

Faculté des sciences

Synthèse de vinylboronates *via* les réactions de Wittig et de Julia modifiée

Auteur : Julien Feytens

Promoteur : Prof. Raphaël Robiette

Lecteurs : Dr. Gabriella Barozzino Consiglio

Prof. Michael Singleton

Prof. Ludovic Troian-Gautier

Année académique 2022-2023

Master en sciences chimiques à finalité spécialisée : chimie de l'industrie

Remerciements

En premier lieu, je tiens à remercier mon promoteur, le Professeur Raphaël Robiette, pour m'avoir donné l'opportunité de réaliser ce mémoire au sein de son laboratoire. Sa disponibilité, son accessibilité ainsi que le savoir qu'il a pu me transmettre tout au long de cette année m'ont permis d'accroître grandement mes connaissances. Ce fût également, une fois de plus, un plaisir d'avoir pu contribuer aux recherches du groupe.

Je saisis également l'occasion pour adresser mes remerciements à mon encadrant, Julien Janssens, pour son aide et sa disponibilité tout au long de ce mémoire et durant la rédaction de celui-ci. Je le remercie de m'avoir transmis une grande partie de son savoir tant théorique que pratique.

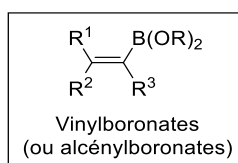
Par ailleurs, je remercie aussi toute l'équipe du laboratoire pour cette année passée ensemble. Leur soutien ainsi que leur bonne humeur ont permis de rendre ce mémoire plus agréable. Et, je tiens à remercier plus particulièrement ma co-mémorante, Julinda, sans qui cette année n'aurait pas été pareille.

J'adresse aussi mes remerciements à Laurent Collard pour les analyses de spectrométrie de masse.

Finalement, je tiens à remercier ma famille ainsi que mes amis pour leur soutien tout au long de ces années d'études et plus particulièrement lors de cette dernière année qui n'a pas été de tout repos.

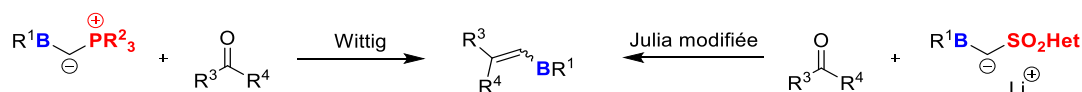
Résumé

Bien que la chimie du bore existe depuis bien longtemps, celle-ci a connu un réel engouement au cours des dernières décennies et, plus particulièrement, depuis la découverte de la réaction de couplage croisé de Suzuki en 1979. Les composés organoborés sont alors devenus l'un des éléments de base les plus polyvalents de la synthèse organique. Cela est dû à leur accessibilité et leur conversion efficace en de nombreux groupements fonctionnels divers. En particulier, les vinylboronates, également appelés alcénylboronates, ont fait l'objet d'une grande attention en tant que substrats très réactifs dans les réactions de couplage croisé de Suzuki-Miyaura.



Le laboratoire du Professeur R. Robiette a pour objectif de développer des méthodologies pour la synthèse d'*exo*-glycols borylés. Dans ce contexte, les réactions de boron-Wittig et de Peterson ont déjà été explorées. Néanmoins, jusqu'à présent, aucune de ces méthodologies n'a permis la synthèse des *exo*-glycols borylés.

Dans le cadre de ce travail, l'exploration de nouvelles méthodologies de synthèse des vinylboronates a été réalisée par le biais de deux méthodes d'oléfination, à savoir, la réaction de Wittig ainsi que la réaction de Julia modifiée.



La première partie de ce travail fût le développement et l'optimisation de la synthèse des précurseurs borylés nécessaires pour les réactions d'oléfination. Et, dans un second temps, ceux-ci ont été engagés avec un carbonyle de référence (benzaldéhyde) selon les deux différentes méthodologies (Wittig et Julia modifiée) afin de former le vinylboronate **21a** correspondant.

Bien que la formation d'un vinylboronate **21a** à partir du benzaldéhyde selon la réaction de Wittig ait été démontrée (< 10%), de nombreux problèmes liés à la faible solubilité et surtout la faible stabilité des sels de phosphonium borylés **47a-b** ont été rencontrés. En effet, les sels de phosphonium borylés synthétisés ont montré une dégradation rapide due à la présence du contre-ion halogénure (Br⁻ ou I⁻).

Dès lors, deux nouvelles stratégies synthétiques ont été imaginées afin d'éviter ce phénomène de déborylation telles que (1) un changement du groupement boré Bpin en d'autres groupements (Bmida ou BF₃K) et (2) un changement du contre-ion halogénure (Br⁻ ou I⁻) par un contre-ion non nucléophile comme un triflate (OTf⁻). Celles-ci n'ont, cependant, pas encore pu donner les sels de phosphonium borylés désirés.

En ce qui concerne la réaction d'oléfination de Julia modifiée, la sulfone **31a** a été synthétisée avec d'excellents rendements (93%). Cependant, l'étape de borylation de celle-ci n'a pas été concluante, menant principalement au produit d'autocondensation **67** de la sulfone. Une réaction d'oléfination de Julia modifiée a quand même été testée, sans permettre l'obtention du vinylboronate **21a** désiré.

Table des matières

1	Introduction.....	1
1.1	La chimie du bore	1
1.1.1	Généralités	1
1.1.2	Synthèse des vinylboronates.....	9
1.2	Les réactions d'oléfination	15
1.2.1	La réaction de Wittig	15
1.2.2	L'oléfination de Julia.....	17
1.3	Travaux précédents du groupe.....	19
1.3.1	La réaction de boron-Wittig.....	20
1.3.2	L'oléfination de Peterson	21
2	Objectifs et stratégies	24
3	Résultats et discussions.....	26
3.1	Voie de la réaction de Wittig.....	26
3.1.1	Étape 1 : Synthèse des α -haloboronates	26
3.1.2	Étape 2 : Synthèse des sels de phosphonium borylés	31
3.1.3	Étape 3 : Synthèse des vinylboronates <i>via</i> la réaction de Wittig borylante	34
3.1.4	Nouvelles stratégies de synthèse.....	35
3.2	Voie de la réaction de Julia modifiée	43
3.2.1	Étape 1 : Synthèse de la sulfone par oxydation	43
3.2.2	Étape 2 : Formation du réactif borylé pour la Julia modifiée	45
3.2.3	Étape 3 : Réaction d'oléfination de Julia modifiée borylante	48
4	Conclusions et perspectives	49
5	Partie expérimentale.....	53
5.1	Méthodes analytiques	53
5.2	Techniques.....	53
5.3	Protocoles de synthèse.....	54
5.3.1	Voie de la réaction de Wittig.....	54
5.3.2	Voie de la réaction de Julia modifiée	64
6	Bibliographie	65

Liste des abréviations

Δ	Chauffage
δ	Déplacement chimique
λ	Longueur d'onde
$^{\circ}\text{C}$	Degré Celsius
Ac	Acétyle
Alk	Alkyle
APCI	Ionisation chimique à pression atmosphérique
Ar	Aryle
BCB	<i>gem</i> -Bis(boryl)alcane
BCF	Tris(pentafluorophényl)borane
Boc	<i>tert</i> -Butoxycarbonyle
BT	Benzothiazoyle
Bu	Butyle
cat	Catéchol
cat.	Catalyseur
Cb	<i>N,N</i> -diisopropylcarbamoyle
CBS	Corey-Bakshi-Shibata
CCM	Chromatographie sur couche mince
Cy	Cyclohexyle
dan	1,8-Diaminonaphthalène
dba	Dibenzylidèneacétone
DCM	Dichlorométhane
DFT	Théorie de la fonctionnelle de la densité
DMF	<i>N,N</i> -diméthylformamide
DMSO	Diméthylsulfoxyde
E^+	Électrophile
e^-	Électron
équiv.	Équivalent
ESI	Ionisation par électrospray
Et	Éthyle
EWG	Groupement électroattracteur
FLP	Paire de Lewis frustrée
<i>gem</i>	Géminal
h	Heure
Het	Hétérocycle
HMDS	Bis(triméthylsilyl)amidure (hexamethyldisilazide)
HMPA	Hexaméthylphosphoramide
HPLC	Chromatographie liquide haute performance
HRMS	Spectrométrie de masse haute résolution
<i>iPr</i>	Isopropyle
<i>J</i>	Constante de couplage
L	Ligand
LDA	Diisopropylamidure de lithium
M	Molaire (mole.litre^{-1})

m/m	Rapport massique
m/z	Rapport masse sur charge
Me	Méthyle
mida (ou MIDA)	Acide <i>N</i> -méthyliminodiacétique
min	Minute
mol%	Pourcentage molaire
MsOH	Acide méthanesulfonique
<i>n</i>	Linéaire (normal)
N	Normal
[Ox]	Oxydant
Ph	Phényle
pin	Pinacol
ppm	Partie par million
Pr	Propyle
PT	1-Phényl tétrazoyle
Quant.	Rendement quantitatif
RMN	Résonance magnétique nucléaire
<i>sec</i>	Secondaire
S_N2	Substitution nucléophile d'ordre 2
sp	Spartéine
<i>t</i>	Tertiaire
T°	Température
TA	Température ambiante
TBDMS (ou TBS)	<i>tert</i> -Butyldiméthylsilyle
Tf	Triflyle
THF	Tétrahydrofurane
TMEDA	Tétraméthyléthylènediamine
TMP	2,2,6,6-Tétraméthylpipéridine
TMS (référence interne RMN)	Tétraméthylsilane
TMS (groupement)	Triméthylsilyle
TS	État de transition
UV	Ultraviolet

1 Introduction

1.1 La chimie du bore

1.1.1 Généralités

La chimie du bore existe depuis bien longtemps. En effet, en 1860, Frankland et Duppa réalisaient la synthèse du premier composé organoboré, le triéthylborane, à partir du triéthylborate ($B(OEt)_3$) et du diéthyl zinc.^[1] Cependant, l'utilisation des composés borés en synthèse organique ne s'est développée que plusieurs décennies plus tard, dans les années 1940-1950, grâce aux travaux pionniers de Herbert C. Brown sur les boranes et les borohydrides, notamment en ce qui concerne la réaction d'hydroboration.^[2] Celui-ci a d'ailleurs obtenu le prix Nobel en 1979 (partagé avec Georg Wittig) pour ses travaux sur l'utilisation des organoboranes en synthèse organique.^[3] Néanmoins, la chimie du bore a réellement pris de l'ampleur en 1979 avec le développement de la réaction de couplage croisé de Suzuki, également appelée réaction de Suzuki-Miyaura.^[4] Cette réaction a, par ailleurs, permis à Suzuki d'obtenir conjointement avec Heck et Negishi le prix Nobel en 2010.

La configuration électronique du bore à l'état fondamental est $1s^2, 2s^2, 2p^1$. Il possède donc trois électrons de valence et forme généralement des composés neutres trivalents. Lorsqu'il est sous cette forme, l'atome de bore est hybridé sp^2 et présente une géométrie trigonale plane. Il est intéressant de noter que, dans ce cas-là, l'atome de bore comporte une orbitale p vide, ce qui rend ces composés déficients en électron. Le bore peut, également, se retrouver sous sa forme tétravalente qui est alors chargée négativement et donne lieu à une géométrie tétraédrique. Les composés organoborés contiennent au moins une liaison carbone-bore et peuvent être classés selon différentes familles comme représenté à la Figure 1.

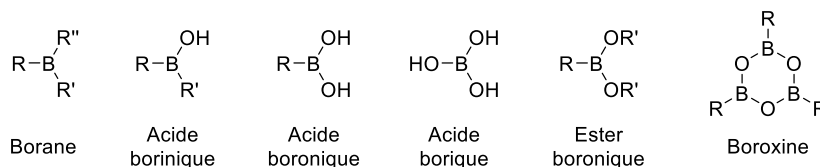
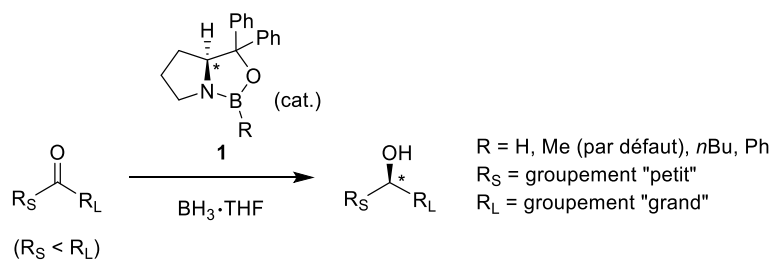


Figure 1 : Nomenclature des composés borés

De par ses caractéristiques, le bore joue donc un rôle important en tant qu'acide de Lewis. En effet, les réactifs borés trivalents ont une électro-déficiance due à l'orbitale p vide qui peut facilement accepter les électrons des molécules donneuses (bases de Lewis). Notamment, les trihalogénures de bore BX_3 ($X = F, Cl, Br$) sont reconnus en tant qu'excellents catalyseurs. Néanmoins, ceux-ci sont sensibles à l'humidité et leur volatilité les rend difficile à manipuler.^[5]

Cependant, les propriétés d'acide de Lewis du bore ont été largement exploités par E. J. Corey au travers des oxazaborolidines.^[6] Une des réactions les plus connues dans ce cadre est la réduction de Corey-Bakshi-Shibata (CBS), aussi appelée réduction de Corey-Itsuno.^[7] Celle-ci consiste en une réduction énantiosélective de cétone en alcool chiral en présence d'un borane (BH_3) comme agent réducteur et d'une oxazaborolidine **1** dérivée de la proline comme catalyseur chiral (catalyseur CBS). Cette réaction ainsi que son mécanisme sont décrits dans le Schéma 1.



Cycle catalytique :

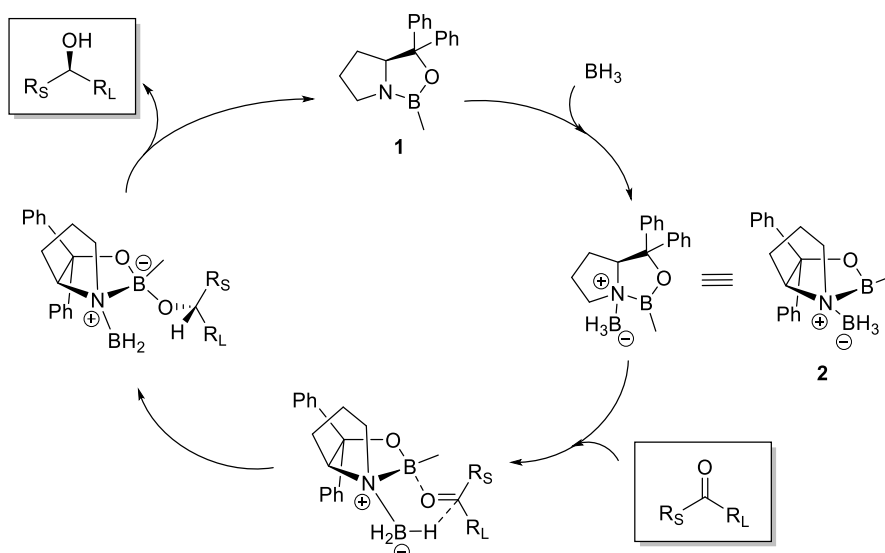


Schéma 1 : Réduction énantiosélective de Corey-Bakshi-Shibata par les oxazaborolidines et son cycle catalytique

Dans un premier temps, une complexation entre le borane (BH_3) et l'oxazaborolidine **1** permet la formation de l'espèce réductrice **2**. Dans un second temps, le complexe **2** formé, qui est plus fortement réducteur, va induire la réduction de la cétone. Cette réduction se fait *via* un mécanisme à 6 centres permettant une activation de la cétone par complexation à l'atome de bore de l'oxazaborolidine qui joue le rôle d'acide de Lewis. Finalement, l'alcool chiral est formé et l'oxazaborolidine **1** est régénérée. L'énantiosélectivité de la réaction est régie par la minimisation des interactions stériques.

Dans les années 1960, Massey a mis au point la synthèse du tris(pentafluorophényl)borane ($\text{BCF} = \text{B}(\text{C}_6\text{F}_5)_3$), un triarylbore halogéné.^[8] Ce composé a connu un engouement considérable suite aux travaux de Stephan.^[9] Ce dernier a mis en avant que les boranes portant des groupements aryles halogénés peuvent former avec des phosphines une interaction appelée « paire de Lewis frustrée » (FLP). Cette dénomination vient du fait que l'acide de Lewis et la base de Lewis ne peuvent pas se combiner, former une liaison covalente, pour conduire à un adduit dû à un encombrement stérique trop important (Schéma 2).

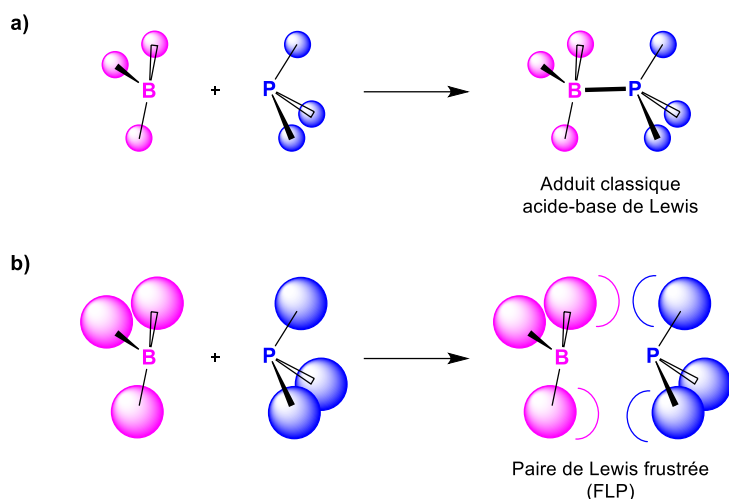
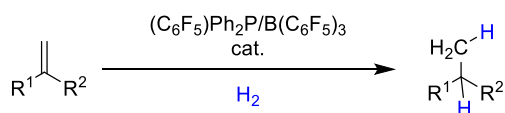


Schéma 2 : a) Formation classique de l'adduit acide-base de Lewis ; b) Formation d'une paire de Lewis frustrée

Depuis lors, de nombreux FLP intra- et intermoléculaires dérivés de la combinaison de divers acides et bases de Lewis ont été développés. Il a été montré que ces paires de Lewis frustrées ont la capacité d'activer des petites molécules telles que H_2 et CO_2 .^[9] À titre d'exemple, l'hydrogénation d'alcènes catalysée par FLP a été rapportée et son mécanisme proposé est présenté au Schéma 3.^[10] Ce domaine est en pleine expansion et de nombreuses recherches y sont consacrées.^[11]



Mécanisme proposé :

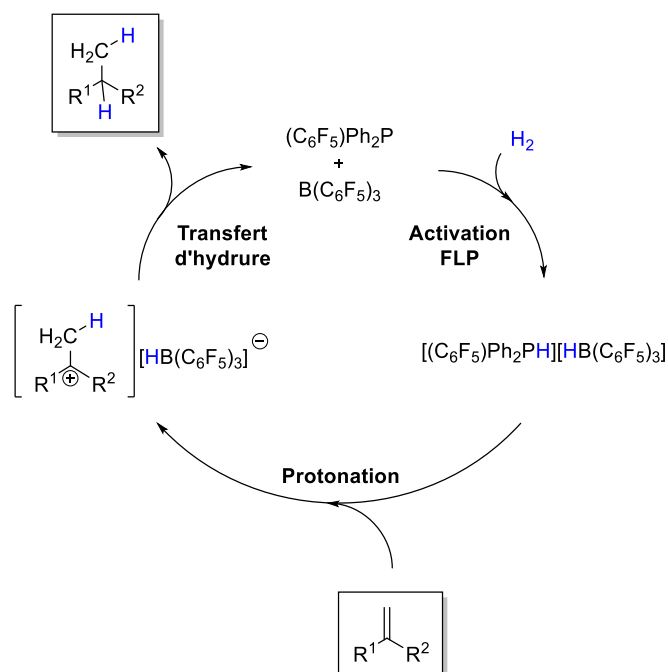


Schéma 3 : Mécanisme proposé pour l'hydrogénation d'alcènes par FLP

Les composés organoborés ont également une place prépondérante dans les réactions de couplage organométalliques.^[12] Ces réactions sont extrêmement populaires pour la formation de liaisons carbone-carbone. De nos jours, de nombreuses méthodologies pour la formation de liaisons carbone-bore ont été développées, accompagnées d'un certain nombre de groupements protecteurs pour le bore, affectant à la fois sa stabilité en tant qu'acide de Lewis et sa réactivité.^[13] À l'origine, les acides boroniques ainsi que les esters boroniques de catéchol étaient préférés en raison de leur réactivité élevée et de leur économie d'atomes. Cependant, au cours des dernières années, les esters boroniques de pinacol et d'autres dérivés à base de bore ont acquis une grande importance dans ce domaine (Figure 2).^[14]

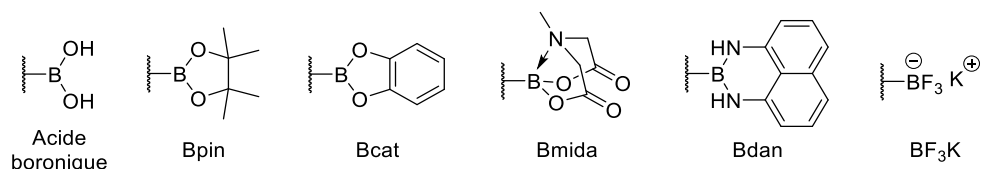
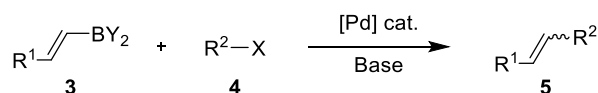


Figure 2 : Structures de certains des groupements fonctionnels borés les plus communs

La réaction de couplage organométallique la plus connue et l'une des plus utilisées à ce jour est la réaction de couplage croisé de Suzuki mentionnée précédemment. Cette réaction fait intervenir un dérivé halogéné (**4**) avec un composé organoboré (**3**) en présence d'une base et d'une catalyse au palladium (Pd^0) selon le mécanisme suivant décrit au Schéma 4.^[15]



Cycle catalytique :

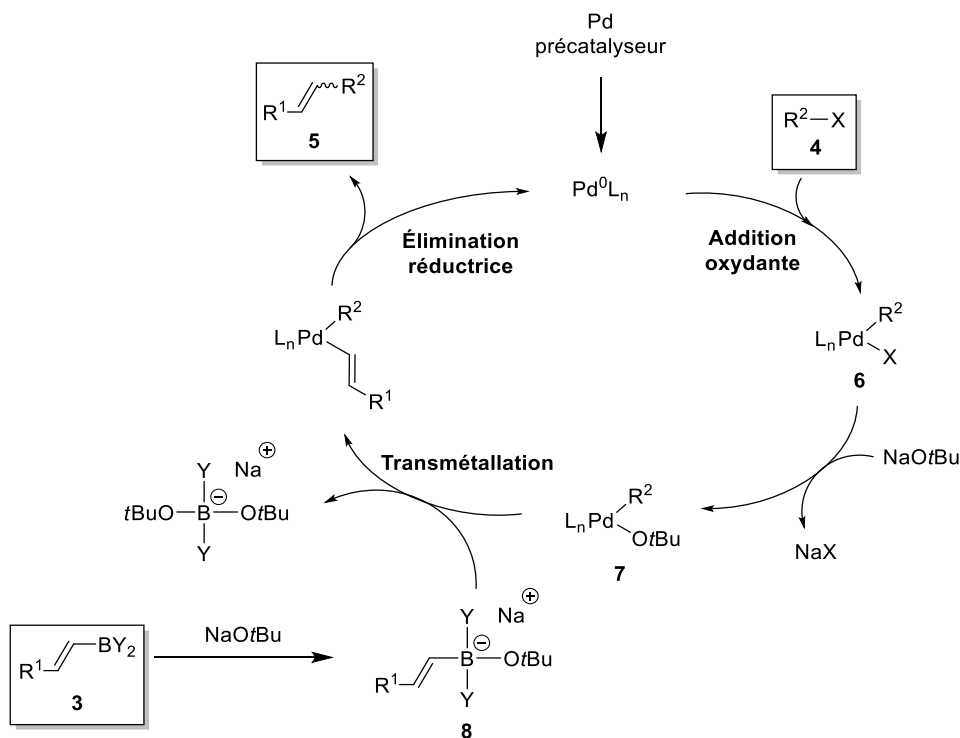


Schéma 4 : Réaction de couplage croisé de Suzuki et son cycle catalytique

Le cycle catalytique commence par la formation de l'espèce Pd^0 activée. Celle-ci subit alors une addition oxydante par l'halogénure (**4**) pour former l'intermédiaire organo-palladium **6**. La base ($t\text{BuONa}$) induit un échange de ligand menant à l'intermédiaire **7**. Celui-ci effectue ensuite une transméallation avec le complexe boronate **8**, généré préalablement par ajout de la base. Finalement, le produit de couplage **5** est obtenu *via* une élimination réductrice permettant de régénérer le catalyseur et ainsi compléter le cycle catalytique. Cette réaction est énormément utilisée, notamment, dans le cadre de la synthèse de produits naturels.^[16] Un exemple faisant intervenir cette réaction est la synthèse de la capparatriene (Schéma 5). Il s'agit d'un produit naturel, dérivé du citronellal, hautement actif contre la leucémie.^[17]

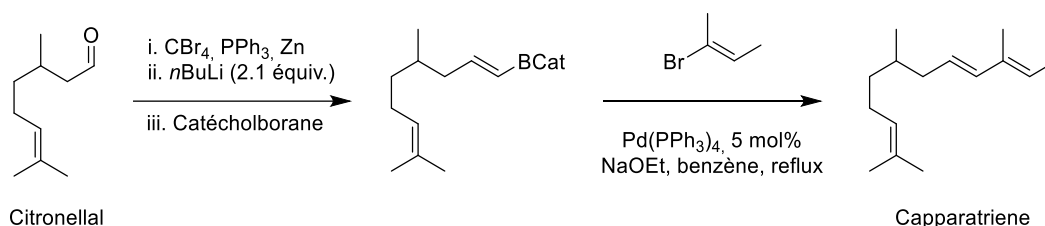
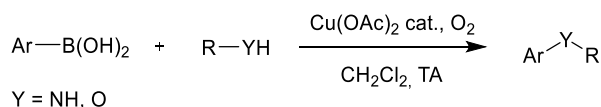


Schéma 5 : Synthèse de la capparatriene via une réaction de couplage croisé de Suzuki

De nombreuses études de cette réaction ont été entreprises au cours des années et d'autres variantes de la réaction de Suzuki-Miyaura ont été développées. Notamment, la modification de la catalyse au palladium par une catalyse au nickel, qui est un élément plus abondant sur terre et moins coûteux, s'est avérée intéressante.^[18]

Une autre réaction de couplage utilisant des réactifs organoborés est le couplage de Chan-Lam, également connue sous le nom de couplage de Chan-Evans-Lam.^[19] Cette réaction met en jeu un acide boronique arylique avec un alcool ou une amine en présence d'un catalyseur au cuivre (Cu^{II}) et d'oxygène (O_2) pour former une liaison C-O ou C-N (Schéma 6).



