHCH}_2\text{CH}_2\text{NHCOB}_{10}\text{H}_9]$ .

### II.3.5.2.Hétéro-couplage

Ce couplage est basé sur une réaction entre les deux cages  $[B_{10}H_9L]^-$  et  $[B_{10}H_9L']^-$  pour former la dicage  $[B_{10}H_9LL'B_{10}H_9]^{n-}$ . Le choix de L et L' n'est pas arbitraire ; ils doivent avoir des groupements qui facilitent les couplages entre eux. Les groupements -CO et -NH<sub>3</sub> constituent des bons choix pour la réaction de couplage aboutissant à la formation des dicages asymétriques.

Dans cette partie, nous allons détailler comment nous avons procédé afin de synthétiser deux types de dicages asymétriques en partant du couple de cages différentes :  $(Bu_4N)[2-B_{10}H_9CO]$  et  $(Bu_4N)[2-B_{10}H_9NH_3]$ .

#### II.3.5.2.1.Couplage entre les deux cages $(Bu_4N)[2-B_{10}H_9CO]$ et $(Bu_4N)[2-B_{10}H_9NH_3]$ pour synthétiser la dicage $(Bu_4N)_4[B_{10}H_9-CONH-B_{10}H_9]$

Notre but était d'isoler une dicage asymétrique suite à une réaction entre deux cages. Afin d'acquies cet objectif nous avons procédé de la manière suivante :

- 1- Synthétiser, purifier et isoler les deux cages  $(Bu_4N)[2-B_{10}H_9CO]$  et  $(Bu_4N)[2-B_{10}H_9NH_3]$  qui vont constituer les réactifs de départ de notre réaction de couplage.
- 2- Coupler les deux cages déjà synthétisées et former la dicage désirée.

En premier lieu, nous avons synthétisé la cage  $(Bu_4N)[2-B_{10}H_9CO]$  en suivant la même procédure décrite pour le composé 1 mais en partant cette fois-ci du dérivé  $(Bu_4N)[B_{10}H_{10}]$ . Ensuite, nous avons procédé à la synthèse de la cage  $(Bu_4N)[2-B_{10}H_9NH_3]$  (composé 6). Sa synthèse consiste à préparer en premier le dérivé  $[2-B_{10}H_9CH_3CN]^-$  puis le réduire par l'hydrazine monohydraté. Cette réduction est suivie par une précipitation par le bromure de tetrabutylammonium. La formation du composé 6 a été validé par RMN du <sup>11</sup>B, du <sup>1</sup>H et par spectrométrie de masse.

En analysant le spectre RMN <sup>11</sup>B (Figure 35) du composé 6, nous remarquons la présence du singulet à -15 ppm qui est le signal caractéristique de l'atome de bore en position équatoriale B2 substitué par la fonction -NH<sub>3</sub>. En plus l'apparition de doublets d'intensité un chacun à -2.1 ppm et à 5 ppm qui correspondent aux deux atomes de bore en position apicale B10 et B1 respectivement. De même, il y a présence de quatre doublets entre -25ppm et -32 ppm qui sont attribués aux sept atomes de bore en position équatoriale.

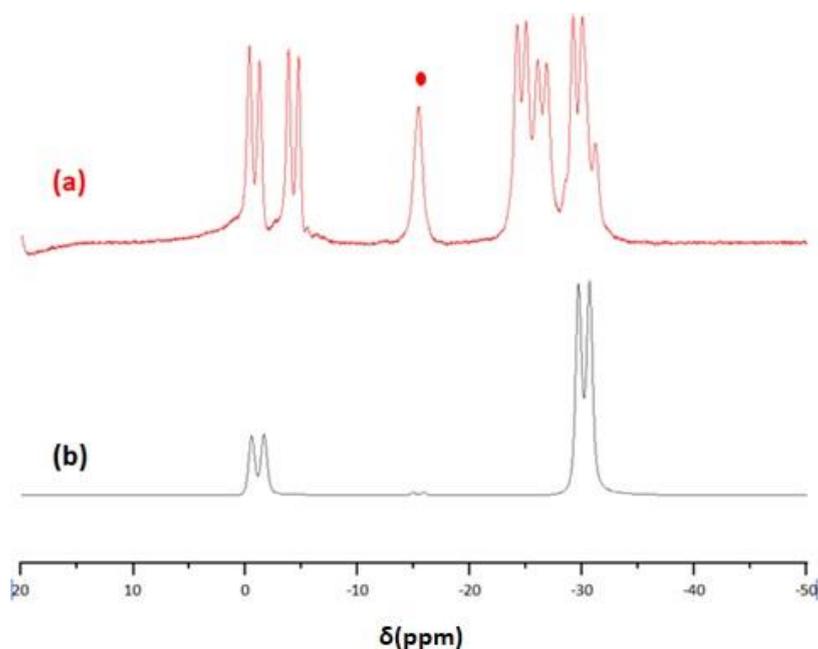


Figure 35. Spectres RMN <sup>11</sup>B(<sup>1</sup>H) : (a)  $[2-B_{10}H_9NH_3]^-$  et (b)  $[B_{10}H_{10}]^{2-}$

Le spectre  $^1\text{H}$  (Figure 36) valide la formation du produit désiré en montrant les signaux suivants :  
 Un singulet d'intensité trois à 2.6 ppm qui correspond aux protons du  $-\text{NH}_3$ , un triplet d'intensité 12 à 1 ppm qui est spécifique aux protons des 4  $\text{CH}_3$  du contre ion  $\text{Bu}_4\text{N}$ , un sextuplet d'intensité huit sur un déplacement chimique 1.3 ppm, un quintuplet d'intensité huit à 1.6 ppm et un multiplet d'intensité huit à 3.1 ppm qui sont spécifiques aux protons des  $\text{CH}_2$  du contre ion  $\text{Bu}_4\text{N}$ .

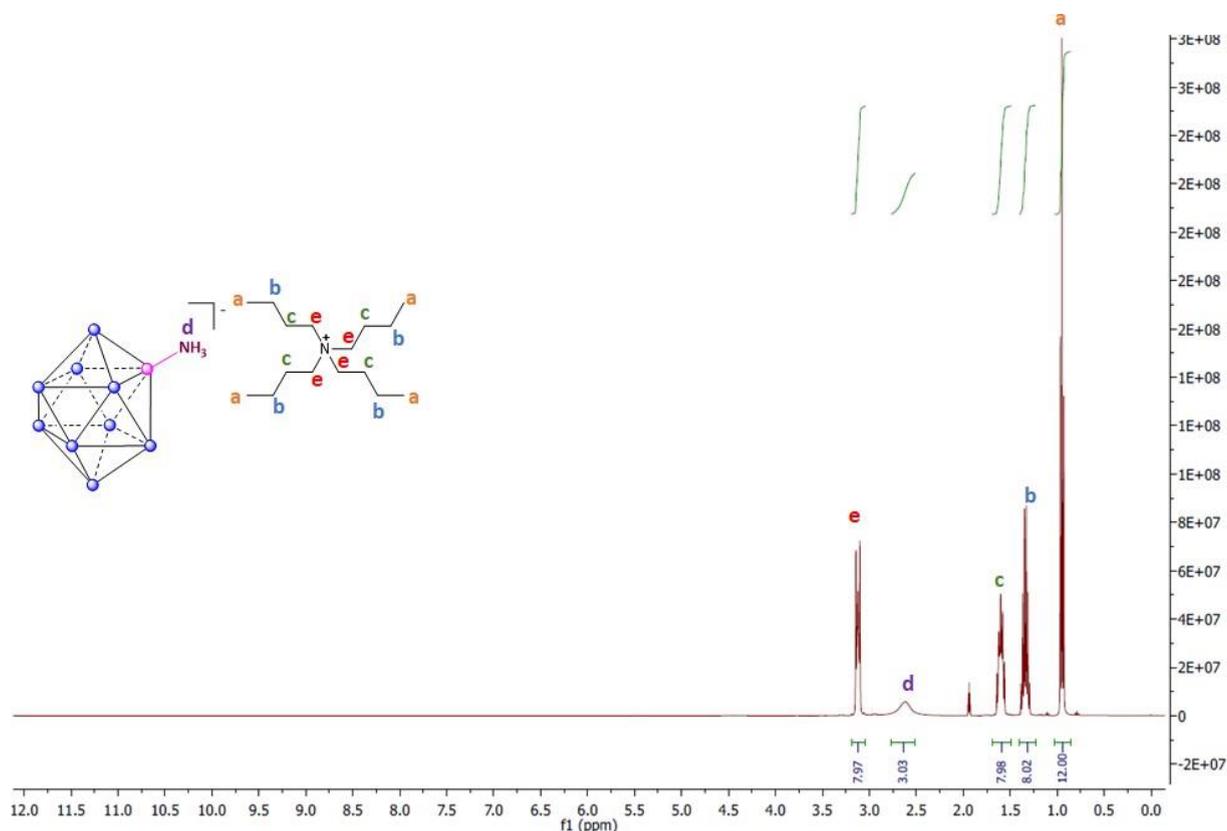


Figure 36. RMN  $^1\text{H}$  du  $[2\text{-B}_{10}\text{H}_9\text{NH}_3]^-$

Après avoir décrit les procédures de synthèse de deux réactifs de départ (composé 1 et composé 6) de la réaction de couplage, nous allons maintenant mettre en évidence la démarche suivie qui aboutit à la formation de la dicage asymétrique  $[\text{B}_{10}\text{H}_9\text{CONHB}_{10}\text{H}_9]^{4-}$  (composé 7) suivant la réaction présentée dans le schéma 15.

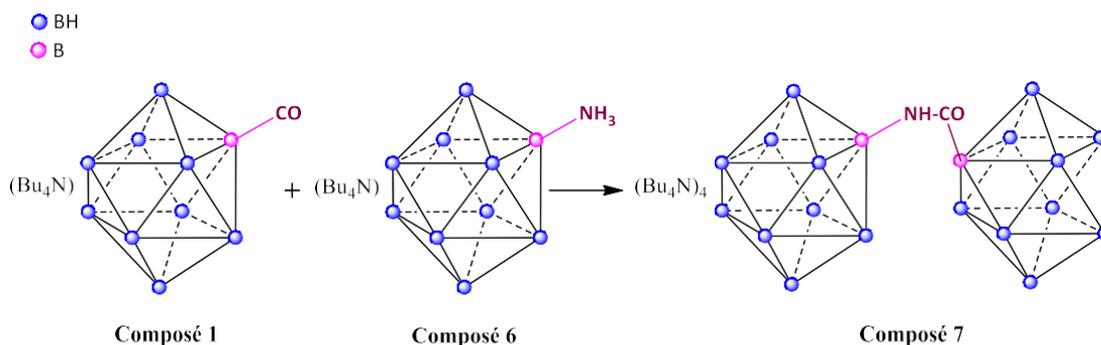


Schéma 15. Réaction de couplage pour synthétiser la dicage asymétrique (**composé 7**)

Le premier essai de synthétiser cette dicage était en partant d'un équivalent de chaque réactif en présence d'un équivalent de la DIEA comme base tout en se basant sur les conditions cernées dans les réactions entre le carbonyl-decaborate (composé 1) et les inhibiteurs à base de sulfonamide qui ont abouti à la formation de la

fonction amide. A température ambiante et même à reflux, nous n'avons pas pu récupérer le produit désiré. De plus l'augmentation du nombre d'équivalent de la base n'a pas abouti à la formation de la dicage désirée.

Par la suite, nous avons essayé d'échanger la nature de la base dans les mêmes conditions précédentes. En utilisant une base plus forte telle que l'hydrure de sodium NaH, cette étape a abouti à la formation d'une cage substituée par une fonction amide en position équatoriale au lieu de la dicage attendue, résultat confirmé par RMN du  $^{11}\text{B}$  (présence d'un signal à -25 ppm). Suite à ces deux résultats, nous avons essayé une troisième base telle que la triéthylamine ( $\text{Et}_3\text{N}$ ). En partant d'un équivalent de  $\text{Et}_3\text{N}$ , à température ambiante dans le solvant dichlorométhane et sous argon, la réaction n'a pas abouti et il y a toujours présence des deux composés de départ. En portant le mélange réactionnel à reflux, la réaction reste toujours incomplète. L'utilisation d'un excès de  $\text{Et}_3\text{N}$  et après 4 heures de reflux, il y a formation d'une phase solide de couleur brune insoluble dans le dichlorométhane. L'analyse de cette phase par la CCM et par RMN du  $^{11}\text{B}$  montre des résultats préliminaires encourageants. Le tableau 2 ci-dessous résume les différentes conditions utilisées au cours du travail d'optimisation avec les différents produits formés au cours de chaque réaction.

	Température	Base utilisée	Nb D'équivalents	Solvant	Produit formé
Réaction de couplage entre (Bu <sub>4</sub> N)[2-B <sub>10</sub> H <sub>9</sub> CO] et (Bu <sub>4</sub> N)[2-B <sub>10</sub> H <sub>9</sub> NH <sub>3</sub> ]	25°C	DIEA	1eq (Bu <sub>4</sub> N)[2-B <sub>10</sub> H <sub>9</sub> CO] 1eq (Bu <sub>4</sub> N)[2-B <sub>10</sub> H <sub>9</sub> NH <sub>3</sub> ] 1eq DIEA	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	Pas de réaction
	Reflux	DIEA	1eq (Bu <sub>4</sub> N)[2-B <sub>10</sub> H <sub>9</sub> CO] 1eq (Bu <sub>4</sub> N)[2-B <sub>10</sub> H <sub>9</sub> NH <sub>3</sub> ] 1eq DIEA	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	(Bu <sub>4</sub> N) <sub>2</sub> [2-B <sub>10</sub> H <sub>9</sub> CONH <sub>2</sub> ]
	25°C	NaH	1eq (Bu <sub>4</sub> N)[2-B <sub>10</sub> H <sub>9</sub> CO] 1eq (Bu <sub>4</sub> N)[2-B <sub>10</sub> H <sub>9</sub> NH <sub>3</sub> ] 1eq NaH	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	(Bu <sub>4</sub> N) <sub>2</sub> [2-B <sub>10</sub> H <sub>9</sub> CONH <sub>2</sub> ]
	25°C	Et <sub>3</sub> N	1eq (Bu <sub>4</sub> N)[2-B <sub>10</sub> H <sub>9</sub> CO] 1eq (Bu <sub>4</sub> N)[2-B <sub>10</sub> H <sub>9</sub> NH <sub>3</sub> ] 1eq Et <sub>3</sub> N	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	Pas de réaction
	Reflux	Et <sub>3</sub> N	1eq (Bu <sub>4</sub> N)[2-B <sub>10</sub> H <sub>9</sub> CO] 1eq (Bu <sub>4</sub> N)[2-B <sub>10</sub> H <sub>9</sub> NH <sub>3</sub> ] 1eq Et <sub>3</sub> N	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	Réaction incomplète
	Reflux	Et <sub>3</sub> N	1eq (Bu <sub>4</sub> N)[2-B <sub>10</sub> H <sub>9</sub> CO] 1eq (Bu <sub>4</sub> N)[2-B <sub>10</sub> H <sub>9</sub> NH <sub>3</sub> ] Excès Et <sub>3</sub> N	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	Deux produits à identifier

**Tableau 2.** Tableau récapitulatif des conditions diverses de la réaction de couplage pour former la dicage.

Les réactions rapportées dans le tableau ci-dessus ont été suivies par CCM et par RMN du <sup>11</sup>B. Les réactions de couplage dans les mêmes conditions (solvant CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, argon, reflux) et en présence de deux bases (DIEA ou NaH) ont abouti à la formation de la cage [2-B<sub>10</sub>H<sub>9</sub>CONH<sub>2</sub>]<sup>2-</sup> et ce résultat a été validé par RMN du <sup>11</sup>B qui montre un singulet d'intensité 1 à -25 ppm.

Pour la réaction de couplage en présence de la base Et<sub>3</sub>N, les conditions de synthèse étaient : 1 équivalent de chaque réactif de départ, excès de la base Et<sub>3</sub>N, solvant CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, sous argon et à reflux. La CCM de la phase brune formée au cours de cette réaction révèle une disparition des tâches correspondantes aux réactifs de départ [2-

$B_{10}H_9CO]^-$  et  $[2-B_{10}H_9NH_3]^-$  et l'apparition des deux nouvelles tâches mettant en évidence la formation de deux nouveaux produits. Suite à ce résultat, nous avons essayé de varier le temps de reflux pour étudier son influence sur l'évolution de la réaction. De ce fait, nous avons effectué un premier essai de chauffage à reflux pendant quatre heures, le deuxième pendant 23 heures.

Dans les 2 essais, nous avons remarqué la formation d'une phase brune solide insoluble dans le dichlorométhane. Après séparation de cette phase de celle de la dichlorométhane, nous avons dissout la partie de couleur brune dans l'acétonitrile qui est un solvant polaire et par la suite nous avons analysé les deux phases par CCM : La phase du dichlorométhane montre deux tâches qui sont spécifiques aux réactifs de départ  $[2-B_{10}H_9CO]^-$  et  $[2-B_{10}H_9NH_3]^-$ , la phase d'acétonitrile montre aussi deux tâches ce qui confirme sa composition de deux produits mais cette fois des nouveaux produits qui sont formés.

Pour savoir la nature des deux produits formés au cours de ces deux réactions, nous avons analysé les spectres du RMN du  $^{11}B$ . Dans les deux spectres il y a apparition de deux singulets à des déplacements chimiques de -15 ppm et -18 ppm. La comparaison de ces spectres avec ceux des réactifs de départ montre :

- une disparition du signal à -45 ppm qui caractérise le composé carbonyl-décaborate et une apparition d'un singulet à -18 ppm : ce qui signifie sans doute qu'un couplage a eu lieu du côté de -CO.
- Le signal à -15 ppm est toujours existant sous forme d'un singulet.

Pour mieux comprendre l'influence du temps de reflux sur la réaction et savoir la composition finale du mélange réactionnel, nous avons comparé les spectres RMN  $^{11}B$  (Figure 37) des deux réactions qui ont eu lieu dans les différents intervalles de temps.

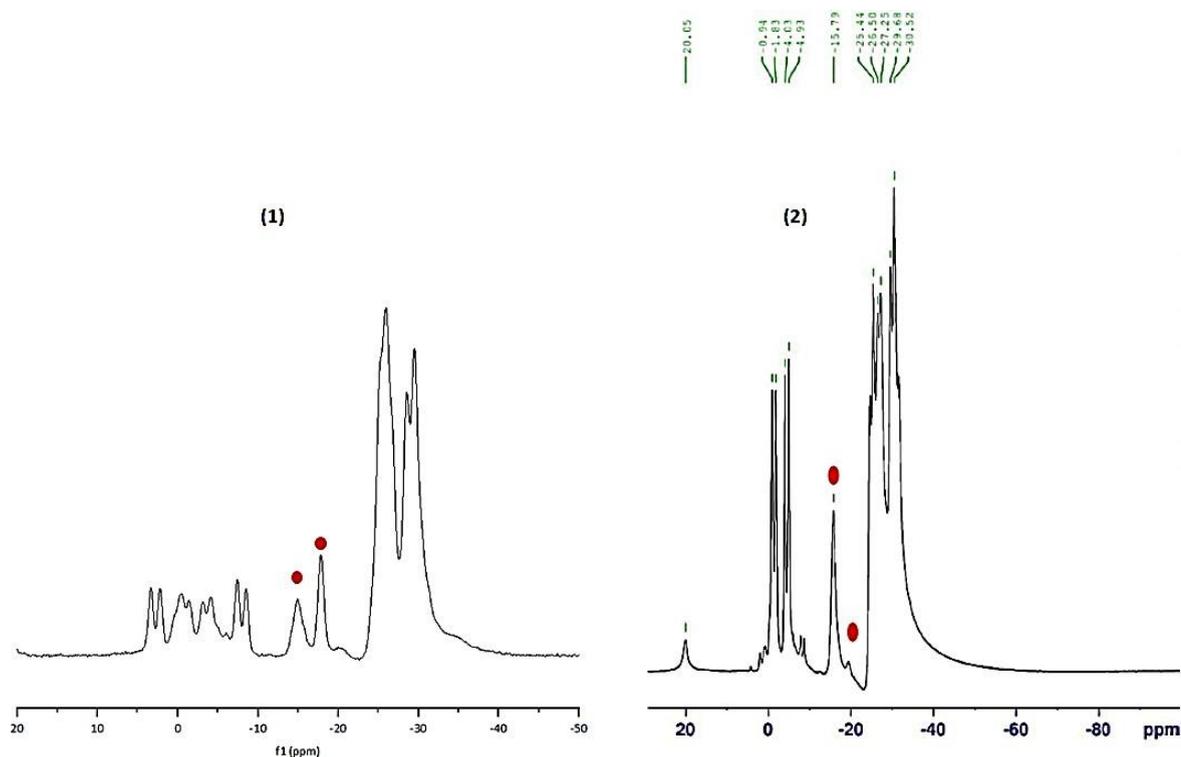


Figure 37. Spectres RMN du  $^{11}B(^1H)$  des réactions de couplage pour la synthèse du **composé 7** : (1) après 4 heures de reflux et (2) après 23 heures de reflux.

Nous avons remarqué que la proportion des deux signaux l'un par rapport à l'autre varie d'un spectre à l'autre :

1. Pour la première réaction qui a eu lieu après 4 heures de reflux, les deux singulets sont d'intensité 1.
2. Pour la deuxième réaction qui a eu lieu après 23 heures de reflux, le singulet à -15 ppm est plus intense que celui à -18 ppm.

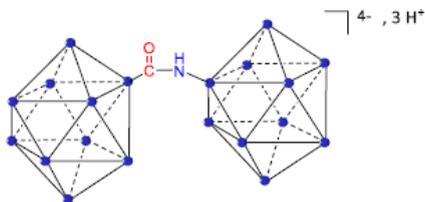
Pour pouvoir expliquer les résultats formés, nous avons émis trois hypothèses :

1. Formation des deux cages  $[2\text{-B}_{10}\text{H}_9\text{-NH-CO-R}]^{2-}$  et  $[2\text{-B}_{10}\text{H}_9\text{-CO-R}]^{2-}$
2. Formation de la cage  $[2\text{-B}_{10}\text{H}_9\text{-NH-CO-R}]^{2-}$  et la dicage  $[\text{B}_{10}\text{H}_9\text{NHC OB}_{10}\text{H}_9]^{4-}$
3. Formation de la cage  $[2\text{-B}_{10}\text{H}_9\text{-CO-R}]^{2-}$  et la dicage  $[\text{B}_{10}\text{H}_9\text{NHC OB}_{10}\text{H}_9]^{4-}$

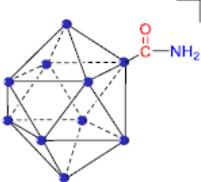
Selon les observations de chaque réaction, nous pouvons remarquer qu'au fur et à mesure du temps l'intensité du signal à -18 ppm a diminué jusqu'au 10% par rapport à celui à -15 ppm. Ce résultat montre la présence de deux liaisons B-N et B-C=O mais l'intensité de B-N est beaucoup plus importante que celle de B-C=O. Cette indication permet de conclure que l'hypothèse 2 est la plus plausible. On peut conclure que la dicage est formée en premier lieu, mais suite à une attaque nucléophile par un groupement R du côté de CO il y a formation de la cage  $[2\text{-B}_{10}\text{H}_9\text{-NH-CO-R}]^{2-}$ .

Pour valider cette hypothèse, nous avons eu recours à l'analyse du spectre de masse du produit formé au cours de cette réaction. (Figure 38) Ce spectre montre la présence des signaux spécifiques à une dicage de formule  $[\text{B}_{10}\text{H}_9\text{NHC OB}_{10}\text{H}_9]^{4-}$  :

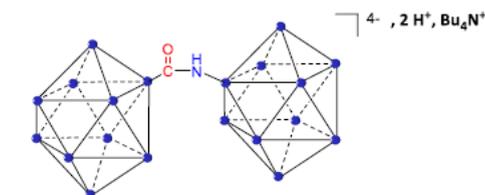
- Fragment  $[\text{B}_{10}\text{H}_9\text{NHC OB}_{10}\text{H}_9]^{4-}, 3\text{H}^+$  :  $m/z$  (théo) = 282,  $m/z$  (exp) = 282.0



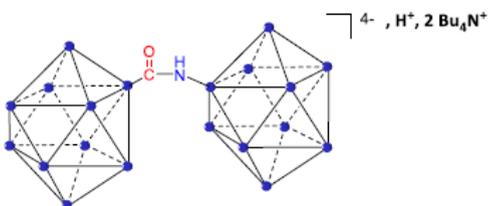
- Fragment  $[\text{B}_{10}\text{H}_9\text{CONH}_2]^{2-} + \text{Bu}_4\text{N}^+$  :  $m/z$  (théo) = 404,  $m/z$  (exp) = 404.46



- Fragment  $[\text{B}_{10}\text{H}_9\text{NHC OB}_{10}\text{H}_9]^{4-}, 2\text{H}^+, \text{Bu}_4\text{N}^+$  :  $m/z$  (théo) = 521,  $m/z$  (exp) = 521.67



- Fragment  $[\text{B}_{10}\text{H}_9\text{NHC OB}_{10}\text{H}_9]^{4-}, \text{H}^+, 2\text{Bu}_4\text{N}^+$  :  $m/z$  (théo) = 763,  $m/z$  (exp) = 763.0



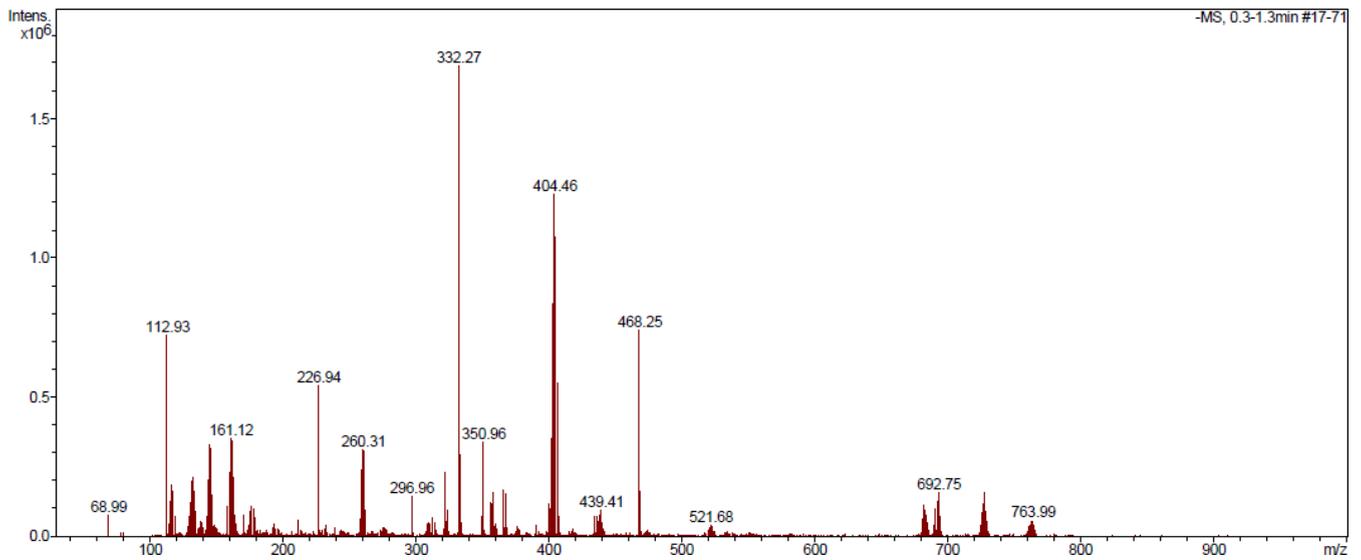


Figure 38. Spectre de masse du produit de couplage  $[B_{10}H_9CONHB_{10}H_9]^{4-}$

Le produit de couplage a été recristallisé dans un mélange acétonitrile et H<sub>2</sub>O (1:1). Les monocristaux incolores obtenus ont été analysés par diffraction RX. Les données cristallographiques (tableau 3) collectés à 25 °C (293 k) dans un mode de scan (Θ- 2Θ) avec un Θmax = 25.182°.

	<b>nrmb</b>
<b>Formula</b>	C <sub>17</sub> H <sub>48</sub> B <sub>10</sub> N <sub>3</sub> O
<b>Moiety</b>	C <sub>16</sub> H <sub>36</sub> N,CH <sub>12</sub> B <sub>10</sub> N <sub>2</sub> O
<b>T (K)</b>	293
<b>Spacegroup</b>	<i>P</i> 2 <sub>1</sub> / <i>n</i>
<b>crystal system</b>	monoclinic
<b>a (Å)</b>	9.56640(3)
<b>b (Å)</b>	15.58390(3)
<b>c (Å)</b>	18.63710(4)
<b>α (°)</b>	90
<b>β (°)</b>	97.278(3)
<b>γ (°)</b>	90
<b>V (Å<sup>3</sup>)</b>	2756.07(2)
<b>Z</b>	4
<b>r (gcm<sup>-3</sup>)</b>	1.009
<b>M<sub>r</sub> (gmol<sup>-1</sup>)</b>	418.68
<b>m (mm<sup>-1</sup>)</b>	0.056
<b>R<sub>int</sub></b>	0.098
<b>Q<sub>max</sub> (°)</b>	25.182
<b>resolution (Å)</b>	0.90
<b>N<sub>tot</sub> (measured)</b>	56216
<b>N<sub>ref</sub> (unique)</b>	4910
<b>N<sub>ref</sub> (I&gt;2s(I))</b>	3242
<b>N<sub>ref</sub> (least-squares)</b>	3242
<b>N<sub>par</sub></b>	125
<b>&lt;s(I)/I&gt;</b>	0.123
<b>R<sub>1</sub> (I&gt;2s(I))</b>	0.1843
<b>wR<sub>2</sub> (I&gt;2s(I))</b>	0.2553
<b>R<sub>1</sub> (all)</b>	0.2184
<b>wR<sub>2</sub> (all)</b>	0.2553
<b>GOF</b>	0.7829
<b>Dr (eÅ<sup>-3</sup>)</b>	-0.88/0.96
<b>crystal size (mm<sup>3</sup>)</b>	0.02x0.04x0.08

**Tableau 3.** Récapitulatif de toutes les données cristallographiques

La figure 39 montre une structure d'une monocage [2-B<sub>10</sub>H<sub>9</sub>NHCONH<sub>2</sub>]<sup>2-</sup> (B10-Urée).

Ce résultat permettrait de supposer que la dicage [B<sub>10</sub>H<sub>9</sub>NHCOB<sub>10</sub>H<sub>9</sub>]<sup>4-</sup> est formée en premier lieu dans cette réaction, puis pour des raisons stériques une entité B<sub>10</sub>H<sub>9</sub> du côté de CO de la cage s'est dissociée par attaque nucléophile de NH<sub>2</sub><sup>-</sup> qui pourrait être formé de la dissociation de [2-B<sub>10</sub>H<sub>9</sub>NH<sub>3</sub>]<sup>-</sup> dans les conditions dures de la réaction de couplage. La structure présente d'après l'analyse DRX valide la proposition 2.

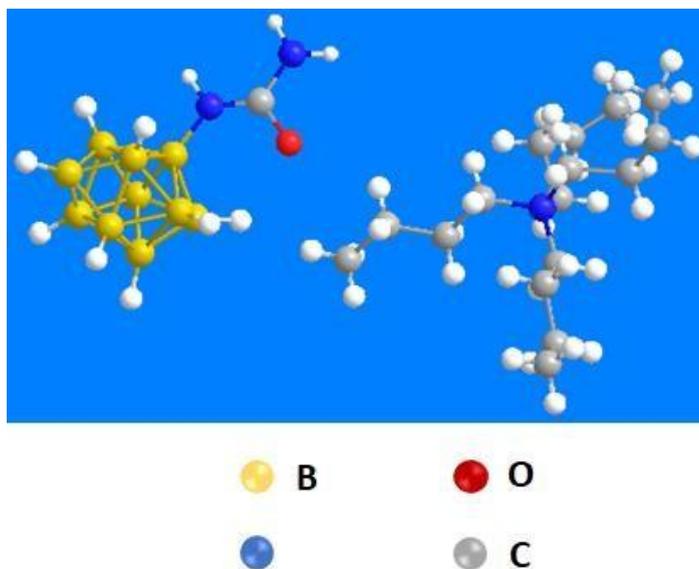


Figure 39. Structure ORTEP du produit de la réaction de couplage.

## II.4. Procédure expérimentale de synthèse

### II.4.1. Synthèse du composé $(PPh_4)[2-B_{10}H_9CO]$ (Composé I)

On ajoute  $(PPh_4)_2[B_{10}H_{10}]$  (4.00 g, 10.0 mmol) à 125 mL de dichlorométhane anhydre ( $CH_2Cl_2$ ) dans un ballon placé dans un bain de glace sous agitation. Sur cette solution à 0 °C, une solution de  $(COCl)_2$  dans  $CH_2Cl_2$  (5.1 mL, 10.2 mmol) est ajoutée goutte à goutte. Le mélange est gardé sous agitation à une température de 0° C pendant 30 min. Le mélange réactionnel est ensuite placé à température ambiante sous agitation pendant 30 min. Le volume est réduit par évaporation jusqu'au 2/3 puis introduit sur une colonne chromatographique (2.5 X 30 cm) contenant du gel de silice et en utilisant le  $CH_2Cl_2$  comme éluant. Après évaporation du  $CH_2Cl_2$ , le résidu obtenu est recristallisé dans  $CH_2Cl_2/Et_2O$  (50/50). Après filtration, 3.59 g (8.5 mmol, rendement 85%) d'un produit de couleur jaune pâle sont obtenus.

**RMN  $^{11}B(^1H)$**  ( $\delta$  ppm,  $CDCl_3$ ) : 5.3 (d, 2 B), -18.7 (d, 1 B), -26.8 (d, 2 B), -28.1 (d, 2 B), -29.8 (d, 2 B), -44.7 (s, 1 B).

**RMN  $^1H$**  ( $\delta$  ppm,  $CDCl_3$ ) : 7.4-7.8 (20H, m, H de  $PPh_4^+$ )

**RMN  $^{13}C$**  ( $\delta$  ppm,  $CDCl_3$ ) : 133.94, 133.32, 129.03, 117.02, 116.02

**RMN  $^{31}P$**  ( $\delta$  ppm,  $CDCl_3$ ): 22.88 (s)

**IR (ATR)** ( $\nu$ ,  $cm^{-1}$ ) : 2560 (B-H apicale), 2462 (B-H équatoriale), 1101 (B-H déformé), 878 (B-B), 2050 ( $C\equiv O$ )

**ESI/MS** :  $m/z$ (theo) = 145 ;  $m/z$ (exp) = 145.1283

### II.4.2. Synthèse du produit de couplage $(PPh_4)(NH_3CH_2CH_2C_6H_4SO_2NH_2)[2-B_{10}H_9CONHCH_2CH_2C_6H_4SO_2NH_2]$ (Composé 2) entre $(PPh_4)[2-B_{10}H_9CO]$ et le 4-(2-aminoethyl) benzenesulfonamide

814 mg de 4-(2-aminoethyl) benzenesulfonamide (4.12 mmol) dans 20 mL de THF anhydre sont ajoutés à une solution de  $(PPh_4)[2-B_{10}H_9CO]$  (1.00 g, 2.06 mmol). La réaction a eu lieu sous argon et à température ambiante pour une durée de 12 heures. Le volume du mélange est ensuite réduit jusqu'à 5 mL. Après séchage sous vide à 60°C pendant 5 heures, un précipité de couleur jaune pâle se forme (1.37 g, 75 %).

**RMN  $^{11}B(^1H)$**  ( $\delta$  ppm,  $CD_3CN$ ): 0.4 (d, 1 B, B10), -1.7 (d, 1 B, B1), -24.8 (s, 1 B, B2), -27.6 - -29.7 (m, pic large, 7 B, B3-B7).

**RMN <sup>1</sup>H** (δ ppm, CD<sub>3</sub>CN): 2.7 (t, 2H, [B<sub>10</sub>H<sub>9</sub>CONHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>]<sup>2-</sup>), 2.8 (t, 2H, NH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>), 3.3 (t, 2H, NH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>), 3.3 (t, 2H, [B<sub>10</sub>H<sub>9</sub>CONHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>]<sup>2-</sup>), 7.4-7.5 (2 doublets, 4H, [B<sub>10</sub>H<sub>9</sub>CONHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>]<sup>2-</sup>), 7.6-8 (m, 20H, PPh<sub>4</sub><sup>+</sup>).

**RMN <sup>31</sup>P** (δ ppm, CDCl<sub>3</sub>): 22.88 (s)

**IR** (ATR, ν, cm<sup>-1</sup>): 2560 (B-H ap.), 2462 (B-H eq.), 1101 (B-H déformé), 878 (B-B), 1520 (-CONH-), 2926-2990 (CH<sub>2</sub> aliphatiques).

**Spectrométrie de masse (MS/ESI):** m/z = 345.21 (m/z(théo) = 345).

#### II.4.3. Synthèse du produit de couplage (PPh<sub>4</sub>)(DIEAH)[2-B<sub>10</sub>H<sub>9</sub>CONHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>] (Composé 3) entre (PPh<sub>4</sub>)[2-B<sub>10</sub>H<sub>9</sub>CO] et le 4-(2-aminoéthyl)benzenesulfonamide en présence de la base DIEA

412 mg de 4-(2-aminoéthyl)benzenesulfonamide (2.06 mmol) dans 20 mL de THF anhydre avec un excès de la base diisopropylethylamine (1 mL) sont ajoutés à une solution de (PPh<sub>4</sub>)[2-B<sub>10</sub>H<sub>9</sub>CO] (1.00 g, 2.06 mmol). La réaction a eu lieu sous argon et à température ambiante sous agitation pour 90 mn. Le volume du mélange est ensuite réduit jusqu'à 5 mL. Après séchage sous vide à 60°C pendant 5 heures, un précipité de couleur jaune pâle se forme (1.34 g, 80 %).

**RMN <sup>11</sup>B (<sup>1</sup>H)** (δ ppm, CD<sub>3</sub>CN): 0.4 (d, 1 B, B10), -1.7 (d, 1 B, B1), -24.8 (s, 1 B, B2), -27.6 to -29.7 (m, pic large, 7 B, B3-B7).

**RMN <sup>1</sup>H** (δ ppm, CD<sub>3</sub>CN): 1.3 (15H, t, CH<sub>3</sub> (DIEA<sup>+</sup>)), 2.2 (2H, t, CH<sub>2</sub>), 3.1 (2H, quadruplet, CH<sub>2</sub> (DIEA<sup>+</sup>)), 3.25 (2H, quadruplet, CH<sub>2</sub>), 3.6 (2H, hep, CH (DIEA<sup>+</sup>)), 7.4-7.8 (20H, m, H de PPh<sub>4</sub><sup>+</sup>).

**RMN <sup>13</sup>C** (δ ppm, CDCl<sub>3</sub>): 133.94, 133.32, 129.03, 117.02, 116.02, 42.04, 36.05, 34.06

**IR** (ATR, ν, cm<sup>-1</sup>): 2560 (B-H ap.), 2462 (B-H eq.), 1101 (B-H déformé), 878 (B-B), 1520 (-CONH-), 2926-2990 (CH<sub>2</sub> aliphatiques).

**RMN <sup>31</sup>P** (δ ppm, CDCl<sub>3</sub>): 23.22 (s)

**Spectrométrie de masse (MS/ESI):** m/z = 345.21 (m/z(théo) = 345).

**Analyse élémentaire pour le composé C<sub>41</sub>H<sub>60</sub>B<sub>10</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>PS :** C, 60.44, H, 7.12, B, 13.26, N, 5.15, O, 5.89, P, 8.11, S, 3.93. % trouvé : C, 58.73, H, 7.86, B, 13.00, N, 4.74, O, 6.92, P, 8.00, S, 3.20.

#### II.4.4. Synthèse du produit de couplage (PPh<sub>4</sub>)(DIEAH)[2-B<sub>10</sub>H<sub>9</sub>CONHCH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>] (Composé 4) entre (PPh<sub>4</sub>)[2-B<sub>10</sub>H<sub>9</sub>CO] et 4-(2-aminométhyl)benzenesulfonamide

385 mg du composé 4-(2-aminométhyl)benzenesulfonamide (2.06 mmol) dans 20 mL de THF anhydre avec un excès de la base DIEA (1 mL) sont placés en agitation sous argon et à température ambiante. Ce mélange est ajouté goutte à goutte à une solution de (PPh<sub>4</sub>)[2-B<sub>10</sub>H<sub>9</sub>CO] (1.00 g, 2.06 mmol) dans 10 mL de THF anhydre. La couleur de la réaction (jaune pâle) s'intensifie avec le temps. Par la suite, le volume du mélange est réduit jusqu'au 2/3 suivi d'un séchage sous vide pour avoir un produit huileux. Ce dernier est lavé ensuite par l'éther diéthylique. Par analyse CCM de silice, nous remarquons l'apparition d'une nouvelle tâche à R<sub>f</sub> = 0.3 marquant ainsi la formation d'un nouveau produit.

**RMN <sup>11</sup>B (<sup>1</sup>H)** (δ ppm, CD<sub>3</sub>CN): 0.4 (d, 1 B, B10), -1.7 (d, 1 B, B1), -24.8 (s, 1 B, B2), -27.6 vers -29.7 (m, pic large, 7 B, B3-B7).

