



HAL
open science

Dérivés organoborés photoclivables : préparation et utilisation

Marion Boyet

► **To cite this version:**

Marion Boyet. Dérivés organoborés photoclivables : préparation et utilisation. Chimie organique. Université de Bordeaux, 2023. Français. NNT : 2023BORD0132 . tel-04817844

HAL Id: tel-04817844

<https://theses.hal.science/tel-04817844v1>

Submitted on 4 Dec 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 PRÉSENTÉE
POUR OBTENIR LE GRADE DE
**DOCTEUR DE
L'UNIVERSITÉ DE BORDEAUX**

ÉCOLE DOCTORALE DES SCIENCES CHIMIQUES DE BORDEAUX
SPÉCIALITÉ CHIMIE ORGANIQUE

Par Marion BOYET

**DÉRIVÉS ORGANOBORÉS PHOTOCIVABLES :
PRÉPARATION ET UTILISATION**

Sous la direction de : Mathieu PUCHEAULT

Co-directeur : Laurent CHABAUD

Soutenue le 2 juin 2023

Membres du jury :

M. BERIONNI, Guillaume Professeur, Université de Namur
M. AMGOUNE, Abderrahmane Professeur, Université Claude Bernard Lyon 1
M. DIDIER, Dorian Professeur, Université de technologie de Darmstadt
Mme GENIN, Émilie Maître de conférences, Université de Bordeaux
M. PUCHEAULT, Mathieu Directeur de Recherche CNRS, Université de Bordeaux
M. CHABAUD, Laurent Chargé de Recherche CNRS, Université de Bordeaux

Président
Rapporteur
Rapporteur
Examineur
Directeur de thèse
Co-directeur de thèse

Dérivés organoborés photoclivables : préparation et utilisation.

Ce manuscrit présente la synthèse et l'utilisation de dérivés organoborés photoclivables. Des diols-1,2 et -1,3 porteurs de groupements photolabiles ont été préparés puis employés pour protéger un substrat modèle, l'acide mésitylboronique. La photodéprotection de ce composé a ensuite été étudiée à partir des esters boroniques synthétisés, conduisant à l'identification d'un groupement protecteur modèle, à partir duquel l'optimisation de la méthode a été réalisée. Les conditions finales ont permis de déprotéger de nombreux acides boroniques, sur des temps de réaction très courts (20 min), et avec des rendements modérés à excellents. Cette stratégie a été étendue à la déprotection d'un acide borinique et les premiers résultats sont prometteurs. Enfin, divers acides boroniques et boriniques ont été testés comme catalyseurs de polymérisation d'un prépolymère modifié, terminé silyl, le MS[®] 203H. Huit composés organoborés ont conduit à une modification importante de la viscosité du matériau. De premiers essais ont été menés dans le but de développer une version photoinduite de la polymérisation avec les composés organoborés photoclivables préparés.

Mots clefs : bore, acides boroniques, esters boroniques, acides boriniques, esters boriniques, groupements protecteurs photolabiles, photodéprotection, photochimie, polymérisation

Photocleavable organoboron derivatives: preparation and use.

This manuscript presents the synthesis and use of photocleavable organoboron derivatives. 1,2- and 1,3- diols bearing photolabile groups were prepared and used to cage a model substrate, mesitylboronic acid. The photodecaging of this compound was then studied using the synthesized boronic esters, leading to the identification of a protecting group, from which, the optimization of the methodology was performed. The final conditions allowed the deprotection of many boronic acids on short reaction times (20 min) and with moderate to excellent yields. This strategy has been extended to a borinic acid and the preliminary results are promising. Finally, several boronic and borinic acids were tested as catalysts for the polymerization of a modified, silyl-terminated prepolymer, MS[®] 203H. Eight organoboron compounds led to a significant change in the viscosity of the material. Preliminary experiments were also conducted to develop a photoinduced version of the polymerization process with the synthesized photocleavable organoboron compounds.

Keywords: boron, boronic acids, boronic esters, borinic acids, borinic esters, photolabile protecting groups, photodecaging, photochemistry, polymerization

Unité de recherche

Institut des Sciences Moléculaires, Unité Mixte de Recherche CNRS UMR 5255, Université de Bordeaux.

Adresse postale : Bâtiment A12, 351 cours de la Libération 33405 Talence

REMERCIEMENTS

Je tiens tout d'abord à remercier Monsieur Abderrahmane Amgoune, professeur à l'Université Claude Bernard Lyon 1 et Monsieur Dorian Didier, professeur à l'Université de technologie de Darmstadt d'avoir accepté d'être rapporteurs de cette thèse ainsi que Madame Émilie Genin, maître de conférences à l'Université de Bordeaux, et Monsieur Guillaume Berionni, professeur à l'Université de Namur pour avoir jugé mon travail de thèse.

Je tiens particulièrement à remercier mes directeurs de thèse, le Dr. Mathieu Pucheault et le Dr. Laurent Chabaud, pour la confiance qu'ils m'ont accordée tout au long de ces trois ans. Mathieu, je garderai toujours en mémoire votre phrase fétiche pendant les réunions d'équipe, « Marion, j'ai plein de nouvelles idées pour toi, tu ne voudrais pas me tester ça, ça, et puis ça ? », ainsi que nos échanges sur la chimie ou le sport pendant les pauses-café, et aussi la superbe randonnée durant laquelle j'ai cru ne jamais redescendre de la colline ! Merci pour l'autonomie que vous m'avez laissée, tout en me conseillant toujours quand j'en avais besoin. Laurent, je vous remercie pour l'aide que vous m'avez apportée. Vous avez toujours été disponible lorsque j'en avais besoin, m'apportant de précieux conseils et de très bonnes idées. J'ai particulièrement apprécié nos échanges ainsi que votre pédagogie, et je pense que grâce à vous maintenant, les diapos n'ont presque plus de secrets pour moi !

Mes remerciements vont également au Dr. Sandra Pinet, pour sa gentillesse, sa disponibilité et l'aide qu'elle m'a apportée durant ce projet.

Mag, la maman du labo, ma maman de Bordeaux. J'ai rarement rencontré de personne aussi bienveillante que toi, toujours à l'écoute et prête à aider. Je te remercie pour toutes nos discussions et pour le soutien que tu m'as apporté au quotidien.

Mes pensées vont à la dream team, Marin, Rémy, Harsha, Romain. Tout a démarré avec vous, et je n'aurais pu rêver d'une meilleure équipe. J'ai passé une première année de thèse formidable à vos côtés. Raymundo, merci de m'avoir donné le sourire dès le matin avec tes musiques, Harsha merci de m'avoir fait découvrir plein de délicieux plats indiens et Romanicho mon unique allié de l'Est, merci de m'avoir fait rire à en pleurer. Marin, ta passion pour le shopping, et ton amour pour Céline Dion et les L5 ne pouvaient que nous réunir, merci pour ton soutien permanent, tes conseils et tous les bons moments passés ensemble.

Mélanie, merci pour ta joie de vivre et ton sourire communicatif, je te souhaite le meilleur pour la fin de ta thèse et ce qui suivra. Je n'oublie pas le reste de l'équipe, Nico, Xavier, Lenka, Zoï, Etienne et Louis avec qui je suis heureuse d'avoir pu partager quelques moments.

J'aimerais également remercier le professeur Yannick Landais, vous m'avez accueilli avec beaucoup de gentillesse au sein de votre équipe. Merci aussi à Frédéric, Jonathan, Shuai et Dickson grâce à qui j'ai très vite pris mes marques dans l'équipe et au labo !

Lorsque je pense au lab, je pense surtout à mes deux plus fidèles acolytes ! Margaux, ma Badufle, celle avec qui j'ai tant partagé. Je te remercie pour tous ces beaux moments, que ce soit au labo ou en dehors. Tu as été ma plus fidèle partenaire de chant, je pense d'ailleurs que RTL2 et Chérie FM n'ont plus aucun secret pour nous ! Je pourrais écrire des pages sur toi mais je pense que tu sais déjà le principal. Mon amitié à ton égard va bien au-delà du labo. Damien, l'as des recristallisations, mon binôme de choc, je suis très heureuse d'avoir partagé deux ans de labo avec toi. Toi et tes « final nutnut » allez particulièrement manquer à mon quotidien.

Camille, ma CamCam, l'une de mes plus belles rencontres. Je suis très reconnaissante des moments que nous avons passés ensemble, tu es un rayon de soleil qui a éclairci nombre de mes journées ! J'ai par la même occasion une pensée pour le reste de la team SECO 59. Quentin, ma petite pile électrique, merci d'avoir toujours été présent, dans les bons comme les mauvais moments. Momo, tu as été l'une des premières personnes à m'accueillir à l'ISM, merci pour les idées de restau, et pour nos super escape games !

Un petit mot pour Anne-Lise, ma petite protégée, je n'aurais pu espérer travailler avec une meilleure stagiaire que toi. J'en profite aussi pour remercier Lucile, Alexandra et Louis, avec qui j'ai adoré discuter autour d'une bonne crêpe, d'un thé ou d'un café.

J'ai une pensée pour Alex, avec qui j'ai aimé partager de bons verres en terrasse en fin de journée. Alice, je n'aurais jamais pensé rencontrer Pikachu avant de te connaître et merci pour les soirées Chatmaillère ! Je tiens également à remercier Laura, avec qui j'ai adoré discuter de tout et de rien en montant en RMN, j'espère que tu t'éclates au Canada !

J'aimerais également remercier Thomas, Romain, Morgan, Mattéo, Victor et Axelle pour votre simplicité et votre bonne humeur quotidienne. Murielle, merci pour ta bienveillance et nos discussions matinales pendant que je préparais mon thé.

Mes remerciements vont maintenant à mes proches, en commençant par mes parents et ma sœur. Vous m'avez épaulée tout au long de mes études, m'apportant un soutien permanent et un réconfort sans égal dans les moments les plus compliqués. Merci pour nos apéros visio et pour tous les bons moments que l'on a passés ensemble quand je rentrais à Lyon. Cindy, tu es à mes côtés depuis bientôt 20 ans et les quatre années passées loin l'une de l'autre n'auront rien changé. Je ne pourrais jamais assez te remercier de faire partie de ma vie. Marine et Marianne, mes copines de toujours, merci pour ces bons moments passés ensemble.

J'ai une pensée pour ma Manon, la distance n'a fait que nous rapprocher, merci pour nos appels à rallonge qui m'ont tant donné le sourire ! Mes pensées et remerciements vont aussi au reste de la team IUT : Damien, Marine, Amélie, Théo, Anna, Fab, Steph, Nono, Beni, Isa !

Mes derniers mots seront pour toi Jo, même si tu sais déjà tout. Merci encore de m'avoir suivie dans cette folle aventure à Bordeaux, de m'avoir supportée et soutenue tout au long de ces trois années. Merci d'être mon compagnon de vie, merci pour tes petites attentions quotidiennes et tes blagues pas drôles qui me font rire quand même. Merci d'être toi tout simplement.

INTRODUCTION.....	13
CHAPITRE I : LES GROUPEMENTS PROTECTEURS DES ACIDES BORONIQUES	15
Introduction	16
Partie A : Bore tricoordiné.....	18
I. Les diols.....	18
II. Les diamines et autres dérivés diazotés.....	40
Partie B : Bore tétracoordiné.....	58
I. Le bifluorure de potassium et autres sources d'ions fluorures	59
II. Les diacides carboxyliques aminés	74
III. La diéthanolamine (DEA) et ses dérivés.....	86
IV. Les triols	94
V. Les dérivés de type <i>o</i> -nitrobenzyle : de potentiels groupements protecteurs.....	101
CHAPITRE II : SYNTHÈSE D'ESTERS BORONIQUES PHOTOCIVABLES.....	103
Introduction	104
Rappels bibliographiques : Les groupements photolabiles	105
I. Définition	105
II. Conception de GPP.....	106
III. Les dérivés de type <i>o</i> -nitrobenzyle	108
Partie A : Synthèse des groupements protecteurs photolabiles	115
I. Diol-1,2 symétrique : le 1,2-bis(2-nitrophényl)éthane-1,2-diol	115
II. Synthèse des diols-1,3	122
III. Conclusion	136
Partie B : Synthèse de boronates possédant un ou deux groupements photocivables	138
I. Synthèse d'acides arylboroniques	138
II. Protection de l'acide mésitylboronique	141
III. Conclusion	146
CHAPITRE III : ÉTUDE DE LA PHOTODÉPROTECTION DE DÉRIVÉS ORGANOBORÉS	149
Introduction	150
Partie A : Acides boroniques.....	151
I. Identification du GPP modèle	151
II. Optimisation des conditions de photodéprotection.....	162
III. Etude de la photodéprotection à plus grande échelle	169
IV. Application de la réaction	181
V. Conclusion	188
Partie B : Perspective d'application aux acides boriniques.....	191
I. Les acides boriniques.....	191

II. Synthèse des esters boriniques.....	205
III. Etude de la photodéprotection de l'acide dimésitylborinique.....	211
IV. Conclusion	218
CHAPITRE IV : POLYMÉRISATION DU MS[®] 203H CATALYSÉE PAR DES COMPOSÉS ORGANOBORÉS	221
I. Introduction	222
II. Rappels bibliographiques	222
III. Polymérisation du MS [®] 203H : identification de potentiels catalyseurs organoborés	228
IV. Conclusion	238
CONCLUSION GÉNÉRALE.....	240
EXPERIMENTAL PART.....	245
I. General informations	246
II. UV-light irradiation system.....	247
III. Experimental procedures.....	249
ANNEXES.....	323

LISTE DES ABREVIATIONS

2-APB	Amino-2-éthyle diphénylborinate
aam	Anthranilamide
Ac	Acétyle
Acac	Acétylacétonate
AcO	Acétate
AIE	Emission induite par agrégation
AMPc	Adénosine monophosphate cyclique
APTS	Acide <i>p</i> -toluènesulfonique
Ar	Aryle
ATP	Adénosine triphosphate
B ₂ cat ₂	Bis(catécholato)diborane
BHT	Hydroxytoluène butylé
BINAP	2,2'-bis(diphénylphosphino)-1,1'-binaphtyle
BIPHEP	2,2'-Bis(diphénylphosphino)biphényle
Bn	Benzyle
Boc	<i>tert</i> -Butoxycarbonyle
BODIPY	Bore-dipyrrrométhane
BOX	Bis(oxazoline)
Bu	Butyle
c.-à-d.	c'est-à-dire
CAN	Nitrate de cérium et d'ammonium
cat	Catéchol
cat.	catalyseur
Cbz	Carboxybenzyle
CCM	Chromatographie sur couche mince
cod	Cycloocta-1,5-diène
cond.	conditions
conv.	Conversion
cP	centiPoise
CPME	Méthoxycyclopentane
Cy	Cyclohexyle
dan	1,8-Diaminonaphtalène
dba	Dibenzylidèneacétone
DBTDL	Dilaurate de dibutylétain
dcypr	Bis(dicyclohexylphosphino)méthane

DEA	Diéthanolamine
DEAM-PS	(<i>N,N</i> -Diéthanolaminométhyl)polystyrène
DIBAL	Hydrure de diisobutylaluminium
DICHED	1,2-Cyclohexyl-1,2-éthanediol
DIPEA	<i>N,N</i> -Diisopropyléthylamine
DIPED	2,5-Diméthyl-3,4-hexanediol
DIPAB	Diisopropylamineborane
DIPOB	Diisopropylaminoborane
DIPT	<i>N,N</i> -Diisopropyltryptamine
DME	Diméthoxyéthane
DMF	<i>N,N</i> -diméthylformamide
DMSO	Diméthylsulfoxyde
DOTL	Dilaurate de dioctylétain
DPAP	2,2-Diméthoxy-2-phénylacétophenone
dppb	1,4-Bis(diphénylphosphino)butane
dppe	1,2-Bis(diphénylphosphino)éthane
dppf	1,1'-Bis(diphénylphosphino)ferrocène
DRX	Cristallographie par rayons X
E ⁺	Electrophile
EGTA	Acide éthylèneglycol-bis-(amino-2-éthyléther)- <i>N,N,N,N</i> -tétraacétique
Epin	1,1,2,2-Tétraéthyléthylène glycol
Eq.	Equation
équiv.	équivalent
E _r	Energie de réticulation
Et	Ethyle
EtOAc	Acétate d'éthyle
Et ₂ O	Ether diéthylique
Evap.	Evaporation
GEA, EWG	Groupement électroattracteur
GD	Groupement directeur
GP	Groupe partant
GPP	Groupement protecteur photolabile
hν	lumière
HAP	Hydrocarbures aromatiques polycycliques
HMDS	Bis(triméthylsilyl)amine
ICC	Couplage croisé itératif

IDA	Acide iminodiacétique
IP ₃	Trisphosphoinositol
IPr	1,3-Bis(2,6- diisopropylphényl)imidazol-2-ylidène
<i>i</i> -Pr	<i>iso</i> -Propyle
<i>i</i> _{rr}	irradiation
λ	Longueur d'onde
LDA	Diisopropylamidure de lithium
LED	Light Emitting Diode
M	Métal
<i>m</i> CPBA	Acide métachloroperbenzoïque
Me	Méthyle
Mes	Mésityle
MIDA	Acide <i>N</i> -méthyliminodiacétique
MMAO	Méthylaluminoxane
MS	Polymère modifié, terminé silyl
<i>n</i> -Bu	<i>normal</i> -Butyle
nd ou n.d.	non déterminé
NDF	3-Nitrodibenzofurane
neop	Néopentylglycol
NMO	N-oxyde de N-méthylmorpholine
NOE	Effet Overhauser Nucléaire
<i>o</i> -NB	<i>ortho</i> -nitrobenzyle
obs.	observé
OTf	Triflate
P	Pression
PE	Ether de pétrole
PEG	Polyéthylène glycol
PEG-INEC	Poly(éthylèneglycol)-iminoboronate nitrobenzyl ethanediol
pH	potentiel Hydrogène
Ph	Phényle
Φ	Rendement quantique
PIDA	Acide iminodiacétique dérivé du pinène
pin	Pinacol
précat.	précatalyseur
PTFE	Polytétrafluoroéthylène
PU	Polyuréthane

PUU	Poly(urée-uréthane)
pza	2-(1H-Pyrazol-5-yl)-aniline
Quant.	Quantitatif
réf.	référence
r.d.	rapport diastéréoisomérique
Rdt	Rendement
RMN	Résonance magnétique nucléaire
RuPhos	2-Dicyclohexylphosphino-2',6'-diisopropoxybiphényle
s-BuLi	sec-BuLi
SMP	Polymère modifié silane
SOMO	Single occupied molecular orbital
SPhos	2-Dicyclohexylphosphino-2',6'-diméthoxybiphényle
T	Température
t	temps
$t_{1/2}$	temps de demi-vie
t.a.	température ambiante
TADF	Fluorescence retardée activée thermiquement
TBABF	Hydrogénodifluorure de tétra- <i>n</i> -butylammonium
TBAF	Fluorure de tétra- <i>n</i> -butylammonium
TBSCI	Chlorure de tert-butyldiméthylsilyle
<i>t</i> -Bu	<i>tert</i> -Butyle
TEA	Triéthanolamine
TFA	Acide trifluoroacétique
THF	Tétrahydrofurane
TIB	1,3,5-Triisopropylbenzène
TIDA	Acide (tétraméthyl)- <i>N</i> -méthyliminodiacétique
TM	Métal de transition
TME	Triméthyloléthane
TMS	Triméthylsilyle
TMSCI	Chlorure de triméthylsilyle
TNT	Trinitrotoluène
Tol	Tolyle
TPAP	Perruthénate de tétrapropylammonium
UV	Ultraviolet

Introduction

Depuis de nombreuses années, l'intérêt pour les composés organoborés (Figure 1) n'a cessé de croître de par leurs applications dans de nombreux domaines tels que la catalyse,¹ la synthèse organique,² la science des matériaux,³ et également la médecine.⁴

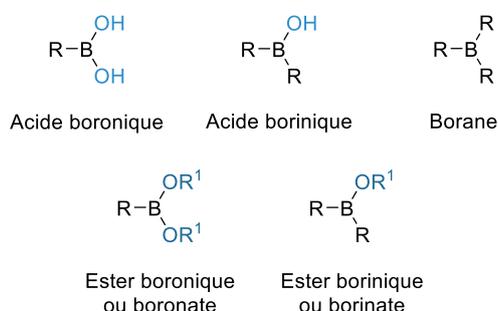


Figure 1 : Exemples de composés organoborés.

Parmi ces dérivés, les acides boroniques font partie des réactifs les plus couramment utilisés, notamment pour la formation de liaisons carbone-carbone (couplage de Suzuki-Miyaura, réaction de Petasis, etc),⁵ mais également pour la formation de liaisons carbone-hétéroatome (couplage de Cham-Evans-Lam).⁶ Ceci s'explique par leur facilité de synthèse, leur faible toxicité et leur bonne réactivité.

La stabilité modérée de certains acides boroniques, ainsi que les difficultés de purification parfois associées, peuvent être palliées en protégeant ces dérivés. A cette fin, divers composés peuvent être employés, incluant des diols (pinacol, pinanediol, etc), des diamines (1,2-diaminobenzène, 1,8-diaminonaphtalène, etc), des fluorures, ou encore des diacides carboxyliques aminés.⁷ De nouveaux dérivés possédant un atome de bore tri- ou tétracoordiné sont ainsi formés, et ces derniers sont généralement moins réactifs que les espèces non protégées.

Néanmoins de nos jours, les composés organoborés protégés ne représentent pas juste une alternative au stockage des acides boroniques. En effet, la possibilité de pouvoir contrôler la réactivité d'un acide boronique, en le protégeant ou en le déprotégeant, est particulièrement attractive en synthèse organique. En 2007, les travaux de M. D. Burke avec les dérivés de

¹ (a) E. Dimitrijević, M. S. Taylor, *ACS Catal.* **2013**, *3*, 945–962. (b) D. G. Hall, *Chem. Soc. Rev.* **2019**, *48*, 3475–3496.

² (a) J. W. B. Fyfe, A. J. B. Watson, *Chem* **2017**, *3*, 31–55. (b) N. de J. Hiller, N. A. do Amaral e Silva, T. A. Tavares, R. X. Faria, M. N. Eberlin, D. de Luna Martins, *Eur. J. Org. Chem.* **2020**, 4841–4877.

³ T. Yang, N. Tang, Q. Wan, S. F. Yin, R. Qiu, *Molecules* **2021**, *26*, 1401.

⁴ (a) M. P. Silva, L. Saraiva, M. Pinto, M. E. Sousa, *Molecules* **2020**, *25*, 4323. (b) B. C. Das, N. K. Nandwana, S. Das, V. Nandwana, M. A. Shareef, Y. Das, M. Saito, L. M. Weiss, F. Almaguel, N. S. Hosmane, T. Evans, *Molecules* **2022**, *27*, 2615.

⁵ (a) N. Miyaura, A. Suzuki, *Chem. Rev.* **1995**, *95*, 2457–2483. (b) P. Wu, M. Givskov, T. E. Nielsen, *Chem. Rev.* **2019**, *119*, 11245–11290.

⁶ S. V. Ley, A. W. Thomas, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 5400–5449.

⁷ Q. I. Churches, C. A. Hutton, in *ACS Symp. Ser.*, American Chemical Society, **2016**, 357–377.

type BMIDA,⁸ et de M. Suginome avec les boronamides B(dan),⁹ ont considérablement augmenté l'intérêt des chimistes pour ces composés. Les couplages croisés itératifs (ICC) avec des composés de type BMIDA font partie des applications les plus notables, permettant notamment d'accéder à des produits naturels complexes.¹⁰

Ainsi, la recherche consacrée à l'utilisation de dérivés organoborés protégés est devenue une véritable thématique, qui conduit encore aujourd'hui au développement de nouveaux groupements protecteurs.¹¹ A ce jour, les méthodes de déprotection des acides boroniques reposent principalement sur l'utilisation d'une base, d'un acide ou d'un oxydant.⁷ L'efficacité du procédé est variable, et va notamment dépendre du groupement protecteur employé et de la stabilité de l'acide boronique dans les conditions réactionnelles utilisées. Dans ce contexte, mes travaux de thèse ont porté sur le développement d'une nouvelle méthode de photodéprotection des acides boroniques, basée sur l'utilisation de groupements protecteurs photoclivables de type *o*-nitrobenzyle (Schéma 1).

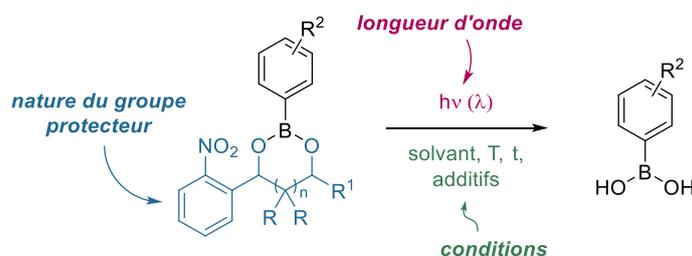


Schéma 1 : Stratégie envisagée pour la photodéprotection des acides boroniques.

Ce mémoire est divisé en quatre chapitres. Le premier s'attache à décrire les différents groupements protecteurs des acides boroniques. Les conditions de protection, de déprotection et d'interconversion de groupements seront discutées, et une sélection d'applications des dérivés borés protégés sera présentée. Le chapitre II exposera les différentes synthèses qui ont été mises en place pour préparer les groupements photoclivables et les acides boroniques. La protection d'un substrat modèle, avec chaque groupement protecteur synthétisé, sera également abordée. Le développement de la méthodologie de photodéprotection des acides boroniques, et l'exemplification de la réaction ont été explorés au cours du chapitre III. Dans un même temps, ce procédé a également été étudié et appliqué à la photodéprotection d'un acide diarylborinique. Finalement, le dernier chapitre traite de l'utilisation de composés organoborés protégés par un groupement photoclivable, ou non, comme catalyseurs de polymérisation d'un prépolymère modifié, terminé silyl, le MS[®] 203H.

⁸ E. P. Gillis, M. D. Burke, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 6716–6717.

⁹ H. Noguchi, K. Hojo, M. Suginome, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 758–759.

¹⁰ E. M. Woerly, J. Roy, M. D. Burke, *Nat. Chem.* **2014**, *6*, 484–491.

¹¹ P. M. Simon, J. O. Castillo, T. C. Owyong, J. M. White, N. Saker Neto, W. W. H. Wong, *J. Org. Chem.* **2023**, *88*, 1590–1599.

CHAPITRE I : Les groupements protecteurs des acides boroniques

INTRODUCTION

Les acides boroniques sont des composés trivalents qui possèdent une liaison carbone-bore et deux liaisons bore-oxygène. L'atome de bore est déficient en électrons puisqu'il ne possède que six électrons de valence. Il possède donc une hybridation sp^2 , avec une orbitale p vacante qui est perpendiculaire au plan de la molécule (Schéma 2). La présence de cette orbitale vide confère aux acides boroniques un caractère d'acide de Lewis. Par conséquent, ces derniers réagiront très facilement avec l'eau (à pH plutôt basique), ainsi qu'avec des bases de Lewis pour former des dérivés tétraédriques **2** qui sont souvent plus stables.

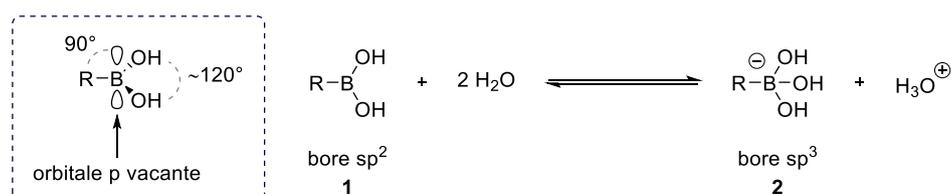


Schéma 2 : Structure générale des acides boroniques et équilibre de dissociation dans l'eau.

Les acides boroniques existent généralement sous plusieurs formes (Schéma 3). En effet, les molécules libres $RB(OH)_2$ vont se trouver en mélange avec leur produit de déshydratation **3**, appelé anhydride boronique (ou boroxine).¹² A l'état solide, les molécules d'acide boronique peuvent également interagir entre elles *via* la création de liaisons hydrogène, et former des espèces dimériques **4**.¹³

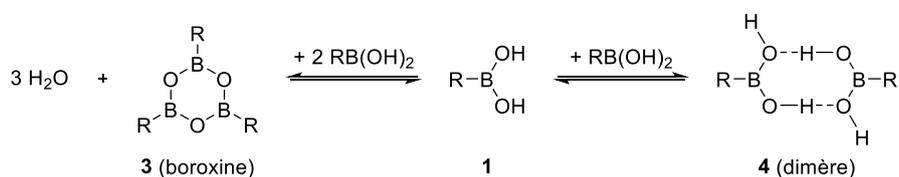


Schéma 3 : Formations réversibles de l'anhydride boronique et d'un dimère.

L'un des inconvénients majeurs rencontrés avec les acides boroniques réside dans l'instabilité de certains dérivés. Parmi les composés les moins stables on retrouve notamment les acides 2-hétéroaryl-, vinyl- et alkylboroniques. Ces derniers vont en effet avoir tendance à se décomposer facilement à l'air, notamment *via* des réactions de protodéboration, d'oxydation ou de polymérisation.¹⁴ De plus, bien que la plupart des acides arylboroniques soient résistants à la protolyse de la liaison C–B en solution aqueuse neutre, même à hautes températures, A. D. Ainley et F. Challenger ont montré que certains dérivés peuvent être sujets à une protodéboration lorsqu'ils sont chauffés dans l'eau, à 150 °C, sous catalyse acide ou basique, pour former l'acide borique **6** (Schéma 4).¹⁵

¹² A. L. Korich, P. M. Iovine, *Dalt. Trans.* **2010**, 39, 1423–1431.

¹³ S. J. Rettig, J. Trotter, *Can. J. Chem.* **1977**, 55, 3071–3075.

¹⁴ D. M. Knapp, E. P. Gillis, M. D. Burke, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, 131, 6961–6963.

¹⁵ A. D. Ainley, F. Challenger, *J. Chem. Soc.* **1930**, 2171–2180.

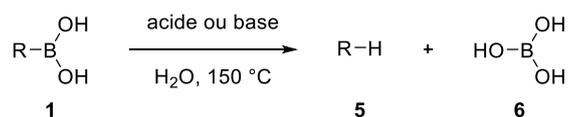


Schéma 4 : Equation générale de protodéboration des acides boroniques.

Ce manque de stabilité peut s'avérer particulièrement problématique, puisque les procédés nécessitant l'utilisation d'une base forte ou de hautes températures pourront engendrer une dégradation de l'acide boronique avant même que ce dernier n'ait pu réagir.

Pour contourner cette problématique, il est possible de protéger les acides boroniques avec divers groupements, dont les plus courants vont être présentés au cours de ce chapitre. Dans une première partie, nous introduirons les dérivés permettant la formation de composés où l'atome de bore reste tricoordiné. La seconde partie présentera quant à elle les groupements protecteurs conduisant à la formation d'espèces où l'atome de bore est tétracoordiné.

PARTIE A : BORE TRICOORDINÉ

I. Les diols

La synthèse des esters boroniques (boronates) par réaction de diols avec des acides boroniques a été décrite pour la première fois en 1954 par H. G. Kuivila et son équipe.¹⁶ A la suite de cette découverte, de nombreuses études ont été réalisées afin de comprendre le mécanisme de la réaction, ainsi que la réactivité des esters boroniques formés.

Du fait de la conjugaison plus importante entre les doublets non liants des atomes d'oxygène et l'orbitale vacante de l'atome de bore, les esters boroniques possèdent une acidité de Lewis plus faible que celle des acides boroniques.¹⁷ Par conséquent, cela les rendra dans la majorité des cas, moins réactifs. Les esters boroniques présentent l'avantage d'être plus simples à purifier que les acides boroniques. Les produits solides pourront généralement être purifiés par chromatographie sur colonne ou par recristallisation, tandis que les composés liquides pourront être obtenus par distillation.

Les esters boroniques sont facilement formés par réaction de condensation entre un acide boronique **1** et un diol **7** (Schéma 5). Les forces motrices de cette réaction sont la formation d'un cycle à 5 ou 6 chaînons, ainsi que la libération et le piégeage des molécules d'eau. L'équilibre est déplacé en faveur de la formation de l'ester boronique **8** lorsqu'un agent déshydratant est employé (MgSO₄, tamis moléculaire, etc), par distillation azéotropique de l'eau ou par précipitation dans le mélange réactionnel.

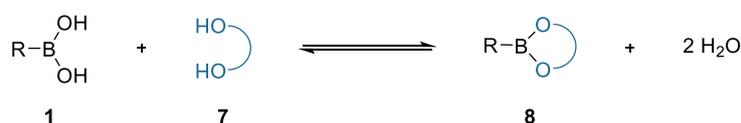


Schéma 5 : Équilibre de réaction des acides boroniques avec les diols.

Les stabilités des acides boroniques et des esters boroniques sont assez similaires. Par conséquent, si la déprotection de l'ester boronique est envisagée, l'addition d'eau au mélange réactionnel, ou même l'humidité de l'air peuvent suffire à l'hydrolyse. Cela sera par exemple le cas pour les esters boroniques acycliques et les esters boroniques cycliques non encombrés, dérivés qui seront généralement plus facilement hydrolysés que les boronates cycliques plus encombrés.¹⁸

Par la suite, seuls les esters boroniques cycliques dérivés du catéchol **9**, du pinacol **10**, du néopentylglycol **11** et des deux énantiomères du pinanediol (**12**, **13**) seront détaillés (Figure

¹⁶ H. G. Kuivila, A. H. Keough, E. J. Soboczenski, *J. Org. Chem.* **1954**, *19*, 780–783.

¹⁷ A. J. J. Lennox, G. C. Lloyd-Jones, *Chem. Soc. Rev.* **2014**, *43*, 412–443.

¹⁸ D. G. Hall, in *Boronic Acids. Preparation and Applications in Organic Synthesis, Medicine and Materials*, Wiley-VCH, 2011, 1–133.

2). Diverses réactions de protection, de déprotection et d'interconversion seront présentées, et les stabilités relatives des esters boroniques seront discutées.

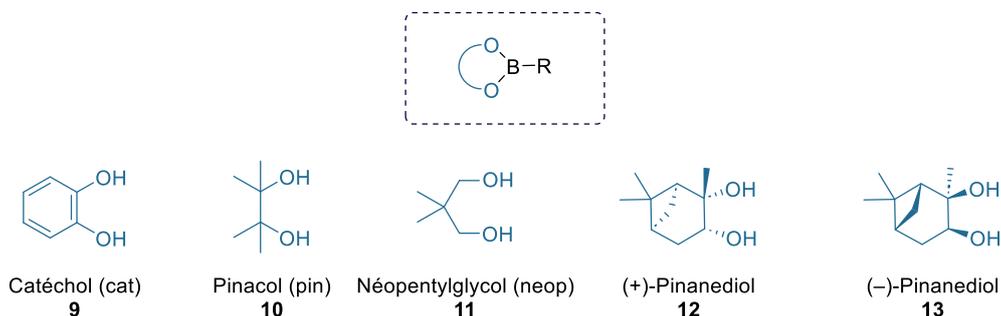


Figure 2 : Exemples de diols utilisés comme groupements protecteurs des acides boroniques.

I.1. Le catéchol (cat)

Le catéchol est une molécule qui peut être employée pour protéger les acides boroniques. Les dérivés cycliques résultant de la réaction de condensation sont appelés 1,3-dioxa-2-borolanes puisque le cycle formé possède 5 chaînons. Les doublets non liants des deux atomes d'oxygène sont conjugués avec le cycle aromatique et moins disponibles pour l'atome de bore. Par conséquent, l'orbitale vacante p de l'atome de bore est moins stabilisée, ce qui va rendre ces esters boroniques sensibles à l'hydrolyse et à l'oxydation.¹⁸ Certains composés tels que ceux porteurs d'un groupement hétéroaryle nécessitent notamment d'être stockés à basse température (-30 °C).¹⁹ Néanmoins, de nombreux arylboronates de catéchol sont suffisamment stables pour être conservés sous atmosphère ambiante et dans des solvants organiques aprotiques et anhydres.^{19,20} Ces dérivés ne peuvent cependant pas être purifiés sur de la silice (chromatographie sur couche mince ou sur colonne) puisqu'ils vont avoir tendance à s'hydrolyser. Enfin, le catéchol tend à s'oxyder spontanément à l'air ce qui complique la réaction d'estérification ainsi que la purification des produits.

I.1.1. Protection des acides boroniques

La distillation azéotrope de l'eau *via* l'emploi d'un appareil de Dean-Stark est l'une des méthodes les plus couramment utilisées pour réaliser la condensation des acides boroniques avec le catéchol.^{21,22,23} Dans le cadre de la synthèse de gels supramoléculaires, K. Severin et son équipe ont notamment préparé une dizaine de dérivés (boronates **17** et bis-boronates **18**) avec des rendements satisfaisants à excellents (Schéma 6).²⁴

¹⁹ É. Rochette, V. Desrosiers, Y. Soltani, F. G. Fontaine, *J. Am. Chem. Soc.* **2019**, *141*, 12305–12311.

²⁰ K. A. Ketuly, A. H. A. Hadi, *Molecules* **2010**, *15*, 2347–2356.

²¹ M. Pailer, W. Fenzl, *Monatsh. Chem.* **1961**, *92*, 1294–1299.

²² W. Niu, B. Rambo, M. D. Smith, J. J. Lavigne, *Chem. Commun.* **2005**, 5166–5168.

²³ M. Cai, S. L. Daniel, J. J. Lavigne, *Chem. Commun.* **2013**, *49*, 6504–6506.

²⁴ N. Luisier, R. Scopelliti, K. Severin, *Soft Matter* **2016**, *12*, 588–593.

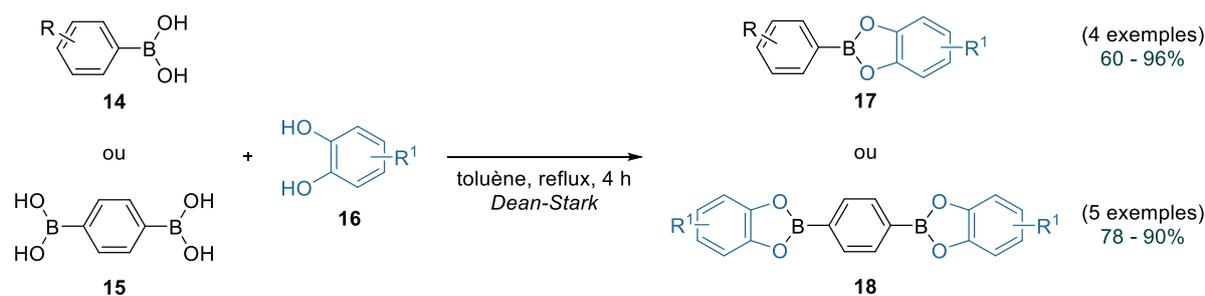


Schéma 6 : Synthèse de boronates et de bis-boronates par distillation azéotrope de l'eau.

Alternativement, il est possible d'utiliser des agents déshydratants (Na_2SO_4 , tamis moléculaire, etc) pour synthétiser les boronates de catéchol (Schéma 7).^{25,26,27} Ces réactions sont généralement effectuées dans le toluène, le THF ou le chloroforme mais elles peuvent aussi être réalisées dans le méthanol puisque l'ester boronique est suffisamment stable dans ce dernier pour que la méthanolyse n'ait pas lieu.

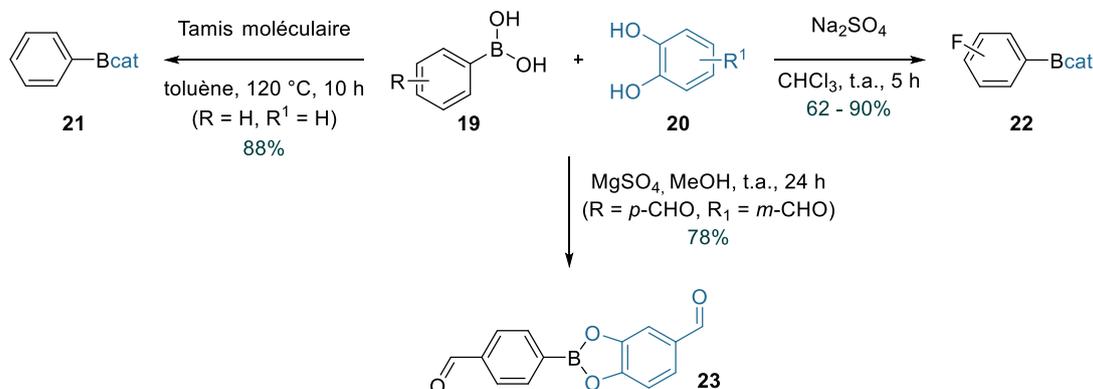


Schéma 7 : Synthèse d'arylborationates de catéchol par addition d'un agent déshydratant.

D'autres groupes de recherche ont montré que l'addition d'un agent desséchant en fin de réaction était suffisante pour obtenir les boronates de catéchol.^{28,29} J. N. Bentley et C. B. Caputo ont par exemple protégé des acides arylboroniques variés avec un dérivé du catéchol, dans le dichlorométhane, à température ambiante, avec de très bons rendements (60 - 99%).²⁹ Par ailleurs, M. K. Smith et B. H. Northrop ont réalisé la synthèse d'esters boroniques en utilisant une résine échangeuse d'ions DOWEX[®], et ont obtenu de bons rendements (65 - 89%).³⁰ On peut ici supposer que la résine va activer les groupements hydroxyles de l'acide boronique, rendant ainsi l'atome de bore plus susceptible à l'attaque du catéchol.

²⁵ A. Adamczyk-Woźniak, M. Jakubczyk, A. Sporzyński, G. Zukowska, *Inorg. Chem. Commun.* **2011**, 14, 1753–1755.

²⁶ C. Yuan, Y. Chang, J. Mao, S. Yu, W. Luo, Y. Xu, S. Thayumanavan, L. Dai, *J. Mater. Chem. B* **2015**, 3, 2858–2866.

²⁷ Y. Yang, F. S. Du, Z. C. Li, *ACS Appl. Polym. Mater.* **2020**, 2, 5630–5640.

²⁸ A. D. Herrera-España, G. Campillo-Alvarado, P. Román-Bravo, D. Herrera-Ruiz, H. Höpfl, H. Morales-Rojas, *Cryst. Growth Des.* **2015**, 15, 1572–1576.

²⁹ J. N. Bentley, C. B. Caputo, *Tetrahedron* **2019**, 75, 31–35.

³⁰ M. K. Smith, B. H. Northrop, *Chem. Mater.* **2014**, 26, 3781–3795

Récemment, F. G. Fontaine a proposé une méthode alternative particulièrement simple à mettre en œuvre, qui ne nécessite ni l'utilisation d'un catalyseur ni celle d'un agent desséchant.¹⁹ La procédure consiste à dissoudre l'acide boronique et le catéchol dans le toluène, puis à placer le mélange réactionnel à l'évaporateur rotatif ($T_{\text{bain}} = 50\text{ }^{\circ}\text{C}$, $P = 65\text{ mBar}$). Quatre dérivés ont été préparés avec des rendements satisfaisants (65 - 79%). Enfin, il est également possible de synthétiser les esters boroniques dérivés du catéchol sans solvant, soit en réalisant la réaction avec des réactifs à l'état fondu, soit par mécano-chimie.^{25,31,32} Ces deux méthodes présentent les avantages d'être rapides et efficaces, puisque les rendements sont quantitatifs dans la majorité des cas.

I.1.2. Déprotection des esters boroniques de catéchol

Comme mentionné plus tôt dans cette partie, les boronates de catéchol sont des dérivés peu stables, qui vont dans la majorité des cas s'hydrolyser facilement. En 1971, H. C. Brown et S. K. Gupta ont décrit l'hydrolyse du 2-cyclohexyl-1,3,2-benzodioxaborole **24** dans l'eau, avec un très bon rendement (Schéma 8).³³

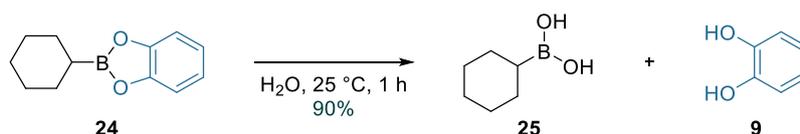


Schéma 8 : Hydrolyse du 2-cyclohexyl-1,3,2-benzodioxaborole **24**.

L'hydrolyse des esters boroniques peut aussi être réalisée en milieu acide. En 2002, B. Wang a synthétisé une résine de polystyrène fonctionnalisée avec un catéchol en bout de chaîne (**28**). Il a montré que cette résine permettait la fonctionnalisation d'acides boroniques en phase solide, et qu'elle pouvait aussi être employée pour purifier des acides boroniques tels que **27** via des séquences protection/déprotection (Schéma 9).³⁴

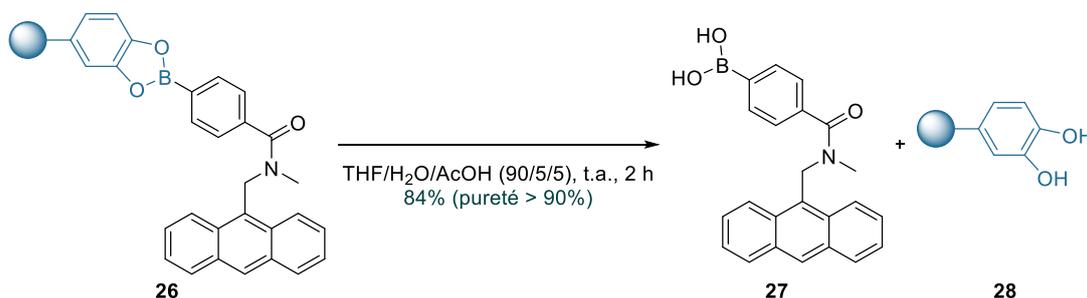


Schéma 9 : Hydrolyse de l'ester boronique **26** en conditions acides.

³¹ G. Kaupp, M. R. Naimi-Jamal, V. Stepanenko, *Chem. Eur. J.* **2003**, 9, 4156–4161.

³² S. Santra, J. Guin, *Eur. J. Org. Chem.* **2015**, 7253–7257.

³³ H. C. Brown, S. K. Gupta, *J. Am. Chem. Soc.* **1971**, 93, 1816–1818.

³⁴ W. Yang, X. Gao, G. Springsteen, B. Wang, *Tetrahedron Lett.* **2002**, 43, 6339–6342.

I.1.3. Réactions d'interconversion

Du fait de l'instabilité de ces dérivés, l'échange de groupements protecteurs est une réaction plutôt simple à réaliser. Toutefois, seuls quelques exemples ont été reportés (Schéma 10). C. Krempner a récemment étudié la stabilité thermodynamique de divers esters boroniques dans le chloroforme deutéré.³⁵ Il a ainsi mélangé en quantité équimolaire l'ester 2-phénylboronique et le 1,8-dihydroxynaphtalène et après seulement quelques minutes, il a observé la conversion totale du dérivé de départ en ester boronique **30**. Ceci peut s'expliquer par la diminution de la tension de cycle, rendant le dérivé **30** plus stable.

Des réactions d'échange catéchol/pinacol peuvent aussi être envisagées. En 2017, G. A. Molander a notamment synthétisé l'ester pinacolique **31** à partir du boronate de catéchol correspondant.³⁶ La réaction est assez rapide et a plutôt bien fonctionné (70%).

Auparavant, J. Wityak et son équipe ont montré que l'interconversion d'un catéchol avec le pinanediol était également possible.³⁷ Ils ont obtenu la molécule **32** en réalisant tout d'abord une réaction d'hydroboration entre le bromure d'allyle et le catéchol borane puis une réaction de transestérification avec le (+)-pinanediol. L'ester boronique **32** a été isolé avec un rendement de 60% sur deux étapes.

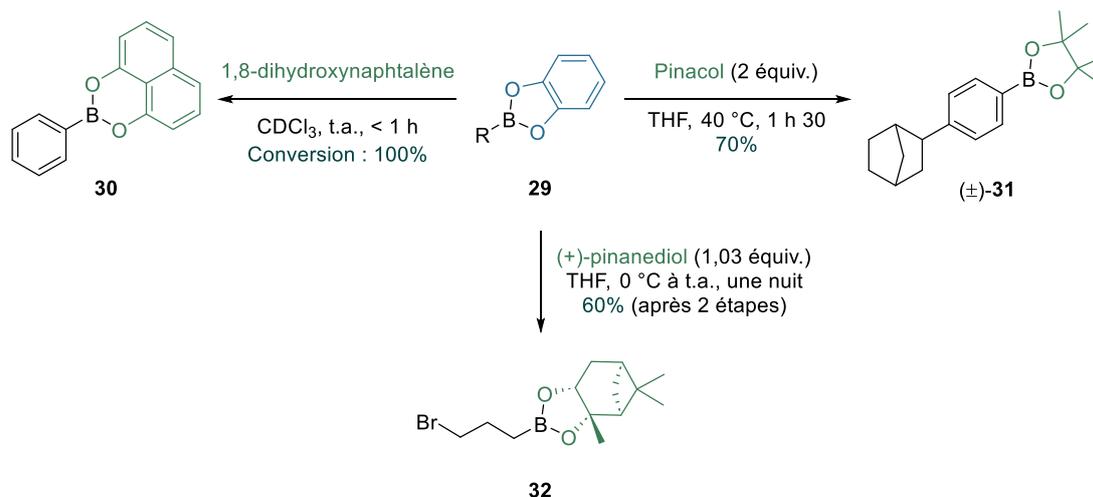


Schéma 10 : Réactions d'interconversion du catéchol avec d'autres diols.

Finalement, les boronates de catéchol réagiront avec l'acide *N*-méthyliminodiacétique (MIDA) pour donner des dérivés possédant un atome de bore tétracoordiné. Par exemple, une réaction de borylation décarbonylante d'acides arylcarboxyliques **33** catalysée au nickel a été étudiée par le groupe de W. Su (Schéma 11).³⁸ Pour ce faire, ils ont employé le

³⁵ C. P. Manankandayalage, D. K. Unruh, C. Krempner, *Dalt. Trans.* **2020**, 49, 4834–4842.

³⁶ B. A. Vara, M. Jouffroy, G. A. Molander, *Chem. Sci.* **2017**, 8, 530–535.

³⁷ J. Wityak, R. A. Earl, M. M. Abelman, Y. B. Bethel, B. N. Fisher, G. S. Kauffman, C. A. Kettner, P. Ma, J. L. McMillan, L. J. Mersinger, J. Pesti, M. E. Pierce, F. W. Rankin, R. J. Chorvat, P. N. Confalone, *J. Org. Chem.* **1995**, 60, 3717–3722.

³⁸ X. Deng, J. Guo, X. Zhang, X. Wang, W. Su, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2021**, 60, 24510–24518.

bis(catécholato)diborane (B_2cat_2 , **34**), en combinaison avec le $Ni(cod)_2$ et un ligand, le bis(dicyclohexylphosphino)méthane (dcypm). Afin d'obtenir des dérivés plus stables, une réaction de transestérification a ensuite été effectuée *in situ* avec le MIDA. Notons que certains esters boroniques dérivés du pinacol ont aussi été isolés au cours de cette étude.

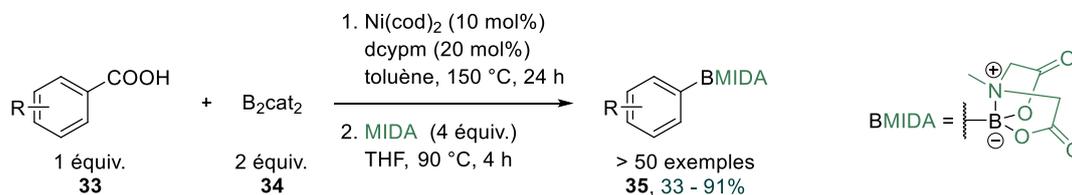


Schéma 11 : Borylation décarbonylante d'acides arylcarboxyliques **33**.

I.1.4. Exemples d'applications

Les arylboronates de catéchol sont employés dans de nombreuses transformations chimiques, incluant des couplages de Suzuki-Miyaura³⁹ et des réactions de borylation de liaisons C–H.¹⁹ F. G. Fontaine et son équipe ont récemment montré que ces dérivés peuvent être employés en quantité sous-stœchiométrique, pour réaliser des réactions en tandem de borylation C–H/addition conjuguée-1,4 en utilisant des alcynes **37** (Schéma 12).⁴⁰

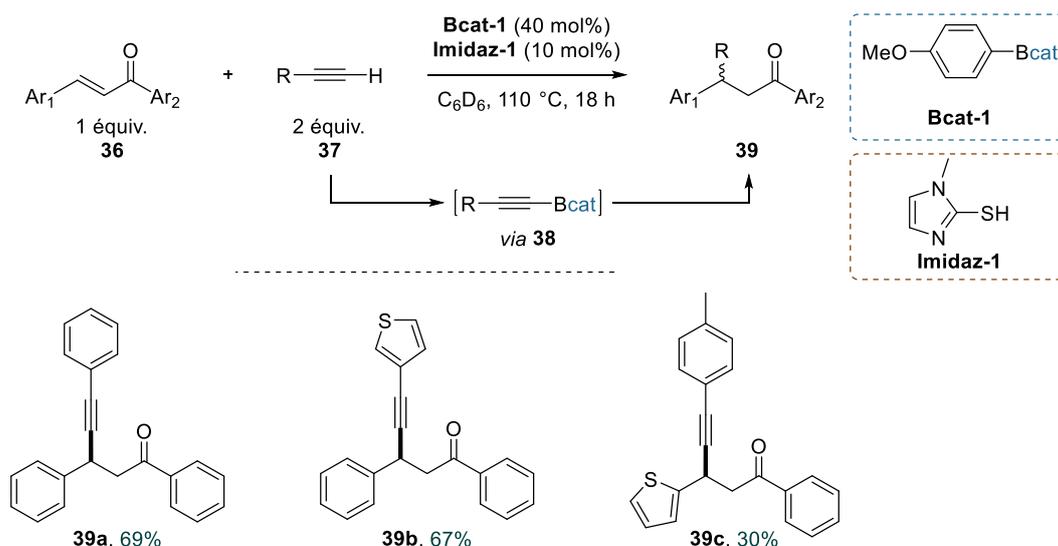


Schéma 12 : Réaction en tandem de borylation C–H/addition conjuguée-1,4.

Le mécanisme procède par la formation d'une paire de Lewis frustrée B/S, issue de la réaction entre les catalyseurs **Bcat-1** et **Imidaz-1**. Cette espèce va activer la liaison C–H de l'alcyne, et amener à la formation de l'alcynylboronate **38**. L'addition conjuguée-1,4 de ce dérivé sur la chalcone **36** conduira finalement au composé désiré et à la régénération de la paire de Lewis frustrée. Notons que dans certains cas, les auteurs ont observé que l'alcyne réagissait avec

³⁹ N. Miyaura, K. Yamada, A. Suzuki, *Tetrahedron Lett.* **1979**, *20*, 3437–3440.

⁴⁰ V. Desrosiers, C. Z. Garcia, F. G. Fontaine, *ACS Catal.* **2020**, *10*, 11046–11056.

les deux catalyseurs pour former un produit de thioboration. Cela a par conséquent conduit à la désactivation des catalyseurs, et à l'obtention de composés avec des faibles rendements.

Les esters boroniques dérivés du catéchol sont également employés dans le domaine des polymères, notamment pour créer des liens dynamiques dans des (co)polymères,^{41,27} et des hydrogels.⁴² Enfin, divers travaux ont montré que les boronates de catéchol peuvent très facilement former des liaisons intra- ou intermoléculaires B–N avec des groupements azotés environnants.^{24,43} Cette propriété a été utilisée pour la préparation d'assemblages supramoléculaires de nanoparticules polymères dégradables et fluorescentes,²⁶ de polymères cristallins,⁴⁴ et de gels.²⁴

I.2. Le pinacol (pin)

Le pinacol est un composé couramment utilisé pour protéger les acides boroniques. De par leur encombrement stérique important, les boronates de pinacol vont être très stables. Ils pourront ainsi être manipulés facilement et seront très résistants à l'hydrolyse.⁷

I.2.1. Protection des acides boroniques

Les esters boroniques de pinacol sont des molécules faciles à synthétiser. Comme dans le cas des boronates de catéchol, ces dérivés peuvent être obtenus avec de très bons rendements par distillation azéotropique de l'eau (catalysée ou non par un acide),^{45,46} en présence d'un agent desséchant (MgSO₄, Na₂SO₄, CaSO₄, tamis moléculaire),⁴⁷ d'une base,⁴⁸ et également sans additif.⁴⁹ Les boronates de pinacol peuvent aussi être préparés par mécanochimie.³¹ M. Schnürch a par exemple synthétisé une dizaine de composés (**41**) avec des rendements modérés à excellents (60 - 96%) en utilisant cette technique (Schéma 13).⁵⁰

⁴¹ F. Coumes, P. Woisel, D. Fournier, *Macromolecules* **2016**, *49*, 8925–8932.

⁴² L. He, D. E. Fullenkamp, J. G. Rivera, P. B. Messersmith, *Chem. Commun.* **2011**, *47*, 7497–7499.

⁴³ B. E. Collins, S. Sorey, A. E. Hargrove, S. H. Shabbir, V. M. Lynch, E. V. Anslyn, *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 4055–4060.

⁴⁴ A. J. Stephens, R. Scopelliti, F. F. Tirani, E. Solari, K. Severin, *ACS Mater. Lett.* **2019**, *1*, 3–7.

⁴⁵ S. Lahore, U. Narkhede, L. Merlini, S. Dallavalle, *J. Org. Chem.* **2013**, *78*, 10860–10866.

⁴⁶ (a) V. Leandri, R. Ruffo, V. Trifiletti, A. Abbotto, *Eur. J. Org. Chem.* **2013**, 6793–6801. (b) M. G. Banwel, M. O. Sydnes, *Aust. J. Chem.* **2004**, *57*, 537–548.

⁴⁷ (a) M. L. Conner, M. K. Brown, *J. Org. Chem.* **2016**, *81*, 8050–8060. (b) A. F. Asachenko, K. R. Sorochkina, P. B. Dzhevakov, M. A. Topchiy, M. S. Nechaev, *Adv. Synth. Catal.* **2013**, *355*, 3553–3557. (c) Q. Jiang, M. Ryan, P. Zhichkin, *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 6618–6620.

⁴⁸ J. W. B. Fyfe, E. Valverde, C. P. Seath, A. R. Kennedy, J. M. Redmond, N. A. Anderson, A. J. B. Watson, *Chem. Eur. J.* **2015**, *21*, 8951–8964.

⁴⁹ (a) Davenport, M. Silvi, A. Noble, Z. Hosni, N. Fey, V. K. Aggarwal, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2020**, *59*, 6525–6528.

(b) W. Huang, L. Su, Z. Bo, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 10348–10349. (c) M. D. Aparece, C. Gao, G. J. Lovinger, J. P. Morken, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2019**, *58*, 592–595.

⁵⁰ M. Schnürch, M. Holzweber, M. D. Mihovilovic, P. Stanetty, *Green Chem.* **2007**, *9*, 139–145.

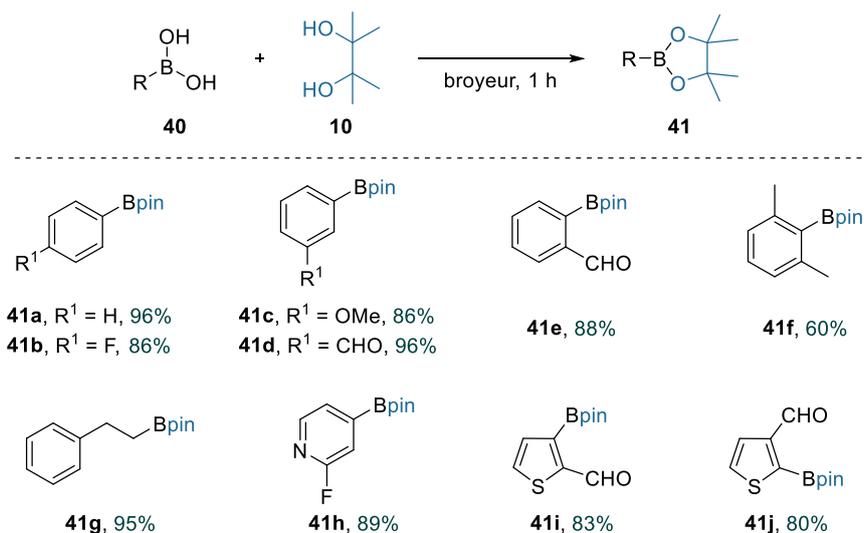


Schéma 13 : Synthèse de boronates de pinacol **41** par mécano-chimie.

Finalement, notre équipe a montré qu'il est possible de synthétiser certains dérivés (**43**) via une catalyse au fer et en présence d'imidazole (Schéma 14).⁵¹ Concernant le mécanisme réactionnel, le fer et l'imidazole vont former un complexe qui va agir comme acide de Lewis et activer le pinacol. Des étapes d'addition/élimination sur l'atome de bore permettront ensuite d'obtenir le dérivé pinacolique. Le procédé est ici favorisé par l'imidazole, dont le second rôle est de stabiliser les intermédiaires réactionnels en formant des complexes ate.

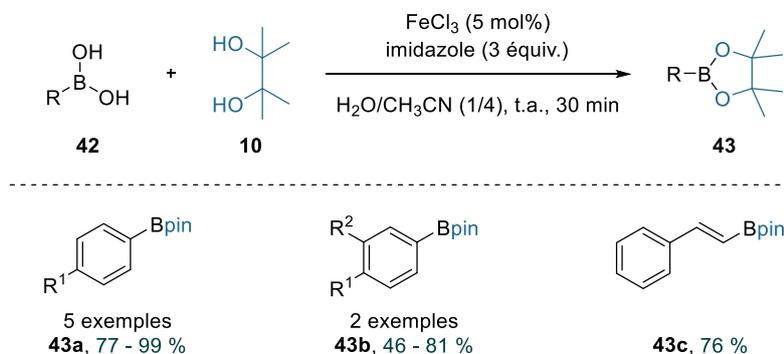


Schéma 14 : Synthèse de boronates de pinacol **43** assistée par un système FeCl_3 /imidazole.

Les esters boroniques de pinacol sont généralement purifiés par chromatographie sur colonne de gel de silice. Cependant dans la plupart des cas, si la purification n'est pas effectuée assez rapidement, des pertes importantes de matière peuvent être observées. En 2012, H. Isobe a développé une nouvelle méthode de purification des esters boroniques par chromatographie sur colonne, utilisant un gel de silice traité avec de l'acide borique.⁵² Cette technique lui a permis de supprimer la sur-adsorption de ces composés sur le gel de silice et sur les plaques CCM et par conséquent, de récupérer les boronates de pinacol avec de meilleurs rendements.

⁵¹ J. L. Wood, L. D. Marciasini, M. Vaultier, M. Pucheault, *Synlett* **2014**, 25, 551–555.

⁵² S. Hitosugi, D. Tanimoto, W. Nakanishi, H. Isobe, *Chem. Lett.* **2012**, 41, 972–973.

Cependant, le pouvoir séparateur de la silice traitée est plus faible que celui de la silice non-traitée ce qui peut engendrer des difficultés de séparation des produits.

Une alternative intéressante a récemment été proposée par T. Ikawa et son groupe.⁵³ Ces derniers ont émis l'hypothèse qu'en remplaçant le pinacol par le 1,1,2,2-tétraéthyléthylène glycol (Epin), la lacune électronique de l'atome de bore de l'ester boronique serait protégée, et par conséquent moins sujette à une interaction avec les sites nucléophiles de la silice lors de la purification par chromatographie sur colonne (Figure 3). Ce choix s'est avéré judicieux puisque les esters boroniques BEpin synthétisés sont bien plus stables sur gel de silice que les dérivés du pinacol Bpin. De plus, la réactivité de ces nouveaux dérivés a été étudiée et comparée à celles des acides boroniques et des boronates de pinacol. Dans le cas de la réaction de couplage de Suzuki-Miyaura, de meilleurs rendements ont été obtenus avec les boronates BEpin dans la majorité des cas.

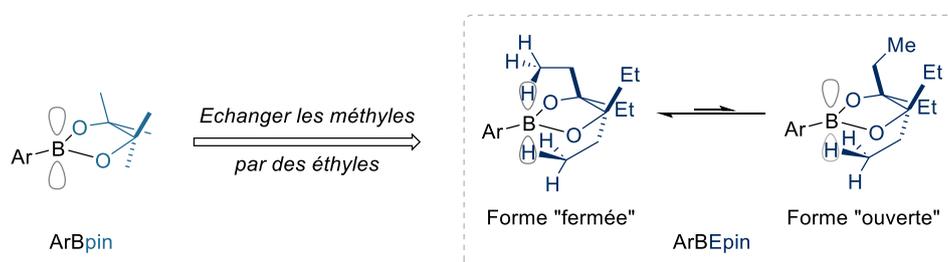


Figure 3 : Protection de la lacune électronique de l'atome de bore par le groupement Epin.

I.2.2. Déprotection des esters boroniques de pinacol

Comme cela a été indiqué précédemment, les boronates de pinacol sont des composés stables qui vont être résistants à l'hydrolyse. Pour obtenir les acides boroniques correspondants, des conditions réactionnelles plus dures sont généralement nécessaires. L'hydrolyse pourra s'effectuer par clivage oxydant avec le periodate de sodium (NaIO_4),⁵⁴ par réduction avec le tétrahydroaluminat de lithium (LiAlH_4),⁵⁵ ou par transborylation avec le trichlorure/tribromure de bore suivie de l'hydrolyse de l'intermédiaire.⁵⁶ Cependant, la tolérance de ces réactifs aux groupements fonctionnels présents sur les esters boroniques est très limitée ce qui diminue le domaine d'application de ces méthodes.

⁵³ N. Oka, T. Yamada, H. Sajiki, S. Akai, T. Ikawa, *Org. Lett.* **2022**, 24, 3510–3514.

⁵⁴ (a) J. M. Murphy, C. C. Tzschucke, J. F. Hartwig, *Org. Lett.* **2007**, 9, 757–760. (b) T. S. B. Lou, M. C. Willis, *Tetrahedron* **2020**, 76, 130782.

⁵⁵ V. Diemer, H. Chaumeil, A. Defoin, C. Carré, *Tetrahedron* **2010**, 66, 918–929.

⁵⁶ (a) A. Wegener, K. A. Miller, *J. Org. Chem.* **2017**, 82, 11655–11658. (b) D. N. Bunck, W. R. Dichtel, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, 51, 1885–1889.

Une alternative réside dans l'utilisation d'un acide,^{31,57} d'une base,⁵⁸ ou d'une résine échangeuse d'ions (DOWEX® (acide fort)),⁵⁹ mais les rendements seront souvent plus faibles. Il est également possible de régénérer les acides boroniques par conversion de l'ester boronique de pinacol **44** en un autre dérivé, suivie d'une réaction d'hydrolyse. La réaction de conversion peut notamment être réalisée avec la diéthanolamine (DEA),⁶⁰ ou avec des sources d'ions fluorures telles que le KF,⁶¹ et le KHF₂ (Schéma 15).^{54,62}

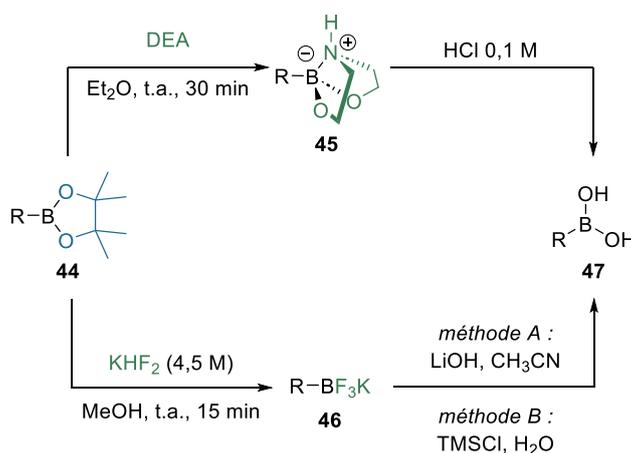


Schéma 15 : Déprotection des R-Bpin par échange de groupements puis hydrolyse.

Enfin, des réactions de transestérification en milieu biphasique ou monophasique avec un acide boronique sacrificiel,^{63,64} ou supporté sur polymère,⁶⁵ permettent aussi l'hydrolyse des boronates de pinacol. En 2019, C. D. P. Klein a montré que la réaction de transestérification peut s'effectuer avec l'acide méthylboronique. Aucune purification n'est nécessaire puisque le méthylboronate de pinacol peut être éliminé par évaporation sous pression réduite (35 °C/20 mmHg). Une vingtaine de composés ont ainsi été synthétisés avec des rendements bons à excellents (76 - 99%).⁶⁴

⁵⁷ (a) C. Gropp, T. Ma, N. Hanikel, O. M. Yaghi, *Science* **2020**, 370, eabd6406. (b) W. D. Miller, A. H. Fray, J. T. Quatroche, C. D. Sturgill, *Org. Process Res. Dev.* **2007**, 11, 359–364.

⁵⁸ S. He, C. Xie, Y. Jiang, K. Pu, *Adv. Mater.* **2019**, 31, 1902672.

⁵⁹ A. L. Korich, A. R. Walker, C. Hincke, C. Stevens, P. M. Iovine, *J. Polym. Sci. Part A Polym. Chem.* **2010**, 48, 5767–5774.

⁶⁰ J. Sun, M. T. Perfetti, W. L. Santos, *J. Org. Chem.* **2011**, 76, 3571–3575.

⁶¹ A. J. J. Lennox, G. C. Lloyd-Jones, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, 51, 9385–9388.

⁶² (a) K. L. Yuen, C. A. Hutton, *Tetrahedron Lett.* **2005**, 46, 7899–7903. (b) V. Bagutski, A. Ros, V. K. Aggarwal, *Tetrahedron* **2009**, 65, 9956–9960.

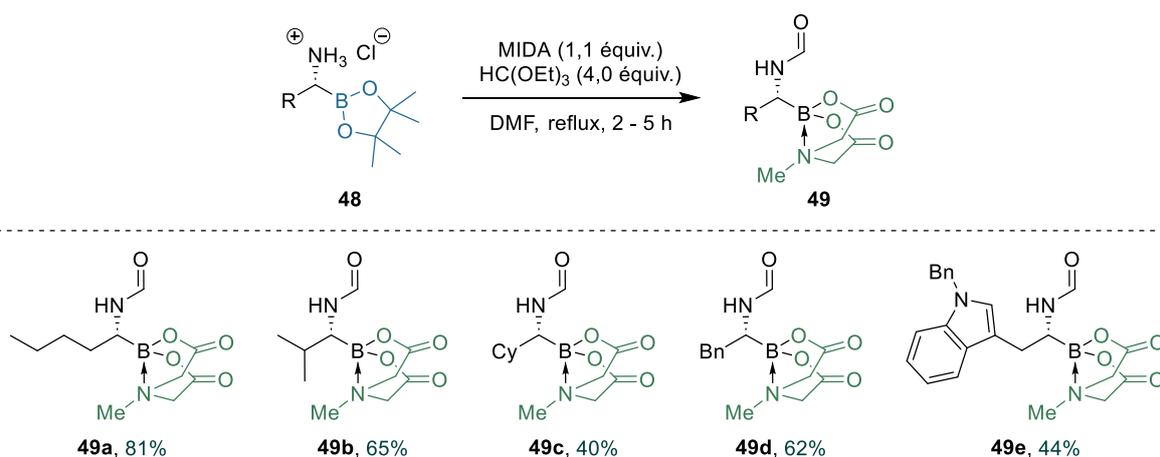
⁶³ C. P. Decicco, Y. Song, D. A. Evans, *Org. Lett.* **2001**, 3, 1029–1032.

⁶⁴ S. P. A. Hinkes, C. D. P. Klein, *Org. Lett.* **2019**, 21, 3048–3052.

⁶⁵ T. E. Pennington, C. Kardiman, C. A. Hutton, *Tetrahedron Lett.* **2004**, 45, 6657–6660.

I.2.3. Réactions d'interconversion

Comme cela a été montré, les boronates de pinacol peuvent être très facilement convertis en aminoboronates ou en sels d'organotrifluoroborate (Schéma 15), avec généralement de très bons rendements. Des réactions d'interconversion peuvent aussi être réalisées avec des triols,⁶⁶ ainsi qu'avec le MIDA.⁶⁷ F. Prati a notamment effectué des réactions de *N*-formylation/interconversion de groupements protecteurs sur des sels d'ammonium possédant une unité Bpin (**48**), et les composés **49** ont été isolés avec des rendements modérés à satisfaisants (Schéma 16).



Au cours de leurs recherches sur les potentielles applications des esters boroniques en synthèse asymétrique, R. D. Willett et D. S. Matteson ont montré que le pinacol pouvait être interconverti avec des diols chiraux tels que le (*S,S*)-2,5-diméthyl-3,4-hexanediol [(*S,S*)-DIPED] ou le (*R,R*)-1,2-cyclohexyl-1,2-éthanediol [(*R,R*)-DICHD] pour donner les esters boroniques **51** et **52** (Schéma 17).⁶⁸ Ici, l'encombrement stérique des groupements alkyles présents sur le diol a un effet important sur l'équilibre de la réaction de transestérification. En effet, si on s'intéresse aux conformations éclipsées des diols, le (*S,S*)-DIPED et le (*R,R*)-DICHD vont présenter un minimum de répulsions stériques car les deux groupements isopropyles/cyclohexyles ne sont pas du même côté. Cela ne sera pas le cas avec le pinacol, qui va présenter un maximum de répulsions stériques avec ses quatre groupements méthyles. Il n'est donc pas surprenant que la réaction de transestérification fonctionne bien dans ces deux cas.

⁶⁶ F. J. L. Ingner, A. C. Schmitt, A. Orthaber, P. J. Gates, L. T. Pilarski, *ChemSusChem* **2020**, *13*, 2032–2037.

⁶⁷ F. Fini, A. Zanni, M. L. Introvigne, M. Stucchi, E. Caselli, F. Prati, *Org. Biomol. Chem.* **2021**, *19*, 6687–6691.

⁶⁸ (a) O. C. Ho, R. Soundararajan, J. Lu, D. S. Matteson, Z. Wang, X. Chen, M. Wei, R. D. Willett, *Organometallics* **1995**, *14*, 2855–2860. (b) D. S. Matteson, R. Soundararajan, O. C. Ho, W. Gatzweiler, *Organometallics* **1996**, *15*, 152–163.

La réaction de transestérification fonctionne également bien avec le (+)-pinanediol,⁶⁸ et avec le 1,8-diaminonaphtalène,⁶⁹ dérivés pour lesquels les molécules **53** et **54** ont été obtenues avec des rendements respectifs de 93% et 100%.

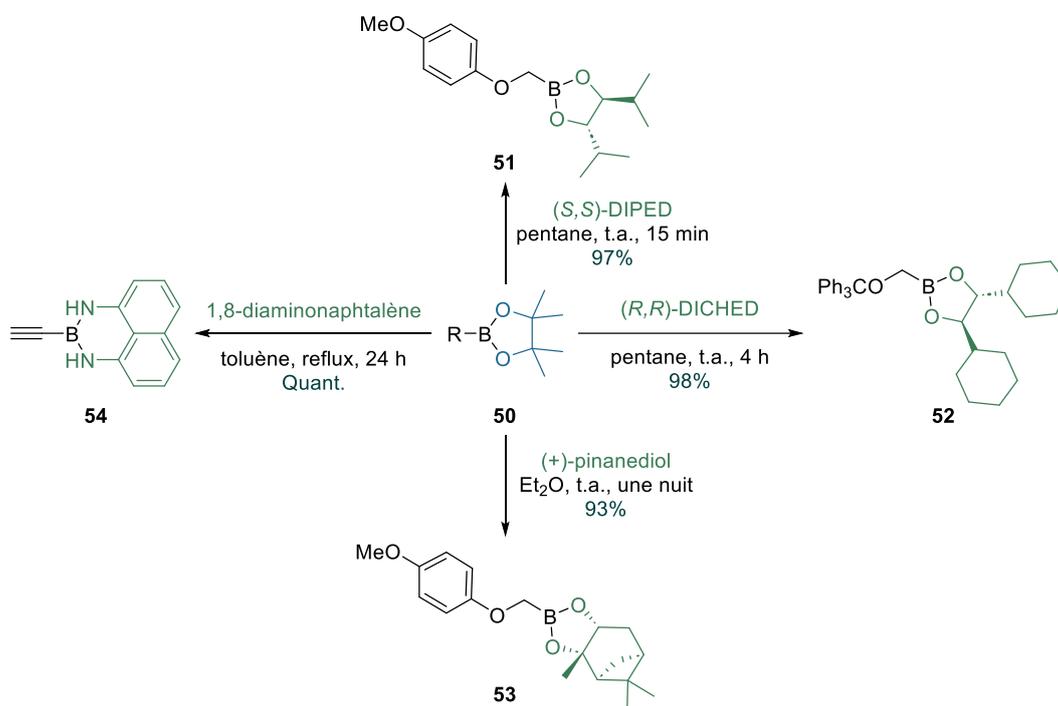


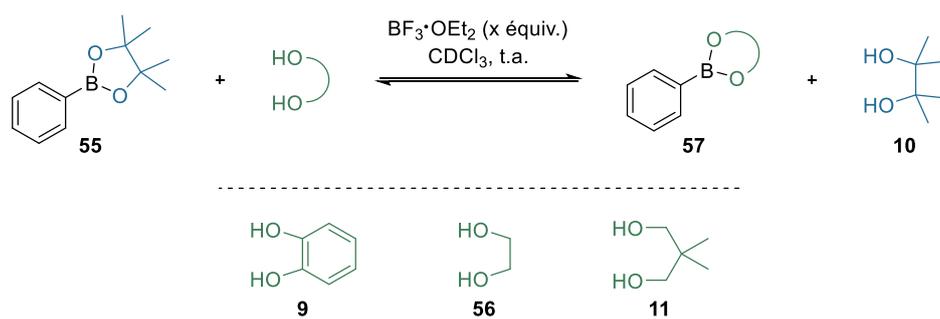
Schéma 17 : Exemples de réactions d'interconversion du pinacol avec d'autres groupements.

En 2014, D. E. Gross a étudié la transestérification du phénylboronate de pinacol **55** avec trois autres diols : le catéchol (**9**), l'éthane-1,2-diol (**56**) et le néopentylglycol (**11**) (Tableau 1).⁷⁰ Les premiers résultats se sont avérés peu probants (Tableau 1, entrées 1, 3 et 5), avec une conversion maximale de 32% obtenue avec le néopentylglycol **11** après un temps de réaction supérieur à 100 h (Tableau 1, entrée 5).

L'addition de 5 équivalents de trifluorure de bore ($\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$) a permis d'obtenir une conversion totale du dérivé pinacolique **55** en esters boroniques de catéchol (Tableau 1, entrée 2) et de néopentylglycol (Tableau 1, entrée 6), et cela sur des temps de réaction bien plus courts. La réaction n'a cependant pas bien fonctionné avec le diol **56**, avec une conversion de seulement 24% après 17 h (Tableau 1, entrée 4). Les auteurs justifient cette faible conversion par une complexation de l'éthylène glycol avec le trifluorure de bore, empêchant par conséquent, la transestérification.

⁶⁹ L. Iannazzo, K. P. C. Vollhardt, M. Malacria, C. Aubert, V. Gandon, *Eur. J. Org. Chem.* **2011**, 3283–3292.

⁷⁰ C. J. Kombala, D. I. Ekanayake, D. E. Gross, *Tetrahedron Lett.* **2017**, *58*, 3782–3786.

Tableau 1 : Transestérification de l'ester phénylboronique **55** avec des diols-1,2 et -1,3.

Entrée	Diol	BF ₃ ·OEt ₂ (équiv.)	Durée (h)	Conversion (%)
1	9	0	> 100	< 5
2	9	5	< 24	100
3	56	0	> 100	10
4	56	5	< 17	24
5	11	0	> 100	32
6	11	5	< 6	100

Dans ce processus réactionnel, le trifluorure de bore a un double rôle : il catalyse la réaction de transestérification et facilite le réarrangement du pinacol **10** en pinacolone **58** (Schéma 18). La transposition du pinacol libéré déplace l'équilibre de la réaction vers la formation des nouveaux boronates, justifiant ainsi les conversions totales observées avec les diols **9** et **11**.⁷⁰

Schéma 18 : Transposition pinacolique en présence de BF₃·OEt₂.

Plus récemment, P. Renaud a réalisé une réaction de transestérification entre l'ester 2-phényléthylboronique **41g** et le méthylborate de catéchol **59** (Schéma 19).⁷¹ Le procédé nécessite l'utilisation d'une quantité catalytique d'acide (CF₃COOH, CH₃SO₃H, CF₃SO₃H) puisqu'aucune conversion n'est observée en son absence. L'optimisation des conditions réactionnelles a permis d'atteindre l'équilibre thermodynamique après seulement 45 minutes en présence de 1 mol% d'acide triflique.

⁷¹ E. André-Joyaux, A. Kuzovlev, N. D. C. Tappin, P. Renaud, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2020**, *59*, 13859–13864.

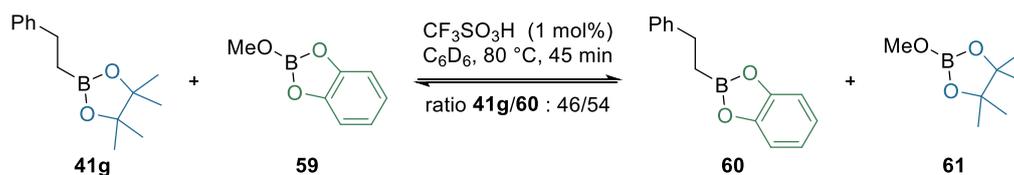


Schéma 19 : Transestérification de **41g** avec **59** catalysée par l'acide triflique.

I.2.4. Exemples d'applications

De par leur facilité de synthèse, leur faible toxicité, leur réactivité mais également leur stabilité, les esters boroniques de pinacol sont couramment employés en synthèse organique. Ils sont notamment utilisés comme partenaires dans les réactions de couplage croisé de type Suzuki-Miyaura.¹⁷

Au cours des dernières décennies, de nombreuses méthodologies ont été développées afin d'obtenir des esters alkylboroniques de pinacol énantiométriques. Ces derniers sont en effet des outils importants en synthèse asymétrique et peuvent très facilement être transformés, de manière stéréospécifique, en d'autres groupements fonctionnels (Schéma 20). Il sera ainsi possible de créer une liaison C–O par oxydation d'un boronate de pinacol en milieu basique, en présence de peroxyde d'hydrogène (**63**). Une liaison C–N pourra être formée par addition combinée d'une alcoxyamine et de *n*-BuLi sur le dérivé BPin **62**. L'utilisation d'un organolithien entraînera la formation d'un complexe de bore nucléophile, qui réagira ensuite avec un électrophile tel que le diiode pour donner **65**. Enfin, des synthèses en deux étapes comprenant une homologation de Matteson suivie d'une étape d'oxydation permettront par exemple d'accéder à des dérivés d'acides carboxyliques **66**.⁷²

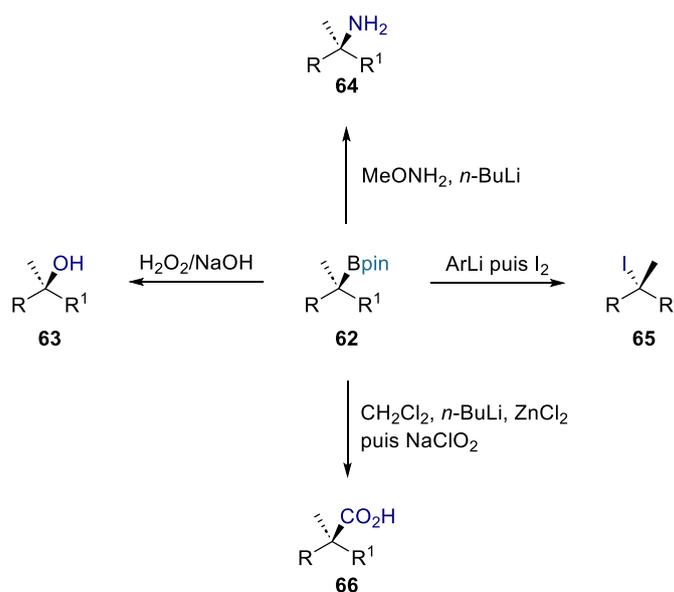


Schéma 20 : Exemples de transformations stéréospécifiques des alkylboronates de pinacol.

⁷² C. Sandford, V. K. Aggarwal, *Chem. Commun.* **2017**, 53, 5481–5494.

Récemment, des molécules chirales possédant deux ou trois fonctions Bpin ont été employées dans des couplages croisés itératifs chimiosélectifs.⁷³ L'ajout de groupements protecteurs variés n'est ici, pas nécessaire, puisque les auteurs ont exploité la résistance de certaines liaisons C–B à la transmétallation.

Pour l'exemple présenté ci-après, le substrat possède une liaison C(sp²)–B et deux liaisons C(sp³)–B (Schéma 21). La liaison C(sp²)–B a été ciblée pour le premier couplage puisque cette dernière peut aisément subir une transmétallation. La réaction a été réalisée à partir des conditions réactionnelles développées par G. C. Fu,⁷⁴ et a conduit à la formation de **68** (Rdt RMN : 92 - 95%).

Pour effectuer les deux autres couplages, C. M. Crudden, D. Imao et leurs collaborateurs se sont basés sur de précédentes recherches qui ont montré que le couplage d'esters boroniques secondaires ne fonctionnait avec aucune base à l'exception de Ag₂O.⁷⁵ A l'inverse, les conditions réactionnelles déterminées pour ce couplage se sont avérées inefficaces avec des esters boroniques linéaires.

Après optimisation du procédé sur des substrats diborylés, la seconde réaction a impliqué le couplage de la liaison C(sp³)–B linéaire avec un bromure d'aryle et conduit à **69**. Finalement, l'utilisation d'un iodure d'aryle, en combinaison avec un système Pd(0)/PPh₃ et Ag₂O, a entraîné la formation de **70**, avec un rendement sur trois étapes de 32%.

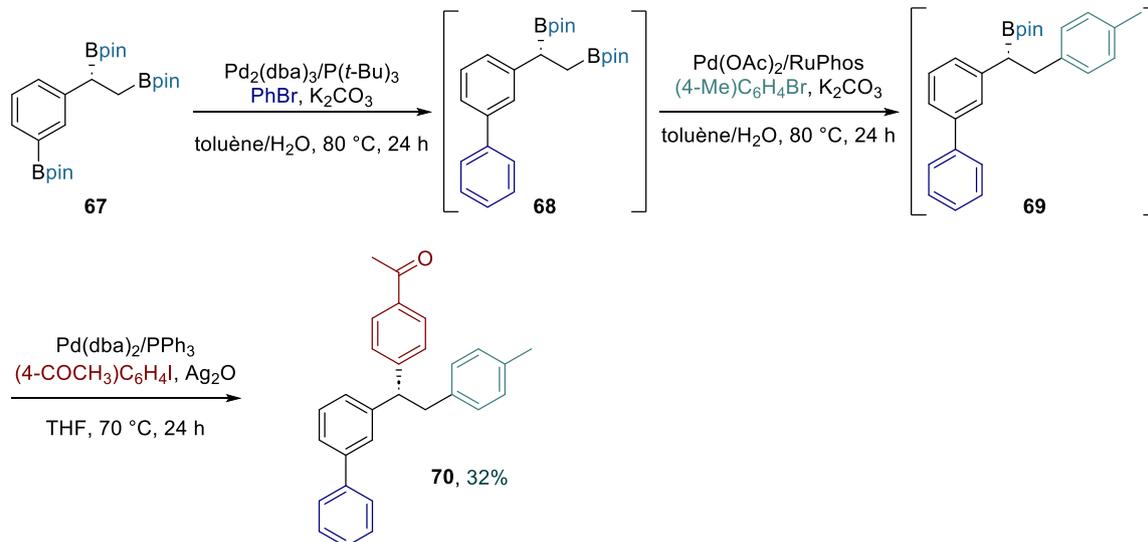


Schéma 21 : Synthèse du composé chiral **70** par couplage croisé itératif.

⁷³ C. M. Crudden, C. Ziebenhaus, J. P. G. Rygus, K. Ghazati, P. J. Unsworth, M. Nambo, S. Voth, M. Hutchinson, V. S. Laberge, Y. Maekawa, D. Imao, *Nat. Commun.* **2016**, *7*, 11065.

⁷⁴ A. F. Littke, G. C. Fu, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, *37*, 3387–3388.

⁷⁵ D. Imao, B. W. Glasspoole, V. S. Laberge, C. M. Crudden, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 5024–5025.

I.3. Le néopentylglycol (néop)

Le 2,2-diméthylpropane-1,3-diol ou plus communément appelé néopentylglycol est un composé souvent employé pour la protection des acides boroniques. Les boronates de néopentylglycol possèdent une stabilité similaire à celle des esters boroniques de pinacol, mais ils présentent l'avantage d'être plus simples à purifier et à hydrolyser. Les esters boroniques de néopentylglycol vont notamment être utilisés dans des réactions de couplage croisé de type Suzuki-Miyaura catalysées au nickel.⁷⁶

I.3.1. Protection des acides boroniques

Comme pour les deux catégories d'esters boroniques présentées auparavant, il existe de nombreuses méthodes pour protéger les acides boroniques avec le néopentylglycol. Ces boronates peuvent être préparés avec de bons rendements par distillation azéotropique de l'eau,⁷⁷ par addition d'un agent déshydratant,⁷⁸ mais également sans desséchant.⁷⁹ Il est également possible de synthétiser ces composés par la méthode proposée par notre équipe (FeCl₃/imidazole), avec des rendements compris entre 70 et 82%.⁵¹ Enfin, P. Stanetty a également synthétisé une dizaine d'esters boroniques de néopentylglycol avec d'excellents rendements (76 - 99%) par mécanochemie.⁵⁰

I.3.2. Déprotection des esters boroniques de néopentylglycol

Les esters boroniques composés d'un cycle à 6 chaînons (c.-à-d. les 1,3-dioxa-2-borinanes) sont généralement plus stables que les esters boroniques possédant un cycle à 5 chaînons. Les esters boroniques de néopentylglycol sont cependant plus simples à hydrolyser que les dérivés pinacoliques, ce qui s'explique par le plus faible encombrement stérique du néopentylglycol. Ainsi, certains esters boroniques de néopentylglycol pourront être simplement hydrolysés en présence d'eau (milieu biphasique),⁸⁰ tandis que l'ajout d'une base (NaOH, Na₂CO₃),⁸¹ ou d'un acide (HCl, TFA),⁸² sera nécessaire dans d'autres cas. Cependant,

⁷⁶ (a) D. G. Yu, M. Yu, B. T. Guan, B. J. Li, Y. Zheng, Z. H. Wu, Z. J. Shi, *Org. Lett.* **2009**, *11*, 3374–3377. (b) P. Leowanawat, N. Zhang, V. Percec, *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 1018–1025. (c) T. Zhang, I. Nohira, N. Chatani, *Org. Chem. Front.* **2021**, *8*, 3783–3787.

⁷⁷ (a) Y. Zhao, V. Snieckus, *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 11224–11227. (b) M. Banerjee, R. Shukla, R. Rathore, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 1780–1786.

⁷⁸ (a) S. C. Matthew, B. W. Glasspoole, P. Eisenberger, C. M. Crudden, *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 5828–5831. (b) Y. Koseki, K. Kitazawa, M. Miyake, T. Kochi, F. Kakiuchi, *J. Org. Chem.* **2017**, *82*, 6503–6510. (c) T. Kim, S. Matsushita, S. Matsudaira, T. Doi, S. Hirota, Y. T. Park, M. Igarashi, M. Hatano, N. Ikeda, J. Ham, M. Nakata, Y. Saikawa, *Org. Lett.* **2019**, *21*, 3554–3557.

⁷⁹ (a) W. Wang, G. Zhang, R. Lang, C. Xia, F. Li, *Green Chem.* **2013**, *15*, 635–640. (b) W. D. Castro-Godoy, L. C. Schmidt, J. E. Argüello, *Eur. J. Org. Chem.* **2019**, *2019*, 3035–3039.

⁸⁰ (a) O. Skaff, K. A. Jolliffe, C. A. Hutton, *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 7353–7363. (b) K. Wannajuk, M. Jamkatoko, T. Tuntulani, B. Tomapatnaget, *Tetrahedron* **2012**, *68*, 8899–8904. (c) X. Mo, T. D. R. Morgan, H. T. Ang, D. G. Hall, *J. Am. Chem. Soc.* **2018**, *140*, 5264–5271.

⁸¹ (a) M. Mikami, S. Shinkai, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1995**, *5*, 153–154. (b) S. Deng, J. Zhi, X. Zhang, Q. Wu, Y. Ding, A. Hu, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 14144–14148.

⁸² (a) H. Nakao, T. Morimoto, M. Kirihata, *Biosci. Biotechnol. Biochem.* **1996**, *60*, 683–684. (b) Y. Zhang, X. Gao, K. Hardcastle, B. Wang, *Chem. Eur. J.* **2006**, *12*, 1377–1384. (c) J. Wang, S. Jin, S. Akay, B. Wang, *Eur. J. Org. Chem.* **2007**, 2091–2099. (d) S. L. Zheng, N. Lin, S. Reid, B. Wang, *Tetrahedron* **2007**, *63*, 5427–5436.

la plupart du temps, les rendements seront inférieurs à 50%. De meilleurs rendements peuvent être obtenus par transestérification des boronates de néopentylglycol avec l'acide phénylboronique (93 - 95%),⁸³ ou par transestérification avec la DEA suivie d'une hydrolyse en milieu acide (2 étapes - 80%).⁸⁴ Cette dernière méthode est généralement la plus employée.

I.3.3. Réactions d'interconversion

Dans la littérature, on trouve très peu d'exemples de réactions d'interconversion entre les esters boroniques de néopentylglycol et d'autres dérivés, et les rendements sont généralement faibles (Schéma 22). En 2003, J. W. J. Kennedy et D. G. Hall ont réalisé la transestérification d'un boronate de néopentylglycol avec le (+)-pinanediol.⁸⁵ Après 48 heures de réaction, le produit **72** n'a été obtenu qu'avec un rendement de 38% et des traces du boronate de départ étaient encore observées. Dans un brevet datant de 2017, un échange de groupements protecteurs a également été effectué avec le 1,8-diaminonaphtalène.⁸⁶ Le produit **73** n'a cependant été formé qu'à hauteur de 30%. Enfin, des réactions d'interconversion peuvent aussi être réalisées avec la diéthanolamine.⁸⁷ Dans ce cas particulier, la force motrice de la réaction est la précipitation du produit **74**.

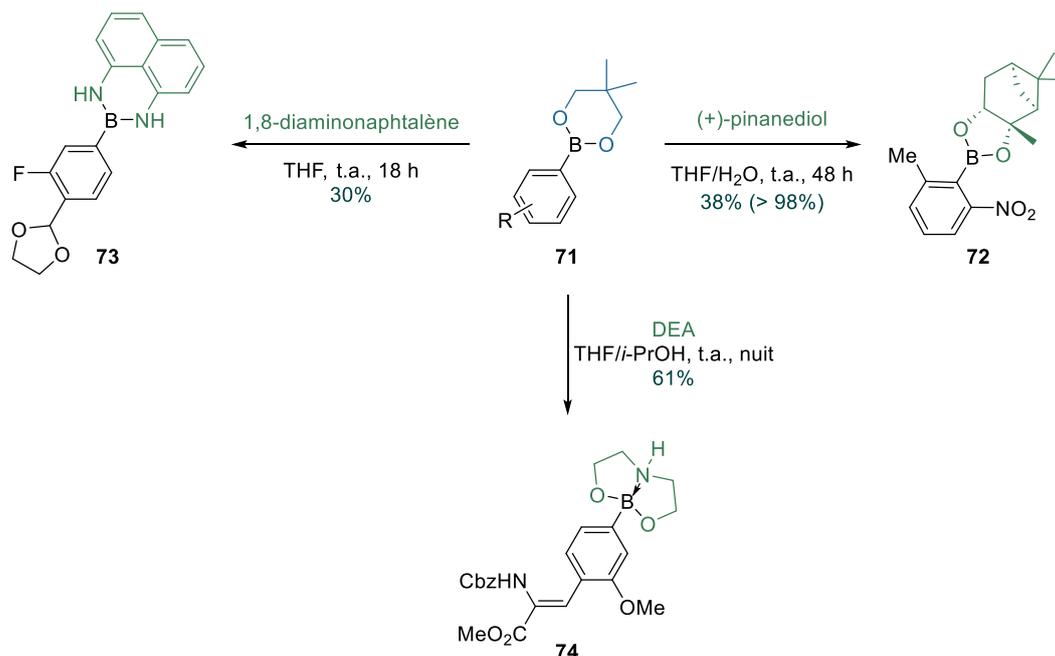


Schéma 22 : Conversion du boronate de néopentylglycol **71** en d'autres dérivés borés.

⁸³ B. Martin, F. Possémé, C. Le Barbier, F. Carreaux, B. Carboni, N. Seiler, J. P. Moulinoux, J. G. Delcros, *J. Med. Chem.* **2001**, *44*, 3653–3664.

⁸⁴ B. M. Rosen, D. A. Wilson, C. J. Wilson, M. Peterca, B. C. Won, C. Huang, L. R. Lipski, X. Zeng, G. Ungar, P. A. Heiney, V. Percec, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 17500–17521.

⁸⁵ J. W. J. Kennedy, D. G. Hall, *J. Organomet. Chem.* **2003**, *680*, 263–270.

⁸⁶ H. Takenaka, Y. Ohta, Y. Taguchi, S. Ueda, Y. Ishino, T. Yoshikawa, H. Nakashima, K. Uehara, M. Kirihata, *Method for Producing 4-Borono-L-Phenylalanine Having 18F Atom Introduced Thereinto, and Precursor of 4-Borono-L-Phenylalanine Having 18F Atom Introduced Thereinto*, **2017**, EP3085687A1.

⁸⁷ A. Wolan, A. Laczynska, Z. Rafinski, M. Zaidlewicz, *Lett. Org. Chem.* **2005**, *1*, 238–245.

Enfin, au cours de l'optimisation de la synthèse totale énantiosélective d'un produit naturel, le Tatanan A, A. Noble, S. Roesner et V. K. Aggarwal ont montré qu'un échange de groupements protecteurs pouvait être réalisé avec le pinacol (Schéma 23).⁸⁸ La réaction procède par déprotonation du composé **75** en position benzylique, suivie d'une réaction diastéréosélective de type homologation de Matteson avec **B(neop)-1**. Finalement, une dernière étape de transestérification a permis d'obtenir la molécule **76** avec un rendement global de 72% et un rapport diastéréoisomérique de 94 : 6.

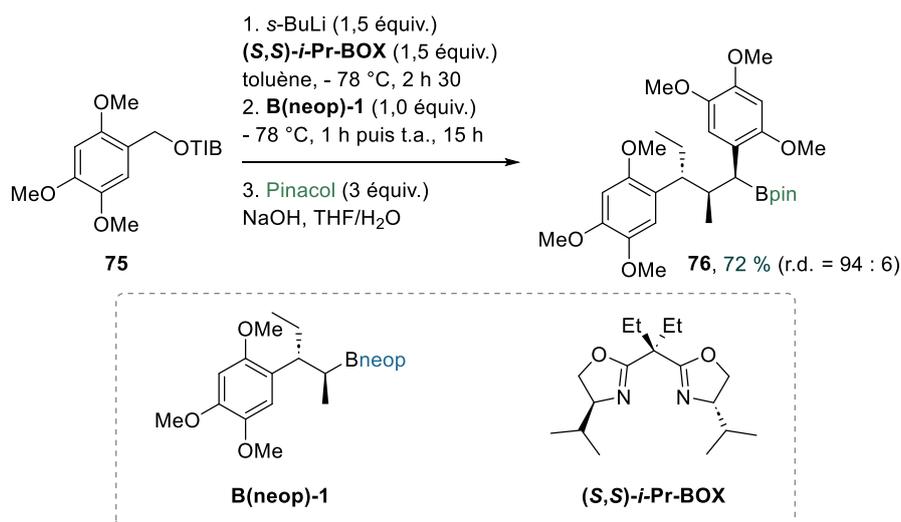


Schéma 23 : Synthèse de l'ester boronique pinacolique **76** par homologation de Matteson puis échange de groupements protecteurs.

I.3.4. Exemples d'applications

Ces boronates sont souvent employés comme partenaires dans des réactions de couplage croisé et de C–H arylation. Récemment, ils ont été utilisés dans des réactions d'arylation/allylation d'alcènes pauvres en électrons **77** (Schéma 24).⁸⁹ Des études mécanistiques réalisées au cours de ces travaux laissent supposer que cette réaction fonctionne grâce à une catalyse coopérative basée sur deux cycles catalytiques simultanés, un redox Pd⁰/Pd^{II} et un non redox Pd^{II}/Pd^{II}.

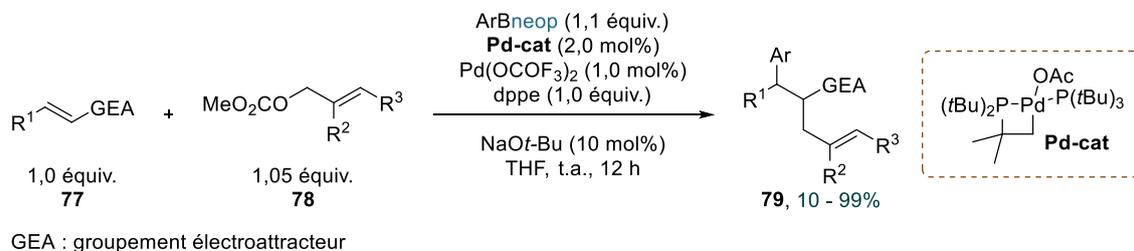
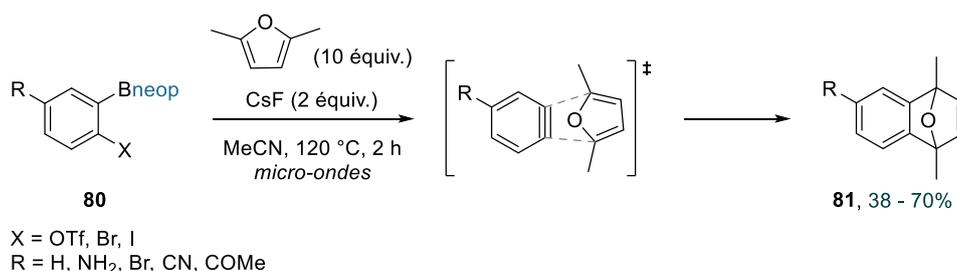


Schéma 24 : Synthèse de dérivés **79** par arylation/allylation d'alcènes **77**.

⁸⁸ A. Noble, S. Roesner, V. K. Aggarwal, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, 128, 15920–15924.

⁸⁹ K. Semba, N. Ohta, F. Paulus, M. Ohata, Y. Nakao, *Chem. Eur. J.* **2021**, 27, 5035–5040.

En 2015, d'autres dérivés ont été utilisés pour des réactions péricycliques.⁹⁰ Le procédé réactionnel comprend deux étapes (Schéma 25). La première consiste à générer *in situ* un intermédiaire benzyne à partir de l'ester boronique **80** et d'une source d'ions fluorures. Ce dernier va ensuite directement réagir dans des réactions de cycloaddition de types [2+2], [3+2] et [4+2]. Notons que la réaction a été testée avec d'autres acides boroniques protégés (dérivés du pinacol, MIDA, DEA, 1,8-diaminonaphtalène, etc) mais que les rendements obtenus ont été bien plus faibles, voire nuls.



*Schéma 25 : Synthèse de **81** par formation d'un intermédiaire benzyne puis réaction de cycloaddition.*

I.4. Le pinanediol

Les diols rigides tels que le pinanediol permettent l'obtention des esters boroniques les plus robustes.¹⁸ Ces composés sont très utilisés de nos jours, principalement dans les réactions de chlorométhylation asymétriques de Matteson, et permettent d'obtenir, de façon stéréosélective, des acides alkylboroniques fonctionnalisés.⁹¹

I.4.1. Protection des acides boroniques

Les esters boroniques de pinanediol sont des dérivés préparés très facilement et pour lesquels les rendements sont souvent excellents (> 90%). La réaction de condensation fonctionne généralement bien à température ambiante et sur des temps pouvant être courts.^{92,93} L'ajout d'un agent déshydratant au sein du mélange n'est dans la plupart des cas, pas nécessaire, mais certaines synthèses sont effectuées en présence de sulfate de magnésium ou de sulfate de sodium.^{64,94} Enfin, ces dérivés peuvent également être préparés par la méthode proposée par notre équipe (FeCl₃/imidazole), avec des rendements compris entre 90 et 99%.⁵¹

⁹⁰ T. Ikawa, R. Yamamoto, A. Takagi, T. Ito, K. Shimizu, M. Goto, Y. Hamashima, S. Akai, *Adv. Synth. Catal.* **2015**, *357*, 2287–2300.

⁹¹ D. S. Matteson, *J. Org. Chem.* **2013**, *78*, 10009–10023.

⁹² F. Morandi, E. Caselli, S. Morandi, P. J. Focia, J. Blázquez, B. K. Shoichet, F. Prati, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 685–695.

⁹³ (a) F. S. Gibson, A. K. Singh, M. C. Soumeillant, P. S. Manchand, M. Humora, D. R. Kronenthal, *Org. Proc. Res. Dev.* **2002**, 814–816. (b) K. R. Shreder, M. S. Wong, S. Corral, Z. Yu, D. T. Winn, M. Wu, Y. Hu, T. Nomanbhoy, S. Alemayehu, S. R. Fuller, J. S. Rosenblum, J. W. Kozarich, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2005**, *15*, 4256–4260.

⁹⁴ A. J. Manaster, C. Batty, P. Tiet, A. Ooi, E. M. Bachelder, K. M. Ainslie, K. E. Broaders, *ACS Appl. Bio Mater.* **2019**, *2*, 3755–3762.

I.4.2. Déprotection des esters boroniques de pinanediol

Les boronates de pinanediol sont très stables et vont par conséquent être plus résistants à l'hydrolyse que la majeure partie des boronates. Il n'est généralement pas possible de déprotéger quantitativement les esters boroniques de pinanediol dans l'eau, même à pH très faible. En effet, en conditions acides, les rendements ne dépasseront que très rarement 50%.⁹² Ainsi, comme pour les dérivés pinacoliques, les conditions d'hydrolyse vont généralement être plus dures. La déprotection pourra être effectuée par clivage oxydant,⁹⁵ par clivage réducteur,⁹⁶ ou par transborylation avec le trichlorure de bore,⁹⁷ suivi dans tous les cas, de l'hydrolyse de l'intermédiaire réactionnel. Pour ces trois types de réaction, les rendements seront modérés à excellents (50 - 100%).

Par ailleurs, H. C. Brown et M. V. Rangaishenvi ont montré que la déprotection de l'ester cyclohexylboronique de (-)-pinanediol **82** pouvait être réalisée en utilisant un organolithien (Schéma 26).⁹⁶ Ce dernier va permettre la formation du complexe ate **83** qui va subir une réaction d'hydrolyse puis de méthanolyse, afin de donner l'ester borinique **84**.

Ce composé peut ensuite être quantitativement converti en ester boronique **85** par addition de méthanolate de sodium et du diiode. La base va ici s'ajouter sur l'atome de bore et conduire à la formation d'un complexe ate. L'attaque nucléophile du méthyle sur I₂ permettra ensuite d'obtenir l'ester boronique **85**, en mélange avec de l'iodure de méthyle et de l'iodure de sodium.⁹⁸ Il suffirait alors d'hydrolyser ce composé en milieu acide pour obtenir l'acide boronique **25**.

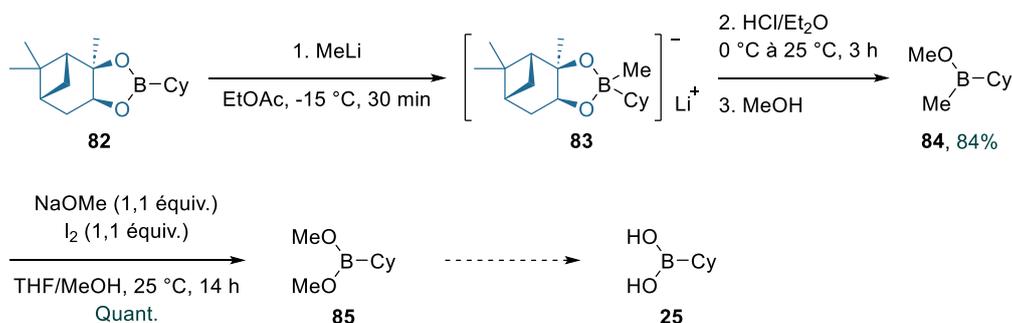


Schéma 26 : Méthode de déprotection alternative des esters boroniques de (-)-pinanediol.

En 1996, D. S. Matteson a proposé une autre méthode pour réaliser l'hydrolyse d'esters boroniques encombrés tels que le DICHD et le pinanediol, en passant par des complexes

⁹⁵ S. J. Coutts, J. Adams, D. Krolkowski, R. J. Snow, *Tetrahedron Lett.* **1994**, 35, 5109–5112.

⁹⁶ H. C. Brown, M. V. Rangaishenvi, *J. Organomet. Chem.* **1988**, 358, 15–30.

⁹⁷ (a) D. H. Kinder, J. A. Katzenellenbogen, *J. Med. Chem.* **1985**, 28, 1917–1925. (b) V. Martichonok, J. B. Jones, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, 118, 950–958.

⁹⁸ H. C. Brown, M. W. Rathke, M. M. Rogic, N. R. De Lue, *Tetrahedron* **1988**, 44, 2751–2762.

ate cycliques dérivés de triols.⁹⁹ Ce procédé a très bien fonctionné dans le cas de l'ester boronique dérivé du DICHD mais il n'a pas été très efficace avec les boronates de pinanediol. Plus récemment, il a été montré que les esters boroniques du (+)-pinanediol **86** peuvent être convertis en sels d'organotrifluoroborate **87** (Schéma 27).¹⁰⁰ Dans cette même étude, il a aussi été constaté que l'addition d'un excès d'eau sur les esters α -amido alkyl- et α -amido phénylboroniques dérivés du pinanediol **86** entraîne, dans certains cas, la formation de difluoroboranes **88**. En fonction du dérivé obtenu (**87** ou **88**), deux types de conditions peuvent être employés pour réaliser l'hydrolyse des intermédiaires réactionnels.

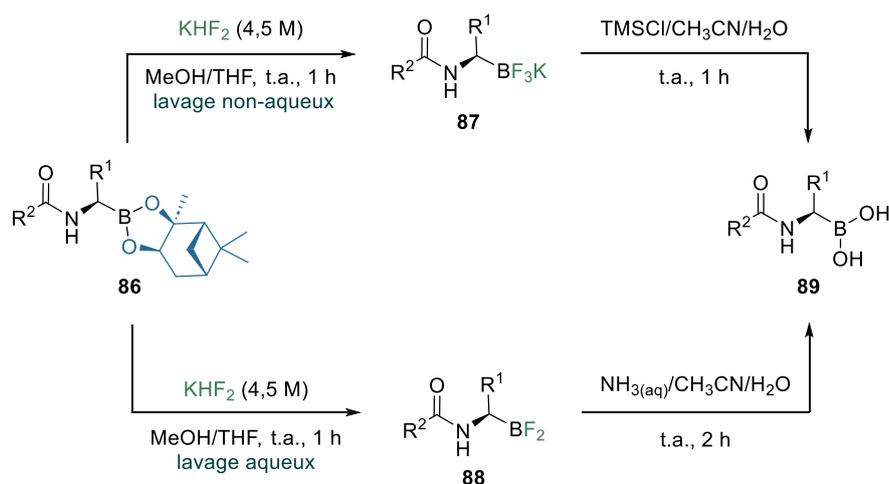


Schéma 27 : Déprotection des boronates **86** par formation d'intermédiaires fluorés puis hydrolyse.

Enfin, les esters boroniques dérivés du pinanediol peuvent être déprotégés *via* des réactions de transestérification avec d'autres acides boroniques. Ces réactions sont réalisées en milieu biphasique et les rendements sont généralement bons.^{64,95,101}

I.4.3. Réactions d'interconversion

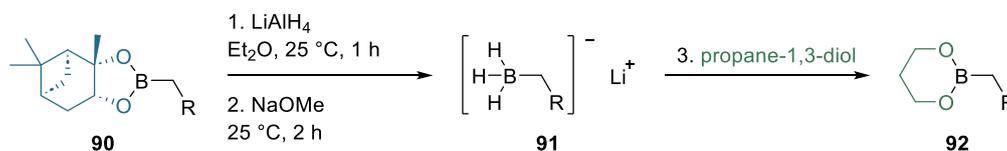
En 1988, H. C. Brown et M. V. Rangaishenvi ont étudié la transestérification d'un boronate de pinanediol avec de nombreux dérivés (diols, triols, DEA, MIDA, etc) mais toutes les expériences ont échoué.⁹⁶ En réalisant les réactions inverses, c'est-à-dire en additionnant le pinanediol sur les esters boroniques dérivés d'autres diols/aminoalcools/MIDA, ils ont prouvé que l'équilibre n'était pas favorable à la formation de ces esters boroniques puisque les boronates de pinanediol ont été rapidement formés. Ainsi, pour obtenir des esters boroniques dérivés d'autres diols, les auteurs ont proposé une alternative nécessitant de réaliser un clivage réducteur de l'ester boronique de (+)-pinanediol **90** avec LiAlH_4 pour former un

⁹⁹ D. S. Matteson, H.-W. Man, *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 6047–6051.

¹⁰⁰ S. R. Inglis, E. C. Y. Woon, A. L. Thompson, C. J. Schofield, *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 468–471.

¹⁰¹ J. Shi, M. Lei, W. Wu, H. Feng, J. Wang, S. Chen, Y. Zhu, S. Hu, Z. Liu, C. Jiang, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2016**, *26*, 1958–1962.

borohydrure de lithium **91**, suivi de l'addition du diol pour obtenir le nouvel ester boronique **92** (Schéma 28).¹⁰²

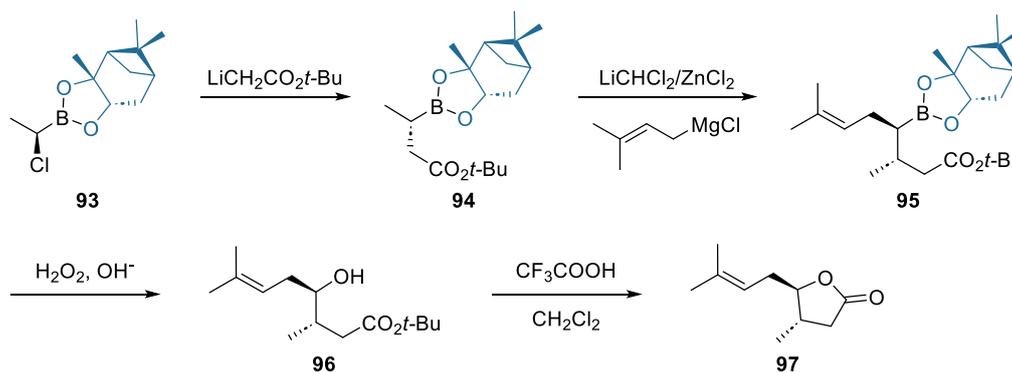


*Schéma 28 : Synthèse de boronates de propanediol **92** par réduction de **90** puis addition du propane-1,3-diol.*

Enfin, comme cela a été montré dans la partie précédente, il est possible de convertir les esters alkylboroniques de pinanediol en sels d'organotrifluoroborate (voir Schéma 27). La réaction présente toutefois quelques limites, notamment liées à la conversion du boronate qui n'est généralement pas totale (~ 70%). Afin de pallier ce problème de réactivité, D. S. Matteson a cherché à synthétiser des sels qui précipiteraient plus facilement. C'est en réalisant la synthèse d'alkyltrifluoroborates de césium qu'il a réussi à augmenter de façon significative la conversion des esters boroniques de départ.¹⁰³

I.4.4. Exemples d'applications

Les esters boroniques de pinanediol sont très utilisés en synthèse asymétrique. Ils ont par exemple été employés dans la synthèse asymétrique de phéromones telles que celle des glandes alaires de l'*Eldana saccharina* (Schéma 29).¹⁰⁴ La séquence réactionnelle implique deux réactions de Matteson, qui vont successivement conduire aux composés **94** et **95**. L'ester de pinanediol **95** va ensuite être oxydé, puis le dérivé **96** va subir une cyclisation spontanée en milieu acide pour former la phéromone **97**.



*Schéma 29 : Synthèse de l'eldanolide **97**.*

Plus récemment, ces esters ont été employés en chimie des polymères.⁹⁴ K. E. Broaders et son équipe se sont intéressés à la synthèse de polymères sensibles à l'oxydation, qui

¹⁰² V. Rangaishenvi, H. C. Brown, B. Singaram, *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 3286–3294.

¹⁰³ D. S. Matteson, D. Maliakal, P. S. Pharazyn, B. J. Kim, *Synlett* **2006**, 3501–3503.

¹⁰⁴ D. S. Matteson, K. M. Sadhu, M. L. Peterson, *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 810–819.

pourraient être utilisés pour le transport d'agents immunostimulants. Pour cela, ils ont réalisé la synthèse de dextrans (polymères de glucose) modifiés avec des esters boroniques de pinacol et de pinanediol. Ils ont montré que le polymère modifié avec des boronates de pinanediol possédait de meilleures propriétés (solubilité, stabilité, etc), qui permettraient éventuellement d'employer ce matériau dans le domaine de l'immunothérapie particulière.

II. Les diamines et autres dérivés diazotés

Analogues aux esters boroniques, les boronamides **99** sont des molécules qui peuvent être facilement synthétisées par réaction d'un acide boronique **1** avec une diamine **98** ou un autre dérivé diazoté (Schéma 30).

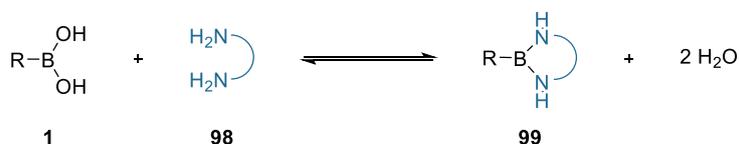


Schéma 30 : Équilibre de réaction des acides boroniques avec les diamines.

Les boronamides sont également des espèces neutres, où l'atome de bore possède une hybridation de type sp^2 et par conséquent une géométrie plane trigonale. La stabilité de ces composés va être fonction du dérivé diazoté utilisé. En effet, certaines molécules telles que le 1,8-diaminonaphtalène **100** et le 1,2-diaminobenzène **101** permettront d'obtenir des espèces particulièrement stables, ce qui ne sera pas forcément le cas avec d'autres dérivés.

Par la suite, seuls les boronamides cycliques dérivés des composés présentés sur la Figure 4 seront abordés. Diverses réactions de protection, de déprotection et d'interconversion seront introduites et les stabilités relatives des boronamides seront discutées.

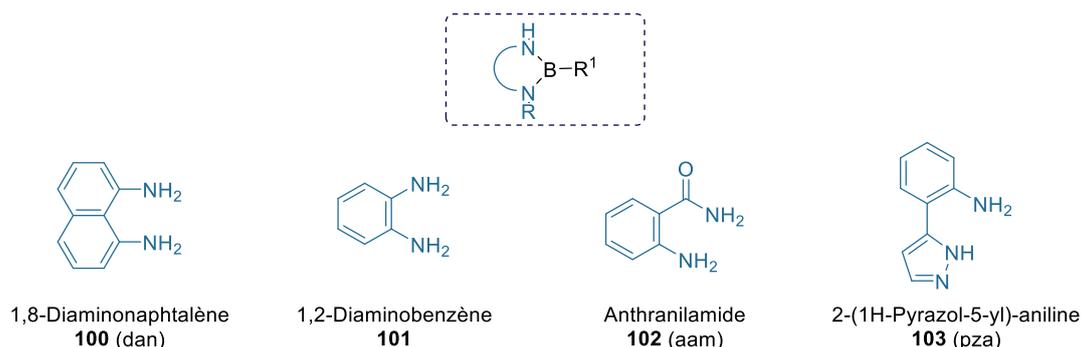


Figure 4 : Exemples de composés diazotés utilisés pour protéger les acides boroniques.

II.1. Le 1,8-diaminonaphtalène (dan)

Des diverses classes de diamines pouvant être employées comme groupements protecteurs des acides boroniques, les dérivés de type 1,8-diaminonaphtalène sont les plus communément employés. Ces derniers vont permettre l'obtention de boronamides particulièrement robustes. La stabilité des boronamides de type B(dan) s'explique en partie

par la délocalisation partielle des électrons des doublets non liants des atomes d'azote, vers l'orbitale p vacante de l'atome de bore. Cela va permettre la diminution de l'acidité de Lewis de l'atome de bore et par conséquent, entraîner une baisse de réactivité de la liaison C–B.^{9,17} Ces dérivés pourront donc être facilement purifiés par chromatographie sur colonne et leur stockage ne nécessitera pas de précautions particulières puisque ces dérivés vont être plutôt stables à l'air. En effet, C. H. Cheon et son équipe ont étudié la stabilité à la protodéboration de divers composés, et ont montré qu'après 10 jours de réaction à 120 °C, moins de 10% du produit de protodéboration était obtenu avec un boronamide de type B(dan) **104c** (Schéma 31).¹⁰⁵

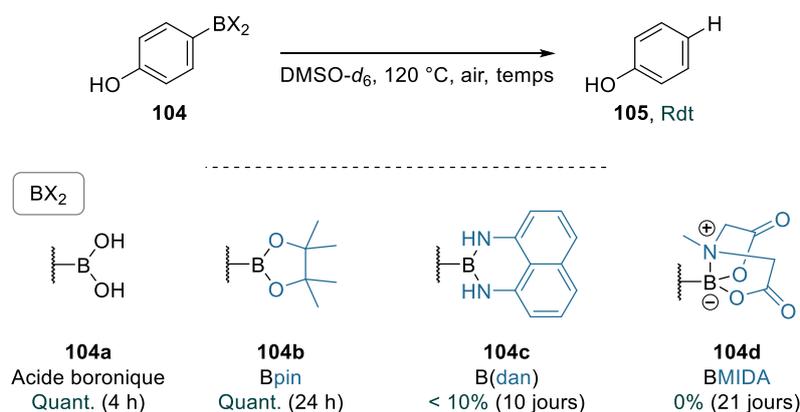


Schéma 31 : Etude de la stabilité à la protodéboration de divers dérivés borés.

II.1.1. Protection des acides boroniques

Au cours des dernières décennies, de nombreuses méthodologies ont été développées pour réaliser la synthèse de boronamides par condensation d'acides boroniques avec le 1,8-diaminonaphtalène. Ces dernières restent cependant très similaires aux procédures utilisées pour synthétiser les esters boroniques. Ainsi, les boronamides de type B(dan) pourront être obtenus avec de bons rendements par distillation azéotropique de l'eau,^{9,106} par ajout d'un agent déshydratant dans le mélange réactionnel,¹⁰⁷ ou même sans desséchant et à température ambiante.^{90,108}

Récemment, J. Yuan et son équipe ont proposé une procédure plus respectueuse de l'environnement en réalisant la synthèse de boronamides de type B(dan) **107** dans l'eau (Schéma 32).¹⁰⁹ Cette méthodologie a pu être employée pour protéger de nombreux acides

¹⁰⁵ C. Y. Lee, S. J. Ahn, C. H. Cheon, *J. Org. Chem.* **2013**, *78*, 12154–12160.

¹⁰⁶ (a) C. A. Slabber, C. D. Grimmer, R. S. Robinson, *J. Organomet. Chem.* **2013**, *723*, 122–128. (b) Y. Mutoh, K. Yamamoto, S. Saito, *ACS Catal.* **2020**, *10*, 352–357.

¹⁰⁷ (a) Y. Sumida, R. Harada, T. Kato-Sumida, K. Johmoto, H. Uekusa, T. Hosoya, *Org. Lett.* **2014**, *16*, 6240–6243. (b) H. E. Hackney, M. Paladino, H. Fu, D. G. Hall, *Chem. Eur. J.* **2020**, *26*, 14324–14329.

¹⁰⁸ W. M. Wan, D. Tian, Y. N. Jing, X. Y. Zhang, W. Wu, H. Ren, H. L. Bao, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2018**, *57*, 15510–15516.

¹⁰⁹ S. Liao, X. Hu, Y. Li, X. Wang, D. Li, Q. Wang, Y. Wang, X. Huang, P. Xu, H. Wu, X. Li, J. Yuan, *Tetrahedron* **2021**, *90*, 132205.

boroniques **106** avec des rendements satisfaisants à excellents. Une hypothèse a été émise concernant le mécanisme de cette réaction. En accord avec les observations qui ont été faites, les auteurs ont supposé que des gouttelettes d'huile étaient formées au cours de la réaction dans l'eau. Ils ont également présumé que les réactifs pouvaient s'organiser au sein de ces gouttelettes, de sorte que leurs groupements hydrophobes se trouvent à l'intérieur des gouttes tandis que leurs parties hydrophiles (-OH et -NH₂) se situent à l'interface eau/huile. Cette organisation, favorisée par des liaisons hydrogène entre l'eau et les groupements hydrophiles, permet ainsi l'attaque de l'amine sur l'atome de bore et, *in fine*, l'obtention du boronamide **107**. Au cours de l'exemplification de cette réaction, deux limitations ont été observées : les acides arylboroniques substitués en positions *ortho,ortho'* (**107f**) et ceux possédant un groupement hydrophile (**107g**), n'ont pas pu être protégés avec le 1,8-diaminonaphtalène. En accord avec l'hypothèse mécanistique précédemment présentée, les auteurs ont supposé que, dans le premier cas, l'encombrement stérique autour de l'atome de bore était trop important pour que l'acide boronique puisse réagir avec la diamine **100**. Concernant la seconde limitation rencontrée, la présence d'autres groupements hydrophiles sur l'acide arylboronique peut entraîner la formation de liaisons hydrogène supplémentaires avec l'eau et par conséquent, empêcher la formation de ces gouttelettes.

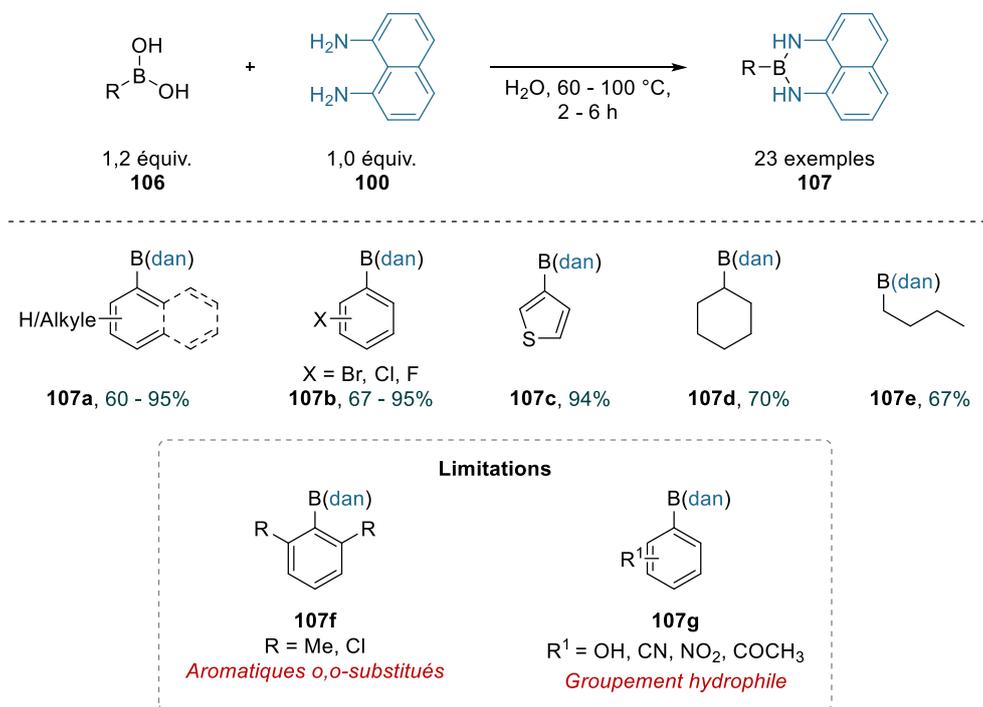


Schéma 32 : Synthèse de boronamides de type B(dan) **107** dans l'eau.

D'autres conditions réactionnelles peuvent être employées pour synthétiser les boronamides de type B(dan) (Schéma 33). En 2013, R. S. Robinson et son équipe ont par exemple préparé une dizaine de boronamides **109**, *via* une activation par micro-ondes.^{106a} Les rendements ont

été similaires, voire supérieurs, à ceux obtenus lors de la synthèse de ces mêmes composés par distillation azéotrope de l'eau. L'utilisation combinée de l'imidazole et d'un catalyseur de fer (FeCl_3) dans un mélange eau-acétonitrile a également permis la synthèse de nombreux composés (**110**, **111**) avec des rendements bons à excellents (87 - 99%).^{51,106b} Finalement, il est aussi possible d'obtenir ces dérivés par mécano-chimie. G. Kaupp a, par exemple, réalisé la synthèse du boronamide **112** avec un rendement quantitatif.³¹

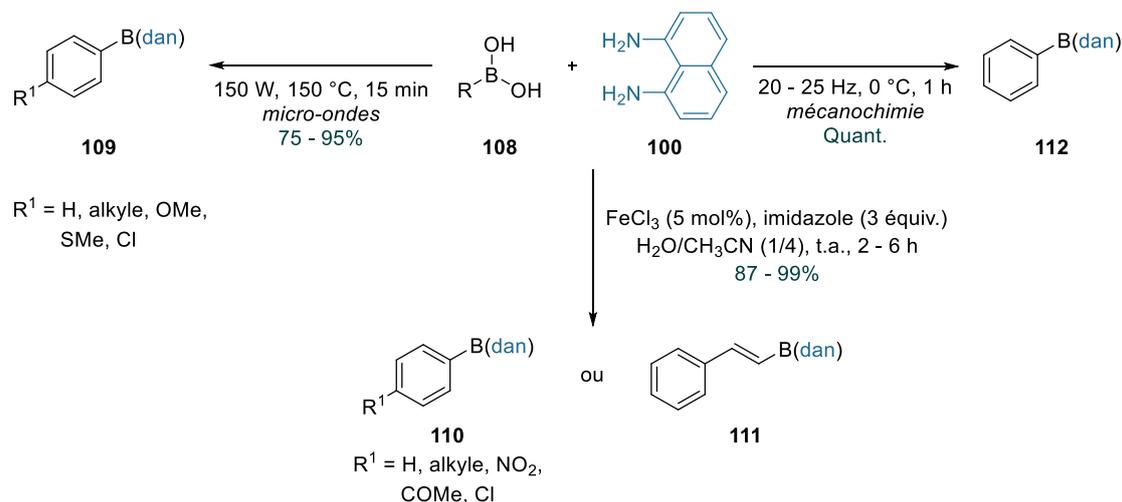


Schéma 33 : Autres méthodes permettant la synthèse de boronamides de type B(dan).

II.1.2. Déprotection des boronamides de type B(dan)

Comme indiqué en introduction de cette sous-partie, les boronamides dérivés du dan sont particulièrement stables. Leur stabilité à l'humidité ainsi que celles d'autres dérivés ont été étudiées et comparées par M. Suginome et son équipe (Schéma 34).¹¹⁰

Le dérivé de type B(dan) **112** est le plus robuste des trois classes de boronamides présentées puisqu'aucune décomposition n'a été observée, même après 60 jours. Les dérivés de type B(aam) **113** et B(pza) **114** présentent des stabilités nettement plus faibles, avec des temps de demi-vie ($t_{1/2}$) respectifs de 10 heures et 4 minutes. Dans le cas du dérivé de type B(aam) **113**, cette instabilité s'explique par la conjugaison du doublet non liant de l'atome d'azote avec le carbonyle, tandis que pour le dérivé de type B(pza) **114**, le doublet non liant de l'azote du pyrazole est impliqué dans l'aromaticité du système. Dans les deux cas, cela a pour conséquence de réduire la donation d'électrons vers l'orbitale vacante 2p de l'atome de bore, augmentant ainsi son acidité de Lewis et diminuant la stabilité des boronamides.¹⁷

Notons que la stabilité du dérivé **112** est également supérieure à celles des dérivés de type Bpin **55** et BMIDA **115**. Les boronates dérivés du 1,8-diaminonaphtalène sont donc attractifs pour de nombreux types de réaction.