Cycle catalytique :

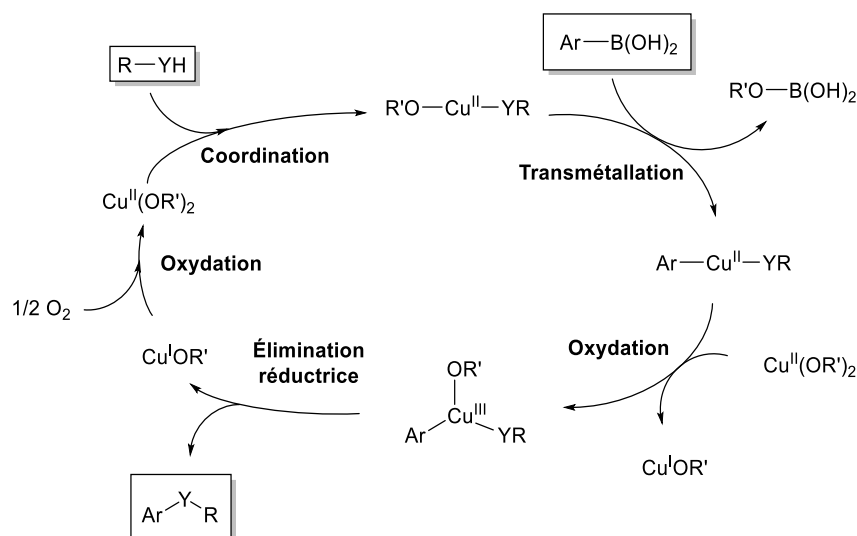


Schéma 6 : Réaction de couplage de Chan-Lam et son cycle catalytique proposé

Cette réaction de couplage se retrouve dans de nombreuses synthèses totales. Notamment, le couplage de Chan-Lam est utilisé dans la synthèse de la thyroxine (Schéma 7).^[20]

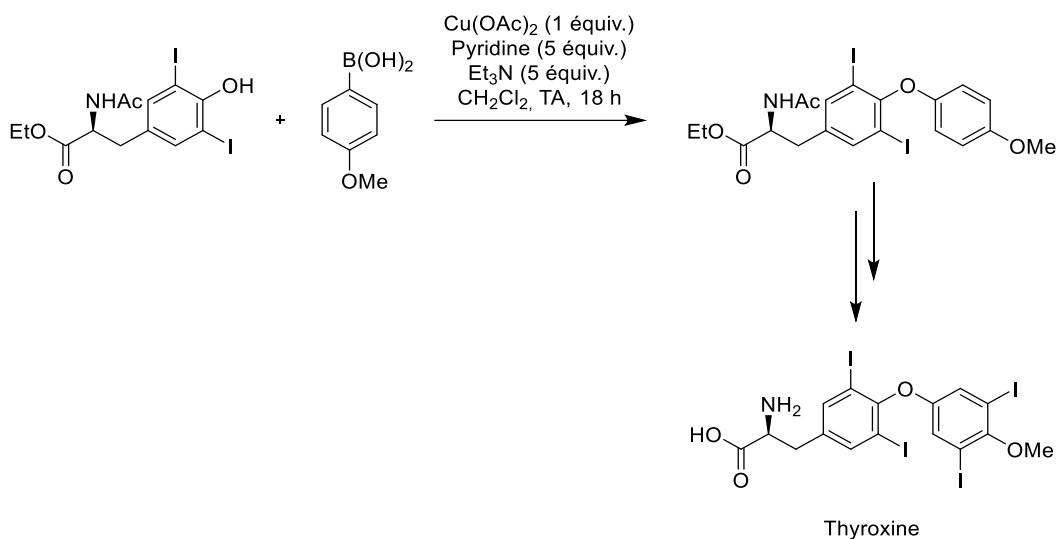


Schéma 7 : Synthèse de la thyroxine utilisant le couplage de Chan-Lam

Outre les réactions de couplage, la migration-1,2 stéréospécifique des complexes boronates est l'une des réactions les plus représentatives de la chimie du bore. Celle-ci a été largement utilisée afin de développer des méthodes puissantes de synthèses asymétriques.^[21] Les acides boroniques chiraux ainsi que leurs dérivés peuvent être facilement synthétisés avec une énantiosélectivité élevée, ce qui en fait des composés de base très intéressants dans la synthèse moderne.^[22] Les composés organoborés, tels que les organoboranes et les esters boroniques, sont des intermédiaires synthétiques qui trouvent leur utilité, notamment, dans leur capacité à être transformés en une série de groupements fonctionnels de façon stéréospécifique.^[23]

Les pionniers dans ce domaine sont Matteson et Aggarwal. De manière générale, un nucléophile est ajouté sur l'atome de bore électrophile afin de générer un complexe boronate. Cette étape est suivie d'une migration-1,2 stéréospécifique d'un groupement migrateur vers le carbone adjacent.^[24] Cette migration est provoquée par le déplacement d'un groupement partant en α , l'oxydation d'un radical α -boryle ou l'activation électrophile d'un complexe boronate d'alcényle.^[21]

Au cours de ses travaux, Matteson a développé l'homologation des esters boroniques avec des carbénoïdes afin d'obtenir des esters boroniques chiraux (Schéma 8).^[25] Dans cette méthode, un auxiliaire chiral est incorporé dans la partie diol de l'ester boronique.^[24c,26] Cette approche, contrôlée par la stéréochimie du substrat, se déroule en deux étapes. La première étape consiste à additionner du dichlorométhyl lithium **10** sur l'ester boronique **9** pour donner la molécule chlorée chirale **11**. La seconde étape est l'addition d'un réactif de Grignard achiral **12**, ou éventuellement un autre nucléophile. L'intermédiaire ainsi formé va subir une migration-1,2 menant au produit d'homologation **13**.

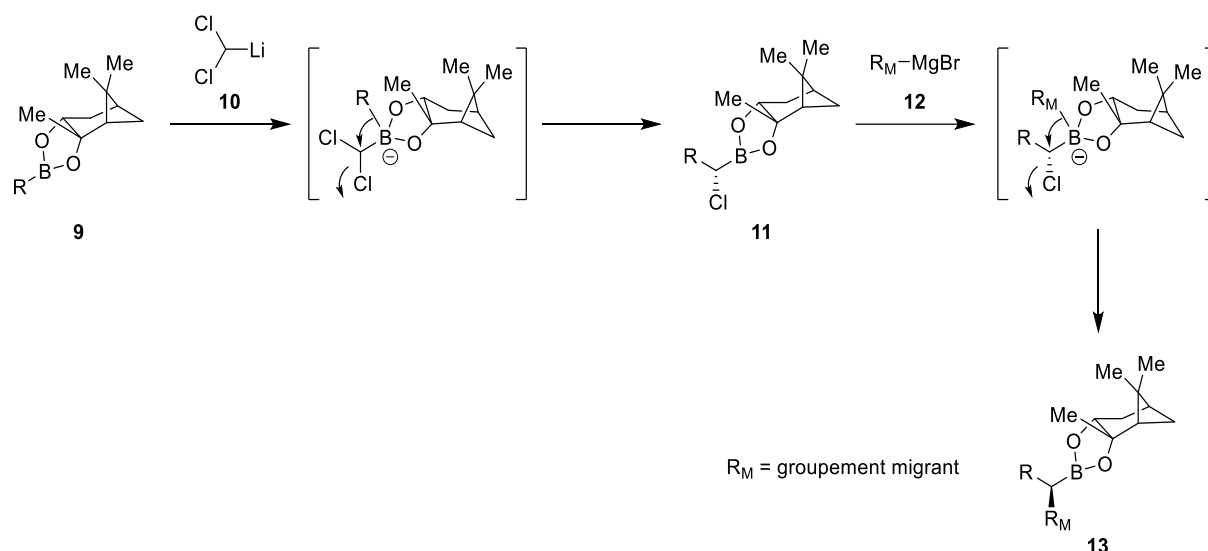


Schéma 8 : Réaction d'homologation de Matteson

Les travaux de Matteson ont permis l'émergence d'un tout nouveau domaine dans la chimie des composés organoborés grâce aux niveaux très élevés de diastéréosélectivité qui peuvent être atteints lors de l'homologation.^[24a] Malgré la puissance de cette méthode pour contrôler la stéréochimie de la réaction d'homologation, sa polyvalence reste limitée, notamment en raison de la stéréochimie dictée par le diol chiral incorporé dans l'ester boronique. En effet, afin d'obtenir un stéréoisomère différent, il est nécessaire d'effectuer un échange du diol chiral qui peut parfois s'avérer difficile à cause des difficultés liées à leur hydrolyse.^[27]

Le groupe d'Aggarwal a alors travaillé sur une approche complémentaire utilisant un organolithien chiral **15** afin de générer un complexe boronate chiral **17** qui se transforme, dans un second temps, en un ester boronique chiral **18** *via* un réarrangement 1,2-métalate (Schéma 9).^[28] Cette méthode nécessite un réactif qui agit comme un carbanion chiral tout en ayant un groupement partant sur le même atome de carbone.

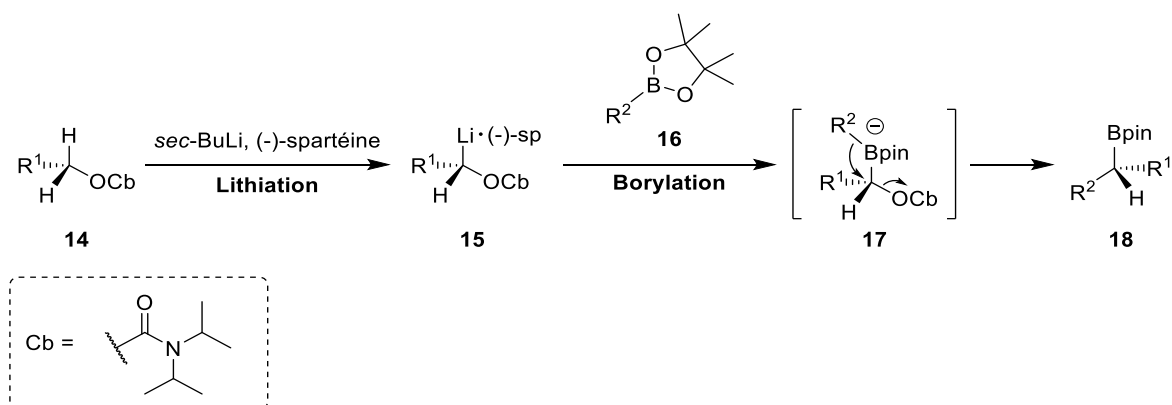


Schéma 9 : Réaction de lithiation-borylation d'Aggarwal

Le mécanisme général de cette réaction de lithiation-borylation se déroule en trois étapes. La première étape est la formation d'un carbenoïde de lithium énantiosélective par α -lithiation d'un carbamate **14** (Cb = *N,N*-diisopropylcarbamoyl) en présence d'une diamine (spartéine) chirale. La seconde étape consiste à former le complexe boronate **17** par addition

d'un réactif organoboré **16**. Celui-ci subit alors un réarrangement 1,2-métalate stéréospécifiques lors de la dernière étape pour donner le produit d'homologation **18**.^[28a]

Plus récemment, des études ont montré que des radicaux proches des boronates peuvent être générés soit par l'addition d'un radical en β d'un vinylboronate,^[29] soit par l'abstraction d'un proton en α d'un boronate.^[30] Ces α -radicaux anions **19** peuvent alors subir une oxydation à un seul électron, suivie d'une migration-1,2 pour donner lieu aux produits **20** désirés (Schéma 10).^[31]

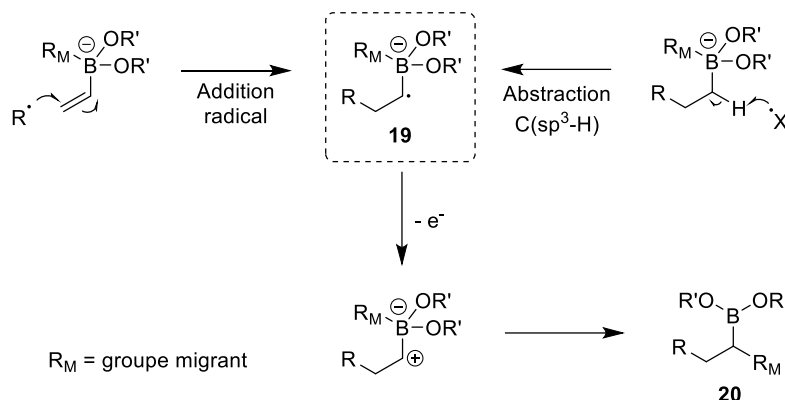


Schéma 10 : Migration-1,2 des complexes boronates induite par des radicaux

Finalement, les migration-1,2 stéréospécifiques de complexes boronates d'alcényle ou d'aryle peuvent également être induites par des électrophiles. Ce type de réaction est généralement appelé « couplage à trois composants ». ^[32] La réaction la plus connue de cette catégorie est l'oléfination de Zweifel qui consiste à induire la migration-1,2 par une halogénéation électrophile du groupement vinyle du complexe boronate (Schéma 11).^[33]

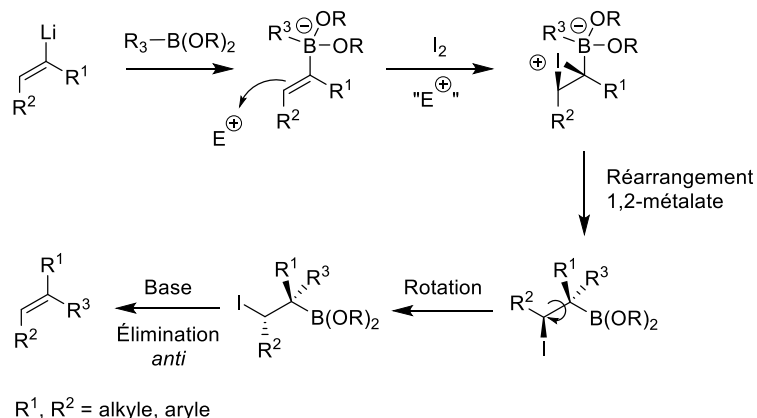


Schéma 11 : Réaction de Zweifel pour la migration-1,2 des complexes boronates induite par des électrophiles

De nos jours, la chimie du bore a donc une place importante dans la synthèse organique. Celle-ci a connu d'importantes avancées au cours des dernières décennies et de nombreuses méthodologies basées sur le bore font désormais partie de la boîte à outils standard des chimistes organiciens.^[23,34] Les composés du bore ont également suscité l'intérêt de l'industrie pharmaceutique pour diverses applications, plusieurs médicaments contenant du bore faisant actuellement l'objet d'essais cliniques.^[35]

Par ailleurs, les composés organoborés sont devenus l'un des éléments de base les plus polyvalents de la synthèse organique. Cela est dû à leur accessibilité et leur conversion efficace en de nombreux groupements fonctionnels divers. En particulier, les vinylboronates (**21**), également appelés alcénylboronates, ont fait l'objet d'une grande attention en tant que substrats très réactifs dans les réactions de couplage croisé de Suzuki-Miyaura (Figure 3).^[16,36]

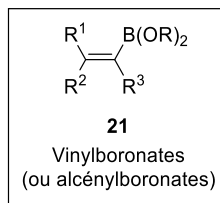


Figure 3 : Structure générale des vinylboronates

Par conséquent, de nombreuses recherches visant à développer la synthèse des vinylboronates ont été réalisées.^[14] Celles-ci seront détaillées dans le prochain point.

1.1.2 Synthèse des vinylboronates

Les vinylboronates sont rapidement devenus des substrats extrêmement populaires dans la réaction de couplage de Suzuki et leur polyvalence a été largement exploitée dans la synthèse de molécules organiques complexes ou également de produits naturels.^[14]

Dès lors, plusieurs méthodologies de synthèse de ces vinylboronates ont été explorées. Dans ce travail, seules les méthodes les plus communément utilisées seront détaillées.

1.1.2.1 L'hydroboration des alcynes

L'hydroboration des alcynes est la méthode la plus connue et la plus pratique pour former des vinylboronates. Elle consiste à ajouter un groupement borylé et un atome d'hydrogène à une triple liaison terminale *via* une addition *cis* menant à la formation de vinylboronates de stéréochimie *E*.^[37] Cette réaction agit selon un mécanisme *anti*-Markovnikov (Schéma 12).

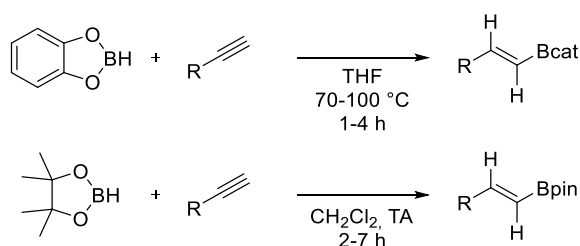


Schéma 12 : Hydroboration des alcynes avec du catécholborane et du pinacolborane

À noter qu'initialement cette réaction a été développée avec comme réactif boré, le borane (BH₃). Cependant, dans ce cas-là, le produit obtenu n'est plus un vinylboronate mais un vinylborane ce qui n'est pas pertinent dans le cadre de ce travail.

Un inconvénient de cette réaction est qu'elle utilise des alcynes terminaux souvent coûteux et dont la synthèse n'est pas toujours simple. De plus, elle ne permet pas l'obtention de vinylboronates tri- ou tétrasubstitués. Plusieurs méthodologies ont été développées dont l'hydroboration des alcynes non terminaux ou encore la carboboration des alcynes ou des allènes à l'aide d'une catalyse au cuivre.

L'hydroboration des alcynes internes (non terminaux) en présence d'un catalyseur au cuivre (I) et de diverses phosphines a été étudiée pour la formation de Z-vinylboronates trisubstitués (Schéma 13).^[38]

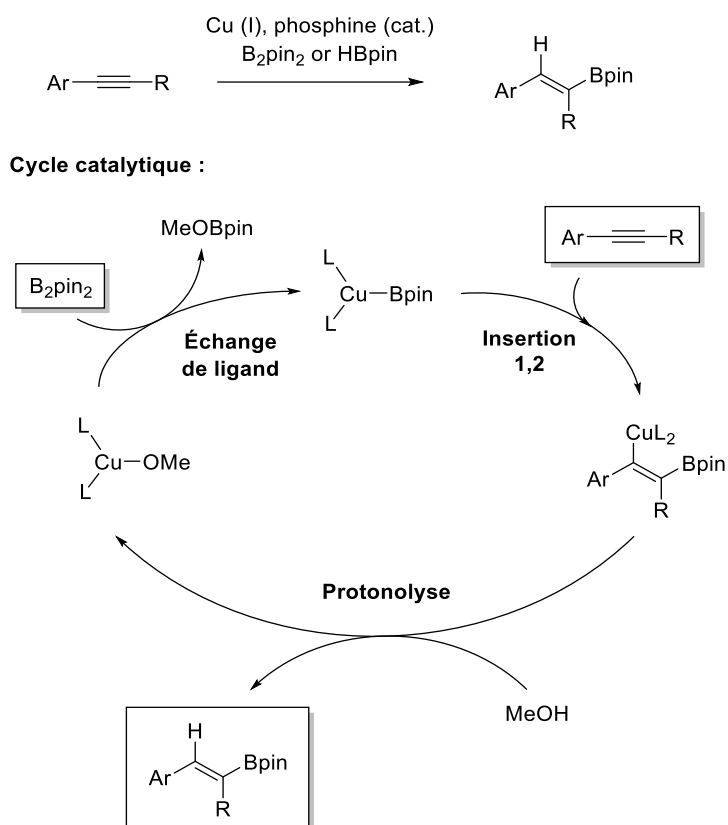
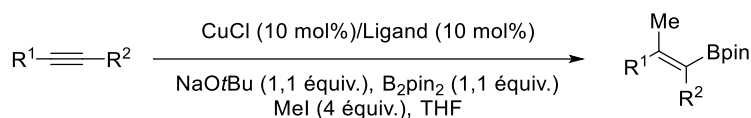


Schéma 13 : Hydroboration des alcynes internes par catalyse au cuivre (I) et son cycle catalytique

La réaction de carboboration permet, quant à elle, de synthétiser des vinylboronates tri- et tétrasubstitués. Le principe est de former une nouvelle liaison C-B ainsi qu'une liaison C-C, contrairement à la réaction d'hydroboration où l'on forme une nouvelle liaison C-H. La carboboration des alcynes peut être réalisée avec une catalyse au cuivre et en présence d'un électrophile (MeI) et d'une base (NaOtBu) (Schéma 14).^[39]



Cycle catalytique :

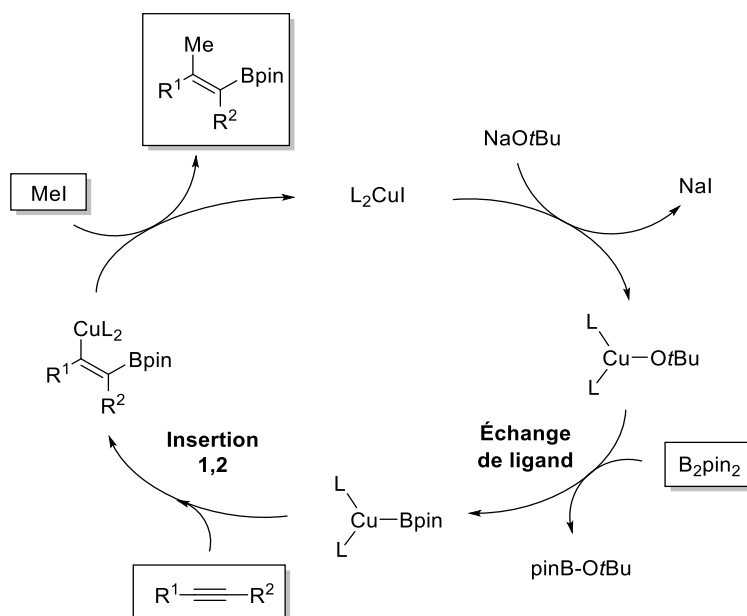


Schéma 14 : Carboboration des alcynes par une catalyse au cuivre (I) et son cycle catalytique

1.1.2.2 La réaction de borylation de Miyaura

Une autre voie de synthèse des vinylboronates est la réaction de borylation de Miyaura. Cette réaction induit un couplage croisé entre le *bis*(pinacolato)dibore (B_2pin_2) avec des halogénures de vinyloxy ou d'aryles en présence d'une catalyse au palladium (Pd^0) (Schéma 15).^[40]

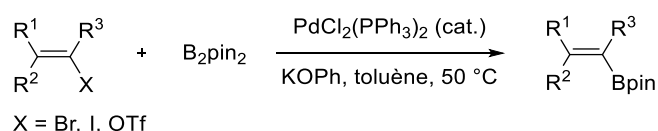
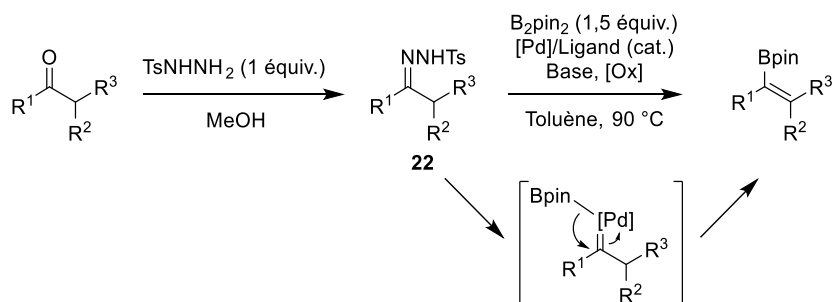


Schéma 15 : Réaction de borylation de Miyaura

L'avantage de cette réaction est qu'elle utilise des réactifs borés commercialement disponibles et à faible coût. Cependant, la majorité des halogénures ou triflates d'alcynes ne sont pas disponibles commercialement et leur synthèse requiert généralement l'utilisation de conditions acides ou basiques fortes.^[41]

Plus récemment, une méthode de borylation oxydative des *N*-tosylhydrazones (**22**) catalysée au palladium a été mise en œuvre (Schéma 16).^[42]



Mécanisme proposé :

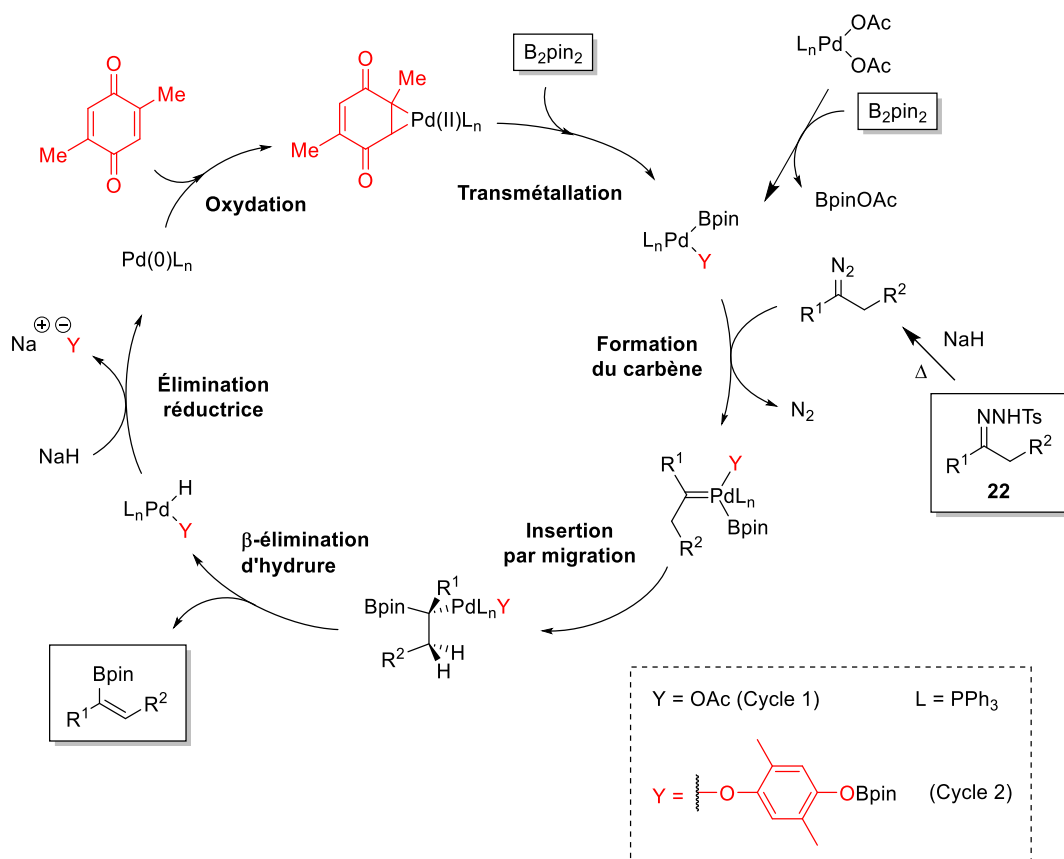
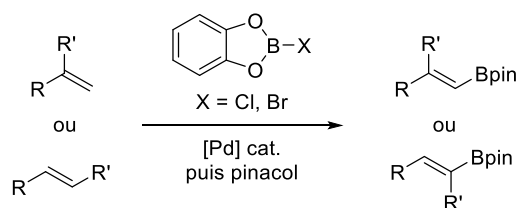


Schéma 16 : Mécanisme proposé pour la réaction de borylation oxydative des *N*-tosylhydrazones **22** catalysée au palladium

1.1.2.3 La réaction de boryl-Heck

Une réaction assez semblable est la réaction de boryl-Heck. Cette réaction s'inspire de la réaction de Heck dans laquelle un dérivé halogéné insaturé réagit avec un alcène en présence d'une base et d'une catalyse au palladium pour donner lieu à un alcène substitué.^[43] Dans le cas de la réaction de boryl-Heck, le dérivé halogéné est un halogénure borylé, par exemple un halogéno catécholborane (catBX) (Schéma 17).^[44]



Cycle catalytique :

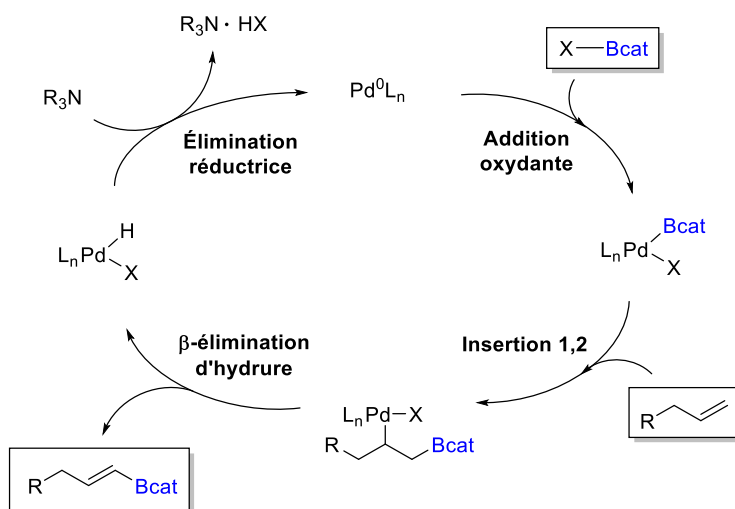


Schéma 17 : Réaction de boryl-Heck et son cycle catalytique

En comparaison avec la réaction de borylation de Miyaura ou d'hydroboration des alcynes, cette méthode utilise des alcènes classiques avec divers degrés de substitution, facilement synthétisables. Cependant, elle met en jeu des composés borés beaucoup plus rares et nettement plus chers.

1.1.2.4 La réaction de boron-Wittig

Une autre réaction pour la synthèse des vinylboronates qui a fortement été développée ces dernières années, est la boron-Wittig, une variante de la réaction de Wittig. Contrairement à la réaction de Wittig classique qui fait intervenir un sel de phosphonium en présence d'un aldéhyde ou d'une cétone, la boron-Wittig met en œuvre un *gem*-bis(boryl)alcane. Ce dernier est déprotoné pour donner un α -bis(boryl)carbanion (**23**) qui s'additionne sur des composés carbonylés permettant la formation de vinylboronates après une étape d'élimination B-O (Schéma 18).^[45]

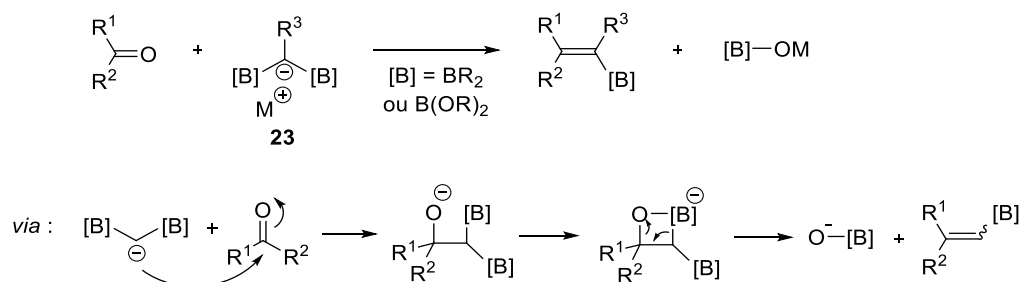


Schéma 18 : Réaction de boron-Wittig et son mécanisme général

Cette méthode a pour avantage, en comparaison avec les autres méthodes évoquées, de pouvoir être utilisée avec des aldéhydes et des cétones, qui sont des composés faciles d'accès. De plus, elle ne requiert pas l'utilisation de métaux de transition coûteux et utilise des réactifs facilement accessibles.