**RMN <sup>1</sup>H** (δ ppm, DMSO): 1.3 (15H, d, CH<sub>3</sub> (DIEA<sup>+</sup>)), 3.1 (2H, quadruplet, CH<sub>2</sub> (DIEA<sup>+</sup>)), 3.6 (2H, hept, CH (DIEA<sup>+</sup>)), 4 (2H, s, CH<sub>2</sub>), 7.4-7.8 (20H, m, H de PPh<sub>4</sub><sup>+</sup>), 7 (2H, d, H aromatiques), 7.2 (2H, d, H aromatiques).

**RMN <sup>13</sup>C** (δ ppm, CD<sub>3</sub>CN): 133.94, 133.32, 129.03, 117.02, 116.02, 42.04, 36.05, 34.06, 11.03.

**RMN <sup>31</sup>P** (δ ppm, CD<sub>3</sub>CN): 23.22 (s)

**IR** (ATR, δ, cm<sup>-1</sup>): 2560 (B-H ap.), 2462 (B-H eq.), 1101 (B-H déformé), 878 (B-B), 1520 (-CONH), 2926-2990 (CH<sub>2</sub>).

**Spectrométrie de masse (MS/ESI):** m/z = 331.21 (m/z(théo) = 331)

#### II.4.5.Synthèse de la dicage symétrique (composé 5) par réaction de couplage entre (PPh<sub>4</sub>)[2-B<sub>10</sub>H<sub>9</sub>CO] et l'éthylène diamine.

(2.00 g, 4.13 mmol) du composé (PPh<sub>4</sub>) [2-B<sub>10</sub>H<sub>9</sub>CO] (composé 1) sont placés avec 20 mL de dichlorométhane anhydre. A ce mélange, une solution d'éthylène diamine (0.13 ml, 2.06 mmol) avec (0.7 ml, 4.13 mmol) de la base DIEA est ajoutée. Après la fin de la réaction, le volume est réduit jusqu'à 2/3 et puis séché sous vide pour récupérer une poudre de couleur jaune avec une masse de 3.6g (70 % de rendement).

**RMN <sup>11</sup>B (<sup>1</sup>H)** (δ ppm, CD<sub>3</sub>CN): 0.4 (t, 4 B, 2 (B<sub>1,10</sub>)), -24.8 (s, 2 B, 2 B<sub>2</sub>), -27.6 à -29.7 (m, pic large, 14 B, 2(B<sub>3</sub>-B<sub>7</sub>)).

**RMN <sup>1</sup>H** (δ ppm, CD<sub>3</sub>CN): 1.3 (30 H, d, CH<sub>3</sub> (DIEA+)), 3.1 (4H, quadruplet, CH<sub>2</sub> (DIEA+), 3.6 (4H, hept, CH (DIEA+)), 2.5 (4H, s, 2 CH<sub>2</sub>), 7.8-8 (40H, m, 2PPH<sub>4</sub><sup>+</sup>).

**RMN <sup>13</sup>C** (δ ppm, CD<sub>3</sub>CN): 133.94, 133.32, 129.03, 117.02, 116.02, 42.04, 36.05, 34.06, 17.05, 11.03

**RMN <sup>31</sup>P** (δ ppm, CD<sub>3</sub>CN): 22.57 (s)

**IR** (ATR, δ, cm<sup>-1</sup>): 2560 (B-H ap.), 2462 (B-H eq.), 1101 (B-H déformé), 878 (B-B), 1520 (-CONH), 2926-2990 (CH<sub>2</sub>).

#### II.4.6.Synthèse de la cage (Bu<sub>4</sub>N)[2-B<sub>10</sub>H<sub>9</sub>NH<sub>3</sub>] (composé 6)

Le dérivé (Et<sub>3</sub>N) [2-B<sub>10</sub>H<sub>9</sub>CH<sub>3</sub>CN] est préparé par une réaction entre l'anion closo-decaborate et l'acétonitrile en présence d'un catalyseur acide. 1.25 g (4.8 mmol) du (Et<sub>3</sub>N) [2-B<sub>10</sub>H<sub>9</sub>CH<sub>3</sub>CN] sont placés dans 100 mL d'éthanol. Ensuite 11 mL d'hydrazine monohydrate sont ajoutés et la solution est chauffée sous agitation à une température de 70 °C pendant 5 heures. L'éthanol est éliminé par évaporation sous vide, le résidu formé est dilué dans l'eau distillée et acidifié par la suite par une solution de HCl 6 M jusqu'au pH=3. Un excès d'une solution aqueuse de Me<sub>4</sub>NCl servant à précipiter le produit est ajouté à la solution précédente obtenue après l'acidification. Ce dernier est collecté par filtration, lavé avec CH<sub>3</sub>CN, cristallisé dans l'eau chaude et séché sous vide. Par la suite, le produit résultant est précipité par une solution aqueuse de (Bu<sub>4</sub>N) Br permettant la formation du composé (Bu<sub>4</sub>N)[2-B<sub>10</sub>H<sub>9</sub>NH<sub>3</sub>]. Ce composé est séché sous vide. Nous avons obtenu une masse de 1.17 g avec un rendement de 80%.

**RMN <sup>11</sup>B (<sup>1</sup>H)** (δ ppm, CD<sub>3</sub>CN): 2.1 (1B, d, B (10)), 5.0 (1B, d, B (1)), - 16.5 (1B, s, B (2)), -25.9 (2B, d, B(7,8)), - 27.6 (2B,d, B(3,5)), - 30.8 (2B, d, B(6,9)), - 32.1 (1B,d, B(4)).

**RMN <sup>1</sup>H** (δ ppm, CD<sub>3</sub>CN): 1.0 (12H, t, CH<sub>3</sub>, Bu<sub>4</sub>N), 1.3 (8H, sextuplet, CH<sub>2</sub>, Bu<sub>4</sub>N), 1.6 (8H, quin, CH<sub>2</sub>, Bu<sub>4</sub>N), 2.6 (3H, s, NH<sub>3</sub>), 3.1 (8H, m, CH<sub>2</sub>, Bu<sub>4</sub>N).

**RMN <sup>13</sup>C** (δ ppm, CD<sub>3</sub>CN): 15 (CH<sub>3</sub>, Bu<sub>4</sub>N), 20 (CH<sub>2</sub>, Bu<sub>4</sub>N), 25 (CH<sub>2</sub>, Bu<sub>4</sub>N), 60 (CH<sub>2</sub>, Bu<sub>4</sub>N).

**Spectrométrie de masse (ESI/MS)** : m/z (exp) = 134.0 (m/z(theo) = 134.

#### II.4.7.Synthèse de la dicage asymétrique (composé 7) par réaction de couplage entre (Bu<sub>4</sub>N) [2-B<sub>10</sub>H<sub>9</sub>CO] et (Bu<sub>4</sub>N)[2-B<sub>10</sub>H<sub>9</sub>NH<sub>3</sub>] en présence de la base Et<sub>3</sub>N.

Deux solutions sont préparées : Une solution (A) de (Bu<sub>4</sub>N)[2-B<sub>10</sub>H<sub>9</sub>CO] (1.00 g, 2.6 mmol) dans 10 mL de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> et une deuxième solution (B) de (Bu<sub>4</sub>N)[2-B<sub>10</sub>H<sub>9</sub>NH<sub>3</sub>] (1.00 g, 2.6 mmol) dans un volume de 10 mL de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Nous avons ajouté sous agitation 4 équivalents de la base Et<sub>3</sub>N (1.34 g, 10.4 mmol) à la solution (B). Ce mélange est ensuite versé goutte à goutte sur la solution (A) sous atmosphère inerte (argon) et à température ambiante. La réaction est suivie par CCM de silice et DEAE-Cellulose. Après 5h d'agitation, aucun changement n'a lieu. La réaction est portée à reflux (40 °C). Après 4h d'agitation, il y a formation d'une phase de couleur brune insoluble dans le dichlorométhane. Ceci montre qu'une réaction a eu lieu. Ensuite, cette phase est séparée de celle de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, analysée par CCM et séchée sous vide.

**RMN <sup>11</sup>B(<sup>1</sup>H)** ( δ ppm, CD<sub>3</sub>CN): 3 (d,2B), -1 (d,2B), -3(d, 2B), -7.5(d,2B), -15(s,1B), -18(s,1B), -25(d,6B), -29(d,4B).

**RMN <sup>1</sup>H** ( δ ppm, CD<sub>3</sub>CN): 1 (12H,t,CH<sub>3</sub>, Bu<sub>4</sub>N), 1.3 (8H, sextuplet,CH<sub>2</sub>, Bu<sub>4</sub>N ), 1.6 (8H,quin,CH<sub>2</sub>, Bu<sub>4</sub>N), 2.2 (2H,s,NH<sub>2</sub>), 3.1 (8H,m,CH<sub>2</sub>, Bu<sub>4</sub>N ).

**RMN <sup>13</sup>C** ( δ ppm, CD<sub>3</sub>CN): 15 (CH<sub>3</sub>, Bu<sub>4</sub>N), 20 (CH<sub>2</sub>, Bu<sub>4</sub>N), 25 (CH<sub>2</sub>, Bu<sub>4</sub>N), 60 (CH<sub>2</sub>, Bu<sub>4</sub>N).

**IR** (ATR, δ, cm<sup>-1</sup>): 2560 (B-H ap.), 2462 (B-H eq.), 1101 (B-H déformé), 878 (B-B), 1520 (-CONH-), 2926-2990 (CH<sub>2</sub> et CH<sub>3</sub>).

**Spectrométrie de masse (MS/ESI):** m/z (exp) = 279, (m/z théo = 279).

**Analyse élémentaire pour le composé C<sub>33</sub>H<sub>84</sub>B<sub>10</sub>N<sub>4</sub>O :** C, 59.95, H, 12.81, B, 16.35, N, 8.46, O, 2.42. % trouvé : C, 61.32, H, 11.96, B, 16.05, N, 8.47, O, 2.2.

## II.5.Références

1. Neish, A.C., Studies on chloroplasts: their chemical composition and the distribution of certain metabolites between the chloroplasts and the remainder of the leaf<sup>1</sup>. *Biochemical Journal*, 1939. **33**(3): p. 300.
2. Bradfield, J., Plant carbonic anhydrase. *Nature*, 1947. **159**(4040): p. 467-468.
3. Veitch, F. and L. Blankenship, Carbonic anhydrase in bacteria. *Nature*, 1963. **197**(4862): p. 76-77.
4. Alber, B.E. and J.G. Ferry, A carbonic anhydrase from the archaeon *Methanosarcina thermophila*. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 1994. **91**(15): p. 6909-6913.
5. Amoroso, G., et al., The gene NCE103 (YNL036w) from *Saccharomyces cerevisiae* encodes a functional carbonic anhydrase and its transcription is regulated by the concentration of inorganic carbon in the medium. *Molecular microbiology*, 2005. **56**(2): p. 549-558.
6. Supuran, Claudiu T., Structure and function of carbonic anhydrases. *Biochemical Journal*, 2016. **473**(14): p. 2023-2032.
7. Meldrum, N., Some properties of carbonic anhydrase, the CO<sub>2</sub> enzyme present in blood. *J. Physiol.*, 1932. **75**: p. 15-16.
8. Hewett-Emmett, D., et al., Origins and Molecular Evolution of the Carbonic Anhydrase Isozymes a. 1984.
9. Roberts, S.B., T.W. Lane, and F.M. Morel, Carbonic anhydrase in the marine diatom *Thalassiosira weissflogii* (Bacillariophyceae) 1. *Journal of Phycology*, 1997. **33**(5): p. 845-850.
10. Lane, T.W., et al., A cadmium enzyme from a marine diatom. *Nature*, 2005. **435**(7038): p. 42-42.
11. Del Prete, S., et al., Discovery of a new family of carbonic anhydrases in the malaria pathogen *Plasmodium falciparum*—The  $\eta$ -carbonic anhydrases. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 2014. **24**(18): p. 4389-4396.
12. Kikutani, S., et al., Thylakoid luminal  $\theta$ -carbonic anhydrase critical for growth and photosynthesis in the marine diatom *Phaeodactylum tricornutum*. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 2016. **113**(35): p. 9828-9833.
13. Angeli, A., et al., Inhibition of  $\alpha$ -,  $\beta$ -,  $\gamma$ -,  $\delta$ -,  $\zeta$ - and  $\eta$ -class carbonic anhydrases from bacteria, fungi, algae, diatoms and protozoans with famotidine. *Journal of Enzyme Inhibition and Medicinal Chemistry*, 2019. **34**(1): p. 644-650.
14. Berrino, E., et al., Inhibition of  $\alpha$ -,  $\beta$ -,  $\gamma$ -, and  $\delta$ -carbonic anhydrases from bacteria and diatoms with N'-aryl-N-hydroxy-ureas. *Journal of Enzyme Inhibition and Medicinal Chemistry*, 2018. **33**(1): p. 1194-1198.
15. Hewett-Emmett, D., Evolution and distribution of the carbonic anhydrase gene families. *The Carbonic Anhydrases*, 2000: p. 29-76.
16. Supuran, C.T. and A. Scozzafava, Carbonic anhydrase inhibitors and their therapeutic potential. *Expert Opinion on Therapeutic Patents*, 2000. **10**(5): p. 575-600.
17. Supuran, C.T. and A. Scozzafava, Applications of carbonic anhydrase inhibitors and activators in therapy. *Expert Opinion on Therapeutic Patents*, 2002. **12**(2): p. 217-242.
18. Supuran, C.T., A. Scozzafava, and A. Casini, Carbonic anhydrase inhibitors. *Medicinal research reviews*, 2003. **23**(2): p. 146-189.
19. Briganti, F., et al., Carbonic anhydrase catalyzes cyanamide hydration to urea: is it mimicking the physiological reaction? *JBIC Journal of Biological Inorganic Chemistry*, 1999. **4**(5): p. 528-536.
20. Guerri, A., et al., Mechanism of cyanamide hydration catalyzed by carbonic anhydrase II suggested by cryogenic X-ray diffraction. *Biochemistry*, 2000. **39**(40): p. 12391-12397.
21. Supuran, C.T., C.W. Conroy, and T.H. Maren, Is cyanate a carbonic anhydrase substrate? *Proteins: Structure, Function, and Bioinformatics*, 1997. **27**(2): p. 272-278.
22. Lindskog, S. and D.N. Silverman, The catalytic mechanism of mammalian carbonic anhydrases. *The carbonic anhydrases*, 2000: p. 175-195.
23. Christianson, D.W. and C.A. Fierke, Carbonic anhydrase: evolution of the zinc binding site by nature and by design. *Accounts of Chemical Research*, 1996. **29**(7): p. 331-339.

24. Bertini, I., C. Luchinat, and A. Scozzafava, Carbonic anhydrase: an insight into the zinc binding site and into the active cavity through metal substitution, in *Biochemistry*. 1982, Springer. p. 45-92.
25. Stams, T. and D.W. Christianson, X-ray crystallographic studies of mammalian carbonic anhydrase isozymes. *The carbonic anhydrases*, 2000: p. 159-174.
26. Neri, D. and C.T. Supuran, Interfering with pH regulation in tumours as a therapeutic strategy. *Nature reviews Drug discovery*, 2011. **10**(10): p. 767-777.
27. Alterio, V., et al., Crystal structure of the catalytic domain of the tumor-associated human carbonic anhydrase IX. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 2009. **106**(38): p. 16233-16238.
28. Whittington, D.A., et al., Crystal structure of the dimeric extracellular domain of human carbonic anhydrase XII, a bitopic membrane protein overexpressed in certain cancer tumor cells. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 2001. **98**(17): p. 9545-9550.
29. Ebbesen, P., et al., Taking advantage of tumor cell adaptations to hypoxia for developing new tumor markers and treatment strategies. *Journal of enzyme inhibition and medicinal chemistry*, 2009. **24**(sup1): p. 1-39.
30. Švastová, E., et al., Hypoxia activates the capacity of tumor-associated carbonic anhydrase IX to acidify extracellular pH. *FEBS letters*, 2004. **577**(3): p. 439-445.
31. Supuran, C.T., Carbonic anhydrases: novel therapeutic applications for inhibitors and activators. *Nature reviews Drug discovery*, 2008. **7**(2): p. 168-181.
32. Dubois, L., et al., Imaging of CA IX with fluorescent labelled sulfonamides distinguishes hypoxic and (re)-oxygenated cells in a xenograft tumour model. *Radiotherapy and Oncology*, 2009. **92**(3): p. 423-428.
33. Ahlskog, J.K., et al., In vivo targeting of tumor-associated carbonic anhydrases using acetazolamide derivatives. *Bioorganic & medicinal chemistry letters*, 2009. **19**(16): p. 4851-4856.
34. Lou, Y., et al., Targeting Tumor Hypoxia: Suppression of Breast Tumor Growth and Metastasis by Novel Carbonic Anhydrase IX Inhibitors Targeted Inhibition of CAIX Suppresses Breast Cancer Progression Targeted Inhibition of CAIX Suppresses Breast Cancer Progression. *Cancer research*, 2011. **71**(9): p. 3364-3376.
35. Pacchiano, F., et al., Ureido-substituted benzenesulfonamides potently inhibit carbonic anhydrase IX and show antimetastatic activity in a model of breast cancer metastasis. *Journal of medicinal chemistry*, 2011. **54**(6): p. 1896-1902.
36. McDonald, P.C., et al., Recent developments in targeting carbonic anhydrase IX for cancer therapeutics. *Oncotarget*, 2012. **3**(1): p. 84.
37. Pastorek, J., et al., Cloning and characterization of MN, a human tumor-associated protein with a domain homologous to carbonic anhydrase and a putative helix-loop-helix DNA binding segment. *Oncogene*, 1994. **9**(10): p. 2877-2888.
38. Türeci, Ö., et al., Human carbonic anhydrase XII: cDNA cloning, expression, and chromosomal localization of a carbonic anhydrase gene that is overexpressed in some renal cell cancers. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 1998. **95**(13): p. 7608-7613.
39. Benej, M., et al., CA IX stabilizes intracellular pH to maintain metabolic reprogramming and proliferation in hypoxia. *Frontiers in oncology*, 2020. **10**: p. 1462.
40. Cecchi, A., et al., Carbonic anhydrase inhibitors. Design of fluorescent sulfonamides as probes of tumor-associated carbonic anhydrase IX that inhibit isozyme IX-mediated acidification of hypoxic tumors. *Journal of medicinal chemistry*, 2005. **48**(15): p. 4834-4841.
41. Swietach, P., et al., Tumor-associated carbonic anhydrase 9 spatially coordinates intracellular pH in three-dimensional multicellular growths. *Journal of Biological Chemistry*, 2008. **283**(29): p. 20473-20483.
42. Swietach, P., et al., The role of carbonic anhydrase 9 in regulating extracellular and intracellular pH in three-dimensional tumor cell growths. *Journal of Biological Chemistry*, 2009. **284**(30): p. 20299-20310.
43. Svastova, E., et al., Carbonic anhydrase IX interacts with bicarbonate transporters in lamellipodia and increases cell migration via its catalytic domain. *Journal of Biological Chemistry*, 2012. **287**(5): p. 3392-3402.
44. Csaderova, L., et al., The effect of carbonic anhydrase IX on focal contacts during cell spreading and migration. *Frontiers in physiology*, 2013. **4**: p. 271.

45. Guler, O.O., G.D. Simone, and C.T. Supuran, Drug design studies of the novel antitumor targets carbonic anhydrase IX and XII. *Current medicinal chemistry*, 2010. **17**(15): p. 1516-1526.
46. Alterio, V., et al., Carbonic anhydrase inhibitors: X-ray and molecular modeling study for the interaction of a fluorescent antitumor sulfonamide with isozyme II and IX. *Journal of the American Chemical Society*, 2006. **128**(25): p. 8329-8335.
47. Carta, F., et al., Sulfonamides incorporating 1, 3, 5-triazine moieties selectively and potently inhibit carbonic anhydrase transmembrane isoforms IX, XII and XIV over cytosolic isoforms I and II: solution and X-ray crystallographic studies. *Bioorganic & medicinal chemistry*, 2011. **19**(10): p. 3105-3119.
48. Garaj, V., et al., Carbonic anhydrase inhibitors: synthesis and inhibition of cytosolic/tumor-associated carbonic anhydrase isozymes I, II, and IX with sulfonamides incorporating 1, 2, 4-triazine moieties. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 2004. **14**(21): p. 5427-5433.
49. Garaj, V., et al., Carbonic anhydrase inhibitors: novel sulfonamides incorporating 1, 3, 5-triazine moieties as inhibitors of the cytosolic and tumour-associated carbonic anhydrase isozymes I, II and IX. *Bioorganic & medicinal chemistry letters*, 2005. **15**(12): p. 3102-3108.
50. Van Berkel, M.A. and J.L. Elefritz, Evaluating off-label uses of acetazolamide. *The Bulletin of the American Society of Hospital Pharmacists*, 2018. **75**(8): p. 524-531.
51. Shukralla, A.A., E. Dolan, and N. Delanty, Acetazolamide: Old drug, new evidence? *Epilepsia Open*, 2022. **7**(3): p. 378-392.
52. Goszczyński, T.M., et al., Interactions of boron clusters and their derivatives with serum albumin. *Scientific reports*, 2017. **7**(1): p. 1-12.
53. Stockmann, P., et al., New keys for old locks: Carborane-containing drugs as platforms for mechanism-based therapies. *Chemical Society Reviews*, 2019. **48**(13): p. 3497-3512.
54. Fanfrlík, J., et al., Interaction of heteroboranes with biomolecules Part 2. The effect of various metal vertices and exo-substitutions. *Physical Chemistry Chemical Physics*, 2007. **9**(17): p. 2085-2093.
55. Fox, M., et al., Deboronation of C-substituted ortho-and meta-closo-carboranes using "wet" fluoride ion solutions. *Polyhedron*, 1996. **15**(4): p. 565-571.
56. Issa, F., M. Kassiou, and L.M. Rendina, Boron in drug discovery: carboranes as unique pharmacophores in biologically active compounds. *Chemical reviews*, 2011. **111**(9): p. 5701-5722.
57. Scholz, M. and E. Hey-Hawkins, Carbaboranes as pharmacophores: properties, synthesis, and application strategies. *Chemical Reviews*, 2011. **111**(11): p. 7035-7062.
58. Kugler, M., et al., The structural basis for the selectivity of sulfonamido dicarbaboranes toward cancer-associated carbonic anhydrase IX. *Journal of enzyme inhibition and medicinal chemistry*, 2020. **35**(1): p. 1800-1810.
59. Grüner, B., et al., Cobalt bis (dicarbollide) alkylsulfonamides: Potent and highly selective inhibitors of tumor specific carbonic anhydrase IX. *ChemPlusChem*, 2021. **86**(3): p. 352-363.
60. Kugler, M., et al., Inhibitors of CA IX enzyme based on polyhedral boron compounds. *ChemBioChem*, 2021. **22**(18): p. 2741-2761.
61. Shelly, K., C.B. Knobler, and M.F. Hawthorne, Synthesis of monosubstituted derivatives of closo-decahydrodecaborate (2-). X-ray crystal structures of [closo-2-B<sub>10</sub>H<sub>9</sub>CO]- and [closo-2-B<sub>10</sub>H<sub>9</sub>NCO] 2. *Inorganic Chemistry*, 1992. **31**(13): p. 2889-2892.
62. Verpoorte, J.A., S. Mehta, and J.T. Edsall, Esterase activities of human carbonic anhydrases B and C. *Journal of biological chemistry*, 1967. **242**(18): p. 4221-4229.
63. Cha, S., Tight-binding inhibitors—I: Kinetic behavior. *Biochemical pharmacology*, 1975. **24**(23): p. 2177-2185.

# **Chapitre III:**

## **Fonctionnalisation des dérivés du décaborate par réaction de Grignard**

### III.1.Introduction

L'activation de la liaison B-H en B-C dans les clusters du bore constitue un objectif depuis longtemps. Elle est importante pour diverses applications.

Les clusters de bore alkylés ont une grande importance dans les applications biologiques et surtout la BNCT. Ils sont constitués d'une tête chargée (cluster de bore anionique) et d'une queue lipophile (généralement une chaîne alkyle). Par leur structure, ils peuvent être des candidats utiles pour l'incorporation dans les bicouches lipophiliques ou dans le noyau des liposomes unilamellaires. En réalité, les liposomes peuvent se localiser sélectivement dans les tumeurs. De ce fait, les liposomes chargés en bore constituent une voie prometteuse pour le traitement du cancer par BNCT.

Depuis des décennies, la transformation de la liaison B-H en B-C a été étudiée pour les clusters o-carboranes et les dodecaborates  $[B_{12}H_{12}]^{2-}$ . De plus, il y a quelques exemples sur la formation de la liaison B-C dans le cluster decaborate  $[B_{10}H_{10}]^{2-}$ . Toutefois, ces réactions décrites dans la littérature avec chacun de ces clusters possèdent des limitations. En ce qui suit, nous allons exposer les couplages déjà effectués avec les trois types de cluster pour former des dérivés avec une liaison B-C.

Pour le même but "activation de la liaison B-H en B-C", nous nous sommes orientés vers un couplage non catalytique et plus particulièrement avec des agents d'alkylations tels que les réactifs de Grignard  $RMgX$ . Ce type de couplage directe n'a jamais été étudié avec les closo-decaborates  $[B_{10}H_{10}]^{2-}$ .

Dans ce chapitre, nous exposons en premier lieu les différentes méthodes utilisées décrites dans la littérature pour former des liaisons B-C dans les clusters o-carboranes, closo-dodecaborate et closo-decaborate. En second lieu, nous exposerons et discutons les réactions entre le dérivé carbonyle du closo-décaborate  $[2-B_{10}H_9CO]^-$  et les réactifs de Grignard  $RMgX$ .

### III.2.Les clusters de bore avec liaison B-C

Dans cette partie nous allons exposer les clusters de bore (o-carboranes, dodecaborate, decaborate) ayant une ou plusieurs liaisons B-C au sein de la cage.

#### III.2.1.Formation de la liaison B-C dans les o-carboranes

En 1965, le premier cluster o-carborane avec une liaison B-C a été synthétisé suite à une réaction d'insertion du dichlorure de phényle de bore ( $BCl_2Ph$ ) à la cage  $[nido-7,8-C_2B_9H_{10}]^{2-}$  (Schéma 16). De ce fait, le fragment avec liaison B-C a été formé et un nouveau dérivé de o-carborane est obtenu par cette réaction.[1]

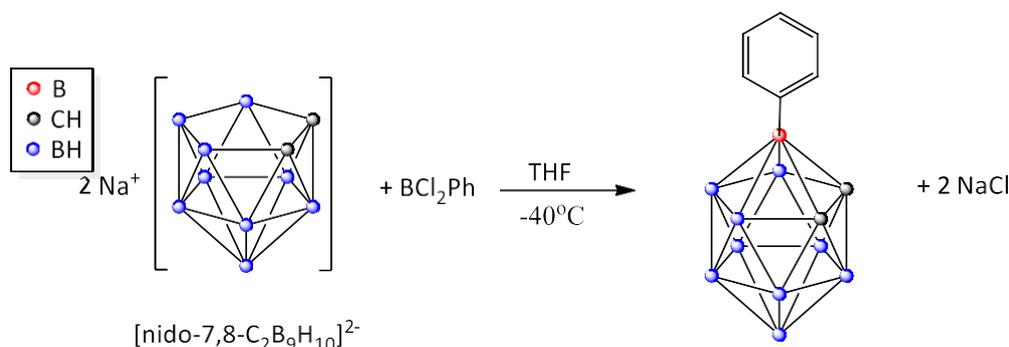


Schéma 16. Synthèse du 1<sup>er</sup> cluster o-carborane avec une liaison B-C

Par la suite, deux stratégies ont été mises en évidence pour un couplage direct de la cage o-carborane aboutissant à la formation de la liaison B-C :

La première, développée en 1981 par Plešek et al., se base sur la réaction de type Friedel-Crafts. C'est une approche assez simple mais s'avère présente quelques inconvénients. La deuxième repose sur des catalyseurs à base de palladium.

En effet, les auteurs ont synthétisé une cage o-carborane avec une liaison B-C suite à une substitution électrophile en présence des agents d'alkylation ( MeX, EtX et i-PrX (X= Cl, Br)) dans CS<sub>2</sub> et en utilisant AlCl<sub>3</sub> comme catalyseur .[2]

Cette réaction qui est de type Friedel-Crafts a été testée sur l'o-carborane. Prenons l'exemple entre le cluster et EtBr en utilisant un acide de Lewis *i.e.* AlCl<sub>3</sub> [3] (schéma 17) : L'inconvénient de cette réaction est qu'elle aboutit à un mélange de produits avec des substitutions multiples. Ce fait peut être expliquer par la présence de l'éthyle qui active le cluster et favorise l'insertion d'autres groupements éthyles.

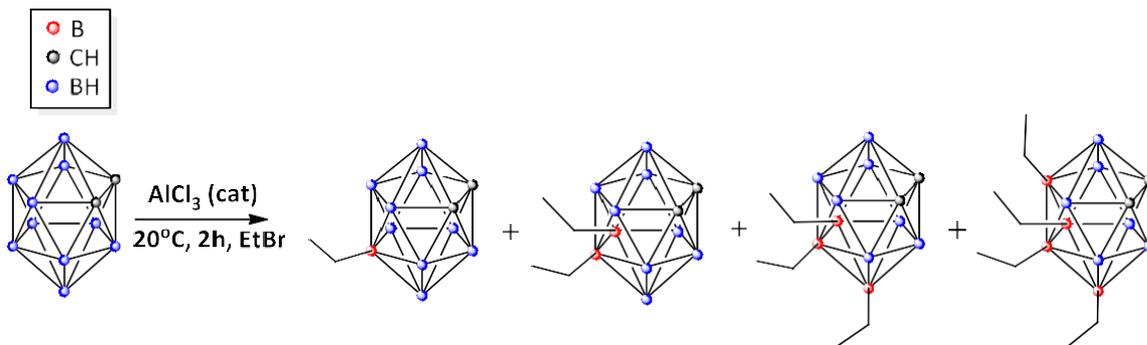


Schéma 17. Réaction de type Friedel-Crafts avec l'o-carborane

Suite à la formation d'un mélange de produits mono et polysubstitués par réaction de type Friedel-Crafts et l'échec de les séparer, l'équipe de Hawthorne a procédé à la production du dérivé pur "o-carborane Tetra-substitué" en utilisant l'acide triflique en présence d'iodométhane (iodure de méthyle) MeI (Schéma 18(a)).

Plus tard, A. Herzog et al. ont réussi à synthétiser le dérivé octa-B-méthyl-o-carborane avec un rendement élevé après 50h de réaction en présence d'un excès de MeI et de deux équivalents d'AlCl<sub>3</sub>. Cette réaction a été suivie par une déprotonation des deux sommets C-H par le BuLi aboutissant à la formation du dérivé deca-méthyl dont seuls huit sommets bore sont substitués par des groupements méthyle. [4] (Schéma 18(b))

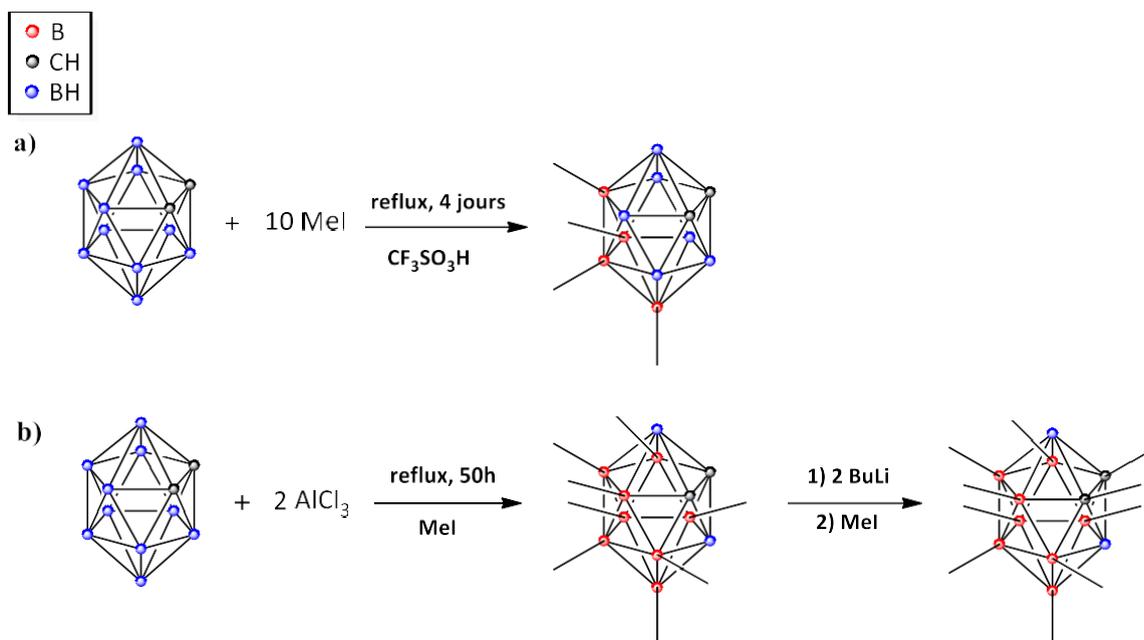


Schéma 18. Réactions de synthèse des deux composés : (a) tétra-B-méthyl-o-carborane et (b) decaméthyl-o-carborane dans les conditions de réaction de type Friedel-Crafts

En se basant sur ce qui précède, nous pouvons remarquer que malgré la large substitution du cluster par des groupements R (Formation de quatre à huit liaisons B-C dans la cage), cette réaction se caractérise par sa faible régiosélectivité.

Afin de produire des dérivés du cluster o-carborane plus régiosélectifs, une réaction de type Kumada-Corriu a été étudiée. Ce type de réaction consiste à faire réagir des réactifs de Grignard avec des halogénures organiques en présence d'un catalyseur à base de palladium.

En 1982, le premier exemple a été reporté par L. Zakharkin et al. Il s'agit d'une réaction de substitution de B-I par B-C qui a été réalisée par l'action d'un excès de réactif organomagnésien sur le XXXBI en présence du catalyseur  $[\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4]$  dans de l'éther diéthylique à reflux. [5] (Schéma 19)

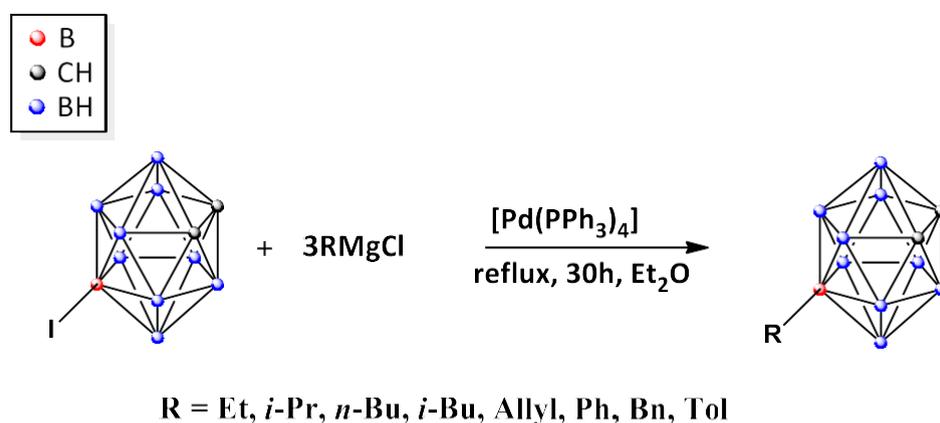


Schéma 19. Première réaction de type Kumada-Corriu avec l'o-carborane pour former une liaison B-C

Ce type de réaction a été généralisé sur les o-carboranes pour aboutir à des substitutions régiosélectives par des groupements alkyl. La réaction du composé 3-iodo-o-carborane avec un réactif de Grignard, en présence du catalyseur à base de palladium  $[\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2]$  a abouti à la mono-alkylation du 3-iodo-o-carborane et la formation du 3-ethyl-o-carborane. De même, la réaction du 9,12-diiodo-o-carborane dans les mêmes conditions a permis la formation du dérivé 9,12-diethyl-o-carborane. [6] (Schéma 20)

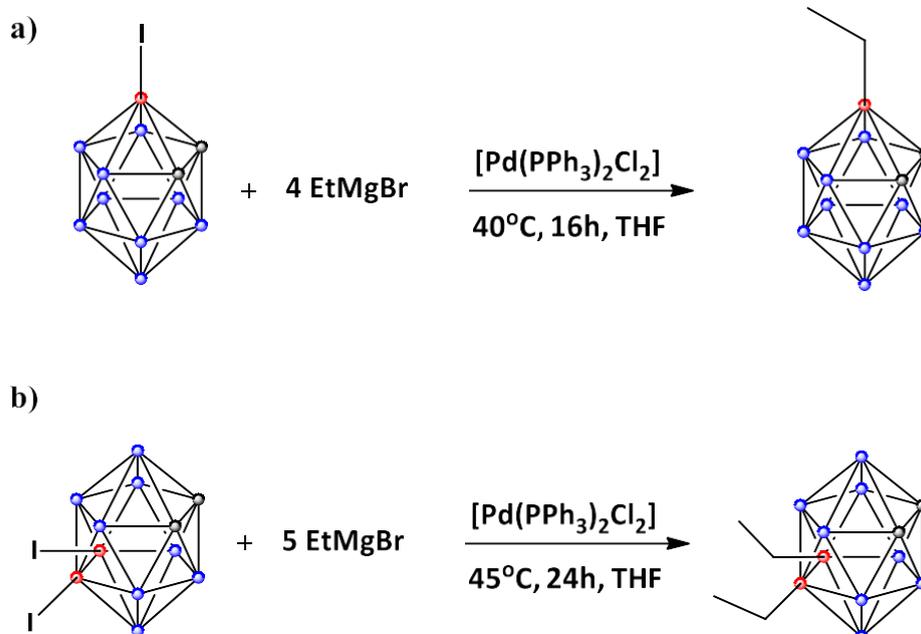
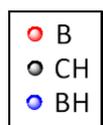


Schéma 20. (a) monoalkylation du dérivé 3-iodo-o-carborane (b) dialkylation du dérivé 9,12-diiodo-o-carborane

Les réactions citées ci-dessus montrent que le palladium est un excellent catalyseur pour la formation des liaisons B-C dans des positions sélectives. Pour cela, d'autres exemples ont été reportés par Vinas et al. Ils ont pu isoler des dérivés phényliques, bi-phényliques et anthracenyliques en partant des composés 3-iodo-o-carborane et 3-bromo-o-carborane (Schéma 21). [7]

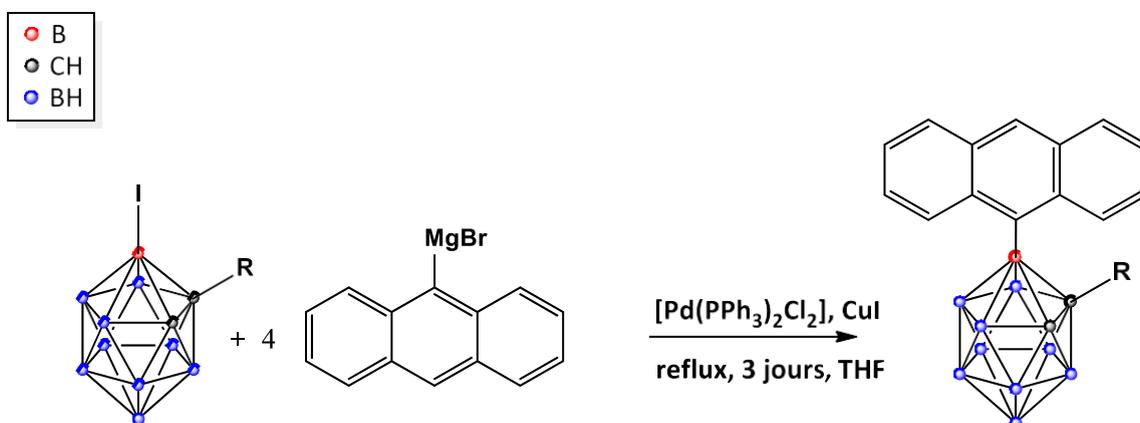


Schéma 21. Réaction de type Kumada-Corriu pour la formation d'une liaison B-C

De même, des alkylations sélectives en positions 3 et 6 ont été étudiées. Ces réactions ont eu lieu en partant de 3,6-diiodo-o-carborane avec un réactif de Grignard RMgBr en présence du catalyseur  $[Pd(PPh_3)_2Cl_2]$  et du CuI dans le solvant THF et à reflux (Schéma 22). [8]

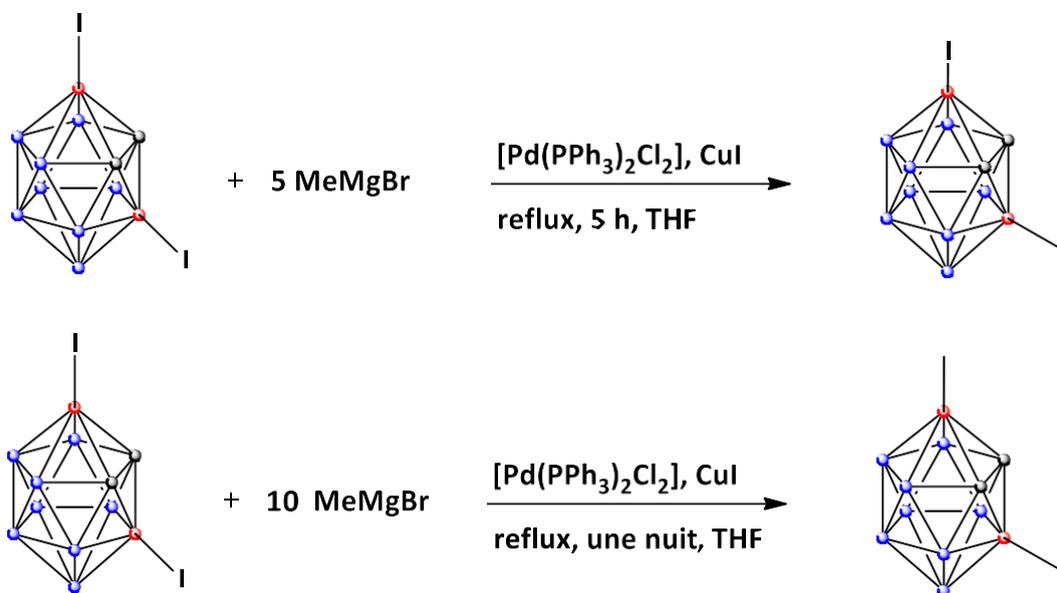
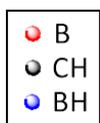


Schéma 22. Synthèse du dérivé 3-I-6-Me-o-carborane et 3,6-diméthyl-o-carborane par réaction Kumada

En utilisant les mêmes conditions de synthèse énumérés avant, le cluster o-carborane a été substitué avec des groupements R (R = Ar, allyl, ethynyl). (Schéma 23)

En ce qui concerne la synthèse des deux dérivés [9] : Le 9-éthynyl-o-carborane et le 9,12-diéthynyl-o-carborane, elle se fait suivant les étapes suivantes (Schéma 24) :

- Dans une première étape, l'o-carborane a été iodé pour obtenir l'o-carborane mono- et diiodé.
- Ensuite, ces produits isolés réagissent en présence de Pd avec un ou deux équivalents de  $\text{Me}_3\text{SiC}\equiv\text{CMgBr}$  dans du THF à reflux pour obtenir les dérivés mono- et di-triméthylsilylalkynyl.
- Enfin, les dérivés ont été désilylés par de l'éthoxyde de sodium dans de l'éthanol pour donner le produit final avec une formation de liaison B-Csp sur l'o-carborane.