¹¹⁰ H. Ihara, M. Koyanagi, M. Suginome, *Org. Lett.* **2011**, *13*, 2662–2665.

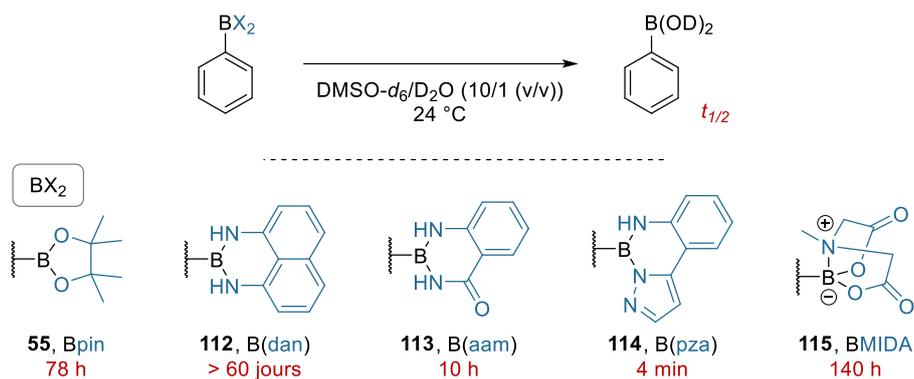


Schéma 34 : Etude de la stabilité de divers acides boroniques protégés dans un mélange DMSO- d_6 /D $_2$ O.

Les boronamides de type B(dan) sont également stables en conditions basiques ou légèrement acides. Par conséquent, seule l'utilisation d'un acide fort tel que HCl (5 M) ou H₂SO₄ (2 M) permettra le clivage du 1,8-diaminonaphtalène **100** (Schéma 35).¹¹¹

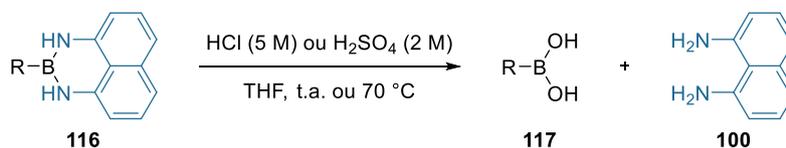


Schéma 35 : Exemples de conditions réactionnelles utilisées pour l'hydrolyse de 116.

II.1.3. Réactions d'interconversion

De par la robustesse de ces molécules, l'interconversion du dan avec d'autres groupements ne fonctionne généralement pas bien (Schéma 36). C. Krempner et son équipe ont par exemple étudié l'échange de cette diamine avec un dérivé structurellement similaire, le 1,8-dihydroxynaphtalène.³⁵ L'équilibre n'a été atteint qu'après plusieurs jours de chauffe et seul 30% du dérivé **112** a été converti en ester boronique **30**. Quelques années auparavant, C. A. Hutton avait également étudié la conversion de divers dérivés organoborés en phényltrifluoroborate de potassium **118**.¹¹² Le boronamide **112** a été le seul qui n'a pas réagi, même à 70 °C.

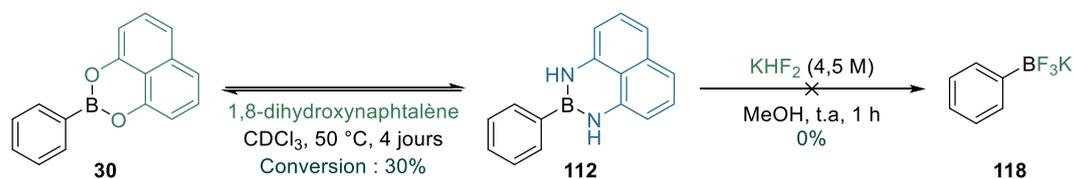


Schéma 36 : Exemples de réactions d'échange de groupements à partir du boronamide 112.

¹¹¹ (a) H. Noguchi, T. Shioda, C. M. Chou, M. Suginome, *Org. Lett.* **2008**, *10*, 377–380. (b) L. Kimberley, A. M. Sheveleva, J. Li, J. H. Carter, X. Kang, G. L. Smith, X. Han, S. J. Day, C. C. Tang, F. Tuna, E. J. L. McInnes, S. Yang, M. Schröder, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2021**, *60*, 15243–15247.

¹¹² Q. I. Churches, J. F. Hooper, C. A. Hutton, *J. Org. Chem.* **2015**, *80*, 5428–5435.

Ainsi, seule une étape préalable de déprotection du boronamide ou, l'addition d'un acide fort au mélange réactionnel pour réaliser la déprotection *in situ*, permettront l'obtention d'un autre dérivé organoboré.¹¹³

II.1.4. Exemples d'applications

L'utilisation du 1,8-diaminonaphtalène comme groupement protecteur des acides boroniques s'est majoritairement popularisée suite aux travaux réalisés par M. Suginome et son équipe en 2007.⁹ Les auteurs ont développé une stratégie permettant de réaliser des réactions sélectives de couplage croisé de Suzuki-Miyaura entre deux composés borés, afin d'obtenir de nouveaux produits possédant un groupement B(dan). Ce dernier étant particulièrement robuste (notamment en conditions basiques), aucun couplage non désiré n'est observé, et la déprotection du B(dan) peut ensuite être facilement réalisée en conditions acides.

Cette méthodologie leur a notamment permis de réaliser la synthèse itérative de l'oligo(arène) **123**, via un enchaînement de réactions de couplage/déprotection du B(dan), avec un rendement global de 60% (Schéma 37).

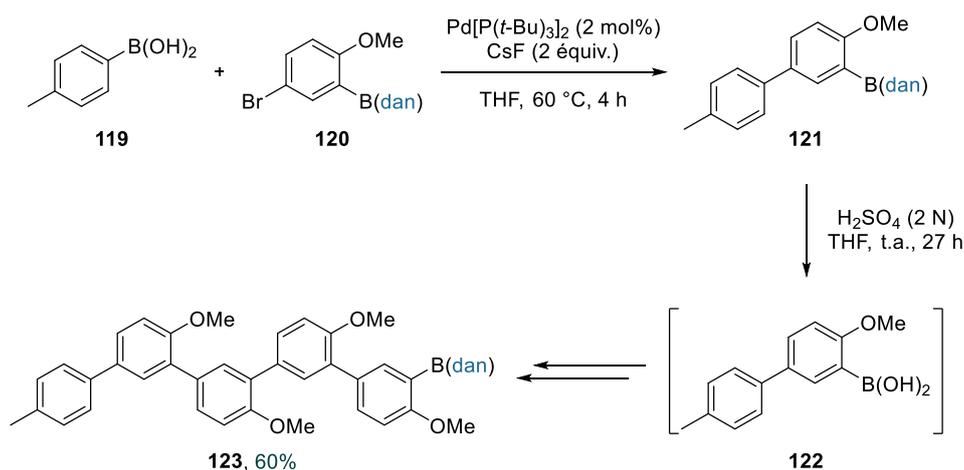


Schéma 37 : Synthèse itérative de l'oligo(arène) **123**.

La robustesse des boronamides B(dan) a également été exploitée dans de nombreuses autres transformations chimiques.¹¹⁴ Des réactions d'amination et d'hydroamination asymétriques ont par exemple pu être réalisées sur des molécules contenant un groupement B(dan), sans que ce dernier ne soit dégradé.¹¹⁵ Des réactions de borylation ont également été effectuées sur

¹¹³ (a) T. Yamamoto, A. Ishibashi, M. Koyanagi, H. Ihara, N. Eichenauer, M. Suginome, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **2017**, *90*, 604–606. (b) T. Tani, Y. Sawatsugawa, Y. Sano, Y. Hirataka, N. Takahashi, S. Hashimoto, T. Sugiura, T. Tsuchimoto, *Adv. Synth. Catal.* **2019**, *361*, 1815–1834.

¹¹⁴ J. J. Molloy, A. J. B. Watson, in *ACS Symp. Ser.*, American Chemical Society, **2016**, 379–413.

¹¹⁵ (a) A. Takagi, T. Ikawa, K. Saito, S. Masuda, T. Ito, S. Akai, *Org. Biomol. Chem.* **2013**, *11*, 8145–8150. (b) D. Nishikawa, K. Hirano, M. Miura, *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, *137*, 15620–15623.

ces dérivés afin d'obtenir des composés diborylés pouvant être engagés dans des procédés séquentiels.¹¹⁶

Finalement, outre leurs nombreuses applications en synthèse organique, les boronamides B(dan) sont également employés dans d'autres domaines. Ils ont par exemple été utilisés lors d'une réaction de copolymérisation avec le propylène **124** (Schéma 38).¹¹⁷ Contrairement au monomère porteur d'un acide boronique, le monomère B(dan) **125** a présenté une forte résistance à l'oxydation par le méthylaluminoxane modifié (MMAO) durant le procédé de polymérisation, justifiant ainsi son utilisation. Les unités B(dan) ont par la suite été déprotégées, ce qui a permis d'accéder à un polypropylène isotactique bien plus rigide. Cette différence de rigidité s'explique par la formation réversible d'un polymère en étoile du fait de la présence de la boroxine.¹¹⁸

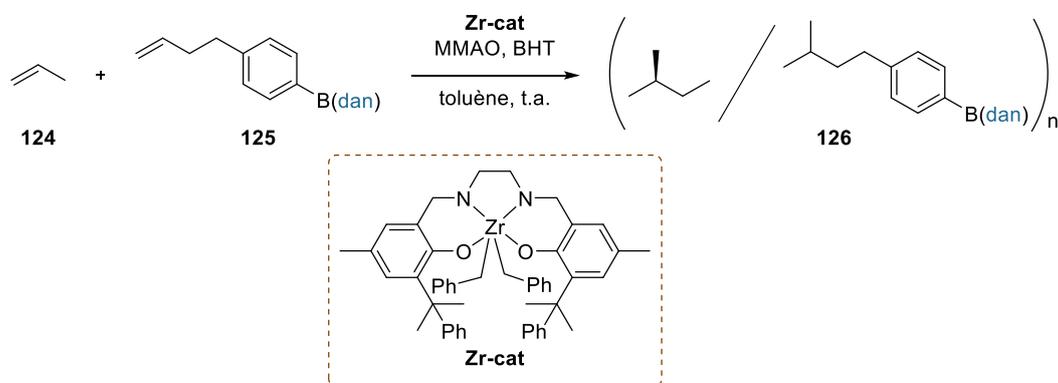


Schéma 38 : Equation générale de polymérisation du propylène **124** et d'un monomère boré.

Enfin, de nombreux hydrocarbures aromatiques polycycliques (HAP) peuvent être dopés avec des dérivés borés pour obtenir des composés luminescents possédant de nouvelles propriétés (opto)électroniques. Les luminogènes traditionnels sont des molécules qui possèdent une forte fluorescence en solution très diluée, mais très faible (voire inexistante), à une concentration très élevée ou à l'état d'agrégation. A l'inverse, d'autres luminogènes, les AIEgènes (AIE : émission induite par agrégation), sont extrêmement fluorescents lorsqu'ils sont agrégés et aucunement en solution diluée. Récemment, il a été montré que les hydrocarbures aromatiques polycycliques de type B(dan) appartiennent à cette seconde catégorie de luminogènes. Ainsi, ces boronamides ont pu être employés pour diverses applications et notamment pour détecter des quantités très faibles (ppb) d'explosifs tels que le trinitrotoluène (TNT).¹⁰⁸

¹¹⁶ (a) T. Yamamoto, T. Morita, J. Takagi, T. Yamakawa, *Org. Lett.* **2011**, *13*, 5766–5769. (b) M. Tobisu, H. Kinuta, Y. Kita, E. Rémond, N. Chatani, *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 115–118.

¹¹⁷ R. Tanaka, H. Fujii, T. Kida, Y. Nakayama, T. Shiono, *Macromolecules* **2021**, *54*, 1267–1272.

¹¹⁸ R. Tanaka, N. Tonoko, S. I. Kihara, Y. Nakayama, T. Shiono, *Polym. Chem.* **2018**, *9*, 3774–3779.

II.2. Le 1,2-diaminobenzène

Bien que moins populaire que le dan, le 1,2-diaminobenzène est une molécule qui peut être utilisée pour protéger les acides boroniques. Les benzodiazaboroles formés possèdent une stabilité singulière, comme en justifient les travaux réalisés par R. L. Letsinger et S. B. Hamilton en 1958. Ces derniers ont en effet montré que la réaction d'interconversion d'un ester boronique dérivé du tartrate de diéthyle, avec le 1,2-diaminobenzène, avait lieu spontanément dans le benzène, à température ambiante.¹¹⁹ Ces résultats, bien que surprenants d'un point de vue thermodynamique, ont confirmé la stabilité peu commune de cette classe de dérivés.

Des expériences similaires ont été réalisées avec d'autres amines telles que l'aniline et l'éthylènediamine mais l'échange de groupements n'a pas fonctionné. En accord avec ces observations, les auteurs ont émis l'hypothèse que la réactivité inhabituelle de l'*ortho*-phénylènediamine pouvait être attribuée à trois facteurs : la géométrie particulière de la diamine de départ, la stabilité du cycle à 5 chaînons formé et le caractère partiellement aromatique de ce dernier.

II.2.1. Protection des acides boroniques

Comme pour le 1,8-diaminonaphtalène, de nombreuses méthodologies ont été développées pour réaliser les réactions de condensation entre les acides boroniques et les dérivés de type 1,2-diaminobenzène. En 1959, E. Nyilas et A. H. Soloway ont proposé la première voie de synthèse de ces benzodiazaboroles par distillation azéotropique de l'eau.¹²⁰ Cette méthode a depuis été appliquée par de nombreux groupes de recherche et les rendements sont généralement satisfaisants à excellents (43 - 97%).^{106a,121} Par ailleurs, il est également possible de réaliser la réaction en présence d'un agent déshydratant tel que le tamis moléculaire,¹²² ou sans desséchant.^{108,123}

La synthèse des benzodiazaboroles peut aussi s'effectuer sans solvant, soit en réalisant la réaction avec des réactifs à l'état fondu,³¹ soit par mécanochimie.^{31,32} Pour ces deux méthodes, les rendements seront, dans la majorité des cas, quantitatifs. Enfin, comme les boronamides B(dan), ces dérivés peuvent être obtenus avec de bons rendements *via* l'utilisation de micro-ondes (73 - 95%).^{106a}

¹¹⁹ R. L. Letsinger, S. B. Hamilton, *J. Am. Chem. Soc.* **1958**, *80*, 5411–5413.

¹²⁰ E. Nyilas, A. H. Soloway, *J. Am. Chem. Soc.* **1959**, *81*, 2681–2683.

¹²¹ H. Zhang, Q. Guo, H. Cheng, C. Ran, D. Wu, J. Lan, *Chem. Commun.* **2022**, *58*, 1581–1584.

¹²² A. R. Goldberg, B. H. Northrop, *J. Org. Chem.* **2016**, *81*, 969–980.

¹²³ I. Yamaguchi, B. J. Choi, T. A. Koizumi, K. Kubota, T. Yamamoto, *Macromolecules* **2007**, *40*, 438–443.

II.2.2. Déprotection des dérivés de type 1,3,2-benzodiazaborole

Bien que structurellement similaires aux boronates de catéchol, les benzodiazaboroles possèdent une stabilité supérieure à celle de ces esters boroniques. En effet, ces dérivés vont s'hydrolyser plus lentement en solution aqueuse neutre. Ainsi, il sera nécessaire de réaliser l'hydrolyse dans des conditions acides ou basiques pour que la déprotection ait lieu plus rapidement (Schéma 39).^{31,119,124}

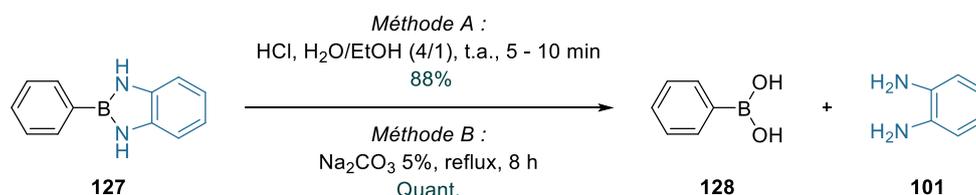


Schéma 39 : Exemples de conditions réactionnelles utilisées pour déprotéger 128.

Les réactions d'interconversion ne seront pas abordées dans cette partie puisque ces dernières n'ont été que très peu étudiées avec les dérivés de type 1,3,2-benzodiazaborole. Le seul exemple trouvé dans la littérature présente la conversion d'un benzodiazaborole fonctionnalisé avec des méthyles sur les azotes, en pinacol.¹²⁵ Cette réaction a été effectuée en présence d'un acide, probablement pour réaliser la déprotection *in situ* de l'acide boronique avant qu'il ne réagisse avec le pinacol.

II.2.3. Exemples d'applications

Les benzodiazaboroles présentent des propriétés (opto)électroniques intéressantes et peuvent par conséquent être employés comme luminogènes. Cependant, à l'inverse des boronamides de type B(dan), les benzodiazaboroles se comportent comme des luminogènes traditionnels et ne sont fluorescents qu'en milieu très dilué.¹⁰⁸

Ces molécules vont ainsi pouvoir entrer dans la composition de divers matériaux organiques. En 2010, Y. Kubo et son équipe ont par exemple développé le cavitand de type résorcin[4]arène **129** qui possède des segments de type benzodiazaborole (Figure 5).¹²⁶ Ce dernier a été employé comme récepteur fluorescent et a permis l'encapsulation d'ions alkyltriméthylammoniums, avec des constantes d'association supérieures à 10^7 M^{-1} .

¹²⁴ (a) M. J. S. Dewar, V. P. Kubba, R. Pettit, *J. Chem. Soc.* **1958**, 3076–3079. (b) W. R. Purdum, E. M. Kaiser, *Inorganica Chim. Acta* **1975**, *12*, 45–51.

¹²⁵ M. Murata, N. Hirai, M. Okuyama, T. Namikoshi, S. Watanabe, *Heterocycles* **2014**, *88*, 193–199.

¹²⁶ Y. Kubo, K. Tsuruzoe, S. Okuyama, R. Nishiyabu, T. Fujihara, *Chem. Commun.* **2010**, *46*, 3604–3606.

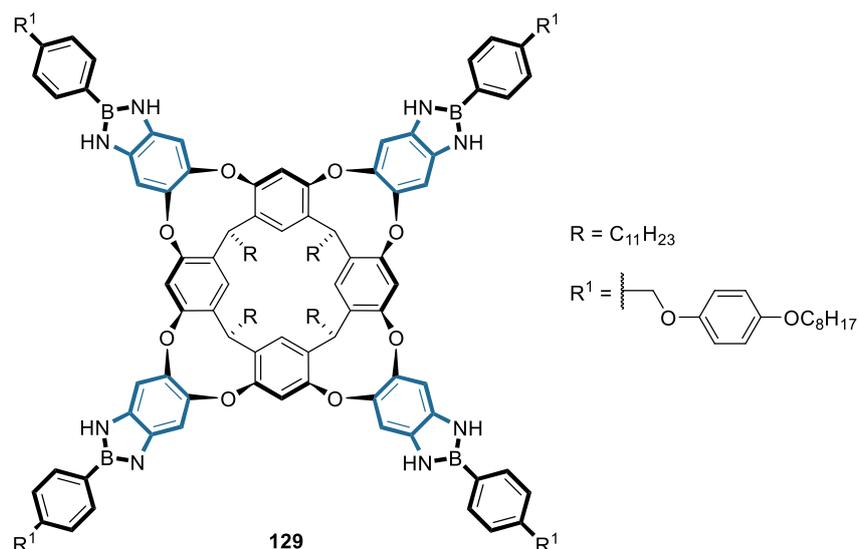


Figure 5 : Cavitant de type résorcin[4]ène utilisé pour l'encapsulation d'ions alkyltriméthylammoniums.

Les benzodiazaboroles peuvent aussi être employés comme réactifs pour la synthèse de matériaux à fluorescence retardée activée thermiquement (TADF) de type phénazine **132** (Schéma 40).¹²¹

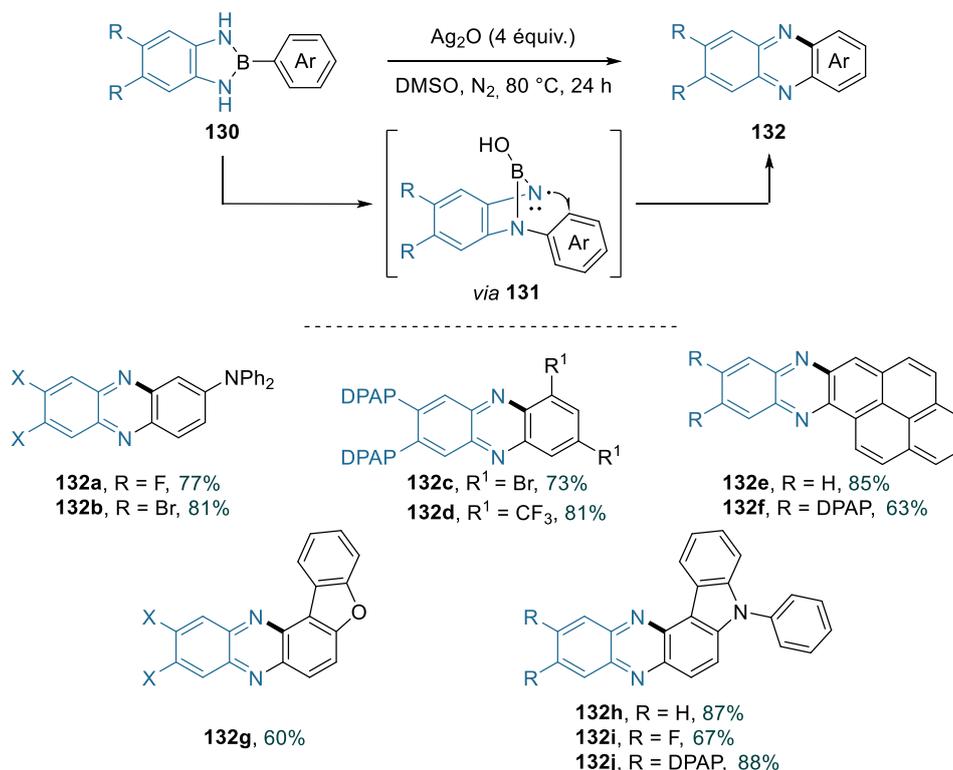


Schéma 40 : Synthèse de phénazines **132** via l'utilisation de benzodiazaboroles **130**.

L'utilisation de ces dérivés borés va permettre de surmonter certaines limitations qui sont généralement rencontrées avec les voies classiques de synthèse de ces composés (peu de

diversité structurale, pas d'encombrement stérique, etc). L'oxyde d'argent (I) va ici promouvoir le réarrangement du benzodiazaborole **130** (migration de l'aryle), afin d'obtenir une espèce radicalaire **131** qui va s'additionner, de façon régiosélective, sur l'aryle ($S_{RN}1$). La réaromatisation du système conduira à la formation du produit d'intérêt **132**.

II.3. L'antranilamide (aam)

Depuis sa véritable introduction en 2011 par M. Suginome et son équipe,¹¹⁰ l'antranilamide est une molécule couramment employée comme groupement protecteur des acides boroniques. Contrairement au dan et au 1,2-diaminobenzène, l'antranilamide possède une fonction amine et amide. Par conséquent, les propriétés physico-chimiques des boronamides sont affectées. Les composés de type B(aam) sont moins stables à l'air et à l'humidité que les deux types de boronamides précédemment présentés. Comme indiqué dans la partie sur le 1,8-diaminonaphtalène, cela s'explique par la conjugaison du doublet non liant de l'atome d'azote, avec le carbonyle, qui va entraîner une réduction de la donation d'électrons vers l'atome de bore.¹⁷

L'antranilamide va généralement être employé pour des réactions très spécifiques dû au double rôle qu'il peut avoir. En effet, en plus de servir de groupement protecteur pour les acides boroniques, l'antranilamide peut également être un groupement *ortho* directeur dans des réactions d'activation de liaisons C–H. De nos jours, cette capacité est notamment employée pour réaliser des réactions d'*ortho*-silylation catalysées par des métaux de transition.¹¹⁰

II.3.1. Protection des acides boroniques

La première synthèse de boronamides de type B(aam) a été réalisée en 1961.¹²⁷ L'acide boronique et l'antranilamide ont juste été dissous dans un solvant organique (éthanol, benzène) et l'évaporation de ce dernier par chauffage du mélange réactionnel, a permis d'obtenir le boronamide correspondant avec de bons rendements (82 - 91%). Depuis cette découverte, d'autres conditions réactionnelles ont été développées. Les équipes de M. Suginome et de M. J. Mphahlele ont par exemple réalisé la réaction de condensation par distillation azéotropique de l'eau. L'exemplification de cette méthodologie leur a permis d'obtenir de nombreux dérivés avec des rendements bons à excellents (62 - 97%).^{110,128}

W. Erb et son équipe ont également montré que la combinaison $FeCl_3$ /imidazole permettait la synthèse de boronamides dérivés de l'acide ferrocèneboronique.¹²⁹ Les rendements n'ont cependant pas excédé 60% en utilisant cette méthode.

¹²⁷ S. S. Chissick, M. J. S. Dewar, P. M. Maitlis, *J. Am. Chem. Soc.* **1961**, *83*, 2708–2711.

¹²⁸ (a) M. Koyanagi, N. Eichenauer, H. Ihara, T. Yamamoto, M. Suginome, *Chem. Lett.* **2013**, *42*, 541–543. (b) M. J. Mphahlele, N. M. Magwaza, S. T. Malindisa, Y. S. Choong, *Chem. Biol. Drug Des.* **2021**, *98*, 234–247.

¹²⁹ W. Erb, J. P. Hurvois, T. Roisnel, V. Dorcet, *Organometallics* **2018**, *37*, 3780–3790.

Afin de diversifier les structures des boronamides B(aam), une synthèse en deux étapes a été développée par A. Foroumadi et son équipe (Schéma 41).¹³⁰ La première étape consiste en la réaction de l'anhydride isatoïque **133** avec une amine **134** afin de générer, *in situ*, un intermédiaire de type 2-aminobenzoamide différent de l'antranilamide classiquement employé. La seconde étape consiste ensuite en la réaction de l'intermédiaire formé avec l'acide boronique, afin d'obtenir le produit désiré **135**. Notons que la réaction ne fonctionne pas lorsqu'un solvant organique est employé, même en chauffant le mélange réactionnel.

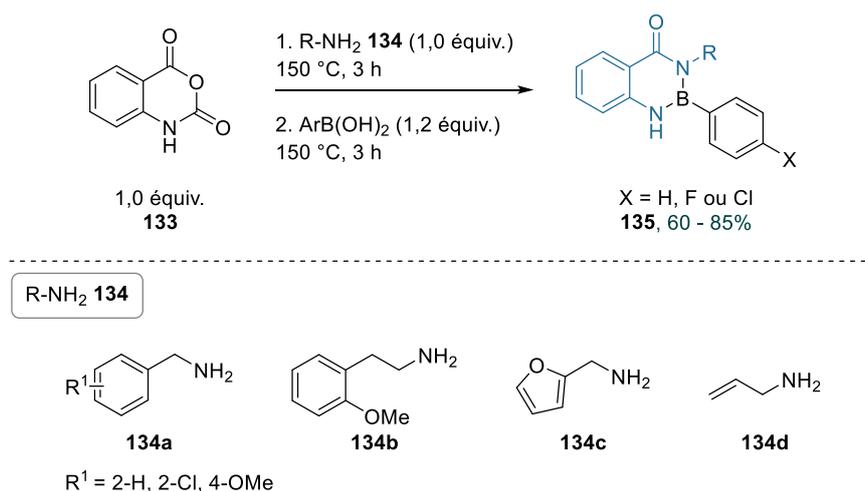


Schéma 41 : Préparation de boronamides B(aam) via l'emploi de l'anhydride isatoïque 133.

Finalement, les boronamides de type B(aam) peuvent être obtenus *via* l'utilisation d'un système catalytique Ni/Pd.¹³¹ Cette méthodologie, développée très récemment par J. Lin et Z. H. Zhang, a permis la synthèse de nombreux dérivés avec des rendements bons à excellents (Schéma 42).

Sur la base de leurs résultats et de précédents travaux, les auteurs ont proposé un mécanisme impliquant la formation du complexe **PdNi-cat1** à partir de l'antranilamide **136** et du système catalytique PdCl₂/NiBr₂(PPh₃)₂. L'acide chlorhydrique généré va ensuite réagir avec la triéthylamine pour former le chlorhydrate de triéthylamine **139**. Ce sel va amener à la formation de l'espèce protonée **140** après réaction avec l'acide boronique. Enfin, la réaction de **140** avec le complexe **PdNi-cat1** va conduire au boronamide B(aam) **138**, à l'élimination de deux molécules d'eau et la régénération du système catalytique de départ.

¹³⁰ M. Mahdavi, M. Asadi, M. Saeedi, M. H. Tehrani, S. S. Mirfazli, A. Shafiee, A. Foroumadi, *Synth. Commun.* **2013**, *43*, 2936–2942.

¹³¹ H. J. Wang, M. Zhang, W. J. Li, Y. Ni, J. Lin, Z. H. Zhang, *Adv. Synth. Catal.* **2019**, *361*, 5018–5024.

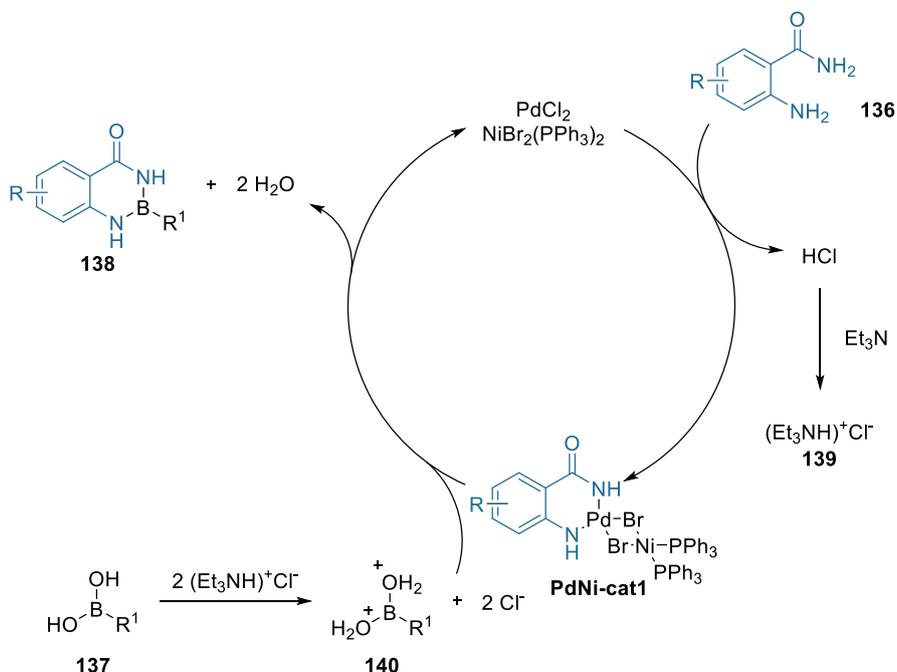
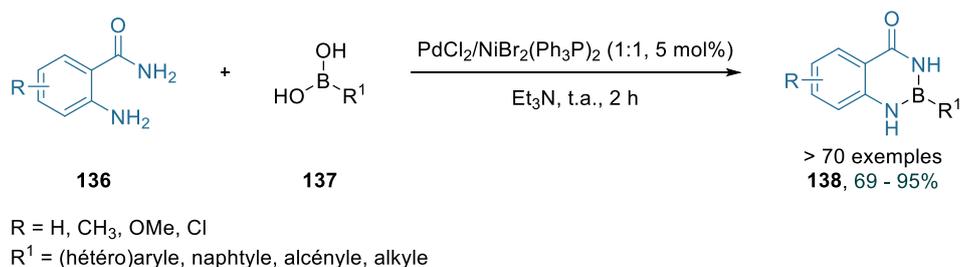


Schéma 42 : Mécanisme proposé pour la synthèse de boronamides catalysée par un système Pd/Ni.

II.3.2. Déprotection des boronamides de type B(aam)

Ces dérivés ont un temps de demi-vie d'environ 10 heures dans un mélange DMSO- d_6 /D₂O, à 24 °C (voir Schéma 34).¹¹⁰ Ainsi, la réaction de déprotection sera généralement réalisée en conditions acides afin d'accélérer l'hydrolyse.^{128a} Néanmoins, H. Yoshida et son équipe ont montré que l'hydrolyse du dérivé **141** peut être réalisée sans acide, via une irradiation sous micro-ondes dans un mélange dioxane-eau.¹³² L'acide *p*-tolylboronique **119** et l'antranilamide **102** ont été isolés avec des rendements respectifs de 78% et 88% (Schéma 43).

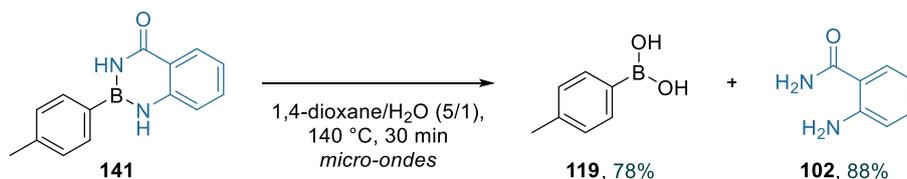


Schéma 43 : Hydrolyse du boronamide **141** assistée par micro-ondes.

¹³² S. Kamio, I. Kageyuki, I. Osaka, H. Yoshida, *Chem. Commun.* **2019**, 55, 2624–2627.

II.3.3. Réactions d'interconversion

Dans la littérature, seuls quelques exemples de réactions de conversion des boronamides de type B(aam) en d'autres dérivés sont présentés. C. A. Hutton a par exemple étudié la conversion de la molécule **113** en sel d'organotrifluoroborate **118** via l'emploi du bifluorure de potassium (KHF_2).¹¹² En réalisant la réaction à température ambiante, la conversion du boronamide **113** n'est que partielle et le dérivé **118** est obtenu avec un faible rendement de 29%. Néanmoins, la chauffe du mélange réactionnel a permis de convertir totalement le substrat **113** en trifluorophénylborate de potassium **118**, avec un rendement de 72% (Schéma 44).

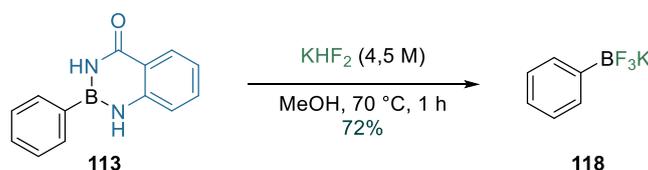


Schéma 44 : Conversion du boronamide **113** en trifluorophénylborate de potassium **118**.

Ces molécules peuvent aussi être converties en boronates de pinacol et en boronamides de type B(dan).^{110,113a} Cependant, dans les deux cas, une étape de déprotection préalable ou *in situ* du boronamide a été réalisée.

II.3.4. Exemples d'applications

Comme cela a été indiqué en introduction, l'antranilamide est généralement employé comme groupement protecteur des acides boroniques dans le cadre de réactions d'*ortho*-silylation. En 2011, M. Suginome a développé un procédé séquentiel dans lequel il a tout d'abord réalisé une réaction de couplage croisé entre un acide boronique (**119**) et un dérivé de type B(aam) (**142**). La molécule **143** a ensuite été engagée dans une réaction de silylation catalysée au ruthénium afin d'obtenir la molécule **144** (Schéma 45).¹¹⁰

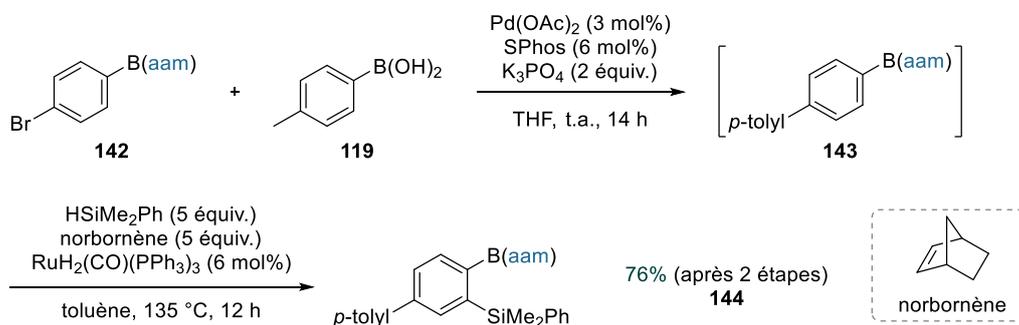


Schéma 45 : Synthèse du dérivé borosilylé **144** via un procédé séquentiel.

Comme avec les boronamides de type B(dan), M. Suginome et son équipe ont aussi réalisé des synthèses itératives d'oligo(arènes) via un enchaînement de réactions de couplage croisé/déprotection du B(aam).^{128a} Enfin, des applications biologiques peuvent être envisagées

avec cette famille de composés puisque certains boronamides de type B(aam) peuvent agir comme inhibiteurs de l' α -glucosidase et de l' α -amylase, enzymes pouvant toutes deux être responsables du diabète.^{128b}

II.4. Le 2-(1H-pyrazol-5-yl)-aniline (pza)

Bien moins utilisé que les autres dérivés précédemment présentés, le 2-(1H-pyrazol-5-yl)-aniline est également une molécule qui peut être employée pour protéger les acides boroniques. Ce dernier présente cependant des inconvénients majeurs. Tout d'abord, de par son coût relativement important, le pza **103** doit généralement être synthétisé *via* des méthodes nécessitant l'utilisation de réactifs toxiques tels que l'hydrate et le monochlorohydrate d'hydrazines (Schéma 46).¹³³ Par ailleurs, les boronamides dérivés du pza possèdent une stabilité relativement faible. Cela s'explique par le fait que l'atome de bore n'est pas stabilisé par les doublets non liants des atomes d'azote, et qu'il est par conséquent plus acide de Lewis, donc plus réactif.¹⁷

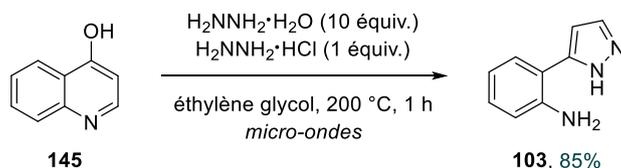


Schéma 46 : Exemple de méthode de préparation du pza **103**.

Initialement introduit en 2009 par M. Sugimoto et H. Ihara, le pza va être majoritairement employé pour des applications spécifiques.¹³⁴ Comme l'antranilamide, il pourra être utilisé comme groupement protecteur des acides boroniques et également comme groupement directeur pour les réactions d'*ortho*-silylation.

II.4.1. Protection des acides boroniques

Contrairement aux autres dérivés de cette classe, seules deux voies de synthèse ont été développées pour préparer les boronamides de type B(pza). Ainsi, la protection d'acides alkyl- et arylboroniques **146** avec le pza **103** a été réalisée par distillation azéotropique de l'eau,^{133,135} et par ajout d'un agent déshydratant (Schéma 47).¹³⁶ De nombreux dérivés ont été synthétisés en utilisant ces méthodes et les rendements sont globalement très satisfaisants. Il est à noter que la réaction de condensation fonctionne aussi bien avec des acides arylboroniques possédant des groupements électrodonneurs (méthyle, méthoxy, etc) qu'avec ceux possédant des groupements électroattracteurs (halogène, trifluorométhyle, ester, etc).

¹³³ T. Yamamoto, A. Ishibashi, M. Sugimoto, *Org. Lett.* **2017**, *19*, 886–889.

¹³⁴ H. Ihara, M. Sugimoto, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 7502–7503.

¹³⁵ T. Yamamoto, A. Ishibashi, M. Sugimoto, *Org. Lett.* **2019**, *21*, 6235–6240.

¹³⁶ T. Yamamoto, A. Ishibashi, M. Sugimoto, *Chem. Lett.* **2017**, *46*, 1169–1172.

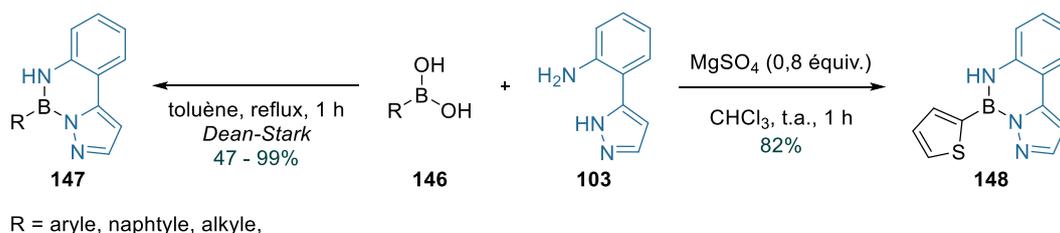


Schéma 47 : Conditions réactionnelles développées pour la synthèse de boronamides de type B(pza).

II.4.2. Déprotection des boronamides de type B(pza) et réactions d'interconversion

Comme dans le cas des réactions de protection, les conditions de déprotection de ces dérivés n'ont été que très peu étudiées. En 2009, H. Ihara et M. Suginome ont réalisé l'hydrolyse d'un boronamide de type B(pza) en utilisant une solution aqueuse d'acide chlorhydrique à 5 M.¹³⁴ L'acide boronique correspondant n'a pas été isolé mais directement engagé dans une réaction de couplage. Le 2-(1H-pyrazol-5-yl)-aniline a néanmoins été récupéré avec un rendement de 85% après recristallisation.

Deux ans plus tard, ces chercheurs ont montré que des conditions acides n'étaient pas réellement nécessaires puisque ces dérivés possèdent une stabilité relativement faible.¹¹⁰ En effet, en dissolvant le phényl-B(pza) dans un mélange $\text{DMSO}-d_6/\text{D}_2\text{O}$, ils ont déterminé que ce dernier possédait un temps de demi-vie de 4 minutes à 24 °C (voir Schéma 34).

Concernant les réactions d'interconversion, seules les synthèses de boronates de pinacol (151) à partir de boronamides de type (pza) 150 semblent avoir été étudiées (Schéma 48).^{134,135,136} Ces dernières ont surtout été réalisées dans le but d'obtenir des dérivés plus stables, pouvant éventuellement être purifiés plus facilement. Cependant, pour tous les exemples reportés, l'acide *p*-toluènesulfonique monohydraté ($\text{APTS}\cdot\text{H}_2\text{O}$) a été employé en combinaison avec le pinacol. Cela suggère donc que la déprotection a lieu avant l'attaque du pinacol.

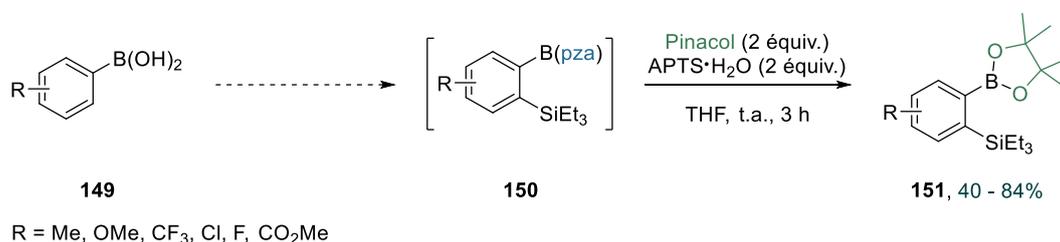
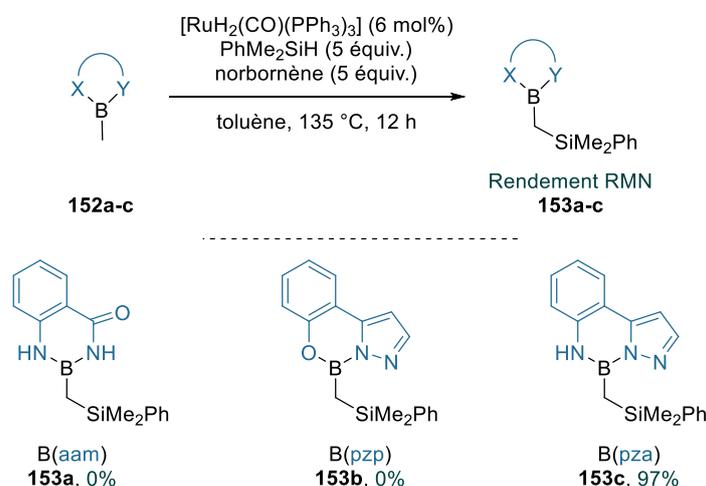


Schéma 48 : Conversion de boronamides de type B(pza) 150 en boronates de pinacol 151.

II.4.3. Exemples d'applications

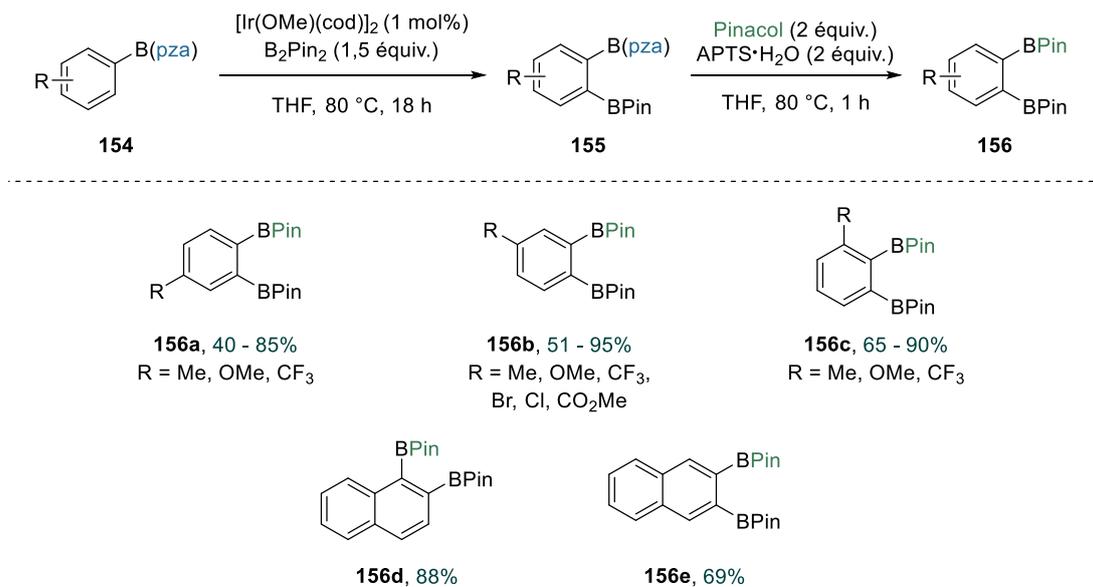
Comme indiqué dans l'introduction de cette sous-partie, le pza va généralement être employé pour des applications similaires à celles de l'antranilamide. En 2011, M. Suginome et son équipe ont cependant montré que l'utilisation du pza est à privilégier dans certains cas, puisqu'il peut permettre la silylation de dérivés pour lesquels l'utilisation de l'antranilamide a échoué.¹³⁷ Par exemple, l' α -silylation de l'acide méthylboronique protégé a pu être réalisée avec un très bon rendement en utilisant le pza (**152c**), tandis qu'elle n'a pas fonctionné avec d'autres dérivés (**152a-b**) (Schéma 49). Cette réaction rencontre toutefois quelques limitations. Par exemple, un mélange de composés α - et β -silylés a été obtenu avec l'acide éthylboronique protégé avec le pza, tandis que la silylation a eu lieu sur le groupement pyrazolylaniline avec le CyB(pza).



*Schéma 49 : α -Silylation de l'acide méthylboronique protégé **152**.*

Les boronamides dérivés du pza peuvent également être employés comme groupements *ortho*-directeurs pour d'autres réactions d'addition telles que celles sur des alcynes.¹³⁶ De plus, ces dérivés peuvent être utilisés pour réaliser des réactions régiosélectives de C–H borylation catalysées à l'iridium. L'utilisation de B(pza) comme groupement *ortho*-directeur a ainsi permis la synthèse de composés diborylés **156**, avec des rendements modérés à excellents (Schéma 50).¹³³ La nature du groupement R (électrodonneur ou électroattracteur) n'impacte pas la réaction. Il est cependant à noter que lorsque ce dernier se trouve en position *mé*ta, la réaction de borylation a lieu sur la position *ortho* la moins encombrée. D'autres dérivés borés (Bpin, B(dan), B(aam), B(OH)₂) ont également été testés pour cette réaction mais aucun d'entre eux n'a permis la borylation de l'aryle. Cette réaction a également été adaptée quelques années après à la C–H borylation d'alkylB(pza).¹³⁵

¹³⁷ H. Ihara, A. Ueda, M. Suginome, *Chem. Lett.* **2011**, *40*, 916–918.



Sch\u00e9ma 50 : Exemples de compos\u00e9s diboryl\u00e9s synth\u00e9tis\u00e9s par r\u00e9action de C-H borylation catalys\u00e9e \u00e0 l'iridium.

PARTIE B : BORE TÉTRACOORDINÉ

Bien que l'utilisation d'esters boroniques ou de boronamides représente une alternative intéressante à l'utilisation des acides boroniques, des inconvénients majeurs persistent toujours. Certains dérivés sont par exemple difficiles à purifier et/ou présentent une stabilité plutôt faible, notamment à l'hydrolyse. De plus, les dérivés possédant un atome de bore trivalent présentent une réactivité relativement faible envers les espèces électrophiles. Afin d'augmenter leur caractère nucléophile, il est généralement nécessaire d'ajouter une base de Lewis au mélange réactionnel.¹³⁸ Cette dernière va activer ces substrats en modifiant la géométrie de l'atome de bore, qui va passer d'une hybridation sp^2 (géométrie plane trigonale) à une hybridation sp^3 (géométrie tétraédrique).

Afin de pallier ces diverses problématiques, plusieurs groupes se sont intéressés à l'utilisation d'autres groupements protecteurs, et notamment à ceux permettant d'obtenir des dérivés où l'atome de bore est tétrasubstitué (**157**). Parmi les groupements les plus employés, on retrouve notamment le bifluorure de potassium **158**, les diacides carboxyliques aminés **159**, la diéthanolamine **160**, ainsi que les triols **161** (Figure 6).

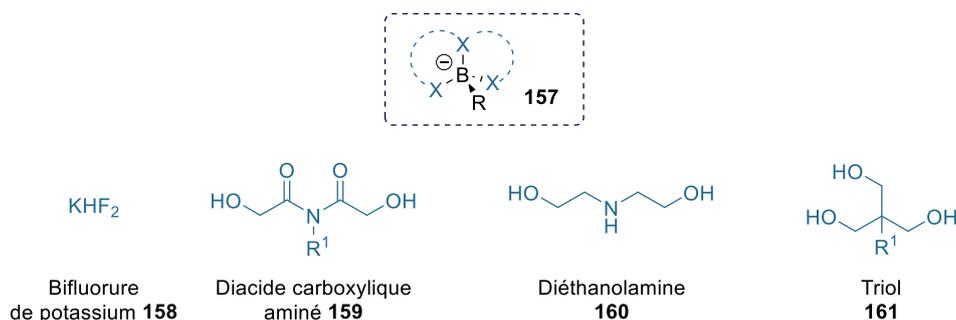


Figure 6 : Exemples de groupements protecteurs permettant la formation d'espèces possédant un atome de bore tétracoordiné.

L'avantage majeur que présente l'utilisation de ces groupements réside dans la stabilité importante des espèces tétraédriques formées. En effet, l'orbitale p vacante de l'atome de bore sera occupée. Par conséquent, ces dérivés ne présenteront, dans la majorité des cas, aucune acidité de Lewis contrairement aux acides boroniques et autres dérivés (esters boroniques, boronamides, etc).

Par la suite, nous nous intéresserons uniquement aux groupements protecteurs présentés en Figure 6. Pour chacun d'entre eux, les conditions réactionnelles de protection et de déprotection des acides boroniques seront présentées. Les stabilités relatives des molécules formées, les potentielles réactions d'interconversion pouvant être réalisées ainsi que les domaines d'application de ces dérivés seront également abordés.

¹³⁸ G. Berionni, B. Maji, P. Knochel, H. Mayr, *Chem. Sci.* **2012**, 3, 878–882.

I. Le bifluorure de potassium et autres sources d'ions fluorures

Les organotrifluoroborates ou plus généralement les composés de formule $[R_nBF_{4-n}]^-$ ($1 \leq n \leq 3$) ont été introduits en 1940 par D. L. Fowler et C. A. Kraus.¹³⁹ Ces derniers réalisèrent la synthèse de triphénylfluoroborates de tétraméthyl- et tétra-*n*-butylammonium ($[Ph_3BF]^- +NR_4$) par réaction entre un complexe triphénylborane-ammoniac et un fluorure de tétraalkylammonium. Les premiers organotrifluoroborates de potassium ($R-BF_3K$) n'ont été isolés et caractérisés que vingt ans plus tard par R. D. Chambers et ses collaborateurs.¹⁴⁰ L'intérêt pour ces composés ne s'est réellement développé qu'à partir des années 1990 mais depuis, les sels d'organotrifluoroborate font partie des dérivés organoborés les plus employés en synthèse organique.

Le groupement BF_3K est un bon groupement protecteur des acides boroniques. Les sels d'organotrifluoroborate sont particulièrement stables à l'air, à l'humidité ambiante et ils n'ont tendance à fondre et à se décomposer qu'à de très hautes températures.¹⁷ Ces dérivés sont donc simples à manipuler, à conserver et représentent par conséquent, une alternative pour le stockage des acides boroniques instables. Les organotrifluoroborates ne présentent que très peu d'inconvénients. L'un d'entre eux pourrait être la solubilité de ces dérivés, qui est élevée dans les solvants polaires (méthanol, acétonitrile, DMF, etc) mais qui va être, dans la plupart des cas, bien plus faible dans des solvants peu polaires ou apolaires (toluène, THF, dichlorométhane, éther diéthylique, etc).¹⁴¹ Cependant, ces molécules ne peuvent pas être purifiées par chromatographie sur colonne et ces paramètres de solubilité pourront par conséquent, être un avantage pour l'utilisation d'autres procédés de purification tels que la précipitation ou la cristallisation. Notons toutefois que de nombreux sels d'organotrifluoroborate sont aujourd'hui disponibles dans le commerce, ce qui représente un avantage considérable.

I.1. Protection des acides boroniques

I.1.1. Synthèse d'organotrifluoroborates de potassium

Les premières voies de synthèse proposées pour obtenir les sels d'organotrifluoroborate présentaient des inconvénients majeurs, qui limitaient particulièrement le développement de nouvelles études sur ces dérivés. En effet, les méthodes nécessitaient soit l'utilisation de réactifs toxiques (dérivés d'étain, trifluorure de bore gazeux),¹⁴⁰ soit la synthèse préalable d'intermédiaires dihalogénoboranes (RBX_2) particulièrement instables et réactifs.¹⁴²

¹³⁹ D. L. Fowler, C. A. Kraus, *J. Am. Chem. Soc.* **1940**, 62, 1143–1144.

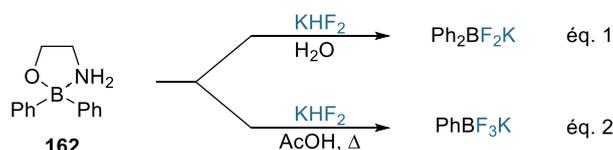
¹⁴⁰ R. D. Chambers, H. C. Clark, C. J. Willis, *J. Am. Chem. Soc.* **1960**, 82, 5298–5301.

¹⁴¹ S. Darses, J. P. Genet, *Chem. Rev.* **2008**, 108, 288–325.

¹⁴² G. Bir, W. Schacht, D. Kaufmann, *J. Organomet. Chem.* **1988**, 340, 267–271.

Ainsi, d'autres méthodologies ont été proposées pour synthétiser ces sels. En 1967, D. Thierig et F. Umland ont montré que l'acide diphenylborinique complexé à l'éthanolamine (**162**) pouvait réagir avec le KHF_2 pour former, en solution aqueuse, le sel $\text{Ph}_2\text{BF}_2\text{K}$ (Schéma 51, éq. 1) ou, à reflux dans l'acide acétique, le phényltrifluoroborate de potassium (Schéma 51, éq. 2).¹⁴³ Inspirés par cette méthodologie, E. Vedejs et son équipe ont développé une alternative similaire avec les acides boroniques (Schéma 51, éq. 3).¹⁴⁴ Le traitement de l'acide phénylboronique **128** avec un excès d'une solution aqueuse de KHF_2 a conduit au phényltrifluoroborate de potassium avec un rendement de 82%. La réaction est ici favorisée par la précipitation du produit qui est instantanée. Il est à noter qu'une autre expérience a été réalisée avec le fluorure de potassium (KF) mais que le produit n'a pas été obtenu.

D. Thierig et F. Umland (1967) :



E. Vedejs *et al.* (1995) :

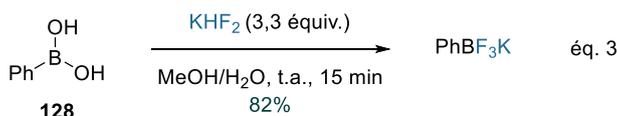


Schéma 51 : Premières synthèses de sels d'organotrifluoroborate via l'utilisation de KHF_2 .

La protection fonctionne aussi bien avec les acides boroniques qu'avec les boroxines et les dimères d'acides boroniques. L'exemplification de cette méthodologie de synthèse a par la suite été étudiée avec divers acides aryl- et hétéroarylboroniques.¹⁴⁵ Durant leur étude sur les réactions de couplage de sels d'organotrifluoroborate avec des dérivés de type iodo(difluoroénol), J. M. Percy et son équipe ont par exemple synthétisé une vingtaine de dérivés (**164**) avec des rendements faibles à excellents (17 - 99%) (Schéma 52).¹⁴⁶ Par ailleurs, ces conditions réactionnelles peuvent aussi être employées pour la protection de dérivés moins stables tels que les acides allyl-, vinyl- et alkylboroniques.¹⁴⁷

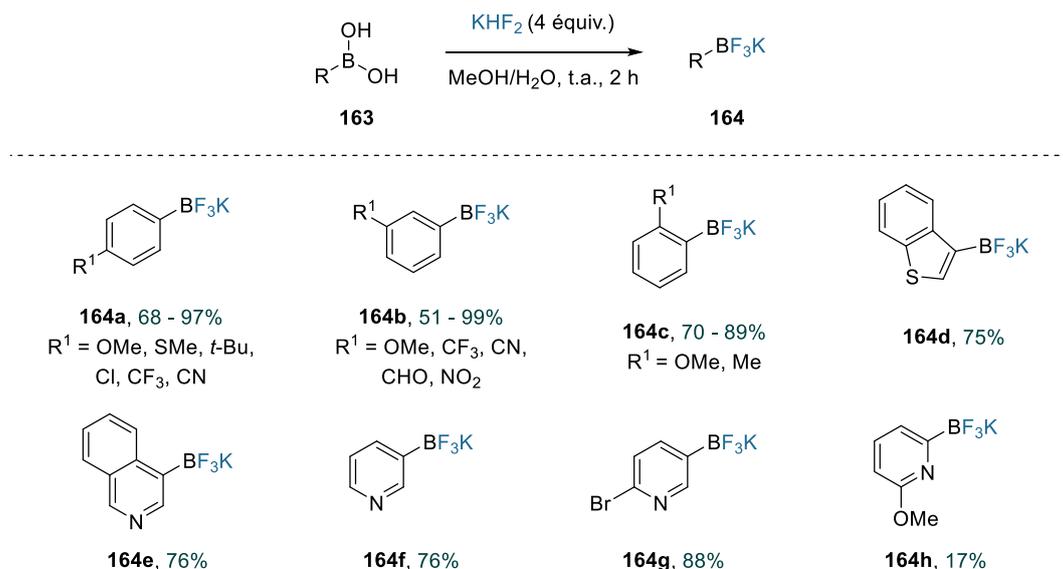
¹⁴³ D. Thierig, F. Umland, *Naturwissenschaften* **1967**, *54*, 563.

¹⁴⁴ E. Vedejs, R. W. Chapman, S. C. Fields, S. Lin, M. R. Schrimpf, *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 3020–3027.

¹⁴⁵ (a) G. A. Molander, B. Biolatto, *Org. Lett.* **2002**, *4*, 1867–1870. (b) E. F. Santos-Filho, J. C. Sousa, N. M. M. Bezerra, P. H. Menezes, R. A. Oliveira, *Tetrahedron Lett.* **2011**, *52*, 5288–5291. (c) J. Le Shih, T. S. Nguyen, J. A. May, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 9931–9935.

¹⁴⁶ P. G. Wilson, J. M. Percy, J. M. Redmond, A. W. McCarter, *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 6384–6393.

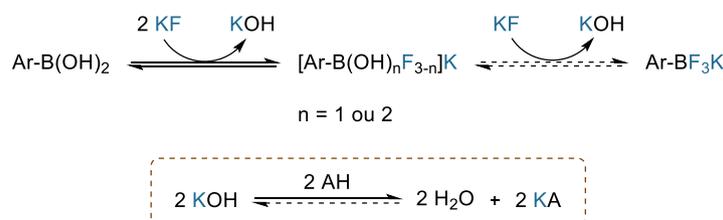
¹⁴⁷ (a) R. A. Batey, A. N. Thadani, D. V. Smil, *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 4289–4292. (b) K. Brak, J. A. Ellman, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 3850–3851. (c) S. Ding, L. Xu, P. Li, *ACS Catal.* **2016**, *6*, 1329–1333.



Sch\u00e9ma 52 : Exemplification de la m\u00e9thode de pr\u00e9paration de sels d'organotrifluoroborate 164 \u00e0 partir d'acides boroniques et de KHF₂.

Les organotrifluoroborates de potassium peuvent \u00e9galement \u00eatre synth\u00e9tis\u00e9s par r\u00e9action d'acides boroniques avec une solution aqueuse de HF, suivie de l'addition de KOH.¹⁴⁸ Cette m\u00e9thode n'est cependant que rarement utilis\u00e9e.

Bien que KHF₂ soit un r\u00e9actif moins dangereux \u00e0 manipuler que HF, il reste corrosif et ab\u00eeme rapidement la verrerie de laboratoire (\u00e0 l'exception de celle en PTFE ou en poly\u00e9thyl\u00e8ne). Afin d'\u00e9viter l'utilisation de ces r\u00e9actifs, une m\u00e9thode alternative a \u00e9t\u00e9 d\u00e9velopp\u00e9e par A. J. J. Lennox et G. C. Lloyd-Jones.⁶¹ Ces derniers se sont tout d'abord int\u00e9ress\u00e9s aux travaux de E. Vedejs et son \u00e9quipe,¹⁴⁴ et ont cherch\u00e9 \u00e0 comprendre pourquoi KF, qui est un r\u00e9actif plus simple \u00e0 manipuler que KHF₂, ne permettait pas de r\u00e9aliser la r\u00e9action de fluoration. La r\u00e9action a \u00e9t\u00e9 reproduite et suivie par RMN du fluor (¹⁹F) mais le produit n'a \u00e9t\u00e9 d\u00e9tect\u00e9 qu'\u00e0 l'\u00e9tat de traces. En accord avec le m\u00e9canisme propos\u00e9 pour cette r\u00e9action de protection (Sch\u00e9ma 53), les auteurs ont suppos\u00e9 que l'addition d'un acide organique faible (AH) au m\u00e9lange r\u00e9actionnel pourrait permettre de consommer la base form\u00e9e (KOH), ce qui d\u00e9placerait l'\u00e9quilibre en faveur de la formation du sel d'organotrifluoroborate.



Sch\u00e9ma 53 : M\u00e9canisme propos\u00e9 pour la synth\u00e8se de R-BF₃K \u00e0 partir de KF et d'un acide.

¹⁴⁸ R. A. Batey, T. D. Quach, *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 9099-9103.

Ainsi, plusieurs expériences ont été réalisées avec divers acides (acide acétique, acide *o*-iodobenzoïque, acide L-(+)-tartrique), conduisant à des conversions supérieures à 99%. L'acide tartrique peut être employé en quantité stœchiométrique pour atteindre une conversion supérieure à 99%, tandis qu'un excès d'acide est nécessaire dans les deux autres cas. Après optimisation des conditions réactionnelles, une méthodologie simple et efficace a été proposée. Tous les sous-produits de la réaction précipitent ce qui permet d'isoler le sel d'organotrifluoroborate par simple filtration du mélange réactionnel puis évaporation du filtrat. L'équilibre de la réaction est ici déplacé en faveur de la formation du produit désiré grâce à la précipitation des sous-produits.

L'étendue de la réaction a ensuite été étudiée et de nombreux acides aryl-, hétéroaryl-, vinyl- et alkylboroniques (**165**) ont été protégés sur des temps de réaction très courts, avec des rendements satisfaisants à excellents (Schéma 54). Notons qu'une petite quantité d'eau a été ajoutée au mélange réactionnel afin de permettre la floculation des sels de potassium. Enfin, la réaction peut également être réalisée à partir d'alkyl-, allyl- et arylboronates de pinacol avec de très bons rendements (72 - 95%).

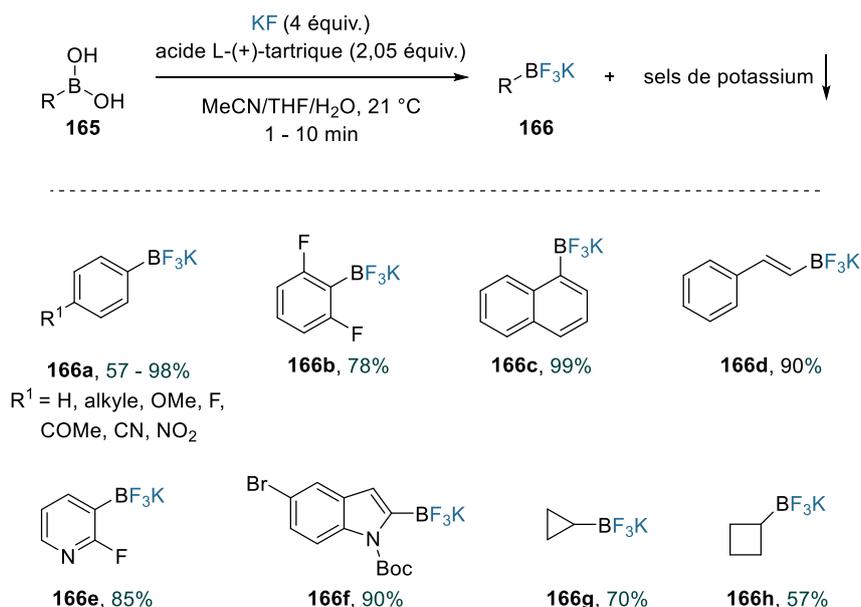


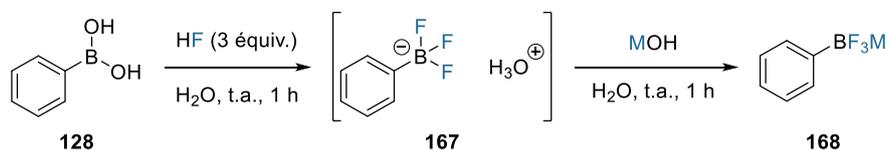
Schéma 54 : Synthèse d'organotrifluoroborates **166** à partir d'un système KF/acide tartrique.

I.1.2. Synthèse d'autres sels d'organotrifluoroborate

Des approches similaires ont été proposées pour la synthèse d'autres sels d'organotrifluoroborate. En 2001, R. A. Batey et T. D. Quach ont synthétisé divers sels possédant d'autres contre-ions dans le but d'améliorer la solubilité des organotrifluoroborates dans les solvants organiques (Tableau 2).¹⁴⁸ Une amélioration de cette propriété a été obtenue avec la synthèse des organotrifluoroborates de tétra-*n*-butylammonium et de tétra-*n*-butylphosphonium (Tableau 2, entrée 5 et 6).

Par ailleurs, les auteurs ont montré que l'échange de contre-ions pouvait être effectué par traitement des dérivés de type RBF_3K ou RBF_3Li avec l'hydroxyde de tétra-*n*-butylammonium. L'échange de cations est ici instantané, contrairement à ce qui avait été observé lors d'une précédente étude avec d'autres dérivés (18 heures).¹⁴⁹

Tableau 2 : Synthèse de sels d'organotrifluoroborate possédant divers cations.



Entrée	Base (MOH)	Contre-ion (M^+)	Rendement (%)
1	LiOH	Li^+	60
2	NaOH	Na^+	83
3	KOH	K^+	90
4	Cs_2CO_3	Cs^+	Quant.
5	$(n\text{-Bu})_4\text{NOH}$	$(n\text{-Bu})_4\text{N}^+$	95
6	$(n\text{-Bu})_4\text{POH}$	$(n\text{-Bu})_4\text{P}^+$	90

G. K. Surya Prakash et G. A. Olah ont montré que l'hydrogénodifluorure de tétra-*n*-butylammonium (TBABF) pouvait être employé pour réaliser la protection des acides boroniques (Schéma 55, méthode A).^{150a} Ce réactif est plutôt coûteux mais il peut être facilement synthétisé à partir de l'hydrogénosulfate de tétra-*n*-butylammonium. Les conditions réactionnelles développées se sont avérées très efficaces pour la protection de nombreux acides boroniques aromatiques et aliphatiques, à l'exception de dérivés borés plus sensibles à l'oxydation (acides cyclopropyl- et hétéroarylborationiques).

Plus récemment, une autre voie de synthèse ne nécessitant l'utilisation que de réactifs commerciaux et peu onéreux a été proposée par T. L. Greaves (Schéma 55, méthode B).^{150b} Cette nouvelle méthode est compatible avec de nombreux acides arylboroniques. Les organotrifluoroborates de tétra-*n*-butylammonium correspondant ont été obtenus avec des rendements satisfaisants à quantitatifs (52 - 99%).

¹⁴⁹ E. Vedejs, S. C. Fields, R. Hayashi, S. R. Hitchcock, D. R. Powell, M. R. Schrimpf, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 2460–2470.

¹⁵⁰ (a) G. K. S. Prakash, F. Pertusati, G. A. Olah, *Synthesis* **2011**, 292–302. (b) S. J. Brown, C. J. Drummond, J. Marchand, S. M. Marcuccio, K. P. Stockton, T. L. Greaves, *Phys. Chem. Chem. Phys.* **2020**, *22*, 23374–23384.

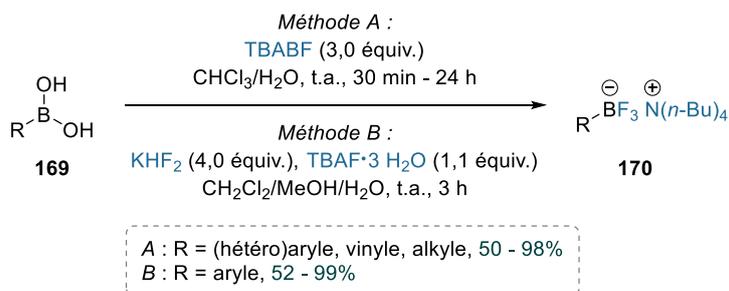


Schéma 55 : Synthèse d'organotrifluoroborates de tétra-*n*-butylammonium par d'autres méthodes.

Les conditions réactionnelles développées par A. J. J. Lennox et G. C. Lloyd-Jones ont également été adaptées à la synthèse d'organotrifluoroborates de césium.^{61,151} La méthodologie de synthèse reste similaire et comprend une première étape de pré-équilibre entre l'acide boronique et le fluorure de césium (CsF), suivie de l'addition de l'acide L-(+)-tartrique. Cette procédure a été employée pour la synthèse de divers aryltrifluoroborates de césium avec de très bons rendements.

Enfin, une dernière voie de synthèse a été proposée par H. Ihmels et son équipe (Schéma 56).¹⁵² Ici, les auteurs ont employé le tétrafluoroborate de sodium comme agent de fluoration et le sel d'organotrifluoroborate **172** a été isolé avec un rendement modéré de 57%.

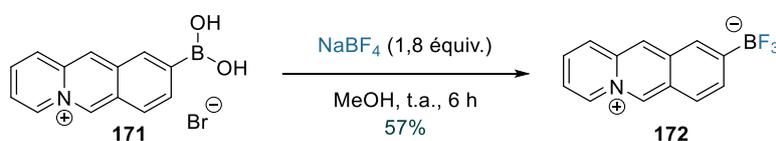


Schéma 56 : Synthèse de l'organotrifluoroborate de benzo[*b*]quinolizinium 172.

Cette méthode se limitait jusqu'à récemment aux dérivés de type benzo[*b*]quinolizinium mais D. M. Perrin et son équipe ont montré qu'elle pouvait être appliquée à la protection de nombreux acides aryl-, hétéroaryl- et alkylboroniques, avec des rendements modestes à excellents (27 - 91%).¹⁵³

I.2. Déprotection des sels d'organotrifluoroborate

Les sels d'organotrifluoroborate peuvent être facilement hydrolysés en présence d'eau et d'un fluorophile. En 1995, E. Vedejs et son équipe ont montré que la stabilité des organotrifluoroborates était dépendante du contre-ion métallique. Ils ont notamment observé que le phényltrifluoroborate de potassium se décomposait rapidement en acide

¹⁵¹ K. Iwasaki, K. Yoshii, S. Tsuzuki, H. Matsumoto, T. Tsuda, S. Kuwabata, *J. Phys. Chem. B* **2016**, *120*, 9468–9476.

¹⁵² S. M. Bandaru, D. Dzubieli, H. Ihmels, M. Karbasiyoun, M. M. A. Mahmoud, C. Schulzke, *Beilstein J. Org. Chem.* **2018**, *14*, 1871–1884.

¹⁵³ J. Lozada, W. Xuan Lin, R. M. Cao-Shen, R. Astoria Tai, D. M. Perrin, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2023**, *62*, e202215371.

phénylboronique en présence de cations Li^+ ou Mg^{2+} . Ils ont supposé que cela était dû à une première étape de dissociation de l'organotrifluoroborate en PhBF_2 et LiF/MgF_2 suivie de l'hydrolyse du phényldifluoroborane.¹⁴⁴

Dans cette même publication, les auteurs ont également montré que l'addition d'un équivalent de chlorure de triméthylsilyle (TMSCl) sur un organotrifluoroborate conduisait au difluoroborane correspondant. Quelques années après ces travaux, D. S. Matteson et B. J. Kim ont complété cette étude en montrant que l'utilisation du tétrachlorure de silicium (SiCl_4) entraînait quant à elle, la formation de dérivés de type dichloroborane (RBCl_2).¹⁵⁴

Inspirés par ces travaux, et dans l'objectif de développer une procédure pour réaliser la déprotection des boronates de pinacol *via* l'hydrolyse d'intermédiaires RBF_3K , des recherches supplémentaires ont été menées par A. K. L. Yuen et C. A. Hutton.^{62a} Les auteurs ont montré que diverses bases inorganiques (MOH , M_2CO_3 , MHCO_3 avec $\text{M} = \text{Li}, \text{Na}, \text{K}$) pouvaient être employées pour réaliser l'hydrolyse des organotrifluoroborates de potassium. Dans la catégorie de bases de type MOH , l'efficacité de l'hydrolyse suit l'ordre : $\text{LiOH} > \text{NaOH} > \text{KOH}$. Les auteurs ont justifié cette observation par la valeur plus importante de l'énergie réticulaire¹⁵⁵ du fluorure de lithium formé ($E_r = 1047 \text{ kJ/mol}$), ainsi que sa plus faible solubilité dans l'eau par comparaison avec les fluorures de sodium et de potassium. Cette tendance n'a pas été observée dans le cas de l'utilisation de bases inorganiques de type M_2CO_3 . En effet, chaque base a permis de convertir totalement le sel d'organotrifluoroborate en acide boronique.

Une fois les conditions optimales déterminées, l'étendue de la réaction a été étudiée (Schéma 57, méthode A). Bien que l'hydrolyse fonctionne bien dans la majorité des cas, des résultats moins concluants ont été obtenus avec des aryles *o*-substitués par des groupements hydroxyle ou méthoxy (décomposition ou faible rendement). Afin de pallier ces limitations, une seconde approche utilisant le TMSCl comme fluorophile a été proposée (Schéma 57, méthode B). Les rendements obtenus sont globalement meilleurs et les substrats les plus sensibles (c.-à-d. les acides *o*-hydroxyphényl- et *o*-méthoxyphénylboroniques) ont été convertis avec de bons rendements.

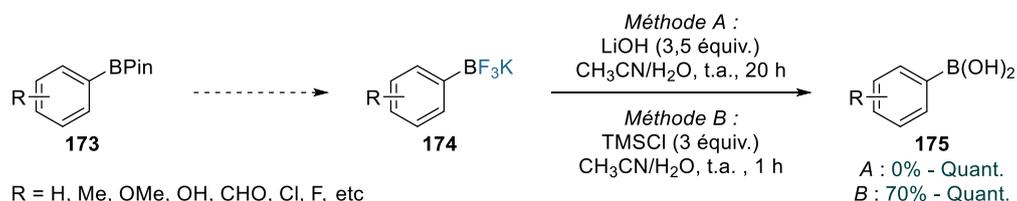


Schéma 57 : Procédures proposées pour l'hydrolyse des RBF_3K .

¹⁵⁴ B. J. Kim, D. S. Matteson, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, 43, 3056–3058.

¹⁵⁵ L'énergie réticulaire (E_r) correspond à la variation d'énergie interne qui accompagne la décomposition d'une mole de solide ionique en ses constituants en phase gazeuse (à 0 K). Plus la valeur de E_r est grande, plus le solide ionique est stable.

D'autres recherches ont montré que ces procédures pouvaient être appliquées à l'hydrolyse de dérivés de type benzothiophène-BF₃K (méthode A)¹⁵⁶ et α -amido alkyl/ α -amido phényl-BF₃K (méthode B, voir Schéma 27).¹⁰⁰

Par ailleurs, d'autres fluorophiles permettent la déprotection des organotrifluoroborates de potassium (Tableau 3). Comme cela a été indiqué dans l'introduction, les organotrifluoroborates ne peuvent pas être purifiés par chromatographie sur colonne car ils sont sensibles à la silice.¹⁴¹ G. A. Molander et son équipe se sont appuyés sur cette propriété et ont employé le gel de silice pour réaliser l'hydrolyse d'acides aryl-, hétéroaryl-, alcényl- et alkylboroniques *via* une procédure plutôt simple à mettre en œuvre (conditions **A**, entrée 1).¹⁵⁷ Seule une filtration du mélange réactionnel, suivie d'une extraction, et de lavages aqueux, sont nécessaires en fin de réaction. Les rendements obtenus sont globalement bons, bien que certains d'entre eux restent modérés du fait de la faible stabilité de certains acides boroniques. Cette même année, G. W. Kabalka et V. Coltuclu ont proposé d'autres conditions réactionnelles.¹⁵⁸ Ils ont tout d'abord montré qu'en présence d'une base (Na₂CO₃ et NaHCO₃), la réaction d'hydrolyse était plus rapide sous irradiation micro-ondes, plutôt que par chauffage classique. Cependant, dans le cas des aryltrifluoroborates de potassium possédant un ou plusieurs groupements électroattracteurs, des sous-produits de protodéboration étaient souvent observés et parfois, dans des quantités importantes. Une observation similaire a par ailleurs été faite lors de l'utilisation de la base de Hünig (DIPEA) dans ce procédé d'hydrolyse. Les auteurs se sont par conséquent tournés vers d'autres réactifs, et ont montré que l'alumine (Al₂O₃) permettait d'hydrolyser de nombreux sels d'organotrifluoroborate. Notons qu'aucune réaction secondaire n'a été observée avec ce fluorophile. La réaction de déprotection est efficace qu'elle soit assistée par micro-ondes (conditions **B**, entrée 2) ou par un chauffage plus long du mélange réactionnel (conditions **C**, entrée 3). Bien qu'aucune étude mécanistique n'ait été réalisée, l'efficacité de l'alumine a été attribuée à la valeur importante de l'énergie réticulaire du fluorure d'aluminium formé ($E_r = 5215$ kJ/mol), ainsi qu'à l'insolubilité dans l'eau des produits formés.

Quelques années plus tard, G. W. Kabalka a montré que le chlorure de fer (III) pouvait être employé comme fluorophile (conditions **D**, entrée 4).¹⁵⁹ Les conditions sont plutôt douces, et les temps de réaction sont généralement courts (30 minutes). Les dérivés portant des groupements électroattracteurs ont été hydrolysés plus rapidement avec cette procédure qu'avec les conditions **A** (1 heure au lieu de 24 heures), justifiant ainsi l'efficacité du chlorure de fer (III). Néanmoins, dans le cas de temps de réaction prolongés, des produits secondaires

¹⁵⁶ S. Akay, W. Yang, J. Wang, L. Lin, B. Wang, *Chem. Biol. Drug Des.* **2007**, *70*, 279–289.

¹⁵⁷ G. A. Molander, L. N. Cavalcanti, B. Canturk, P. S. Pan, L. E. Kennedy, *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 7364–7369.

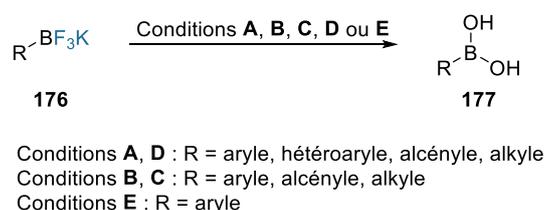
¹⁵⁸ G. W. Kabalka, V. Coltuclu, *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 6271–6272.

¹⁵⁹ D. W. Blevins, M. L. Yao, L. Yong, G. W. Kabalka, *Tetrahedron Lett.* **2011**, *52*, 6534–6536.

issus de réactions de protodéboration sont observés pour les acides boroniques les plus instables. Enfin, comme pour l'alumine, l'efficacité du FeCl₃ comme fluorophile a été attribuée à la valeur importante de l'énergie réticulaire du FeF₃ formé ($E_r = 5870$ kJ/mol) ainsi qu'à sa faible solubilité dans le système de solvants utilisé.

Finalement, notre équipe a montré que le FeCl₃ pouvait être employé en quantité catalytique, en combinaison avec une base (conditions **E**, entrée 5).⁵¹ Par ailleurs, d'autres acides de Lewis tels que AlCl₃, CuCl₂ et ZnCl₂ ont montré une réactivité similaire.

Tableau 3 : Exemples de conditions réactionnelles développées pour déprotéger des sels d'organotrifluoroborate 176.



Entrée	Cond.	Méthode	Rdt (%)	Réf.
1	A	SiO ₂ (1,0 équiv.), H ₂ O, t.a., 1 h - 24 h	53 - 89	157
2	B	Al ₂ O ₃ (2,0 équiv.), H ₂ O, 70 °C, 15 min, <i>Micro-ondes</i>	85 - 95	158
3	C	Al ₂ O ₃ (2,0 équiv.), H ₂ O, 70 °C, 30 min <i>Thermique</i>	82 - 92	158
4	D	FeCl ₃ (1,1 équiv.), THF/H ₂ O, t.a., 25 min - 7 h	70 - 98	159
5	E	FeCl ₃ (5 mol%), imidazole (3,0 équiv.), H ₂ O, t.a., 15 min	76 - 87	51

Dans certains travaux tels que ceux réalisés par G. A. Molander et son équipe, des temps de réaction plus importants ont été nécessaires pour hydrolyser les aryltrifluoroborates possédant des groupements électroattracteurs, par comparaison avec ceux possédant des groupements électrodonneurs.¹⁵⁷ Une étude menée par D. M. Perrin sur les relations structure-réactivité (équation de Hammett), a mis en évidence que la vitesse d'hydrolyse des aryltrifluoroborates est gouvernée par les substituants présents sur l'aryle.¹⁶⁰ En effet, au cours de l'hydrolyse, un intermédiaire difluoroborane (ArBF₂) est formé suite à la perte d'un ion fluorure. Ce composé est stabilisé par résonance, lorsque l'aryle est substitué par un groupement électrodonneur en position *para* (Schéma 58). A l'inverse, les aryldifluoroboranes possédant un groupement

¹⁶⁰ R. Ting, C. W. Harwig, J. Lo, Y. Li, M. J. Adam, T. J. Ruth, D. M. Perrin, *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 4662–4670.

électroattracteur en position *para* ou *mé*ta sont déstabilisés. Notons que l'effet de groupements électrodonneurs positionnés en *ortho* a également été brièvement étudié mais reste complexe.

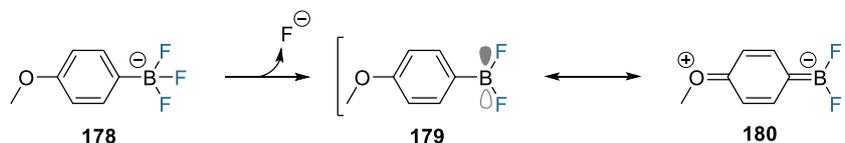


Schéma 58 : Stabilisation par résonance des aryldifluoroboranes.

Ainsi, les aryltrifluoroborates possédant un groupement électrodonneur seront hydrolysés plus rapidement que ceux possédant un groupement électroattracteur.

I.3. Réactions d'interconversion

Parmi tous les dérivés d'acides boroniques protégés, les sels d'organotrifluoroborate sont probablement ceux qui présentent le plus d'exemples de réactions d'interconversion. Notons que les méthodologies employées sont similaires à celles utilisées pour réaliser la déprotection des organotrifluoroborates, l'eau étant juste remplacée par un autre nucléophile.

I.3.1. Utilisation de la silice

G. A. Molander et son équipe ont ainsi adapté les conditions développées avec la silice pour effectuer des réactions d'interconversion.¹⁵⁷ L'addition simultanée de la silice, d'un diol et de l'eau leur a permis d'obtenir divers boronates dérivés du pinacol (**182a**), du (+)-L- ou (-)-D-tartrate de diéthyle (**182b**, **182c**) et du néopentylglycol (**182d**), avec de bons rendements (Schéma 59).

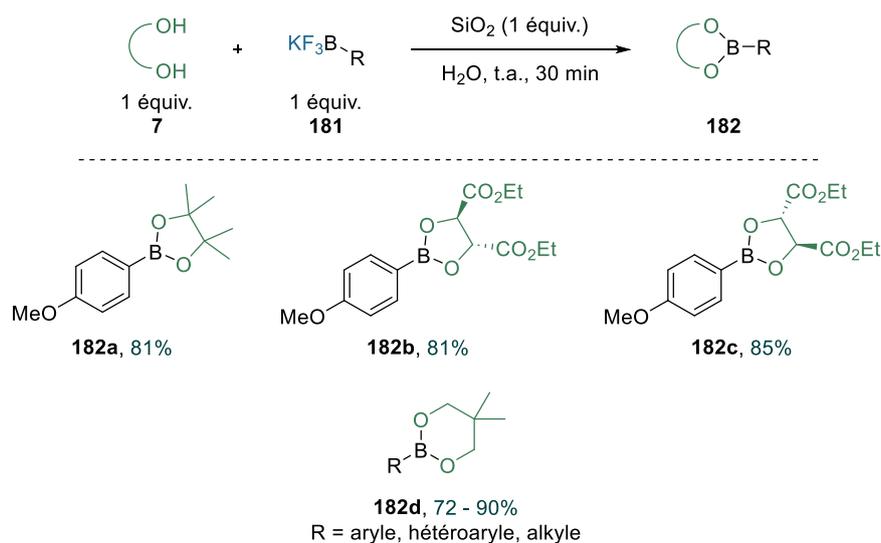


Schéma 59 : Préparation d'esters boroniques **182** à partir d'organotrifluoroborates.

G. A. Molander et son équipe ont appliqué une méthodologie similaire pour la synthèse de divers composés de type azaborininone **185**, **186** et **187** (Schéma 60).¹⁶¹ Dans l'ensemble, des rendements modérés à satisfaisants ont été obtenus, exceptés pour les dérivés de type 1,3,2-benzoxazaborininone **187** qui ont été synthétisés avec des rendements très faibles dans la majorité des cas. Les auteurs ont justifié cette observation par la plus faible nucléophilie de l'atome d'azote du groupement amide, qui diminue sa réactivité. De plus, les phénols O-borylés sont des composés qui sont plus facilement sujets à une dégradation par hydrolyse.

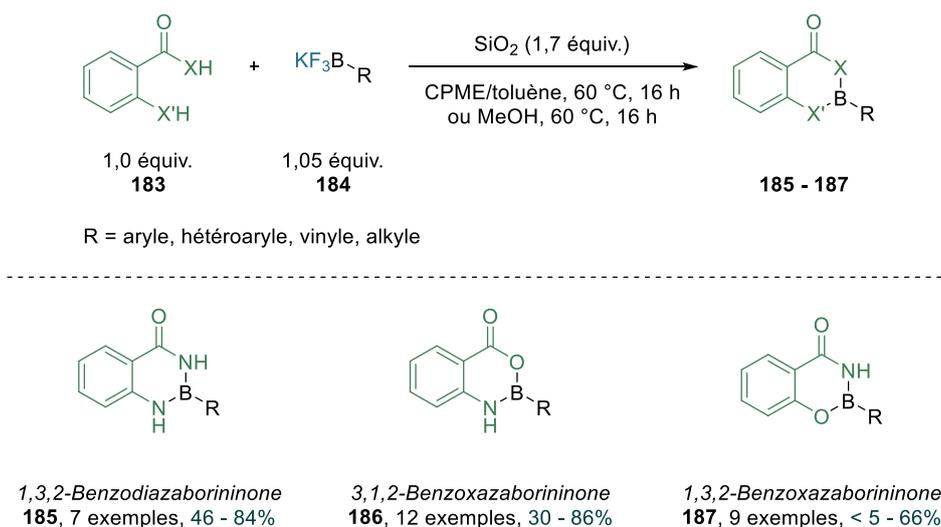


Schéma 60 : Synthèse d'azaborininones à partir d'organotrifluoroborates de potassium.

Au cours de cette même étude, les auteurs ont montré que d'autres fluorophiles pouvaient être employés pour réaliser la synthèse de 1,3,2-benzodiazaborininones. Une conversion totale du phényltrifluoroborate de potassium a par exemple été obtenue avec le trifluorure de bore complexé à l'éthylamine ($F_3B \cdot NH_2Et$). Cependant, l'utilisation de ce fluorophile n'a pas été concluante pour réaliser les réactions d'annélation avec l'acide anthranilique et le salicylamide.

Finalement, J. W. Tomsho *et al.* ont synthétisé des boronates de type MIDA en utilisant la silice comme fluorophile.¹⁶² Les auteurs ont obtenu une dizaine de composés avec des rendements plutôt satisfaisants (59 - 82%).

I.3.2. Utilisation d'autres fluorophiles silylés

En 2004, D. S. Matteson a montré qu'un alkyltrifluoroborate de potassium pouvait être converti en boronate de pinacol par un procédé en deux étapes. Dans un premier temps, le sel a réagit avec le $SiCl_4$ pour donner l'alkyldichloroborane ($RBCl_2$) correspondant, puis les additions

¹⁶¹ G. H. M. Davies, A. Mukhtar, B. Saeednia, F. Sherafat, C. B. Kelly, G. A. Molander, *J. Org. Chem.* **2017**, *82*, 5380–5390.

¹⁶² S. J. Burke, J. M. Gamrat, J. R. Santhouse, D. T. Tomares, J. W. Tomsho, *Tetrahedron Lett.* **2015**, *56*, 5500–5503.

successives de méthanol et de pinacol ont conduit à l'ester boronique avec un excellent rendement de 95%.¹⁵⁴

A l'exception des boronamides de type B(dan), beaucoup d'acides boroniques protégés peuvent être facilement transformés en sels d'organotrifluoroborate. Ainsi, en 2015, C. A. Hutton, J. F. Hooper et Q. I. Churches ont développé une méthode générale pour réaliser l'interconversion d'acides boroniques protégés (principalement des BMIDA) avec d'autres groupements, en passant par des intermédiaires organotrifluoroborates (Schéma 61).¹¹² L'utilisation du chlorure de triméthylsilyle, en combinaison avec une base et un bis nucléophile, s'est avérée efficace pour convertir le phényltrifluoroborate de potassium **118** en de nombreux autres dérivés, avec des rendements bons à excellents.

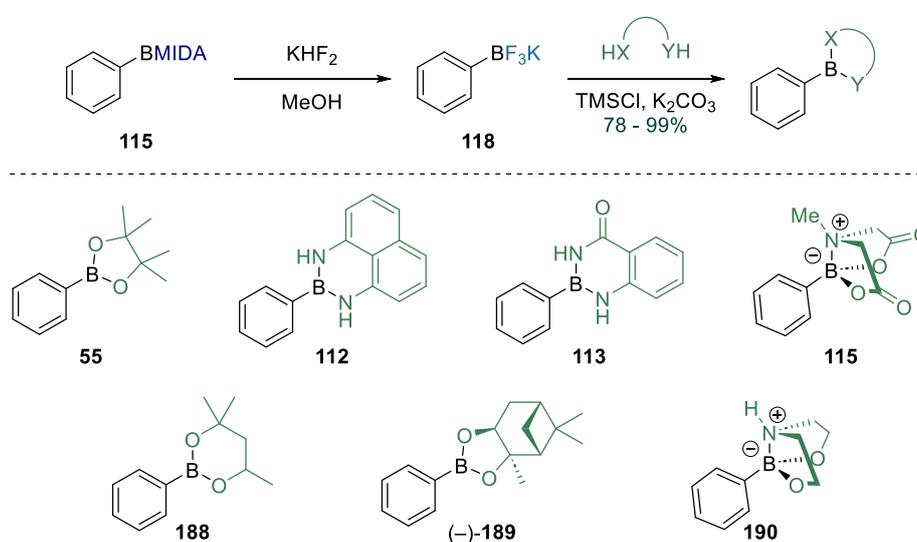


Schéma 61 : Schéma général de la procédure d'interconversion développée par C. A. Hutton et al.

Par ailleurs, cette procédure a été employée pour convertir des alcényl-, hétéroaryl- et alkyltrifluoroborates de potassium en d'autres dérivés borés avec des rendements modérés à excellents (33 - 94%).

I.3.3. Utilisation d'autres fluorophiles

Comme cela a été indiqué précédemment, le trifluorure de bore complexé à l'éthylamine (F₃B•NH₂Et) peut être employé comme fluorophile dans ce type de procédé. G. A. Molander a par exemple réalisé la synthèse d'une quarantaine de benzodiazaboroles **193** par réaction de divers organotrifluoroborates de potassium **191** avec des dérivés de type 1,2-diaminobenzène **192** (Schéma 62).¹⁶³

¹⁶³ G. H. M. Davies, G. A. Molander, *J. Org. Chem.* **2016**, *81*, 3771–3779.

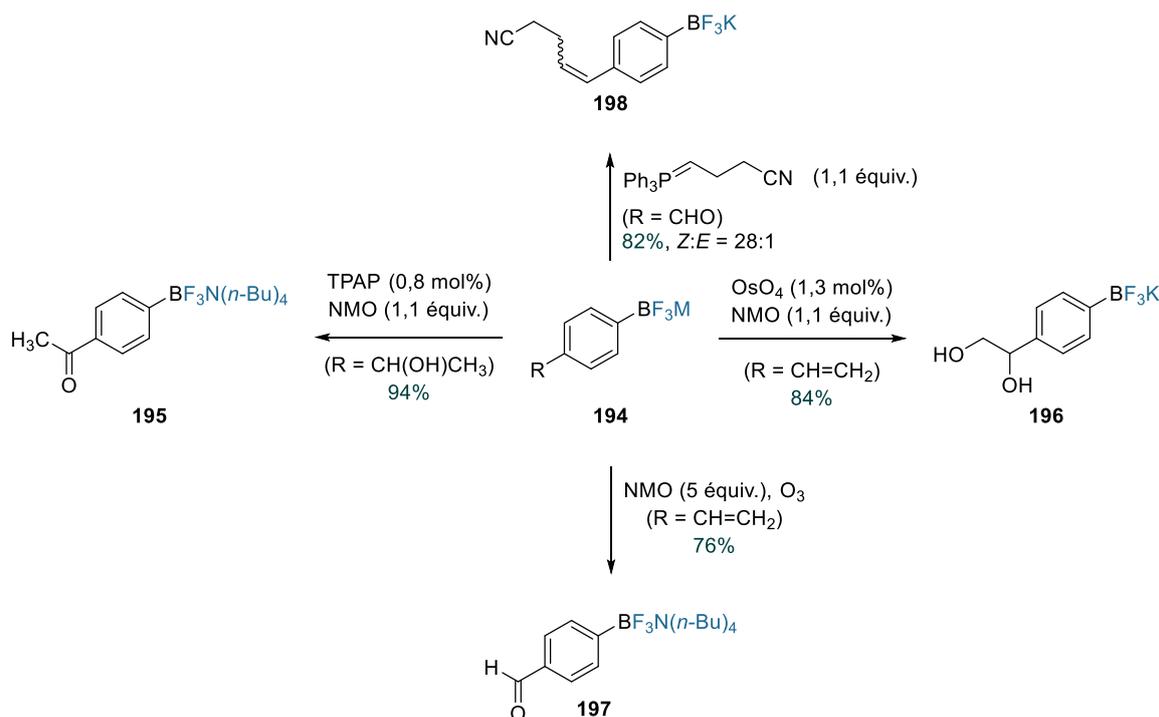


Schéma 63 : Exemples de transformations chimiques réalisées sur des organotrifluoroborates **194**.

Le groupement BF_3K sera également modérément stable en présence d'organolithiens tels que le $n\text{-BuLi}$ et le $t\text{-BuLi}$. Il sera ainsi possible de réaliser des réactions d'échange lithium-halogène en présence d'halogénures d'aryle porteurs d'une unité BF_3K (**199**), puis de faire réagir les intermédiaires lithiés obtenus (**200**) avec divers électrophiles (Schéma 64).¹⁷¹ Notons qu'un excès de KHF_2 est ajouté en fin de réaction pour s'assurer de récupérer quantitativement le sel d'organotrifluoroborate en cas de réactions secondaires indésirables comme l'hydrolyse.

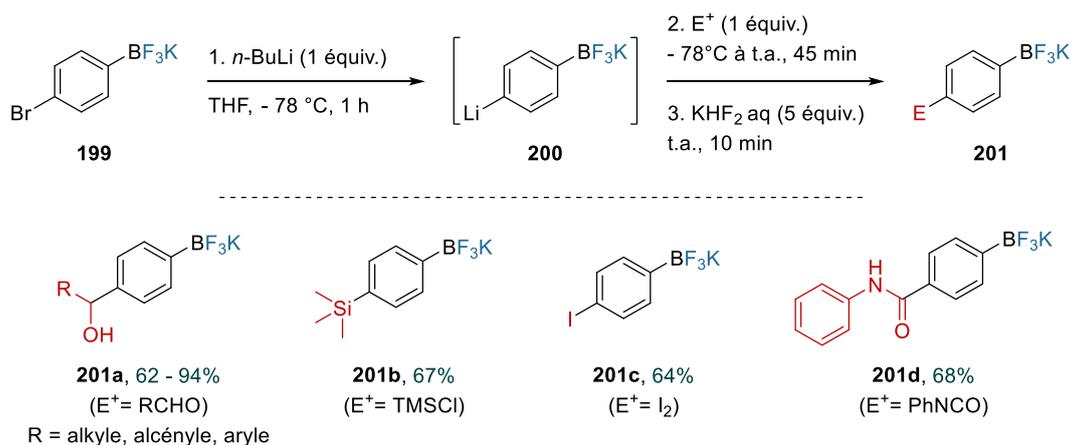


Schéma 64 : Réaction d'échange Br/Li puis piégeage de l'intermédiaire **200** avec divers électrophiles.

¹⁷¹ G. A. Molander, N. M. Ellis, *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 7491–7493.

Outre les réactions permettant la fonctionnalisation des sels d'organotrifluoroborate, ces composés peuvent être employés dans d'autres procédés, incluant des réactions de couplage de Suzuki-Miyaura. Il sera ainsi possible de former des liaisons C–C sp^2-sp ,¹⁷² sp^2-sp^2 ,^{145a,173} ou sp^2-sp^3 .¹⁷⁴

Par ailleurs, R. A. Batey et son équipe ont montré que les organotrifluoroborates peuvent être utilisés comme nucléophiles dans des réactions d'addition-1,2 et -1,4 sur des aldéhydes et des cétones (Schéma 65).¹⁷⁵ Les réactions s'effectuent en présence de quantités catalytiques de $Rh(acac)(CO)_2$ et de 1,4-bis(diphénylphosphino)butane (dppb) ou de 1,1'-bis(diphénylphosphino)ferrocène (dppf). Un point intéressant est que ces réactions sont plus rapides lorsqu'elles sont réalisées avec des sels d'organotrifluoroborate, plutôt qu'avec des acides boroniques.

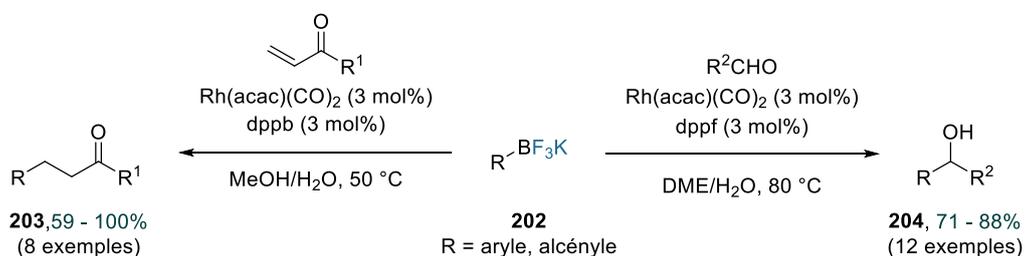


Schéma 65 : Additions-1,2 et -1,4 d'organotrifluoroborates **202** catalysées au rhodium (I).

Une version asymétrique de la réaction d'addition-1,4 d'organotrifluoroborates sur des énonés a été développée.¹⁷⁶ L'optimisation des conditions réactionnelles a permis de démontrer que l'utilisation du catalyseur cationique $[Rh(cod)_2][PF_6]$, en combinaison avec un ligand chiral ((R)-BINAP ou (S)-BINAP), conduisait aux cétones β -fonctionnalisées avec de très bons rendements (70 - 99%) et d'excellents excès énantiomériques (92 - 99%).

D. W. C. MacMillan et H. Kim ont quant à eux développé une méthodologie ne nécessitant pas l'utilisation d'un métal pour réaliser l' α -vinylation énantiosélective d'aldéhydes (**205**). Les auteurs ont en effet montré que les dérivés de type styryl- et vinyl- BF_3K (**206**) peuvent être activés par organocatalyse, et plus spécifiquement par une catalyse SOMO (Schéma 66).¹⁷⁷ Ici, l'énamine **208** formée par réaction entre l'aldéhyde et l'amine secondaire chirale va être oxydée par le nitrate de cérium et d'ammonium (CAN). Le radical cation **209** formé va réagir avec l'organotrifluoroborate pour donner le radical **210** intermédiaire. Ce dernier va être oxydé

¹⁷² G. A. Molander, B. W. Katona, F. Machrouhi, *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 8416–8423.

¹⁷³ (a) G. A. Molander, B. Biolatto, *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 4302–4314. (b) G. A. Molander, L. A. Felix, *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 3950–3956.

¹⁷⁴ (a) S. D. Dreher, P. G. Dormer, D. L. Sandrock, G. A. Molander, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 9257–9259. (b) S. D. Dreher, S. E. Lim, D. L. Sandrock, G. A. Molander, *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 3626–3631.

¹⁷⁵ R. A. Batey, A. N. Thadani, D. V. Smil, *Org. Lett.* **1999**, *1*, 1683–1686.

¹⁷⁶ (a) M. Pucheault, S. Darses, J. P. Genêt, *Eur. J. Org. Chem.* **2002**, 3552–3557. (b) M. Pucheault, S. Darses, J. P. Genêt, *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 6155–6157.

¹⁷⁷ H. Kim, D. W. C. MacMillan, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 398–399.

par le CAN afin de générer le dication **211**, qui subira une élimination sélective de type Peterson (formation du dérivé *trans*) pour former l'iminium **212**. L'hydrolyse de ce dernier conduira à l'aldéhyde α -fonctionnalisé **207** et à la régénération du catalyseur.

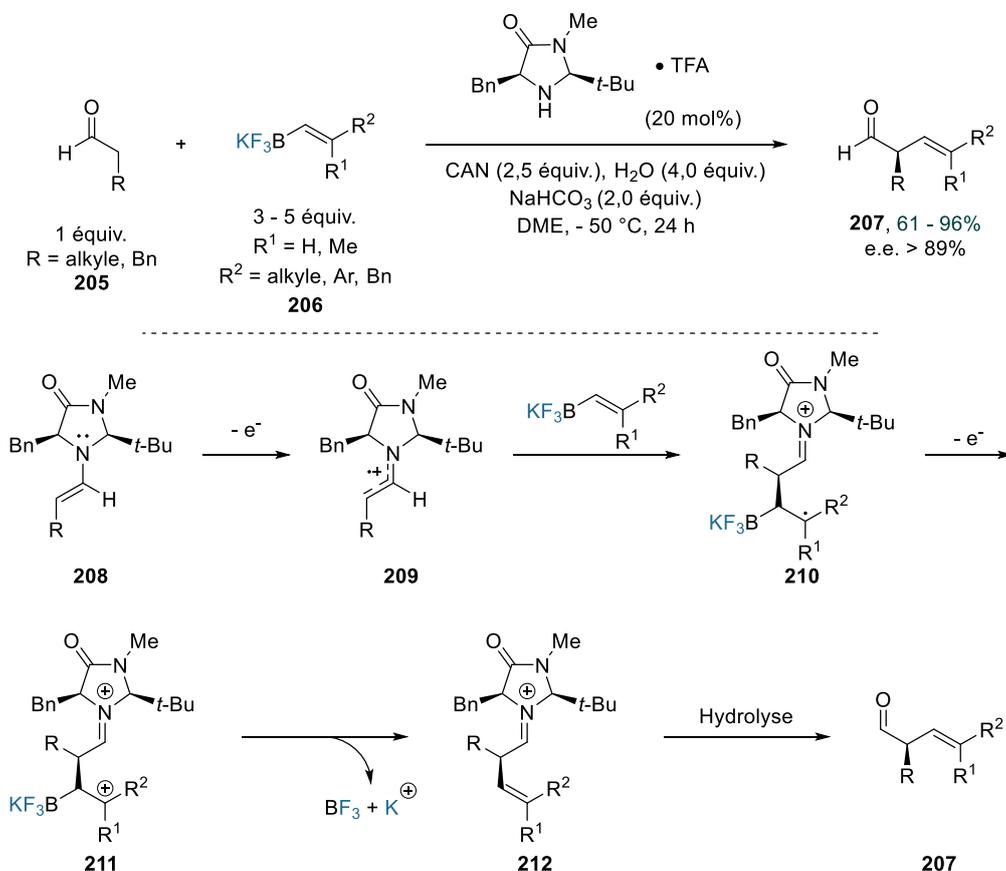


Schéma 66 : α -Vinylation énantiosélective d'aldéhydes **205** via une catalyse SOMO.

II. Les diacides carboxyliques aminés

Initialement introduits en 1986 par R. Contreras et B. Wrackmeyer,¹⁷⁸ les diacides carboxyliques aminés, et plus particulièrement l'acide *N*-méthyliminodiacétique (MIDA) sont des molécules couramment employées comme groupements protecteurs des acides boroniques. Les dérivés résultants de cette protection sont des boronates *N*-coordinés qui possèdent deux liaisons covalentes B–O et une liaison de coordination B–N (Figure 7). La donation des électrons du doublet non liant de l'atome d'azote vers la lacune électronique de l'atome de bore, change l'hybridation de ce dernier qui passe de sp^2 à sp^3 , et adopte par conséquent une géométrie tétraédrique.

¹⁷⁸ T. Mancilla, R. Contreras, B. Wrackmeyer, *J. Organomet. Chem.* **1986**, 307, 1–6.

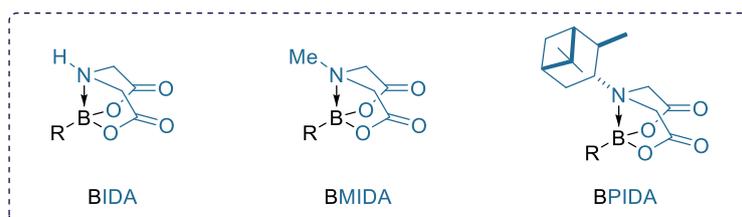


Figure 7 : Exemples de boronates *N*-coordinés dérivés des diacides carboxyliques aminés.

Ces dérivés sont donc particulièrement stables à l'air, à l'humidité, et ils peuvent par conséquent être facilement stockés. De plus, ces boronates *N*-coordinés peuvent être aisément purifiés par recristallisation ou par chromatographie sur colonne puisqu'ils sont stables sur gel de silice. Toutes ces propriétés justifient en partie le fait que de nombreux composés soient aujourd'hui disponibles dans le commerce. Par ailleurs, contrairement aux sels d'organotrifluoroborate, les dérivés de type BMIDA sont solubles dans de nombreux solvants organiques ce qui simplifie leur utilisation.¹⁷⁹ Enfin, notons que les BMIDA sont résistants à de nombreuses transformations chimiques et qu'ils sont par exemple inertes dans des réactions de couplage croisé réalisées en conditions anhydres. Cela s'explique en partie par la rigidité conformationnelle de ces dérivés, rigidité qui a été étudiée par R. Contreras et B. Wrackmeyer puis vingt ans après, par M. D. Burke, et qui sera discutée dans une prochaine partie.^{178,180}

II.1. Protection des acides boroniques

Comme indiqué précédemment, les premières synthèses de dérivés BMIDA et BIDA furent réalisées en 1986.¹⁷⁸ Ces composés ont été obtenus par condensation des diacides carboxyliques aminés correspondants avec l'acide phénylboronique **128**, en utilisant un Dean-Stark. La purification des produits par recristallisation a permis d'obtenir les composés **115** et **213** avec de bons rendements (Schéma 67).

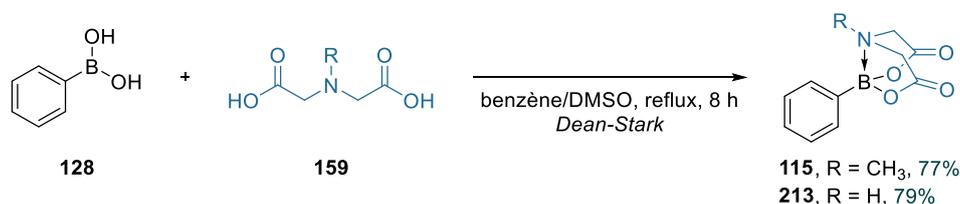


Schéma 67 : Synthèses du phényl-BMIDA **115** et du phényl-BIDA **213** par distillation azéotropique de l'eau.

¹⁷⁹ E. P. Gillis, M. D. Burke, *Aldrichimica Acta* **2009**, *42*, 17–27.

¹⁸⁰ E. P. Gillis, M. D. Burke, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 14084–14085.

Cette procédure a ensuite été améliorée par d'autres groupes de recherche, qui ont généralement remplacé l'utilisation du benzène par celle du toluène. M. D. Burke a notamment réalisé la synthèse de nombreux dérivés de type BMIDA en utilisant des acides (hétéro)aryl-, alcényl- et alkylboroniques, avec d'excellents rendements (88 - 99%).^{8,180} D'autres diacides carboxyliques aminés ($R \neq H, Me$) tels que ceux dérivés du pinène (PIDA)¹⁸¹ ou substitués par un benzyle,¹⁸² ont également été employés avec succès dans ces transformations.

D'autres conditions réactionnelles ont été développées pour accéder aux boronates dérivés du MIDA, en présence ou non d'un agent desséchant.^{183,184} Des températures élevées (~ 100 - 140 °C) sont nécessaires dans tous les cas, mais les rendements sont généralement bons voire quantitatifs.

Bien que ces procédures soient les plus employées, elles rencontrent certaines limitations de par les hautes températures requises. En effet, certains acides boroniques vont avoir tendance à se décomposer avant même de réagir avec le MIDA. De plus, des réactions compétitives de protodéboration peuvent également avoir lieu.

Récemment, M. D. Burke et son équipe ont proposé une méthode alternative pour accéder aux boronates de type MIDA.¹⁸⁵ Pour ce faire, ils ont employé le 4-méthylmorpholine-2,6-dione **215** (anhydride du MIDA) en émettant l'hypothèse que ce dernier pourrait d'une part, agir comme une source de MIDA, et d'autre part, servir d'agent déshydratant et faciliter l'accès aux boronates correspondants. Ces hypothèses se sont vérifiées puisque ces conditions ont permis d'accéder à plusieurs dérivés BMIDA qui n'avaient pas été obtenus par distillation azéotropique de l'eau (**216a-e**), ou alors, avec de plus faibles rendements (**216b-d**) (Schéma 68). Notons que l'éthynyl-BMIDA (**216e**) a été préparé par réaction entre le bromure d'éthynylmagnésium et le borate de triméthyle ($B(OMe)_3$), suivie de l'hydrolyse de l'intermédiaire en conditions acides puis de l'addition de l'anhydride **215** au mélange.

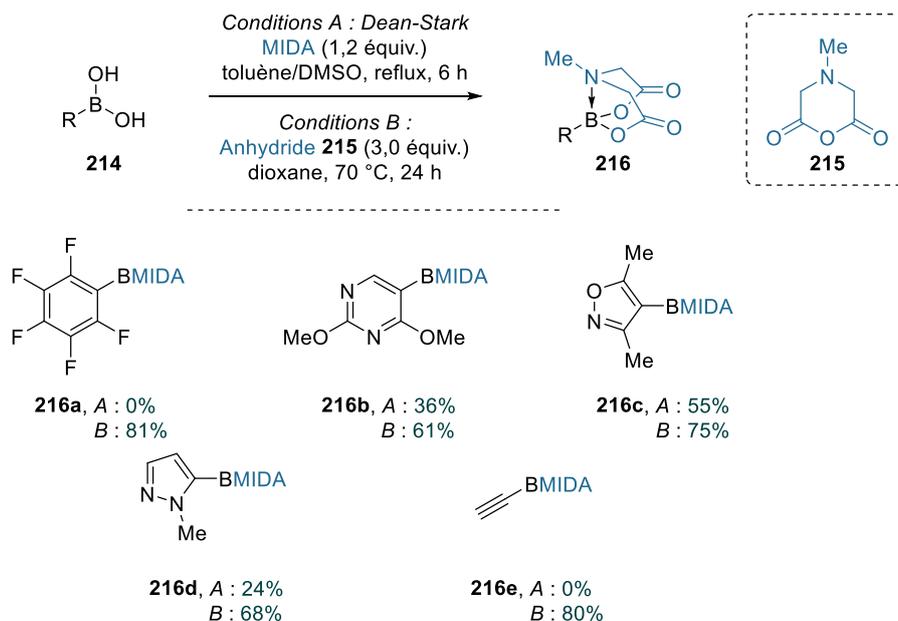
¹⁸¹ J. Li, M. D. Burke, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 13774–13777.

¹⁸² T. Mancilla, L. S. Zamudio-Rivera, H. I. Beltrán, R. Santillan, N. Farfán, *Arkivoc* **2005**, *2005*, 366–376.

¹⁸³ (a) S. J. Ahn, C. Y. Lee, C. H. Cheon, *Adv. Synth. Catal.* **2014**, *356*, 1767–1772. (b) S. J. Ahn, C. Y. Lee, N. K. Kim, C. H. Cheon, *J. Org. Chem.* **2014**, *79*, 7277–7285.

¹⁸⁴ (a) J. E. Grob, J. Nunez, M. A. Dechantsreiter, L. G. Hamann, *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 4930–4940. (b) C. W. Muir, J. C. Vantourout, A. Isidro-Llobet, S. J. F. Macdonald, A. J. B. Watson, *Org. Lett.* **2015**, *17*, 6030–6033.

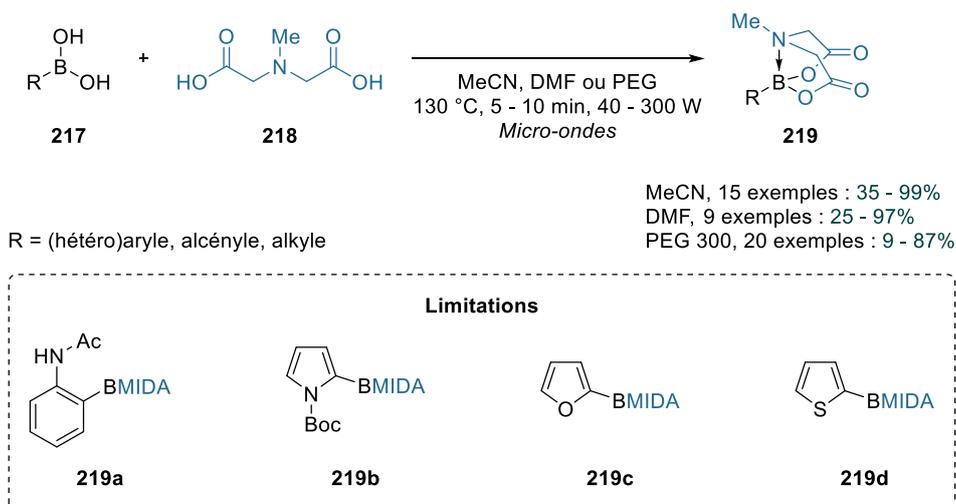
¹⁸⁵ A. M. Kelly, P. J. Chen, J. Klubnick, D. J. Blair, M. D. Burke, *Org. Lett.* **2020**, *22*, 9408–9414.



*Schéma 68 : Synthèse de dérivés de type BMIDA **216** via l'utilisation de l'anhydride **215**.*

Dans cette même étude, les auteurs ont mis au point un nouveau protocole pour la purification de ces composés, basé sur l'utilisation de colonnes de centrifugation. Ils ont ainsi obtenu une vingtaine de composés avec des rendements faibles à excellents (26 - 93%).

Finalement, une dernière méthodologie de synthèse a été développée par J. Spencer et son équipe (Schéma 69).¹⁸⁶ Celle-ci repose sur l'utilisation des micro-ondes et nécessite des temps de réaction courts (5 - 10 minutes). Quatre acides (hétéro)arylborationiques n'ont toutefois pas pu être protégés : pour le composé **219a**, aucune conversion n'a été observée, tandis que pour les trois autres dérivés **219b-d**, des quantités trop importantes d'impuretés (probablement issues de réactions de protodéboration) étaient présentes.



*Schéma 69 : Synthèse de boronates dérivés du MIDA (**219**) assistée par micro-ondes.*

¹⁸⁶ A. J. Close, P. Kemmitt, M. K. Emmerson, J. Spencer, *Tetrahedron* **2014**, *70*, 9125–9131.

II.2. Déprotection des dérivés de type BMIDA

Les boronates dérivés du MIDA sont des composés plutôt stables dans l'eau. M. Sugimoto et son équipe ont par exemple montré que le phényl-BMIDA possède un temps de demi-vie de 140 heures dans un mélange H₂O/DMSO, à 24 °C (voir Schéma 34).¹¹⁰

L'hydrolyse de ces composés est également lente dans d'autres solvants protiques tels que le méthanol, mais elle peut être accélérée par la chauffe du mélange réactionnel ou l'addition d'une base. En 2007, M. D. Burke et E. P. Gillis ont par exemple montré que l'utilisation d'une solution aqueuse de NaOH 1 M permettait de déprotéger rapidement les dérivés BMIDA porteurs d'un groupement aryle (**221a-c**), hétéroaryle (**221d**), styryle (**221e**) ou alkyle (**221f**) (Schéma 70).⁸ Par ailleurs, ils ont montré que les réactions de déprotection pouvaient aussi être réalisées dans le méthanol, avec une solution aqueuse de NaHCO₃.^{8,180} Des temps de réaction plus longs (3 h 30 - 6 h) sont cependant requis pour atteindre de bons rendements.

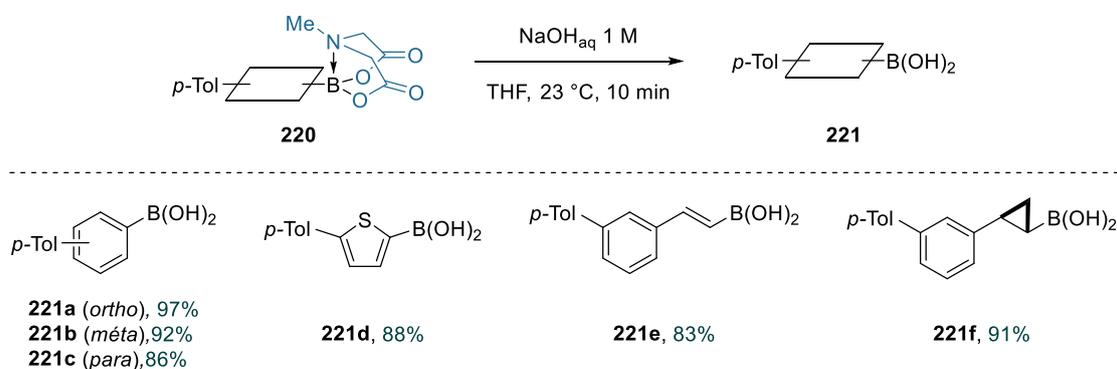


Schéma 70 : Déprotection de dérivés de type BMIDA **220** en conditions basiques.

En 2009, M. D. Burke, E. P. Gillis et D. M. Knapp ont développé des conditions réactionnelles permettant de contrôler la vitesse d'hydrolyse des boronates dérivés du MIDA.¹⁴ L'utilisation de K₃PO₄, dans un mélange dioxane/H₂O, permet de libérer les acides boroniques entre 30 minutes et 24 heures selon la température. Il est à noter que tous les composés étudiés (c.-à-d., les aryl-, hétéroaryl-, alcényl-, alkylboronates de type MIDA) ont eu un comportement similaire face à l'hydrolyse, ce qui n'est généralement pas le cas avec d'autres dérivés tels que les esters boroniques.

Afin d'expliquer les variations de cinétiques d'hydrolyse observées, une étude complémentaire a été menée.¹⁸⁷ Cette dernière a mis en évidence l'implication de deux mécanismes d'hydrolyse différents selon les conditions réactionnelles employées : le premier mécanisme implique l'utilisation de NaOH et permet une hydrolyse rapide des boronates BMIDA, le second est quant à lui dit « neutre » et entraîne une hydrolyse plus lente de ces dérivés.

¹⁸⁷ J. A. Gonzalez, O. M. Ogba, G. F. Morehouse, N. Rosson, K. N. Houk, A. G. Leach, P. H. Y. Cheong, M. D. Burke, G. C. Lloyd-Jones, *Nat. Chem.* **2016**, *8*, 1067–1075.

Lorsque l'hydrolyse est réalisée en présence de soude, le mécanisme réactionnel fait intervenir la rupture d'une liaison C–O pour donner l'intermédiaire **225-Na** (Schéma 71). Ce dernier va être plus facilement sujet à l'hydrolyse que la molécule **222** puisqu'il possède un groupement carboxylate libre, et une liaison B–N plus labile. Ainsi, la molécule d'eau, assistée par le carboxylate libre, attaque l'atome de bore puis la rupture d'une liaison B–O donne l'acide boronique **227** et **218-Na₂**.

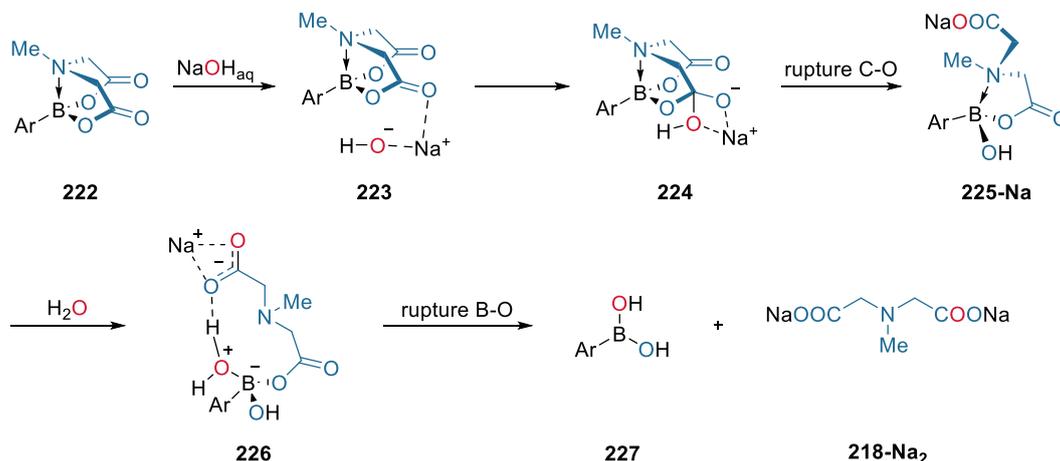


Schéma 71 : Mécanisme proposé pour l'hydrolyse de **222** en présence de NaOH.

Concernant le second mécanisme, les auteurs ont montré que le chemin réactionnel possédant une énergie minimale présente une première étape de substitution ($\text{S}_{\text{N}}2$) par une molécule d'eau afin d'obtenir l'intermédiaire **228** (Schéma 72). Cette étape sera ensuite suivie de la rupture d'une liaison B–O qui entraînera une ouverture de cycle, et la formation de l'espèce **225-H**. Une seconde substitution nucléophile de l'eau puis un transfert de proton intramoléculaire permettront de générer l'intermédiaire **229b**. Enfin, l'acide arylboronique **227** et le MIDA **218** seront libérés après une dernière étape de rupture de liaison B–O.

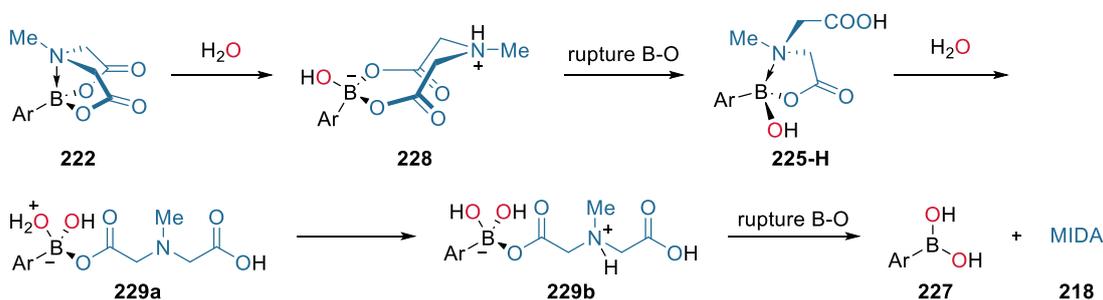
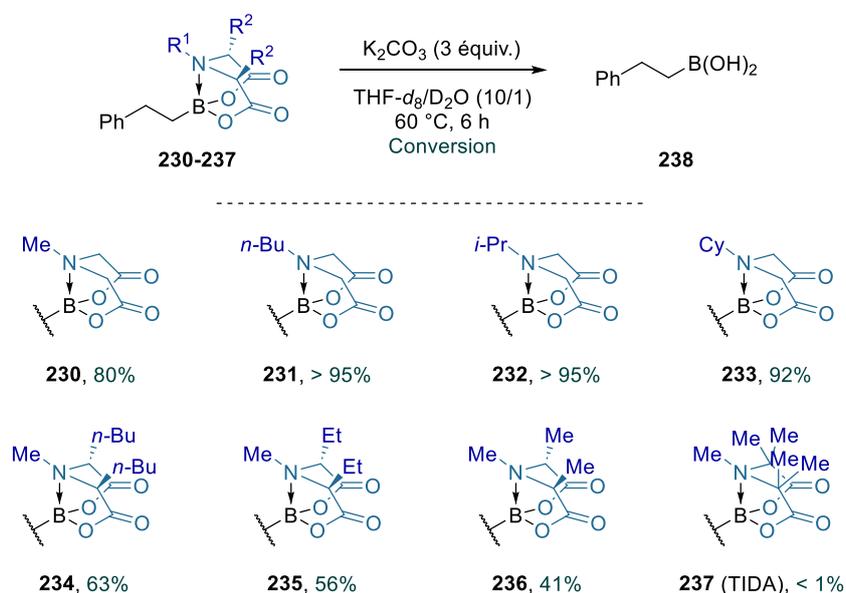


Schéma 72 : Mécanisme proposé pour l'hydrolyse de **222** dans l'eau.

Notons que ces deux mécanismes peuvent très bien opérer en parallèle, et que la vitesse relative de la déprotection peut être facilement quantifiée par RMN en utilisant de l'eau $^{18}\text{OH}_2$ (étude de l'incorporation de l'oxygène ^{18}O). Par exemple, en utilisant cette technique, M. D. Burke a montré que les réactions de déprotection avec le K_2CO_3 s'effectuaient selon le second

mécanisme, puisque l'incorporation de l'oxygène ^{18}O au sein du MIDA n'a été que très faible (1%).¹⁸⁸ Enfin, ces travaux ont mis en évidence que peu importe la cinétique de l'hydrolyse, cette dernière sera gouvernée par divers facteurs tels que le pH ou le taux d'échange entre les phases (milieu hétérogène).

Les groupements organiques présents sur l'atome de bore ou sur le diacide carboxylique aminé ont un impact majeur sur la stabilité des boronates *N*-coordinés.¹⁴ En effet, récemment, M. D. Burke et son équipe ont montré que la présence de groupements alkyles plus encombrés sur l'atome d'azote (**231-233**) permet d'augmenter la vitesse d'hydrolyse (Schéma 73).¹⁸⁸ L'ajout de deux groupements alkyles sur les carbones en α de l'azote (**234-236**) semble quant à lui, augmenter la stabilité des dérivés. Enfin, des résultats remarquables ont été obtenus avec le boronate de type TIDA (**237**), qui s'avère très résistant à l'hydrolyse lorsqu'elle est réalisée avec du carbonate de potassium.



Sch\u00e9ma 73 : \u00c9tude de la stabilit\u00e9 de divers boronates *N*-coordin\u00e9s en milieu basique.

II.3. R\u00e9actions d'interconversion

En 2012, l'\u00e9quipe de S. L. Buchwald a r\u00e9alis\u00e9 la synth\u00e8se d'un alc\u00e9nyltrifluoroborate de potassium \u00e0 partir d'un d\u00e9riv\u00e9 de type MIDA.¹⁸⁹ Cependant, cette transformation a \u00e9t\u00e9 effectu\u00e9e en pr\u00e9sence de soude, entra\u00eenant par cons\u00e9quent la formation interm\u00e9diaire de l'acide boronique, avant la r\u00e9action avec le KHF_2 . Deux ans plus tard, J. W. Bode et H. Noda ont montr\u00e9 que l'utilisation de soude n'\u00e9tait pas n\u00e9cessaire, et ont converti deux acylboronates

¹⁸⁸ D. J. Blair, S. Chitti, M. Trobe, D. M. Kostyra, H. M. S. Haley, R. L. Hansen, S. G. Ballmer, T. J. Woods, W. Wang, V. Mubayi, M. J. Schmidt, R. W. Pipal, G. F. Morehouse, A. M. E. Palazzolo Ray, D. L. Gray, A. L. Gill, M. D. Burke, *Nature* **2022**, *604*, 92–97.

¹⁸⁹ A. T. Parsons, T. D. Senecal, S. L. Buchwald, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 2947–2950.

dérivés du MIDA (**239**), en acyltrifluoroborates de potassium (**240**), avec de très bons rendements (Schéma 74).¹⁶⁴

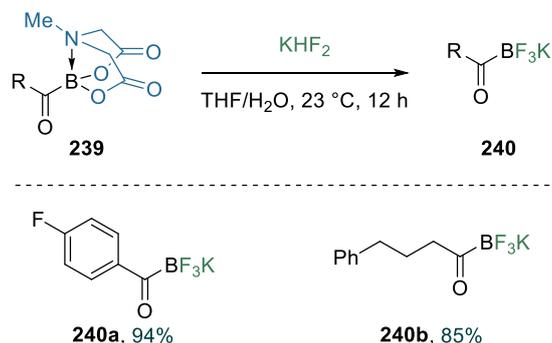
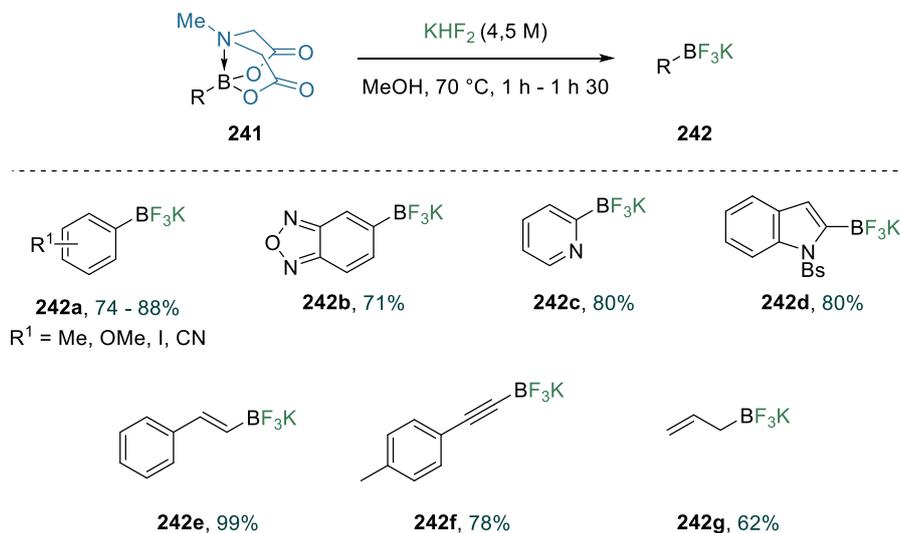


Schéma 74 : Conversion d'acylboronates de type MIDA en sels d'acylorganotrifluoroborate.