La réaction de boron-Wittig a été largement exploitée pour la synthèse des *trans*-vinylboronates (1,2-disubstitués), des vinylboronates 1,1-disubstitués ainsi que les vinylboronates trisubstitués. À titre d'exemples quelques réactions réalisées à l'échelle du gramme sont représentées au Schéma 19.^[45c]

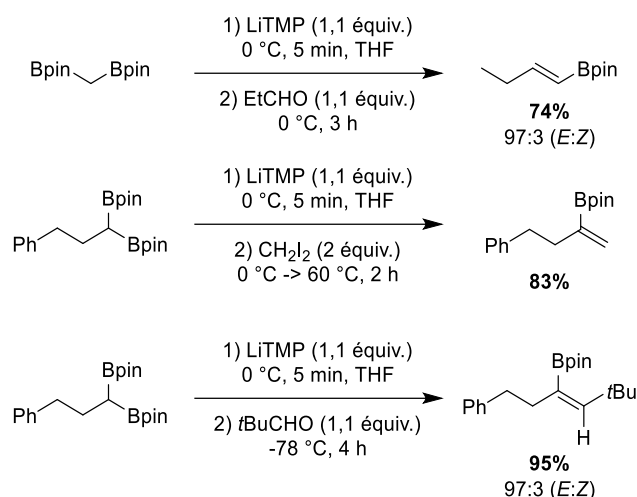


Schéma 19 : Synthèse de vinylboronates 1,2-disubstitués, 1,1-disubstitués et trisubstitués par la réaction de boron-Wittig

1.1.2.5 La métathèse croisée des oléfines

Finalement, une autre méthode intéressante est la métathèse croisée des oléfines (Schéma 20). Bien que l'hydroboration soit la méthode la plus commune pour la synthèse de vinylboronates, la préparation d'alcynes terminaux n'est pas toujours aisée *via* cette stratégie (Voir Chapitre 1.1.2.1.). Par ailleurs, les vinylboronates β,β -disubstitués ne peuvent pas être synthétisés *via* l'hydroboration d'alcynes. La métathèse croisée des oléfines est alors devenue une stratégie synthétique intéressante pour la génération d'alcènes hautement fonctionnalisés, notamment grâce au développement de catalyseurs au ruthénium.^[46] La métathèse croisée s'avère donc être une alternative intéressante à l'hydroboration des alcynes pour la préparation de vinylboronates.^[47]

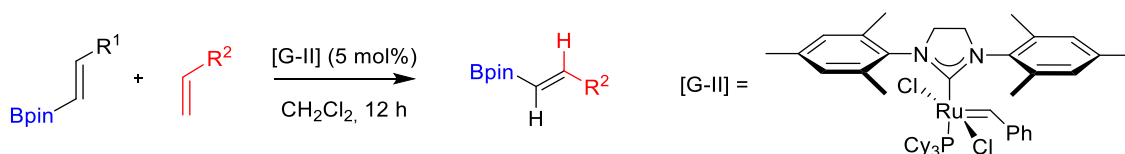


Schéma 20 : Réaction de la métathèse croisée des oléfines catalysée au ruthénium (Grubbs-II)

Toutes les méthodes décrites ci-dessus représentent des méthodes de synthèses efficaces des vinylboronates. Cependant, de nouvelles voies de synthèses continuent d'être explorées à ce jour. Notamment, des voies de synthèse *via* des catalyses avec des métaux plus abondants et peu chers comme le fer, par exemple.^[48]

1.2 Les réactions d'oléfination

Dans le cadre de ce travail, l'exploration de nouvelles méthodologies de synthèse des vinylboronates sera réalisée par le biais de deux méthodes d'oléfination. Les deux méthodologies envisagées sont la réaction de Wittig ainsi que la réaction d'oléfination de Julia modifiée. Les principes théoriques de ces deux méthodes sont détaillés ci-dessous.

1.2.1 La réaction de Wittig

La réaction de Wittig a été développée en 1954 par Georg Wittig. Celui-ci a, par ailleurs, reçu le prix Nobel en 1979 conjointement avec Herbert C. Brown pour « le développement de composés chimiques à base de phosphore et de bore, respectivement, en tant que réactifs importants dans la synthèse organique ».^[49]

La réaction de Wittig ou oléfination de Wittig est une réaction mettant en jeu un carbonyle, généralement un aldéhyde ou une cétone, avec un ylure de triphényl phosphonium, appelé réactif de Wittig, menant à l'oléfine correspondante et comme sous-produit de l'oxyde de triphénylphosphine **24** (Schéma 21).^[50]

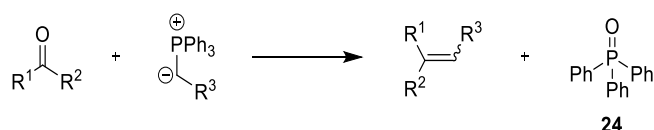


Schéma 21 : Schéma général de la réaction de Wittig

Le mécanisme de cette réaction a été largement étudié.^[51] À ce jour, le mécanisme accepté se déroule de la façon suivante (Schéma 22). Dans un premier temps, la réaction implique une cycloaddition [2+2] entre l'ylure de phosphonium et le carbonyle afin de former l'oxaphosphétane **25**. Dans un second temps, une pseudo-rotation de Berry est réalisée pour que la liaison C-P soit en position apicale afin de pouvoir se rompre. Finalement, l'élimination de l'oxyde de triphénylphosphine **24**, *via* un mécanisme concerté et stéréospécifique, permet de générer l'oléfine correspondante. Il est intéressant de noter que la formation de l'oxaphosphétane **25** est non-réversible et que c'est donc cette étape qui détermine la stéréosélectivité.

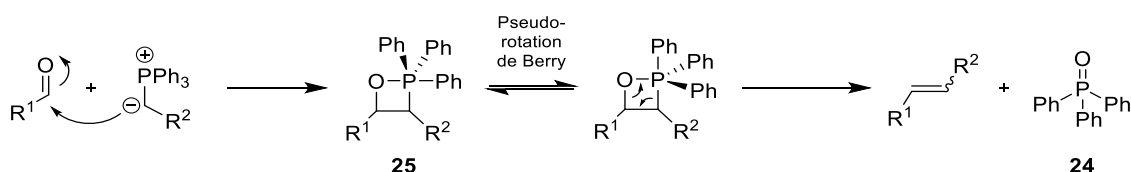


Schéma 22 : Mécanisme général de la réaction de Wittig

Il reste, cependant, un débat quant à la nature de la voie menant à la formation de l'oxaphosphétane. En effet, initialement, la voie proposée était un processus par étapes impliquant la formation d'un intermédiaire zwitterionique appelé bêtaïne par la formation d'une liaison C-C.^[51b] Néanmoins, un certain nombre d'expériences ont suggéré que la cycloaddition passe directement par un état de transition à quatre centres.^[52] Il a été démontré que dans le cas de la réaction de Wittig « salt-free », c'est-à-dire sans lithium, les intermédiaires bêtaïnes ne sont pas formés car ceux-ci ne sont jamais observés

spectroscopiquement. Cependant, en présence d'ions fortement coordinants, tels que le lithium, des intermédiaires bétaines peuvent être formés.^[53]

Un autre point important de la réaction de Wittig est la sélectivité *E/Z* de l'oléfine. En effet, cette stéréosélectivité peut être impactée par divers facteurs tels que la stabilisation de l'ylure, la nature des substituants du phosphore, le solvant ou encore la présence de sels (et plus spécifiquement les sels de lithium). Cependant, de manière générale, les ylures non-stabilisés ($R = \text{alkyle}$) conduisent majoritairement à l'oléfine *Z*, tandis que les ylures stabilisés ($R = \text{CO}_2R$) induisent majoritairement l'oléfine *E*. Les ylures semi-stabilisés ($R = \text{aryle}$) fournissent généralement un mélange d'oléfines *Z* et *E*.^[54]

Sur base de résultats expérimentaux, le modèle suivant a été avancé par Vedejs pour expliquer la sélectivité *E/Z* de la réaction de Wittig « salt-free ».^[54]

Dans le cas des ylures non-stabilisés, ce sont les interactions stériques 1,2 et 1,3 qui régissent la formation préférentielle de l'alcène *Z* (Schéma 23). En effet, dans le cas du TS *cis*, la torsion du TS induit la diminution des interactions 1,3 tout en diminuant également les interactions 1,2 permettant ainsi la formation de l'alcène *Z* préférentiel. Tandis que dans le TS *trans*, la torsion du TS n'est pas favorable car si elle diminue les interactions 1,3, elle augmente parallèlement les interactions 1,2, ce qui explique pourquoi la formation de l'alcène *E* est moins favorable.

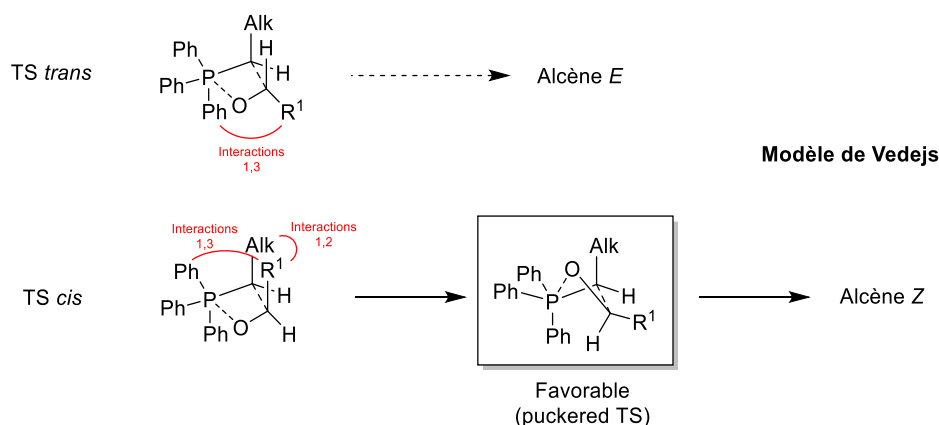


Schéma 23 : Modèle de Vedejs des structures du TS pour justifier la sélectivité dans le cas des ylures non-stabilisés

En ce qui concerne les ylures stabilisés, des calculs théoriques ont montré que la forte sélectivité pour l'alcène *E* peut être expliquée par l'influence des interactions dipôle-dipôle (Schéma 24).^[54] En effet, l'ajout d'un groupement capteur induit la formation d'un nouveau dipôle. Dans le cas du TS *trans*, l'orientation des dipôles est optimale pour une interaction dipôle-dipôle favorable ce qui conduit à la formation de l'alcène *E*. Ce n'est pas le cas dans le TS *cis*, dans lequel l'application d'une torsion afin de diminuer les interactions 1,2, induit une interaction dipôle-dipôle défavorable. Cela explique la sélectivité pour l'alcène *E* dans le cas des ylures stabilisés.

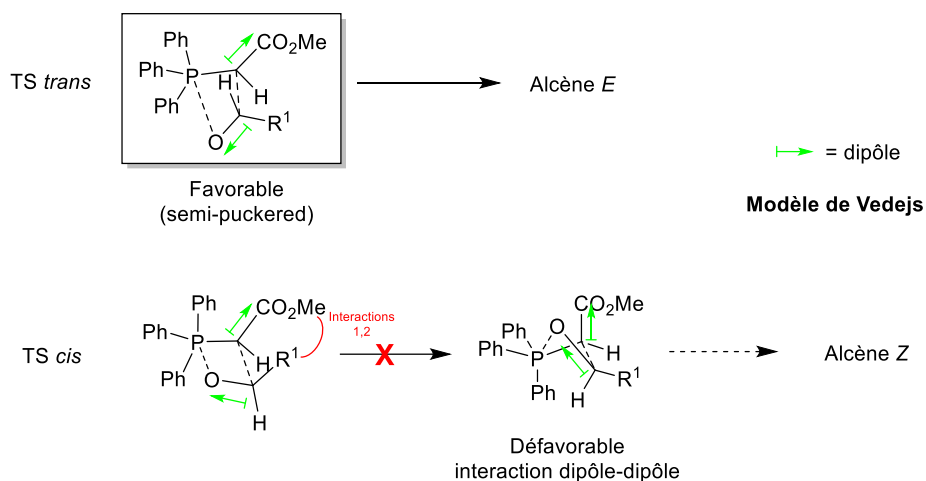


Schéma 24 : Modèle de Vedejs des structures du TS pour justifier la sélectivité dans le cas des ylures stabilisés

1.2.2 L'oléfination de Julia

1.2.2.1 Julia classique

L'oléfination de Julia, connue également sous le nom de Julia-Lythgoe, est utilisée en synthèse organique pour la synthèse d'oléfines.^[55] Cette réaction consiste à faire réagir une phénylsulfone **26** avec des carbonyles, aldéhydes ou cétones, pour donner l'oléfine correspondante après une étape d'élimination réductrice par un amalgame de sodium ou Sml_2 . Le mécanisme de cette réaction est décrit au Schéma 25.

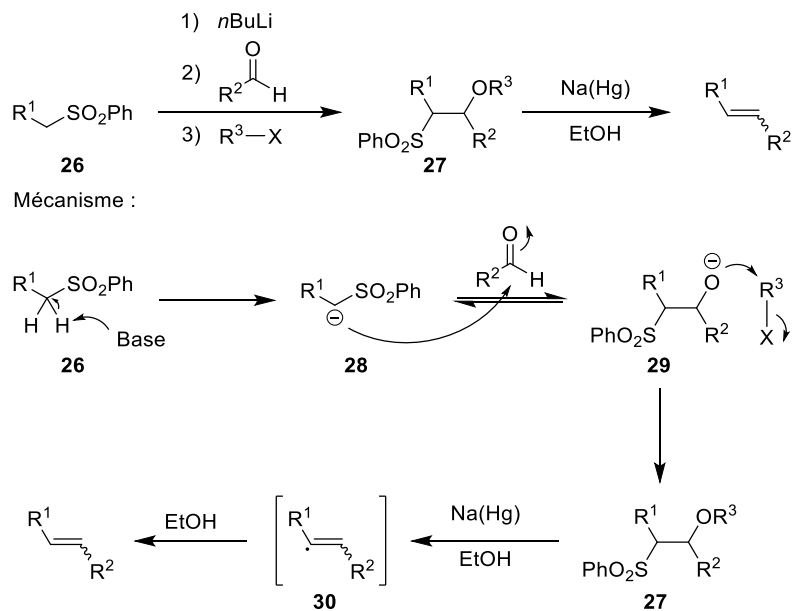


Schéma 25 : Réaction de Julia-Lythgoe et son mécanisme général

Dans un premier temps, la phénylsulfone **26** est déprotonée par une base (*n*BuLi) afin de former l'anion **28** correspondant. Celui-ci peut alors attaquer l'aldéhyde et ainsi former un alcoolate **29**. Cet alcoolate est ensuite piégé pour donner un intermédiaire stable **27**. Il s'en suit une réduction par un amalgame de sodium. Le mécanisme de cette étape n'est pas totalement élucidé mais il a été démontré que celui-ci passait par un radical vinylique **30**.^[56] L'alcène est finalement obtenu par protonation avec EtOH.

Cette réaction se déroule donc en deux étapes et fait intervenir un amalgame de sodium, ce qui est un inconvénient non négligeable de cette réaction dû à la toxicité du mercure.

Pour contourner les inconvénients de cette réaction, l'utilisation d'une variante appelée Julia modifiée a été développée.

1.2.2.2 Julia modifiée

L'oléfination de Julia modifiée est une version dite « one-pot » de la réaction de Julia classique (Schéma 26). Cette méthode est polyvalente, tolérante à une large gamme de groupements fonctionnels et est réalisée dans des conditions douces. Elle est également populaire pour sa généralement haute sélectivité envers la formation des oléfines *E*.^[57]

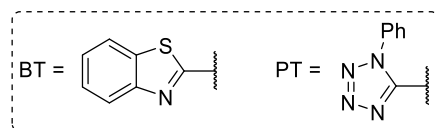
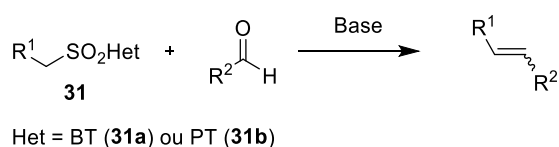


Schéma 26 : Schéma générale de la réaction de Julia modifiée

Lors de cette réaction, le groupement phényle utilisé dans la réaction de Julia classique, est remplacé par divers hétérocycles. Les hétérocycles classiquement utilisés pour les oléfinations de Julia modifiée sont le groupement benzothiazole (BT, Julia-Silvestre) ou le groupement 1-phényl tétrazole (PT, Julia-Kocienski).^[58] L'utilisation de ces groupements hétérocycliques modifie fortement la voie réactionnelle. En effet, dans ce cas-ci, l'étape d'élimination réductrice par un amalgame de sodium n'est plus nécessaire. Le mécanisme de la réaction consiste en la déprotonation de la sulfone **31a** contenant le groupement hétérocyclique par une base (LDA, LiHMDS, KHMDS, ...) afin de générer un carbanion qui permet l'attaque nucléophile sur le carbonyle (aldéhyde ou cétone). Cette première étape induit la formation d'un intermédiaire alcoolate **32** qui peut alors subir un réarrangement de Smiles, *via* un état de transition spiro **33**, pour former le sel de sulfinate **34**. Ce dernier, par élimination de dioxyde de soufre (SO₂) et de benzothiazolate de lithium **35**, génère l'alcène désiré (Schéma 27).^[58]

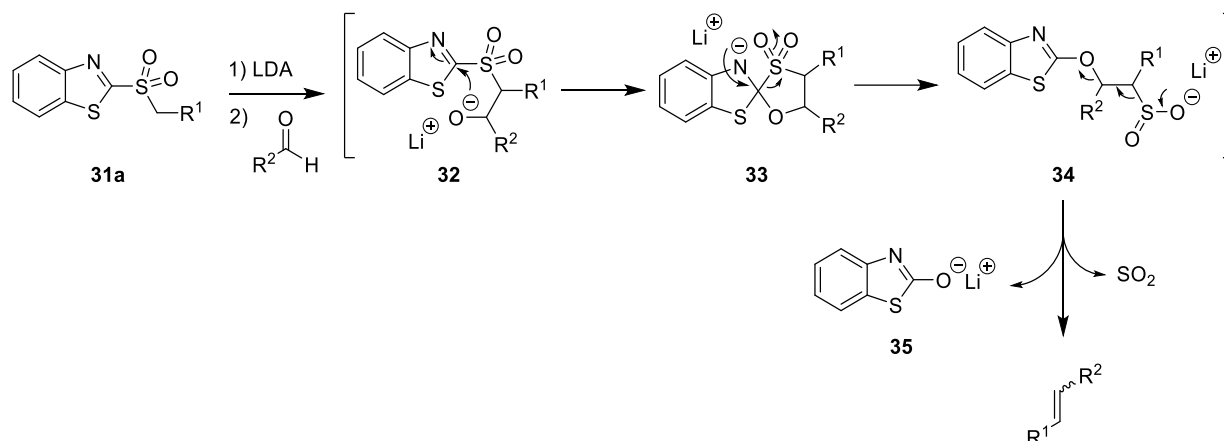


Schéma 27 : Mécanisme de la réaction de Julia modifiée avec le groupement benzothiazoyle

Il s'agit, dès lors, de deux méthodologies (Wittig et Julia modifiée) bien connues pour la synthèse d'oléfines. Dans ce travail, diverses tentatives seront explorées afin de rendre ces méthodes « borylantes » afin de permettre la formation de vinylboronates au départ de divers composés carbonylés tels que des aldéhydes, cétones, esters et lactones.

1.3 Travaux précédents du groupe

Récemment, le groupe du Professeur Raphael Robiette a mis en place un programme de recherche visant le développement de stratégies de synthèse d'*exo*-glycols borylés. Ce programme est réalisé en collaboration avec les Professeurs G. Berionni (UNamur) et S. Vincent (UNamur).

Les glycols sont des dérivés de sucres insaturés constituant une grande famille de synthons chiraux polyhydroxylés (Figure 4). Ceux-ci sont largement exploités comme intermédiaires synthétiques dans la synthèse de produits naturels et comme molécules finales pour des applications biochimiques.^[59] Bien que les *endo*-glycols aient déjà été largement étudiés, la chimie et la biologie des *exo*-glycols sont restées inexplorées jusqu'à récemment. Par ailleurs, leur synthèse et leur utilisation dans des applications biochimiques font l'objet d'un intérêt croissant de la part des chercheurs.^[60]

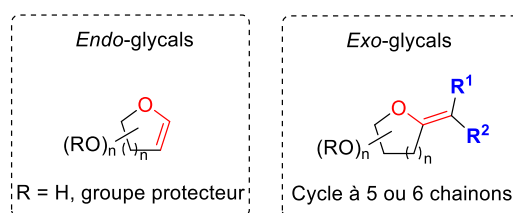


Figure 4 : Structure générale des *endo*- et *exo*-glycols

De nos jours, la synthèse stéréosélective d'*exo*-glycols tri- ou tétrasubstitués reste un défi et aucune méthodologie générale n'existe.^[59,60] Dans cette optique, la synthèse d'*exo*-glycols borylés pourrait être une option intéressante pour la fonctionnalisation des *exo*-glycols. Cependant, dans la littérature, seul un exemple met en avant l'interaction de la chimie du bore avec les glycols et elle concerne un *endo*-glycol à 6 chaînons.^[61] Néanmoins, à ce jour, aucune synthèse d'*exo*-glycols borylés n'a été rapportée.

En conséquence, notre laboratoire a pour objectif de développer des méthodologies pour la synthèse d'*exo*-glycols borylés. Dans ce contexte, Julien Janssens a exploré la possibilité de préparer des *exo*-glycols borylés en utilisant les réactions de boron-Wittig et de Peterson.

1.3.1 La réaction de boron-Wittig

Le fonctionnement de cette réaction a préalablement été décrite au point 1.1.2.4..

Au début de ses recherches, J. Janssens s'est inspiré des travaux récents de O. Grygorenko.^[62] Celui-ci a exploité la boron-Wittig afin d'obtenir des alcènes borylés tétrasubstitués (Schéma 28).

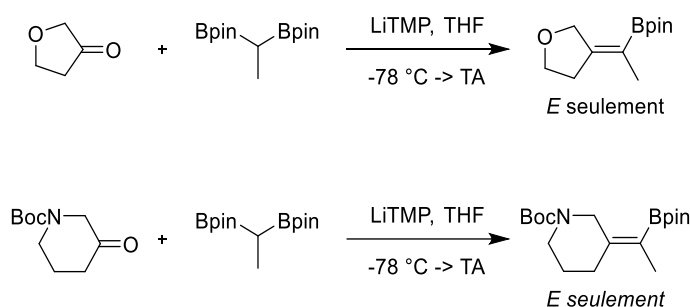


Schéma 28 : Synthèse d'alcènes borylés tétrasubstitués par la réaction de boron-Wittig

L'idée a été de transposer cette méthodologie à la chimie des *exo*-glycols. Pour cela, la réaction proposée est celle décrite au Schéma 29.

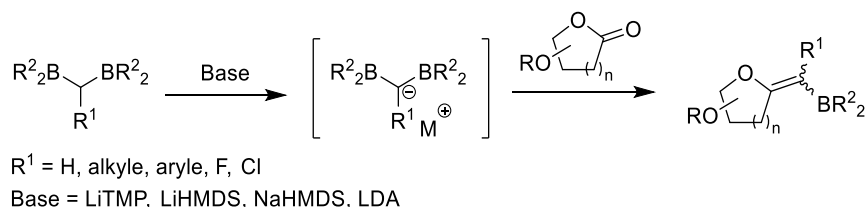


Schéma 29 : Méthodologie de boron-Wittig pour la synthèse d'*exo*-glycols borylés

Dès lors, la première étape a été d'obtenir le réactif de départ de la boron-Wittig, à savoir, le *gem*-bis(boryl)alcane **37** (BCB). Pour cela, J. Janssens est parti du diiodométhane **36b** sur lequel il a ajouté un réactif de Grignard (*i*PrMgCl). Ce dernier est alors borylé pour former le BCB **37** selon des conditions de Barbier (Schéma 30). Il a été possible d'obtenir un rendement isolé de 79% sur une échelle multi-gramme.

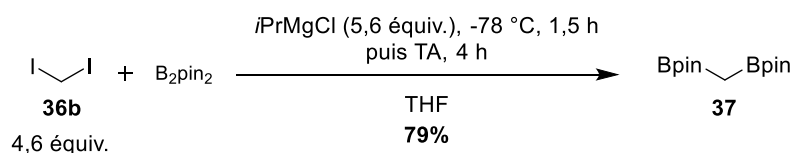


Schéma 30 : Synthèse du BCB **37** en conditions de Barbier

La seconde étape a consisté à engager ce substrat **37** dans la réaction de boron-Wittig. Pour cela, de nombreuses conditions ont été testées en faisant varier divers paramètres tels que le solvant de réaction, les équivalents en BCB et les équivalents en lactone. Néanmoins, jusqu'à présent, les tentatives n'ont pas donné de résultats concluants sur les lactones. En effet, le produit principal **38** observé lors de cette réaction est issu d'une réaction secondaire compétitive qui est l'ouverture de cycle de la lactone (Schéma 31).^[45a]

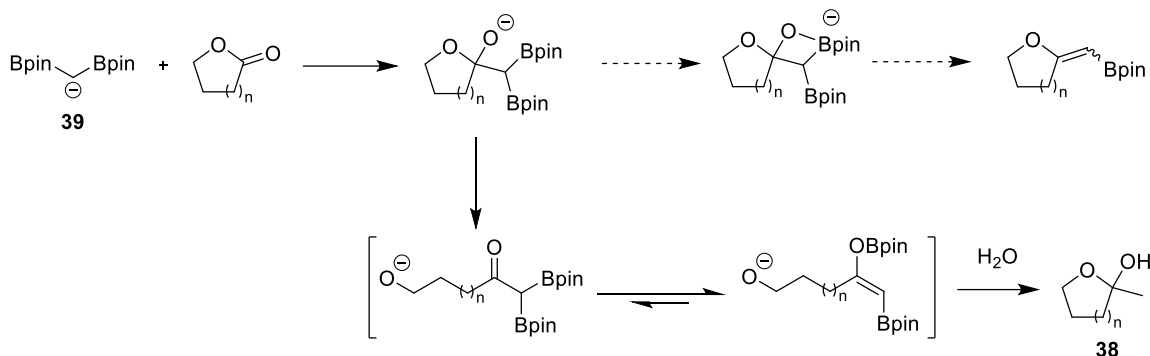


Schéma 31 : Réaction compétitive d'ouverture de cycle de la lactone

Dans l'optique d'améliorer la réaction, plusieurs tests ont été effectués afin de vérifier l'efficacité des différentes étapes de la réaction. Par ailleurs, il a été montré que la formation de l'anion **39** à partir du BCB **37** était efficace et n'était pas le problème de la réaction. Afin de démontrer cela, une réaction, dans des conditions optimisées, en présence de TMSCl a été réalisée pour capter l'anion **39** formé (Schéma 32).