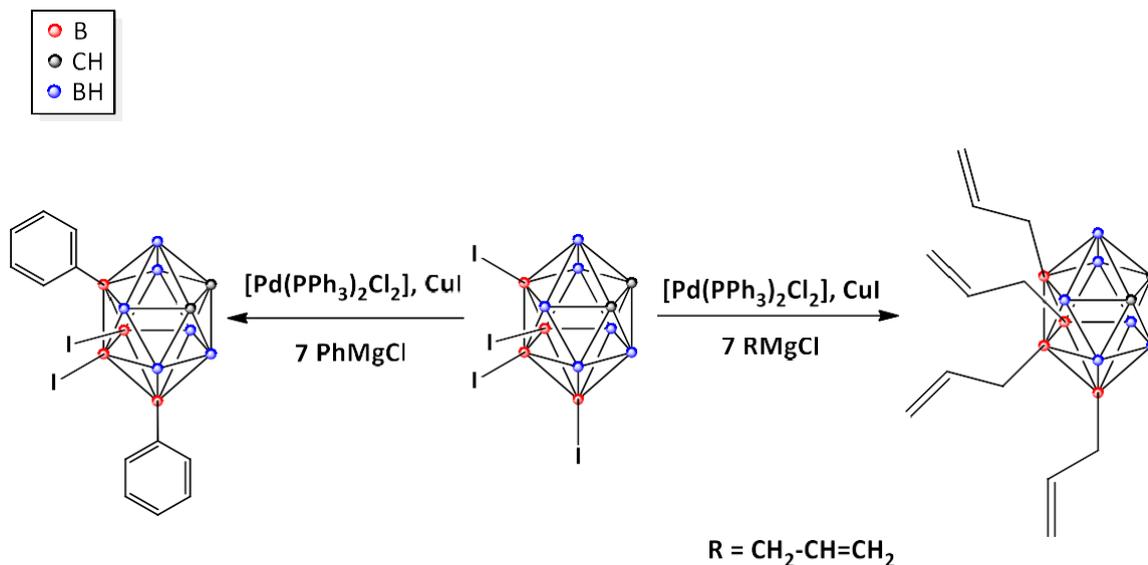


Schéma 23. Synthèse des différents dérivés de l'*o*-carborane avec des liaisons B-C

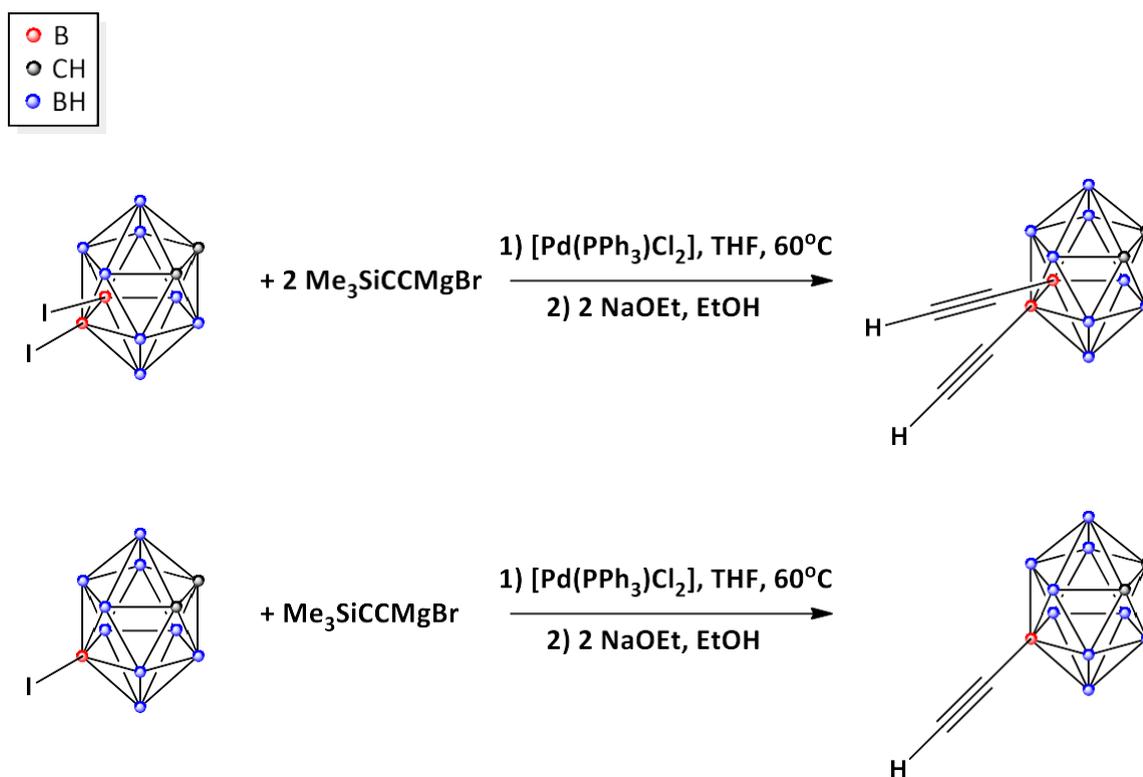


Schéma 24. Synthèse des deux dérivés : 9,12-diéthynyl-*o*-carborane et 9-éthynyl-*o*-carborane

En 2017, une réaction de substitution nucléophile directe des liaisons B-H des *o*-carboranes par des réactifs de Grignard en l'absence de tout métal de transition a été étudiée. Elle a conduit à la synthèse régiosélective d'une série de 4-alkyl-1,2-diaryl-*o*-carboranes avec des rendements très élevés (Schéma 25). La présence de deux groupements aryles attracteurs d'électrons sur les atomes de carbone de la cage est important pour réaliser la réaction. La régiosélectivité est contrôlée à la fois par des facteurs électroniques et stériques. Dans une telle réaction de substitution nucléophile B(4)-H en cage, la présence de deux groupes aryles sur deux atomes de carbone de la cage est indispensable pour diminuer la densité électronique sur le sommet du B(4)-H et pour empêcher le B(3)-H (le plus déficient en électrons) d'être attaqué par les nucléophiles. Ces résultats indiquent l'impact considérable des substituants carbonés de la cage sur les réactions de substitution nucléophile B-H de

la cage, suggérant que la substitution nucléophile sélective B-H de la cage parmi dix sommets B-H peut être réalisée en ajustant les propriétés électroniques/stériques de deux substituants de la cage.[10]

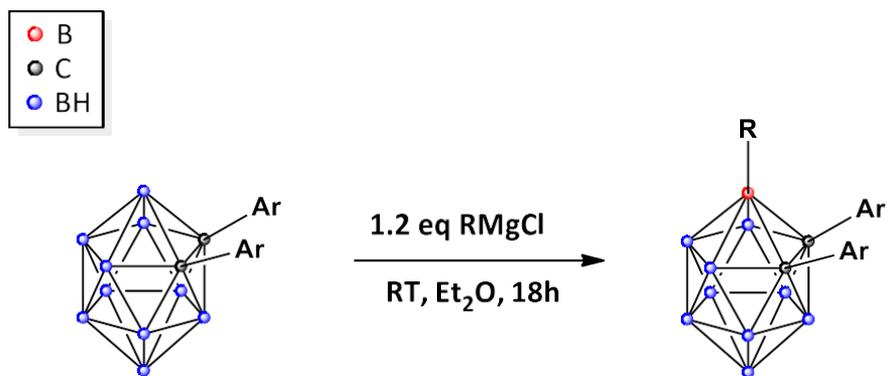


Schéma 25. Réaction de substitution des o-carboranes par les réactifs de Grignard

C. Tang et al. ont rapporté une étude d'alkylation/arylation nucléophile régiosélective en utilisant un organomagnésien. Des o-carboranes substitués en positions B(3,6) les plus déficitaires en électrons ou aux sites B(9,12) les plus riches en électrons ont été synthétisés (Schéma 26). [11, 12]

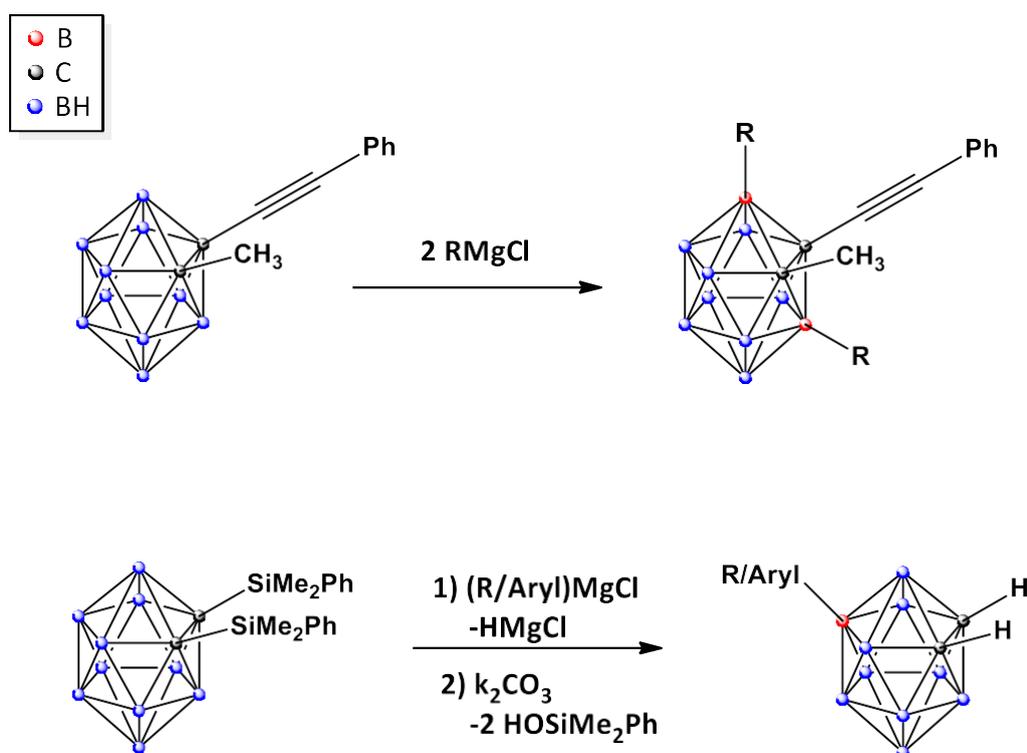


Schéma 26. Réactions d'alkylation/arylation régiosélectives des o-carboranes

La régiosélectivité peut être contrôlée en ajustant les propriétés électroniques et/ou stériques des substituants présents sur les deux atomes de carbone de la cage:

1. Si les substituants sont moins volumineux et attirent des électrons, la substitution nucléophile est favorisée sur les B(3,6)-H
2. Si les substituants sont attracteurs d'électrons d'une taille appropriée (aryles), ils favorisent la substitution nucléophile sur les B(4,5,7,11)-H
3. L'emploi des groupes à forte encombrement stérique est très important pour bloquer les sommets B(3,4,5,6,7,11)-H et favoriser ainsi la substitution sur B(9,12)-H.

### III.2.2. Formation de la liaison B-C dans le dodecaborate $[B_{12}H_{12}]^{2-}$

En 1991, Des dérivés de cluster dodecaborate mono-, di- et tri-substitués ont été obtenus suite à une réaction avec des halogénobenzènes sans solvant (Schéma 27) [13]. Elle ne nécessite ni acide ni métal pour activer la liaison B-H en B-C.

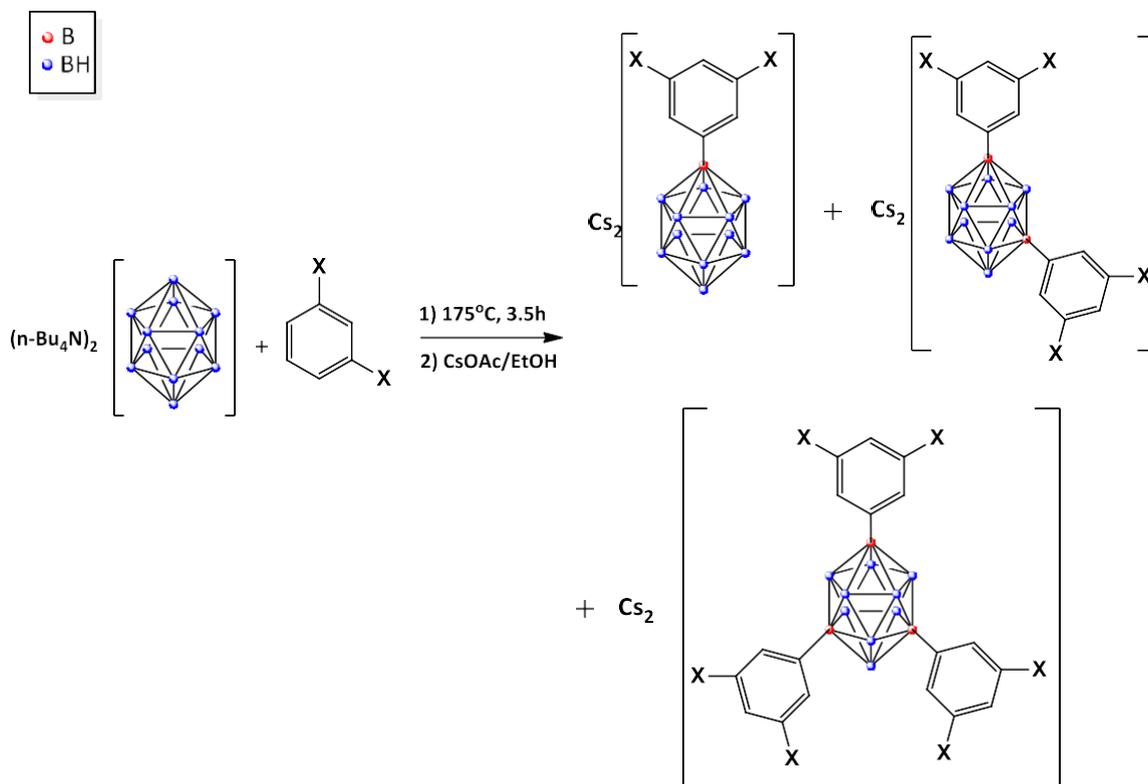


Schéma 27. Synthèse des dérivés du closo-dodecaborates avec une ou plusieurs liaisons B-C.

Afin de former une liaison B-C, une réaction de couplage avec le dérivé 1-iodo-dodecaborate a été étudiée. Ce couplage se fait par réaction entre le  $[B_{12}H_{11}]^{2-}$  et le  $RZnCl$  en présence du catalyseur  $(Ph_3P)_4Pd$  dans le solvant THF. Il aboutit à la formation des dérivés de formule générale  $[1-B_{12}H_{11}R]^{2-}$  avec  $R =$  méthyle, phényle (Schéma 28) [14].

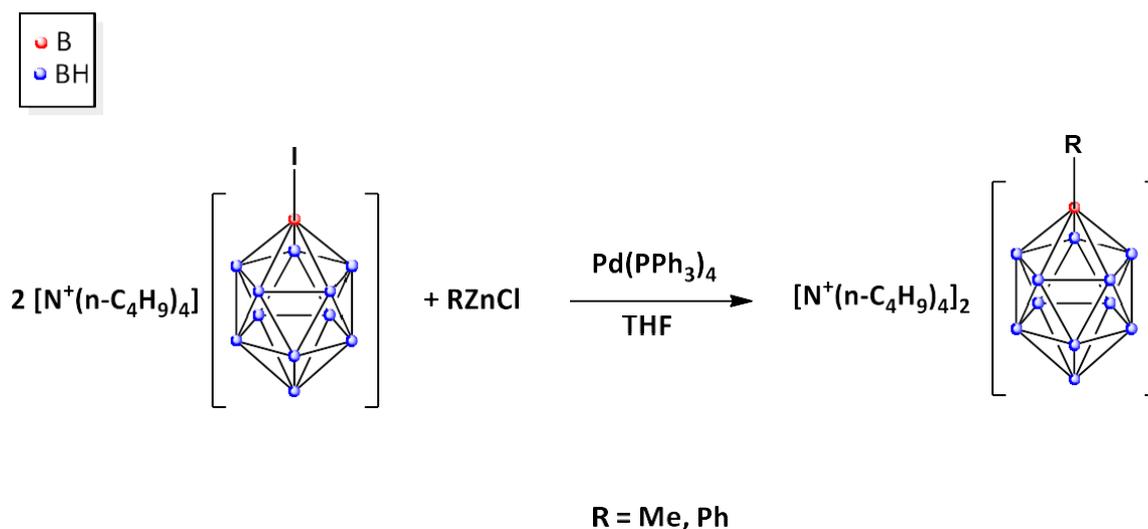


Schéma 28. Alkylation du composé 1-iodo-dodecaborate

En partant du même dérivé de départ, mais en utilisant le type de réaction « kumada-Corriu », des dérivés  $[1-B_{12}H_{11}R]^{2-}$  ont été également synthétisés.

Le dianion  $[B_{12}H_{11}]^{2-}$  a réagi avec des réactifs de Grignard en présence d'un catalyseur à base de Pd pour conduire à la formation des dérivés avec des fonctions alkyles et aryles (schéma 29). [15]

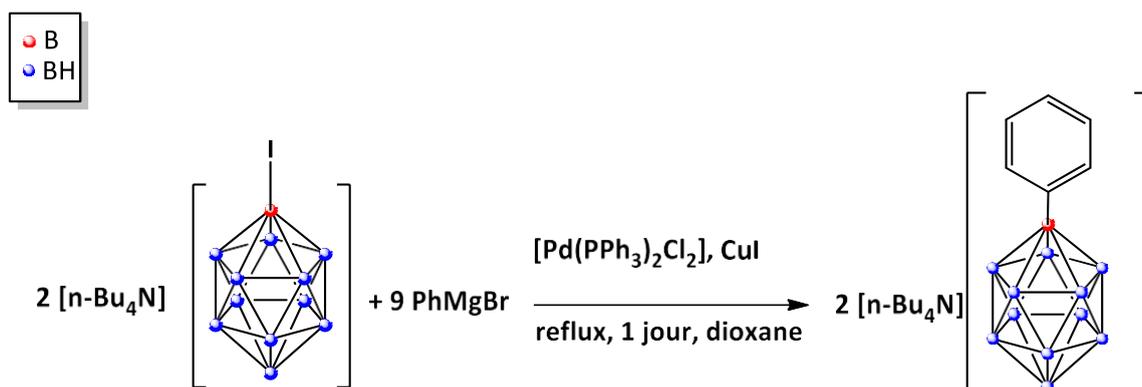


Schéma 29. Obtention de la liaison B-C par réaction Kumada-Corriu en partant du mono-iodo-dodecaborate

La production d'un dérivé dodecaborate totalement méthylé a été rapportée en 1999 par Peymann et al. [16]

Elle consiste à faire réagir le cluster dodecaborate avec un large excès d'agents alkylants puissants tels que  $\text{AlMe}_3/\text{MeI}$  et pendant une longue durée (11 jours). [16] (Schéma 30)

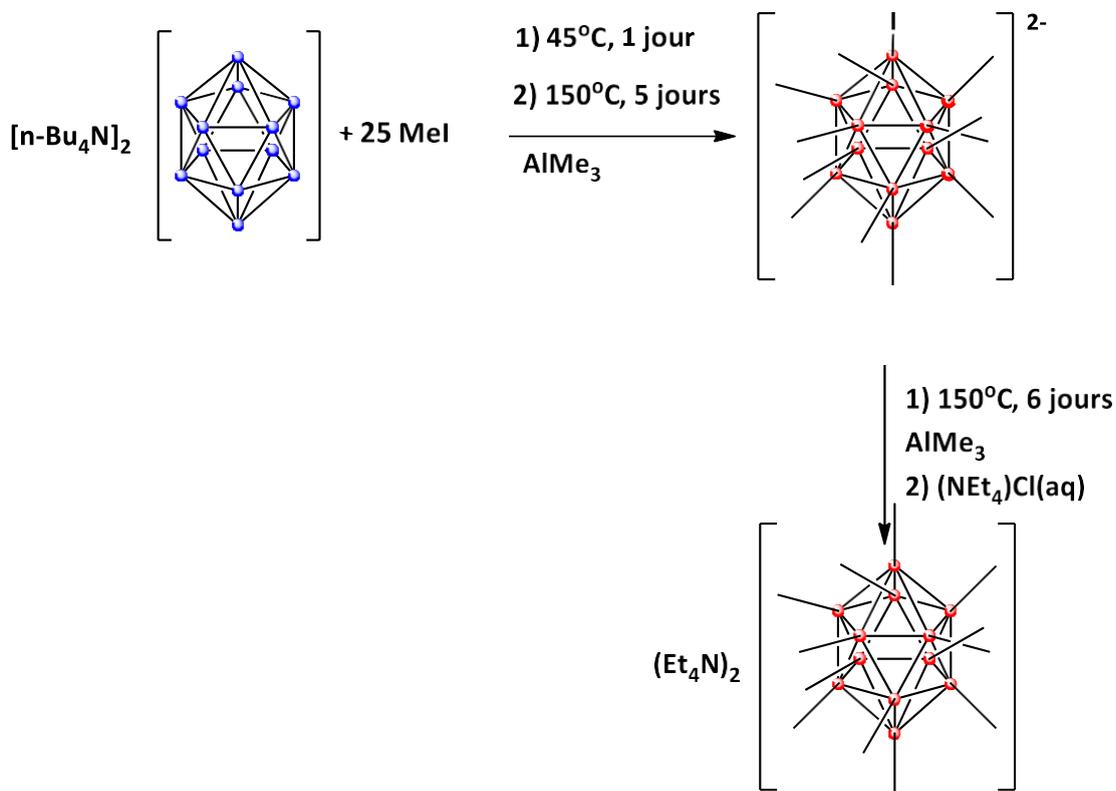


Schéma 30. Synthèse d'un dérivé du cluster closo-dodecaborate perméthylé.

### III.2.3. Formation de la liaison B-C dans les closo-décaborates

Les dérivés du closo-décaborate avec une liaison B-C ont été largement décrits et ont fait l'objet de plusieurs articles. La synthèse de composés avec une liaison -B-COR a été initiée par une réaction entre l'anion closo-décaborate et le chlorure de benzoyle ou le bromure de benzoyle dans l'acétonitrile, aboutissant à un nouveau dérivé de formule  $[2\text{-B}_{10}\text{H}_9\text{COPh}]^{2-}$  [17, 18] (Schéma 31).

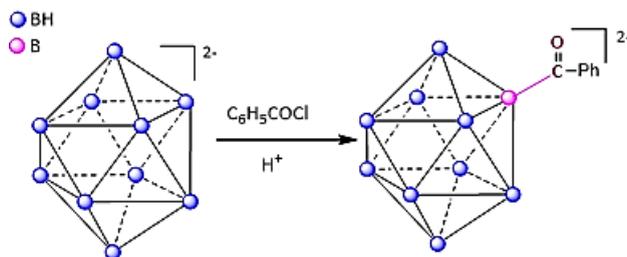


Schéma 31. Réaction acido-catalysée entre le closo-décaborate et le chlorure de benzoyle

D'autre part, la B-alkylation directe du closodécaborate a fait l'objet de quelques études. A titre d'exemple, la réaction de l'acide closodécaborate avec le bromure de tropylium a conduit à la formation du dérivé de tropylium [19-22] de formule  $[2-B_{10}H_9C_7H_6]^{2-}$  (Schéma 32).

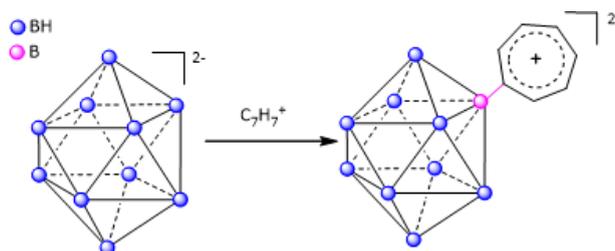


Schéma 32. Synthèse du dérivé tropylium closodécaborate  $[2-B_{10}H_9C_7H_6]^{2-}$

En plus, des dérivés  $[2-B_{10}H_9R]^{2-}$  ont été synthétisés mais en partant cette fois ci des cages ouvertes 1- et 2-  $B_{10}H_{13}C_2H_5$  du décaborane. Leur réaction avec la triéthylamine dans le benzène à reflux permet la synthèse du dérivé éthylclosodécaborate  $[2-B_{10}H_9C_2H_5]^{2-}$  [23]. De même, le dérivé cyclohexyle  $[2-B_{10}H_9C_6H_{11}]^{2-}$  [24] a été préparé par réaction entre 6- $C_6H_{11}$ -5- $(CH_3)_2SB_{10}H_{11}$  et l'hydruire de sodium dans le THF à reflux (schéma 33).

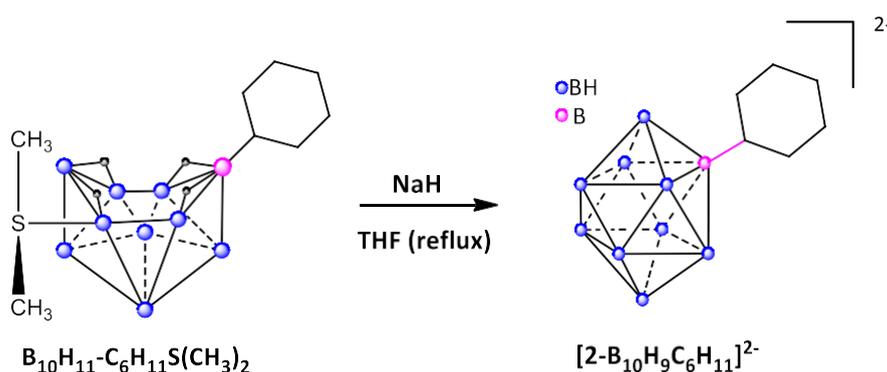


Schéma 33. Réaction de synthèse du dérivé  $[2-B_{10}H_9C_6H_{11}]^{2-}$  en partant d'une cage ouverte

Des tentatives avec succès pour synthétiser des dérivés de formule générale  $[B_{10}H_9R]^{2-}$  ont été menées récemment [25]. Il s'agissait d'une réaction de couplage entre le dérivé  $[1-B_{10}H_9]^{2-}$  et le réactif de Grignard 4-MeO- $C_6H_4MgBr$  en présence du catalyseur à base de palladium (PEPSI-IPr) et aboutit à la formation du composé [closodécaborate-1-Ar] $^{2-}$  (Schéma 34)[25]

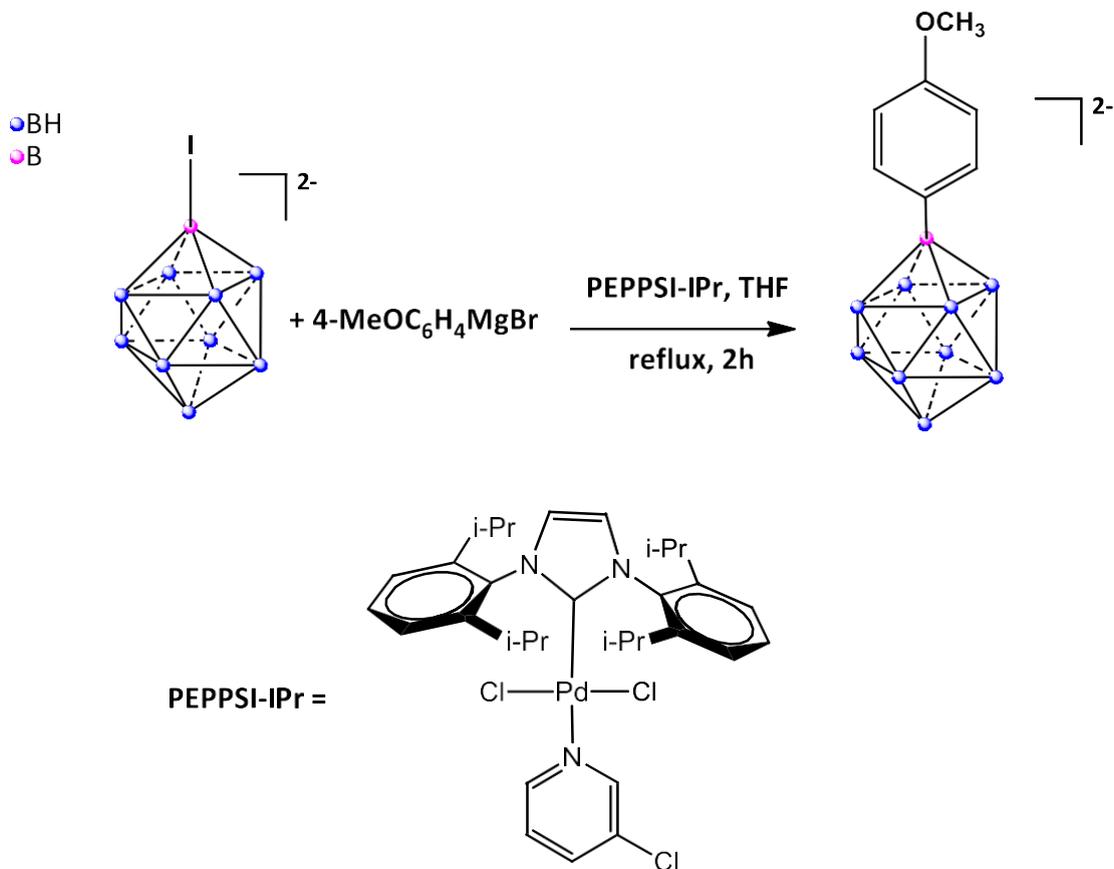


Schéma 34. Synthèse du dérivé  $[B_{10}H_9-1-Ar]^{2-}$

Dans toutes les réactions décrites précédemment, des alkylations/arylations ont eu lieu et des nouveaux dérivés avec liaisons B-C ont été synthétisés. Mais, chaque réaction a ses propres limitations :

- La formation d'un mélange de dérivés dont leur séparation est difficile
- Manque de Régiosélectivité (Réaction Friedel-Crafts)
- Longue durée de réaction
- Réaction nécessite un catalyseur (Réaction de type Kumada-Corriu) , de plus, un dérivé iodé est nécessaire pour cette réaction.
- Synthèse des dérivés  $[B_{10}H_9R]^{2-}$  mais en partant des cages ouvertes.

Notre principal objectif est de procéder à la synthèse d'une liaison B-C d'une manière rapide, sélective et sans utilisation d'un catalyseur. Pour ces raisons, nous avons choisi la voie de couplage par réaction de Grignard en utilisant les agents d'alkylation  $RMgX$ .

En ce qui suit, nous allons exposer les différentes réactions effectuées pour former une liaison B-C au sein de la cage.

### III.3.Résultats et discussions

Notre but est de mettre au point une méthode générale permettant la synthèse des composés du décaborate avec une liaison B-C.

Afin d'atteindre nos objectifs, dans un premier temps, nous avons pensé intuitivement à faire une réaction de couplage directe entre le cluster  $[B_{10}H_{10}]^{2-}$  et le réactif de Grignard (Schéma 35). Cette réaction n'a pas eu lieu à

température ambiante et même à reflux. Le spectre RMN du  $^{11}\text{B}$  révélait seulement la présence du réactif de départ  $[\text{B}_{10}\text{H}_{10}]^{2-}$ . (Figure 40).

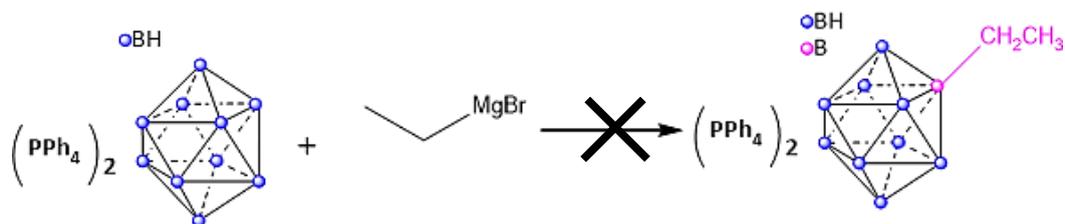


Schéma 35. Réaction directe entre le closo-décaborate et le réactif de Grignard

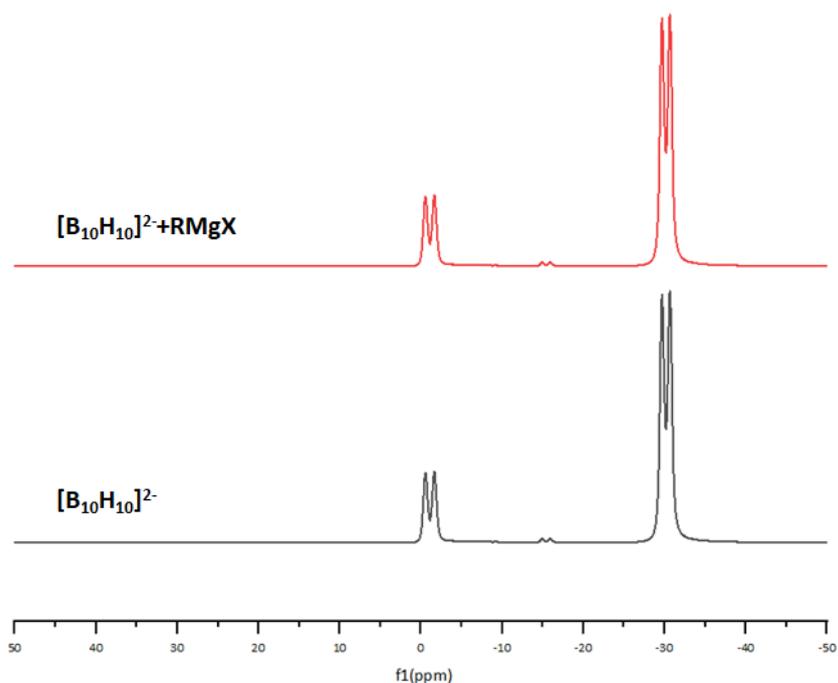


Figure 40. RMN  $^{11}\text{B}$  du réactif de départ  $[\text{B}_{10}\text{H}_{10}]^{2-}$  et du produit obtenu après la réaction avec le Grignard

L'échec attendu de cette réaction est dû à l'absence d'un site électrophile dans la structure du décaborate pour être attaqué par le réactif de Grignard. Nous avons transformé  $[\text{B}_{10}\text{H}_{10}]^{2-}$  à son dérivé plus réactif  $[\text{B}_{10}\text{H}_{11}]^{-}$  qui est facilement susceptible aux attaques nucléophiles et nous avons fait réagir ce dernier avec  $\text{RMgX}$ . Le spectre RMN du  $^{11}\text{B}$  montrait la présence de deux doublets avec des déplacements chimiques de 3 ppm et -26 ppm. Ce spectre est similaire à celui de  $[\text{B}_{10}\text{H}_{10}]^{2-}$  mais avec décalage des déplacements chimiques des pics des atomes apicaux du bore de 0 ppm vers 3 ppm et des atomes équatoriaux de -30 ppm vers -26 ppm. Ce résultat pourrait être expliqué par une réaction de déprotonation de  $[\text{B}_{10}\text{H}_{11}]^{-}$ .

Nous avons eu ensuite recours à transformer le  $[\text{B}_{10}\text{H}_{10}]^{2-}$  en son dérivé carbonyle-closo-décaborate (composé 1) dont le carbone est un site électrophile. Nous avons effectué ces réactions avec une variété de réactifs de Grignard  $\text{RMgX}$ .

### III.3.1. Réaction entre le composé (PPh<sub>4</sub>)[2-B<sub>10</sub>H<sub>9</sub>CO] (Composé 1) et les réactifs de Grignard RMgX (R= alkyl, alcényle, alcynyle)

La première étape dans cette réaction était de synthétiser le dérivé carbonyle-closodécaborate (composé 1) comme déjà décrit dans le chapitre 3. Ensuite, nous avons réalisé des réactions de couplage entre le composé 1 et les réactifs de Grignard RMgX.

Toutes les réactions de couplage ont été effectuées dans les mêmes conditions expérimentales (T = 25 °C, solvant THF, sous argon) et ont abouti à la formation d'un dérivé de formule générale [2-B<sub>10</sub>H<sub>9</sub>COR]<sup>2-</sup> (Schéma 36).

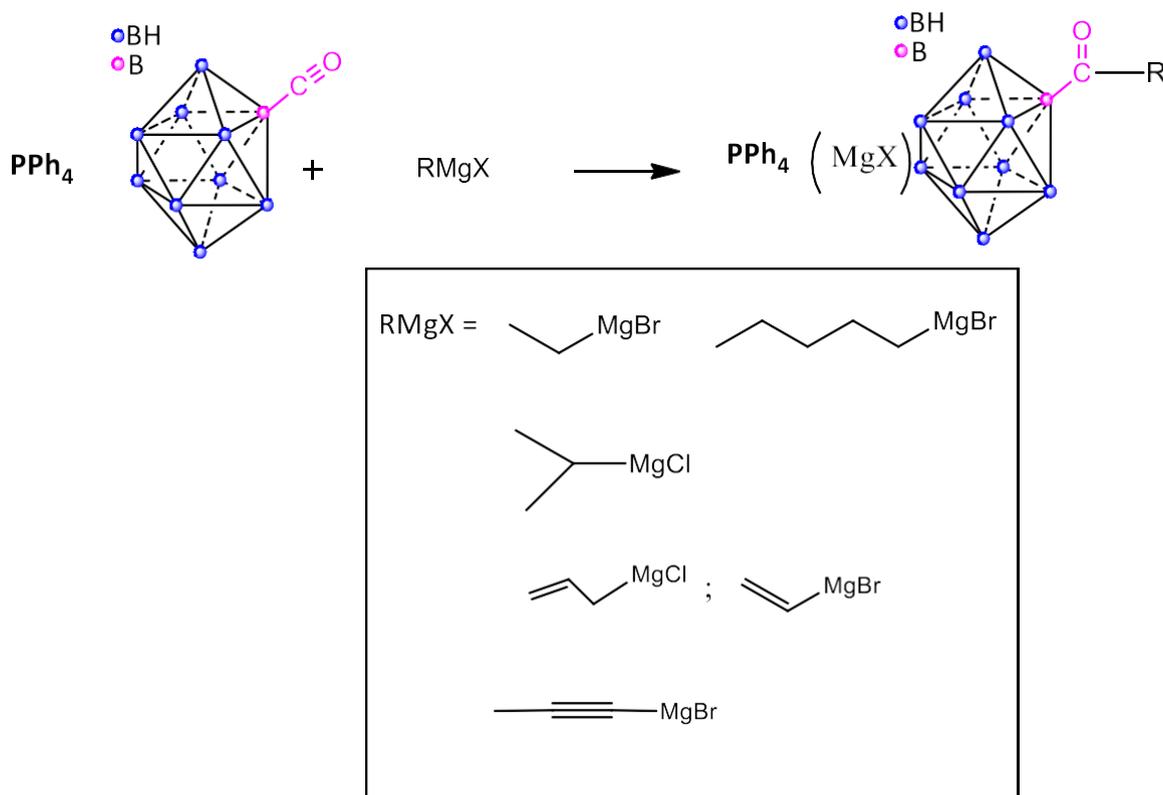


Schéma 36. Réactions entre le carbonyle-décaborate (**composé 1**) et les réactifs de Grignard RMgX

Les spectres IR des différents composés formés en variant le groupement R (R = alkyl, alcényle, alcynyle) présentent une certaine similarité. Ils révèlent l'apparition des signaux correspondants au produit visé :

- Signal à 1600 cm<sup>-1</sup> spécifique au groupe fonctionnel carbonyle
- Signal à 2560 cm<sup>-1</sup> correspond aux liaisons B-H

En plus de ces deux signaux communs pour tous les produits formés, les signaux spécifiques aux liaisons CH, CH<sub>2</sub> ou CH<sub>3</sub> apparaissent dans les spectres IR de chaque produit.