C. A. Hutton et son équipe ont ensuite optimisé les conditions réactionnelles pour convertir les boronates *N*-coordinés en sels d'organotrifluoroborate.¹¹² Plus particulièrement, les auteurs n'ont observé aucune conversion de l'ester phénylboronique dérivé du MIDA (PhBMIDA, **115**) lorsque la réaction a été réalisée dans le méthanol, à température ambiante, pendant une heure. Cependant, une seconde expérience effectuée à 70 °C leur a permis d'isoler le phényltrifluoroborate de potassium avec un très bon rendement de 90%.

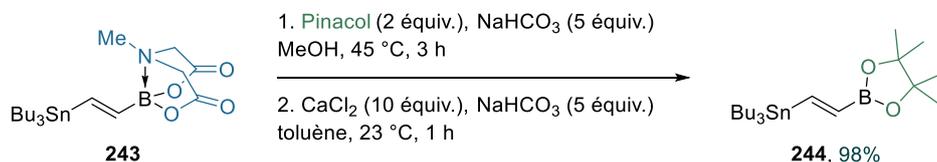
L'étendue de cette méthodologie a montré que la transformation de divers composés de type aryl-, hétéroaryl-, vinyl- et alcynyl-BMIDA (**241**), en sels d'organotrifluoroborate (**242**), opérait avec des rendements satisfaisants à excellents (Schéma 75).



*Schéma 75 : Conversion de dérivés BMIDA **241** en sels d'organotrifluoroborate **242**.*

D'autres groupes de recherche se sont également intéressés aux réactions d'interconversion des boronates dérivés du MIDA. En 2011, il a par exemple été montré par M. D. Burke et son équipe que l'acide boronique protégé **243** pouvait être converti en boronate de pinacol **244**

avec un excellent rendement (Schéma 76).¹⁹⁰ La séquence réactionnelle est ici composée de deux étapes, avec tout d'abord, la déprotection du BMIDA, qui est suivie de la réaction du pinacol avec l'acide boronique intermédiairement formé. Le traitement du mélange brut par du CaCl₂ et du NaHCO₃ permet ensuite d'éliminer le pinacol en excès.



*Schéma 76 : Conversion du dérivé BMIDA **243** en boronate de pinacol **244**.*

Cette procédure a également été utilisée quelques années plus tard par M. D. Burke pour transformer une dizaine de dérivés de type polyène-BMIDA en boronates de pinacol (91 - 99%).¹⁰

Une méthodologie similaire, mais ne nécessitant pas l'utilisation d'une base a été développée en 2011, par M. D. Burke et J. Li, pour convertir le dérivé BPIDA **245** en ester boronique dérivé du pinacol **246** (Schéma 77).¹⁸¹ Cette réaction a conduit au produit désiré avec un rendement de 84%, tandis que le groupement chiral PIDA a pu être récupéré à hauteur de 96%.



*Schéma 77 : Conversion du BPIDA **245** en boronate de pinacol **246** sans base.*

Finalement, X. Pan et C. He ont récemment montré qu'il était possible de convertir les groupements BMIDA présents sur des polymères, en boronates dérivés du pinacol et de l'éthylène glycol ou en sels d'organotrifluoroborate.¹⁹¹ Les polymères résultants de cette transformation ont pu être facilement isolés par précipitation dans du méthanol froid.

II.4. Exemples d'applications

De par l'inertie du groupement BMIDA, ces boronates vont pouvoir être employés dans de nombreux procédés au cours desquels l'unité BMIDA restera intacte (Schéma 78).

En 2008, M. D. Burke et E. P. Gillis ont notamment montré que diverses transformations chimiques pouvaient être réalisées sur des dérivés de type aryl-BMIDA, incluant des réactions de protection/déprotection d'alcools (**247-248**), des réactions d'Appel (**249**) ou encore

¹⁹⁰ S. Fujii, S. Y. Chang, M. D. Burke, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 7862–7864.

¹⁹¹ C. He, X. Pan, *Macromolecules* **2020**, *53*, 3700–3708.

certaines réactions de réduction (NaBH_4) ou d'oxydation (**250**) (Swern, Dess-Martin, TPAP/NMO).¹⁸⁰ De façon intéressante, l'unité BMIDA tolère également les conditions d'oxydation de Jones (**251**, $\text{H}_2\text{SO}_4/\text{CrO}_3$), ce qui n'est pas le cas de nombreux autres dérivés borés (acide boronique, Bpin, B(dan), BF_3K , DABO) qui vont avoir tendance à se décomposer dans ces conditions.

La fonction BMIDA sera également compatible avec les conditions employées pour les réactions d'oléfination (Horner-Wadsworth-Emmons, Takai), d'amination réductrice ou encore d'aldolisation d'Evans. Elle sera cependant dégradée lors de l'utilisation de nucléophiles/réducteurs forts tels que le LiAlH_4 , le DIBAL, le TBAF ainsi que certains alkoxydes métalliques.¹⁸⁰

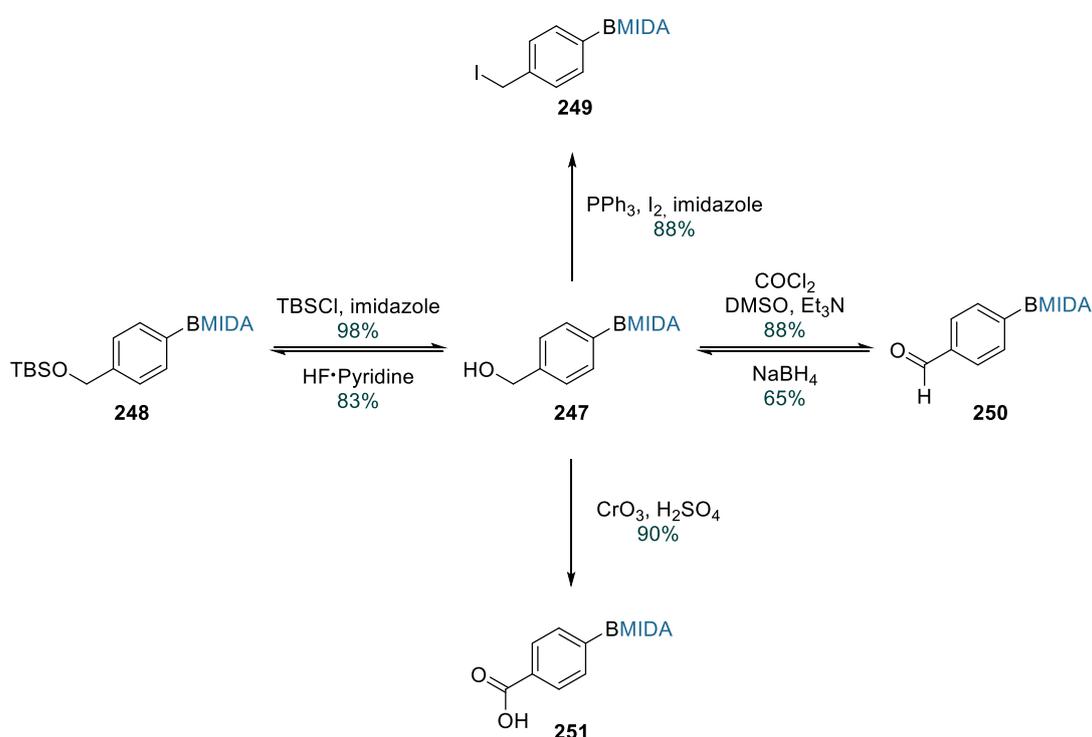


Schéma 78 : Exemples de transformations réalisées sur le BMIDA **247**.

Outre les arylboronates dérivés du MIDA, M. D. Burke a montré que d'autres composés tels que les bromovinyl-, vinyl-, ou encore éthylnyl-BMIDA pouvaient être tolérants à de nombreuses transformations chimiques, incluant des réactions de couplage croisé (Heck, Stille, Sonogashira, etc),¹⁹² de métathèse croisée, d'hydrogénation, de cyclopropanation ou encore d'époxydation.¹⁹³ M. D. Burke a par ailleurs développé l'auxiliaire chiral PIDA (acide iminodiacétique dérivé du pinène), qu'il a notamment utilisé en synthèse asymétrique pour effectuer des réactions d'époxydation d'alcénylboronates **252** (Schéma 79).¹⁸¹ Des

¹⁹² E. M. Woerly, J. R. Struble, N. Palyam, S. P. O'Hara, M. D. Burke, *Tetrahedron* **2011**, 67, 4333–4343.

¹⁹³ (a) B. E. Uno, E. P. Gillis, M. D. Burke, *Tetrahedron* **2009**, 65, 3130–3138. (b) J. R. Struble, S. J. Lee, M. D. Burke, *Tetrahedron* **2010**, 66, 4710–4718.

rendements satisfaisants ainsi que des rapports diastéréoisomériques (r.d.) jusqu'à 20 : 1 ont été obtenus pour la plupart des composés **253**.

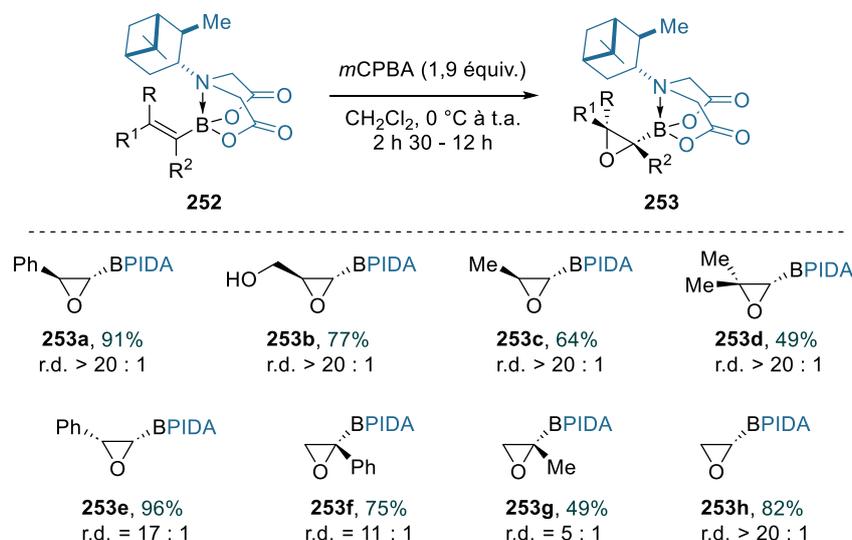


Schéma 79 : Epoxydation diastérosélective d'alcénylboronates dérivés du PIDA (**252**).

En 2009, M. D. Burke et son équipe ont décrit le couplage d'acides boroniques instables avec des chlorures d'aryle.¹⁴ Pour ce faire, des conditions réactionnelles basiques relativement douces (c.-à-d. utilisation de K_3PO_4) ont été utilisées pour réaliser une hydrolyse « lente » des boronates dérivés du MIDA **255**. Les acides boroniques les plus instables ont ainsi pu être libérés *in situ*, à une vitesse contrôlée, ce qui a limité leur dégradation au sein du mélange réactionnel, et permis leur couplage (Schéma 80).

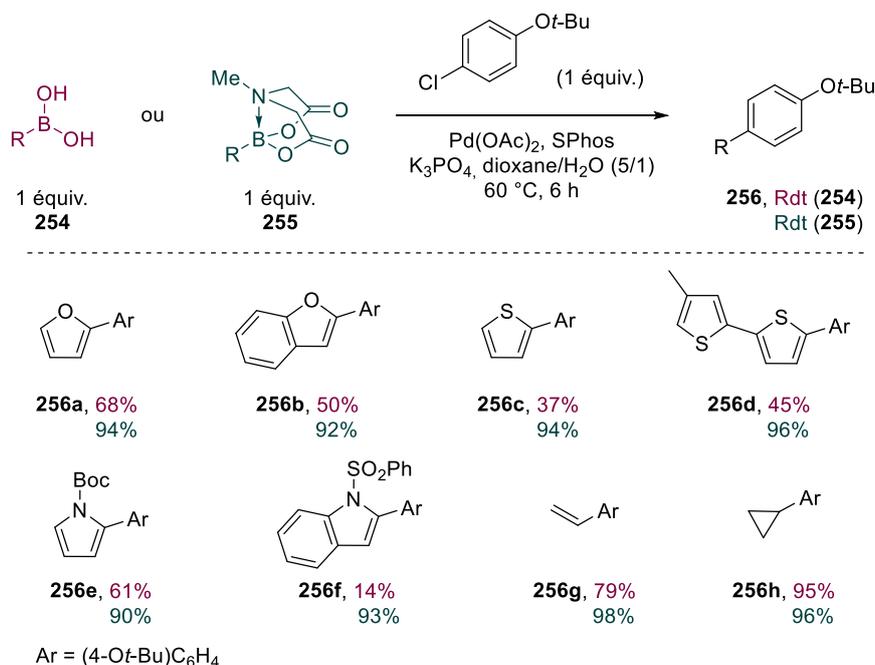


Schéma 80 : Couplage d'acides boroniques instables avec des chlorures d'aryle par hydrolyse lente de boronates dérivés du MIDA **255**.

Cette possibilité de contrôler l'hydrolyse des dérivés de type BMIDA a également été exploitée dans de multiples couplages croisés itératifs (ICC).^{8,10,179,194} Deux stratégies générales ont été développées (Schéma 81)¹⁹⁰ : la première (stratégie **A**) repose sur une réaction de couplage entre un acide boronique **257** et un halogénure d'aryle substitué par un boronate de type MIDA **258**. Une fois le couplage effectué, l'addition d'une solution aqueuse de NaOH permet la libération d'un nouvel acide boronique qui peut à son tour réagir dans une autre réaction de couplage.

La stratégie **B** consiste quant à elle à faire réagir un halogénure d'aryle **260** avec un dérivé aromatique possédant deux groupes borés (B(OH)₂ et BMIDA, **261**). Le couplage sera régiosélectif sur l'acide boronique, et conduira à la formation d'un nouveau dérivé aryl-BMIDA **259**. L'hydrolyse, suivie de l'halogénéation de ce dernier, génère un nouvel halogénure d'aryle qui peut ensuite être engagé dans une autre réaction de couplage.

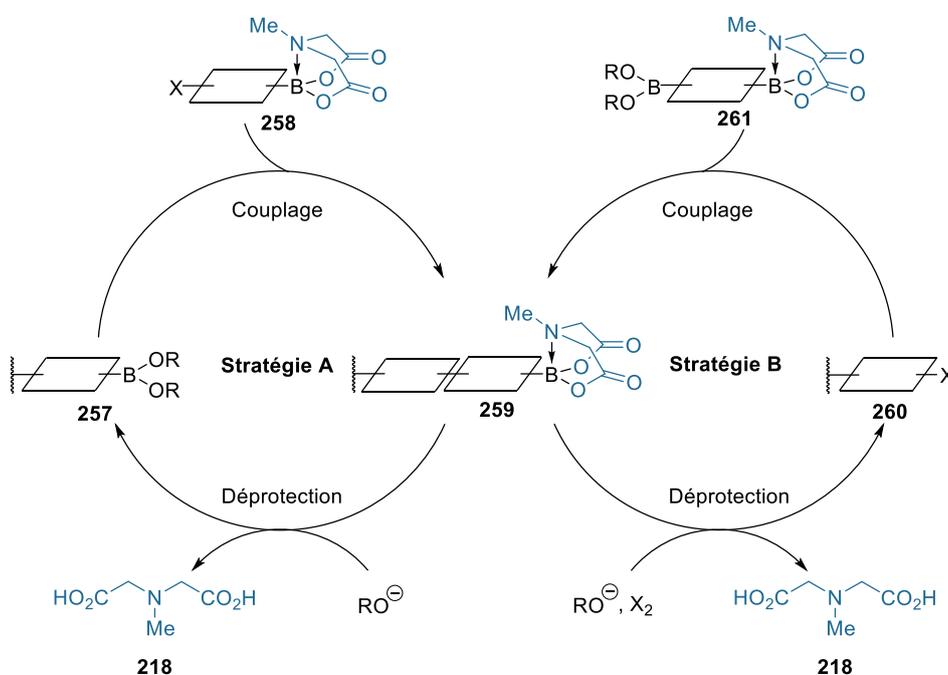


Schéma 81 : Couplages croisés itératifs (ICC) des boronates de type MIDA.

Ces stratégies se sont avérées très efficaces et ont permis la synthèse de molécules complexes. Parmi les molécules préparées, on peut citer la Ratanhine **262** (produit naturel), la (-)-Péridinine **263** (caroténoïde, pigment) ou encore la Crocacine C **264** (inhibiteur de transport d'électrons) (Figure 8).^{194b}

¹⁹⁴ (a) J. L. Suk, K. C. Gray, J. S. Paek, M. D. Burke, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 466–468. (b) J. Li, A. S. Grillo, M. D. Burke, *Acc. Chem. Res.* **2015**, *48*, 2297–2307. (c) J. Li, S. G. Ballmer, E. P. Gillis, S. Fujii, M. J. Schmidt, A. M. E. Palazzolo, J. W. Lehmann, G. F. Morehouse, M. D. Burke, *Science* **2015**, *347*, 1221–1226.

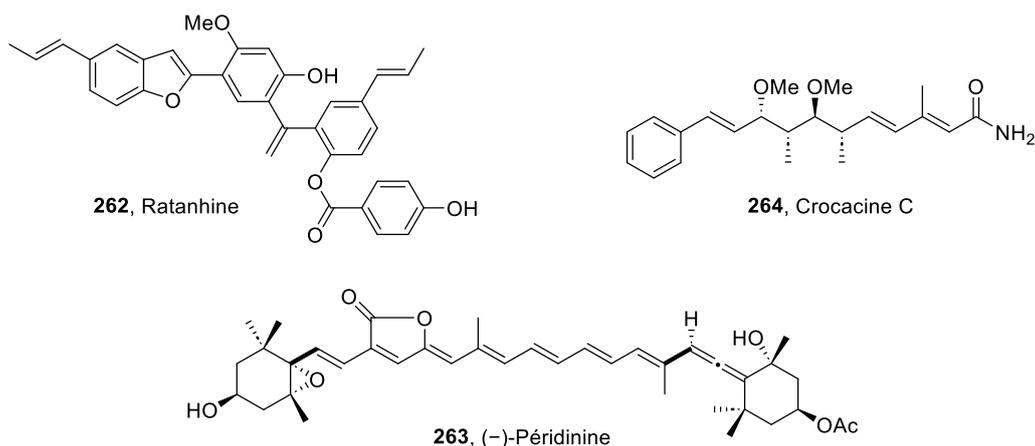


Figure 8 : Exemples de molécules complexes synthétisées par ICC à partir de boronates dérivés du MIDA.

III. La diéthanolamine (DEA) et ses dérivés

Initialement introduits en 1955 par R. L. Letsinger et I. Skoog,¹⁹⁵ les boronates dérivés de la diéthanolamine (DABOs) sont des molécules couramment employées comme partenaires dans les réactions de couplage croisé de type Suzuki-Miyaura. Ces dérivés possèdent deux liaisons covalentes B–O et une liaison de coordination B–N, cette dernière étant formée par donation des électrons du doublet non liant de l'atome d'azote, à l'atome de bore (Figure 9).

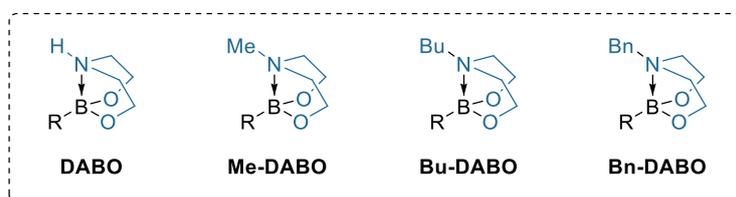


Figure 9 : Exemples de boronates N-coordinés dérivés de la diéthanolamine.

Bien que structurellement similaires aux boronates de types BIDA/BMIDA, les DABOs et autres dérivés présentés sur la Figure 9 sont moins robustes. En effet, il a été montré au travers d'études RMN que les dérivés DABO et Me-DABO **265** peuvent subir un retournement conformationnel qui expose temporairement l'orbitale vacante de l'atome de bore (Schéma 82, éq. 1).¹⁹⁶ Cela n'est néanmoins pas le cas avec les boronates BIDA et BMIDA **266**, qui vont présenter une rigidité conformationnelle importante, même à de très hautes températures (Schéma 82, éq. 2).^{17,178,180}

Deux hypothèses ont été proposées pour justifier cette observation. D'une part, la présence de groupements carboxylates sur la molécule **266** diminue la densité électronique autour de l'atome de bore et par conséquent, augmente l'acidité de Lewis de ce dernier et renforce

¹⁹⁵ R. L. Letsinger, I. Skoog, *J. Am. Chem. Soc.* **1955**, *77*, 2491–2494.

¹⁹⁶ R. Contreras, C. García, T. Mancilla, B. Wrackmeyer, *J. Organomet. Chem.* **1983**, *246*, 213–217.

l'interaction B–N. D'autre part, l'introduction de groupements possédant un carbone hybridé sp^2 (C=O) diminue la flexibilité du système, et limite ainsi le changement de conformation de la molécule **266**.¹⁷⁸

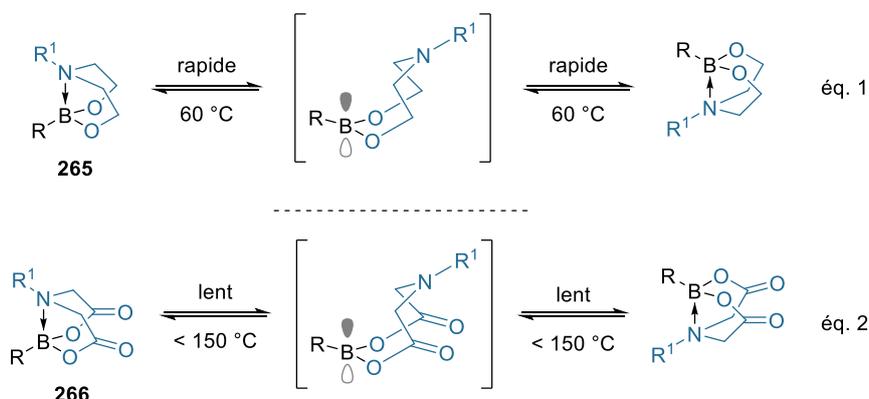


Schéma 82 : Conformations des boronates N-coordinés **265** et **266** en fonction de la température.

Les boronates N-coordinés dérivés de la diéthanolamine restent cependant particulièrement stables à l'air ainsi qu'à l'humidité ambiante. Ces composés sont des solides qui peuvent être facilement purifiés par chromatographie sur colonne ou par recristallisation. Ainsi, l'utilisation de la DEA comme groupement protecteur permettra la purification, la caractérisation et la conservation des acides boroniques les plus instables.

III.1. Protection des acides boroniques

Bien qu'il soit possible de réaliser la protection des acides boroniques par distillation azéotrope de l'eau,¹⁹⁷ ou *via* l'addition d'un agent déshydratant ($MgSO_4$, Na_2SO_4 , tamis moléculaire),¹⁹⁸ le recours à des techniques de déshydratation n'est généralement pas nécessaire puisque ces boronates N-coordinés ne vont être solubles que dans peu de solvants, et qu'ils auront par conséquent tendance à précipiter au cours de la réaction. S. D. Rychnovsky et M. K. Reilly ont par exemple tiré profit de cette propriété pour synthétiser une quinzaine de composés (**268**) avec des rendements satisfaisants à quantitatifs (Schéma 83).¹⁹⁹ Il est à noter que la réaction de protection n'a pas fonctionné avec l'acide 2,6-diméthylphénylboronique, probablement à cause de l'encombrement stérique trop important autour de l'atome de bore.

¹⁹⁷ A. Oehlke, A. A. Auer, K. Schreiter, K. Hofmann, F. Riedel, S. Spange, *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 3316–3322.

¹⁹⁸ (a) C. D. Davies, S. P. Marsden, E. S. E. Stokes, *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 8513–8516. (b) B. Abarca, R. Ballesteros, F. Blanco, A. Bouillon, V. Collot, J. R. Domínguez, J. C. Lancelot, S. Rault, *Tetrahedron* **2004**, *60*, 4887–4893. (c) K. Durka, P. Kurach, S. Luliński, J. Serwatowski, *Eur. J. Org. Chem.* **2009**, *2009*, 4325–4332. (d) L. Wang, M. E. Welker, *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 8280–8286.

¹⁹⁹ M. K. Reilly, S. D. Rychnovsky, *Synlett* **2011**, 2392–2396.

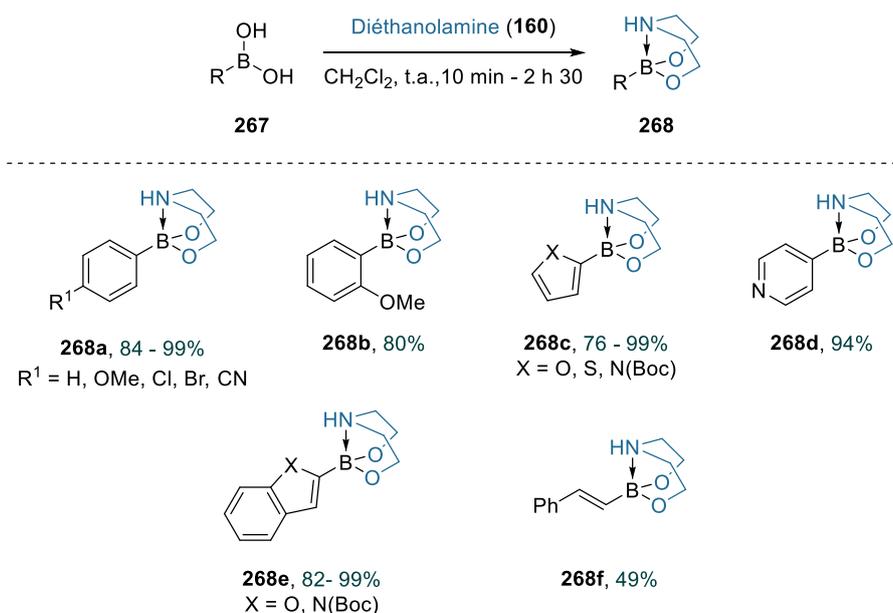


Schéma 83 : Synthèse de boronates dérivés de la DEA (268).

Récemment, P. A. Inglesby et son équipe ont étudié les propriétés physiques de divers esters boroniques dérivés de la DEA.²⁰⁰ Pour la majeure partie des dérivés, de faibles solubilités ont été observées dans des solvants très peu ou moyennement polaires. Cependant, dans des solvants polaires protiques ou aprotiques, des variations plus importantes du paramètre de solubilité ont été constatées en fonction du DABO employé. Ils ont également montré que la substitution du proton présent sur l'atome d'azote par un groupement *n*-butyle (Bu-DABO), était un paramètre majeur qui entraînait des variations considérables de solubilité. En accord avec toutes ces observations, les auteurs ont développé une procédure simple, combinant l'utilisation du 2-méthyltétrahydrofurane et de l'isopropanol, pour synthétiser les DABOs sur des échelles plus importantes (jusqu'à 100 kg). La force motrice de la réaction est une fois de plus la faible solubilité des boronates dérivés de la DEA.

D'innombrables autres conditions réactionnelles ont été développées pour synthétiser ces dérivés et bien que la précipitation de ces derniers ne soit pas toujours observée, les DABOs pourront être facilement purifiés par recristallisation si cela est nécessaire.²⁰¹

Enfin, un support solide, le (*N,N*-diéthanolaminométhyl)polystyrène (DEAM-PS, **269**), a également été préparé par D. G. Hall et son équipe afin d'immobiliser les acides boroniques.²⁰² La résine DEAM-PS est aujourd'hui disponible dans le commerce, mais elle peut également être synthétisée par réaction d'un polystyrène aminométhylé avec un excès d'oxyde

²⁰⁰ P. A. Inglesby, L. R. Agnew, H. L. Carter, O. T. Ring, *Org. Process Res. Dev.* **2020**, *24*, 1683–1689.

²⁰¹ (a) G. Brackman, A. A. Al Quntar, C. D. Enk, I. Karalic, H. J. Nelis, S. Van Calenbergh, M. Srebnik, T. Coenye, *Bioorg. Med. Chem.* **2013**, *21*, 660–667. (b) X. Zhang, S. Wang, Z. Jiang, Y. Li, X. Jing, *J. Am. Chem. Soc.* **2020**, *142*, 21852–21860.

²⁰² D. G. Hall, J. Taylor, M. Gravel, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, *38*, 3064–3067.

d'éthylène. De plus, cette dernière peut être recyclée après déprotection de l'acide boronique ce qui représente un avantage considérable.

L'utilisation de cette résine a permis la protection d'acides aryl- (**271a-c**), alcényl- (**271d**) et alkylboroniques (**271e**) avec d'excellents rendements dans la majorité des cas (Schéma 84). Dans ce procédé, l'élimination de l'eau n'est pas nécessaire puisque la résine employée possède un caractère très hydrophobe. Il est à noter que les rendements présentés sur le Schéma 84 ont été déterminés à partir de la quantité d'acide boronique récupérée après hydrolyse des boronates.

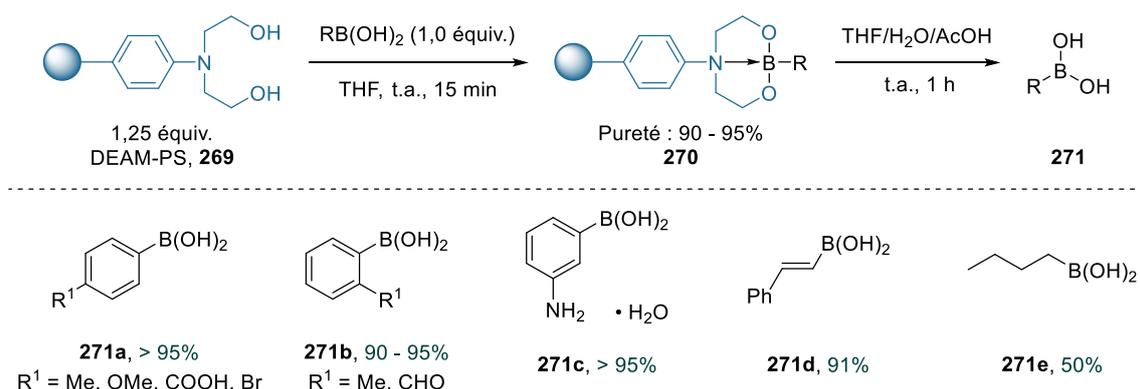


Schéma 84 : Protection et déprotection d'acides boroniques avec la résine DEAM-PS 269.

Ainsi, plusieurs applications ont été envisagées pour cette résine. Divers acides arylboroniques ont par exemple été immobilisés avec la DEAM-PS, puis des transformations en phase solide ont ensuite été réalisées afin d'obtenir de nouveaux dérivés. D'autres acides boroniques tels que l'acide diénylboronique ont quant à eux pu être purifiés *via* l'utilisation de ce support.

III.2. Déprotection des DABOs et alkyl-DABOs

Comme cela a été indiqué dans l'introduction de cette partie, les DABOs sont un peu moins stables que les dérivés de type BMIDA et ils pourront par conséquent être plus facilement déprotégés. La déprotection de ces boronates sera généralement réalisée en conditions acides (HCl, H₂SO₄, résine DOWEX®, etc).^{60,202,203} Au cours de ses recherches sur les méthodes de déprotection des alkylboronates de pinacol, W. L. Santos et son équipe ont réalisé l'hydrolyse en milieu acide de boronates dérivés de la DEA **273** avec des rendements modérés à excellents (Schéma 85).⁶⁰ Notons que certains dérivés n'ont pu être isolés du fait de leur faible stabilité.

²⁰³ (a) P. B. Tripathy, D. S. Matteson, *Synthesis* **1990**, 200–206. (b) M. Dąbrowski, P. Kurach, S. Luliński, J. Serwatowski, *Appl. Organomet. Chem.* **2007**, *21*, 234–238. (c) S. Ebdrup, P. Jacobsen, A. D. Farrington, P. Vedsø, *Bioorg. Med. Chem.* **2005**, *13*, 2305–2312.

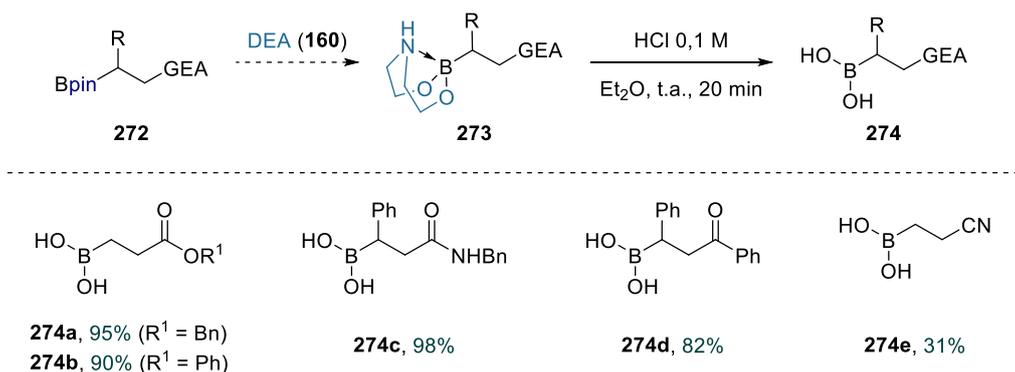


Schéma 85 : Hydrolyse d'alkylboronates dérivés de la DEA en conditions acides.

Comme pour les boronates dérivés du MIDA, l'hydrolyse des DABOs peut être réalisée en conditions basiques, en utilisant des solutions aqueuses de KOH ou de NaOH.^{87,204} Enfin, au cours de leur étude sur la synthèse et l'utilisation de la résine DEAM-PS **269** (Schéma 84), D. G. Hall et son équipe ont montré qu'il était possible de déprotéger les acides boroniques les plus sensibles aux conditions acides, en utilisant un mélange THF/H₂O (9/1).²⁰² De plus longs temps de réaction sont cependant nécessaires.

III.3. Réactions d'interconversion

Il n'existe que peu d'exemples de réactions d'interconversion des boronates dérivés de la diéthanolamine. La synthèse d'autres dérivés s'effectue généralement en milieu biphasique et nécessite l'utilisation de saumure (conditions **A**) ou d'une solution aqueuse acide (conditions **B**) pour réaliser l'hydrolyse intermédiaire des DABOs. Une réaction d'estérification avec un autre diol permet ensuite d'obtenir l'ester boronique désiré (Schéma 86).

Ainsi, des alcényl- et alkylboronates dérivés de la diéthanolamine ont été convertis en esters boroniques avec d'excellents rendements. W. R. Roush et son équipe ont par exemple préparé les esters boroniques dérivés du (*R,R*)-DIPT (**276**),²⁰⁵ et d'un composé cyclique dérivé du tartramide (**280**).²⁰⁶ D'autres exemples incluent l'utilisation du pinacol (**281**),²⁰⁷ du (*R,R*)-DIPED (**278**),^{203a} du tartramide (**277**),²⁰⁸ et du (*S,S*)-1,2-diphényl-1,2-éthanediol (**279**).²⁰⁹

²⁰⁴ D. H. Kinder, M. M. Ames, *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 2452–2454.

²⁰⁵ W. R. Roush, K. Ando, D. B. Powers, A. D. Palkowitz, R. L. Halterman, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 6339–6348.

²⁰⁶ W. R. Roush, P. T. Grover, *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 3806–3813.

²⁰⁷ L. Chausset-Boissarie, K. Ghazati, E. Labine, J. L. Y. Chen, V. K. Aggarwal, C. M. Crudden, *Chem. Eur. J.* **2013**, *19*, 17698–17701.

²⁰⁸ A. B. Charette, H. Juteau, H. Lebel, C. Molinaro, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 11943–11952.

²⁰⁹ Y. Chen, L. Eltepu, P. Wentworth, *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 8285–8288.

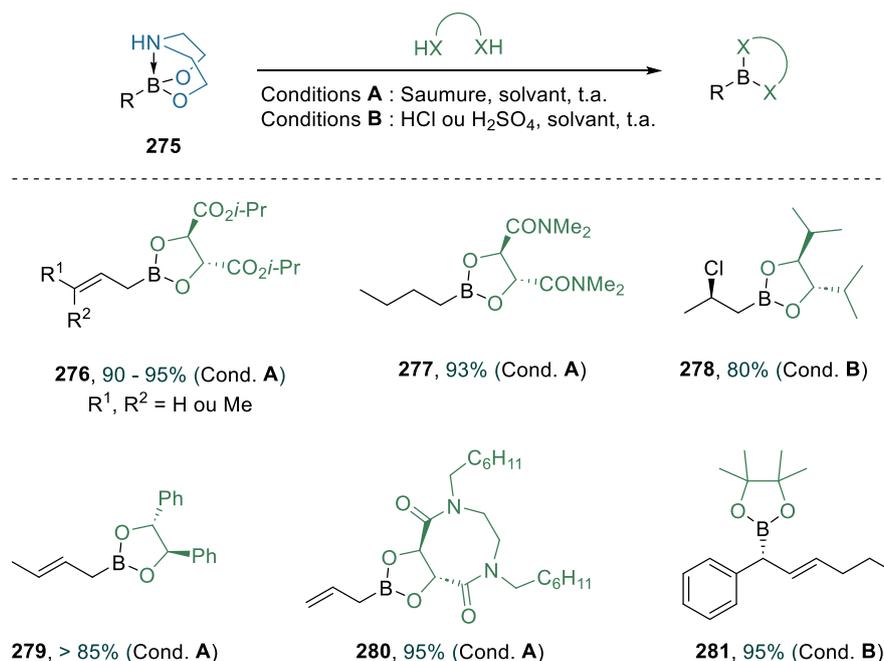
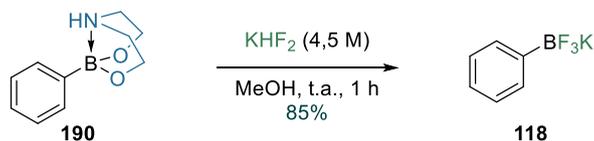


Schéma 86 : Conversion de boronates dérivés de la DEA en esters boroniques.

Finalement, la procédure générale développée par C. A. Hutton et son équipe s'est avérée efficace pour convertir des DABOs en sels d'organotrifluoroborate (Schéma 87).¹¹² Les auteurs ont montré que l'ester phénylboronique dérivé de la DEA **190** était converti en phényltrifluoroborate de potassium **118** avec un rendement de 85%. Contrairement aux dérivés de type MIDA, la chauffe du mélange réactionnel n'a pas été nécessaire pour observer une conversion totale, montrant ainsi la plus faible stabilité des DABOs.



*Schéma 87 : Conversion du DABO **190** en sel d'organotrifluoroborate **118**.*

III.4. Exemples d'applications

Les boronates dérivés de la DEA sont bien moins utilisés que ceux dérivés du MIDA. Les DABOs vont par exemple être employés comme partenaires dans des réactions de couplage croisé de type Suzuki-Miyaura (formation de liaisons Csp²-Csp² et Csp²-Csp³).^{199,210} En 2014, la synthèse d'énamides α-fonctionnalisées **284** a pu être réalisée avec succès, par couplage d'(hétéro)aryl-DABOs, avec des énamides possédant un groupement phosphate en position α **282** (Schéma 88).^{210b} Plusieurs dérivés de type 2-(hétéro)azépane (**284a-e**) ont été préparés avec des rendements très satisfaisants. La réaction de couplage a aussi très bien fonctionné

²¹⁰ (a) H. Bonin, R. Leuma-Yona, B. Marchiori, P. Demonchaux, E. Gras, *Tetrahedron Lett.* **2011**, 52, 1132-1135.
 (b) N. Gigant, A. Honraedt, E. Gras, I. Gillaizeau, *Eur. J. Org. Chem.* **2014**, 7889-7894.

avec d'autres dérivés tels que des benzo[b][1,4]oxazine/thiazine (**284g-h**) ainsi qu'avec des énamides α , α' -bifonctionnalisées (**284i-j**). L'utilisation d'un DABO aliphatique est l'une des seules limites qui a été rencontrée. Notons que l'addition d'une base est primordiale pour que la réaction fonctionne. Cette dernière va notamment permettre de déprotéger l'acide boronique *in situ* afin que ce dernier puisse participer à la réaction de couplage.

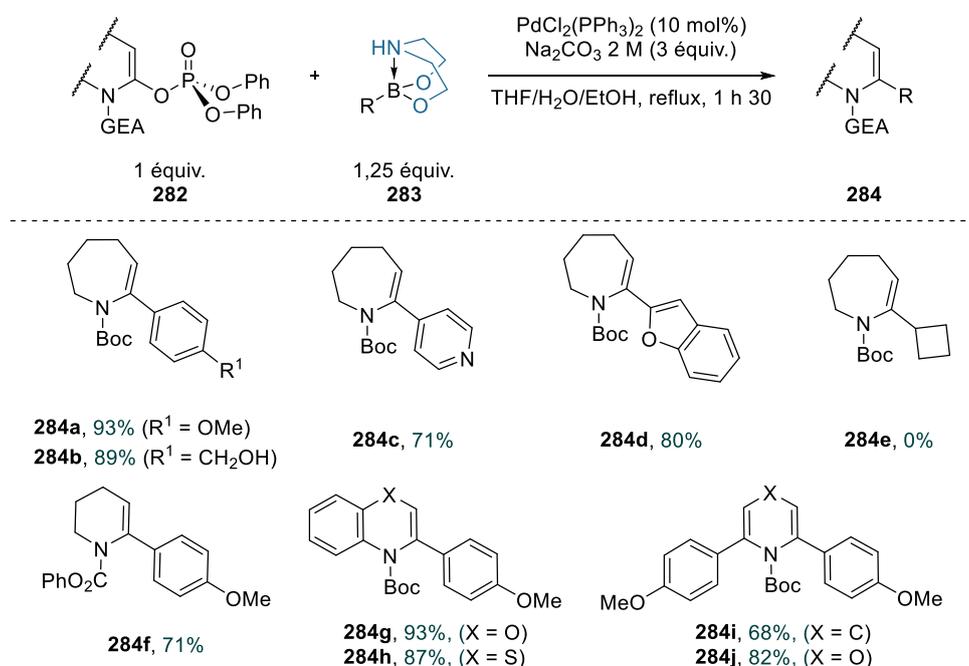


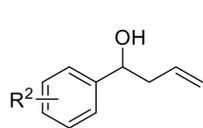
Schéma 88 : Synthèse d'énamides α -fonctionnalisées **284**.

En 2010, S. D. Rychnovsky et M. K. Reilly ont montré qu'en présence d'un acide de Brønsted tel que l'acide trifluoroacétique (TFA), les allylboronates dérivés de la DEA **286** pouvaient être activés afin de générer *in situ*, une espèce particulièrement réactive pouvant transférer un groupement allyle à des cétones et des aldéhydes **285** (Schéma 89).²¹¹ Divers alcools secondaires et tertiaires (**287**) ont été obtenus avec des rendements satisfaisants à excellents. Il est à noter que des réactions ont également été réalisées avec le (*Z*)- et le (*E*)-crotyl-DABOs et que ces derniers réagissent de façon diastéréosélective avec les aldéhydes et les cétones, pour donner respectivement des produits *syn* et *anti*.

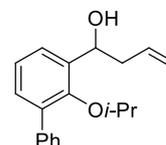
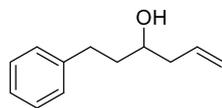
²¹¹ M. K. Reilly, S. D. Rychnovsky, *Org. Lett.* **2010**, *12*, 4892–4895.



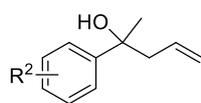
R ≠ R¹ = H



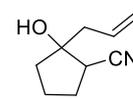
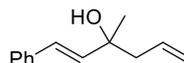
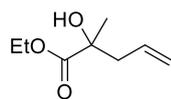
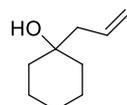
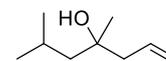
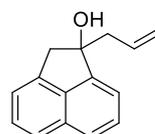
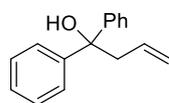
R² = H, 3-OMe, 4-OMe



R, R¹ = alkyle, aryle



R² = H, 2-Me



Sch\u00e9ma 89 : Allylation d'ald\u00e9ydes et de c\u00e9tones via l'activation du DABO **286** par le TFA.

Par la suite, R. A. Batey a r\u00e9alis\u00e9 des allylations-1,4 d'ald\u00e9ydes α,β -insatur\u00e9s catalys\u00e9es au cuivre (II) en utilisant ces boronates.²¹² Le choix du solvant s'est av\u00e9r\u00e9 d'une grande importance puisque lorsque le dichlorom\u00e9thane est employ\u00e9, la s\u00e9lectivit\u00e9 entre les adduits issus d'une addition-1,2 et d'une addition-1,4 est nulle (48 : 52). L'utilisation du DMF a permis d'augmenter consid\u00e9rablement la r\u00e9gios\u00e9lectivit\u00e9 en faveur de l'adduit 1,4 (8 : 92). Enfin, l'utilisation d'un catalyseur de cuivre est primordiale puisqu'en son absence, l'adduit issu d'une addition-1,2 de l'allyl-DABO est majoritaire (95 : 5).

Outre les applications en synth\u00e8se organique, les boronates d\u00e9riv\u00e9s de la DEA peuvent \u00eatre employ\u00e9s dans le domaine des polym\u00e8res. En 2020, X. Jing et son \u00e9quipe ont notamment d\u00e9velopp\u00e9 des vitrim\u00e8res de polyur\u00e9thane (PU) et de poly(ur\u00e9e-ur\u00e9thane) (PUU) **288**, comportant des boronates d\u00e9riv\u00e9s de la tri\u00e9thanolamine (TEA) (Figure 10).^{201b}

²¹² P. C. Roest, N. W. M. Michel, R. A. Batey, *J. Org. Chem.* **2016**, *81*, 6774-6778.

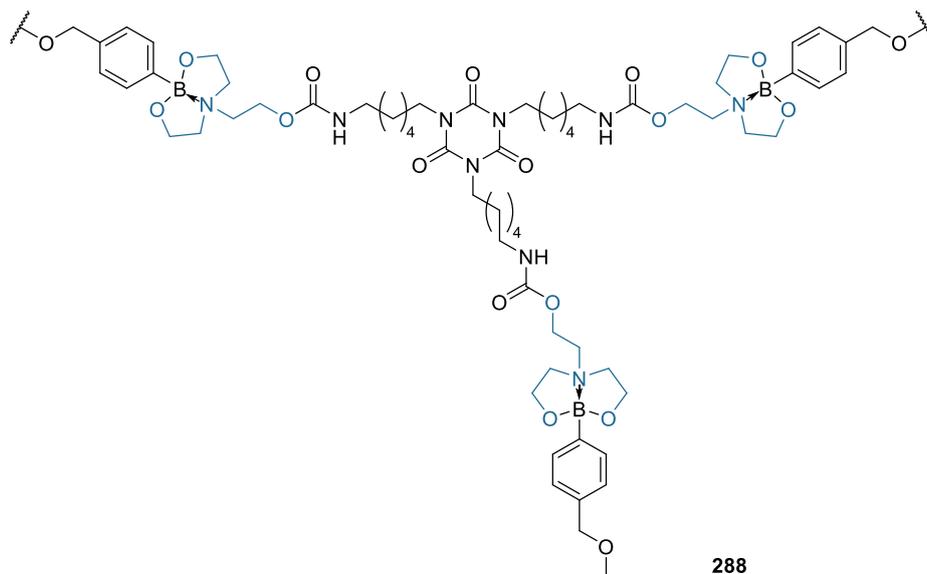


Figure 10 : Structure générale du vitrimère **288** possédant des unités boronates dérivées de la TEA.

Les propriétés des vitrimères contenant ces nouvelles unités, comparées à celles de vitrimères contenant des esters boroniques, se sont révélées nettement supérieures. Ces nouveaux vitrimères possèdent en effet de bien meilleures stabilités hydrolytiques et thermiques, ils sont très résistants aux solvants (THF, acétone, DMF, EtOH, H₂O) et ils présentent des propriétés mécaniques très similaires à celles des polymères thermodurcissables. Enfin, ces nouveaux vitrimères présentent l'avantage majeur de pouvoir être retraités, réparés et recyclés.

IV. Les triols

Considérablement moins utilisés que les autres dérivés présentés dans cette partie, les triols sont également des molécules qui peuvent être employées comme groupements protecteurs des acides boroniques. Les borates issus de la complexation de ces réactifs seront particulièrement nucléophiles et ils pourront notamment être employés dans des réactions de couplage.

IV.1. Protection des acides boroniques

La première voie de synthèse de ces composés par protection d'acides boroniques, fut développée en 2008 par N. Miyaura et Y. Yamamoto.²¹³ Ce procédé repose sur une méthodologie en deux étapes (Schéma 90). Dans un premier temps, la réaction de condensation entre l'acide boronique et le triméthyloléthane (TME) va permettre la formation de l'ester boronique **290**. Dans un second temps, une base telle que KOH va déprotoner la fonction alcool afin de former le borate **291**. L'utilisation de cette méthodologie a conduit à la

²¹³ Y. Yamamoto, M. Takizawa, X. Q. Yu, N. Miyaura, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 928–931.

synthèse d'une dizaine de dérivés possédant des groupements R variés, avec des rendements plutôt satisfaisants.

L'élimination de l'eau ainsi que la précipitation du produit sont ici les forces motrices de la réaction. Notons que le dérivé **290** peut aussi être préparé en réalisant la réaction de condensation en présence d'un agent déshydratant.²¹⁴

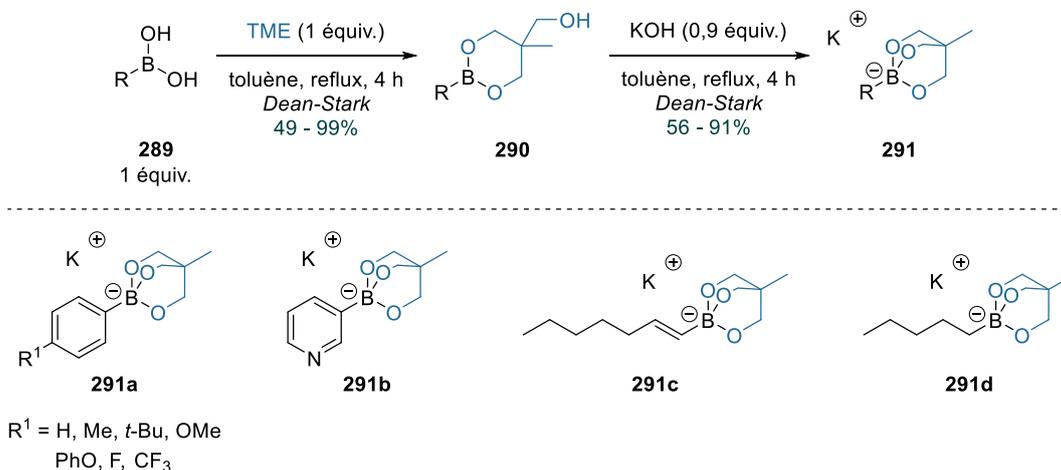


Schéma 90 : Méthode principale de synthèse des borates dérivés du TME (291).

Des bases comme NaOH/NaH, RbOH, CsOH ou encore (*n*-Bu)₄NOH ont également été employées pour synthétiser des sels possédant un cation métallique différent du potassium.^{213,215} Pour cette famille de composés, le choix du contre ion peut s'avérer d'une importance majeure dans certains procédés. Par exemple, lors d'une étude sur le couplage de chlorures d'aryle avec des borates dérivés du TME, Y. Yamamoto et son équipe ont montré que la vitesse de l'étape de transmétallation était relativement dépendante du cation employé.^{215b} Cela peut en partie être expliqué par les différences de solubilité de ces sels, dans le solvant utilisé.

Les synthèses de borates dérivés du TME peuvent être réalisées *via* des procédés ne nécessitant qu'une seule étape.^{66,216} En 2020, V. Huc et D. Desmaële ont développé des conditions réactionnelles leur permettant de synthétiser une dizaine d'(hétéro)arylborates dérivés du TME avec des rendements modérés à satisfaisants (Schéma 91).²¹⁷ Il est à noter que les temps de réaction sont généralement de 3 heures, mais qu'ils ont dû être allongés pour les acides boroniques encombrés (*o*-Me) ou possédant des groupements

²¹⁴ N. Miyaura, Y. Yamamoto, *Reagent for Organic Synthesis Reaction Containing Organic Triol Borate Salt*, **2008**, WO2008093637A1.

²¹⁵ (a) Y. Yamamoto, M. Takizawa, X. Q. Yu, N. Miyaura, *Heterocycles* **2010**, *80*, 359–368. (b) S. Sakashita, M. Takizawa, J. Sugai, H. Ito, Y. Yamamoto, *Org. Lett.* **2013**, *15*, 4308–4311.

²¹⁶ (a) L. Wang, M. E. Welker, *J. Organomet. Chem.* **2013**, *723*, 15–18. (b) W. Huang, S. H. Zhao, N. Xu, *Synthesis* **2015**, *47*, 359–366.

²¹⁷ A. Peramo, I. Abdellah, S. Pecnard, J. Mougine, C. Martini, P. Couvreur, V. Huc, D. Desmaële, *Molecules* **2020**, *25*, 1459.

électroattracteurs (*m*-NO₂). Enfin, diverses bases ont été employées dans ce procédé. Des rendements similaires ont été obtenus lorsque KOH, NaOH et CsOH ont été utilisés (67 - 87%), mais ils diminuent drastiquement avec LiOH et (*n*-Bu)₄NOH (20 - 47 %).

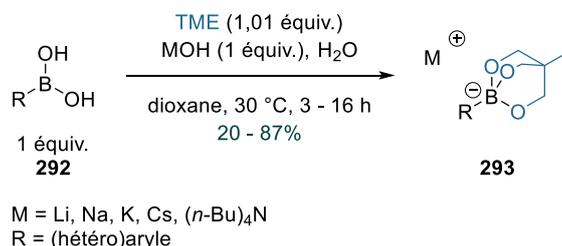


Schéma 91 : Synthèse en une étape de borates dérivés du TME (293).

Outre le TME, d'autres triols/polyols peuvent être employés pour protéger les acides boroniques. Récemment, D. G. Hall et son équipe ont décrit la synthèse d'une nouvelle classe de composés (**297**).²¹⁸ Ces derniers sont synthétisés à partir du 1-(2-hydroxyphényl)-2-méthylpropane-1,2-diol **295** et d'acides arylboroniques **294** (Schéma 92). L'un des avantages majeurs présentés par ces composés réside dans leur voie de synthèse. En effet, les conditions réactionnelles sont plutôt douces et la base employée est faible, ce qui limite la dégradation des acides boroniques sensibles à la protodéboration, lors de la protection.

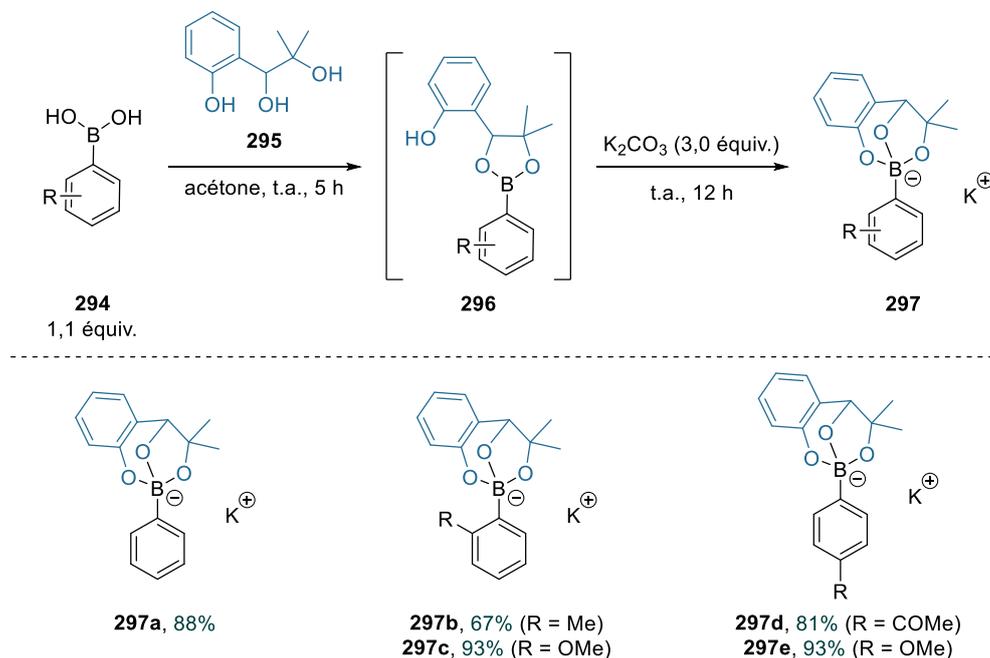


Schéma 92 : Synthèse des sels de bore 297.

Finalement, le *scyllo*-inositol **299** est un hexol qui peut aussi être utilisé groupement protecteur des acides boroniques (Schéma 93).²¹⁹ Ce dernier va permettre la formation de complexes

²¹⁸ M. Paladino, M. Boghi, D. G. Hall, *Eur. J. Org. Chem.* **2019**, 6566–6570.

²¹⁹ S. Kuno, T. Kimura, M. Yamaguchi, *Tetrahedron Lett.* **2014**, 55, 720–724.

bis(triolborates) **300**. Les bis-borates dérivés de cet hexol sont relativement stables à l'air, à la chaleur ainsi qu'à l'eau. Ces composés se trouvent généralement sous leur forme hydratée (tri- à penta- hydrates). La déshydratation de ces complexes peut être accomplie en les chauffant à de hautes températures pendant plusieurs heures, cependant les anhydrides seront graduellement de nouveau hydratés à l'air.

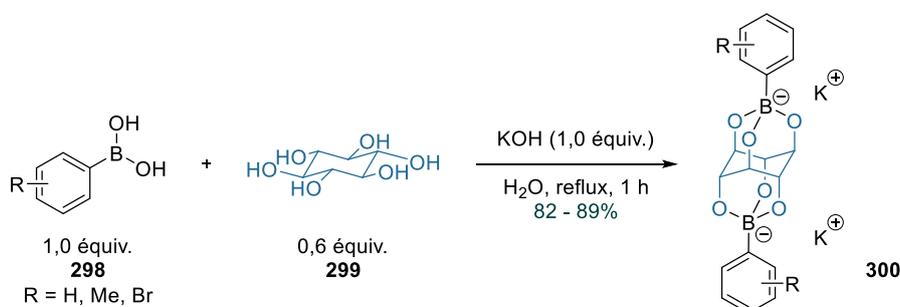


Schéma 93 : Protection des acides boroniques avec le scyllo-inositol **299**.

IV.2. Déprotection des borates dérivés de triols

Très peu d'études ont été réalisées concernant l'hydrolyse de ces sels. Cela s'explique par le fait que ces dérivés ne sont généralement pas déprotégés mais plutôt directement employés comme réactifs.

En 1996, D. S. Matteson et H.-W. Man ont cependant utilisé les triolborates comme intermédiaires dans la déprotection d'un ester boronique dérivé du (*R,R*)-DICHD **301** (Schéma 94).⁹⁹ L'acidification du mélange réactionnel a ensuite permis la libération de l'acide boronique **303**.

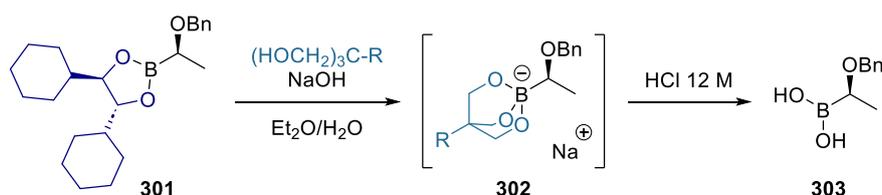


Schéma 94 : Exemple de conditions utilisées pour la déprotection de l'acide boronique **303**.

La stabilité à l'hydrolyse des complexes bis(triolborates) **300** a également été étudiée.²¹⁹ Comme pour le dérivé **302**, la déprotection de ces dérivés est observée en conditions acides. Cette dernière va être progressive lorsque le pH sera égal à 4 – 5, mais elle sera instantanée à un pH plus faible.

Les réactions d'interconversion ne seront ici pas présentées. Outre les réactions d'échange de cations, seule une étude relate la formation de sels d'organotrifluoroborate à partir de borates dérivés d'un triol.²²⁰ La formation de ces sels a été observée lors de réactions de

²²⁰ K. Hori, H. Motohashi, D. Saito, K. Mikami, *ACS Catal.* **2019**, *9*, 417–421.

couplage croisé avec le difluoriodométhane (ICF₂H), mais les rendements sont restés inférieurs à 36%.

IV.3. Exemples d'applications

En 2012, H. Mayr, G. Berionni *et al.* ont déterminé le paramètre de nucléophilie N de divers composés borés (Figure 11).¹³⁸ Il s'avère que les borates dérivés du TME possèdent un caractère nucléophile comparable à ceux des acétals de cétène silylés (N = 12,56), et des énamines (N = 11,4). Ce paramètre N est par ailleurs nettement supérieur à celui de nombreux autres dérivés borés.

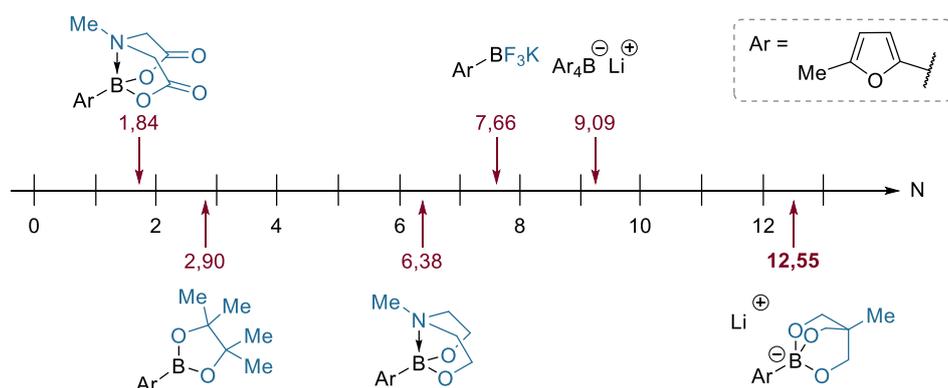


Figure 11 : Paramètre de nucléophilie N de divers composés borés.

Les triolborates pourront donc être employés dans divers procédés chimiques, incluant des réactions d'addition-1,4 catalysées au rhodium,²²¹ ou encore des couplages de type Suzuki-Miyaura.²¹³

De façon intéressante, les borates dérivés du TME se sont révélés très efficaces pour la synthèse de structures encombrées telles que des biaryles tétra-*ortho*-substitués **306**,²²² ou encore d'arènes disubstitués par des aryles **309** (Schéma 95).²²³ Ces réactions ne fonctionnent cependant qu'en présence d'un co-catalyseur de cuivre (I). En accord avec de précédents travaux, les auteurs supposent que le cuivre (I) va tout d'abord réagir avec le borate dérivé du TME et former une espèce Cu-aryle. Cette dernière réagira ensuite avec le bromure d'arylpalladium (II) lors d'une seconde étape de transmétallation, puis une réaction d'élimination réductrice permettra de générer le produit désiré.^{222,224}

²²¹ X. Q. Yu, Y. Yamamoto, N. Miyaura, *Synlett* **2009**, 994–998.

²²² G. Q. Li, Y. Yamamoto, N. Miyaura, *Synlett* **2011**, 1769–1773.

²²³ G. Q. Li, Y. Yamamoto, N. Miyaura, *Tetrahedron* **2011**, 67, 6804–6811.

²²⁴ J. Z. Deng, D. V. Paone, A. T. Ginnetti, H. Kurihara, S. D. Dreher, S. A. Weissman, S. R. Stauffer, C. S. Burgey, *Org. Lett.* **2009**, 11, 345–347.

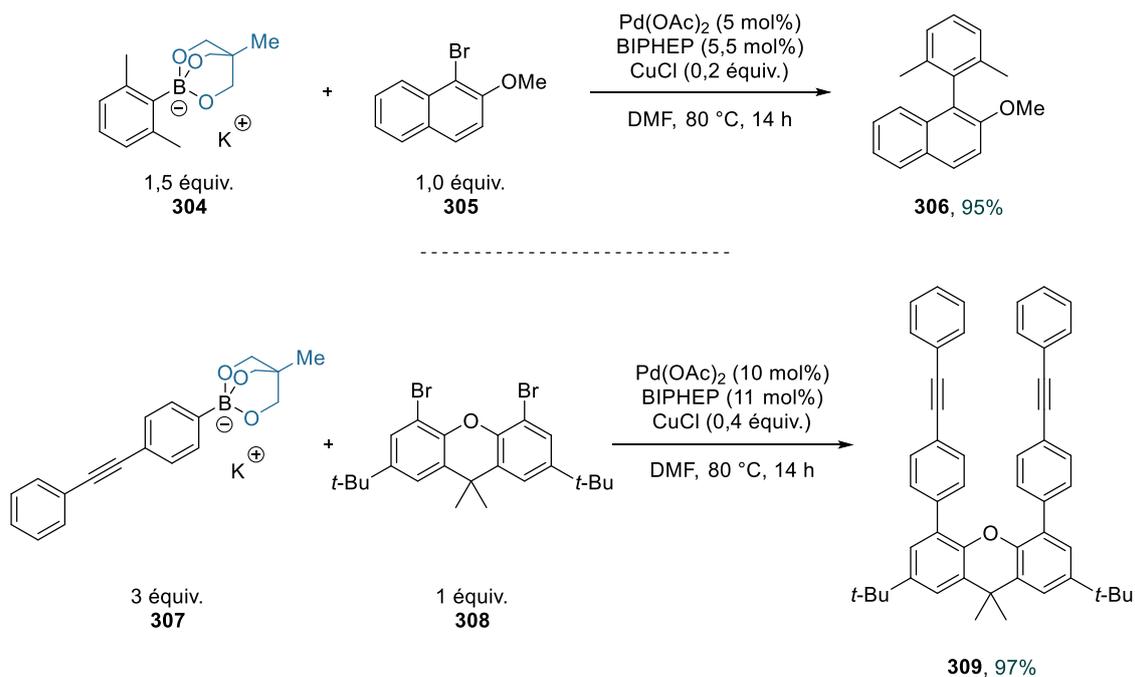


Schéma 95 : Exemple de composés encombrés synthétisés par couplage de Suzuki-Miyaura.

Les triolborates peuvent être utilisés dans d'autres types de couplage. Y. Yamamoto et N. Miyaura ont par exemple employé ces dérivés dans des réactions de *N*-arylation d'amines, d'anilines et d'imidazoles catalysées au cuivre (II) (Schéma 96).^{213,225} De nombreux composés ont été préparés avec des rendements satisfaisants à excellents (43 - 98%).

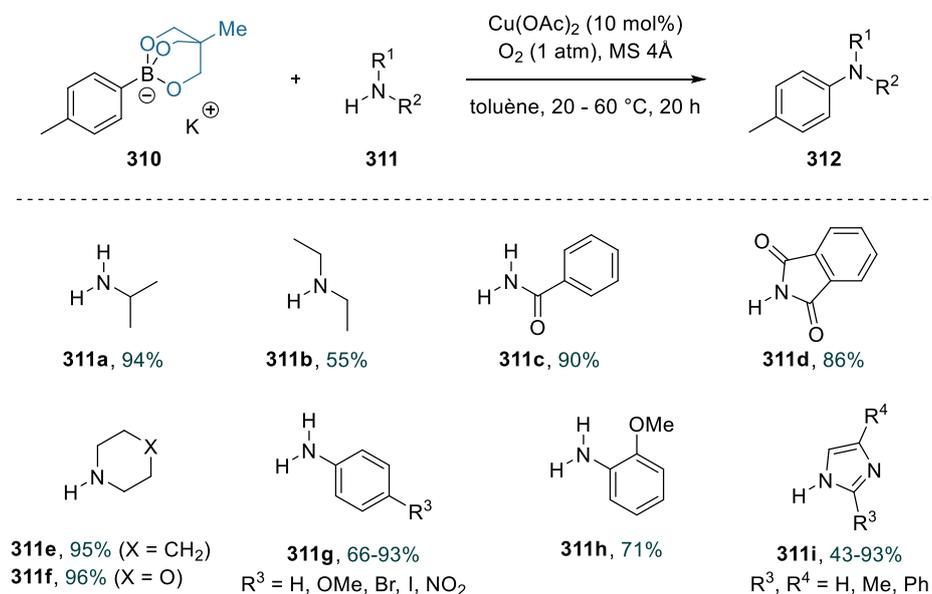


Schéma 96 : Amination de Chan-Lam avec des triolborates **310**.

²²⁵ X. Q. Yu, Y. Yamamoto, N. Miyaura, *Chem. Asian J.* **2008**, 3, 1517–1522.

La réaction de *N*-arylation de la pipéridine a également été étudiée avec l'acide phénylboronique et le phényltrifluoroborate de potassium. La vitesse de réaction du triolborate a été trois fois plus importante que celle des deux autres composés. L'étape de transmétallation est ici favorisée par les espèces du bore chargées négativement, ce qui explique la plus faible réactivité de l'acide boronique. Concernant le composé PhBF_3K , ce dernier est moins nucléophile que le borate dérivé du TME et également moins soluble dans le toluène, ce qui le rend moins réactif.

Enfin, très récemment, L. T. Pilarski et son équipe ont montré que ces borates peuvent être utilisés pour la synthèse de complexes (hétéro)aryl-Au-L (Schéma 97).⁶⁶ Cette fois encore, d'autres dérivés tels qu'un acide boronique, un ester boronique (RBPIn) et un sel d'organotrifluoroborate ont été testés mais seul le borate dérivé du TME **313** a permis l'obtention de complexes d'or **315**. La différence de réactivité peut également être expliquée par le caractère plus ou moins nucléophile des composés employés.

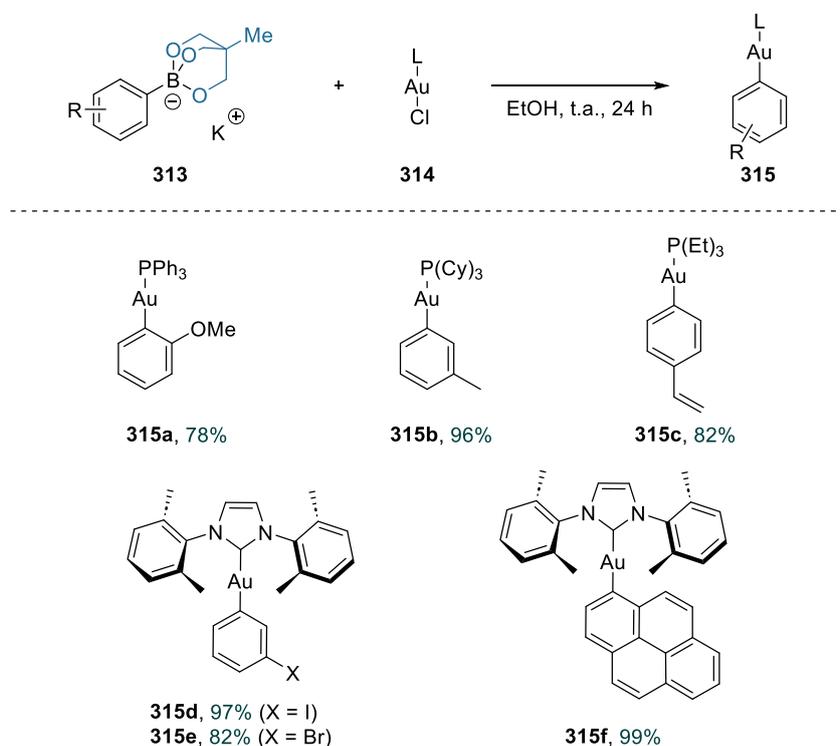


Schéma 97 : Arylation de complexes Cl-Au-L par des triolborates.

V. Les dérivés de type *o*-nitrobenzyle : de potentiels groupements protecteurs

Depuis plusieurs décennies, l'intérêt pour les groupements protecteurs photolabiles (GPP) ne cesse de croître. Ces molécules, également appelées « cages », vont être employées pour protéger diverses fonctions chimiques telles que des alcools, des acides et des amines. Les conditions de déprotection sont ici bien différentes de toutes celles qui ont été présentées durant ce chapitre. En effet, pour ce type de procédé, c'est l'utilisation d'un *stimulus* lumineux qui va permettre la libération de la molécule protégée, *via* une réaction de photodissociation (photolyse).

Depuis leur introduction dans les années 1970,²²⁶ les dérivés de type 2-nitrobenzyle font partie des GPP les plus couramment employés. En 2017, J. Jiang et son équipe ont notamment montré que le bis(2-nitrophényl)-éthane-1,2-diol pouvait être employé pour protéger puis photodéprotéger un acide iminoboronique (Schéma 98).²²⁷ Pour ce faire, les auteurs ont synthétisé un polymère, le PEG-INEC **316** *via* une réaction multicomposants. Ils ont démontré que les nano-agrégats formés en solution pouvaient être facilement dissociés sous irradiation lumineuse afin de donner l'acide iminoboronique **317** et le sous-produit de photodéprotection **318**.

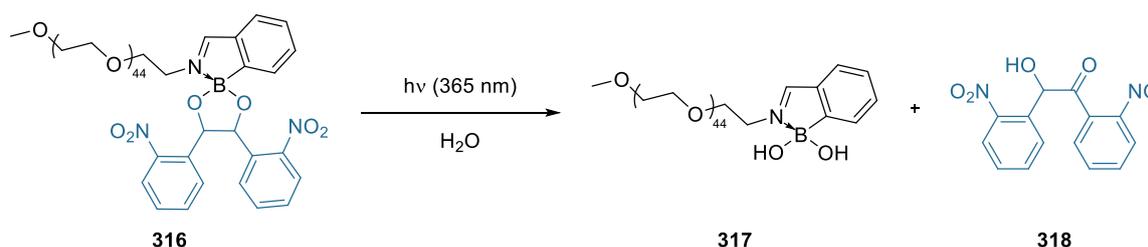


Schéma 98 : Photodissociation des nano-agrégats d'un polymère PEG-INEC (**316**).

Dans le procédé présenté ci-dessus, l'utilisation d'une base de Lewis (c.-à-d. l'imine) est primordiale. Cette dernière va en effet permettre de stabiliser le réactif **316** *via* la formation d'une liaison de coordination B–N. Cette stabilisation est d'autant plus importante que par concomitance, un cycle à 5 chaînons est formé. Au cours d'une précédente étude, cette même équipe de recherche avait déjà montré la nécessité d'utiliser une base de Lewis (2-méthylpyridine) pour stabiliser un autre polymère possédant une unité borate.²²⁸ Sans cette dernière, la molécule n'était pas stable et s'hydrolysait rapidement.

Dans ce cas, l'emploi d'une base de Lewis servant à stabiliser l'organoborane représente une limite majeure quant à l'utilisation de ce procédé pour la déprotection des acides arylboroniques. En effet, ces derniers devront tous posséder un groupement

²²⁶ (a) J. A. Barltrop, P. J. Plant, P. Schofield, *Chem. Commun.* **1966**, 822–823. (b) A. Patchornik, B. Amit, R. B. Woodward, *J. Am. Chem. Soc.* **1970**, 92, 6333–6335.

²²⁷ Y. Liu, G. Li, J. Chen, Z. Liu, Z. Liu, J. Jiang, *Macromol. Rapid Commun.* **2017**, 38, 1600805.

²²⁸ R. Cheng, J. Chen, Z. Liu, Z. Liu, J. Jiang, *Macromol. Rapid Commun.* **2016**, 37, 514–520.

stabilisant/coordinant en position *ortho* afin que l'ester boronique protégé ne s'hydrolyse pas. De plus, cette méthode ne pourra donc pas être appliquée à la protection/photodéprotection de dérivés plus instables, tels que les acides vinyl-, allyl- et alkylboroniques.

Dans ce contexte, les travaux réalisés au cours de cette thèse ont eu pour objectif le développement d'une méthodologie générale de photodéprotection des acides boroniques. L'idée principale de ce projet était d'identifier un GPP permettant d'obtenir des dérivés borés trivalents stables, évitant ainsi l'utilisation de bases de Lewis. Ainsi, divers GPP ont tout d'abord été synthétisés (Chapitre II) puis employés pour protéger un substrat modèle, l'acide mésitylboronique. Le processus de photodéprotection a ensuite été étudié avec chaque ester boronique puis il a été optimisé avec l'un d'entre eux. L'exemplification de la réaction a ensuite été réalisée avec divers acides (hétéro)aryl- et alkylboroniques. Dans un même temps, nous nous sommes également intéressés à la protection/photodéprotection d'un acide diarylborinique (Chapitre III). Finalement, une application potentielle de ce procédé photochimique dans le domaine des matériaux a été étudiée (Chapitre IV).

CHAPITRE II : Synthèse d'esters boroniques photoclivables

INTRODUCTION

Depuis les années 1970, de multiples groupements photolabiles ont été développés pour protéger puis photodéprotéger des molécules organiques.²²⁹ De par la diversité des fonctions chimiques pouvant être libérées avec les groupements de type *o*-nitrobenzyle (*o*-NB), cette classe de composés s'est rapidement imposée comme étant l'une des plus populaires. Nous avons donc choisi de concentrer nos efforts sur l'utilisation de ces dérivés pour étudier la photolibération des acides boroniques.

Ce chapitre est divisé en deux parties. La première partie s'attachera à décrire les divers groupements photolabiles de type diol-1,2 et diol-1,3 qui ont été préparés pour protéger les dérivés borés. La seconde partie présentera quant à elle, les acides boroniques qui ont été synthétisés ainsi que la protection d'un substrat modèle, l'acide mésitylboronique (Figure 12).

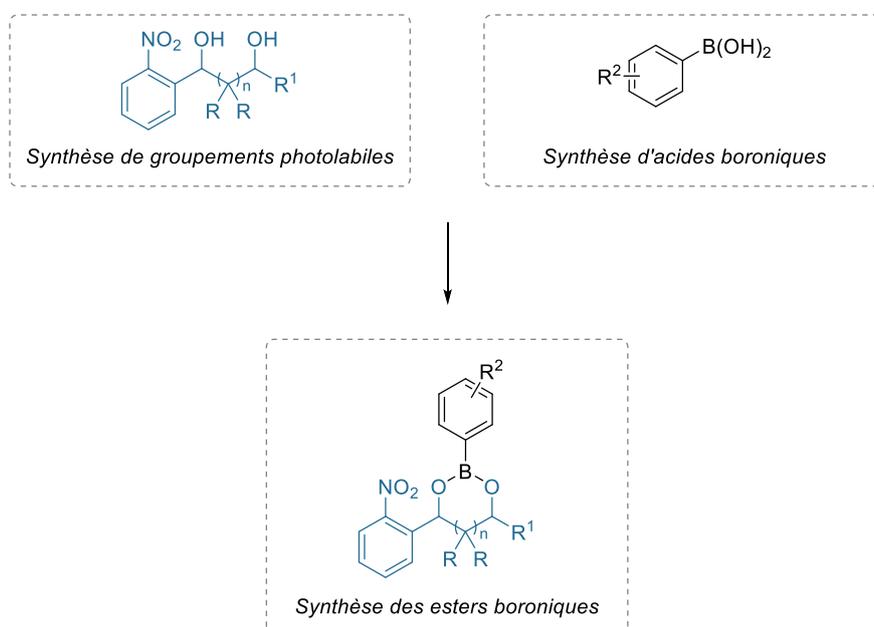


Figure 12 : Structures générales des molécules ciblées.

²²⁹ (a) P. Klán, T. Šolomek, C. G. Bochet, A. Blanc, R. Givens, M. Rubina, V. Popik, A. Kostikov, J. Wirz, *Chem. Rev.* **2013**, *113*, 119–191. (b) R. Weinstain, T. Slanina, D. Kand, P. Klán, *Chem. Rev.* **2020**, *120*, 13135–13272.

RAPPELS BIBLIOGRAPHIQUES : LES GROUPEMENTS PHOTOLABILES

I. Définition

Contrôler des processus chimiques ou biologiques *via* l'utilisation d'un *stimulus* lumineux est un sujet qui a fait l'objet d'innombrables recherches depuis des années. Cela s'explique en partie par les nombreux avantages que présente la lumière par rapport à d'autres *stimuli* externes. Parmi les propriétés les plus notables, on trouve notamment le fait qu'elle puisse être délivrée avec une haute précision spatio-temporelle et de façon non invasive.²³⁰

Ainsi, plusieurs approches ont été développées afin de pouvoir réguler certains systèmes (biologiques, matériaux) avec la lumière.²³¹ L'utilisation de groupements protecteurs photolabiles (GPP, également appelés groupements photoactivables, photoamovibles ou encore photoclivables) s'est rapidement imposée comme étant l'une des méthodes de choix. Les GPP sont des composés qui vont être employés pour masquer l'activité de certaines molécules, ou bien la réactivité de groupements fonctionnels présents sur ces molécules. Le blocage sera généralement issu de la formation d'une ou plusieurs liaisons covalentes entre le groupement photolabile et la molécule d'intérêt.

Idéalement, l'activité de la molécule sera totalement inhibée à la suite de cette protection et seule la lumière pourra la restaurer (Figure 13). En effet, lorsque la molécule protégée va être irradiée, elle va absorber la lumière et passer à un état excité. La partie photoactive de la molécule va subir un réarrangement électronique qui va conduire à la rupture spécifique d'une liaison covalente, et permettre la libération de la molécule/fonction chimique de départ. La réaction est intrinsèquement irréversible.

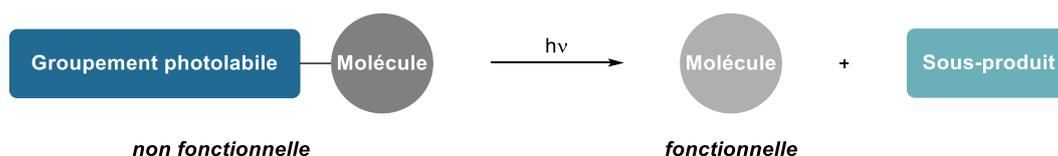


Figure 13 : Description générale du procédé de photodéprotection.

Cette technique a déjà été employée pour libérer de nombreuses molécules, incluant des agents bioactifs (neurotransmetteurs, molécules de signalisation cellulaire, etc), des précurseurs synthétiques, des sondes fluorescentes et également des initiateurs de polymérisation.²²⁹

²³⁰ M. J. Hansen, W. A. Velema, M. M. Lerch, W. Szymanski, B. L. Feringa, *Chem. Soc. Rev.* **2015**, *44*, 3358–3377.

²³¹ C. Brieke, F. Rohrbach, A. Gottschalk, G. Mayer, A. Heckel, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 8446–8476.

II. Conception de GPP

II.1. Prérequis

Traditionnellement, les critères à respecter pour concevoir de bons GPP vont dépendre du domaine d'application étudié. Néanmoins certaines caractéristiques vont être communes à chaque groupement photolabile.²²⁹ Un GPP doit par exemple présenter une absorption suffisante de la lumière irradiée. Le respect de ce critère va notamment dépendre du coefficient d'extinction molaire ϵ du chromophore : plus il sera grand, plus la photoactivation sera efficace. Cependant, ce paramètre ne suffit pas à décrire l'efficacité du processus de photolibération. En effet, il va être important de s'intéresser au pourcentage de molécules qui, à l'état excité, vont subir un clivage du groupement protecteur. Cette notion peut être décrite par le rendement quantique de la réaction Φ_r , qui est égal à la quantité de substrat clivé (n_{lib}/mol) divisée par la quantité de photons absorbés ($n_p/mol = n_p/einstein$), à la longueur d'onde d'irradiation (Équation 1). Plus sa valeur sera élevée, meilleure sera la photolibération.

$$\Phi_r = \frac{n_{\text{molécules photodéprotégées}}}{n_{\text{photons absorbés}}} = \frac{n_{lib}}{n_p}$$

Équation 1 : Rendement quantique de photodéprotection.

Finalement, l'efficacité globale d'une réaction de photodéprotection peut être évaluée par le produit du coefficient d'extinction molaire de la molécule et du rendement quantique ($\Phi_r \epsilon (\lambda_{irr})$).

Parmi les autres critères notables, il est essentiel que le GPP utilisé soit pur et soluble dans le solvant ciblé. Par ailleurs, le dérivé protégé devra présenter une faible activité intrinsèque et devra être stable dans le milieu avant et pendant l'irradiation.

Un autre point important concerne les sous-produits formés au cours de la réaction de photolyse. Idéalement, ces composés ne devront pas absorber la lumière à la même longueur d'onde que le réactif de départ afin d'éviter de potentielles réactions secondaires. Par ailleurs, il est préférable que ces derniers ne soient pas toxiques, c'est-à-dire qu'ils ne réagissent pas avec le système d'intérêt, notamment dans le cas d'applications biologiques.

Enfin, si une application à des fins biologiques est envisagée, le GPP devra obligatoirement absorber la lumière à des longueurs d'ondes bien supérieures à 300 nm. La bande d'absorption devra de préférence se trouver dans la fenêtre de transparence des tissus (également appelée fenêtre thérapeutique), c'est-à-dire entre 650 nm et 900 nm.²³²

²³² K. Sitkowska, M. F. Hoes, M. M. Lerch, L. N. Lameijer, P. Van Der Meer, W. Szymański, B. L. Feringa, *Chem. Commun.* **2020**, 56, 5480–5483.

II.2. Exemples de GPP

Malgré un cahier des charges plutôt épais, la conception de groupements photolabiles a fait l'objet de nombreux travaux et on trouve aujourd'hui une multitude de composés pouvant être employés comme GPP.^{229,233} La plupart de ces dérivés sont des molécules organiques (Figure 14) mais il convient de noter qu'ils peuvent également se présenter sous la forme de complexes de coordination.

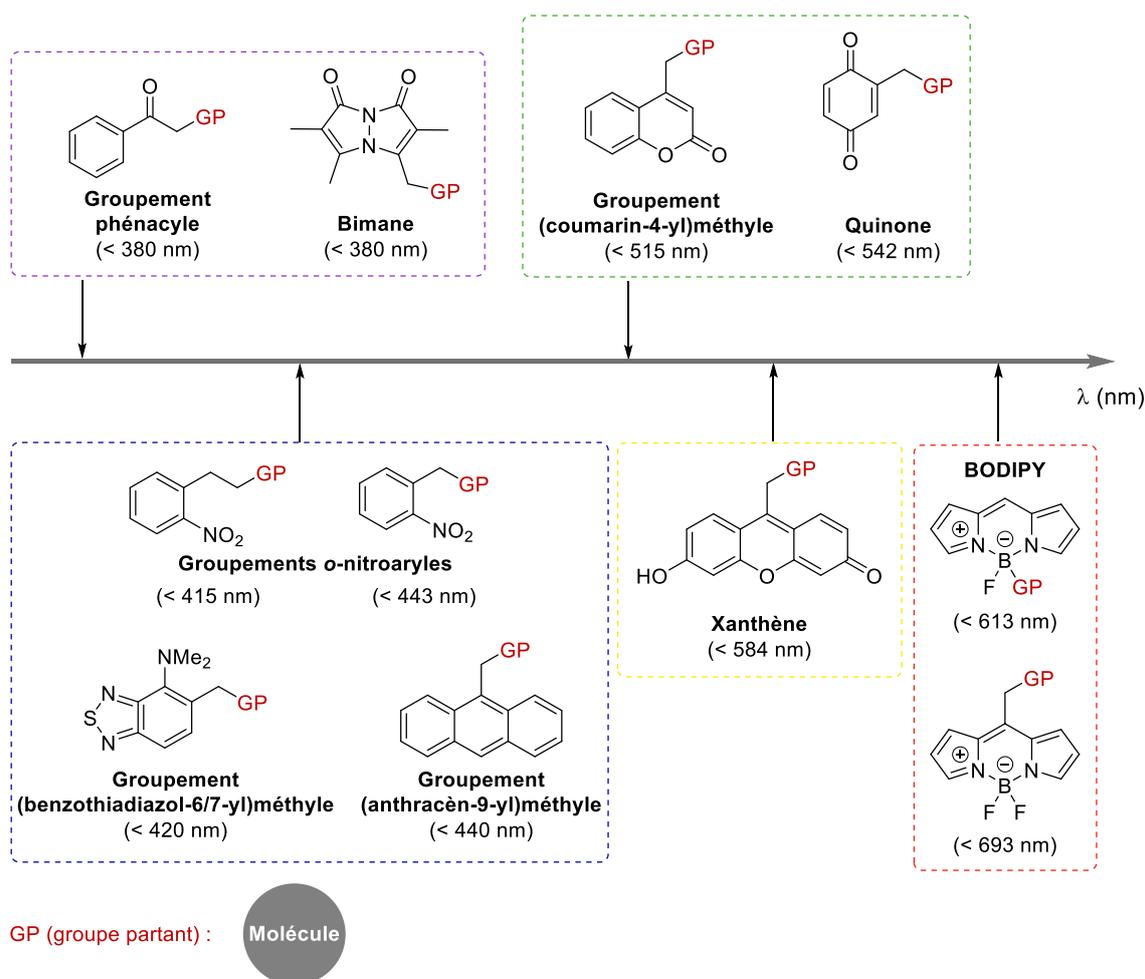


Figure 14 : Exemples de GPP organiques absorbant entre 300 nm et 700 nm.

Comme représenté ci-dessus, les GPP couvrent aujourd'hui une grande partie de la gamme spectrale. Un point intéressant est qu'il est possible de moduler la longueur d'onde d'absorption de certains groupements photolabiles en modifiant un substituant, ou en additionnant des groupements fonctionnels supplémentaires sur ces derniers.²³⁰ Le contrôle de ce paramètre peut s'avérer relativement utile selon l'application envisagée.

Parmi tous les GPP précédemment présentés, les dérivés de type *o*-nitroaryle et plus particulièrement les groupements *o*-nitrobenzyles, sont de loin les plus couramment utilisés.

²³³ P. K. Singh, P. Majumdar, S. P. Singh, *Coord. Chem. Rev.* **2021**, *449*, 214193.

Ces composés sont ceux que nous avons choisi d'employer pour étudier la photodéprotection des acides boroniques, et vont donc être introduits de façon détaillée dans la partie suivante.

III. Les dérivés de type *o*-nitrobenzyle

III.1. Introduction

Les groupements de type *o*-nitrobenzyle (*o*-NB) font partie des premiers composés à avoir été qualifiés de GPP. En 1966, J. A. Barltrop a constaté que l'irradiation du benzoate de 2-nitrobenzyle conduisait à la formation de l'acide benzoïque et d'un intermédiaire 2-nitrosobenzaldéhyde.^{226a} Quelques années plus tard, A. Patchornik a démontré l'utilité réelle de ces dérivés en réalisant la photodéprotection d'acides aminés et de peptides.^{226b} Depuis ces travaux, les groupements *o*-NB tels que **319** ont été employés pour protéger puis photodéprotéger de nombreuses autres fonctions chimiques, incluant des thiols,²³⁴ des phosphates,²³⁵ et également des acides sulfoniques (Schéma 99).^{235b}

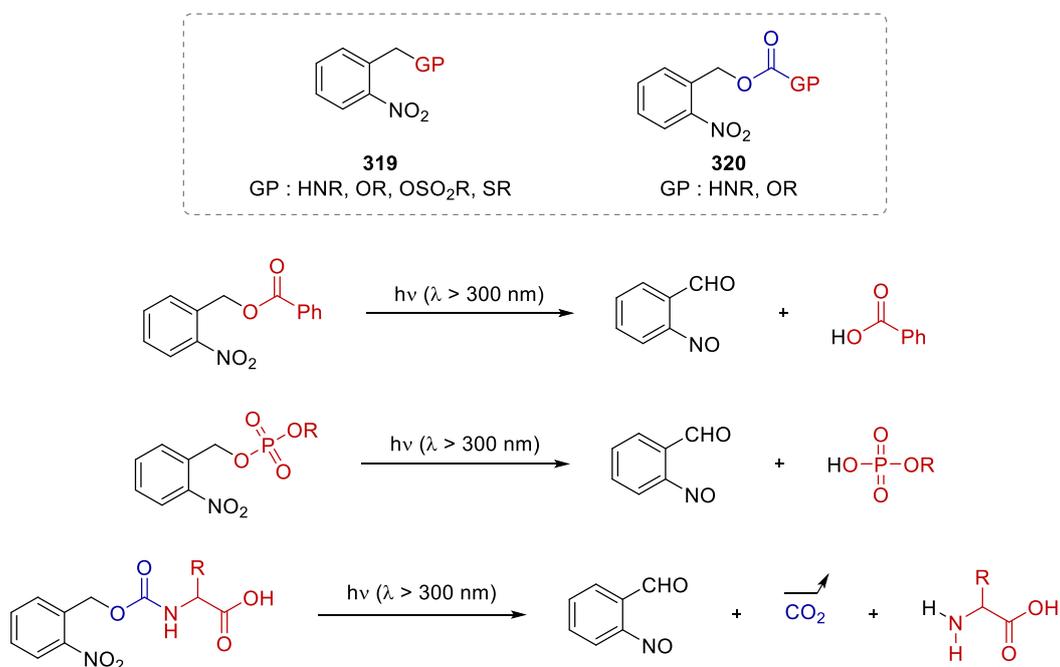


Schéma 99 : Exemples de réactions de photodéprotection avec les dérivés de type *o*-NB.^{229a}

La nature du groupe partant (en rouge) va impacter la vitesse de photodéprotection mais également le rendement quantique. La photolibération d'alcools²³⁶ et d'amines²³⁷ pourra par exemple être envisagée avec **319** mais elle sera lente. Ainsi, ces fonctions seront fréquemment rattachées au GPP par réaction avec un chloroformiate de 2-nitrobenzyle afin

²³⁴ (a) H. Bayley, C. Y. Chang, W. T. Miller, B. Niblack, P. Pan, *Methods Enzymol.* **1998**, 291, 117–135. (b) N. Kotzur, B. Briand, M. Beyermann, V. Hagen, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, 131, 16927–16931.

²³⁵ (a) R. S. Givens, L. W. Kueper, *Chem. Rev.* **1993**, 93, 55–66. (b) M. S. Kim, S. L. Diamond, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2006**, 16, 4007–4010.

²³⁶ I. Aujard, C. Benbrahim, M. Gouget, O. Ruel, J. B. Baudin, P. Neveu, L. Jullien, *Chem. Eur. J.* **2006**, 12, 6865–6879.

²³⁷ J. H. Kaplan, G. C. Ellis-Davies, *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* **1988**, 85, 6571–6575.

de former le dérivé **320**, qui possèdera un meilleur groupe partant.^{229b} Il convient cependant de noter que cette stratégie ne sera pas adaptée si l'on souhaite libérer rapidement l'amine ou l'alcool puisque la fragmentation du carbamate ou du carbonate sera également lente, et qu'elle correspondra même parfois à l'étape cinétiquement limitante.²³⁸

III.2. Mécanisme de photodéprotection

Le mécanisme de photoclivage à partir de groupements photolabiles de type *o*-NB a fait l'objet de multiples études et est aujourd'hui bien défini (Schéma 100).^{238,239} L'irradiation lumineuse ($\lambda > 300$ nm) de la molécule **319** va conduire à la formation de l'espèce diradicalaire **321**.²⁴⁰ L'arrachement d'hydrogène-1,5 va permettre d'obtenir le diradical **322a** puis par mésomérie, l'isomère *aci*-nitro **322b** (réaction de Norrish type II). L'intermédiaire **323** est ensuite formé par réaction de cyclisation. L'ouverture du cycle générera le dérivé **324** puis, *in fine*, la molécule d'intérêt **326** et le 2-nitrosobenzaldéhyde **325**.

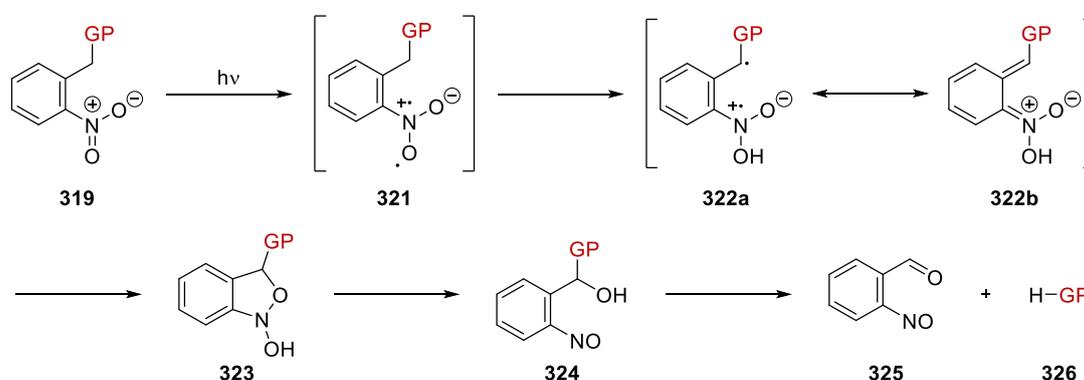


Schéma 100 : Mécanisme proposé pour la photodéprotection de dérivés de type *o*-NB.²⁴¹

Pour cette famille de composés, le clivage du GPP ne nécessite pas l'addition d'une source de protons ou d'un nucléophile. Par conséquent, la réaction pourra être réalisée dans divers solvants organiques, en solution aqueuse et également à l'état solide. Il convient cependant de noter que le rendement quantique sera généralement plus faible dans ce dernier cas.²⁴²

L'un des inconvénients majeurs de ce procédé réside dans le fait que la libération de la molécule d'intérêt s'accompagne de la formation du 2-nitrosobenzaldéhyde **325**. Ce composé est toxique et absorbe fortement la lumière ($\lambda > 300$ nm), ce qui peut diminuer l'efficacité de la photodéprotection, surtout à de fortes concentrations.²⁴² De plus, la dégradation de ce

²³⁸ J. E. T. Corrie, A. Barth, V. R. N. Munasinghe, D. R. Trentham, M. C. Hutter, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 8546–8554.

²³⁹ (a) J. W. Walker, G. P. Reid, J. A. McCray, D. R. Trentham, *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 7170–7177. (b) I. R. Dunkin, J. Gębicki, M. Kiszka, D. Sanín-Leira, *Spectrochim. Acta A* **1997**, *53*, 2553–2557. (c) I. R. Dunkin, J. Gębicki, M. Kiszka, D. Sanín-Leira, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2* **2001**, 1414–1425. (d) Y. V. Il'ichev, M. A. Schwörer, J. Wirz, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 4581–4595.

²⁴⁰ R. W. Yip, D. K. Sharma, R. Giasson, D. Gravel, *J. Phys. Chem.* **1985**, *89*, 5328–5330.

²⁴¹ C. G. Bochet, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **2002**, *2*, 125–142.

²⁴² P. Wang, *Asian J. Org. Chem.* **2013**, *2*, 452–464.

composé va engendrer la production de sous-produits qui vont absorber la lumière et par conséquent, agir comme un filtre interne.^{229a} Enfin, ce sous-produit peut réagir avec les amines par condensation et former des imines. Néanmoins ce phénomène sera majoritairement observé lors de la libération d'acides aminés et sera généralement négligeable avec les amines en l'absence d'une catalyse acide.²⁴³

III.3. Modifications structurelles des *o*-NB

Outre les inconvénients que présente la libération du résidu 2-nitrosobenzaldéhyde, les propriétés photochimiques des *o*-NB ne sont pas non plus optimales. L'absorption de ces molécules dans l'UV et les faibles cinétiques de photodéprotection parfois observées, font partie des limites associées à l'utilisation de ces composés. La modification structurelle des GPP s'est très vite imposée comme une stratégie de choix pour améliorer ces paramètres. On dénombre deux catégories de modifications pouvant être apportées. La première consiste en la substitution d'un atome d'hydrogène benzylique par un autre groupement. La seconde est quant à elle réalisée directement sur le cycle aromatique.

III.3.1. Substitution sur le carbone benzylique

Les premiers travaux reportant l'addition d'un groupement sur la position benzylique des *o*-NB ont été réalisés par A. Patchornik et son équipe.^{226b} Ces recherches avaient pour objectif d'améliorer la photodéprotection des acides aminés en limitant la formation d'imines. Cette stratégie s'est avérée très efficace et les rendements de réaction ont été grandement améliorés.

Un des bénéfices majeurs apportés par ce type de modification réside dans l'amélioration significative du rendement quantique de photolibération. L'ajout d'un simple groupement méthyle peut avoir un effet considérable, comme l'ont montré E. Reichmanis et son équipe (Figure 15).²⁴⁴ En effectuant la photodéprotection de l'acide pivalique à partir du composé **328** au lieu du dérivé **327**, le rendement quantique a été multiplié par cinq dans l'acétonitrile, et par deux dans une matrice polymérique.

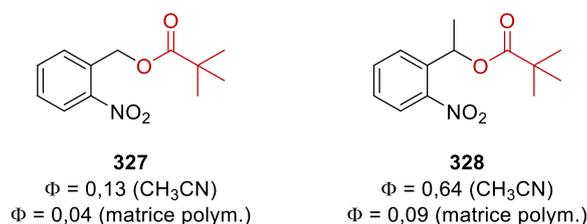


Figure 15 : Effet de la substitution d'un atome d'hydrogène, par un méthyle, sur le rendement quantique.

²⁴³ J. F. Cameron, J. M. J. Fréchet, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 4303–4313.

²⁴⁴ E. Reichmanis, B. C. Smith, R. Gooden, *J. Polym. Sci.* **1985**, *23*, 1–8.

Dans la plupart des cas, l'addition d'un substituant en position benzylique (alkyle, aryle, groupement électrodonneur/électroattracteur) conduira à une augmentation du rendement quantique. Seul l'ajout d'un groupement cyano entraînera une diminution significative de sa valeur.^{236,242}

III.3.2. Modification des substituants présents sur le cycle aromatique du chromophore

Bien que l'addition d'un substituant en position benzylique ait un effet sur certaines propriétés photophysiques, la longueur d'onde d'absorption des composés *o*-NB n'est que très peu modifiée. Par conséquent, de nombreuses études ont été consacrées à l'élaboration de nouveaux GPP en modifiant cette fois-ci, les substituants présents sur le cycle aromatique du chromophore.

Ce type de modification met en avant deux caractéristiques majeures. D'une part, l'addition de nouveaux substituants va permettre de moduler l'absorbance des molécules et aura aussi un impact sur le rendement quantique. D'autre part, ces groupements altéreront également les propriétés de solubilité des composés.^{229a}

L'un des premiers effets à avoir été étudiés est celui de l'addition d'un second groupement *o*-NO₂.^{243,245} Les expériences réalisées ont mis en évidence une libération plus rapide des amines lorsqu'elles sont protégées avec le groupement photolabile **329** plutôt qu'avec le dérivé **320** (Figure 16). De plus, le rendement quantique a été grandement amélioré (Φ_r (**320**) = 0,13 contre Φ_r (**329**) = 0,62 à l'état solide). Ces résultats peuvent s'expliquer par le mécanisme de la réaction, et plus particulièrement par le fait que la probabilité de former l'espèce *aci*-nitro **322b** (Schéma 100) augmente suite à l'ajout d'un second groupement nitro.²⁴² Le composé **330** a aussi été employé comme GPP et l'efficacité de la photodéprotection a nettement diminué, ce qui semble conforter l'hypothèse précédemment énoncée.

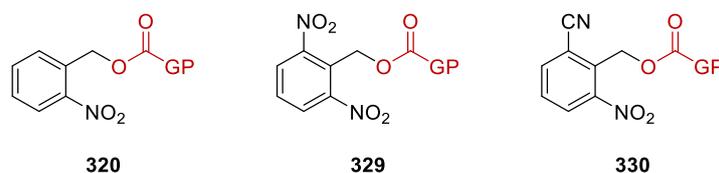


Figure 16 : Exemples de GPP de type *o*-NB.

²⁴⁵ T. X. Neenan, F. M. Houlihan, E. Reichmanis, J. M. Kometani, B. J. Bachman, L. F. Thompson, *Macromolecules* **1990**, 23, 145–150.

De nombreux efforts ont été fournis pour modifier la longueur d'onde d'absorption maximale des *o*-NB (**331**, R = H). Généralement, un déplacement bathochrome (vers le rouge) pourra être obtenu en fonctionnalisant l'aryle en position *para* (Figure 17). Néanmoins, L. Jullien et son équipe ont constaté qu'une augmentation de la longueur d'onde d'absorption conduisait à une diminution significative du rendement quantique (R = Cl ($\Phi_r = 0,1$), OMe ($\Phi_r = 0,007$), NH₂/*N*-méthylpipérazine ($\Phi_r < 0,001$)).²³⁶ Dans cette même étude, les auteurs ont également montré qu'un déplacement bathochrome de la longueur d'onde $\lambda_{\text{max}}^{\text{abs}}$ pouvait être obtenu en développant des systèmes π -étendus présentant un caractère donneur-accepteur (Figure 17).

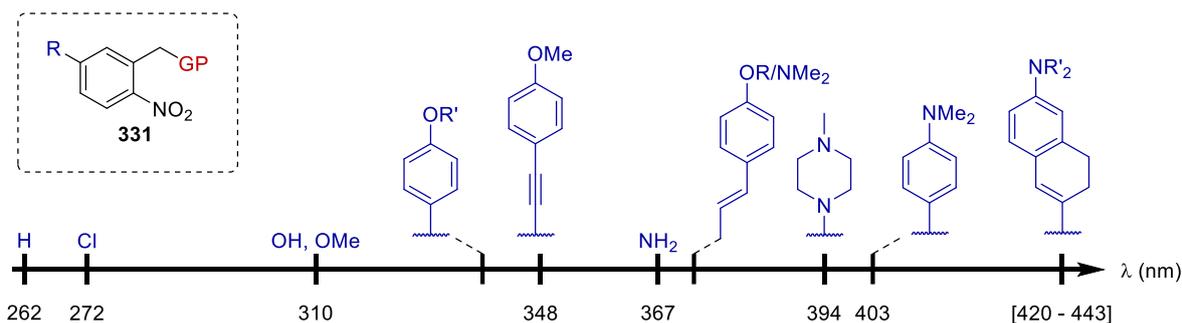


Figure 17 : Influence du groupement R sur la longueur d'onde d'absorption du GPP.^{229b}

Afin de contrebalancer la baisse d'efficacité associée à l'augmentation de la longueur d'onde, diverses recherches ont été menées dans le but de combiner les effets apportés par la substitution d'un hydrogène en position benzylique, à ceux de la fonctionnalisation de l'aryle. Cela a notamment conduit au développement des composés **334** et **335** (Figure 18).^{226b,246} Néanmoins, dans les deux cas, le rendement quantique est resté relativement faible. Notons que l'extension de la conjugaison permet également d'augmenter la longueur d'onde d'absorption (**333**).²⁴⁷

En 2006, G. C. R. Ellis-Davies et son équipe ont introduit le chromophore 3-nitrodibenzofurane (NDF, **332**) qui s'est avéré relativement efficace lors des réactions de photolyse.²⁴⁸ La photodéprotection d'ions Ca²⁺ (en cage dans l'EGTA) et du trisphosphoinositol (IP₃),²⁴⁹ ont notamment pu être accomplies avec des rendements Φ_r compris entre 0,5 et 0,7. L'introduction d'un groupement méthoxy (**336**) ou d'une fonction NMe₂ (non représenté) en position 7 ont également conduit à un déplacement bathochrome des λ_{abs} (362 - 424 nm), toutefois au détriment de l'efficacité du procédé de photolibération.²⁵⁰

²⁴⁶ A. C. Pease, D. Solas, E. J. Sullivan, M. T. Cronin, C. P. Holmes, S. P. A. Fodor, *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* **1994**, *91*, 5022–5026.

²⁴⁷ A. K. Singh, P. K. Khade, *Tetrahedron Lett.* **2011**, *52*, 4899–4902.

²⁴⁸ A. Momotake, N. Lindegger, E. Niggli, R. J. Barsotti, G. C. R. Ellis-Davies, *Nat. Methods* **2006**, *3*, 35–40.

²⁴⁹ S. Kantevari, Y. Buskila, G. C. R. Ellis-Davies, *Photochem. Photobiol. Sci.* **2012**, *11*, 508–513.

²⁵⁰ (a) T. K. Bader, F. Xu, M. H. Hodny, D. A. Blank, M. D. Distefano, *J. Org. Chem.* **2020**, *85*, 1614–1625. (b) Y. Becker, E. Unger, M. A. H. Fichte, D. A. Gacek, A. Dreuw, J. Wachtveitl, P. J. Walla, A. Heckel, *Chem. Sci.* **2018**, *9*, 2797–2802.

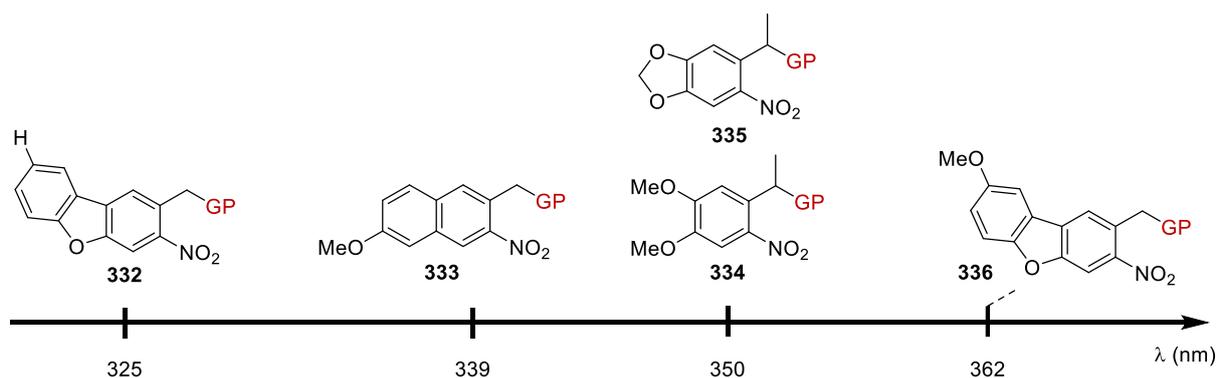


Figure 18 : Exemples d'autres GPP de type *o*-NB.^{229b}

Finalement, un point intéressant notamment pour des applications biologiques, est que l'addition d'un substituant COOH en position benzylique, sur des composés tels que **337**, peut augmenter la solubilité du substrat en milieu aqueux. La formation de dérivés plus solubles conduit généralement à une amélioration de l'efficacité des réactions. Cette tendance a été vérifiée par D. Bassani et son équipe, qui ont développé un groupement protecteur α -carboxylé pour photodéprotéger des acides carboxyliques (**338**, Figure 19).²⁵¹ Des rendements quantitatifs et une vitesse de photolibération trois fois plus importante que celle déterminée avec son homologue non-carboxylé **337** ont été obtenus.



Figure 19 : Structures du groupe 6-nitrovératryle **337** et de son analogue α -carboxylé **338**.

III.4. Exemples d'applications

De par leur popularité, les GPP de type *o*-NB sont employés dans de nombreux domaines incluant la chimie, la biologie mais également la science des matériaux.

Les premiers exemples d'applications biologiques furent reportés par J. H. Kaplan et son équipe, qui réalisèrent la photolibération de l'ATP et de l'adénosine monophosphate cyclique (AMPc).²⁵² Depuis ces travaux, ces groupements photolabiles ont été utilisés pour protéger de nombreuses molécules biologiques incluant des neurotransmetteurs, des lipides, des hormones stéroïdiennes et également des acides nucléiques.²⁴²

²⁵¹ A. G. Russell, M. E. Ragoussi, R. Ramalho, C. W. Wharton, D. Carteau, D. M. Bassani, J. S. Snaith, *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 4648–4651.

²⁵² J. H. Kaplan, B. Forbush, J. F. Hoffman, *Biochemistry* **1978**, *17*, 1929–1935.

En synthèse organique, ces groupements ont notamment été employés dans des synthèses multi-étapes de produits naturels. En 1993, K. C. Nicolaou et son équipe ont par exemple reporté la première synthèse totale de la calichéaminicine γ_1 (antibiotique antitumoral), dont l'une des étapes consistait en une réaction de photodéprotection de l'amine.²⁵³ Ce même groupement a également été utilisé dans la synthèse totale d'un analogue de la leucotriène C₄ (lipide).²⁵⁴ L'amine secondaire a été libérée avec un rendement de 74% après 30 minutes d'irradiation à 350 nm (Schéma 101). Il est à noter que l'irradiation de la molécule **339** n'a pas entraîné l'isomérisation du triène ou la racémisation du dérivé. L'hydrolyse de l'intermédiaire a ensuite conduit à la formation de **340**.

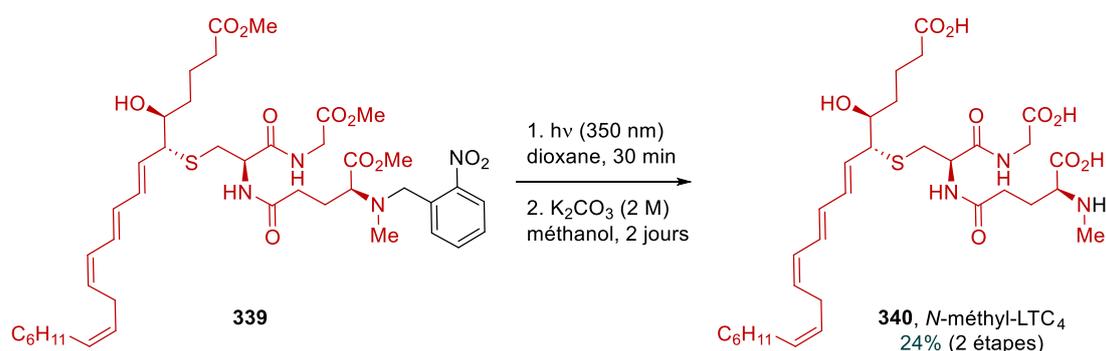


Schéma 101 : Etapes finales de la synthèse de la N-méthyl-LTC₄.

Finalement, dans le domaine des matériaux et plus particulièrement, des polymères, l'incorporation de groupements *o*-NB offre de multiples perspectives.²⁵⁵ Ils peuvent par exemple être employés comme agents de réticulation pour façonner des hydrogels photodégradables, ou encore comme jonctions dans des copolymères à blocs et ainsi permettre la photolibération de deux polymères différents.

²⁵³ K. C. Nicolaou, C. W. Hummel, M. Nakada, K. Shibayama, E. N. Pitsinos, H. Saimoto, Y. Mizuno, K. U. Baldenius, A. L. Smith, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 7625–7635.

²⁵⁴ Y. Gareau, R. Zamboni, A. W. Wong, *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 1582–1585.

²⁵⁵ H. Zhao, E. S. Sterner, E. B. Coughlin, P. Theato, *Macromolecules* **2012**, *45*, 1723–1736.

PARTIE A : SYNTHÈSE DES GROUPEMENTS PROTECTEURS PHOTOLABILES

Peu de groupements photolabiles de type *o*-NB ont été conçus pour protéger des fonctions chimiques sous une forme cyclique.^{229a,256} Nous supposons que cette caractéristique est pourtant primordiale pour assurer la stabilité des esters boroniques hors irradiation. Ainsi, au cours de cette partie, nous nous sommes intéressés à la préparation de diols-1,2 et -1,3 possédant un ou deux groupements photolabiles de type *o*-NB, et porteurs ou non d'un *gem*-diméthyle (Figure 20). Nous souhaitons d'une part, étudier la stabilité de l'acide mésitylboronique lorsqu'il est protégé avec ce type de composés, et d'autre part, évaluer l'efficacité du procédé de photodéprotection selon le GPP utilisé.

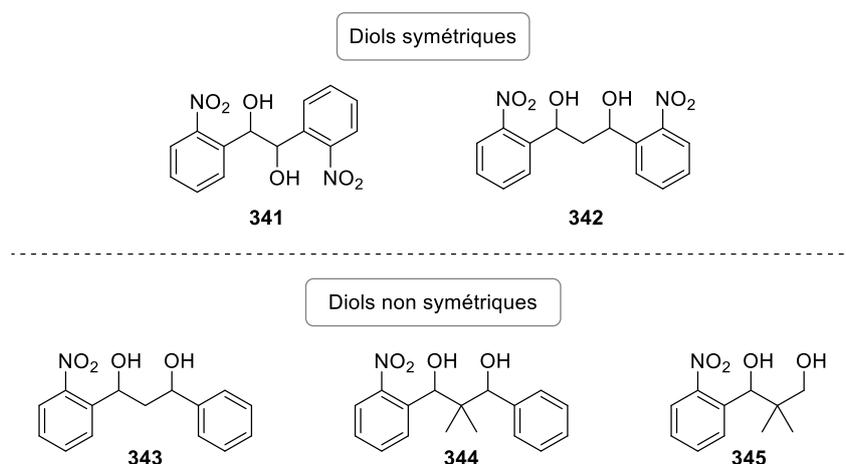


Figure 20 : Diols-1,2 et -1,3 ciblés.

I. Diol-1,2 symétrique : le 1,2-bis(2-nitrophényl)éthane-1,2-diol

I.1. Les principales voies de synthèse

Au cours des dernières décennies, quelques méthodologies ont été proposées pour synthétiser le diol-1,2 symétrique **341**. En 2003, A. Blanc et C. G. Bochet ont développé une synthèse en deux étapes leur permettant d'accéder au dérivé **341-syn** (Schéma 102).²⁵⁷ La première étape consiste à traiter le chlorure de 2-nitrobenzyle **346** avec de l'hydroxyde de potassium afin de former le (*E*)-stilbène **347**. Ce dernier est ensuite engagé dans une réaction de dihydroxylation catalysée à l'osmium (VIII) afin de former, de façon stéréospécifique, le composé **341-syn** racémique. Le rendement global de la séquence réactionnelle est de 40%. Il est à noter qu'une version asymétrique a également été proposée par les auteurs, leur permettant d'obtenir uniquement le composé (–)-**341-syn**.

²⁵⁶ F. Thuaud, F. Rohrbacher, A. Zwicky, J. W. Bode, *Helv. Chim. Acta* **2016**, 99, 868–894.

²⁵⁷ A. Blanc, C. G. Bochet, *J. Org. Chem.* **2003**, 68, 1138–1141.

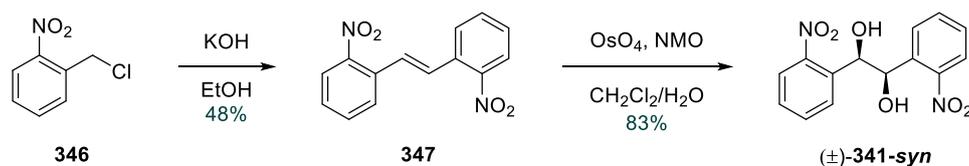


Schéma 102 : Synthèse du diol **341-syn** par dihydroxylation du (*E*)-stilbène.

P. Gaertner et son équipe ont proposé une autre voie de synthèse permettant cette fois-ci d'accéder au dérivé **341-anti** (Schéma 103).²⁵⁸ La réaction procède tout d'abord par une étape de cyanosilylation du 2-nitrobenzaldéhyde **348**. L'intermédiaire formé va ensuite être déprotoné par le LDA, puis réagir avec un second équivalent de la molécule **348**, pour donner la benzoïne **349**, avec un très faible rendement. L'utilisation du complexe $\text{BH}_3 \cdot \text{SMe}_2$ comme agent réducteur leur a finalement permis d'obtenir le diol **341** (ratio **341-anti**/**341-syn** = 9 : 1). Le diastéréoisomère majoritaire **341-anti** a été isolé avec un rendement de 89% après une purification par recristallisation.

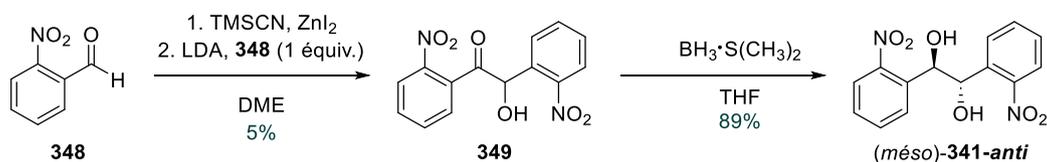


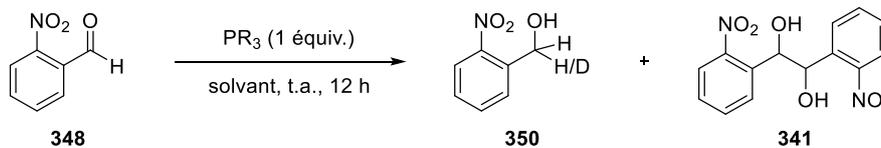
Schéma 103 : Synthèse du diol **341-anti** par réduction de la benzoïne **349**.

Finalement, une étude mécanistique sur l'utilisation de trialkylphosphines comme agents réducteurs des groupements carbonyles, a été réalisée par M. Shi et son équipe.²⁵⁹ Les auteurs ont étudié la réduction de la molécule **348** en alcool 2-nitrobenzylique **350** (Tableau 4). Une première expérience a été réalisée avec la triméthylphosphine-*d*₉ dans le THF (entrée 1), mais l'alcool **350** n'a été formé qu'avec un faible rendement de 17%. L'espèce majoritaire obtenue est le diol **341**, avec un rendement modéré de 39%. L'incorporation d'atomes de deutérium n'a été observée dans aucune des deux molécules, ce qui indique que l'atome d'hydrogène transféré ne provient pas du dérivé phosphoré.

Une seconde expérience a par la suite été effectuée avec la tri-*n*-butylphosphine, dans un mélange THF/D₂O (entrée 2). Cette fois-ci, l'alcool **350** et le diol **341** ont été obtenus avec des rendements respectifs de 8% et 72%. L'incorporation d'atomes de deutérium est de 100% dans la molécule **350**, tandis qu'elle n'a pas été observée dans le dérivé **341**.

²⁵⁸ J. Broeker, M. Knollmueller, P. Gaertner, *Tetrahedron Asymmetry* **2006**, *17*, 2413–2429.

²⁵⁹ Y. Wei, X. G. Liu, M. Shi, *Eur. J. Org. Chem.* **2012**, 2386–2393.

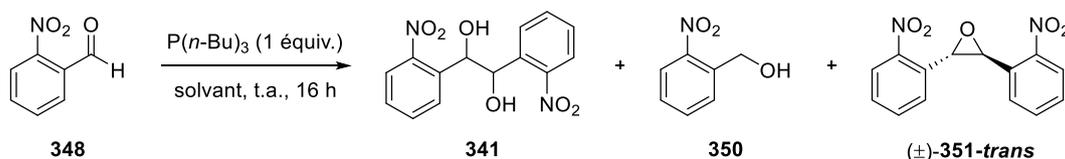
Tableau 4 : Utilisation de trialkylphosphines pour la réduction et la dimérisation de l'aldéhyde **348**.

Entr\u00e9e	PR ₃	Solvant	Rdt 350 (%)	Rdt 341 (%)
			Incorporation D (%)	Incorporation D (%)
1	P(CD ₃) ₃	THF	17 (0)	39 (0)
2	P(<i>n</i> -Bu) ₃	THF/D ₂ O (3/1)	8 (100)	72 (0)

Aucun m\u00e9canisme n'a \u00e9t\u00e9 propos\u00e9 pour justifier la formation du diol **341**. Les auteurs supposent cependant qu'il proc\u00e8de selon une r\u00e9action de condensation benzo\u00efne, suivie d'une \u00e9tape de r\u00e9duction. Cette voie de synth\u00e8se a \u00e9t\u00e9 celle que nous avons retenue pour acc\u00e9der au compos\u00e9 **341**.

I.2. Synth\u00e8se du diol-1,2 : utilisation de la tri-*n*-butylphosphine

Ce projet a d\u00e9but\u00e9 par l'\u00e9tude et l'optimisation des conditions op\u00e9ratoires utilis\u00e9es pour cette synth\u00e8se, et notamment par le choix du solvant. Plusieurs exp\u00e9riences ont \u00e9t\u00e9 r\u00e9alis\u00e9es et les r\u00e9sultats obtenus sont pr\u00e9sent\u00e9s dans le Tableau 5.

Tableau 5 : Etude du choix du solvant pour la synth\u00e8se du diol **341**.

Entr\u00e9e	Solvant	Ratio 341 : 350 : 351 ^[a]	r.d. 341 ^[a] (<i>anti</i> : <i>syn</i>)	Rdt isol\u00e9 341 (%)
1	THF/H ₂ O (3/1)	72 : 28 : 0	68 : 32	60
2	THF/H ₂ O (1/1)	65 : 35 : 0	70 : 30	60
3	THF	49 : 15 : 36	19 : 81	30

^[a] Ratio d\u00e9termin\u00e9 sur le m\u00e9lange brut par RMN ¹H.

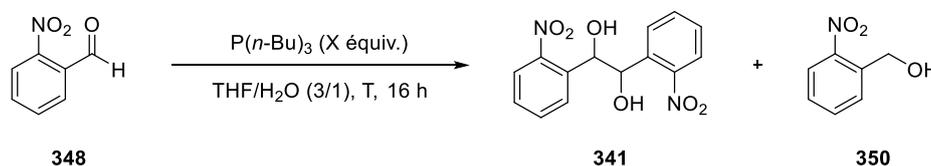
Dans un premier temps, nous avons souhait\u00e9 reproduire la r\u00e9action r\u00e9alis\u00e9e par M. Shi et son \u00e9quipe (Tableau 5, entr\u00e9e 1). Comme la proc\u00e9dure n'\u00e9tait pas indiqu\u00e9e, une concentration

arbitraire égale à 1 mol.L⁻¹ a été choisie. Après 16 heures de réaction à température ambiante, une conversion totale de l'aldéhyde **348** a été observée. Le composé **341** a été obtenu, en mélange avec l'alcool benzylique **350** et avec l'oxyde de tri-*n*-butylphosphine. Une purification par chromatographie sur colonne nous a permis d'isoler le diol **341** avec un rendement de 60%. Une seconde expérience a été réalisée en augmentant la quantité d'eau, mais aucune amélioration du ratio en faveur du dérivé **341** n'a été observée (Tableau 5, entrée 2). Au contraire, la quantité d'alcool **350** formé a légèrement augmenté.

Comme indiqué précédemment, M. Shi et son équipe n'ont pas observé d'incorporation de deutérium dans la molécule **341** lorsqu'ils ont ajouté de l'eau deutérée. Cette observation laisse supposer que la réaction peut fonctionner uniquement dans le THF. Nous avons donc réalisé la réaction sans eau comme co-solvant (Tableau 5, entrée 3). Bien que l'aldéhyde **348** soit totalement converti, la formation du sous-produit **351-trans** a été observée. La quantité d'époxyde **351-trans** formé est non négligeable, ce qui explique en partie le faible rendement isolé du diol **341** (30%). Notons que diverses études décrivant la formation d'époxydes à partir d'aldéhydes aromatiques et de dérivés phosphorés ont été trouvées dans la littérature.²⁶⁰

Par la suite, d'autres paramètres ont été étudiés dans le but de diminuer la quantité d'alcool 2-nitrobenzylique **350** formé, en gardant le système de solvant THF/H₂O (3/1) (Tableau 6).

Tableau 6 : Optimisation de la température et de la quantité de P(*n*-Bu)₃.



Entrée	X	T (°C)	Ratio 341 ^[c] : 350	Rdt isolé 341 (%)	r.d. <i>anti</i> : <i>syn</i>
1	1	60	53 : 47	49	52 : 48
2	2	t.a.	61 : 39	54	72 : 28
3 ^[a]	2	t.a.	67 : 33	48	68 : 32
4 ^[b]	1	t.a.	70 : 30	57	52 : 48

^[a] P(*n*-Bu)₃ (1 équiv.), 1 h, t.a. puis P(*n*-Bu)₃ (1 équiv.), t.a., 16 h.

^[b] P(*n*-Bu)₃ (0,5 équiv.), 1 h, t.a. puis P(*n*-Bu)₃ (0,5 équiv.), t.a., 16 h.

^[c] r.d. (*anti* : *syn*) = 70 : 30 (déterminé par RMN ¹H sur le brut réactionnel).

²⁶⁰ (a) V. Mark, *J. Am. Chem. Soc.* **1963**, *85*, 1884–1885. (b) F. Ramirez, S. B. Bhatia, C. P. Smith, *Tetrahedron* **1967**, *23*, 2067–2080. (c) F. Ramirez, A. S. Gulati, C. P. Smith, *J. Org. Chem.* **1968**, *33*, 13–19. (d) X. Liu, J. G. Verkade, *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 4560–4564. (e) P. Raju, G. Gobi Rajeshwaran, M. Nandakumar, A. K. Mohanakrishnan, *Eur. J. Org. Chem.* **2015**, 3513–3523.

L'augmentation de la température à 60 °C n'a pas été concluante (Tableau 6, entrée 1). En effet, cette dernière a entraîné une hausse de la quantité d'alcool **350** au sein du mélange réactionnel. Une observation similaire a également été faite lorsque deux équivalents de P(*n*-Bu)₃ ont été ajoutés au mélange (Tableau 6, entrée 2). L'addition en deux fois de la phosphine (Tableau 6, entrée 3) a cependant permis de maintenir un ratio **341** : **350** de 67 : 33 (Tableau 5, entrée 3). Finalement, un dernier test a été réalisé avec un équivalent de P(*n*-Bu)₃ qui a été additionné en deux temps (Tableau 6, entrée 4). Cela n'a cependant pas modifié significativement le ratio en faveur du dérivé **341**. Finalement, les meilleurs résultats ont été obtenus avec les conditions réactionnelles développées par M. Shi et son équipe, c'est-à-dire en additionnant en une fois un équivalent de P(*n*-Bu)₃ à une solution de 2-nitrobenzaldéhyde **348**, dans un mélange THF/H₂O (3/1), et à température ambiante (Tableau 5, entrée 1). Nous les avons donc conservées pour la suite de cette étude.

I.3. Séparation des diastéréoisomères

Pour toutes les expériences effectuées, nous avons constaté que le diastéréoisomère **341-anti** était toujours majoritaire, et qu'il n'était que peu soluble dans des solvants organiques. Cette caractéristique a été exploitée afin de développer une méthode de purification nous permettant d'isoler uniquement ce diastéréoisomère (Schéma 104).

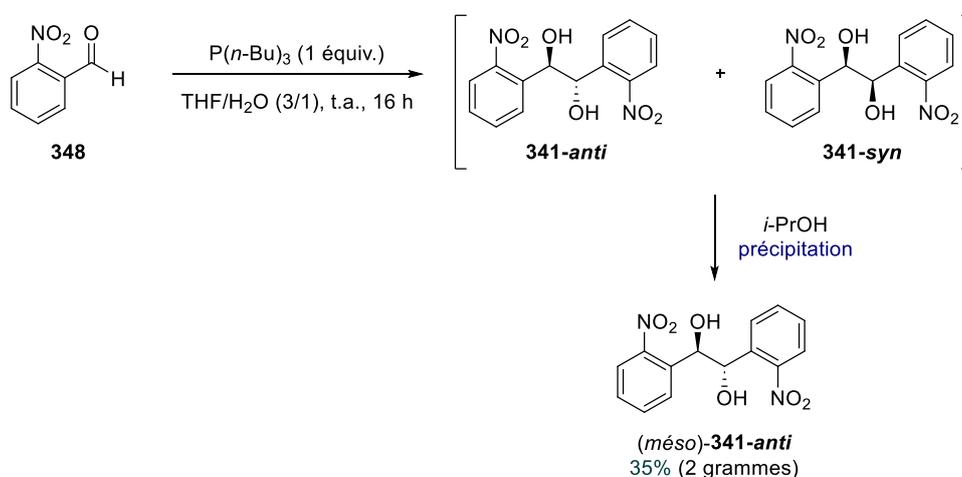


Schéma 104 : Séparation du diastéréoisomère **341-anti** par précipitation du produit.