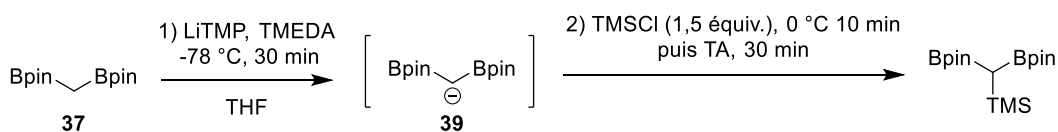


Schéma 32 : Optimisation de la réaction de déprotonation du BCB **37**

1.3.2 L'oléfination de Peterson

Une autre méthodologie explorée par J. Janssens est l'oléfination de Peterson. Il s'agit d'une réaction entre un carbanion α -silylé **40** avec des carbonyles (aldéhydes ou cétones) pour former des alcènes après élimination de Si-O (Schéma 33).^[63]

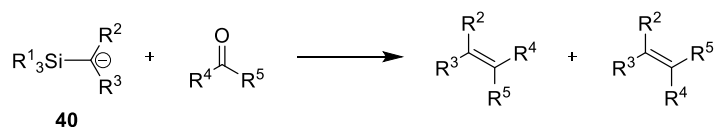


Schéma 33 : Schéma général de la réaction d'oléfination de Peterson

Le mécanisme de cette réaction passe par un intermédiaire β -hydroxysilane **41**. Cette réaction est intéressante car elle permet la formation d'alcènes *cis* et *trans* à partir du même intermédiaire **41** (Schéma 34). En effet, lorsque cette réaction est traitée en milieu acide, celle-ci donne lieu à une élimination *anti*. Tandis que lorsque cette réaction est réalisée en milieu basique, le mécanisme passe par une élimination *syn* (Schéma 34).^[63]

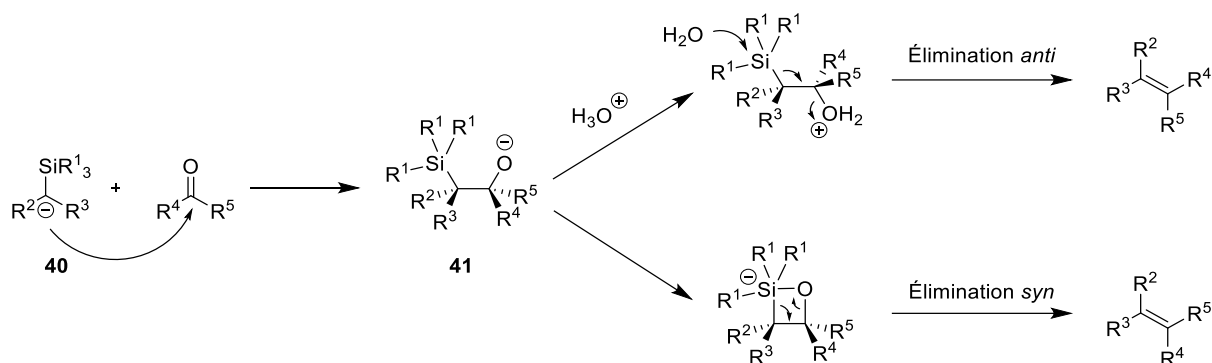


Schéma 34 : Mécanisme de la réaction d'oléfination de Peterson en milieu acide et en milieu basique

L'idée est alors de convertir le réactif de départ en un réactif *gem*-borylsilylalcane. Cette méthodologie a déjà été exploitée dans un exemple spécifique par Matteson (Schéma 35a), qui observe l'élimination de Si-O (réaction de Peterson), et par Fernández (Schéma 35b), qui observe l'élimination B-O (boron-Wittig).^[64]

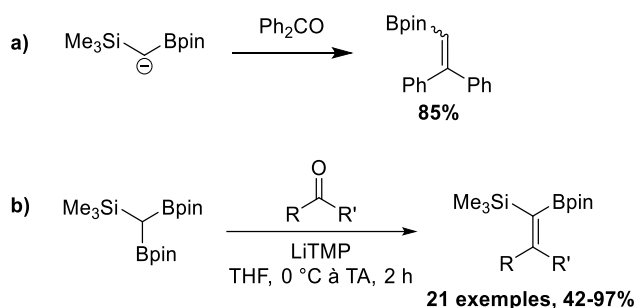


Schéma 35 : Synthèse de vinylboronates par la réaction d'oléfination de Peterson : a) travaux de Matteson ; b) travaux de Fernández

Il y a donc une compétition entre la réaction d'oléfination de Peterson et la réaction de boron-Wittig. Des études de chemosélectivité concernant la substitution du carbone central du réactif ont déjà été publiées à ce sujet par Aggarwal.^[65] Cependant, aucune étude n'a été entreprise sur la modification de la nature des groupements borés et silylés. Afin de mener une telle étude, J. Janssens travaille sur la synthèse de divers *gem*-borylsilylalcanes (Figure 5).

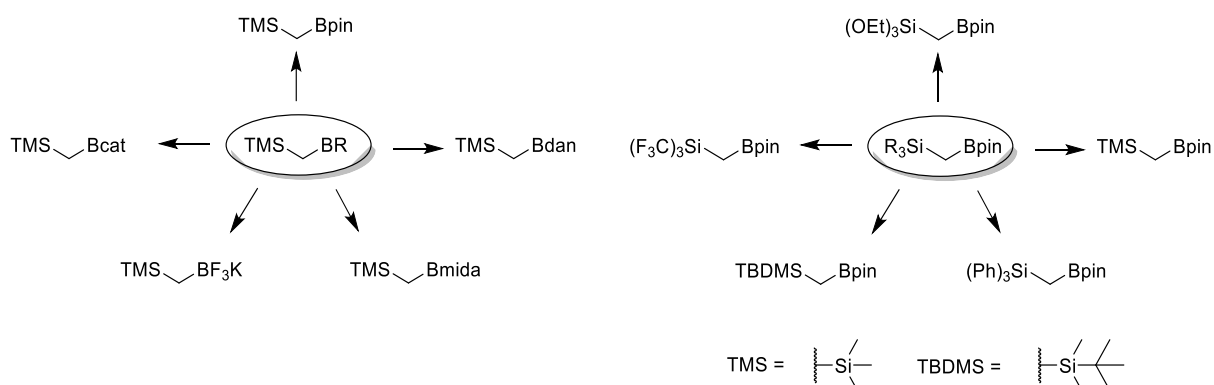


Figure 5 : Exemples de *gem*-borylsilylalcanes en faisant varier les groupements borés et les groupements silylés

Précédemment à cette étude de chemosélectivité, J. Janssens a d'abord exploré la réaction d'oléfination de Peterson borylante selon des conditions inspirées de Fernández (Schéma 36).^[64b]

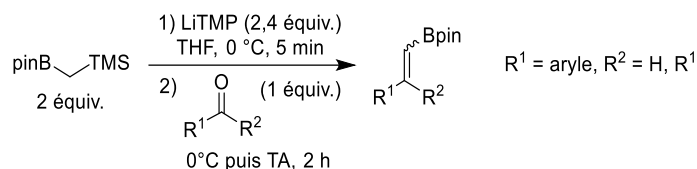


Schéma 36 : Conditions générales de la réaction de Peterson pour la synthèse de vinylboronates

D'après celles-ci, un scope plus général a été établi sur des aldéhydes et des cétones symétriques en faisant varier les différents groupements aromatiques en position *para* (Tableau 1).

Entrée	R ¹	R ²	Rapport sélectivité (E:Z)	Rendement (%) ^a	Sélectivité boron-Wittig : Peterson
1	Ph	H	1 : 2	56	0 : 100
2	4-MePh	H	1 : 2	58	0 : 100
3	4-MeOPh	H	1 : 2,5	63	0 : 100
4	4-F ₃ CPh	H	1 : 2	61	0 : 100
5	Ph	Ph	/	63	0 : 100
6	4-MePh	4-MePh	/	58	0 : 100
7	4-MeOPh	4-MeOPh	/	63	0 : 100
8	4-F ₃ CPh	4-F ₃ CPh	/	38	0 : 100

^a Rendements calculés sur le mélange brut par RMN ¹H avec un standard interne.

Tableau 1 : Scope de la synthèse de vinylboronates di- et trisubstitués via la réaction d'oléfination de Peterson

Des tests préliminaires ont également été réalisés avec une γ -butyrolactone **42** et le 1,1,1-bisborylsilyle mais aucun résultat concluant n'a pu être obtenu à ce jour (Schéma 37).

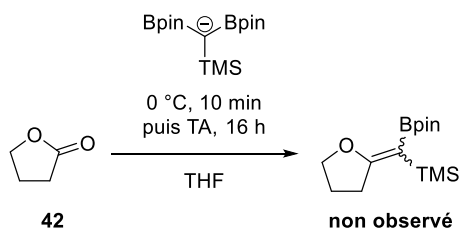


Schéma 37 : Synthèse d'un vinylboronate à partir de la γ -butyrolactone **42** selon la réaction d'oléfination de Peterson

Dès lors, jusqu'à présent, aucune des méthodologies employées (boron-Wittig et Peterson) n'a permis d'obtenir des *exo*-glycols borylés. Il est donc impératif d'explorer d'autres voies afin d'atteindre cet objectif. C'est dans cette optique que les réactions de Wittig et de Julia modifiée seront explorées dans ce travail.

2 Objectifs et stratégies

Ce projet s'inscrit dans le cadre d'une démarche globale visant le développement de la synthèse d'*exo*-glycols borylés. Cependant, jusqu'à présent aucune méthodologie rapportée n'a permis la synthèse des *exo*-glycols borylés.

Dès lors, l'objectif global de ce travail est de développer des méthodologies de Wittig et de Julia modifiée borylantes afin d'obtenir des vinylboronates, en les appliquant à des cétones et des aldéhydes. Dans un second temps, ces méthodologies pourront être appliquées à des lactones (ou esters) pour l'obtention d'*exo*-glycols borylés.

Pour cela, nous avons décidé d'exploiter la réaction de Wittig et la réaction de Julia modifiée. Ces deux méthodologies ont été choisies car celles-ci ont déjà été décrites pour la synthèse d'*exo*-glycols incluant des dérivés de sucre.^[66] Elles s'inscrivent donc parmi les réactions d'oléfination permettant la synthèse d'*exo*-glycols à partir de lactones (Schéma 38).

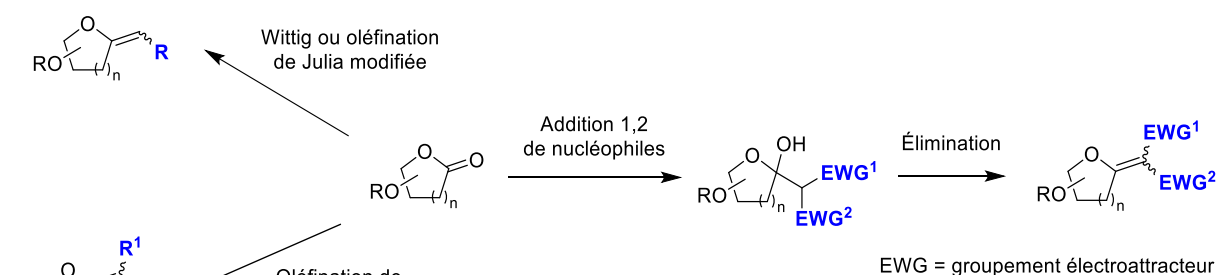
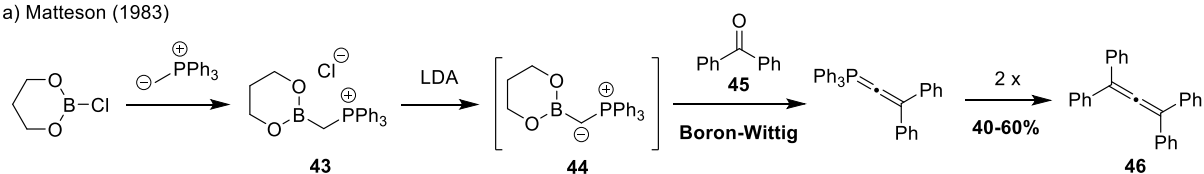


Schéma 38 : Stratégies pour la synthèse d'*exo*-glycols substitués ($n = 1, 2$)

Cependant, d'après une recherche bibliographique, aucun exemple d'oléfination borylante utilisant un réactif de Wittig ou de Julia modifiée borylé n'a été rapporté. De plus, aucun réactif borylé pour la réaction de Julia modifiée n'est connu à ce jour, et seulement deux articles décrivant l'utilisation de sel de phosphonium borylé et leur réaction avec un groupement carbonyle ont été trouvés. Dans le premier cas, la déprotonation du sel de phosphonium **43** par la base lithiée (LDA) permet la formation de l'ylure de phosphonium **44** (Schéma 39a).^[64a] Celui-ci réagit alors avec la benzophénone **45** *via* une réaction de boron-Wittig menant finalement à un allène **46**. Dans le second cas, la base ne déprotone pas le sel de phosphonium **47b** mais attaque directement l'atome de bore conduisant à une déborylation et à la formation d'un ylure de méthylène de phosphonium **48** (Schéma 39b).^[67] Ce résultat est surprenant, étant donné l'utilisation d'une base très encombrée (LiHMDS), mais nous en discuterons plus tard. Finalement, l'ylure réagit alors avec le composé carbonyle **49** pour donner l'oléfine **50** correspondante.

a) Matteson (1983)



b) Srebnik (2002)

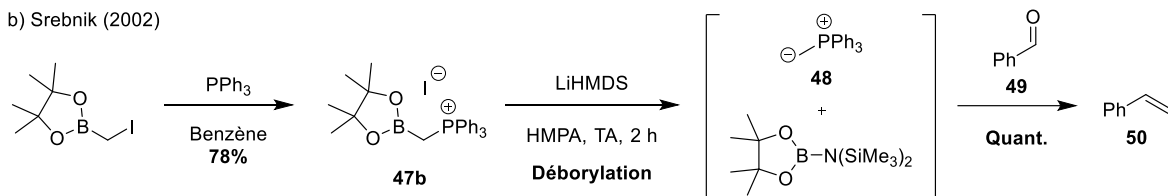


Schéma 39 : Exemples extraits de la littérature utilisant des sels de phosphonium borylés

Ces deux exemples montrent l'importance de pouvoir empêcher l'addition de nucléophiles sur l'atome de bore, afin d'éviter les réactions de boron-Wittig (voir Schéma 39a) et de déborylation (voir Schéma 39b). En conséquence, la stratégie envisagée est (1) d'utiliser des bases non nucléophiles telles que le LiTMP (cette stratégie a été utilisée avec succès dans les réactions boron-Wittig)^[68] et (2) de synthétiser et de tester dans la réaction de Wittig des sels de phosphonium borylés avec des groupements borylés non ou peu électrophiles tels que BF_3K , Bdan et Bmida (Schéma 40).

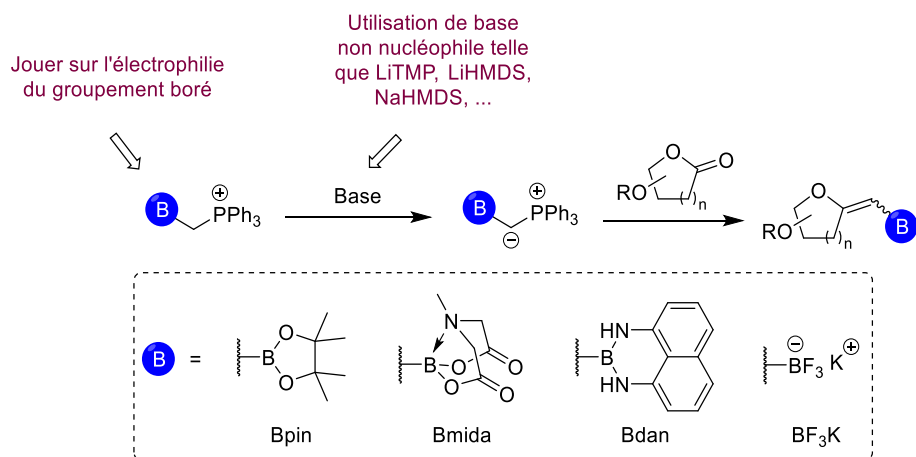


Schéma 40 : Stratégie envisagée pour la synthèse d'exo-glycals borylés

L'objectif de ce travail sera donc double (Schéma 41). En effet, le premier objectif sera de développer et d'optimiser la synthèse des précurseurs borylés nécessaires pour les réactions d'oléfination. Le second objectif sera d'engager ces substrats en réaction avec divers carbonyles de référence (aldéhydes et cétones) selon les deux différentes méthodologies, à savoir les réactions de Wittig et de Julia modifiée, afin de former les vinylboronates (**21**) correspondants.

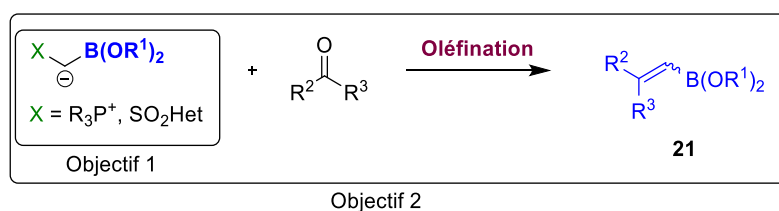


Schéma 41 : Objectifs de ce travail

3 Résultats et discussions

Cette partie sera divisée en deux grandes sections distinctes (Schéma 42) : La première (Point 3.1.) abordera nos résultats, ainsi que les discussions qui en découlent, concernant la méthodologie de la réaction de Wittig tandis que la seconde (Point 3.2.) traitera des résultats et les discussions en lien avec la réaction de Julia modifiée.

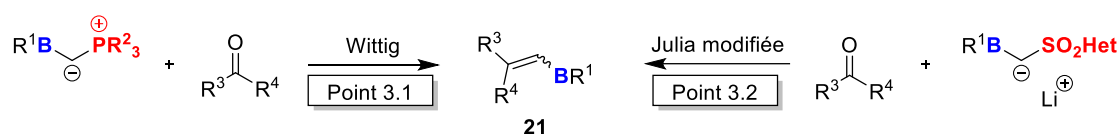


Schéma 42 : Les deux stratégies abordées dans cette partie

3.1 Voie de la réaction de Wittig

La première méthodologie envisagée dans ce travail est la voie exploitant la réaction de Wittig. L'idée de cette stratégie est donc d'adapter la réaction de Wittig en une version 'borylante', permettant la formation de vinylboronates (**21**) (Schéma 43). Le point de départ de cette stratégie est le développement et l'optimisation de la synthèse des α-haloboronates (**51**). Dans un second temps, l'ajout d'une phosphine telle que la triphénylphosphine (PPh₃) devrait permettre la formation des sels de phosphonium borylés (**47**) correspondants. Finalement, ces derniers seront engagés avec divers composés carbonylés (aldéhydes et cétones) afin de mener à la formation des vinylboronates (**21**) correspondants.

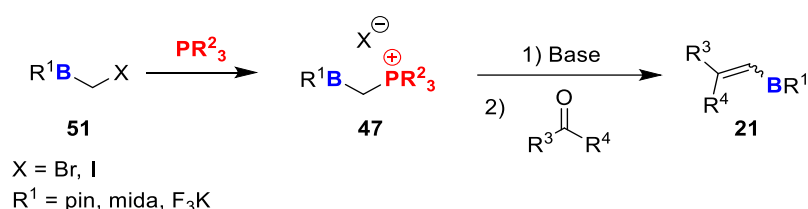


Schéma 43 : Stratégie envisagée pour la voie de la réaction de Wittig borylante

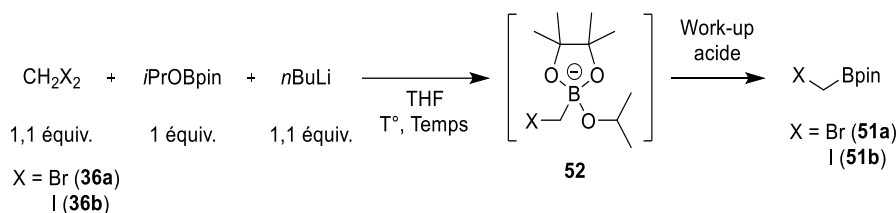
À cette fin, divers groupements partants halogénés seront envisagés tels que le brome et l'iode. La nature des groupements borés sera également explorée à travers l'utilisation de l'ester boronique de pinacol (Bpin), du boronate dérivé de l'acide *N*-méthyliminodiacétique (Bmida) ou encore des sels de trifluoroborate de potassium (BF₃K).

3.1.1 Étape 1 : Synthèse des α-haloboronates

La première étape de cette voie synthétique consiste à synthétiser les α-haloboronates (**51**). Pour cela, diverses réactions ont été explorées.

La première réaction qui a été mise en place est inspirée des travaux de Renaud (Tableau 2).^[69] Dans cette réaction, l'utilisation de *n*-butyllithium (*n*BuLi) permet d'engendrer la formation d'une espèce nucléophile, un organolithien, *via* un échange halogène-métal à partir du dihalogénométhane **36**. Cet organolithien généré *in situ* peut alors venir substituer le groupement isopropoxy de l'*i*PrOBpin, *via* la formation d'un intermédiaire tétravalent **52** du bore, pour former l'α-haloboronate (**51**) correspondant en libérant de l'isopropanol après un work-up acide.

L'impact de plusieurs paramètres sur la réactivité a été investigué afin d'optimiser au mieux le rendement. Les résultats sont résumés dans le Tableau 2.



Entr\u00e9e	Nature de X	Temps (h)	Temp\u00e9rature	Work-up (H ₂ SO ₄ /MeOH)	Rendement (%) ^a
1	I	3	TA	exc\u00e8s	1
2	I	16	-78 \u00b0C \u2192 TA	0,5 \u00e9quiv.	23
3	I	16	TA	0,5 \u00e9quiv.	40
4	Br	3	TA	0,5 \u00e9quiv.	Traces

^a Les rendements ont \u00e9t\u00e9 calcul\u00e9s sur le m\u00e9lange brut par RMN ¹H avec un standard interne.

Tableau 2 : Conditions test\u00e9es pour la synth\u00e8se des α -haloboronates **51** selon Renaud

D'apr\u00e8s ces r\u00e9sultats, lorsque la r\u00e9action se d\u00e9roule \u00e0 temp\u00e9rature ambiante pendant 3 heures, seules des quantit\u00e9s infimes du produit d\u00e9sir\u00e9 **51** sont observ\u00e9es (< 5%). Ce r\u00e9sultat est similaire peu importe la nature du groupement partant (Entr\u00e9es 1 et 4, Tableau 2). De plus, quand le quench est r\u00e9alis\u00e9 avec un large exc\u00e8s d'acide, une quantit\u00e9 non n\u00e9gligeable de pinacol est g\u00e9n\u00e9r\u00e9e (Entr\u00e9e 1, Tableau 2). Cela peut \u00eatre expliqu\u00e9 par l'hydrolyse en acide boronique du produit d\u00e9sir\u00e9 **51b**. Lorsque la r\u00e9action est lanc\u00e9e \u00e0 -78 \u00b0C tout en laissant revenir \u00e0 temp\u00e9rature ambiante pendant la nuit, une conversion incompl\u00e8te du r\u00e9actif halog\u00e9n\u00e9 **36b** est observ\u00e9e (Entr\u00e9e 2, Tableau 2). Finalement, le meilleur r\u00e9sultat a \u00e9t\u00e9 obtenu lorsque la r\u00e9action a \u00e9t\u00e9 agit\u00e9e pendant une nuit \u00e0 temp\u00e9rature ambiante (40%, Entr\u00e9e 3, Tableau 2). Un produit secondaire non identifi\u00e9e a cependant \u00e9t\u00e9 observ\u00e9 \u00e0 un d\u00e9placement chimique de 1,84 ppm. Par ailleurs, il est int\u00e9ressant de noter que les produits d\u00e9sir\u00e9s **51** (X = I ou Br) sont volatils, il est donc important de ne pas les s\u00e9cher sous pression r\u00e9duite pendant un laps de temps trop \u00e9lev\u00e9 pour \u00e9viter les pertes.

D\u00e8s lors, les r\u00e9sultats obtenus au cours de cette premi\u00e8re r\u00e9action ne sont pas satisfaisants. Les rendements sont, au mieux, modestes, sans compter que le brut obtenu n\u00e9cessiterait une purification. D'autres r\u00e9actions pour la synth\u00e8se des α -haloboronates (**51**) ont alors \u00e9t\u00e9 envisag\u00e9es.

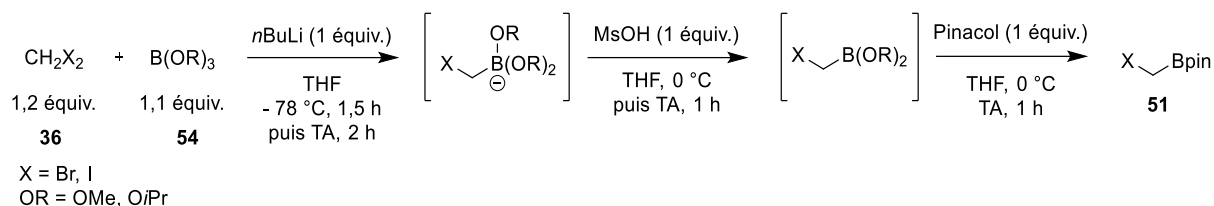
Dans un premier temps, une tentative a \u00e9t\u00e9 r\u00e9alis\u00e9e pour former les α -haloboronates (**51**) par l'interm\u00e9diaire d'un r\u00e9actif de Grignard **53**. Cette m\u00e9thodologie a d\u00e9j\u00e0 \u00e9t\u00e9 utilis\u00e9e dans notre laboratoire par J. Janssens pour la synth\u00e8se du BCB **37**, qui est le r\u00e9actif pour la r\u00e9action de boron-Wittig. L'id\u00e9e est donc d'ajuster les \u00e9quivalents de magn\u00e9sium afin d'\u00e9viter la double borylation. La r\u00e9action utilis\u00e9e est d\u00e9crite au Sch\u00e9ma 44. Cette r\u00e9action a directement \u00e9t\u00e9 r\u00e9alis\u00e9e sur le d\u00e9riv\u00e9 brom\u00e9 **36a** car les r\u00e9actifs de Grignard iod\u00e9s sont plus sensibles aux r\u00e9actions secondaires, comme par exemple la r\u00e9action de couplage de Wurtz.

Tout d'abord, la réaction au départ de diiodométhane (**36b**) mène, au mieux, à des faibles rendements (Entrées 1 à 3, Tableau 3). Une analyse RMN ¹H avec un standard interne, le téréphtalate de diméthyle, nous indique un rendement brut de 49% (Entrée 2, Tableau 3). Les conditions testées n'ont permis qu'une conversion partielle du diiodométhane, dont l'excès doit être éliminé. La purification de l' α -iodoboronate **51b** par chromatographie par colonne sur gel de silice engendre une perte non négligeable de produit menant à un rendement très faible (3%, Entrée 1, Tableau 3). Il a également été constaté que lorsque le produit iodé **51b** est purifié par distillation sous pression réduite,¹ le produit change de couleur (Entrée 2, Tableau 3). En effet, comme cela a déjà été décrit dans la littérature, les vapeurs de ce composé **51b** sont sensibles à la lumière.^[69] Certaines des fractions de distillation étaient également contaminées par du diiodométhane. Dès lors, l'idée a été d'utiliser un court pad de silice afin d'éliminer l'excès de réactif iodé **36b**, suivi par une distillation sous pression réduite à l'abri de la lumière (le système a été isolé au maximum de la lumière par du papier aluminium) (Entrée 3, Tableau 3). Cependant, cette stratégie n'a pas permis d'améliorer les résultats obtenus précédemment. La purification du produit iodé **51b** n'est donc pas aisée et mène à des faibles rendements, 34% au mieux.

En ce qui concerne les produits bromés **51a**, l'utilisation du TMSCl mène de façon surprenante à la formation d'une certaine quantité du produit chloré (α -chloroboronate) correspondant (Entrée 4, Tableau 3). Afin de contourner ce problème, le TMSCl a été remplacé par du MsOH, ce qui a permis d'éviter la formation du produit chloré. Ces conditions ont alors été reproduites à plus grande échelle afin de pouvoir purifier le produit bromé **51a** par distillation sous pression réduite, ce qui a permis d'atteindre un rendement en produit isolé de 49% (Entrée 5, Tableau 3). Afin d'améliorer les rendements une modification du nombre d'équivalents des différents réactifs de départ a été réalisée mais n'a pas permis d'améliorer significativement les rendements (Entrées 6 et 7, Tableau 3). À noter que le nombre d'équivalent en *n*-butyllithium a été augmenté à 1,5 afin de maintenir un rapport 1 : 1 avec le dibromométhane (**36a**) (Entrée 7, Tableau 3). De manière générale, la purification du produit bromé **51a** est plus simple à mettre en œuvre et mène à des rendements plus élevés.

Jusqu'à présent, la synthèse des α -haloboronates **51** selon ce procédé se réalise sur une période de 4 jours. Une réaction similaire, adaptée d'un protocole déjà existant,^[71] a été envisagée afin de diminuer considérablement le temps de la réaction. En effet, cette réaction a pour avantage d'être réalisée en une seule journée (Tableau 4). Cette variante permet donc de réduire la durée de réaction, en particulier pour l'étape de transestérification. Lors de cette réaction, seulement la nature du réactif de départ boré **54** a été modifiée.

¹ Comme les α -haloboronates désirés sont volatils, le ballon de récupération lors de la distillation sous pression réduite est placé dans un bain à -78 °C.



Entr\u00e9e	Nature de X	Nature de B(OR) ₃	Rendement (%) ^a
1	Br	B(OMe) ₃	< 1
2	Br	B(O <i>i</i> Pr) ₃	56
3	I	B(O <i>i</i> Pr) ₃	92

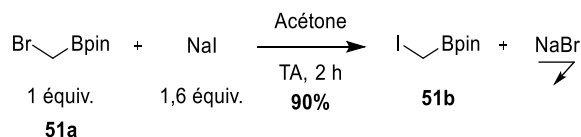
^a Rendements calcul\u00e9s sur le m\u00e9lange brut par RMN ¹H avec un standard interne.

Tableau 4 : Conditions test\u00e9es pour la synth\u00e8se des α -haloborates **51** selon Tanaka

Lorsque cette synth\u00e8se est r\u00e9alis\u00e9e avec du trim\u00e9thyl borate **54a** (B(OMe)₃), seulement des traces du produit brom\u00e9 **51a** sont observ\u00e9es (Entr\u00e9e 1, Tableau 4). N\u00e9anmoins, lorsque la source de bore utilis\u00e9e est le triisopropyl borate **54b** (B(O*i*Pr)₃), les rendements varient de mod\u00e9r\u00e9s \u00e0 excellents (Entr\u00e9es 2 et 3, Tableau 4).