Les spectres RMN du <sup>11</sup>B de tous les nouveaux dérivés semblent les mêmes. Il y a présence de trois ou quatre signaux dans chaque spectre :

- Un signal large d'intensité sept apparaît entre -28 et -30 ppm : il correspond aux atomes de bore en position équatoriale (B3-B7).
- Un singulet d'intensité 1 autour de -20 ppm qui est spécifique à l'atome de bore en position équatoriale B2.
- Un ou deux doublets d'intensité deux spécifiques aux deux atomes de bore en position apicale B1, B10.

En comparant ces spectres avec le spectre  $^{11}\text{B}$  du produit de départ ( $\text{PPh}_4$ )  $[\text{2-B}_{10}\text{H}_9\text{CO}]$  (Figure 41), nous observons :

- Disparition du pic caractéristique de ( $\text{PPh}_4$ )  $[\text{2-B}_{10}\text{H}_9\text{CO}]$  à -45 ppm
- Apparition d'un pic singulet autour de -20 ppm qui correspond bien à l'atome de bore lié à une fonction COR.

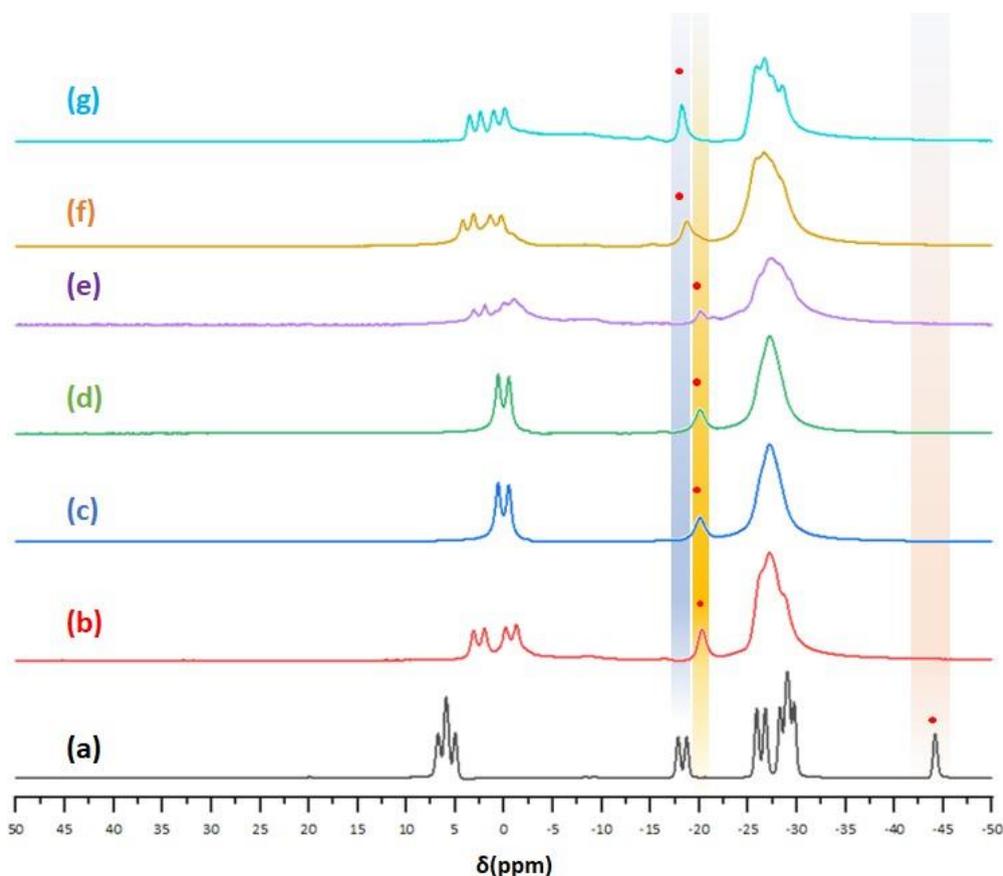


Figure 41. RMN  $^{11}\text{B}$  : (a) Composé de départ (**composé 1**), (b)  $[\text{2-B}_{10}\text{H}_9\text{COCH}_2\text{CH}_3]^{2-}$  (**composé 8**), (c)  $[\text{2-B}_{10}\text{H}_9\text{COC}_5\text{H}_9]^{2-}$  (**composé 9**), (d)  $[\text{2-B}_{10}\text{H}_9\text{COC}_3\text{H}_7]^{2-}$  (**composé 10**),  $[\text{2-B}_{10}\text{H}_9\text{COCH}_2\text{CH}=\text{CH}_2]^{2-}$  (**composé 11**), (f)  $[\text{2-B}_{10}\text{H}_9\text{COCH}=\text{CH}_2]^{2-}$  (**composé 12**), (g)  $[\text{2-B}_{10}\text{H}_9\text{COC}\equiv\text{CCH}_3]^{2-}$  (**composé 13**).

En analysant les spectres RMN  $^{11}\text{B}$  des produits formés au cours des réactions de couplage, nous remarquons un léger décalage du signal singulet (-19 ppm) pour les deux derniers produits (celui qui contient une double liaison sous forme de vinyl  $[\text{2-B}_{10}\text{H}_9\text{COCH}=\text{CH}_2]^{2-}$  ou une triple liaison sous forme de propynyl  $[\text{2-B}_{10}\text{H}_9\text{COC}\equiv\text{CCH}_3]^{2-}$ ). Ce décalage pourrait être expliqué par le fait que la double ou la triple liaison subit une délocalisation avec la cage.

En s'appuyant sur les spectres RMN  $^{11}\text{B}$ , nous avons pris comme première conclusion qu'un couplage en position équatoriale a eu lieu et une liaison BCOR s'est formée. Pour déterminer les structures exactes de chaque produit synthétisé, nous allons exposer en ce qui suit chaque composé à part avec ses spectres RMN du  $^1\text{H}$ , RMN du  $^{13}\text{C}$  et la spectrométrie de masse (ESI/MS).

### III.3.1.1. Réaction entre le ( $\text{PPh}_4$ ) $[\text{2-B}_{10}\text{H}_9\text{CO}]$ (composé 1) et le réactif de Grignard $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{MgBr}$ pour former le dérivé ( $\text{PPh}_4$ )( $\text{MgBr}$ ) $[\text{2-B}_{10}\text{H}_9\text{COCH}_2\text{CH}_3]$ (composé 8)

La réaction entre le composé 1 et le  $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{MgBr}$  est effectuée dans le solvant THF, à température ambiante et sous argon en partant d'un équivalent de chaque réactif. En se référant aux spectres IR et RMN du  $^{11}\text{B}$  du produit formé, nous remarquons qu'un nouveau produit substitué en position équatoriale par un groupement -COR

s'est formé au cours de la réaction. Le spectre RMN du  $^1\text{H}$  du composé **8** (Figure 42) montre la présence des signaux caractéristiques du produit désiré :

- Un signal triplet à 0.7 ppm qui correspond aux trois protons du  $-\text{CH}_3$  [ $2\text{-B}_{10}\text{H}_9\text{COCH}_2\text{CH}_3$ ] $^{2-}$
- Un signal quadruplet à 2.4 ppm qui est spécifique aux deux protons du  $-\text{CH}_2$  [ $2\text{-B}_{10}\text{H}_9\text{COCH}_2\text{CH}_3$ ] $^{2-}$
- Un signal multiplet entre 7.8-8.1 ppm qui correspond aux 20 protons du contre ion [ $\text{PPh}_4^+$ ]

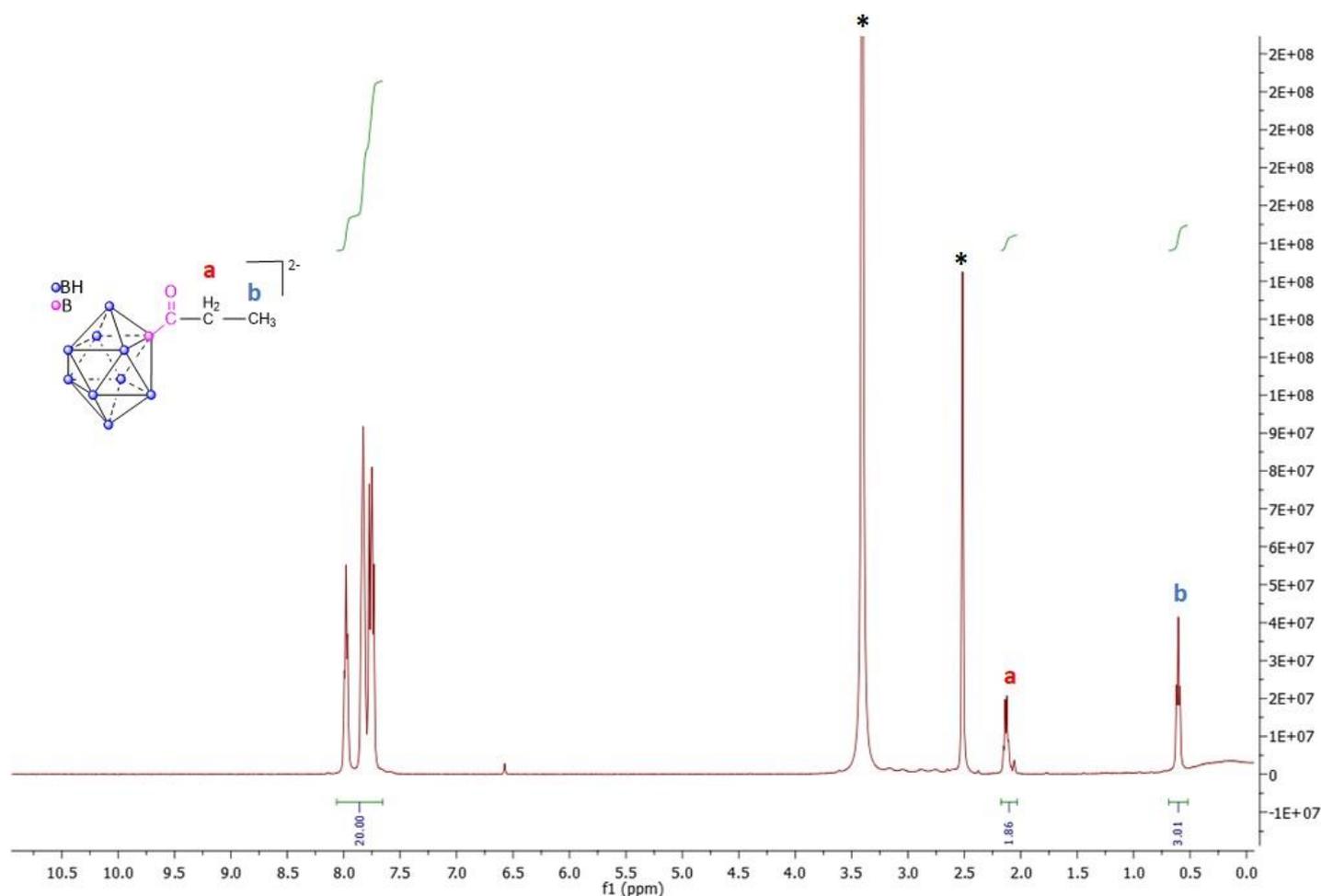


Figure 42. Spectre RMN  $^1\text{H}$  du composé **8** issu de la réaction  $(\text{PPh}_4)(\text{MgBr})[2\text{-B}_{10}\text{H}_9\text{COCH}_2\text{CH}_3]$

En plus des indications du spectre RMN  $^1\text{H}$ , le spectre RMN  $^{13}\text{C}$  (Figure 43) du composé **8** révèle la présence des signaux caractéristiques :

- Un signal à 0.18 ppm qui est spécifique à  $\text{CH}_3$  [ $2\text{-B}_{10}\text{H}_9\text{COCH}_2\text{CH}_3$ ] $^{2-}$
- Un signal à 7.01 ppm qui correspond à  $\text{CH}_2$  [ $2\text{-B}_{10}\text{H}_9\text{COCH}_2\text{CH}_3$ ] $^{2-}$
- Un signal à 160 ppm qui correspond au  $-\text{CO}-$  [ $2\text{-B}_{10}\text{H}_9\text{COCH}_2\text{CH}_3$ ] $^{2-}$

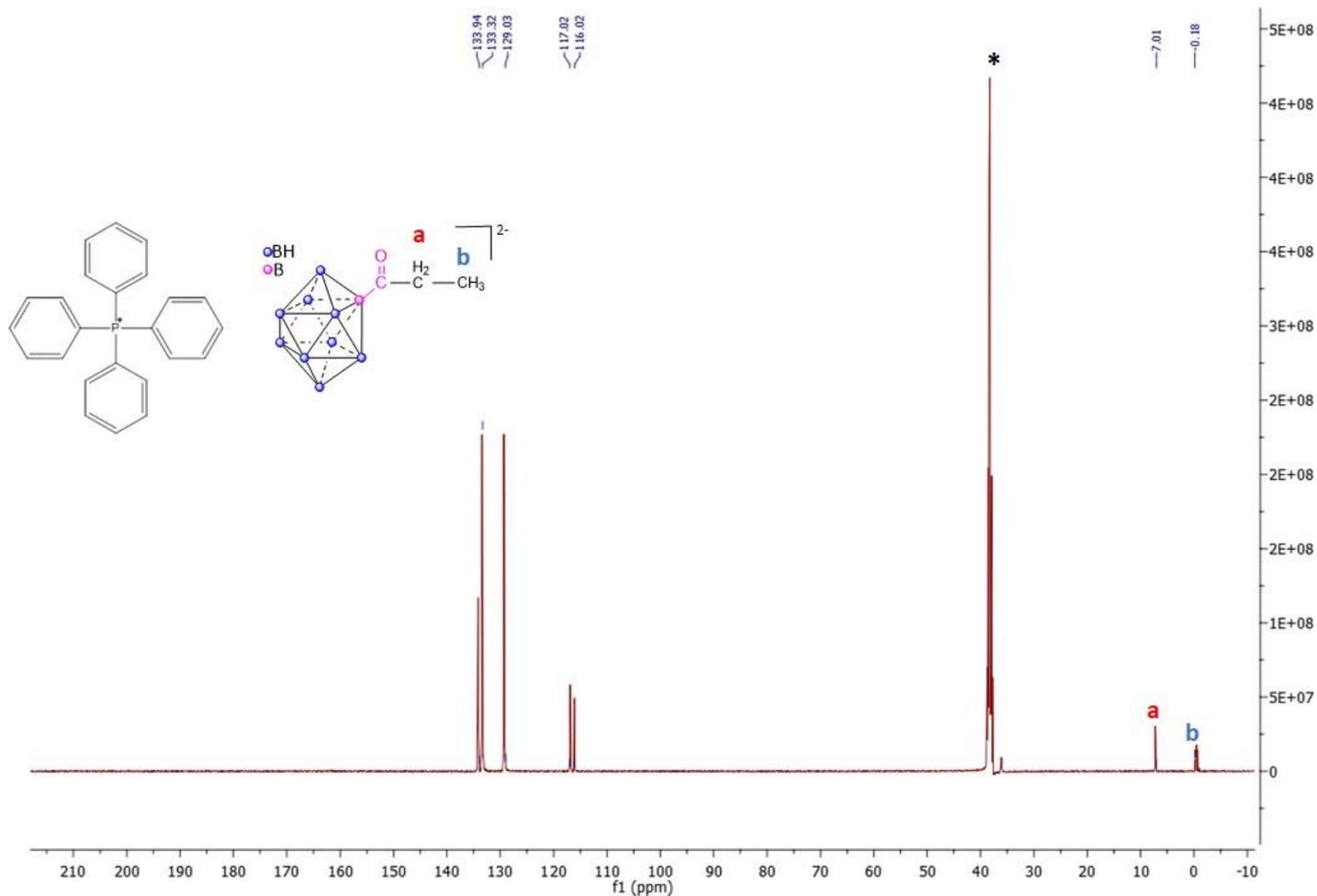


Figure 43. Spectre RMN  $^{13}\text{C}$  du **composé 8**  $(\text{PPh}_4)(\text{MgBr})[2\text{-B}_{10}\text{H}_9\text{COCH}_2\text{CH}_3]$

Le spectre RMN  $^{31}\text{P}$  vient pour valider la présence du contre ion  $\text{PPh}_4^+$  par l'apparition du signal correspondant au phosphore sous forme d'un singulet à - 22.58 ppm (voir le spectre dans l'annexe).

La spectrométrie de masse (ESI/MS) (Figure 44) consolide ce résultat en montrant les pics caractéristiques du produit avec des  $m/z = 172.19$  attribué au fragment  $[2\text{-B}_{10}\text{H}_9\text{COCH}_2\text{CH}_3]^{2-}, \text{H}^+$  ( $m/z$  théo. = 173), et  $m/z$  (théorique) = 513,  $m/z$  (expérimental) = 513.34 (fragment  $[2\text{-B}_{10}\text{H}_9\text{COCH}_2\text{CH}_3]^{2-}, \text{PPh}_4^+$ ).

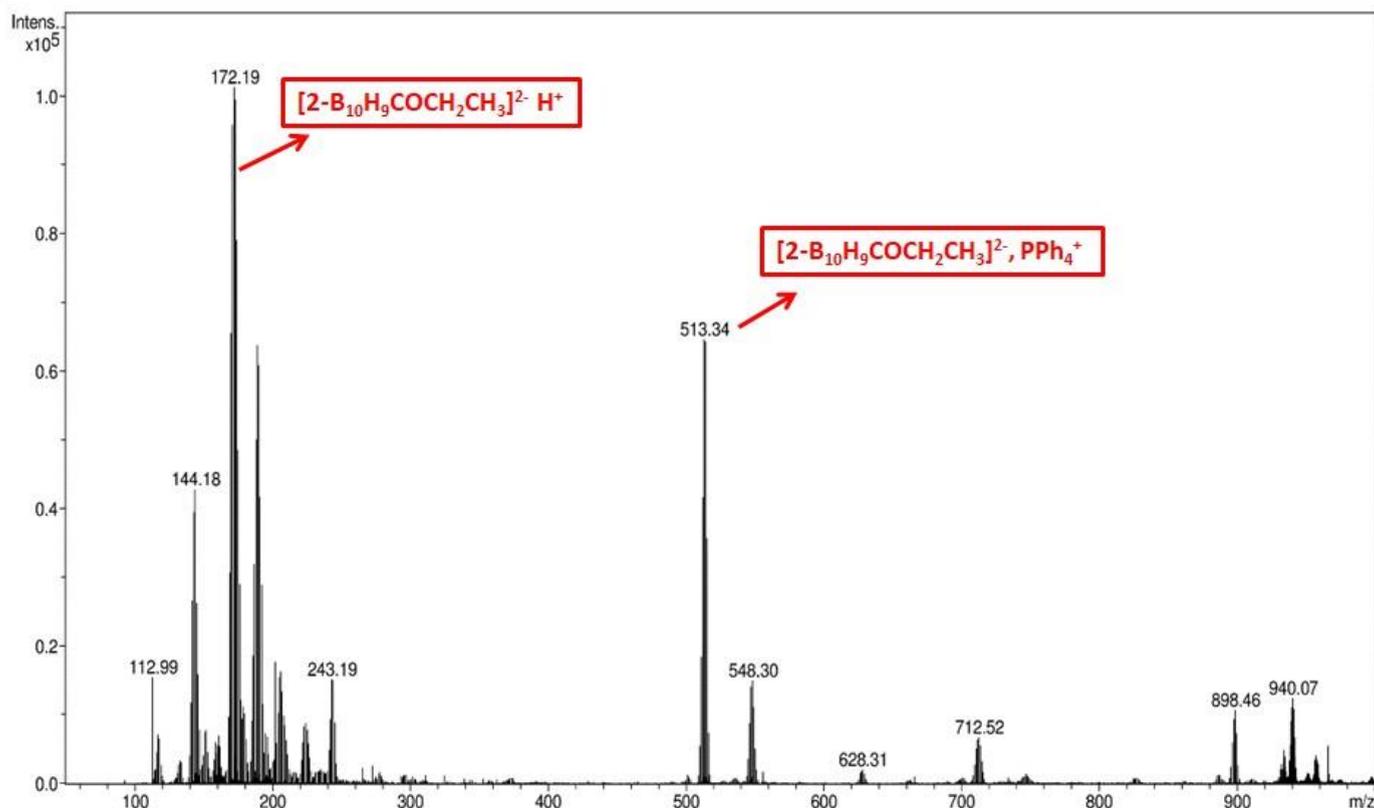


Figure 44. Spectre de masse (ESI/MS) du **composé 8**  $(\text{PPh}_4)(\text{MgBr})[2\text{-B}_{10}\text{H}_9\text{COCH}_2\text{CH}_3]$

### III.3.1.2. Réaction entre le $(\text{PPh}_4)[2\text{-B}_{10}\text{H}_9\text{CO}]$ (composé 1) et le réactif de Grignard $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_4\text{MgBr}$ pour former le dérivé $(\text{PPh}_4)(\text{MgBr})[2\text{-B}_{10}\text{H}_9\text{CO}(\text{CH}_2)_4\text{CH}_3]$ (composé 9)

Suivant la même démarche de synthèse du produit précédent, nous avons pu récupérer le composé 9 de formule  $(\text{PPh}_4)(\text{MgBr})[2\text{-B}_{10}\text{H}_9\text{CO}(\text{CH}_2)_4\text{CH}_3]$ . Sa formation a été validée par les analyses RMN du  $^{11}\text{B}$ , du  $^1\text{H}$ , du  $^{13}\text{C}$  et par spectrométrie de masse.

Comme déjà présenté dans la figure 4 des spectres RMN du  $^{11}\text{B}$ , il y a disparition du signal caractéristique du B-CO à -45 ppm et apparition d'un singulet à -20 ppm. Ce spectre met en évidence la formation d'un nouveau produit de formule  $[2\text{-B}_{10}\text{H}_9\text{COR}]^{2-}$ . Le spectre RMN  $^1\text{H}$  (Figure 45) renferme les signaux suivants :

- Un triplet d'intensité trois au déplacement chimique 0.7 ppm qui correspond aux protons de  $\text{CH}_3$  du groupement pentyl associé à la cage  $[2\text{-B}_{10}\text{H}_9\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3]^{2-}$
- Un sextuplet d'intensité deux à 0.85 ppm  $[2\text{-B}_{10}\text{H}_9\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3]^{2-}$
- Un quintuplet d'intensité quatre à 1 ppm  $[2\text{-B}_{10}\text{H}_9\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3]^{2-}$
- Un triplet d'intensité deux à 2 ppm  $[2\text{-B}_{10}\text{H}_9\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3]^{2-}$
- Un multiplet d'intensité 20 à 7.8-8 ppm correspond aux protons du contre ion  $\text{PPh}_4^+$

Le spectre RMN  $^{13}\text{C}$  (Figure 46) montre aussi la formation du dérivé désiré :

- Signal à 14.59 ppm correspond à  $[2\text{-B}_{10}\text{H}_9\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3]^{2-}$
- Signal à 22.72 ppm  $[2\text{-B}_{10}\text{H}_9\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3]^{2-}$
- Signal à 23.76 ppm  $[2\text{-B}_{10}\text{H}_9\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3]^{2-}$
- Signal à 32.20 ppm  $[2\text{-B}_{10}\text{H}_9\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3]^{2-}$

En ce qui concerne la spectrométrie de masse (ESI/MS) (Figure 47), elle consolide les résultats précédents par la présence des signaux spécifiques aux fragments du produit :

- le fragment  $([2\text{-B}_{10}\text{H}_9\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3]^{2-}, \text{H}^+)$   $m/z$  (théo) = 216,  $m/z$  (exp) = 216
- le fragment  $([2\text{-B}_{10}\text{H}_9\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3]^{2-}, \text{PPh}_4^+)$   $m/z$  (théo) = 555,  $m/z$  (exp) = 556.35.

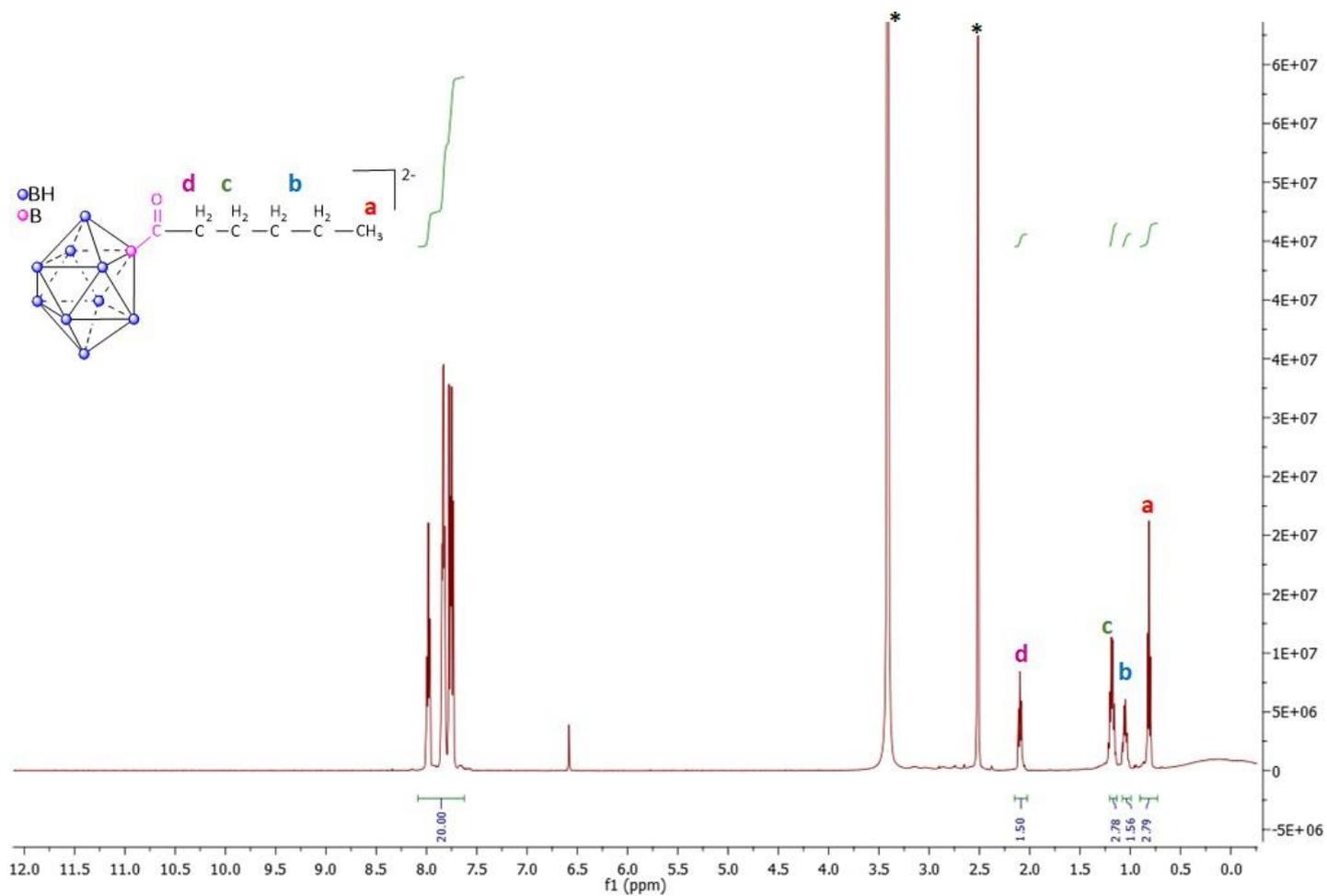


Figure 45. RMN  $^1\text{H}$  du dérivé  $(\text{PPh}_4)(\text{MgBr})[2\text{-B}_{10}\text{H}_9\text{CO}(\text{CH}_2)_4\text{CH}_3]$  (**composé 9**)

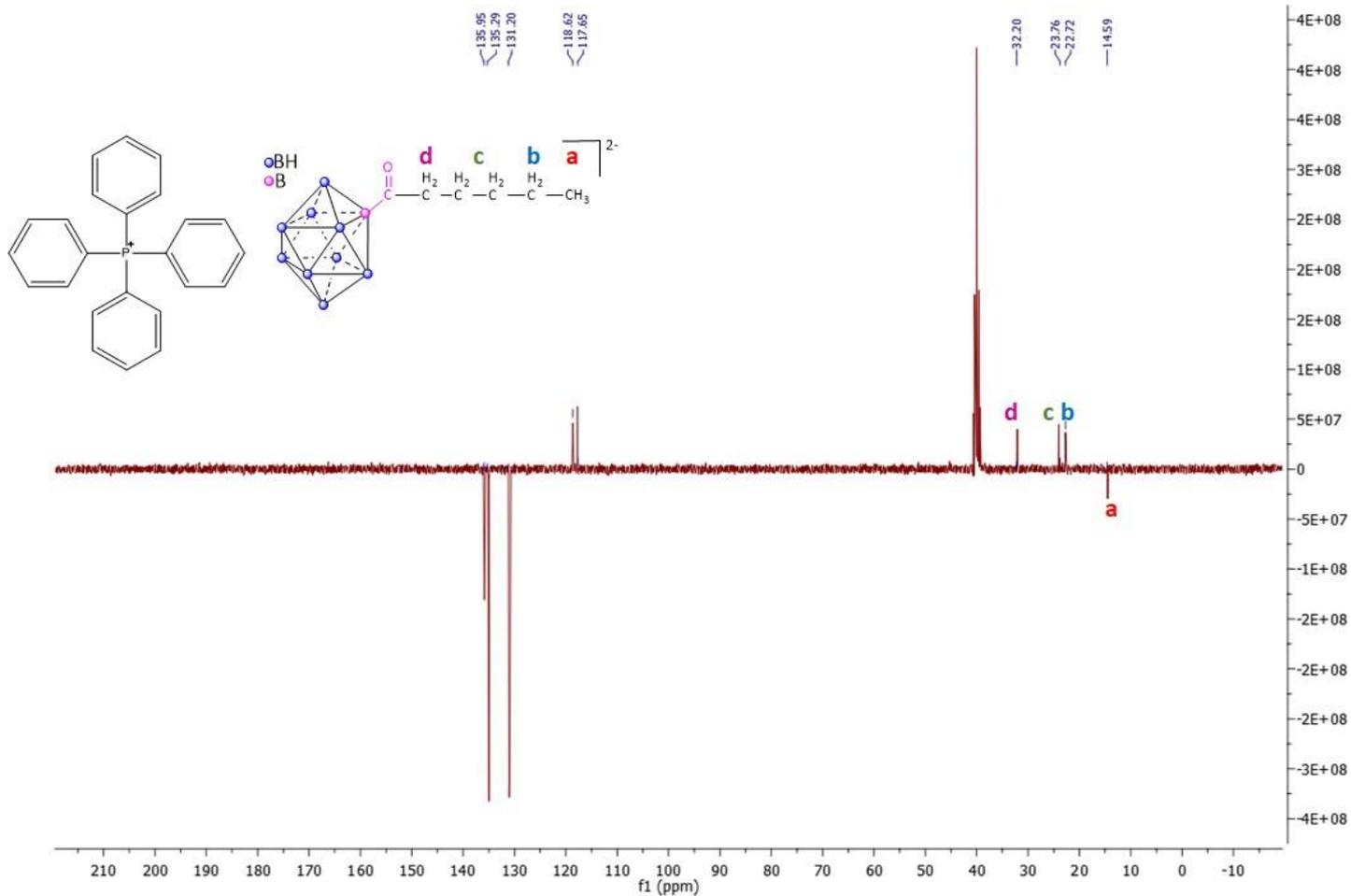


Figure 46. RMN  $^{13}\text{C}$  du dérivé  $(\text{PPh}_4)(\text{MgBr})[\text{2-B}_{10}\text{H}_9\text{CO}(\text{CH}_2)_4\text{CH}_3]$  (**composé 9**)

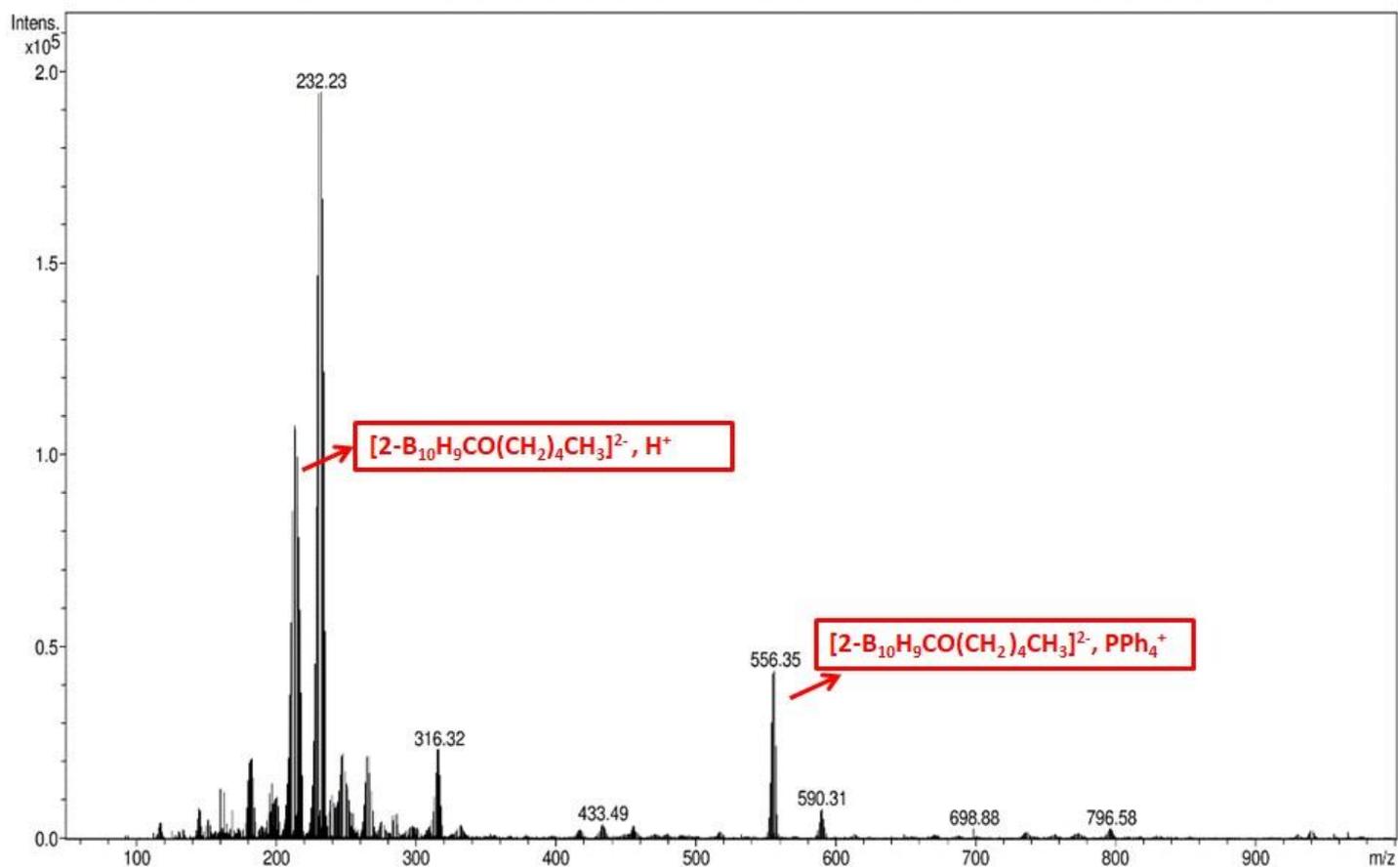


Figure 47. Spectre de masse(ESI/MS) du dérivé  $(\text{PPh}_4)(\text{MgBr})[\text{2-B}_{10}\text{H}_9\text{CO}(\text{CH}_2)_4\text{CH}_3]$  (**composé 9**)

### III.3.1.3. Réaction entre le (PPh<sub>4</sub>) [2-B<sub>10</sub>H<sub>9</sub>CO] (composé 1) et le réactif de Grignard (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CHMgCl pour former le dérivé (PPh<sub>4</sub>) (MgCl)[2-B<sub>10</sub>H<sub>9</sub>COCH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>] (composé 10)

Pour le composé 10, son spectre RMN <sup>1</sup>H (Figure 48) montre la présence :

- Un signal doublet d'intensité six à 0.7 ppm [2-B<sub>10</sub>H<sub>9</sub>COCH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>]<sup>2-</sup>
- Un signal heptuplet d'intensité un à 2.8 ppm [2-B<sub>10</sub>H<sub>9</sub>COCH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>]<sup>2-</sup>
- 

Le spectre RMN <sup>13</sup>C (Figure 49) révèle la formation du produit par la présence d'un signal intense à 19.69 qui correspond bien aux carbones des deux CH<sub>3</sub> présents dans le composé synthétisé [2-B<sub>10</sub>H<sub>9</sub>COCH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>]<sup>2-</sup>.