Quelques minutes après avoir dilué le mélange brut dans l'isopropanol, le diastéréoisomère **341-anti** précipite. La poudre obtenue est filtrée, lavée puis finalement recristallisée dans l'éthanol. Le dérivé **341-anti** a ainsi été isolé avec un rendement de 35% sur l'échelle de plusieurs grammes.

Le mélange de diastéréoisomères restant n'a jamais pu être séparé par d'autres méthodes de purification (chromatographie sur colonne, recristallisation). Par conséquent, une alternative a été proposée : dériver le diol **341** pour conduire à des diastéréoisomères plus facilement

séparables par chromatographie sur colonne. Si cette transformation est réversible, les diastéréoisomères **341-anti** et **341-syn** pourront ensuite être récupérés. Pour mettre en œuvre cette stratégie, nous avons choisi de nous intéresser à la synthèse d'acétonides.

I.3.1. Synthèse de l'acétonide et séparation des diastéréoisomères

Les acétonides peuvent être aisément obtenus par condensation d'un diol avec l'acétone en présence d'un catalyseur acide. La protection du diol **341-anti**, en acétonide, a déjà été étudiée par une autre équipe de recherche.²⁶¹ Inspirés par leur procédure, nous avons réalisé la synthèse de l'acétonide **352** (Schéma 105). La réaction a très bien fonctionné puisqu'une conversion totale du diol **341** a été observée. De plus, les diastéréoisomères ont pu être séparés par chromatographie sur colonne avec un rendement global de 84% et un rapport diastéréoisomérique similaire à celui de **341**.

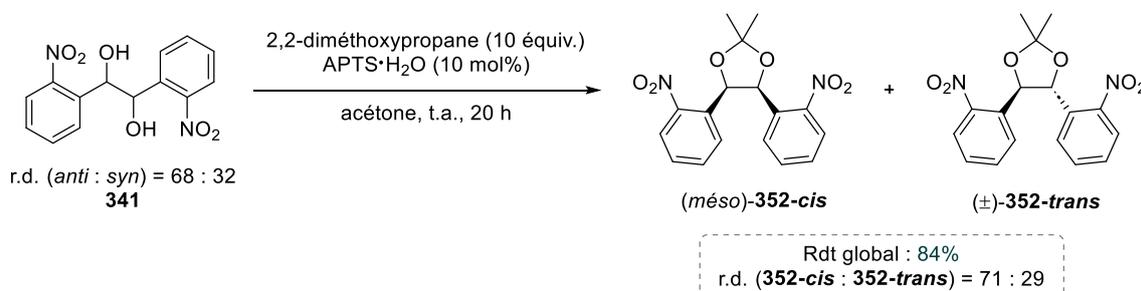


Schéma 105 : Synthèse des diastéréoisomères **352-cis** et **352-trans**.

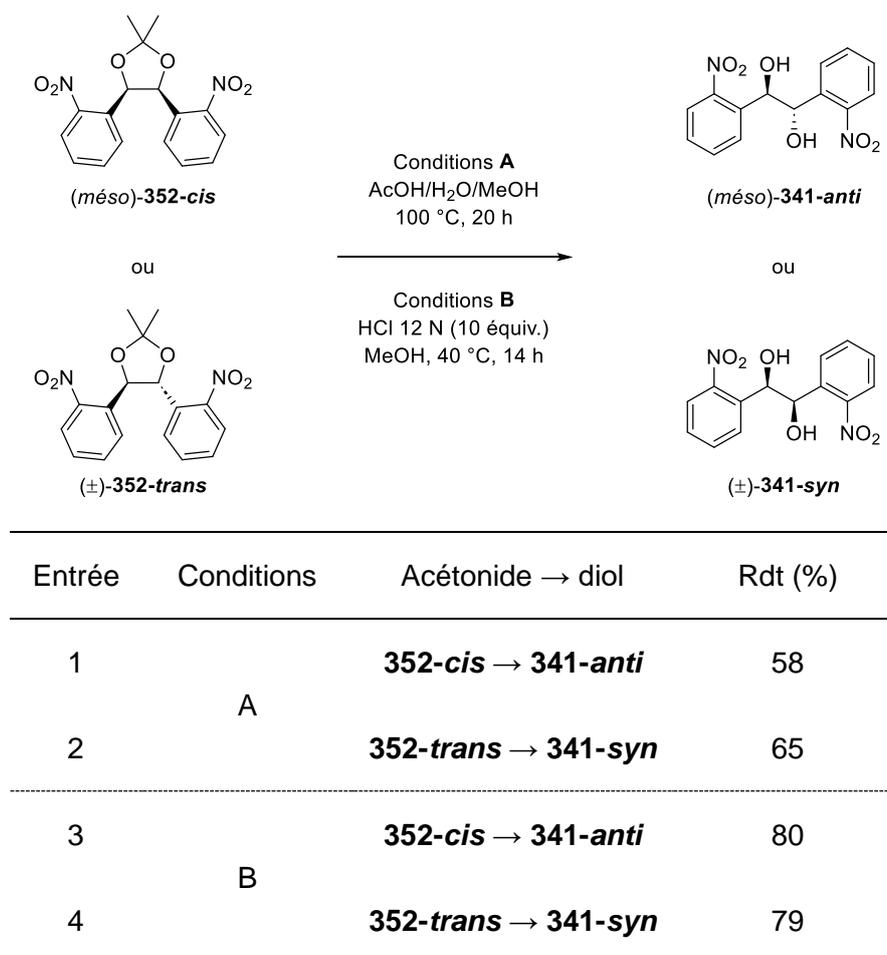
Dans le cas présent, l'identification des diastéréoisomères n'a pas été complexe puisque le dérivé **352-cis** est décrit.²⁶¹ La configuration relative de chaque diastéréoisomère a pu être facilement confirmée par RMN ¹H. En effet, le composé **352-trans** présente un singulet pour les deux groupements méthyles, indiquant une symétrie C₂, tandis que deux singulets sont observés pour l'autre diastéréoisomère puisque **352-cis** est un composé *mésa*. Ces spectres peuvent être consultés en annexe.

I.3.2. Déprotection des diastéréoisomères

Dans la littérature, on trouve de multiples conditions réactionnelles permettant la déprotection des acétonides.²⁶² En général, les 1,3-dioxanes (cycle à 6 chaînons) sont plus rapidement hydrolysés que les 1,3-dioxolanes (cycle à 5 chaînons). Toutefois, des conditions acides sont requises quelle que soit la taille de l'hétérocycle. Ainsi, diverses conditions ont été testées pour réaliser la déprotection des diols (Tableau 7).

²⁶¹ C. Deo, N. Bogliotti, R. Métivier, P. Retailleau, J. Xie, *Chem. Eur. J.* **2016**, 22, 9092–9096.

²⁶² P. G. M. Wuts, *Greene's Protective Groups in Organic Synthesis: Fifth Edition*, Wiley Blackwell, **2014**.

Tableau 7 : Optimisation des conditions de déprotection des diols **341-anti** et **341-syn**.

Dans un premier temps, le clivage des acétonides a été étudié dans un mélange AcOH/H₂O/MeOH (2 : 1 : 1). En 2008, cette méthode avait notamment permis à D. G. Hall de déprotéger des composés possédant un squelette similaire à celui de **352**, à l'exception des groupements NO₂.²⁶³

Dans notre cas, les déprotections n'ont pas bien fonctionné (Tableau 7, entrées 1 et 2), puisque après 20 heures de réaction à 100 °C, les réactifs **352-cis** et **352-trans** n'étaient pas totalement convertis. Les mélanges bruts ont été purifiés, et les dérivés **341-anti** et **341-syn** ont été isolés avec des rendements respectifs de 58% et 65%. L'utilisation d'acide chlorhydrique concentré (HCl 12 N) nous a finalement permis de convertir totalement les réactifs après 14 heures de réaction à 40 °C (Tableau 7, entrées 3 et 4). Les diols **341-anti** et **341-syn** ont ainsi pu être isolés avec de bons rendements.

²⁶³ V. Rauniyar, H. Zhai, D. G. Hall, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 8481–8490.

II. Synthèse des diols-1,3

Diverses méthodes permettent d'accéder aux dérivés de type diol-1,3. Néanmoins, la voie de synthèse la plus couramment utilisée consiste en une réaction d'aldolisation suivie d'une étape de réduction (Schéma 106). L'intermédiaire β -hydroxycétone **358** est formé par réaction entre un composé carbonyle énolisable **353**, et un dérivé porteur d'une fonction aldéhyde ou cétone (**357**). L'addition d'une base, d'un acide ou encore d'un mélange TMSCl/base est nécessaire pour générer l'espèce nucléophile énolate (**354**), énol (**355**) ou éther d'énol silylé (**356**). Après formation de l'aldol, l'addition d'un agent réducteur permettra d'obtenir le diol **359**.

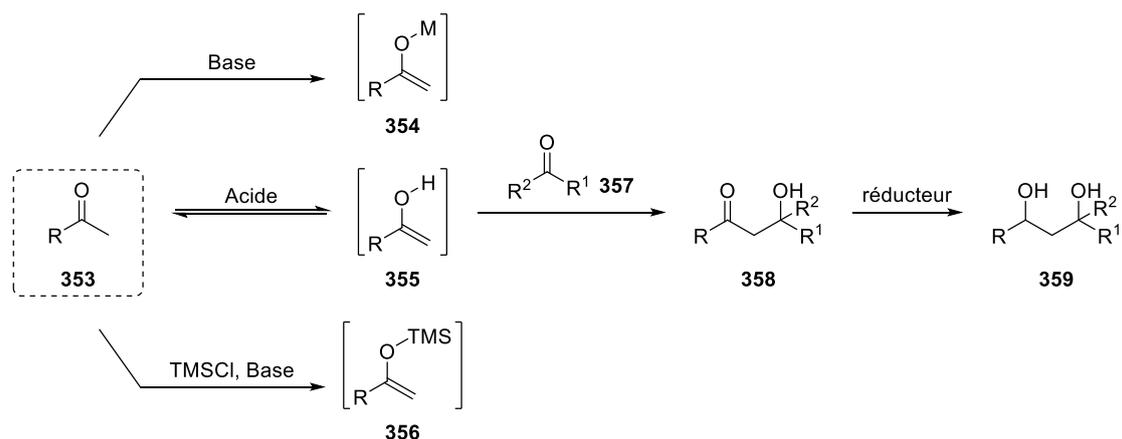


Schéma 106 : Synthèse de diols-1,3 par formation d'un aldol puis réduction.

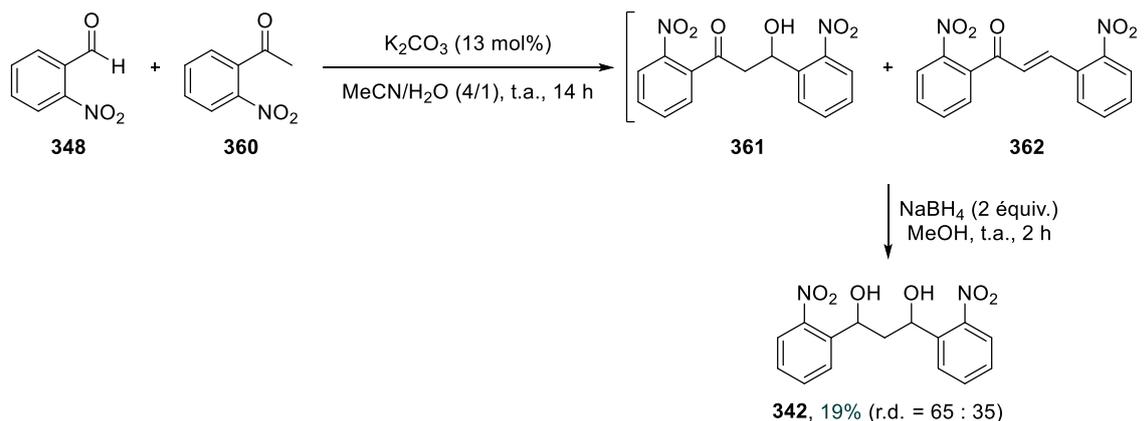
Dans cette sous-partie, nous nous intéresserons à la synthèse de deux catégories de diols : les diols-1,3 symétriques possédant deux groupements photolabiles de type *o*-NB, et les diols-1,3 non symétriques n'en possédant qu'un seul.

II.1. Diol-1,3 symétrique : le 1,3-bis(2-nitrophényl)propane-1,3-diol

II.1.1. Synthèse du mélange de diastéréoisomères par aldolisation croisée puis réduction

La synthèse du 1,3-bis(2-nitrophényl)propane-1,3-diol **342** a déjà été reportée.²⁶⁴ Les procédures employées reposent sur la réalisation d'une réaction d'aldolisation catalysée par une base (K_2CO_3 , 13 - 22 mol%), suivie par une étape de réduction. Des rendements faibles (13% sur deux étapes, M. M. Greenberg *et al.*) à satisfaisants (49% sur deux étapes, J. S. Taylor et K. Zhang) ont été obtenus. Dans un premier temps, nous avons souhaité reproduire cette réaction en utilisant les conditions développées par J. S. Taylor et K. Zhang (Schéma 107).

²⁶⁴ (a) K. Zhang, J. S. Taylor, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 11579–11580. (b) C. Zhou, J. T. Sczepanski, M. M. Greenberg, *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 16734–16741.

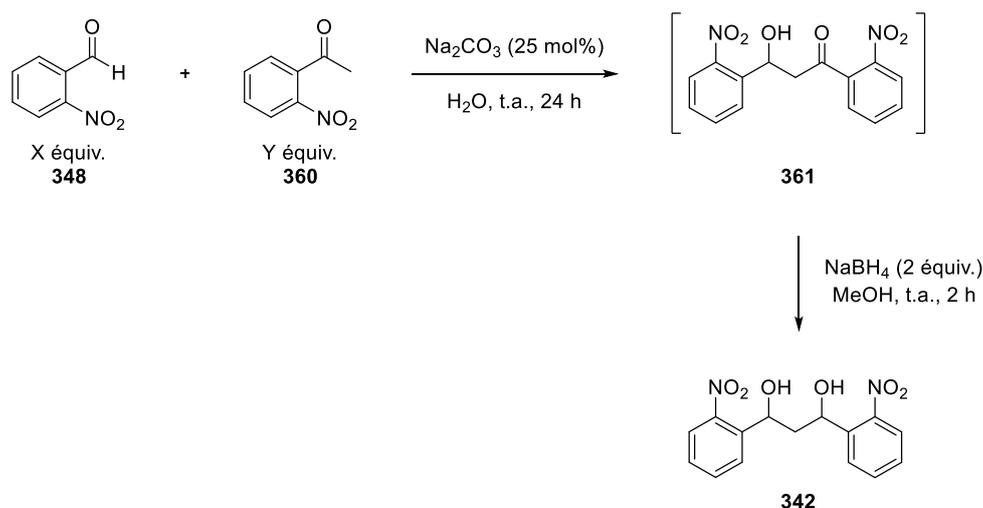


*Schéma 107 : Synthèse de **342** par formation puis réduction de la β -hydroxycétone **361**.*

Après 14 heures de réaction à température ambiante, l'aldol **361** a été obtenu en mélange avec le produit de crotonisation **362** (ratio **361/362** = 1 : 1), ainsi qu'avec les deux réactifs, encore largement majoritaires au sein du milieu réactionnel. Ceci explique le faible rendement obtenu (19% après deux étapes), puisque la réduction de l'intermédiaire **361** est totale. Notons qu'une seconde expérience a été réalisée en augmentant le temps de réaction de la première étape (40 h), mais que le rendement isolé en **342** est resté identique.

Par la suite, nous nous sommes intéressés à l'utilisation d'autres conditions opératoires afin d'améliorer la conversion et limiter la formation de la chalcone **362**. En 2004, G. W. Wang et son équipe ont développé une méthode de préparation de β -hydroxycétone dans l'eau.²⁶⁵ Bien que la diversité des substrats employés soit limitée, les aldéhydes aromatiques utilisés possédaient tous un groupement NO₂. Les auteurs n'ont jamais observé la formation de produits secondaires tels que celui issu d'une réaction de crotonisation, et les aldols synthétisés ont été obtenus avec de très bons rendements (87 - 98%). Nous avons adapté leur procédure en modifiant divers paramètres (Tableau 8).

²⁶⁵ G. W. Wang, Z. Zhang, Y. W. Dong, *Org. Proc. Res. Dev.* **2004**, *8*, 18–21.

Tableau 8 : Synthèse du diol **342** via une aldolisation dans l'eau suivie d'une réduction.

Entrée	X	Y	Ratio 348 : 361	Rdt 342 (%)	r.d.
1	1	1,05	62 : 38	22	67 : 33
2 ^[a]	1	1,05	57 : 43	24	66 : 34
3	1	2	49 : 51	35	68 : 32
4	2	1	60 : 40	28	60 : 40
5 ^[b]	2	1	41 : 59	35	65 : 35
6 ^[b]	1	2	34 : 66	29	66 : 33

^[a] Temps de réaction : 4 jours (au lieu de 24 heures).

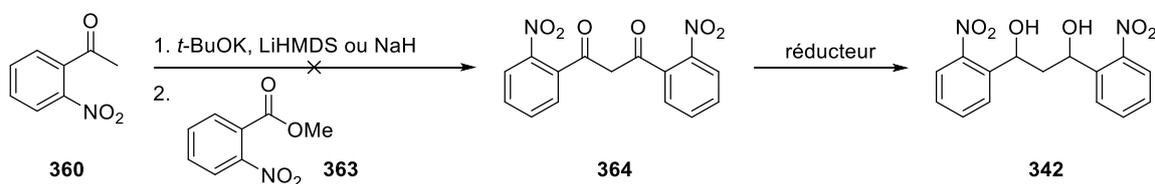
^[b] Na₂CO₃ (1 \acute{e}quiv.).

La réaction a tout d'abord été étudiée dans les mêmes conditions que celles de G. W. Wang (Tableau 8, entrée 1). Bien que les réactifs **348** et **360** soient encore présents en grande quantité dans le brut réactionnel, le produit **361** a été formé et seules des traces de la chalcone **362** ont été observées. La réduction a été directement réalisée sur le mélange brut et le diol **342** a été isolé avec un rendement de 22%. Afin d'optimiser la première étape de cette synthèse, le temps de réaction a été allongé à quatre jours (Tableau 8, entrée 2). Un faible impact sur la conversion des réactifs a été observé, avec un ratio **348/361** similaire à celui de la première expérience. Par la suite, nous nous sommes intéressés aux quantités de réactifs introduites. L'addition d'un excès plus important de la cétone **360** a permis d'augmenter le ratio **348/361** en faveur de l'aldol **361** (Tableau 8, entrée 3). Ceci n'est néanmoins pas le cas lorsqu'un excès de l'aldéhyde **348** est ajouté (Tableau 8, entrée 4). L'addition d'un équivalent de Na₂CO₃ en combinaison avec l'excès d'un des deux réactifs (Tableau 8, entrées 5 et 6) a

conduit à de meilleurs ratios, toutefois, la quantité de chalcone formée a été légèrement plus importante pour ces deux expériences (ratio **361** : chalcone = 90 : 10). Ainsi, le procédé ayant donné les meilleurs résultats repose sur l'utilisation de deux équivalents d'acétophénone **360** et d'une quantité catalytique de base (Tableau 8, entrée 3). La synthèse a été reproduite sur plus grande échelle, et le diol **342** a été isolé à hauteur de 1,5 gramme (28%).

Finalement, le rendement global de cette synthèse n'a jamais excédé 35%, ce qui reste relativement faible. Durant leur étude, G. W. Wang et son équipe avaient observé que le 2-nitrobenzaldéhyde **348** était moins réactif que ses isomères (3-, 4-nitrobenzaldéhyde). Les auteurs avaient attribué ce manque de réactivité à l'encombrement stérique apporté par le groupement *o*-NO₂. Dans notre cas, cela est probablement l'un des paramètres impactant la réaction, mais d'autres facteurs sont également à prendre en compte. En effet, des problèmes de réactivité peuvent aussi être attribués à la 2-nitroacétophénone **360**. D'une part, cette dernière possède également un groupement *o*-NO₂, ce qui peut engendrer des effets stériques supplémentaires. D'autre part, l'énolate dérivé de **360** est stabilisé par un groupement électroattracteur qui peut limiter sa réactivité.

Une dernière voie de synthèse, consistant cette fois à préparer la 1,3-dicétone **364**, à partir de la cétone **360** et de l'ester **363**, a été envisagée (Schéma 108). La réaction a été testée avec trois bases différentes (*t*-BuOK, LiHMDS et NaH), néanmoins la formation du produit **364** n'a jamais été observée.



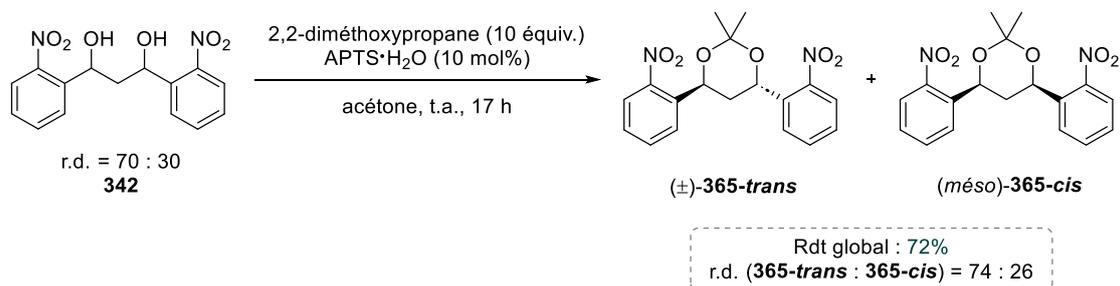
*Schéma 108 : Schéma général de synthèse de **342** par formation de la dicétone **364**.*

II.1.2. Séparation et détermination des configurations relatives des diastéréoisomères

Nous nous sommes ensuite intéressés à la séparation des diastéréoisomères du diol **342**. En effet, ces derniers n'ont pas pu être isolés séparément durant la purification. Dans la partie précédente, l'utilisation de l'acétone comme groupement protecteur du diol-1,2 (**341**) a permis d'obtenir un dérivé dont les diastéréoisomères ont été plus simples à séparer. Nous avons donc décidé d'appliquer une stratégie similaire pour séparer les diastéréoisomères de **342**.

II.1.2.1. Synthèse de l'acétonide et séparation des diastéréoisomères

L'acétonide **365** a été synthétisé en utilisant les mêmes conditions opératoires que celles employées précédemment (Schéma 105). La conversion du réactif a été presque quantitative puisque seules des traces du diastéréoisomère majoritaire du diol **342** ont été observées par RMN ^1H après 17 heures de réaction. Les diastéréoisomères **365-trans** et **365-cis** ont pu être séparés par chromatographie sur colonne, avec un rendement global de 72% (Schéma 109). Les 1,3-acétonides sont moins stables que les 1,2-acétonides et vont par conséquent se dégrader plus rapidement sur le gel de silice. Cela peut en partie expliquer les pertes importantes de matière (~ 20%).



*Schéma 109 : Synthèse des diastéréoisomères **365-trans** et **365-cis**.*

La configuration relative de chacun des diastéréoisomères n'étant pas connue, elle a pu être déterminée grâce aux spectres RMN ^1H des dérivés (Figure 21). Le spectre du premier diastéréoisomère isolé (composé majoritaire, spectre vert) ne montre qu'un singulet caractéristique des deux groupements méthyles, tandis que le spectre du second diastéréoisomère (composé minoritaire, spectre rouge), en présente deux.

Le dérivé **365-cis** possède deux liaisons C–H qui sont toutes deux orientées du même côté de l'espace que l'un des groupements CH₃. Le second méthyle se trouve quant à lui dans le sens opposé. Par conséquent, cela justifie l'observation de deux singulets pour les groupements méthyles puisque ces derniers ont un environnement chimique différent (Figure 21, spectre rouge).

Le dérivé **365-trans** présente deux liaisons C–H qui ne sont pas du même côté : l'une est orientée vers l'avant, tandis que l'autre est orientée vers l'arrière. Ainsi, chaque CH₃ possède le même environnement chimique, justifiant ainsi l'observation d'un seul pic (Figure 21, spectre vert).

Le spectre de l'acétonide dérivé du (–)-(S,S)-1,3-diphénylpropane-1,3-diol (*anti*) a déjà été décrit et ce dernier ne présente qu'un singulet caractéristique des deux groupements méthyles.²⁶⁶ Cela corrobore donc notre raisonnement.

²⁶⁶ D. Pini, A. Mandoli, A. Iuliano, P. Salvadori, *Tetrahedron Asymmetry* **1995**, 6, 1031–1034.

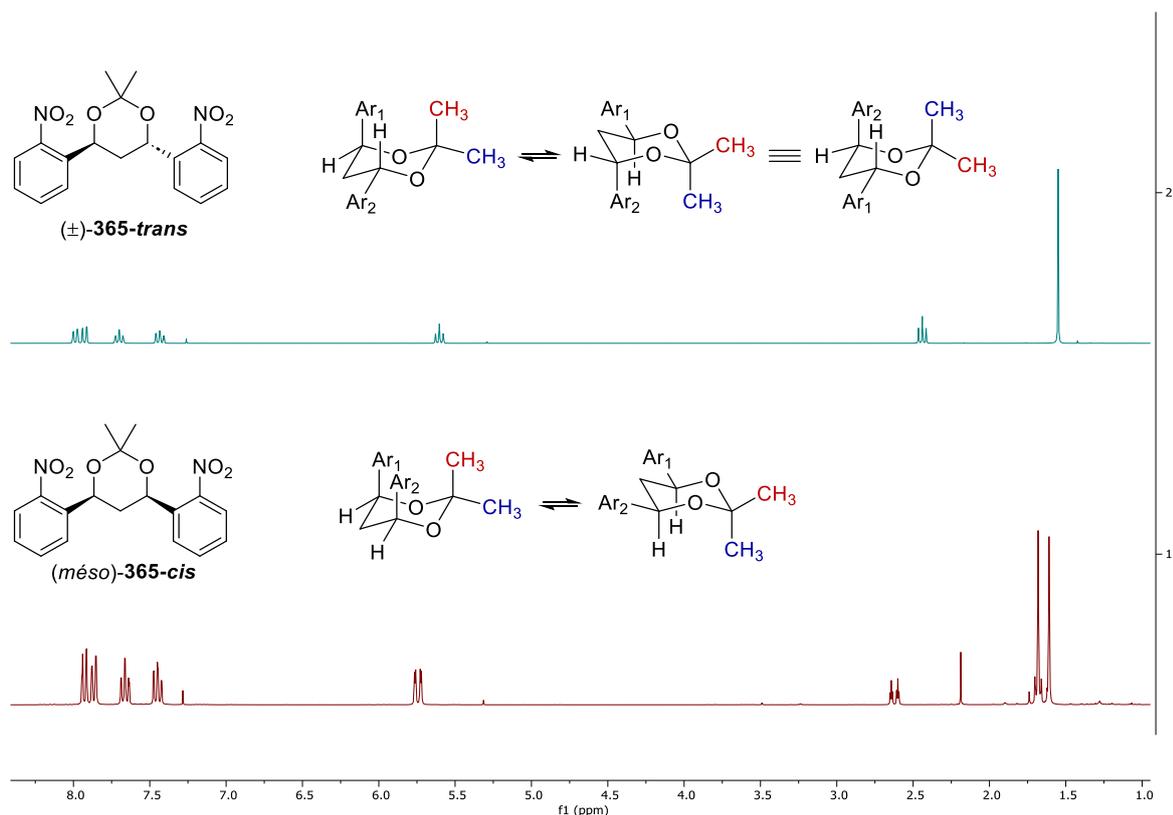
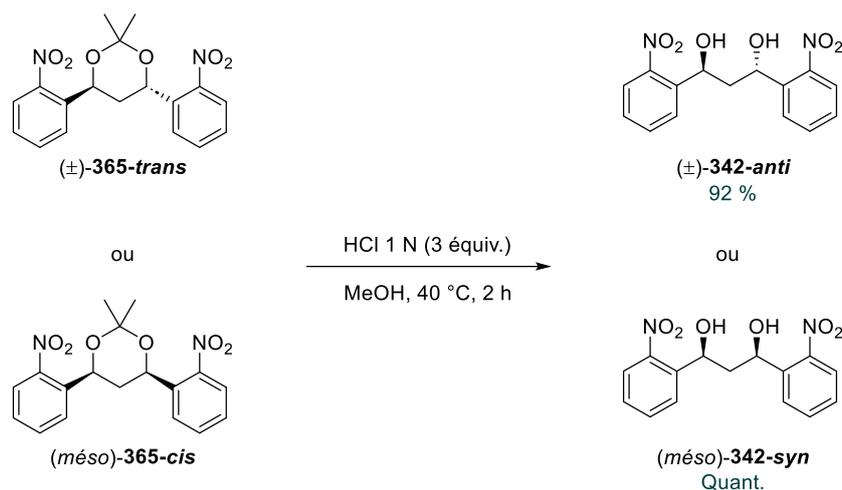


Figure 21 : Spectres RMN ^1H des diastéréoisomères **365-cis** (spectre vert) et **365-trans** (spectre rouge).

II.1.2.2. Déprotection des diastéréoisomères du diol-1,3 symétrique

Suite à la séparation des diastéréoisomères et à l'attribution des configurations relatives, la déprotection des dérivés a été réalisée.

Comme précédemment indiqué, les 1,3-dioxanes sont des molécules qui s'hydrolysent plus rapidement que les 1,3-dioxolanes. Cela s'est confirmé au cours de nos expériences puisque la conversion des réactifs **365-trans** et **365-cis** a été totale après seulement deux heures de réaction. De plus, contrairement aux diols-1,2 précédemment déprotégés, trois équivalents de HCl 1 M ont suffi à l'hydrolyse des acétonides. Les diols **342-anti** et **342-syn** ont été isolés avec d'excellents rendements (Schéma 110).



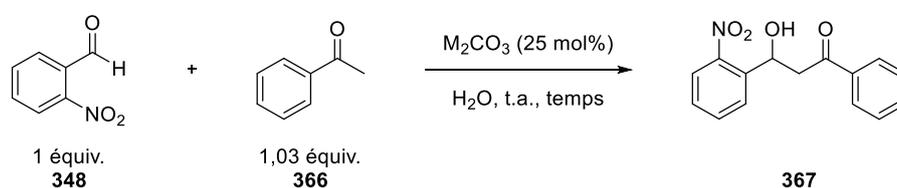
*Schéma 110 : Déprotection des dérivés **342-anti** et **342-syn**.*

II.2. Diols-1,3 non symétriques possédant deux groupements aromatiques

II.2.1. Synthèse des β -hydroxycétones

Dans la littérature, on trouve diverses méthodes permettant de préparer l'aldol **367**. La procédure que nous avons utilisée est la même que pour la synthèse de la β -hydroxycétone **361**.²⁶⁵ Ainsi, la réaction d'aldolisation entre l'aldéhyde **348** et l'acétophénone **366** a été réalisée dans l'eau, en présence d'une quantité catalytique de base (Tableau 9).

*Tableau 9 : Synthèse de l'aldol **367** par réaction d'aldolisation dans l'eau.*



Entrée ^[a]	M	Temps (j)	Rdt (%)
1	Na	1	67
2	Na	4	81
3	Cs	4	79
4 ^[b]	Na	3	82

Echelle : ^[a] 1 mmol ; ^[b] 10 mmol.

La réaction a tout d'abord été étudiée avec les conditions de Y. W. Dong et son équipe (Tableau 9, entrée 1). La β -hydroxycétone **367** a été isolée avec un rendement modéré de 67%, bien plus faible que celui obtenu par les auteurs (92%). Au cours de cette synthèse, l'analyse par RMN ¹H du mélange brut a montré une conversion modeste (~ 75%).

Afin de l'améliorer, le temps de réaction a été allongé à quatre jours (Tableau 9, entrée 2). La modification de ce paramètre a entraîné une amélioration significative de la conversion. En effet, seules des traces de réactifs ont été observées et l'aldol **367** a été isolé avec un très bon rendement (81%).

Simultanément, nous nous sommes intéressés à l'influence de la base. Dans la série des carbonates, divers travaux ont montré que l'utilisation de Cs_2CO_3 permettait parfois d'améliorer considérablement les vitesses de réaction et les rendements, par comparaison avec d'autres carbonates (Li_2CO_3 , Na_2CO_3 , K_2CO_3).²⁶⁷ Dans le cas de cette réaction, la conversion du réactif **348** a été totale mais cela après quatre jours de réaction (Tableau 9, entrée 3). De plus, aucune augmentation du rendement n'a été observée par rapport à l'expérience effectuée avec Na_2CO_3 . Finalement, la réaction a été réalisée sur plus grande échelle en conservant Na_2CO_3 comme base, et le dérivé **367** a été isolé sur plusieurs grammes avec un rendement de 82% (Tableau 9, entrée 4).

La synthèse d'un diol-1,3 non symétrique porteur d'un *gem*-diméthyle a ensuite été étudiée. En 1987, C. R. Harrison a développé une méthode relativement simple pour générer *in situ*, des énolates de titane à partir de cétones.²⁶⁸ Cette dernière repose sur l'utilisation de TiCl_4 et d'une amine tertiaire (Et_3N). Le procédé d'énolisation fonctionne en deux étapes : l'acide de Lewis va tout d'abord coordonner le groupement carbonyle, puis l'amine tertiaire va déprotoner le substrat. Cette méthodologie a permis la synthèse de nombreux aldols avec d'excellents rendements (70 - 98%) et stéréosélectivités.

Inspirés par cette procédure, nous avons réalisé la synthèse de la β -hydroxycétone **369** (Schéma 111). Le produit désiré a été obtenu avec un très bon rendement de 78%.

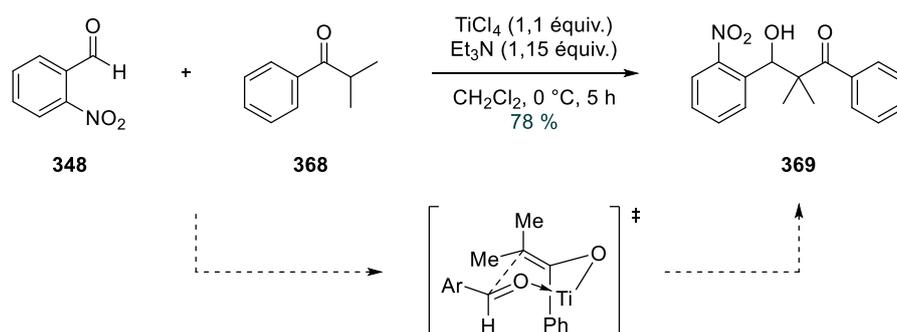


Schéma 111 : Synthèse de **369** par formation d'un énolate de titane-(IV).

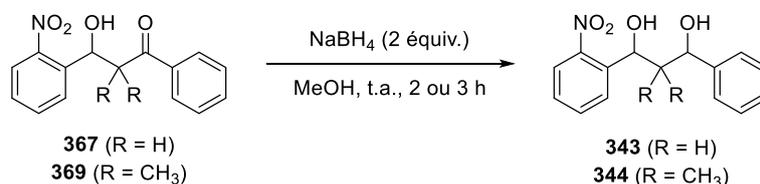
²⁶⁷ T. Flessner, S. Doye, *J. Prakt. Chem.* **1999**, *341*, 186–190.

²⁶⁸ C. R. Harrison, *Tetrahedron Lett.* **1987**, *28*, 4135–4138.

II.2.2. Réduction

La réduction des β -hydroxycétones a ensuite été réalisée avec NaBH_4 (Tableau 10).

Tableau 10 : Réduction des aldols non symétriques **367** et **369**.



Entrée	Aldol	Produit	Rdt (%)	r.d. ^[a]
1	367	343	79	49 : 51
2	369	344	71	58 : 42

^[a] Les diastéréoisomères ont été séparés par chromatographie sur colonne de gel de silice.

Les réactions de réduction ont plutôt bien fonctionné puisque la conversion totale de chaque substrat a été observée. Le brut réactionnel obtenu pour **343** ne contenait que le produit désiré, contrairement à celui de **344** pour lequel de nombreuses impuretés ont été observées. Il est à noter qu'aucune diastéréosélectivité n'a été observée lors de l'étape de réduction. Les diols ont été isolés avec des rendements satisfaisants (Tableau 10, entrées 1 et 2), et dans chacun des cas, les diastéréoisomères ont pu être directement séparés par chromatographie sur colonne. Néanmoins, comme la séparation des diastéréoisomères des diols **343** et **344** n'a pas été aisée, nous nous sommes intéressés à des méthodes alternatives de réduction diastéréosélective. De nos jours, diverses conditions peuvent être employées pour obtenir majoritairement un diol-1,3-*anti* (conditions de Davis, Saksena-Evans, Evans-Tishchenko, etc)²⁶⁹, ou un diol-1,3-*syn* (conditions de Narasaka-Prasad, $\text{Zn}(\text{BH}_4)_2$, DIBAL-H, etc).²⁷⁰ Quelques tests préliminaires ont été réalisés avec la β -hydroxycétone **367**, en utilisant les conditions de réduction de Luche. L'idée principale était de générer un nouveau réducteur qui pourrait réagir avec l'aldol **367** selon un mécanisme de réduction de type Saksena-Evans (Schéma 112). La réaction procéderait alors selon un état de transition cyclique *via* lequel, l'attaque de l'hydrure s'effectuerait sur la même face que celle de l'alcool. Cela permettrait l'obtention diastéréosélective du composé **343-anti**.

²⁶⁹ (a) S. Anwar, A. P. Davis, *Tetrahedron* **1988**, *44*, 3761–3770. (b) A. K. Saksena, P. Mangiaracina, *Tetrahedron Lett.* **1983**, *24*, 273–276. (c) D. A. Evans, K. T. Chapman, E. M. Carreira, *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 3560–3578. (d) D. A. Evans, A. H. Hoveyda, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 6447–6449.

²⁷⁰ (a) K. Narasaka, F. C. Pai, *Tetrahedron* **1984**, *40*, 2233–2238. (b) K. M. Chen, G. E. Hardtmann, K. Prasad, O. Repič, M. J. Shapiro, *Tetrahedron Lett.* **1987**, *28*, 155–158. (c) T. Nakata, T. Tanaka, T. Oishi, *Tetrahedron Lett.* **1983**, *24*, 2653–2656. (d) S. Kiyooka, H. Kuroda, Y. Shimasaki, *Tetrahedron Lett.* **1986**, *27*, 3009–3012.

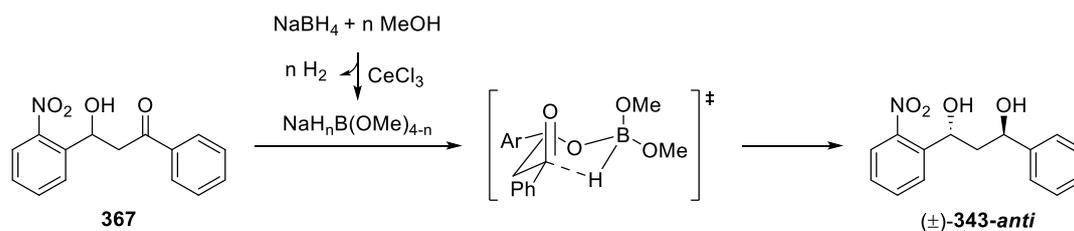
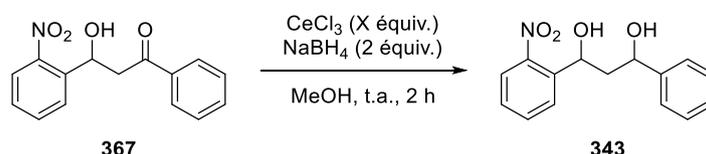


Schéma 112 : Etat de transition envisagé pour la réduction diastéréosélective de l'aldol 367.

La réduction a été étudiée avec diverses quantités de CeCl_3 . On peut constater que l'addition de 10 mol% de CeCl_3 (Tableau 11, entrée 2) engendre déjà une modification du r.d. en faveur de l'un des diastéréoisomères. L'ajout d'un demi-équivalent de CeCl_3 (Tableau 11, entrée 3) a permis d'augmenter de façon plus significative le rapport diastéréoisomérique jusqu'à 76 : 24. Enfin, l'addition d'une quantité plus importante de CeCl_3 (c.-à-d. 1,3 équiv.) n'a pas eu d'effet (Tableau 11, entrée 4).

Une expérience contrôle a été réalisée afin de voir si le mécanisme de réduction pouvait être différent de celui présenté sur le Schéma 112. En effet, on peut également envisager que le cérium active le carbonyle et forme un pseudo cycle à 6 avec le groupement hydroxyle. L'état de transition serait par conséquent différent et pourrait entraîner la formation du diastéréoisomère *syn*.^{270a} La pré-complexation de l'aldol 367 avec CeCl_3 suivie de l'addition de NaBH_4 n'a cependant pas modifié la stéréosélectivité (Tableau 11, entrée 5).

Tableau 11 : Réduction diastéréosélective de l'aldol 367.



Entrée	X	r.d.
1	0	48 : 52
2	0,1	33 : 67
3	0,5	24 : 76
4	1,3	22 : 78
5 ^[a]	1,3	22 : 78

^[a] 367 (1 équiv.) + CeCl_3 (1,3 équiv.), t.a., 1 h puis NaBH_4 (2,0 équiv.), t.a., 2 h.

D'autres conditions pourraient être étudiées afin d'optimiser la diastéréosélectivité de cette réduction. Cependant, nous avons tout d'abord souhaité évaluer l'efficacité de ces diols comme groupements protecteurs avant d'approfondir l'optimisation.

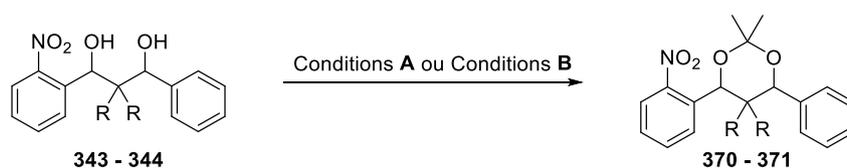
II.2.3. Détermination des configurations relatives des diastéréoisomères

Les diols-1,3 précédemment synthétisés ne présentent pas d'axe de symétrie. Par conséquent, cela complique les interprétations pouvant être déduites directement des spectres RMN ^1H en ce qui concerne la configuration relative de chaque diastéréoisomère. Nous avons donc dû nous tourner vers d'autres techniques. Parmi les méthodes pouvant être employées pour caractériser les diastéréoisomères, on trouve notamment la cristallographie par rayons X (DRX) ainsi que des expériences RMN utilisant l'effet NOE (Effet Overhauser Nucléaire). Comme nous n'avons pas réussi à obtenir des cristaux, nous nous sommes intéressés à cette seconde technique, ce qui nous a amenés à synthétiser les acétonides des diols-1,3.

II.2.3.1. Synthèse des acétonides

Les conditions réactionnelles employées pour synthétiser les acétonides sont similaires à celles précédemment utilisées. Les résultats obtenus sont présentés dans le Tableau 12.

Tableau 12 : Synthèse des 1,3-acétonides et détermination des configurations relatives.



Entrée	Réactif	Conditions ^[a]	Produit	Rdt (%)
1	 343-Dia1	A	 (±)-370-cis	71
2	 343-Dia2		 (±)-370-trans	72
3	 344-Dia1	B	 (±)-371-cis	99
4	 344-Dia2		 (±)-371-trans	75

^[a] Conditions **A** : 2,2-diméthoxypropane (10 équiv.), APTS•H₂O (10 mol%), acétone, t.a., 18 h.

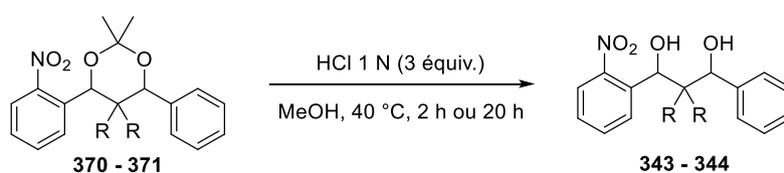
Conditions **B** : APTS•H₂O (10 mol%), 2,2-diméthoxypropane (0,1 M), t.a., 19 h.

La protection des diols a globalement bien fonctionné (Tableau 12, entrées 1 - 4). Les mélanges bruts ont été purifiés par chromatographie sur colonne, à l'exception du dérivé **371-cis** qui ne contenait aucune impureté. Ce dernier a été obtenu avec un rendement quantitatif tandis que les trois autres acétonides ont été isolés avec des rendements satisfaisants (71 - 75%). La configuration relative de chaque diastéréoisomère a été déterminée grâce à la réalisation d'expériences de type NOE Diff (1D Nuclear Overhauser Difference Spectroscopy). Les spectres RMN ayant permis de réaliser les attributions des configurations sont présentés en annexe.

II.2.3.2. Déprotection des diols

Après avoir déterminé la configuration relative de chaque diastéréoisomère, les diols ont été déprotégés. Le clivage des acétonides a été réalisé dans les mêmes conditions que celles utilisées pour le diol-1,3 symétrique **342** (Tableau 13).

Tableau 13 : Déprotection des diols-1,3 non symétriques **343** et **344**.



Entr\u00e9e	R\u00e9actif	Produit	Rdt (%)
1	 (\u00b1)-370-cis	 (\u00b1)-343-syn	95
2	 (\u00b1)-370-trans	 (\u00b1)-343-anti	85
3	 (\u00b1)-371-cis	 (\u00b1)-344-syn	80
4	 (\u00b1)-371-trans	 (\u00b1)-344-anti	89

Le clivage des acétonides **370** a été particulièrement rapide puisque la conversion totale des deux diastéréoisomères a été observée après 2 heures. Les diols **343-syn** et **343-anti** ont été isolés avec d'excellents rendements (Tableau 13, entrées 1 et 2).

Le temps de réaction a dû être drastiquement allongé avec les dérivés **371-cis/trans** (20 heures). Cette diminution de réactivité peut s'expliquer par l'encombrement stérique qui ralentit la protonation de l'oxygène. Les composés **344-syn** et **344-anti** ont toutefois été obtenus avec de très bons rendements après purification (Tableau 13, entrées 3 et 4).

II.3. Le (±)-2,2-diméthyl-1-(2-nitrophényl)propane-1,3-diol

La synthèse du composé **345** a déjà été décrite avec des rendements modérés à satisfaisants (42 - 65%).^{256,271} La réaction procède par un mécanisme impliquant une aldolisation suivie d'une réaction de Cannizzaro.²⁷¹ Nous avons souhaité reproduire cette synthèse en nous inspirant des conditions développées par J. W. Bode (Schéma 113).²⁵⁶ La réaction a été réalisée à plusieurs reprises mais le diol **345** n'a jamais été isolé avec un rendement supérieur à 40%.

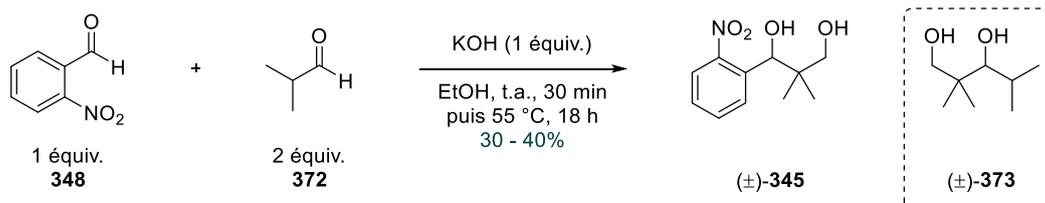


Schéma 113 : Synthèse du dérivé **345** par aldolisation/réaction de Cannizzaro croisée.

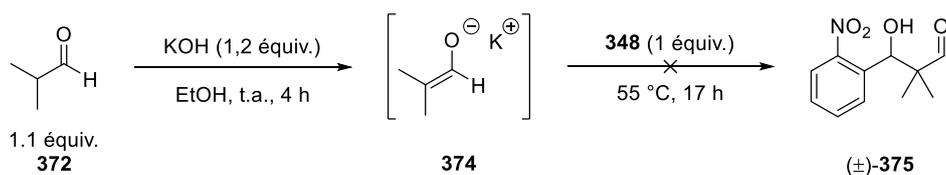
Les difficultés rencontrées ne proviennent pas de la méthode de synthèse mais plutôt du procédé de purification. En effet, après traitement du mélange réactionnel, le produit contenait majoritairement le composé **345**. Ce dernier était néanmoins en mélange avec certaines impuretés dont le diol **373**, dérivé résultant de la condensation aldolique de l'aldéhyde **372** sur lui-même (ratio **345** /**373** : 90/10).

Pour les premières expériences effectuées, le brut réactionnel était purifié par chromatographie sur colonne. Les rendements étaient modérés (< 40%) et le produit **345** était toujours en mélange avec une faible quantité de diol **373** (pureté : ~ 96%). Par conséquent, d'autres méthodes de purification ont été testées, et c'est finalement par cristallisation à froid dans un mélange toluène/hexane (2/1) que le diol **345** a été obtenu pur. Les rendements restent similaires (entre 30% et 40%), bien que plusieurs cristallisations successives du produit aient été réalisées.

Nous nous sommes intéressés à d'autres voies de synthèse, et notamment à celles conduisant à la formation préalable de l'aldol **375**. Une expérience a été réalisée en additionnant dans un

²⁷¹ W. ten Hoeve, H. Wynberg, *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 4508–4514.

premier temps KOH sur l'aldéhyde **372**, pour former l'énolate **374**. Ce dernier a ensuite été mis en réaction avec l'aldéhyde **348** (Schéma 114). Cette stratégie n'a néanmoins pas été concluante puisque le produit **375** n'a pas été obtenu. En effet, l'énolate **374** formé s'est majoritairement additionné sur l'aldéhyde **372**. L'aldol formé a ensuite réagi avec l'aldéhyde **348**, ce qui a entraîné une nouvelle fois la formation de **373** et de l'acide 2-nitrobenzoïque. Notons qu'une quantité non négligeable d'alcool 2-nitrobenzyle a aussi été observée, ainsi que des quantités plus faibles du diol **345** et d'autres sous-produits que nous n'avons malheureusement pas réussi à identifier. D'autres expériences ont également été effectuées avec LiHMDS mais les résultats n'ont pas été plus probants.



*Schéma 114 : Synthèse de l'aldol **375** par formation puis addition de l'énolate **374** sur l'aldéhyde **348**.*

Afin de générer l'aldol **375**, une méthode alternative catalysée par la pyrrolidine a été examinée. Il est connu que les amines réagissent avec des substrats possédant une fonction aldéhyde/cétone énoisable, pour conduire à la formation d'énamines. Ces dernières sont alors suffisamment nucléophiles pour réagir avec des électrophiles et former une nouvelle liaison C–C en position α de la fonction carbonyle (Schéma 115).

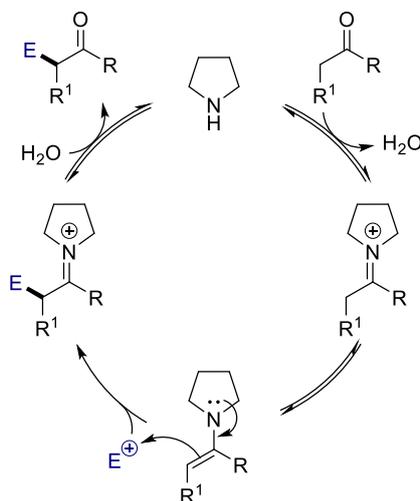
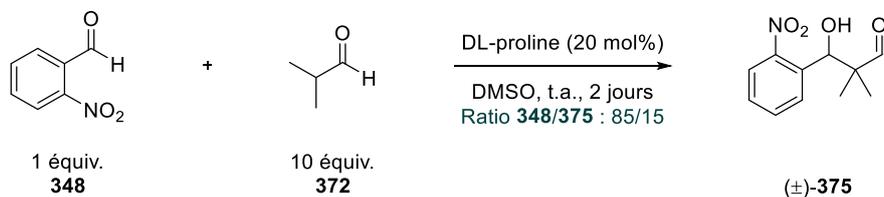


Schéma 115 : Fonctionnalisation de composés carbonyles catalysée par une amine.

Nous nous sommes proposés d'étudier la réaction avec la DL-proline (Schéma 116). Les conditions opératoires utilisées sont adaptées de celles employées par W. Wang et son équipe.²⁷²



*Schéma 116 : Synthèse de **375** catalysée par la DL-proline.*

Après deux jours de réaction, nous n'avons observé qu'une faible conversion de l'aldéhyde **348**. De plus, de nombreuses autres impuretés ont été observées sur le spectre RMN ¹H, semblant indiquer une fois encore la réaction de l'aldéhyde **372** sur lui-même. D'autres expériences qui ne sont pas présentées ici, ont également été réalisées avec des temps de réaction plus long et une quantité catalytique d'amine plus importante. Néanmoins, ces dernières n'ont pas donné des résultats plus concluants.

Des travaux réalisés par A. Armstrong et D. G. Blackmond en 2007 ont montré que l'eau jouait un rôle prédominant dans les réactions d'aldolisation catalysées par la proline.²⁷³ Par exemple en l'absence d'eau, la désactivation irréversible de la proline peut avoir lieu (formation d'oxazolidinones, 1-oxazapyrrolizidines), alors que l'addition d'eau entraîne très souvent une augmentation des rendements. Par conséquent, d'autres tests ont été effectués en utilisant un mélange de solvants DMSO/H₂O, mais la quantité de produit formée a considérablement diminué (ratio **348/375** = 94 : 6).

Nous n'avons pas effectué d'expériences supplémentaires et avons finalement gardé la première voie de synthèse employée, comme méthode principale pour l'obtention du diol **345** (Schéma 113). Bien que les rendements restent modérés (< 40%), la réaction est applicable sur grande échelle, nous permettant ainsi d'isoler 10 grammes du composé **345**.

III. Conclusion

Au cours de cette partie, nous nous sommes intéressés à la synthèse de divers diols-1,2 et -1,3 possédant un ou deux groupements protecteurs photolabiles de type *o*-nitrobenzyle. Les méthodes employées pour obtenir ces dérivés reposent sur des voies de synthèse connues, qui ont permis d'obtenir les diols en seulement une (condensation benzoïne/réduction, aldolisation/réaction de Cannizzaro croisée), ou deux étapes (aldolisation puis réduction).

²⁷² W. Wang, H. Li, J. Wang, *Tetrahedron Lett.* **2005**, 46, 5077–5079.

²⁷³ N. Zotova, A. Franzke, A. Armstrong, D. G. Blackmond, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, 129, 15100–15101.

La plupart des diols synthétisés présentaient deux diastéréoisomères. Nous avons choisi d'isoler séparément les diastéréoisomères afin de déterminer leurs configurations relatives, mais également dans le but de pouvoir étudier et comparer leur cinétique de photodéprotection. Dans certains cas, les diastéréoisomères ont pu être séparés directement par chromatographie sur gel de silice. Pour d'autres, les diols ont été protégés sous la forme d'acétonides puis les diastéréoisomères séparés, permettant ainsi de déterminer les configurations relatives par RMN (expériences ^1H , NOE Diff).

En résumé, neuf diols ont été préparés, dont les structures sont récapitulées sur la Figure 22. Ces composés ont par la suite été employés pour protéger une molécule modèle, l'acide mésitylboronique.

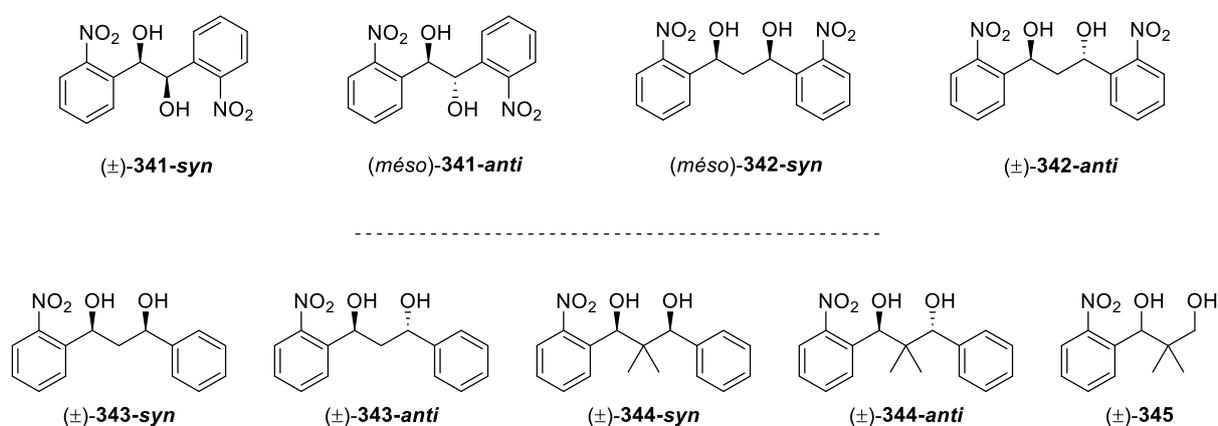


Figure 22 : Diols-1,2 et -1,3 synthétisés.

PARTIE B : SYNTHÈSE DE BORONATES POSSÉDANT UN OU DEUX GROUPEMENTS PHOTOCIVABLES

I. Synthèse d'acides arylboroniques

Au fil des décennies, l'intérêt pour les acides boroniques n'a cessé de croître. Ces dérivés trouvent applications dans divers domaines et sont couramment employés comme partenaires de couplage, intermédiaires synthétiques ou encore, comme catalyseurs. De par leur popularité, de nombreux acides arylboroniques sont aujourd'hui disponibles dans le commerce et généralement à moindre coût. Néanmoins si on souhaite les synthétiser, diverses voies de synthèse peuvent être envisagées telles que des réactions de piégeage électrophile, de transmétallation, de borylation par activation C–H ou encore de couplage croisé de type borylation de Miyaura (Schéma 117).¹⁸

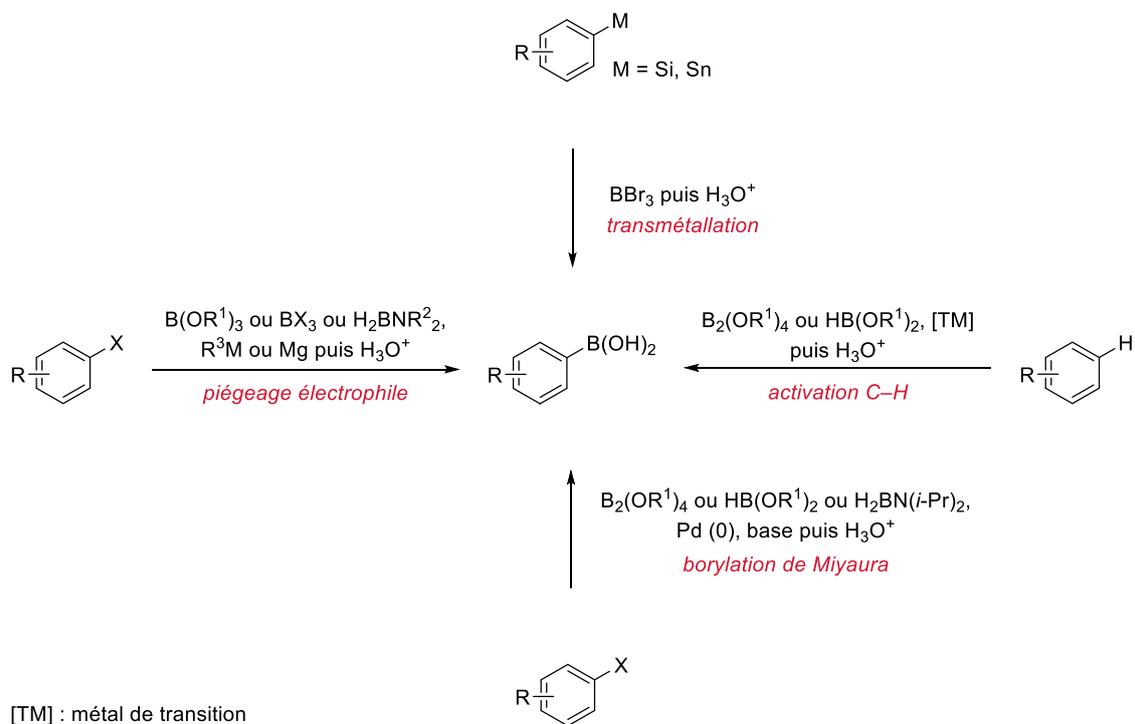


Schéma 117 : Méthodes classiques de préparation des acides arylboroniques.

Par la suite, seules les réactions d'addition de composés organométalliques sur des dérivés borés seront discutées.

I.1. Piégeage électrophile d'un intermédiaire organométallique avec un trialkylborate

La méthode la plus communément utilisée pour synthétiser les acides boroniques repose sur la réaction d'un composé organométallique (organolithien ou organomagnésien) avec un ester de bore (Schéma 118, éq. 1).²⁷⁴ L'espèce organométallique peut être préparée par échange halogène/métal, en présence de magnésium métallique ou d'un organolithien, et à partir de bromure ou d'iodure d'aryle. L'intermédiaire ainsi formé va s'additionner sur l'ester de bore, puis l'hydrolyse du mélange réactionnel entraînera la formation de l'acide boronique.

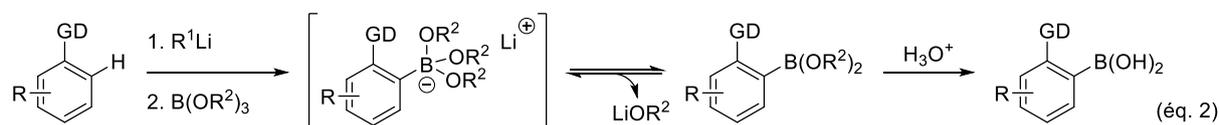
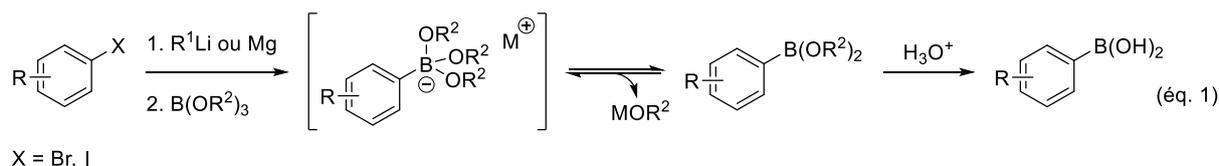


Schéma 118 : Piégeage électrophile d'un composé organométallique par un borate.

Cette réaction est généralement réalisée à basse température afin de limiter le phénomène de polyaddition qui engendre la formation d'acide diarylborinique et éventuellement de triarylborane. Ce phénomène peut également être pallié en utilisant l'alternative proposée par J. R. Johnson dans les années 1930.²⁷⁵ Ce dernier a montré que le choix du trialkylborate ainsi que l'ordre d'addition des réactifs, avaient un impact considérable sur l'efficacité de la réaction. En effet, en additionnant lentement PhMgBr à une solution de borate de tri-*n*-butyle à -70 °C, les rendements de synthèse sont considérablement améliorés. Dans ce procédé, la formation du trialkoxyphénylborate de magnésium permet de limiter l'addition supplémentaire d'un aryle.

Outre l'utilisation de bromure d'aryles comme réactifs, il est également possible d'employer des arènes possédant des groupements *ortho*-directeurs tels que des amines, des éthers, des esters, des anilides, des amides ou encore des carbamates (Schéma 118, éq. 2). L'intermédiaire organométallique est alors formé par une réaction d'*ortho*-métallation.²⁷⁶ Néanmoins, des problèmes de polyaddition peuvent également être rencontrés avec cette voie de synthèse.

²⁷⁴ M. F. Lappert, *Chem. Rev.* **1956**, 56, 959–1064.

²⁷⁵ (a) W. Seaman, J. R. Johnson, *J. Am. Chem. Soc.* **1931**, 53, 711–723. (b) F. R. Bean, J. R. Johnson, *J. Am. Chem. Soc.* **1932**, 54, 4415–4425.

²⁷⁶ (a) R. T. Hawkins, D. B. Stroup, *J. Org. Chem.* **1969**, 34, 1173–1174. (b) M. Lauer, G. Wulff, *J. Organomet. Chem.* **1983**, 256, 1–9.

I.2. Piégeage électrophile d'un intermédiaire organométallique avec un aminoborane

En 2012, B. Singaram et son équipe ont développé une méthodologie permettant la synthèse d'acides arylboroniques à partir d'une autre source de bore électrophile, le diisopropylaminoborane (DIPOB).²⁷⁷ Divers composés ont été obtenus avec des rendements satisfaisants à excellents (50 - 97%). LE DIPOB est généralement synthétisé par thermolyse du complexe amine-borane correspondant, le DIPAB. Néanmoins, le DIPOB est relativement sensible à l'air et à l'humidité, le rendant difficile à manipuler et à conserver. Notre équipe a récemment montré que la déshydrogénation du DIPAB pouvait être réalisée en présence d'une quantité catalytique d'organomagnésien. Cette réactivité a été exploitée afin de développer une nouvelle méthode de synthèse des acides boroniques, en générant *in situ* le DIPOB (Schéma 119).²⁷⁸

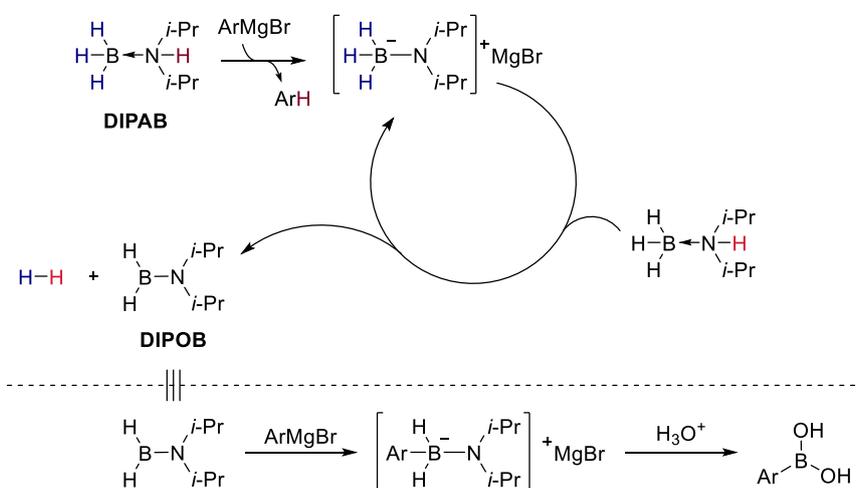


Schéma 119 : Mécanisme de déshydrogénation catalytique du DIPAB puis addition nucléophile de l'organomagnésien sur le DIPOB.

Un des intérêts majeurs de ce procédé réside dans le fait que le DIPAB est simple à synthétiser et qu'il est relativement stable à l'air et à l'humidité, ce qui facilite son stockage. De plus, l'aminoborane généré possède une acidité de Lewis plus faible que celle des trialkylborates. Cette caractéristique va permettre de contrôler plus aisément le nombre d'aryles additionnés sur l'atome de bore, tout en simplifiant les conditions réactionnelles puisque des températures cryogéniques ne seront pas requises. De nombreux acides boroniques ont été synthétisés sur grande échelle et avec des rendements très satisfaisants à partir de cette méthodologie, c'est pourquoi nous avons choisi de l'utiliser pour préparer des composés symétriques.

²⁷⁷ C. L. Bailey, C. L. Murphy, J. W. Clary, S. Eagon, N. Gould, B. Singaram, *Heterocycles* **2012**, 86, 331–341.

²⁷⁸ L. D. Marciasini, J. Richard, B. Cacciuttolo, G. Sartori, M. Birepinte, L. Chabaud, S. Pinet, M. Pucheault, *Tetrahedron* **2019**, 75, 164–171.

Afin d'évaluer l'influence des effets stériques et électroniques sur la réaction de photodéprotection, plusieurs acides arylboroniques ont été synthétisés (Schéma 120).²⁷⁸ Des rendements modérés à satisfaisants ont été obtenus (55 - 79%).

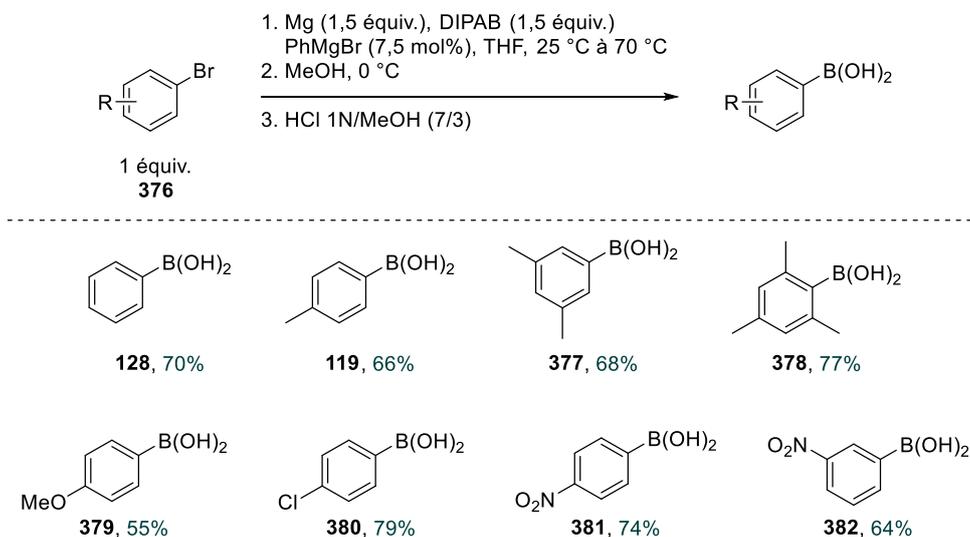


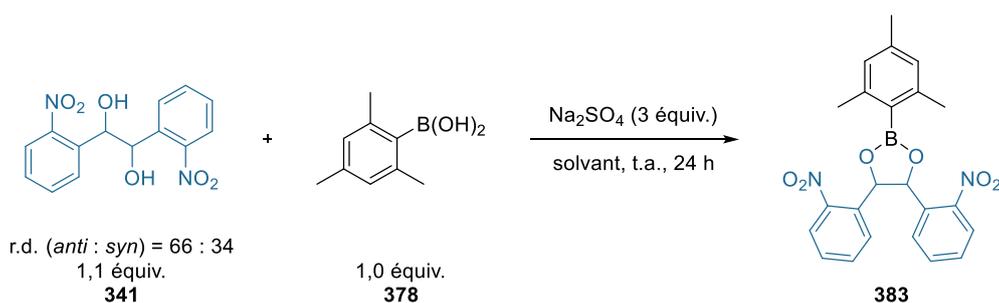
Schéma 120 : Synthèse d'acides arylboroniques par déshydrogénation catalytique du DIPAB puis borylation d'un organomagnésien.

II. Protection de l'acide mésitylboronique

De manière à étudier les cinétiques de photodéprotection des acides boroniques avec chaque GPP synthétisé, nous envisageons de suivre les réactions par RMN du proton. L'utilisation d'un acide boronique qui possède des signaux faciles à identifier est donc nécessaire. L'acide mésitylboronique **378** a été choisi comme substrat modèle puisque le spectre RMN ¹H de ce composé ne comporte que trois singulets. Les travaux réalisés dans cette sous-partie ont donc consisté à protéger le composé **378** avec les diols précédemment synthétisés.

II.1. Optimisation des conditions de protection avec le diol-1,2 symétrique

Comme introduit dans le chapitre 1, il existe plusieurs méthodes permettant de protéger des acides boroniques avec des diols. La distillation azéotrope de l'eau ou l'addition d'un agent déshydratant au mélange réactionnel, sont les méthodes les plus employées. La première méthode présente néanmoins quelques inconvénients puisqu'elle nécessite l'utilisation de températures élevées, pouvant entraîner la protodéboration des acides boroniques les plus sensibles. Nous avons donc choisi d'utiliser la seconde méthode pour réaliser la protection de **378** avec le diol-1,2 symétrique **341** (Tableau 14). Notons que les conditions opératoires ont dans un premier temps été mises au point à partir du mélange de diastéréoisomères.

Tableau 14 : Optimisation des conditions réactionnelles de protection de **378**.

Entrée	Solvant	Conversion 378 (%) ^[c]	r.d. (<i>cis</i> : <i>trans</i>) 383 (brut)	Rdt isolé (%) ^[d]
1	Et ₂ O	34	10 : 90	26
2	THF	40	6 : 94	27
3	CH ₃ CN	44	18 : 82	23
4	MeOH	n.d.	11 : 89	29
5	toluène	50	24 : 76	44
6 ^[a]	toluène	78	55 : 45	56
7 ^[b]	toluène	100	72 : 28	69

^[a] Le mélange réactionnel a été chauffé à 40 °C pendant 24 h.

^[b] Le mélange réactionnel a été chauffé à 60 °C pendant 24 h. r.d. **341** (*anti* : *syn*) = 72 : 28.

^[c] Conversion déterminée sur le mélange brut par RMN ¹H.

^[d] Les diastéréoisomères n'ont pas été séparés.

La protection a tout d'abord été testée en s'inspirant des conditions développées par P. R. Baklemore, c'est-à-dire dans l'éther diéthylique, en présence d'un agent desséchant et à température ambiante.²⁷⁹ La conversion de l'acide boronique **378** a été faible, ce qui explique le rendement de 26% (Tableau 14, entrée 1). La solubilité du diol **341** n'étant pas totale dans l'éther diéthylique, nous avons étudié la réaction dans d'autres solvants organiques. L'utilisation du THF n'a conduit qu'à une faible augmentation de la conversion (Tableau 14, entrée 2), de même avec un solvant plus polaire tel que l'acétonitrile (Tableau 14, entrée 3). L'expérience réalisée dans le méthanol n'a pas été concluante puisque le solvant a réagi avec l'acide boronique, ce qui a entraîné la formation de produits secondaires (Tableau 14, entrée 4). Le toluène quant à lui, a donné les résultats les plus encourageants bien que le rendement reste modéré (Tableau 14, entrée 5).

²⁷⁹ A. L. Hoyt, P. R. Blakemore, *Tetrahedron Lett.* **2015**, 56, 2980–2982.

La principale limite de la réaction est la faible réactivité du diastéréoisomère **341-anti**, qui peut s'expliquer par la formation d'un ester boronique **383-cis** encombré. Nous avons donc voulu optimiser d'autres paramètres, en commençant par la température. Le mélange réactionnel a été chauffé à 40 °C (Tableau 14, entrée 6), ce qui a permis d'augmenter considérablement la conversion des réactifs. Néanmoins comme elle n'était toujours pas totale, nous avons augmenté la température de consigne du chauffage à 60 °C (Tableau 14, entrée 7). L'acide boronique a cette fois-ci été totalement consommé, et l'ester boronique **383** a été isolé avec un rendement satisfaisant de 69%.

Après avoir déterminé les conditions optimales de protection, l'acide mésitylboronique a été protégé avec chacun des diastéréoisomères séparément. Le dérivé **383-trans** a été préparé à partir de l'isomère **341-syn** avec un très bon rendement de 70% (Schéma 121).

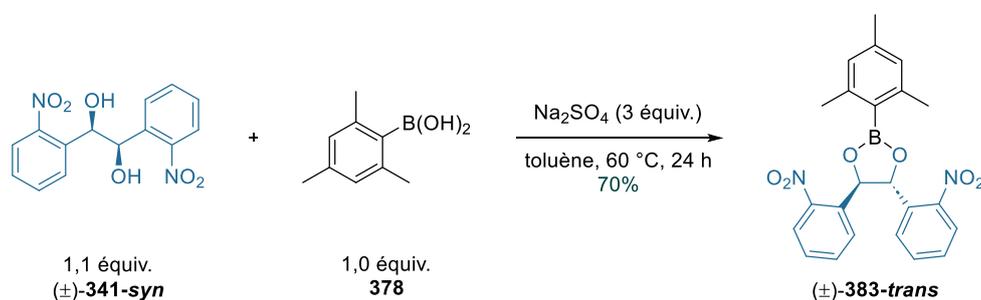
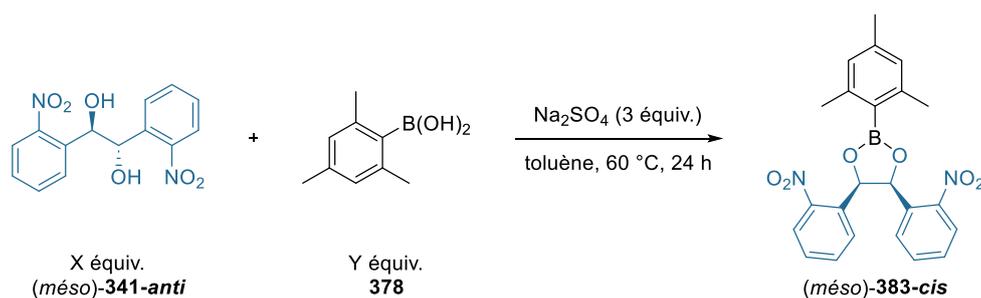


Schéma 121 : Condensation du diol **341-syn** avec l'acide boronique **378**.

Dans le cas du diastéréoisomère **341-anti**, quelques difficultés ont été rencontrées lors de la purification puisque le composé **383-cis** s'est avéré moins stable que le boronate **383-trans** (Tableau 15).

Tableau 15 : Optimisation de la synthèse de l'ester boronique **383-cis**.



Entrée	X	Y	Purification	Rdt (%)
1	1,1	1,0	Colonne (gel de silice)	n.d.
2	1,0	1,1	Lavages (pentane, toluène)	29
3	1,0	1,1	Recristallisation (heptane)	52

Le premier test a été effectué avec nos conditions optimales (Tableau 15, entrée 1). Comme attendu, la conversion de l'acide boronique **378** a été totale. Afin d'éliminer l'excès de diol **341-anti**, le mélange brut a été purifié par chromatographie sur colonne (gel de silice). Cependant, le produit isolé n'était pas pur et contenait le boronate **383-cis**, en mélange avec une faible quantité d'acide boronique **378**. Ce résultat semblait donc indiquer que le produit se dégradait sur le gel de silice, et cette hypothèse a été confirmée par la réalisation d'une plaque CCM en deux dimensions.

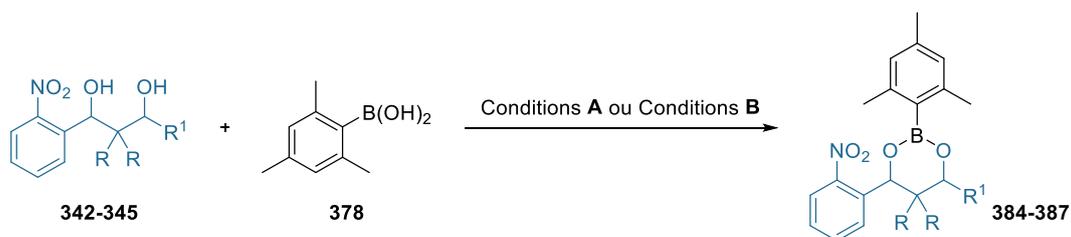
Suite à cette expérience, d'autres techniques de purification ont été étudiées. Nous souhaitons notamment tirer profit de la faible solubilité du produit **383-cis** pour l'isoler. Néanmoins, le diol **341-anti** n'est également pas soluble dans de nombreux solvants organiques, ce qui s'est avéré problématique lors des tests de recristallisation.

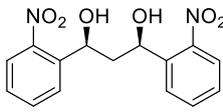
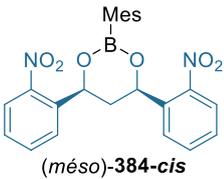
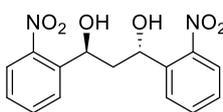
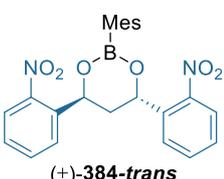
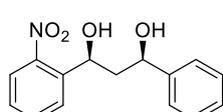
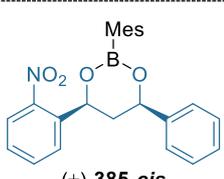
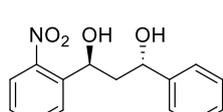
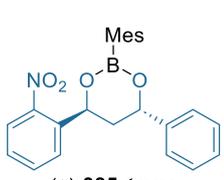
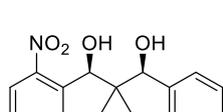
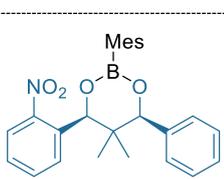
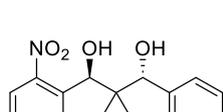
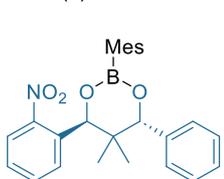
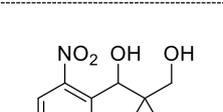
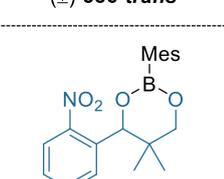
Ceci nous a conduits à introduire le réactif **378** en excès (Tableau 15, entrées 2 et 3). Nous avons essayé de laver le solide obtenu avec du pentane et du toluène pour extraire l'acide boronique (Tableau 15, entrée 2), mais les rendements obtenus ont été faibles, du fait de la solubilité partielle de l'ester boronique **383-cis**. Après optimisation de la méthode de purification, nous avons finalement réussi à isoler le composé **383-cis** avec un rendement satisfaisant, en recristallisant le mélange brut dans l'heptane (Tableau 15, entrée 3).

II.2. Utilisation de diols-1,3

La synthèse de boronates a ensuite été étudiée avec les diols-1,3 symétriques et non symétriques précédemment préparés (Tableau 16).

Tableau 16 : Protection de l'acide mésitylboronique avec les dérivés **342-345**.



Entrée	Réactif	Conditions ^[a]	Produit	Rdt (%)
1	 (més)-342-syn	A	 (més)-384-cis	86
2	 (±)-342-anti		 (±)-384-trans	83
3	 (±)-343-syn	A	 (±)-385-cis	93
4	 (±)-343-anti		 (±)-385-trans	98
5	 (±)-344-syn	B	 (±)-386-cis	62
6	 (±)-344-anti		 (±)-386-trans	57
7	 (±)-345	A	 (±)-387	67

^[a] Conditions **A** : Diol (1,1 équiv.), **378** (1,0 équiv.), Na₂SO₄ (3,0 équiv.), toluène, 60 °C, 24 h.

Conditions **B** : Diol (1,0 équiv.), **378** (1,1 équiv.), Na₂SO₄ (3,0 équiv.), THF, 60 °C, 24 h.

La protection de l'acide boronique a tout d'abord été réalisée avec les deux diastéréoisomères du diol symétrique **342** (Tableau 16, entrées 1 et 2). La conversion de **378** a été totale, et les boronates **384-cis** et **384-trans** ont été isolés avec de très bons rendements. Par ailleurs, d'excellents résultats ont également été obtenus avec le diol-1,3 non symétrique **343** (Tableau 16, entrées 3 et 4).

La synthèse des composés **386-cis** et **386-trans** n'a pas été concluante avec les conditions **A**. En effet, le brut réactionnel contenait encore des quantités non négligeables des deux réactifs. De plus, la purification des composés sur le gel de silice a conduit à la formation de produits de dégradation. Ces observations nous ont amenés à modifier les conditions opératoires (Tableau 16, entrées 5 et 6). Bien que la conversion du réactif limitant n'ait toujours pas été totale (conversion (**344-syn/anti**) = 85%), les boronates ont été isolés avec des rendements satisfaisants par chromatographie sur colonne de gel de silice suivie d'une recristallisation dans l'heptane.

Finalement, l'acide boronique **378** a été protégé avec le diol **345** (Tableau 16, entrée 7). Le réactif limitant a été totalement converti, néanmoins l'ester boronique s'est partiellement déprotégé sur le gel de silice lors de la purification. Cela justifie le rendement modéré de 67%.

III. Conclusion

Les acides boroniques font l'objet d'innombrables recherches, justifiant ainsi le développement continu de méthodes pour les préparer. Nous nous sommes inspirés de l'une d'entre elles pour synthétiser plusieurs acides arylboroniques possédant des propriétés électroniques et stériques variées. Les composés désirés ont été obtenus avec des rendements modérés à satisfaisants (55 - 79%). Nous avons ensuite étudié la protection d'un substrat modèle, l'acide mésitylboronique, avec les groupements photolabiles précédemment synthétisés. Il est apparu que l'efficacité de la réaction dépendait considérablement de la température de réaction et du diol employé. Néanmoins, on peut supposer que l'encombrement stérique du groupement mésityle a également un impact sur la réaction.

L'instabilité de certains esters boroniques sur le gel de silice a compliqué leur purification. Cependant, les composés envisagés ont tous été isolés avec des rendements modérés à excellents (52 - 98%). Un point intéressant est que ces composés sont suffisamment stables à la lumière pour qu'aucune manipulation (synthèse, purification) n'ait à être réalisée dans le noir.

En résumé, neuf esters boroniques possédant un ou plusieurs groupements photoclivables ont été préparés (Figure 23). La photolibération de l'acide mésitylboronique à partir de ces composés, a ensuite été étudiée.

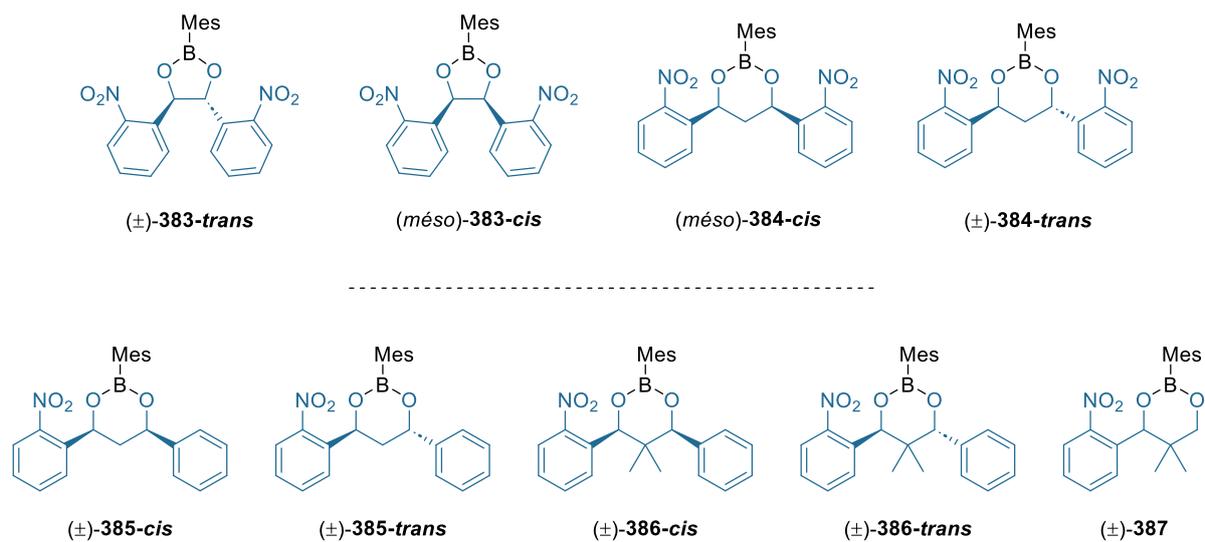


Figure 23 : Esters boroniques synthétisés.

CHAPITRE III : Etude de la photodéprotection de dérivés organoborés

INTRODUCTION

La première partie de ce chapitre introduit les divers tests de photodéprotection qui ont été réalisés. Dans un premier temps, les esters boroniques précédemment synthétisés ont été irradiés, et leur comportement vis-à-vis de la lumière a été étudié (Schéma 122).

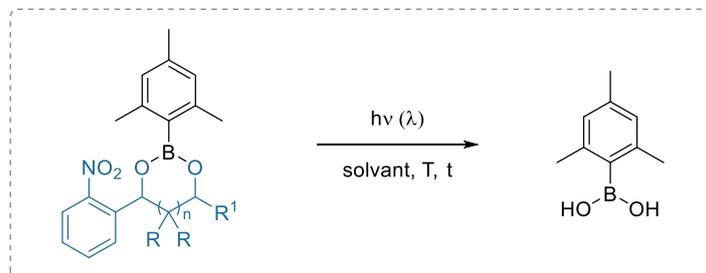


Schéma 122 : Schéma général de la réaction de photodéprotection.

Nous avons ensuite identifié un groupement photolabile modèle à partir duquel, l'optimisation des conditions réactionnelles et l'exemplification de la réaction ont été réalisées.

Simultanément, de premières recherches ont été menées afin d'appliquer cette stratégie à des dérivés d'acides boroniques (Schéma 123). La seconde partie de ce chapitre présentera donc la synthèse de nouveaux groupements photoclivables de type *o*-NB, d'acides diarylboroniques symétriques, ainsi que celle des esters boroniques. Les premiers résultats obtenus pour la photolibération de l'acide dimésitylborinique seront ensuite discutés.

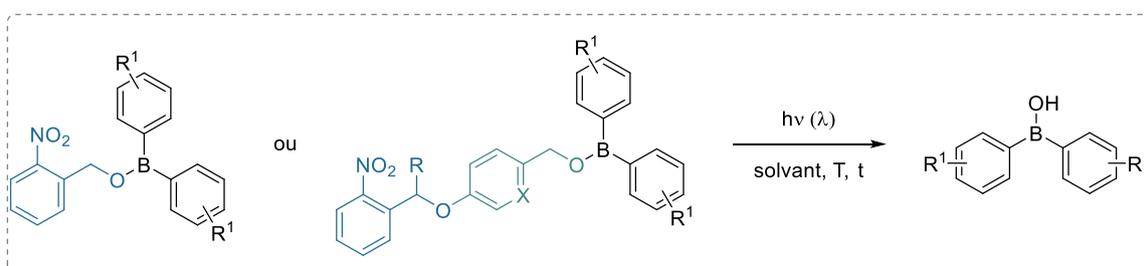


Schéma 123 : Application du procédé à la photodéprotection des acides boroniques.

réactionnels, ou qu'ils résultent de réactions secondaires entre l'acide boronique et des sous-produits de réaction.

Afin de pallier d'éventuelles réactions secondaires et également de s'affranchir de l'utilisation de verreries en quartz, la réaction de photodéprotection a été étudiée à une longueur d'onde un peu moins énergétique, soit 365 nm (Schéma 125). Les conditions opératoires n'ont pas été modifiées, à l'exception du réacteur employé qui, cette fois-ci, était un tube RMN en verre borosilicate.

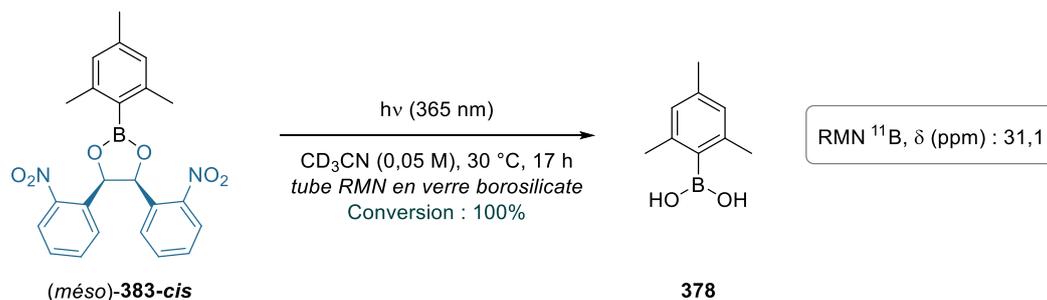


Schéma 125 : Etude de la photodéprotection de **378** à partir de **383-cis** à $\lambda = 365$ nm.

L'augmentation de la longueur d'onde d'irradiation a conduit à un accroissement du temps de réaction. En effet, la conversion du réactif n'a été totale qu'après 17 heures d'irradiation. Néanmoins, le processus de photodéprotection a été bien plus propre à 365 nm puisque nous n'avons observé que des traces de sous-produits possédant un groupement mésityle. De plus, seul le signal caractéristique de l'acide boronique **378** a été observé sur le spectre RMN du bore. Par conséquent, nous avons choisi de conserver cette longueur d'onde de travail pour la suite de cette étude.

Il est à noter qu'en parallèle de cette expérience, un autre test a été réalisé dans le noir. La déprotection de l'acide mésitylboronique n'a pas été observée, même après 24 heures. Cela démontre donc la stabilité de l'ester boronique **383-cis** dans l'obscurité.

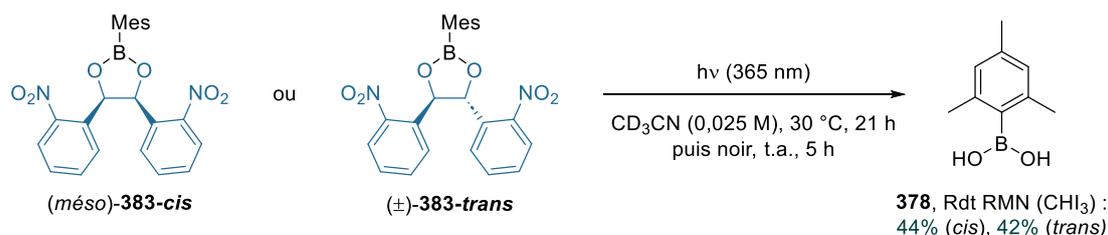
I.2. Influence de la nature du GPP sur l'efficacité de déprotection de l'acide mésitylboronique

Les expériences présentées dans la sous-partie précédente ont été réalisées avec de l'acétonitrile deutéré distillé. Toutefois, des traces d'eau ont été observées sur les spectres RMN ^1H . Nous supposons que ces dernières proviennent de l'humidité de l'air ou des tubes qui ont été employés pour réaliser la réaction. Conscients de l'influence que peut avoir l'eau sur la cinétique de conversion des intermédiaires réactionnels, nous avons décidé de poursuivre ces travaux en préparant nos échantillons en boîte à gants. Par ailleurs, les difficultés rencontrées pour dissoudre l'intégralité de **383-cis**, dans l'acétonitrile, nous ont amenés à diviser par deux notre concentration de travail ($2,5 \cdot 10^{-2}$ mol.L $^{-1}$). Afin de limiter les incertitudes de mesure lors de la pesée des réactifs, des solutions étalons ont été préparées.

C'est en tenant compte de ces modifications que nous avons examiné le processus de photodéprotection de **378** avec chaque groupement photolabile. Les réactions ont été suivies par RMN ^1H et ^{11}B .

Notons que la stabilité des boronates **383** à **387** en solution dans l'acétonitrile ($2,5 \cdot 10^{-2} \text{ mol.L}^{-1}$) a également été étudiée sans irradiation lumineuse, sur une période de 24 heures. La déprotection de l'acide mésitylboronique n'a été observée dans aucun des cas.

I.2.1. Utilisation des boronates-1,2 symétriques



*Schéma 126 : Photodéprotection de l'acide boronique **378** à partir de **383-cis** et **383-trans**.*

La réaction a tout d'abord été de nouveau étudiée avec l'ester boronique **383-cis** (Schéma 126). La solution a été irradiée pendant 21 heures puis, comme le tube n'a pas été directement analysé par RMN, il a été conservé dans le noir pour éviter de potentielles réactions secondaires. Après 5 heures supplémentaires, le rendement RMN de la réaction a été déterminé en ajoutant l'iodoforme comme étalon interne.

Les résultats ont été très différents de ceux obtenus lors de la précédente expérience à cette longueur d'onde. Tout d'abord, nous avons constaté que le temps d'irradiation requis pour convertir totalement le boronate était bien plus court avec ces nouvelles conditions opératoires. En effet, la conversion de **383-cis** a été totale après 4 heures, contre 17 heures auparavant. Cependant, bien que l'acide mésitylboronique ait été observé sur le spectre RMN ^1H , ce composé n'était pas majoritaire, ce qui nous a conduits à allonger la durée d'irradiation de 17 heures. Aucun changement majeur n'a toutefois été noté après cette période supplémentaire. Le rendement RMN pour l'acide mésitylboronique a été estimé à 44%. Des résultats similaires ont été observés avec le diastéréoisomère **383-trans**.

Les spectres RMN ^1H obtenus pour ces deux expériences montrent la présence d'autres dérivés, et notamment d'un composé formé en grande quantité (ratio **378**/autre composé_{maj} = 60 : 40). Les tubes réactionnels ont été conservés et analysés par RMN pendant plusieurs jours. Nous avons observé une diminution progressive de l'intensité des pics de ce composé, jusqu'à n'observer plus que l'acide mésitylboronique et quelques impuretés après cinq jours. Nous reviendrons sur la nature de ce second composé lors de l'étude mécanistique.

I.2.2. Utilisation des boronates-1,3 symétriques

En parallèle de ces expériences, la déprotection du dérivé boré **378** a été réalisée à partir des diastéréoisomères **384-cis** et **384-trans** (Schéma 127).

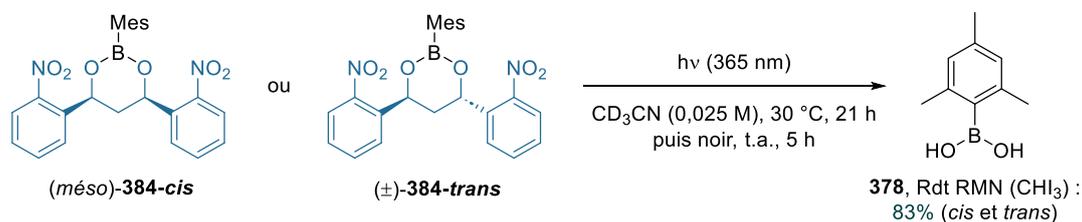
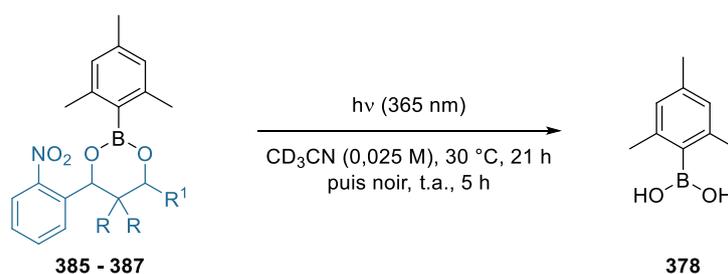


Schéma 127 : Photodéprotection de l'acide boronique **378** à partir de **384-cis** et **384-trans**.

La vitesse de conversion des réactifs a été un peu plus lente (6 heures contre 4 heures), mais les rendements RMN déterminés après 26 heures de réaction ont été significativement supérieurs (83 %) à ceux obtenus avec les boronates-1,2 symétriques. Cette fois encore, la période d'irradiation a été allongée dans le but de convertir totalement de potentiels intermédiaires réactionnels. Néanmoins, l'utilisation d'une source lumineuse n'était probablement pas nécessaire après que les réactifs **384-cis/trans** aient été totalement consommés.

I.2.3. Utilisation des boronates-1,3 non symétriques

La réaction a ensuite été réalisée avec des boronates ne possédant qu'un groupement photolabile. Les temps d'irradiation nécessaires à la conversion totale des réactifs, ainsi que les rendements déterminés par RMN du proton sont présentés dans le Tableau 17.

Tableau 17 : Photodéprotection de **378** à partir de boronates-1,3 non symétriques.

Entrée ^[a]	Réactif	Diastéréoisomère	t _{irr} (conv. totale)	Rdt 378 (%) ^[b]
1		<i>cis</i>	4 h	38
2		<i>trans</i>	4 h	38
3		<i>cis</i>	4 h	32
4		<i>trans</i>	21 h	32
5		-	6 h	39

^[a] n (boronate) = 0,015 mmol ; distance (lampes - tube) = 10 cm.

^[b] CHI₃ a été ajouté comme étalon interne après 26 h de réaction ; Rdt déterminé par RMN ¹H.

Dans un premier temps, la déprotection a été étudiée avec les esters boroniques **385-cis** et **385-trans** (Tableau 17, entrées 1 et 2). La conversion des réactifs a été totale après 4 heures d'irradiation. Toutefois, nous avons constaté la présence de plusieurs intermédiaires réactionnels dans le mélange. En fin de réaction, trois composés majoritaires ont été observés sur les spectres RMN ¹H : l'acide mésitylboronique **378**, ainsi que deux molécules présentant chacune un groupement CH adjacent à un atome d'oxygène, et un groupement CH₂. Ces deux composés pourraient correspondre à des intermédiaires réactionnels dans lesquels le groupement photolabile est toujours lié à l'atome de bore.

De façon surprenante, la réactivité des diastéréoisomères possédant un *gem*-diméthyle (**386-cis** et **386-trans**) a été très différente lors de la photodéprotection (Tableau 17, entrées 3 et 4). Nous avons constaté que le composé **386-cis** réagissait bien plus rapidement que l'autre

diastéréoisomère **386-trans**. Les rendements déterminés en fin de réaction sont cependant identiques (32%).

Finalement, la déprotection de **378** a été réalisée à partir du boronate **387** (Tableau 17, entrée 5). Le substrat a été totalement converti après un temps d'irradiation de 6 heures, mais le rendement déterminé après 26 heures de réaction a une fois de plus été modéré (39%).

Ainsi, la photodéprotection de l'acide mésitylboronique à partir de boronates-1,3 non symétriques s'est avérée peu efficace. Bien que la conversion des réactifs ait été totale après des temps d'irradiation similaires à ceux requis pour les boronates-1,2 et -1,3 symétriques, les rendements déterminés après 26 heures de réaction sont restés inférieurs à 40%.

I.3. Etude mécanistique

Suite à ces expériences préliminaires, nous nous sommes intéressés aux mécanismes impliqués dans cette transformation. Nous supposons que la première partie du mécanisme est commune à chaque ester boronique (**383-387**), et analogue au mécanisme précédemment proposé pour la déprotection d'autres substrats tels que l'acétone.²⁸⁰

L'irradiation lumineuse du mélange réactionnel va conduire à l'excitation de l'ester boronique, et à la formation du diradical **388** (Schéma 128). Cette espèce va arracher un atome d'hydrogène et former le diradical **389a**, puis par mésomérie, l'isomère *aci*-nitro **389b** (réaction de Norrish type II). Une étape de cyclisation permettra ensuite d'obtenir le dérivé **390**, puis la réouverture du cycle conduira à la formation de l'hémiacétal **391** et finalement à l'intermédiaire **392**. Notons que nous avons envisagé une stabilisation de la molécule **392** par coordination du doublet non liant de l'oxygène sur l'atome de bore, toutefois, nous n'avons observé aucun signal caractéristique de la formation d'un dérivé possédant un atome de bore tétracoordiné sur les spectres RMN ¹¹B.

Bien qu'aucun intermédiaire n'ait été isolé, certaines observations faites à partir des spectres RMN semblent corroborer ce mécanisme. Nous avons notamment constaté lors de l'irradiation des composés **383** à **386** que quel que soit le diastéréoisomère de départ, les intermédiaires réactionnels sont identiques. Cela pourrait donc confirmer la formation de l'espèce *aci*-nitro **389b** qui ne porte plus l'information stéréochimique du centre benzylique.

²⁸⁰ J. Hébert, D. Gravel, *Can. J. Chem.* **1974**, *52*, 187–189. (b) D. Gravel, J. Hébert, D. Thoraval, *Can. J. Chem.* **1983**, *61*, 400–410. (c) S. Kantevari, C. V. Narasimhaji, H. B. Mereyala, *Tetrahedron* **2005**, *61*, 5849–5854.

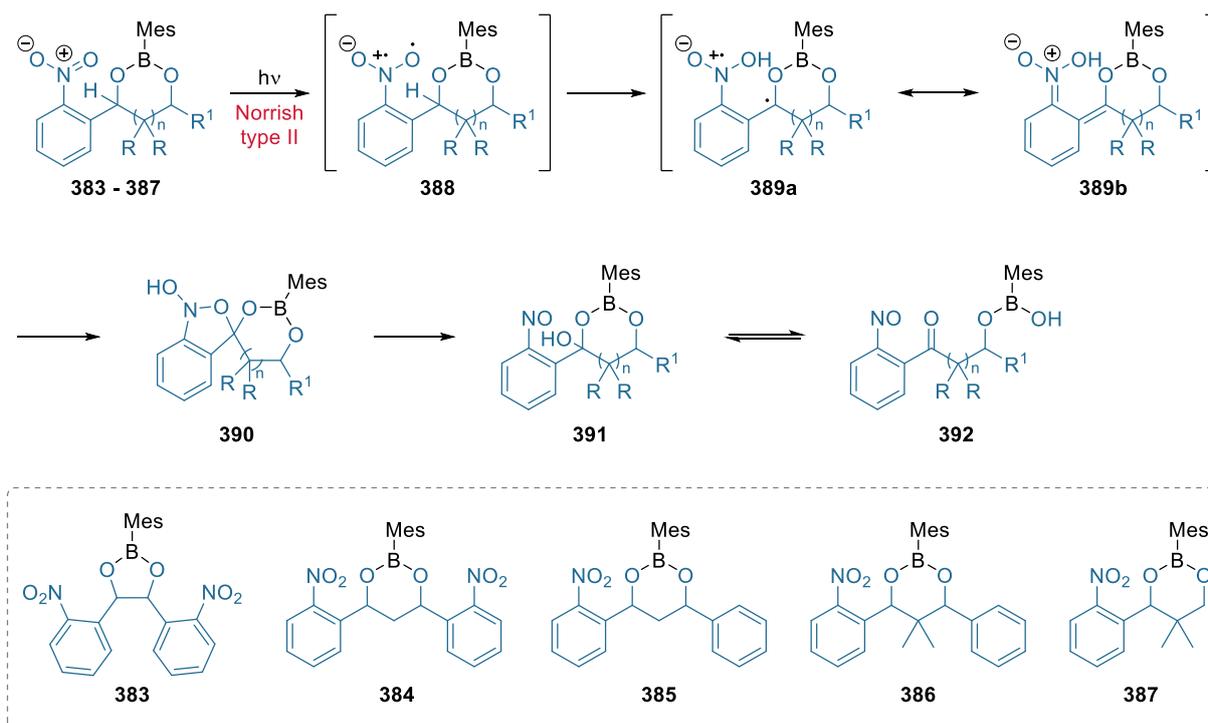


Schéma 128 : Première partie du mécanisme envisagé pour la photodéprotection de l'acide mésitylboronique à partir des esters boroniques **383** à **387**.

I.3.1. Boronate-1,3 symétrique

Les étapes réactionnelles qui sont ensuite envisagées divergent selon la nature de l'ester boronique. Dans le cas du diol-1,3 symétrique **384**, nous présumons que l'absorption d'un photon par le second groupement *o*-NB restant (**393**) entraînera une répétition du mécanisme de photodéprotection, et *in fine*, la libération de l'acide mésitylboronique **378** et du 1,3-bis(2-nitrosophényl)propane-1,3-dione **395** (Schéma 129). Notons toutefois que le composé **395** n'a pas été observé en fin de réaction. Nous supposons que cela est dû à sa dégradation sous irradiation lumineuse.

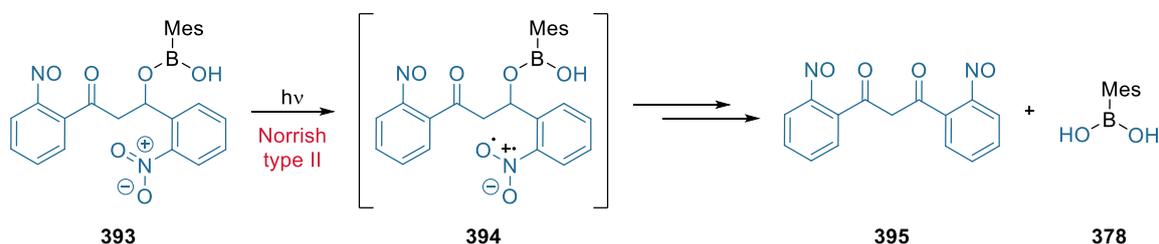


Schéma 129 : Seconde partie du mécanisme envisagé pour la photodéprotection de l'acide mésitylboronique à partir de l'intermédiaire **393**.

I.3.2. Boronates-1,3 non symétriques

En ce qui concerne les boronates-1,3 non symétriques, la présence de divers composés dans chacun des mélanges réactionnels nous laisse supposer qu'une étape d'hydrolyse est primordiale pour générer la β -hydroxycétone **397** et le dérivé organoboré **378** (Schéma 130, voie A).

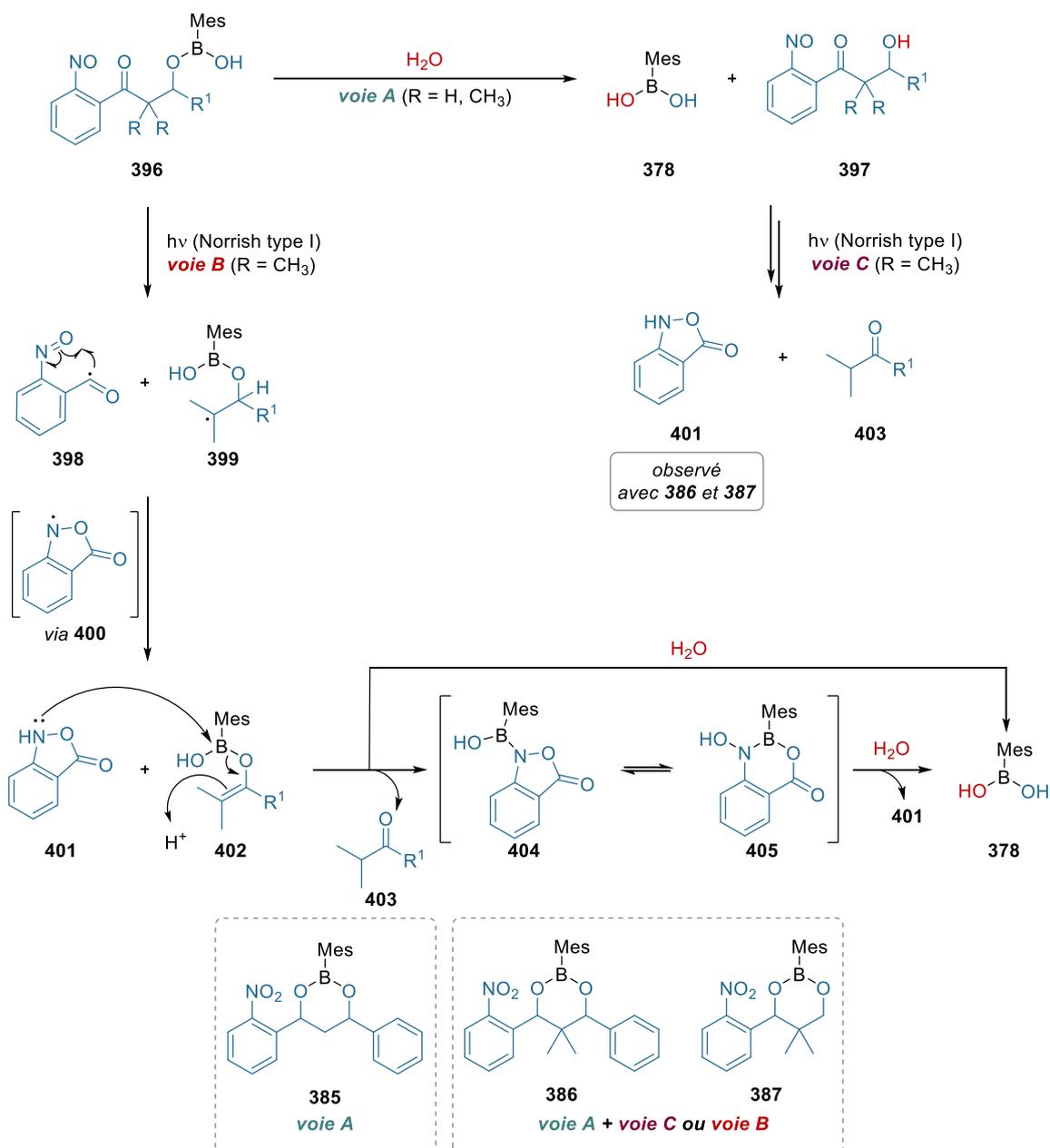


Schéma 130 : Seconde partie du mécanisme envisagé pour la photodéprotection de l'acide mésitylboronique à partir de l'intermédiaire **396**.

Notons que dans le cas où la réaction a été réalisée avec les esters boroniques **386** et **387**, le composé **401** a été précisément identifié par RMN 1H . Par ailleurs, une expérience réalisée sur plus grande échelle avec le boronate **387** nous a permis d'isoler le dérivé **401** et de

confirmer sa nature après comparaison des spectres RMN ^1H et ^{13}C obtenus, avec ceux déjà décrits.²⁸¹

Deux chemins réactionnels sont envisagés pour expliquer la formation de ce composé, tous deux reposant sur une réaction de Norrish type I. Dans le premier cas, la photodissociation de la molécule **396** va avoir lieu avant l'hydrolyse, et va conduire aux radicaux acyle **398** et alkyle **399** (Schéma 130, voie B). Le composé **398** va ensuite cycliser pour former l'espèce radicalaire **400**, qui peut arracher un atome d'hydrogène à **399** pour donner les molécules **401** et **402**. L'espèce **402** va être particulièrement réactive et peut amener à la formation du dérivé **404**, qui va probablement se réarranger pour former le composé **405**, plus stable. Nous pensons avoir observé cette espèce de façon transitoire par RMN ^1H et ^{11}B ($\delta = 31$ ppm). Notons que l'isobutyraldéhyde/l'isobutyrophénone (**403**, $\text{R}^1 = \text{H}$ ou Ph) n'ont pas été observés, ce qui peut signifier que l'énolate de bore a réagi avec une autre espèce présente dans le milieu. Finalement, en présence d'eau, la molécule **405** sera hydrolysée, ce qui permettra de libérer l'acide mésitylboronique **378** et la 2,1-benzisoxazol-3(1H)-one **401**.

Dans le second cas, c'est le produit d'hydrolyse **397** qui sera photodissocié (Schéma 130, voie C). La réaction procèdera alors selon un mécanisme globalement similaire, et conduira aux dérivés **401** et **403**.

Nous supposons que la réaction de Norrish type I est ici favorisée par la formation de radicaux alkyles tertiaires. Ceci explique que le produit **401** n'ait pas été observé lorsque la réaction a été effectuée avec l'ester boronique **385**, puisque le radical alkyle formé aurait été primaire, donc moins stable. Par ailleurs, en ce qui concerne ce dernier boronate, nous pouvons également supposer que la formation de l'hémiacétal **391** (voir Schéma 128) soit suivie d'une réaction de déshydratation. Cette dernière entraînerait la libération d'eau dans le mélange réactionnel, ce qui pourrait amener au clivage de l'acide boronique.

1.3.3. Boronate-1,2 symétrique

Finalement, deux chemins réactionnels sont également envisagés pour le mécanisme de déprotection de l'acide boronique **378** à partir du boronate-1,2-symétrique (Schéma 131). Comme avec le boronate-1,3 symétrique, nous pouvons supposer que la molécule **406** va absorber un autre photon et former le diradical **407**. Un enchaînement de réactions, analogues à celles présentées sur le Schéma 128, conduiront *in fine* à l'obtention de **378** et du 1,2-bis(2-nitrosophényl)éthane-1,2-dione **408** (Schéma 131, voie A). Notons que la dicétone n'a pas été observée en fin de réaction, probablement à cause de sa dégradation sous irradiation lumineuse.

²⁸¹ D. Y. Dzhons, A. V. Budruev, *Beilstein J. Org. Chem.* **2016**, *12*, 874–881.

De façon alternative et en accord avec ce qui a été proposé pour les boronates-1,3 non symétriques, une réaction de Norrish type I est également envisageable, d'autant plus qu'elle conduirait à la formation d'un radical benzylique en α d'un oxygène (Schéma 131, voie B, **409**). Ce composé pourrait alors réagir avec l'espèce radicalaire cyclique **400** pour former la molécule **405** et le 2-nitrobenzaldéhyde **348**. Notons que le 2-nitrobenzaldéhyde a été observé durant les six premières heures de réaction, et que les signaux RMN attribués à **405** sont identiques à ceux observés avec les boronates-1,3 non symétriques **386** et **387**. L'hydrolyse de la molécule conduirait ensuite à l'acide mésitylboronique et au composé **401**, que nous n'avons toutefois pas observé par RMN. Nous supposons que ce dernier a réagi avec une autre molécule, éventuellement le benzaldéhyde **348**, pour former un autre dérivé.

Ce second mécanisme corrobore de nombreuses observations qui ont été faites au cours de nos suivis RMN. Pour rappel, lors de l'utilisation des boronates 1,2-symétriques, l'acide mésitylboronique **378** se trouvait en mélange avec un autre produit, présent en grande quantité (ratio **378**/autre produit = 60 : 40). Au cours de nos suivis, les analyses réalisées par RMN du bore avaient indiqué qu'il s'agissait d'une espèce possédant un bore trivalent, puisqu'un seul signal avait été observé sur les spectres ($\delta = 31$ ppm). De plus, les analyses réalisées par RMN du proton indiquaient quant à elles que la molécule inconnue ne possédait pas d'atome d'hydrogène adjacent à un atome d'oxygène. Seuls des pics caractéristiques de liaisons C–H aromatiques et d'un groupement mésityle ont été observés, et ces derniers pourraient visiblement être attribués à l'espèce **405**.

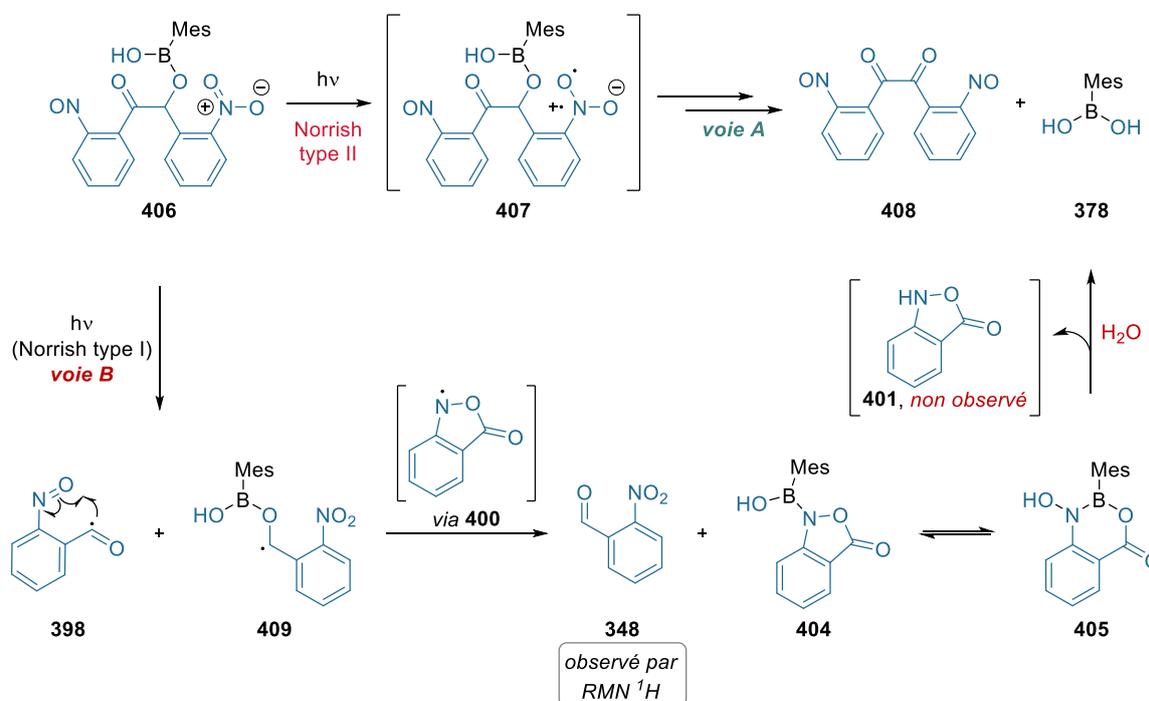


Schéma 131 : Seconde partie du mécanisme envisagé pour la photodéprotection de l'acide mésitylboronique à partir de l'intermédiaire **406**.

I.4. Résumé des résultats et choix du GPP modèle

Dans la sous-partie précédente, la photodéprotection de l'acide mésitylboronique a été étudiée avec plusieurs groupements photolabiles. Les esters boroniques ont été irradiés à une longueur d'onde de 365 nm et les rendements RMN obtenus après 26 heures de réaction sont rappelés sur le Schéma 132.

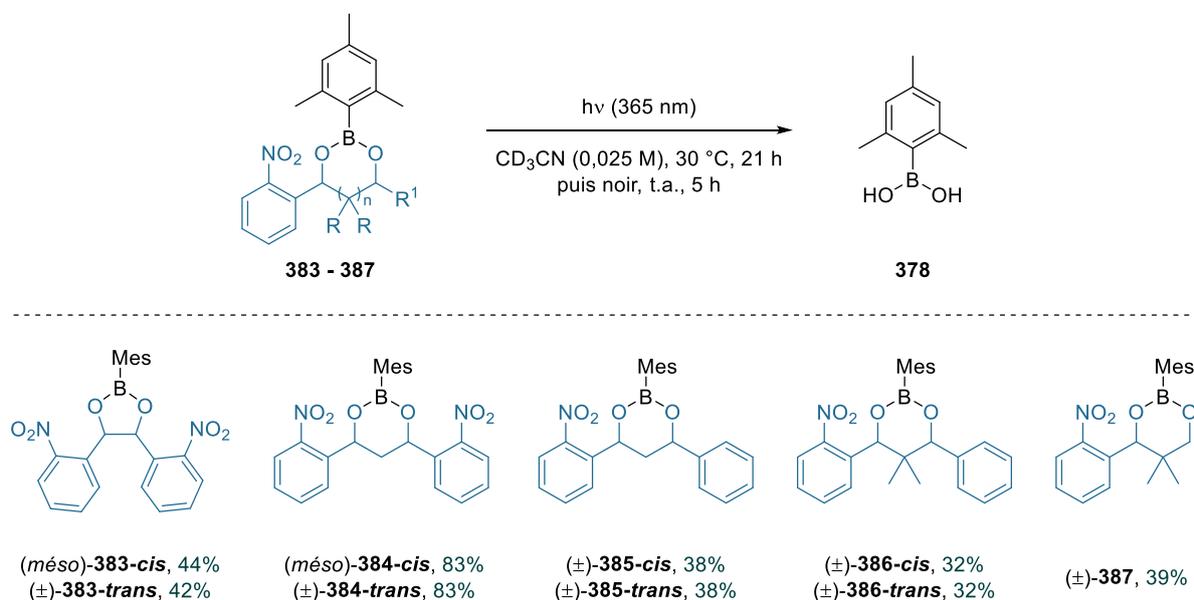


Schéma 132 : Résumé des résultats obtenus pour la photodéprotection de **378**.

Les substrats ont tous été convertis après des temps d'irradiation raisonnables (4 - 6 heures), à l'exception du composé **386-trans** pour lequel la consommation totale du réactif n'a été observée qu'après 21 heures. En ce qui concerne les rendements de photodéprotection, les diastéréoisomères du composé **384** ont donné des résultats très satisfaisants (83%) tandis que les rendements ont été faibles à modérés avec les autres esters boroniques (32 - 44%).

Notre choix s'est tout d'abord orienté vers l'utilisation du diol-1,3 symétrique **342** comme groupement protecteur photolabile modèle. Néanmoins, les difficultés de synthèse de ce composé (rdt sur 2 étapes : 18 - 35%) se sont très vite avérées problématiques pour l'obtention du diol en grande quantité. De plus, de premiers essais ont été réalisés pour protéger d'autres acides boroniques mais les résultats n'ont été que peu concluants (28 - 30%).

A la vue des difficultés rencontrées, nous nous sommes intéressés à l'utilisation du second dérivé ayant donné les meilleurs résultats, soit le diol-1,2 symétrique **341**. Bien que les rendements de la photodéprotection aient été modérés, ce diol peut être synthétisé en une étape avec des rendements corrects (48 - 57%). La protection d'une dizaine d'acides boroniques a été étudiée avec ce substrat, conduisant à l'obtention d'esters boroniques avec des rendements faibles à satisfaisants (18 - 71%). Nous avons toutefois échoué à purifier plusieurs composés de par la faible solubilité des dérivés formés. Par ailleurs, des problèmes

de solubilité se sont également présentés avec les esters boroniques isolés. En effet, certains composés ne sont que partiellement solubles dans une grande majorité de solvants organiques (chloroforme, THF, acétonitrile, acétone, etc), et se déprotègent partiellement dans des solvants tels que le DMSO. La stabilité de ces composés n'est donc pas optimale, ce qui nous a amenés à arrêter nos essais avec ce diol.

Les résultats obtenus avec les diols-1,3 non symétriques (**343-345**) ont tous été globalement similaires. Par conséquent, nous nous sommes intéressés au diol présentant la structure la plus simple, soit le composé ne possédant qu'un groupement aromatique (**345**).

L'emploi du diol **345** présente plusieurs avantages. Tout d'abord, au cours du précédent chapitre, nous avons montré que ce groupement photolabile pouvait être synthétisé *via* un procédé en une étape et sur grande échelle (10 grammes). De plus, de premiers tests de stabilité ont été réalisés avec l'ester boronique **387**, et ont montré que ce composé pouvait être conservé à la lumière ambiante plusieurs semaines sans qu'il ne se dégrade. Par ailleurs, son stockage ne nécessite pas de précautions particulières puisque ce dérivé est stable à l'air. Nous avons également étudié la stabilité thermique de ce composé dans l'acétonitrile, à 60 °C et 90 °C, pendant plusieurs jours, et n'avons constaté aucune dégradation. La solubilité de ce composé s'est également avérée être bonne dans de nombreux solvants organiques (THF, acétate d'éthyle, chloroforme, acétone, acétonitrile, etc), et contrairement aux esters boroniques dérivés du diol-1,2 symétrique, nous n'avons pas observé la déprotection de l'acide boronique dans le DMSO-*d*₆.

Ces premières informations indiquent que le diol **345** est une alternative de choix à l'utilisation des diols-1,2 et -1,3 symétriques (**341**, **342**). Néanmoins, avant d'étudier l'exemplification de la réaction de protection, nous avons optimisé les conditions réactionnelles de photodéprotection avec l'ester boronique **387**. Nous souhaitons d'une part, diminuer le temps nécessaire à la conversion totale du réactif, et d'autre part, améliorer le rendement de la réaction qui restait jusqu'à présent plutôt faible (~ 40%).

II. Optimisation des conditions de photodéprotection

II.1. Influence de la concentration

La vitesse d'une réaction photochimique va généralement dépendre de l'intensité lumineuse de la lampe employée. Néanmoins, la photolyse des *o*-NB conduit à la formation de produits secondaires pouvant agir comme des filtres internes et absorber la lumière. L'augmentation de leur concentration au sein du mélange réactionnel pourrait donc diminuer la vitesse de la photolyse.^{229a}

Les tests préliminaires réalisés avec l'ester boronique **383-cis** semblent corroborer cette hypothèse. Néanmoins afin de la vérifier, trois solutions étalons de **387** dans CD₃CN ont été

préparées, chacune possédant une concentration différente ($5,0 \cdot 10^{-2} \text{ mol.L}^{-1}$, $2,5 \cdot 10^{-2} \text{ mol.L}^{-1}$ et $1,0 \cdot 10^{-2} \text{ mol.L}^{-1}$). Nous avons ensuite préparé trois tubes RMN avec un étalon interne, permettant ainsi de suivre la conversion du boronate **387** (Figure 24).

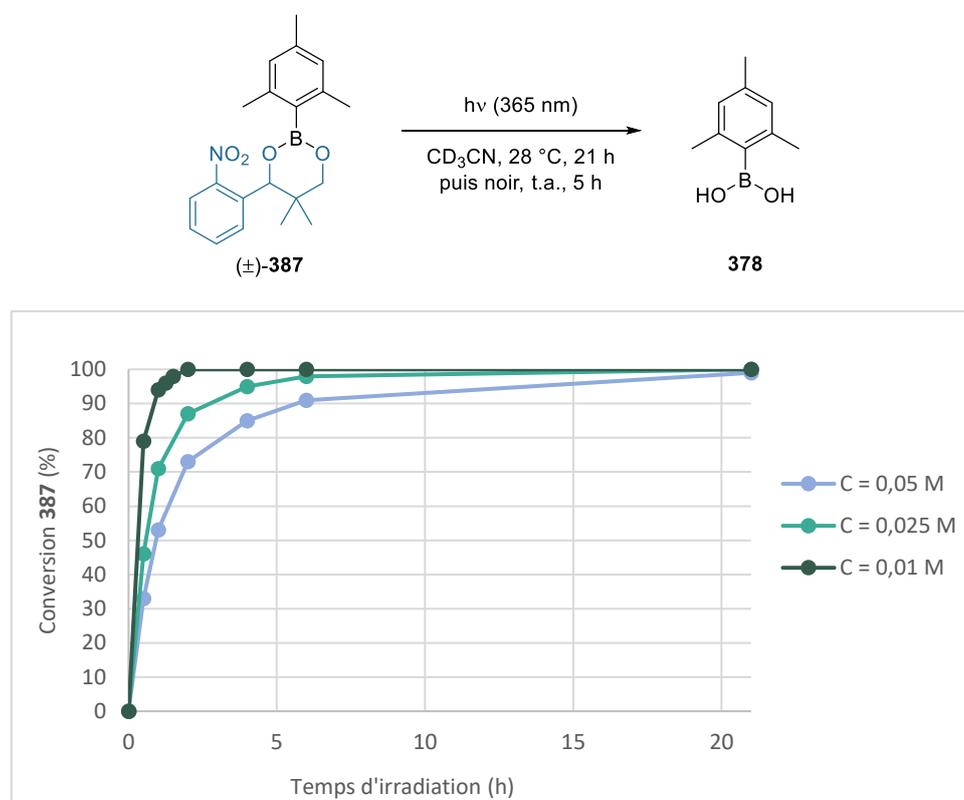


Figure 24 : Effet de la concentration sur la vitesse de conversion du boronate **387**.

Il apparaît que plus la concentration est faible, plus la conversion est rapide. En effet, seules deux heures d'irradiation sont requises pour observer la consommation totale de **387** à une concentration de $1,0 \cdot 10^{-2} \text{ mol.L}^{-1}$. A l'inverse, les temps d'irradiation sont drastiquement allongés (6 h, 21 h) lorsque des concentrations plus importantes sont employées ($2,5 \cdot 10^{-2} \text{ mol.L}^{-1}$, $5,0 \cdot 10^{-2} \text{ mol.L}^{-1}$). Ces résultats semblent donc confirmer notre hypothèse d'une limitation cinétique liée à l'efficacité de l'illumination.

Bien que la diminution de la concentration permette d'accélérer la vitesse de conversion du réactif, ce paramètre n'a pas eu d'effet sur le rendement RMN après 26 heures de réaction (Tableau 18). Ces observations semblent donc indiquer que le rendement de photodéprotection est indépendant de la vitesse de conversion du réactif **387**.

Tableau 18 : Influence de la concentration sur le rendement RMN de photodéprotection.

Entrée	C (mol.L ⁻¹)	Rdt 378 (%) ^[d]
1 ^[a]	5,0.10 ⁻²	42
2 ^[b]	2,5.10 ⁻²	41
3 ^[c]	1,0.10 ⁻²	44

n (**387**) = ^[a] 0,03 mmol ; ^[b] 0,015 mmol ; ^[c] 6.10⁻³ mmol.

^[d] Rdt déterminé par RMN ¹H après 21h d'irradiation + 5 h dans le noir.

Etalon interne : cyclohexane.

II.2. Influence de l'eau

Au regard du mécanisme réactionnel envisagé, il est possible d'attribuer les faibles rendements obtenus à un autre facteur. Pour rappel, nous supposons que l'irradiation lumineuse de la molécule va conduire à la formation de l'hémiacétal **410** (Schéma 133). Cette espèce va être en équilibre avec sa forme ouverte (**411**). De ce fait, seule une étape d'hydrolyse pourrait permettre de régénérer l'acide boronique **378**.

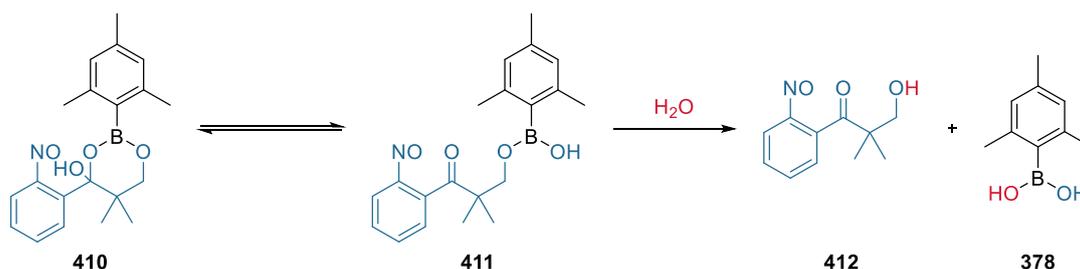


Schéma 133 : Intermédiaires réactionnels envisagés permettant l'obtention de l'acide mésitylboronique.