Le rendement obtenu pour le produit iod\u00e9 **51b** (92%) est largement sup\u00e9rieur au rendement pour le produit brom\u00e9 **51a** (56%). De plus, l'iode est un meilleur groupement partant que le brome, ce qui est un avantage pour l'\u00e9tape suivante de la synth\u00e8se. Cependant, comme mentionn\u00e9 pr\u00e9c\u00e9demment, la purification pour le produit brom\u00e9 **51a** est plus simple \u00e0 mettre en \u0153uvre et permet d'obtenir des rendements plus \u00e9lev\u00e9s. Il serait donc int\u00e9ressant de pouvoir obtenir le compos\u00e9 iod\u00e9 **51b** \u00e0 partir du compos\u00e9 brom\u00e9 **51a**.

Cela est rendu possible *via* la r\u00e9action de Finkelstein, couramment utilis\u00e9e pour la pr\u00e9paration d'iodoalcane. Le principe de cette r\u00e9action est simple et joue sur le ph\u00e9nom\u00e8ne de pr\u00e9cipitation. Le compos\u00e9 brom\u00e9 **51a** est mis en solution dans l'ac\u00e9tone avant que de l'iodure de sodium (NaI) soit ajout\u00e9 (Sch\u00e9ma 45). L'\u00e9change d'halog\u00e8ne va g\u00e9n\u00e9rer le produit iod\u00e9 **51b** correspondant tout en rel\u00e2chant du bromure de sodium (NaBr) qui, contrairement au NaI, est insoluble dans l'ac\u00e9tone. Il va alors pr\u00e9cipiter et tirer l'\u00e9quilibre de la r\u00e9action vers la formation de l'iodoalcanes **51b** d\u00e9sir\u00e9 selon le principe de Le Chatelier.

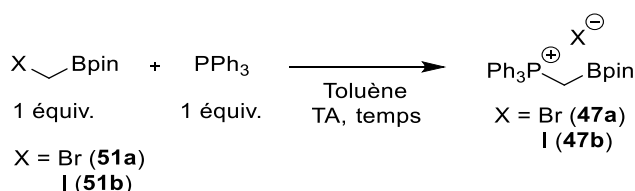


Sch\u00e9ma 45 : R\u00e9action de Finkelstein pour la conversion du bromoalcanes **51a** en iodoalcanes **51b**

3.1.2 Étape 2 : Synthèse des sels de phosphonium borylés

Cette seconde étape va consister à synthétiser les sels de phosphonium borylés **47** nécessaires pour la réaction de Wittig borylante. Celle-ci se fait à partir des α -haloboronates **51** synthétisés à l'étape précédente.

La réaction envisagée est la substitution de l'halogène (iode ou brome) par de la triphénylphosphine (PPh_3) pour générer le sel de phosphonium borylé (**47**) correspondant (Tableau 5). Le temps sera la seule variable pour cette réaction.



Entrée	Nature de X	Temps (h)	Rendement (%) ^a
1	I	0,5	57
2	I	2	68
3	Br	0,5	40
4	Br	2	7

^a Les rendements ont été calculés en estimant que le produit obtenu était pur.

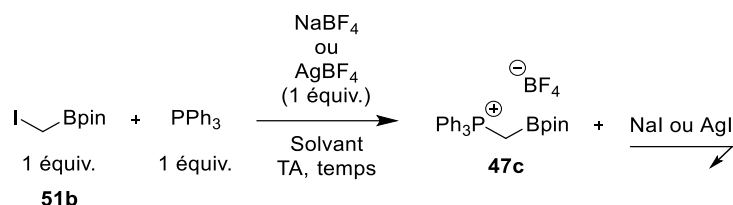
Tableau 5 : Conditions pour la réaction de substitution par PPh_3 pour l'obtention des sels de phosphonium borylés **47a-b**

D'après ces résultats, le temps de réaction semble avoir un impact sur les rendements. Dans le cas où l'halogène est un iode, l'augmentation du temps de réaction a un impact positif sur le rendement obtenu (Entrées 1-2, Tableau 5). Étonnamment, dans le cas du brome, une augmentation du temps de réaction engendre une perte considérable en termes de rendement (Entrées 3-4, Tableau 5). Il est difficile de donner une explication cohérente à ce résultat.

Bien que les rendements soient modérés, des doutes sur la stabilité des sels de phosphonium borylés **47a-b** sont apparus en raison d'incohérences observées au niveau des spectres RMN ^1H . En effet, à la fin de chaque réaction, un échantillon du produit brut est envoyé en spectroscopie RMN. Cependant, lorsque l'échantillon était simplement lavé dans le solvant de réaction et qu'un second spectre RMN ^1H était enregistré quelques jours plus tard, un déplacement des pics étaient alors observés. Cette observation a immédiatement attiré notre attention.

Dans le spectre RMN ^1H , le signal présent sous forme d'un doublet correspondant au CH_2 central du sel de phosphonium **47b** (contre-ion = I^-) sort à un déplacement chimique de 3,32 ppm et le singulet à 1,04 ppm correspond aux 12 protons du groupement Bpin. Or, dans le second spectre RMN ^1H pris ultérieurement, le singulet des protons du Bpin est alors à 1,24 ppm (HOBpin) et le doublet du CH_2 central se trouve maintenant à un déplacement chimique de 3,23 ppm. D'après ces observations, notre hypothèse est que le sel de phosphonium **47b** se dégrade au cours du temps et évolue vers une nouvelle espèce. Cette observation a été réalisée en comparant 3 spectres RMN ^1H :

Afin d'éviter ce phénomène de déborylation, l'idée est alors de capter l'ion halogénure libéré pendant la réaction et de le substituer par un autre contre-ion non nucléophile (BF_4^-). À cette fin, l'étape de substitution par PPh_3 a été réalisée en ajoutant également d'autres sels (NaBF_4 ou AgBF_4) dans la réaction (Tableau 6). Lors de cette réaction, les paramètres qui ont été variés sont le solvant, le temps de réaction et la nature du sel utilisé pour le changement de contre-ion.



Entrée	Sel de tétrafluoroborate	Solvant	Temps (h)	Observations
1	NaBF_4	DMF	16	Produit déborylé
2	NaBF_4	Toluène	2	Sel de phosphonium borylé instable
3	AgBF_4	Toluène	2	Réactifs de départ + impuretés

Tableau 6 : Conditions utilisées pour capter l'ion iodure libéré lors de la formation du sel de phosphonium borylé **47c**

Dans un premier temps, la réaction a été réalisée avec du NaBF_4 dans le DMF (Entrée 1, Tableau 6). Le solvant a été choisi pour permettre de dissoudre le NaBF_4 , mais pas le NaI . Le but était donc de tirer l'équilibre de la réaction en induisant la précipitation de NaI et donc provoquer ainsi le changement de contre-ion. Néanmoins, comme aucun précipité n'est apparu après deux heures, la réaction a été poursuivie durant une nuit. Selon ces conditions, seul le méthyltriphenylphosphonium **57** a été observé après évaporation du solvant (Entrée 1, Tableau 6). Une seconde tentative a été menée, cette fois-ci dans le toluène (Entrée 2, Tableau 6). Après 2 heures de réaction, le sel de phosphonium borylé **47** est observé lors d'une première analyse RMN ^1H mais après une seconde analyse ultérieure, ce sel de phosphonium **47** s'est dégradé par déborylation. Le toluène a été choisi pour son incapacité à dissoudre le NaI , cependant la solubilité de NaBF_4 étant également faible dans ce solvant, l'échange de contre-ion n'a peut-être pas eu lieu et mène donc à un résultat non concluant. Par conséquent, le NaBF_4 a été remplacé par un sel d'argent (AgBF_4) qui lui est soluble dans le toluène (Entrée 3, Tableau 6). Dans ces conditions ni le produit désiré **47c**, ni le produit de déborylation **57** n'ont été observés.

Étant donné les résultats non concluants des tests effectués et avant de changer de stratégie de synthèse, l'idée a été d'engager les sels de phosphonium borylés **47a-b** formés le plus rapidement possible dans la réaction de Wittig afin de les faire réagir avant que ceux-ci n'aient le temps de se dégrader.

3.1.3 Étape 3 : Synthèse des vinylboronates *via* la réaction de Wittig borylante

Afin d'obtenir une preuve de ce concept, les sels de phosphonium borylés **47a-b** synthétisés ont été engagés dans une réaction de Wittig.

La réaction de Wittig réalisée est décrite au Schéma 48. Les conditions pour cette réaction ont été choisies sur base des conditions initialement utilisées dans le cadre de la réaction de boron-Wittig ainsi que dans la réaction de Peterson (Voir Schéma 36, Chapitre 1.3.2.). Toujours dans l'idée d'éviter la réaction de déborylation non désirée, une base très encombrée (LiTMP) a été utilisée. Celle-ci est préalablement synthétisée à partir de tétraméthylpipéridine (TMP) et de *n*BuLi.

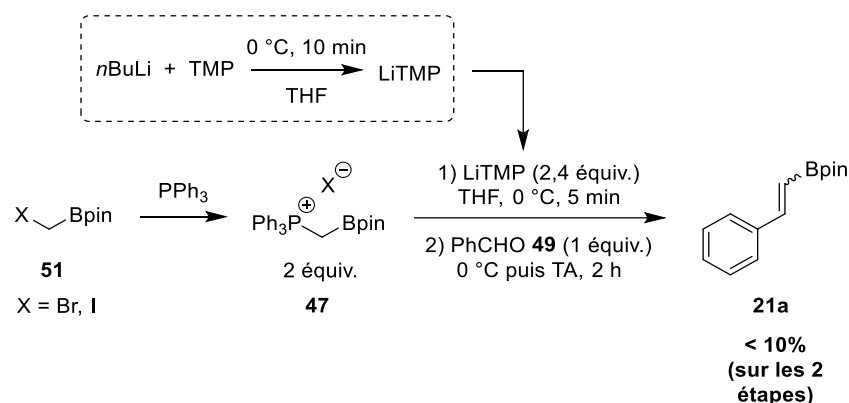


Schéma 48 : Réaction de Wittig borylante pour la synthèse du vinylboronate **21a** à partir du benzaldéhyde **49**

Pour cette étape, les sels de phosphonium borylés **47a-b** synthétisés ont été filtrés, séchés sur un laps de temps minimum et directement engagés dans la réaction de Wittig borylante. Néanmoins, le problème qui a été rencontré est que ces sels de phosphonium borylés **47a-b** sont peu solubles dans le solvant de la réaction (THF). Dès lors, lors de la mise en solution pour être ajoutés dans la réaction, des pertes non négligeables de ces sels **47a-b** ont été subies. Malgré cette difficulté supplémentaire, les tests ont quand même été effectués dans le but de voir si la formation des vinylboronates était réalisable selon cette méthode.

Dans le cas où l'halogène de départ est un brome, la réaction de Wittig a permis d'obtenir le vinylboronate **21a** désiré. Il est intéressant de noter que seul l'isomère *trans* semble être obtenu. Il est toutefois possible que le signal de l'isomère *cis* ne soit simplement pas observé dû au faible rendement obtenu. Le produit issu de la réaction de déborylation, c'est-à-dire le styrène (**50**), a également été observé par RMN ^1H . Ce résultat n'est pas forcément étonnant, étant donné la faible stabilité du sel de phosphonium borylé **47a**. Le rendement RMN du produit **21a** désiré est de 3%.²

Dans le second cas, où l'halogène de départ est un iode, l'isomère *trans* du vinylboronate **21a** désiré a été observé en traces ($< 1\%$)³ suite à la réaction de Wittig. À nouveau, l'isomère *cis* du vinylboronate **21a** n'a pas été observé. De façon plus étonnante, le produit de déborylation **50** n'a pas été observé dans le spectre RMN ^1H . Cependant d'autres pics intéressants sont visibles et pourraient être issus de la réaction concurrente, la boron-

² Ce rendement est calculé sur le mélange brut par RMN ^1H au moyen d'un standard interne.

³ Ce rendement est calculé sur le mélange brut par RMN ^1H au moyen d'un standard interne.

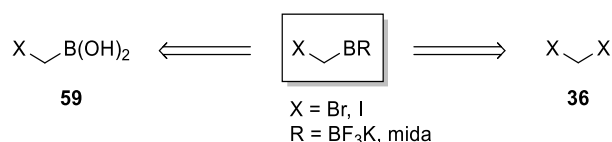
Wittig. Dans ce cas, un vinylphosphonium serait alors formé. Néanmoins, cela n'a pas pu être vérifié jusqu'à présent.

D'après ces deux réactions, il a été démontré qu'il est possible d'obtenir des vinylboronates à partir de sels de phosphonium borylés selon une réaction de Wittig borylante. Bien que les rendements obtenus soient faibles, il s'agit d'un résultat plus qu'intéressant qui ouvrirait la porte vers une toute nouvelle méthodologie de synthèse de vinylboronates inexploitées jusqu'à présent, et qui pourrait être applicable pour la synthèse d'*exo*-glycols borylés. De plus, les faibles rendements peuvent en partie être expliqués par la faible stabilité des sels de phosphonium borylés et la faible solubilité de ceux-ci dans le THF. Par ailleurs, les conditions de réaction ne sont peut-être pas optimales car aucune optimisation n'a pu être réalisée aux vues des difficultés rencontrées. Ces premiers résultats sont donc encourageants pour la suite.

3.1.4 Nouvelles stratégies de synthèse

D'après notre hypothèse, la cause de la déborylation provient de l'addition du contre-ion (X^-), généré lors de la formation du sel de phosphonium borylé, sur l'atome de bore. Afin de contrer ce phénomène de déborylation et de confirmer notre hypothèse, deux nouvelles stratégies synthétiques ont été imaginées (Schéma 49). Dans la première stratégie, l'idée est de changer le groupement boré (Bpin) par d'autres groupements borés tels que Bmida ou BF_3K qui devraient défavoriser l'addition d'un nucléophile (Schéma 49a). Dans la seconde stratégie, l'idée est de former un sel de phosphonium non borylé **60** avec un contre-ion non nucléophile tel qu'un triflate (OTf^-) et d'ensuite venir ajouter un groupement boré (Bpin) pour former le composé **47d** (Schéma 49b).

a) Changer le groupement boré



b) Changer le contre-ion

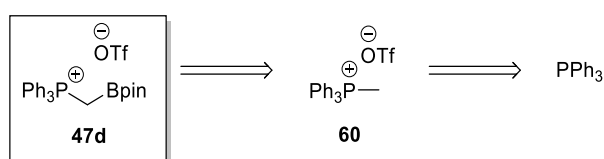
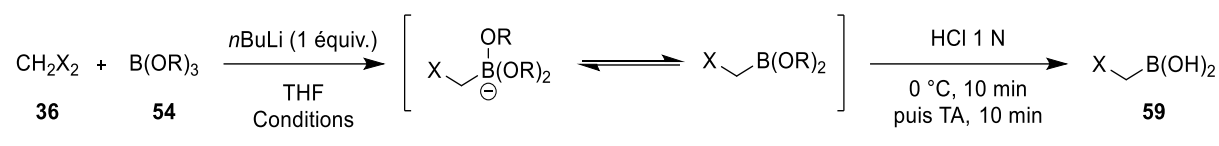


Schéma 49 : Nouvelles stratégies imaginées pour éviter la déborylation

3.1.4.1 Stratégie 1 : Changement du groupement boré

Dans cette stratégie, l'idée est d'utiliser un groupement boré dans lequel l'atome bore est sous sa forme tétravalente. En effet, dans ce cas, l'atome de bore n'a plus d'orbitale p vide et donc il n'y a plus le problème menant à l'attaque nucléophile du contre-ion X^- sur l'atome de bore. Les groupements borés tels que Bmida ou BF_3K sont donc beaucoup plus stables que Bpin vis-à-vis de la protodéborylation.

Dans un premier temps, l'objectif est de synthétiser les acides α -haloboroniques **59**. Ceux-ci peuvent servir de précurseurs à la synthèse d'autres groupements borés. Dès lors, la synthèse des acides α -haloboroniques **59** s'est basée sur la méthodologie employée pour la synthèse des α -haloboronates **51**. La réaction générale est donc celle présentée au Tableau 7. Les paramètres qui ont été variés sont la nature du dihalogénométhane **36** ainsi que du réactif boré **54** de départ, leur nombre d'équivalents ainsi que les temps de réaction de la première étape.



Entrée	Nature de X	Nature de B(OR) ₃	CH ₂ X ₂ (Équiv.)	B(OR) ₃ (Équiv.)	Conditions	Rapport acide boronique : boroxine ^c	Rendement (%)
1	Br	B(OMe) ₃	1	1	-78 °C -> TA, 16 h	1 : 0,6	35 ^a (69 ^b)
2	Br	B(OiPr) ₃	1	1,5	-78 °C -> TA, 16 h	1 : 0,3	49 ^b
3	Br	B(OiPr) ₃	1,2	1,1	-78 °C, 1,5 h puis TA, 2 h	1 : 0,8	29 ^b
4	I	B(OMe) ₃	1	1	-78 °C -> TA, 16 h	1 : 0,03	45 ^b

^a Rendements des produits isolés après purification sur une moyenne de 5 résultats. Remarque : lors de ces 5 synthèses, les produits ont été séchés à la rampe à vide, cependant le produit final étant volatil des pertes de rendements ont pu être constatées.

^b Rendements calculés sur le mélange brut (séchés à pression atmosphérique) par RMN ¹H avec un standard interne.

^c Les rapports acide boronique : boroxine ont été calculés sur base des intégrations RMN ¹H.

Tableau 7 : Conditions testées pour la synthèse des acides α -haloboroniques **59**

D'après ces résultats, les meilleurs conditions sont celles utilisant le triméthyl borate **54a** (B(OMe)₃) et en laissant agiter la réaction pendant une nuit (Entrée 1, Tableau 7). Dans ce cas, les rendements RMN peuvent atteindre 69% pour le composé bromé **59a**. Les faibles rendements isolés après purification peuvent être expliqués par la volatilité des produits qui ont été placés à la rampe à vide pour leur séchage. Dans le cas où le triisopropyl borate **54b** (B(OiPr)₃) a été utilisé en agitant pendant une nuit, un nombre plus élevé d'impuretés a été observé menant à un rendement RMN plus faible (49%, Entrée 2, Tableau 7). Finalement, lorsqu'un protocole dérivé de la synthèse des α -haloboronates **51** selon Tanaka a été utilisé, le rendement RMN a chuté (29%, Entrée 3, Tableau 7). Dès lors, la synthèse de l'acide α -iodoboronique **59b** a été réalisée selon des conditions similaires à l'entrée 1 (Entrée 4, Tableau 7). Cela a permis d'atteindre un rendement RMN de 45%. Ce plus faible rendement peut être expliqué par la faible conversion du réactif de départ **36b** (CH₂I₂).

Il est intéressant de noter que lors de la formation de l'acide boronique sous sa forme libre, une certaine proportion de boroxine, qui est la forme trimérique de l'acide boronique correspondant, est également formée. La réactivité de la boroxine est considérée comme étant équivalente à celle de l'acide boronique sous sa forme libre et n'est donc pas un inconvénient pour la suite des réactions.

À partir de ces acides α -haloboroniques, il est maintenant envisageable d'obtenir les groupements borés Bmida et BF_3K .

Dans un premier temps, des tentatives ont été réalisées pour la synthèse du dérivé boré Bmida. Pour cela, il est nécessaire d'utiliser de l'acide *N*-méthyliminodiacétique **61** (MIDA) qui va alors estérifier l'acide boronique. Cependant, le MIDA étant soluble dans très peu de solvant organique, il est nécessaire d'utiliser des solvants comme le DMF ou le DMSO. La réaction réalisée est décrite au Schéma 50.

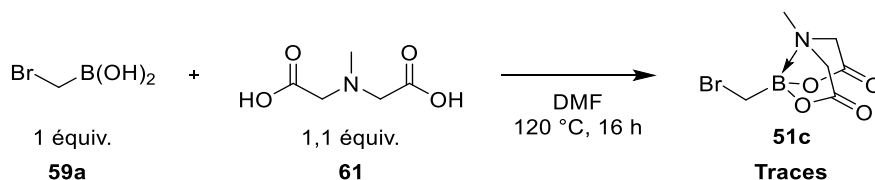


Schéma 50 : Synthèse du dérivé Bmida **51c** à partir de l'acide α -bromoboronique **59a**

Cette réaction d'estérification est en réalité un équilibre et libère de l'eau. Dans un premier temps, cette réaction a été réalisée sans effort particulier pour capturer les molécules d'eau libérées. Lors de cette première tentative des traces du produit désiré **51c** ont été observées. Étant donné ce premier résultat encourageant, la même réaction a été effectuée en ajoutant du tamis moléculaire. Cependant, de façon étonnante, aucune trace du produit désiré **51c** n'a été observée. Une dernière tentative a été réalisée en mettant en place un appareil de Dean-Stark. Pour cela, il est nécessaire d'avoir dans le milieu un solvant non miscible à l'eau, typiquement le toluène. Néanmoins, étant donné la faible solubilité du MIDA (**61**) dans ce solvant, un mélange toluène/DMF (2,5/1) a été employé. La température du bain d'huile permet le reflux du toluène et de l'eau produite par la réaction, le DMF n'a uniquement pour but que de mettre en solution le MIDA. Cependant, dans ce cas également, les résultats n'ont pas été concluants et aucune trace du produit souhaité **51c** n'a été détectée. Cette synthèse a été mise en attente pour le moment.

Dans un second temps, la synthèse des dérivés BF_3K **51d-e** a été développée. Initialement, la synthèse du dérivé BF_3K **51d** a été expérimentée à partir de l'acide boronique **59a** correspondant. La réaction mise en place se base sur un protocole de Lloyd-Jones ayant été utilisé pour la synthèse d'autres dérivés BF_3K par J. Janssens (Schéma 51).^[72]

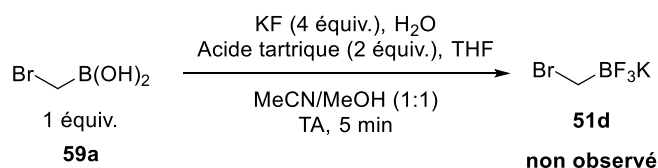
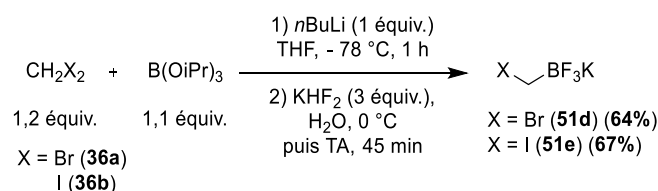


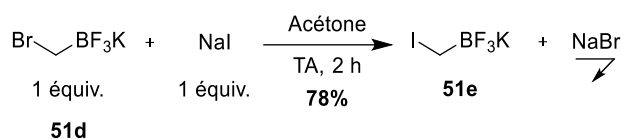
Schéma 51 : Synthèse du dérivé BF_3K **51d** à partir de l'acide α -bromoboronique **59a**

Cependant, selon cette méthode la synthèse du dérivé BF_3K **51d** correspondant à l'acide boronique **59a** n'a pas été concluante et le produit désiré **51d** n'a pas été observé. Il a donc fallu trouver une autre méthodologie pour l'obtention de ces dérivés **51d-e**. Ceux-ci ont alors été synthétisés de la manière suivante (Schéma 52).



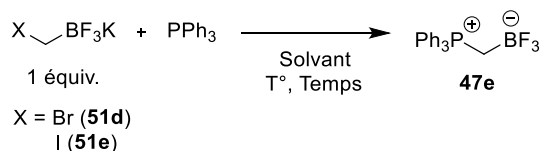
Sch\u00e9ma 52 : Synth\u00e8se des d\u00e9riv\u00e9s BF₃K **51d-e** \u00e0 partir des dihalog\u00e9nom\u00e9thanes **36** correspondants

Cette m\u00e9thode a permis d'obtenir les d\u00e9riv\u00e9s **51d-e** d\u00e9sir\u00e9s avec des rendements mod\u00e9r\u00e9s. Dans le cas o\u00f9 le d\u00e9riv\u00e9 halog\u00e9n\u00e9 de d\u00e9part est le compos\u00e9 brom\u00e9 **36a**, le rendement obtenu du compos\u00e9 **51d** apr\u00e8s purification est de 64% alors que pour le d\u00e9riv\u00e9 iod\u00e9 **51e** il est de 67%, apr\u00e8s purification. Il est int\u00e9ressant de noter qu'il est \u00e9galement possible de transformer le d\u00e9riv\u00e9 brom\u00e9 **51d** en d\u00e9riv\u00e9 iod\u00e9 **51e** selon la r\u00e9action de Finkelstein utilis\u00e9e pr\u00e9c\u00e9demment (Sch\u00e9ma 53).



Sch\u00e9ma 53 : R\u00e9action de Finkelstein pour la conversion du bromoalcane **51d** en iodoalcane **51e**

Maintenant qu'il a \u00e9t\u00e9 montr\u00e9 qu'il \u00e9tait possible de synth\u00e9tiser ces d\u00e9riv\u00e9s BF₃K, la seconde \u00e9tape consiste \u00e0 former le sel de phosphonium **47e** correspondant. Pour cela, la r\u00e9action envisag\u00e9e est la m\u00eame que celle propos\u00e9e dans la voie initiale avec les compos\u00e9s d\u00e9riv\u00e9s du Bpin (Tableau 8). Selon ce sch\u00e9ma r\u00e9actionnel, diverses conditions ont \u00e9t\u00e9 test\u00e9es notamment en faisant varier les \u00e9quivalents de PPh₃, le solvant de la r\u00e9action, la temp\u00e9rature et le temps de la r\u00e9action.



Entr\u00e9e	Nature de X	PPh ₃ (\u00c9quiv.)	Solvant	T\u00b0 (\u00b0C)	Temps (h)	Observations
1	Br	1	Ac\u00e9tone	TA	0,5	Pas de conversion
2	I	3	THF	Reflux (65 \u00b0C)	3	Doublet int\u00e9ressant \u00e0 3,23 ppm (<i>J</i> = 14,1 Hz) ⁴

Tableau 8 : Conditions test\u00e9es pour la synth\u00e8se du sel de phosphonium boryl\u00e9 **47e** issu des d\u00e9riv\u00e9s BF₃K **51d-e** correspondants

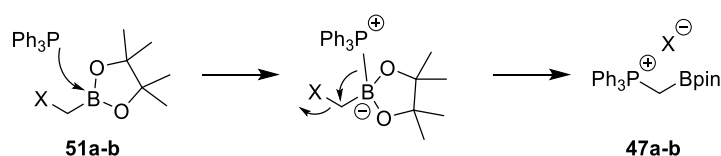
D'apr\u00e8s ces r\u00e9sultats, la substitution du brome dans les conditions initialement utilis\u00e9es pour la synth\u00e8se des sels de phosphonium boryl\u00e9s **47a-b** n'est pas concluante (Entr\u00e9e 1, Tableau 8). L'id\u00e9e a \u00e9t\u00e9 de directement utiliser les d\u00e9riv\u00e9s iod\u00e9s **51e** car l'iodure est un

⁴ L'analyse RMN ¹H a \u00e9t\u00e9 r\u00e9alis\u00e9e dans l'ac\u00e9tone deut\u00e9r\u00e9 ((CD₃)₂CO).

meilleur groupe partant que le bromure. Dès lors, en chauffant plus, une conversion totale du dérivé iodé **51e** de départ a été observée ainsi que l'apparition, en RMN ^1H , d'un doublet intéressant à 3,23 ppm. Ce doublet pourrait être significatif d'un couplage avec le phosphore. Néanmoins, le composé n'a pas pu être identifié avec certitude jusqu'à présent.

En ce qui concerne l'étape de substitution de l'halogène par la phosphine (PPh_3), le mécanisme pourrait être différent que pour les dérivés Bpin **47a-b**, ce qui expliquerait en partie le fait que le sel de phosphonium **47e** avec comme groupement boré BF_3K soit plus difficile à obtenir (Schéma 54). En effet, dans le cas des dérivés Bpin **51a-b**, la substitution pourrait passer par une étape d'addition de la phosphine sur l'atome de bore, qui subirait dans un second temps, une migration-1,2 en provoquant le départ de l'iodure (Schéma 54a). Ce type de mécanisme est observé avec les amines et donc pourrait s'appliquer également aux phosphines.^[73] Ce mécanisme n'est pas envisageable dans le cas des dérivés de BF_3K **51d-e**, ceux-ci doivent passer par une substitution nucléophile $\text{S}_{\text{N}}2$ classique (Schéma 54b). De plus, la stabilité élevée des dérivés de BF_3K impose des conditions un peu plus fortes telles qu'augmenter le nombre d'équivalents de phosphine, chauffer plus fortement et laisser tourner la réaction plus longtemps.

a) Mécanisme hypothétique avec Bpin (addition et migration-1,2) X = Br, I



b) Mécanisme hypothétique avec BF_3K ($\text{S}_{\text{N}}2$) X = Br, I

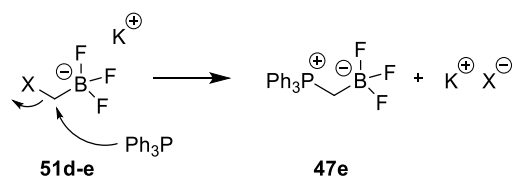


Schéma 54 : Mécanisme hypothétique pour la substitution par la phosphine avec a) Bpin ; b) BF_3K

Faute de temps, la stratégie de la synthèse des sels de phosphonium borylés par changement du groupement boré n'a pas pu être explorée plus loin dans le cadre de ce travail.