L'analyse de son spectre de masse (Figure 50) montre la présence des signaux des fragments du composé 10 :

- fragment [2-B<sub>10</sub>H<sub>9</sub>COC<sub>3</sub>H<sub>7</sub>]<sup>2-</sup>, H<sup>+</sup>: m/z (théo) = 188, m/z (exp) = 188
- fragment [2-B<sub>10</sub>H<sub>9</sub>COC<sub>3</sub>H<sub>7</sub>]<sup>2-</sup>, PPh<sub>4</sub><sup>+</sup>: m/z (théo) = 527, m/z (exp) = 527.33

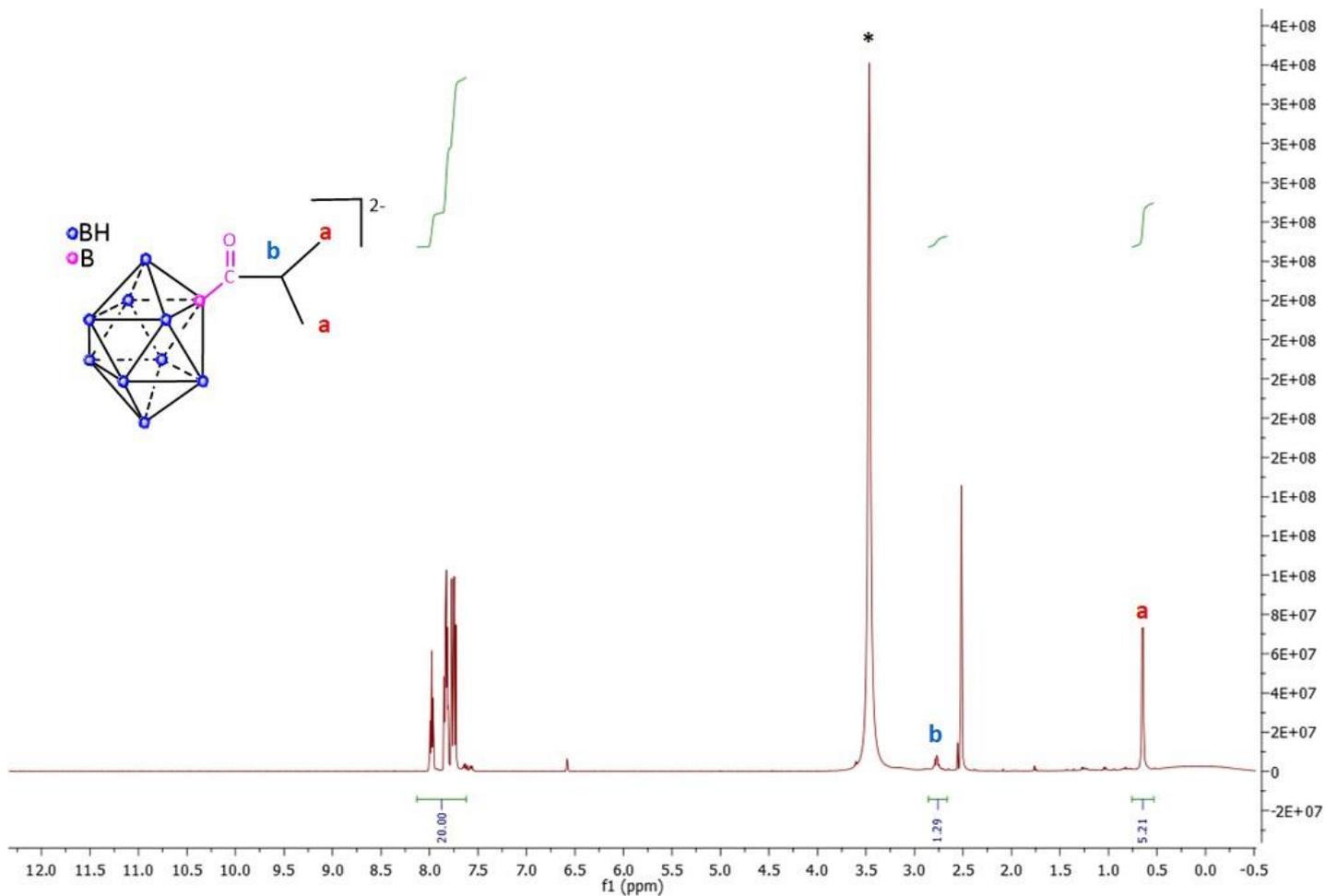


Figure 48. RMN  $^1\text{H}$  du dérivé  $(\text{PPh}_4)(\text{MgCl})[2\text{-B}_{10}\text{H}_9\text{COCH}(\text{CH}_3)_2]$  (**composé 10**)

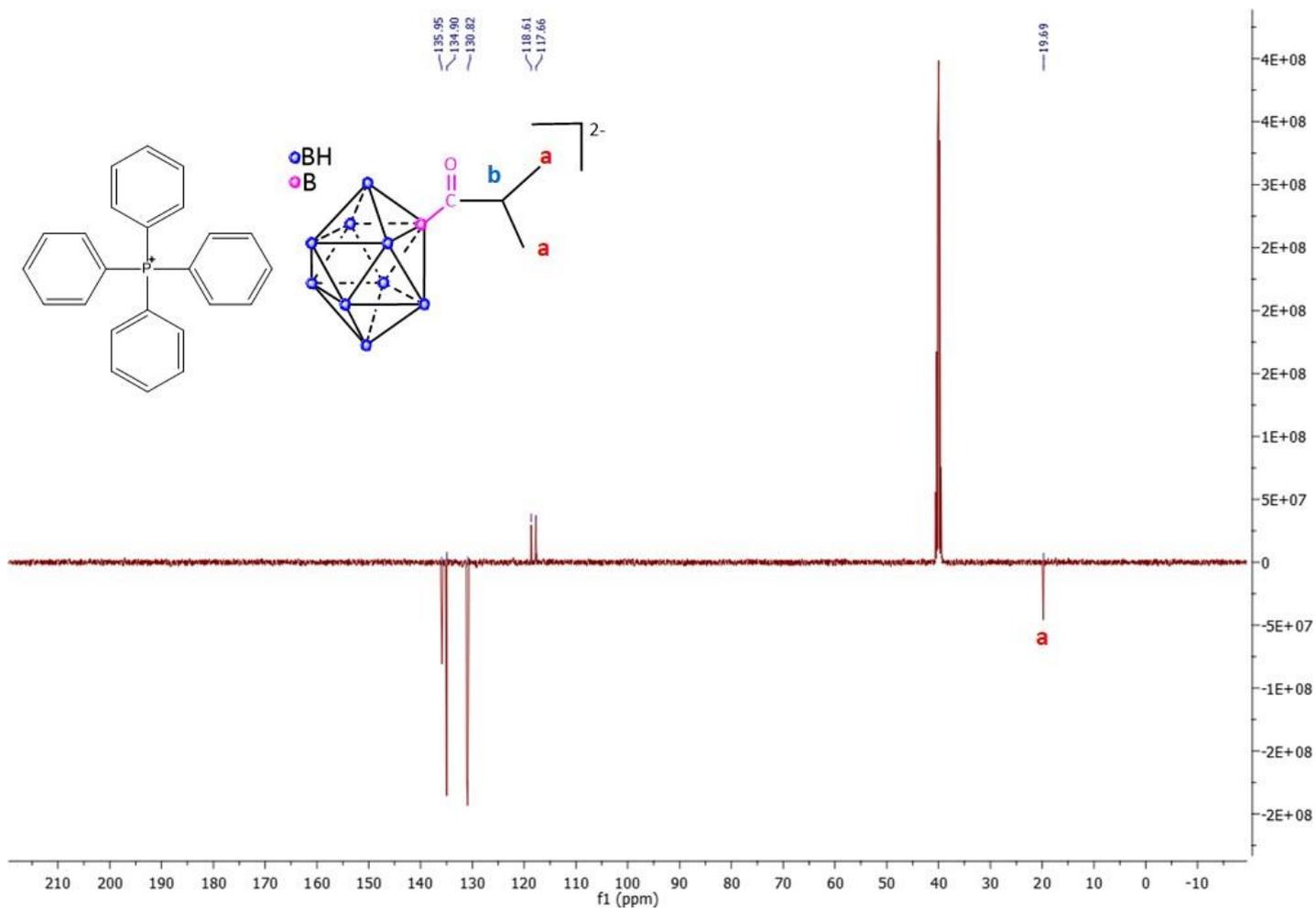


Figure 49. RMN  $^{13}\text{C}$  du dérivé  $(\text{PPh}_4)(\text{MgCl})[2\text{-B}_{10}\text{H}_9\text{COCH}(\text{CH}_3)_2]$  (**composé 10**)

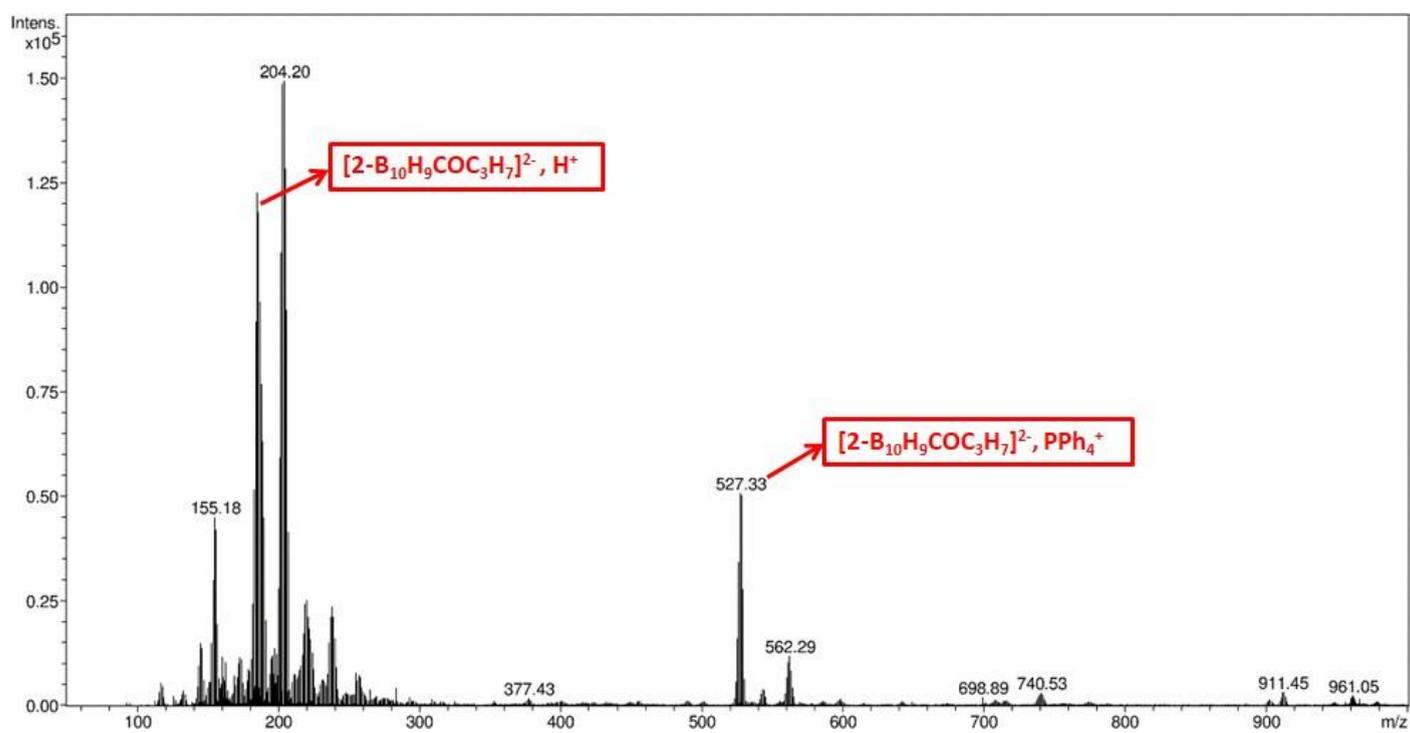


Figure 50. Spectre de masse du dérivé  $(\text{PPh}_4)(\text{MgCl})[2\text{-B}_{10}\text{H}_9\text{COCH}(\text{CH}_3)_2]$  (**composé 10**)

### III.3.1.4. Réaction entre le (PPh<sub>4</sub>) [2-B<sub>10</sub>H<sub>9</sub>CO] (composé 1) et le réactif de Grignard AllylMgCl pour former le dérivé (PPh<sub>4</sub>) (MgCl)[2-B<sub>10</sub>H<sub>9</sub>COCH<sub>2</sub>CH=CH<sub>2</sub>] (composé 11).

La formation du composé 11 à la fin de la réaction a été validé premièrement par la technique IR et la RMN du <sup>11</sup>B. Ces deux techniques ont mis en évidence la formation d'un dérivé substitué en position équatoriale par un groupement cétone ayant comme formule [2-B<sub>10</sub>H<sub>9</sub>COR]<sup>2-</sup>. La RMN du <sup>1</sup>H (Figure 51) montre les signaux caractéristiques du produit :

- Signal doublet à 3.2 ppm qui correspond aux deux atomes d'hydrogène à proximité de la double liaison [2-B<sub>10</sub>H<sub>9</sub>COCH<sub>2</sub>CH=CH<sub>2</sub>]<sup>2-</sup>
- Signal quintuplet à 4.7 ppm qui correspond à l'atome d'hydrogène du -CH- [2-B<sub>10</sub>H<sub>9</sub>COCH<sub>2</sub>CH=CH<sub>2</sub>]<sup>2-</sup>
- Signal doublet à 5.7 ppm spécifique aux deux hydrogènes à côté du carbonyle [2-B<sub>10</sub>H<sub>9</sub>COCH<sub>2</sub>CH=CH<sub>2</sub>]<sup>2-</sup>.

La RMN <sup>13</sup>C (Figure 52) montre encore la présence des signaux du composé 11 :

- Signal à 117 ppm correspond à [2-B<sub>10</sub>H<sub>9</sub>COCH<sub>2</sub>CH=CH<sub>2</sub>]<sup>2-</sup>
- Signal à 135.09 ppm correspond à [2-B<sub>10</sub>H<sub>9</sub>COCH<sub>2</sub>CH=CH<sub>2</sub>]<sup>2-</sup>
- Signal à 45.95 ppm correspond à [2-B<sub>10</sub>H<sub>9</sub>COCH<sub>2</sub>CH=CH<sub>2</sub>]<sup>2-</sup>

Le spectre de masse (ESI/MS) (Figure 53) consolide les résultats précédents par l'apparition des fragments du produit :

- Fragment ([2-B<sub>10</sub>H<sub>9</sub>COCH<sub>2</sub>CH=CH<sub>2</sub>]<sup>2-</sup>, H<sup>+</sup>) sur m/z (théo) = 185, m/z (exp) = 185.20
- Fragment ([2-B<sub>10</sub>H<sub>9</sub>COCH<sub>2</sub>CH=CH<sub>2</sub>]<sup>2-</sup>, PPh<sub>4</sub><sup>+</sup>) sur m/z (théo) = 525, m/z (exp)=525.34

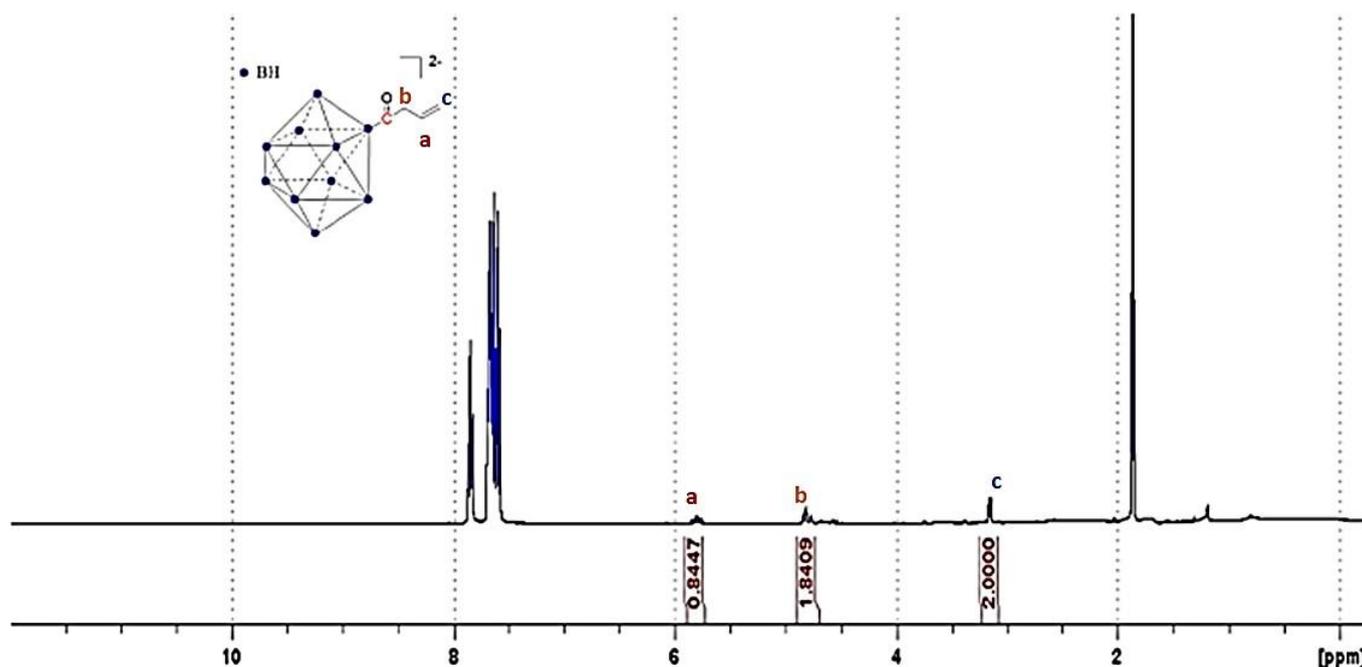


Figure 51. RMN du <sup>1</sup>H du dérivé (PPh<sub>4</sub>) (MgCl)[2-B<sub>10</sub>H<sub>9</sub>COCH<sub>2</sub>CH=CH<sub>2</sub>] (composé 11).

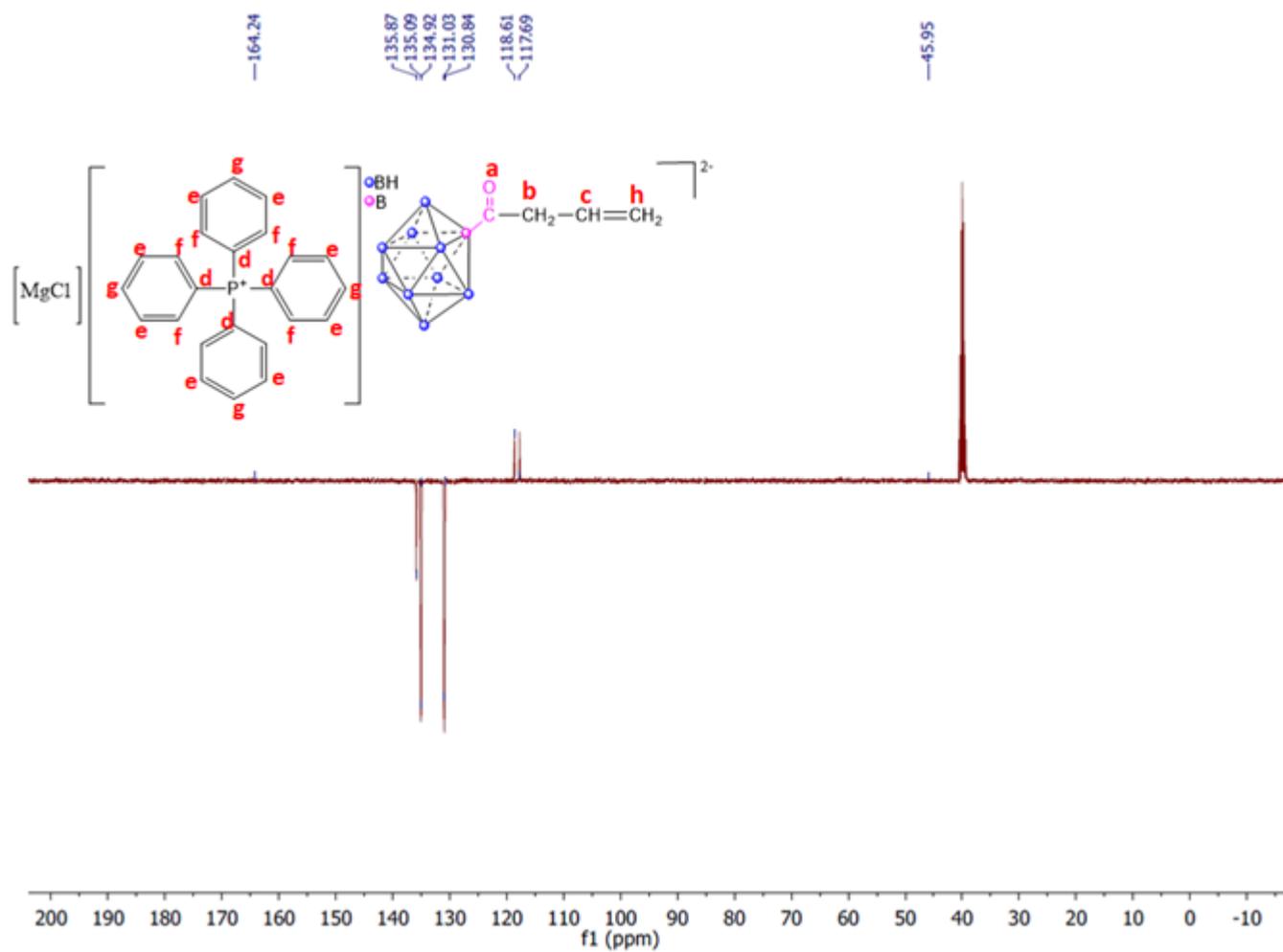


Figure 52. RMN du <sup>13</sup>C du dérivé (PPh<sub>4</sub>) (MgCl)[2-B<sub>10</sub>H<sub>9</sub>COCH<sub>2</sub>CH=CH<sub>2</sub>] (**composé 11**).

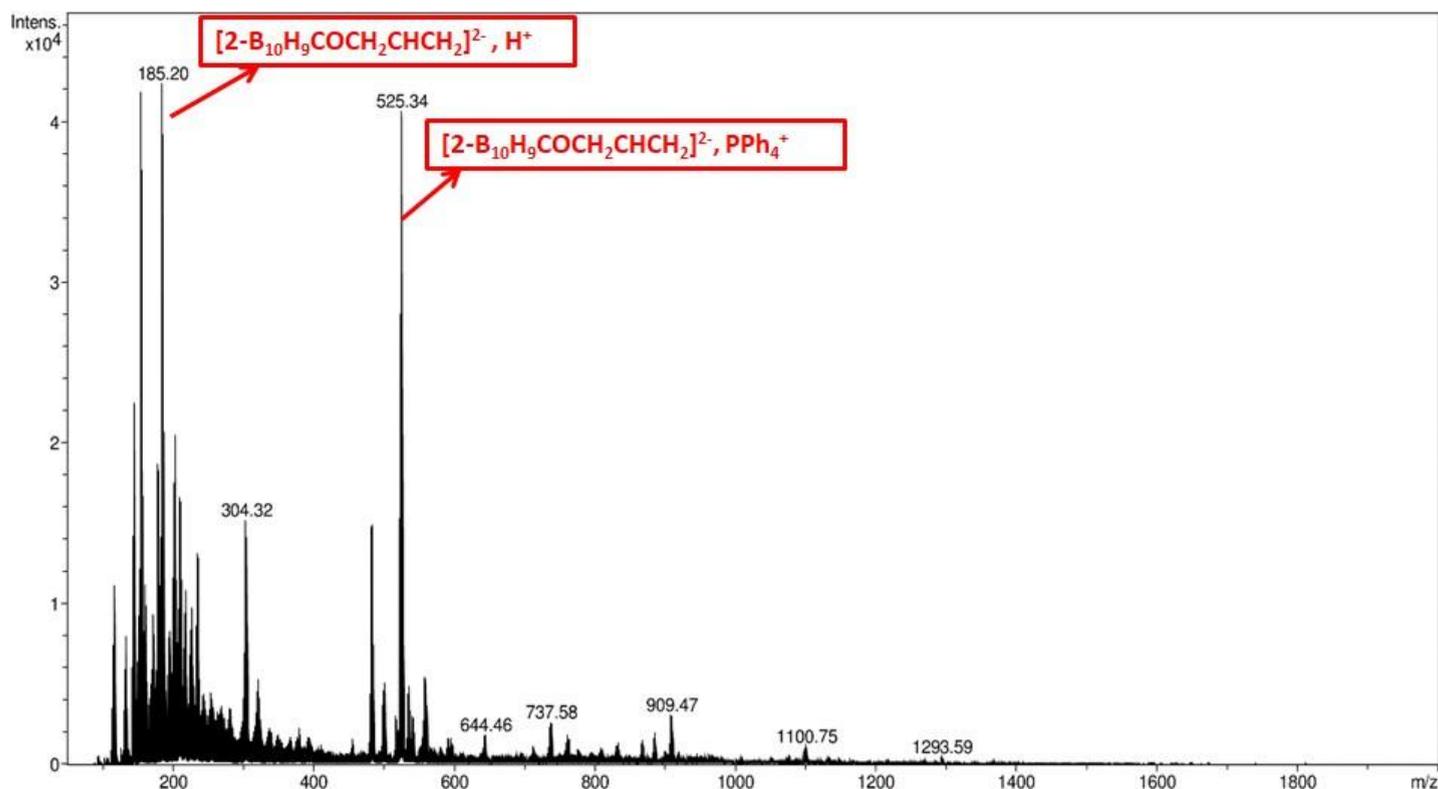


Figure 53. Spectre de masse du dérivé  $(PPh_4)(MgCl)[2-B_{10}H_9COCH_2CH=CH_2]$  (composé 11).

### III.3.1.5. Réaction entre le $(PPh_4)[2-B_{10}H_9CO]$ (composé 1) et le réactif de Grignard VinylMgCl pour former le dérivé $(PPh_4)(MgCl)[2-B_{10}H_9COCH=CH_2]$ (composé 12).

En utilisant les mêmes conditions de réaction citées avant (25°C, THF, Argon), nous avons pu récupérer le composé 12 dont sa présence a été vérifiée par IR, RMN et spectrométrie de masse. La RMN du  $^1H$  (Figure 54) montre les résultats suivants:

- Un signal doublet sur 4.8 ppm d'intensité 1 et un signal doublet sur 5.6 ppm d'intensité 1 qui correspondent bien aux deux atomes d'hydrogène à côté de la double liaison  $[2-B_{10}H_9COCH=CH_2]^{2-}$
- Un signal triplet sur 6.5 ppm d'intensité 1 qui est spécifique à l'hydrogène du  $-CH-$  à proximité du carbonyle  $[2-B_{10}H_9COCH=CH_2]^{2-}$ .

Pour la RMN du  $^{13}C$  (Figure 55) montre :

- Un signal à 117.37 ppm correspondant au carbone du  $-CH_2$   $[2-B_{10}H_9COCH=CH_2]^{2-}$
- Un signal à 135.10 ppm correspondant au  $-CH-$   $[2-$

$B_{10}H_9COCH=CH_2]^{2-}$ . La spectrométrie de masse (Figure 56) montre les fragments suivants:

- Fragment  $[2-B_{10}H_9COCH=CH_2]^{2-}, H^+$  m/z (théo) = 172, m/z (exp) = 171.18
- Fragment  $[2-B_{10}H_9COCH=CH_2]^{2-}, PPh_4^+$  m/z (théo) = 512, m/z (exp) = 512.32

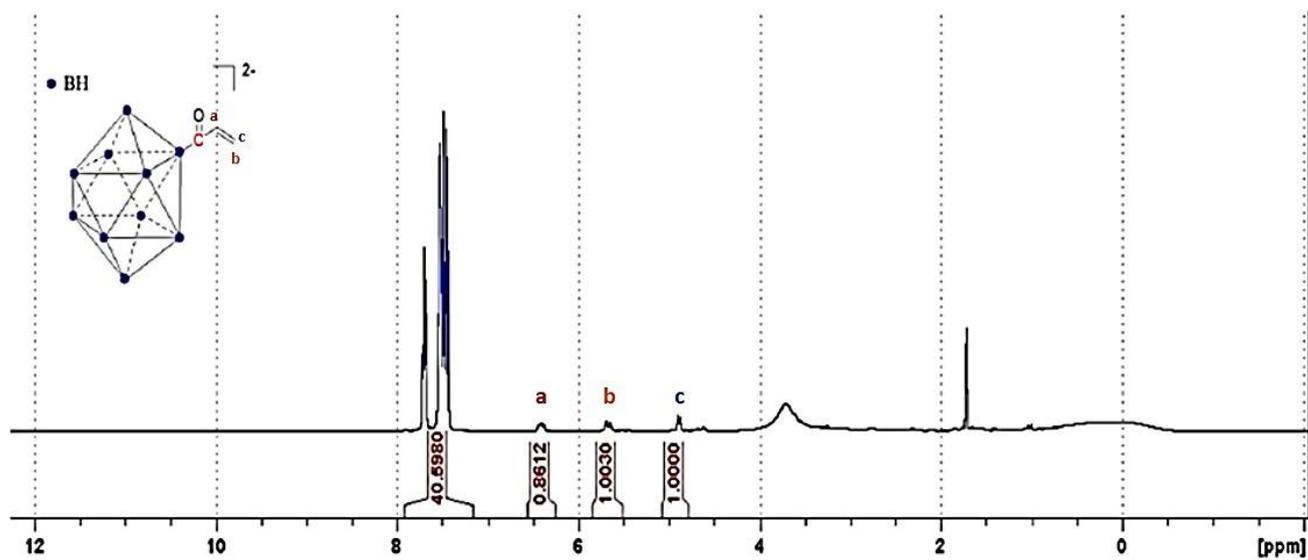


Figure 54. RMN du  $^1\text{H}$  du dérivé  $(\text{PPh}_4)(\text{MgCl})[2\text{-B}_{10}\text{H}_9\text{COCH}=\text{CH}_2]$  (composé 12).

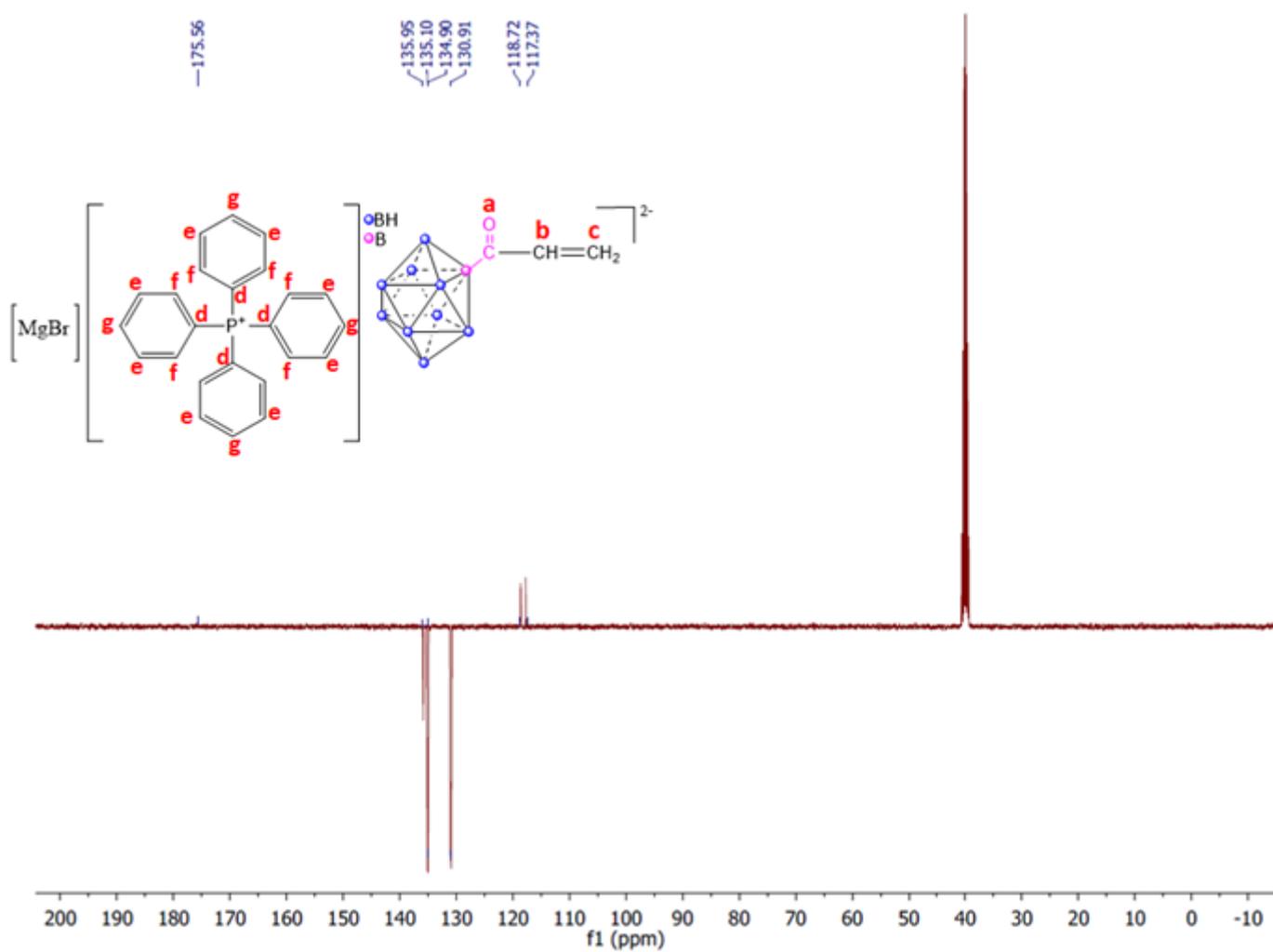


Figure 55. RMN du  $^{13}\text{C}$  du dérivé  $(\text{PPh}_4)(\text{MgCl})[2\text{-B}_{10}\text{H}_9\text{COCH}=\text{CH}_2]$  (composé 12).

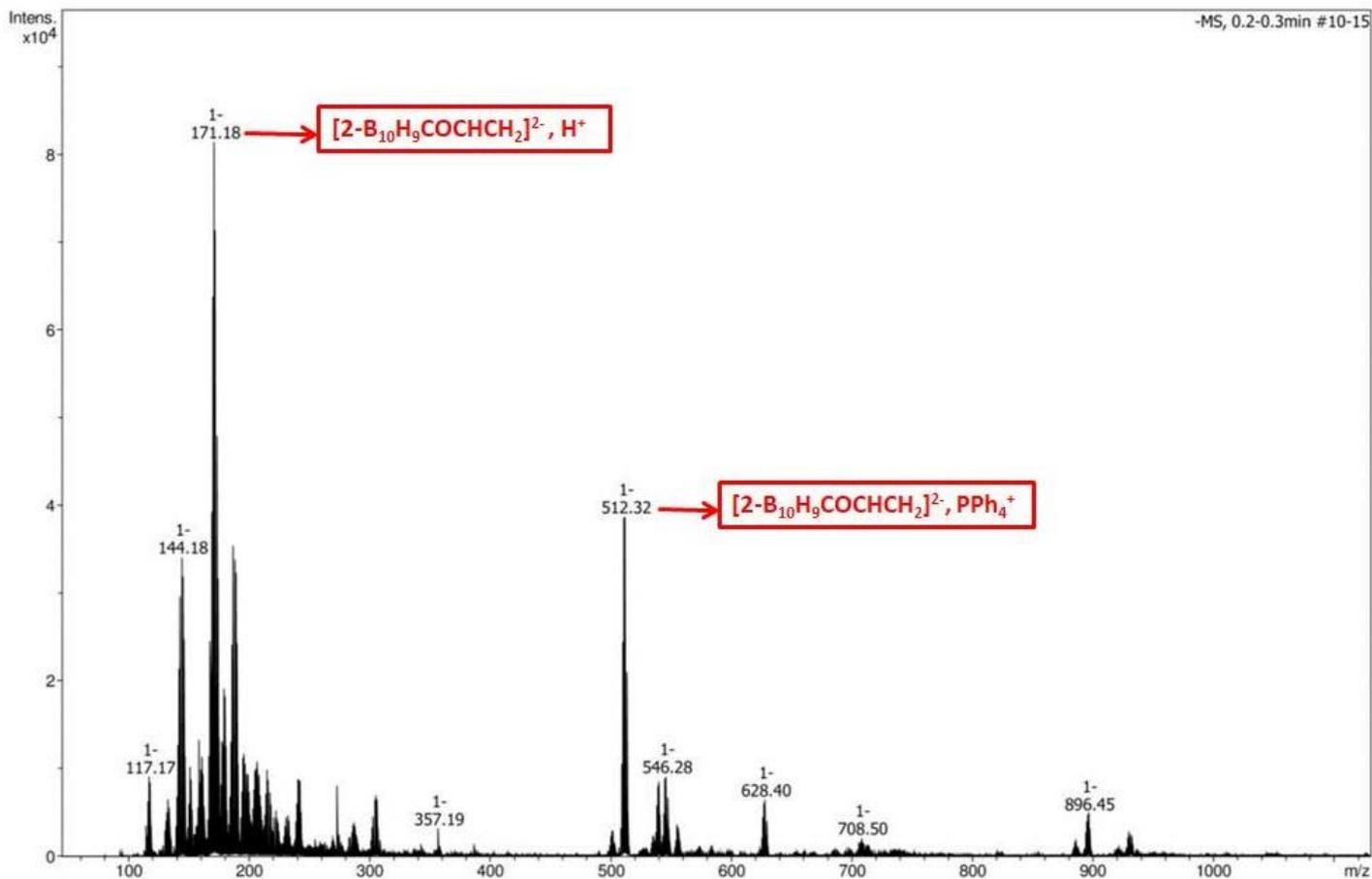


Figure 56. Spectre de masse du dérivé  $(PPh_4)(MgCl)[2-B_{10}H_9COCH=CH_2]$  (composé 12).

### III.3.1.6. Réaction entre le $(PPh_4)[2-B_{10}H_9CO]$ (composé 1) et le réactif de Grignard 1-propynylMgBr pour former le dérivé $(PPh_4)(MgBr)[2-B_{10}H_9COC=C-CH_3]$ (composé 13).

La RMN du  $^1H$  de ce produit (Figure 57) montre un singulet d'intensité trois qui correspond bien aux hydrogènes du  $-CH_3$  du composé 13 en plus d'un multiplet d'intensité 20 qui correspond aux hydrogènes du contre-ion  $PPh_4^+$ . La RMN du  $^{13}C$  (Figure 58) contient de plus les signaux caractéristiques du produit :

- Signal à 3.91 ppm qui correspond à  $-CH_3 [2-B_{10}H_9COC=C-CH_3]^{2-}$
- Signal à 67.50 ppm qui correspond à  $[2-B_{10}H_9COC=C-CH_3]^{2-}$
- Signal à 82.50 ppm correspondant à  $[2-B_{10}H_9COC=C-CH_3]^{2-}$

Finalement le spectre de masse (Figure 59) renferme les fragments du composé 13 :

- Fragment  $([2-B_{10}H_9COC=C-CH_3]^{2-}, H^+)$  :  $m/z$  (théorique) = 184,  $m/z$  (expérimental) = 184
- Fragment  $([2-B_{10}H_9COC=C-CH_3]^{2-}, PPh_4^+)$  :  $m/z$  (théorique) = 524,  $m/z$  (expérimental) = 524.32.

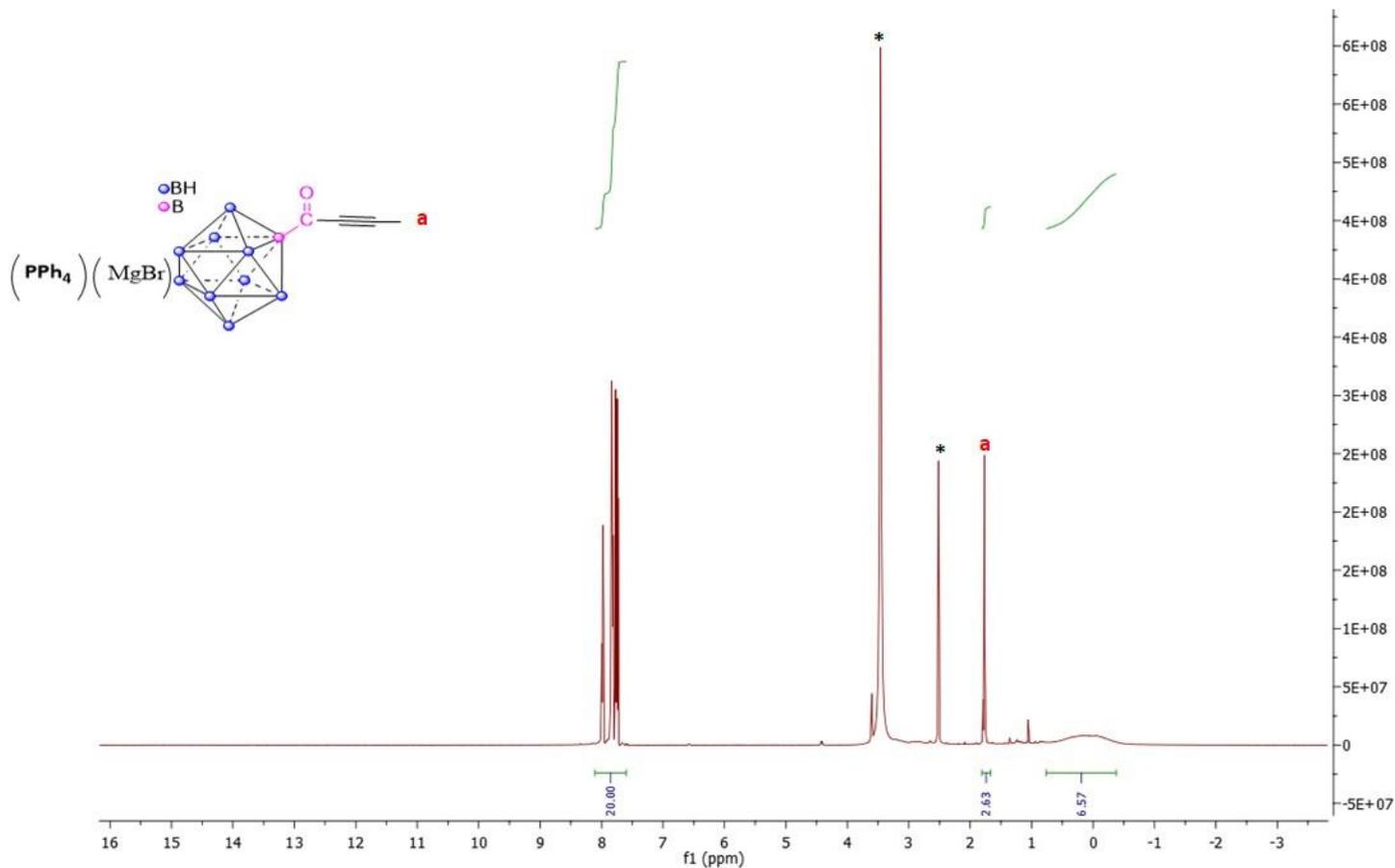


Figure 57. RMN du  $^1\text{H}$  du dérivé  $(\text{PPh}_4)(\text{MgBr})[2\text{-B}_{10}\text{H}_9\text{COC}=\text{C-CH}_3]$  (**composé 13**).

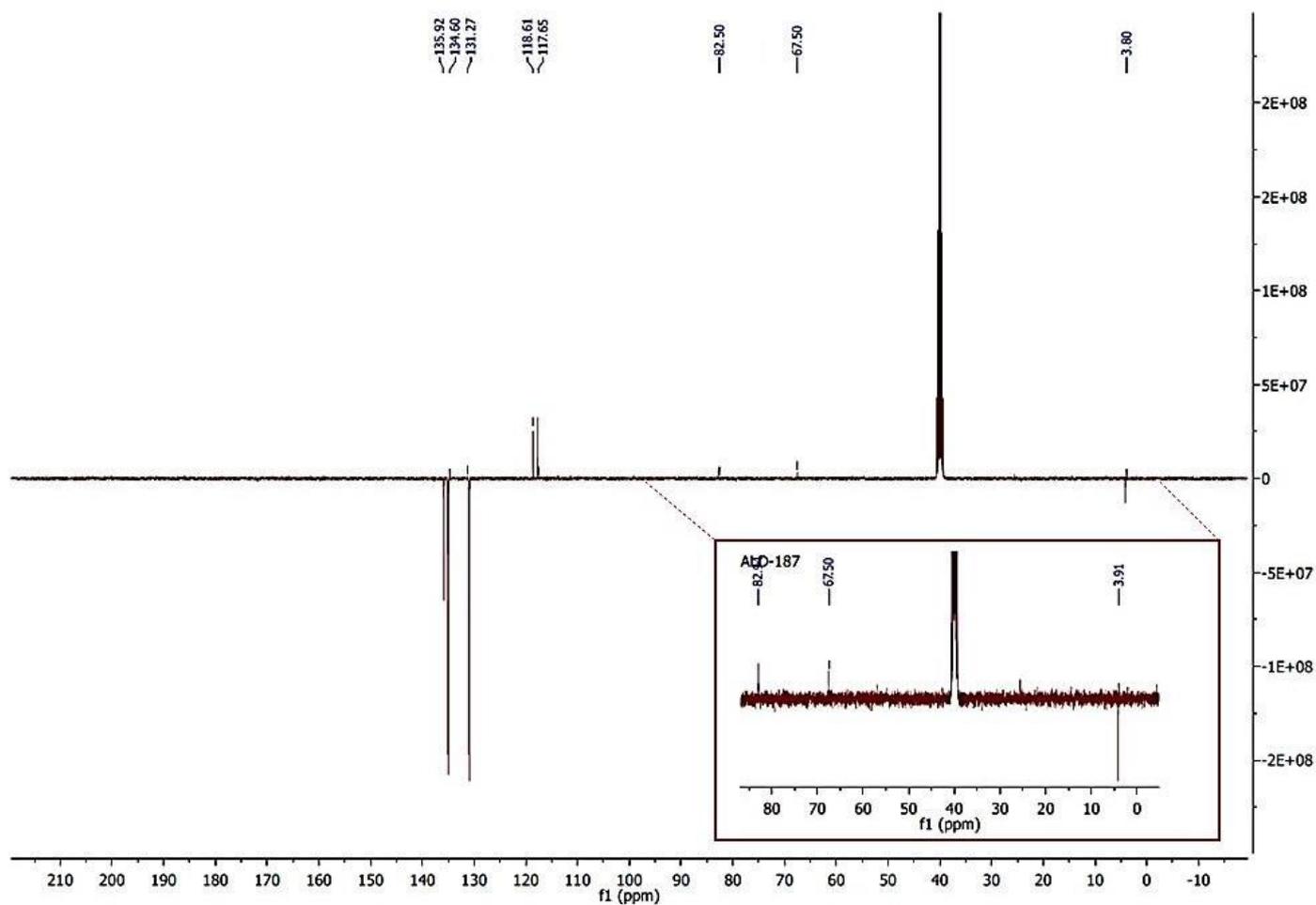


Figure 58. RMN du  $^{13}\text{C}$  du dérivé  $(\text{PPh}_4)(\text{MgBr})[2\text{-B}_{10}\text{H}_9\text{COC}=\text{C-CH}_3]$  (**composé 13**).