Les réactions précédemment présentées ont toutes été réalisées en boîte à gants, avec de l'acétonitrile deutéré qui a été distillé. Néanmoins, comme les quantités de réactifs employées sont faibles, nous pouvons supposer que la présence de traces d'eau a conduit à l'hydrolyse partielle des intermédiaires, justifiant l'obtention de l'acide boronique. Afin d'étudier l'influence de ce paramètre, une expérience a été réalisée en ajoutant un très faible volume d'eau à l'aide d'une Eppendorf® (0,5 µL, 4,5 équiv., pH = 7), à une solution du boronate **387** dans CD₃CN (1,0.10⁻² mol.L⁻¹), avant irradiation. Cette fois encore, la réaction de photodéprotection a été suivie par RMN ¹H, en présence d'un étalon interne (cyclohexane), et les résultats ont été comparés à ceux précédemment obtenus à la même concentration.

Dans un premier temps, nous nous sommes intéressés au pourcentage de boronate **387** converti en fonction du temps d'irradiation (Figure 25). L'addition d'eau au mélange réactionnel a eu un faible effet sur la vitesse de conversion du réactif. En effet, des traces du boronate **387** sont encore observées après 2 heures d'irradiation, contrairement à l'expérience réalisée sans eau.

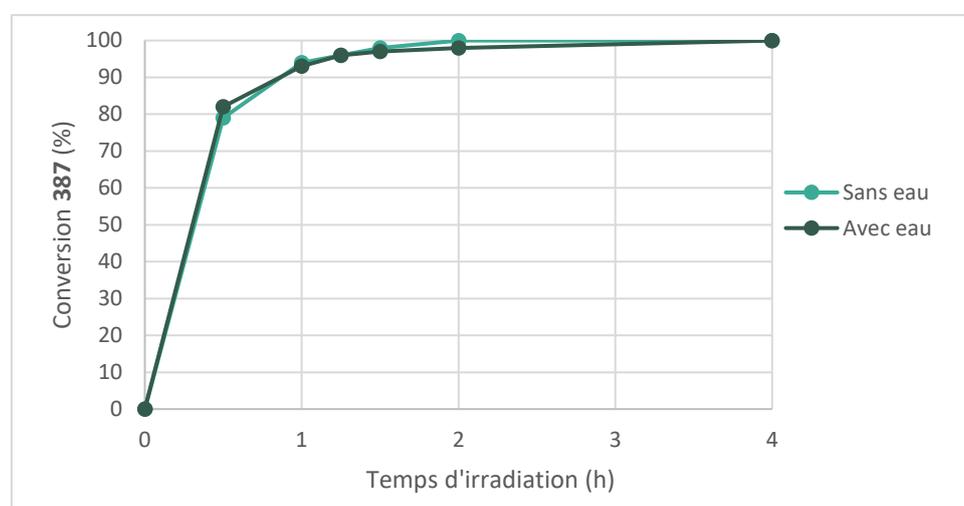
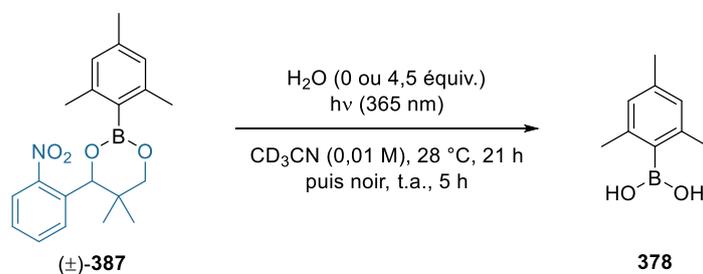


Figure 25 : Influence de l'eau sur la vitesse de conversion du boronate **387**.

Simultanément, nous avons également étudié l'évolution du rendement RMN de déprotection de **378** en fonction de la durée d'irradiation (Figure 26). Lorsque la réaction est réalisée sans eau, la quantité d'acide boronique au sein du mélange réactionnel augmente durant les 4 premières heures, jusqu'à atteindre un rendement limite de 44%. Au-delà de cette durée, le rendement reste inchangé. A l'inverse, l'addition d'eau a eu un effet considérable sur le rendement. Durant la première heure et demie d'irradiation, la quantité d'acide boronique libéré a été relativement similaire à celle obtenue pour l'expérience réalisée sans eau. Néanmoins, une augmentation bien plus importante du rendement a ensuite été constatée, avec une valeur de 75% après 4 heures de réaction. Contrairement à la précédente expérience, la quantité d'acide boronique **378** a continué de croître jusqu'à atteindre un rendement de 89% après 21 heures d'irradiation. Ce dernier n'a que faiblement augmenté durant la période d'agitation supplémentaire dans le noir (91%). Cela confirme donc que l'utilisation combinée de la lumière et de l'eau est nécessaire au bon déroulement du processus de déprotection.

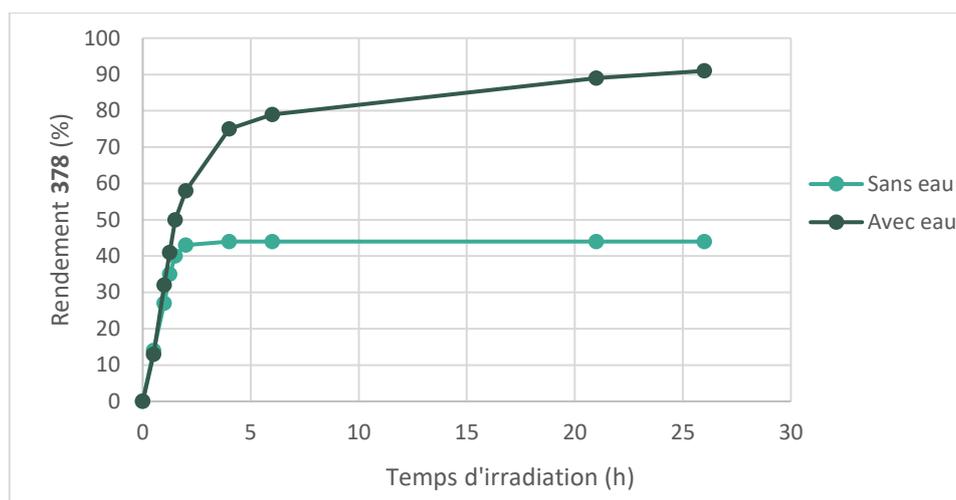


Figure 26 : Influence de l'eau sur le rendement de déprotection de **378**.

En parallèle de ces essais, une expérience contrôle a été réalisée afin d'étudier la stabilité de l'ester boronique **387** en présence d'eau (Schéma 134). Le mélange réactionnel, contenant 4,5 équivalents d'eau, a été agité pendant 6 jours à l'abri de la lumière, et aucune dégradation ou déprotection de l'ester boronique **387** n'a été constatée.

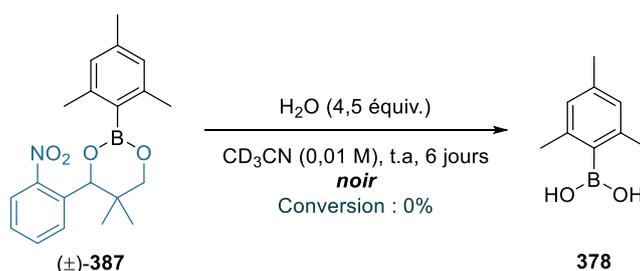
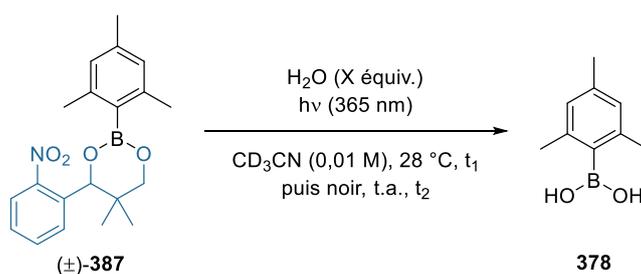


Schéma 134 : Stabilité dans le noir du boronate **387** en présence d'eau.

A la vue des résultats précédemment obtenus, l'irradiation lumineuse du composé **387** sur une longue période ne semble pas nécessaire. En théorie, la lumière devrait pouvoir être arrêtée une fois que la conversion de l'ester boronique est totale. Pour s'en assurer, plusieurs expériences ont été réalisées avec des temps d'irradiation bien plus faibles (2 - 4 h), avec ou sans eau. Une fois la lumière coupée, les tubes ont été laissés dans le noir jusqu'à atteindre un temps global de réaction de 26 heures (Tableau 19).

Tableau 19 : Influence du temps d'irradiation sur le rendement de photodéprotection.



Entr\u00e9e ^[a]	X	t ₁ (h)	t ₂ (h)	Rdt 378 (%) ^[b]
1	0	2	24	34
2	4,5	2	24	88
3	4,5	4	22	85

^[a] n (**387**) = 6.10⁻³ mmol ; distance (lampe - tube) = 10 cm.

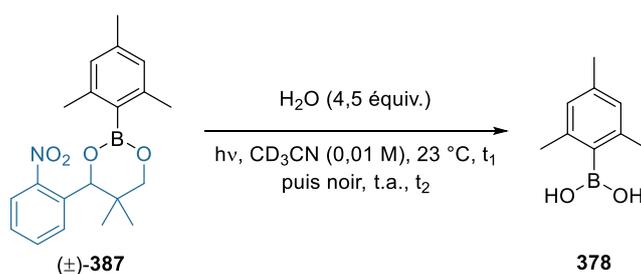
^[b] CHI₃ a \u00e9t\u00e9 ajout\u00e9 comme \u00e9tal\u00f4n interne apr\u00e8s 26 h de r\u00e9action ; Rdt d\u00e9termin\u00e9 par RMN ¹H.

En l'absence d'eau, l'acide m\u00e9sitylboronique a \u00e9t\u00e9 obtenu avec un rendement de 34% apr\u00e8s 2 heures d'irradiation et 24 heures dans le noir (Tableau 19, entr\u00e9e 1). Ce rendement est l\u00e9g\u00e8rement plus faible que celui que nous avons d\u00e9termin\u00e9 lorsque la p\u00e9riode d'irradiation \u00e9tait plus longue (44%, Figure 26). Cela s'explique en partie par la pr\u00e9sence en plus grande quantit\u00e9 d'un interm\u00e9diaire r\u00e9actionnel, identifi\u00e9 comme \u00e9tant l'esp\u00e8ce cyclique **405** (Sch\u00e9ma 130). Avec des temps t₁ et t₂ identiques \u00e0 la pr\u00e9c\u00e9dente exp\u00e9rience, l'addition d'eau a permis d'augmenter le rendement \u00e0 88% (Tableau 19, entr\u00e9e 2). Cependant, des traces d'ester boronique \u00e9taient toujours visibles sur le spectre RMN ¹H. Finalement, prolonger le temps d'irradiation \u00e0 4 heures permet de convertir la totalit\u00e9 du boronate **387**, mais n'a pas d'effet majeur sur le rendement de la r\u00e9action (85%) (Tableau 19, entr\u00e9e 3). Il est \u00e0 noter que pour ces deux derni\u00e8res exp\u00e9riences (Tableau 19, entr\u00e9es 2 et 3), l'augmentation du temps t₂ (3 jours dans le noir) n'a pas permis d'obtenir un meilleur rendement. Les pertes de mati\u00e8re observ\u00e9es peuvent s'expliquer par la pr\u00e9sence de faibles quantit\u00e9s de sous-produits. La nature de ces compos\u00e9s n'a pas \u00e9t\u00e9 d\u00e9termin\u00e9e mais on peut supposer qu'ils sont issus de r\u00e9actions secondaires ou de la d\u00e9gradation de l'acide boronique (protod\u00e9boration par exemple).

II.3. Influence de la longueur d'onde d'irradiation : choix de la source lumineuse

Bien que l'addition d'eau permette d'am\u00e9liorer consid\u00e9rablement le rendement de d\u00e9protection, les temps de r\u00e9action demeurent longs. Afin de rendre ce proc\u00e9d\u00e9 plus attractif, nous avons cherch\u00e9 \u00e0 optimiser d'autres param\u00e8tres, en commen\u00e7ant par le choix de la source lumineuse. Plusieurs r\u00e9actions ont \u00e9t\u00e9 r\u00e9alis\u00e9es en utilisant des LEDs Kessil^{\u00b0} poss\u00e9dant des longueurs d'ondes d'irradiations diff\u00e9rentes (Tableau 20).

Tableau 20 : Influence de la source lumineuse sur le rendement de photodéprotection.



Entrée	Source lumineuse ^[a]	t ₁	t ₂ (h)	Rdt 378 (%) ^[c]
1	Tubes fluorescents, 6 x 8W (Rayonet [®]) ^[b]	4 h	22	85
2	Kessil [®] 370 nm, 43W	30 min	1	79
			4	93
3	Kessil [®] 390 nm, 52W	30 min	1	74
			4	89
4	Kessil [®] 427 nm, 45W	6 h	0	72
			15	86

^[a] n (**387**) = 6.10⁻³ mmol ; distance (lampe - tube) = 10 cm.

^[b] T (durant l'irradiation) = 28 °C.

^[c] CHI₃ a été ajouté comme étalon interne après irradiation (t₁) ; Rdt déterminé par RMN ¹H.

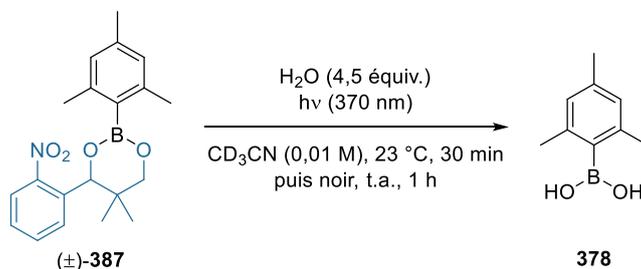
Une première expérience a été réalisée avec une LED Kessil[®] centrée à 370 nm (Tableau 20, entrée 2). La conversion totale du boronate **387** a été observée après 30 minutes. Le mélange réactionnel a ensuite été conservé à l'abri de la lumière puis analysé après des temps (t₂) de 1 heure et 4 heures. De très bons rendements ont été obtenus sur des temps de réaction bien inférieurs à ceux précédemment requis (Tableau 20, entrée 1). Notons que des résultats très satisfaisants ont aussi été obtenus avec une LED Kessil[®] centrée à 390 nm (Tableau 20, entrée 3).

Un point intéressant est que la photodéprotection a également fonctionné avec une LED Kessil[®] centrée à 427 nm (Tableau 20, entrée 4). Bien qu'un temps d'irradiation plus conséquent ait été requis pour convertir totalement le réactif (6 heures), les rendements déterminés après 6 heures et 21 heures de réaction ont été globalement similaires à ceux obtenus lorsque la réaction est réalisée avec des tubes fluorescents.

Nous avons choisi de poursuivre cette étude avec la LED Kessil[®] ayant donné les meilleurs résultats, c'est-à-dire celle centrée à 370 nm. Afin d'étudier la reproductibilité et la répétabilité

de la réaction, cinq autres expériences ont été effectuées, à partir d'une nouvelle solution étalon (Tableau 21). Les rendements ont tous été similaires, et très proches de celui obtenu lors du précédent test (79%).

Tableau 21 : Etude de la reproductibilité et de la répétabilité de la réaction.



Entrée ^[a]	Rdt 378 (%) ^[b]
1	81
2	75
3	81
4	79
5	77

^[a] n (**387**) = 6.10^{-3} mmol ; distance (lampe - tube) = 10 cm.

^[b] CHI₃ a été ajouté comme étalon interne à la fin de la réaction.

Rdt déterminé par RMN ¹H.

III. Etude de la photodéprotection à plus grande échelle

Afin que cette méthodologie représente une réelle alternative aux méthodes de déprotection couramment employées, il convient d'étudier la réaction sur une échelle plus adaptée à des applications en synthèse organique.

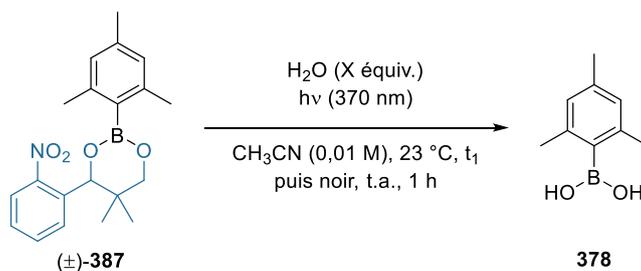
III.1. Choix du réacteur

La montée en échelle d'un processus photochimique peut parfois s'accompagner d'une perte notable d'efficacité. Cela s'explique notamment par la modification de la taille du réacteur. En effet, au cours d'une réaction photochimique, la lumière émise est absorbée par le mélange réactionnel. Néanmoins, plus le réacteur sera grand, plus la distance que les rayons lumineux auront à parcourir sera longue, et plus l'atténuation de la lumière sera importante. Cela peut conduire à une irradiation non uniforme du mélange, soit un problème majeur.²⁸²

²⁸² K. Donnelly, M. Baumann, *J. Flow Chem.* **2021**, *11*, 223–241.

Nos recherches se sont donc tout d'abord portées sur le choix du réacteur. Afin de réduire au maximum les pertes d'intensité lumineuse, nous avons décidé de minimiser le diamètre des réacteurs employés. Cela nous a conduits à étudier la réaction dans des récipients cylindriques plutôt que dans des ballons. Les premiers essais ont été réalisés dans trois tubes en verre possédant des diamètres différents, qui ont été placés à 10 cm de la source lumineuse (Tableau 22).

Tableau 22 : Influence de la taille du réacteur sur l'efficacité de la photodéprotection.



Entrée ^[a]	Diamètre tube (cm)	X	t ₁	Rdt (%) ^[c]
1	2,2	4,5	30 min	21
2	2,2	4,5	1 h 30	23
3	2,2	0	1 h 30	21
4	1,6	4,5	1 h 30	29
5	1,3	4,5	1 h 30	34
6 ^[b]	1,3	4,5	30 min	34
7 ^[b]	1,3	large excès	30 min	36

n (**387**) = 0,15 mmol ; distance (lampe - tube) : ^[a] 10 cm ; ^[b] 5 cm.

^[c] Rdt déterminé par RMN ¹H sur le brut réactionnel après ajout d'un étalon interne (1,3,5-triméthoxybenzène).

La photodéprotection a tout d'abord été testée dans un tube possédant un diamètre de 2,2 cm. Les conditions employées pour la première expérience (Tableau 22, entrée 1), ont été identiques à celles développées dans la partie précédente. En fin de réaction, le mélange a juste été concentré sous pression réduite à l'aide d'un évaporateur rotatif. Aucun traitement supplémentaire n'a été réalisé sur le brut réactionnel.

La conversion du réactif n'a pas été totale (91%) et le rendement déterminé pour **378** a été relativement faible. L'analyse du brut réactionnel par RMN ¹H, a mis en évidence la présence de plusieurs intermédiaires et/ou sous-produits de réaction possédant un groupement mésityle. Ces composés n'avaient pas été observés lors des précédents tests et n'ont à ce

jour pas pu être identifiés à cause de la superposition de certains signaux. Néanmoins, l'analyse du mélange brut par RMN ^{11}B a apporté des informations supplémentaires quant à la nature de ces composés (Figure 27).

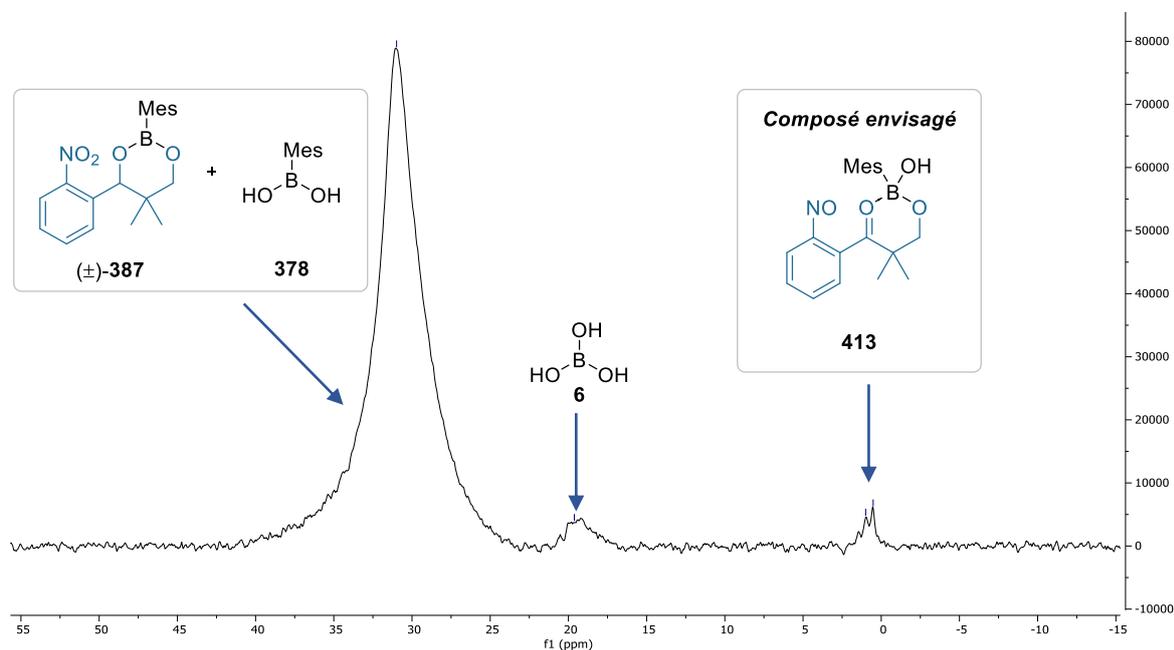


Figure 27 : Spectre RMN ^{11}B du brut réactionnel obtenu lors de l'étude de la photodéprotection sur plus grande échelle (diamètre tube : 2,2 cm, $t_1 = 30$ min).

Au regard des déplacements chimiques obtenus, nous pouvons supposer que les molécules **378** et **387** ($\delta = 31$ ppm) sont en mélange avec l'acide borique **6** ($\delta = 19,6$ ppm) ainsi qu'avec au moins un composé possédant un atome de bore tétracoordiné ($\delta = 0,5$ ppm). Comme aucun traitement n'a été effectué en fin de réaction, ce composé peut éventuellement être assimilé à la structure **413**, qui ne reste cependant qu'hypothétique. Notons que d'autres intermédiaires et sous-produits peuvent également être masqués sous le large pic observé à 31 ppm.

La réaction a par la suite été relancée et suivie par CCM. La conversion du boronate **387** a été totale après 1 h 30 d'irradiation. Le prolongement de la durée d'irradiation n'a néanmoins eu aucun effet sur le rendement de la réaction (23%) (Tableau 22, entrée 2). De façon surprenante, il en est de même lorsque la photodéprotection est réalisée dans des conditions anhydres (21%) (Tableau 22, entrée 3).

Nous nous sommes ensuite tournés vers l'utilisation d'autres tubes et avons constaté que plus le diamètre du récipient était faible, plus le rendement de photodéprotection augmentait (Tableau 22, entrées 4 et 5). Ce dernier est cependant resté faible, avec une valeur maximale de 34% obtenue lorsque le diamètre du tube était de 1,3 cm. Un point intéressant est que le changement de tube a également eu un impact sur les quantités d'impuretés présentes dans les bruts réactionnels. Cela s'est notamment traduit par la présence d'un seul signal en RMN du bore lorsque la réaction a été réalisée dans le tube le plus fin.

Par conséquent, les expériences de photodéprotection ont été poursuivies avec le récipient le plus étroit (c.-à-d. 1,3 cm). Afin de limiter les pertes d'énergies lumineuses et d'améliorer l'efficacité globale du procédé, un test a été effectué en diminuant la distance entre la lampe et le réacteur (Tableau 22, entrée 6). Grâce à la modification de ce paramètre, le temps d'irradiation nécessaire à la conversion totale du réactif a été divisé par trois. Le rendement obtenu a cependant été identique à celui de la précédente expérience (34%). Il en a été de même lors de l'addition d'un plus large excès d'eau (Tableau 22, entrée 7).

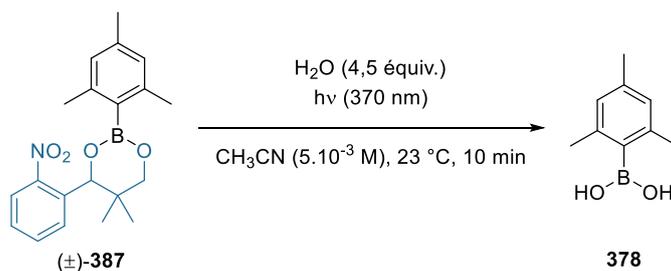
III.2. Optimisation de la température du bain lors de l'évaporation du solvant

Suite à ces résultats, d'autres paramètres pouvant également impactés la réaction ont été étudiés. Nous avons réalisé plusieurs tests, en faisant varier l'échelle de la réaction, la concentration du réactif en solution ainsi que les temps d'irradiation (t_1) et de conservation dans le noir. *Ces essais peuvent être consultés en annexe.*

Les résultats ont été difficilement interprétables puisqu'ils présentaient de nombreuses incohérences, parfois même lors de la reproduction d'une même expérience. Cela nous a conduits à nous interroger sur l'existence d'un facteur externe pouvant impacter le rendement de la réaction. L'une des différences majeures entre cette méthodologie et celle développée sur plus petite échelle, réside dans l'évaporation du solvant en fin de réaction. En effet, lorsque la photodéprotection était réalisée en tube RMN, nous nous contentions juste d'ajouter un étalon interne à la fin de la réaction. Pour ces nouvelles expériences, le mélange réactionnel a été transféré dans un autre récipient en fin de réaction puis concentré sous pression réduite. Néanmoins, nous n'avons pas pris la précaution de contrôler la température du bain lors de l'évaporation, qui a vu sa valeur fluctuer entre 30 °C et 60 °C.

Afin d'étudier l'influence de ce paramètre, trois tests contrôles ont été mis en place (Tableau 23). Le temps d'irradiation appliqué, ainsi que la concentration utilisée, correspondent à des paramètres que nous avons fait varier lors d'expériences présentées en annexe.

Tableau 23 : Influence de la température du bain d'eau (évaporateur rotatif) sur le rendement.



Entrée ^[a]	T _{bain} (°C)	Rdt 378 (%) ^[b]
1	60	36
2	40	55
3	20	54

^[a] n (**387**) = 0,075 mmol ; distance (lampe - tube) = 5 cm.

^[b] Rdt déterminé par RMN ¹H sur le brut réactionnel après ajout d'un étalon interne (1,3,5-triméthoxybenzène).

Ces essais nous ont permis de voir l'importance du contrôle de la température lors de l'évaporation du solvant. Nous avons observé une différence de rendement d'environ 20% selon que le bain d'eau soit chauffé à 60 °C (Tableau 23, entrée 1) ou à 20/40 °C (Tableau 23, entrées 2 et 3). Les analyses ¹H et ¹¹B des bruts réactionnels ont mis en évidence une hausse de la quantité d'impuretés, notamment d'acide borique **6**, lorsque la température du bain augmente (Figure 28). Nous supposons que cela est dû à la dégradation partielle de **378**.

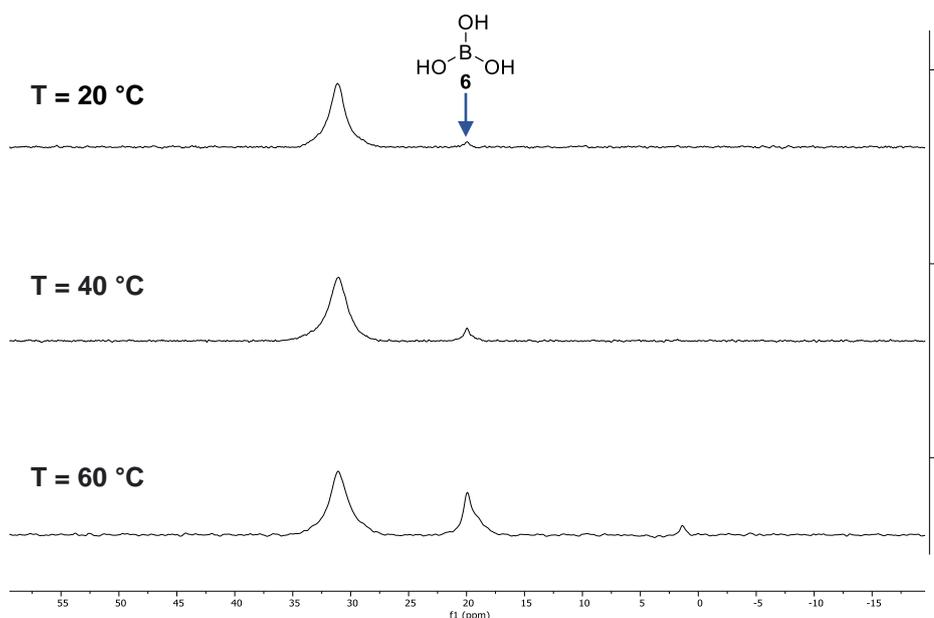
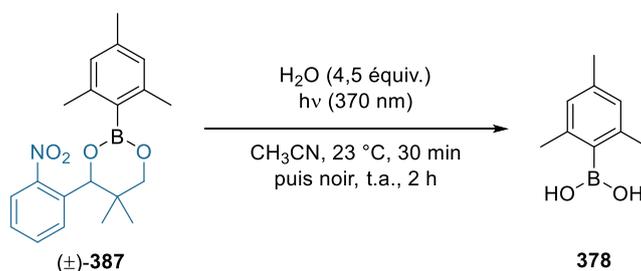


Figure 28 : Spectres RMN ¹¹B des bruts réactionnels en fonction de la température du bain d'eau de l'évaporateur rotatif.

Par la suite, nous avons relancé la dernière expérience (Tableau 23, entrée 3) à une concentration plus élevée, afin de limiter la quantité de solvant employée. A titre comparatif, un test a aussi été réalisé à la concentration précédemment utilisée (Tableau 24).

Tableau 24 : Influence de la concentration sur le rendement de la réaction.



Entrée ^[a]	C (mol.L ⁻¹)	Rdt 378 (%) ^[c]
1	5,0.10 ⁻³	54
2	1,0.10 ⁻²	60
3 ^[b]	1,0.10 ⁻²	55

^[a] n (**387**) = 0,075 mmol ; distance (lampe - tube) = 5 cm.

^[b] Réaction réalisée dans un ballon.

^[c] Rdt déterminé par RMN ¹H sur le brut réactionnel après ajout d'un étalon interne (1,3,5-triméthoxybenzène).

Les résultats obtenus ont confirmé les observations faites sur plus petite échelle, c'est-à-dire que la concentration n'a d'effet que sur la vitesse de conversion du réactif. En effet, les rendements obtenus pour **378** ont été globalement similaires, que la concentration soit de 5,0.10⁻³ mol.L⁻¹ (Tableau 24, entrée 1) ou 1,0.10⁻² mol.L⁻¹ (Tableau 24, entrée 2). A cette dernière concentration, le rendement maximal que nous avons obtenu sur plus grande échelle était de 36% (Tableau 22, entrée 7). En concentrant le mélange réactionnel directement à la rampe à vide et à température ambiante, le rendement a augmenté à 60%. Cette expérience a donc conforté notre hypothèse quant à la nécessité d'utiliser de basses températures lors de l'évaporation du solvant.

Finalement, la réaction fonctionne avec un rendement comparable lorsque le réacteur employé est un ballon (Tableau 24, entrée 3). La cinétique de photodéprotection a toutefois été légèrement impactée puisque la conversion de **387** n'était pas totale après l'arrêt de la réaction.

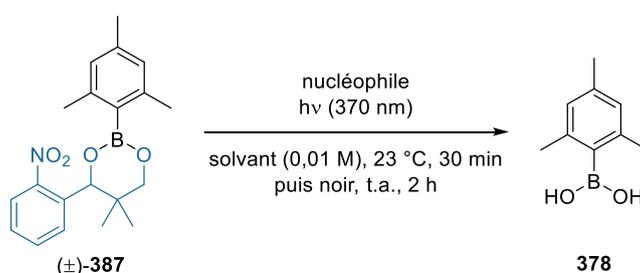
III.3. Optimisation des conditions d'hydrolyse

Bien que ces derniers résultats soient encourageants, les rendements obtenus restent limités ($\leq 60\%$). Les spectres RMN ^1H des bruts réactionnels montrent la présence de plusieurs intermédiaires et/ou sous-produits de réaction possédant au moins un groupement mésityle. Si ces composés sont réellement des intermédiaires, nous supposons que l'optimisation des conditions d'hydrolyse pourrait permettre d'améliorer la libération de l'acide mésitylboronique et par conséquent, le rendement de la réaction. Afin de le vérifier, divers facteurs ont été étudiés.

III.3.1. Utilisation du méthanol

Dans un premier temps, nous avons étudié l'effet du méthanol sur la solvolysse des espèces intermédiaires (Tableau 25).

Tableau 25 : Photodéprotection de l'acide mésitylboronique en présence de méthanol.



Entrée ^[a]	Nucléophile	Solvant	Rdt 378 (%) ^[b]
1	H ₂ O (5 équiv.)/MeOH (5 équiv.)	CH ₃ CN	61
2	H ₂ O (5 équiv.)	CH ₃ CN/MeOH (1/1)	64
3	-	CH ₃ CN/MeOH (1/1)	63 ^[c]

^[a] n (**387**) = 0,075 mmol ; distance (lampe - tube) = 5 cm.

^[b] Rdt déterminé par RMN ^1H sur le brut réactionnel après ajout d'un étalon interne (1,3,5-triméthoxybenzène).

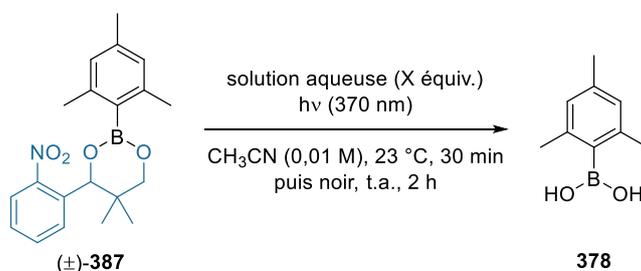
^[c] Rdt déterminé par RMN ^1H après traitement du brut réactionnel (H₂O/CH₂Cl₂) puis ajout d'un étalon interne.

La photodéprotection a tout d'abord été tentée en additionnant un mélange eau/méthanol (5 équiv./5 équiv.) avant irradiation (Tableau 25, entrée 1). Cela n'a pas affecté le rendement qui est resté proche de celui obtenu avec 4,5 équivalents d'eau (60%, Tableau 24, entrée 2). Il en est de même lorsque le méthanol est utilisé comme co-solvant (Tableau 25, entrée 2). Une expérience complémentaire a été réalisée sans eau, en traitant le brut réactionnel en fin de réaction par un mélange H₂O/CH₂Cl₂ (1/1) (Tableau 25, entrée 3). Cependant, aucune amélioration n'a été observée.

III.3.2. Effet de la quantité d'eau et du pH

En parallèle de ces essais, nous avons aussi modifié les conditions d'hydrolyse en conservant l'eau comme nucléophile. Des tests ont été réalisés en additionnant de plus grands volumes d'eau, mais également en faisant varier le pH de la solution aqueuse (Tableau 26).

Tableau 26 : Influence de la quantité d'eau et du pH sur la photodéprotection.



Entrée ^[a]	Solution aqueuse (pH)	X	Rdt 378 (%) ^[b]
1	H ₂ O (7)	4,5	60
2	H ₂ O (7)	10	70
3	H ₂ O (7)	25	64
4	HCl _{aq} (5)	4,5	71
5	HCl _{aq} (5)	10	75
6	NaOH _{aq} (11)	4,5	65
7	NaOH _{aq} (11)	10	67

^[a] n (**387**) = 0,075 mmol ; distance (lampe - tube) = 5 cm.

^[b] Rdt déterminé par RMN ¹H sur le brut réactionnel après ajout d'un étalon interne (1,3,5-triméthoxybenzène).

Nous rappelons que lorsque la réaction a été étudiée avec 4,5 équivalents d'eau, la formation de **378** a été observée à hauteur de 60% (Tableau 26, entrée 1). En doublant la quantité d'eau au sein du mélange réactionnel, la quantité de sous-produits a diminué et le rendement a augmenté (70%) (Tableau 26, entrée 2). Ce résultat n'a toutefois pas été amélioré lors de l'addition d'une plus grande quantité d'eau (25 équiv.) (Tableau 26, entrée 3).

Nous nous sommes ensuite intéressés à moduler le pH de la solution aqueuse. Pour cela, nous avons préparé deux solutions différentes à partir d'acide chlorhydrique et de soude. Nous avons constaté qu'une diminution du pH permettait également d'améliorer le rendement de photodéprotection dès l'addition de 4,5 équivalents (Tableau 26, entrées 4 et 5). L'augmentation du pH à une valeur de 11 n'a pas eu d'effet comparable puisque des rendements de 65% et 67% ont été respectivement déterminés avec 4,5 et 10 équivalents de

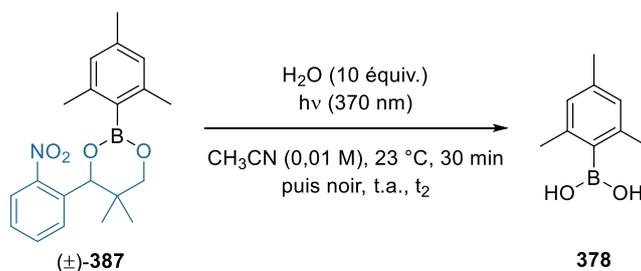
solution aqueuse de soude (Tableau 26, entrées 6 et 7). Les expériences ayant donné les meilleurs résultats (Tableau 26, entrées 2, 4 et 5) ont également été testées dans le noir. La dégradation ou déprotection de **387** n'a pas été observée, même après une semaine.

III.4. Développement d'une procédure en deux étapes

III.4.1. Tests préliminaires : influence du temps de réaction

Pour les expériences présentées dans le Tableau 26, les bruts réactionnels ont été analysés dans de l'acétonitrile deutéré non distillé, directement après 2 h 30 de réaction. Certaines solutions ont été de nouveau analysées après avoir passé 24 heures supplémentaires dans le tube, et une augmentation du rendement RMN a été constatée. Par exemple, l'expérience réalisée avec 10 équivalents d'une solution aqueuse à pH = 5 (Tableau 26, entrée 5) a vu son rendement augmenter jusqu'à 88% après 24 heures. Suite à ces observations, deux essais supplémentaires ont été réalisés avec 10 équivalents d'eau. Pour la première expérience, le mélange a été irradié 30 minutes puis laissé 2 heures sous agitation dans le noir (Tableau 27, entrée 1). La solution a ensuite été concentrée sous pression réduite (à 20 °C), puis analysée par RMN en présence d'un étalon interne. Nous avons déterminé un rendement de photodéprotection de 67%. Le mélange a par la suite été laissé 24 heures de plus dans le tube RMN, puis de nouveau analysé. Une hausse du rendement d'environ 20% a été notée. Le second test a quant à lui consisté à augmenter directement le temps d'agitation dans le noir (t_2) à 24 heures (Tableau 27, entrée 2). Le rendement obtenu n'a pas dépassé 65%.

Tableau 27 : Influence du temps de réaction sur le rendement de déprotection.



Entrée ^[a]	t_2 (h)	Rdt 378 (%) ^[b]
1	2	67
	+ 24 h dans le tube RMN (CD ₃ CN)	88
2	24	65

^[a] n (**387**) = 0,075 mmol ; pH (H₂O) = 7 ; distance (lampe - tube) = 5 cm.

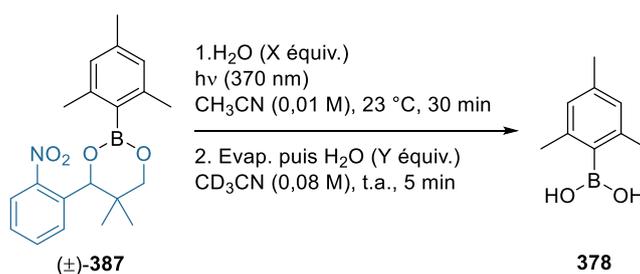
^[b] Rdt déterminé par RMN ¹H sur le brut réactionnel après ajout d'un étalon interne (1,3,5-triméthoxybenzène).

Ces résultats nous ont amenés à la conclusion qu'un facteur autre que celui du temps impactait le rendement de la réaction. Plus spécifiquement, nous supposons que la concentration des espèces en solution, lors de l'étape de l'hydrolyse, joue un rôle majeur. C'est ce que nous avons par la suite souhaité vérifier.

III.4.2. Influence de la concentration lors de l'étape d'hydrolyse

Nous nous sommes intéressés au développement d'une méthode en deux étapes. Les conditions employées ainsi que les rendements obtenus sont présentés dans le Tableau 28.

Tableau 28 : Procédé de photodéprotection de l'acide mésitylboronique en deux étapes.



Entrée ^[a]	X	Y	Rdt 378 (%) ^[c]
1	10	0	55
2 ^[b]	10	0	50
3	0	10	90
4 ^[b]	0	10	85

^[a] n (**387**) = 0,075 mmol ; distance (lampe - tube) = 5 cm.

^[b] Etape 2 réalisée à l'abri de la lumière (évaporation, addition de l'étalon interne/eau).

^[c] Rdt déterminé par RMN ¹H sur le brut réactionnel après ajout d'un étalon interne (1,3,5-triméthoxybenzène).

La photodéprotection a tout d'abord été testée dans des conditions relativement similaires à celles précédemment utilisées. Le composé **387** a été irradié pendant 30 minutes puis le mélange réactionnel a été directement concentré sous pression réduite et analysé. Le rendement reste modéré, que cette seconde étape soit réalisée à la lumière du jour (Tableau 28, entrée 1) ou dans le noir (Tableau 28, entrée 2). Nous avons toutefois observé bien plus de sous-produits ou intermédiaires de réaction lorsque le mélange a été directement concentré après l'irradiation, que lorsqu'il est agité pendant une période additionnelle (2 heures).

Deux autres expériences ont été réalisées en modulant les conditions opératoires (Tableau 28, entrées 3 et 4). Cette fois-ci, la solution a été irradiée sans addition préalable d'eau. Après évaporation du solvant sous pression réduite, l'étalon interne, le solvant deutéré et l'eau ont été additionnés au mélange, qui a ensuite été transféré dans un tube RMN. Cette stratégie

nous a permis d'obtenir l'acide mésitylboronique **378** avec des rendements très satisfaisants (85 - 90%). Les pertes observées peuvent en partie s'expliquer par un phénomène de dégradation. En effet, nous avons constaté la présence d'un pic de faible intensité, correspondant à l'acide borique, sur les spectres RMN ^{11}B . Toutefois, les bruts réactionnels sont relativement propres et seules des traces de sous-produits contenant un groupement mésityle, ont été observées sur les spectres RMN ^1H . Ces expériences semblent confirmer que la concentration utilisée lors de l'étape d'hydrolyse a un effet sur le rendement de la réaction. Toutefois, l'eau a été ajoutée après irradiation (contrairement aux précédents tests), ce qui peut aussi impacter le procédé. Par exemple, on peut supposer que l'addition d'eau en début de réaction était nuisible, et qu'elle conduisait à la formation irréversible de produits secondaires.

Afin de valider notre première hypothèse, une solution de **387** dans l'acétonitrile a été irradiée pendant 30 minutes, puis 10 équivalents d'eau ont été ajoutés, sans évaporation préalable du solvant (Schéma 135). Le mélange a ensuite été agité pendant 15 minutes, avant d'être concentré sous pression réduite à température ambiante. Le rendement obtenu en fin de réaction a considérablement diminué (41%), confirmant ainsi notre théorie.

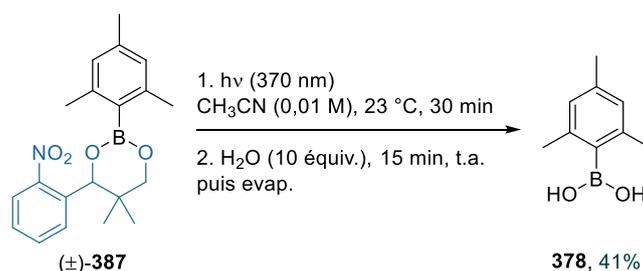


Schéma 135 : Photodéprotection de **378** par irradiation de **387** puis addition d'eau sans évaporation préalable du solvant.

Nous avons également essayé de réaliser un traitement classique par extraction/lavage pour la seconde étape de la réaction (Schéma 136). Après évaporation du solvant, le résidu a été dissous dans un mélange $\text{H}_2\text{O}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (ou $\text{H}_2\text{O}/\text{Et}_2\text{O}$). Divers essais ont été réalisés en faisant varier les proportions eau/solvant, néanmoins le rendement n'a jamais excédé 52%.

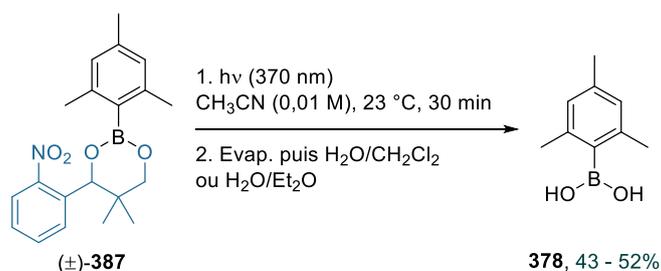
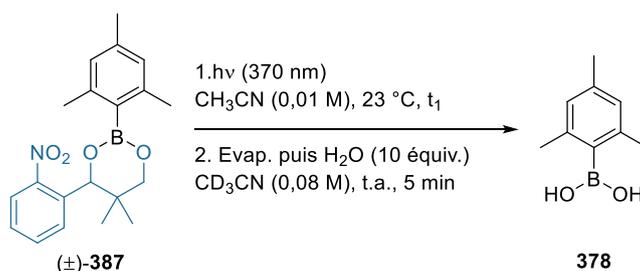


Schéma 136 : Photodéprotection de **378** par irradiation de **387** puis extraction/lavage du brut réactionnel.

III.4.3. Diminution du temps d'irradiation : détermination des conditions optimales

Ainsi, les meilleurs résultats ont été obtenus en utilisant une procédure en deux étapes, consistant à irradier l'ester boronique pendant 30 minutes, évaporer le mélange réactionnel à température ambiante, et additionner 10 équivalents d'eau (Tableau 29, entrée 1). Finalement, des essais complémentaires ont été menés dans le but de diminuer encore plus la période d'irradiation (Tableau 29, entrées 2 - 5).

Tableau 29 : Influence du temps d'irradiation sur la photodéprotection.



Entrée ^[a]	t ₁ (min)	Rdt 378 (%) ^[c]
1	30	90
2	30	84
3 ^[b]	30	85
4	20	88
5	15	87

^[a] distance (lampe - tube) = 5 cm ; n (**387**) = 0,075 mmol. ^[b] n (**387**) = 0,15 mmol

^[c] Rdt déterminé par RMN ¹H sur le brut réactionnel après ajout d'un étalon interne (1,3,5-triméthoxybenzène).

La réaction a tout d'abord été réexaminée dans les conditions précédemment définies et un rendement de 84% a été déterminé (Tableau 29, entrée 2). Notons que des résultats semblables ont été obtenus sur une échelle plus importante (Tableau 29, entrée 3). Un point intéressant est que la diminution du temps d'irradiation a également conduit à l'obtention de **378** avec des rendements très satisfaisants (Tableau 29, entrées 4 et 5). Des traces du boronate **387** ayant toutefois été observés après 15 minutes d'irradiation, la valeur optimale du temps t₁ a été définie à 20 minutes.

Ainsi, nous avons étudié divers paramètres incluant le choix du réacteur, l'influence de la température lors de l'évaporation du solvant, la nature du nucléophile et finalement la durée de l'irradiation. Ces recherches nous ont conduits au développement d'une procédure en deux étapes, qui a permis la déprotection rapide de l'acide mésitylboronique (20 minutes), avec un

excellent rendement (88%). Ces conditions réactionnelles ont ensuite été appliquées à d'autres esters boroniques afin d'étudier la robustesse de cette méthode.

IV. Application de la réaction

IV.1. Protection des acides boroniques

Dû à des problèmes de purification de certains esters boroniques, les conditions réactionnelles de protection ont été légèrement modifiées par rapport à celles présentées dans le chapitre 2. La stœchiométrie des réactifs a notamment été inversée, et les esters boroniques formés ont, pour la plupart, été purifiés par chromatographie sur colonne de gel de silice modifiée (SiO₂-TMS).

Dans un premier temps, nous avons étudié la protection de l'acide phénylboronique **415a** ainsi que celle d'acides arylboroniques mono-, di- ou trisubstitués (Schéma 137). La réaction a bien fonctionné avec nos conditions opératoires et cela pour une grande majorité de substrats. Nous avons notamment constaté que les groupements présents en position *para* sont relativement bien tolérés, qu'ils soient électrodonneurs (**415b-e**, **415k-l**) ou électroattracteurs (**415f-j**, **415m-o**). Il est à noter que les plus faibles rendements obtenus pour les composés possédant un groupement 4-hydroxyle (**415c**, 34%) et 4-méthylsulfonyle (**415h**, 26%) s'expliquent par des difficultés de purification.

La position du groupement fonctionnel (R = Me, **416a-c** ; R = NO₂, **417a-c** ; R = I, **418a-b**) sur le cycle aromatique n'a pas impacté l'efficacité du procédé, et cela même lorsque des atomes volumineux tels que l'iode ou le brome se trouvaient en *ortho* de la fonction B(OR)₂ (**418b**, **419**).

L'utilisation d'acides arylboroniques 2,4-, 2,5- et 3,5-disubstitués a également conduit à l'obtention des esters boroniques correspondants, avec d'excellents rendements (**420a-b**, **420e-f**). Des difficultés plus importantes ont été rencontrées avec la synthèse des boronates **420c** et **420d**. En effet, ces derniers étaient en mélange avec des quantités non négligeables du sous-produit **414**. Dans les deux cas, nous n'avons pas observé de traces de dérivés de type 2,6-dihalogénophénol (sous-produit résultant d'une réaction d'oxydation), ce qui nous laisse suggérer que les esters boroniques ont été sujets à une réaction secondaire de protodéboration.

Enfin, la protection de deux acides arylboroniques 3,4,5-trisubstitués a également pu être accomplie avec de bons rendements en utilisant cette procédure (**420g-h**).

La stabilité thermique des boronates **415a-b-j** (R = H, OMe, F) a été étudiée à 60 °C et 90 °C dans l'acétonitrile. Comme dans le cas du composé **387**, nous n'avons pas observé de dégradation après 24 heures. Ces composés sont également stables dans des solvants contenant beaucoup d'eau tels que le DMSO, ainsi qu'en présence d'acide chlorhydrique 1 M.

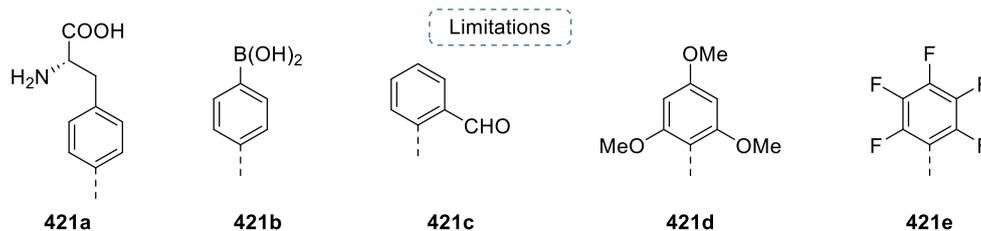
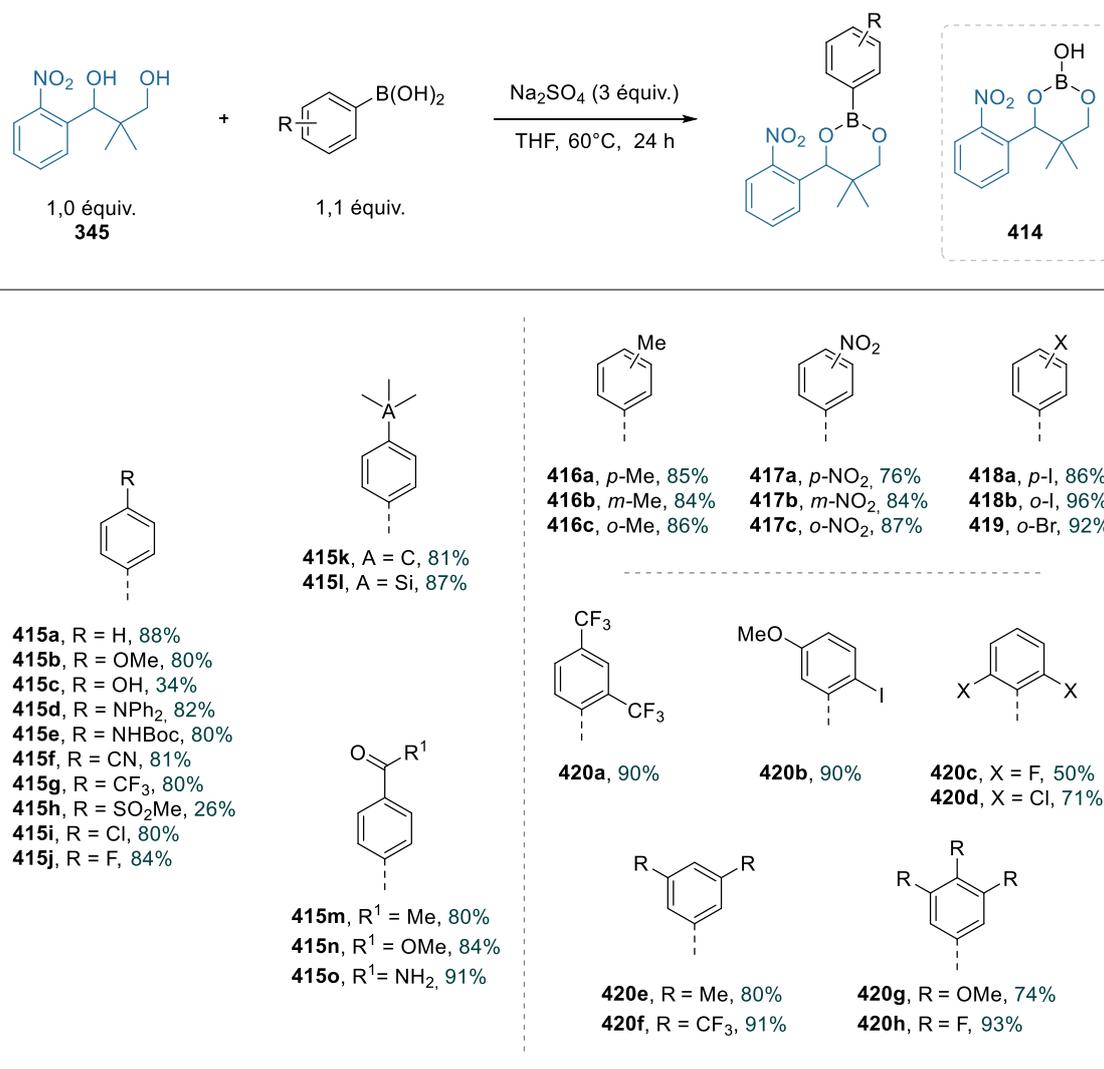
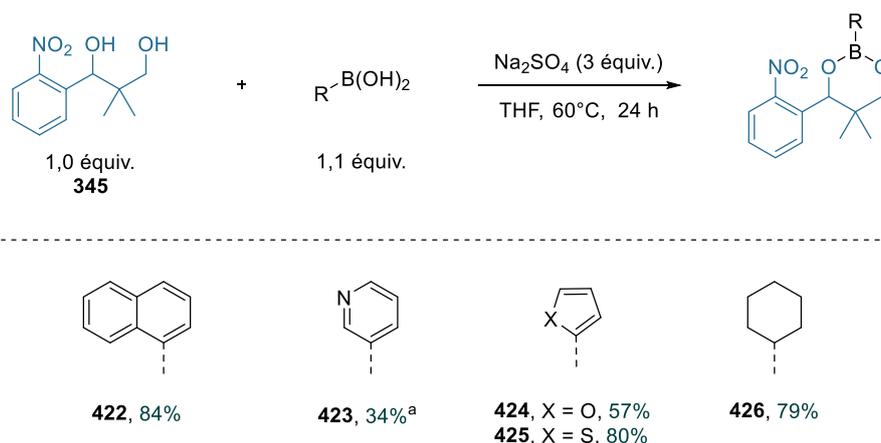


Schéma 137 : Protection d'acides arylboroniques avec le GPP de type *o*-NB **345**.

Quelques limites à l'application de cette réaction ont été rencontrées. Nous avons notamment échoué à obtenir les esters boroniques **421a-e** (Schéma 137). Pour le composé **421a**, cela s'explique par la faible solubilité de l'acide boronique dans la quasi-totalité des solvants, à l'exception de l'eau. En ce qui concerne les boronates **421b-c**, la réaction de protection a fonctionné, mais les méthodes de purification appliquées (chromatographie sur colonne, recristallisation et/ou précipitation) ne nous ont pas permis d'isoler les composés purs. Finalement, l'utilisation de cette procédure pour la synthèse des boronates **421d-e** n'a conduit qu'à la formation du produit de protodéboration **414**. De façon surprenante, pour le composé

421e, la formation de **414** a été limitée en réalisant la distillation azéotrope de l'eau à l'aide d'un Dean-Stark. Néanmoins, nous n'avons pas réussi à isoler le produit après réaction.

Par la suite, la réaction de protection a été étudiée avec des acides hétéroaryl-, cyclohexyl- et naphthylboroniques (Schéma 138). La protection de l'acide 1-naphtalène-boronique a conduit au boronate **422** avec un bon rendement (84%). Nous nous sommes ensuite intéressés à la protection d'acides hétéroarylboroniques, en débutant par l'acide 3-pyridinylboronique. Quelques difficultés ont été rencontrées pour la synthèse de **423** avec nos conditions standards, toutefois, elles ont été surmontées en modifiant la procédure opératoire (distillation azéotrope de l'eau). L'ester boronique a ainsi pu être isolé avec un rendement de 34% après recristallisation dans le toluène. La protection des acides 2-furanyl- et 2-thiénylboroniques a été accomplie avec des rendements modérés à satisfaisants. Il convient de noter que dans le cas de la synthèse de **424**, une quantité non négligeable de sous-produit de protodéboration (**414**) a été observée sur le spectre RMN ^1H du brut réactionnel, justifiant ainsi le plus faible rendement obtenu. Enfin, l'acide cyclohexylboronique a également été protégé avec le GPP **345** avec un bon rendement de 79%.



^a $\text{RB}(\text{OH})_2$ (1,02 équiv.), toluène, reflux, 6 h (Dean-Stark)

Schéma 138 : Protection d'acides naphthyl-, hétéroaryl- et alkylboroniques avec **345**.

IV.2. Photodéprotection des acides boroniques

Nous avons ensuite étudié l'étape de photodéprotection en réalisant l'irradiation des molécules précédemment synthétisées (Schéma 139).

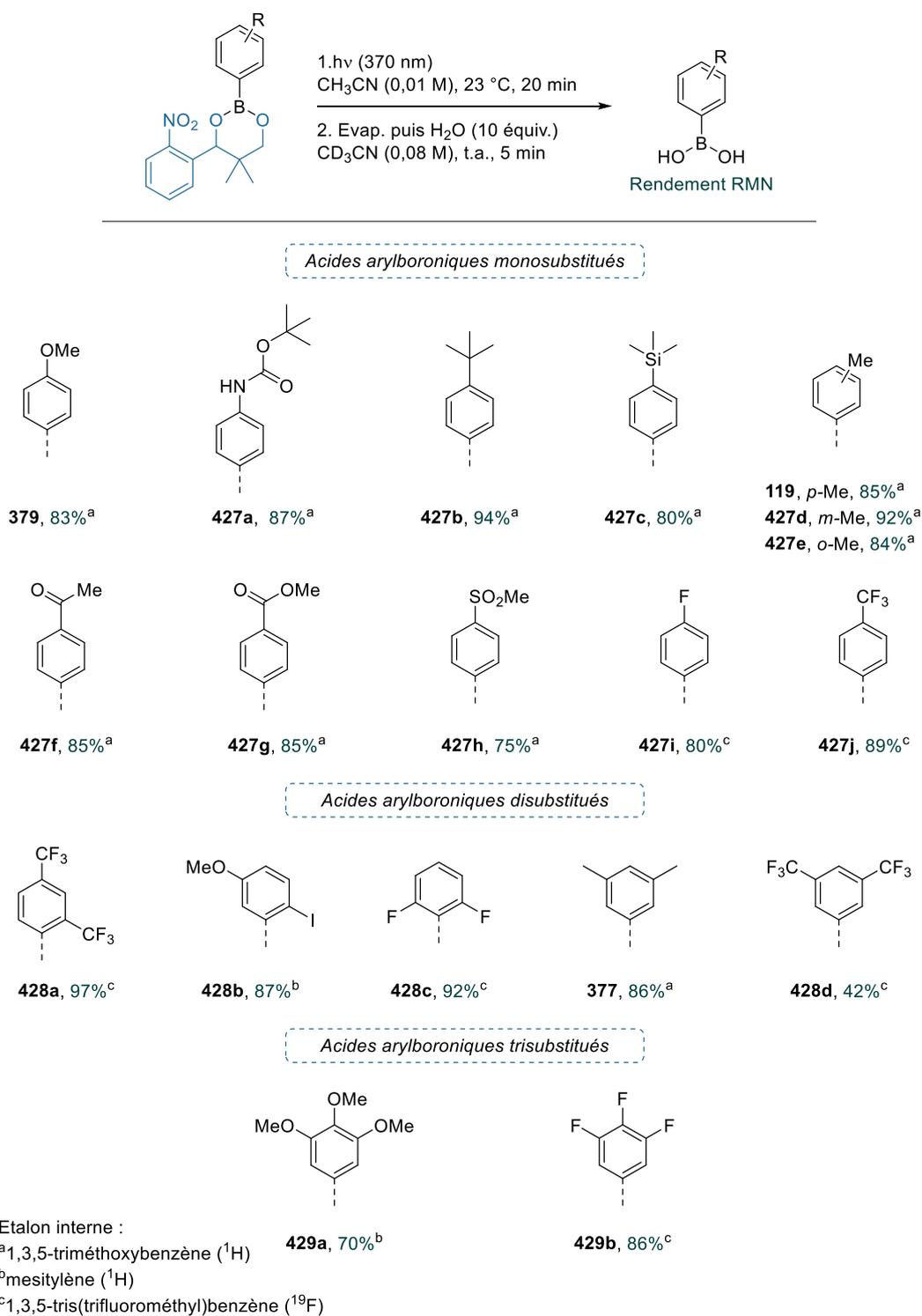


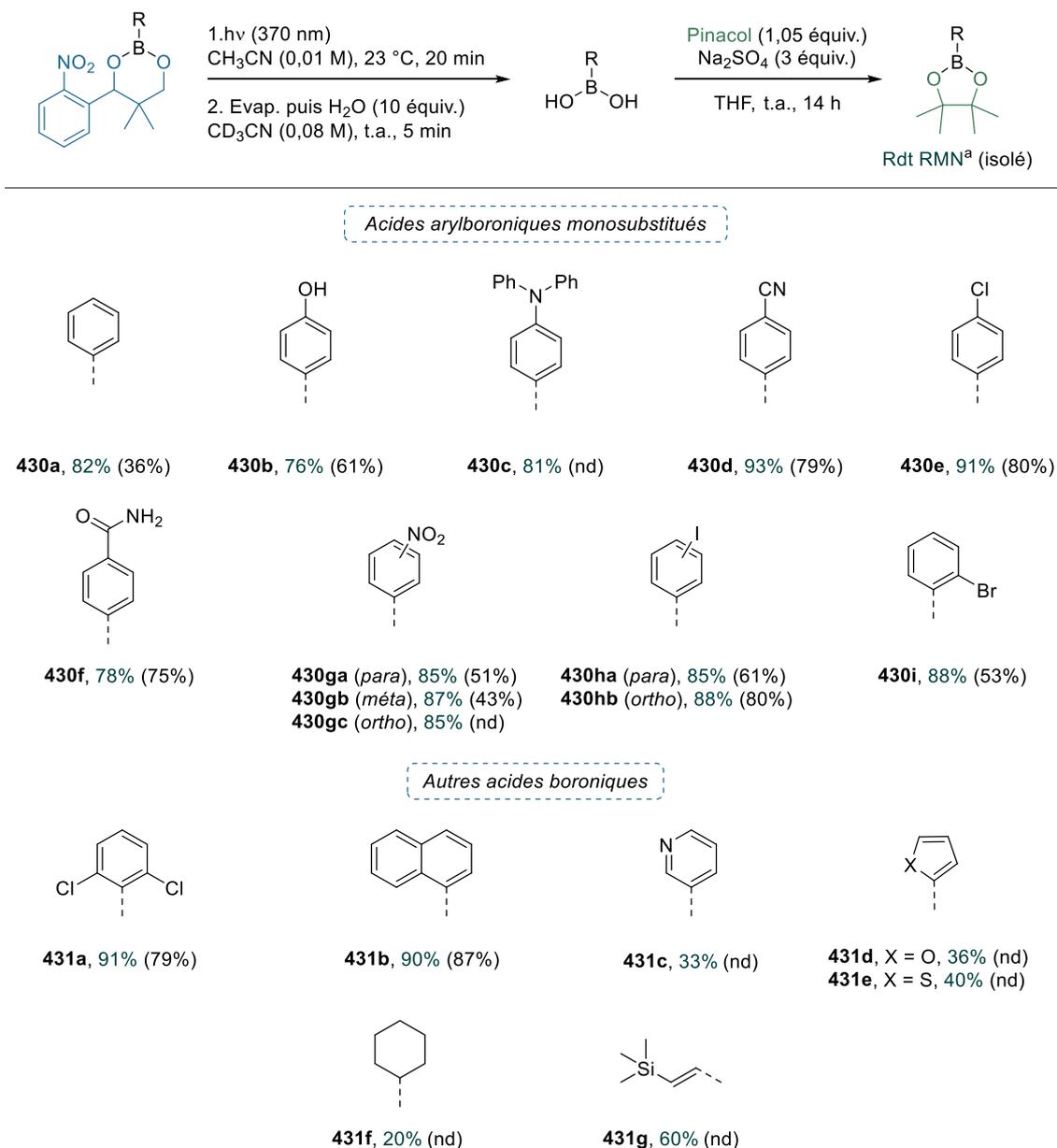
Schéma 139 : Exemplification de la réaction de photodéprotection.

Nous nous sommes tout d'abord intéressés à la photodéprotection d'acides arylboroniques substitués en position *para*. Une bonne tolérance aux groupements électrodonneurs (**379**, **427a-c**) et électroattracteurs (**427f-j**) a été observée (75 - 94%). En parallèle de ces expériences, la déprotection des isomères de l'acide tolylboronique a été étudiée (**119**, **427d-e**). La position du groupement méthyle sur le cycle aromatique n'a eu aucun impact sur la vitesse de photolibération, ainsi que sur l'efficacité globale du procédé (84 - 92%).

Cette procédure s'est également avérée efficace pour la déprotection de nombreux acides boroniques disubstitués. Parmi les exemples notables, la libération de l'acide 2,4-bis(trifluorométhyl)phénylboronique (**428a**) a été accomplie avec un excellent rendement de 97%. D'autres très bons résultats incluent la déprotection des acides 2-iodo-5-méthoxyphénylboronique (**428b**), 2,6-bis(difluoro)phénylboronique (**428c**) et 3,5-diméthylphénylboronique (**377**). Certaines limites ont toutefois été rencontrées avec l'acide 3,5-bis(trifluorométhyl)phénylboronique (**428d**), qui n'a été déprotégé qu'avec un rendement modéré de 42%, malgré une conversion presque totale du réactif (> 95%). Les analyses RMN ^1H et ^{19}F du brut réactionnel ont montré la présence de multiples sous-produits, pouvant être issus de réactions secondaires ou de la dégradation de l'acide boronique. De plus, une analyse RMN ^{11}B a confirmé la présence de plusieurs composés, avec quatre signaux observés sur le spectre (δ (ppm) = 27,8 (produit) ; 19,9 ($\text{B}(\text{OH})_3$) ; 7,5 ; 3,4).

Finalement, cette méthode a été appliquée à la libération de deux acides boroniques 3,4,5-trisubstitués. La présence de groupements méthoxy (**429a**), ou d'atomes de fluor (**429b**) a été bien tolérée et les produits ont été obtenus avec des rendements RMN bons à excellents (70 - 86%).

En parallèle de ces expériences, nous avons étudié la réaction avec des acides boroniques pour lesquels la détermination du rendement RMN ^1H s'est révélée difficile du fait de l'absence de signaux distincts sur les substrats, comme des groupements méthyles, méthoxy, etc. Après l'étape d'hydrolyse, les acides boroniques ont été protégés avec le pinacol, rendant ainsi possible la détermination des rendements RMN, mais aussi la purification des composés (Schéma 140).



^a étalon interne : 1,3,5-triméthoxybenzène

Schéma 140 : Photodéprotection d'acides boroniques suivie de la protection en boronates de pinacol.

Cette méthode a tout d'abord été appliquée à la déprotection de l'acide phénylboronique. Après 20 minutes d'irradiation puis hydrolyse du brut réactionnel, le mélange a été analysé. La conversion du réactif a été totale, le produit désiré a été formé, néanmoins nous avons cette fois encore observé la présence d'acide borique sur le spectre RMN ¹¹B. Le produit brut a par la suite été engagé dans une réaction de condensation avec le pinacol, en présence d'un agent déshydratant. L'addition d'un étalon interne en fin de réaction nous a permis de déterminer un rendement RMN de 82% pour le boronate de pinacol **430a**. Des pertes de

matière conséquentes ont toutefois été observées suite à la purification du brut réactionnel par chromatographie sur colonne de gel de silice, justifiant le faible rendement isolé (36%).

La réaction a ensuite été étudiée avec des esters arylboroniques monosubstitués. Des résultats plutôt satisfaisants ont été obtenus avec des substituants électrodonneurs (**430b-c**). Nous n'avons toutefois pas réussi à isoler le composé **430c**, qui se trouvait toujours en mélange avec la triphénylamine (produit de dégradation) après purification. Les groupements fonctionnels électroattracteurs tels que les nitriles (**430d**), les halogènes (**430e**, **430ha-hb**, **430i**), les amides (**430f**) ainsi que les nitro (**430ga-gc**) sont également bien tolérés, quelle que soit leur position sur le cycle aromatique. Comme dans le cas du boronate **430a**, des pertes de matière importantes ont été constatées au cours de la purification de certains dérivés. Cela a notamment été le cas pour chaque isomère de l'acide nitrophénylboronique, et plus particulièrement pour le dérivé *ortho*-substitué (**430gc**) qui n'a pas été récupéré en sortie de colonne.

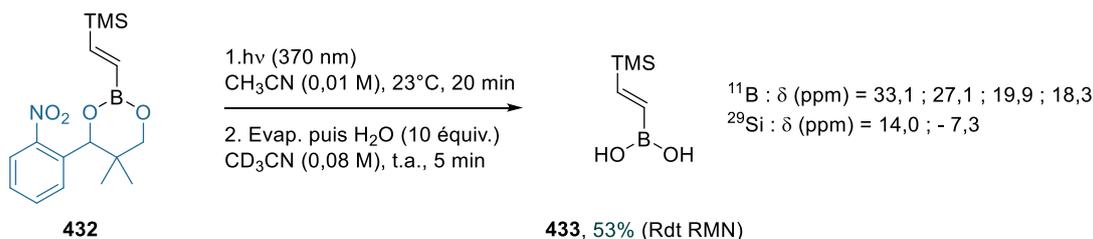
Dans la continuité des précédents exemples, la déprotection de l'acide 2,6-dichlorophénylboronique a été réalisée et a également bien fonctionné. Très peu d'impuretés ont été observées sur les spectres RMN ^1H et ^{11}B précédant l'étape de protection avec le diol, et le boronate de pinacol **431a** a été isolé avec un rendement très satisfaisant (79%). Il en a été de même lors du clivage de l'acide 1-naphtalène-boronique, dérivé pour lequel l'ester boronique correspondant **431b** a été isolé avec un rendement de 87%.

Les premières limites de cette réaction ont été rencontrées lors de l'utilisation d'esters boroniques possédant un groupement hétéroaryle. Des essais ont notamment été effectués avec des boronates porteurs d'un noyau pyridine (**423**), furane (**424**) et thiophène (**425**), néanmoins les rendements RMN déterminés pour les esters pinacoliques **431c-e** n'ont jamais excédé 40%. Ces résultats ne sont pas dus à un manque de réactivité des substrats puisque leur conversion a été totale. On peut l'expliquer par la faible stabilité des acides boroniques libérés, qui semblent majoritairement se dégrader à la suite des deux premières étapes de réaction. Des tests ont tout de même été réalisés pour purifier les bruts réactionnels après réaction avec le pinacol mais les esters boroniques n'ont pas été isolés.

Des observations similaires ont été faites suite à la déprotection de l'acide cyclohexylboronique. Cette fois encore, le brut réactionnel a été analysé avant de protéger le composé sous sa forme pinacolique. Bien que le signal correspondant à l'acide boronique ait été observé sur le spectre RMN ^{11}B ($\delta = 32,4$ ppm), nous avons également constaté la présence d'un signal de très forte intensité à 19,9 ppm correspondant à l'acide borique. Le faible rendement RMN déterminé après formation du boronate **431f** semble confirmer que l'acide boronique s'est majoritairement dégradé durant le processus de photodéprotection.

Finalement, la photolibération de l'acide (*E*)-(triméthylsilyl)éthénylboronique a aussi été étudiée sans ajout de pinacol. Bien que le rendement RMN déterminé pour **431g** reste modéré, ce dernier demeure plus encourageant que ceux obtenus avec des groupements hétéroaryles et cyclohexyle. Nous n'avons toutefois pas réussi à isoler le composé en fin de réaction, probablement à cause de sa dégradation sur le gel de silice.

Par ailleurs, un second test a été effectué avec ce même réactif, sans protection de l'acide boronique en fin de réaction (Schéma 141).



*Schéma 141 : Photodéprotection de l'acide (*E*)-(triméthylsilyl)éthénylboronique.*

Contrairement à l'acide vinylboronique qui est un composé peu stable et difficile à conserver, de par sa capacité à polymériser spontanément,²⁸³ le dérivé silylé **433** semble plus stable. En effet, aucune dégradation supplémentaire du produit n'a été observée après l'avoir conservé une nuit en solution dans le tube RMN.

Les analyses RMN du brut réactionnel indiquent par ailleurs la présence de divers sous-produits, dont au moins quatre dérivés du bore et deux composés silylés. A la vue des déplacements chimiques observés en RMN du bore, nous pouvons affirmer que le produit **433** ($\delta = 27,1$ ppm) se trouve en mélange avec l'acide borique ($\delta = 19,9$ ppm) ainsi qu'avec un autre composé de type $\text{B}(\text{OR})_3$ ($\delta = 18,3$ ppm).

V. Conclusion

Au cours de cette partie, la déprotection de l'acide mésitylboronique a été étudiée à 365 nm, à partir de neuf substrats possédant un ou deux groupements photoclicables. Les boronates-1,3 symétriques ont conduit à la libération de l'acide boronique avec de très bons rendements RMN, tandis que les résultats ont été un peu plus mitigés avec les sept autres esters boroniques (Schéma 142).

²⁸³ F. Kerins, D. F. O'Shea, *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 4968–4971.

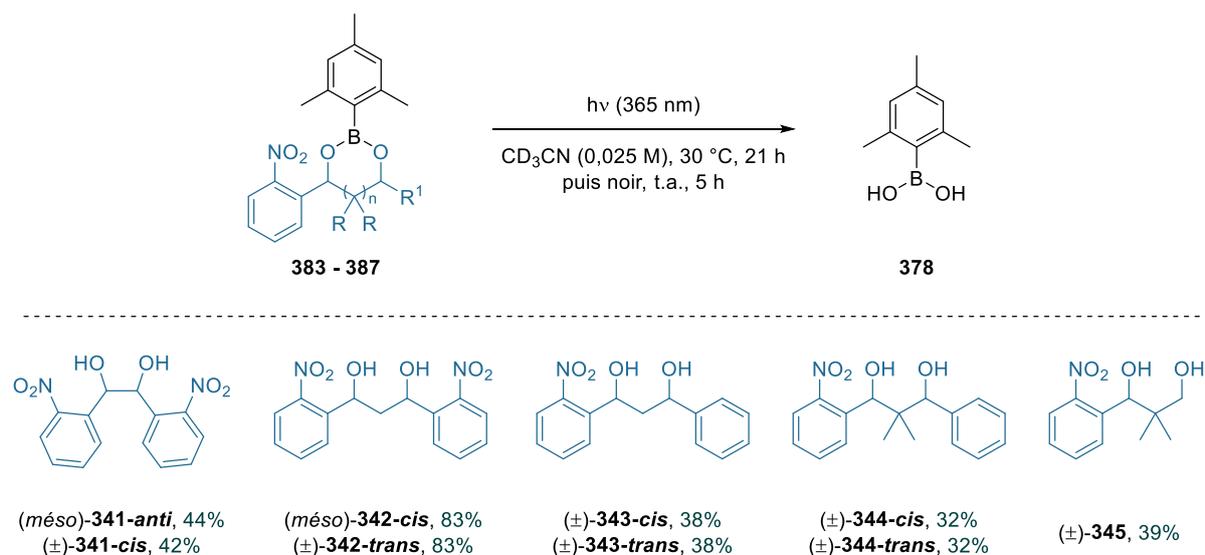


Schéma 142 : Rendements RMN obtenus pour la photodéprotection de **378**.

Les difficultés de synthèse rencontrées avec le diol **342** (18 - 35% sur deux étapes) ainsi qu'avec les esters boroniques correspondants (28 - 30%), ont toutefois limité son utilisation comme groupement protecteur photolabile. Par conséquent, nous nous sommes intéressés à l'utilisation d'un autre diol pour réaliser l'optimisation et l'exemplification de la réaction. Les nombreux avantages présentés par le diol non symétrique **345** (facilité de synthèse, stabilité des esters boroniques formés, etc) ont fait de ce composé le groupement de choix pour la suite de nos recherches.

Les conditions réactionnelles ont ensuite été optimisées afin d'améliorer le rendement de photodéprotection. L'étude de divers paramètres opératoires, incluant la source lumineuse, la concentration ainsi que l'addition d'eau ont entraîné une augmentation considérable du rendement de photodéprotection sur petite échelle ($6 \cdot 10^{-3}$ mmol). Ce dernier a atteint une valeur de 81% après seulement 1 h 30 de réaction pour l'acide mesitylboronique (Schéma 143).

Cette procédure n'a toutefois pas été efficace sur une échelle un peu plus importante ($7,5 \cdot 10^{-2}$ mmol), puisqu'une diminution considérable du rendement a été observée. Les conditions réactionnelles ont par conséquent été de nouveau optimisées, et le développement d'une méthodologie en deux étapes (irradiation puis hydrolyse) a permis de déprotéger l'acide mesitylboronique avec d'excellents rendements (85 - 88%) et sur des temps de réaction encore plus courts.

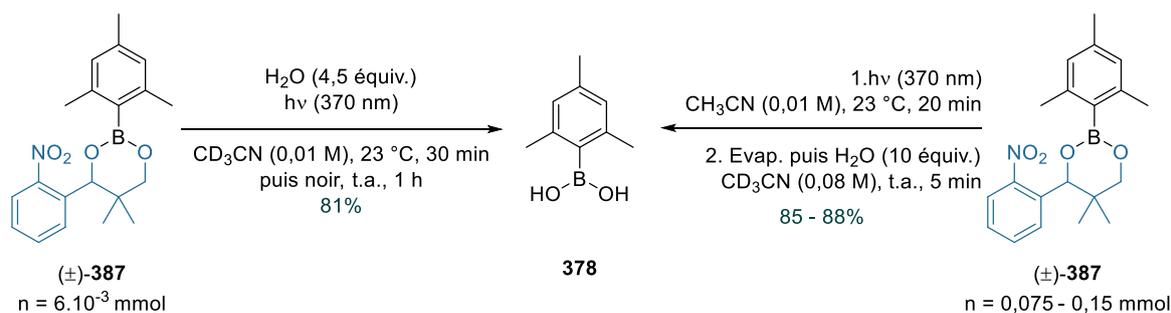


Schéma 143 : Conditions optimales développées pour la photodéprotection de **378**.

Divers acides boroniques ont ensuite été protégés avec le groupement photolabile **345**. Les esters boroniques correspondant ont été isolés avec des rendements faibles à excellents (26 - 96%).

Ces composés ont ensuite été soumis à un *stimulus* lumineux et leur comportement vis-à-vis de nos conditions réactionnelles a été étudié. La photodéprotection des acides arylboroniques mono-, di- ou trisubstitués a particulièrement bien fonctionné (70 - 97%). Seul l'acide 3,5-bis(trifluorométhyl)phénylboronique a été libéré avec un rendement plus faible (42%), cela s'expliquant en partie par la dégradation du produit.

Cette procédure s'est également avérée efficace pour la photodéprotection de l'acide 1-naphtalène-boronique (90%), et des résultats encourageants ont été obtenus avec un dérivé de type vinylboronique (53 - 60%).

Quelques limites sont toutefois rencontrées avec la déprotection d'acides hétéroaryl- et alkylboroniques (20 - 40%). Ces composés possèdent une stabilité relativement faible et ont majoritairement été protodéborés durant ce processus. Une source lumineuse moins puissante nécessiterait probablement d'être employée pour pallier cette dégradation.

En résumé, nous avons développé une méthode permettant la photodéprotection d'une quarantaine d'acides boroniques avec des rendements modérés à excellents (20 - 97%). L'atout majeur de ce procédé réside dans la rapidité de la réaction, puisque seules 20 minutes sont nécessaires au clivage des molécules.

PARTIE B : PERSPECTIVE D'APPLICATION AUX ACIDES BORINIQUES

I. Les acides boriniques

Malgré une réactivité et des propriétés intéressantes, les acides boriniques n'ont été que très peu étudiés par rapport aux autres dérivés borés. Ces composés trivalents possèdent deux liaisons C–B et une liaison B–O, structure qui leur confère théoriquement une acidité de Lewis supérieure à celle des acides boroniques.

Les acides boriniques trouvent aujourd'hui applications dans plusieurs domaines. Ils peuvent être utilisés comme partenaires dans des réactions de couplage croisé,²⁸⁴ ou de C–H arylation,²⁸⁵ mais également comme agents bioactifs.²⁸⁶ Les acides boriniques sont également grandement employés dans le domaine de la catalyse de par leur capacité à se lier de façon sélective et réversible à des diols.²⁸⁷ Ces composés organoborés peuvent aussi être utilisés comme catalyseurs pour l'ouverture régiosélective d'époxydes.²⁸⁸

I.1. Méthodes de synthèse

Trois méthodes principales permettent de préparer les acides boriniques et leurs dérivés (borinates, acides boriniques tétracoordinés). Ces dernières vont se différencier par le nombre de liaisons C–B formées ou rompues durant la transformation, ainsi que par l'agent de borylation employé (Figure 29).

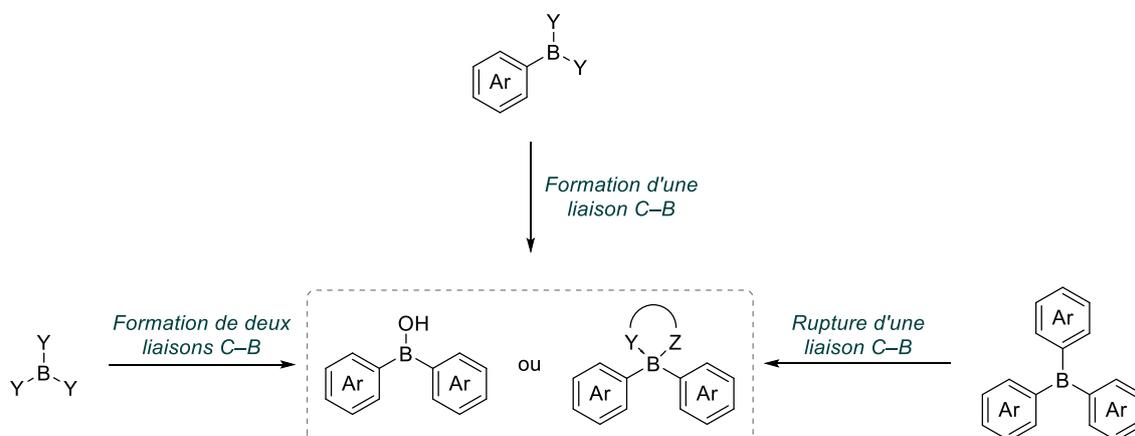


Figure 29 : Méthodes générales de synthèse des acides boriniques et de leurs dérivés tétraédriques.

²⁸⁴ X. Chen, H. Ke, G. Zou, *ACS Catal.* **2014**, *4*, 379–385.

²⁸⁵ J. Hubrich, T. Himmler, L. Rodefied, L. Ackermann, *Adv. Synth. Catal.* **2015**, *357*, 474–480.

²⁸⁶ (a) A. Hofer, G. Kovacs, A. Zappatini, M. Leuenberger, M. A. Hediger, M. Lochner, *Bioorg. Med. Chem.* **2013**, *21*, 3202–3213. (b) A. Z. Suzuki, S. Ozaki, J. I. Goto, K. Mikoshiba, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2010**, *20*, 1395–1398.

²⁸⁷ (a) D. Lee, M. S. Taylor, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 3724–3727. (b) M. S. Taylor, *Acc. Chem. Res.* **2015**, *48*, 295–305.

²⁸⁸ (a) G. Wang, G. E. Garrett, M. S. Taylor, *Org. Lett.* **2018**, *20*, 5375–5379. (b) G. Wang, M. S. Taylor, *Adv. Synth. Catal.* **2020**, *362*, 398–403.

Les acides boriniques sont des composés plutôt instables qui vont notamment être plus sensibles à l'oxydation et à la protodéboration que les acides boroniques, ce qui va limiter leur stockage sur le long terme. De plus, il est difficile de purifier les acides boriniques par chromatographie sur colonne de gel de silice puisque ces derniers vont généralement se dégrader sur ce support.

L'une des méthodes alternatives les plus couramment employées pour purifier, mais également pour conserver les acides boriniques, réside dans la formation de complexes avec des molécules telles que les aminoalcools. L'éthanolamine est l'un des dérivés les plus couramment utilisés pour réaliser cette complexation, puisque son addition au mélange réactionnel va généralement conduire à la précipitation du complexe **435** (Schéma 144). Ce dernier peut ensuite être facilement isolé par simple filtration.²⁸⁹

De par la présence d'une liaison de coordination B–N, les aminoborinates **435** sont relativement stables, ce qui va simplifier leurs conditions de stockage. Un point intéressant est que l'acide borinique **434** pourra être simplement libéré en réalisant un traitement en conditions acides. Il faudra toutefois veiller à ce que les conditions employées soient douces afin d'éviter une potentielle réaction secondaire de protodéboration.

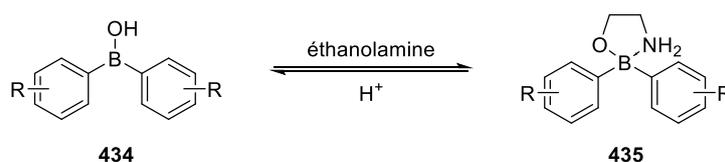


Schéma 144 : Synthèse de complexes de type 2-aminoéthoxy(organo)borate **435**.

Par la suite, seules les réactions permettant la synthèse d'acides diarylboriniques symétriques et non cycliques seront présentées.

I.1.1. Formation de deux liaisons carbone–bore

I.1.1.1. Addition nucléophile d'un organolithien/organomagnésien sur un réactif boré

L'addition de deux équivalents d'un dérivé organométallique (organolithien, organomagnésien), sur un électrophile boré (trialkylborate, halogénoborane, aminoborane), est une voie de synthèse couramment employée pour préparer les acides diarylboriniques symétriques. Néanmoins, l'efficacité du procédé peut considérablement varier selon la source électrophile employée.

²⁸⁹ C. Guan, L. Huang, C. Ren, G. Zou, *Org. Process Res. Dev.* **2018**, 22, 824–828.

1.1.1.1.1. Utilisation des trialkylborates

La synthèse de composés organoborés à partir de trialkoxyboranes a fait l'objet de nombreuses études au cours des dernières décennies. Comme discuté dans le chapitre 2, ces réactifs permettent généralement d'obtenir les acides boroniques avec une grande pureté et de bons rendements. Cela s'explique par le fait que l'alkoxyborane est habituellement présent en excès dans le milieu, et que cet excès peut être facilement éliminé suite à l'hydrolyse du mélange réactionnel. Dans le cas de la synthèse des acides boroniques, la stœchiométrie des réactifs est inversée puisque deux équivalents de l'espèce organométallique sont requis : le premier va s'ajouter sur le trialkoxyborane et former l'ester boronique, après élimination de l'alkoxyde métallique (Schéma 145).²⁹⁰ Le second équivalent permettra quant à lui d'obtenir l'ester borinique. Les borinates sont cependant plus électrophiles que les esters boroniques. Afin d'éviter un phénomène de polyaddition qui pourrait conduire à la formation d'un triarylbore ou d'un tétraarylbore, le contrôle des conditions réactionnelles (stœchiométrie, température, vitesse d'addition de R¹M) sera primordial.

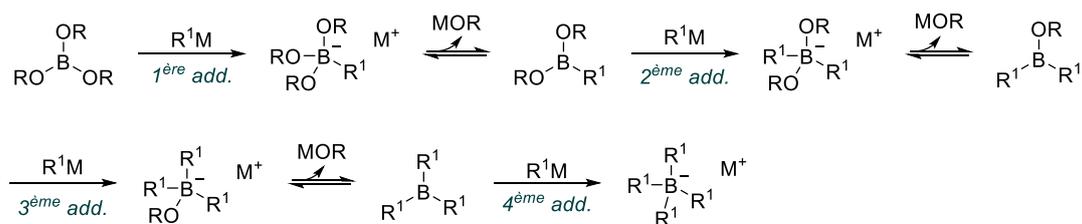
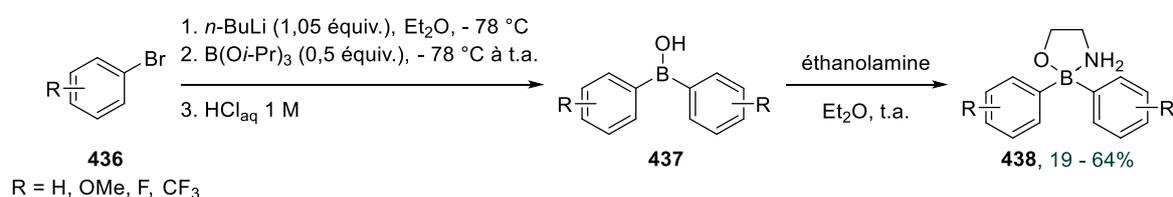


Schéma 145 : Addition d'espèces organométalliques sur des trialkoxyboranes.

Ainsi, la réaction sera réalisée dans des conditions cryogéniques lorsqu'elle nécessitera la formation et l'utilisation d'organolithiens (Schéma 146). Cette méthodologie a notamment permis à M. Lochner et son équipe de synthétiser plusieurs acides boroniques dérivés de l'éthanolamine avec des rendements faibles à modérés (19 - 64%).^{286a}

Schéma 146 : Synthèse de complexes 2-aminoéthoxy(organo)borates par addition nucléophile d'un organolithien sur B(Oi-Pr)₃.

Comme dans le cas de la synthèse des acides boroniques, l'emploi d'organomagnésiens va généralement permettre de s'affranchir des conditions cryogéniques puisque ces composés sont moins nucléophiles. Par exemple, G. Zou et son équipe ont réalisé la synthèse de divers

²⁹⁰ V. Hessel, C. Hofmann, H. Löwe, A. Meudt, S. Scherer, F. Schönfeld, B. Werner, *Org. Proc. Res. Dev.* **2004**, *8*, 511–523.

acides boriniques par addition nucléophile d'organomagnésiens sur le borate de tri-*n*-butyle, à 40°C, suivie d'une hydrolyse en conditions acides (Schéma 147). Les dérivés borés ont ensuite été purifiés par formation de complexes dérivés de l'éthanolamine (**440**), suivie d'une seconde hydrolyse en milieu acide (73 - 80%).²⁹¹

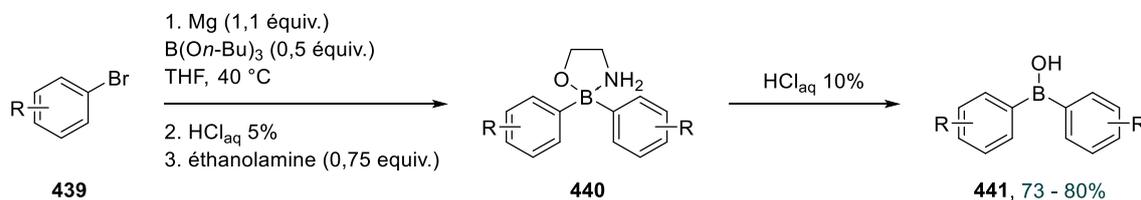


Schéma 147 : Exemples de conditions réactionnelles utilisées pour la synthèse d'acides diarylboriniques 441.

Sur des exemples identiques (R = H, 4-OMe, 4-F), les rendements obtenus avec les organomagnésiens ont été bien meilleurs qu'avec les organolithiens. La simplification des conditions opératoires apportée par l'emploi des organomagnésiens, combinée à la diminution du phénomène de polyaddition et à l'augmentation des rendements, justifie ainsi l'utilisation plus importante de cette seconde méthodologie de nos jours.

1.1.1.1.2. Utilisation d'halogénures de bore

Outre les trialkoxyboranes, il est également possible d'utiliser les halogénures de bore comme électrophiles. Néanmoins, ces composés sont bien plus réactifs de par l'augmentation de l'acidité de Lewis sur l'atome de bore. Leur emploi est donc limité, mais relativement adapté pour la synthèse d'acides diarylboriniques encombrés ou possédant des aryles substitués par des groupements électroattracteurs. Comme représenté sur le Schéma 148, trois acides diarylboriniques 1,3,5-trisubstitués ont notamment été aisément préparés avec cette méthode.²⁹² L'addition nucléophile des organomagnésiens dérivés de **442a-b**, sur le diéthyléthérate de trifluorure de bore, a permis la synthèse des intermédiaires diarylfluoroboranes **443a-b** avec de très bons rendements. L'hydrolyse de ces composés a par la suite conduit à la formation des acides boriniques correspondants **444a-b**.

L'acide bis-(1,3,5-(trifluorométhyl)phényl)borinique **444c** a quant à lui été synthétisé par addition de l'organolithien dérivé de **442c** sur le trichlorure de bore. De façon similaire aux précédents dérivés, l'intermédiaire **443c** (X = Cl) a été isolé avec un rendement plutôt satisfaisant. Ce dernier a ensuite été hydrolysé pour fournir **444c** avec un rendement presque quantitatif.

²⁹¹ X. Chen, H. Ke, Y. Chen, C. Guan, G. Zou, *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 7572–7578.

²⁹² E. Le Coz, Z. Zhang, T. Roisnel, L. Cavallo, L. Falivene, J. F. Carpentier, Y. Sarazin, *Chem. Eur. J.* **2020**, *26*, 3535–3544.

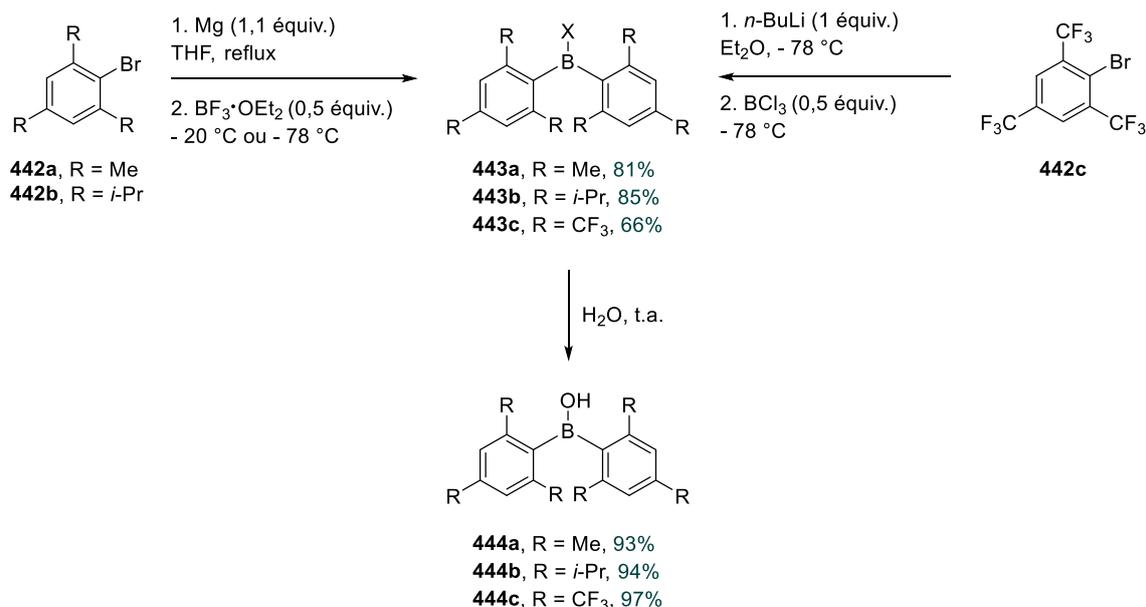


Schéma 148 : Synthèse d'acides diarylboriniques encombrés par utilisation de $\text{BF}_3\cdot\text{OEt}_2$ et de BCl_3 .

I.1.1.1.3. Utilisation d'aminoboranes

Finalement, comme dans le cas des acides boroniques, les aminoboranes représentent une source électrophile de choix pour la synthèse des acides boroniques. En effet, ces composés seront suffisamment électrophiles pour réagir avec deux équivalents d'un réactif de Grignard, mais une troisième addition n'a pour l'instant jamais été observée.

La première utilisation d'aminoboranes pour la synthèse d'acides boroniques a été reportée dans les années 1960, par G. E. Coates et J. G. Livingstone (Schéma 149a).²⁹³ Une dizaine d'acides diarylboriniques **447** ont été préparés, avec des rendements modérés à excellents (45 - 88%), par addition d'organomagnésiens sur le diphenylaminodichloroborane ($\text{Cl}_2\text{B}-\text{NPh}_2$).

Par la suite, notre groupe a montré que de bons résultats pouvaient être obtenus avec un autre aminoborane, le DIPOB **449**. Celui-ci pourra être directement employé comme réactif,²⁹⁴ ou être généré *in situ* par déshydrogénation du DIPAB **450** en présence d'une quantité catalytique d'organomagnésien (Schéma 149b).²⁹⁵ Le cycle catalytique décrivant le mécanisme de déshydrogénation peut être consulté dans le chapitre 2 (voir Schéma 119). Ces deux méthodes ont permis d'isoler les acides boroniques sous la forme de complexes dérivés de l'éthanolamine **453** et de la 8-hydroxyquinoléine **454**, avec des rendements bons à excellents. Finalement, l'acide 3-hydroxypicolinique **455** a également été employé pour la synthèse d'un

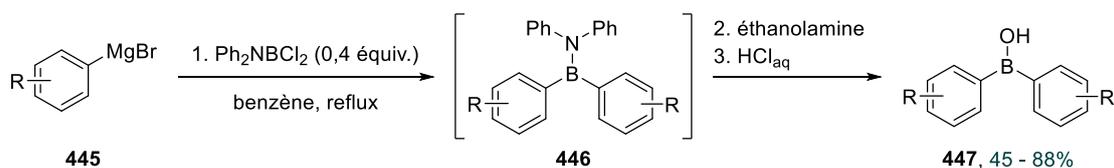
²⁹³ G. E. Coates, J. G. Livingstone, *J. Chem. Soc.* **1961**, 4909–4911.

²⁹⁴ L. Marciasini, B. Cacciottolo, M. Vaultier, M. Pucheault, *Org. Lett.* **2015**, *17*, 3532–3535.

²⁹⁵ J. Richard, M. Birepinte, J. B. Charbonnier, V. Liautard, S. Pinet, M. Pucheault, *Synthesis*, **2017**, *49*, 736–744.

agent antibactérien et anti-inflammatoire (AN0128).²⁹⁴ Le composé bioactif a été obtenu avec un rendement très satisfaisant de 74%.

(a) G. E. Coates et J. G. Livingstone (1961) :



(b) M. Pucheault *et al.* (2015, 2017) :

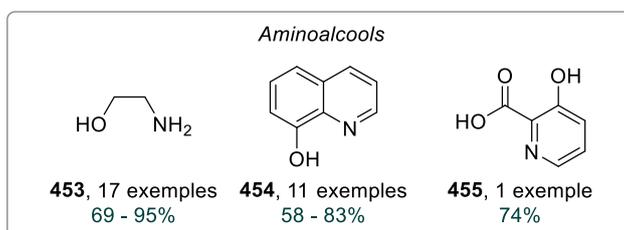
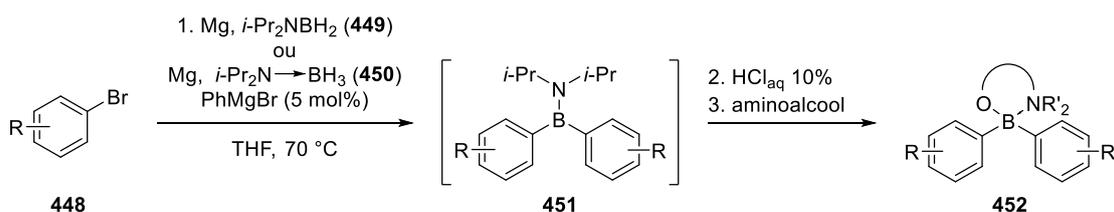


Schéma 149 : Synthèse d'acides boriniques symétriques à partir d'aminoboranes.

1.1.1.2. Autres méthodes

L'addition nucléophile d'un organolithien ou d'un organomagnésien sur un électrophile boré est de loin la méthode la plus employée pour synthétiser les acides diarylboriniques. Néanmoins, cette voie de synthèse présente quelques faiblesses quant à la tolérance aux groupements fonctionnels, ce qui limite considérablement son application.

Afin de pallier cet inconvénient, d'autres méthodes permettant d'accéder aux acides boriniques ont été développées. Parmi les exemples notables, M. Tobisu et son équipe ont récemment reporté la synthèse de divers acides boriniques par diarylation du diéthylaminoborane **456**, catalysée au palladium (Schéma 150).²⁹⁶ Les composés ont été isolés sous la forme de complexes dérivés de la 8-hydroxyquinoléine (**459**) avec des rendements modestes. Un point intéressant est que la réaction est compatible avec une fonction ester (**459e**), bien que le rendement isolé soit relativement faible.

²⁹⁶ R. Shimazumi, T. Igarashi, M. Tobisu, *Chem. Lett.* **2020**, 49, 760–763.

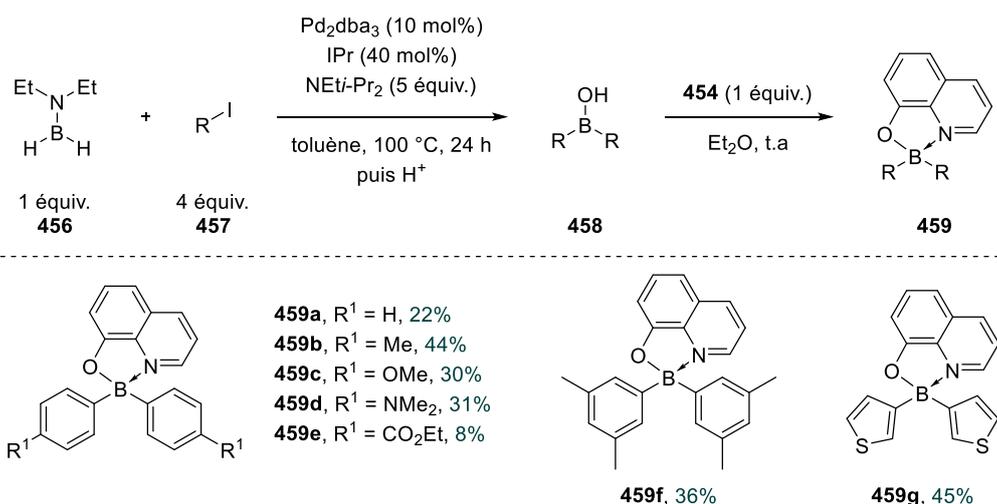


Schéma 150 : Synthèse d'acides boriniques par diarylation du diéthylaminoborane catalysée au palladium.

Une voie alternative pour préparer ces composés organoborés consiste à réaliser la substitution électrophile aromatique d'organosilanes ou d'organostanniques avec un électrophile boré. Ce dernier va réagir en position *ipso*, ce qui va conduire à un échange Sn/Si avec l'atome de bore.

En 1984, F. G. Thorpe et J. C. Podesta ont montré que les diboranes réagissent avec les arylstanniques **460** pour donner les acides boriniques symétriques **461** avec des rendements modestes (Schéma 151).²⁹⁷ Pour la majeure partie des essais réalisés, l'acide borinique a été obtenu en mélange avec l'acide boronique, ce qui explique ces résultats.

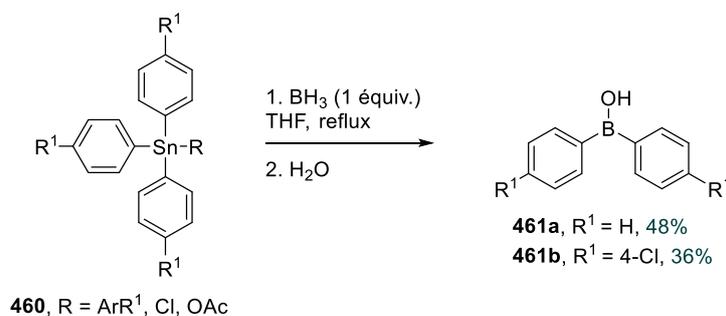


Schéma 151 : Synthèse d'acides boriniques par transmétallation Sn/B.

Cette méthodologie n'a toutefois été que très peu étudiée et n'est que rarement employée de nos jours.

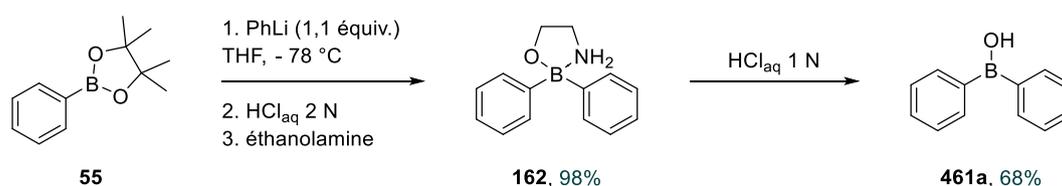
²⁹⁷ G. M. Pickles, T. Spencer, F. G. Thorpe, A. B. Chopra, J. C. Podesta, *J. Organomet. Chem.* **1984**, *260*, 7–15.

I.1.2. Formation d'une seule liaison carbone–bore

Bien que cette approche soit principalement utile à la synthèse d'acides diarylboriniques non symétriques ou à celle de composés cycliques, quelques méthodes peuvent être naturellement appliquées à la préparation de dérivés symétriques.

I.1.2.1. Addition nucléophile d'un organolithien/organomagnésien sur un boronate

Cette voie de synthèse est étroitement liée à celle précédemment introduite avec les trialkylborates. L'unique différence provient de la source de bore électrophile employée, qui va cette fois-ci être un ester boronique. On ne dénombre toutefois que très peu d'exemples d'acides boriniques symétriques synthétisés par cette méthode. Récemment, l'acide diphenylborinique **461a** a été synthétisé par addition du phényllithium sur le phénylboronate de pinacol **55** (Schéma 152).²⁹⁸ L'intermédiaire dérivé de l'éthanolamine (**162**) a d'abord été isolé avec un rendement de 98%, puis l'hydrolyse de ce composé a conduit au composé d'intérêt.



*Schéma 152 : Synthèse de l'acide diphenylborinique par addition du phényllithium sur le phénylboronate de pinacol **55**.*

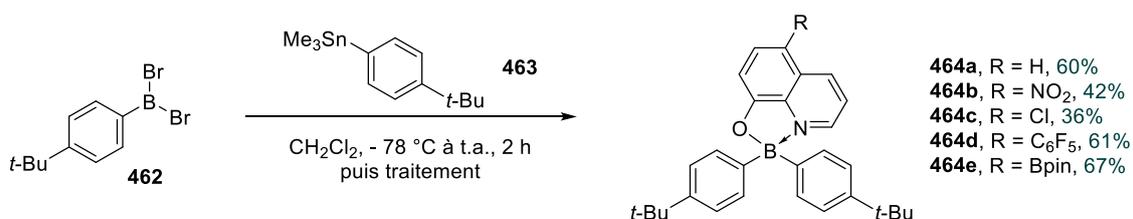
I.1.2.2. Substitution électrophile aromatique avec des aryldihalogénoboranes

Parmi les autres voies de synthèse pouvant être envisagées, les acides boriniques peuvent être préparés par transmétallation d'un organostannique avec un aryldihalogénoborane.

F. Jäkle et son équipe se sont notamment intéressés à la luminescence de plusieurs complexes dérivés de la 8-hydroxyquinoléine (Schéma 153).²⁹⁹ Les composés **464** ont été préparés par transmétallation de l'organoétain **463** avec le 4-(*tert*-butyl)phényldibromoborane **462**, suivie d'un traitement avec divers dérivés de la 8-hydroxyquinoléine. Les rendements obtenus ont été modérés à satisfaisants.

²⁹⁸ B. Gatin-Fraudet, R. Ottenwelter, T. Le Saux, S. Norsikian, M. Pucher, T. Lombès, A. Baron, P. Durand, G. Doisneau, Y. Bourdreux, B. I. Iorga, M. Erard, L. Jullien, D. Guianvarc'h, D. Urban, B. Vauzeilles, *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* **2021**, *118*, 2107503118.

²⁹⁹ Y. Qin, I. Kiburu, S. Shah, F. Jäkle, *Org. Lett.* **2006**, *8*, 5227–5230.

Schéma 153 : Synthèse des complexes **464** par transmétallation Sn/B.

I.1.2.3. Migration d'un groupement organique induit par un ligand

Récemment, K. I. Lee et ses collaborateurs ont décrit une méthode de synthèse des dérivés d'acides boroniques tétraédriques sans métaux (Schéma 154).³⁰⁰ La réaction est relativement simple à mettre en œuvre puisqu'elle ne nécessite l'utilisation que d'un ligand, en combinaison avec une base et un large excès d'acide boronique. De bons résultats ont été obtenus avec des substrats possédant un substituant électroattracteur ou électrodonneur sur le cycle aromatique (**465a**). L'utilisation des acides 4-vinylphényl et 2-benzothiénylboroniques a également été un succès et les complexes correspondants (**465b**, **465c**) ont été isolés avec des rendements satisfaisants (66 - 76%). Les auteurs ont également examiné la réaction avec des acides alcénylboroniques. Cette dernière a particulièrement bien fonctionné avec l'acide styrylboronique (79%) tandis que l'utilisation d'espèces non stabilisées (R¹ = H, alkyle) a conduit à des rendements plus modérés. De premières études mécanistiques suggèrent que la réaction procède par la formation d'un complexe ate, et par le transfert concomitant d'un groupement organique.

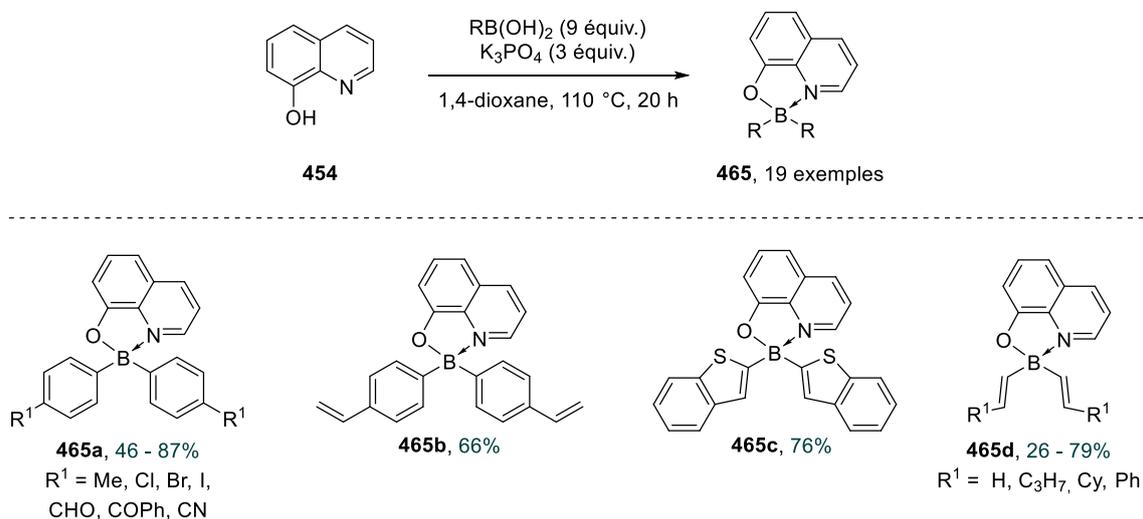
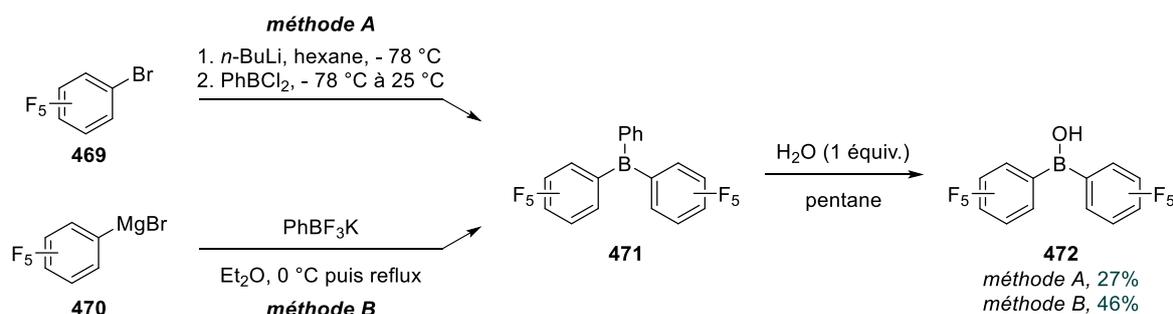


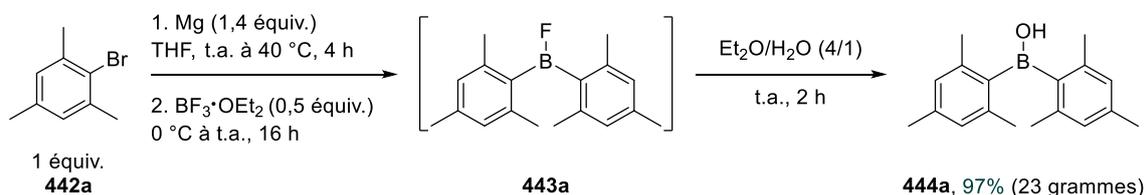
Schéma 154 : Synthèse de complexes de bore sans métaux.

³⁰⁰ V. S. Sadu, H. R. Bin, D. M. Lee, K. I. Lee, *Sci. Rep.* **2017**, 7, 242.

Schéma 156 : Synthèse de l'acide bis(pentafluorophényl)borinique **472**.

I.2. Préparation d'acides diarylboriniques symétriques

Au cours de notre étude sur la photodéprotection des acides boroniques, le choix du GPP ainsi que l'optimisation des conditions opératoires ont été réalisés avec un acide boronique modèle, porteur d'un groupement mésityle. Pour ces recherches, nous avons décidé de conserver l'utilisation de ce cycle aromatique, ce qui nous a amenés à synthétiser l'acide dimésitylborinique. Ce composé a été préparé par addition nucléophile de l'organomagnésien dérivé de **442a** sur le diéthylétherate de trifluorure de bore, suivie par l'hydrolyse de l'intermédiaire diarylfuoroborane **443a** (Schéma 157).²⁹² La réaction a particulièrement bien fonctionné et cela même sur grande échelle, ce qui nous a permis d'isoler 23 grammes du dérivé **444a** avec un rendement quasi quantitatif.

Schéma 157 : Synthèse de **444a** par addition nucléophile de ArMgBr sur BF₃•OEt₂.

Nous nous sommes ensuite intéressés à la synthèse d'autres acides diarylboriniques symétriques possédant des groupements fonctionnels variés. La plupart des molécules ciblées ont déjà été préparées au sein de notre laboratoire par addition d'un organomagnésien sur le DIPOB. Nous avons par conséquent privilégié cette méthode pour les obtenir.

Dans un premier temps, nous avons réalisé la synthèse de l'acide bis(4-méthoxyphényl)borinique **474a** (Schéma 158). Ce dernier a été formé par addition de l'organomagnésien dérivé de **473a**, sur le DIPOB généré *in situ* par déshydrogénation du DIPAB. La cristallisation spontanée du produit désiré, après traitement du brut réactionnel et évaporation du solvant, nous a permis d'isoler directement **474a** par filtration (70%).

Les acides boroniques qui ont ensuite été préparés n'ont pas présenté des caractéristiques de cristallisation semblables à celles du dérivé **474a**. Par conséquent, ces derniers ont été purifiés par formation d'éthylaminoborinates et ont été conservés sous cette forme.

C'est ainsi que nous avons notamment préparé l'amino-2-éthyle diphénylborinate **475b** (2-APB). Après hydrolyse et traitement du brut réactionnel, l'acide borinique se trouvait en mélange avec une certaine quantité d'acide boronique. L'addition d'éthanolamine a conduit à la précipitation du dérivé **475b** qui a pu être isolé par filtration, avec un rendement de 65%.

La réaction a ensuite été étudiée avec le 4-chlorobromobenzène (**473c**). Cette fois-ci, l'analyse par RMN ^1H du brut réactionnel n'a montré la présence que de traces d'acide boronique. La purification du composé par ajout de l'éthanolamine a cette fois encore bien fonctionné, et le borinate **475c** a pu être isolé avec un bon rendement (70%). L'utilisation d'un bromure d'aryle 3,4-disubstitué par des atomes de chlore (**473d**) a également donné des résultats satisfaisants, néanmoins des difficultés ont été rencontrées lors de la purification, ce qui explique le plus faible rendement obtenu pour la synthèse du composé **475d** (40%).

Nous nous sommes ensuite tournés vers l'utilisation de bromures d'aryle fluorés, en étudiant tout d'abord la réaction avec le 4-fluorobromobenzène **473e**. Malgré la présence de plusieurs impuretés, le produit **475e** a été isolé avec un rendement de 60%.

De façon plus surprenante, de très bons résultats ont été obtenus avec le 1-bromo-4-(trifluorométhyl)benzène **473f**. Ce substrat représentait jusqu'alors l'une des seules limites de la réaction puisque les premiers essais menés dans notre laboratoire n'avaient pas donné de résultats concluants (rendement < 20%).²⁹⁵ Lors de notre expérience, les spectres RMN ^1H et ^{11}B du mélange réactionnel (avant hydrolyse) n'ont montré la présence que d'un seul composé boré correspondant à l'intermédiaire diarylaminoborane. Après hydrolyse du mélange puis addition de l'éthanolamine, le borinate **475f** a été isolé avec un rendement de 72%.

Il convient toutefois de noter que le contrôle des conditions d'hydrolyse est primordial. En effet, lors de notre premier test, l'hydrolyse du diarylaminoborane avait été réalisée avec de l'acide chlorhydrique 3 mol.L⁻¹, à 0 °C. Après une heure de réaction, nous avons constaté la présence de cinq espèces possédant un atome de bore sur le spectre RMN ^{11}B . En diminuant la concentration de l'acide à 1 mol.L⁻¹ et le temps de réaction à 15 minutes, seules des traces d'acide borinique et de l'intermédiaire diarylaminoborane ont été observées.

L'application de cette méthodologie à la synthèse du composé **475g** ne s'est toutefois pas avérée concluante puisqu'avant même l'addition de l'éthanolamine, le brut réactionnel se présentait sous la forme d'un mélange complexe contenant au moins six composés borés.

Finalement, les résultats obtenus pour la synthèse de la molécule **475f** nous ont amenés à étudier la réaction avec le 1-bromo-4-nitrobenzène **473h**. De premiers essais avaient déjà été réalisés dans notre laboratoire quelques années auparavant, mais la quantité d'acide borinique formé avait été relativement faible (< 10%).²⁹⁵ Cette expérience n'a pas été plus

concluante puisque nous n'avons pas observé la moindre trace d'acide borinique **475h** dans le brut réactionnel.

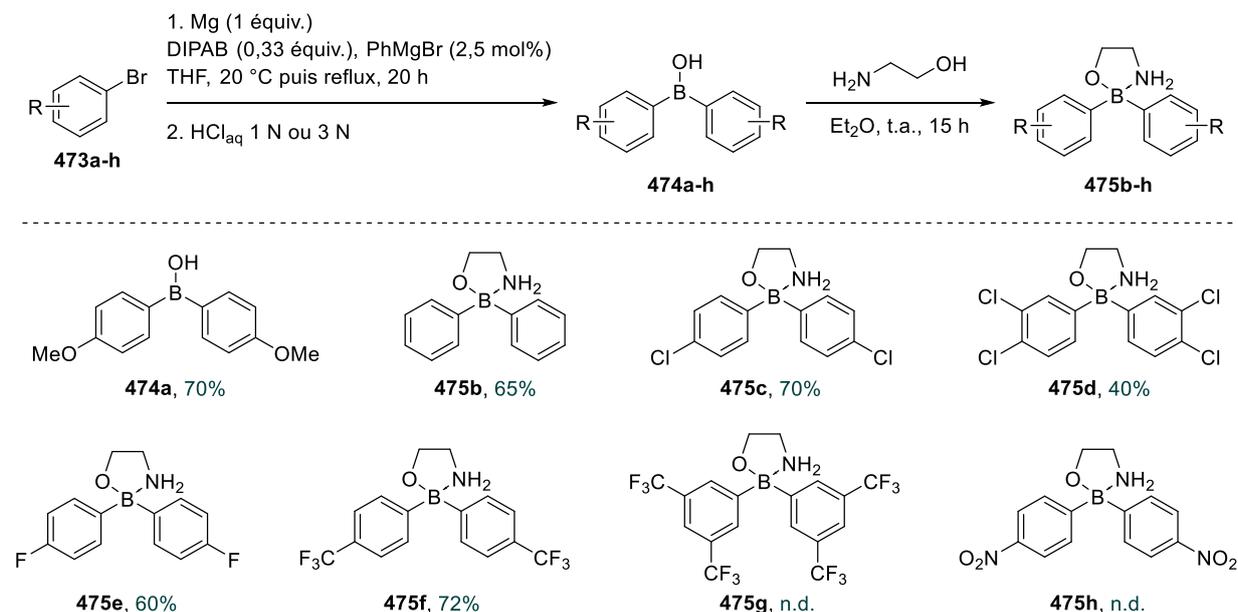


Schéma 158 : Synthèse de l'acide borinique **474a** et des complexes 2-aminoéthoxy(organo)borates **475**.

La synthèse de l'acide bis-(3,5-(trifluorométhyl)phényl)borinique **474g** a par la suite été de nouveau tentée en modifiant l'agent de borylation (Schéma 159). L'organomagnésien dérivé de **473g** a tout d'abord été préparé, puis le triméthoxyborane a été ajouté goutte à goutte à la solution, à - 78 °C. Le mélange a ensuite été laissé sous agitation pendant trois jours, puis l'hydrolyse a été réalisée avec une solution aqueuse glacée de HCl 1 mol.L⁻¹. La réaction a mieux fonctionné puisque le dérivé **474g** a été formé. Toutefois, ce dernier se trouvait en mélange avec une grande quantité d'acide borinique (ration **474g**/ArB(OH)₂ = 57 : 43).

La présence de l'acide borinique, dans des proportions non négligeables, s'explique par deux facteurs. Tout d'abord, de par la présence de deux groupements trifluorométhyles sur le cycle aromatique, le réactif de Grignard va être pauvre en électrons et sera donc moins nucléophile. De plus, ces groupements électroattracteurs vont également stabiliser l'intermédiaire tétraédrique obtenu après la première addition, ce qui va défavoriser l'élimination de l'alkoxyde métallique et par conséquent, limiter la faisabilité de la seconde addition.

L'acide borinique pur **474g** a toutefois été isolé avec un rendement de 45%. Il est à noter que nous avons rencontré beaucoup de difficultés à reproduire cette expérience. Pour la majeure partie des essais réalisés, nous avons observé la formation de la boroxine et nous n'avons jamais réussi à la séparer de **474g**.

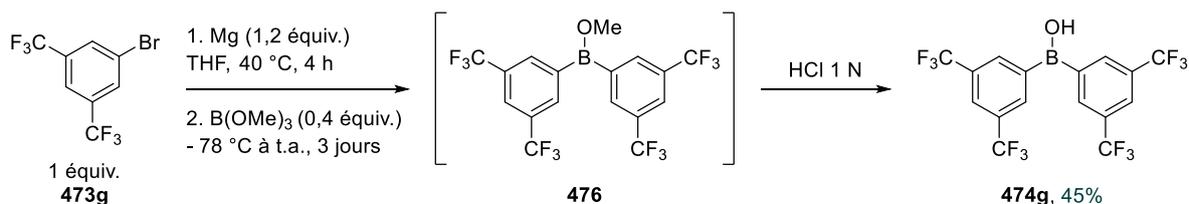


Schéma 159 : Synthèse de l'acide bis(3,5-(trifluorométhyl)phényl)borinique **474g**.

Finalement, la préparation de l'acide bis(pentafluorophényl)borinique a été étudiée par addition nucléophile de l'organomagnésien dérivé de **469** sur le borate de triisopropyle (Schéma 160).³⁰⁴ L'hydrolyse du brut réactionnel a conduit à l'obtention d'un mélange complexe, dans lequel l'acide borinique et l'acide boronique ont été observés. Nous avons également noté la présence d'au moins trois espèces comportant un atome de bore tétracoordiné, bien que ces dernières n'aient pas été clairement identifiées.

De façon surprenante, l'addition de l'éthanolamine n'a pas entraîné la formation du complexe **478**. En effet, ce dernier n'a pas été observé sur le spectre RMN ¹¹B ($\delta_{\text{obs}} = -4,2$ ppm ; $\delta_{\text{litt}} = 6,3$ ppm).³⁰⁴ Les analyses complémentaires réalisées par RMN ¹H et ¹⁹F ont fourni des spectres relativement complexes, que nous n'avons finalement pas réussi à interpréter.

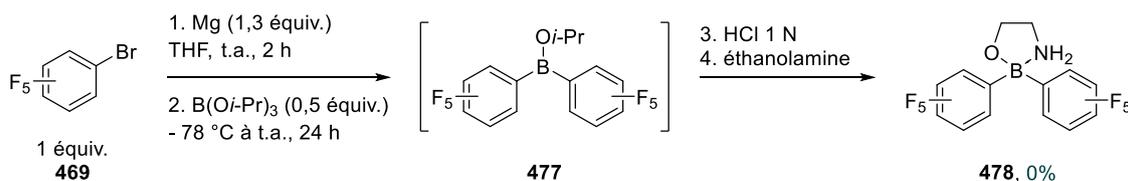


Schéma 160 : Synthèse de **478** par addition nucléophile de ArMgBr sur B(O*i*-Pr)₃.

L'organomagnésien dérivé de **469** a été additionné sur le trifluoro(phényl)borate de potassium afin de former le triarylborate **471**, qui a ensuite été filtré sur célite puis hydrolysé sélectivement avec du pentane humide (Schéma 161).^{303,305} Cette fois-ci, le brut réactionnel a été bien plus propre puisqu'il ne contenait que l'acide borinique **472**, l'acide boronique (Ratio **472**/ArB(OH)₂ = 67 : 33) et des traces d'impuretés. Nous n'avons toutefois pas purifié le produit brut faute de quantité de matière suffisante. La filtration sur célite réalisée en fin de réaction nécessite d'être optimisée afin de limiter ces pertes.

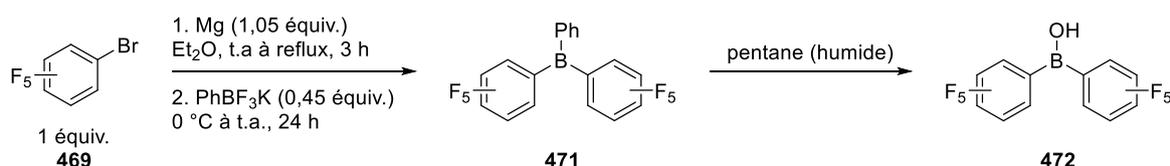


Schéma 161 : Synthèse de **472** par clivage d'une liaison C–B.

³⁰⁴ L. Chen, R. Liu, Q. Yan, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2018**, 57, 9336–9340.

³⁰⁵ J. Zhang, H. Jung, D. Kim, S. Park, S. Chang, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2019**, 58, 7361–7365.

II. Synthèse des esters boriniques

Dans la partie précédente, nous nous sommes focalisés sur l'utilisation de groupements photolabiles de type *o*-NB pour réaliser la protection puis la photodéprotection d'acides boroniques. Il en a été de même pour cette nouvelle étude.

Les acides boroniques ne possèdent qu'un groupement hydroxyle. Dès lors, des dérivés relativement simples et disponibles dans le commerce peuvent être utilisés pour les protéger, tels que l'alcool 2-nitrobenzylique. A titre comparatif, nous nous sommes toutefois intéressés à la synthèse d'autres groupements photolabiles, comportant notamment un espaceur auto-immolable (Figure 30). Deux types d'espaces possédant soit un groupement aryle ($X = \text{CH}$), soit un noyau pyridine ($X = \text{N}$) pouvant éventuellement stabiliser l'atome de bore par formation d'un complexe tétraédrique, ont été ciblés. Alternativement, nous avons également étudié la protection des acides boroniques avec les intermédiaires β -hydroxycétones synthétisés dans le chapitre 2.

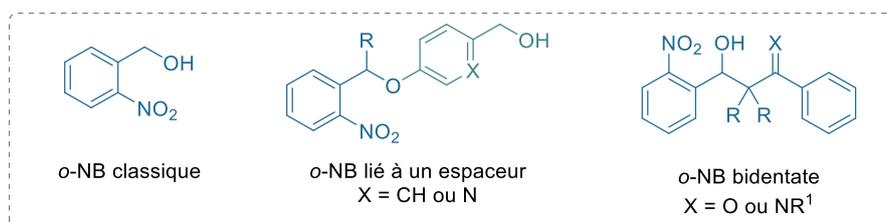


Figure 30 : Groupements photolabiles envisagés pour la protection des acides boroniques.

II.1. Synthèse de groupements photolabiles possédant un bras auto-immolable

Comme défini en 2015 par F. Schmidt et L. Jullien : « les espaces auto-immolables sont des édifices covalents conçus pour corréliser le clivage de deux liaisons chimiques au sein d'un précurseur inactif ».³⁰⁶ L'espaceur va généralement être positionné entre un groupement protecteur et une molécule d'intérêt (Figure 31). L'utilisation d'un *stimulus* approprié (lumière, acide, base, oxydant, etc) va permettre d'activer le précurseur, et de rompre la liaison entre le groupement protecteur et l'espaceur. Un enchaînement de réactions de désassemblage conduira ensuite à la libération de la molécule active.

³⁰⁶ A. Alouane, R. Labruère, T. Le Saux, F. Schmidt, L. Jullien, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 7492–7509.