3.1.4.2 Stratégie 2 : Changement du contre-ion

La seconde stratégie envisagée pour éviter la déborylation est de changer le contre-ion nucléophile (halogénure) par un contre-ion non nucléophile tel qu'un triflate (OTf^-). Précédemment, il a été observé que changer le contre-ion pendant la réaction à partir des α -haloborates **51a-b** n'était pas simple (Voir Tableau 6, Chapitre 3.1.2.). Dès lors, l'idée est, dans un premier temps, de synthétiser le sel de méthylène phosphonium (**60**) avec le triflate comme contre-ion. Et, dans un second temps, de venir additionner le groupement boré pour former le sel de phosphonium borylé **47d**.

Afin de former le sel de méthylène phosphonium (**60**) avec le contre-ion triflate, un protocole issu de la littérature a été suivi.^[74] Néanmoins, dans celui-ci, le sel de phosphonium **60** n'est jamais isolé et est formé *in situ* dans la réaction. Le protocole a donc été adapté de la façon suivante (Schéma 55).

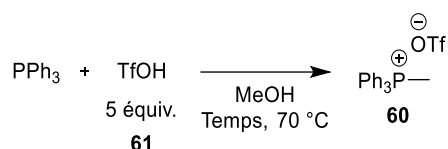


Schéma 55 : Synthèse du sel de méthylène phosphonium **60** avec un triflate comme contre-ion

En fin de réaction, le solvant est simplement éliminé sous pression réduite. Ensuite, le produit brut est dilué dans un minimum de DCM permettant la formation de deux phases. La phase supérieure contient le DCM avec le produit désiré **60**, tandis que la phase inférieure contient l'excès d'acide triflique (**61**) (TfOH). La phase supérieure est alors récupérée et une précipitation du produit d'intérêt **60** est réalisée par ajout de diéthyl éther (Et₂O). Le sel de méthylène phosphonium (**60**) avec le triflate comme contre-ion est alors obtenu. Les résultats ont été résumés dans le Tableau 9.

Entrée	Temps (h)	Rendement (%)
1	20	19
2	72	50

Tableau 9 : Rendements obtenus en fonction du temps de réaction

D'après ces résultats, un temps de réaction plus élevé semble mener à des rendements plus élevés (Entrée 1-2, Tableau 9). Cependant, les rendements restent assez faibles et la méthode de purification est très peu reproductible. Le sel de méthylène phosphonium **60** n'a pas été obtenu à chaque tentative. Dès lors, il y avait une nécessité de changer de protocole. Pour cela, nous nous sommes basés sur une autre publication décrivant la réaction reprise au Schéma 56.^[75]

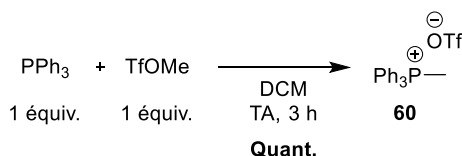
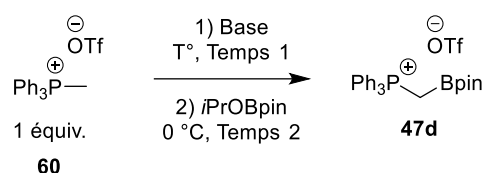


Schéma 56 : Synthèse du sel de méthylène phosphonium **60** avec un triflate comme contre-ion

Cette réaction est simple à mettre en œuvre et est extrêmement efficace permettant d'obtenir un rendement quantitatif sans la moindre purification. En effet, à la fin de la réaction, le solvant est simplement évaporé fournissant des cristaux.

La seconde étape consiste donc à ajouter le groupement borylé à cette molécule **60** (Tableau 10). Divers paramètres ont été modifiés tels que les équivalents des différents réactifs, les temps de réaction, la température lors des ajouts ou encore la nature de la base utilisée.



Entrée	Étape 1)				Étape 2)		Rapport réactif : produit ^a
	Base	Base (équiv.)	T° (°C)	Temps 1 (h)	<i>i</i> PrOBpin (équiv.)	Temps 2 (h)	
1	LiHMDS	1,1	0	0,5	1	2	0,85 : 1
2	LiHMDS	1,1	Ajout à -78 puis 0 °C	2	1	16	0,45 : 1
3	LiHMDS	2,2	0	2	1,1	16	0,4 : 1 (avec une impureté dans le pic à 2,02 ppm)
4	LiHMDS	1,1	0	2	2,2	16	0,5 : 1
5	NaH ⁵	1,1	0	2	1	16	0 : 1

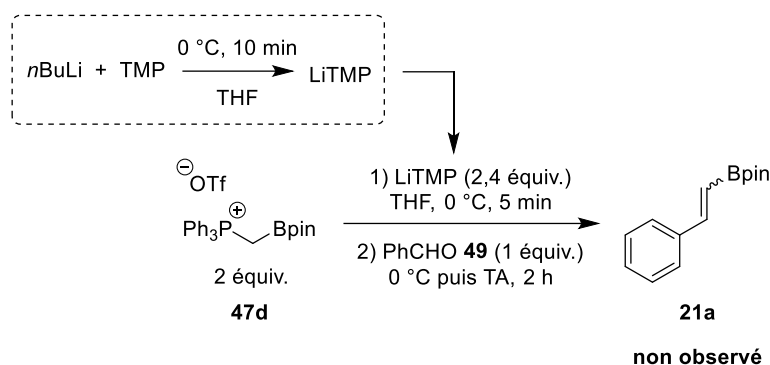
^a Les rapports réactif : produit ont été calculés sur base des intégrations RMN ¹H. Le doublet à 2,96 ppm a servi de base pour l'intégration du réactif tandis que le doublet à 2,02 ppm a servi de base pour l'intégration des produits.

Tableau 10 : Conditions testées pour la synthèse du sel de phosphonium borylé **47d** avec un triflate comme contre-ion

Dans un premier temps, le sel de phosphonium **60** est déprotoné par LiHMDS pendant 30 minutes, puis l'*i*PrOBpin est ajouté afin de former le sel de phosphonium borylé **47d**. Cependant, d'après ces conditions, la conversion du réactif de départ **60** n'est pas totale (Entrée 1, Tableau 10). Dès lors, afin d'augmenter la conversion, le temps de déprotonation a été augmenté à 2 heures, et après l'ajout d'*i*PrOBpin la réaction a été agitée pendant une nuit. Cependant, bien que la conversion du réactif **60** ait été améliorée, celle-ci n'est toujours pas totale (Entrée 2, Tableau 10). Le nombre d'équivalents de base a également été augmenté mais cela n'a pas permis d'améliorer la conversion, tout en provoquant l'apparition d'un produit secondaire supplémentaire (Entrée 3, Tableau 10). Des résultats similaires ont été obtenus en augmentant le nombre d'équivalents d'*i*PrOBpin (Entrée 4, Tableau 10). Il est intéressant de noter que tous les composés synthétisés sont stables au cours du temps. Néanmoins, étant donné que la conversion reste incomplète, l'idée a été d'utiliser une base non nucléophile mais très peu encombrée comme NaH. Dans ce cas-là, la conversion du réactif **60** a été totale et le doublet à 2,02 ppm a bien été observé. Cependant, étonnamment, aucun signal correspondant aux protons du groupement Bpin n'a été observé (Entrée 5, Tableau 10).

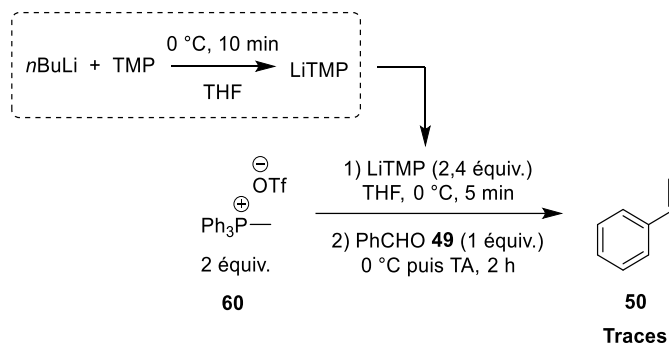
Ce dernier résultat met en avant que le doublet à 2,02 ppm ne correspond pas au produit désiré **47d**, qui n'a donc peut-être pas été obtenu. Afin de vérifier cela, le produit brut ayant fourni les meilleurs résultats (Entrée 2, Tableau 10) a été engagé dans une réaction de Wittig borylante (Schéma 57).

⁵ NaH 35% m/m dispersion dans l'huile minérale.



Sch\u00e9ma 57 : R\u00e9action de Wittig borylante pour la synth\u00e8se du vinylboronate **21a** \u00e0 partir du sel de phosphonium boryl\u00e9 **47d** avec le triflate comme contre-ion

Malheureusement, le produit d\u00e9sir\u00e9 **21a** n'a pas \u00e9t\u00e9 observ\u00e9. De mani\u00e8re plus surprenante, le produit **50** issu de la d\u00e9borylation n'a pas non plus \u00e9t\u00e9 observ\u00e9. \u00c9tant donn\u00e9 que le compos\u00e9 **60** a \u00e9t\u00e9 obtenu avec certitude, il est judicieux de directement l'engager dans la r\u00e9action de Wittig afin de v\u00e9rifier si les conditions de r\u00e9actions utilis\u00e9es jusqu'\u00e0 pr\u00e9sent sont coh\u00e9rentes pour la r\u00e9action d\u00e9sir\u00e9e (Sch\u00e9ma 58).



Sch\u00e9ma 58 : R\u00e9action de Wittig \u00e0 partir du sel de m\u00e9thyl\u00e8ne phosphonium **60**

Selon ces conditions, la r\u00e9action de Wittig a permis d'obtenir que des traces du produit d\u00e9sir\u00e9 **50** \u00e0 partir du sel de m\u00e9thyl\u00e8ne phosphonium **60** pur. Cela d\u00e9montre que les conditions utilis\u00e9es jusqu'\u00e0 pr\u00e9sent pour la r\u00e9action de Wittig ne sont pas optimales pour la r\u00e9action souhait\u00e9e. Le sel de phosphonium boryl\u00e9 **47d** a donc peut-\u00eatre bien \u00e9t\u00e9 form\u00e9 mais de nouvelles conditions doivent \u00eatre mises au point dans le futur pour la r\u00e9action de Wittig borylante.

Ceci conclut l'ensemble des r\u00e9sultats obtenus pour la voie de la r\u00e9action de Wittig. Bien que de nombreux r\u00e9sultats int\u00e9ressants aient \u00e9t\u00e9 obtenus, cette voie laisse entrevoir de nombreux points d'am\u00e9lioration qui ne demandent qu'\u00e0 \u00eatre explor\u00e9s. Retenons quand m\u00eame qu'un vinylboronate **21a** a \u00e9t\u00e9 obtenu par une r\u00e9action de Wittig borylante, ce qui reste une premi\u00e8re dans le domaine et constitue une avanc\u00e9e majeure au point de vue de la m\u00e9thodologie.

3.2 Voie de la réaction de Julia modifiée

La seconde méthodologie envisagée dans ce travail exploite la réaction d'oléfination de Julia modifiée. L'idée de cette voie est donc d'adapter la réaction de Julia modifiée en une version borylante permettant la formation de vinylboronates (**21**). Pour cela, la première étape de la stratégie synthétique proposée est de réaliser une oxydation du composé **62** afin d'obtenir la sulfone **31** avec l'hétérocycle (BT ou PT) (Schéma 59). Dans un second temps, cette sulfone **31** serait déprotonée par une base puis borylée par une source de bore (*i*PrOBpin ou B₂pin₂) afin de former le réactif nécessaire **63**. Finalement, ce dernier sera engagé avec divers composés carbonylés (aldéhydes et cétones) afin de mener à la formation des vinylboronates **21** correspondants.

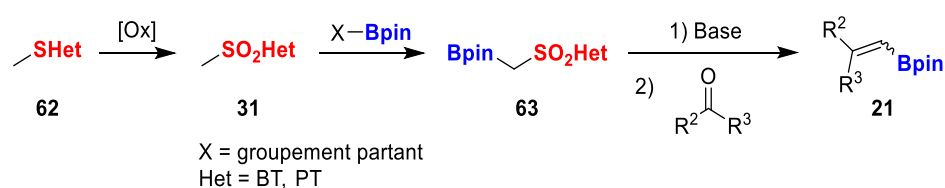


Schéma 59 : Stratégie envisagée pour la voie de la réaction de Julia modifiée borylante

3.2.1 Étape 1 : Synthèse de la sulfone par oxydation

La première étape de cette stratégie consiste donc à réaliser une étape d'oxydation. Pour cela, le composé **62a** est mis en réaction avec une solution aqueuse d'hypochlorite de sodium (NaOCl) en présence d'acide cyanurique (**64**) pour former la sulfone **31a** correspondante (Schéma 60a).^[76] Il s'agit d'un système biphasique dans lequel le NaOCl est l'espèce oxydante tandis que l'acide cyanurique (**64**) joue le rôle de catalyseur par transfert de phase.^[76] De façon plus concrète, le NaOCl va réagir avec l'acide cyanurique (**64**), sous sa forme imide **64b**, pour générer une espèce *N*-chloroimide **66**. Cette première étape est réalisée en phase aqueuse. L'espèce *N*-chloroimide **66** générée va alors pouvoir passer en phase organique et oxyder le sulfure **62a** en présence d'eau. La première oxydation mène au sulfoxyde **65** et une deuxième oxydation est nécessaire pour former la sulfone **31a**. Cette étape d'oxydation régénère l'imide réduit **64b** qui peut alors repasser en phase aqueuse et recommencer un nouveau cycle catalytique (Schéma 60b).

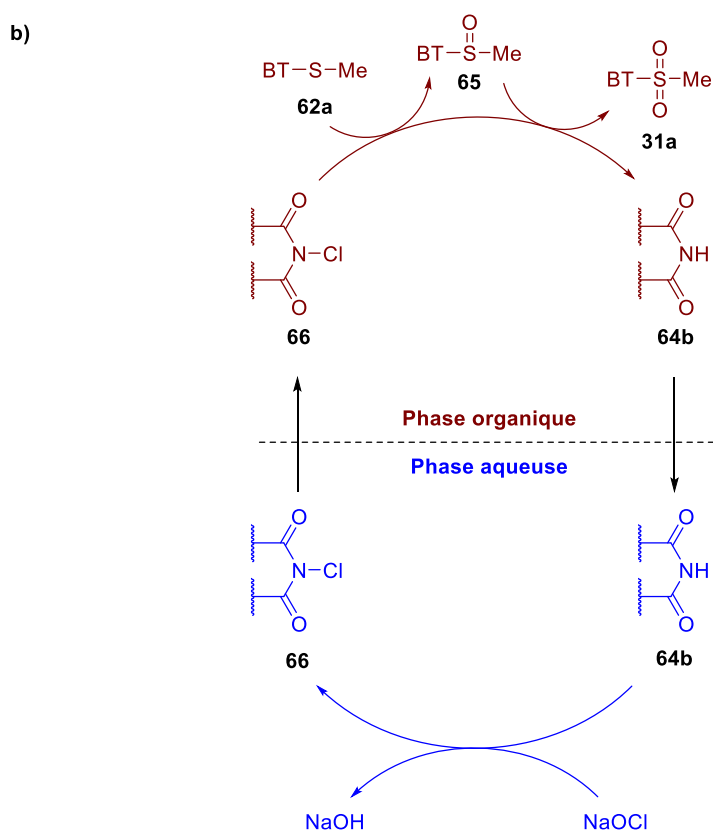
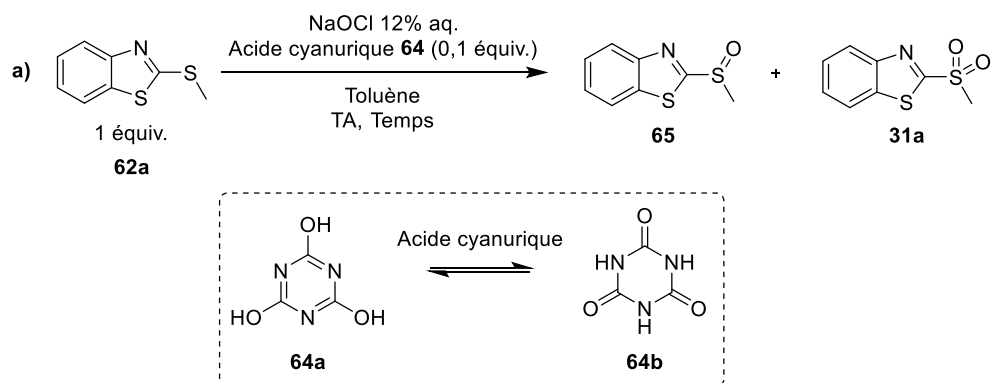
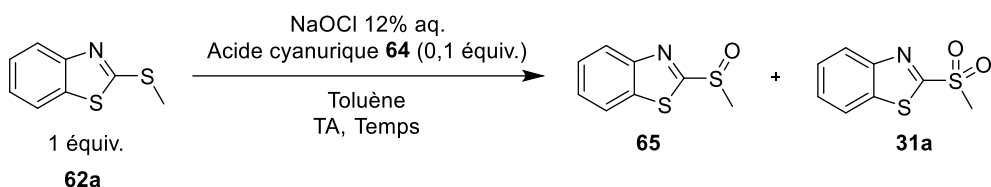


Schéma 60 : a) Réaction pour l'oxydation du sulfure **62a** en sulfone **31a** et b) son cycle catalytique

Pour cette réaction, diverses conditions ont été testées en modifiant certains paramètres tels que les équivalents de NaOCl et le temps de la réaction (Tableau 11).



Entrée	NaOCl (équiv.)	Temps (h)	Proportions (%)			Rendements ^b (%)
			Sulfure 62a	Sulfoxyde 65	Sulfone 31a	
1	3,3	3	0	94	6	6
2	5	3	0	93	7	7
3	3,3	5	0	3	97	94
4	3,3	16	0	0	100	93

^a Le rapport des différentes espèces a été calculé sur base des intégrations RMN ¹H.

^b Rendement en sulfone **31a** en tenant compte de la pureté.

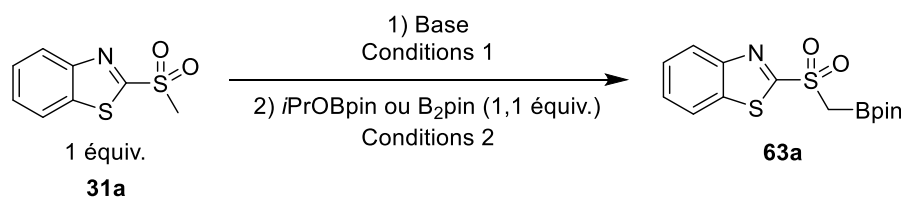
Tableau 11 : Conditions testées pour l'oxydation du sulfure **62a** en sulfone **31a**

Les conditions utilisées, telles que décrites dans la littérature,^[76] ont mené majoritairement à la formation du sulfoxyde **65** avec une faible proportion en sulfone **31a** désirée (Entrée 1, Tableau 11). Afin d'augmenter l'efficacité de l'oxydation, le nombre d'équivalents en NaOCl a été augmenté jusqu'à 5 équivalents. Cependant, cela n'a pas été concluant (Entrée 2, Tableau 11). Une autre approche s'est concentrée sur la durée de la réaction. En laissant l'oxydation pendant 5 heures, la sulfone **31a** a été formée en proportion largement majoritaire mais avec un peu de sulfoxyde **65** également (Entrée 3, Tableau 11). Finalement, la réaction a été agitée pendant une nuit permettant d'obtenir exclusivement la sulfone **31a** désirée avec un rendement isolé de 93% (Entrée 4, Tableau 11).

Selon cette réaction, il est donc possible d'obtenir la sulfone **31a** de façon sélective sur une échelle multi-gramme avec un très bon rendement.

3.2.2 Étape 2 : Formation du réactif borylé pour la Julia modifiée

La seconde étape consiste à venir fixer un groupement boré à la sulfone **31a** afin de former le réactif borylé **63a** nécessaire pour la réaction de Julia modifiée borylante. Pour cela, l'idée est de venir déprotoner le méthyle de la sulfone **31a** avec une base. Cela permet de créer un nucléophile qui peut alors attaquer l'espèce boré (*i*PrOBpin ou B₂pin₂) et ainsi engendrer le réactif borylé **63a** pour la Julia modifiée. Cette réaction s'effectue selon le Tableau 12. De nombreuses conditions ont été testées sur cette réaction en changeant divers paramètres tels que la nature de la base et ses équivalents, la nature de l'espèce borée, les températures des différentes étapes ainsi que les temps de réaction.



Entrée	Étape 1)			Étape 2)		Observations
	Base	Base (équiv.)	Conditions 1	<i>i</i> PrOBpin ou B ₂ pin ₂	Conditions 2	
1	LiHMDS	2,2	-78 °C, 5 min	<i>i</i> PrOBpin	-78 °C, 30 min puis 0 °C, 1,5 h	Autocondensation de la sulfone + autres produits aromatiques
2	LiHMDS	2,2	-78 °C, 15 min	B ₂ pin ₂	-78 °C, 30 min puis 0 °C, 1,5 h	<i>idem</i>
3	LiHMDS	2,2	-78 °C, 5 min	<i>i</i> PrOBpin	0 °C → TA, 16 h	<i>idem</i>
4	LiHMDS	1,1	-78 °C, 15 min	<i>i</i> PrOBpin	-78 °C → TA, 16 h	Conversion faible + autocondensation
5	LiTMP	1,1	0 °C, 15 min	<i>i</i> PrOBpin	-78 °C, 30 min puis 0 °C, 1,5 h	Pas de conversion
6	LiTMP	2,2	0 °C, 15 min	<i>i</i> PrOBpin	-78 °C, 30 min puis 0 °C, 1,5 h	Conversion faible + autocondensation
7	LiTMP	2,2	-78 °C, 15 min	<i>i</i> PrOBpin	-78 °C → TA, 16 h	Conversion quasi complète + autocondensation + autres produits inconnus

Tableau 12 : Conditions testées pour la réaction de borylation de la sulfone **31a**

D'après les résultats de ce tableau, l'utilisation de 2,2 équivalents de LiHMDS mène à la formation d'un nouveau produit **67** issu de l'autocondensation de la sulfone de départ **31a** (Schéma 61) ainsi que d'autres pics de plus faibles intensités dans la zone des protons aromatiques (Entrées 1 à 3, Tableau 12). Ce résultat est similaire peu importe le réactif boré de départ (Entrée 1-2, Tableau 12). Dans une tentative visant à décourager l'autocondensation de la sulfone, la diminution des équivalents de LiHMDS n'a mené qu'à une conversion très faible de la sulfone **31a** de départ (Entrée 4, Tableau 12). En outre, l'utilisation de 1,1 équivalent de LiTMP n'induit aucune conversion du réactif de départ **31a** (Entrée 5, Tableau 12). L'augmentation des équivalents de LiTMP à 2,2 ne permet pas non plus une conversion complète de la sulfone **31a** et mène au produit d'autocondensation **67** de celle-ci peu importe le temps de la seconde étape (Entrées 6-7, Tableau 12). Par ailleurs, sur des produits bruts obtenus selon les conditions de l'entrée 1, différentes purifications ont été testées sur les produits issus de cette réaction. Des lavages avec différents solvants tels que l'hexane, le diéthyl éther et le dichlorométhane (DCM) ont permis de séparer l'espèce correspondant au signal caractéristique, visible en RMN ¹H, d'un groupement Bpin. Cela a mis en évidence que le groupement boré (Bpin) n'était pas chimiquement lié aux autres signaux du spectre RMN ¹H du brut. Une autre purification par chromatographie par colonne sur gel de silice a permis

d'isoler deux espèces principales. La première espèce reste non identifiée à ce jour, la seconde espèce est le produit d'autocondensation **67** de la sulfone.

Les conditions utilisées jusqu'à présent n'ont donc pas permis la formation du produit désiré **63a**. Par ailleurs, le produit d'autocondensation **67** de la sulfone n'avait initialement pas été identifié. Ce n'est qu'après l'isolement de celui-ci par chromatographie par colonne que la structure de ce produit a pu être confirmée avec certitude. Ce produit se forme selon le mécanisme détaillé au Schéma 61.^[77]

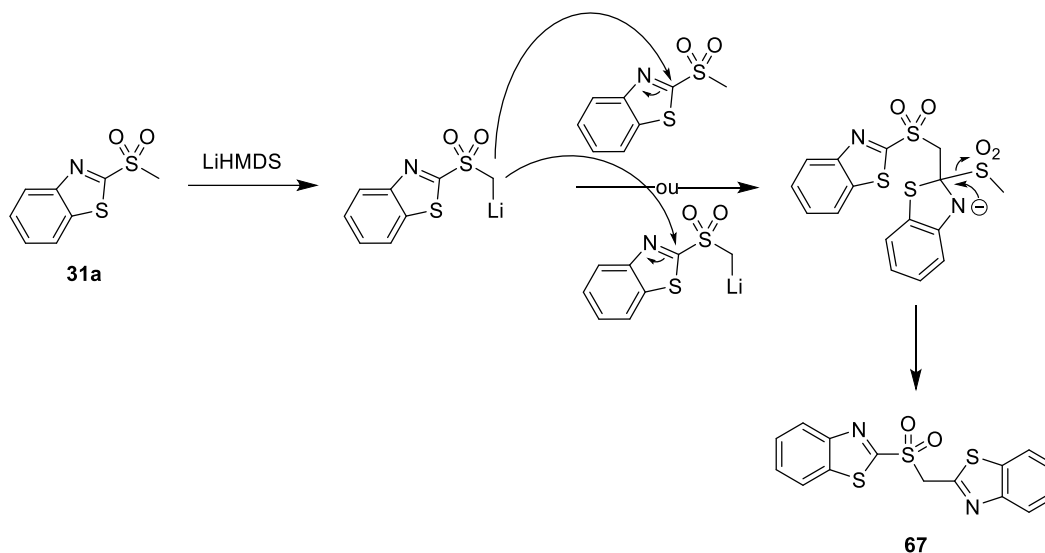


Schéma 61 : Formation du produit secondaire **67** issu de l'autocondensation de la sulfone **31a**

Afin d'éviter ce phénomène d'autocondensation, l'idée a été de réaliser une version « one-step ». Le principe est, dans un premier temps, de mettre en solution la sulfone **31a** avec le réactif boré (*i*PrOBpin) et puis, dans un second temps, d'ajouter très lentement goutte-à-goutte la base (LiHMDS). Le but étant que l'espèce nucléophile formée par ajout de la base s'additionne directement sur l'*i*PrOBpin avant même de pouvoir réagir avec un autre équivalent de sulfone **31a**. Malgré cette précaution, l'espèce principale formée reste le produit d'autocondensation **67** de la sulfone. Cependant, une autre espèce se forme avec un singulet intéressant à 4,96 ppm qui pourrait correspondre au CH₂ de la molécule désirée **63a** ainsi que des signaux entre 7,06-7,17 ppm et 7,32-7,35 ppm qui intègrent ensemble pour 4 protons si l'on met comme référence le signal à 4,96 ppm comme étant 2 protons. De plus, il y a plusieurs signaux qui pourraient correspondre à des groupements Bpin entre 1,17 et 1,27 ppm.

N'ayant pas obtenu de meilleurs résultats jusqu'à présent, ce produit a été engagé dans la prochaine étape.

3.2.3 Étape 3 : Réaction d'oléfination de Julia modifiée borylante

Comme mentionné précédemment, la dernière étape de cette voie consiste à engager le réactif borylé **63** dans une réaction d'oléfination de Julia modifiée.

Pour cette étape, le composé **63a** synthétisé à l'étape précédente est engagé avec du benzaldéhyde **49** dans la réaction de Julia modifiée borylante. Bien que le réactif borylé **63a** n'a pas été obtenu avec certitude, ce test a pour but de voir s'il est possible de détecter le vinylboronate **21a** désiré dans le brut en fin de réaction.

La réaction réalisée est décrite au Schéma 62. Les conditions utilisées sont inspirées de plusieurs publications issues de la littérature.^[58,78]

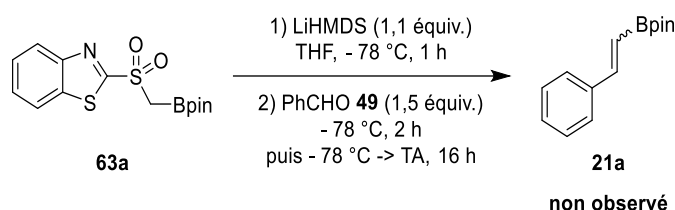


Schéma 62 : Réaction de Julia modifiée borylante pour la synthèse du vinylboronate **21a** à partir du benzaldéhyde **49**

Selon le spectre RMN ¹H du brut obtenu suivant ces conditions, le produit désiré **21a** n'a pas été observé. Deux explications peuvent être avancées pour justifier ce résultat. La première raison serait que le réactif borylé **63a** n'ait jamais été obtenu. Il est également envisagé que le réactif borylé **63a** de départ ait bien été obtenu mais que les conditions de réaction utilisées ne soient pas optimales. Par ailleurs, il est intéressant de noter que le produit de déborylation **50** (styrène) n'a pas été observé non plus.