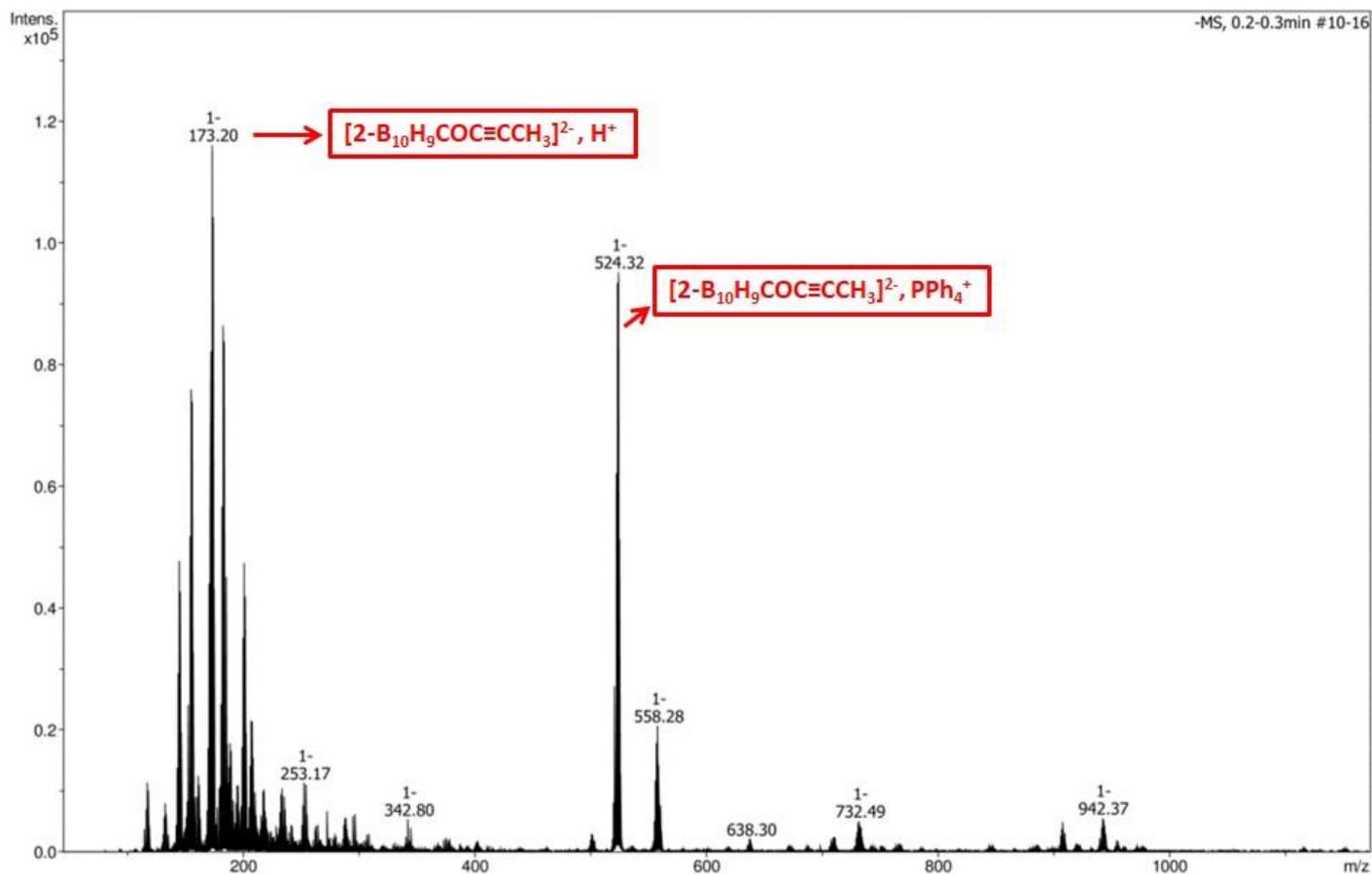


Figure 59. Spectre de masse (ESI/MS) du dérivé (PPh<sub>4</sub>)(MgBr)[2-B<sub>10</sub>H<sub>9</sub>COC≡C-CH<sub>3</sub>] (**composé 13**).

Le tableau ci-dessous regroupe les différents produits formés [2-B<sub>10</sub>H<sub>9</sub>COR]<sup>2-</sup> avec leurs résultats expérimentaux (IR, RMN <sup>11</sup>B, RMN <sup>1</sup>H, Spectrométrie de masse) et leurs rendements.

Composé	IR (cm <sup>-1</sup> )	RMN <sup>11</sup> B (ppm)	RMN <sup>1</sup> H (ppm)	ESI/MS (m/z theo)	Rendement (%)
<b>[2-B<sub>10</sub>H<sub>9</sub>COC<sub>2</sub>H<sub>5</sub>]<sup>2-</sup></b> <b>(Composé 8)</b>	2560 ( B-H ap), 2462(B-H eq.), 1101(B-H déformé), 878(B-B), 1600(-CO du groupement -COR), 2926-2990(CH <sub>2</sub> , CH <sub>3</sub> aliphatiques)	4 (d, 1B), 1(d, 1B), -20 (s, 1B), Entre -26 et -28 (m, signal large, 7B)	0.7 (3H, d, CH <sub>3</sub> ), 2.3 (2H, quadruplet, CH <sub>2</sub> ), 7.8-8 ( 20H, m, H de PPh <sub>4</sub> <sup>+</sup> ).	m/z = 174	85
<b>[2-B<sub>10</sub>H<sub>9</sub>COC<sub>5</sub>H<sub>11</sub>]<sup>2-</sup></b> <b>(Composé 9)</b>	2560 ( B-H ap), 2462(B-H eq.), 1101(B-H déformé), 878(B-B), 1600(-CO du groupement -COR), 2926-2990(CH <sub>2</sub> , CH <sub>3</sub> aliphatiques)	4 (d, 1B), 1(d, 1B), -20 (s, 1B), Entre -26 et -28 (m, signal large, 7B)	0.7 (3H, t, CH <sub>3</sub> ), 0.85 (2H, sextuplet, CH <sub>2</sub> ), 1 (4H, quintuplet, 2CH <sub>2</sub> ), 2 (2H,t,CH <sub>2</sub> ), 7.8-8 (20H,m,H de PPh <sub>4</sub> <sup>+</sup> ).	m/z = 216	80
<b>[2-B<sub>10</sub>H<sub>9</sub>COC<sub>3</sub>H<sub>7</sub>]<sup>2-</sup></b> <b>(composé 10)</b>	2560 ( B-H ap), 2462(B-H eq.), 1101(B-H déformé), 878(B-B), 1600(-CO cétone) 2926-2990(CH, CH <sub>3</sub> )	0 (d, 2B), -20 (s, 1B), Entre -26 et -28 (m, signal large, 7B)	0.7 (6H, d, 2CH <sub>3</sub> ), 2.85 (1H, heptuplet, CH), ( 20H, m, H de PPh <sub>4</sub> <sup>+</sup> ).	m/z = 188	75
<b>[2-B<sub>10</sub>H<sub>9</sub>COCH<sub>2</sub>CH=CH<sub>2</sub>]<sup>2-</sup></b> <b>(Composé 11)</b>	2560 ( B-H ap), 2462(B-H eq.), 1101(B-H déformé), 878(B-B), 1600(-CO cétone) 2926-2990(CH, CH <sub>2</sub> aliphatiques)	3 (d, 1B), -0.5(d, 1B), -20 (s, 1B), Entre -26 et -28 (m, signal large, 7B)	3.2 (2H, d, CH <sub>2</sub> ), 4.85 (2H, m, CH <sub>2</sub> ),5.9 (1H, m,CH), ( 20H, m, H de PPh <sub>4</sub> <sup>+</sup> ).	m/z = 185	68
<b>[2-B<sub>10</sub>H<sub>9</sub>COCH=CH<sub>2</sub>]<sup>2-</sup></b> <b>(Composé 12)</b>	2560 ( B-H ap), 2462(B-H eq.), 1101(B-H déformé), 878(B-B), 1600(-CO du -COR), 2926-2990(CH, CH <sub>2</sub> aliphatiques)	4 (d, 1B),0 (d, 1B), -19 (s, 1B), Entre -26 et -28 (m, signal large, 7B)	5 (1H, m, CH <sub>2</sub> ), 5.85 (1H, m, CH <sub>2</sub> ),6.5 (1H, m,CH), 7.8-8 ( 20H, m, H de PPh <sub>4</sub> <sup>+</sup> ).	m/z = 172	73
<b>[2- B<sub>10</sub>H<sub>9</sub>COC≡C-CH<sub>3</sub>]<sup>2-</sup></b> <b>(Composé 13)</b>	2560 ( B-H ap), 2462(B-H eq.), 1101(B-H déformé), 878(B-B), 1600(-CO du -COR), 2926-2990 (CH <sub>3</sub> )	4 (d, 1B), 0 (d, 1B), -19 (s, 1B),Entre -26 et -28 (m,signal large, 7B)	1.9 ( 3H, s, CH <sub>3</sub> ) 7.8-8 ( 20H,m, H de PPh <sub>4</sub> <sup>+</sup> ).	m/z = 184	70

Nos réactions de couplage qui ont eu lieu entre le dérivé carbonyl-closodecaborate (composé 1) et les réactifs de Grignard se caractérisent par leur nouveauté et la rapidité dans la synthèse. Ceci s'explique par la courte durée de la réaction (10-15 min). De même, en comparant ces réactions avec celles décrites dans la littérature, nous pouvons montrer que notre chemin de synthèse est plus rapide, évite l'utilisation de tout type de catalyseur et abouti à la formation d'une liaison B-C au sein du cluster de bore.

Le mécanisme de synthèse de tel produits peut être décrit comme suit : une attaque nucléophile du groupement  $R^-$  du réactif de Grignard sur le groupement  $C\equiv O$  du composé 1 aboutissait à une liaison B-COR sur l'atome de bore B2 en position équatoriale. Comme nous avons déjà expliqué et comme le montre le tableau ci-dessus, les analyses IR, RMN  $^{11}B$ , RMN  $^1H$  et spectrométrie de masse valident la formation des produits désirés au cours de chaque réaction de couplage.

### III.4. Synthèse

#### III.4.1. Synthèse du composé $(PPh_4)(MgBr)[2-B_{10}H_9COCH_2CH_3]$ (composé 8)

(200 mg) du  $(PPh_4)[2-B_{10}H_9CO]$  (composé 1) avec 10 mL de THF sont mélangés sous agitation à température ambiante sous argon. A ce mélange, on ajoute, goutte à goutte 1 équivalent du réactif de Grignard  $EtMgBr$ . La couleur du mélange réactionnel s'intensifie avec le temps pour devenir jaune intense. La réaction a été suivie par CCM et par analyse IR qui révèlent la formation d'un nouveau produit et la disparition du réactif de départ. Suite à cette indication, la réaction est arrêtée, son volume est réduit jusqu'à 2/3. Puis elle est séchée sous vide et lavée par l'éther diéthylique pour aboutir à la formation d'une poudre avec un rendement élevé (85%).

**RMN  $^{11}B(^1H)$**  ( $\delta$  ppm, DMSO- $d_6$ ) : 4(d,1B), 1 (d,1B), -20(s,1B), entre -26 et -28(m, signal large,7B).

**RMN  $^1H$** ( $\delta$  ppm, DMSO- $d_6$ ) : 0.7(3H,d,CH<sub>3</sub>), 2.3(2H,quadruplet, CH<sub>2</sub>), 7.5-7.8(20H,m, H de  $PPh_4^+$ ).

**RMN  $^{13}C$**  ( $\delta$  ppm, DMSO- $d_6$ ) : 160, 133.94, 133.32, 129.03, 117.02, 116.02,7.01, 0.18.

**RMN  $^{31}P$**  ( $\delta$  ppm, DMSO- $d_6$ ): 22.58 (s)

**Spectrométrie de masse ESI/MS:** m/z=174

#### III.4.2. Synthèse du composé $(PPh_4)(MgBr)[2-B_{10}H_9CO(CH_2)_4CH_3]$ (composé 9)

(100 mg) du  $(PPh_4)[2-B_{10}H_9CO]$  (composé 1) avec 5 mL de THF sont mélangés sous agitation à température ambiante sous argon. A ce mélange, on ajoute, goutte à goutte 1 équivalent du réactif de Grignard  $pentylMgBr$ . La couleur du mélange réactionnel s'intensifie avec le temps pour devenir jaune intense. La réaction a été suivie par CCM et par analyse IR qui révèlent la formation d'un nouveau produit et la disparition du réactif de départ. Suite à cette indication, la réaction est arrêtée, son volume est réduit jusqu'à 2/3. Puis elle est séchée sous vide et lavée par l'éther diéthylique pour aboutir à la formation d'une poudre avec un rendement élevé (80%).

**RMN  $^{11}B(^1H)$**  ( $\delta$  ppm, DMSO- $d_6$ ) : 4(d,1B), 1 (d,1B), -20(s,1B), entre -26 et -28(m, signal large,7B).

**RMN  $^1H$** ( $\delta$  ppm, DMSO- $d_6$ ) : 0.7(3H, t, CH<sub>3</sub>), 0.85(2H, sextuplet, CH<sub>2</sub>), 1(4H, quintuplet, 2CH<sub>2</sub>), 2(2H, t, CH<sub>2</sub>), 7.5-7.8(20H, m, H de  $PPh_4^+$ ).

**RMN  $^{13}C$**  ( $\delta$  ppm, DMSO- $d_6$ ) : 160, 135.95, 135.29, 131.20,118.62 ,117.65, 14.59, 22.72, 23.76, 32.20,

**RMN  $^{31}P$**  ( $\delta$  ppm, DMSO- $d_6$ ): 22.58 (s)

**Spectrométrie de masse ESI/MS:** m/z=216

### III.4.3.Synthèse du composé (PPh<sub>4</sub>) (MgCl)[2-B<sub>10</sub>H<sub>9</sub>COCH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>] (composé 10)

(200 mg) du (PPh<sub>4</sub>)[2-B<sub>10</sub>H<sub>9</sub>CO] (composé 1) avec 10 mL de THF sont mélangés sous agitation à température ambiante sous argon. A ce mélange, on ajoute, goutte à goutte 1 équivalent du réactif de Grignard isopropylMgCl. La couleur du mélange réactionnel s'intensifie avec le temps pour devenir jaune intense. La réaction a été suivie par CCM et par analyse IR qui révèlent la formation d'un nouveau produit et la disparition du réactif de départ.

Suite à cette indication, la réaction est arrêtée, son volume est réduit jusqu'à 2/3. Puis elle est séchée sous vide et lavée par l'éther diéthylique pour aboutir à la formation d'une poudre avec un rendement élevé (75%). A noter que la réaction est rapide et dure de 15 min.

**RMN <sup>11</sup>B(<sup>1</sup>H)** (δ ppm, DMSO-d<sub>6</sub>) : 4(d,1B), 1 (d,1B), -20(s,1B), entre -26 et -28(m, signal large,7B).

**RMN <sup>1</sup>H**(δ ppm, DMSO-d<sub>6</sub>) : 0.7(6H,d,2CH<sub>3</sub>), 2.8(1H,septuplet, CH), 7.5-7.8(20H,m, H de PPh<sub>4</sub><sup>+</sup>).

**RMN <sup>13</sup>C** (δ ppm, DMSO-d<sub>6</sub>) : 135.95, 134.29, 130.20,118.62 ,117.65, 19.69

**RMN <sup>31</sup>P** (δ ppm, DMSO-d<sub>6</sub>): 22.59 (s)

**Spectrométrie de masse ESI/MS:** m/z=188

### III.4.4.Synthèse du composé (PPh<sub>4</sub>) (MgCl)[2-B<sub>10</sub>H<sub>9</sub>COCH<sub>2</sub>CH=CH<sub>2</sub>] (composé 11)

(100 mg) du (PPh<sub>4</sub>)[2-B<sub>10</sub>H<sub>9</sub>CO] (composé 1) avec 5 mL de THF anhydre sont mélangés sous agitation à température ambiante sous argon. A ce mélange, on ajoute, goutte à goutte 1 équivalent du réactif de Grignard AllylMgCl. La couleur du mélange réactionnel vire à la couleur rouge indiquant qu'une réaction a eu lieu. La réaction a été suivie par CCM et par analyse IR qui révèlent la formation d'un nouveau produit et la disparition du réactif de départ.

Suite à cette indication, la réaction est arrêtée, son volume est réduit jusqu'à 2/3. Puis elle est séchée sous vide et lavée par l'éther diéthylique pour aboutir à la formation d'une poudre avec un rendement élevé (68%).

**RMN <sup>11</sup>B(<sup>1</sup>H)** (δ ppm, DMSO-d<sub>6</sub>) : 0(d,2B), -20(s,1B), entre -26 et -28(m, signal large,7B).

**RMN <sup>1</sup>H**(δ ppm, DMSO-d<sub>6</sub>) : 3.2(2H,d,CH<sub>2</sub>), 4.7(1H,quintuplet, CH), 5.7( 2H,d, CH<sub>2</sub>), 7.5-7.8(20H,m, H de PPh<sub>4</sub><sup>+</sup>).

**RMN <sup>13</sup>C** (δ ppm, DMSO-d<sub>6</sub>) : 135.95, 135.29, 131.20,118.62 ,117.65, 60.76, 29.73, 17.90.

**RMN <sup>31</sup>P** (δ ppm, DMSO-d<sub>6</sub>): 21.64 (s)

**Spectrométrie de masse ESI/MS:** m/z= 185

### III.4.5.Synthèse du composé (PPh<sub>4</sub>) (MgCl)[2-B<sub>10</sub>H<sub>9</sub>COCH=CH<sub>2</sub>] (composé 12)

(100 mg) du (PPh<sub>4</sub>)[2-B<sub>10</sub>H<sub>9</sub>CO] (composé 1) avec 5 mL de THF anhydre sont mélangés sous agitation à température ambiante sous argon. A ce mélange, on ajoute, goutte à goutte 1 équivalent du réactif de Grignard vinylMgBr. La couleur du mélange devient orange foncé au fur et à mesure de la réaction. La réaction a été suivie par CCM et par analyse IR qui révèlent la formation d'un nouveau produit et la disparition du réactif de départ. Suite à cette indication, la réaction est arrêtée, son volume est réduit jusqu'à 2/3. Puis elle est séchée sous vide et lavée par l'éther diéthylique pour aboutir à la formation d'une poudre avec un rendement élevé (73%).

**RMN <sup>11</sup>B(<sup>1</sup>H)** ( δ ppm, DMSO-d<sub>6</sub>) : 4(d,1B), 1 (d,1B), -20(s,1B), entre -26 et -28(m, signal large,7B).

**RMN <sup>1</sup>H**( δ ppm, DMSO-d<sub>6</sub>) : 4.8 et 5.6 (2H,d,CH<sub>2</sub>), 6.5(1H,t, CH), 7.5-7.8(20H,m, H de PPh<sub>4</sub><sup>+</sup>).

**RMN <sup>13</sup>C** (δ ppm, DMSO-d<sub>6</sub>) : 170.10, 135.95, 135.29, 131.20,118.62 ,117.65, 67.85, 22.66

**RMN <sup>31</sup>P** (δ ppm, DMSO-d<sub>6</sub>): 22.14 (s)

**Spectrométrie de masse ESI/MS:** m/z= 172

### III.4.6. Synthèse du composé (PPh<sub>4</sub>) (MgBr)[2-B<sub>10</sub>H<sub>9</sub>CO=C-CH<sub>3</sub>] (composé 13)

(100 mg) du (PPh<sub>4</sub>)[2-B<sub>10</sub>H<sub>9</sub>CO] (composé 1) avec 10 mL de THF anhydre sont mélangés sous agitation à température ambiante sous argon. A ce mélange, on ajoute, goutte à goutte 1 équivalent du réactif de Grignard 1-propynylMgBr. La couleur du mélange réactionnel s'intensifie avec le temps pour devenir jaune intense. La réaction a été suivie par CCM et par analyse IR qui révèlent la formation d'un nouveau produit et la disparition du réactif de départ.

Suite à cette indication, la réaction est arrêtée, son volume est réduit jusqu'à 2/3. Puis elle est séchée sous vide et lavée par l'éther diéthylique pour aboutir à la formation d'une poudre avec un rendement élevé (70%).

**RMN <sup>11</sup>B(<sup>1</sup>H)** ( δ ppm, DMSO-d<sub>6</sub>) : 4(d,1B), 1 (d,1B), -20(s,1B), entre -26 et -28(m, signal large,7B).

**RMN <sup>1</sup>H**( δ ppm, DMSO-d<sub>6</sub>) : 1.9 (3H,s,CH<sub>3</sub>), 7.5-7.8(20H,m, H de PPh<sub>4</sub><sup>+</sup>).

**RMN <sup>13</sup>C** (δ ppm, DMSO-d<sub>6</sub>) : 170, 135.95, 135.29, 131.20,118.62 ,117.65, 82.50, 67.50, 3.91.

**RMN <sup>31</sup>P** (δ ppm, DMSO-d<sub>6</sub>): 22.13 (s)

**Spectrométrie de masse ESI/MS:** m/z= 173

### III.5. Conclusion

L'activation de la liaison B-H du décaborate est un défi dans la chimie de bore. Après sa transformation en B-L, nous pourrions réaliser des réactions sur le groupement L pour modifier les propriétés du dérivé obtenu.

Dans ce chapitre et dans le but de formation de la liaison B-C, nous présentons une méthode simple et rapide pour la formation, d'un seul coup, des dérivés du type [B<sub>10</sub>H<sub>9</sub>COR]<sup>2-</sup> par réaction directe entre le décaborate et le réactif de Grignard.

La réaction entre [B<sub>10</sub>H<sub>10</sub>]<sup>2-</sup> et les réactifs de Grignard (formation B-R directement) n'a pas marché due à l'absence d'un site électrophile sur B10 capable d'être attaqué par le Grignard. L'utilisation de son homologue [B<sub>10</sub>H<sub>11</sub>]<sup>-</sup> conduit à la formation d'un complexe entre [B<sub>10</sub>H<sub>10</sub>]<sup>2-</sup> et le magnésium Mg. Nous avons eu recours à la transformation du décaborate à son dérivé carbonyle [B<sub>10</sub>H<sub>9</sub>COR]<sup>-</sup> sur lequel nous avons réalisé les réactions de Grignard.

Suite à la présence d'un groupement R<sup>-</sup> très nucléophile des réactifs de Grignard, il y aura une attaque sur le groupement carbonyle du composé 1 et formation par la suite des dérivés de formule générale [2-B<sub>10</sub>H<sub>9</sub>COR]<sup>2-</sup>. Six dérivés ont été synthétisés et caractérisés par différentes techniques tel que l'infrarouge IR, la RMN <sup>11</sup>B, la RMN <sup>1</sup>H, la RMN <sup>13</sup>C, la RMN <sup>31</sup>P et la spectrométrie de masse.

Par analyse des spectres RMN du <sup>11</sup>B de ces six dérivés, nous avons pu conclure que la substitution a eu lieu en position équatoriale et elle a abouti à la formation d'une liaison -B-COR. Les spectre RMN du <sup>1</sup>H et du <sup>13</sup>C ont permis de mettre en évidence la structure de la fonction R présente dans les molécules formées. Finalement, la spectrométrie de masse a consolidé nos résultats en révélant la présence des fragments caractéristiques des dérivés synthétisés.

Par cette nouvelle méthode, nous avons mis le premier pas dans la chimie du bore et surtout dans l'activation de la liaison B-H en B-C. De même, les dérivés obtenus peuvent avoir une importance particulière et surtout dans le domaine de la polymérisation et dans d'autres domaines de synthèse.

### III.6.Références

1. Hawthorne, M.F. and P.A.J.J.o.t.A.C.S. Wegner, B-phenyl-1, 2-dicarboclovdodecaborane (12) from  $B_9C_2H_{11}^{2-}$  through an insertion reaction. 1965. **87**(19): p. 4392-4393.
2. Plešek, J., et al., Synthesis of B-alkyl derivatives of o-carborane by alkylation under electrophilic conditions; Scope and limitation. 1981. **46**(8): p. 1748-1763.
3. Zakharkin, L.L., et al., Synthesis of mono-, di-, tri-, and tetraethyl-o-carboranes by electrophilic alkylation of o-carborane with ethyl bromide in the presence of  $AlCl_3$  and their transformations. Russian Chemical Bulletin, 1996. **45**(11): p. 2614-2622.
4. Herzog, A., et al., A Camouflaged nido-Carborane Anion: Facile Synthesis of Octa-B-methyl-1, 2-dicarbocloso-dodecaborane (12) and Its Deboronation Reaction. 1999. **5**(4): p. 1212-1217.
5. Zakharkin, L., et al., Synthesis of B-organo-substituted 1, 2-, 1, 7-, and 1, 12-dicarbocloso-dodecaboranes (12). 1982. **226**(3): p. 217-222.
6. Li, J., C.F. Logan, and M.J.I.c. Jones Jr, Simple syntheses and alkylation reactions of 3-iodo-o-carborane and 9, 12-diiodo-o-carborane. 1991. **30**(25): p. 4866-4868.
7. Viñas, C., et al., Are halocarboranes suitable for substitution reactions? The case for 3-I-1, 2-closo- $C_2B_{10}H_{11}$ : Molecular orbital calculations, aryldehalogenation reactions,  $^{11}B$  NMR interpretation of closo-carboranes, and molecular structures of 1-Ph-3-Br-1, 2-closo- $C_2B_{10}H_{10}$  and 3-Ph-1, 2-closo- $C_2B_{10}H_{11}$ . 2001. **40**(26): p. 6555-6562.
8. Barbera, G., et al., Designed synthesis of new ortho-carborane derivatives: From mono- to polysubstituted frameworks. 2008. **47**(16): p. 7309-7316.
9. Himmelpach, A. and M. Finze, Dicarbocloso-dodecaboranes with one and two ethynyl groups bonded to boron. 2010, Wiley Online Library.
10. Tang, C., J. Zhang, and Z. Xie, Direct Nucleophilic Substitution Reaction of Cage B-H Bonds by Grignard Reagents: A Route to Regioselective B4-Alkylation of o-Carboranes. *Angewandte Chemie International Edition*, 2017. **56**(30): p. 8642-8646.
11. Tang, C., et al., Regioselective Nucleophilic Alkylation/Arylation of B-H Bonds in o-Carboranes: An Alternative Method for Selective Cage Boron Functionalization. *Journal of the American Chemical Society*, 2018. **140**(48): p. 16423-16427.
12. Quan, Y., C. Tang, and Z. Xie, Nucleophilic substitution: a facile strategy for selective B-H functionalization of carboranes. *Dalton Transactions*, 2019. **48**(22): p. 7494-7498.
13. Von Bismarck, R. and W.J.J.o.o.c. Preetz, Darstellung,  $^{11}B$ -,  $^{13}C$ - und  $^1H$ -NMR-Spektren von Dihalogenphenylhydrododecaboraten  $[m, m-X_2C_6H_3) nB_{12}H_{12-n}]^{2-}$  und  $[(p, m-X_2C_6H_3) nB_{12}H_{12-n}]^{2-}$ , X= Cl, Br; n= 1- 3. 1991. **418**(2): p. 147-156.
14. Zakharkin, L. and G.J.R.J.o.G.C. Zhigareva, Synthesis of 1-Methyl- and 1-Phenyl-closo- $B_{12}H_{12}^{1-}$  by Cross Coupling of 1-Iodo-closo- $B_{12}H_{12}^{1-}$  with Methyl- and Phenylzinc Chlorides, Catalyzed by Palladium Complexes. 2001. **71**: p. 83-84.
15. Peymann, T., C.B. Knobler, and M.F.J.I.C. Hawthorne, Synthesis of Alkyl and Aryl Derivatives of closo- $B_{12}H_{12}^{2-}$  by the Palladium-Catalyzed Coupling of closo- $B_{12}H_{12}^{1-}$  with Grignard Reagents. 1998. **37**(7): p. 1544-1548.
16. Peymann, T., C.B. Knobler, and M.F.J.J.o.t.A.C.S. Hawthorne, An icosahedral array of methyl groups supported by an aromatic borane scaffold. 1999. **121**(23).
17. Knoth, W., et al., Derivative Chemistry of  $B_{10}H_{10}$ - and  $B_{12}H_{12}$ . *Journal of the American Chemical Society*, 1962. **84**(6): p. 1056-1057.
18. Knoth, W., et al., Chemistry of Boranes. XIX. 1 Derivative Chemistry of  $B_{10}H_{10}^{2-}$  and  $B_{12}H_{12}^{2-}$ . *Journal of the American Chemical Society*, 1964. **86**(19): p. 3973-3983.
19. Harmon, K.M., A.B. Harmon, and A.A. MacDonald, Cesium tropenylium nonahydrododecaborate. *Journal of the American Chemical Society*, 1964. **86**(22): p. 5036-5037.

20. Harmon, A.B. and K.M. Harmon, Ionic Organoboranes. II. 1 Cesium Tropenylum Undecahydroclovodecaborate. Cage-Ring Interactions in  $C_7H_6B_{10}H_9^-$  and  $C_7H_6B_{12}H_{11}^-$  Ions. Journal of the American Chemical Society, 1966. **88**(17): p. 4093-4094.
21. Harmon, K.M., A.B. Harmon, and A.A. MacDonald, Ionic Organoboranes. IV. Preparation and properties of the  $C_7H_6B_{10}H_9^-$  and  $C_7H_6B_{12}H_{11}^-$  hemiosenide ions. Journal of the American Chemical Society, 1969. **91**(2): p. 323-329.
22. Harmon, K.M., T.E. Nelson, and B.M. Stachowski, Ionic organoboranes. Part 6. The osenes revisited;  $^{11}B$  NMR spectra of two polyhedral borane anions, a nido-carborane anion, and a closo-carborane with carbocyclic cationic tropenylumyl substituents. Journal of molecular structure, 1995. **350**(2): p. 135-145.
23. Heying, T. and C. Naar-Colin, Some Chemistry of Substituted Decaboranes. Inorganic Chemistry, 1964. **3**(2): p. 282-285.
24. Tolpin, E.I., et al., Synthesis and chemistry of 9-cyclohexyl-5 (7)-(dimethyl sulfide)-nido-decaborane (11),  $B_{10}H_{11}C_6H_{11}S(CH_3)_2$ . Inorganic Chemistry, 1980. **19**(5): p. 1182-1187.
25. Rzeszotarska, E., I. Novozhilova, and P. Kaszyński, Convenient Synthesis of  $[closo-B_{10}H_9-1-I]^{2-}$  and  $[closo-B_{10}H_8-1, 10-I_2]^{2-}$  Anions. Inorganic Chemistry, 2017. **56**(22): p. 14351-14356.

# **Conclusion et perspectives**

## Conclusion générale

Le but majeur de cette thèse était l'activation de la liaison B-H en B-L via trois routes :

En premier lieu, nous avons exploré une nouvelle technique de synthèse des dicages par le biais des réactions de couplage entre deux monocages  $[B_{10}H_9L]^-$  et  $[B_{10}H_9L']^-$  ( $L \neq L'$ ). Cette méthode consiste à synthétiser le produit de départ  $[B_{10}H_9L]^-$  où L pourrait être associé chimiquement à un autre L' du  $[B_{10}H_9L']^-$ , C'est le cas « hétéro-couplage ». Comme première étape, nous avons préparé les dérivés  $[2-B_{10}H_9CO]^-$  et  $[2-B_{10}H_9NH_3]^-$  qui sont synthétisés avec un bon rendement et caractérisés par CCM, IR, RMN  $^{11}B$ , RMN  $^1H$  et spectrométrie de masse. Ensuite, nous avons synthétisé la dicage  $[B_{10}H_9NHCOB_{10}H_9]^{4-}$  après avoir cerné les conditions de la réaction. Cette dernière a été caractérisée par CCM, IR, RMN  $^{11}B$ , RMN  $^1H$ .

Une deuxième technique de synthèse des dicages a été étudiée, elle est basée sur le couplage entre le dérivé  $[2-B_{10}H_9CO]^-$  et le ligand bidentate éthylène diamine en présence de la base DIPEA. C'est le cas d'homo-couplage qui aboutit à la formation de la dicage  $[B_{10}H_9CONHCH_2CH_2NHCOB_{10}H_9]^{4-}$  caractérisé par CCM, IR, RMN  $^{11}B$ , RMN  $^1H$ .

Par ces deux techniques, nous avons pu synthétiser des dérivés ayant 20 atomes de bore. Ces derniers peuvent être des excellents candidats pour le traitement du cancer par la technique BNCT.

En second lieu, nous avons fonctionnalisé la monocage  $[2-B_{10}H_9CO]^-$  par une molécule bioactive tel que le sulfonamide qui confère au dérivé synthétisé un double rôle : soit en traitement du cancer par BNCT soit en inhibition envers les anhydrases carboniques (hCA). Alors, deux dérivés ont été produits avec succès avec des rendements importants et une pureté significative. Ces deux produits sont caractérisés par différentes méthodes analytiques : CCM, IR, RMN  $^{11}B$ , RMN  $^1H$  et spectrométrie de masse.

Les deux méthodes citées précédemment mettent en lumière la réactivité du dérivé  $[2-B_{10}H_9CO]^-$ . Dans notre travail, nous avons engendrés encore les réactions entre le dérivé  $[2-B_{10}H_9CO]^-$  et une variété des réactifs de Grignard  $RMgX$  ( $R = \text{alkyl, alcényle et alcynyle}$ ). Nous avons pu obtenir six produits avec des rendements élevés et qui ont été caractérisés par différentes techniques telles que CCM, IR, RMN  $^{11}B$ , RMN  $^1H$  et spectrométrie de masse.

## Perspectives

En partant de la même idée : " Synthèse des dicages pour des applications importantes et surtout en BNCT", des nouveaux dérivés peuvent être synthétisés. Ces derniers seront des dicages asymétriques :

1. De forme 2,2-dicage en partant de deux monocages substitués en position équatoriale (B2) (Schéma 37)
2. De forme 1,2-dicage en partant de deux monocages : la première substituée en position apicale  $[1-B_{10}H_9L]^{2-}$  et l'autre en position équatoriale  $[2-B_{10}H_9L']^-$ . (Schémas 38-39)

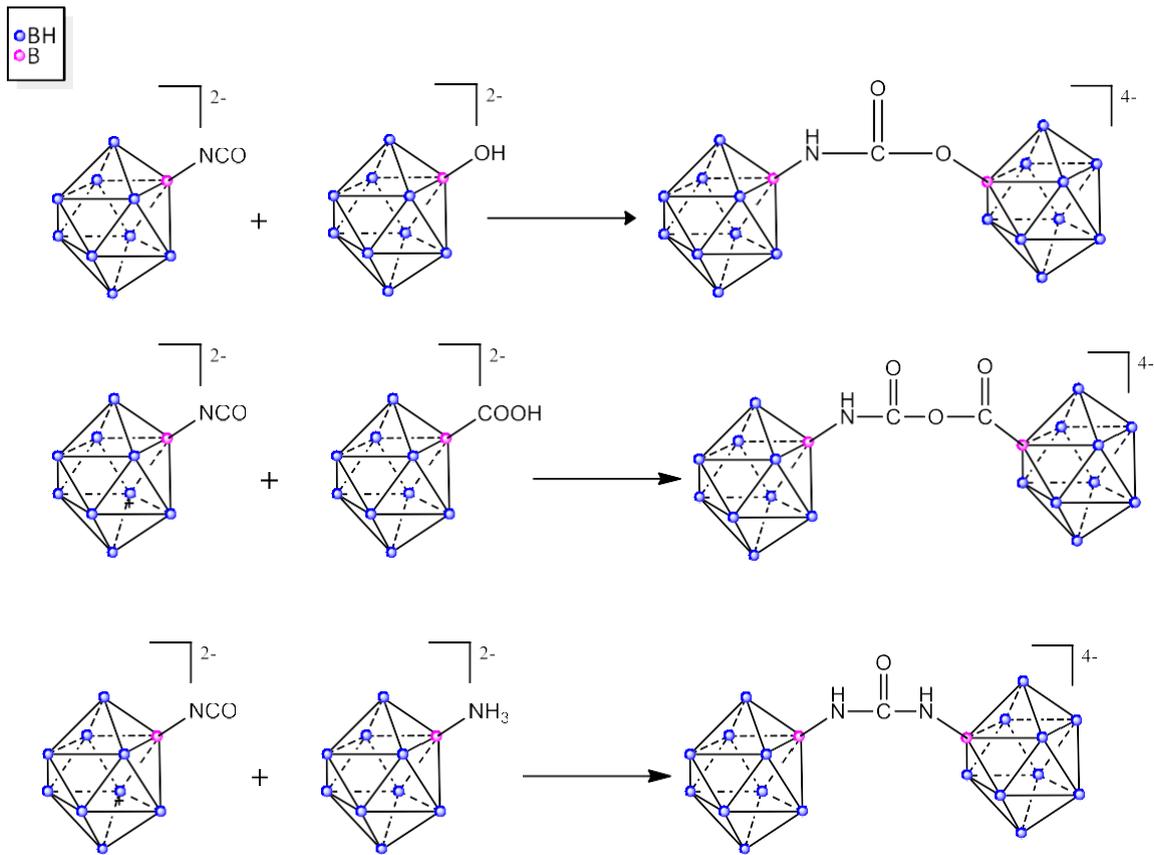


Schéma 37. Synthèse des dicages 2,2 asymétriques

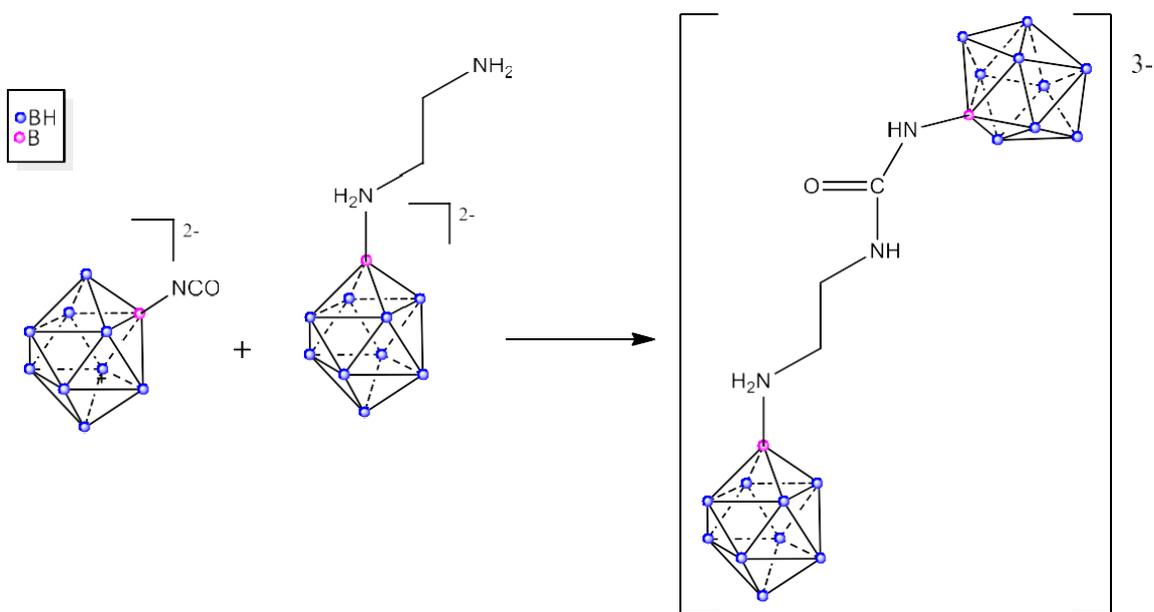
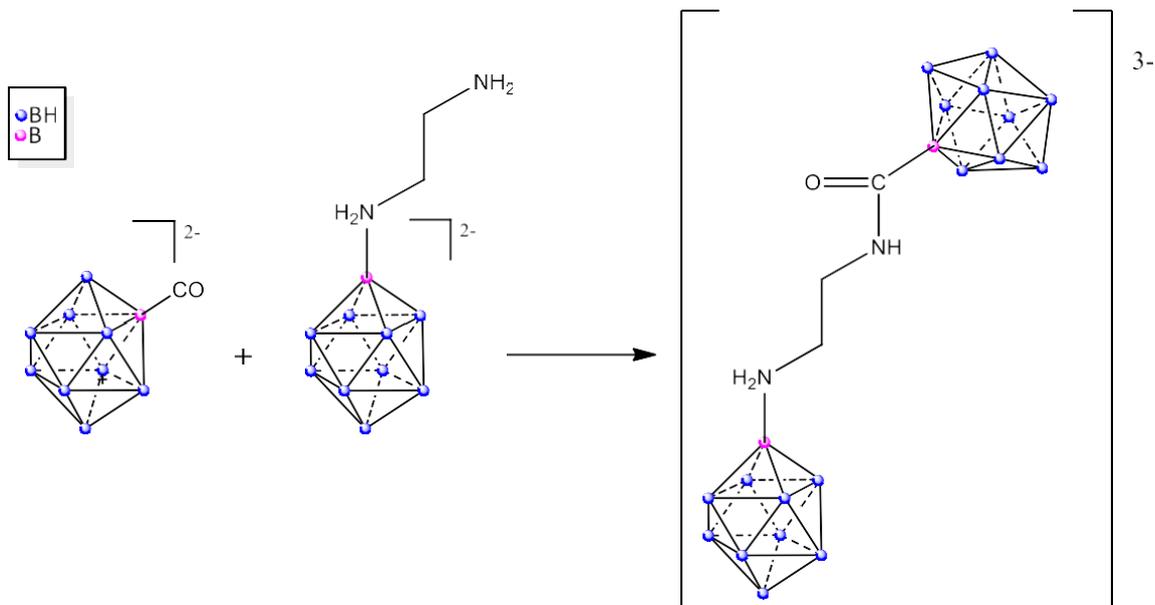
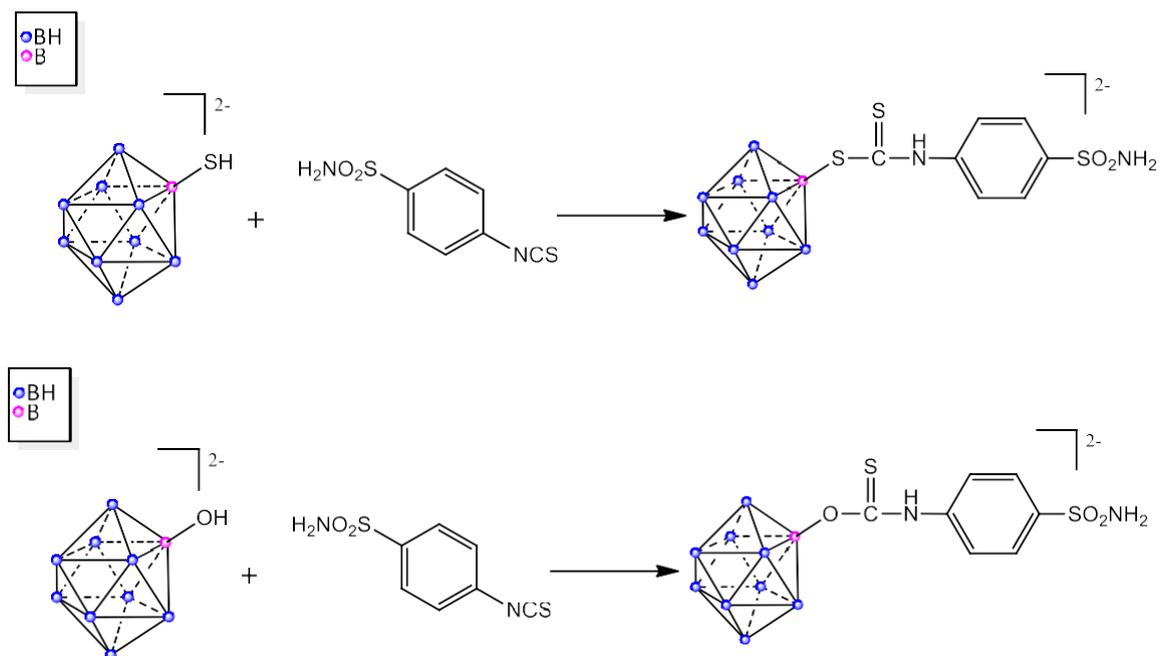


Schéma 38. Exemple d'une dicage 1,2 asymétrique



En ce qui concerne la fonctionnalisation par une molécule bioactive tel que le «sulfonamide» : suite à la réussite dans la synthèse des nouveaux dérivés à double rôle ( composés 3 et 4 décrits ci-dessus), nous pourrons faire des couplages entre des sulfonamides et une variété de dérivés du closo-decaborate (exemples dans Schéma 40-41).