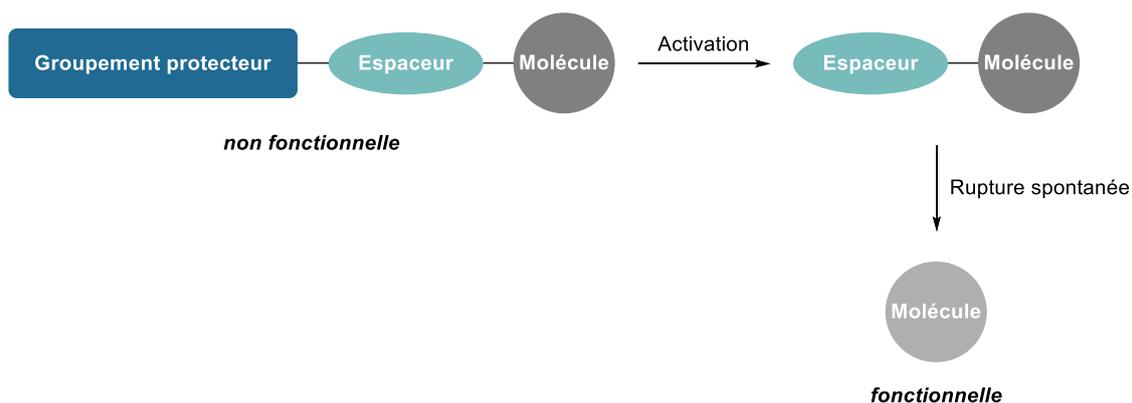
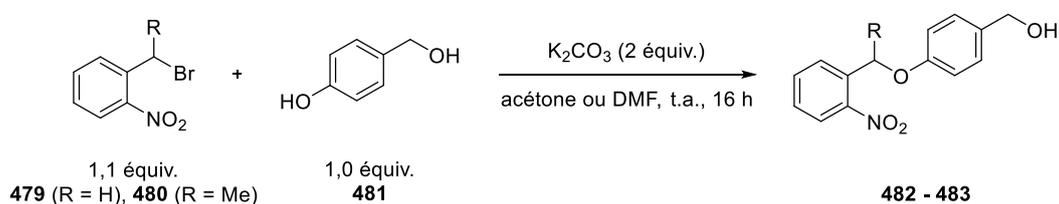


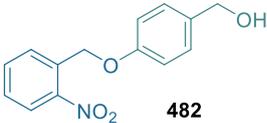
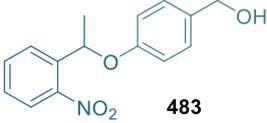
Figure 31 : Représentation schématique du principe de déprotection d'une molécule en présence d'un espaceur auto-immolable.

Nous supposons que l'addition d'un espaceur auto-immolable pourrait avoir un impact considérable sur la cinétique du procédé de photodéprotection. Afin de le vérifier, nous nous sommes tournés vers la synthèse de trois assemblages, composés d'un groupement photolabile de type *o*-NB lié à un bras auto-immolable.

Dans un premier temps, nous nous sommes intéressés à l'utilisation de l'alcool 4-hydroxybenzylique **481** comme espaceur. Ce dernier a été engagé dans des réactions de substitution nucléophile avec deux dérivés bromés (Tableau 30).³⁰⁷

Tableau 30 : Synthèse des composés **482** et **483**.



Entrée	Réactif	Groupe photolabile	Rdt (%)
1	479	 482	87
2	480	 483	87

³⁰⁷ C.-H. Wong, D. H. Slee, K. Laslo, *HIV PROTEASE INHIBITORS*, **2005**, US6900238B1.

La réaction a tout d'abord été étudiée avec le bromure de 2-nitrobenzyle **479** et le produit désiré **482** a été isolé avec un très bon rendement de 87% (Tableau 30, entrée 1).

Par la suite, nous avons souhaité étudier l'influence que pourrait avoir l'addition d'un substituant méthyle en position benzylique, sur l'efficacité de la photodéprotection. Cela nous a amenés à synthétiser le dérivé bromé **480** *via* une procédure incluant une première étape de réduction de la 2-nitroacétophénone **360**, suivie par une réaction d'Appel (93% sur deux étapes).³⁰⁸ Le composé **480** a ensuite été engagé dans une réaction avec l'espaceur **481** (Tableau 30, entrée 2). Les conditions réactionnelles ont été similaires à celles employées auparavant, à l'exception du solvant (DMF). Bien que la conversion n'ait pas été totale, le produit **483** a été isolé avec un rendement de 87%.

Nous nous sommes ensuite tournés vers la synthèse d'un autre assemblage, sur lequel nous avons cette fois-ci accroché la 6-(hydroxyméthyl)-pyridin-3-ol **484** (Schéma 162). La conversion du dérivé **484** a été totale, et après purification par chromatographie sur colonne de gel de silice, la molécule **485** a été isolée avec un rendement satisfaisant (67%).

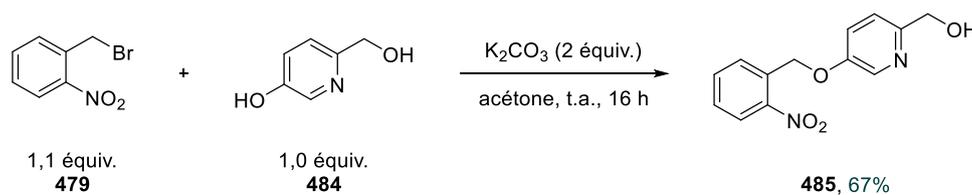


Schéma 162 : Synthèse du composé **485**.

II.2. Protection de l'acide dimésitylborinique

II.2.1. Formation d'esters boriniques

La protection de l'acide dimésitylborinique a tout d'abord été étudiée avec l'alcool 2-nitrobenzylique **350**. Des tests préliminaires ont montré que la réaction de condensation n'était pas complète lors de l'ajout d'un agent déshydratant au sein du mélange réactionnel. Cela nous a donc conduits à forcer la réaction *via* une distillation azéotrope de l'eau produite (Schéma 163). La réaction de protection a été presque totale après 6 heures de réaction (conversion **444a** > 95 %) et la purification du brut réactionnel par recristallisation dans l'acétonitrile nous a permis d'obtenir l'ester borinique **486** avec un rendement modéré (47%).

³⁰⁸ M. Su, J. Wang, X. Tang, *Chem. Eur. J.* **2012**, *18*, 9628–9637.

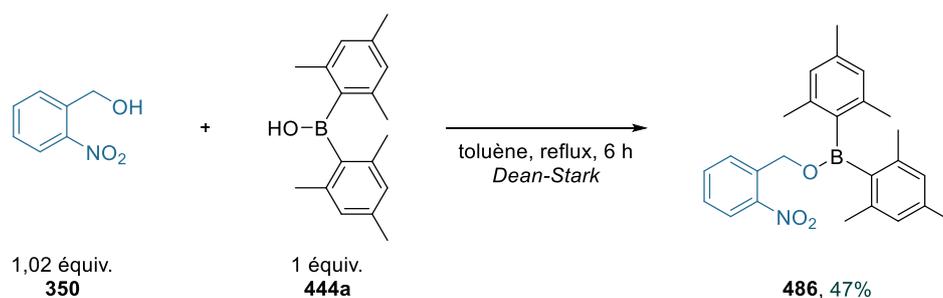
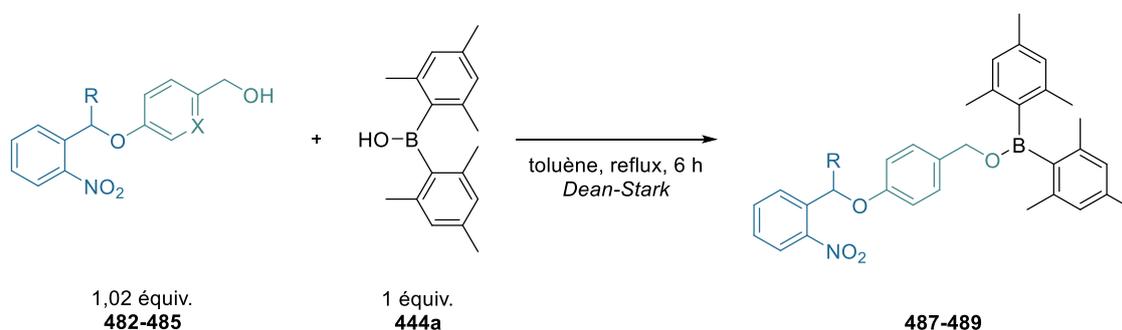


Schéma 163 : Synthèse de l'ester borinique **486** par distillation azéotropique de l'eau.

Cette procédure a ensuite été appliquée à la synthèse d'esters boriniques possédant un bras auto-immolable (Tableau 31).

Tableau 31 : Protection de l'acide borinique **444a** avec les composés **482** à **485**.



Entrée	Groupe photolabile	Produit	Rdt (%)
1	 482	487	72
2	 483	488	38
3	 485	489	n.d.

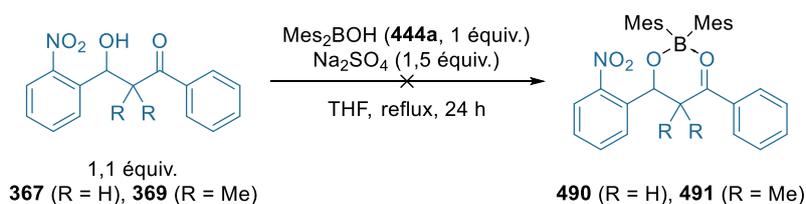
La protection de l'acide dimésitylboronique avec le composé **482** a conduit au borinate **487** avec un rendement de 72% (Tableau 31, entrée 1). L'utilisation d'un groupement photolabile α -substitué par un méthyle (**483**) n'a pas eu de réelle influence sur la faisabilité de la protection (Tableau 31, entrée 2). La conversion du dérivé boré **444a** a été légèrement plus faible, mais

elle est restée supérieure à 90%. Bien que la purification du brut réactionnel ait été moins aisée que pour l'expérience précédente, le produit **488** a pu être isolé à la suite d'une recristallisation dans l'éthanol. Il convient toutefois de noter que la stabilité de ce borinate à l'air est faible puisque seulement quelques jours après l'avoir purifié, l'aspect du composé avait changé. Ce dernier a été analysé par RMN $^1\text{H}/^{11}\text{B}$ et les spectres obtenus ont montré qu'une certaine quantité d'acide dimésitylborinique avait été déprotégée.

Le groupement photolabile lié à un noyau pyridine (**485**) a également été employé pour protéger le composé **444a** (Tableau 31, entrée 3). Le procédé a été moins efficace qu'auparavant puisque nous avons constaté la présence d'une quantité plus importante d'acide borinique libre (ratio **444a** : **489** = 25 : 75). De plus, des traces d'acide borinique ont été visibles sur les spectres RMN ^1H et ^{11}B , indiquant qu'une réaction secondaire de protodéboration avait eu lieu. Finalement, la coordination du doublet non liant de l'azote sur l'atome de bore n'a pas été observée. De premiers tests ont été réalisés afin de purifier l'ester borinique **489**, néanmoins à ce jour, le composé n'a pas été isolé pur.

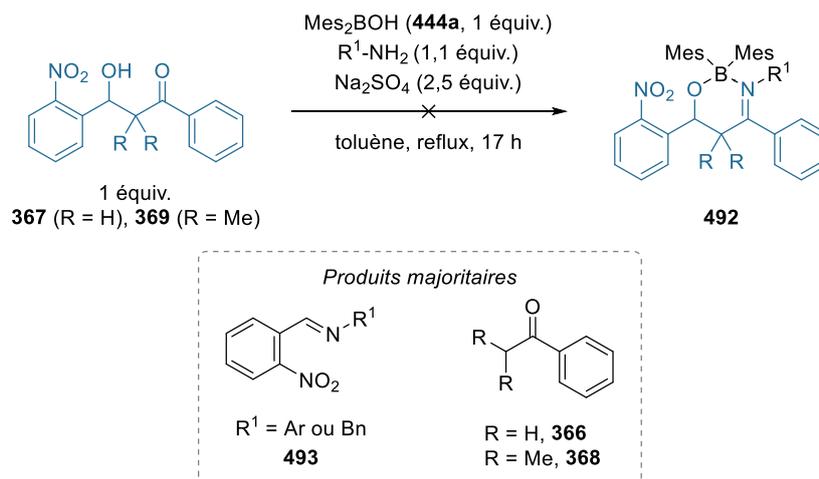
II.2.2. Formation de dérivés d'acides boriniques tétraédriques avec les β -hydroxycétones

Nous avons ensuite souhaité employer les β -hydroxycétones non symétriques précédemment synthétisées, comme groupements protecteurs des acides boriniques. Nous supposons que ces molécules pourraient se comporter comme des diols et conduire à la stabilisation du composé par formation d'un dérivé possédant un atome de bore tétracoordiné. Ainsi, des essais ont été réalisés avec les aldols **367** et **369** (Schéma 164). Ces derniers ont été dissous dans le THF puis l'acide borinique **444a** et un agent déshydratant ont été ajoutés à la solution. Les deux tests n'ont toutefois pas fonctionné puisqu'après 24 heures d'agitation à reflux, seuls les substrats ont été observés dans le brut réactionnel.



*Schéma 164 : Condensation des β -hydroxycétones **367** et **369** avec l'acide borinique **444a**.*

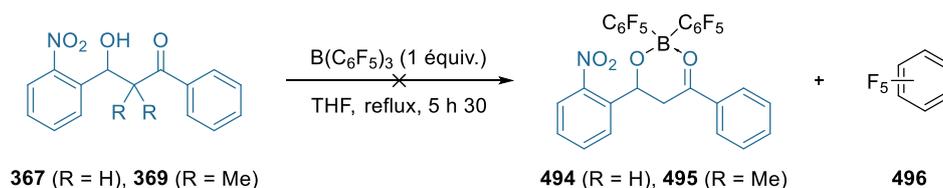
Quelques expériences ont également été réalisées en additionnant une amine primaire aromatique ou benzylique, au mélange réactionnel. L'objectif était de générer *in situ*, une β -hydroxy imine, qui pourrait réagir avec l'acide borinique et former un complexe dérivé de **492** (Schéma 165). Nos essais n'ont toutefois conduit qu'à la formation majoritaire d'imines dérivés de **493** et de cétones aromatiques (**366/368**), produits issus d'une rétroaldolisation suivie d'une réaction de condensation entre l'aldéhyde et l'amine.



*Schéma 165 : Synthèse de **492** par réaction multicomposants.*

Une méthode alternative qui combine l'utilisation d'un triarylbore et d'un ligand possédant un proton protique a été étudiée. Les expériences ont été réalisées avec le tris(pentafluorophényl)borane commercial (Tableau 32).

*Tableau 32 : Synthèse des complexes **494** et **495** par clivage d'une liaison C–B.*



Entrée	Substrat	RMN ^{11}B , δ (ppm)	Produits
1	367	- 1,5	$(\text{H}_2\text{O})\cdot\text{B}(\text{C}_6\text{F}_5)_3$ + 497 498
2	369	- 1,3	$(\text{H}_2\text{O})\cdot\text{B}(\text{C}_6\text{F}_5)_3$ + + 497 348 368

Cette fois encore, les complexes n'ont pas été formés. Pour chacun de ces essais, les conditions réactionnelles utilisées ont conduit à la formation de produits secondaires. Dans le premier cas, le chauffage a entraîné la déshydratation de la β -hydroxycétone **367**. Après 5 h 30 de réaction, seuls l'énone **498** et le triarylbore monohydraté **497** ont été observés dans le brut réactionnel (Tableau 32, entrée 1). Le second aldol employé (**369**) a quant à lui subi une réaction de rétroaldolisation. Bien que le réactif n'ait pas été totalement consommé, l'aldéhyde **348** et l'isobutyrophénone **368** ont été les produits majoritaires en fin de réaction (Tableau 32, entrée 2).

III. Etude de la photodéprotection de l'acide dimésitylborinique

Dans la sous-partie précédente, nous nous sommes intéressés à la synthèse d'esters boriniques photoclivables. Trois composés ont été isolés, mais l'un d'entre eux (**488**) s'est révélé peu stable à l'air et s'est rapidement dégradé. Nous avons donc poursuivi cette étude en nous concentrant sur la photodéprotection de l'acide dimésitylborinique à partir des deux dérivés restants (Figure 32). Les spectres d'absorption UV-visible des composés **486** et **487** ont été réalisés et ont tous deux présentés une longueur d'onde d'absorption maximale proche ou égale à 250 nm.

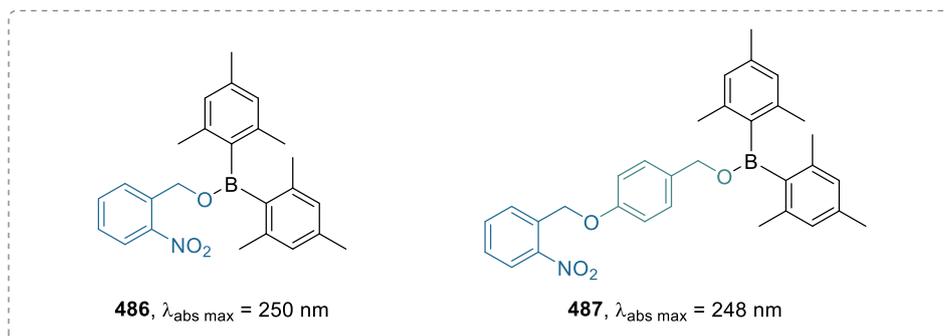


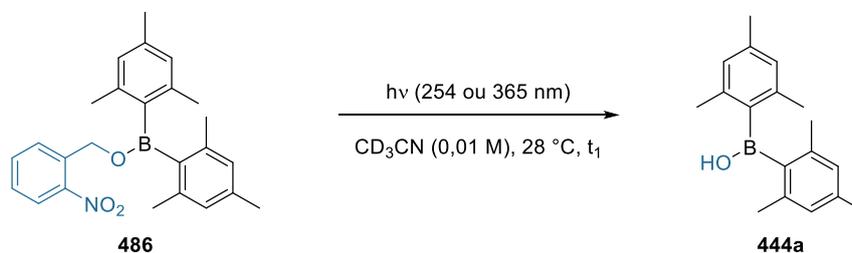
Figure 32 : Esters boriniques photoclivables isolés.

Les esters boriniques sont moins stables que les esters boroniques. Par conséquent, les composés **486** et **487** ont été conservés et manipulés en boîte à gants afin de limiter leur dégradation. Les résultats présentés ci-après sont tous issus de réactions réalisées en tube RMN (en quartz ou en borosilicate), avec de faibles quantités de matière ($6 \cdot 10^{-3}$ mmol). Afin de limiter les incertitudes notamment liées à la pesée des réactifs, des solutions étalons ont été préparées avec de l'acétonitrile deutéré distillé ($1,0 \cdot 10^{-2}$ mol.L⁻¹).

III.1. Utilisation de l'ester borinique (Mes)₂BO–GPP

La photodéprotection de l'acide dimésitylborinique a tout d'abord été étudiée à partir du borinate **486** (Tableau 33).

Tableau 33 : Résultats du photoclivage de l'acide borinique **444a** à partir de **486**.



Entrée	Lampe, λ	t_1 (h)	Rdt 444a (%) ^[b]
1	Tubes fluorescents (6 × 16 W), 254 nm	1	52
2	Tubes fluorescents (6 × 8 W), 365 nm	21	90

^[a] n (**486**) = 6.10^{-3} mmol ; distance (lampes - tube) = 10 cm.

^[b] CHI₃ a été ajouté comme étalon interne après irradiation (t_1) ; Rdt déterminé par RMN ¹H.

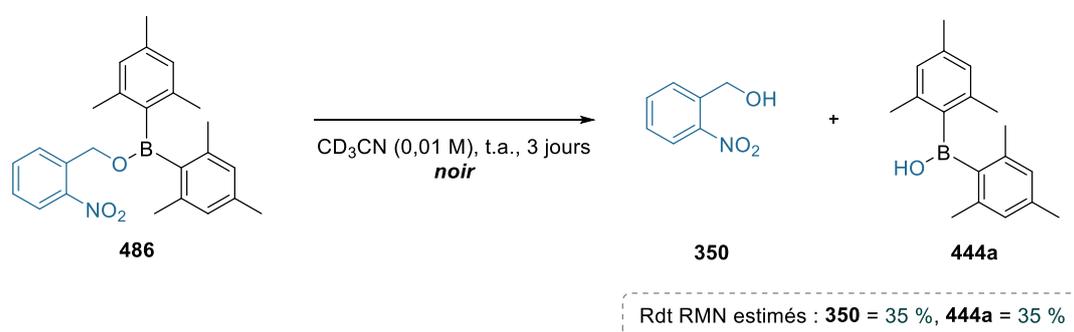
Dans un premier temps, le composé **486** a été irradié à l'aide de six tubes fluorescents émettant à 254 nm (Tableau 33, entrée 1). Ces lampes ont été disposées au sein d'une Rayonet®, puis le tube RMN (en quartz) a été placé à 10 cm de ces dernières. Le contrôle de la température a été réalisé à partir d'un dispositif permettant d'insérer un fort débit d'air comprimé à l'intérieur de l'appareil.

L'activation photochimique a été plutôt efficace puisque la conversion du réactif a été totale après une heure d'irradiation. L'addition d'un étalon interne (iodoforme) en fin de réaction nous a permis de déterminer un rendement d'environ 50% pour le composé **444a**. Le spectre RMN ¹H de la solution a mis en évidence la présence de plusieurs sous-produits, parmi lesquels l'acide mésitylboronique (12%) et le mésitylène (12%) ont été clairement identifiés. L'analyse effectuée par RMN du bore ne nous a pas apportés d'informations complémentaires, puisque seuls deux signaux larges (singulet), caractéristiques de l'acide borinique **444a** (δ = 49,4 ppm) et de l'acide mésitylboronique **378** (δ = 31,1 ppm) ont été observés sur le spectre.

Afin de limiter les réactions secondaires, un second test a été effectué à une longueur d'onde un peu moins énergétique, soit 365 nm (Tableau 33, entrée 2). Les conditions réactionnelles ont été analogues à celles de la précédente expérience, à l'exception du tube RMN employé qui cette fois-ci était en verre borosilicate. Le temps d'irradiation requis pour convertir

intégralement l'ester borinique a été de 21 heures, soit une durée bien plus importante que lors de l'expérience précédente (1 heure). Néanmoins, le processus de photodéprotection a été plus propre à cette longueur d'onde puisque seules des traces d'acide mésitylboronique et de mésitylène ont été observées sur le spectre RMN ^1H . Un rendement de 90% a été déterminé pour le clivage du composé **444a**.

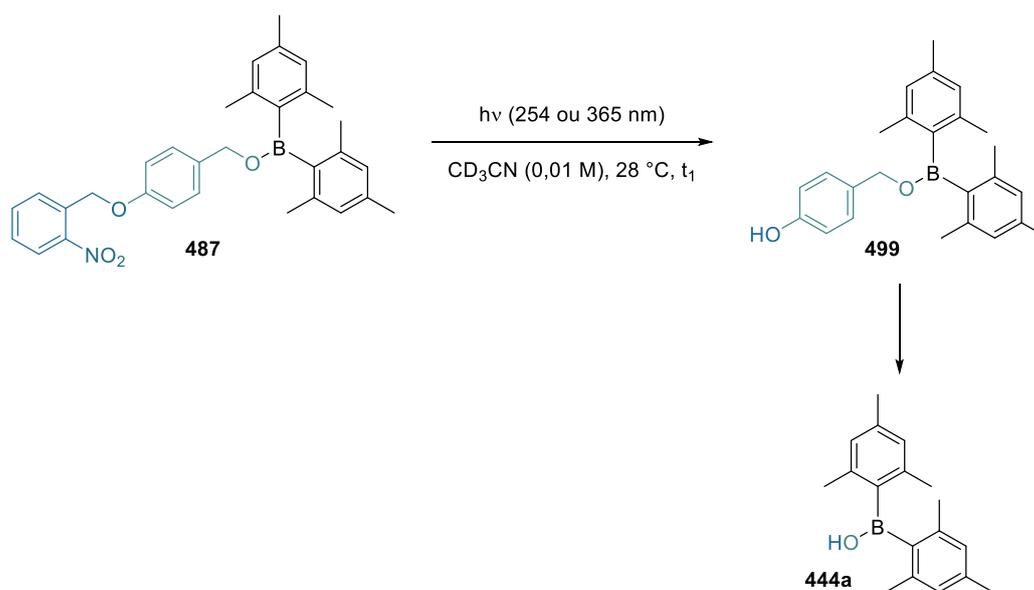
Il est à noter que la stabilité de l'ester borinique en solution a également été étudiée à l'abri de la lumière (Schéma 166). La déprotection de l'acide dimésitylborinique n'a pas été observée au cours des premières heures, toutefois, dû à l'humidité de l'air, la quantité d'eau a augmenté dans la solution. Cela a entraîné le clivage partiel de la molécule et par conséquent, la formation d'alcool 2-nitrobenzylique **350** (~ 35%) et d'acide borinique **444a** (~ 35%).



*Schéma 166 : Stabilité de l'ester borinique **486** dans le noir.*

III.2. Utilisation de l'ester borinique possédant un bras auto-immolable

La réaction photochimique a ensuite été étudiée avec le second borinate synthétisé. Nous avons appliqué des conditions réactionnelles identiques à celles présentées dans la sous-partie précédente (source lumineuse, tube RMN, distance lampe-tube RMN, etc). Les résultats obtenus sont présentés dans le Tableau 34.

Tableau 34 : Résultats du photoclivage de l'acide borinique **444a** à partir de **487**.

Entrée	Lampe, λ	t_1 (h)	Rdt 499 (%) ^[b]	Rdt 444a (%) ^[b]
1	Tubes fluorescents (6 × 16 W), 254 nm	1	85	7
2	Tubes fluorescents (6 × 8 W), 365 nm	4	87	8

^[a] n (**487**) = $6 \cdot 10^{-3}$ mmol ; distance (lampes - tube) = 10 cm.

^[b] CHI_3 a été ajouté comme étalon interne après irradiation (t_1) ; Rdt déterminé par RMN 1H .

Le premier essai a été réalisé à la longueur d'onde d'absorption maximale du composé, c'est-à-dire 254 nm (Tableau 34, entrée 1). L'ester borinique **487** a été totalement converti après une heure d'irradiation. La réaction a cette fois encore été suivie par RMN 1H et ^{11}B , et nous avons constaté que la diminution de l'intensité des pics caractéristiques du composé **487** était accompagnée de l'augmentation de l'intensité d'autres signaux. Au regard de leur déplacement chimique, de leur multiplicité et de leur intégration, ces nouveaux signaux peuvent être attribués à l'ester borinique **499**. L'addition d'un étalon interne nous a permis de déterminer un rendement de 85% pour ce composé, tandis que l'acide dimésitylborinique n'a été observé qu'à hauteur de 7%. Notons que des traces d'acide mésitylboronique ont également été observées sur les spectres RMN 1H et ^{11}B (~ 5%).

Le mélange réactionnel a été conservé une journée supplémentaire, puis analysé de nouveau. Nous avons constaté que la quantité d'acide dimésitylborinique augmentait progressivement au sein de la solution (38%), tandis que celle de l'ester borinique **499** diminuait (54%). La quantité d'acide mésitylboronique n'a quant à elle pas été modifiée.

Nous avons ensuite étudié l'efficacité du procédé à 365 nm (Tableau 34, entrée 2). Comme lors de l'utilisation de l'ester borinique **486**, la durée d'irradiation a été allongée afin de convertir totalement le réactif. Néanmoins, seules trois heures de plus ont été requises par rapport à l'expérience réalisée à 254 nm. Cela démontre l'impact que peut avoir la nature du groupement partant sur l'efficacité du procédé. En effet, lors des tests effectués avec l'ester borinique ne possédant pas d'espaceur (**486**), la modification de la longueur d'onde avait entraîné une augmentation bien plus importante du temps total d'irradiation (21 heures). En ce qui concerne le rendement de déprotection, aucune différence majeure n'a été constaté par rapport à l'expérience précédente. Cette fois encore, l'ester borinique **499** a été le composé majoritairement observé (87%), tandis que l'acide dimésitylborinique **444a** n'a été observé qu'en faible quantité (8%). Un point intéressant est que nous n'avons pas observé la formation d'acide borinique ou d'autres sous-produits au cours de cette seconde expérience.

Le tube RMN a été conservé à l'abri de la lumière et nous l'avons analysé durant plusieurs jours (Figure 33). Cela nous a permis de voir que la cinétique de conversion de l'ester borinique **499** en acide borinique **444a** est particulièrement lente puisque ce dernier n'a été totalement consommé qu'après neuf jours.

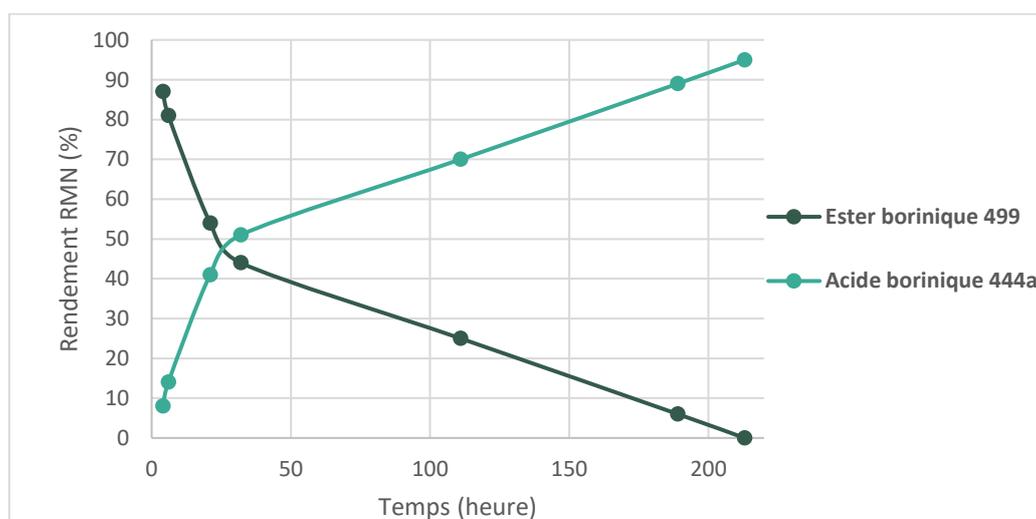
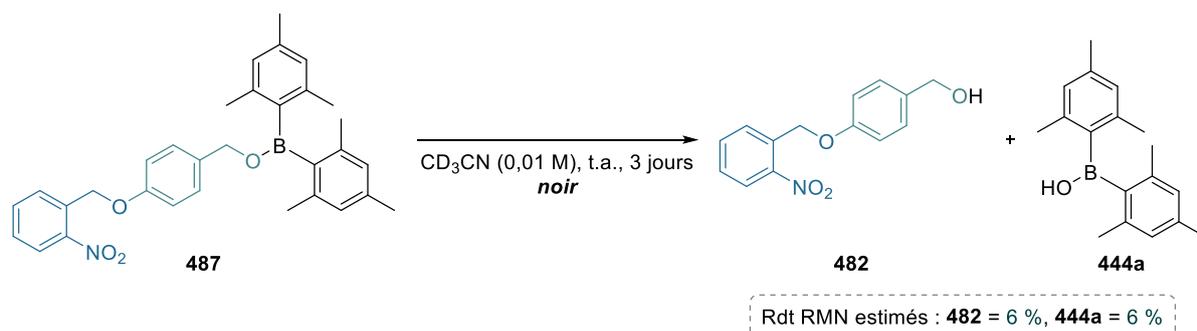


Figure 33 : Rendements RMN des composés **499** et **444a** en fonction du temps.

Nous avons également examiné la stabilité dans le noir d'une solution de l'ester borinique **487** dans l'acétonitrile deutéré (Schéma 167). Ce composé s'est avéré plus stable que le borinate ne possédant pas d'espaceur (**486**) car seule une faible quantité d'acide borinique a été déprotégée après trois jours (~ 6%).

Schéma 167 : Stabilité de l'ester borinique **487** dans le noir.

III.3. Etude mécanistique

Pour ces réactions de photodéprotection, nous envisageons un mécanisme réactionnel classique et analogue à celui proposé pour la libération d'autres molécules telles que le méthanol.²²⁹ L'irradiation lumineuse des composés **486** et **487** va entraîner la formation de l'espèce diradicalaire **500**, qui va arracher un atome d'hydrogène et fournir l'intermédiaire **501a** (Schéma 168). Par mésomérie, ce diradical va conduire à l'isomère *aci*-nitro **501b**, qui va cycliser pour former le dérivé **502**. L'ouverture du cycle générera l'hémiacétal **503** puis, *in fine*, la molécule d'intérêt (**444a** ou **498**) et le 2-nitrosobenzaldéhyde **325**.

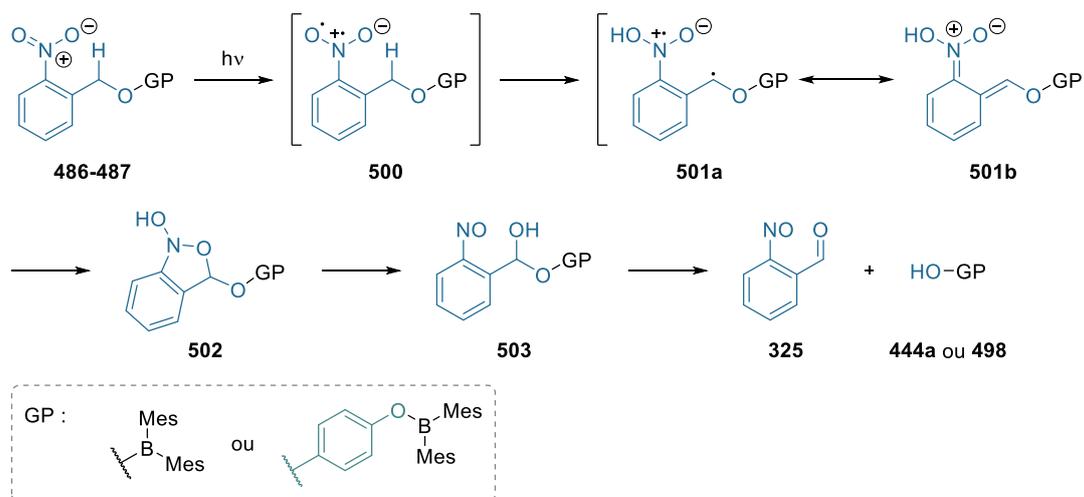


Schéma 168 : Mécanisme réactionnel envisagé pour la photodéprotection de l'acide dimésitylborinique.

Le 2-nitrosobenzaldéhyde est un composé qui a déjà été isolé et caractérisé dans le chloroforme deutéré.³⁰⁹ Afin de confirmer sa formation, deux expériences de photodéprotection ont été réalisées dans de l'acétonitrile non deutéré, sur plus grande échelle (0,3 mmol). Des échantillons ont été prélevés durant la réaction puis analysés par RMN ¹H dans du chloroforme deutéré distillé. Comme le procédé de photodéprotection est plutôt rapide sur petite échelle et que le composé **325** peut se dégrader rapidement sous lumière UV, nous

³⁰⁹ G. A. Molander, L. N. Cavalcanti, *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 4402–4413.

avons travaillé à une concentration dix fois plus importante ($1,0 \cdot 10^{-1} \text{ mol.L}^{-1}$) afin de réduire la cinétique de la photodéprotection. La modification de ces paramètres a eu un effet considérable sur l'efficacité du procédé puisque pour chacune des expériences, le substrat était encore observé après trois jours d'irradiation (Schéma 169). Néanmoins dans chacun des cas, le 2-nitrosobenzaldéhyde **325** a été clairement observé par RMN ^1H . Une analyse complémentaire par RMN du carbone a également été réalisée et a confirmé la formation du composé **325**. Ces résultats corroborent donc le mécanisme proposé.

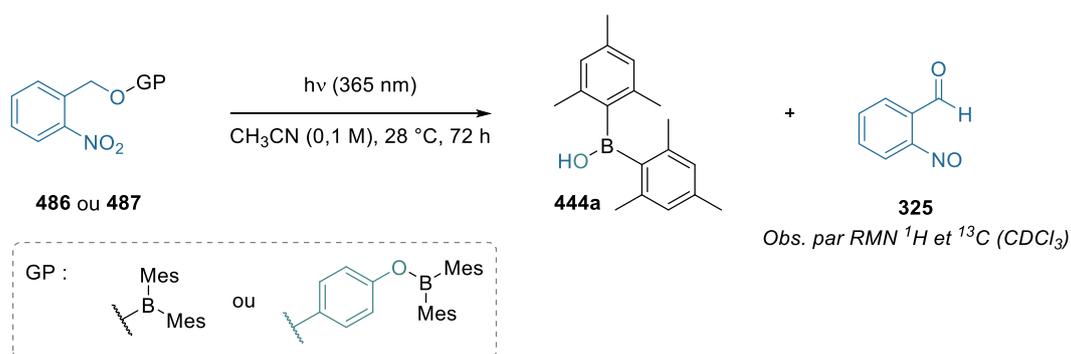


Schéma 169 : Photodéprotection de l'acide borinique **444a** sur plus grande échelle.

Dans le cas de l'utilisation de l'ester borinique **487**, l'irradiation lumineuse de la molécule permet de cliver la liaison GPP–espaceur, néanmoins la rupture de cette liaison n'entraîne pas directement le désassemblage spontané du reste de l'édifice moléculaire. En effet, à la fin de la période d'irradiation, l'ester borinique **499** est clairement identifié comme étant le composé majoritaire au sein du mélange réactionnel (~ 85%). Au fil des jours, nous avons constaté que les proportions ester borinique/acide borinique s'inversaient, jusqu'à n'observer plus que l'acide dimésitylborinique **444a** dans la solution.

Deux mécanismes peuvent être envisagés pour expliquer le clivage de la liaison espaceur–acide borinique (Schéma 170). Le clivage peut être induit par un désassemblage spontané de la molécule, conduisant alors à la libération du composé **444a** et à la formation de la méthylène quinone **504**. Néanmoins, au regard du temps global de réaction (neuf jours), il est également possible que l'humidité de l'air ait entraîné l'hydrolyse du composé **499**. La libération de l'acide borinique serait alors accompagné de celle de l'espaceur **481**.

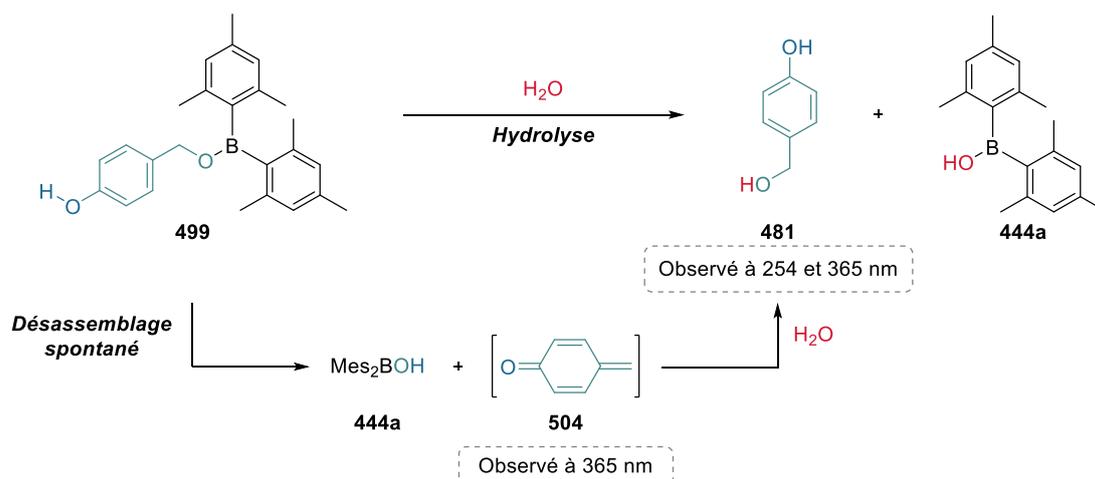


Schéma 170 : Mécanismes envisagés pour la déprotection de **444a** à partir de **499**.

Nous supposons que ces deux chemins réactionnels sont impliqués dans le processus de déprotection de l'acide borinique. Lors de nos expériences, la libération de l'acide dimésitylborinique **444a** a toujours été accompagnée de la formation de l'alcool 4-hydroxybenzylique **481**. Néanmoins, la méthylène quinone **504** a été observée en très faible quantité sur les spectres RMN ¹H correspondant à l'expérience réalisée à 365 nm, ce qui laisse supposer que le désassemblage spontané de l'ester borinique a lieu. Il convient toutefois de noter que ce composé est particulièrement réactif, et que la moindre trace d'eau conduira dans tous les cas à la formation de l'alcool 4-hydroxybenzylique **481**.

IV. Conclusion

Du fait de leur instabilité, les acides boriniques sont des composés difficiles à conserver sur le long terme. Une méthode classique pour augmenter leur stabilité consiste à protéger les acides boriniques avec un aminoalcool (Schéma 171, éq. 1). La libération de l'acide borinique peut ensuite être réalisée en milieu acide, néanmoins cela peut parfois conduire à sa dégradation partielle. Afin de limiter ce phénomène de dégradation, nous nous sommes proposés de protéger les acides diarylboriniques avec des groupements photoclivables, puis d'étudier la déprotection des dérivés borés sous irradiation lumineuse (Schéma 171, éq. 2).

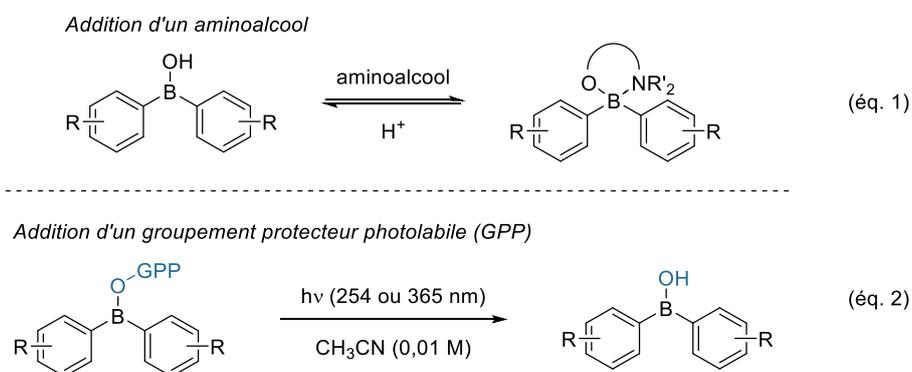


Schéma 171 : Méthodes de protection et de déprotection des acides boriniques.

Nous avons dans un premier temps préparé divers acides boriniques symétriques. Ces synthèses ont été inspirées de procédures existantes, et nous ont permis d'obtenir la majeure partie des dérivés envisagés avec des rendements modérés à excellents (40 - 95%).

Par la suite, nous avons cherché à concevoir des groupements photolabiles de type *o*-nitrobenzyle pouvant être utilisés pour protéger les acides boriniques. Nous nous sommes intéressés à la synthèse de molécules possédant un bras auto-immolable et trois composés ont été obtenus avec des rendements plutôt satisfaisants (67 - 87%).

Ces nouveaux groupements photolabiles, ainsi que l'alcool 2-nitrobenzylique ont ensuite été engagés dans des réactions de condensation avec un dérivé boré modèle, l'acide dimésitylborinique (Figure 34). Dû à un manque de stabilité et/ou à des difficultés de purification, deux esters boriniques liés à un espaceur n'ont pas pu être isolés (**488-489**). Nous avons toutefois réussi à obtenir deux autres borinates (**486-487**) avec des rendements modérés à satisfaisants (47 - 72%). En parallèle de ces essais, nous avons également tenté de protéger l'acide borinique avec des β -hydroxycétones et β -hydroxy imines (**490-492**). Néanmoins, seule la dégradation des substrats a été observée.

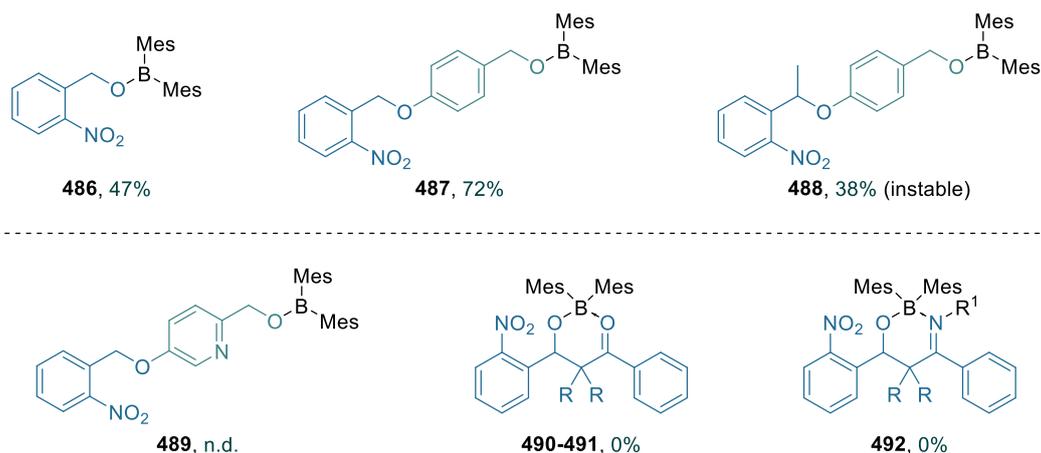


Figure 34 : Résumé des résultats obtenus pour la synthèse de borinates photoclivables.

Finalement, de premières expériences de photodéprotection ont été réalisées à partir des borinates **486** et **487**. Les résultats obtenus à 254 nm et 365 nm ont été plutôt encourageants, principalement avec le composé ne possédant pas d'espaceur, et laissent entrevoir le développement d'une méthode générale de photoclivage des acides boriniques.

**CHAPITRE IV : Polymérisation du MS[®] 203H
catalysée par des composés organoborés**

I. Introduction

Les prépolymères modifiés silanes sont des matériaux très utilisés dans le domaine des adhésifs. Ceci s'explique par leur capacité à polymériser facilement en présence d'humidité. La vitesse de polymérisation de ces matériaux va toutefois dépendre de divers facteurs, ce qui va généralement conduire les industriels à ajouter un catalyseur à leur formulation pour accélérer la réticulation. Il existe de nombreux catalyseurs pouvant être employés à cette fin, néanmoins, les organoétains sont les dérivés les plus efficaces. Ces composés sont actuellement les plus utilisés, mais leur toxicité est un inconvénient qui pourrait entraîner leur interdiction dans les formulations industrielles dans les années à venir.

Dans le cadre de notre collaboration avec le groupe BOSTIK, nous avons cherché à substituer les organoétains par des dérivés organoborés. Nous nous sommes intéressés à la polymérisation d'un prépolymère spécifique, le MS[®] 203H. Ce chapitre présentera donc les essais qui ont été réalisés dans le but d'identifier des organoboranes, plus particulièrement des acides boriniques et boroniques, pouvant catalyser le processus de réticulation. Simultanément, nous avons également débuté des recherches pour développer une version photoinduite de ce procédé.

II. Rappels bibliographiques

II.1. Introduction aux polymères modifiés silanes (SMP)

Les polymères modifiés silanes sont des matériaux hybrides, qui possèdent des terminaisons silylées. Ils sont formés par réaction entre un polymère, généralement de type polyéther ou polyuréthane, et un alkoxy silane.³¹⁰ Ces composés ont une formule générale de type $[(RO)_{3-n}Y_n-Si-R'-Si-Y_n(OR)_{3-n}]$, où R représente un alkyle, R' un polymère, et Y un groupement alkyle ou alkoxy. De par la présence de fonctions réactives à chaque extrémité de la chaîne, les SMP vont pouvoir être engagés dans de nouvelles réactions de polymérisation. Ils seront alors qualifiés de prépolymères téléchéliques.

En présence d'eau ou simplement avec l'humidité de l'air, les SMP (**505**) vont être hydrolysés (Schéma 172), et entraîner la formation d'un nouveau matériau à terminaison silanol (**506**).^{310b} Par la suite, ces fonctions pourront être impliquées dans une réaction de polycondensation et conduire à la formation d'un polymère possédant des liaisons Si-O-Si (**507**).

Ce type de procédé trouve notamment application dans le domaine des colles, puisque la formation de liaisons hydrogène entre un support (bois, béton, etc), et ce nouveau polymère

³¹⁰ (a) F. Surivet, T. M. Lam, J. P. Pascault, *J. Polym. Sci. Part A Polym. Chem.* **1991**, 29, 1977–1986. (b) F. Surivet, T. M. Lam, J. P. Pascault, Q. T. Pham, *Macromolecules* **1992**, 25, 4309–4320.

température, etc), et cela qu'importe le SMP employé. Ainsi, ces réactions seront généralement réalisées en présence d'un catalyseur (acide, base, complexe métallique). Dans la partie suivante, les mécanismes de polymérisation seront présentés et discutés. Ces derniers ont été adaptés au MS[®] 203H.

II.2.1. Polymérisation en milieu acide

La polymérisation des alkyl(trialkoxy)silanes en conditions acides ou basiques a été considérablement étudiée, notamment dans le cadre de procédés sol-gel.

Concernant la réaction d'hydrolyse catalysée par un acide, il a été proposé par E. R. Pohl et F. D. Osterholtz un mécanisme de type S_N2 (Schéma 174, (a)).³¹² La protonation de l'un des atomes d'oxygène de l'alkoxysilane, va conduire à la formation de l'espèce cationique **511**. Du fait de cette activation, l'atome de silicium va posséder un caractère électrophile plus important, le rendant ainsi plus réactif vis-à-vis d'une espèce nucléophile. L'attaque de la molécule d'eau va alors avoir lieu du côté opposé au nucléofuge (**ET-512**), et conduire à la formation, *in fine*, de l'hydroxy-méthoxy(méthyl)silane **513**. Il est à noter que la vitesse de l'hydrolyse va être dépendante de la nature des groupements alkoxyles. Moins ils seront encombrés, plus la réaction sera rapide.³¹³

Il est également admis que le mécanisme de la réaction de condensation catalysée par un acide implique un silanol protoné tel que **512**. Cette fois encore, la formation de cette espèce va augmenter le caractère électrophile de l'atome de silicium, donc sa réactivité. Il sera ainsi plus susceptible à l'attaque nucléophile d'un autre silanol (**513**).³¹⁴ Alternativement, nous pouvons également envisager que le polyéther partiellement hydrolysé (**513**) réagisse avec l'espèce électrophile **511** selon un mécanisme similaire.

D'une façon générale, les silanols les plus basiques sont ceux portés par des monomères, ou ceux présents sur les bouts de chaînes des oligomères. Les réactions de condensation catalysées par un acide conduiront donc préférentiellement à la formation de polymères linéaires.³¹⁵

³¹² E. R. Pohl, F. D. Osterholtz, Kinetics and Mechanism of Aqueous Hydrolysis and Condensation of Alkyltrialkoxysilanes. In: *Mol. Charact. Compos. Interfaces* (Eds.: H. Ishida, G. Kumar), **1985**, 27, 157–170, Springer, Boston, MA.

³¹³ H. Schmidt, H. Scholze, A. Kaiser, *J. Non. Cryst. Solids* **1984**, 63, 1–11.

³¹⁴ C. J. Brinker, *J. Non. Cryst. Solids* **1988**, 100, 31–50.

³¹⁵ J. Livage, C. Sanchez, *J. Non. Cryst. Solids* **1992**, 145, 11–19.

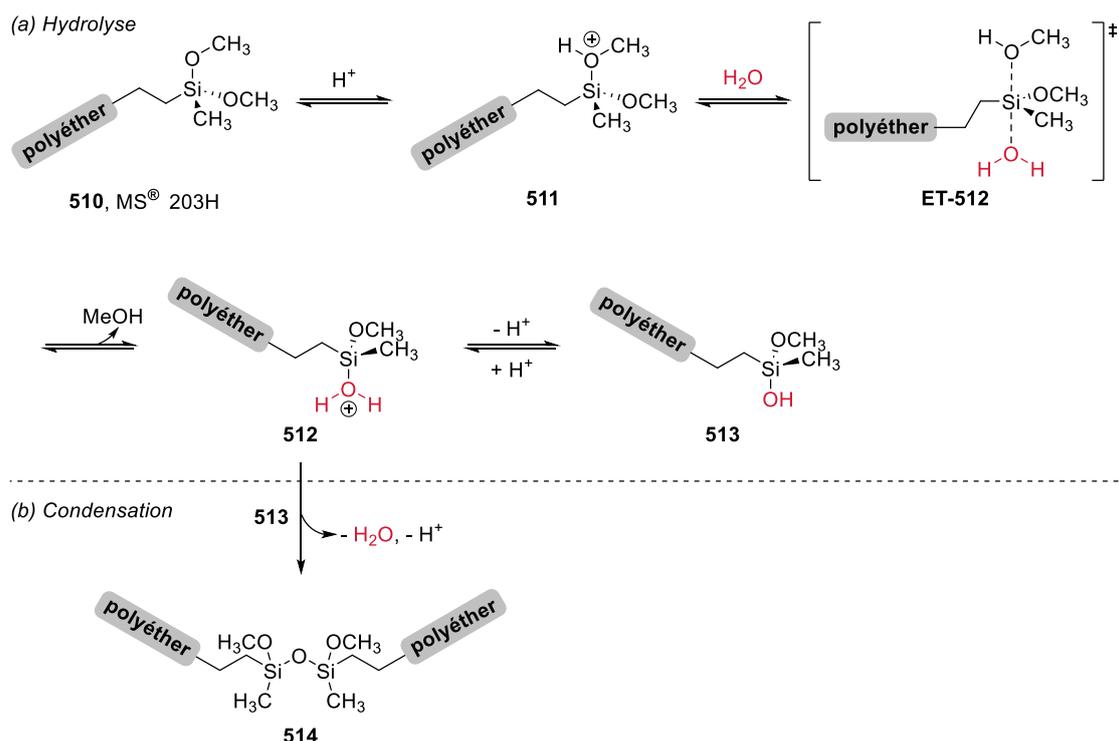


Schéma 174 : Mécanisme simplifié de la dimérisation du MS[®] 203H en milieu acide.

II.2.2. Polymérisation en milieu basique

Contrairement à la catalyse acide qui permet d'obtenir un meilleur groupe partant, la polymérisation catalysée par une base va conduire à la formation d'un meilleur nucléophile (ion hydroxyde). Deux mécanismes ont été postulés pour expliquer l'attaque de l'anion sur l'atome de silicium. Il a été proposé par R. K. Iler, puis quelques années après par K. D. Keefer, un mécanisme de type S_N2, dans lequel l'ion hydroxyde va attaquer du côté opposé au groupement méthoxy (**ET-513**) et conduire à la formation de **513** (Schéma 175).³¹⁴ E. R. Pohl et F. D. Osterholtz optent quant à eux pour un mécanisme similaire, mais impliquant le passage par un intermédiaire stable pentacoordiné du silicium (non représenté).³¹²

En ce qui concerne la réaction de condensation, le mécanisme le plus accepté de nos jours est celui proposé par R. K. Iler. Ce dernier comprend la déprotonation du silanol **513** par l'ion hydroxyde (Schéma 175).³¹⁴ L'espèce nucléophile **515** ainsi générée va ensuite attaquer le prépolymère MS[®] 203H **510**, ou le prépolymère à terminaison hydroxy-méthoxy(méthyl)silane **513**, et former l'espèce dimérique **514**.

Notons qu'en milieu basique, l'étape de condensation conduira majoritairement à des polymères fortement réticulés, contrairement à ce qui a été observé en conditions acides.³¹⁴

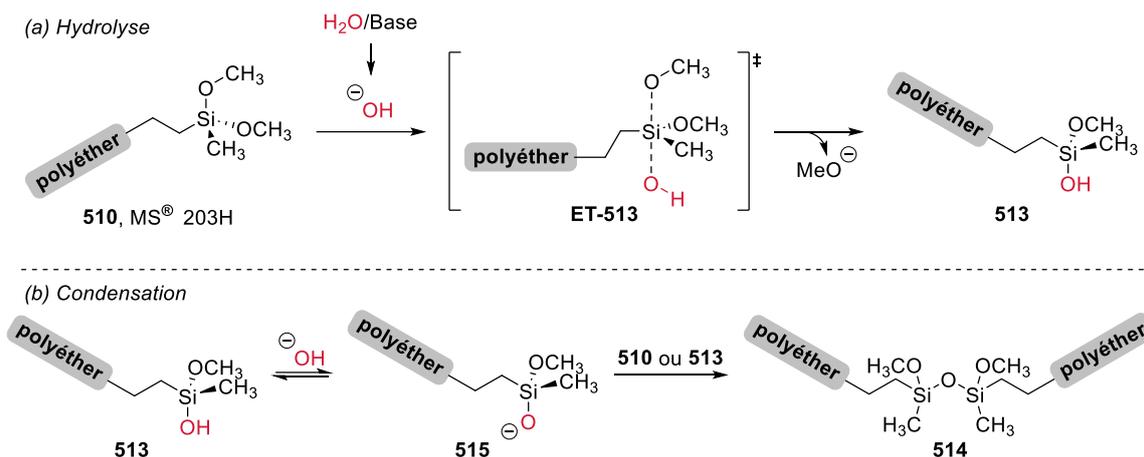


Schéma 175 : Mécanisme simplifié de la dimérisation du MS[®] 203H en milieu basique.

II.2.3. Mécanisme en présence d'un catalyseur d'étain

Finalement, les catalyseurs métalliques sont également des composés permettant d'accélérer les réactions d'hydrolyse et de condensation. Dans le cas des polymères modifiés silanes, les organostanniques, et plus particulièrement le dilaurate de dibutylétain (DBTDL) et le dilaurate de dioctylétain (DOTL), sont des composés couramment employés.

Les mécanismes d'hydrolyse et de condensation des alkoxy-silanes en présence de DBTDL ont fait l'objet de divers travaux et sont aujourd'hui plutôt bien définis.³¹⁶ En nous inspirant de l'étude menée par F. W. van Der Weij, nous les avons adaptés au prépolymère MS[®] 203H (Schéma 176).

L'addition d'eau à un système contenant le DBTDL **516** va entraîner l'hydrolyse partielle de l'organoétain et conduire à la formation de l'hydroxyde-laurate de dibutylétain **517**, considéré comme étant l'espèce catalytiquement active. Cette molécule va ensuite pouvoir se condenser sur elle-même pour former le distannoxane **519**, ou réagir avec l'une des fonctions réactives du prépolymère **510** pour former l'intermédiaire stannosiloxane **520**. Cette espèce sera particulièrement réactive et pourra alors réagir avec l'eau pour former un prépolymère à terminaison silanol (**513**), ou avec un silanol (**513**) pour former le produit de condensation **514**.

³¹⁶ (a) F. W. van Der Weij, *Die Makromol. Chemie* **1980**, 181, 2541–2548. (b) Y. A. Dubitsky, A. Zaopo, G. Zannoni, L. Zetta, *J. Mater. Sci. Lett.* **2000**, 19, 627–629. (c) R. S. Burkhalter, C. L. Hogue, D. L. Smith, S. M. Sonner, M. J. Winningham, R. E. Youngman, *J. Organomet. Chem.* **2013**, 724, 213–224.

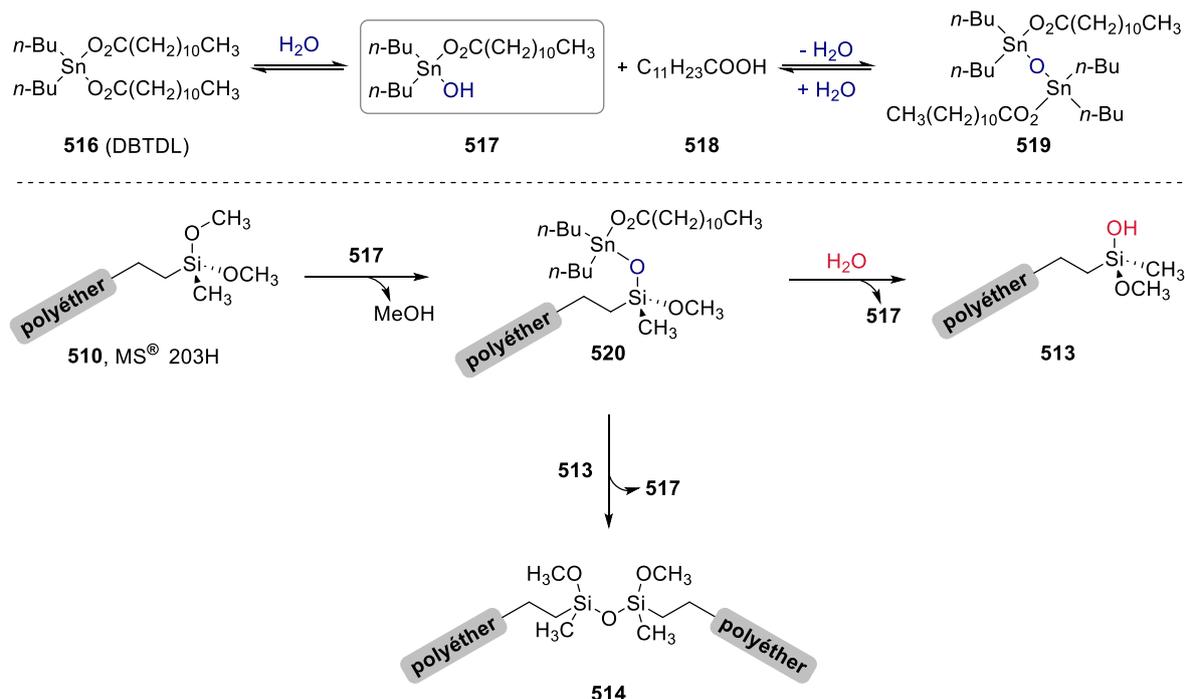


Schéma 176 : Mécanisme simplifié de la dimérisation du MS[®] 203H en présence du DBTDL.

Les organoétains, et notamment le DOTL, sont à ce jour les catalyseurs de référence pour la réticulation des polymères modifiés silanes. De par la toxicité relativement importante de ces composés (perturbateurs endocriniens, composés bioaccumulables), leur utilisation dans des formulations industrielles est de plus en plus restreinte. Actuellement, le pourcentage massique de catalyseurs à base d'étain ne doit pas excéder 0,1% dans une formulation. Cette valeur pourrait encore diminuer au cours des prochaines années, et finalement conduire à l'interdiction totale des organostanniques.

Afin d'anticiper ces problématiques, diverses études ont été menées pour substituer les organoétains par d'autres systèmes catalytiques. Plusieurs catalyseurs métalliques, notamment à base de potassium, de titane, de zirconium, ou encore d'aluminium ont déjà été brevetés par des fournisseurs de BOSTIK pour ce type d'applications (KANEKA, TIB Chemicals, etc). Néanmoins, pour que la polymérisation des SMP soit efficace avec ces catalyseurs, des taux massiques atteignant les valeurs maximales autorisées sont nécessaires (2% wt). De plus, d'autres problématiques notamment liées à la faible stabilité de certaines formulations adhésives dans les cartouches, sont également rencontrées avec des catalyseurs à base de titane ou de zirconium.

Dans le cadre de notre collaboration, nous nous sommes proposés d'étudier la polymérisation du MS[®] 203H avec des composés organoborés. De par leur acidité de Lewis, leur facilité de synthèse mais également leur faible toxicité, certains dérivés pourraient représenter une alternative relativement intéressante à l'utilisation des catalyseurs à base d'étain.

III. Polymérisation du MS[®] 203H : identification de potentiels catalyseurs organoborés

III.1. Résultats préliminaires

Au sein de notre laboratoire, des essais préliminaires ont été effectués par le Dr. Harsha Vardhan Reddy. L'objectif de ces travaux consistait à développer des complexes borinato-métal (M–O–BR₂, avec M = Li, Na, Al, SiR₃), puis à étudier leur réactivité en tant que catalyseurs de polymérisation. Néanmoins, les complexes synthétisés ont échoué à catalyser la réticulation du MS[®] 203H.

En parallèle de ces expériences, il s'est également intéressé à l'utilisation d'autres composés organoborés, incluant des acides diarylboroniques et arylboroniques. Il a ainsi réalisé plusieurs essais en additionnant directement le catalyseur (1% wt) au prépolymère. Pour chaque catalyseur employé, la polymérisation a été étudiée à température ambiante et à 50 °C, ainsi qu'en présence ou absence d'eau (0 - 1% wt). L'efficacité des catalyseurs a été évaluée en étudiant le changement de viscosité en fonction du temps de réaction.

Des résultats encourageants ont été obtenus avec certains dérivés, et notamment ceux possédant des aryles substitués par des groupements électroattracteurs (Schéma 177). Plus précisément, il a constaté que l'addition des acides boroniques **474g** et **523** conduisait à une augmentation particulièrement importante de la viscosité du mélange, et cela même sans addition d'eau. Un point intéressant est que les cinétiques de réaction avec ces deux catalyseurs ont été plus rapides qu'avec le catalyseur nous servant actuellement de référence, c'est-à-dire le bis(acétylacétonate) de dibutylétain.

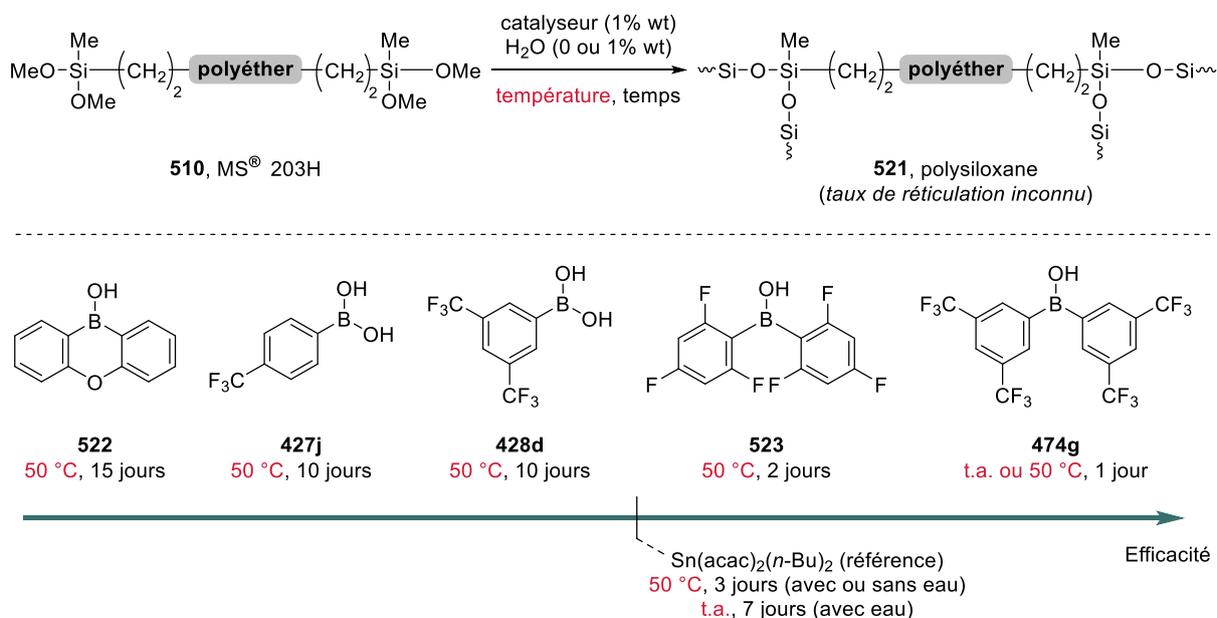


Schéma 177 : Résultats préliminaires de polymérisation du MS[®] 203H avec des catalyseurs organoborés.

Il est à noter que le Dr. Harsha Vardhan Reddy a également examiné la polymérisation du MS[®] 203H avec quelques composés organoborés porteurs de groupements électrodonneurs, ainsi qu'avec l'acide borique (B(OH)₃). Aucune modification apparente de la viscosité n'a été observée après plus de 10 jours. Par ailleurs, des expériences contrôles ont été réalisées sans catalyseur, et ont montré que la réticulation du prépolymère était plutôt lente. En effet, après 7 jours à 50 °C en présence d'eau (1% wt), la viscosité du matériau n'avait pas changé.

III.2. Etude de la polymérisation avec d'autres composés organoborés

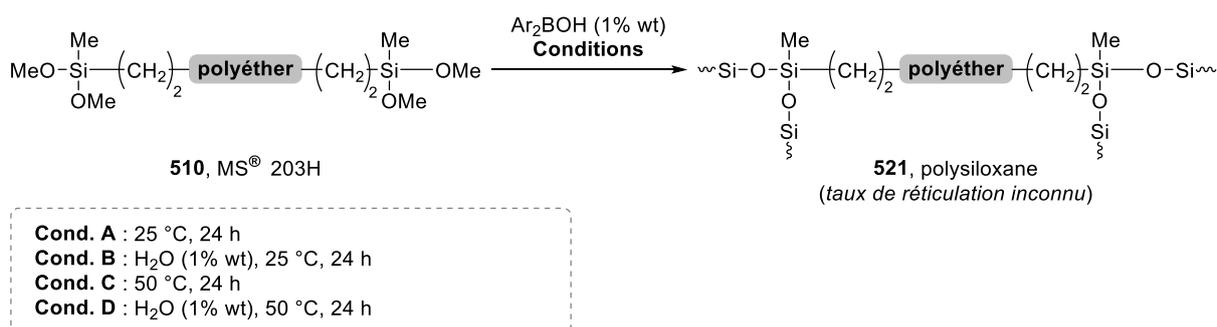
III.2.1. Utilisation d'acides diarylboriniques et d'aminodiarylborinates

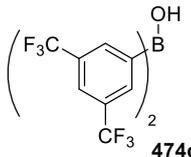
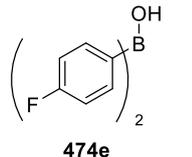
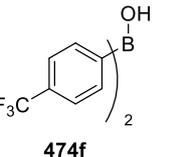
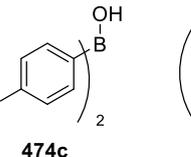
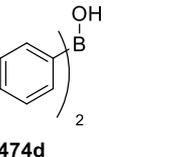
Suite à ces résultats, nous avons décidé de poursuivre cette étude en nous intéressant à l'utilisation d'autres composés borés. Nous avons débuté nos recherches avec la famille de dérivés ayant précédemment donné les meilleurs résultats, soit les acides boriniques.

La polymérisation du MS[®] 203H a été évaluée avec les composés symétriques synthétisés au cours de ces travaux de thèse. Plus spécifiquement, nous nous sommes intéressés à l'utilisation d'acides diarylboriniques possédant un ou plusieurs groupements électroattracteurs.

Les conditions réactionnelles employées ont été identiques à celles utilisées lors des essais préliminaires. L'acide diarylborinique (1% wt) a été ajouté dans un flacon contenant un gramme de prépolymère. Le mélange a ensuite été vigoureusement mélangé à l'aide d'un agitateur vortex, en présence ou non d'eau (0 - 1% wt). Les solutions ont ensuite été conservées à température ambiante ou à 50 °C.

Nos collaborateurs industriels ont développé une méthode itérative pour évaluer l'efficacité d'un catalyseur. Cette dernière consiste à toucher la surface du mélange avec une pointe à différents temps de réaction, et à observer l'aspect que possède le polymère quand il est étiré. Lorsque la polymérisation est amorcée, la viscosité du mélange va augmenter, ce qui va conduire à l'étirement d'un fil qui sera bien plus épais que celui du début de réaction. Quand la réticulation sera complète, une peau rigide se forme à la surface du polymère. Les temps permettant d'atteindre cet état final sont utilisés pour comparer les catalyseurs entre eux.³¹¹ Ainsi, nous nous sommes inspirés de cette méthode pour estimer l'efficacité de nos catalyseurs après 24 heures de réaction (Tableau 35).

Tableau 35 : Etude de la polymérisation du MS[®] 203H avec des acides boriniques.

	 474g	 474e	 474f	 474c	 474d
A	✓	✗	✗	✗	✗
B	✓	✗	✗	✗	✗
C	✓	✗	✗	✓	✓
D	✓	✗	✗	✓	✓

✓ : viscosité élevée, ✗ : viscosité faible (identique ou légèrement supérieure à **510**).

Afin d'étudier la reproductibilité de la polymérisation, quatre expériences ont tout d'abord été réalisées avec l'acide borinique ayant donné les meilleurs résultats durant les tests préliminaires (**474g**). Cette fois encore, nous avons pu constater que peu importe la température à laquelle les mélanges ont été conservés, leur viscosité a considérablement augmenté après 24 heures. A titre comparatif, lors de la préparation des échantillons, le prépolymère MS[®] 203H était prélevé assez facilement de son contenant, en l'enroulant autour d'une pipette Pasteur. Après un jour en présence de **474g**, les pipettes Pasteur se cassaient lorsqu'elles étaient trempées dans le mélange, ou alors, elles entraînaient une quantité importante de matière, qui se présentait sous une forme très collante.

La polymérisation a ensuite été étudiée avec d'autres acides diarylboriniques fluorés (**474e-f**), mais ces dérivés n'ont pas permis la réticulation du prépolymère. Les essais réalisés à température ambiante, avec ou sans eau, n'ont entraîné aucun changement d'aspect ou de viscosité. A la température de 50 °C, la viscosité des solutions semblait légèrement supérieure à celle du prépolymère de départ, mais pas suffisamment pour justifier d'un début de réticulation.

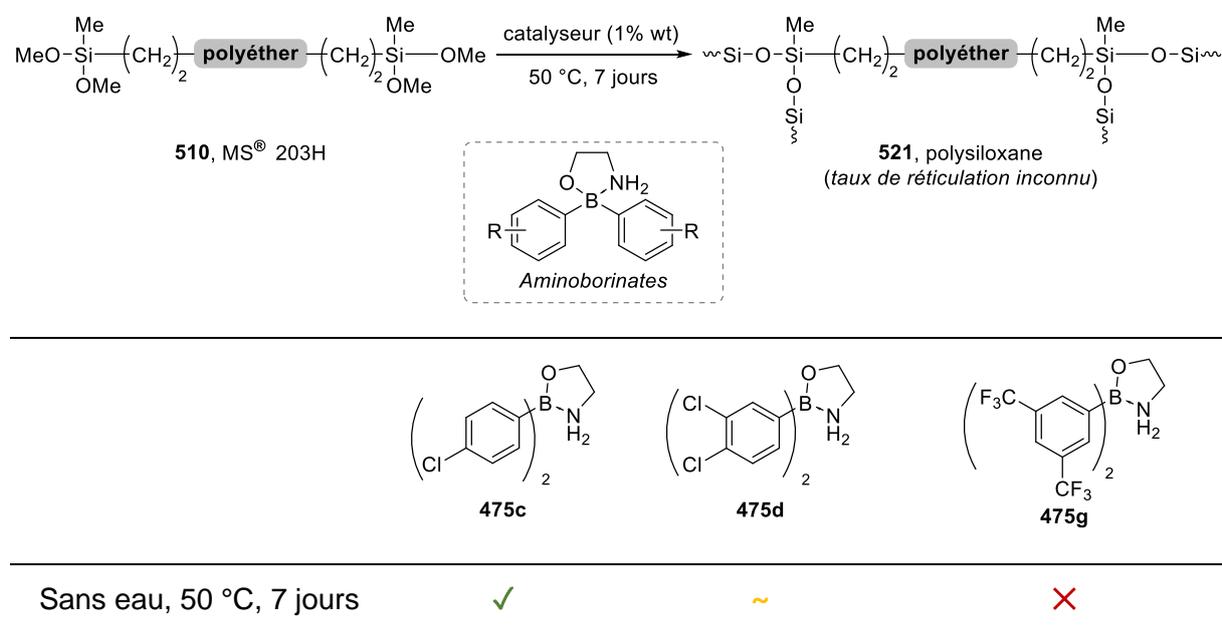
Nous nous sommes ensuite intéressés à l'utilisation d'acides diarylboriniques mono- ou disubstitués par des atomes de chlore (**474c-d**). Ces composés n'ont pas permis de catalyser la réaction à température ambiante, mais ont donné à 50 °C des résultats comparables à ceux obtenus avec le composé **474g**.

Pour toutes ces expériences, nous avons constaté que l'addition d'eau au sein du mélange n'avait aucun effet sur le résultat final. Nous supposons que les bons résultats obtenus pour les expériences effectuées sans eau additionnelle sont dus à l'humidité présente dans l'air.

En 2011, D. Lee et M. S. Taylor ont développé une méthodologie permettant l'acylation régiosélective de carbohydrates.^{287a} La réaction est catalysée par l'acide diphénylborinique, mais ce dernier est généré *in situ* dans le milieu réactionnel à partir d'un précatalyseur, le complexe 2-aminoéthoxy(diphényl)borate. De par leur facilité de stockage et de manipulation, l'emploi de ce type de complexes est bien plus attractif que celui des acides boriniques.

Ainsi, nous avons réalisé des expériences en utilisant des catalyseurs de type aminoborinates, l'objectif étant de voir si nos conditions réactionnelles conduiraient à la libération de l'acide borinique dans le milieu réactionnel. A la vue des résultats obtenus pour les précédentes expériences, les réactions n'ont cette fois-ci été étudiées qu'à 50 °C et sans eau. De plus, seuls les complexes dérivés d'acides boriniques ayant donnés de bons résultats ont été testés (Tableau 36).

Tableau 36 : Etude de la polymérisation du MS[®] 203H avec des complexes aminoborinates.



✓ : viscosité élevée, ~ : viscosité modérée, ✗ : viscosité faible (identique ou légèrement supérieure à **510**).

L'utilisation d'aminoborinates a conduit à une augmentation drastique des temps de réaction, par comparaison avec ceux qui ont été requis avec les acides boriniques (24 heures). Sept jours de réaction n'ont par ailleurs pas été suffisants avec certains catalyseurs (**475d**, **475g**). Pour chacun de ces essais, nous supposons que la conversion du pré-catalyseur en acide borinique, est l'étape limitante. En effet, l'hydrolyse des aminoborinates est généralement réalisée en conditions acides, et non juste en présence d'eau.

Ainsi, les résultats obtenus pour la polymérisation du MS[®] 203H ont été relativement différents selon le complexe employé. En effet, la polymérisation semble avoir plutôt bien fonctionné avec le 2-aminoéthoxy-bis(4-chlorophényl)borate **475c**, puisqu'après une semaine à 50 °C, la viscosité du mélange a été comparable à celle obtenue avec l'acide borinique correspondant (**474c**). En présence de l'aminoborinate **475d**, la viscosité du système a été plus importante que celle du prépolymère MS[®] 203H, mais la solution est restée relativement gélatineuse, laissant supposer que la réticulation du polymère était faible. Finalement, le complexe **475g** n'a pas conduit à la polymérisation du MS[®] 203H. Il serait toutefois nécessaire de relancer cette réaction en solubilisant le pré-catalyseur dans un solvant organique, car la solubilité de ce dernier dans le prépolymère n'était pas totale, même après une semaine.

III.2.2. Utilisation d'acides arylboroniques

Les essais préliminaires ont montré que deux acides arylboroniques, substitués par un ou deux groupements trifluorométhyles, permettaient la polymérisation du MS[®] 203H (voir Schéma 177). Les temps de réaction ont toutefois été relativement élevés avec ce type de catalyseurs (10 jours), par comparaison avec les acides boriniques (24 heures).

Au sein du laboratoire, nous disposons d'une librairie d'acides arylboroniques pouvant être testée. Néanmoins, nous avons choisi de nous focaliser uniquement sur les dérivés présentant un ou plusieurs substituants électroattracteurs sur le groupement aromatique. Dans un premier temps, nous avons étudié la polymérisation du MS[®] 203H avec des acides arylboroniques halogénés (Schéma 178). Comme lors de l'utilisation d'acides boriniques, les échantillons ont été préparés en ajoutant un gramme de prépolymère dans un vial. En raison de problèmes de solubilité, le catalyseur a cette fois-ci été solubilisé dans un faible volume d'éther diéthylique avant d'être ajouté au prépolymère. Chaque solution a ensuite été vigoureusement mélangée à l'aide d'un agitateur vortex, puis chauffée à 50 °C.

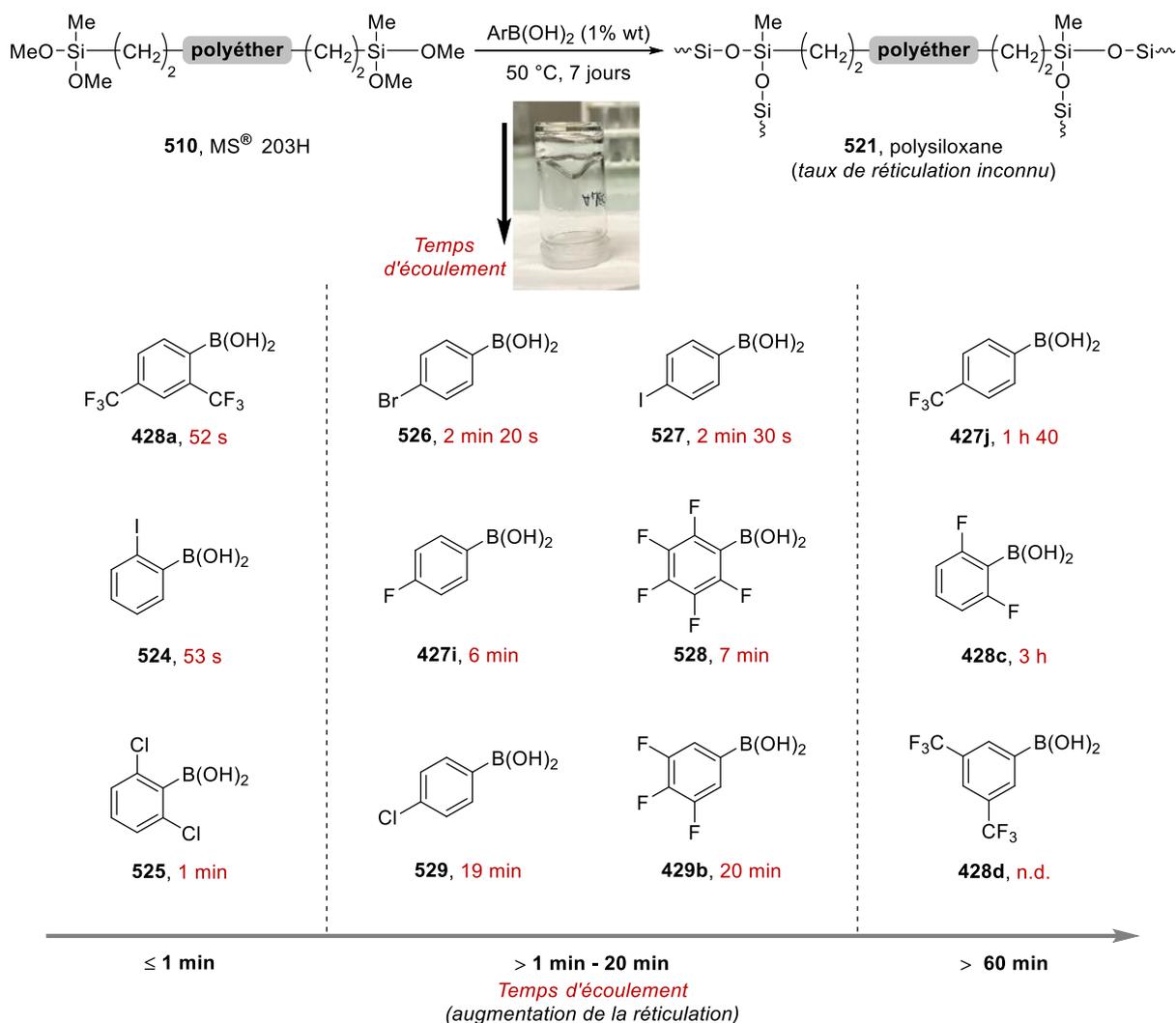


Schéma 178 : Résultats de la polymérisation du MS[®] 203H avec des acides arylboroniques halogénés.

Au cours de la sous-partie précédente, nous avons estimé l'efficacité de la polymérisation en examinant la viscosité des solutions à différents temps. Afin d'avoir une idée de l'avancée de la polymérisation avec chaque catalyseur, nous avons mesuré le temps d'écoulement (mesure arbitraire). Ce paramètre peut être défini comme étant le temps que mets le polymère à parcourir une certaine distance (dans notre cas 3,5 cm), lorsque le flacon est retourné. Plus le temps d'écoulement est long, plus la réticulation est élevée.

La viscosité de chaque solution a été examinée sur une période d'une semaine et les résultats obtenus ont été particulièrement hétérogènes, toutefois une tendance semble être observée avec certains catalyseurs. Plus particulièrement, les acides arylboroniques substitués en position *ortho*, par un atome ou un groupement plutôt volumineux (**428a**, **524**, **525**), ont échoué à catalyser la polymérisation du MS[®] 203H. Notons que le temps d'écoulement du prépolymère seul, a été estimé à 5 secondes dans ces mêmes conditions.

Dans la série des acides (4-halogénophényl)boroniques, le temps d'écoulement est resté inférieur à trois minutes avec des atomes de brome (**526**) et d'iode (**527**), indiquant une faible activité des catalyseurs. L'acide 4-fluorophénylboronique (**427i**) semble quant à lui catalyser très lentement la polymérisation puisque le produit obtenu en fin de réaction était légèrement gélatineux. Finalement dans cette série, les meilleurs résultats ont été obtenus avec le dérivé possédant un atome de chlore (**529**). Ce dernier a entraîné une modification plus conséquente de la viscosité, et l'obtention d'un produit très gélatineux. Un temps d'écoulement de 19 minutes a par ailleurs été déterminé.

L'acide 3,4,5-trifluorophénylboronique **429b** a conduit à un système possédant une viscosité comparable à celle obtenue en présence du catalyseur **529**, tandis qu'une viscosité plus faible a été observée avec le dérivé pentafluoré **528**.

Finalement, trois acides boroniques ont conduit à des résultats prometteurs. Deux d'entre eux (**427j**, **428d**) avaient déjà été testés par le Dr. Harsha Vardhan Reddy au cours des essais préliminaires. Nos expériences ont montré que les vitesses de polymérisation n'étaient pas identiques avec ces deux catalyseurs. L'acide 4-(trifluorométhyl)phénylboronique **427j** a conduit à un système très visqueux, pour lequel un temps d'écoulement de 1 h 40 a été mesuré. Le composé **428d** a quant à lui permis d'obtenir un produit presque solide après 7 jours, avec une surface plutôt rigide, ce qui semble indiquer une réticulation relativement avancée. L'écoulement du polymère n'a par ailleurs pas été observé, même après plus d'une semaine. Enfin, une viscosité intermédiaire à celles déterminées avec les catalyseurs **427j-428d** a été obtenue avec l'acide 2,6-difluorophénylboronique (**428c**).

La polymérisation a ensuite été examinée avec des acides arylboroniques substitués par des groupements électroattracteurs qui ne sont pas des halogènes (Schéma 179). La majorité des composés n'ont pas entraîné la réticulation du prépolymère (**530**, **531**, **427f-g-h**), ou très faiblement (**532-533**). Deux des isomères de l'acide nitrophénylboronique (**534**, **535**) ont néanmoins donné des résultats encourageants après 7 jours, avec des produits possédant une viscosité comparable à celle déterminée avec l'acide boronique **427j**.

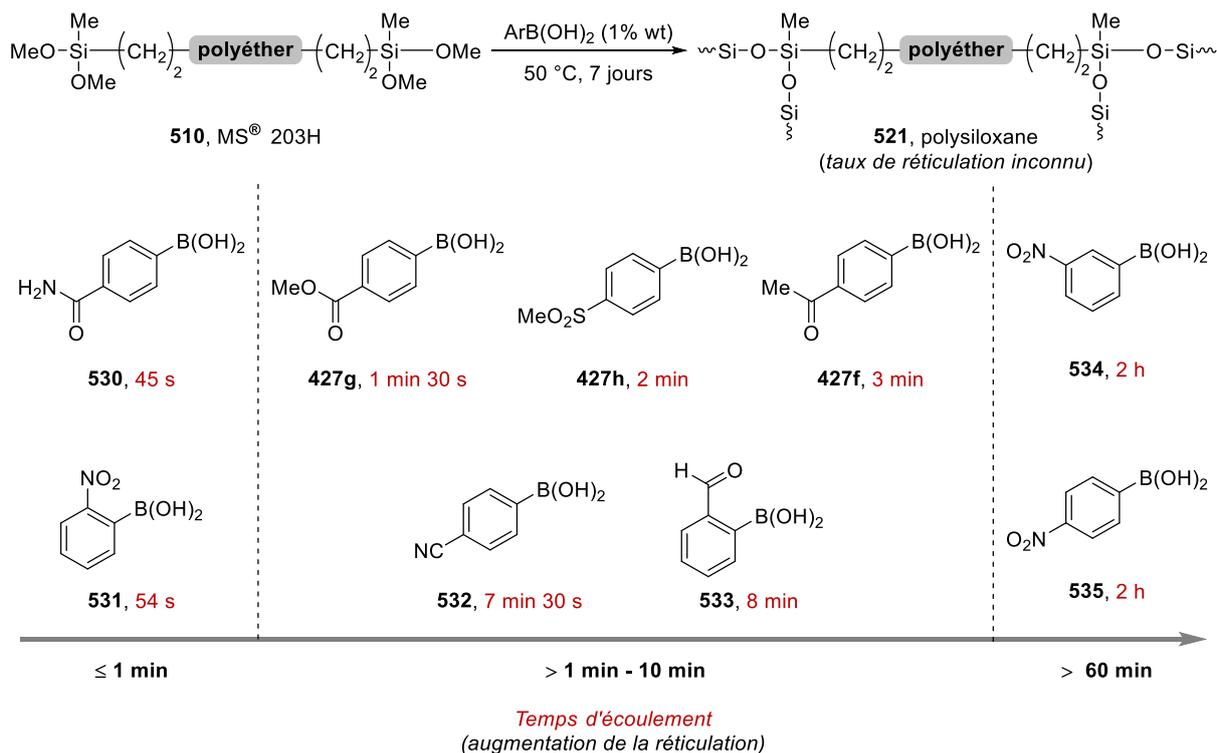


Schéma 179 : Résultats de la polymérisation du MS[®] 203H avec des acides arylboroniques substitués par des groupements électroattracteurs.

Dans le cadre de notre collaboration avec le Pr Jacques Rouden et le Dr Jérôme Blanchet (LCMT, Université de Caen), nous avons également testé cinq acides arylboroniques substitués par un ou deux éthers d'aryle (**536-538**), ou par un groupement sulfonate (**539-540**), qui ont été synthétisés au sein de leur laboratoire (Schéma 180). Ces composés se sont néanmoins avérés inefficaces pour catalyser la réticulation du MS[®] 203H.

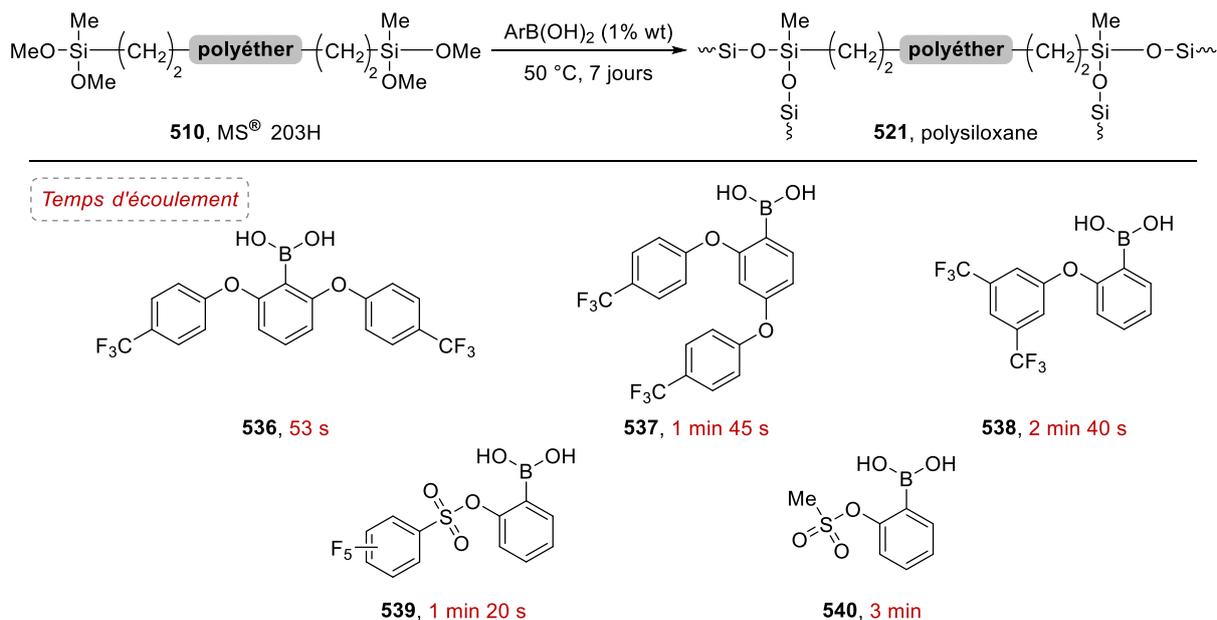


Schéma 180 : Polymérisation du MS[®] 203H avec d'autres acides arylboroniques.

Ainsi, de multiples essais ont été réalisés afin d'identifier des acides boroniques permettant de catalyser la polymérisation du MS[®] 203H. Parmi tous les composés testés, cinq ont entraîné une modification importante de la viscosité du mélange. Le Schéma 181 récapitule les structures les plus intéressantes, dans lesquelles on retrouve notamment l'acide boronique **428d**, dérivé grâce auquel la surface du système était devenue très rigide après une semaine.

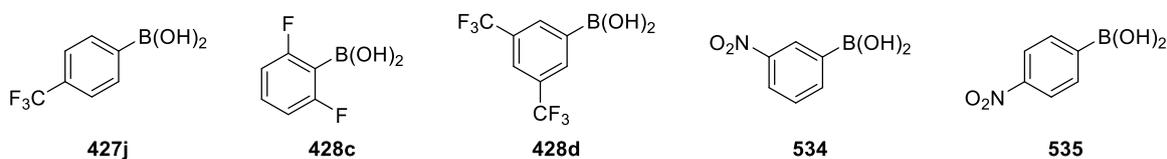
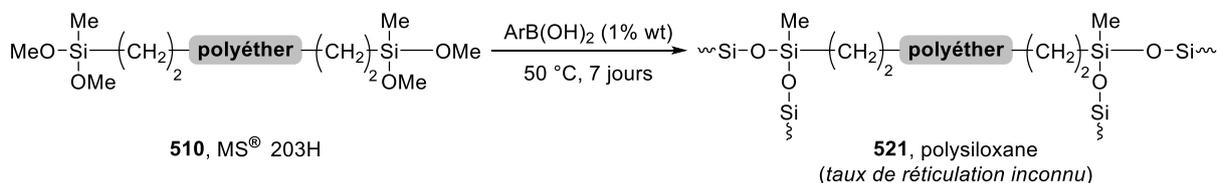


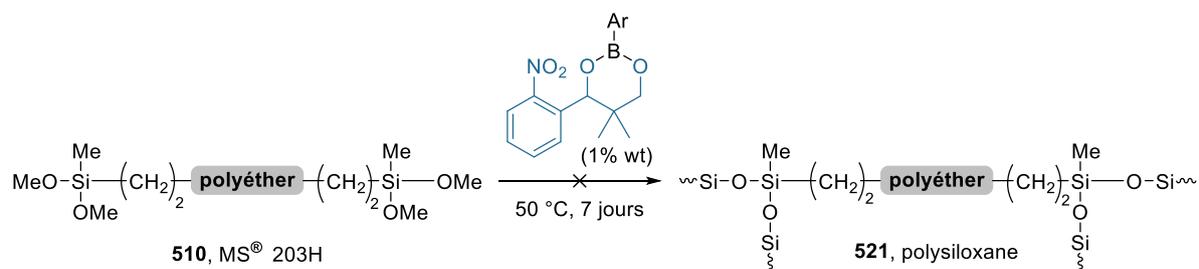
Schéma 181 : Acides boroniques identifiés comme catalyseurs potentiels pour la polymérisation du MS[®] 203H.

Notons que des tests complémentaires ont été effectués avec ces cinq catalyseurs. Nous avons notamment étudié la polymérisation du MS[®] 203H à température ambiante, mais la viscosité des systèmes est restée inchangée.

III.3. Polymérisation photoinduite du MS[®] 203H

Ces résultats prometteurs nous ont amenés à examiner la polymérisation du MS[®] 203H avec les dérivés photoclivables synthétisés durant ces travaux de thèse. Si les esters boroniques ne permettent pas de catalyser la réaction, ils pourraient nous permettre de contrôler le processus de polymérisation, puisque ce dernier serait alors dépendant de la libération de l'acide boronique dans le système, donc de l'action de la lumière. Ce type de procédé est très utile dans le domaine des polymères, notamment pour la conservation sur le long terme de formulations adhésives en cartouche qui vont parfois avoir tendance à réticuler trop rapidement.

Dans un premier temps, des expériences contrôles ont été réalisées afin de vérifier que la réticulation du prépolymère n'avait pas lieu en présence de ces boronates, sans irradiation. Nous avons conservé les conditions réactionnelles de la partie précédente, ce qui signifie que l'ester boronique a été dilué dans un faible volume d'éther diéthylique, puis additionné sur un gramme de polymère. Le mélange a ensuite été vigoureusement agité puis chauffé à 50 °C pendant une semaine (Schéma 182). Nous n'avons observé aucune modification de la viscosité des systèmes, ce qui signifie que dans ces conditions, les esters boroniques étudiés ne catalysent pas la polymérisation.



Temps d'écoulement (510, < 5 s)

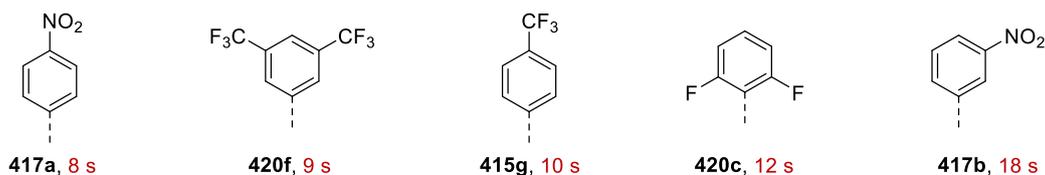
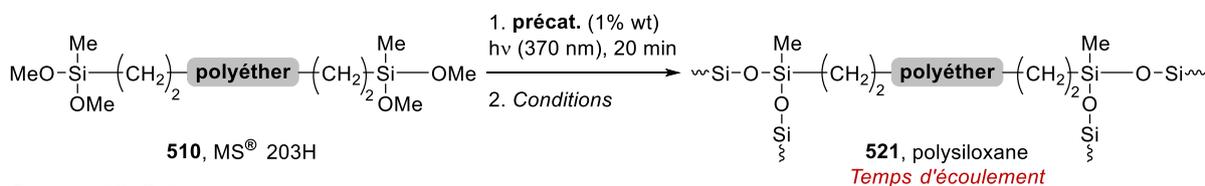


Schéma 182 : Résultats obtenus pour la polymérisation du MS[®] avec les esters boroniques.

La polymérisation a ensuite été testée avec ces esters boroniques selon une procédure en deux étapes (Schéma 183). Les échantillons ont été préparés de la même manière que pour les essais précédents, cependant, ils ont été irradiés pendant 20 minutes avec une LEDs Kessil[®] centrée à 370 nm, qui a été placée à une distance de 5 cm. Après cette période d'irradiation, deux types de conditions ont été étudiées. Pour les premiers essais, les vials ont été directement placés dans un bain d'huile chauffé à 50 °C (conditions A). Pour les autres tests, de l'eau a été ajoutée dans les formulations puis les flacons ont été disposés dans un bain à 50 °C (conditions B).



Cond. A : 50 °C, 7 jours

Cond. B : H₂O (10 équiv./précat.), 50 °C, 7 jours

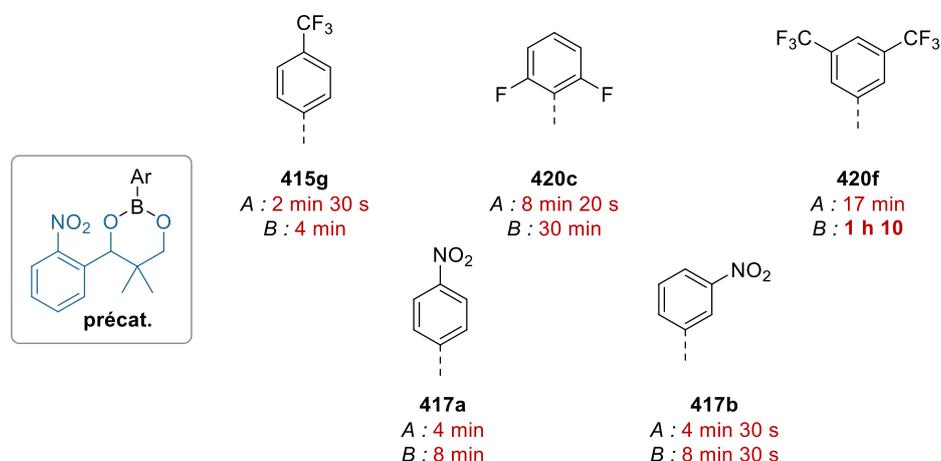


Schéma 183 : Résultats de la polymérisation photoinduite du MS[®] 203H avec les boronates.

Pour chacune des expériences réalisées, nous avons constaté une modification de l'aspect des solutions. En effet, ces dernières qui étaient incolores avant l'irradiation étaient devenues orange.

Nous avons supposé que l'humidité présente dans l'air pourrait éventuellement conduire à l'hydrolyse des intermédiaires borés formés après irradiation. Néanmoins, à la vue des résultats obtenus avec les conditions A, l'addition d'eau semble nécessaire. Dans la majorité des cas, nous n'avons pas observé de réelle modification de la viscosité des solutions. Les expériences effectuées avec les composés **420c** et **420f** ont donné des résultats plus encourageants, puisque la viscosité des échantillons a été supérieure à celle du prépolymère. Néanmoins les temps d'écoulement sont restés faibles comparés à ceux déterminés avec les acides boroniques correspondants (> 3 heures), ce qui semble indiquer que la réticulation est plus lente.

L'addition d'eau avant la chauffe des solutions (conditions B) a conduit à une augmentation de la viscosité des matériaux, cependant, ces dernières restent trop faibles pour justifier du bon fonctionnement de la réaction. Les résultats obtenus avec l'ester boronique **420f** sont néanmoins particulièrement encourageants puisque le produit obtenu en fin de réaction était assez gélatineux.

Diverses hypothèses peuvent justifier des résultats obtenus. L'une des plus probables concerne le problème lié à la chauffe des mélanges. En effet, lors de l'étude sur la photodéprotection des acides boroniques, nous avons constaté que le contrôle de la température du bain lors de l'évaporation, était primordial pour éviter la dégradation de l'acide boronique et/ou des intermédiaires. Nous pouvons ainsi supposer que les acides boroniques se sont partiellement dégradés au cours des sept jours de chauffe, diminuant par conséquent la quantité de catalyseur actif dans chaque système.

IV. Conclusion

Cette partie du projet avait pour objectif d'identifier des composés organoborés pouvant catalyser la réticulation d'un prépolymère modifié, terminé silyl, le MS[®] 203H. En accord avec de précédents travaux menés au sein de notre laboratoire, nos recherches se sont focalisées sur l'utilisation d'acides boroniques et d'acides boroniques. Nous avons identifié huit composés prometteurs qui conduisent à l'obtention de matériaux très visqueux, présentant même parfois une surface plutôt rigide (Figure 35).

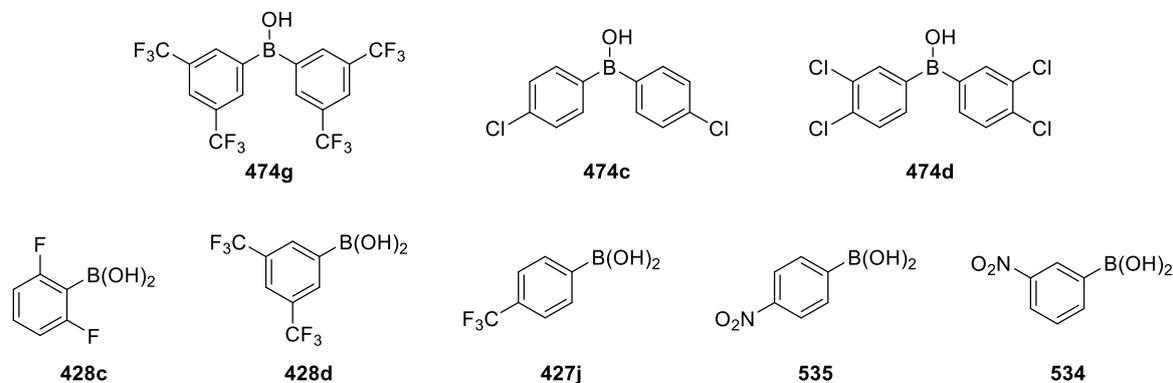
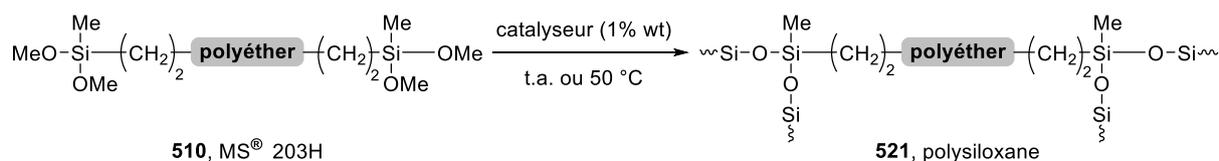


Figure 35 : Composés organoborés capables de catalyser la polymérisation du MS[®] 203H.

Finalement, une perspective d'application de nos composés organoborés photoclivables pourrait résider dans leur emploi comme pré-catalyseurs de polymérisation de matériaux. De premiers essais ont été réalisés en irradiant des formulations contenant l'ester boronique photoclivable et le prépolymère MS[®] 203H, à l'aide d'une LEDs Kessil[®] centrée à 370 nm. Bien que la plupart des essais n'aient pas conduit à la polymérisation du MS[®] 203H, un changement notable de la viscosité du système a été constaté pour l'une des expériences, ce qui est très encourageant.

Conclusion Générale

Ces travaux de thèse avaient pour objectif le développement d'une nouvelle méthode de déprotection des acides boroniques, basée sur l'utilisation de groupements protecteurs photoclivables de type *o*-nitrobenzyle (*o*-NB).

La première partie de cette thèse a été consacrée à la préparation de diols-1,2 et -1,3, possédant un ou deux groupements photolabiles de type *o*-NB, et porteurs ou non d'un *gem*-diméthyle. Pour chaque composé synthétisé, les diastéréoisomères ont été séparés et leurs configurations relatives déterminées. Au total, neuf composés ont été préparés, en une à quatre étapes, avec des rendements compris entre 19% et 44%. L'emploi de ces diols pour protéger un substrat modèle, l'acide mésitylboronique, a conduit à l'obtention de neuf esters boroniques photoclivables (Schéma 184).

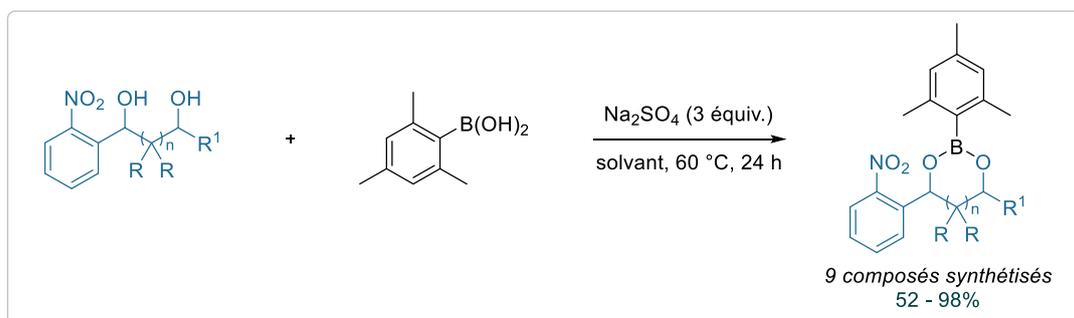


Schéma 184 : Synthèse des esters boroniques photoclivables.

La photodéprotection de l'acide mésitylboronique a ensuite été étudiée à partir de chaque ester boronique, conduisant à l'identification d'un groupement protecteur modèle, à partir duquel, l'optimisation de la méthodologie a été réalisée. Deux procédures opératoires ont été développées, l'utilisation de chacune dépendant de l'échelle de la réaction (Schéma 185).

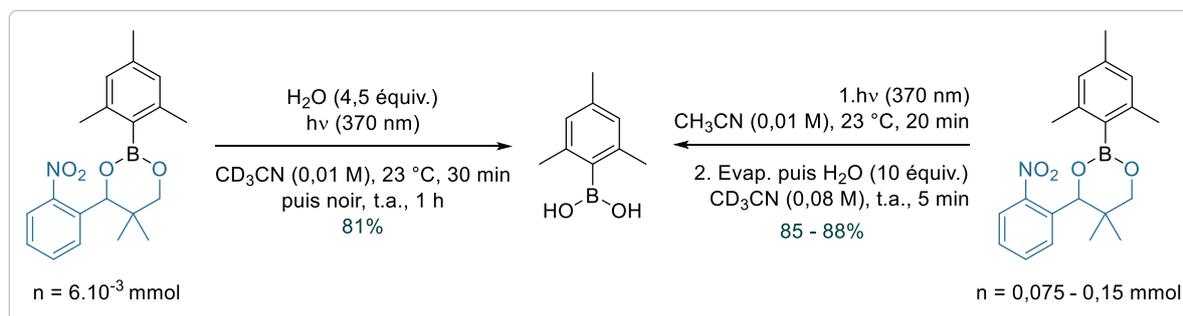


Schéma 185 : Conditions développées pour la photodéprotection des acides boroniques.

L'atout majeur de ce procédé réside dans la rapidité de la réaction, avec des temps d'irradiation inférieurs à 30 minutes. Par ailleurs, la déprotection d'une quarantaine de dérivés, incluant des acides aryl-, hétéroaryl-, naphtyl-, vinyl- et alkylboroniques a été réalisée, avec des rendements modestes à excellents (Schéma 186). Une très bonne tolérance fonctionnelle

a été observée lors de la déprotection des acides arylboroniques, et une quinzaine de composés ont été isolés sous leur forme pinacolique (36 - 80%). Les limites actuelles reposent sur le clivage des acides boroniques les plus sensibles, soit ceux porteurs de groupements hétéroaryles et alkyles.

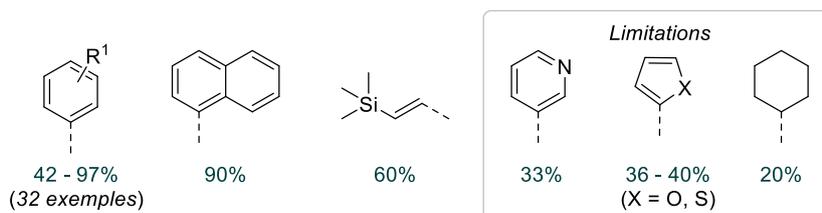
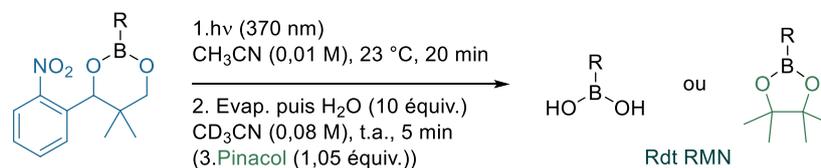


Schéma 186 : Etendue de la réaction de photodéprotection des acides boroniques.

Par la suite, cette stratégie a été étendue à la photodéprotection de l'acide dimésitylborinique. Deux esters boriniques photoclivables, dont l'un possédant un bras auto-immolable (espaceur), ont été préparés (47 - 72%) puis irradiés. L'efficacité de la réaction a été démontrée, principalement avec le substrat ne présentant pas d'espaceur (Schéma 187). Les conditions opératoires nécessitent maintenant d'être optimisées et appliquées à d'autres acides boriniques.

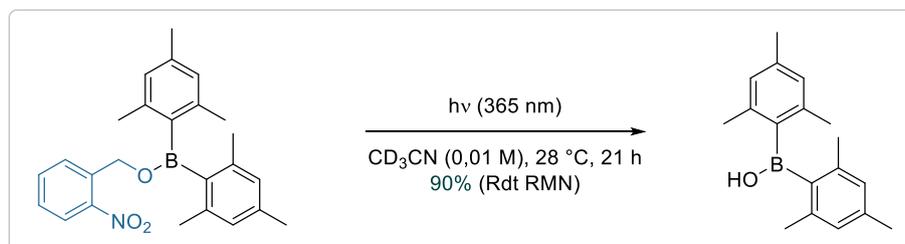


Schéma 187 : Extension de la stratégie de photodéprotection à l'acide dimésitylborinique.

Enfin, des recherches ont été menées dans le but d'identifier des composés organoborés pouvant catalyser la polymérisation d'un prépolymère modifié, terminé silyl, le MS[®] 203H. La présence de groupements électroattracteurs tels que des halogènes (Cl, F, CF₃) ou des nitro est requise pour observer une modification de la viscosité des formulations et la formation de polysiloxanes. Trois acides diarylboroniques ainsi que cinq acides arylboroniques ont conduit à l'obtention de matériaux très visqueux, indiquant une réticulation avancée des polymères. De premières recherches ont été réalisées pour développer une version photoinduite de la polymérisation et un ester boronique photoclivable a conduit à un changement d'aspect du prépolymère, ce qui est très encourageant.

Au cours de ces travaux, nous nous sommes attachés à développer une méthode de déprotection des composés organoborés, reposant sur l'utilisation d'un *stimulus* qui n'avait jusqu'alors jamais été utilisé à cette fin avec ces dérivés : la lumière. De par la facilité de synthèse du groupement protecteur photoclivable, la stabilité à l'air des esters boroniques formés et la rapidité du processus de photodéprotection, ce procédé représente une réelle alternative aux méthodes de déprotection déjà connues. Cette nouvelle famille d'esters boroniques photoclivables pourrait par conséquent trouver application dans divers domaines. Comme nous avons commencé à le montrer, ces composés pourraient par exemple être utilisés en catalyse (Schéma 188). Les premiers essais de polymérisation photoinduite du MS[®] 203H ont donné des résultats modestes, mais l'optimisation de divers paramètres, comprenant le choix du solvant, la concentration et le chauffage, pourraient amener à une amélioration significative du processus de réticulation. Par ailleurs, il serait très intéressant d'étudier ce procédé avec des esters boroniques photoclivables, puisque les acides boroniques correspondants avaient donné d'excellents résultats sur des temps assez courts (24 h).

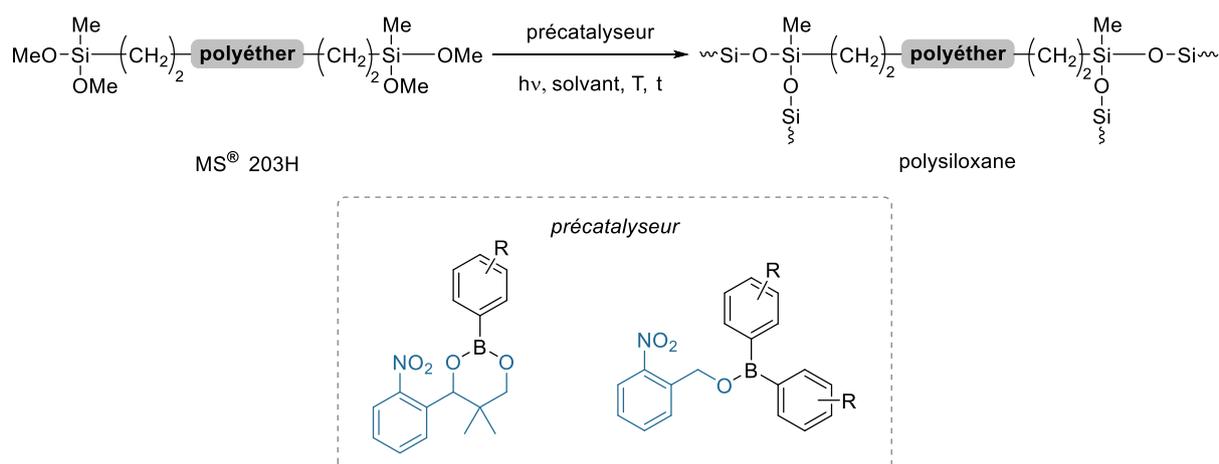


Schéma 188 : Polymérisation photoinduite du MS[®] 203 catalysée par des composés organoborés photoclivables.

Par ailleurs, il serait intéressant de tester ce groupe photoclivable dans la fonctionnalisation séquentielle de tri-organoboranes. De premiers essais ont récemment été réalisés dans le but de préparer la plateforme **542**, à partir du composé **541** (Schéma 189). Bien que cette dernière n'ait pas encore été obtenue, l'avantage d'une telle structure reposerait sur le fait que les trois unités borées se déprotègent selon des conditions réactionnelles différentes. Il serait ainsi possible de fonctionnaliser cette plateforme en déprotégeant de façon sélective les acides boroniques.

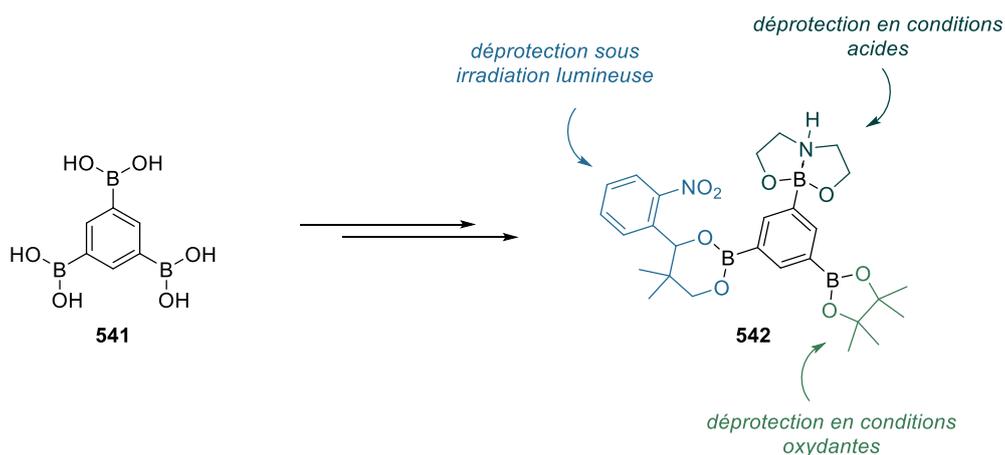


Schéma 189 : Préparation d'une plateforme fonctionnalisée par un boronate de pinacol, un DABO et un ester boronique photoclivable.

Des applications dans le domaine de la chimie médicinale peuvent également être envisagées. En effet, depuis la découverte du bortezomib **544** (anticancéreux) en 2003, les composés organoborés et plus particulièrement les acides boroniques rencontrent un regain d'intérêt considérable.^{4a} La méthodologie de déprotection développée au cours de cette thèse pourrait être adaptée à la libération contrôlée de médicaments tels que le bortezomib **544** et le tavaborole **546** (Schéma 190). Néanmoins, de par la longueur d'onde actuellement utilisée ainsi que la toxicité des groupements nitroso générés au cours de la photodéprotection, les diols dérivés des *o*-NB ne pourraient pas être employés *in-vivo* comme groupements protecteurs photoclivables.

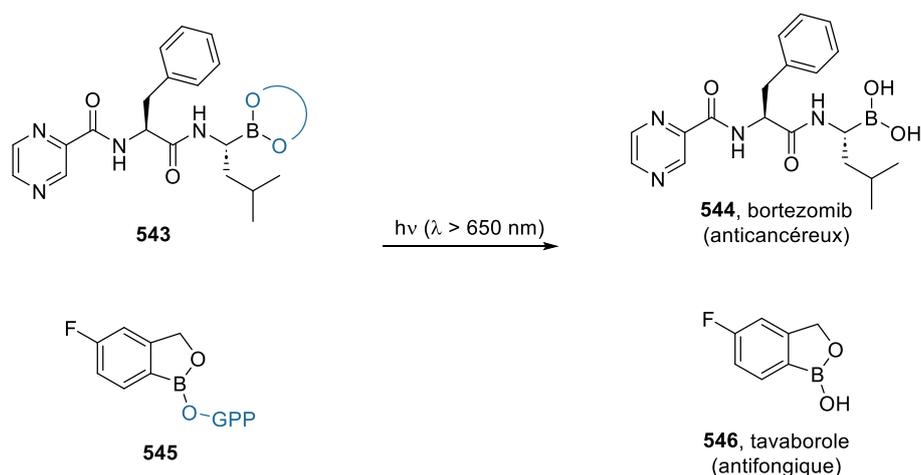


Schéma 190 : Photolibération contrôlée du bortezomib et du tavaborole.

Il faudrait alors se tourner vers la synthèse d'autres groupements protecteurs, possédant des longueurs d'ondes d'absorption plus importantes, et dans l'idéal comprises dans la fenêtre thérapeutique (650 - 900 nm). Au cours de ces travaux de thèse, la synthèse de trois groupements photoclivables de type (coumarin-4-yl)méthyle (**547** - **549**) a été réalisée (Figure

36). Ces composés possèdent des longueurs d'ondes d'absorption un peu moins énergétiques que celles des *o*-NB (350 - 450 nm),²²⁹ et surtout n'entraînent pas la formation de sous-produits toxiques durant l'irradiation. L'acide mésitylboronique et l'acide dimésitylborinique ont déjà été protégés avec les composés **548** et **549** mais la réaction de photodéprotection n'a toutefois pas encore été étudiée. Si les résultats sont concluants, la libération contrôlée des molécules bioactives **544** et **546** pourrait dans un premier temps être examinée avec ces diols.

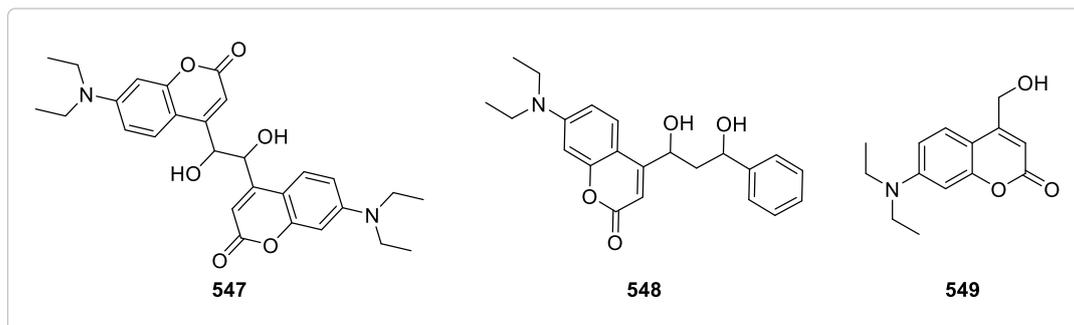


Figure 36 : Groupements photolabiles de type (coumarin-4-yl)méthyle synthétisés pour la protection d'acides boroniques et d'acides boriniques.

Experimental Part

I. General informations

General considerations. All reactions were carried out under nitrogen or argon atmosphere with freshly distilled solvents under anhydrous conditions unless otherwise noted. The glass equipment and stirring bars were stored in an oven at 130 °C or heat gun-dried and evacuated prior to use. THF, 1,4-dioxane and diethyl ether were dried over sodium/benzophenone and freshly distilled prior to use. Toluene, acetonitrile, acetone, methanol, methylene chloride were dried from calcium hydride and freshly distilled prior to use. All reagent-grade chemicals were obtained from commercial suppliers (Sigma-Aldrich, Fluorochem, TCI, Acros) and were used as received, unless otherwise stated.

Chromatography. Thin-layer chromatography (TLC) was carried out using 0.25 mm silica plates purchased from Merck. Eluted plates were visualized using ultraviolet light or aqueous KMnO_4 (KMnO_4 3g, K_2CO_3 20g, aqueous 5% NaOH 5 mL, H_2O 300 mL). Silica gel chromatography was performed using 230–400 mesh silica gel purchased from Merck Analyses. Diastereomers were described as mixtures, when it was not possible to separate them using classic column chromatography. Yields refer to chromatographically and spectroscopically (^1H and ^{13}C NMR) homogeneous materials unless otherwise stated.

Preparation of $\text{SiO}_2\text{-TMS}$: To a suspension of silica (200 g) in CH_2Cl_2 (500 mL) was added freshly distilled TMSCl (12.7 mL, 100 mmol). The reaction mixture was stirred overnight at r.t. then it was filtered. The modified silica was washed with CH_2Cl_2 (4 × 100 mL) then dried under vacuum for several hours.

NMR spectroscopy. ^1H and ^{13}C analyses with the specified deuterated solvents were recorded at 20 °C on a Brüker Avance I 300 (^1H : 300 MHz, ^{13}C : 75 MHz), a Brüker Avance II 400 (^1H : 400 MHz, ^{13}C : 101 MHz) or a Brüker Avance III 600 (^1H : 600 MHz, ^{13}C : 151 MHz) and were calibrated using residual undeuterated solvent as an internal reference. The chemical shifts (δ) and coupling constants (J) are expressed in ppm and Hz respectively. The following abbreviations were used to describe the multiplicities: s = singlet, bs = broad singlet, d = doublet, m = multiplet, t = triplet, t_{app} = apparent triplet, dd = doublet of doublet, dt = doublet of triplet, td = triplet of doublet, tt = triplet of triplet, ddd = doublet of doublet of doublet, ddt = doublet of doublet of triplet, q = quadruplet, quint = quintet.

^{11}B NMR spectra were recorded at 20 °C and chemical shifts (δ) are given in ppm relative to $\text{BF}_3\cdot\text{OEt}_2$ (internal standard). The signal of the carbon bounds to the boron was not observed in most cases due to quadrupolar relaxation (^{13}C NMR).

^{19}F NMR spectra were recorded at 20 °C and chemical shifts (δ) are given in ppm relative to $\text{BF}_3\cdot\text{OEt}_2$ (internal standard).

^{29}Si NMR spectra were recorded at 20 °C and chemical shifts (δ) are given in ppm relative to tetramethylsilane (internal standard).

HRMS. The mass spectrometric measurements were performed at the Centre d'Etude Structurale et d'Analyse des Molécules Organiques (CESAMO) at the Institut des Sciences Moléculaires (ISM, CNRS-UMR 5255, Talence, France). High-resolution mass spectrometry (HRMS) was recorded on a QStar Elite ABSciex (ElectroSpray Ionization (ESI) and on an AccuTOF JEOL (Electron Ionization (EI), Chemical Ionization (CI), Field Desorption (FD), Field Ionization (FI))

UV-Vis. UV-vis absorption spectra were measured on a Cary 100 Scan UV-vis spectrophotometer (Varian, USA), using quartz cuvette (1 cm light path, Hellma 110-QS) in the 200-800 nm spectral range.

Analysis. The melting points (Mp) were recorded on a Mettler Toledo DSC1-star system using the following method: 30 °C to 300 °C at 10 °C/min.

II. UV-light irradiation system

First photochemical reactions were performed with a Rayonet® RPR-200 Photochemical Reactor (Model RPR-200, 110/227 volts, 50/60 Hz) using **Irr-1** or **Irr-2**. The temperature was controlled by sending a flow of compressed air in the reactor (operating temp: 28-30 °C).

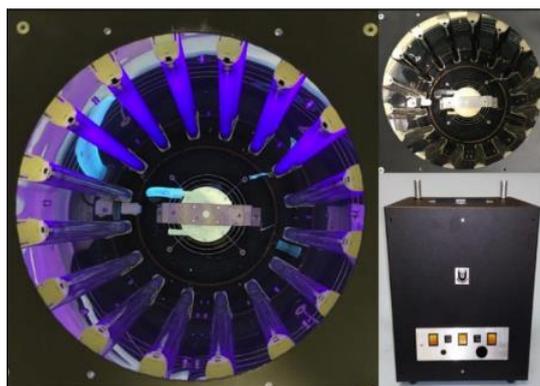


Figure 37 : Rayonet® reactor (RPR-200).

Irr-1: UV-C light (6 x Philips® TUV 16 W G16T5 (~30 cm), 254 nm). The sample was placed at 10 cm from the tubes.

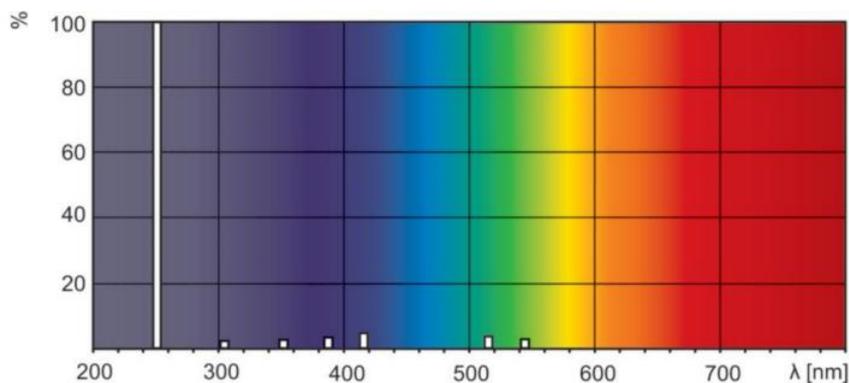


Figure 38 : Emission spectrum of **Irr-1** (Lighting Philips® website).

Irr-2: UV-A light (6 x black light fluorescent tube (~ 30 cm), Philips® 8W/08 BLB 365 nm). The sample was placed at 10 cm from the tubes.

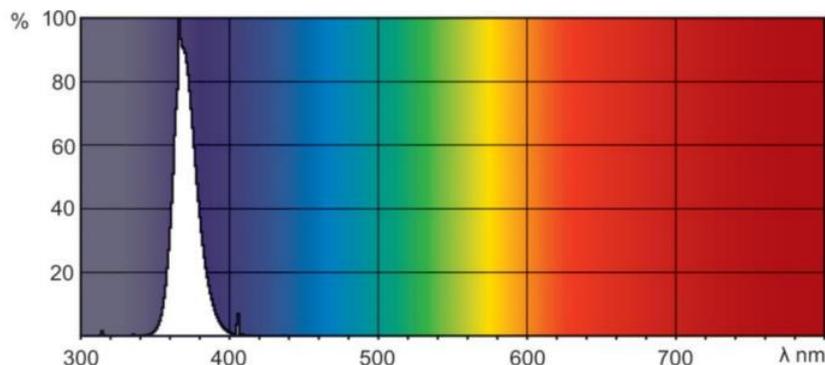


Figure 39 : Emission spectrum of **Irr-2** (Lighting Philips® website).

Irr-3, Irr-4, Irr-5: Other experiments were performed using PR160L Kessil® LEDs. The photodecaging reaction was tried using **Irr-3** (370 nm, max 43W), **Irr-4** (390 nm, max 52W) and **Irr-5** (427 nm, max 45W). In all cases, the sample was placed at 10 cm from the light source. The temperature was controlled by sending a strong flow of compressed air on the reactor (operating temp: 23 °C). A cardboard was used to cover the experimental setup during the irradiation.

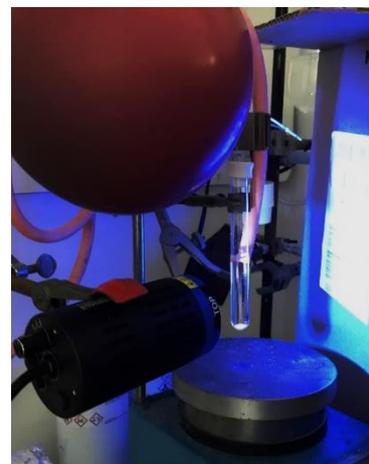
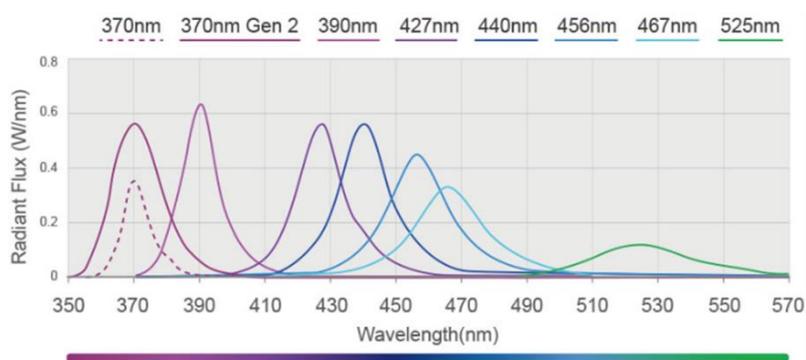


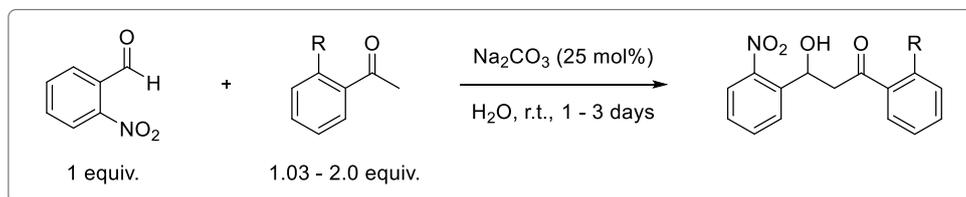
Figure 40 : Emission spectra of **Irr-3**, **Irr-4** and **Irr-5** (left, Lighting Kessil® website) and the experimental setup used in the irradiation reaction (right).

The scope of the photodecaging reaction was performed using **Irr-3**. The sample was placed at 5 cm from the light source. The temperature was controlled by sending a strong flow of compressed air on the tube (operating temp: 23 °C). A cardboard was used to cover the experimental setup during the irradiation.