Étant donné que la sulfone **31a** issue de la première étape a été obtenue avec certitude, il est judicieux de directement l'engager dans la réaction de Julia modifiée afin de vérifier si les conditions de réactions utilisées sont cohérentes pour la réaction désirée (Schéma 63).

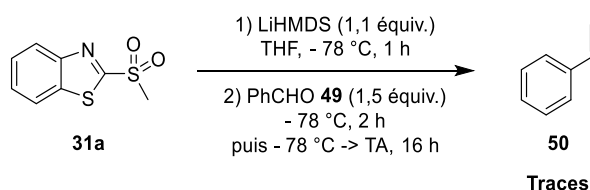


Schéma 63 : Réaction de Julia modifiée à partir de la sulfone **31a**

D'après ces conditions, la réaction d'oléfination de Julia modifiée a permis d'obtenir que des traces de styrène **50** à partir de la sulfone **31a** pure. Cela démontre que les conditions utilisées pour la réaction de Julia modifiée ne sont pas optimales pour la réaction souhaitée. Dès lors, il y a une nécessité d'optimiser le protocole de cette réaction dans le futur.

Ceci conclut l'ensemble des résultats obtenus pour la voie de la réaction de Julia modifiée. De nombreuses optimisations de cette voie doivent encore être réalisées. Néanmoins, il est intéressant d'avoir pris connaissance de la réaction secondaire qui se déroule lors de la deuxième étape, cela permettra d'aviser la stratégie de synthèse à l'avenir. Cependant, jusqu'à présent, aucun vinylboronate n'a été obtenu selon cette voie mais les recherches sont en bonnes voies.

4 Conclusions et perspectives

Notre laboratoire a pour objectif de développer des méthodologies pour la synthèse d'*exo*-glycols borylés. Dans ce contexte, J. Janssens a déjà exploré la possibilité de préparer des *exo*-glycols borylés en utilisant les réactions de boron-Wittig et de Peterson. Néanmoins, jusqu'à présent, aucune des méthodologies employées n'a permis d'obtenir des *exo*-glycols borylés. C'est dans cette optique que les réactions de Wittig et de Julia modifiée ont été explorées dans ce travail (Schéma 64).

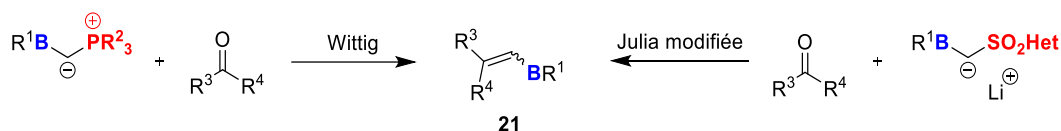


Schéma 64 : Les deux stratégies explorées dans ce travail

Dès lors, les objectifs étaient, dans un premier temps, de développer et d'optimiser la synthèse des précurseurs borylés nécessaires pour les réactions d'oléfination. Et, dans un second temps, d'engager ces substrats en réaction avec divers carbonyles de référence (aldéhydes et cétones) selon les deux différentes méthodologies, à savoir les réactions de Wittig et de Julia modifiée, afin de former les vinylboronates (**21**) correspondants.

Bien que la formation d'un vinylboronate **21a** à partir du benzaldéhyde **49** selon la réaction de Wittig ait été démontrée (< 10%), de nombreux problèmes liés à la faible solubilité et surtout la faible stabilité des sels de phosphonium borylés **47a-b** ont été rencontrés (Schéma 65).

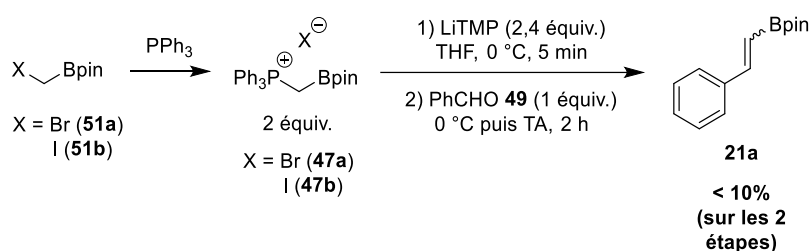


Schéma 65 : Réaction de Wittig borylante pour la synthèse du vinylboronate **21a** à partir du benzaldéhyde **49**

L'hypothèse émise quant à la faible stabilité du sel de phosphonium borylé **47a-b** est que ce dernier subit l'attaque nucléophile du contre-ion halogénure (X^-) sur l'atome de bore, menant à une espèce tétravalente. La déborylation qui s'en suit aboutit à la formation d'un sel de méthylène phosphonium **57**, et donc d'un produit secondaire non désiré **50** (styrène) lors de la réaction de Wittig.

Dès lors, des stratégies ont été mises en place pour éviter ce phénomène de déborylation telles que (1) un changement du groupement boré Bpin en d'autres groupements (Bmida ou BF_3K) et (2) un changement du contre-ion halogénure (Br^- ou I^-) par un contre-ion non nucléophile comme un triflate (OTf^-). Dans le premier cas, la synthèse du composé Bmida **51c** n'a pas été concluante, tandis que la synthèse des dérivés BF_3K **51d-e** a été mise au point avec des rendements modérés (64-67%). Ceux-ci n'ont, cependant, pas encore pu donner le sel de phosphonium borylé **47e** correspondant. Dans le second cas, la synthèse du sel de méthylène phosphonium **60** avec le triflate comme contre-ion a été mise au point avec succès (rendement quantitatif). Néanmoins, la version borylée **47d** de ce dernier n'a pas encore été obtenue.

En ce qui concerne la réaction d'oléfination de Julia modifiée, la sulfone **31a** a été synthétisée avec d'excellents rendements (93%). Cependant, l'étape de borylation de celle-ci n'a pas été concluante, menant principalement au produit d'autocondensation **67** de la sulfone. Une réaction d'oléfination de Julia modifiée a quand même été testée, sans permettre l'obtention du vinylboronate **21a** désiré.

En outre, dans les deux voies (Wittig et Julia modifiée), les conditions utilisées pour les réactions d'oléfination ne sont pas optimales pour la réaction souhaitée. Cela a pu être démontré en réalisant les réactions sur les précurseurs non borylés. Dès lors, de nouvelles conditions doivent être définies dans le futur pour ces réactions.

De nombreuses investigations doivent donc encore être effectuées sur ces deux voies mais les résultats obtenus sont encourageants pour la suite.

À l'avenir, il est nécessaire de continuer à développer et optimiser la synthèse des précurseurs borylés, qu'il s'agisse des sels de phosphonium borylés **47** nécessaires pour la réaction de Wittig (Figure 6a) ou des sulfones borylées **63** requises pour la réaction de Julia modifiée (Figure 6b).

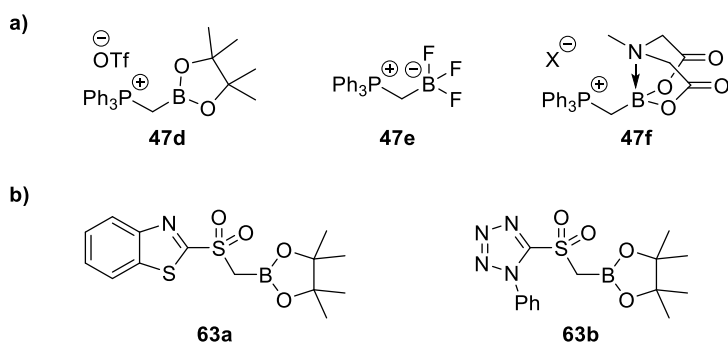


Figure 6 : Structures a) des sels de phosphonium borylés pour la réaction de Wittig : b) des sulfones borylées pour la réaction de Julia modifiée

De plus, concernant les réactions d'oléfination, de nombreux paramètres doivent être optimisés. Le solvant, le temps de réaction ainsi que la température sont des paramètres essentiels pour la bonne réalisation de ces méthodes. Dans le cas de la réaction d'oléfination de Julia modifiée, l'utilisation d'un autre groupement hétérocyclique tel que le groupement 1-phényl tétrazole (PT) ou d'une autre base avec d'autres cations, comme par exemple NaHMDS ou KHMDS, peuvent avoir des impacts non négligeables sur le rendement et la sélectivité *E/Z* de la double liaison formée.^[79]

Ces méthodes d'oléfinations seront appliquées, dans un premier temps, sur des aldéhydes et des cétones, puis des lactones simples (ou des esters) afin de former les vinylboronates correspondants (Figure 7a). Néanmoins, l'objectif final sera de réaliser ces oléfinations borylantes sur des lactones dérivées de sucre afin d'obtenir des *exo*-glycols borylés (Figure 7b).

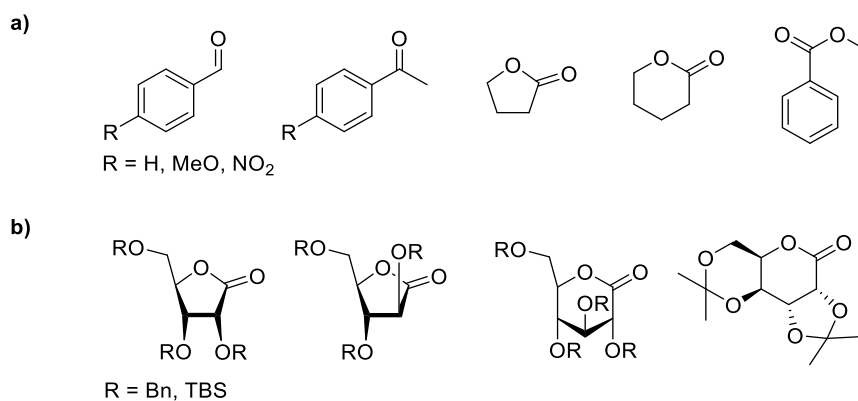


Figure 7 : Substrats de référence a) aldéhydes, cétones et lactones classiques ; b) lactones dérivées de sucre

Dans le cas où ces réactions mèneraient à des résultats concluants, le développement de vinylboronates tri- ou tétrasubstitués (Schéma 66a) ou d'*exo*-glycols tétrasubstitués (Schéma 66b) serait une suite logique au projet afin d'élargir le champ d'application.

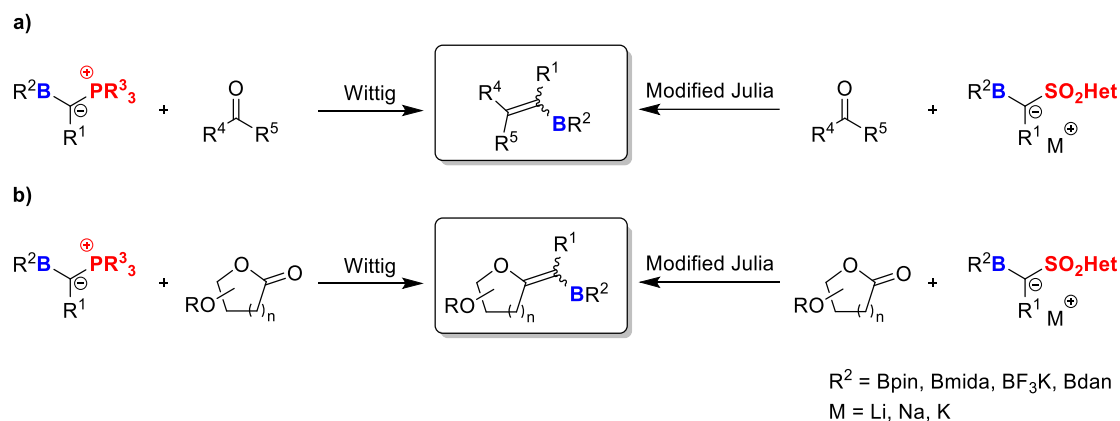


Schéma 66 : Synthèse de a) vinylboronates tri- ou tétrasubstitués ; b) *exo*-glycols tétrasubstitués

Finalement, la polyvalence de nos méthodologies pourrait être démontrée en convertissant le groupe boronate en une série d'*exo*-glycols fonctionnalisés (Schéma 67).

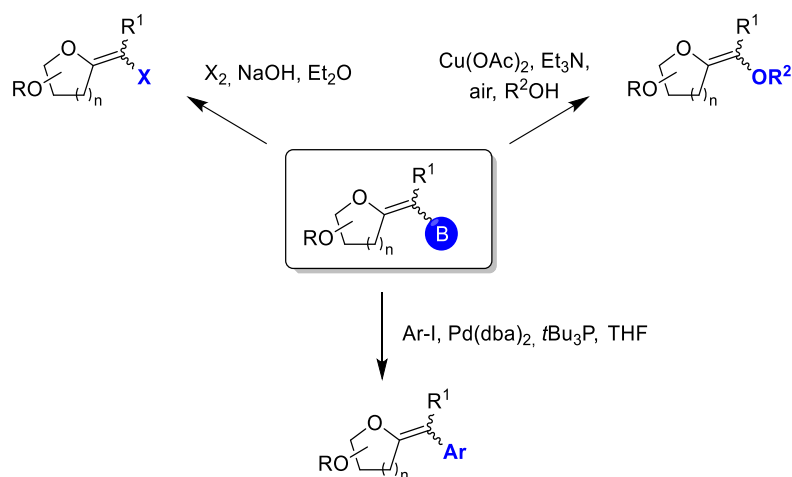


Schéma 67 : Exemples de fonctionnalisation des *exo*-glycols borylés

En complément, d'autres études de ces réactions d'oléfination peuvent être entreprises. En effet, il serait également intéressant d'étudier la sélectivité *E/Z* de la double liaison formée lors de la réaction de Wittig ainsi que la sélectivité Wittig/boron-Wittig. De manière similaire, une étude de la sélectivité *E/Z* de la double liaison formée lors de la réaction d'oléfination de Julia modifiée pourrait également être une donnée intéressante.

Dans cette optique, un scope plus général devra être développé en faisant varier les groupements borés (Bpin, Bmida, BF₃K, Bdan, ...) mais également la nature de la phosphine (PPh₃, PBU₃, PMe₃, ...) dans le cadre de la réaction de Wittig ou de l'hétérocycle (BT, PT, ...) pour la réaction de Julia modifiée. De plus, de nombreux carbonyles (aldéhyde, cétone, lactone, ester) peuvent être utilisés. Finalement, ces résultats pourront être confrontés à des études théoriques, notamment *via* des études computationnelles (DFT).

5 Partie expérimentale

5.1 Méthodes analytiques

Les analyses structurales ont été réalisées par RMN ^1H (300 MHz), RMN ^{13}C (75 MHz), RMN ^{19}F (282 MHz) et RMN ^{31}P (121 MHz) sur un spectromètre Bruker Avance II-300 tandis que les analyses RMN ^{11}B (160 MHz) ont été réalisées sur un spectromètre Bruker Avance 500. Ces analyses ont été effectuées soit dans le chloroforme deutéré (CDCl_3), soit dans l'acétone deutéré ($(\text{CD}_3)_2\text{CO}$) en tant que solvant. Les déplacements chimiques (δ) sont mesurés en ppm par rapport au TMS (0 ppm) ou au solvant deutéré résiduel (^1H $\text{CHCl}_3 = 7,26$ ppm, ^{13}C $\text{CDCl}_3 = 77,16$ ppm ; ^1H d_6 - acétone = 2,05 ppm, ^{13}C d_6 - acétone = 29,84 et 206,26 ppm). Les constantes de couplage J sont mesurées en Hertz (Hz). La multiplicité est indiquée *via* les notations suivantes : s (singulet), d (doublet), t (triplet), q (quadruplet), et m (multiplet). Le standard RMN, utilisé pour le calcul de certains rendements RMN, est le téréphtalate de diméthyle (s, 8,10 ppm, 4H ; s, 3,94 ppm, 6H).

Les analyses par spectrométrie de masse haute résolution (HRMS) ont été réalisées par Laurent Collard (Plateforme ASM) sur un appareil Thermo Orbitrap Exactive. Les techniques d'ionisation utilisées sont l'ionisation par électrospray (ESI) et l'ionisation chimique à pression atmosphérique (APCI).

5.2 Techniques

Toutes les réactions ont été menées sous agitation magnétique. Les manipulations nécessitant une atmosphère inerte ont été réalisées sous atmosphère d'argon. Dans ce cas, la verrerie est préalablement séchée à la flamme avant d'être mise sous atmosphère inerte.

Dans le cas où des réactions nécessitent une température de -78 °C, un bain isopropanol/carboglacé a été utilisé. Tandis que pour les réactions à 0 °C, celles-ci ont été effectuées au moyen d'un bain eau/glacé. Lorsqu'un reflux est nécessaire, un réfrigérant est mis en place au-dessus du ballon de réaction et le chauffage est réalisé à l'aide d'un bain d'huile. Les températures sont contrôlées au moyen d'une thermosonde connectée à la plaque chauffante.

Le *n*-butyllithium, utilisé dans les réactions, est en solution dans l'hexane à une concentration de 2,5 M. La solution aqueuse d'hypochlorite de sodium contient, quant à elle, 12% en chlore.

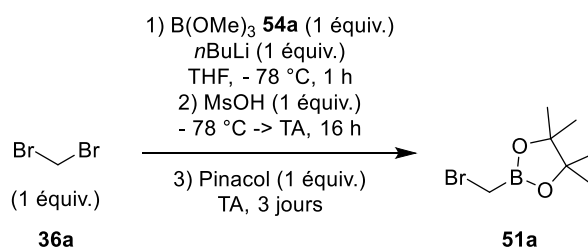
Les extractions liquide-liquide sont réalisées avec des solvants de qualité HPLC. Les chromatographies sur couche mince (CCM) ont été effectuées sur des plaques de silice Merck 60 F_{254} avec comme support de l'aluminium. La lumière UV ($\lambda = 254$ nm) et une solution de permanganate de potassium (KMnO_4) ont été utilisées en tant que révélateurs. Les chromatographies *flash* et les pads sur gel de silice ont été réalisés à l'aide de silice Merck 60 (230-400 Mesh). Les pads sur gel de célite ont été effectués avec de la célite 545. Les purifications par distillation ont été réalisées sous pression réduite.

5.3 Protocoles de synthèse

5.3.1 Voie de la réaction de Wittig

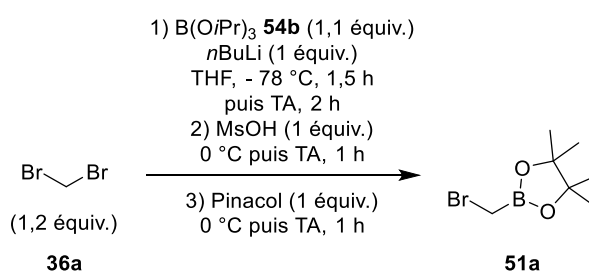
5.3.1.1 Synthèse du 2-(bromométhyl)-4,4,5,5-tétraméthyl-1,3,2-dioxaborolane **51a**

Protocole A :



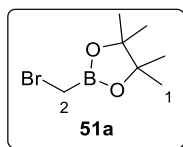
Dans un ballon bicol séché à la flamme et mis sous atmosphère inerte (argon), une solution de dibromométhane **36a** (0,87 ml, 12,5 mmol, 1 équiv.) et de triméthyl borate **54a** (1,4 ml, 12,5 mmol, 1 équiv.) dans du THF (15 ml) est refroidie à -78 °C. À ce mélange, une solution de *n*-butyllithium (5 ml, 12,5 mmol, 1 équiv.) est ajoutée goutte-à-goutte. La réaction est agitée pendant 1 heure à -78 °C. Après 1 heure, de l'acide méthane sulfonique (0,81 ml, 12,5 mmol, 1 équiv.) est ajouté goutte-à-goutte à -78 °C. Le mélange réactionnel est agité une nuit tout en laissant revenir à température ambiante. Après une nuit, une solution de pinacol (1,477 g, 12,5 mmol, 1 équiv.) dans du THF (2,5 ml) est ajoutée. La réaction est agitée pendant 3 jours à température ambiante. Après 3 jours, la réaction est quenchée par addition d'eau déminéralisée (25 ml). Après la séparation des phases, la phase aqueuse est extraite avec du diéthyl éther (3 x 50 ml). Les phases organiques rassemblées sont lavées avec une solution saturée de NaCl (50 ml), séchées sur MgSO₄, filtrées et les solvants sont évaporés sous pression réduite. Le brut réactionnel est ensuite purifié par distillation sous pression réduite et le produit désiré sort entre 75 et 85 °C. L' α -bromoboronate **51a** est obtenu sous forme d'une huile incolore (1,339 g, 49%).

Protocole B :



Dans un ballon bicol séché à la flamme et mis sous atmosphère inerte (argon), une solution de dibromométhane **36a** (0,23 ml, 3,3 mmol, 1,2 équiv.) et de triisopropyl borate **54b** (0,7 ml, 3,0 mmol, 1,1 équiv.) dans du THF (4 ml) est refroidie à -78 °C. À ce mélange, une solution de *n*-butyllithium (1,1 ml, 2,75 mmol, 1 équiv.) est ajoutée goutte-à-goutte. La réaction est agitée pendant 1,5 heure à -78 °C, puis 2 heures à température ambiante. Après 2 heures, de l'acide méthane sulfonique (0,18 ml, 2,75 mmol, 1 équiv.) est ajouté goutte-à-goutte à 0 °C et le mélange est agité pendant 1 heure à température ambiante. Après 1 heure, une solution de pinacol (0,325 g, 2,75 mmol, 1 équiv.) dans du THF (0,5 ml) est ajoutée à 0 °C. La réaction est ensuite agitée pendant 1 heure à température ambiante. Après 1 heure, la

réaction est quenchée par addition d'eau déminéralisée (6 ml). Après la séparation des phases, la phase aqueuse est extraite avec du diéthyl éther (3 x 20 ml). Les phases organiques rassemblées sont lavées avec une solution saturée de NaCl (20 ml), séchées sur MgSO₄, filtrées et les solvants sont évaporés sous pression réduite. Aucune purification n'a été réalisée. L' α -bromoboronate **51a** est obtenu sous forme d'une huile légèrement jaunâtre (0,484 g, **56%** rendement RMN).



Formule brute : C₇H₁₄BBrO₂

Masse molaire = 220,90 g.mol⁻¹

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) : δ (ppm) 2,59 (s, 2H, H²), 1,29 (s, 12H, H¹).

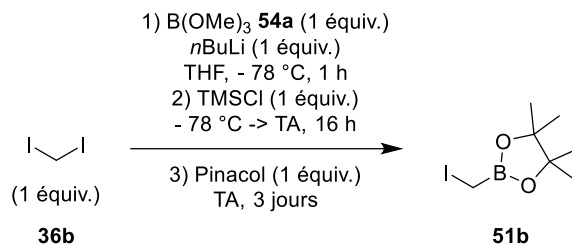
RMN ¹¹B (160 MHz, CDCl₃) : δ (ppm) 31,4 (s).

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) : δ (ppm) 84,7 (C_q), 24,7 (CH₃). Le méthylène adjacent au bore n'apparaît pas en raison d'interactions quadrupolaires.

HRMS (APCI) : m/z calculée pour C₇H₁₃BBrO₂ [M - H]⁻ : 219,01920, trouvée : 219,01898.

5.3.1.2 Synthèse du 2-(iodométhyl)-4,4,5,5-tétraméthyl-1,3,2-dioxaborolane **51b**

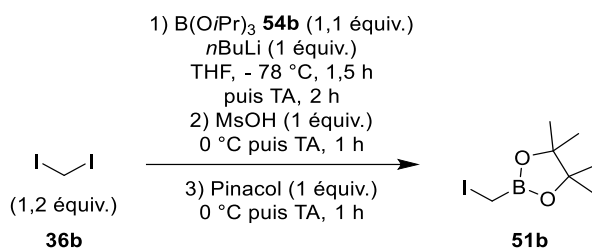
Protocole A :



Dans un ballon bicol séché à la flamme et mis sous atmosphère inerte (argon), une solution de diiodométhane **36b** (1,0 ml, 12,5 mmol, 1 équiv.) et de triméthyl borate **54a** (1,4 ml, 12,5 mmol, 1 équiv.) dans du THF (15 ml) est refroidie à -78 °C. À ce mélange, une solution de *n*-butyllithium (5 ml, 12,5 mmol, 1 équiv.) est ajoutée goutte-à-goutte. La réaction est agitée pendant 1 heure à -78 °C. Après 1 heure, du chlorure de triméthylsilyle (1,6 ml, 12,5 mmol, 1 équiv.) est ajouté goutte-à-goutte à -78 °C. Le mélange réactionnel est agité une nuit tout en laissant revenir à température ambiante. Après une nuit, une solution de pinacol (1,480 g, 12,5 mmol, 1 équiv.) dans du THF (2,5 ml) est ajoutée. La réaction est agitée pendant 3 jours à température ambiante. Après 3 jours, la réaction est quenchée par addition d'eau déminéralisée (25 ml). Après la séparation des phases, la phase aqueuse est extraite avec du diéthyl éther (3 x 50 ml). Les phases organiques rassemblées sont lavées avec une solution saturée de NaCl (50 ml), séchées sur MgSO₄, filtrées et les solvants sont évaporés sous pression réduite. Le brut réactionnel est ensuite purifié par distillation sous pression réduite (le système a été isolé au maximum de la lumière par du papier aluminium) et le produit désiré

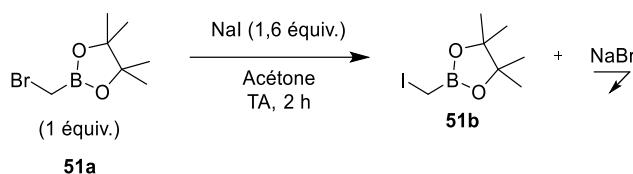
sort entre 105 et 125 °C. L'α-iodoboronate **51b** est obtenu sous forme d'une huile jaunâtre/brunâtre (1,127 g, **34%**).

Protocole B :

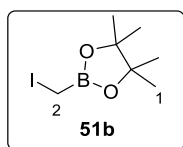


Dans un ballon bicol séché à la flamme et mis sous atmosphère inerte (argon), une solution de diiodométhane **36b** (0,27 ml, 3,3 mmol, 1,2 équiv.) et de triisopropyl borate **54b** (0,7 ml, 3,0 mmol, 1,1 équiv.) dans du THF (4 ml) est refroidie à -78 °C. À ce mélange, une solution de *n*-butyllithium (1,1 ml, 2,75 mmol, 1 équiv.) est ajoutée goutte-à-goutte. La réaction est agitée pendant 1,5 heure à -78 °C, puis 2 heures à température ambiante. Après 2 heures, de l'acide méthane sulfonique (0,18 ml, 2,75 mmol, 1 équiv.) est ajouté goutte-à-goutte à 0 °C et le mélange est agité pendant 1 heure à température ambiante. Après 1 heure, une solution de pinacol (0,325 g, 2,75 mmol, 1 équiv.) dans du THF (0,5 ml) est ajoutée à 0 °C. La réaction est ensuite agitée pendant 1 heure à température ambiante. Après 1 heure, la réaction est quenchée par addition d'eau déminéralisée (6 ml). Après la séparation des phases, la phase aqueuse est extraite avec du diéthyl éther (3 x 20 ml). Les phases organiques rassemblées sont lavées avec une solution saturée de NaCl (20 ml), séchées sur MgSO₄, filtrées et les solvants sont évaporés sous pression réduite. Aucune purification n'a été réalisée. L'α-iodoboronate **51b** est obtenu sous forme d'une huile jaunâtre/brunâtre (0,945 g, **92%** rendement RMN).

Protocole C :



À une solution de 2-(bromométhyl)-4,4,5,5-tétraméthyl-1,3,2-dioxaborolane **51a** (0,989 g, 4,5 mmol, 1 équiv.) dans l'acétone (8,4 ml) est ajouté de l'iodure de sodium (1,073 g, 7,2 mmol, 1,6 équiv.) en une portion. La réaction est agitée pendant 2 heures à température ambiante. Après 2 heures, la suspension est filtrée et le filtrat est récupéré. Le solvant est évaporé sous pression réduite. L'α-iodoboronate **51b** est obtenu sous forme d'une huile jaune (1,075 g, **90%**).



Formule brute : $C_7H_{14}BO_2$

Masse molaire = $267,90 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$

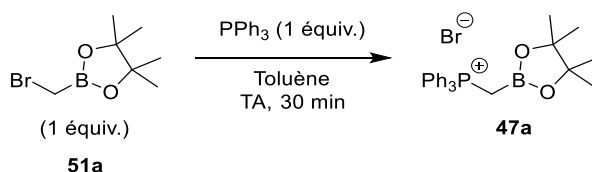
RMN 1H (300 MHz, $CDCl_3$) : δ (ppm) 2,17 (s, 2H, H^2), 1,27 (s, 12H, H^1).

RMN ^{11}B (160 MHz, $CDCl_3$) : δ (ppm) 32,1 (s).

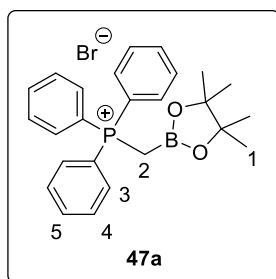
RMN ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$) : δ (ppm) 84,4 (C_q), 24,6 (CH_3). Le méthylène adjacent au bore n'apparaît pas en raison d'interactions quadrupolaires.