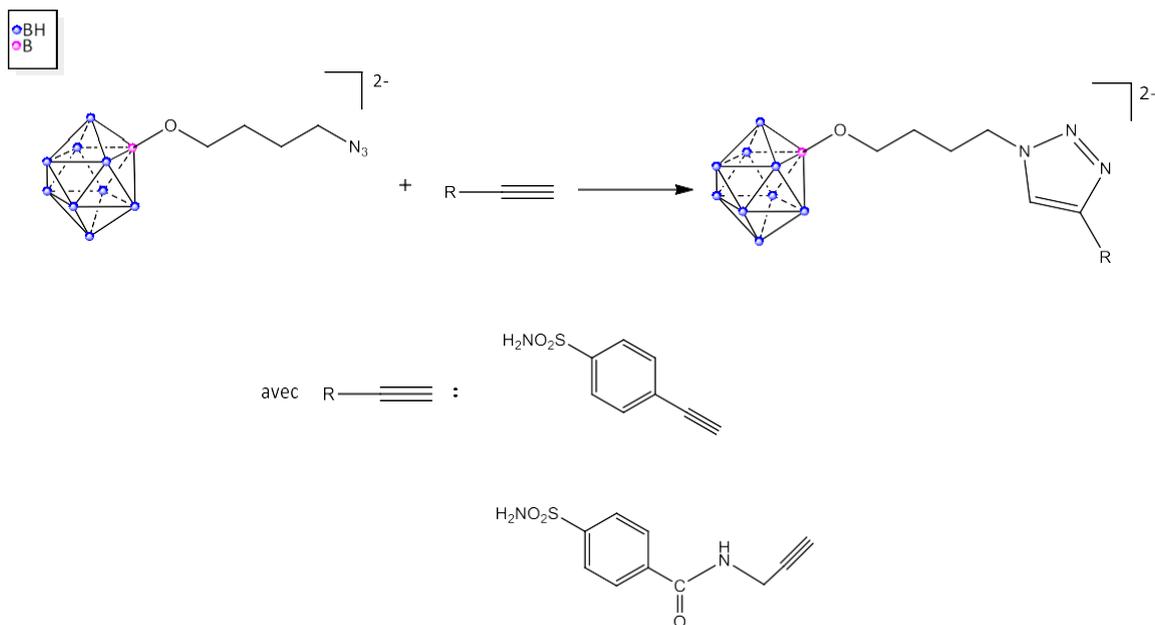


Schéma 41. Réactions de type Click possibles avec des sulfonamides ayant un groupement alkyne

Finalement, les dérivés synthétisés par couplage avec des réactifs de grignard et surtout avec des  $\text{RMgX}$  dont  $R$  = alcynyle ou alcynyle permet de faire des réactions de type Diels-Alder et d'autres de type Click ouvrant ainsi la voie vers de nouveaux dérivés.



# **Annexe**

## Annexe 1 : Techniques expérimentales

### 1.1.Introduction

L'évolution de la réaction de substitution (ou d'activation) de la liaison B-H du closo-decaborate en B-L, a été suivi en utilisant plusieurs techniques d'analyse principales: la chromatographie sur couche mince (CCM), l'infrarouge (FTIR). Après la fin de la réaction, les produits sont purifiés par des méthodes analytiques convenables. La structure finale des composés obtenues est déduite essentiellement par les analyses du RMN ( $^{11}\text{B}$ ,  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$ ,  $^{31}\text{P}$ ), de la spectrométrie masse et de l'analyse élémentaire.

### 1.2.La chromatographie sur couche mince (CCM)

Les échantillons à tester ainsi que les échantillons témoins sont disposés sur une phase fixe plongée dans un éluant (phase mobile). Cette technique repose sur les interactions de l'échantillon étudié avec la phase stationnaire relative conduisant à des migrations avec différents facteurs de rétention ( $R_f$ ). Il existe deux types de CCM pour analyser les composés borés : CCM sur gel de silice ou sur DEAE cellulose.

#### 1.2.1.CCM sur gel de silice

Ce type de chromatographie se base sur la polarité de l'échantillon étudié par rapport à la silice (phase stationnaire) et à l'éluant utilisé (phase mobile). La silice contenant de groupements silanols (Si-OH) est relativement plus polaire que l'éluant utilisé. Les composés polaires sont plus retenus sur la silice, tandis que les moins polaires migrent plus avec le solvant selon différents facteurs de rétention (Figure 60).

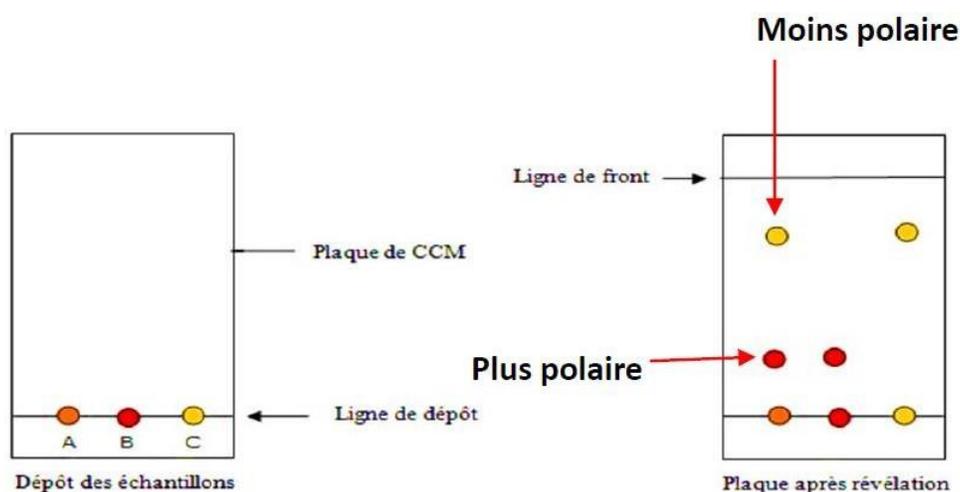


Figure 60. Chromatographie sur Couche Mince des produits borés. A : Produit de la réaction, B : Co-taches du produit de la réaction et du produit du départ  $[\text{B}_{10}\text{H}_{10}]^{2-}$ , C : produit  $[\text{B}_{10}\text{H}_{10}]^{2-}$

Après élution dans des solvants (ou gradients des solvants spécifiques) et après séchage de la plaque, elle est pulvérisée par une solution de chlorure de palladium (0,5 g de PdCl<sub>2</sub> dans 100 mL



intensités des bandes fortes et faibles car la transmittance va de 0 à 100% alors que l'absorbance va de l'infini à zéro.[1]

Les molécules à base de bore présentent des pics caractéristiques sur des zones spécifiques dans le spectre infrarouge :

- Les clusters du bore et surtout le closo-decaborate  $[B_{10}H_{10}]^{2-}$  présentent dans leur spectre IR un pic caractéristique qui correspond bien aux liaisons B-H existantes et qui apparaît sur un nombre d'onde de  $2479\text{ cm}^{-1}$ .
- Par exemple, Le dérivé  $[2-B_{10}H_9CO]^-$  présente dans sa structure une liaison caractéristique  $C\equiv O$  qui apparaît sur un nombre d'onde de  $2050\text{ cm}^{-1}$  (Figure 61).

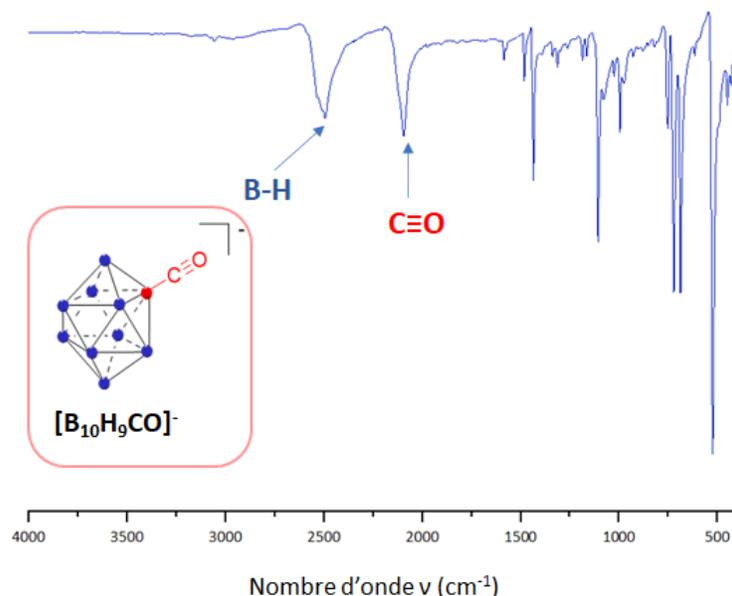


Figure 61. Spectre IR du dérivé carbonyl-decaborate  $[2-B_{10}H_9CO]^-$

#### 1.4.Spectrométrie de masse

La spectrométrie de masse (MS) est une méthode destructive, qui permet d'accéder à la masse moléculaire d'une substance. Cette méthode mesure les rapports masse sur charge ( $m/z$ ) des molécules ionisées ainsi que de leurs produits de fragmentation. En spectroscopie de masse, plusieurs méthodes d'ionisation sont utilisées afin de former des ions en phase gazeuse.

L'ionisation Electro- Spray (ESI) est considérée comme la meilleure technique pour détecter les anions de bore en raison des faibles fragmentations qu'elle engendre. Le bore a cinq isotopes: deux d'entre eux sont naturels ( $^{10}B$  et  $^{11}B$ ) et trois sont artificiels et de courte durée. La spectrométrie de masse permet une identification aisée des composés borés. Lorsqu'une molécule contient plusieurs atomes de bore en abondance isotopique naturelle, son spectre de masse présente une allure caractéristique facile à identifier.

Afin de mieux comprendre les spectres des boranes, le spectre d'un hydrure de bore (pentaborane) et celui d'un hydrocarbure (pentane) (Figure 62) ont été comparés. Le spectre du pentane suit le schéma habituel des grosses molécules organiques (spectre monoisotopique). Son spectre de masse présente un faible pic parent (non présenté) sur  $m/z = 72$ , le grand pic à  $m/z = 43$  correspond au fragment  $C_3H_7^+$  et les autres pics ( $m/z=42$ ,  $m/z=41$ ) proviennent de la perte des atomes d'hydrogène du  $C_3H_7^+$ . Le petit pic sur  $m/z = 44$  est dû à l'ion isotope du carbone  $^{13}C$ . En revanche, le spectre du pentaborane est considérablement différent (spectre polyisotopique). Son groupe parent a une large diffusion causée par la distribution des espèces différentes de  $^{11}B$  et  $^{10}B$ , telles que  $^{11}B_5H_9^+$ ,  $^{11}B_4^{10}BH_9^+$  et  $^{11}B_3^{10}B_2H_9^+$  ainsi que par perte successive des atomes d'hydrogène de ces espèces.

Pour pouvoir analyser son spectre, il faut que les pics parents apparaissent seulement. L'abaissement de la tension d'ionisation permet aux six espèces isotopiques d'être visibles. Puisque les atomes d'hydrogène sont perdus facilement des groupes parents dans des conditions de fonctionnement normales, les divers fragments se chevauchent pour donner au spectre son étalement prononcé [2, 3]

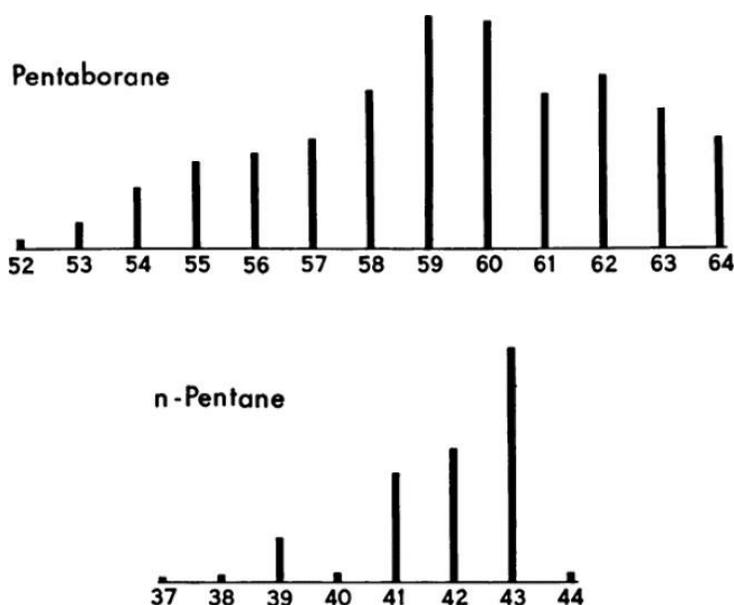


Figure 62. Comparaison des spectres MS du pentaborane et du n-pentane

Les analyses de nos produits à base de bore par la technique de spectrométrie de masse ESI/MS sont effectuées par introduction directe sur un spectromètre de masse Synapt G2-S (Waters, SN : UEB205) équipé d'une source ESI. Le spectre de masse est enregistré en mode positif ou négatif, entre 100 et 1500 Da. La tension de capillaire est de 3000 V et la tension de cône de 30 V. Les températures de sources et de désolvation sont respectivement de 100°C et 250°C. Les données sont retraitées par le logiciel Masslynx 4.2.

## 1.5. Résonance Magnétique Nucléaire RMN

La spectroscopie par RMN est une technique analytique très importante utilisée dans la recherche pour déterminer le contenu et la pureté d'un échantillon ainsi que sa structure moléculaire. Elle est non destructive et les instruments modernes permettent de collecter des résultats à partir d'échantillon de quelques mg.

La RMN permet de caractériser des composés ayant des atomes de spin différent de zéro ( $I \neq 0$ ) tels que  $^1\text{H}$  ( $I = \frac{1}{2}$ ),  $^{13}\text{C}$  ( $I = \frac{1}{2}$ ) et  $^{31}\text{P}$  ( $I = \frac{1}{2}$ ). Le bore possède deux noyaux naturels détectables en RMN. Ces deux noyaux ont des spins supérieurs à  $\frac{1}{2}$  et sont quadripolaires. Le noyau  $^{11}\text{B}$  a un spin  $\frac{3}{2}$  et le noyau  $^{10}\text{B}$  a un spin 3. L'isotope  $^{11}\text{B}$  est le meilleur noyau puisqu'il a un moment quadripolaire inférieur, plus sensible et frottement abondant (80%).

Pour les spectres RMN du  $^{11}\text{B}$ , les valeurs de déplacements chimiques sont enregistrées par rapport à une référence standard ( $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ ). Dans les spectres RMN du  $^{11}\text{B}$  couplés, les B-H apparaissent sous forme de doublets alors que les B-L apparaissent comme un singulet. Dans la RMN du  $^1\text{H}$ , la liaison B-H paraît sous forme d'une bande large et plus spécialement sous formes de quatre pics de même intensités (Figure 63).

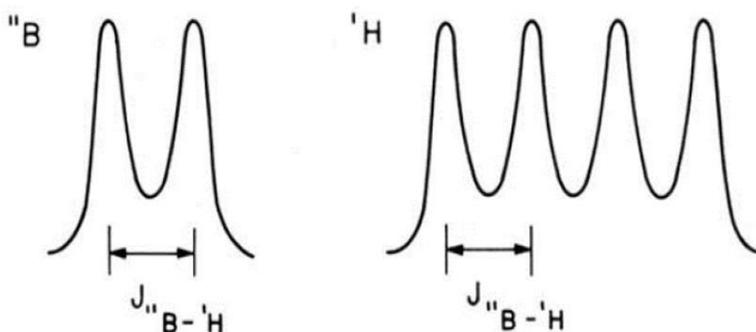


Figure 63. Comparaison entre RMN  $^{11}\text{B}$  et RMN  $^1\text{H}$

Dans un hydrure de bore  $\text{B}_n\text{H}_m$ , tous les noyaux ont des moments magnétiques. On peut donc s'attendre à des spectres compliqués en raison du couplage entre l'intégralité des noyaux. Cependant, les spectres  $^{11}\text{B}$  et  $^1\text{H}$  peuvent être interprétés en prenant en compte seulement l'interaction entre un  $^{11}\text{B}$  et les protons qui lui sont attachés.

La RMN du  $^{11}\text{B}$  fournit les informations suivantes : (1) le nombre d'atomes de bore qui ne sont pas équivalents (nombre de résonances et leur intensité relative), (2) les déplacements chimiques et (3) les multiplicités et les constantes de couplage.

D'après la convention internationale appliquée aux déplacements chimiques en RMN du  $^{11}\text{B}$  : les résonances situées vers les champs faibles, par rapport à une référence standard (généralement

$\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ ), ont des valeurs positives. Celles situées vers les champs forts ont des valeurs négatives. Le changement de solvant peut provoquer un changement de déplacement chimique de l'ordre de  $\pm 2$  ppm. La multiplicité de la résonance d'un atome de bore provient généralement du couplage B-H, et fournit des informations sur le type de substitution du bore en question. En effet la multiplicité d'une résonance est égale à  $(2nI + 1)$  (avec  $n$  est le nombre de noyaux équivalents couplés avec le bore et  $I$  est le spin égale à  $1/2$  pour l'hydrogène). Les couplages B-H (terminal) sont souvent observés tandis que ceux provenant de l'interaction B-H-B (en pont) sont fréquemment inobservables car  $J_{\text{B-H (terminal)}} > J_{\text{B-H-B (en pont)}}$ .

En effet, le spectre RMN du  $^{11}\text{B}$  de l'anion closo-décaborate  $[\text{B}_{10}\text{H}_{10}]^{2-}$  est caractérisé par ses doublets autour de -1 et -31 ppm (Figure 64) [4]. À noter que l'analyse RMN du  $^{11}\text{B}$  couplé et non couplé à  $^1\text{H}$  permet de préciser le degré de substitution sur la cage décaborate que ça soit en position apicale  $\text{B}_a$  ou équatoriale  $\text{B}_e$ .

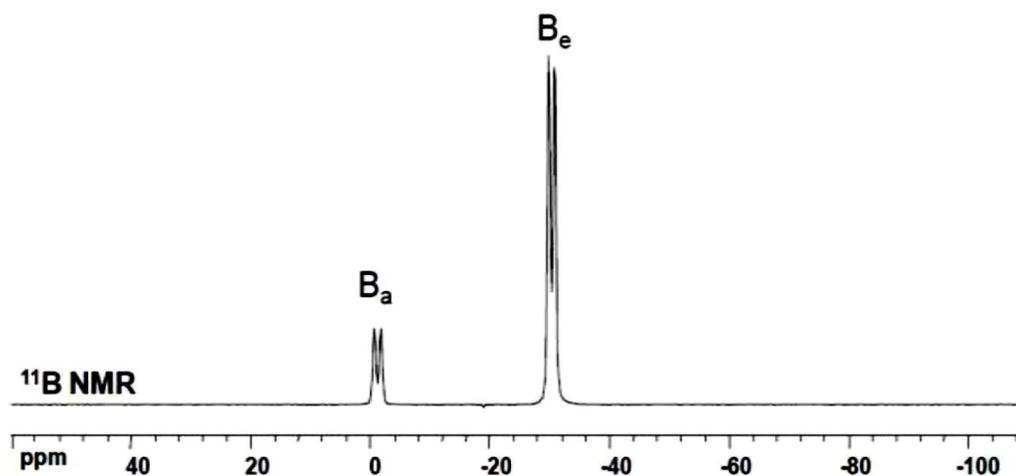


Figure 64. Spectre RMN de l'anion  $[\text{B}_{10}\text{H}_{10}]^{2-}$  montrant le pic des atomes de bore en position apicale ( $\text{B}_a$ ) et celui des atomes de bore en position équatoriale ( $\text{B}_e$ )

Les analyses de RMN du  $^{11}\text{B}$  sont réalisées sur un spectromètre Bruker Avance III 500Mz à 96.29 MHz en utilisant  $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$  comme référence externe dans une solution d'acétonitrile (contenant  $\sim 50$ -75 mg du produit à analyser), celles du  $^1\text{H}$  sur le spectromètre à 300 MHz avec le TMS comme référence interne dans une solution de  $\text{CD}_3\text{CN}$ . Les analyses de RMN du  $^{31}\text{P}$  sont réalisées sur le même instrument à 146.2 MHz à partir de solutions dans  $\text{CD}_3\text{CN}$  avec  $\text{H}_3\text{PO}_4$  85% comme référence externe.

### 1.6. Analyse élémentaire

L'analyse élémentaire est une méthode de détermination du pourcentage en carbone, hydrogène, soufre et oxygène dans les composés chimiques.

Pour les analyses CHNS effectués au sein du laboratoire de mesures physiques à Montpellier, la méthodologie citée ci-dessous a été suivie :

- Préparation de l'échantillon dans une capsule en étain.
- Introduction de l'échantillon dans un passeur de 120 positions.
- Envoie de l'échantillon dans un SAS d'inertage (zéro blanc) sous flux d'Hélium.
- Combustion catalytique de la capsule et de l'échantillon à une température de 1150°C dans un premier four.
- Réduction des gaz de combustion sur le cuivre chaud dans un deuxième four à 850°C. Les gaz formés d'analyse N<sub>2</sub>, CO<sub>2</sub>, H<sub>2</sub>O et SO<sub>2</sub> restent dans un courant de gaz porteur He.
- Séparation du mélange gazeux dans une colonne TPD (brevet Elementar) « colonne de désorption à température programmable ».
- Détection du signal par un catharomètre TCD « détecteur à conductivité thermique ».

Tandis que pour l'analyse d'oxygène, une deuxième méthodologie a été suivie dont les étapes sont les suivantes :

- Préparation de l'échantillon dans une capsule en argent.
- Introduction de l'échantillon dans un passeur de 120 positions.
- Envoie de l'échantillon dans un SAS d'inertage (zéro blanc) sous flux d'Hélium.
- Pyrolyse sous flux d'Hélium de la capsule et de l'échantillon à une température de 1050°C.
- Conversion des gaz de pyrolyse en CO.
- Séparation chromatographique.
- Détection du signal par un catharomètre TCD « détecteur à conductivité thermique ».

### **1.7. Diffraction des Rayons X sur monocristal (DRX)**

La diffraction des rayons X est une méthode très puissante qui permet de déterminer les positions des atomes dans un cristal. Son principe se base sur l'enregistrement des intensités diffractées par un monocristal soumis à un rayonnement X. Les informations obtenues permettent de donner la structure tridimensionnelle des molécules à la résolution atomique.

Tout d'abord, le cristal est déposé sur le diffractomètre (à l'aide d'un lasso (Figure 65(a)) ou à l'aide de pâte à modeler pour les plus gros cristaux (ordre de cm)). Ensuite, l'ensemble est fixé sur une tête goniométrique permettant ainsi la rotation du cristal dans les trois dimensions et de varier l'angle  $\theta$ . (Figure 65(b))

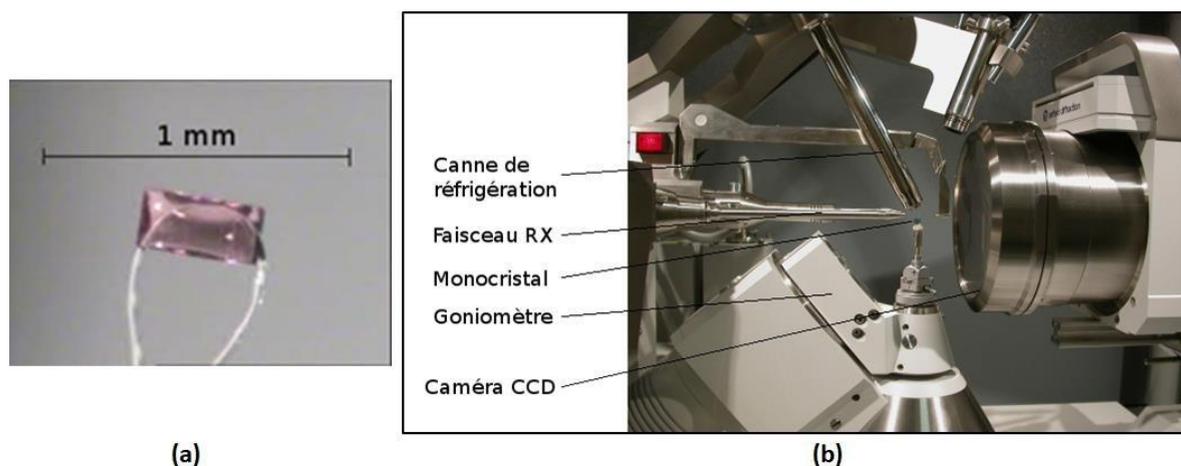


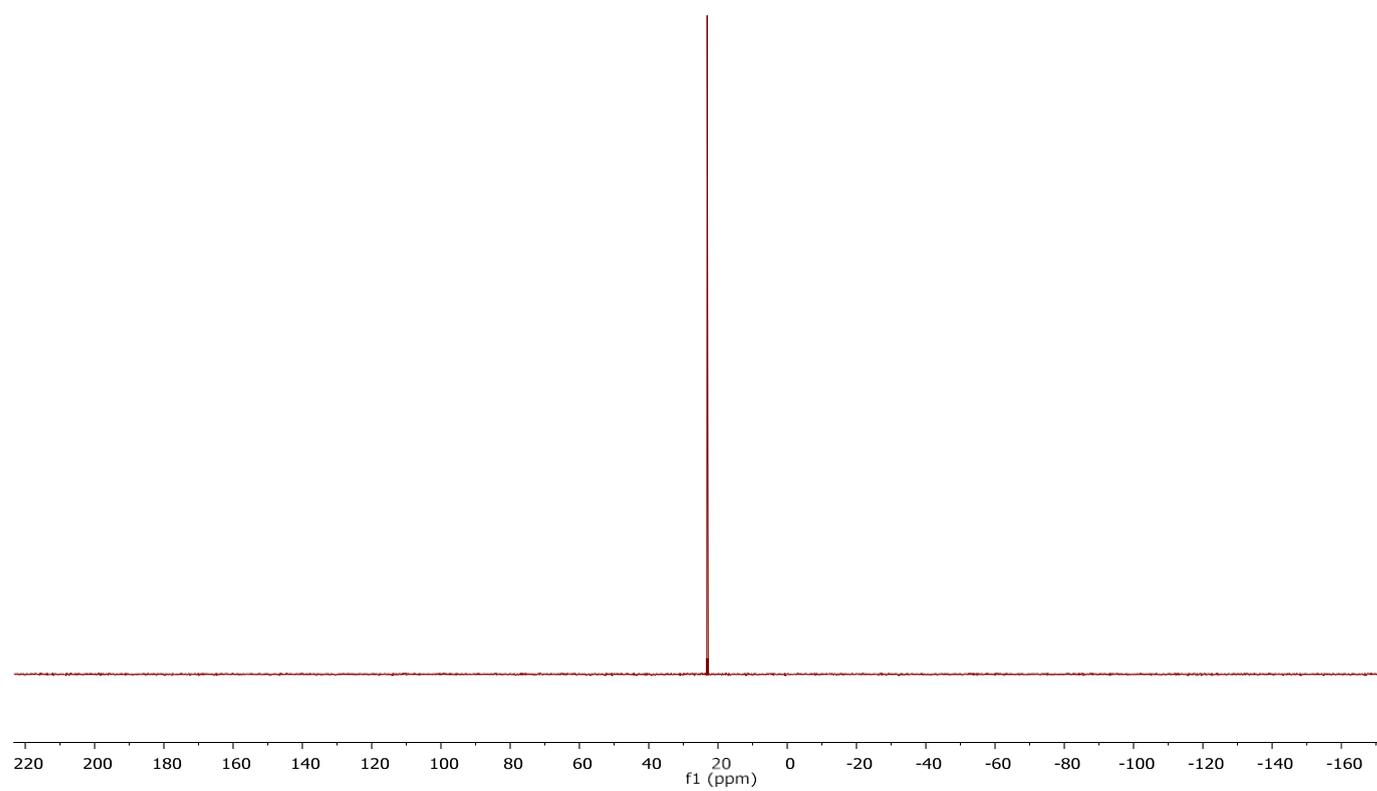
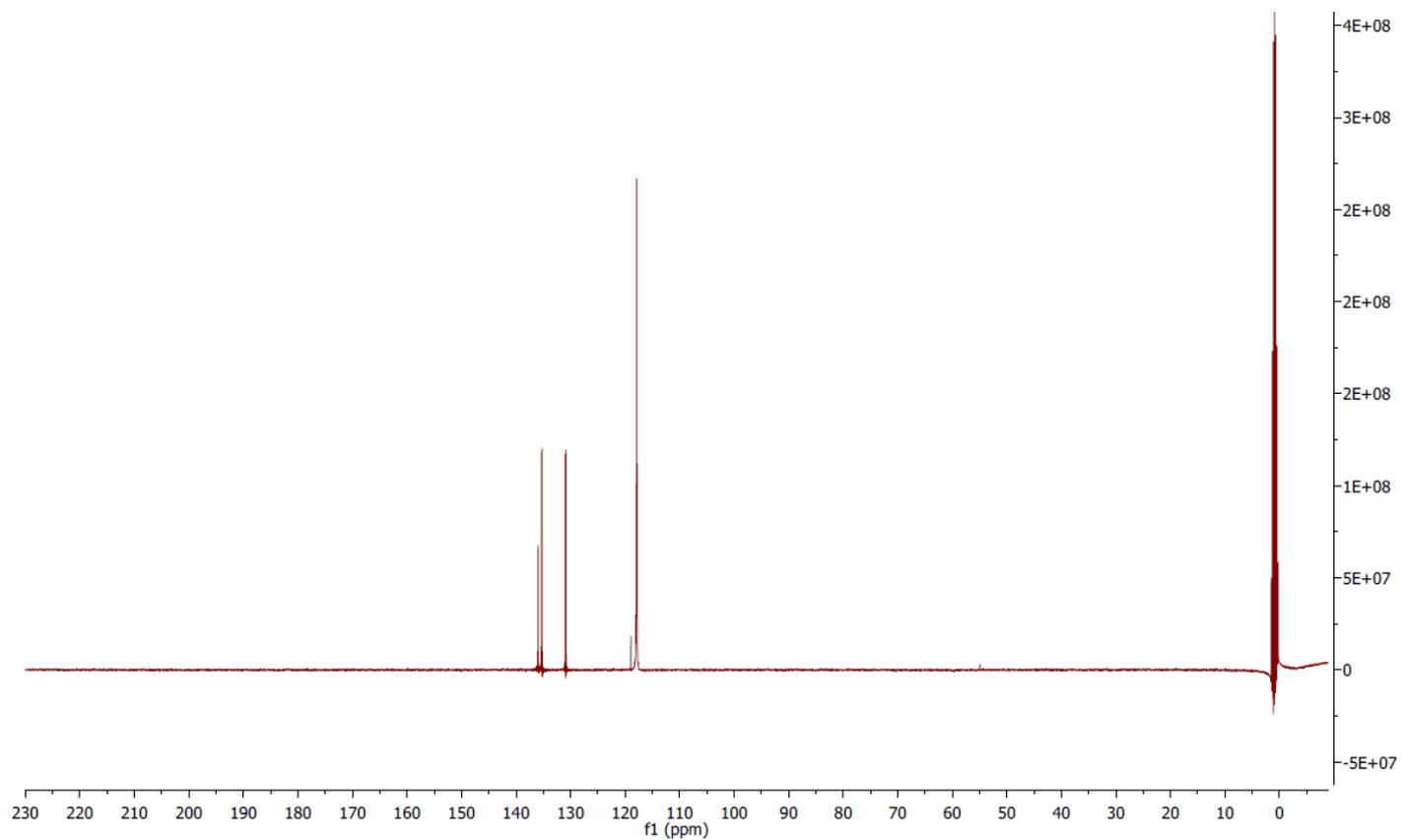
Figure 65. Technique de diffraction des Rayons X sur monocristal : (a) un monocristal monté sur un lasso, (b) le dispositif complet avec un monocristal monté sur une pâte à modeler.

### 1.8. Références

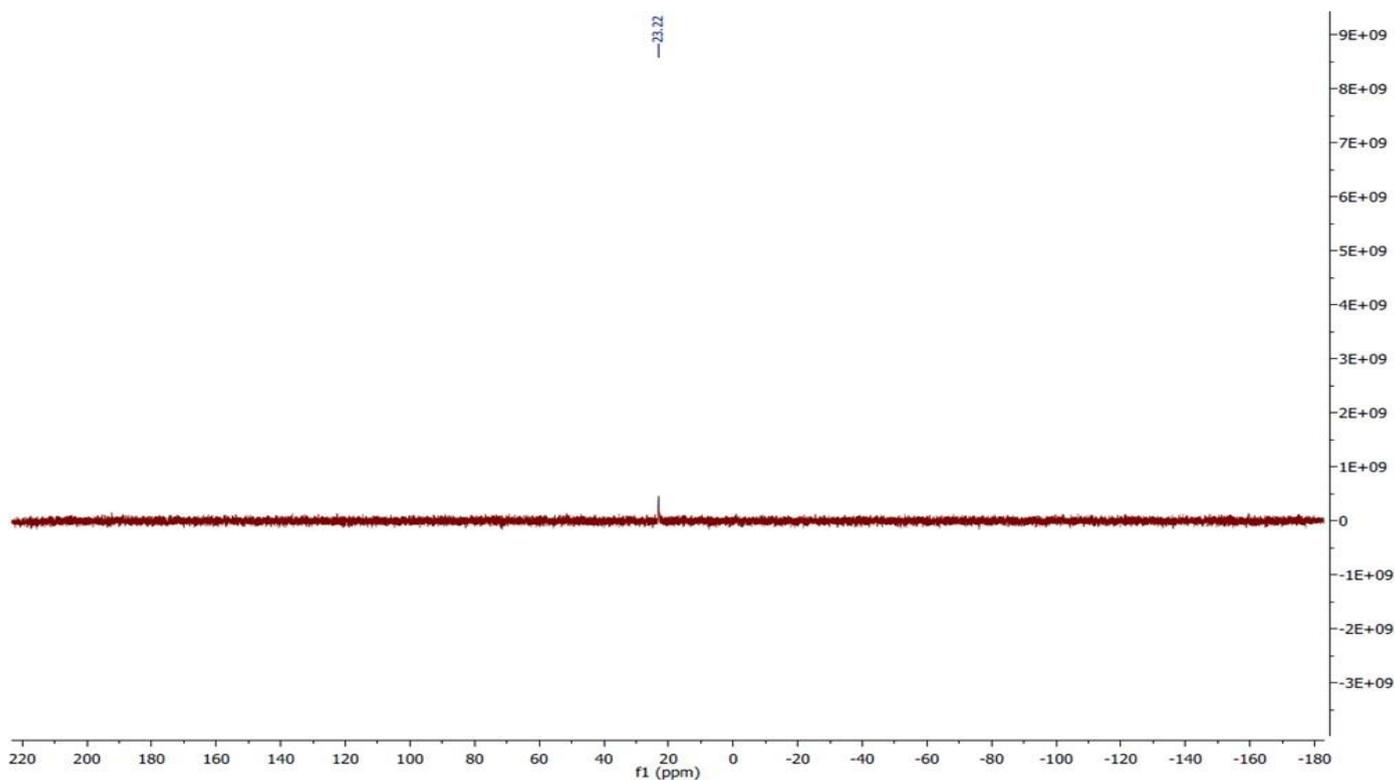
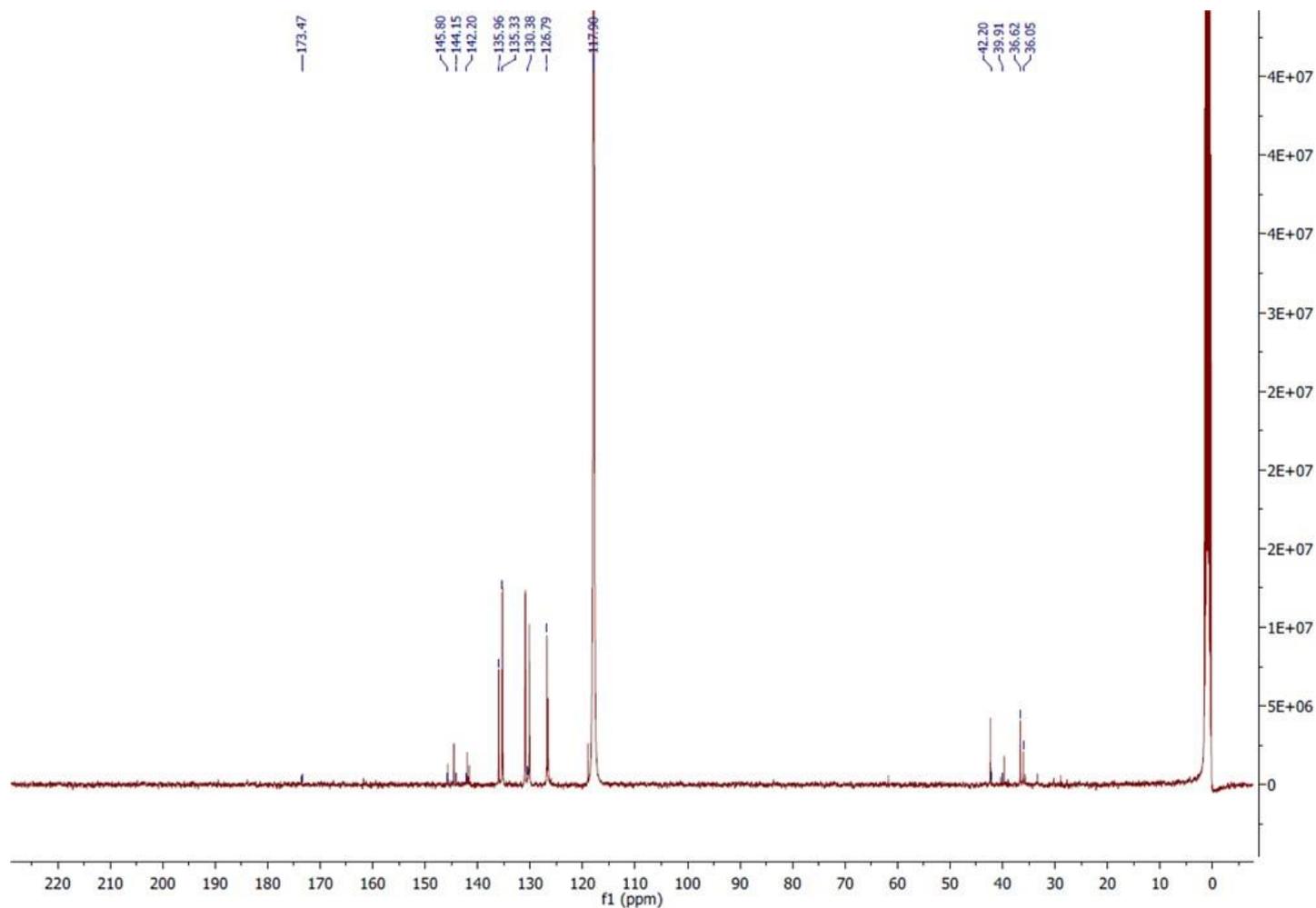
1. Stuart, B., Infrared spectroscopy. Kirk-Othmer encyclopedia of chemical technology, 2000.
2. SHAPIRO, I., et al., Mass Spectrometry in Boron Chemistry. 1961, ACS Publications.
3. Cragg, R. and A. Weston, Mass spectra of boron compounds. Journal of Organometallic Chemistry, 1974. **67**(2): p. 161-219.
4. Eaton, G., NMR of boron compounds. Journal of Chemical Education, 1969. **46**(9): p. 547.