III. Experimental procedures

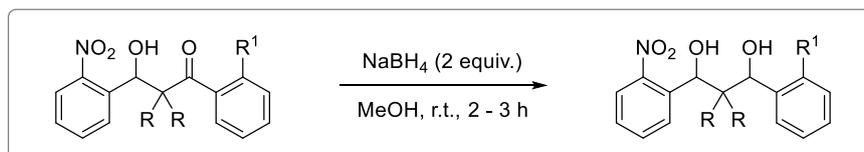
Chapter II - General procedures and corresponding data

General procedure A for the synthesis of β -hydroxyketones:



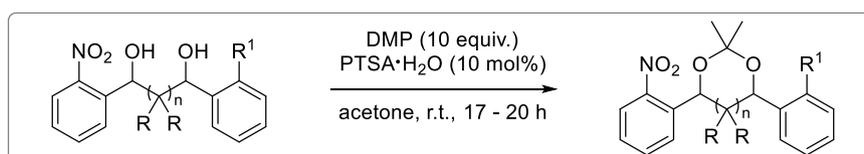
A mixture of 2-nitrobenzaldehyde (1.0 equiv.) and aromatic ketone (1.03 - 2.0 equiv.) in water (10 mL/mmol) was vigorously stirred at room temperature for several minutes to form enough turbidity and a good dispersion. A solution of Na_2CO_3 (25 mol%) in water (20 mL/mmol of the base) was added then the mixture was stirred at r.t. The reaction was followed and monitored by TLC (1 - 3 days). EtOAc (15 mL/mmol) was added then the layers were separated. The aqueous layer was extracted with EtOAc (3 \times 15 mL/mmol) then the combined organic layers were dried over Na_2SO_4 , filtered and concentrated under reduced pressure.

General procedure B for the reduction of the β -hydroxyketones:



To a solution of the aldol (1 equiv.) in MeOH (10 mL/mmol), was slowly added NaBH_4 (2 equiv.), at room temperature. The reaction was followed and monitored by TLC (2 - 3 h). An aqueous solution of saturated NH_4Cl (2 mL/mmol) was slowly added then volatiles were removed under reduced pressure. EtOAc (10 mL/mmol) was added then the layers were separated. The organic layer was washed with brine (2 mL/mmol) then dried over Na_2SO_4 , filtered and concentrated under reduced pressure. Purification by flash column chromatography afforded the desired product.

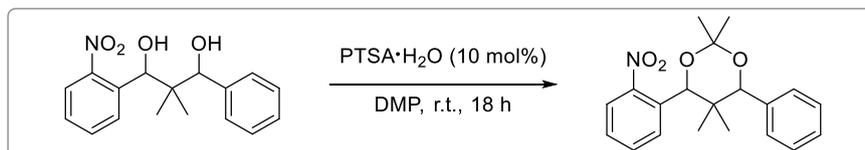
General procedure C for the synthesis of 1,2 and 1,3-acetonides:



To a solution of the diol (1 equiv.) in acetone (5 mL/mmol) was added 2,2-dimethoxypropane (DMP, 10 equiv.) and $\text{PTSA}\cdot\text{H}_2\text{O}$ (10 mol%). The mixture was stirred at room temperature (17 - 20 h, monitored by TLC) then volatiles were removed under reduced pressure. The residue was dissolved in EtOAc (7 mL/mmol) then water was added (7 mL/mmol). The layers were

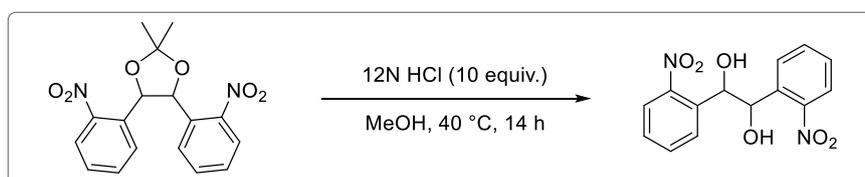
separated then the aqueous layer was extracted with EtOAc (3 × 7 mL/mmol). The combined organic layers were washed with an aqueous solution of saturated NaHCO₃ (10 mL/mmol), dried over Na₂SO₄, filtered and concentrated under reduced pressure. Purification by flash column chromatography afforded the desired product.

General procedure D for the synthesis of 1,3-acetonides:



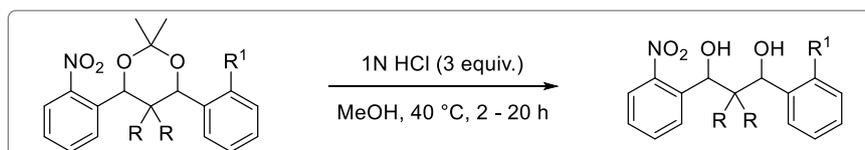
To a solution of the diol (1 equiv.) in DMP (7 mL/mmol) was added PTSA·H₂O (10 mol%). The mixture was stirred 18 hours at room temperature (monitored by TLC) then volatiles were removed under reduced pressure. The residue was taken up with CH₂Cl₂ (5 mL/mmol) then water was added (5 mL/mmol). The layers were separated then the aqueous layer was extracted with CH₂Cl₂ (3 × 5 mL/mmol). The combined organic layers were washed with an aqueous solution of saturated NaHCO₃ (8 mL/mmol), dried over Na₂SO₄, filtered and concentrated under reduced pressure.

General procedure E for the deprotection of 1,2-diols:



To a solution of the 1,2-diol (1 equiv.) in MeOH (5 mL/mmol) was added 12 N HCl (10 equiv.). The mixture was stirred 17 hours at 40 °C then volatiles were removed under reduced pressure. The residue was taken up with EtOAc (15 mL/mmol) then an aqueous solution of saturated NaHCO₃ was added (10 mL/mmol). The layers were separated then the aqueous layer was extracted with EtOAc (3 × 15 mL/mmol). The combined organic layers were dried over Na₂SO₄, filtered and concentrated under reduced pressure. Purification by flash column chromatography (cyclohexane/EtOAc: 80/20 to 60/40) afforded the desired product.

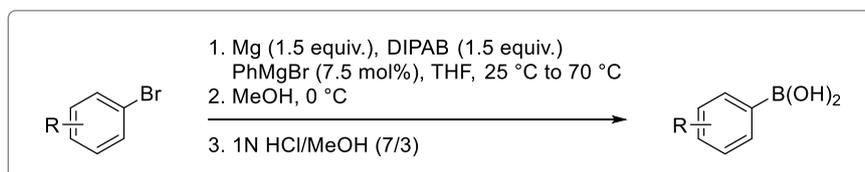
General procedure F for the deprotection of 1,3-diols:



To a solution of the 1,3-diol (1 equiv.) in MeOH (5 mL/mmol) was added 1N HCl (3 equiv.). The mixture was stirred at 40 °C (2 - 20 h) then volatiles were removed under reduced

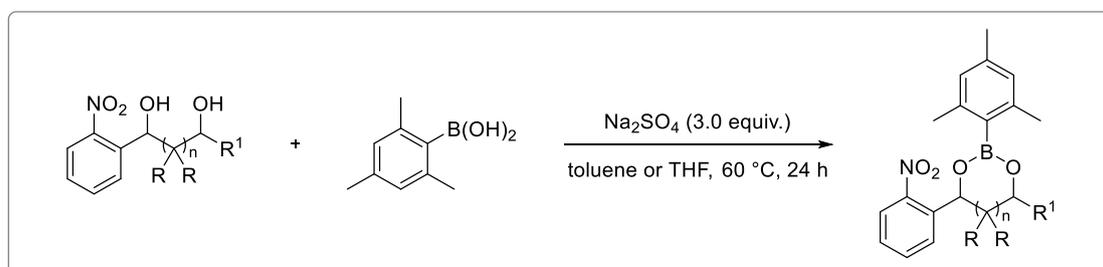
pressure. The residue was taken up with CH_2Cl_2 (15 mL/mmol) then an aqueous solution of saturated NaHCO_3 was added (10 mL/mmol). The layers were separated then the aqueous layer was extracted with CH_2Cl_2 (3 × 15 mL/mmol). The combined organic layers were dried over Na_2SO_4 , filtered and concentrated under reduced pressure.

General procedure G for the synthesis of arylboronic acids²⁷⁸:



To a suspension of magnesium (1.5 equiv.) and DIPAB (1.5 equiv.) in THF (0.8 mL/mmol) was added, at r.t., PhMgBr (7.5 mol%) in solution in THF (1 M). At the end of gas evolution, THF (6 mL/mmol) was added followed by the arylbromide (1.0 equiv.). The reaction mixture was stirred and heated at 70 °C until no arylbromide remains (monitored by TLC) then it was cooled down to r.t. and subsequently to 0 °C. MeOH (1.5 mL/mmol) was slowly added then the reaction mixture was stirred 1 hour at r.t. Volatiles were removed under reduced pressure then the residue was dissolved in 1N HCl/MeOH (7/3). After 1 hour at r.t., EtOAc (20 mL/mmol) was added and the layers were separated. The organic layer was washed with 1N HCl (6 mL/mmol) and brine (6 mL/mmol) yielding a solid which was recrystallized from H_2O .

General procedures H and I for the caging of mesitylboronic acid:



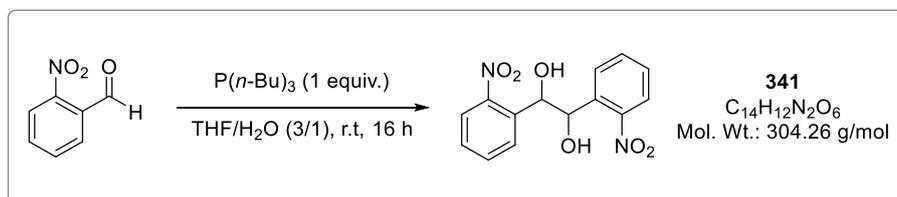
Procedure H: To a solution of the diol (1.1 equiv.) in toluene were added mesitylboronic acid (1.0 equiv.) and Na_2SO_4 (3.0 equiv.). The reaction mixture was stirred 24 h at 60 °C then it was cooled down to room temperature and filtered. The filter cake was extracted with EtOAc or THF then the filtrate was concentrated under reduced pressure. Purification by flash column chromatography afforded the desired product.

Procedure I: To a solution of the diol (1.0 equiv.) in toluene or THF were added mesitylboronic acid (1.1 equiv.) and Na_2SO_4 (3.0 equiv.). The reaction mixture was stirred 24 h at 60 °C then it was cooled down to room temperature and filtered. The filter cake was extracted with EtOAc or THF then the filtrate was concentrated under reduced pressure. Purification by flash column chromatography or by recrystallization afforded the desired product.

Synthesis of 1,2- and 1,3-diols

1,2 and 1,3-diols (mixture of diastereomers)

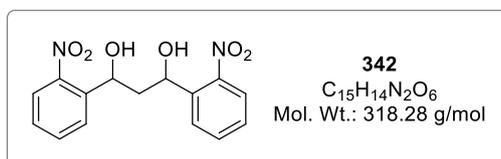
1,2-bis(2-nitrophenyl)-ethane-1,2-diol (**341**)²⁵⁹:



To a solution of 2-nitrobenzaldehyde (3 g, 20 mmol) in a mixture THF/H₂O (3/1, 20 mL) was added dropwise P(*n*-Bu)₃ (5 mL, 20 mmol). The reaction mixture was stirred 16 hours at room temperature then volatiles were removed under reduced pressure. The residue was taken up with EtOAc (140 mL) then water (80 mL) and brine (5 mL) were added. The layers were separated then the aqueous layer was extracted with EtOAc (2 × 140 mL). The combined organic layers were dried over Na₂SO₄, filtered and concentrated under reduced pressure. Purification by flash column chromatography (cyclohexane/EtOAc: 80/20) afforded the desired product as a yellow solid (1.5 g, 48%, d.r. (*anti* : *syn*) = 68 : 32).

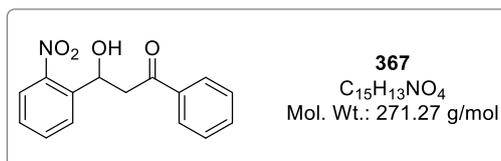
The data of each diastereomer will be further presented (part: deprotection of 1,2- and 1,3-diols).

1,3-(2-nitrophenyl)-propane-1,3-diol (**342**):



342 was synthesized according to **General procedures A** and **B**, starting from 2-nitrobenzaldehyde (2.3 g, 15 mmol) and 2'-nitroacetophenone (5 mL, 30 mmol). The aldolisation reaction was stopped after a day. The reduction was then directly performed on the crude mixture and was completed in 2 hours. Purification by flash column chromatography (cyclohexane/EtOAc: 80/20 to 60/40) afforded **342** as a pink foam (1.34 g, 28%, d.r. = 70 : 30).

The data of each diastereomer will be further presented (part: deprotection of 1,2- and 1,3-diols).

3-hydroxy-(2-nitrophenyl)-1-phenylpropan-1-one (367)²⁶⁵:

367 was synthesized according to **General procedure A**, starting from 2-nitrobenzaldehyde (1.5 g, 10 mmol) and acetophenone (1.2 mL, 10.3 mmol). The aldolisation reaction was stopped after 3 days. Purification by flash column chromatography (cyclohexane/EtOAc: 95/5 to 90/10 to 80/20) afforded **367** as a light-yellow solid (2.24 g, 82%).

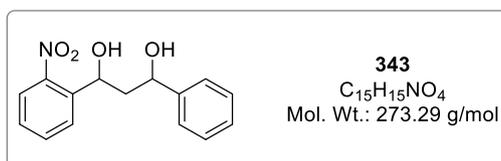
R_f (PE/EtOAc: 90/10): 0.16

¹H NMR (300 MHz, Chloroform-*d*): δ (ppm) 8.05 – 7.92 (m, 4H), 7.76 – 7.66 (m, 1H), 7.65 – 7.56 (m, 1H), 7.53 – 7.42 (m, 3H), 5.86 (dd, *J* = 9.3, 2.2 Hz, 1H), 4.00 (bs, 1H, OH), 3.74 (dd, *J* = 17.8, 2.2 Hz, 1H), 3.21 (dd, *J* = 17.8, 9.3 Hz, 1H).

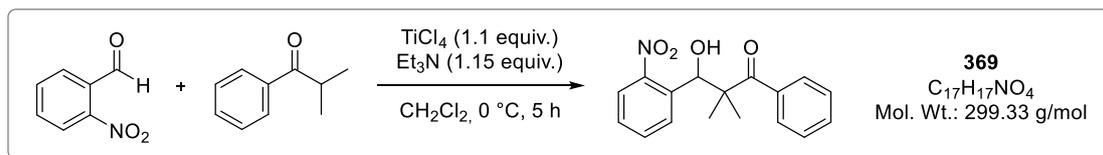
¹³C NMR (75 MHz, Chloroform-*d*): δ (ppm) 200.1 (C_q), 147.4 (C_q), 138.7 (C_q), 136.4 (C_q), 134.0 (2 CH_{ar}), 128.9 (2 CH_{ar}), 128.6 (CH_{ar}), 128.5 (CH_{ar}), 128.4 (2 CH_{ar}), 124.6 (CH_{ar}), 66.1 (CH), 46.6 (CH₂).

MS (ESI): *m/z* calculated for C₁₅H₁₃NO₄Na [M + Na]⁺: 294.1, found: 294.1.

The data are in agreement with those reported in the literature.²⁶⁵

1-(2-nitrophenyl)-3-phenylpropane-1,3-diol (343):

343 was synthesized according to **General procedure B**, starting from **367** (350 mg, 1.3 mmol). The reduction was completed in 2 hours. A purification by flash column chromatography (cyclohexane/EtOAc: 80/20 to 75/25 to 70/30) afforded both separated diastereoisomers (79%). 138 mg of a yellow oil (**343-Dia1**) and 141 mg of a pink oil (**343-Dia2**) were obtained. The data of each diastereomer will be further presented (part: deprotection of 1,2- and 1,3-diols).

3-hydroxy-2,2-dimethyl-3-(2-nitrophenyl)-1-phenylpropan-1-one (369):

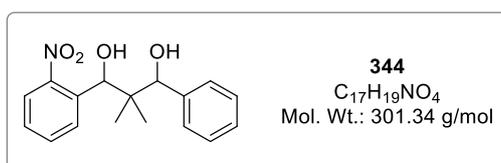
To a cooled solution of TiCl₄ (0.6 mL, 5.5 mmol) in CH₂Cl₂ (18 mL) was added a mixture of 2-nitrobenzaldehyde (756 mg, 5 mmol) and isobutyrophenone (0.75 mL, 5 mmol) in CH₂Cl₂ (5 mL). After 5 minutes, freshly distilled Et₃N (0.8 mL, 5.7 mmol) in solution in CH₂Cl₂ (5 mL) was added dropwise. The reaction mixture was stirred 5 hours at 0 °C (monitored by TLC) then ice water (20 mL) was added. The layers were separated then the aqueous layer was extracted with Et₂O (3 × 25 mL). The combined organic layers were dried over Na₂SO₄, filtered and concentrated under reduced pressure. Purification by flash column chromatography (cyclohexane/EtOAc: 96/4 to 90/10 to 85/15) afforded **369** as a yellow solid (1.17 g, 78%).

R_f (PE/EtOAc: 90/10): 0.24

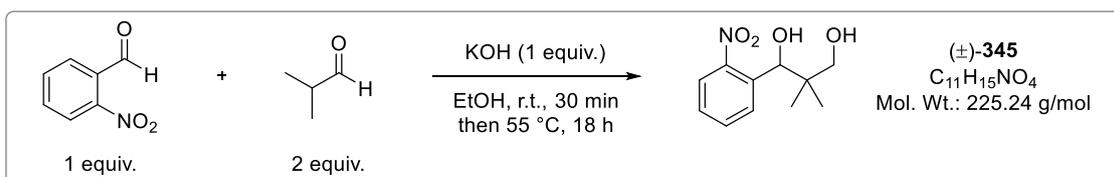
¹H NMR (300 MHz, Chloroform-*d*): δ (ppm) 7.84 (dd, *J* = 8.1, 1.4 Hz, 1H), 7.83 (dd, *J* = 8.1, 1.4 Hz, 1H), 7.67 – 7.58 (m, 3H), 7.52 – 7.37 (m, 4H), 6.21 (d, *J* = 4.3 Hz, 1H), 3.20 (d, *J* = 4.3 Hz, 1H), 1.22 (s, 3H), 1.16 (s, 3H).

¹³C NMR (75 MHz, Chloroform-*d*): δ (ppm) 210.3 (C_q), 149.5 (C_q), 139.0 (C_q), 134.8 (C_q), 132.5 (CH_{ar}), 131.2 (CH_{ar}), 130.5 (CH_{ar}), 128.6 (CH_{ar}), 128.3 (2 CH_{ar}), 127.6 (2 CH_{ar}), 124.3 (CH_{ar}), 71.4 (CH), 53.2 (C_q), 23.4 (CH₃), 19.5 (CH₃).

HRMS (ESI): *m/z* calculated for C₁₇H₁₇NO₄Na [M + Na]⁺: 322.10498, found: 322.1040.

2,2-dimethyl-1-(2-nitrophenyl)-3-phenylpropane-1,3-diol (344):

344 was synthesized according to **General procedure B**, starting from **369** (2.2 g, 7.4 mmol). The reduction was completed in 3 hours. A purification by flash column chromatography (cyclohexane/EtOAc: 90/10) afforded both separated diastereoisomers (71%). 941 mg of a white foam (**344-Dia1**) and 670 mg of a yellow foam (**344-Dia2**) were obtained. The data of each diastereomer will be further presented (part: deprotection of 1,2- and 1,3-diols).

(RS)-2,2-dimethyl-1-(2-nitrophenyl)propane-1,3-diol (345)²⁵⁶:

To a cooled solution of KOH (5.6 mg, 0.1 mol) in EtOH (240 mL) was added dropwise, over 30 minutes, a solution of 2-nitrobenzaldehyde (15.1 g, 0.1 mol) and isobutyraldehyde (18.2 mL, 0.2 mol) in EtOH (10 mL), so that the reaction temperature did not exceed 30 °C. The reaction mixture was heated 18 hours at 55 °C then it was cooled down to r.t. and volatiles were removed under reduced pressure. CH_2Cl_2 (600 mL) and H_2O (600 mL) were added then the layers were separated. Then aqueous layer was extracted with CH_2Cl_2 (2 × 600 mL) then the combined organic layers were dried over Na_2SO_4 , filtered and concentrated under reduced pressure. Crystallization from toluene/hexane (2/1) afforded **373** as a brown solid (8.9 g, 40%).

Rf (PE/EtOAc: 70/30): 0.24

¹H NMR (300 MHz, Chloroform-*d*): δ (ppm) 7.85 (dd, $J = 7.9, 1.5$ Hz, 1H), 7.77 (dd, $J = 8.1, 1.5$ Hz, 1H), 7.62 (ddd, $J = 7.9, 7.3, 1.5$ Hz, 1H), 7.42 (ddd, $J = 8.1, 7.3, 1.5$ Hz, 1H), 5.64 (s, 1H), 3.58 (d, $J = 10.8$ Hz, 1H), 3.54 (d, $J = 10.8$ Hz, 1H), 2.66 (bs, 2H, OH), 0.83 (s, 3H), 0.81 (s, 3H).

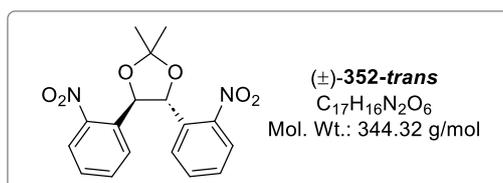
¹³C NMR (75 MHz, Chloroform-*d*): δ (ppm) 149.5 (C_q), 135.8 (C_q), 132.3 (CH_{ar}), 130.0 (CH_{ar}), 128.3 (CH_{ar}), 124.0 (CH_{ar}), 74.4 (CH), 72.4 (CH_2), 40.1 (C_q), 22.1 (CH_3), 18.6 (CH_3).

HRMS (ESI): m/z calculated for $\text{C}_{11}\text{H}_{15}\text{NO}_4\text{Na}$ [$\text{M} + \text{Na}$]⁺: 248.08933, found: 248.08894.

The data obtained are in agreement with those reported in the literature.²⁵⁶

1,2 and 1,3-acetonides**2,2-dimethyl-4,5-bis(2-nitrophenyl)-1,3-dioxolane (352):**

352 was synthesized according to **General procedure C**, starting from **341** (1.1 g, 3.5 mmol). Purification by flash column chromatography (cyclohexane/EtOAc: 90/10) afforded both separated diastereomers (84%). 294 mg of a yellow solid (**352-trans**) and 723 mg of a light-brown solid (**352-cis**) were obtained.

(4*R,5*R**)-2,2-dimethyl-4,5-bis(2-nitrophenyl)-1,3-dioxolane (352-trans):**

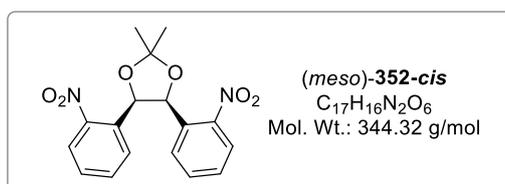
Rf (PE/EtOAc: 70/30): 0.86

¹H NMR (300 MHz, Acetone-*d*₆): δ (ppm) 8.02 – 7.93 (m, 2H), 7.86 – 7.76 (m, 4H), 7.66 – 7.56 (m, 2H), 5.48 (s, 2H), 1.67 (s, 6H).

¹³C NMR (75 MHz, Acetone-*d*₆): δ (ppm) 150.3 (2 C_q), 134.0 (2 CH_{ar}), 132.2 (2 C_q), 130.3 (2 CH_{ar}), 130.1 (2 CH_{ar}), 124.8 (2 CH_{ar}), 110.8 (C_q), 80.9 (2 CH), 27.1 (2 CH₃).

HRMS: unstable.

(*meso*)-2,2-dimethyl-4,5-bis(2-nitrophenyl)-1,3-dioxolane (352-*cis*):



R_f (PE/EtOAc: 70/30): 0.66

¹H NMR (300 MHz, Acetone-*d*₆): δ (ppm) 7.70 (dd, *J* = 8.0, 1.3 Hz, 2H), 7.68 (dd, *J* = 7.8, 1.3 Hz, 2H), 7.49 (td, *J* = 7.8, 1.3 Hz, 2H), 7.33 (ddd, *J* = 8.0, 7.8, 1.3 Hz, 2H), 6.32 (s, 2H), 1.85 (s, 3H), 1.64 (s, 3H).

¹³C NMR (75 MHz, Acetone-*d*₆): δ (ppm) 148.9 (2 C_q), 133.6 (2 C_q), 133.4 (2 CH_{ar}), 131.1 (2 CH_{ar}), 129.6 (2 CH_{ar}), 124.8 (2 CH_{ar}), 110.2 (C_q), 77.2 (2 CH), 26.4 (CH₃), 24.1 (CH₃)

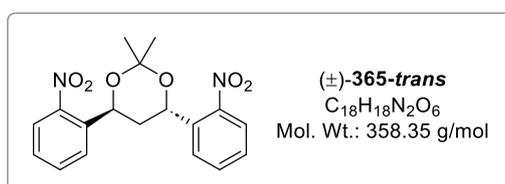
HRMS: unstable.

The data obtained for **352-*cis*** are in agreement with those reported in the literature.²⁶¹

2,2-dimethyl-4,6-bis(2-nitrophenyl)-1,3-dioxane (365):

365 was synthesized according to **General procedure C**, starting from **342** (1.3 g, 4 mmol). Purification by flash column chromatography (cyclohexane/EtOAc: 95/5 to 90/10) afforded both separated diastereomers (72%). 755 mg of a yellow solid (**365-*trans***) and 274 mg of a light-brown solid (**365-*cis***) were obtained.

(4*S*^{*},6*S*^{*})-2,2-dimethyl-4,6-bis(2-nitrophenyl)-1,3-dioxane (365-*trans*):



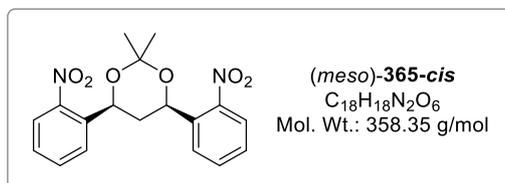
R_f (PE/EtOAc: 70/30): 0.76

¹H NMR (300 MHz, Acetone-*d*₆): δ (ppm) 8.00 (dd, *J* = 8.1, 1.3 Hz, 2H), 7.95 (dd, *J* = 8.2, 1.3 Hz, 2H), 7.81 (ddd, *J* = 8.2, 7.4, 1.3 Hz, 2H), 7.58 (ddd, *J* = 8.1, 7.4, 1.3 Hz, 2H), 5.60 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 2.47 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 1.51 (s, 6H).

^{13}C NMR (75 MHz, 75 MHz, Acetone- d_6): δ (ppm) 148.8 (2 C_q), 138.0 (2 C_q), 134.5 (2 CH_{ar}), 129.4 (2 CH_{ar}), 129.4 (CH_{ar}), 129.2 (CH_{ar}), 125.0 (2 CH_{ar}), 102.2 (C_q), 65.7 (2 CH), 41.2 (CH_2), 25.4 (2 CH_3).

HRMS: unstable.

(*meso*)-2,2-dimethyl-4,6-bis(2-nitrophenyl)-1,3-dioxane (365-*cis*):



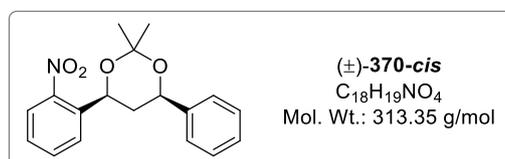
R_f (PE/EtOAc: 70/30): 0.64

^1H NMR (300 MHz, Chloroform- d): δ (ppm) 7.91 (dd, $J = 8.2, 1.4$ Hz, 2H), 7.84 (dd, $J = 7.6, 1.4$ Hz, 2H), 7.64 (td, $J = 7.6, 1.4$ Hz, 2H), 7.43 (ddd, $J = 8.2, 7.6, 1.4$ Hz, 2H), 5.72 (dd, $J = 11.2, 2.4$ Hz, 2H), 2.60 (dt, $J = 12.7, 2.4$ Hz, 1H), 1.72-1.60 (m, 1H), 1.66 (s, 3H), 1.59 (s, 3H).

^{13}C NMR (75 MHz, Chloroform- d): δ (ppm) 148.0 (2 C_q), 136.8 (2 C_q), 133.5 (2 CH_{ar}), 128.5 (2 CH_{ar}), 128.4 (2 CH_{ar}), 124.4 (2 CH_{ar}), 100.4 (C_q), 67.5 (2 CH), 39.2 (CH_2), 30.2 (CH_3), 19.6 (CH_3).

HRMS: unstable.

(4*S,6*R**)-2,2-dimethyl-4-(2-nitrophenyl)-6-phenyl-1,3-dioxane (370-*cis*):**



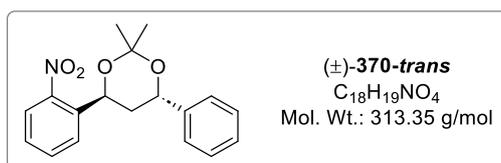
370-*cis* was synthesized according to **General procedure C**, starting from **343-Dia1** (123 mg, 0.45 mmol). Purification by flash column chromatography (cyclohexane/EtOAc: 85/15) afforded **370-*cis*** as a yellow oil (100 mg, 71%).

R_f (PE/EtOAc: 70/30): 0.9

^1H NMR (300 MHz, Chloroform- d): δ (ppm) 7.92 (dt, $J = 7.8, 1.3$ Hz, 2H), 7.65 (td, $J = 7.8, 1.3$ Hz, 1H), 7.47 – 7.40 (m, 3H), 7.40 – 7.32 (m, 2H), 7.32 – 7.24 (m, 1H), 5.70 (dd, $J = 11.6, 2.5$ Hz, 1H), 5.15 (dd, $J = 11.6, 2.5$ Hz, 1H), 2.30 (dt, $J = 13.0, 2.5$ Hz, 1H), 1.71 – 1.61 (m, 1H), 1.69 (s, 3H), 1.64 (s, 3H).

^{13}C NMR (75 MHz, Chloroform- d): δ (ppm) 147.7 (C_q), 141.8 (C_q), 137.5 (C_q), 133.7 (CH_{ar}), 128.5 (2 CH_{ar}), 128.5 (CH_{ar}), 128.3 (CH_{ar}), 127.8 (CH_{ar}), 126.0 (2 CH_{ar}), 124.3 (CH_{ar}), 100.0 (C_q), 71.5 (CH), 67.5 (CH), 40.5 (CH_2), 30.4 (CH_3), 19.8 (CH_3).

HRMS: unstable.

(4*S*^{*},6*S*^{*})-2,2-dimethyl-4-(2-nitrophenyl)-6-phenyl-1,3-dioxane (370-*trans*):

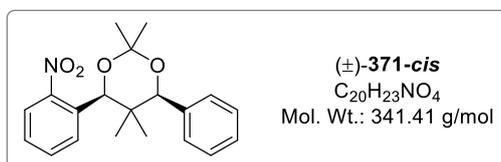
370-*trans* was synthesized according to **General procedure C**, starting from **343-Dia2** (96 mg, 0.35 mmol). Purification by flash column chromatography (cyclohexane/EtOAc: 85/15) afforded **370-*trans*** as an orange oil (79 mg, 72%).

R_f (PE/EtOAc: 70/30): 0.87

¹H NMR (600 MHz, Chloroform-*d*): δ (ppm) 7.97 (dd, $J = 7.9, 1.4$ Hz, 1H), 7.93 (dd, $J = 8.1, 1.4$ Hz, 1H), 7.68 (td, $J = 7.9, 1.4$ Hz, 1H), 7.47 – 7.40 (m, 3H), 7.39 – 7.33 (m, 2H), 7.32 – 7.24 (m, 1H), 5.62 (dd, $J = 8.8, 6.5$ Hz, 1H), 5.04 (dd, $J = 9.7, 5.9$ Hz, 1H), 2.65 (ddd, $J = 13.3, 9.7, 6.5$ Hz, 1H), 2.11 (ddd, $J = 13.3, 8.8, 5.9$ Hz, 1H), 1.58 (s, 3H), 1.53 (s, 3H).

¹³C NMR (75 MHz, Chloroform-*d*): δ (ppm) 147.4 (C_q), 141.9 (C_q), 138.5 (C_q), 133.7 (CH_{ar}), 128.6 (2 CH_{ar}), 128.1 (CH_{ar}), 128.1 (CH_{ar}), 127.7 (CH_{ar}), 126.3 (2 CH_{ar}), 124.4 (CH_{ar}), 101.5 (C_q), 68.8 (CH), 65.3 (CH), 41.1 (CH₂), 25.6 (CH₃), 25.0 (CH₃).

HRMS: unstable.

(4*R*^{*},6*S*^{*})-2,2,5,5-tetramethyl-4-(2-nitrophenyl)-6-phenyl-1,3-dioxane (371-*cis*):

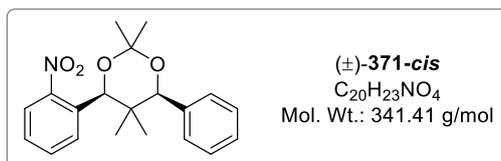
371-*cis* was synthesized according to **General procedure D**, starting from **344-Dia1** (502 mg, 1.7 mmol). The pure product was obtained as an orange solid (563 mg, 99%).

R_f (PE/EtOAc: 70/30): 0.88

¹H NMR (300 MHz, Acetone-*d*₆): δ (ppm) 7.83 (td, $J = 7.9, 1.5$ Hz, 2H), 7.73 (ddd, $J = 7.9, 7.3, 1.5$ Hz, 1H), 7.57 (ddd, $J = 7.9, 7.3, 1.5$ Hz, 1H), 7.43 – 7.22 (m, 5H), 5.80 (s, 1H), 5.02 (s, 1H), 1.65 (s, 3H), 1.60 (s, 3H), 0.64 (s, 3H), 0.52 (s, 3H).

¹³C NMR (75 MHz, Acetone-*d*₆): δ (ppm) 150.8 (C_q), 139.0 (C_q), 132.7 (CH_{ar}), 132.4 (C_q), 131.7 (CH_{ar}), 129.6 (CH_{ar}), 129.2 (2 CH_{ar}), 128.3 (CH_{ar}), 128.1 (2 CH_{ar}), 124.3 (CH_{ar}), 100.4 (C_q), 81.2 (CH), 74.4 (CH), 39.5 (C_q), 30.4 (CH₃), 21.0 (CH₃), 19.7 (CH₃), 13.9 (CH₃).

HRMS: unstable.

(4*R,6*R**)-2,2,5,5-tetramethyl-4-(2-nitrophenyl)-6-phenyl-1,3-dioxane (371-*trans*):**

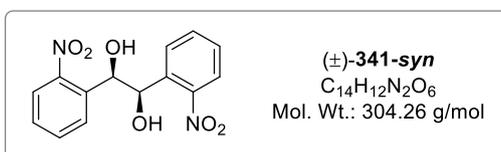
371-*trans* was synthesized according to **General procedure D**, starting from **344-Dia2** (359 mg, 1.2 mmol). Purification by flash column chromatography (cyclohexane/EtOAc: 98/2) afforded **371-*trans*** as a yellow solid (305 mg, 75%).

R_f (PE/EtOAc: 70/30): 0.85

¹H NMR (300 MHz, THF-*d*₈): δ (ppm) 7.83 (dd, *J* = 7.9, 1.5 Hz, 1H), 7.73 (dd, *J* = 8.1, 1.5 Hz, 1H), 7.61 (td, *J* = 7.9, 1.5 Hz, 1H), 7.45 (ddd, *J* = 8.1, 7.9, 1.5 Hz, 1H), 7.35 – 7.17 (m, 5H), 5.57 (s, 1H), 4.73 (s, 1H), 1.53 (s, 3H), 1.47 (s, 3H), 0.61 (s, 3H), 0.40 (s, 3H).

¹³C NMR (75 MHz, THF-*d*₈): δ (ppm) 150.5 (C_q), 139.4 (C_q), 133.0 (C_q), 132.3 (CH_{ar}), 131.4 (CH_{ar}), 129.1 (CH_{ar}), 128.3 (2 CH_{ar}), 128.2 (2 CH_{ar}), 128.0 (CH_{ar}), 124.5 (CH_{ar}), 102.7 (C_q), 79.6 (CH), 73.5 (CH), 44.3 (C_q), 24.36 (CH₃), 24.09 (CH₃), 22.4 (CH₃), 21.9 (CH₃).

HRMS: unstable.

Deprotection of the 1,2 and 1,3-diols**(1*R**,2*R**)-1,2-bis(2-nitrophenyl)-1,2-ethanediol (341-*syn*):**

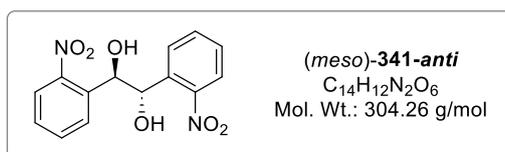
341-*syn* was synthesized according to **General procedure E**, starting from **352-*trans*** (285 mg, 0.83 mmol). The pure product was obtained as a light-orange solid (199 mg, 79%).

R_f (PE/EtOAc: 70/30): 0.23

¹H NMR (300 MHz, Acetone-*d*₆): δ (ppm) 7.78 – 7.69 (m, 2H), 7.55 – 7.39 (m, 6H), 5.73 (s, 2H), 5.09 (bs, 2H, OH).

¹³C NMR (75 MHz, Acetone-*d*₆): δ (ppm) 150.3 (2 C_q), 135.7 (2 C_q), 132.6 (2 CH_{ar}), 130.5 (2 CH_{ar}), 129.1 (2 CH_{ar}), 124.3 (2 CH_{ar}), 71.8 (2 CH).

HRMS (ESI): *m/z* calculated for C₁₄H₁₂N₂O₆Na [M + Na]⁺: 327.05876, found: 327.05843.

(meso)-1,2-bis(2-nitrophenyl)-1,2-ethanediol (341-anti):


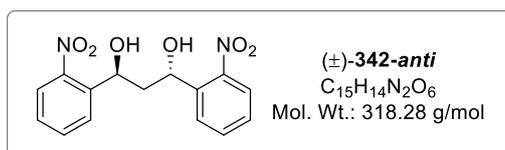
341-anti was synthesized according to **General procedure E**, starting from **352-cis** (712 mg, 2.1 mmol). The pure product was obtained as a light-yellow solid (504 mg, 80%).

R_f (PE/EtOAc: 70/30): 0.23

¹H NMR (300 MHz, Acetone-*d*₆): δ (ppm) 7.83 (dd, $J = 7.6, 1.3$ Hz, 2H), 7.82 (dd, $J = 8.0, 1.3$ Hz, 2H), 7.69 (td, $J = 7.6, 1.3$ Hz, 2H), 7.51 (ddd, $J = 8.0, 7.6, 1.3$ Hz, 2H), 5.56 (s, 2H), 5.03 (bs, 2H, OH).

¹³C NMR (75 MHz, Acetone-*d*₆): δ (ppm) 150.6 (2 C_q), 137.9 (2 C_q), 133.4 (2 CH_{ar}), 129.7 (2 CH_{ar}), 129.0 (2 CH_{ar}), 124.3 (2 CH_{ar}), 72.4 (2 CH).

HRMS (ESI): m/z calculated for $C_{14}H_{12}N_2O_6Na$ [M + Na]⁺: 327.05876, found: 327.05850.

(1*S,3*S**)-1,3-bis(2-nitrophenyl)-1,3-propanediol (342-anti):**


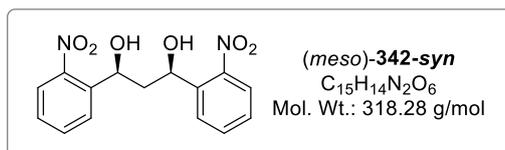
342-anti was synthesized according to **General procedure F**, starting from **365-trans** (604 mg, 1.7 mmol). Crystallization from CH₂Cl₂ afforded **342-anti** as brown crystals (497 mg, 92%).

R_f (PE/EtOAc: 70/30): 0.19

¹H NMR (300 MHz, Chloroform-*d*): δ (ppm) 7.96 (dd, $J = 8.2, 1.4$ Hz, 2H), 7.92 (dd, $J = 7.6, 1.4$ Hz, 2H), 7.65 (td, $J = 7.6, 1.4$ Hz, 2H), 7.43 (ddd, $J = 8.2, 7.6, 1.4$ Hz, 2H), 5.58 (t, $J = 5.4$ Hz, 2H), 3.33 (bs, 2H, OH), 2.33 (t, $J = 5.4$ Hz, 2H).

¹³C NMR (75 MHz, Chloroform-*d*): δ (ppm) 147.3 (2 C_q), 139.4 (2 C_q), 133.8 (2 CH_{ar}), 128.5 (2 CH_{ar}), 128.3 (2 CH_{ar}), 124.9 (2 CH_{ar}), 67.8 (2 CH), 43.8 (CH₂).

HRMS (ESI): m/z calculated for $C_{15}H_{14}N_2O_6Na$ [M + Na]⁺: 341.07441, found: 341.07405.

(meso)-1,3-bis(2-nitrophenyl)-1,3-propanediol (342-syn):

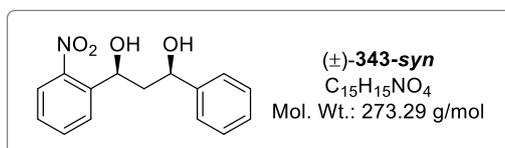
342-syn was synthesized according to **General procedure F**, starting from **365-cis** (604 mg, 1.7 mmol). Crystallization from CH_2Cl_2 afforded **342-syn** as dark brown crystals (217 mg, quant.).

R_f (PE/EtOAc: 70/30): 0.19

¹H NMR (300 MHz, Chloroform-*d*): δ (ppm) 7.90 (td, $J = 8.1, 1.4$ Hz, 4H), 7.65 (td, $J = 7.6, 1.4$ Hz, 2H), 7.43 (ddd, $J = 8.1, 7.6, 1.4$ Hz, 2H), 5.64 (dd, $J = 9.7, 2.3$ Hz, 2H), 3.38 (bs, 2H, OH), 2.41 (dt, $J = 14.4, 2.3$ Hz, 1H), 2.14 (dt, $J = 14.4, 9.7$ Hz, 1H).

¹³C NMR (75 MHz, Chloroform-*d*): δ (ppm) 147.8 (2 C_q), 139.1 (2 C_q), 133.8 (2 CH_{ar}), 128.6 (2 CH_{ar}), 128.3 (2 CH_{ar}), 124.6 (2 CH_{ar}), 70.3 (2 CH), 45.4 (CH₂).

HRMS (ESI): m/z calculated for $C_{15}H_{14}N_2O_6Na$ [M + Na]⁺: 341.07441, found: 341.07411.

(1*S,3*R**)-1-(2-nitrophenyl)-3-phenylpropane-1,3-diol (343-syn):**

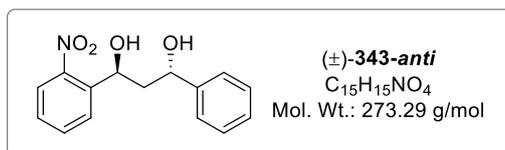
343-syn was synthesized according to **General procedure F**, starting from **370-cis** (79 mg, 0.25 mmol). The pure product was obtained as a yellow oil (65 mg, 95%).

R_f (PE/EtOAc: 70/30): 0.45

¹H NMR (300 MHz, Chloroform-*d*): δ (ppm) 7.91 (dd, $J = 8.2, 1.4$ Hz, 1H), 7.87 (dd, $J = 7.6, 1.6$ Hz, 1H), 7.61 (td, $J = 7.6, 1.4$ Hz, 1H), 7.44 – 7.22 (m, 6H), 5.49 (dd, $J = 10.2, 2.3$ Hz, 1H), 5.06 (dd, $J = 10.2, 2.3$ Hz, 1H), 4.69 (bs, 1H, OH), 4.00 (bs, 1H, OH), 2.14 (dt, $J = 14.6, 2.3$ Hz, 1H), 2.05 – 1.88 (m, 1H).

¹³C NMR (75 MHz, Chloroform-*d*): δ (ppm) 147.1 (C_q), 143.9 (C_q), 139.9 (C_q), 133.8 (CH_{ar}), 128.6 (2 CH_{ar}), 128.1 (CH_{ar}), 128.1 (CH_{ar}), 127.8 (CH_{ar}), 125.6 (2 CH_{ar}), 124.4 (CH_{ar}), 75.3 (CH), 70.3 (CH), 46.9 (CH₂).

HRMS (ESI): m/z calculated for $C_{15}H_{15}NO_4Na$ [M + Na]⁺: 296.08933, found: 296.08863.

(1*S,3*S**)-1-(2-nitrophenyl)-3-phenylpropane-1,3-diol (343-*anti*):**

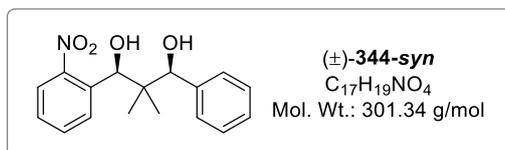
343-*anti* was synthesized according to **General procedure F**, starting from **370-*trans*** (50 mg, 0.16 mmol). The pure product was obtained as an orange oil (37 mg, 85%).

R_f (PE/EtOAc: 70/30): 0.34

¹H NMR (300 MHz, Chloroform-*d*): δ (ppm) 7.89 (dd, *J* = 8.2, 1.4 Hz, 1H), 7.85 (dd, *J* = 7.6, 1.4 Hz, 1H), 7.61 (td, *J* = 7.6, 1.4 Hz, 1H), 7.39 (ddd, *J* = 8.2, 7.6, 1.4 Hz, 1H), 7.36 – 7.21 (m, 5H), 5.49 (dd, *J* = 8.5, 2.9 Hz, 1H), 4.97 (dd, *J* = 8.6, 3.0 Hz, 1H), 4.12 (bs, 1H, OH), 3.58 (bs, 1H, OH), 2.25 (ddd, *J* = 14.6, 8.6, 2.9 Hz, 1H), 2.10 (ddd, *J* = 14.6, 8.5, 3.0 Hz, 1H).

¹³C NMR (75 MHz, Chloroform-*d*): δ (ppm) 147.3 (C_q), 143.6 (C_q), 139.8 (C_q), 133.6 (CH_{ar}), 128.5 (2 CH_{ar}), 128.4 (CH_{ar}), 128.1 (CH_{ar}), 127.6 (CH_{ar}), 125.6 (2 CH_{ar}), 124.5 (CH_{ar}), 71.8 (CH), 67.1 (CH), 45.2 (CH₂).

HRMS (ESI): *m/z* calculated for C₁₅H₁₅NO₄Na [M + Na]⁺: 296.08933, found: 296.08875.

(1*R,3*S**)-2,2-dimethyl-1-(2-nitrophenyl)-3-phenylpropane-1,3-diol (344-*syn*):**

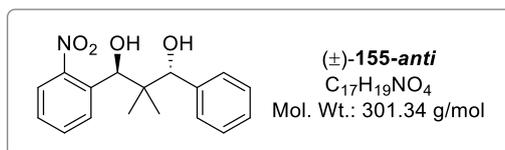
344-*syn* was synthesized according to **General procedure F**, starting from **371-*cis*** (464 mg, 1.36 mmol). Purification by flash column chromatography (cyclohexane/EtOAc: 90/10 to 80/20) afforded **344-*syn*** as a yellow foam (326 mg, 80%).

R_f (PE/EtOAc: 70/30): 0.55

¹H NMR (300 MHz, Chloroform-*d*): δ (ppm) 7.89 (dd, *J* = 8.1, 1.5 Hz, 1H), 7.79 (dd, *J* = 8.1, 1.4 Hz, 1H), 7.62 (ddd, *J* = 8.1, 7.6, 1.4 Hz, 1H), 7.43 (ddd, *J* = 8.1, 7.6, 1.5 Hz, 1H), 7.37 – 7.26 (m, 5H), 5.82 (s, 1H), 4.79 (s, 1H), 3.56 (s, 2H, OH), 0.91 (s, 3H), 0.38 (s, 3H).

¹³C NMR (75 MHz, Chloroform-*d*): δ (ppm) 149.7 (C_q), 140.9 (C_q), 135.6 (C_q), 132.3 (CH_{ar}), 130.3 (CH_{ar}), 128.3 (CH_{ar}), 128.1 (2 CH_{ar}), 128.0 (CH_{ar}), 127.9 (2 CH_{ar}), 123.9 (CH_{ar}), 83.9 (CH), 75.5 (CH), 43.2 (C_q), 21.9 (CH₃), 12.7 (CH₃).

HRMS (ESI): *m/z* calculated for C₁₇H₁₉NO₄Na [M + Na]⁺: 324.12063, found: 324.11944.

(1*R,3*R**)-2,2-dimethyl-1-(2-nitrophenyl)-3-phenylpropane-1,3-diol (344-*anti*):**

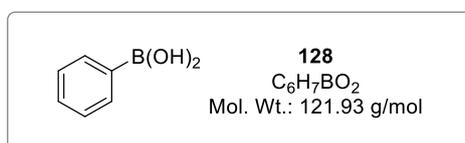
344-*anti* was synthesized according to **General procedure F**, starting from **371-*trans*** (178 mg, 0.52 mmol). Purification by flash column chromatography (cyclohexane/EtOAc: 90/10 to 80/20) afforded **344-*anti*** as a light-yellow foam (139 mg, 89%).

R_f (PE/EtOAc: 70/30): 0.42

¹H NMR (300 MHz, Chloroform-*d*): δ (ppm) 7.93 (dd, $J = 8.1, 1.5$ Hz, 1H), 7.72 (dd, $J = 8.1, 1.4$ Hz, 1H), 7.60 (ddd, $J = 8.1, 7.6, 1.4$ Hz, 1H), 7.40 (ddd, $J = 8.1, 7.6, 1.5$ Hz, 1H), 7.36 – 7.25 (m, 5H), 5.73 (s, 1H), 4.63 (s, 1H), 3.55 (s, 2H, OH), 0.79 (s, 3H), 0.72 (s, 3H).

¹³C NMR (75 MHz, Chloroform-*d*): δ (ppm) 149.6 (C_q), 140.5 (C_q), 135.7 (C_q), 132.2 (CH_{ar}), 130.3 (CH_{ar}), 128.3 (CH_{ar}), 128.1 (CH_{ar}), 128.1 (2 CH_{ar}), 127.9 (2 CH_{ar}), 124.0 (CH_{ar}), 81.4 (CH), 72.8 (CH), 42.6 (C_q), 20.6 (CH₃), 20.5 (CH₃).

HRMS (ESI): m/z calculated for $C_{17}H_{19}NO_4Na$ [M + Na]⁺: 324.12063, found: 324.11950.

Synthesis of arylboronic acids**Phenylboronic acid (128):**

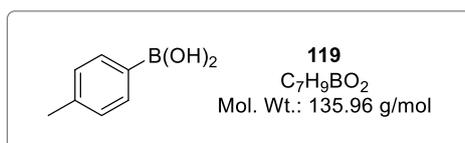
128 was synthesized according to **General procedure G**, starting from bromobenzene (785 mg, 5 mmol). The pure product was obtained as a white solid (425 mg, 70%).

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ (ppm) 8.01 (bs, 2H, OH), 7.81 – 7.74 (m, 2H), 7.43 – 7.27 (m, 3H).

¹¹B NMR (128 MHz, DMSO-*d*₆): δ (ppm) 28.6.

¹³C NMR (101 MHz, DMSO-*d*₆): δ (ppm) 134.1 (2 CH_{ar}), 130.0 (CH_{ar}), 127.3 (2 CH_{ar}). The carbon adjacent to the boron atom is not observed.

The data obtained are in agreement with those reported in the literature.⁵¹

(4-methylphenyl)boronic acid (119):

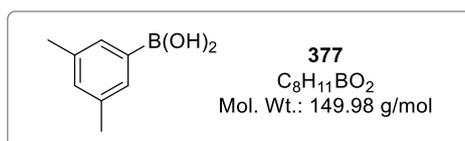
119 was synthesized according to **General procedure G**, starting from 4-bromotoluene (855 mg, 5 mmol). The pure product was obtained as a white solid (451 mg, 66%).

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ (ppm) 7.94 (bs, 2H, OH), 7.67 (d, *J* = 7.5 Hz, 2H), 7.13 (d, *J* = 7.5 Hz, 2H), 2.29 (s, 3H).

¹¹B NMR (128 MHz, DMSO-*d*₆): δ (ppm) 29.0.

¹³C NMR (101 MHz, DMSO-*d*₆): δ (ppm) 139.6 (C_q), 134.3 (2 CH_{ar}), 128.2 (2 CH_{ar}), 21.3 (CH₃).
The carbon adjacent to the boron atom is not observed.

The data obtained are in agreement with those reported in the literature.⁵¹

(3,5-dimethylphenyl)boronic acid (377):

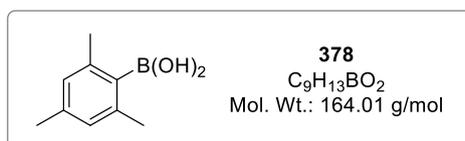
377 was synthesized according to **General procedure G**, starting from 5-bromo-*m*-xylene (925 mg, 5 mmol). The pure product was obtained as a white solid (508 mg, 68%).

¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ (ppm) 7.91 (bs, 2H, OH), 7.37 (s, 2H), 7.01 (s, 1H), 2.25 (s, 6H).

¹¹B NMR (96 MHz, DMSO-*d*₆): δ (ppm) 28.9.

¹³C NMR (75 MHz, DMSO-*d*₆): δ (ppm) 136.0 (2 C_q), 131.9 (2 CH_{ar}), 131.4 (CH_{ar}), 21.0 (2 CH₃).
The carbon adjacent to the boron atom is not observed.

The data obtained are in agreement with those reported in the literature.²⁷⁸

(2,4,6-trimethylphenyl)boronic acid (378):

378 was synthesized according to **General procedure G**, starting from 2-bromomesitylene (995 mg, 5 mmol). The pure product was obtained as a white solid (635 mg, 77%).

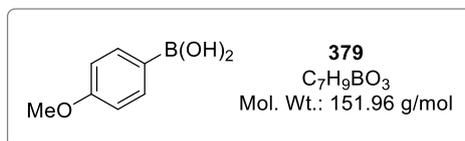
¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ (ppm) 8.02 (s, 2H), 6.73 (s, 2H), 2.22 (s, 6H), 2.19 (s, 3H).

¹¹B NMR (96 MHz, DMSO-*d*₆): δ (ppm) 31.0.

^{13}C NMR (75 MHz, DMSO- d_6): δ (ppm) 138.5 (2 C_q), 136.2 (C_q), 126.4 (2 CH_{ar}), 21.9 (2 CH_3), 20.8 (CH_3). The carbon adjacent to the boron atom is not observed.

The data obtained are in agreement with those reported in the literature.²⁷⁸

(4-methoxyphenyl)boronic acid (379):



379 was synthesized according to **General procedure G**, starting from 4-methoxybromobenzene (1.87 g, 10 mmol). The pure product was obtained as a white solid (0.83 g, 55%).

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6): δ (ppm) 7.83 (bs, 2H, OH), 7.74 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 6.88 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 3.75 (s, 3H).

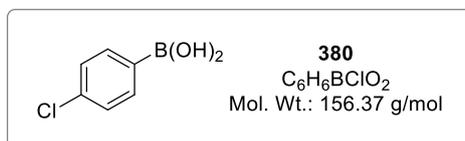
^{11}B NMR (96 MHz, DMSO- d_6): δ (ppm) 29.2.

^{13}C NMR (75 MHz, DMSO- d_6): δ (ppm) 161.0 (C_q), 135.9 (2 CH_{ar}), 113.0 (2 CH_{ar}), 54.9 (CH_3).

The carbon adjacent to the boron atom is not observed.

The data obtained are in agreement with those reported in the literature.⁵¹

(4-chlorophenyl)boronic acid (380):



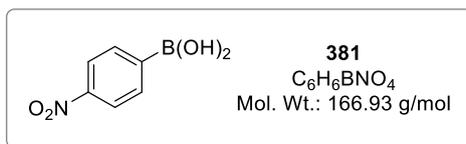
380 was synthesized according to **General procedure G**, starting from 1-bromo-4-chlorobenzene (1.92 g, 10 mmol). The pure product was obtained as a white solid (1.24 g, 79%).

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6): δ (ppm) 8.15 (bs, 2H, OH), 7.79 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 7.39 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H).

^{11}B NMR (96 MHz, DMSO- d_6): δ (ppm) 28.7.

^{13}C NMR (75 MHz, DMSO- d_6): δ (ppm) 136.2 (2 CH_{ar}), 135.8 (C_q), 128.0 (2 CH_{ar}). The carbon adjacent to the boron atom is not observed.

The data obtained are in agreement with those reported in the literature.⁵¹

(4-nitrophenyl)boronic acid (381):

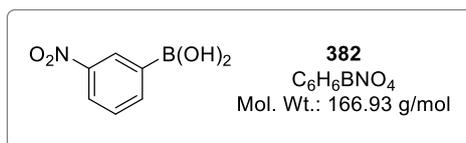
381 was synthesized according to **General procedure G**, starting from 1-bromo-4-nitrobenzene (1.01 g, 5 mmol). The pure product was obtained as a light-yellow solid (0.62 g, 74%).

¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ (ppm) 8.48 (bs, 2H, OH), 8.18 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 8.02 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H).

¹¹B NMR (96 MHz, DMSO-*d*₆): δ (ppm) 28.7.

¹³C NMR (75 MHz, DMSO-*d*₆): δ (ppm) 148.6 (C_q), 135.2 (2 CH_{ar}), 122.3 (2 CH_{ar}). The carbon adjacent to the boron atom is not observed.

The data obtained are in agreement with those reported in the literature.²⁷⁸

(3-nitrophenyl)boronic acid (382):

382 was synthesized according to **General procedure G**, starting from 1-bromo-3-nitrobenzene (1.01 g, 5 mmol). The pure product was obtained as a light-yellow solid (534 mg, 64%).

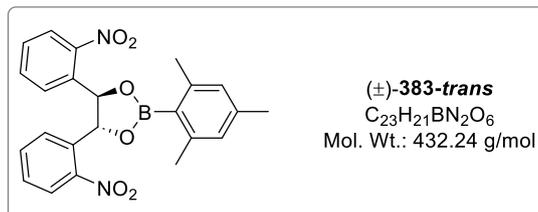
¹H NMR (300 MHz, Acetone-*d*₆): δ (ppm) 8.62 (d, $J = 2.5$ Hz, 1H), 8.25 (ddd, $J = 7.6, 2.5, 1.2$ Hz, 1H), 8.20 (dt, $J = 7.6, 1.2$ Hz, 1H), 7.65 (t, $J = 7.6$ Hz, 1H).

¹¹B NMR (96 MHz, Acetone -*d*₆): δ (ppm) 27.5

¹³C NMR (75 MHz, Acetone-*d*₆): δ (ppm) 148.0 (C_q), 141.2 (CH_{ar}), 129.9 (CH_{ar}), 129.0 (CH_{ar}), 125.8 (CH_{ar}). The carbon adjacent to the boron atom is not observed.

The data obtained are in agreement with those reported in the literature.¹⁵⁷

Caging of mesitylboronic acid with 1,2- and 1,3-diols

(4*R,5*R**)-2-mesityl-4,5-bis(2-nitrophenyl)-1,3,2-dioxaborolane (383-*trans*):**

383-*trans* was synthesized according to **General procedure H**, starting from **341-*syn*** (104 mg, 0.34 mmol) and **378** (51 mg, 0.31 mmol). Purification by flash column chromatography (cyclohexane/EtOAc: 95/5) afforded **383-*trans*** as a light-yellow solid (94 mg, 70%).

R_f (PE/EtOAc: 80/20): 0.60

Melting point: [162.1 – 162.9] °C

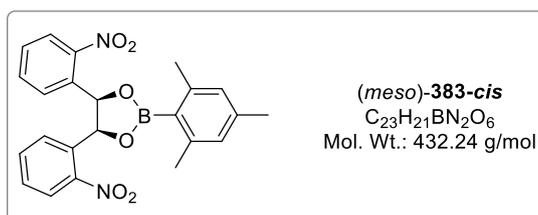
λ_{abs max} (CH₃CN): 264 nm

¹H NMR (300 MHz, Acetone-*d*₆): δ (ppm) 8.07 (dd, *J* = 8.1, 1.3 Hz, 2H), 7.97 (dd, *J* = 7.6, 1.6 Hz, 2H), 7.90 (td, *J* = 7.6, 1.3 Hz, 2H), 7.70 (ddd, *J* = 8.1, 7.6, 1.6 Hz, 2H), 6.88 (s, 2H), 6.20 (s, 2H), 2.51 (s, 6H), 2.27 (s, 3H).

¹¹B NMR (96 MHz, Acetone-*d*₆): δ (ppm) 33.5.

¹³C NMR (75 MHz, Acetone-*d*₆): δ (ppm) 149.3 (2 C_q), 144.8 (2 C_q), 141.0 (C_q), 136.5 (2 C_q), 134.9 (2 CH_{ar}), 130.5 (2 CH_{ar}), 129.2 (2 CH_{ar}), 128.9 (2 CH_{ar}), 125.6 (2 CH_{ar}), 82.3 (2 CH), 23.2 (2 CH₃), 21.3 (CH₃). The carbon adjacent to the boron atom is not observed.

HRMS (ESI): *m/z* calculated for C₂₃H₂₁¹⁰BN₂O₆Na [M + Na]⁺: 454.14212, found: 454.1416.

(*meso*)-2-mesityl-4,5-bis(2-nitrophenyl)-1,3,2-dioxaborolane (383-*cis*):

383-*cis* was synthesized according to **General procedure I**, starting from **341-*anti*** (95 mg, 0.31 mmol) and **378** (56 mg, 0.34 mmol). Purification by recrystallization from heptane afforded **383-*cis*** as a white fluffy solid (70 mg, 52%).

R_f (PE/EtOAc: 70/30): 0.57

Melting point: [202.5 – 203] °C

λ_{abs max} (CH₃CN): 260 nm

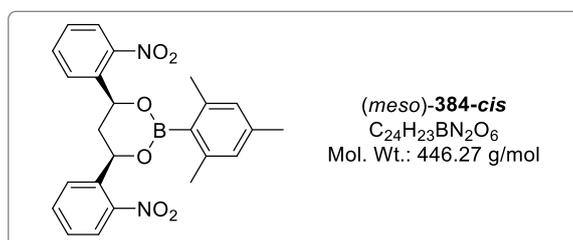
¹H NMR (300 MHz, Acetone-*d*₆): δ (ppm) 7.80 (dd, *J* = 8.1, 1.3 Hz, 2H), 7.69 (dd, *J* = 7.6, 1.5 Hz, 2H), 7.58 (td, *J* = 7.6, 1.3 Hz, 2H), 7.41 (ddd, *J* = 8.1, 7.6, 1.5 Hz, 2H), 6.92 (s, 2H), 6.84 (s, 2H), 2.58 (s, 6H), 2.29 (s, 3H).

¹¹B NMR (96 MHz, Acetone-*d*₆): δ (ppm) 33.5.

¹³C NMR (75 MHz, Acetone-*d*₆): δ (ppm) 148.7 (2 C_q), 145.2 (2 C_q), 141.1 (C_q), 133.9 (2 CH_{ar}), 133.8 (2 C_q), 130.3 (2 CH_{ar}), 130.1 (2 CH_{ar}), 129.1 (2 CH_{ar}), 125.2 (2 CH_{ar}), 79.0 (2 CH), 23.5 (2 CH₃), 21.3 (CH₃). The carbon adjacent to the boron atom is not observed.

HRMS (ESI): *m/z* calculated for C₂₃H₂₁¹⁰BN₂O₆Na [M + Na]⁺: 454.14212, found: 454.1416.

(*meso*)-2-mesityl-4,6-bis(2-nitrophenyl)-1,3,2-dioxaborinane (384-*cis*):



384-*cis* was synthesized according to general procedure **H** starting from **342-*syn*** (109 mg, 0.34 mmol) and **378** (51 mg, 0.31 mmol). Purification by flash column chromatography (cyclohexane/EtOAc: 80/20) afforded **384-*cis*** as a white solid (120 mg, 86%).

R_f (PE/EtOAc: 70/30): 0.68

Melting point: [160.2 – 164] °C

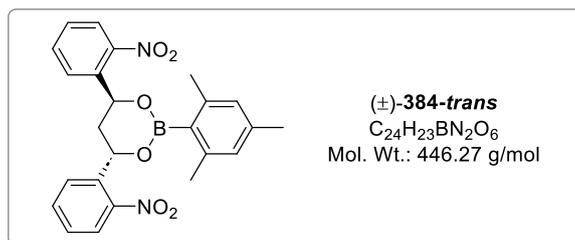
λ_{abs max} (CH₃CN): 259 nm

¹H NMR (300 MHz, Chloroform-*d*): δ (ppm) 8.04 (dd, *J* = 8.2, 1.3 Hz, 2H), 7.85 (dd, *J* = 7.4, 1.5 Hz, 2H), 7.66 (td, *J* = 7.4, 1.3 Hz, 2H), 7.46 (ddd, *J* = 8.2, 7.4, 1.5 Hz, 2H), 6.87 (s, 2H), 6.19 (dd, *J* = 10.9, 2.4 Hz, 2H), 3.21 (dt, *J* = 13.9, 2.4 Hz, 1H), 2.51 (s, 6H), 2.29 (s, 3H), 1.83 (dt, *J* = 13.9, 10.9 Hz, 1H).

¹¹B NMR (96 MHz, Chloroform-*d*): δ (ppm) 30.6.

¹³C NMR (75 MHz, Chloroform-*d*): δ (ppm) 147.5 (2 C_q), 140.2 (2 C_q), 138.7 (C_q), 137.5 (2 C_q), 134.0 (2 CH_{ar}), 128.8 (2 CH_{ar}), 127.7 (2 CH_{ar}), 127.5 (2 CH_{ar}), 125.0 (2 CH_{ar}), 70.8 (2 CH), 42.5 (CH₂), 22.7 (2 CH₃), 21.4 (CH₃). The carbon adjacent to the boron atom is not observed.

HRMS (ESI): *m/z* calculated for C₂₄H₂₃¹⁰BN₂O₆Na [M+Na]⁺: 468.15777, found: 468.15825.

(4*S*^{*},6*S*^{*})-2-mesityl-4,6-bis(2-nitrophenyl)-1,3,2-dioxaborinane (384-*trans*):

384-*trans* was synthesized according to general procedure **H** starting from **342-*anti*** (109 mg, 0.34 mmol) and **378** (51 mg, 0.31 mmol). Purification by flash column chromatography (cyclohexane/EtOAc: 80/20) afforded **384-*trans*** as a light-yellow solid (116 mg, 83%).

R_f (PE/EtOAc: 70/30): 0.79

Melting point: [193.2 – 194] °C

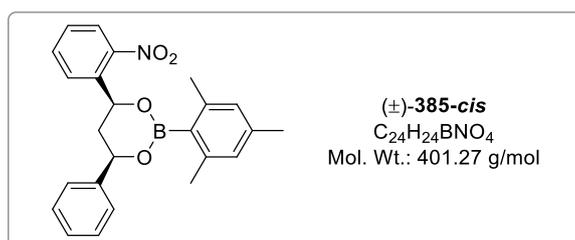
λ_{abs max} (CH₃CN): 262 nm

¹H NMR (300 MHz, Chloroform-*d*): δ (ppm) 8.13 (dd, *J* = 8.2, 1.3 Hz, 2H), 7.85 (dd, *J* = 7.6, 1.5 Hz, 2H), 7.71 (td, *J* = 7.6, 1.3 Hz, 2H), 7.51 (ddd, *J* = 8.2, 7.6, 1.5 Hz, 2H), 6.90 (s, 2H), 5.94 (t, *J* = 5.0 Hz, 2H), 2.60 (t, *J* = 5.0 Hz, 2H), 2.53 (s, 6H), 2.31 (s, 3H).

¹¹B NMR (96 MHz, Chloroform-*d*): δ (ppm) 30.2.

¹³C NMR (75 MHz, Chloroform-*d*): δ (ppm) 147.0 (2 C_q), 141.2 (2 C_q), 139.1 (C_q), 137.4 (2 C_q), 134.0 (2 CH_{ar}), 128.9 (2 CH_{ar}), 128.0 (2 CH_{ar}), 127.8 (2 CH_{ar}), 125.6 (2 CH_{ar}), 67.9 (2 CH), 40.1 (CH₂), 22.8 (2 CH₃), 21.4 (CH₃). The carbon adjacent to the boron atom is not observed.

HRMS (ESI): *m/z* calculated for C₂₄H₂₃¹⁰BN₂O₆Na [M+Na]⁺: 468.15777, found: 468.15816.

(4*S*^{*},6*R*^{*})-2-mesityl-4-(2-nitrophenyl)-6-phenyl-1,3,2-dioxaborinane (385-*cis*):

385-*cis* was synthesized according to general procedure **H** starting from **343-*syn*** (150 mg, 0.55 mmol) and **378** (82 mg, 0.50 mmol). Purification by flash column chromatography (cyclohexane/EtOAc: 90/10) afforded **385-*cis*** as a white foam (187 mg, 93%).

R_f (PE/EtOAc: 70/30): 0.82

λ_{abs max} (CH₃CN): 258 nm

¹H NMR (300 MHz, Chloroform-*d*): δ (ppm) 8.08 (dd, *J* = 8.0, 1.4 Hz, 1H), 7.92 (dd, *J* = 8.0, 1.4 Hz, 1H), 7.69 (td, *J* = 8.0, 1.4 Hz, 1H), 7.53 – 7.30 (m, 6H), 6.92 (s, 2H), 6.17 (dd, *J* = 11.2,

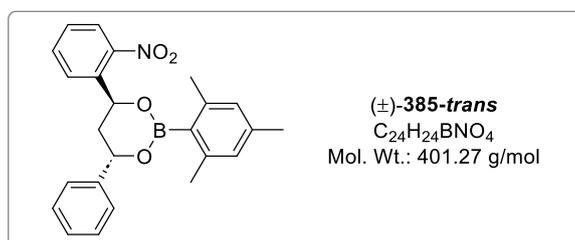
2.7 Hz, 1H), 5.60 (dd, $J = 11.2, 2.7$ Hz, 1H), 2.92 (dt, $J = 14.1, 2.7$ Hz, 1H), 2.56 (s, 6H), 2.35 (s, 3H), 1.97 (dt, $J = 14.1, 11.2$ Hz, 1H).

^{11}B NMR (96 MHz, Chloroform-*d*): δ (ppm) 30.7

^{13}C NMR (75 MHz, Chloroform-*d*): δ (ppm) 147.20 (C_q), 141.7 (C_q), 140.3 (2 C_q), 138.5 (C_q), 138.0 (C_q), 134.1 (CH_{ar}), 128.6 (2 CH_{ar}), 128.5 (CH_{ar}), 127.9 (CH_{ar}), 127.8 (CH_{ar}), 127.4 (2 CH_{ar}), 125.4 (2 CH_{ar}), 124.8 (CH_{ar}), 74.3 (CH), 70.4 (CH), 43.4 (CH_2), 22.6 (2 CH_3), 21.3 (CH_3).
The carbon adjacent to the boron atom is not observed.

HRMS (FI): m/z calculated for $\text{C}_{24}\text{H}_{24}^{10}\text{BNO}_4$ [M] $^{+}$: 400.18347, found: 400.18391.

(4*S,6*S**)-2-mesityl-4-(2-nitrophenyl)-6-phenyl-1,3,2-dioxaborinane (385-*trans*):**



385-*trans* was synthesized according to general procedure **H** starting from **343-*anti*** (150 mg, 0.55 mmol) and **378** (82 mg, 0.50 mmol). Purification by flash column chromatography (cyclohexane/EtOAc: 90/10) afforded **385-*trans*** as a white foam (197 mg, 98%).

R_f (PE/EtOAc: 70/30): 0.79

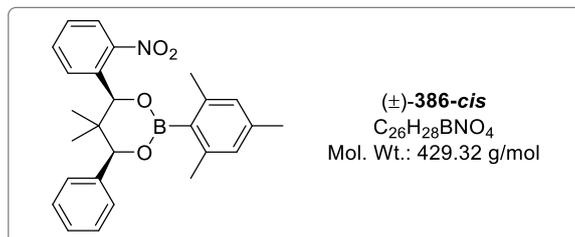
$\lambda_{\text{abs max}}$ (CH_3CN): 260 nm

^1H NMR (300 MHz, Chloroform-*d*): δ (ppm) 8.08 (dd, $J = 8.2, 1.1$ Hz, 1H), 7.93 (dd, $J = 7.9, 1.1$ Hz, 1H), 7.72 (td, $J = 7.9, 1.1$ Hz, 1H), 7.57 – 7.37 (m, 6H), 6.96 (s, 2H), 5.85 (dd, $J = 8.5, 4.1$ Hz, 1H), 5.48 (t, $J = 4.1$ Hz, 1H), 2.86 (dt, $J = 14.5, 4.1$ Hz, 1H), 2.60 (s, 6H), 2.49 – 2.40 (m, 1H), 2.39 (s, 3H).

^{11}B NMR (96 MHz, Chloroform-*d*): δ (ppm) 30.5

^{13}C NMR (75 MHz, Chloroform-*d*): δ (ppm) 147.0 (C_q), 141.1 (C_q), 140.8 (2 C_q), 138.6 (C_q), 138.0 (C_q), 133.9 (CH_{ar}), 128.6 (2 CH_{ar}), 128.5 (CH_{ar}), 128.2 (CH_{ar}), 127.8 (CH_{ar}), 127.6 (2 CH_{ar}), 125.3 (2 CH_{ar}), 125.0 (CH_{ar}), 71.3 (CH), 66.9 (CH), 40.4 (CH_2), 22.7 (2 CH_3), 21.3 (CH_3).
The carbon adjacent to the boron atom is not observed.

HRMS (FI): m/z calculated for $\text{C}_{24}\text{H}_{24}^{10}\text{BNO}_4$ [M] $^{+}$: 400.18347, found: 400.18466.

(4*R,6*S**)-2-mesityl-5,5-dimethyl-4-(2-nitrophenyl)-6-phenyl-1,3,2-dioxaborinane (386-*cis*):**

386-*cis* was synthesized according to general procedure **I** starting from **344-*syn*** (322 mg, 1.07 mmol) and **378** (193 mg, 1.17 mmol). Purification by flash column chromatography (cyclohexane/EtOAc: 95/5) followed by recrystallization from heptane afforded **386-*cis*** as a white solid (287 mg, 62%).

R_f (PE/EtOAc: 90/10): 0.59

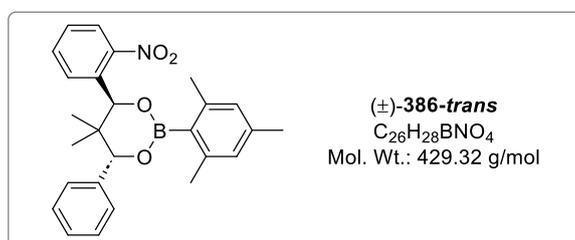
λ_{abs max} (CH₃CN): 263 nm

¹H NMR (300 MHz, Acetone-*d*₆): δ (ppm) 7.90 (dd, *J* = 8.1, 1.3 Hz, 1H), 7.86 (dd, *J* = 8.1, 1.6 Hz, 1H), 7.77 (ddd, *J* = 8.1, 7.6, 1.3 Hz, 1H), 7.61 (ddd, *J* = 8.1, 7.6, 1.6 Hz, 1H), 7.48 – 7.27 (m, 5H), 6.81 (s, 2H), 6.32 (s, 1H), 5.55 (s, 1H), 2.51 (s, 6H), 2.23 (s, 3H), 0.78 (s, 3H), 0.69 (s, 3H).

¹¹B NMR (96 MHz, Acetone-*d*₆): δ (ppm) 30.0

¹³C NMR (75 MHz, Acetone-*d*₆): δ (ppm) 150.7 (C_q), 141.3 (2 C_q), 139.4 (C_q), 138.8 (C_q), 133.1 (C_q), 133.1 (CH_{ar}), 131.1 (CH_{ar}), 130.0 (CH_{ar}), 128.9 (2 CH_{ar}), 128.6 (CH_{ar}), 128.4 (2 CH_{ar}), 128.1 (2 CH_{ar}), 124.8 (CH_{ar}), 83.7 (CH), 77.0 (CH), 40.0 (C_q), 23.0 (2 CH₃), 21.9 (CH₃), 21.2 (CH₃), 13.2 (CH₃). The carbon adjacent to the boron atom is not observed.

HRMS (FI): *m/z* calculated for C₂₆H₂₈¹⁰BNO₄ [M]⁺: 428.21477, found: 428.21602.

(4*R,6*R**)-2-mesityl-5,5-dimethyl-4-(2-nitrophenyl)-6-phenyl-1,3,2-dioxaborinane (386-*trans*):**

386-*trans* was synthesized according to general procedure **I** starting from **344-*anti*** (110 mg, 0.37 mmol) and **378** (67 mg, 0.41 mmol). Purification by flash column chromatography (cyclohexane/EtOAc: 95/5) followed by recrystallization from heptane afforded **386-*trans*** as a white solid (90 mg, 57%).

R_f (PE/EtOAc: 90/10): 0.50

λ_{abs max} (CH₃CN): 259 nm

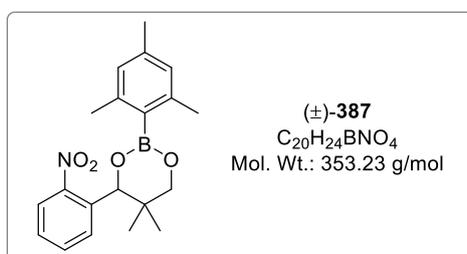
¹H NMR (300 MHz, Acetone-*d*₆): δ (ppm) 7.90 (dt, *J* = 8.0, 1.4 Hz, 2H), 7.82 (ddd, *J* = 8.0, 7.2, 1.4 Hz, 1H), 7.62 (ddd, *J* = 8.0, 7.2, 1.4 Hz, 1H), 7.49 – 7.33 (m, 5H), 6.82 (s, 2H), 6.13 (s, 1H), 5.12 (s, 1H), 2.53 (s, 6H), 2.24 (s, 3H), 1.03 (s, 3H), 0.74 (s, 3H).

¹¹B NMR (96 MHz, Acetone-*d*₆): δ (ppm) 29.4.

¹³C NMR (75 MHz, Acetone-*d*₆): δ (ppm) 150.5 (C_q), 142.2 (2 C_q), 139.7 (C_q), 139.1 (C_q), 133.6 (C_q), 133.5 (CH_{ar}), 130.9 (CH_{ar}), 130.0 (CH_{ar}), 128.9 (CH_{ar}), 128.8 (2 CH_{ar}), 128.6 (2 CH_{ar}), 128.5 (2 CH_{ar}), 125.1 (CH_{ar}), 82.4 (CH), 72.8 (CH), 39.5 (C_q), 23.2 (2 CH₃), 22.0 (CH₃), 21.5 (CH₃), 21.2 (CH₃). The carbon adjacent to the boron atom is not observed.

HRMS (FI): *m/z* calculated for C₂₆H₂₈¹⁰BNO₄ [M]⁺: 428.21477, found: 428.21508.

2-mesityl-5,5-dimethyl-4-(2-nitrophenyl)-1,3,2-dioxaborinane (387):



387 was synthesized according to general procedure **H** starting from **345** (124 mg, 0.55 mmol) and **378** (82 mg, 0.50 mmol). Purification by flash column chromatography (cyclohexane/EtOAc: 98/2) afforded **387** as a light-yellow solid (118 mg, 67%).

R_f (PE/EtOAc: 80/20): 0.76

λ_{abs max} (CH₃CN): 262 nm

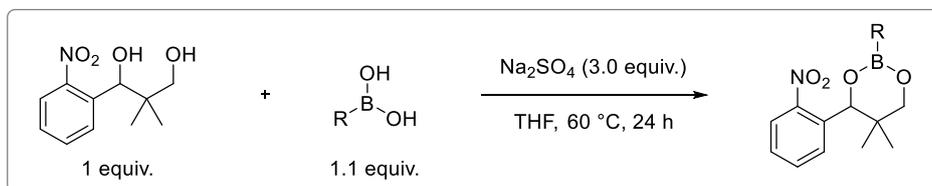
¹H NMR (300 MHz, Chloroform-*d*): δ (ppm) 7.88 (dd, *J* = 8.1, 1.4 Hz, 1H), 7.73 (dd, *J* = 8.1, 1.6 Hz, 1H), 7.62 (ddd, *J* = 8.1, 7.6, 1.4 Hz, 1H), 7.46 (ddd, *J* = 8.1, 7.6, 1.6 Hz, 1H), 6.83 (s, 2H), 6.11 (s, 1H), 4.04 (d, *J* = 11.4 Hz, 1H), 3.80 (d, *J* = 11.4 Hz, 1H), 2.46 (s, 6H), 2.27 (s, 3H), 0.92 (s, 3H), 0.91 (s, 3H).

¹¹B NMR (96 MHz, Chloroform-*d*): δ (ppm) 29.8.

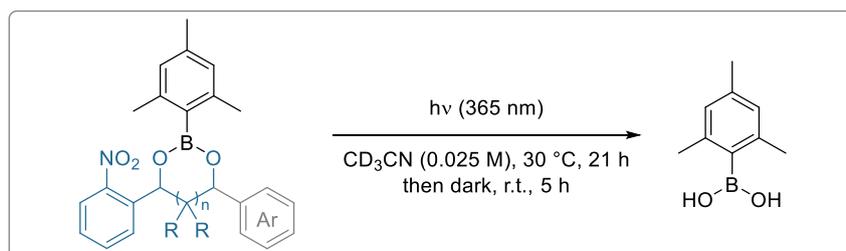
¹³C NMR (75 MHz, Chloroform-*d*): δ (ppm) 149.2 (C_q), 141.1 (2 C_q), 138.7 (C_q), 133.6 (C_q), 132.5 (CH_{ar}), 129.9 (CH_{ar}), 128.6 (CH_{ar}), 127.7 (2 CH_{ar}), 124.5 (CH_{ar}), 74.8 (CH), 73.2 (CH₂), 36.2 (C_q), 22.7 (2 CH₃ aryl), 22.1 (CH₃), 21.3 (CH₃ aryl), 18.5 (CH₃). The carbon adjacent to the boron atom is not observed.

HRMS (FI): *m/z* calculated for C₂₀H₂₄¹⁰BNO₄ [M]⁺: 352.18347, found: 352.18440.

Chapter III - General procedures and corresponding data

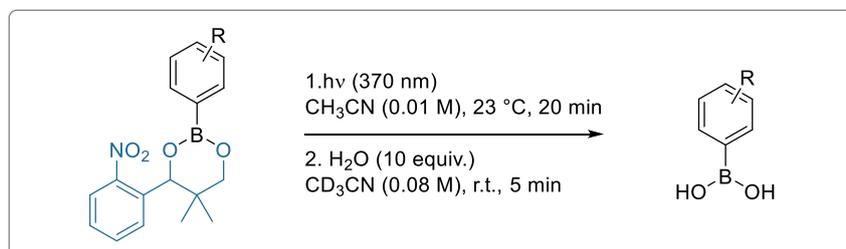
General procedure J for the caging of boronic acids:


To a solution of (*RS*)-2,2-dimethyl-1-(2-nitrophenyl)propane-1,3-diol (225.2 mg, 1 mmol) in THF (2 mL) were added the boronic acid (1.1 mmol) and Na₂SO₄ (423 mg, 3 mmol). The reaction mixture was stirred 24 h at 60 °C then it was cooled down to room temperature and filtered. The filter cake was extracted with EtOAc (3 × 2 mL) then the filtrate was concentrated under reduced pressure. Purification by flash column chromatography (SiO₂-TMS) or by recrystallization afforded the desired product.

General procedure K for the photodecaging of mesitylboronic acid:


The preparation of the samples was performed in glovebox.

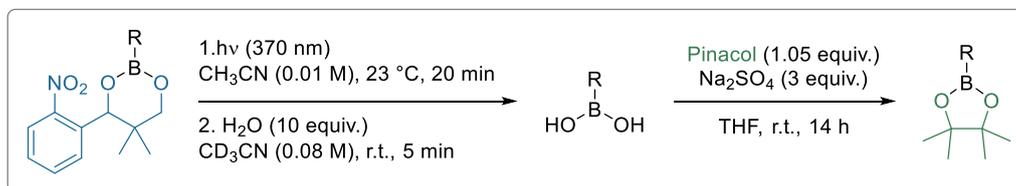
To a NMR tube (borosilicate glass) was added the boronate ester (0.6 mL, 0.015 mmol) in solution in CD₃CN (0.025 M, stock solution). The reaction mixture was irradiated with **Irr-2** (distance light sources - tube: 10 cm) for 21 hours (monitored by NMR) then it was left in the dark for 5 hours. The NMR yield was determined by adding iodoform as internal standard.

General procedure L for the photodecaging of boronic acids:


To a tube (diameter: 1.3 cm, thickness: 0.1 cm) was added the boronate ester (0.075 mmol) then the tube was purged doing 3 vacuum-argon cycles. Acetonitrile (7.5 mL) was added and the solution was irradiated with **Irr-3** (Kessil® LED, 370 nm, distance light source-tube: 5 cm) for 20 minutes, at 23 °C. The reaction mixture was transferred from the tube to a round-bottom

flask and volatiles were removed under reduced pressure, at r.t. The internal standard was then added to the flask, followed by CD₃CN (1 mL) and water (12.5 μL). The mixture was stirred, transferred to a NMR tube and analyzed.

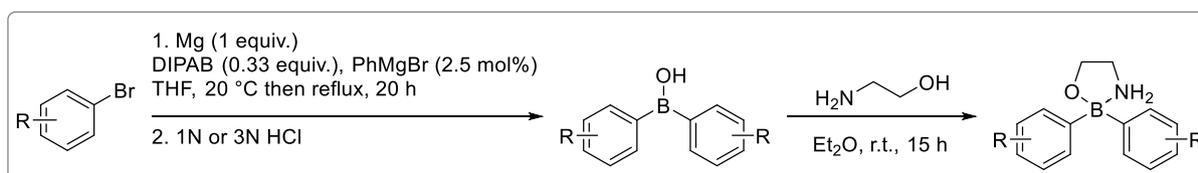
General procedure M for the decaging of boronic acids then protection with pinacol:



To a tube (diameter: 1.3 cm, thickness: 0.1 cm) was added the boronate ester (0.075 mmol) then the tube was purged doing 3 vacuum-argon cycles. Acetonitrile (7.5 mL) was added and the solution was irradiated with **Irr-3** (Kessil® LED, 370 nm, distance light source-tube: 5 cm) for 20 minutes, at 23 °C. The reaction mixture was transferred from the tube to a round-bottom flask and volatiles were removed under reduced pressure, at r.t. The residue was dissolved in CD₃CN (1 mL) then water (12.5 μL) was added, and the solution was analyzed by NMR.

The solvent was removed under reduced pressure, at r.t., then the residue was dissolved in THF (1 mL). Pinacol (10 mg, 0.08 mmol) and sodium sulfate (32 mg, 0.23 mmol) were added and the reaction mixture was stirred 14 hours at r.t. The heterogenous solution was then filtered, and the filter cake was extracted with EtOAc (3 × 1 mL). The filtrate was concentrated under reduced pressure and the crude product was purified by flash column chromatography.

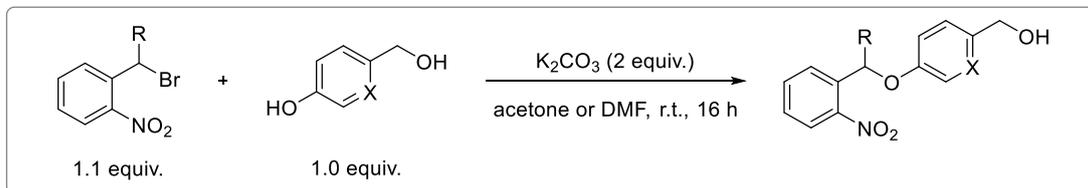
General procedure N for the synthesis of 2-aminoethyl diarylborinate derivatives²⁹⁵:



To a suspension of magnesium (0.73 g, 30 mmol) and DIPAB (1.15 g, 10 mmol) in THF (10 mL) was added, at r.t., PhMgBr (0.75 mL, 0.75 mmol) in solution in THF (1 M). At the end of gas evolution, the arylbromide (30 mmol, 1.0 equiv.) in solution in THF (10 mL) was added dropwise, at r.t. The reaction mixture was stirred and heated at 70 °C for 20 hours then it was cooled down to r.t. and HCl (1N or 3N) was added. After 1 hour at r.t., Et₂O (40 mL) and H₂O were added, the reaction mixture was stirred, then the layers were separated. The aqueous layer was extracted with CH₂Cl₂ (3 × 60 mL) then the combined organic layers were dried over Na₂SO₄, filtered and concentrated under reduced pressure. The crude mixture was taken up with Et₂O (40 mL) then ethanolamine (0.73 mL, 12 mmol) was added. The reaction mixture was stirred overnight at r.t. then it was filtered and the filter cake was washed with Et₂O and pentane. The solid was dissolved in EtOAc or CH₂Cl₂ then the organic layer was washed with

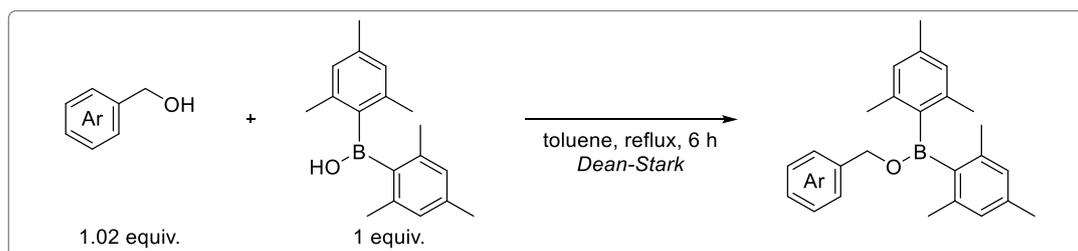
H₂O and brine. The organic layer was dried over Na₂SO₄, filtered and concentrated under reduced pressure yielding a solid which was washed or recrystallized to give the pure 2-aminoethyl diarylborinate derivative.

General procedure O for the synthesis of PPG bearing a spacer:

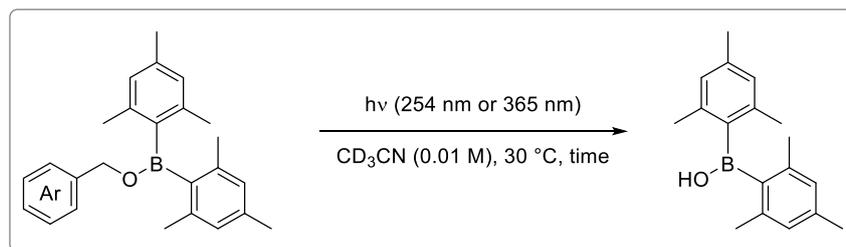


To a solution of the alcohol (1 equiv.) in acetone or DMF (1 mL/mmol) were added K₂CO₃ (2 equiv.) and the benzyl bromide derivative (1.1 equiv.). The mixture was stirred overnight at r.t. then the solvent was removed under reduced pressure. The residue was taken up with EtOAc (10 mL/mmol) then the organic layer was washed with H₂O (2 × 5 mL/mmol) and brine (5 mL/mmol), dried over Na₂SO₄, filtered and concentrated under vacuum. Purification by flash column chromatography afforded the desired product.

General procedure P for the synthesis of dimesitylborinate derivatives:

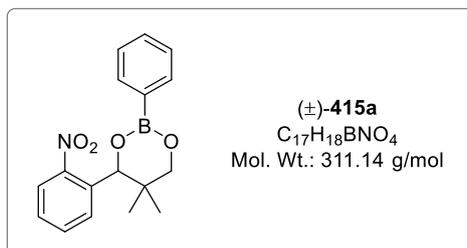


To a solution of dimesitylborinic acid (600 mg, 2.25 mmol) in toluene (10 mL) was added the alcohol (2.3 mmol). The reaction mixture was refluxed 6 hours using a Dean Stark then it was cooled down to room temperature and concentrated under reduced pressure. Purification by recrystallization afforded the desired product.

General procedure Q for the photodecaging of dimesitylborinic acid:

The preparation of the samples was performed in glovebox.

To a NMR tube was added the borinate ester (0.6 mL, $6 \cdot 10^{-3}$ mmol) in solution in CD_3CN (0.01 M, stock solution). The reaction mixture was irradiated with **Irr-1** (quartz NMR tube) or with **Irr-2** (NMR tube: borosilicate glass) (distance light sources - tube: 10 cm). The reaction was followed and monitored by ^1H NMR. After full conversion of the starting material, the irradiation was stopped and the NMR yield was determined by adding iodoform as internal standard.

Caging of boronic acids**(*RS*)-5,5-dimethyl-4-(2-nitrophenyl)-2-phenyl-1,3,2-dioxaborinane (**415a**):**

415a was synthesized according to general procedure **J** starting from phenylboronic acid (134 mg). Purification by flash column chromatography (cyclohexane/EtOAc: 95/5) afforded **415a** as a light-brown solid (274 mg, 88%).

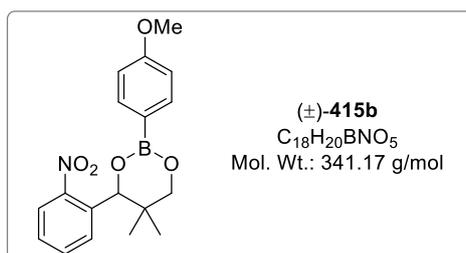
R_f (PE/EtOAc: 90/10): 0.48

^1H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*): δ (ppm) 7.92 – 7.87 (m, 3H), 7.73 (dd, $J = 8.0, 1.7$ Hz, 1H), 7.69 – 7.63 (m, 1H), 7.51 – 7.45 (m, 2H), 7.43 – 7.36 (m, 2H), 6.08 (s, 1H), 4.00 (d, $J = 11.2$ Hz, 1H), 3.78 (d, $J = 11.2$ Hz, 1H), 0.91 (s, 3H), 0.79 (s, 3H).

^{11}B NMR (128 MHz, Chloroform-*d*): δ (ppm) 27.4.

^{13}C NMR (101 MHz, Chloroform-*d*): δ (ppm) 149.3 (C_q), 134.2 (2 CH_{ar}), 133.8 (C_q), 132.7 (CH_{ar}), 131.2 (CH_{ar}), 129.7 (CH_{ar}), 128.6 (CH_{ar}), 127.8 (2 CH_{ar}), 124.5 (CH_{ar}), 74.9 (CH), 72.7 (CH_2), 36.5 (C_q), 22.0 (CH_3), 18.3 (CH_3). The carbon adjacent to the boron atom is not observed.

HRMS (FI): m/z calculated for $\text{C}_{17}\text{H}_{18}^{10}\text{BNO}_4$ [$\text{M}]^{+}$: 310.13652, found: 310.13725.

(RS)-2-(4-methoxyphenyl)-5,5-dimethyl-4-(2-nitrophenyl)-1,3,2-dioxaborinane (415b):


415b was synthesized according to general procedure **J** starting from 4-methoxyphenylboronic acid (167 mg). Purification by recrystallization from heptane afforded **415b** as a light-orange solid (274 mg, 80%).

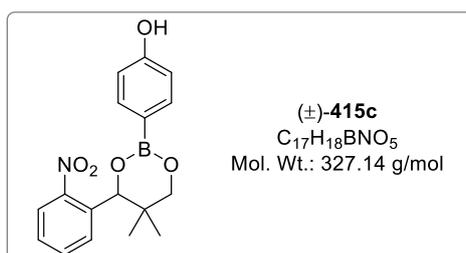
R_f (PE/EtOAc: 60/40): 0.83

¹H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*): δ (ppm) 7.89 (dd, $J = 8.1, 1.3$ Hz, 1H), 7.83 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 7.73 (dd, $J = 7.6, 1.7$ Hz, 1H), 7.65 (td, $J = 7.6, 1.3$ Hz, 1H), 7.48 (ddd, $J = 8.1, 7.6, 1.7$ Hz, 1H), 6.92 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 6.05 (s, 1H), 3.97 (d, $J = 11.2$ Hz, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.75 (d, $J = 11.2$ Hz, 1H), 0.89 (s, 3H), 0.78 (s, 3H).

¹¹B NMR (96 MHz, Chloroform-*d*): δ (ppm) 27.4.

¹³C NMR (75 MHz, Chloroform-*d*): δ (ppm) 162.2 (C_q), 149.3 (C_q), 135.9 (2 CH_{ar}), 134.0 (C_q), 132.6 (CH_{ar}), 129.7 (CH_{ar}), 128.6 (CH_{ar}), 124.5 (CH_{ar}), 113.4 (2 CH_{ar}), 74.8 (CH), 72.6 (CH₂), 55.2 (OCH₃), 36.5 (C_q), 22.1 (CH₃), 18.3 (CH₃). The carbon adjacent to the boron atom is not observed.

HRMS (FD): m/z calculated for $C_{18}H_{20}^{10}BNO_5$ [M]⁺: 340.14708, found: 340.14779.

(RS)-4-(5,5-dimethyl-4-(2-nitrophenyl)-1,3,2-dioxaborinan-2-yl)phenol (415c):


415c was synthesized according to general procedure **J** starting from 4-hydroxyphenylboronic acid (151.7 mg). Purification by recrystallization from MTBE afforded **415c** as a white solid (110 mg, 34%).

R_f (PE/EtOAc: 70/30): 0.55

¹H NMR (300 MHz, Chloroform-*d*): δ (ppm) 7.89 (dd, $J = 8.1, 1.4$ Hz, 1H), 7.78 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 7.71 (dd, $J = 7.6, 1.7$ Hz, 1H), 7.65 (td, $J = 7.6, 1.4$ Hz, 1H), 7.48 (ddd, $J = 8.1, 7.6, 1.7$

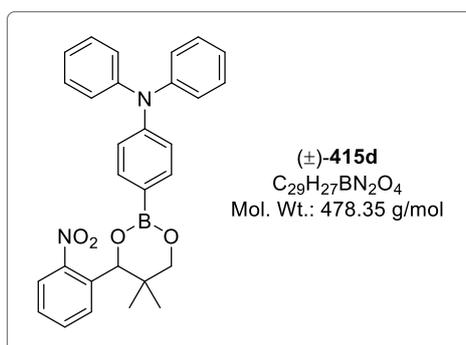
Hz, 1H), 6.84 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 6.04 (s, 1H), 4.93 (bs, 1H, OH), 3.96 (d, $J = 11.2$ Hz, 1H), 3.75 (d, $J = 11.2$ Hz, 1H), 0.89 (s, 3H), 0.77 (s, 3H).

^{11}B NMR (96 MHz, Chloroform-*d*): δ (ppm) 27.4.

^{13}C NMR (75 MHz, Chloroform-*d*): δ (ppm) 158.3 (C_q), 149.3 (C_q), 136.2 (2 CH_{ar}), 133.9 (C_q), 132.6 (CH_{ar}), 129.7 (CH_{ar}), 128.6 (CH_{ar}), 124.5 (CH_{ar}), 114.9 (2 CH_{ar}), 74.8 (CH), 72.6 (CH_2), 36.5 (C_q), 22.1 (CH_3), 18.3 (CH_3). The carbon adjacent to the boron atom is not observed.

HRMS (FD): m/z calculated for $\text{C}_{17}\text{H}_{18}^{10}\text{BNO}_5$ [$\text{M}]^{+}$: 326.13143, found: 326.13131.

(*RS*)-4-(5,5-dimethyl-4-(2-nitrophenyl)-1,3,2-dioxaborinan-2-yl)-*N,N*-diphenylaniline (415d):



415d was synthesized according to general procedure **J** starting from 4-(diphenylamino)phenylboronic acid (318 mg). Purification by flash column chromatography (cyclohexane/EtOAc: 95/5) afforded **415d** as a light-yellow solid (393 mg, 82%).

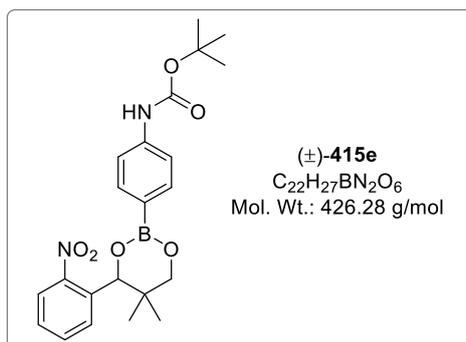
R_f (PE/EtOAc: 80/20): 0.63

^1H NMR (300 MHz, Chloroform-*d*): δ (ppm) 7.89 (dd, $J = 8.1, 1.3$ Hz, 1H), 7.78 – 7.70 (m, 3H), 7.65 (td, $J = 7.8, 1.4$ Hz, 1H), 7.52 – 7.43 (m, 1H), 7.32 – 7.23 (m, 4H), 7.19 – 7.10 (m, 4H), 7.09 – 7.02 (m, 4H), 6.05 (s, 1H), 3.96 (d, $J = 11.2$ Hz, 1H), 3.75 (d, $J = 11.2$ Hz, 1H), 0.91 (s, 3H), 0.79 (s, 3H).

^{11}B NMR (96 MHz, Chloroform-*d*): δ (ppm) 27.7.

^{13}C NMR (75 MHz, Chloroform-*d*): δ (ppm) 150.6 (C_q), 149.3 (C_q), 147.6 (2 C_q), 135.2 (2 CH_{ar}), 134.0 (C_q), 132.6 (CH_{ar}), 129.7 (CH_{ar}), 129.4 (4 CH_{ar}), 128.6 (CH_{ar}), 125.1 (4 CH_{ar}), 124.5 (CH_{ar}), 123.5 (2 CH_{ar}), 121.9 (2 CH_{ar}), 74.8 (CH), 72.6 (CH_2), 36.5 (C_q), 22.1 (CH_3), 18.3 (CH_3). The carbon adjacent to the boron atom is not observed.

HRMS (FI): m/z calculated for $\text{C}_{29}\text{H}_{27}^{11}\text{BN}_2\text{O}_4$ [$\text{M}]^{+}$: 478.20639, found: 478.20720.

(RS)-tert-butyl(4-(5,5-dimethyl-4-(2-nitrophenyl)-1,3,2-dioxaborinan-2-yl)phenyl)carbamate (415e):

415e was synthesized according to general procedure **J** starting from 4-(N-boc-amino)phenylboronic acid (261 mg). Purification by flash column chromatography (cyclohexane/EtOAc: 90/10) afforded **415e** as a white solid (342 mg, 80%).

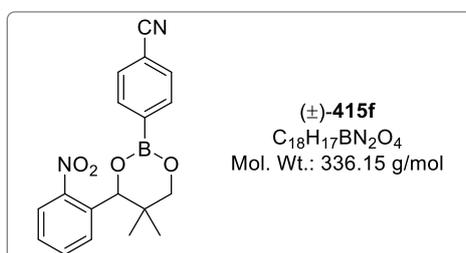
Rf (PE/EtOAc: 70/30): 0.49

¹H NMR (300 MHz, Chloroform-*d*): δ (ppm) 7.88 (dd, *J* = 8.1, 1.3 Hz, 1H), 7.80 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 7.71 (dd, *J* = 7.6, 1.3 Hz, 1H), 7.65 (td, *J* = 7.6, 1.3 Hz, 1H), 7.47 (ddd, *J* = 8.1, 7.6, 1.3 Hz, 1H), 7.38 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 6.62 (s, 1H, NH), 6.04 (s, 1H), 3.96 (d, *J* = 11.2 Hz, 1H), 3.75 (d, *J* = 11.2 Hz, 1H), 1.52 (s, 9H), 0.88 (s, 3H), 0.77 (s, 3H).

¹¹B NMR (96 MHz, Chloroform-*d*): δ (ppm) 28.1.

¹³C NMR (75 MHz, Chloroform-*d*): δ (ppm) 152.6 (C_q), 149.2 (C_q), 141.1 (C_q), 135.2 (2 CH_{ar}), 133.8 (C_q), 132.6 (CH_{ar}), 129.7 (CH_{ar}), 128.6 (CH_{ar}), 124.4 (CH_{ar}), 117.4 (2 CH_{ar}), 80.8 (C_q), 74.8 (CH), 72.6 (CH₂), 36.4 (C_q), 28.4 (3 CH₃), 22.0 (CH₃), 18.2 (CH₃). The carbon adjacent to the boron atom is not observed.

HRMS (FD): *m/z* calculated for C₂₂H₂₇¹⁰BN₂O₆ [M]⁺: 426.19622, found: 426.19630.

(RS)-4-(5,5-dimethyl-4-(2-nitrophenyl)-1,3,2 dioxaborinan-2-yl)benzonitrile (415f):

415f was synthesized according to general procedure **J** starting from 4-cyanophenylboronic acid (161 mg). Purification by flash column chromatography (cyclohexane/EtOAc: 90/10) afforded **415f** as a light-orange solid (273 mg, 81%).

Rf (PE/EtOAc: 60/40): 0.78

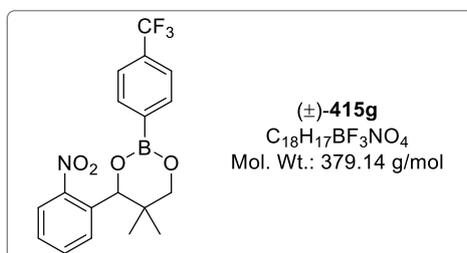
¹H NMR (300 MHz, Chloroform-*d*): δ (ppm) 7.95 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.93 – 7.87 (m, 1H), 7.71 – 7.60 (m, 4H), 7.54 – 7.46 (m, 1H), 6.08 (s, 1H), 4.01 (d, $J = 11.3$ Hz, 1H), 3.79 (d, $J = 11.3$ Hz, 1H), 0.90 (s, 3H), 0.79 (s, 3H).

¹¹B NMR (96 MHz, Chloroform-*d*): δ (ppm) 27.0.

¹³C NMR (75 MHz, Chloroform-*d*): δ (ppm) 149.3 (C_q), 134.5 (2 CH_{ar}), 133.2 (C_q), 132.7 (CH_{ar}), 131.3 (2 CH_{ar}), 129.4 (CH_{ar}), 128.9 (CH_{ar}), 124.6 (CH_{ar}), 119.1 (C_q), 114.5 (C_q), 75.1 (CH), 73.0 (CH₂), 36.5 (C_q), 21.9 (CH₃), 18.2 (CH₃). The carbon adjacent to the boron atom is not observed.

HRMS (CI): m/z calculated for C₁₈H₁₈¹⁰BN₂O₄ [MH]⁺: 336.13959, found: 336.13939.

(*RS*)-5,5-dimethyl-4-(2-nitrophenyl)-2-(4-(trifluoromethyl)phenyl)-1,3,2-dioxaborinane (415g):



415g was synthesized according to general procedure **J** starting from 4-(trifluoromethyl)phenylboronic acid (209 mg). Purification by flash column chromatography (cyclohexane/EtOAc: 90/10) afforded **415g** as a white solid (303 mg, 80%).

R_f (PE/EtOAc: 60/40): 0.83

¹H NMR (300 MHz, Chloroform-*d*): δ (ppm) 7.99 (d, $J = 7.5$ Hz, 2H), 7.94 – 7.86 (m, 1H), 7.73 – 7.66 (m, 2H), 7.63 (d, $J = 7.5$ Hz, 2H), 7.54 – 7.45 (m, 1H), 6.10 (s, 1H), 4.02 (d, $J = 11.3$ Hz, 1H), 3.80 (d, $J = 11.3$ Hz, 1H), 0.91 (s, 3H), 0.80 (s, 3H).

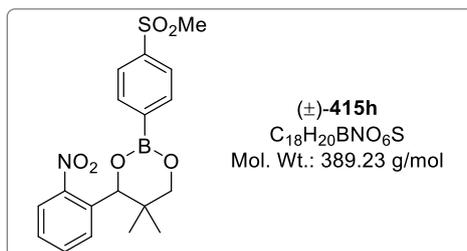
¹¹B NMR (96 MHz, Chloroform-*d*): δ (ppm) 27.0.

¹⁹F NMR (282 MHz, Chloroform-*d*): δ (ppm) -62.9.

¹³C NMR (75 MHz, Chloroform-*d*): δ (ppm) 149.3 (C_q), 134.4 (2 CH_{ar}), 133.4 (C_q), 133.0 (q, $J_{C-F} = 32.0$ Hz, C_q), 132.7 (CH_{ar}), 129.5 (CH_{ar}), 128.8 (CH_{ar}), 124.6 (CH_{ar}), 124.4 (q, $J_{C-F} = 3.9$ Hz, 2 CH_{ar}), 124.4 (q, $J_{C-F} = 272.1$ Hz, C_q, CF₃), 75.0 (CH), 72.9 (CH₂), 36.5 (C_q), 21.9 (CH₃), 18.2 (CH₃). The carbon adjacent to the boron atom is not observed.

HRMS (FI): m/z calculated for C₁₈H₁₇¹¹BF₃NO₄ [M]⁺: 379.12027, found: 379.12100.

(RS)-5,5-dimethyl-2-(4-(methylsulfonyl)phenyl)-4-(2-nitrophenyl)-1,3,2-dioxaborinane (415h):



415h was synthesized according to general procedure **J** starting from 4-(methylsulphonyl)phenylboronic acid (220 mg). Purification by recrystallization from acetonitrile afforded **415h** as a white solid (103 mg, 26%).

R_f (PE/EtOAc: 50/50): 0.36

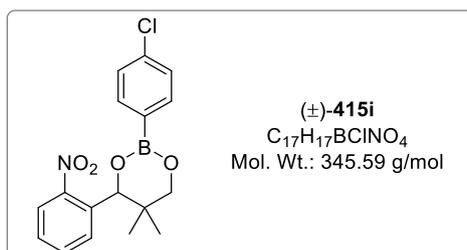
¹H NMR (300 MHz, Chloroform-*d*): δ (ppm) 8.06 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.94 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.92 – 7.89 (m, 1H), 7.72 – 7.64 (m, 2H), 7.58 – 7.44 (m, 1H), 6.10 (s, 1H), 4.02 (d, *J* = 11.3 Hz, 1H), 3.80 (d, *J* = 11.3 Hz, 1H), 3.06 (s, 3H), 0.90 (s, 3H), 0.80 (s, 3H).

¹¹B NMR (96 MHz, Chloroform-*d*): δ (ppm) 27.5.

¹³C NMR (75 MHz, Chloroform-*d*): δ (ppm) 149.3 (C_q), 142.6 (C_q), 135.0 (2 CH_{ar}), 133.2 (C_q), 132.7 (CH_{ar}), 129.4 (CH_{ar}), 128.9 (CH_{ar}), 126.4 (2 CH_{ar}), 124.6 (CH_{ar}), 75.1 (CH), 73.0 (CH₂), 44.6 (CH₃), 36.5 (C_q), 21.9 (CH₃), 18.2 (CH₃). The carbon adjacent to the boron atom is not observed.

HRMS (FD): *m/z* calculated for C₁₈H₂₀¹⁰BNO₆S [M]⁺: 388.11407, found: 388.11455.

(RS)-2-(4-chlorophenyl)-5,5-dimethyl-4-(2-nitrophenyl)-1,3,2-dioxaborinane (415i):



415i was synthesized according to general procedure **J** starting from 4-chlorophenylboronic acid (172 mg). Purification by flash column chromatography (cyclohexane/EtOAc: 95/5) afforded **415i** as a white solid (276 mg, 80%).

R_f (PE/EtOAc: 70/30): 0.78

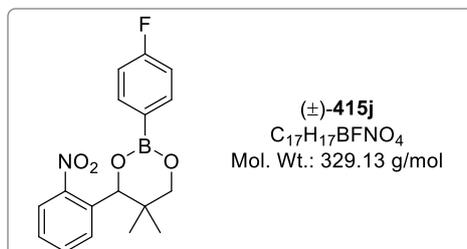
¹H NMR (300 MHz, Chloroform-*d*): δ (ppm) 7.89 (dd, *J* = 8.3, 1.2 Hz, 1H), 7.80 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.72 – 7.63 (m, 2H), 7.52 – 7.46 (m, 1H), 7.36 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 6.06 (s, 1H), 3.98 (d, *J* = 11.3 Hz, 1H), 3.77 (d, *J* = 11.3 Hz, 1H), 0.89 (s, 3H), 0.78 (s, 3H).

¹¹B NMR (96 MHz, Chloroform-*d*): δ (ppm) 27.2.

^{13}C NMR (75 MHz, Chloroform-*d*): δ (ppm) 149.3 (C_q), 137.5 (C_q), 135.6 (2 CH_{ar}), 133.6 (C_q), 132.6 (CH_{ar}), 129.6 (CH_{ar}), 128.7 (CH_{ar}), 128.1 (2 CH_{ar}), 124.5 (CH_{ar}), 74.9 (CH), 72.8 (CH_2), 36.5 (C_q), 22.0 (CH_3), 18.2 (CH_3). The carbon adjacent to the boron atom is not observed.

HRMS (FD): m/z calculated for $\text{C}_{17}\text{H}_{17}^{10}\text{BCINO}_4$ [M] $^{+}$: 344.09755, found: 344.09779.

(*RS*)-2-(4-fluorophenyl)-5,5-dimethyl-4-(2-nitrophenyl)-1,3,2-dioxaborinane (415j):



415j was synthesized according to general procedure **J** starting from 4-fluorophenylboronic acid (154 mg). Purification by flash column chromatography (cyclohexane/EtOAc: 95/5) afforded **415j** as a light-orange solid (278 mg, 84%).

R_f (PE/EtOAc: 70/30): 0.77

^1H NMR (300 MHz, Chloroform-*d*): δ (ppm) 7.94 – 7.83 (m, 3H), 7.74 – 7.62 (m, 2H), 7.54 – 7.43 (m, 1H), 7.13 – 7.00 (m, 2H), 6.06 (s, 1H), 3.98 (d, $J = 11.2$ Hz, 1H), 3.77 (d, $J = 11.2$ Hz, 1H), 0.90 (s, 3H), 0.79 (s, 3H).

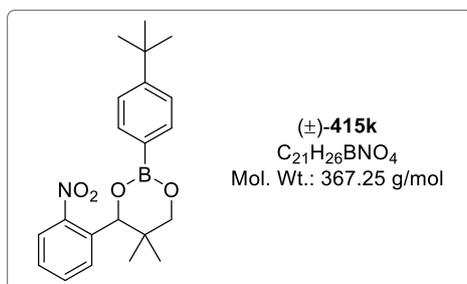
^{11}B NMR (96 MHz, Chloroform-*d*): δ (ppm) 27.1.

^{19}F NMR (282 MHz, Chloroform-*d*): δ (ppm) -109.1 (tt, $J = 9.1, 6.3$ Hz).

^{13}C NMR (75 MHz, Chloroform-*d*): δ (ppm) 165.2 (d, $J_{\text{C-F}} = 249.9$ Hz, C_q), 149.3 (C_q), 136.4 (d, $J_{\text{C-F}} = 8.2$ Hz, 2 CH_{ar}), 133.7 (C_q), 132.6 (CH_{ar}), 129.6 (CH_{ar}), 128.7 (CH_{ar}), 124.5 (CH_{ar}), 114.9 (d, $J_{\text{C-F}} = 20.0$ Hz, 2 CH_{ar}), 74.9 (CH), 72.7 (CH_2), 36.5 (C_q), 22.0 (CH_3), 18.2 (CH_3). The carbon adjacent to the boron atom is not observed.

HRMS (FD): m/z calculated for $\text{C}_{17}\text{H}_{17}^{10}\text{BFNO}_4$ [M] $^{+}$: 328.12710, found: 328.12659.

(*RS*)-2-(4-(*tert*-butyl)phenyl)-5,5-dimethyl-4-(2-nitrophenyl)-1,3,2-dioxaborinane (415k):



415k was synthesized according to general procedure **J** starting from 4-*tert*-butylphenylboronic acid (196 mg). Purification by flash column chromatography (cyclohexane/EtOAc: 98/2) afforded **415k** as a white solid (296 mg, 81%).

Rf (PE/EtOAc: 70/30): 0.77

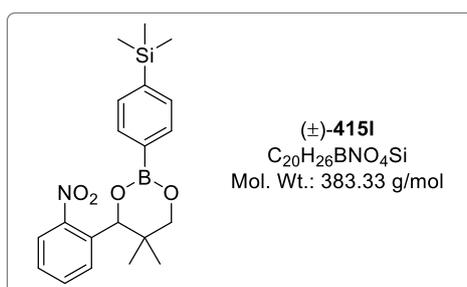
¹H NMR (300 MHz, Chloroform-*d*): δ (ppm) 7.90 (dd, $J = 8.1, 1.5$ Hz, 1H), 7.85 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.73 (dd, $J = 8.1, 1.5$ Hz, 1H), 7.65 (td, $J = 8.1, 7.4, 1.5$ Hz, 1H), 7.49 (ddd, $J = 8.1, 7.4, 1.5$ Hz, 1H), 7.45 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 6.07 (s, 1H), 3.98 (d, $J = 11.2$ Hz, 1H), 3.77 (d, $J = 11.2$ Hz, 1H), 1.36 (s, 9H), 0.92 (s, 3H), 0.78 (s, 3H).

¹¹B NMR (96 MHz, Chloroform-*d*): δ (ppm) 27.7.

¹³C NMR (75 MHz, Chloroform-*d*): δ (ppm) 154.4 (C_q), 149.3 (C_q), 134.1 (2 CH_{ar}), 134.0 (C_q), 132.6 (CH_{ar}), 129.7 (CH_{ar}), 128.6 (CH_{ar}), 124.8 (2 CH_{ar}), 124.5 (CH_{ar}), 74.9 (CH), 72.5 (CH₂), 36.5 (C_q), 35.0 (C_q), 31.4 (3 CH₃), 22.1 (CH₃), 18.3 (CH₃). The carbon adjacent to the boron atom is not observed.

HRMS (ESI): m/z calculated for C₂₁H₂₆¹⁰BNO₄Na [M + Na]⁺: 389.18834, found: 389.18759.

(*RS*)-(4-(5,5-dimethyl-4-(2-nitrophenyl)-1,3,2-dioxaborinan-2-yl)phenyl)trimethylsilane (415I):



415I was synthesized according to general procedure **J** starting from 4-(trimethylsilyl)phenylboronic acid (213.5 mg). Purification by flash column chromatography (cyclohexane/EtOAc: 95/5) afforded **415I** as a white solid (334 mg, 87%).

Rf (PE/EtOAc: 70/30): 0.77

¹H NMR (300 MHz, Chloroform-*d*): δ (ppm) 7.93 – 7.85 (m, 3H), 7.72 (dd, $J = 8.1, 1.7$ Hz, 1H), 7.65 (ddd, $J = 8.1, 7.2, 1.3$ Hz, 1H), 7.58 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 7.49 (ddd, $J = 8.1, 7.2, 1.7$ Hz, 1H), 6.09 (s, 1H), 4.00 (d, $J = 11.2$ Hz, 1H), 3.78 (d, $J = 11.2$ Hz, 1H), 0.92 (s, 3H), 0.78 (s, 3H), 0.30 (s, 9H).

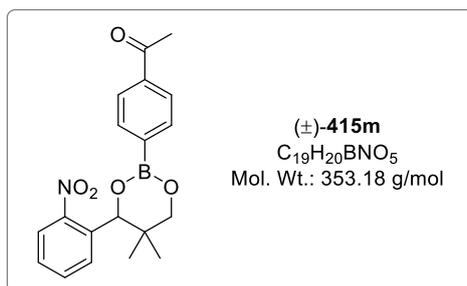
¹¹B NMR (96 MHz, Chloroform-*d*): δ (ppm) 27.6.

²⁹Si NMR (60 MHz, Chloroform-*d*): δ (ppm) -4.0.

¹³C NMR (75 MHz, Chloroform-*d*): δ (ppm) 149.3 (C_q), 144.1 (C_q), 133.9 (C_q), 133.3 (2 CH_{ar}), 132.8 (2 CH_{ar}), 132.6 (CH_{ar}), 129.6 (CH_{ar}), 128.6 (CH_{ar}), 124.5 (CH_{ar}), 74.9 (CH), 72.6 (CH₂), 36.5 (C_q), 22.1 (CH₃), 18.2 (CH₃), -1.1 (3 CH₃). The carbon adjacent to the boron atom is not observed.

HRMS (FD): m/z calculated for C₂₀H₂₆¹¹BNO₄Si [M]⁺: 383.17241, found: 383.17302.

(RS)-1-(4-(5,5-dimethyl-4-(2-nitrophenyl)-1,3,2-dioxaborinan-2-yl)phenyl)ethan-1-one (415m):



415m was synthesized according to general procedure **J** starting from 4-acetylphenylboronic acid (180 mg). Purification by flash column chromatography (cyclohexane/EtOAc: 95/5 to 90/10) afforded **415m** as a white solid (283 mg, 80%).

R_f (PE/EtOAc: 60/40): 0.61

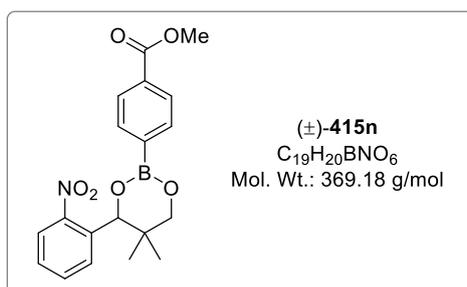
¹H NMR (300 MHz, Chloroform-*d*): δ (ppm) 7.95 (s, 4H), 7.90 (dd, $J = 8.1, 1.3$ Hz, 1H), 7.74 – 7.62 (m, 2H), 7.55 – 7.44 (m, 1H), 6.09 (s, 1H), 4.01 (d, $J = 11.3$ Hz, 1H), 3.79 (d, $J = 11.3$ Hz, 1H), 2.62 (s, 3H), 0.90 (s, 3H), 0.79 (s, 3H).

¹¹B NMR (96 MHz, Chloroform-*d*): δ (ppm) 27.2.

¹³C NMR (75 MHz, Chloroform-*d*): δ (ppm) 198.6 (C_q), 149.3 (C_q), 139.1 (C_q), 134.3 (2 CH_{ar}), 133.4 (C_q), 132.7 (CH_{ar}), 129.5 (CH_{ar}), 128.8 (CH_{ar}), 127.4 (2 CH_{ar}), 124.6 (CH_{ar}), 75.0 (CH), 72.9 (CH₂), 36.5 (C_q), 26.9 (CH₃), 22.0 (CH₃), 18.2 (CH₃). The carbon adjacent to the boron atom is not observed.

HRMS (FD): m/z calculated for $C_{20}H_{26}^{10}BNO_4Si$ [M]⁺: 352.14708, found: 352.14774.

(RS)-methyl-4-(5,5-dimethyl-4-(2-nitrophenyl)-1,3,2-dioxaborinan-2-yl)benzoate (415n):



415n was synthesized according to general procedure **J** starting from 4-methoxycarbonylphenylboronic acid (198 mg). Purification by flash column chromatography (cyclohexane/EtOAc: 90/10) afforded **415n** as a white solid (310 mg, 84%).

R_f (PE/EtOAc: 60/40): 0.73

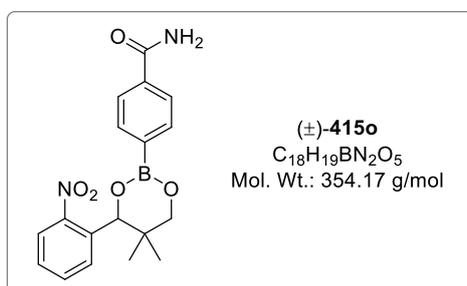
¹H NMR (300 MHz, Chloroform-*d*): δ (ppm) 8.04 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.93 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.90 (dd, $J = 8.3, 1.5$ Hz, 1H), 7.74 – 7.61 (m, 2H), 7.49 (m, 1H), 6.09 (s, 1H), 4.01 (d, $J = 11.3$ Hz, 1H), 3.93 (s, 3H), 3.79 (d, $J = 11.3$ Hz, 1H), 0.90 (s, 3H), 0.79 (s, 3H).

¹¹B NMR (96 MHz, Chloroform-*d*): δ (ppm) 27.5.

¹³C NMR (75 MHz, Chloroform-*d*): δ (ppm) 167.4 (C_q), 149.3 (C_q), 134.1 (2 CH_{ar}), 133.5 (C_q), 132.7 (CH_{ar}), 132.3 (C_q), 129.6 (CH_{ar}), 128.8 (CH_{ar}), 128.7 (2 CH_{ar}), 124.6 (CH_{ar}), 75.0 (CH), 72.9 (CH₂), 52.3 (OCH₃), 36.5 (C_q), 22.0 (CH₃), 18.2 (CH₃). The carbon adjacent to the boron atom is not observed.

HRMS (CI): m/z calculated for C₁₉H₂₁¹⁰BNO₆ [MH]⁺: 369.14982, found: 369.14594.

(*RS*)-4-(5,5-dimethyl-4-(2-nitrophenyl)-1,3,2-dioxaborinan-2-yl)benzamide (415o):



415o was synthesized according to general procedure **J** starting from 4-aminocarbonylphenylboronic acid (181 mg). Purification by recrystallization from toluene afforded **415o** as beige needles (323 mg, 91%).

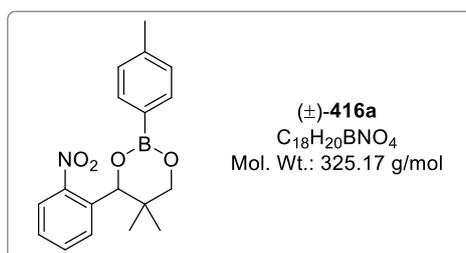
R_f (PE/EtOAc: 60/40): 0.16

¹H NMR (300 MHz, Chloroform-*d*): δ (ppm) 7.94 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H), 7.89 (dd, $J = 8.1, 1.3$ Hz, 1H), 7.81 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H), 7.72 – 7.64 (m, 2H), 7.52 – 7.46 (m, 1H), 6.20 (s, 2H), 6.08 (s, 1H), 4.00 (d, $J = 11.3$ Hz, 1H), 3.78 (d, $J = 11.3$ Hz, 1H), 0.89 (s, 3H), 0.79 (s, 3H).

¹¹B NMR (96 MHz, Chloroform-*d*): δ (ppm) 27.6.

¹³C NMR (75 MHz, Chloroform-*d*): δ (ppm) 169.7 (C_q), 149.3 (C_q), 135.6 (C_q), 134.4 (2 CH_{ar}), 133.5 (C_q), 132.7 (CH_{ar}), 129.5 (CH_{ar}), 128.8 (CH_{ar}), 126.6 (2 CH_{ar}), 124.5 (CH_{ar}), 75.0 (CH), 72.8 (CH₂), 36.5 (C_q), 22.0 (CH₃), 18.2 (CH₃). The carbon adjacent to the boron atom is not observed.

HRMS (FD): m/z calculated for C₁₈H₁₉¹⁰BN₂O₅ [M]⁺: 353.14233, found: 353.14272.

(RS)-5,5-dimethyl-4-(2-nitrophenyl)-2-(*p*-tolyl)-1,3,2-dioxaborinane (416a):


416a was synthesized according to general procedure **J** starting from 4-methylphenylboronic acid (150 mg). Purification by flash column chromatography (cyclohexane/EtOAc: 98/2) afforded **416a** as a beige solid (277 mg, 85%).

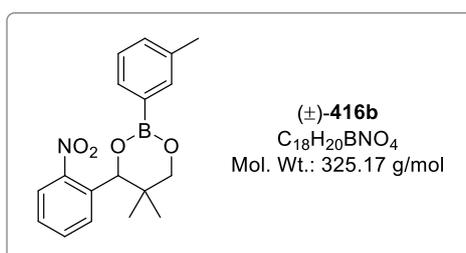
R_f (PE/EtOAc: 70/30): 0.77

¹H NMR (300 MHz, Chloroform-*d*): δ (ppm) 7.90 (dd, $J = 8.1, 1.4$ Hz, 1H), 7.80 (d, $J = 7.4$ Hz, 2H), 7.74 (dd, $J = 8.1, 1.6$ Hz, 1H), 7.66 (td, $J = 8.1, 1.4$ Hz, 1H), 7.48 (td, $J = 8.1, 1.6$ Hz, 1H), 7.23 (d, $J = 7.4$ Hz, 2H), 6.08 (s, 1H), 3.99 (d, $J = 11.2$ Hz, 1H), 3.78 (d, $J = 11.2$ Hz, 1H), 2.41 (s, 3H), 0.91 (s, 3H), 0.79 (s, 3H).

¹¹B NMR (96 MHz, Chloroform-*d*): δ (ppm) 27.6.

¹³C NMR (75 MHz, Chloroform-*d*): δ (ppm) 149.3 (C_q), 141.3 (C_q), 134.2 (2 CH_{ar}), 133.9 (C_q), 132.6 (CH_{ar}), 129.7 (CH_{ar}), 128.6 (2 CH_{ar}), 128.6 (CH_{ar}), 124.4 (CH_{ar}), 74.8 (CH), 72.6 (CH₂), 36.5 (C_q), 22.0 (CH₃), 21.8 (CH₃), 18.2 (CH₃). The carbon adjacent to the boron atom is not observed.

HRMS (FD): m/z calculated for $C_{18}H_{20}^{10}BNO_4$ [M]⁺: 324.15217, found: 324.15263.

(RS)-5,5-dimethyl-4-(2-nitrophenyl)-2-(*m*-tolyl)-1,3,2-dioxaborinane (416b):


416b was synthesized according to general procedure **J** starting from 3-methylphenylboronic acid (150 mg). Purification by flash column chromatography (cyclohexane/EtOAc: 98/2) afforded **416b** as a light-brown solid (273 mg, 84%).

R_f (PE/EtOAc: 95/5): 0.4

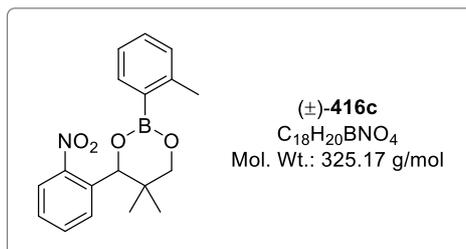
¹H NMR (300 MHz, Chloroform-*d*): δ (ppm) 7.90 (dd, $J = 8.2, 1.2$ Hz, 1H), 7.76 – 7.62 (m, 4H), 7.51 – 7.45 (m, 1H), 7.30 – 7.28 (m, 2H), 6.07 (s, 1H), 3.98 (d, $J = 11.2$ Hz, 1H), 3.77 (d, $J = 11.2$ Hz, 1H), 2.38 (s, 3H), 0.91 (s, 3H), 0.78 (s, 3H).

^{11}B NMR (96 MHz, Chloroform-*d*): δ (ppm) 27.5.

^{13}C NMR (75 MHz, Chloroform-*d*): δ (ppm) 149.3 (C_q), 137.2 (C_q), 134.8 (CH_{ar}), 133.8 (C_q), 132.6 (CH_{ar}), 132.0 (CH_{ar}), 131.2 (CH_{ar}), 129.6 (CH_{ar}), 128.6 (CH_{ar}), 127.8 (CH_{ar}), 124.5 (CH_{ar}), 74.9 (CH), 72.6 (CH_2), 36.4 (C_q), 22.1 (CH_3), 21.5 (CH_3), 18.2 (CH_3). The carbon adjacent to the boron atom is not observed.

HRMS (FD): m/z calculated for $\text{C}_{18}\text{H}_{20}^{11}\text{BNO}_4$ [$\text{M}]^{+}$: 325.14854, found: 325.14900.

(*RS*)-5,5-dimethyl-4-(2-nitrophenyl)-2-(*o*-tolyl)-1,3,2-dioxaborinane (416c):



416c was synthesized according to general procedure **J** starting from 2-methylphenylboronic acid (150 mg). Purification by flash column chromatography (cyclohexane/EtOAc: 80/20) afforded **416c** as a white solid (279 mg, 86%).

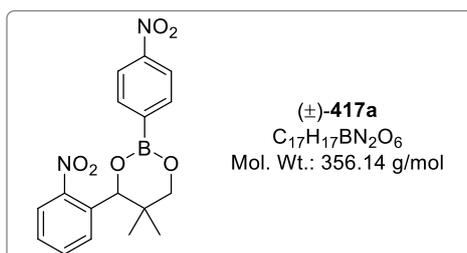
R_f (PE/EtOAc: 70/30): 0.82

^1H NMR (300 MHz, Chloroform-*d*): δ (ppm) 7.89 (dd, $J = 8.1, 1.6$ Hz, 1H), 7.87 – 7.82 (m, 1H), 7.74 (dd, $J = 7.7, 1.6$ Hz, 1H), 7.65 (td, $J = 7.7, 1.6$ Hz, 1H), 7.48 (ddd, $J = 8.1, 7.7, 1.6$ Hz, 1H), 7.38 – 7.29 (m, 1H), 7.24 – 7.15 (m, 2H), 6.10 (s, 1H), 4.00 (d, $J = 11.2$ Hz, 1H), 3.78 (d, $J = 11.2$ Hz, 1H), 2.57 (s, 3H), 0.90 (s, 3H), 0.82 (s, 3H).

^{11}B NMR (96 MHz, Chloroform-*d*): δ (ppm) 28.0.

^{13}C NMR (75 MHz, Chloroform-*d*): δ (ppm) 149.3 (C_q), 144.6 (C_q), 135.4 (CH_{ar}), 133.8 (C_q), 132.6 (CH_{ar}), 130.7 (CH_{ar}), 130.3 (CH_{ar}), 129.7 (CH_{ar}), 128.6 (CH_{ar}), 124.9 (CH_{ar}), 124.5 (CH_{ar}), 74.9 (CH), 72.8 (CH_2), 36.2 (C_q), 22.8 (CH_3), 22.0 (CH_3), 18.2 (CH_3). The carbon adjacent to the boron atom is not observed.

HRMS (FD): m/z calculated for $\text{C}_{18}\text{H}_{20}^{10}\text{BNO}_4$ [$\text{M}]^{+}$: 324.15217, found: 324.15353.

(RS)-5,5-dimethyl-4-(2-nitrophenyl)-2-(4-nitrophenyl)-1,3,2-dioxaborinane (417a):


417a was synthesized according to general procedure **J** starting from 4-nitrophenylboronic acid (183 mg). Purification by flash column chromatography (cyclohexane/EtOAc: 90/10) afforded **417a** as a white fluffy solid (270 mg, 76%).

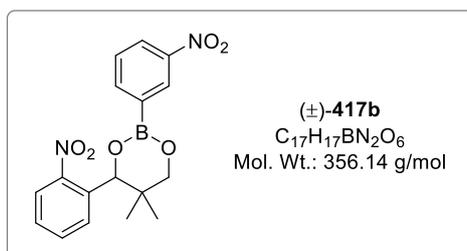
Rf (PE/EtOAc: 60/40): 0.74

¹H NMR (300 MHz, Chloroform-*d*): δ (ppm) 8.20 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 8.02 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 7.95 – 7.87 (m, 1H), 7.72 – 7.66 (m, 2H), 7.56 – 7.47 (m, 1H), 6.10 (s, 1H), 4.03 (d, $J = 11.4$ Hz, 1H), 3.81 (d, $J = 11.4$ Hz, 1H), 0.91 (s, 3H), 0.81 (s, 3H).

¹¹B NMR (96 MHz, Chloroform-*d*): δ (ppm) 27.0.

¹³C NMR (75 MHz, Chloroform-*d*): δ (ppm) 150.0 (C_q), 149.3 (C_q), 135.1 (2 CH_{ar}), 133.1 (C_q), 132.7 (CH_{ar}), 129.4 (CH_{ar}), 128.9 (CH_{ar}), 124.6 (CH_{ar}), 122.5 (2 CH_{ar}), 75.2 (CH), 73.0 (CH₂), 36.5 (C_q), 21.9 (CH₃), 18.2 (CH₃). The carbon adjacent to the boron atom is not observed.

HRMS (FD): m/z calculated for $C_{17}H_{17}^{10}BN_2O_6$ [M]⁺: 355.12160, found: 355.12105.

(RS)-5,5-dimethyl-4-(2-nitrophenyl)-2-(3-nitrophenyl)-1,3,2-dioxaborinane (417b):


417b was synthesized according to general procedure **J** starting from 3-nitrophenylboronic acid (183 mg). Purification by flash column chromatography (cyclohexane/EtOAc: 85/15) afforded **417b** as a white solid (300 mg, 84%).

Rf (PE/EtOAc: 80/20): 0.47

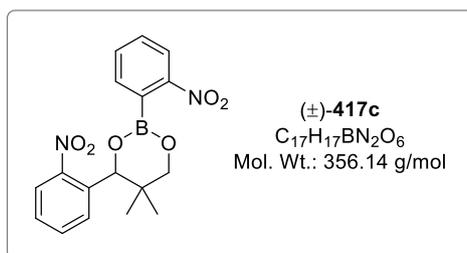
¹H NMR (300 MHz, Chloroform-*d*): δ (ppm) 8.69 (dd, $J = 2.2, 1.2$ Hz, 1H), 8.30 (ddd, $J = 8.3, 2.2, 1.2$ Hz, 1H), 8.17 (dt, $J = 8.3, 1.2$ Hz, 1H), 7.92 (dt, $J = 8.3, 1.2$ Hz, 1H), 7.73 – 7.63 (m, 2H), 7.60 – 7.46 (m, 2H), 6.11 (s, 1H), 4.03 (d, $J = 11.3$ Hz, 1H), 3.81 (d, $J = 11.3$ Hz, 1H), 0.91 (s, 3H), 0.81 (s, 3H).

¹¹B NMR (96 MHz, Chloroform-*d*): δ (ppm) 26.7.

^{13}C NMR (75 MHz, Chloroform-*d*): δ (ppm) 149.1 (C_q), 148.0 (C_q), 140.1 (CH_{ar}), 133.0 (C_q), 132.7 (CH_{ar}), 129.4 (CH_{ar}), 128.8 (CH_{ar}), 128.8 (CH_{ar}), 128.7 (CH_{ar}), 125.7 (CH_{ar}), 124.5 (CH_{ar}), 75.1 (CH), 72.9 (CH_2), 36.4 (C_q), 21.8 (CH_3), 18.1 (CH_3). The carbon adjacent to the boron atom is not observed.

HRMS (FI): m/z calculated for $\text{C}_{17}\text{H}_{17}^{11}\text{BN}_2\text{O}_6$ [M] $^{++}$: 356.11797, found: 356.11860.

(*RS*)-5,5-dimethyl-2,4-bis(2-nitrophenyl)-1,3,2-dioxaborinane (417c):



417c was synthesized according to general procedure **J** starting from 2-nitrophenylboronic acid (183 mg). Purification by flash column chromatography (cyclohexane/EtOAc: 85/15) afforded **417c** as a yellow oil (309 mg, 87%).

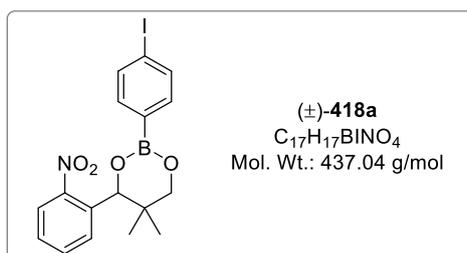
R_f (PE/EtOAc: 50/50): 0.82

^1H NMR (300 MHz, Chloroform-*d*): δ (ppm) 8.13 (dt, $J = 8.1, 1.5$ Hz, 1H), 7.86 (dd, $J = 8.1, 1.5$ Hz, 1H), 7.77 (dd, $J = 8.1, 1.5$ Hz, 1H), 7.72 – 7.61 (m, 3H), 7.59 – 7.49 (m, 1H), 7.45 (ddd, $J = 8.1, 7.5, 1.5$ Hz, 1H), 6.12 (s, 1H), 4.06 (d, $J = 11.2$ Hz, 1H), 3.82 (d, $J = 11.2$ Hz, 1H), 1.00 (s, 3H), 0.93 (s, 3H).

^{11}B NMR (96 MHz, Chloroform-*d*): δ (ppm) 28.0.

^{13}C NMR (75 MHz, Chloroform-*d*): δ (ppm) 151.2 (C_q), 149.2 (C_q), 133.9 (CH_{ar}), 133.2 (C_q), 132.8 (CH_{ar}), 132.7 (CH_{ar}), 129.9 (CH_{ar}), 129.8 (CH_{ar}), 128.8 (CH_{ar}), 124.4 (CH_{ar}), 123.2 (CH_{ar}), 75.5 (CH), 73.4 (CH_2), 36.6 (C_q), 22.3 (CH_3), 18.5 (CH_3). The carbon adjacent to the boron atom is not observed.

HRMS (FD): m/z calculated for $\text{C}_{17}\text{H}_{17}^{10}\text{BN}_2\text{O}_6$ [M] $^{++}$: 355.12160, found: 355.12123.

(*RS*)-2-(4-iodophenyl)-5,5-dimethyl-4-(2-nitrophenyl)-1,3,2-dioxaborinane (418a):


418a was synthesized according to general procedure **J** starting from 4-iodophenylboronic acid (272 mg). Purification by flash column chromatography (cyclohexane/EtOAc: 85/15) afforded **418a** as a white solid (378 mg, 86%).

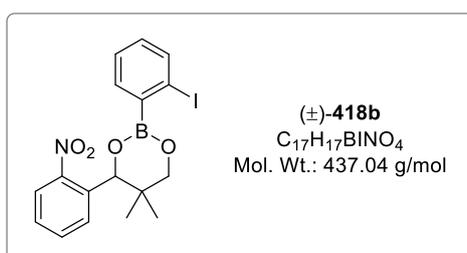
R_f (PE/EtOAc: 80/20): 0.22

¹H NMR (300 MHz, Chloroform-*d*): δ (ppm) 7.93 – 7.85 (m, 1H), 7.74 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 7.71 – 7.62 (m, 2H), 7.59 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 7.54 – 7.44 (m, 1H), 6.06 (s, 1H), 3.98 (d, $J = 11.3$ Hz, 1H), 3.76 (d, $J = 11.3$ Hz, 1H), 0.89 (s, 3H), 0.78 (s, 3H).

¹¹B NMR (96 MHz, Chloroform-*d*): δ (ppm) 27.6.

¹³C NMR (75 MHz, Chloroform-*d*): δ (ppm) 149.2 (C_q), 137.0 (2 CH_{ar}), 135.8 (2 CH_{ar}), 133.5 (C_q), 132.6 (CH_{ar}), 129.5 (CH_{ar}), 128.7 (CH_{ar}), 124.5 (CH_{ar}), 98.8 (C_q), 74.9 (CH), 72.8 (CH₂), 36.4 (C_q), 22.0 (CH₃), 18.2 (CH₃). The carbon adjacent to the boron atom is not observed.

HRMS (FD): m/z calculated for $C_{17}H_{17}^{10}BINO_4$ [M]⁺: 436.03316, found: 436.03394.

(*RS*)-2-(2-iodophenyl)-5,5-dimethyl-4-(2-nitrophenyl)-1,3,2-dioxaborinane (418b):


418b was synthesized according to general procedure **J** starting from 2-iodophenylboronic acid (272 mg). Purification by flash column chromatography (cyclohexane/EtOAc: 90/10) afforded **418b** as an orange oil (419 mg, 96%).

R_f (PE/EtOAc: 90/10): 0.28

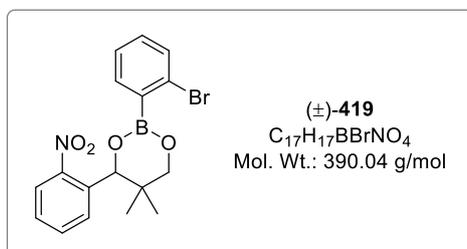
¹H NMR (300 MHz, Chloroform-*d*): δ (ppm) 7.93 – 7.81 (m, 3H), 7.66 (td, $J = 7.7, 1.4$ Hz, 1H), 7.61 (dd, $J = 7.4, 1.9$ Hz, 1H), 7.52 – 7.41 (m, 1H), 7.34 (td, $J = 7.4, 1.4$ Hz, 1H), 7.07 (td, $J = 7.7, 1.9$ Hz, 1H), 6.12 (s, 1H), 4.02 (d, $J = 11.3$ Hz, 1H), 3.82 (d, $J = 11.3$ Hz, 1H), 0.92 (s, 3H), 0.89 (s, 3H).

¹¹B NMR (96 MHz, Chloroform-*d*): δ (ppm) 27.5.

¹³C NMR (75 MHz, Chloroform-*d*): δ (ppm) 149.2 (C_q), 139.6 (CH_{ar}), 135.7 (CH_{ar}), 133.2 (C_q), 132.6 (CH_{ar}), 131.5 (CH_{ar}), 130.1 (CH_{ar}), 130.0 (C_q), 128.7 (CH_{ar}), 127.1 (CH_{ar}), 124.4 (CH_{ar}), 99.9 (C_q), 75.2 (CH), 72.9 (CH₂), 36.3 (C_q), 21.9 (CH₃), 18.3 (CH₃).

HRMS (FD): *m/z* calculated for C₁₇H₁₇¹⁰BINO₄ [M]⁺: 436.03316, found: 436.03265.

(*RS*)-2-(2-bromophenyl)-5,5-dimethyl-4-(2-nitrophenyl)-1,3,2-dioxaborinane (419):



419 was synthesized according to general procedure **J** starting from 2-bromophenylboronic acid (221 mg). Purification by flash column chromatography (cyclohexane/EtOAc: 95/5) afforded **419** as a brown solid (354 mg, 92%).

R_f (PE/EtOAc: 90/10): 0.44

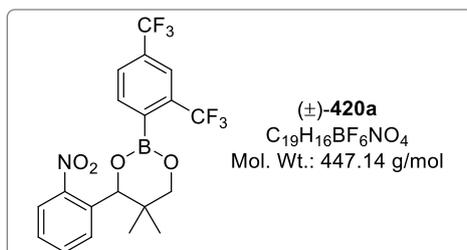
¹H NMR (300 MHz, Chloroform-*d*): δ (ppm) 7.93 – 7.83 (m, 2H), 7.71 – 7.62 (m, 2H), 7.56 (dd, *J* = 7.8, 1.3 Hz, 1H), 7.51 – 7.43 (m, 1H), 7.34 – 7.21 (m, 2H), 6.13 (s, 1H), 4.03 (d, *J* = 11.3 Hz, 1H), 3.81 (d, *J* = 11.3 Hz, 1H), 0.90 (s, 3H), 0.88 (s, 3H).

¹¹B NMR (96 MHz, Chloroform-*d*): δ (ppm) 27.6.

¹³C NMR (75 MHz, Chloroform-*d*): δ (ppm) 149.2 (C_q), 135.9 (CH_{ar}), 133.3 (C_q), 132.9 (CH_{ar}), 132.7 (CH_{ar}), 131.6 (CH_{ar}), 130.1 (CH_{ar}), 128.7 (CH_{ar}), 127.3 (C_q), 126.5 (CH_{ar}), 124.5 (CH_{ar}), 75.3 (CH), 73.2 (CH₂), 36.3 (C_q), 21.8 (CH₃), 18.2 (CH₃). The carbon adjacent to the boron atom is not observed.

HRMS (FI): *m/z* calculated for C₁₇H₁₇¹¹B⁷⁹BrNO₄ [M]⁺: 389.04340, found: 389.04368.

(*RS*)-2-(2,4-bis(trifluoromethyl)phenyl)-5,5-dimethyl-4-(2-nitrophenyl)-1,3,2-dioxaborinane (420a):



420a was synthesized according to general procedure **J** starting from 2,4-bis(trifluoromethyl)phenylboronic acid (283 mg). Purification by flash column chromatography (cyclohexane/EtOAc: 92/8) afforded **420a** as a white solid (404 mg, 90%).

Rf (PE/EtOAc: 70/30): 0.73

¹H NMR (300 MHz, Chloroform-*d*): δ (ppm) 7.99 – 7.92 (m, 2H), 7.90 (dd, $J = 8.1, 1.3$ Hz, 1H), 7.80 (dd, $J = 8.1, 1.3$ Hz, 1H), 7.74 – 7.60 (m, 2H), 7.54 – 7.40 (m, 1H), 6.14 (s, 1H), 4.05 (d, $J = 11.3$ Hz, 1H), 3.83 (d, $J = 11.3$ Hz, 1H), 0.91 (s, 3H), 0.88 (s, 3H).

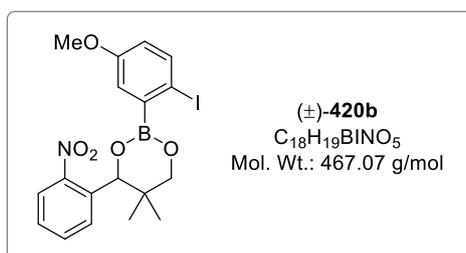
¹¹B NMR (96 MHz, Chloroform-*d*): δ (ppm) 28.0.

¹⁹F NMR (282 MHz, Chloroform-*d*): δ (ppm) -59.8, -63.2.

¹³C NMR (75 MHz, Chloroform-*d*): δ (ppm) 149.2 (C_q), 135.5 (CH_{ar}), 134.3 (q, $J_{C-F} = 32.3$ Hz, C_q), 132.8 (C_q), 132.7 (CH_{ar}), 131.9 (q, $J_{C-F} = 33.1$ Hz, C_q), 129.6 (CH_{ar}), 128.9 (CH_{ar}), 127.6 (q, $J_{C-F} = 4.1$ Hz, CH_{ar}), 124.6 (CH_{ar}), 124.0 (q, $J_{C-F} = 272.4$ Hz, C_q), 123.7 (q, $J_{C-F} = 272.4$ Hz, C_q), 122.4 (septet, $J_{C-F} = 5.6$ Hz, CH_{ar}), 75.5 (CH), 73.5 (CH₂), 36.5 (C_q), 21.9 (CH₃), 18.0 (CH₃). The carbon adjacent to the boron atom is not observed.

HRMS (FD): m/z calculated for C₁₉H₁₆¹⁰BF₆NO₄ [M]⁺⁺: 446.11129, found: 446.11198.

(*RS*)-2-(2-iodo-5-methoxyphenyl)-5,5-dimethyl-4-(2-nitrophenyl)-1,3,2-dioxaborinane (420b):



420b was synthesized according to general procedure **J** starting from 2-iodo-5-methoxyphenylboronic acid (305 mg). Purification by flash column chromatography (cyclohexane/EtOAc: 85/15) afforded **420b** as a white solid (420 mg, 90%).

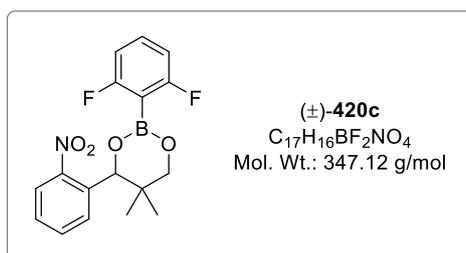
Rf (PE/EtOAc: 80/20): 0.38

¹H NMR (300 MHz, Chloroform-*d*): δ (ppm) 7.89 (dd, $J = 7.8, 1.4$ Hz, 1H), 7.87 (dd, $J = 8.0, 1.4$ Hz, 1H), 7.72 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 7.66 (td, $J = 7.8, 1.4$ Hz, 1H), 7.47 (ddd, $J = 8.0, 7.8, 1.4$ Hz, 1H), 7.16 (d, $J = 3.2$ Hz, 1H), 6.67 (dd, $J = 8.7, 3.2$ Hz, 1H), 6.11 (s, 1H), 4.02 (d, $J = 11.2$ Hz, 1H), 3.81 (d, $J = 11.2$ Hz, 1H), 3.79 (s, 3H), 0.91 (s, 3H), 0.89 (s, 3H).

¹¹B NMR (96 MHz, Chloroform-*d*): δ (ppm) 27.3.

¹³C NMR (75 MHz, Chloroform-*d*): δ (ppm) 159.1 (C_q), 149.2 (C_q), 140.5 (CH_{ar}), 133.2 (C_q), 132.6 (CH_{ar}), 130.2 (CH_{ar}), 128.7 (CH_{ar}), 124.5 (CH_{ar}), 121.2 (CH_{ar}), 118.0 (CH_{ar}), 88.3 (C_q), 75.3 (CH), 73.0 (CH₂), 55.5 (CH₃), 36.3 (C_q), 22.0 (CH₃), 18.3 (CH₃). The carbon adjacent to the boron atom is not observed.

HRMS (FI): m/z calculated for C₁₈H₁₉¹⁰BINO₅ [M]⁺⁺: 466.04373, found: 466.04471.

(RS)-2-(2,6-difluorophenyl)-5,5-dimethyl-4-(2-nitrophenyl)-1,3,2-dioxaborinane (420c):


420c was synthesized according to general procedure **J** starting from 2,6-difluorophenylboronic acid (174 mg). Purification by flash column chromatography (cyclohexane/EtOAc: 95/5) afforded **420c** as a light-yellow solid (175 mg, 50%).

Rf (PE/EtOAc: 70/30): 0.58

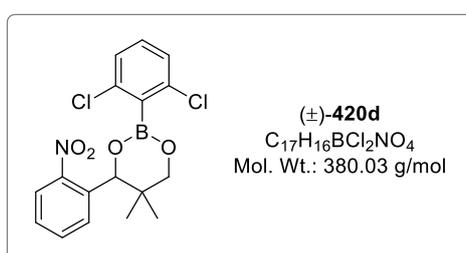
1H NMR (300 MHz, Chloroform-*d*): δ (ppm) 7.88 (dd, $J = 8.1, 1.4$ Hz, 1H), 7.80 (dd, $J = 8.1, 1.4$ Hz, 1H), 7.67 (td, $J = 8.1, 1.4$ Hz, 1H), 7.47 (td, $J = 8.1, 1.4$ Hz, 1H), 7.40 – 7.27 (m, 1H), 6.92 – 6.81 (m, 2H), 6.16 (s, 1H), 4.07 (d, $J = 11.3$ Hz, 1H), 3.79 (d, $J = 11.3$ Hz, 1H), 0.90 (s, 3H), 0.86 (s, 3H).

^{11}B NMR (96 MHz, Chloroform-*d*): δ (ppm) 27.0.

^{19}F NMR (282 MHz, Chloroform-*d*): δ (ppm) -102.5 (t, $J = 6.9$ Hz).

^{13}C NMR (75 MHz, Chloroform-*d*): δ (ppm) 166.1 (dd, $J_{C-F} = 247.8, 13.4$ Hz, 2 C_q), 149.1 (C_q), 133.1 (C_q), 132.8 (CH_{ar}), 132.3 (t, $J_{C-F} = 10.6$ Hz, CH_{ar}), 129.8 (CH_{ar}), 128.8 (CH_{ar}), 124.5 (CH_{ar}), 111.2 (dd, $J_{C-F} = 19.4, 8.1$ Hz, 2 CH_{ar}), 75.5 (CH), 73.4 (CH_2), 36.5 (C_q), 21.7 (CH_3), 18.0 (CH_3). The carbon adjacent to the boron atom is not observed.

HRMS (FD): m/z calculated for $C_{17}H_{16}^{10}BF_2NO_4 [M]^{+}$: 346.11768, found: 346.11771.

(RS)-2-(2,6-dichlorophenyl)-5,5-dimethyl-4-(2-nitrophenyl)-1,3,2-dioxaborinane (420d):


420d was synthesized according to general procedure **J** starting from 2,6-dichlorophenylboronic acid (210 mg). Purification by flash column chromatography (cyclohexane/EtOAc: 95/5) afforded **420d** as a white solid (270 mg, 71%).

Rf (PE/EtOAc: 70/30): 0.70

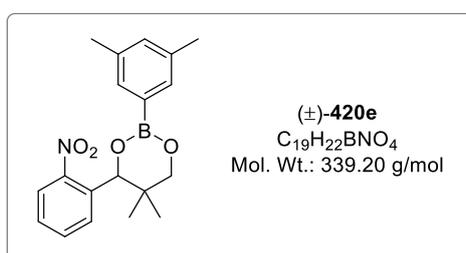
^1H NMR (300 MHz, Chloroform-*d*): δ (ppm) 7.93 – 7.80 (m, 2H), 7.66 (td, $J = 7.6, 1.4$ Hz, 1H), 7.46 (td, $J = 7.6, 1.4$ Hz, 1H), 7.30 – 7.15 (m, 3H), 6.16 (s, 1H), 4.08 (d, $J = 11.3$ Hz, 1H), 3.83 (d, $J = 11.3$ Hz, 1H), 0.96 (s, 3H), 0.95 (s, 3H).

^{11}B NMR (96 MHz, Chloroform-*d*): δ (ppm) 27.3.

^{13}C NMR (75 MHz, Chloroform-*d*): δ (ppm) 149.1 (C_q), 137.6 (2 C_q), 133.2 (C_q), 132.8 (CH_{ar}), 131.0 (CH_{ar}), 130.0 (CH_{ar}), 128.8 (CH_{ar}), 127.0 (2 CH_{ar}), 124.5 (CH_{ar}), 75.6 (CH), 73.2 (CH₂), 36.6 (C_q), 22.3 (CH₃), 18.6 (CH₃). The carbon adjacent to the boron atom is not observed.

HRMS (FD): m/z calculated for C₁₇H₁₆¹⁰B³⁵Cl₂NO₄ [M]⁺⁺: 378.05857, found: 378.05902.

(*RS*)-2-(3,5-dimethylphenyl)-5,5-dimethyl-4-(2-nitrophenyl)-1,3,2-dioxaborinane (420e):



420e was synthesized according to general procedure **J** starting from 3,5-dimethylphenylboronic acid (165 mg). Purification by flash column chromatography (cyclohexane/EtOAc: 98/2) afforded **420e** as a light-brown solid (272 mg, 80%).

R_f (PE/EtOAc: 95/5): 0.38

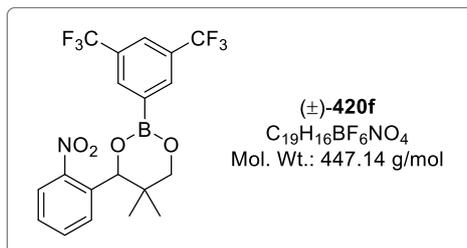
^1H NMR (300 MHz, Chloroform-*d*): δ (ppm) 7.90 (dd, $J = 8.0, 1.3$ Hz, 1H), 7.72 (dd, $J = 8.0, 1.3$ Hz, 1H), 7.70 – 7.64 (m, 1H), 7.52 – 7.44 (m, 3H), 7.12 (s, 1H), 6.06 (s, 1H), 3.97 (d, $J = 11.2$ Hz, 1H), 3.77 (d, $J = 11.2$ Hz, 1H), 2.34 (s, 6H), 0.91 (s, 3H), 0.77 (s, 3H).

^{11}B NMR (96 MHz, Chloroform-*d*): δ (ppm) 27.7.

^{13}C NMR (75 MHz, Chloroform-*d*): δ (ppm) 149.3 (C_q), 137.2 (2 C_q), 133.8 (C_q), 132.9 (CH_{ar}), 132.7 (CH_{ar}), 131.8 (2 CH_{ar}), 129.6 (CH_{ar}), 128.6 (CH_{ar}), 124.5 (CH_{ar}), 74.9 (CH), 72.5 (CH₂), 36.4 (C_q), 22.1 (CH₃), 21.4 (2 CH₃), 18.3 (CH₃). The carbon adjacent to the boron atom is not observed.

HRMS (FI): m/z calculated for C₁₉H₂₂¹¹BNO₄ [M]⁺⁺: 339.16419, found: 339.16490.

(RS)-2-(3,5-bis(trifluoromethyl)phenyl)-5,5-dimethyl-4-(2-nitrophenyl)-1,3,2-dioxaborinane (420f):



420f was synthesized according to general procedure **J** starting from 3,5-bis(trifluoromethyl)phenylboronic acid (283 mg). Purification by flash column chromatography (cyclohexane/EtOAc: 92/8) afforded **420f** as a white solid (405 mg, 91%).

R_f (PE/EtOAc: 70/30): 0.72

¹H NMR (300 MHz, Chloroform-*d*): δ (ppm) 8.30 (s, 2H), 7.96 (s, 1H), 7.92 (dd, $J = 8.1, 1.3$ Hz, 1H), 7.76 – 7.61 (m, 2H), 7.57 – 7.45 (m, 1H), 6.12 (s, 1H), 4.03 (d, $J = 11.3$ Hz, 1H), 3.83 (d, $J = 11.3$ Hz, 1H), 0.93 (s, 3H), 0.82 (s, 3H).

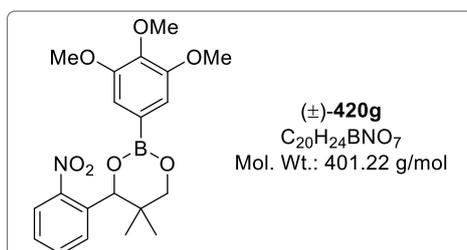
¹¹B NMR (96 MHz, Chloroform-*d*): δ (ppm) 26.8.

¹⁹F NMR (282 MHz, Chloroform-*d*): δ (ppm) -62.8.

¹³C NMR (75 MHz, Chloroform-*d*): δ (ppm) 149.3 (C_q), 134.1 (2 q, $J_{C-F} = 4.7$ Hz, 2 CH_{ar}), 133.0 (C_q), 132.8 (CH_{ar}), 131.0 (q, $J_{C-F} = 33.1$ Hz, 2 C_q), 129.4 (CH_{ar}), 129.0 (CH_{ar}), 124.7 (septet, $J_{C-F} = 3.8$ Hz, CH_{ar}), 124.7 (CH_{ar}), 123.7 (q, $J_{C-F} = 272.9$ Hz, 2 C_q), 75.3 (CH), 72.9 (CH₂), 36.6 (C_q), 22.0 (CH₃), 18.2 (CH₃). The carbon adjacent to the boron atom is not observed.

HRMS (FD): m/z calculated for $C_{19}H_{16}^{10}BF_6NO_4$ [M]⁺: 446.11129, found: 446.11202.

(RS)-5,5-dimethyl-4-(2-nitrophenyl)-2-(3,4,5-trimethoxyphenyl)-1,3,2-dioxaborinane (420g):



420g was synthesized according to general procedure **J** starting from 3,4,5-trimethoxyphenylboronic acid (233 mg). Purification by flash column chromatography (cyclohexane/EtOAc: 85/15) afforded **420g** as an orange solid (295 mg, 74%).

R_f (PE/EtOAc: 50/50): 0.55

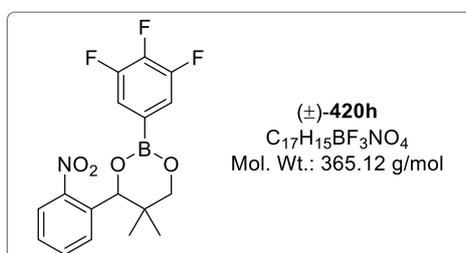
¹H NMR (300 MHz, Chloroform-*d*): δ (ppm) 7.91 – 7.86 (m, 1H), 7.71 – 7.62 (m, 2H), 7.52 – 7.45 (m, 1H), 7.11 (s, 2H), 6.02 (s, 1H), 3.95 (d, $J = 11.2$ Hz, 1H), 3.89 (s, 6H), 3.89 (s, 3H), 3.77 (d, $J = 11.2$ Hz, 1H), 0.93 (s, 3H), 0.78 (s, 3H).

¹¹B NMR (96 MHz, Chloroform-*d*): δ (ppm) 27.6.

¹³C NMR (75 MHz, Chloroform-*d*): δ (ppm) 153.0 (2 C_q), 149.3 (C_q), 140.9 (C_q), 133.8 (C_q), 132.6 (CH_{ar}), 129.5 (CH_{ar}), 128.7 (CH_{ar}), 124.5 (CH_{ar}), 110.8 (2 CH_{ar}), 75.1 (CH), 72.3 (CH₂), 60.9 (CH₃), 56.3 (2 CH₃), 36.4 (C_q), 22.3 (CH₃), 18.5 (CH₃). The carbon adjacent to the boron atom is not observed.

HRMS (FI): m/z calculated for C₂₀H₂₄¹⁰BNO₇ [M]⁺: 400.16821, found: 400.16856.

(*RS*)-5,5-dimethyl-4-(2-nitrophenyl)-2-(3,4,5-trifluorophenyl)-1,3,2-dioxaborinane (420h):



420h was synthesized according to general procedure **J** starting from 3,4,5-trifluorophenylboronic acid (193 mg). Purification by flash column chromatography (cyclohexane/EtOAc: 95/5) afforded **420h** as a light-yellow solid (341 mg, 93%).

R_f (PE/EtOAc: 80/20): 0.45

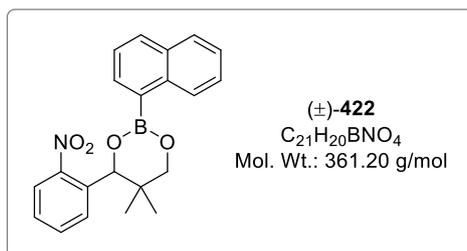
¹H NMR (300 MHz, Chloroform-*d*): δ (ppm) 7.90 (dd, $J = 8.1, 1.3$ Hz, 1H), 7.73 – 7.61 (m, 2H), 7.56 – 7.47 (m, 1H), 7.47 – 7.37 (m, 2H), 6.06 (s, 1H), 3.98 (d, $J = 11.3$ Hz, 1H), 3.77 (d, $J = 11.3$ Hz, 1H), 0.88 (s, 3H), 0.78 (s, 3H).

¹¹B NMR (96 MHz, Chloroform-*d*): δ (ppm) 26.5.

¹⁹F NMR (282 MHz, Chloroform-*d*): δ (ppm) -135.7 (dd, $J = 20.3, 7.6$ Hz, 2F), -157.2 (tt, $J = 20.3, 7.2$ Hz, 1F).

¹³C NMR (75 MHz, Chloroform-*d*): δ (ppm) 151.2 (ddd, $J_{C-F} = 250.7, 9.5, 2.6$ Hz, 2 C_q), 149.2 (C_q), 141.9 (dt, $J_{C-F} = 254.5, 15.3$ Hz, C_q), 133.1 (C_q), 132.7 (CH_{ar}), 129.4 (CH_{ar}), 128.9 (CH_{ar}), 124.6 (CH_{ar}), 117.9 – 117.7 (dd, $J_{C-F} = 13.4, 5.7$ Hz, 2 CH_{ar}), 75.1 (CH), 73.0 (CH₂), 36.5 (C_q), 21.8 (CH₃), 18.1 (CH₃). The carbon adjacent to the boron atom is not observed.

HRMS (FD): m/z calculated for C₁₇H₁₅¹⁰BF₃NO₄ [M]⁺: 364.10825, found: 364.10901.

(RS)-5,5-dimethyl-2-(naphthalen-1-yl)-4-(2-nitrophenyl)-1,3,2-dioxaborinane (422):


422 was synthesized according to general procedure **J** starting from 1-naphthaleneboronic acid (189 mg). Purification by flash column chromatography (cyclohexane/EtOAc: 98/2) afforded **422** as a light-orange solid (303 mg, 84%).

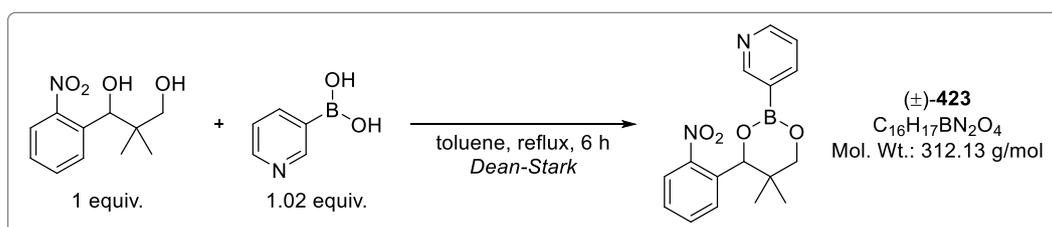
R_f (PE/EtOAc: 70/30): 0.73

¹H NMR (300 MHz, Chloroform-*d*): δ (ppm) 8.87 – 8.79 (m, 1H), 8.16 (dd, $J = 6.9, 1.4$ Hz, 1H), 7.97 – 7.90 (m, 2H), 7.90 – 7.83 (m, 1H), 7.80 (dd, $J = 7.9, 1.5$ Hz, 1H), 7.71 – 7.62 (m, 1H), 7.56 – 7.42 (m, 4H), 6.22 (s, 1H), 4.11 (d, $J = 11.2$ Hz, 1H), 3.91 (d, $J = 11.2$ Hz, 1H), 0.97 (s, 3H), 0.87 (s, 3H).

¹¹B NMR (96 MHz, Chloroform-*d*): δ (ppm) 28.4.

¹³C NMR (75 MHz, Chloroform-*d*): δ (ppm) 149.3 (C_q), 137.0 (C_q), 135.1 (CH_{ar}), 133.8 (C_q), 133.6 (C_q), 132.7 (CH_{ar}), 131.6 (CH_{ar}), 129.7 (CH_{ar}), 128.7 (CH_{ar}), 128.7 (CH_{ar}), 128.4 (CH_{ar}), 126.3 (CH_{ar}), 125.5 (CH_{ar}), 125.1 (CH_{ar}), 124.6 (CH_{ar}), 75.2 (CH), 72.9 (CH₂), 36.4 (C_q), 22.1 (CH₃), 18.3 (CH₃). The carbon adjacent to the boron atom is not observed.

HRMS (ESI): m/z calculated for $C_{21}H_{20}^{10}BNO_4Na$ [$M + Na$]⁺: 383.14139, found: 383.14078.

(RS)- 3-(5,5-dimethyl-4-(2-nitrophenyl)-1,3,2-dioxaborinan-2-yl)pyridine (423):


To a solution of (*RS*)-2,2-dimethyl-1-(2-nitrophenyl)propane-1,3-diol (500 mg, 2.22 mmol) in toluene (10 mL) was added 3-pyridinylboronic acid (279 mg, 2.27 mmol). The reaction mixture was refluxed for 6 hours using a Dean-Stark then it was cooled down to room temperature and volatiles were removed under reduced pressure. Purification by recrystallization from toluene afforded **423** as a white solid (237 mg, 34%).

¹H NMR (300 MHz, Acetonitrile-*d*₃): δ (ppm) 8.81 (s, 1H), 8.63 (dd, $J = 5.0, 1.9$ Hz, 1H), 8.12 (dt, $J = 8.0, 1.6$ Hz, 1H), 7.85 (dd, $J = 8.0, 1.6$ Hz, 1H), 7.77 (dd, $J = 8.0, 1.6$ Hz, 1H), 7.65 (t,

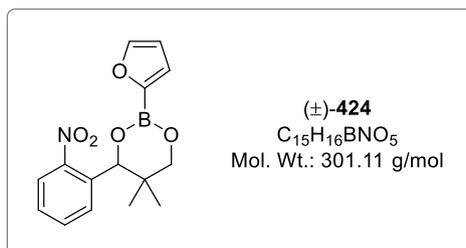
$J = 7.6$ Hz, 1H), 7.55 (td, $J = 8.0, 1.6$ Hz, 1H), 7.35 (dd, $J = 7.6, 5.0$ Hz, 1H), 5.79 (s, 1H), 3.93 (d, $J = 11.1$ Hz, 1H), 3.71 (d, $J = 11.1$ Hz, 1H), 0.78 (s, 3H), 0.75 (s, 3H).

^{11}B NMR (96 MHz, Acetonitrile- d_3): δ (ppm) 28.6.

^{13}C NMR: solubility issues

HRMS (FI): m/z calculated for $\text{C}_{16}\text{H}_{17}^{10}\text{BN}_2\text{O}_4$ $[\text{M}]^{*+}$: 311.13177, found: 311.13083.

(*RS*)-2-(furan-2-yl)-5,5-dimethyl-4-(2-nitrophenyl)-1,3,2-dioxaborinane (424):



424 was synthesized according to general procedure **J** starting from 2-furanylboronic acid (123 mg). Purification by flash column chromatography (cyclohexane/EtOAc: 80/20) afforded **424** as a light-brown solid (173 mg, 57%).

R_f (PE/EtOAc: 70/30): 0.56

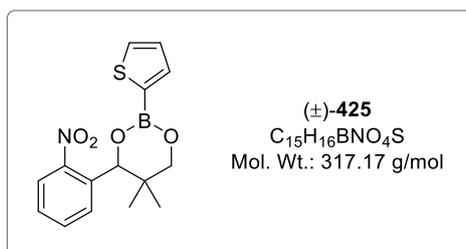
^1H NMR (300 MHz, Chloroform- d): δ (ppm) 7.88 (dd, $J = 8.2, 1.4$ Hz, 1H), 7.73 – 7.60 (m, 3H), 7.53 – 7.42 (m, 1H), 7.07 (dd, $J = 3.3, 1.6$ Hz, 1H), 6.45 (dd, $J = 3.3, 1.6$ Hz, 1H), 6.05 (s, 1H), 3.96 (d, $J = 11.3$ Hz, 1H), 3.78 (d, $J = 11.3$ Hz, 1H), 0.91 (s, 3H), 0.79 (s, 3H).

^{11}B NMR (96 MHz, Chloroform- d): δ (ppm) 24.3.

^{13}C NMR (75 MHz, Chloroform- d): δ (ppm) 149.2 (C_q), 147.2 (CH_{ar}), 133.4 (C_q), 132.8 (CH_{ar}), 129.5 (CH_{ar}), 128.8 (CH_{ar}), 124.5 (CH_{ar}), 122.4 (CH_{ar}), 110.5 (CH_{ar}), 75.0 (CH), 72.5 (CH_2), 36.7 (C_q), 22.2 (CH_3), 18.4 (CH_3). The carbon adjacent to the boron atom is not observed.

HRMS (FI): m/z calculated for $\text{C}_{15}\text{H}_{16}^{11}\text{BNO}_5$ $[\text{M}]^{*+}$: 301.11215, found: 301.11290.

(*RS*)-5,5-dimethyl-4-(2-nitrophenyl)-2-(thiophen-2-yl)-1,3,2-dioxaborinane (425):



425 was synthesized according to general procedure **J** starting from 2-thienylboronic acid (141 mg). Purification by flash column chromatography (cyclohexane/EtOAc: 90/10) afforded **425** as a light-brown solid (253 mg, 80%).

R_f (PE/EtOAc: 80/20): 0.55

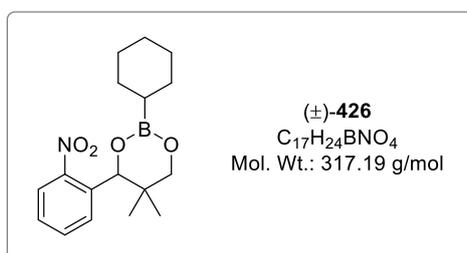
¹H NMR (300 MHz, Chloroform-*d*): δ (ppm) 7.89 (dd, *J* = 8.1, 1.3 Hz, 1H), 7.76 – 7.65 (m, 3H), 7.63 (dd, *J* = 4.7, 1.0 Hz, 1H), 7.53 – 7.43 (m, 1H), 7.21 (dd, *J* = 4.7, 3.4 Hz, 1H), 6.08 (s, 1H), 3.98 (d, *J* = 11.2 Hz, 1H), 3.77 (d, *J* = 11.2 Hz, 1H), 0.91 (s, 3H), 0.80 (s, 3H).

¹¹B NMR (96 MHz, Chloroform-*d*): δ (ppm) 25.8.

¹³C NMR (75 MHz, Chloroform-*d*): δ (ppm) 149.2 (C_q), 136.3 (CH_{ar}), 133.6 (C_q), 132.7 (CH_{ar}), 132.0 (CH_{ar}), 129.6 (CH_{ar}), 128.7 (CH_{ar}), 128.4 (CH_{ar}), 124.5 (CH_{ar}), 75.1 (CH), 72.7 (CH₂), 36.7 (C_q), 22.1 (CH₃), 18.3 (CH₃). The carbon adjacent to the boron atom is not observed.

HRMS (FI): *m/z* calculated for C₁₅H₁₆¹⁰BNO₄S [M]⁺: 316.09294, found: 316.09249.

(*RS*)-2-cyclohexyl-5,5-dimethyl-4-(2-nitrophenyl)-1,3,2-dioxaborinane (426):



426 was synthesized according to general procedure **J** starting from cyclohexylboronic acid (141 mg). Purification by flash column chromatography (cyclohexane/EtOAc: 99/1) afforded **426** as a yellow oil (251 mg, 79%).

R_f (PE/EtOAc: 95/5): 0.52

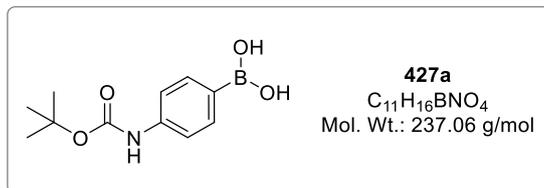
¹H NMR (300 MHz, Chloroform-*d*): δ (ppm) 7.84 (dd, *J* = 8.1, 1.3 Hz, 1H), 7.69 – 7.57 (m, 2H), 7.49 – 7.40 (m, 1H), 5.86 (s, 1H), 3.80 (d, *J* = 11.1 Hz, 1H), 3.56 (d, *J* = 11.1 Hz, 1H), 1.81 – 1.60 (m, 5H), 1.43 – 1.24 (m, 5H), 1.06 – 0.92 (m, 1H), 0.80 (s, 3H), 0.70 (s, 3H).

¹¹B NMR (96 MHz, Chloroform-*d*): δ (ppm) 30.9.

¹³C NMR (75 MHz, Chloroform-*d*): δ (ppm) 149.3 (C_q), 133.9 (C_q), 132.6 (CH_{ar}), 129.5 (CH_{ar}), 128.5 (CH_{ar}), 124.4 (CH_{ar}), 74.3 (CH), 72.4 (CH₂), 36.2 (C_q), 28.4 (CH₂), 28.3 (CH₂), 27.6 (CH₂), 27.5 (CH₂), 27.0 (CH₂), 21.9 (CH₃), 18.0 (CH₃). The carbon adjacent to the boron atom is not observed.

HRMS: unstable.

Photodecaging of boronic acids

4-(N-boc-amino)phenylboronic acid (**427a**):

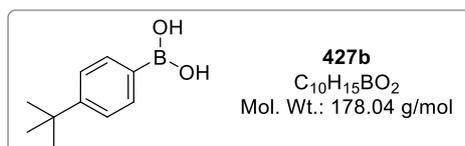
427a was synthesized according to general procedure **L** starting from **415e** (32 mg).

NMR Yield: 87% (determined using 1,3,5-trimethoxybenzene as IS)

¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ (ppm) 9.36 (s, 1H, NH), 7.84 (s, 2H, OH), 7.68 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 7.41 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 1.47 (s, 9H).

¹¹B NMR (96 MHz, DMSO-*d*₆): δ (ppm) 28.9.

¹³C NMR (75 MHz, DMSO-*d*₆): δ (ppm) 152.7 (C_q), 141.3 (C_q), 134.9 (2 CH_{ar}), 116.9 (2 CH_{ar}), 79.1 (C_q), 28.1 (3 CH₃). The carbon adjacent to the boron atom is not observed.

4-*tert*-butylphenylboronic acid (**427b**):

427b was synthesized according to general procedure **L** starting from **415k** (27.2 mg).

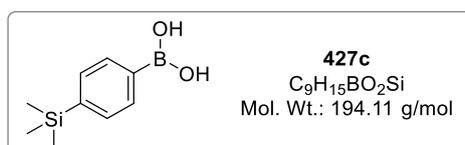
NMR Yield: 94% (determined using 1,3,5-trimethoxybenzene as IS)

¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ (ppm) 7.92 (s, 2H, OH), 7.72 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.34 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 1.27 (s, 9H).

¹¹B NMR (96 MHz, DMSO-*d*₆): δ (ppm) 29.8.

¹³C NMR (75 MHz, DMSO-*d*₆): δ (ppm) 152.5, 134.0, 124.1, 34.4, 31.1. The carbon adjacent to the boron atom is not observed.

The data obtained are in agreement with those reported in the literature.⁵¹

4-(trimethylsilyl)phenylboronic acid (**427c**):

427c was synthesized according to general procedure **L** starting from **415l** (28.8 mg).

NMR Yield: 80% (determined using 1,3,5-trimethoxybenzene as IS)

¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ (ppm) 8.02 (s, 2H, OH), 7.77 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 7.48 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 0.23 (s, 9H).

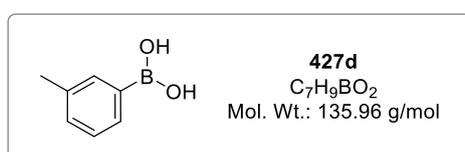
¹¹B NMR (96 MHz, DMSO-*d*₆): δ (ppm) 28.9.

²⁹Si NMR (60 MHz, DMSO-*d*₆): δ (ppm) -4.4.

¹³C NMR (75 MHz, DMSO-*d*₆): δ (ppm) 141.7, 133.3, 132.2, -1.2. The carbon adjacent to the boron atom is not observed.

The data obtained are in agreement with those reported in the literature.³¹⁷

***m*-tolylboronic acid (427d):**



427d was synthesized according to general procedure **L** starting from **416b** (25 mg).

NMR Yield: 92% (determined using 1,3,5-trimethoxybenzene as IS)

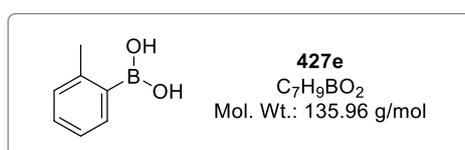
¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ (ppm) 7.96 (s, 2H), 7.63 – 7.55 (m, 2H), 7.22 – 7.18 (m, 2H), 2.29 (s, 3H).

¹¹B NMR (96 MHz, DMSO-*d*₆): δ (ppm) 28.2.

¹³C NMR (75 MHz, DMSO-*d*₆): δ (ppm) 136.1, 134.8, 131.2, 130.6, 127.3, 21.1. The carbon adjacent to the boron atom is not observed.

The data obtained are in agreement with those reported in the literature.¹⁵⁷

***o*-tolylboronic acid (427e):**



427e was synthesized according to general procedure **L** starting from **416c** (24.9 mg).

NMR Yield: 84% (determined using 1,3,5-trimethoxybenzene as IS)

¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ (ppm) 7.99 (s, 2H), 7.43 (dd, *J* = 7.5, 1.7 Hz, 1H), 7.25 – 7.18 (m, 1H), 7.13 – 7.05 (m, 2H), 2.39 (s, 3H).

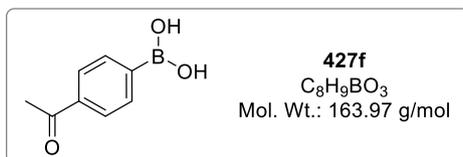
³¹⁷ S. W. Man, F. X. Ping, L. Z. Xiao, K. Lo Pik, Y. K. Cheng, K. T. Yeung, X. Guo, S. Shuang, *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 2816–2819.

^{11}B NMR (96 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): δ (ppm) 29.6.

^{13}C NMR (75 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): δ (ppm) 141.0, 133.1, 129.1, 128.6, 124.4, 22.2. The carbon adjacent to the boron atom is not observed.

The data obtained are in agreement with those reported in the literature.¹⁵⁷

4-acetylphenylboronic acid (427f):



427f was synthesized according to general procedure **L** starting from **415m** (26.5 mg).

NMR Yield: 85% (determined using 1,3,5-trimethoxybenzene as IS)

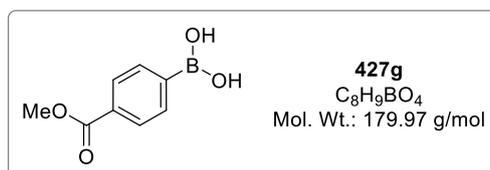
^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): δ (ppm) 8.28 (s, 2H), 7.91 (s, 4H), 2.58 (s, 3H).

^{11}B NMR (96 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): δ (ppm) 29.0.

^{13}C NMR (75 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): δ (ppm) 198.3, 137.9, 134.3, 127.0, 26.8. The carbon adjacent to the boron atom is not observed.

The data obtained are in agreement with those reported in the literature.³¹⁸

4-(methoxycarbonyl)phenylboronic acid (427g):



427g was synthesized according to general procedure **L** starting from **415n** (27.4 mg).

NMR Yield: 85% (determined using 1,3,5-trimethoxybenzene as IS)

^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): δ (ppm) 8.28 (s, 2H), 7.91 (s, 4H), 3.85 (s, 3H).

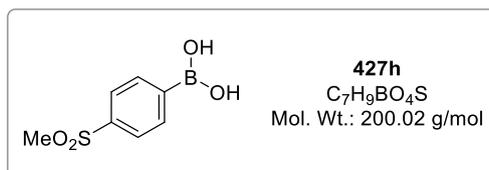
^{11}B NMR (96 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): δ (ppm) 28.7.

^{13}C NMR (75 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): δ (ppm) 166.4, 134.3, 130.8, 127.9, 52.1. The carbon adjacent to the boron atom is not observed.

The data obtained are in agreement with those reported in the literature.³¹⁹

³¹⁸ S. Mothana, J. M. Grassot, D. G. Hall, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 2883–2887.

³¹⁹ S. Kolemen, T. Ozdemir, D. Lee, G. M. Kim, T. Karatas, J. Yoon, E. U. Akkaya, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, *55*, 3606–3610.

4-(methanesulfonyl)phenylboronic acid (427h):

427h was synthesized according to general procedure **L** starting from **415h** (28.9 mg).

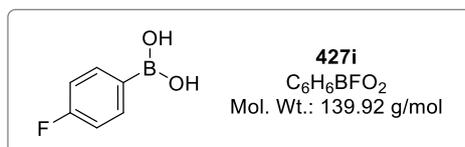
NMR Yield: 75% (determined using 1,3,5-trimethoxybenzene as IS)

¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ (ppm) 8.41 (s, 2H), 8.02 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.89 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 3.20 (s, 3H).

¹¹B NMR (96 MHz, DMSO-*d*₆): δ (ppm) 29.0.

¹³C NMR (75 MHz, DMSO-*d*₆): δ (ppm) 142.0, 134.8, 125.7, 43.5. The carbon adjacent to the boron atom is not observed.

The data obtained are in agreement with those reported in the literature.³²⁰

4-fluorophenylboronic acid (427i):

427i was synthesized according to general procedure **L** starting from **415j** (24.4 mg).

NMR Yield: 80% (determined using 1,3,5-tris(trifluoromethyl)benzene as IS)

¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ (ppm) 8.08 (s, 2H), 7.83 (dd, *J* = 8.7, 6.5 Hz, 2H), 7.14 (dd, *J* = 9.7, 8.7 Hz, 2H).

¹¹B NMR (96 MHz, DMSO-*d*₆): δ (ppm) 28.7.

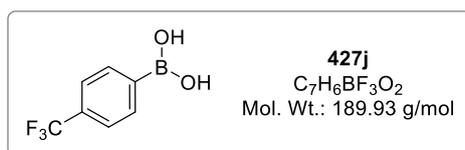
¹⁹F NMR (282 MHz, DMSO-*d*₆): δ (ppm) -110.9 (tt, *J* = 9.7, 6.5 Hz).

¹³C NMR (75 MHz, DMSO-*d*₆): δ (ppm) 163.78 (d, *J*_{C-F} = 246.2 Hz), 136.52 (d, *J* = 8.0 Hz), 114.29 (d, *J* = 19.8 Hz). The carbon adjacent to the boron atom is not observed.

The data obtained are in agreement with those reported in the literature.¹⁵⁷

³²⁰ M. Lanier, D. C. Cole, Y. Istratiy, M. G. Klein, P. A. Schwartz, R. Tjhen, A. Jennings, M. S. Hixon, *J. Med. Chem.* **2017**, *60*, 5209–5215.

4-(trifluoromethyl)phenylboronic acid (427j):



427j was synthesized according to general procedure **L** starting from **415g** (28.3 mg).

NMR Yield: 89% (determined using 1,3,5-tris(trifluoromethyl)benzene as IS)

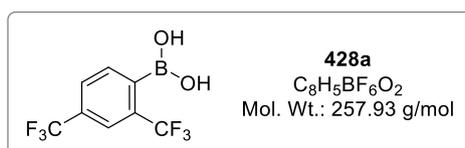
¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ (ppm) 8.35 (s, 2H), 7.98 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 7.68 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H).

¹¹B NMR (96 MHz, DMSO-*d*₆): δ (ppm) 28.3.

¹⁹F NMR (282 MHz, DMSO-*d*₆): δ (ppm) -61.3.

The data obtained are in agreement with those reported in the literature.³²¹

2,4-bis(trifluoromethyl)phenylboronic acid (428a):



428a was synthesized according to general procedure **L** starting from **420a** (33.6 mg).

NMR Yield: 97% (determined using 1,3,5-tris(trifluoromethyl)benzene as IS)

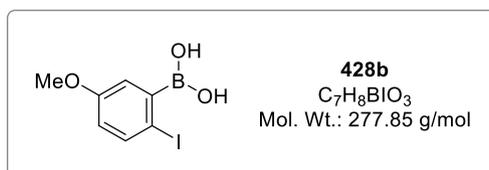
¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ (ppm) 8.60 (s, 2H), 7.99 (d, *J* = 7.3 Hz, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.78 (d, *J* = 7.3 Hz, 1H).

¹¹B NMR (96 MHz, DMSO-*d*₆): δ (ppm) 29.6.

¹⁹F NMR (282 MHz, DMSO-*d*₆): δ (ppm) -58.9, -61.5.

The data are in agreement with the ones obtained with a pure sample of boronic acid **428a**.

(2-iodo-5-methoxyphenyl)boronic acid (428b):



428b was synthesized according to general procedure **L** starting from **420b** (35.3 mg).

NMR Yield: 87% (determined using 1,3,5-trimethylbenzene as IS)

³²¹ T. Leermann, F. R. Leroux, F. Colobert, *Org. Lett.* **2011**, *13*, 4479–4481.

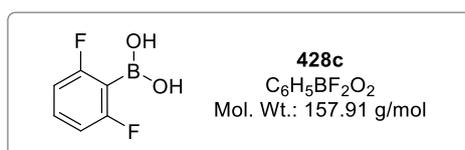
¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ (ppm) 8.27 (s, 2H), 7.60 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 6.83 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 6.68 (dd, *J* = 8.6, 3.2 Hz, 1H), 3.72 (s, 3H).

¹¹B NMR (96 MHz, DMSO-*d*₆): δ (ppm) 28.9.

¹³C NMR (75 MHz, DMSO-*d*₆): δ (ppm) 158.5, 138.6, 119.0, 116.3, 87.6, 55.1. The carbon adjacent to the boron atom is not observed.

The data obtained are in agreement with those reported in the literature.³²²

2,6-difluorophenylboronic acid (428c):



428c was synthesized according to general procedure **L** starting from **420c** (25.8 mg).

NMR Yield: 92% (determined using 1,3,5-tris(trifluoromethyl)benzene as IS)

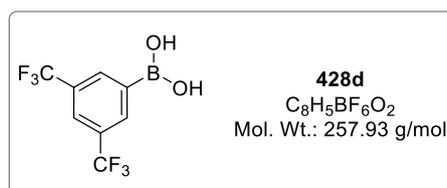
¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ (ppm) 8.69 (s, 2H), 7.40 (tt, *J* = 7.9, 7.0 Hz, 1H), 7.03 – 6.92 (m, 2H).

¹¹B NMR (96 MHz, DMSO-*d*₆): δ (ppm) 27.8.

¹⁹F NMR (282 MHz, DMSO-*d*₆): δ (ppm) -103.1 (t, *J* = 6.9 Hz).

The data obtained are in agreement with those reported in the literature.³²³

3,5-bis(trifluoromethyl)phenylboronic acid (428d):



428d was synthesized according to general procedure **L** starting from **420f** (33.3 mg).

NMR Yield: 42% (determined using 1,3,5-tris(trifluoromethyl)benzene as IS)

¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ (ppm) 8.69 (s, 2H), 8.39 (s, 2H), 8.11 (s, 1H).

¹¹B NMR (96 MHz, DMSO-*d*₆): δ (ppm) 27.4.

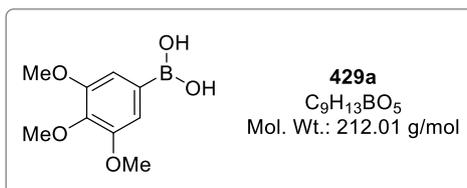
¹⁹F NMR (282 MHz, DMSO-*d*₆): δ (ppm) -61.4.

The data are in agreement with the ones obtained with a pure sample of boronic acid **428d**.

³²² K. Wang, Y. Lu, K. Ishihara, *Chem. Commun.* **2018**, 54, 5410–5413.

³²³ R. L. Silva, C. S. Santos, J. A. M. Santos, R. A. Oliveira, P. H. Menezes, J. C. R. Freitas, *J. Braz. Chem. Soc.* **2018**, 29, 1777–1785.

3,4,5-trimethoxyphenylboronic acid (429a):



429a was synthesized according to general procedure **L** starting from **420g** (30.1 mg).

NMR Yield: 70% (determined using 1,3,5-trimethylbenzene as IS)

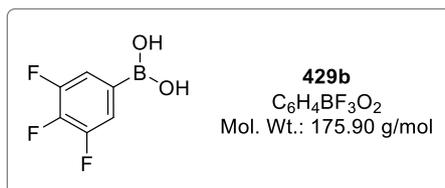
¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ (ppm) 8.01 (s, 2H), 7.13 (s, 2H), 3.78 (s, 6H), 3.67 (s, 3H).

¹¹B NMR (96 MHz, DMSO-*d*₆): δ (ppm) 28.2.

¹³C NMR (75 MHz, DMSO-*d*₆): δ (ppm) 152.3, 139.4, 111.2, 59.9, 55.7. The carbon adjacent to the boron atom is not observed.

The data are in agreement with the ones obtained with a pure sample of boronic acid **429a**.

3,4,5-trifluorophenylboronic acid (429b):



429b was synthesized according to general procedure **L** starting from **420h** (27.8 mg).

NMR Yield: 86% (determined using 1,3,5-tris(trifluoromethyl)benzene as IS)

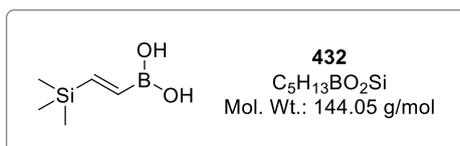
¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ (ppm) 8.45 (s, 2H), 7.58 (dd, *J* = 8.9, 7.3 Hz, 2H).

¹¹B NMR (96 MHz, DMSO-*d*₆): δ (ppm) 27.4.

¹⁹F NMR (282 MHz, DMSO-*d*₆): δ (ppm) -136.6 (dd, *J* = 20.3, 8.9 Hz, 2F), -159.8 (tt, *J* = 20.3, 7.3 Hz, 1F).

The data obtained are in agreement with those reported in the literature.³²⁴

(E)-(2-(trimethylsilyl)vinyl)boronic acid (433):



433 was synthesized according to general procedure **L** starting from **432** (25.1 mg).

³²⁴ Z. Li, X. Zhang, J. Qin, Z. Tan, M. Han, G. Jin, *Org. Process Res. Dev.* **2019**, 23, 1881–1886.

NMR Yield: 53% (determined using 1,3,5-trimethoxybenzene as IS)

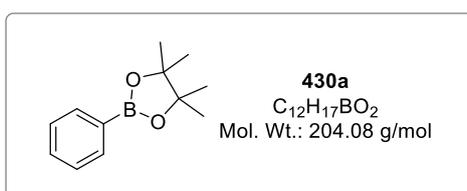
¹H NMR (300 MHz, Acetonitrile-*d*₃): δ (ppm) 6.95 (d, *J* = 21.8 Hz, 1H), 6.21 (d, *J* = 21.8 Hz, 1H), 0.07 (s, 9H).

¹¹B NMR (96 MHz, Acetonitrile-*d*₃): δ (ppm) 27.1.

²⁹Si NMR (60 MHz, Acetonitrile-*d*₃): δ (ppm) -7.3.

Photodecaging of boronic acids then protection with pinacol

4,4,5,5-tetramethyl-2-phenyl-1,3,2-dioxaborolane (**430a**):



430a was synthesized according to general procedure **M** starting from **415a** (23.1 mg). Purification by flash column chromatography (100% cyclohexane) afforded **430a** as a colorless oil (5.5 mg, 36%).

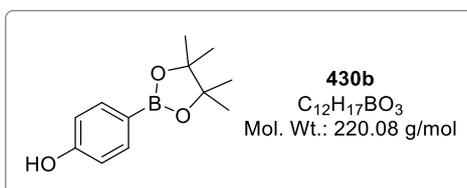
¹H NMR (300 MHz, Chloroform-*d*): δ (ppm) 7.81 (dd, *J* = 8.1, 1.5 Hz, 2H), 7.49 – 7.42 (m, 1H), 7.40 – 7.33 (m, 2H), 1.35 (s, 12H).

¹¹B NMR (96 MHz, Chloroform-*d*): δ (ppm) 30.5.

¹³C NMR (75 MHz, Chloroform-*d*): δ (ppm) 134.9, 131.3, 127.8, 83.8, 24.9. The carbon adjacent to the boron atom is not observed.

The data obtained are in agreement with those reported in the literature.³²⁵

4-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenol (**430b**):



430b was synthesized according to general procedure **M** starting from **415c** (24.6 mg). Purification by flash column chromatography (cyclohexane/EtOAc: 90/10) afforded **430b** as a white crystalline solid (10.1 mg, 61%).

¹H NMR (300 MHz, Chloroform-*d*): δ (ppm) 7.71 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 6.82 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 5.24 (bs, 1H, OH), 1.33 (s, 12H).

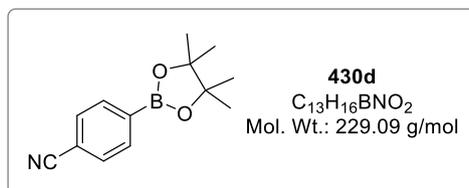
³²⁵ X. Zhao, M. Wu, Y. Liu, S. Cao, *Org. Lett.* **2018**, *20*, 5564–5568.

^{11}B NMR (96 MHz, Chloroform-*d*): δ (ppm) 30.8.

^{13}C NMR (75 MHz, Chloroform-*d*): δ (ppm) 158.5, 136.9, 115.0, 83.8, 25.0. The carbon adjacent to the boron atom is not observed.

The data obtained are in agreement with those reported in the literature.³²⁶

4-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)benzonitrile (430d):



430d was synthesized according to general procedure **M** starting from **415f** (25.3 mg). Purification by flash column chromatography (100% cyclohexane) afforded **430d** as a white crystalline solid (13.7 mg, 79%).

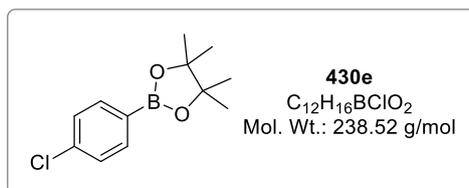
^1H NMR (300 MHz, Chloroform-*d*): δ (ppm) 7.88 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.64 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 1.35 (s, 12H).

^{11}B NMR (96 MHz, Chloroform-*d*): δ (ppm) 30.4.

^{13}C NMR (75 MHz, Chloroform-*d*): δ (ppm) 135.2, 131.3, 119.0, 114.7, 84.6, 25.0. The carbon adjacent to the boron atom is not observed.

The data obtained are in agreement with those reported in the literature.³²⁷

2-(4-chlorophenyl)-4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolane (430e):



430e was synthesized according to general procedure **M** starting from **415i** (25.8 mg). Purification by flash column chromatography (cyclohexane/EtOAc: 98/2) afforded **430e** as a white crystalline solid (14.2 mg, 80%).

^1H NMR (300 MHz, Chloroform-*d*): δ (ppm) 7.73 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.34 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 1.34 (s, 12H).

^{11}B NMR (96 MHz, Chloroform-*d*): δ (ppm) 30.7.

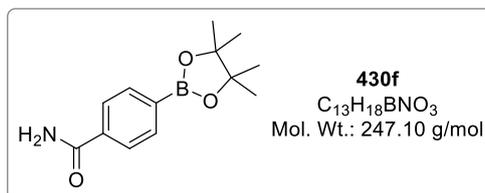
³²⁶ A. Nitelet, D. Thevenet, B. Schiavi, C. Hardouin, J. Fournier, R. Tamion, X. Pannecoucke, P. Jubault, T. Poisson, *Chem. Eur. J.* **2019**, *25*, 3262–3266.

³²⁷ Y. Fan, D. W. Kang, S. Labalme, J. Li, W. Lin, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2023**, *62*, e202218908.

¹³C NMR (75 MHz, Chloroform-*d*): δ (ppm) 137.7, 136.3, 128.2, 84.2, 25.0. The carbon adjacent to the boron atom is not observed.

The data obtained are in agreement with those reported in the literature.³²⁸

4-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)benzamide (430f):



430f was synthesized according to general procedure **M** starting from **415o** (26.7 mg). Purification by flash column chromatography (cyclohexane/EtOAc: 50/50) afforded **430f** as a white solid (14 mg, 75%).

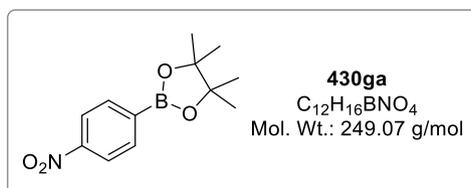
¹H NMR (300 MHz, Chloroform-*d*): δ (ppm) 7.88 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H), 7.80 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H), 6.14 (bs, 2H, NH₂), 1.35 (s, 12H).

¹¹B NMR (96 MHz, Chloroform-*d*): δ (ppm) 30.8.

¹³C NMR (75 MHz, Chloroform-*d*): δ (ppm) 169.7, 135.4, 135.1, 126.6, 84.3, 25.0. The carbon adjacent to the boron atom is not observed.

The data obtained are in agreement with those reported in the literature.³²⁹

4,4,5,5-tetramethyl-2-(4-nitrophenyl)-1,3,2-dioxaborolane (430ga):



430ga was synthesized according to general procedure **M** starting from **417a** (26.8 mg). Purification by flash column chromatography (100% cyclohexane) afforded **430ga** as a yellow solid (9.5 mg, 51%).

¹H NMR (300 MHz, Chloroform-*d*): δ (ppm) 8.19 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 7.96 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 1.37 (s, 12H).

¹¹B NMR (96 MHz, Chloroform-*d*): δ (ppm) 30.3.

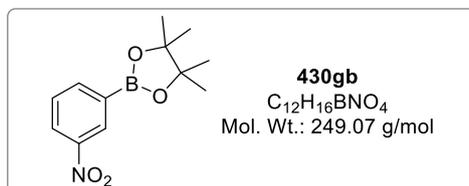
³²⁸ C. Zhu, M. Yamane, *Org. Lett.* **2012**, *14*, 4560–4563.

³²⁹ S. Barroso, M. Joksch, P. Puylaert, S. Tin, S. J. Bell, L. Donnellan, S. Duguid, C. Muir, P. Zhao, V. Farina, D. N. Tran, J. G. De Vries, *J. Org. Chem.* **2021**, *86*, 103–109.

^{13}C NMR (75 MHz, Chloroform-*d*): δ (ppm) 150.0, 135.8, 122.6, 84.8, 25.0. The carbon adjacent to the boron atom is not observed.

The data obtained are in agreement with those reported in the literature.³³⁰

4,4,5,5-tetramethyl-2-(3-nitrophenyl)-1,3,2-dioxaborolane (430gb):



430gb was synthesized according to general procedure **M** starting from **417b** (26.9 mg). Purification by flash column chromatography (100% cyclohexane) afforded **430gb** as a yellow solid (8 mg, 43%).

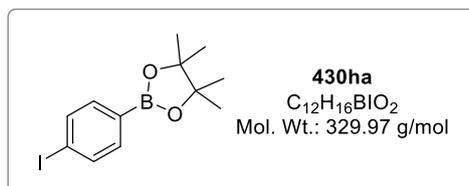
^1H NMR (300 MHz, Chloroform-*d*): δ (ppm) 8.64 (s, 1H), 8.29 (dd, $J = 7.8, 2.5$ Hz, 1H), 8.10 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.54 (t, $J = 7.8$ Hz, 1H), 1.37 (s, 12H).

^{11}B NMR (96 MHz, Chloroform-*d*): δ (ppm) 30.1.

^{13}C NMR (75 MHz, Chloroform-*d*): δ (ppm) 148.0, 140.8, 129.6, 128.9, 126.0, 84.7, 25.0. The carbon adjacent to the boron atom is not observed.

The data obtained are in agreement with those reported in the literature.³³¹

2-(4-iodophenyl)-4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolane (430ha):



430ha was synthesized according to general procedure **M** starting from **418a** (33.1 mg). Purification by flash column chromatography (100% cyclohexane) afforded **430ha** as a white crystalline solid (15.2 mg, 61%).

^1H NMR (300 MHz, Chloroform-*d*): δ (ppm) 7.72 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H), 7.51 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H), 1.33 (s, 12H).

^{11}B NMR (96 MHz, Chloroform-*d*): δ (ppm) 30.9.

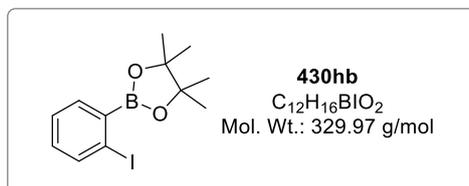
³³⁰ J. Kim, J. Choi, K. Shin, S. Chang, *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, 134, 2528–2531.

³³¹ J. D. Firth, L. A. Hammarback, T. J. Burden, J. B. Eastwood, J. R. Donald, C. S. Horbaczewskyj, M. T. McRobie, A. Tramaseur, I. P. Clark, M. Towrie, A. Robinson, J. P. Krieger, J. M. Lynam, I. J. S. Fairlamb, *Chem. Eur. J.* **2021**, 27, 3979–3985.

^{13}C NMR (75 MHz, Chloroform-*d*): δ (ppm) 137.1, 136.4, 99.0, 84.2, 25.0. The carbon adjacent to the boron atom is not observed.

The data obtained are in agreement with those reported in the literature.³³¹

2-(2-iodophenyl)-4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolane (430hb):



430hb was synthesized according to general procedure **M** starting from **418b** (32.8 mg). Purification by flash column chromatography (100% cyclohexane) afforded **430hb** as a colorless oil (19.7 mg, 80%).

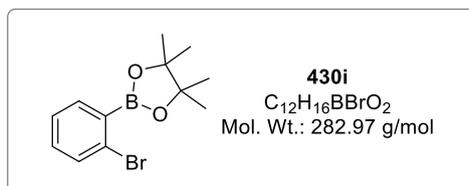
^1H NMR (300 MHz, Chloroform-*d*): δ (ppm) 7.83 (dd, $J = 7.9, 1.1$ Hz, 1H), 7.52 (dd, $J = 7.4, 1.9$ Hz, 1H), 7.31 (td, $J = 7.4, 1.1$ Hz, 1H), 7.06 (ddd, $J = 7.9, 7.4, 1.9$ Hz, 1H), 1.38 (s, 12H).

^{11}B NMR (96 MHz, Chloroform-*d*): δ (ppm) 30.7.

^{13}C NMR (75 MHz, Chloroform-*d*): δ (ppm) 139.5, 136.3, 131.9, 127.0, 100.6, 84.6, 25.0. The carbon adjacent to the boron atom is not observed.

The data obtained are in agreement with those reported in the literature.^{49a}

2-(2-bromophenyl)-4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolane (430i):



430i was synthesized according to general procedure **M** starting from **419** (29.5 mg). Purification by flash column chromatography (100% cyclohexane) afforded **430i** as a colorless oil (11.4 mg, 53%).

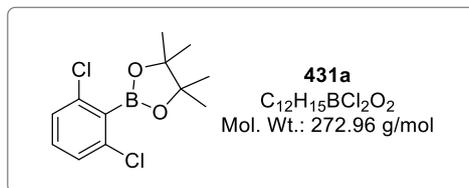
^1H NMR (300 MHz, Chloroform-*d*): δ (ppm) 7.64 – 7.58 (m, 1H), 7.56 – 7.51 (m, 1H), 7.31 – 7.20 (m, 2H), 1.38 (s, 12H).

^{11}B NMR (96 MHz, Chloroform-*d*): δ (ppm) 30.8.

^{13}C NMR (75 MHz, Chloroform-*d*): δ (ppm) 136.5, 132.8, 132.0, 128.2, 126.4, 84.4, 24.9. The carbon adjacent to the boron atom is not observed.

The data obtained are in agreement with those reported in the literature.³³²

2-(2,6-dichlorophenyl)-4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolane (431a):



431a was synthesized according to general procedure **M** starting from **420d** (28.4 mg). Purification by flash column chromatography (100% cyclohexane) afforded **431a** as a white crystalline solid (16.1 mg, 79%).

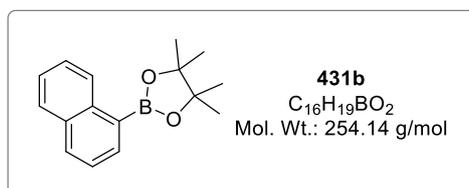
¹H NMR (300 MHz, Chloroform-*d*): δ (ppm) 7.24 – 7.20 (m, 3H), 1.42 (s, 12H).

¹¹B NMR (96 MHz, Chloroform-*d*): δ (ppm) 30.2.

¹³C NMR (75 MHz, Chloroform-*d*): δ (ppm) 138.2, 131.4, 126.9, 85.2, 24.9. The carbon adjacent to the boron atom is not observed.

The data obtained are in agreement with those reported in the literature.³³³

4,4,5,5-tetramethyl-2-(naphthalen-1-yl)-1,3,2-dioxaborolane (431b):



431b was synthesized according to general procedure **M** starting from **422** (27.2 mg). Purification by flash column chromatography (100% cyclohexane) afforded **431b** as a white crystalline solid (16.6 mg, 87%).

¹H NMR (300 MHz, Chloroform-*d*): δ (ppm) 8.77 (ddt, *J* = 8.3, 1.4, 0.8 Hz, 1H), 8.09 (dd, *J* = 6.9, 1.4 Hz, 1H), 7.94 (dt, *J* = 8.3, 1.4 Hz, 1H), 7.87 – 7.80 (m, 1H), 7.54 (ddd, *J* = 8.3, 6.9, 1.4 Hz, 1H), 7.51 – 7.43 (m, 2H), 1.43 (s, 12H).

¹¹B NMR (96 MHz, Chloroform-*d*): δ (ppm) 31.5.

¹³C NMR (75 MHz, Chloroform-*d*): δ (ppm) 137.1, 135.8, 133.4, 131.7, 128.6, 128.5, 126.5, 125.6, 125.1, 83.9, 25.1. The carbon adjacent to the boron atom is not observed.

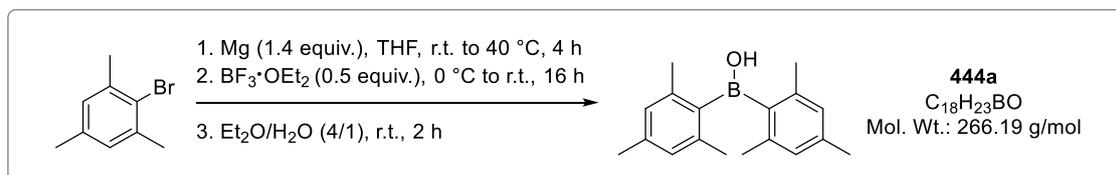
The data obtained are in agreement with those reported in the literature.³³²

³³² S. Pinet, V. Liautard, M. Debiais, M. Pucheault, *Synthesis* **2017**, 49, 4759–4768.

³³³ A. Unsinn, C. J. Rohbogner, P. Knochel, *Adv. Synth. Catal.* **2013**, 355, 1553–1560.

Synthesis of diarylborinic acids and 2-aminoethyl borinates

Dimesitylborinic acid (**444a**):



To a suspension of magnesium (6.5 g, 0.27 mol), in THF (150 mL), was added dropwise, over 1 h, mesityl bromide (30 mL, 0.20 mol). The reaction mixture was heated 4 h at 40 °C then it was cooled down to room temperature and subsequently to 0 °C. Boron trifluoride diethyl etherate (11 mL, 0.09 mol) was added dropwise and the mixture was stirred one hour at 0 °C then overnight at room temperature. After that, the reaction mixture was concentrated under reduced pressure and the residue was taken up with Et₂O (300 mL), and water (75 mL) was added. After 1 h at room temperature, the layers were separated then the aqueous layer was extracted with Et₂O (3 × 100 mL). The combined organic layers were dried over Na₂SO₄, filtered and concentrated under reduced pressure. The crude product was then dissolved again in Et₂O (100 mL) and the solution was subsequently filtered on charcoal. This latter was extracted with Et₂O then the filtrate was concentrated under reduced pressure to give the pure borinic acid **444a** as a white solid (23 g, 97%).

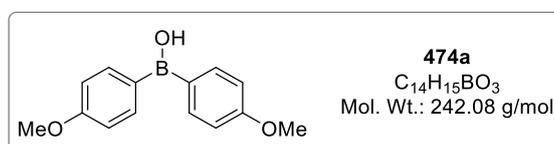
¹H NMR (300 MHz, Chloroform-*d*): δ (ppm) 6.82 (s, 4H), 5.91 (s, 1H, OH), 2.28 (s, 6H), 2.27 (s, 12H).

¹¹B NMR (96 MHz, Chloroform-*d*): δ (ppm) 51.2.

¹³C NMR (75 MHz, Chloroform-*d*): δ (ppm) 141.3, 139.1, 137.9, 128.5, 22.6, 21.3.

The data obtained are in agreement with those reported in the literature.³³⁴

Bis(4-methoxyphenyl)borinic acid (**474a**):



474a was synthesized according to **General procedure N**, starting from 4-bromoanisole (5.61 g, 10 mmol). The purification step with ethanolamine was not performed. After solvent evaporation, the crystallization of **474a** occurred spontaneously to give white crystals (1.7 g, 70%).

³³⁴ J. Kahlert, L. Böhling, A. Brockhinke, H. G. Stammer, B. Neumann, L. M. Rendina, P. J. Low, L. Weber, M. A. Fox, *Dalt. Trans.* **2015**, *44*, 9766–9781.

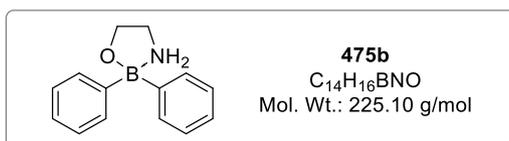
¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ (ppm) 9.59 (s, 1H, OH), 7.68 (d, *J* = 8.7 Hz, 4H), 6.98 (d, *J* = 8.7 Hz, 4H), 3.79 (s, 6H).

¹¹B NMR (96 MHz, DMSO-*d*₆): δ (ppm) 45.5.

¹³C NMR (75 MHz, DMSO-*d*₆): δ (ppm) 161.1, 136.6, 129.7, 113.1, 55.0.

The data obtained are in agreement with those reported in the literature.²⁹⁵

2-Aminoethyl diphenylborinate (475b):



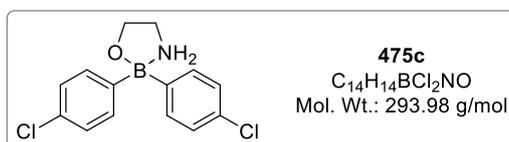
475b was synthesized according to **General procedure N**, starting from 4-bromobenzene (4.71 g, 10 mmol). The crude product was washed with CH₂Cl₂ and pentane, afforded **475b** as a white solid (1.46 g, 65%).

¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ (ppm) 7.45 – 7.32 (m, 4H), 7.17 – 7.07 (m, 4H), 7.06 – 6.97 (m, 2H), 6.06 (t, *J* = 6.4 Hz, 2H, NH₂), 3.76 (t, *J* = 6.4 Hz, 2H), 2.82 (quint, *J* = 6.4 Hz, 2H).

¹¹B NMR (96 MHz, DMSO-*d*₆): δ (ppm) 4.5.

¹³C NMR (75 MHz, DMSO-*d*₆): δ (ppm) 151.9, 131.5, 126.6, 124.9, 62.4, 41.4.

Bis(4-chlorophenyl)borinic acid 2-aminoethyl ester (475c):

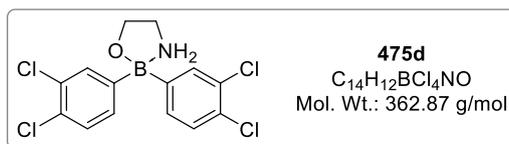


475c was synthesized according to **General procedure N**, starting from 1-bromo-4-chlorobenzene (5.74 g, 10 mmol). The crude product was washed with CH₂Cl₂ and pentane, afforded **475c** as a white solid (2.05 g, 70%).

¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ (ppm) 7.39 (d, *J* = 8.2 Hz, 4H), 7.19 (d, *J* = 8.2 Hz, 4H), 6.17 (t, *J* = 6.4 Hz, 2H, NH₂), 3.76 (t, *J* = 6.4 Hz, 2H), 2.84 (quint, *J* = 6.4 Hz, 2H).

¹¹B NMR (96 MHz, DMSO-*d*₆): δ (ppm) 4.5.

¹³C NMR (75 MHz, DMSO-*d*₆): δ (ppm) 150.0, 133.4, 130.1, 126.6, 62.5, 41.4.

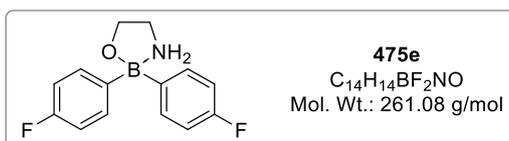
Bis(3,4-dichlorophenyl)borinic acid 2-aminoethyl ester (475d):

475d was synthesized according to **General procedure N**, starting from 1-bromo-3,4-dichlorobenzene (6.78 g, 10 mmol). Purification by recrystallization from chloroform afforded **475d** as a white solid (1.45 g, 40%).

¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ (ppm) 7.51 (d, J = 1.5 Hz, 2H), 7.40 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 7.29 (dd, J = 7.9, 1.5 Hz, 2H), 6.32 (t, J = 6.4 Hz, 2H, NH₂), 3.76 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 2.86 (quint, J = 6.4 Hz, 2H).

¹¹B NMR (96 MHz, DMSO-*d*₆): δ (ppm) 4.1.

¹³C NMR (75 MHz, DMSO-*d*₆): δ (ppm) 152.6, 133.1, 131.7, 129.9, 129.2, 127.9, 62.6, 41.5.

Bis(4-fluorophenyl)borinic acid 2-aminoethyl ester (475e):

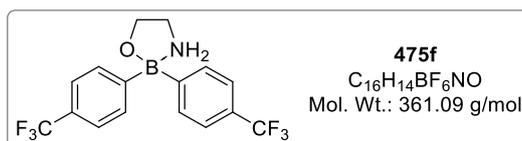
475e was synthesized according to **General procedure N**, starting from 1-bromo-4-fluorobenzene (5.25 g, 10 mmol). The crude product was washed with CH₂Cl₂ and pentane, afforded **475e** as a white solid (1.57 g, 60%).

¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ (ppm) 7.39 (dd, J = 8.6, 6.6 Hz, 4H), 6.95 (dd, J = 9.8, 8.6 Hz, 4H), 6.11 (t, J = 6.4 Hz, 2H, NH₂), 3.77 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 2.84 (quint, J = 6.4 Hz, 2H).

¹¹B NMR (96 MHz, DMSO-*d*₆): δ (ppm) 4.3.

¹⁹F NMR (282 MHz, DMSO-*d*₆): δ (ppm) -118.5 (tt, J = 9.8, 6.6 Hz).

¹³C NMR (75 MHz, DMSO-*d*₆): δ (ppm) 161.0 (d, J_{C-F} = 239.8 Hz), 147.1, 133.2 (d, J_{C-F} = 6.7 Hz), 113.2 (d, J_{C-F} = 18.7 Hz), 62.5, 41.4.

Bis(4-(trifluoromethyl)phenyl)borinic acid 2-aminoethyl ester (475f):

475f was synthesized according to **General procedure N**, starting from 4-bromobenzotrifluoride (6.75 g, 10 mmol). The crude product was washed with CH₂Cl₂ and pentane, afforded **475f** as a light-yellow solid (2.6 g, 72%).

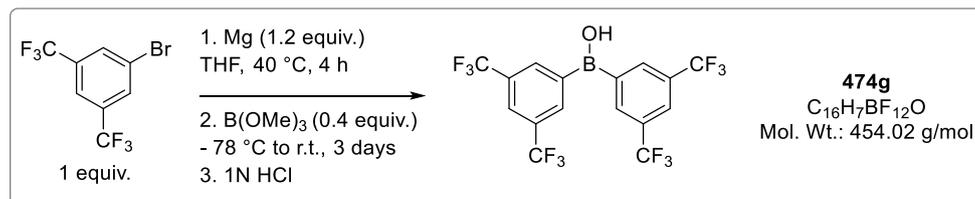
^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6): δ (ppm) 7.61 (d, $J = 7.5$ Hz, 4H), 7.48 (d, $J = 7.5$ Hz, 4H), 6.36 (t, $J = 6.4$ Hz, 2H), 3.79 (t, $J = 6.4$ Hz, 2H), 2.87 (quint, $J = 6.4$ Hz, 2H).

^{11}B NMR (96 MHz, DMSO- d_6): δ (ppm) 4.2.

^{19}F NMR (282 MHz, DMSO- d_6): δ (ppm) -60.6.

^{13}C NMR (75 MHz, DMSO- d_6): δ (ppm) 156.8, 131.9, 126.1 (q, $J_{\text{C-F}} = 31.2$ Hz), 124.5 (q, $J_{\text{C-F}} = 271.1$ Hz), 123.2 (q, $J_{\text{C-F}} = 4.0$ Hz), 62.6, 41.5.

Bis[3,5-bis(trifluoromethyl)phenyl]borinic acid (474g):



A solution of 1-bromo-3,5-bis(trifluoromethyl)benzene (3.7 g, 12.5 mmol), in dry THF (20 mL), was heated at 40 °C with magnesium turnings (15.2 mmol, 370 mg) for 4 hours. The solution was then cooled down to r.t. and subsequently to -78 °C. Freshly distilled trimethyl borate (0.57 mL, 5 mmol) was added dropwise then the mixture was stirred 3 days at room temperature. The brown mixture was poured into 15 mL of an ice-cold aqueous solution of 1N HCl and stirred for 45 minutes at r.t. The organic layer was separated and the aqueous layer was extracted with CH₂Cl₂ (4 × 20 mL). The combined organic layers were dried over Na₂SO₄, filtered and concentrated under vacuum. The crude product was washed twice with hexane (2 × 5 mL) afforded **474g** as a brown solid (1 g, 45%).

^1H NMR (300 MHz, Chloroform- d): δ (ppm) 8.17 (s, 4H), 8.07 (s, 2H).

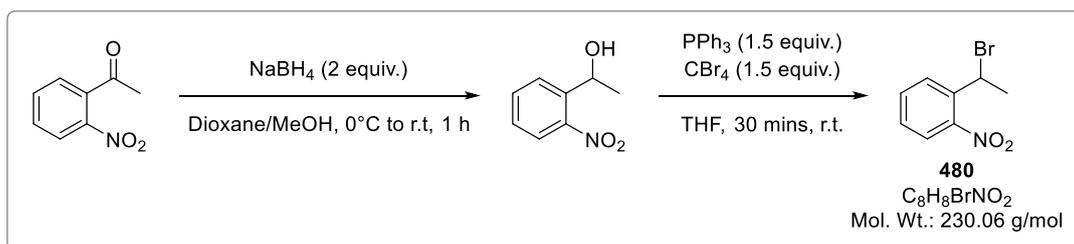
^{11}B NMR (96 MHz, Chloroform- d): δ (ppm) 43.4.

^{19}F NMR (282 MHz, Chloroform- d): δ (ppm) -63.2.

^{13}C NMR (75 MHz, Chloroform- d): δ (ppm) 134.4 (q, $J_{\text{C-F}} = 3.7$ Hz), 131.8 (q, $J_{\text{C-F}} = 33.4$ Hz), 125.5 (septet, $J_{\text{C-F}} = 3.7$ Hz), 125.3 (q, $J_{\text{C-F}} = 272.5$ Hz). The carbons adjacent to the boron atom are not observed.

The data obtained are in agreement with those reported in the literature.³³⁵

³³⁵ R. J. Blagg, T. R. Simmons, G. R. Hatton, J. M. Courtney, E. L. Bennett, E. J. Lawrence, G. G. Wildgoose, *Dalt. Trans.* **2016**, 45, 6032–6043.

1-(1-bromoethyl)-2-nitrobenzene (480)³⁰⁸:

2'-Nitroacetophenone (3.5 g, 20.3 mmol) was dissolved in 1,4-dioxane (15 mL) and methanol (9 mL). The solution was stirred 10 minutes at 0°C then NaBH_4 (1.6 g, 42.6 mmol) was slowly added. The mixture was left to warm to room temperature whilst stirring for 1 hour at room temperature then it was quenched with acetone (15 mL). Volatiles were removed under reduced pressure and the residue was dissolved in EtOAc (70 mL). The organic layer was washed with H_2O (3 × 50 mL), dried over Na_2SO_4 , filtered and concentrated under vacuum, afforded 1-(2-nitrophenyl)ethanol as a yellow oil (3.4 g, 99%).

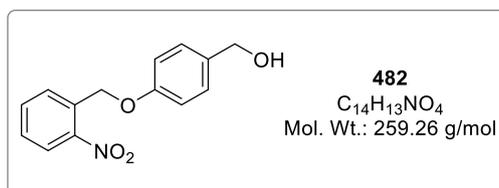
1-(2-nitrophenyl)ethanol (3.4 g, 20.5 mmol) was dissolved in THF (65 mL) then PPh_3 (8 g, 30.5 mmol) and CBr_4 (10.1 g, 30.5 mmol) were slowly added. The mixture was stirred 30 minutes at room temperature then the solution was filtered and concentrated under vacuum. The crude product was purified by flash column chromatography (Cyclohexane/EtOAc: 100/0 to 95/5) afforded **480** as a brown oil (4.4 g, 94%)

R_f (PE/EtOAc: 70/30): 0.81

¹H NMR (300 MHz, Chloroform-*d*): δ (ppm) 7.88 (dd, $J = 8.1, 1.4$ Hz, 1H), 7.81 (dd, $J = 8.1, 1.4$ Hz, 1H), 7.63 (ddd, $J = 8.1, 7.4, 1.4$ Hz, 1H), 7.42 (ddd, $J = 8.1, 7.4, 1.4$ Hz, 1H), 5.80 (q, $J = 6.9$ Hz, 1H), 2.07 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H).

¹³C NMR (75 MHz, Chloroform-*d*): δ (ppm) 147.6, 137.7, 133.5, 129.9, 129.0, 124.4, 41.9, 27.2.

The data obtained are in agreement with those reported in the literature.³⁰⁸

***p*-(*o*-nitrobenzyl)-hydroxybenzyl alcohol (482)³⁰⁷:**

482 was synthesized according to **General procedure O**, starting from 4-hydroxybenzyl alcohol (2 g, 16 mmol) and 2-nitrobenzylbromide (3.8 g, 17.6 mmol). The reaction was performed in acetone. Purification by flash column chromatography (cyclohexane/EtOAc: 80/20 to 70/30) afforded **482** as a light-yellow solid (3.6 g, 87%).

R_f (PE/EtOAc: 70/30): 0.38

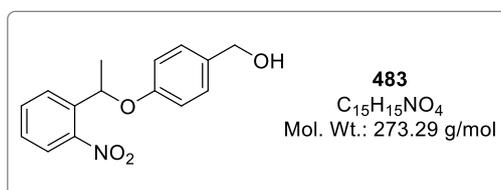
¹H NMR (300 MHz, Chloroform-*d*): δ (ppm) 8.15 (dd, *J* = 8.2, 1.4 Hz, 1H), 7.88 (dd, *J* = 7.6, 1.4 Hz, 1H), 7.67 (ddd, *J* = 8.2, 7.6, 1.4 Hz, 1H), 7.48 (ddd, *J* = 8.2, 7.6, 1.4 Hz, 1H), 7.29 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 6.96 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 5.47 (s, 2H), 4.61 (s, 2H), 1.91 (bs, 1H, OH).

¹³C NMR (75 MHz, Chloroform-*d*): δ (ppm) 157.8, 147.0, 134.1, 134.0, 128.8, 128.6, 128.4, 125.1, 115.0, 66.9, 65.0.

HRMS (FI): *m/z* calculated for C₁₄H₁₃NO₄ [M]⁺: 259.08446, found: 259.08500.

The data obtained are in agreement with those reported in the literature.³⁰⁷

(4-(1-(2-nitrophenyl)ethoxy)phenyl)methanol (483):



483 was synthesized according to **General procedure O**, starting from 4-hydroxybenzyl alcohol (2.15 g, 17 mmol) and **480** (4.4 g, 19 mmol). The reaction was performed in DMF. Purification by flash column chromatography (cyclohexane/EtOAc: 75/25 to 70/30) afforded **483** as a brown oil (4.1 g, 87%).

R_f (PE/EtOAc: 70/30): 0.23

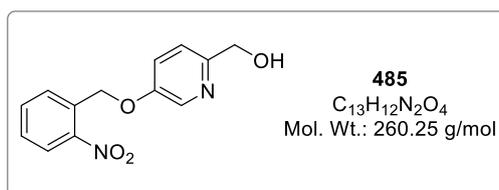
¹H NMR (300 MHz, Chloroform-*d*): δ (ppm) 7.98 (dd, *J* = 8.2, 1.5 Hz, 1H), 7.76 (dd, *J* = 8.2, 1.5 Hz, 1H), 7.56 (ddd, *J* = 8.2, 7.5, 1.5 Hz, 1H), 7.38 (ddd, *J* = 8.2, 7.5, 1.5 Hz, 1H), 7.15 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 6.77 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 6.00 (q, *J* = 6.3 Hz, 1H), 4.48 (s, 2H), 2.18 (bs, 1H, OH), 1.69 (d, *J* = 6.3 Hz, 3H).

¹³C NMR (75 MHz, Chloroform-*d*): δ (ppm) 156.7, 147.6, 139.1, 134.1, 133.7, 128.7, 128.3, 127.6, 124.7, 115.6, 71.3, 64.7, 23.6.

HRMS (FI): *m/z* calculated for C₁₅H₁₅NO₄ [M]⁺: 273.10011, found: 273.10070.

The data obtained are in agreement with those reported in the literature.³³⁶

³³⁶ D. P. Klötzner, K. Klehs, M. Heilemann, A. Heckel, *Chem. Commun.* **2017**, 53, 9874–9877.

(5-((2-nitrobenzyl)oxy)pyridin-2-yl)methanol (485):

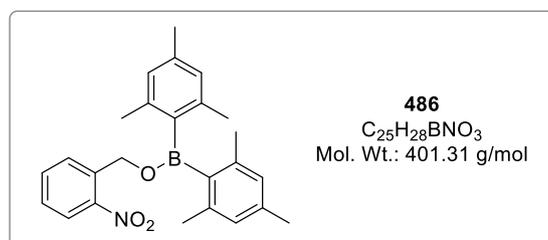
485 was synthesized according to **General procedure O**, starting from 6-(hydroxymethyl)pyridin-3-ol (252 mg, 2 mmol) and 2-nitrobenzylbromide (483 mg, 2.2 mmol). The reaction was performed in acetone. Purification by flash column chromatography (cyclohexane/EtOAc: 50/50 to 30/70 to 10/90) afforded **485** as a white solid (350 mg, 67%).

R_f (PE/EtOAc: 40/60): 0.12

¹H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*): δ (ppm) 8.35 (d, *J* = 2.9 Hz, 1H), 8.18 (dd, *J* = 8.2, 1.2 Hz, 1H), 7.86 (dd, *J* = 8.2, 1.2 Hz, 1H), 7.70 (td, *J* = 8.2, 1.2 Hz, 1H), 7.52 (td, *J* = 8.2, 1.2 Hz, 1H), 7.31 (dd, *J* = 8.6, 2.9 Hz, 1H), 7.22 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 5.53 (s, 2H), 4.71 (s, 2H), 3.54 (bs, 1H, OH).

¹³C NMR (101 MHz, Chloroform-*d*): δ (ppm) 153.7 (C_q), 152.3 (C_q), 147.1 (C_q), 137.0 (CH_{ar}), 134.3 (CH_{ar}), 133.0 (C_q), 128.9 (CH_{ar}), 128.6 (CH_{ar}), 125.3 (CH_{ar}), 122.8 (CH_{ar}), 121.2 (CH_{ar}), 67.5 (CH₂), 64.2 (CH₂).

HRMS (FI): *m/z* calculated for C₁₃H₁₂N₂O₄ [M]⁺: 260.07971, found: 260.07870.

Dimesityl((2-nitrobenzyl)oxy)borane (486):

486 was synthesized according to **General procedure P**, starting from 2-nitrobenzyl alcohol (352 mg). Purification by recrystallization from acetonitrile afforded **486** as white crystals (424 mg, 47%).

λ_{abs max} (CH₃CN): 250 nm

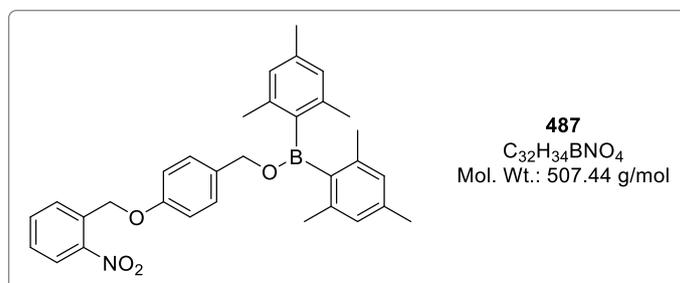
¹H NMR (300 MHz, Chloroform-*d*): δ (ppm) 8.12 (dd, *J* = 8.2, 1.4 Hz, 1H), 7.91 (dd, *J* = 7.4, 1.4 Hz, 1H), 7.65 (td, *J* = 7.4, 1.4 Hz, 1H), 7.46 (ddd, *J* = 8.2, 7.4, 1.4 Hz, 1H), 6.82 (s, 4H), 5.43 (s, 2H), 2.30 (s, 6H), 2.22 (s, 12H).

¹¹B NMR (96 MHz, Chloroform-*d*): δ (ppm) 51.1.

^{13}C NMR (75 MHz, Chloroform-*d*): δ (ppm) 147.0 (C_q), 141.0 (bs, 2 C_q , C-B), 138.9 (4 C_q), 135.5 (3 C_q), 133.9 (CH_{ar}), 129.2 (CH_{ar}), 128.4 (4 CH_{ar}), 128.2 (CH_{ar}), 124.8 (CH_{ar}), 65.6 (CH_2), 22.5 (4 CH_3), 21.2 (2 CH_3).

HRMS (FD): m/z calculated for $\text{C}_{25}\text{H}_{28}^{10}\text{BNO}_3$ [$\text{M}]^{+}$: 400.21985, found: 400.21990.

Dimesityl((4-((2-nitrobenzyl)oxy)benzyl)oxy)borane (487):



487 was synthesized according to **General procedure P**, starting from **482** (628 mg). Purification by recrystallization from acetonitrile afforded **487** as a white solid (833 mg, 73%).

$\lambda_{\text{abs max}}$ (CH_3CN): 248 nm

^1H NMR (300 MHz, Chloroform-*d*): δ (ppm) 8.18 (dd, $J = 8.2, 1.5$ Hz, 1H), 7.91 (dd, $J = 7.6, 1.5$ Hz, 1H), 7.69 (td, $J = 7.6, 1.5$ Hz, 1H), 7.49 (ddd, $J = 8.2, 7.6, 1.5$ Hz, 1H), 7.22 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 6.95 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 6.81 (s, 4H), 5.50 (s, 2H), 4.97 (s, 2H), 2.29 (s, 6H), 2.20 (s, 12H).

^{11}B NMR (96 MHz, Chloroform-*d*): δ (ppm) 50.3

^{13}C NMR (75 MHz, Chloroform-*d*): δ (ppm) 157.8 (C_q), 147.0 (C_q), 141.4 (bs, 2 C_q , C-B), 138.7 (4 C_q), 134.1 (CH_{ar}), 134.1 (2 C_q), 132.0 (2 C_q), 129.8 (2 CH_{ar}), 128.7 (CH_{ar}), 128.4 (5 CH_{ar}), 125.1 (CH_{ar}), 114.8 (2 CH_{ar}), 68.8 (CH_2), 66.9 (CH_2), 22.6 (4 CH_3), 21.3 (2 CH_3).

HRMS (FD): m/z calculated for $\text{C}_{32}\text{H}_{34}^{10}\text{BNO}_4$ [$\text{M}]^{+}$: 506.26172, found: 506.26168.

Chapter IV - General procedures

General procedure R for the polymerization of MS[®] 203H using borinic acids:

To a vial were added MS[®] 203H (1 g), the borinic acid (1% wt) and in some cases, water (1% wt). The reaction mixture was vigorously stirred using a vortex agitator then it was left at room temperature or heated at 50 °C for 24 hours.

General procedure S for the polymerization of MS[®] 203H using 2-aminoethyl borinates:

To a vial were added MS[®] 203H (1 g) and the 2-aminoethyl borinate (1% wt). The reaction mixture was vigorously stirred using a vortex agitator then it was heated at 50 °C for a week.

General procedure T for the polymerization of MS[®] 203H using boronic acids:

To a vial were added MS[®] 203H (1 g) and the boronic acid (1% wt), in solution in few drops of Et₂O. The reaction mixture was vigorously stirred using a vortex agitator then it was heated at 50 °C for a week.

General procedure U for the polymerization of MS[®] 203H using boronates and light:

To a vial were added MS[®] 203H (1 g) and the boronate (1% wt), in solution in few drops of Et₂O. The reaction mixture was vigorously stirred using a vortex agitator then it was irradiated with **Irr-3** (Kessil[®] LED, 370 nm, distance light source-tube: 5 cm) for 20 minutes. The irradiation was stopped then water (0 or 10 equiv. compared to the boronate) was added and the mixture was heated at 50 °C for a week.

Annexes

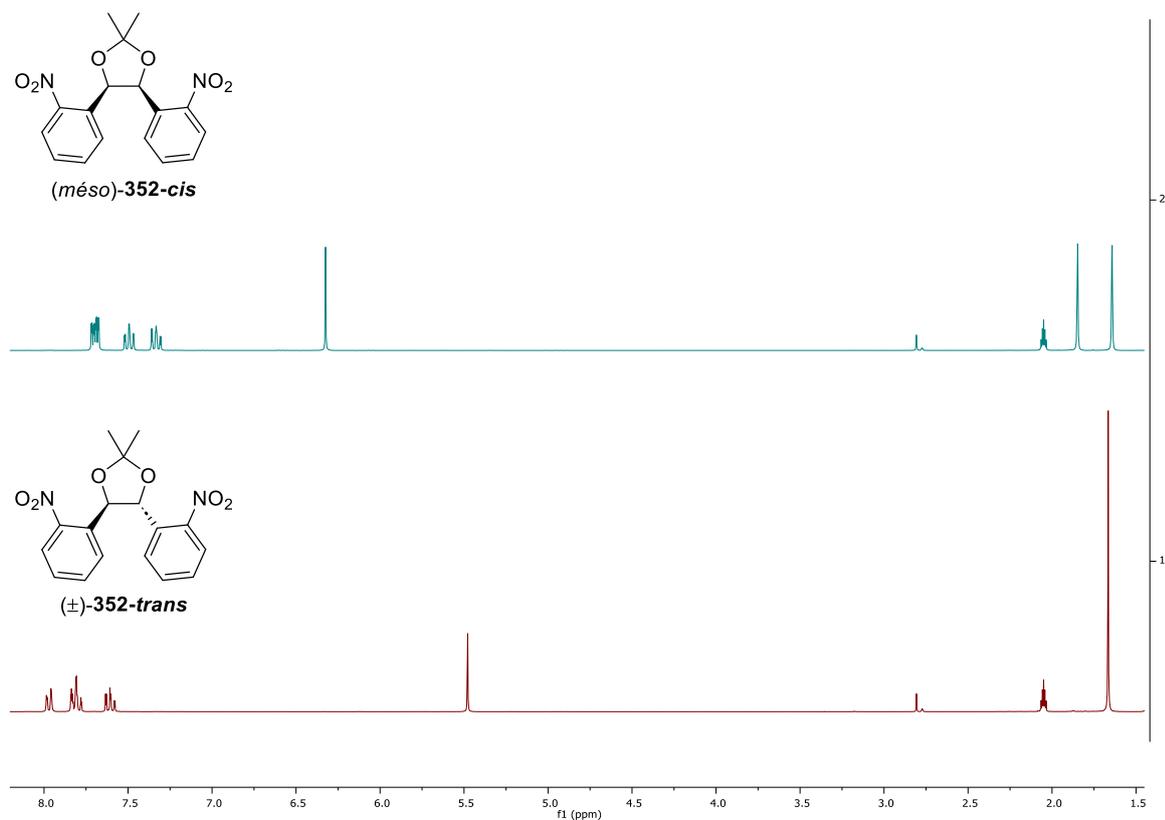
1,2-acetonides 352:

Figure 1: ¹H NMR spectra of both diastereomers of **352** (red spectrum: **352-trans**; green spectrum: **352-cis**).

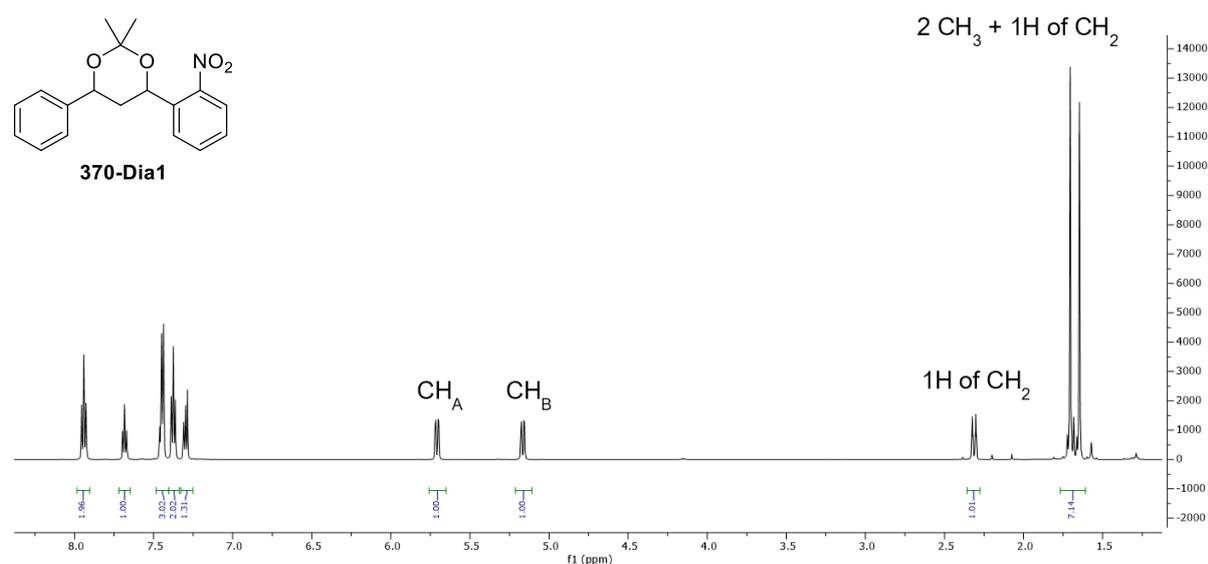
1,3-acetonides 370:

Figure 2: ¹H NMR spectrum of **370-Dia1**.

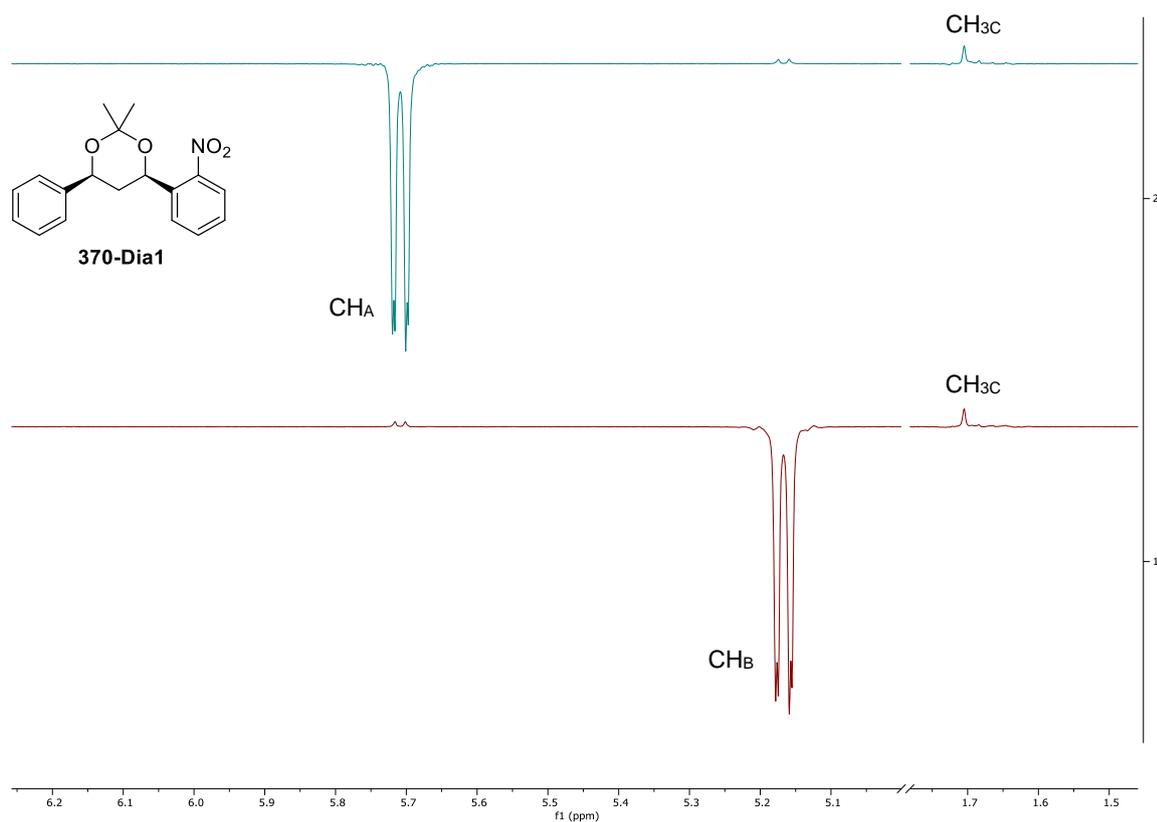


Figure 3: NMR spectra (NOE Diff) obtained for **370-Dia1** (red spectrum: selective irradiation of CH_B ; green spectrum: selective irradiation of CH_A).

Diastereomer **370-Dia2**:

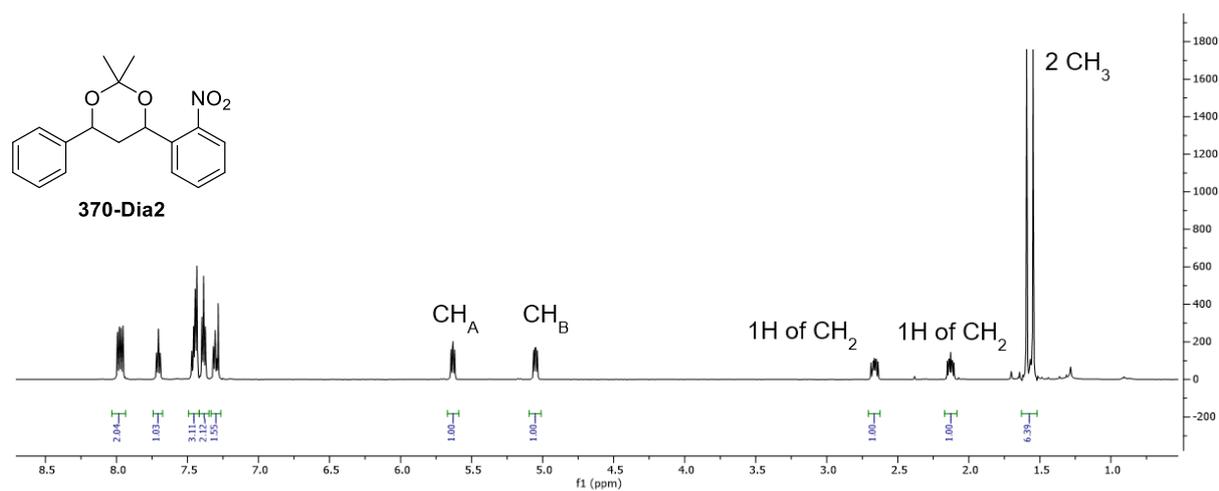


Figure 4: 1H NMR spectrum of **370-Dia2**.

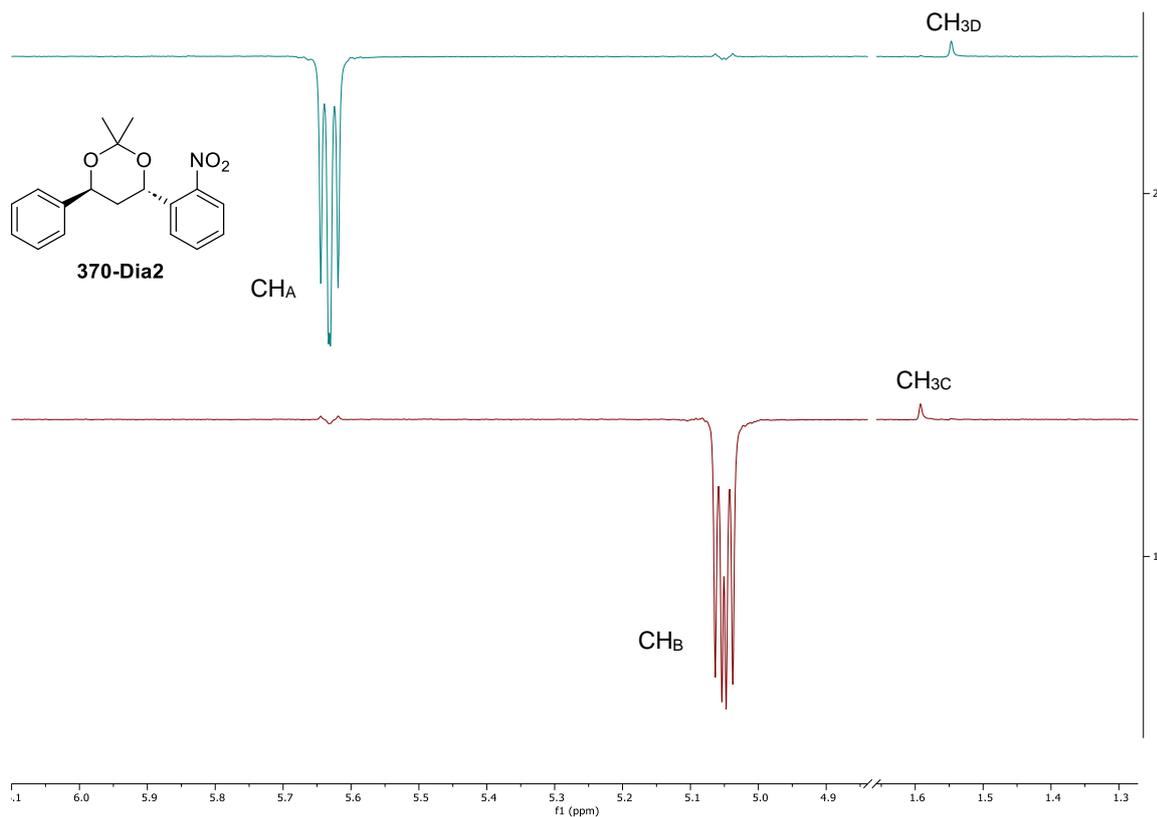


Figure 5: NMR spectra (NOE Diff) obtained for **370-Dia2** (red spectrum: selective irradiation of CH_B ; green spectrum: selective irradiation of CH_A).

1,3-acetonides 371:

Diastereomer **371-Dia1**:

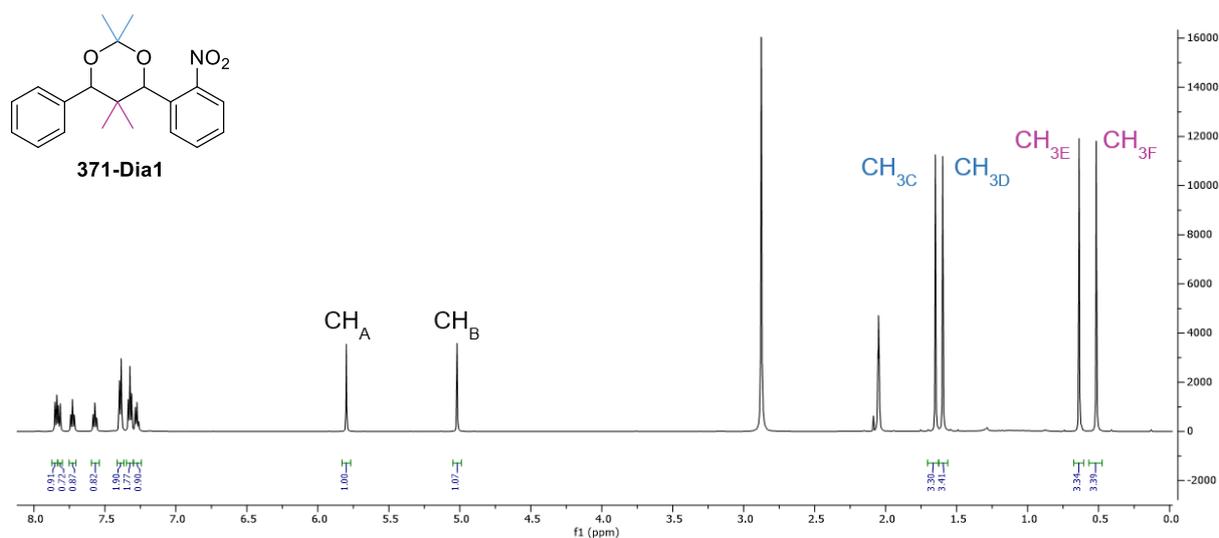


Figure 6: 1H NMR spectrum of **371-Dia1**.

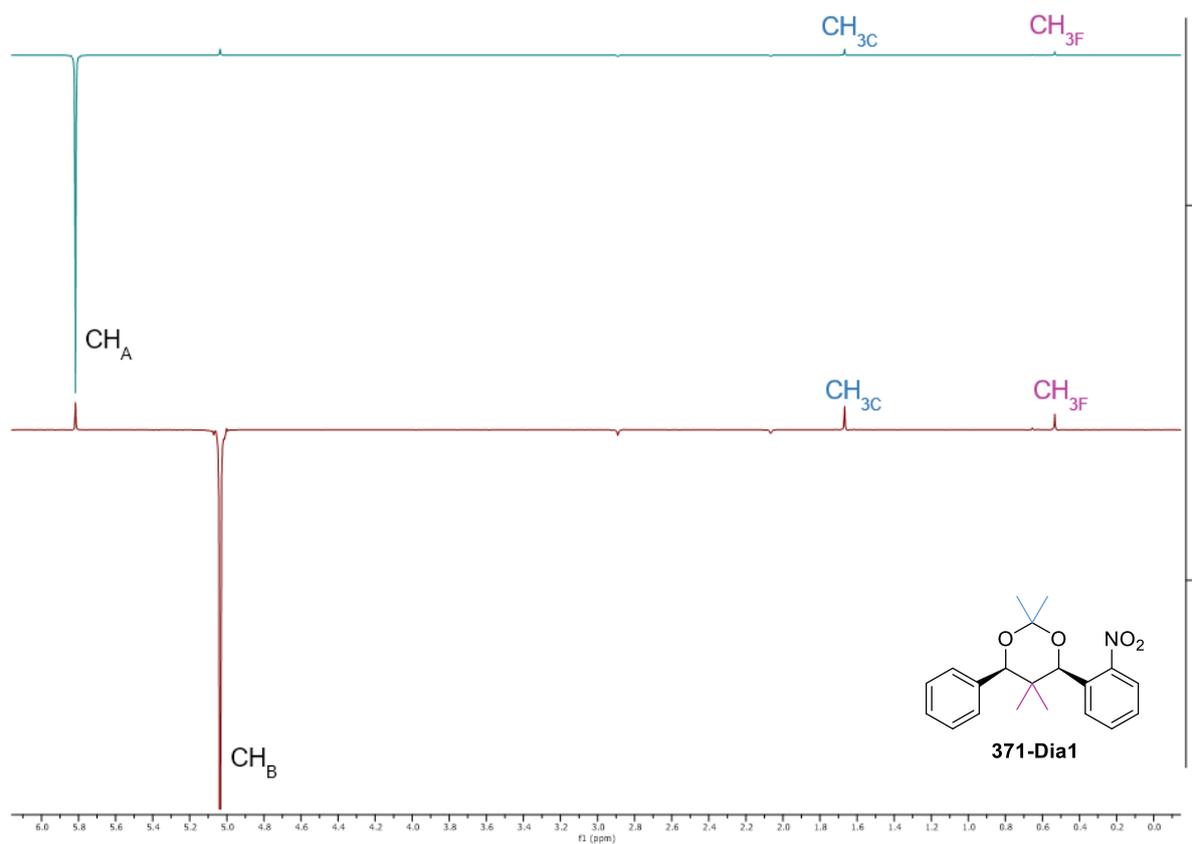


Figure 7: NMR spectra (NOE Diff) obtained for **371-Dia1** (red spectrum: selective irradiation of CH_B ; green spectrum: selective irradiation of CH_A).

Diastereomer **371-Dia2**:

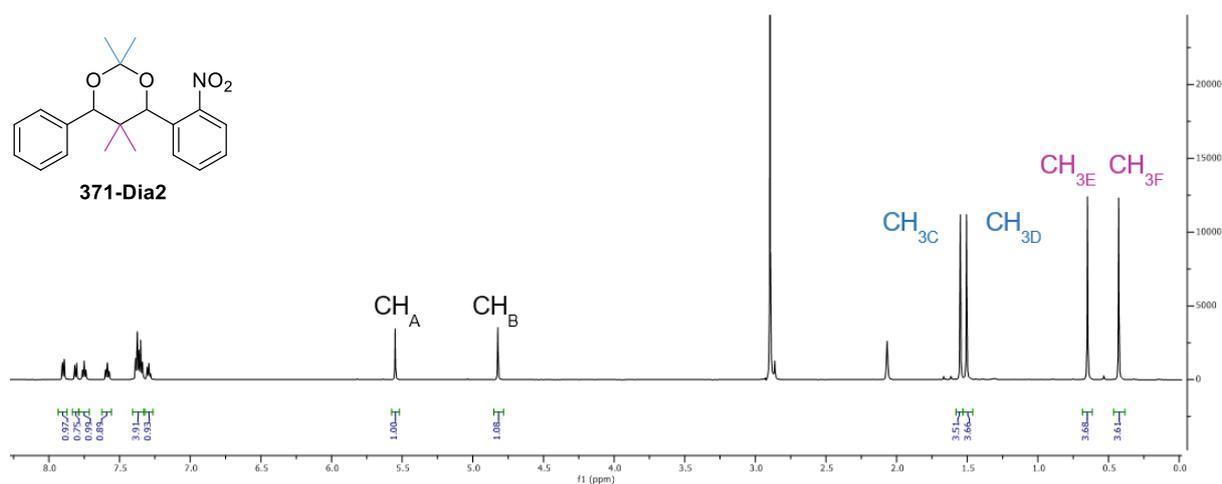


Figure 8: 1H NMR spectrum of **371-Dia2**.

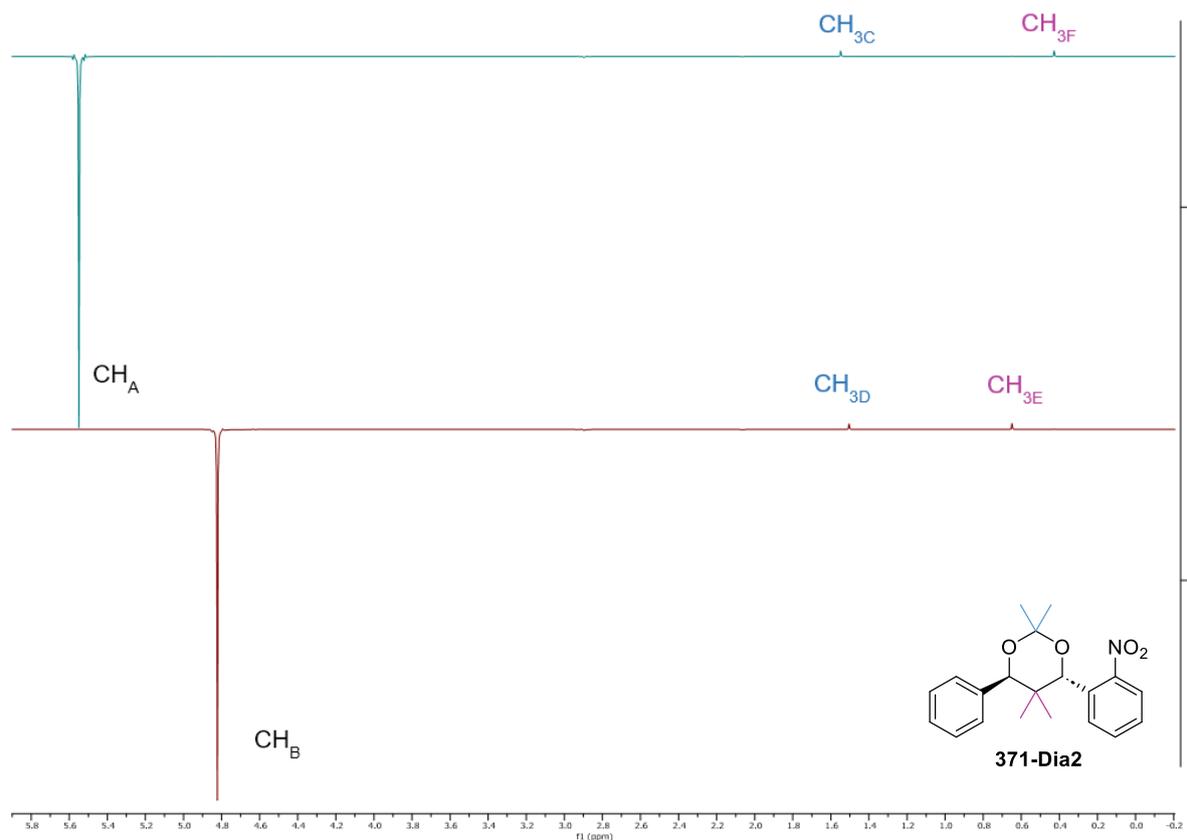
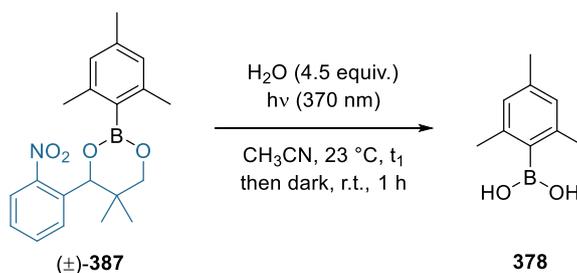


Figure 9: NMR spectra (NOE Diff) obtained for **371-Dia2** (red spectrum: selective irradiation of CH_B ; green spectrum: selective irradiation of CH_A).

Photodecaging experiments:

Table 1 : Influence of the concentration on the photodecaging yield.

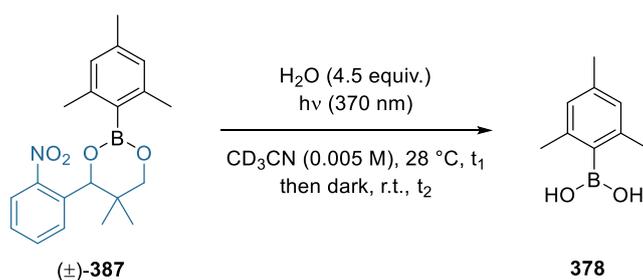


Entry ^[a]	C (M)	t ₁	Yield 378 (%) ^[e]
1 ^[b]	2,5.10 ⁻²	1 h 30	42
2 ^[c]	5,0.10 ⁻³	30 min	51
3 ^[d]	2,5.10 ⁻³	30 min	48

^[a] distance (LED Kessil® - tube) = 5 cm.

n (**387**) = ^[b] 3.75.10⁻¹ mmol; ^[c] 7.5.10⁻² mmol; ^[d] 3.75.10⁻² mmol.

^[e] Yield determined by ¹H NMR using 1,3,5-trimethoxybenzene as internal standard.

Table 2 : Influence of t_1 and t_2 on the deprotection of **378**.

Entry ^[a]	t_1 (min)	t_2 (h)	Yield 378 (%) ^[b]
1	30	5	42
2	30	1	49
3	30	1	67
4	30	0	57
5	20	0	49
6	10	0	44
7	10	0	51

^[a] n (**387**) = 0.075 mmol; distance (LED Kessil® - tube) = 5 cm.

^[b] Yield determined by ¹H NMR using 1,3,5-trimethoxybenzene as internal standard.