## Annexe 2

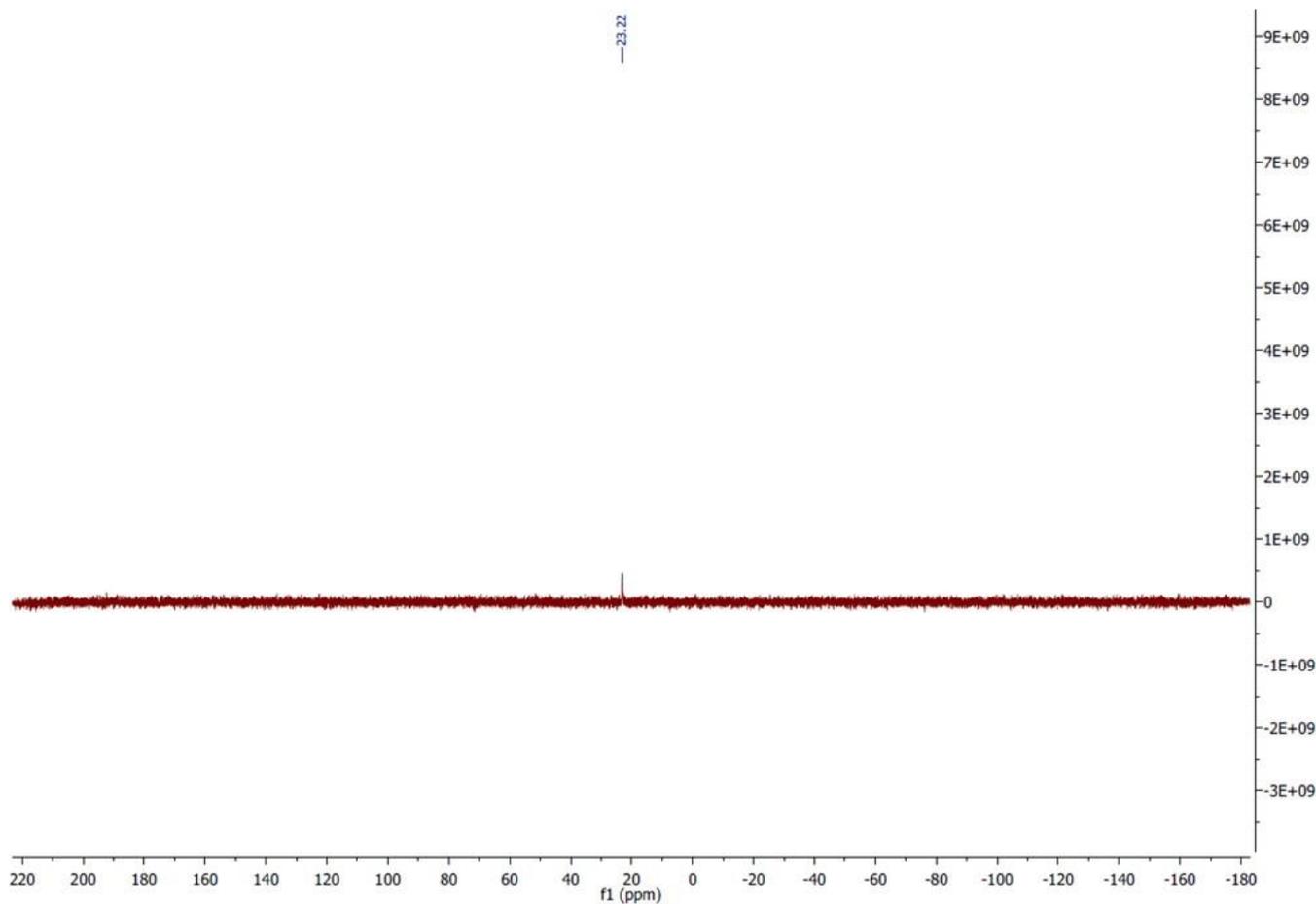
### Spectres RMN $^{13}\text{C}$ et RMN $^{31}\text{P}$ pour le carbonyl-closo-decaborate (composé 1)



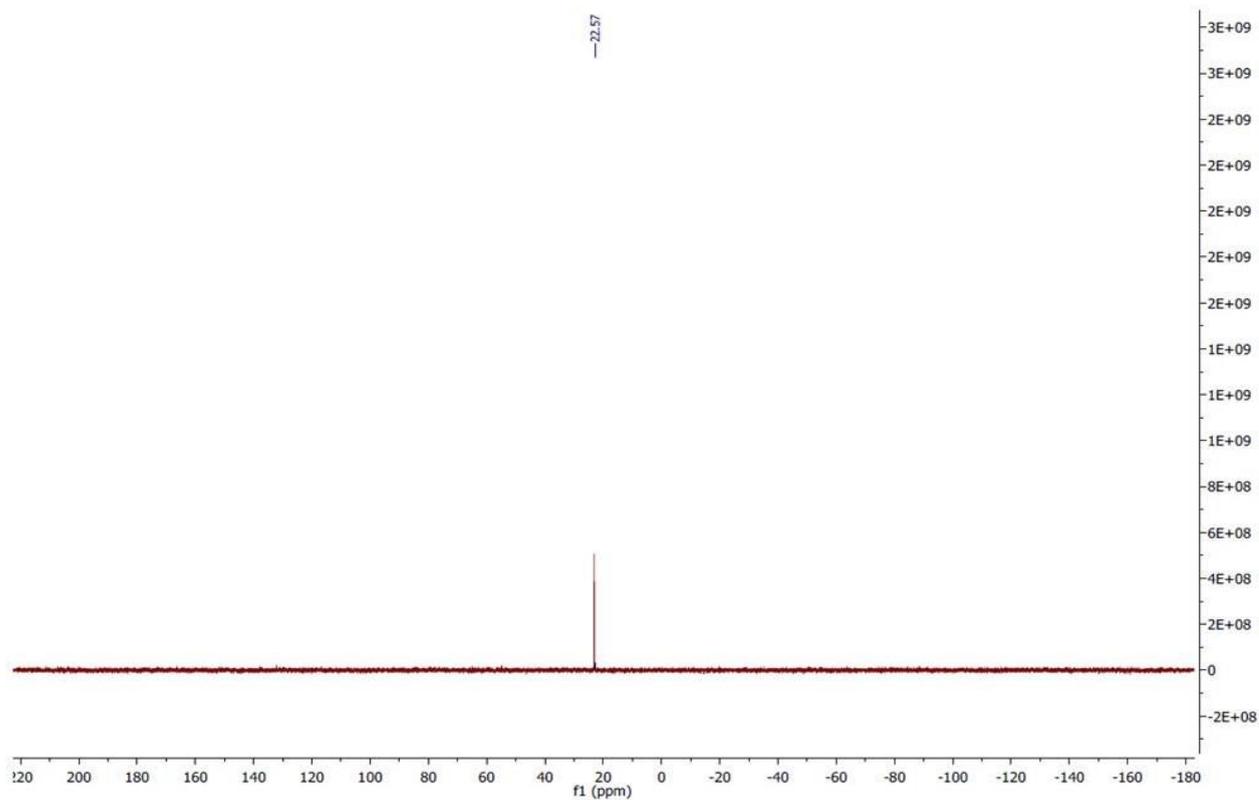
**Spectres  $^{13}\text{C}$  et  $^{31}\text{P}$  du produit (composé 3) résultant de la réaction entre le carbonyl-closodecaborate [ $2\text{-B}_{10}\text{H}_9\text{CO}$ ] (composé 1) et le 4(2-aminoethylsulfonamide).**



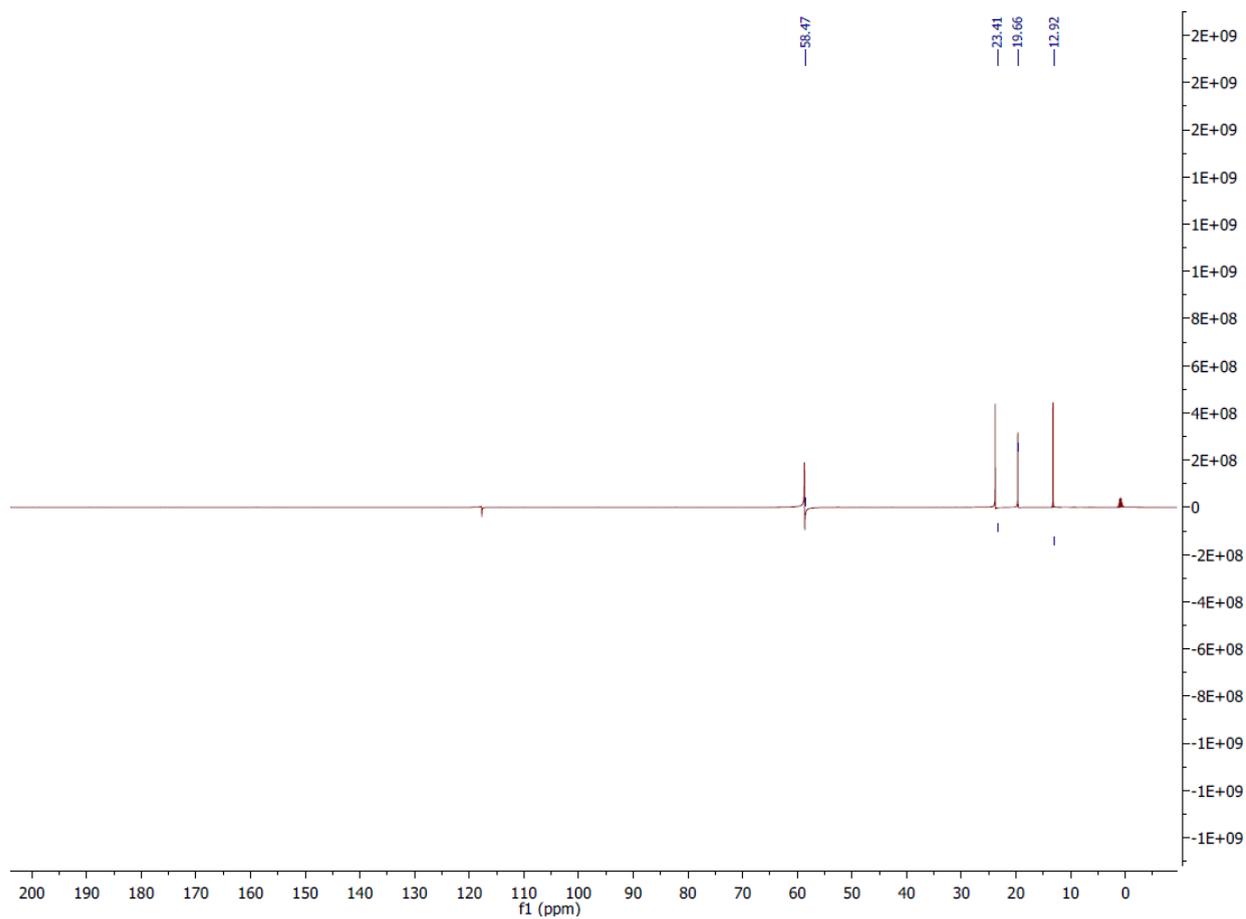
**Spectre RMN  $^{31}\text{P}$  du composé 4 résultant de la réaction de couplage entre le carbonyl-closodecaborate (composé 1) et le 4-(2-aminomethylsulfonamide).**



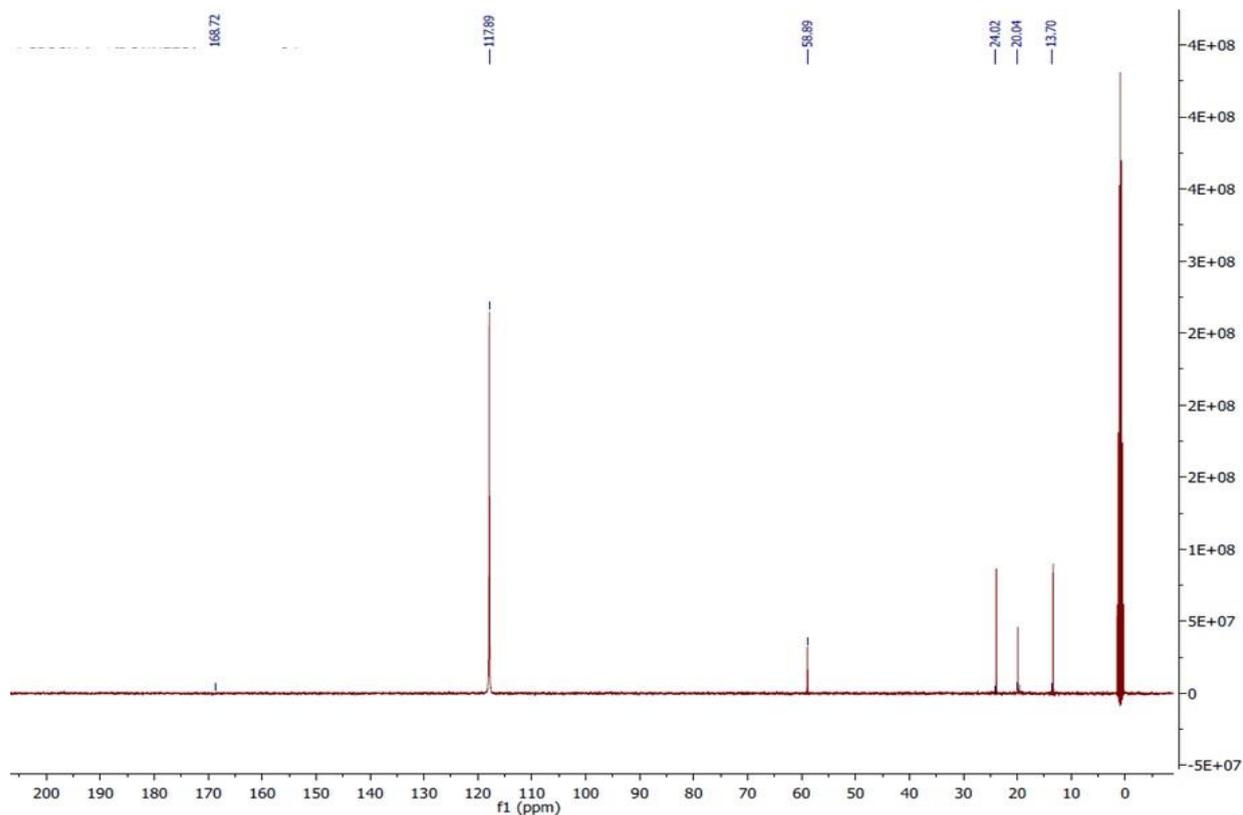
**Spectre RMN  $^{31}\text{P}$  du composé 5 (dicage symétrique)**



**Spectre RMN  $^{13}\text{C}$  du composé  $(\text{Bu}_4\text{N})[2\text{-B}_{10}\text{H}_9\text{NH}_3]$  (composé 6)**

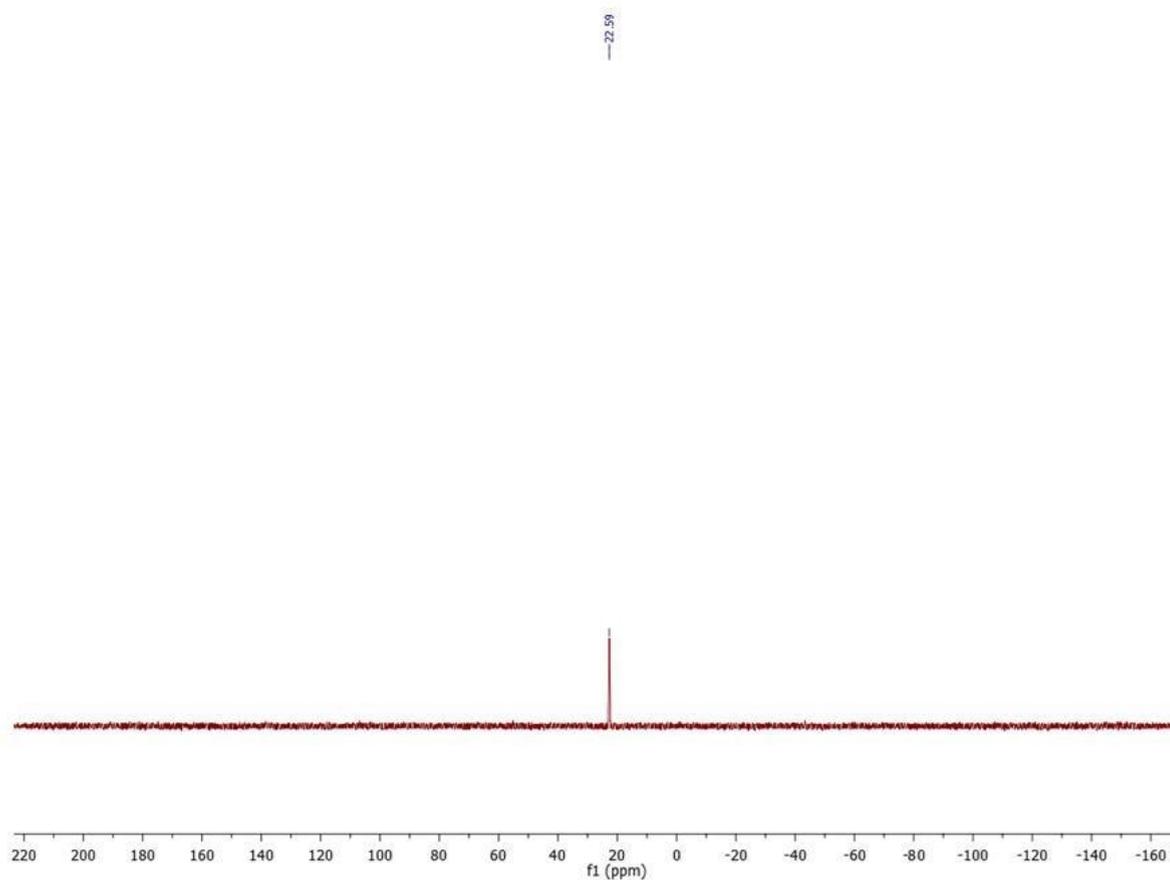


**Spectre RMN  $^{13}\text{C}$  de la dicage asymétrique (composé 7)**

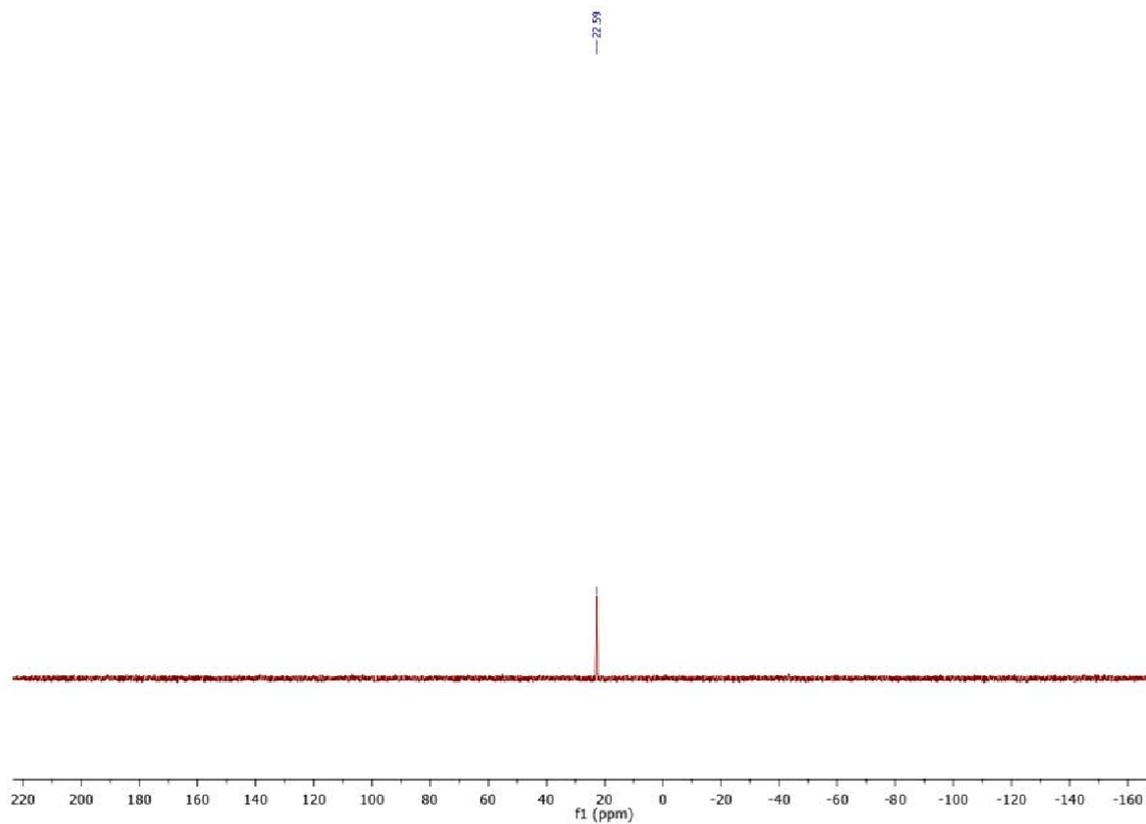


## Annexe 3

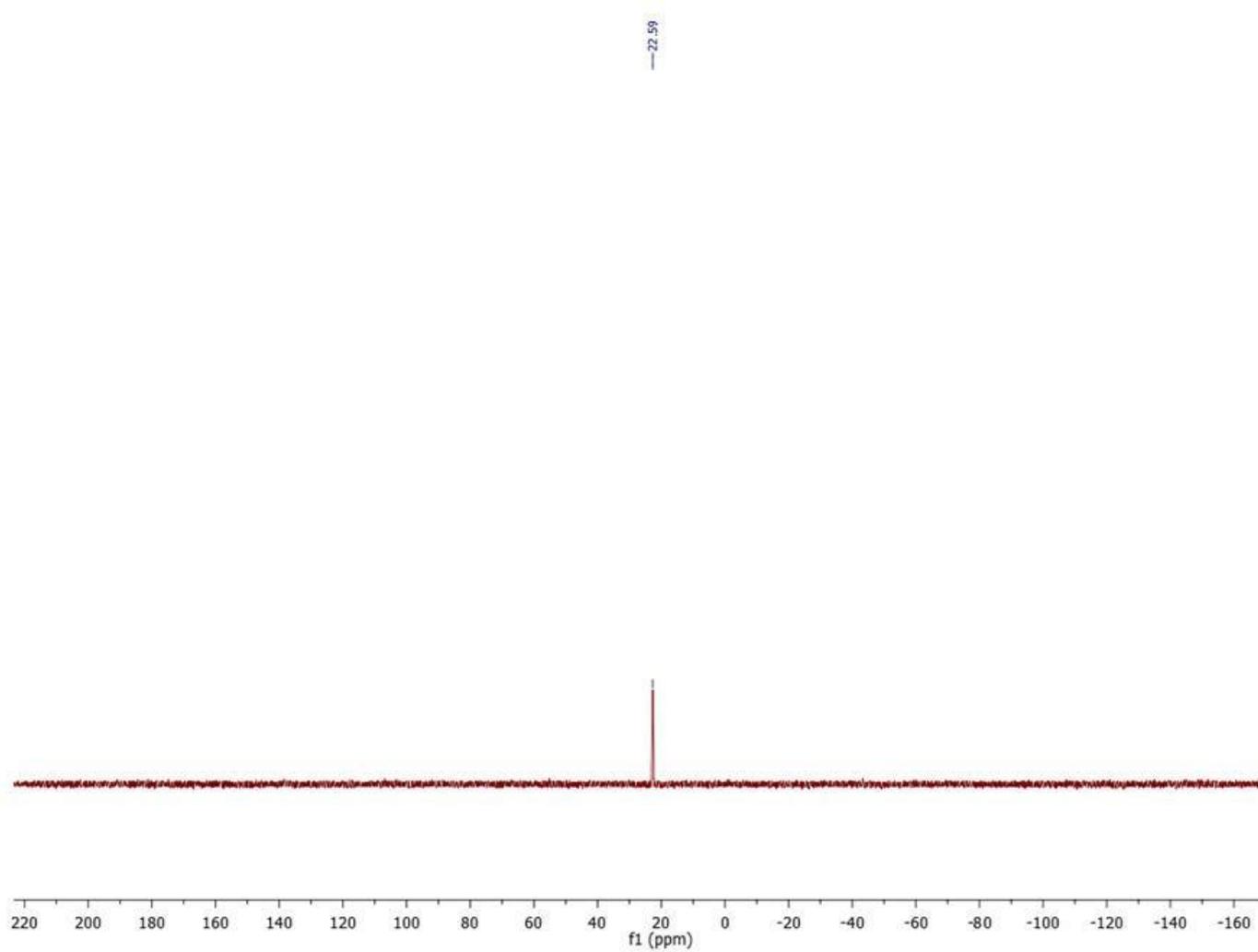
### RMN $^{31}\text{P}$ du composé 8



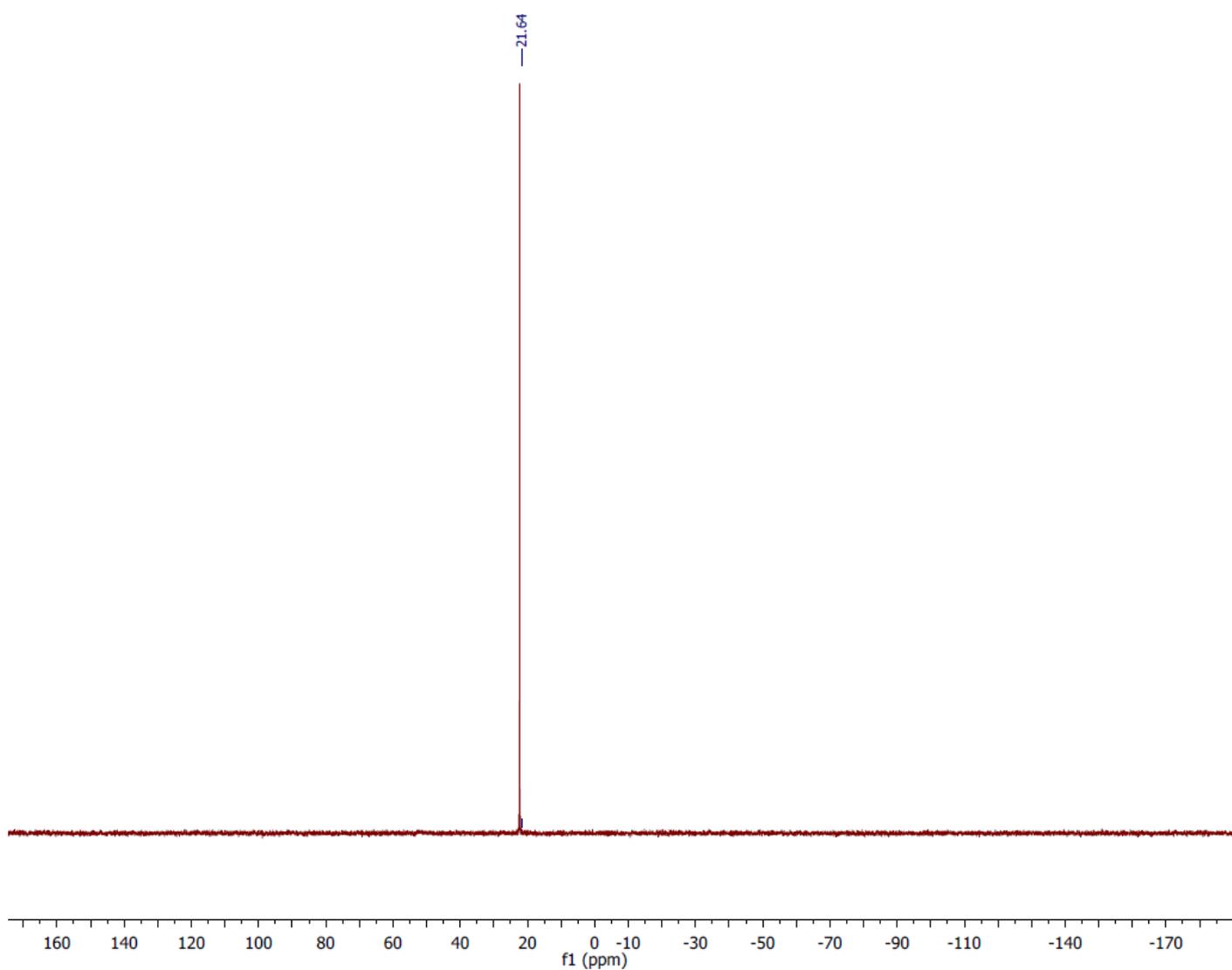
### RMN $^{31}\text{P}$ du composé 9



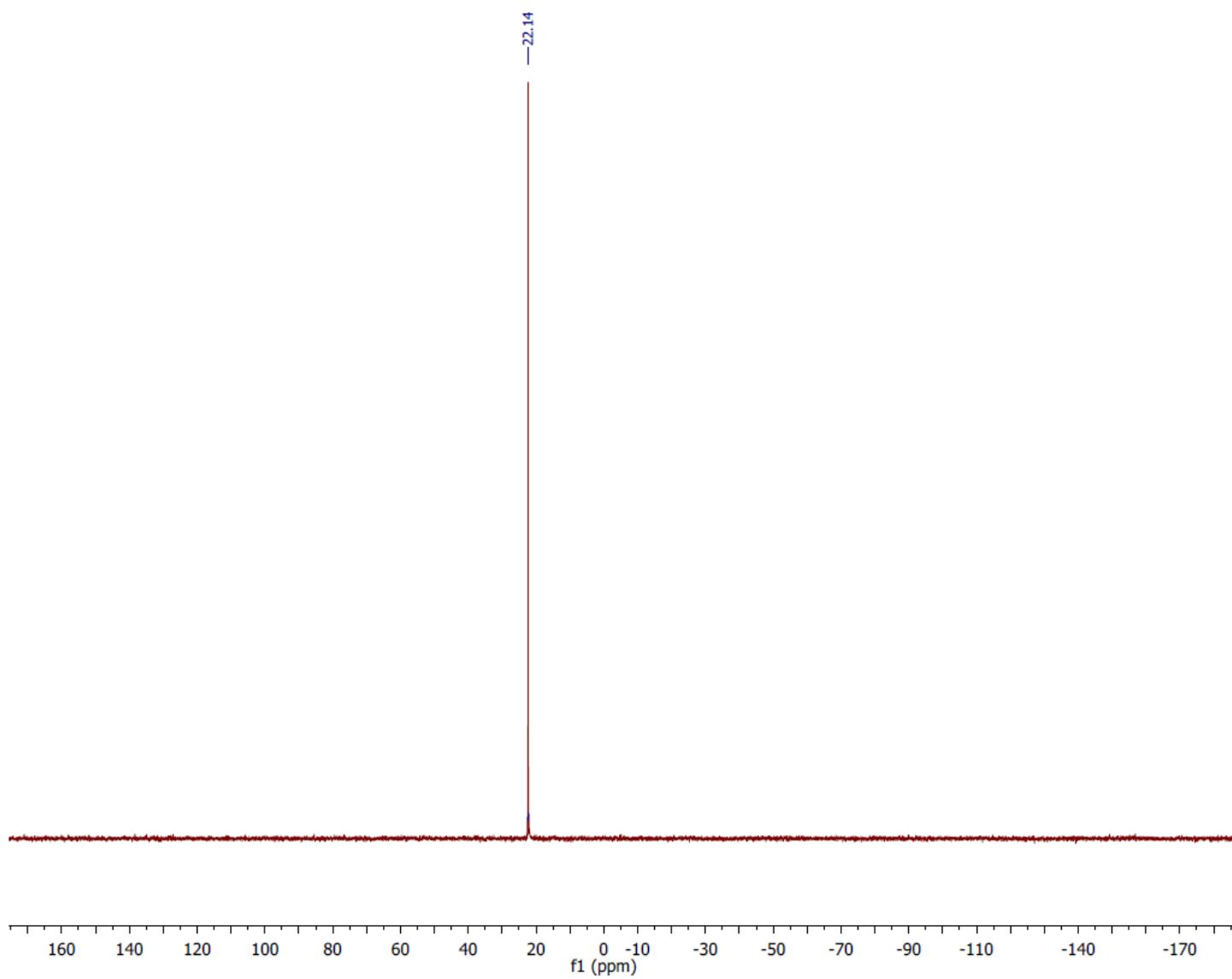
RMN  $^{31}\text{P}$  du composé 10



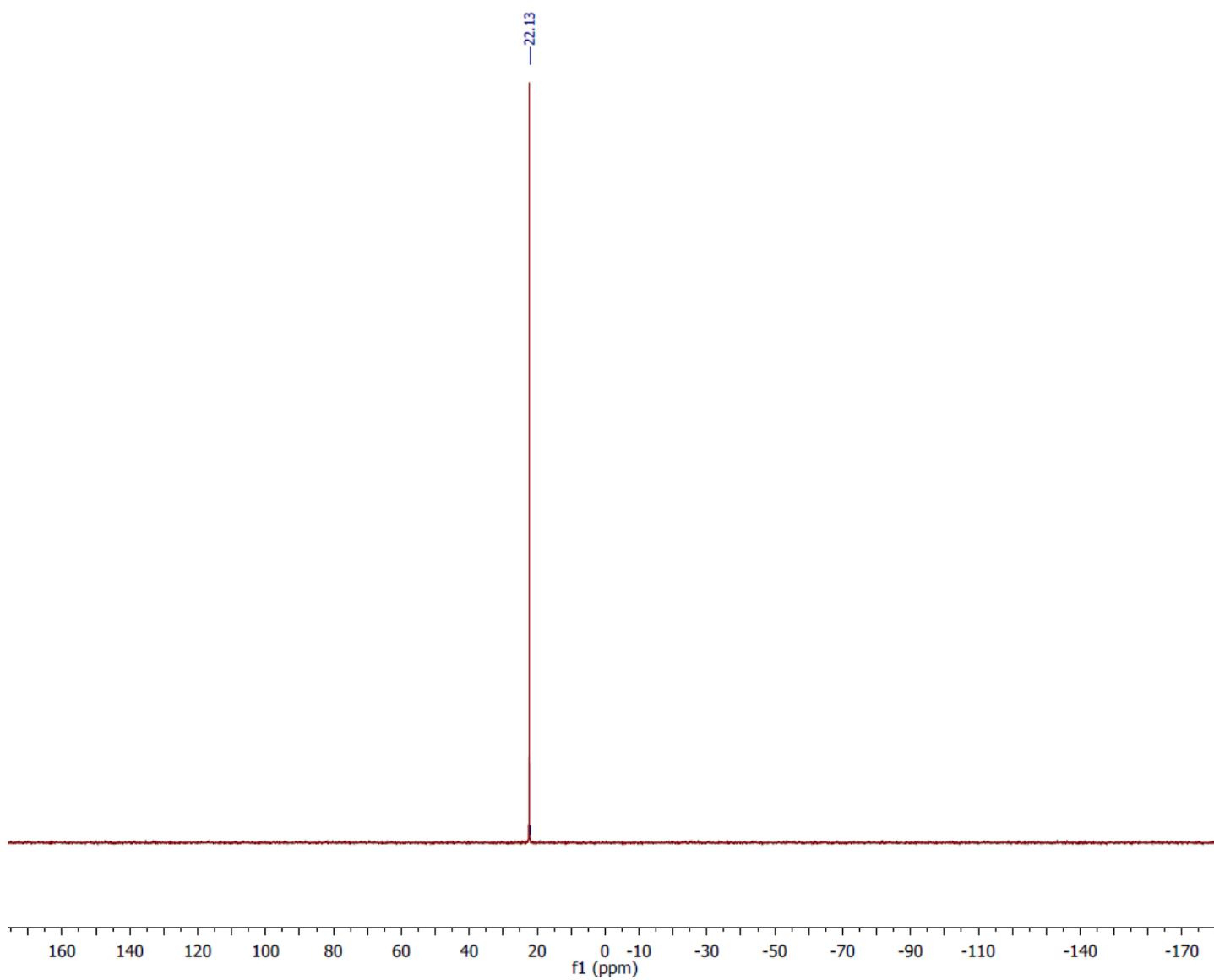
RMN  $^{31}\text{P}$  du composé 11



RMN  $^{31}\text{P}$  du composé 12



RMN  $^{31}\text{P}$  du composé 13



## Résumé

Dans notre travail, nous exposons une nouvelle technique d'activation de la liaison B-H en B-L du closodecaborate. De ce fait, nous avons suivi le chemin de synthèse des dicages en partant des monocages. De nouveaux dérivés  $[B_{10}H_9LL'B_{10}H_9]^{4-}$  résultants du couplage entre deux monocages  $[B_{10}H_9L]^-$  et  $[B_{10}H_9L']^-$  ont été synthétisés avec succès et caractérisés par IR, RMN  $^{11}B$ , RMN  $^1H$  et spectrométrie de masse.

De plus, une fonctionnalisation de la cage par des molécules bioactives « sulfonamides » a constitué l'objet de notre recherche. Nous avons également pu isoler les produits résultants du couplage entre le  $(PPh_4) [2-B_{10}H_9CO]$  et les sulfonamides. Ces derniers ont été caractérisés par IR, RMN  $^{11}B$ , RMN  $^1H$ , RMN  $^{13}C$ , RMN  $^{31}P$  et spectrométrie de masse.

Enfin, une méthode toute nouvelle a été exposée dans notre travail. Elle est basée sur la fonctionnalisation des dérivés du  $[B_{10}H_{10}]^{2-}$  en se basant sur les réactions de Grignard. Par le biais du couplage entre le dérivé  $(PPh_4) [2-B_{10}H_9CO]$  et les réactifs de Grignard  $RMgX$ , nous avons synthétisé une série de dérivés  $[2-B_{10}H_9COR]^{2-}$  qui ont été par la suite caractérisés par IR, RMN  $^{11}B$ , RMN  $^1H$ , RMN  $^{13}C$ , RMN  $^{31}P$  et spectrométrie de masse.

**Mots-clés :** closodecaborates, BNCT, dicages, molécule bioactive « sulfonamide », réactifs de Grignard.

## Abstract

In our work, we present a new technique for the activation of the B-H to B-L bond of closodecaborate. Therefore, we followed the pathway of dicages synthesis starting from monocages. New derivatives  $[B_{10}H_9LL'B_{10}H_9]^{4-}$  resulting from the coupling between two monocages  $[B_{10}H_9L]^-$  and  $[B_{10}H_9L']^-$  were successfully synthesized and characterized by IR,  $^{11}B$  NMR,  $^1H$  NMR and mass spectrometry.

In addition, a functionalization of the cage with bioactive molecules "sulfonamides" was the focus of our research. We were also able to isolate the products resulting from the coupling between  $(PPh_4) [2-B_{10}H_9CO]$  and sulfonamides. The latter were characterized by IR,  $^{11}B$  NMR,  $^1H$  NMR,  $^{13}C$  NMR,  $^{31}P$  NMR and mass spectrometry.

Finally, a very new method has been exposed in our work. It is based on the functionalization of  $[B_{10}H_{10}]^{2-}$  derivatives based on Grignard reactions. Through the coupling between the  $(PPh_4) [2-B_{10}H_9CO]$  derivative and the Grignard  $RMgX$  reagents, we synthesized a series of  $[2-B_{10}H_9COR]^{2-}$  derivatives which were subsequently characterized by IR,  $^{11}B$  NMR,  $^1H$  NMR,  $^{13}C$  NMR,  $^{31}P$  NMR and mass spectrometry.

**Keywords:** closodecaborates, BNCT, dicages, bioactive molecule "sulfonamide", Grignard reagents.