HRMS (APCI) : m/z calculée pour $C_7H_{13}BO_2 [M - H]^-$: 267,00534, trouvée : 267,00513.

5.3.1.3 Synthèse du bromure de triphényl((4,4,5,5-tétraméthyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)méthyl)phosphonium **47a**



À une solution de 2-(bromométhyl)-4,4,5,5-tétraméthyl-1,3,2-dioxaborolane **51a** (0,115 g, 0,5 mmol, 1 équiv.) dans le toluène (5 ml) est ajoutée de la triphénylphosphine (0,137 g, 0,5 mmol, 1 équiv.) en une portion. Le mélange réactionnel est agité pendant 30 minutes à température ambiante. Après 30 minutes, la suspension est filtrée sur un buchner muni d'un papier filtre et lavée avec du toluène froid. Le sel de phosphonium **47a** est obtenu sous forme d'un solide blanc (0,101 g, **40%**).



Formule brute : $C_{25}H_{29}BO_2P^+Br^-$

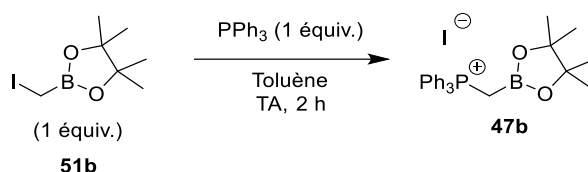
Masse molaire = $483,19 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$

RMN 1H (300 MHz, $CDCl_3$) : δ (ppm) 7,81-7,64 (m, 15H, H^{3-5}), 3,32 (d, $J = 18,0 \text{ Hz}$, 2H, H^2), 1,05 (s, 12H, H^1).

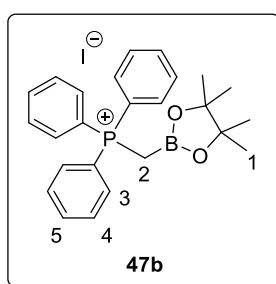
RMN ^{11}B (160 MHz, $CDCl_3$) : δ (ppm) 22,8 (s).

RMN ^{31}P (121 MHz, $CDCl_3$) : δ (ppm) 21,8 (s).

5.3.1.4 Synthèse de l'iodure de triphényl((4,4,5,5-tétraméthyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phosphonium **47b**



À une solution de 2-(iodométhyl)-4,4,5,5-tétraméthyl-1,3,2-dioxaborolane **51b** (86 mg, 0,3 mmol, 1 équiv.) dans le toluène (5 ml) est ajoutée de la triphénylphosphine (85 mg, 0,5 mmol, 1 équiv.) en une portion. Le mélange réactionnel est agité pendant 2 heures à température ambiante. Après 2 heures, la suspension est filtrée sur un buchner muni d'un papier filtre et lavée avec du toluène froid. Le sel de phosphonium **47b** est obtenu sous forme d'un solide blanc (0,117 g, **68%**).



Formule brute : C₂₅H₂₉BO₂P⁺I⁻

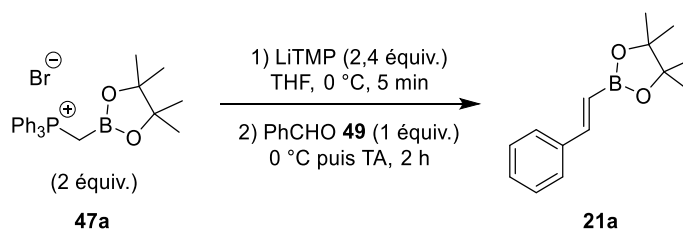
Masse molaire = 503,20 g.mol⁻¹

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) : δ (ppm) 7,82-7,63 (m, 15H, H³⁻⁵), 3,32 (d, *J* = 18,0 Hz, 2H, H²), 1,04 (s, 12H, H¹).

RMN ¹¹B (160 MHz, CDCl₃) : δ (ppm) 22,6 (s).

RMN ³¹P (121 MHz, CDCl₃) : δ (ppm) 21,8 (s).

5.3.1.5 Synthèse du (E)-4,4,5,5-tétraméthyl-2-styryl-1,3,2-dioxaborolane **21a**

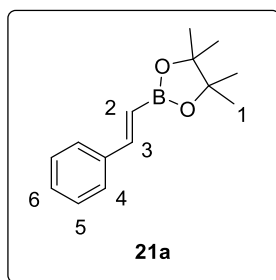


a) Formation de la base LiTMP

Dans un ballon bicol séché à la flamme et mis sous atmosphère inerte (argon), une solution de 2,2,6,6-tétraméthylpipéridine (0,12 ml, 0,75 mmol, 1 équiv.) dans du THF (2,5 ml) a été refroidie à 0 °C. À ce mélange, une solution de *n*-butyllithium (0,3 ml, 0,75 mmol, 1 équiv.) est ajoutée goutte-à-goutte. La réaction est agitée pendant 10 minutes à 0 °C.

b) Réaction de Wittig

À une solution de LiTMP (2,4 équiv.), préparée préalablement, est ajoutée une solution de sel de phosphonium **47a** (0,300 g, 0,6 mmol, 2 équiv.) dans du THF (1 ml). Le milieu est agité pendant 5 minutes à 0 °C. Après 5 minutes, du benzaldéhyde **49** (0,03 ml, 0,3 mmol, 1 équiv.) est ajouté. La réaction est agitée pendant 2 heures à température ambiante. Après 2 heures, le produit est filtré au moyen d'un pad de silice. Le solvant est ensuite évaporé sous pression réduite. Aucune purification supplémentaire n'a été réalisée. Le produit brut **21a** est obtenu sous forme d'une huile jaune (0,107 g, **3%** rendement RMN).

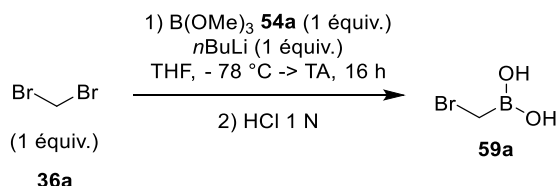


Formule brute : C₁₄H₁₉BO₂

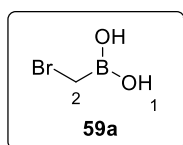
Masse molaire = 230,11 g.mol⁻¹

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) : δ (ppm) 7,58-7,15 (m, 6H, H³⁻⁶), 6,17 (d, J = 18,4 Hz, 1H, H²), 1,32 (s, 12H). Les données correspondent aux valeurs de la littérature pour ce composé.^[80]

5.3.1.6 Synthèse de l'acide bromométhyl boronique **59a**



Dans un ballon bicol séché à la flamme et mis sous atmosphère inerte (argon), une solution de dibromométhane **36a** (2,2 ml, 31,5 mmol, 1 équiv.) et de triméthyl borate **54a** (3,5 ml, 31,5 mmol, 1 équiv.) dans du THF (38 ml) est refroidie à -78 °C. À ce mélange, une solution de *n*-butyllithium (12,6 ml, 31,5 mmol, 1 équiv.) est ajoutée goutte-à-goutte. La réaction est agitée pendant une nuit tout en laissant revenir le mélange réactionnel à température ambiante. Après une nuit, la réaction est hydrolysée avec une solution aqueuse d'acide chlorhydrique 1 N (50 ml). Après la séparation des phases, la phase aqueuse est extraite avec du diéthyl éther (3 x 75 ml). Les phases organiques rassemblées sont lavées avec une solution saturée de NaCl (75 ml), séchées sur MgSO₄, filtrées et les solvants sont évaporés sous pression réduite. Le brut réactionnel est lavé avec un minimum de dichlorométhane. L'acide boronique **59a** est obtenu sous forme d'un solide blanc (1,542 g, **35%**).



Formule brute : CH_4BBrO_2

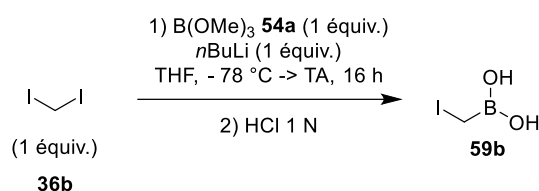
Masse molaire = $138,75 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) : δ (ppm) 4,88 (bs, 2H, H^1), 3,11 (s, 2H, H^2).

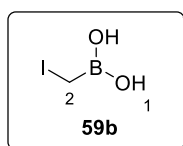
RMN ^{11}B (160 MHz, CDCl_3) : δ (ppm) 30,9 (s).

RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) : δ (ppm) Pas de signal. Le méthylène adjacent au bore n'apparaît pas en raison d'interactions quadripolaires.

5.3.1.7 Synthèse de l'acide iodométhyl boronique **59b**



Dans un ballon bicol séché à la flamme et mis sous atmosphère inerte (argon), une solution de diiodométhane **36b** (2,4 ml, 29,7 mmol, 1 équiv.) et de triméthyl borate **54a** (3,3 ml, 29,7 mmol, 1 équiv.) dans du THF (36 ml) est refroidie à $-78\text{ }^\circ\text{C}$. À ce mélange, une solution de *n*-butyllithium (11,9 ml, 29,7 mmol, 1 équiv.) est ajoutée goutte-à-goutte. La réaction est agitée pendant une nuit tout en laissant revenir le mélange réactionnel à température ambiante. Après une nuit, la réaction est hydrolysée avec une solution aqueuse d'acide chlorhydrique 1 N (50 ml). Après la séparation des phases, la phase aqueuse est extraite avec du diéthyl éther (3 x 75 ml). Les phases organiques rassemblées sont lavées avec une solution saturée de NaCl (75 ml), séchées sur MgSO_4 , filtrées et les solvants sont évaporés sous pression réduite. L'acide boronique **59b** est obtenu sous forme d'un liquide brunâtre (3,447 g, **45%** rendement RMN).



Formule brute : CH_4BIO_2

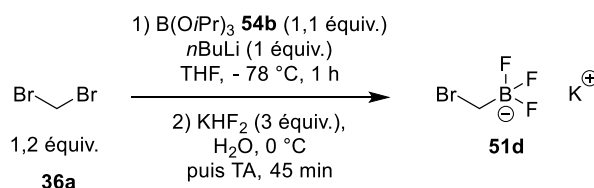
Masse molaire = $185,76 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) : δ (ppm) 4,67 (bs, 2H, H^1), 2,31 (s, 2H, H^2).

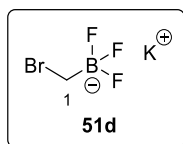
RMN ^{11}B (160 MHz, CDCl_3) : δ (ppm) 30,7 (s).

RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) : δ (ppm) Pas de signal. Le méthylène adjacent au bore n'apparaît pas en raison d'interactions quadripolaires.

5.3.1.8 Synthèse du sel de (bromométhyl)trifluoroborate de potassium **51d**



Dans un ballon bicol s\u00e9ch\u00e9 \u00e0 la flamme et mis sous atmosph\u00e8re inerte (argon), une solution de dibromom\u00e9thane **36a** (0,75 ml, 10,8 mmol, 1,2 \u00e9quiv.) et de triisopropyl borate **54b** (2,3 ml, 10,0 mmol, 1,1 \u00e9quiv.) dans du THF (15 ml) est refroidie \u00e0 -78 \u00b0C. \u00c0 ce m\u00e9lange, une solution de *n*-butyllithium (3,6 ml, 9,0 mmol, 1 \u00e9quiv.) est ajout\u00e9e goutte-\u00e0-goutte. La r\u00e9action est agit\u00e9e vigoureusement pendant 1 heure \u00e0 -78 \u00b0C. Apr\u00e8s 1 heure, du bifluorure de potassium (2,109 g, 27,0 mmol, 3 \u00e9quiv.) est ajout\u00e9 en une portion \u00e0 0 \u00b0C, tandis que de l'eau d\u00e9min\u00e9ralis\u00e9e (6,4 ml) est ajout\u00e9e goutte-\u00e0-goutte. Le milieu r\u00e9actionnel est agit\u00e9 pendant 45 minutes \u00e0 temp\u00e9rature ambiante. Ensuite, le solvant est \u00e9vapor\u00e9 sous pression r\u00e9duite. Le brut r\u00e9actionnel est purifi\u00e9 par dissolution dans un minimum d'ac\u00e9tone et pr\u00e9cipitation avec du di\u00e9thyl \u00e9ther pour donner le compos\u00e9 **51d** sous forme d'un solide blanc (1,155 g, **64%**).



Formule brute : $\text{CH}_2\text{BBrF}_3\text{-K}^+$

Masse molaire = 200,84 g.mol⁻¹

RMN ¹H (300 MHz, (CD₃)₂CO) : δ (ppm) 2,21 (bs, 2H, H¹).

RMN ¹¹B (160 MHz, (CD₃)₂CO) : δ (ppm) 2,86 (q, *J* = 51,1 Hz).

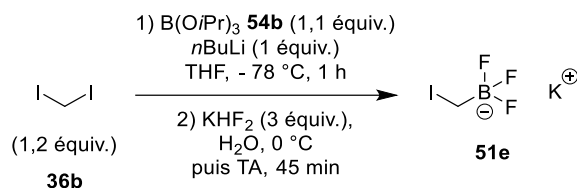
RMN ¹³C (75 MHz, (CD₃)₂CO) : δ (ppm) Pas de signal. Le m\u00e9thyl\u00e8ne adjacent au bore n'appara\u00eet pas en raison d'interactions quadrupolaires.

RMN ¹⁹F (282 MHz, (CD₃)₂CO) : δ (ppm) -145,7 (q, *J* = 49,5 Hz)

HRMS (ESI-) : *m/z* calcul\u00e9e pour CH₂BBrF₃ : 159,94159, trouv\u00e9e : 159,93684.

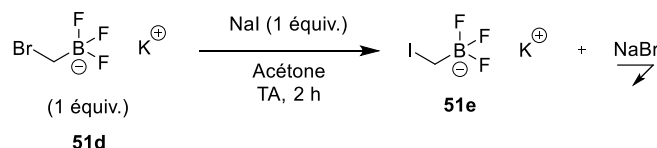
5.3.1.9 Synthèse du sel de (iodométhyl)trifluoroborate de potassium **51e**

Protocole A :

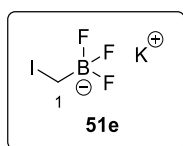


Dans un ballon bicol s\u00e9ch\u00e9 \u00e0 la flamme et mis sous atmosph\u00e8re inerte (argon), une solution de diiodom\u00e9thane **36b** (0,87 ml, 10,8 mmol, 1,2 \u00e9quiv.) et de triisopropyl borate **54b** (2,3 ml, 10,0 mmol, 1,1 \u00e9quiv.) dans du THF (15 ml) est refroidie \u00e0 -78 \u00b0C. \u00c0 ce m\u00e9lange, une solution de *n*-butyllithium (3,6 ml, 9,0 mmol, 1 \u00e9quiv.) est ajout\u00e9e goutte-\u00e0-goutte. La r\u00e9action est agit\u00e9e vigoureusement pendant 1 heure \u00e0 -78 \u00b0C. Apr\u00e8s 1 heure, du bifluorure de potassium (2,109 g, 27,0 mmol, 3 \u00e9quiv.) est ajout\u00e9 en une portion \u00e0 0 \u00b0C, tandis que de l'eau d\u00e9min\u00e9ralis\u00e9e (6,4 ml) est ajout\u00e9e goutte-\u00e0-goutte. Le milieu r\u00e9actionnel est agit\u00e9 pendant 45 minutes \u00e0 temp\u00e9rature ambiante. Ensuite, le solvant est \u00e9vapor\u00e9 sous pression r\u00e9duite. Le brut r\u00e9actionnel est purifi\u00e9 par dissolution dans un minimum d'ac\u00e9tone et pr\u00e9cipitation avec du di\u00e9thyl \u00e9ther pour donner le compos\u00e9 **51e** sous forme d'un solide blanc (1,490 g, **67%**).

Protocole B :



\u00c0 une solution de sel de (bromom\u00e9thyl)trifluoroborate de potassium **51d** (0,800 g, 4,0 mmol, 1 \u00e9quiv.) dans de l'ac\u00e9tone (60 ml) est ajout\u00e9 de l'iodure de sodium (0,597 g, 4,0 mmol, 1 \u00e9quiv.) en une portion. La r\u00e9action est agit\u00e9e pendant 2 heures \u00e0 temp\u00e9rature ambiante. Apr\u00e8s 2 heures, la suspension est filtr\u00e9e sur un pad de c\u00e9lite et le filtrat est r\u00e9cup\u00e9r\u00e9. Le solvant est \u00e9vapor\u00e9 \u00e0 pression r\u00e9duite. Le brut r\u00e9actionnel est purifi\u00e9 par dissolution dans un minimum d'ac\u00e9tone et pr\u00e9cipitation avec du di\u00e9thyl \u00e9ther pour donner le compos\u00e9 **51e** sous forme d'un solide blanc (0,768 g, **78%**).



Formule brute : CH₂BIF₃⁻K⁺

Masse molaire = 247,84 g.mol⁻¹

RMN ¹H (300 MHz, (CD₃)₂CO) : \u03b4 (ppm) 1,81 (bs, 2H, H¹).

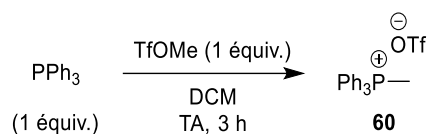
RMN ¹¹B (160 MHz, (CD₃)₂CO) : \u03b4 (ppm) 2,87 (q, J = 50,1 Hz).

RMN ¹³C (75 MHz, (CD₃)₂CO) : \u03b4 (ppm) Pas de signal. Le m\u00e9thyl\u00e8ne adjacent au bore n'appara\u00eet pas en raison d'interactions quadrapolaires.

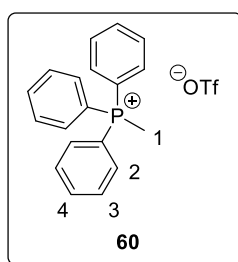
RMN ¹⁹F (282 MHz, (CD₃)₂CO) : \u03b4 (ppm) -144,2 (q, J = 49,4 Hz)

HRMS (ESI-) : *m/z* calcul\u00e9e pour CH₂BIF₃ : 207,92772, trouv\u00e9e : 207,92228.

5.3.1.10 Synthèse du sel de tris(phényl)méthylphosphonium triflate **60**



À une solution de triphénylphosphine (1,530 g, 5,8 mmol, 1 \text{ \text{equiv.}}) dans du dichlorométhane (20 ml) est ajouté du triflate de méthyle (0,66 ml, 5,8 mmol, 1 \text{ \text{equiv.}}). La réaction est agitée pendant 3 heures à température ambiante. Après 3 heures, le solvant est évaporé sous pression réduite. Le sel de phosphonium **60** est obtenu sous forme de cristaux blancs (2,487 g, **Quant.**)



Formule brute : $\text{C}_{19}\text{H}_{18}\text{P}^{\oplus}\text{CF}_3\text{O}_3^{\ominus}\text{S}$

Masse molaire = 426,39 $\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) : δ (ppm) 7,84-7,77 (m, 3H, H^4), 7,73-7,62 (m, 12H, H^{2-3}), 2,96 (d, $J = 13,3$ Hz 3H, H^1).

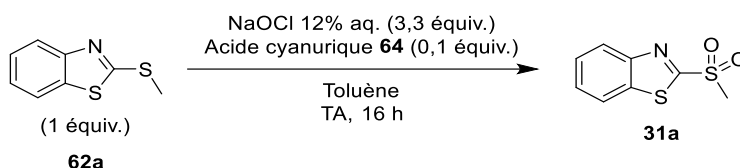
RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) : δ (ppm) 135,4 (d, $J = 3,0$ Hz, C_{Ar}), 133,2 (d, $J = 10,7$ Hz, C_{Ar}), 130,6 (d, $J = 13,0$ Hz, C_{Ar}), 119,1 (d, $J = 88,8$ Hz, C_{q}), 9,6 (d, $J = 58,4$ Hz, CH_3).

RMN ^{31}P (121 MHz, CDCl_3) : δ (ppm) 21,7 (s).

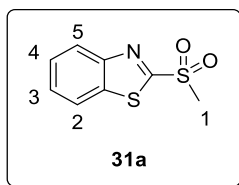
HRMS (ESI+) : m/z calculée pour $\text{C}_{19}\text{H}_{18}\text{P}$: 277,11406, trouvée : 277,11225.

5.3.2 Voie de la réaction de Julia modifiée

5.3.2.1 Synthèse du 2-(méthylsulfonyl)benzo[d]thiazole **31a**



À une solution de 2-(méthylthio)benzo[d]thiazole **62a** (3,0 g, 16,5 mmol, 1 équiv.) et d'acide cyanurique **64** (0,214 g, 1,65 mmol, 0,1 équiv.) dans du toluène (32 ml) est ajoutée une solution aqueuse d'hypochlorite de sodium (33 ml, 54,6 mmol, 3,3 équiv.). Le mélange réactionnel est agité vigoureusement pendant une nuit à température ambiante. Après une nuit, du sulfite de sodium (2,086 g, 16,5 mmol, 1 équiv.) ainsi que de l'acétate d'éthyle (63 ml) sont ajoutés. La réaction est agitée pendant 30 minutes supplémentaires à température ambiante. Après 30 minutes, les phases sont séparées et la phase organique est lavée avec du NaOH 0,3 M (30 ml). Les solvants sont évaporés sous pression réduite. La sulfone **31a** est obtenue sous forme d'un solide blanc (3,295 g, **93%**).



Formule brute : C₈H₇NO₂S₂

Masse molaire = 213,27 g.mol⁻¹

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) : δ (ppm) 8,24-8,20 (m, 1H, H²), 8,04-8,01 (m, 1H, H⁵), 7,68-7,58 (m, 2H, H³⁻⁴), 3,42 (s, 3H, H¹).

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) : δ (ppm) 166,5 (C_q), 152,6 (C_q), 136,7 (C_q), 128,2 (C_{Ar}), 127,9 (C_{Ar}), 125,6 (C_{Ar}), 122,5 (C_{Ar}), 42,6 (CH₃).

HRMS (APCI) : *m/z* calculée pour C₈H₈NO₂S₂ [M + H]⁺ : 213,99910, trouvée : 213,99903.

6 Bibliographie

- [1] Frankland, E.; Duppa, B. F. *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1860**, *115*, 319.
- [2] a) Brown, H. C.; Zweifel, G. *J. Am. Chem. Soc.* **1961**, *83*, 486-487; b) Brown, H. C.; Ramachandran, P. V. *Pure Appl. Chem.* **1991**, *63*, 307-316.
- [3] Brown, C. H. *Nobel lecture*, 8 décembre **1979**.
- [4] a) Miyaura, N.; Yamada, K.; Suzuki, A. *Tetrahedron Lett.* **1979**, *30* (36), 3437-3440; b) Miyaura, N.; Suzuki, A. *Chem. Comm.* **1979**, *19*, 866-867.
- [5] Nori, V.; Pesciaoli, F.; Sinibaldi, A.; Giorgianni, G.; Carlone, A. *Catalysts* **2022**, *12*, 5.
- [6] Heravi, M. M.; Asadi, S.; Nazari, N.; Lashkariani, B. M. *Monatsh. Chem.* **2016**, *147* (6), 961-987.
- [7] Eschmann, C.; Song, L.; Schreiner, P. R. *Angew. Chem.* **2021**, *133* (9), 4873-4882.
- [8] a) Massey, A.G.; Park, A.J.; Stone, F.G.A. *Proc. Chem. Soc.* **1963**, *127*, 212; b) Massey, A.G.; Park, A.J. *J. Organomet. Chem.* **1964**, *2*, 245-250.
- [9] a) Welch, G.C.; Juan, R.R.S.; Masuda, J.D.; Stephan, D.W. *Science* **2006**, *314*, 1124-1126; b) McCahill, J.S.J.; Welch, G.C.; Stephan, D.W. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *119*, 5056-5059.
- [10] Greb, L.; Oña-Burgos, P.; Schirmer, B.; Grimme, S.; Stephan, D. W.; Paradies, J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51* (40), 10164-10168.
- [11] a) Stephan, D. W. *J. Am. Chem. Soc.* **2021**, *143*, 20002-20014; b) Stephan, D. W. *Chem* **2020**, *6*, 1520-1526; c) Liu, L. L.; Stephan, D. W. *Chem. Soc. Rev.* **2019**, *48* (13), 3454-3463; d) Lam, J.; Szkop, K. M.; Mosaféri, E.; Stephan, D. W. *Chem. Soc. Rev.* **2019**, *48*, 3592-3612.
- [12] DeFrancesco, H.; Dudley, J.; Coca, A. *ACS Symposium*, **2016**, *1236*, 1-25.
- [13] a) Churches, Q. I.; Hutton, C. A.; Coca, A. *ACS Symposium*, **2016**, 357-377; b) Molloy, J. J.; Watson, A. J. B.; Coca, A. *ACS Symposium*, **2016**, 379-413; c) Churches, Q. I.; Hooper, J. F.; Hutton, C. A. *J. Org. Chem.* **2015**, *80*, 5428-5435.
- [14] Carreras, J.; Caballero, A.; Pérez, P. J. *Chem. Asian J.* **2019**, *14* (3), 329-343.
- [15] Suzuki, A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 6722-6737.
- [16] Koshvandi, A. T. K.; Heravi, M. M.; Momeni, T. *Appl. Organomet. Chem.* **2018**, *32* (3), 4210.
- [17] Vyvyan, J. R.; Peterson, E. A.; Stephan, M. L. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40* (27), 4947-4949.
- [18] Han, F.-S. *Chem. Soc. Rev.* **2013**, *42*, 5270-5298.
- [19] a) Chen, J.; Li, J.; Dong, Z. *Adv. Synth. Catal.* **2020**, *362* (16), 3311-3331; b) Munir, I.; Zahoor, A. F.; Rasool, N.; Naqvi, S. A. R.; Zia, K. M.; Ahmad, A. *Molecular Diversity* **2019**, *23*, 215-259.
- [20] Evans, D. A.; Katz, J. L.; West, T. R. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 2937-2940.
- [21] Wang, H.; Jing, C.; Noble, A.; Aggarwal, V. K. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2020**, *59*, 16859-16872.
- [22] a) Aiken, S. G.; Bateman, J. M.; Aggarwal, V. K. *Science of Synthesis: Advances in Organoboron Chemistry towards Organic Synthesis* (Ed.: E. Fernández), **2019**, 393-458; b) Collins, B. S. L.; Wilson, C. M.; Myers, E. L.; Aggarwal, V. K. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2017**, *56*, 11700-11733; c) Collins, B. S. L.; Wilson, C. M.; Myers, E. L.; Aggarwal, V. K. *Angew. Chem.* **2017**, *129*, 11860-11894.

- [23] a) Sandford, C.; Aggarwal, V. K. *Chem. Comm.* **2017**, *53*, 5481-5494; b) Fyfe, J. W. B.; Watson, A. J. B. *Chem* **2017**, *3*, 31-55; c) Kaur, P.; Khatik, G. L.; Nayak, S. K. *Curr. Org. Synth.* **2017**, *14*, 665-682; d) Burkhardt, E. R.; Matos, K. *Chem. Rev.* **2006**, *106*, 2617-2650.
- [24] a) Thomas, S. P.; French, R. M.; Jheengut, V.; Aggarwal, V. K. *Chem. Rec.* **2009**, *9*, 24-39; b) Aggarwal, V. K.; Fang, V. Y.; Ginesta, X.; Howells, D. M.; Zaja, M. *Pure Appl. Chem.* **2006**, *78*, 215-229; c) Matteson, D. S. *Chem. Rev.* **1989**, *89*, 1535-1551.
- [25] a) Matteson, D. S. *J. Org. Chem.* **2013**, *78*, 10009-10023; b) Matteson, D. S. *Acc. Chem. Res.* **1988**, *21*, 294-300; c) Matteson, D. S.; Sadhu, K. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, *105*, 2077-2078; d) Matteson, D. S.; Ray, R. *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 7590-7591.
- [26] Matteson, D. S. *J. Org. Chem.* **2012**, *78*, 10009-10023.
- [27] Matteson, D. S.; Man, H.-W. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 6047-6051.
- [28] a) Leonori, D.; Aggarwal, V. K. *Acc. Chem. Res.* **2014**, *47*, 3174-3183; b) Stymiest, J. L.; Dutheil, G.; Mahmood, A.; Aggarwal, V. K. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 7491-7494; c) Stymiest, J. L.; Dutheil, G.; Mahmood, A.; Aggarwal, V. K. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *119*, 7635-7638.
- [29] a) Silvi, M.; Sandford, C.; Aggarwal, V. K. *J. Am. Chem. Soc.* **2017**, *139*, 5736-5739; b) Kischkewitz, M.; Okamoto, K.; Mück-Lichtenfeld, C.; Studer, A. *Science* **2017**, *355*, 936-938.
- [30] Wang, D.; Mück-Lichtenfeld, C.; Studer, A. *J. Am. Chem. Soc.* **2019**, *141*, 14126-14130.
- [31] a) Kischkewitz, M.; Friese, F. W.; Studer, A. *Adv. Synth. Catal.* **2020**, *362*, 2077-2087; b) Lovinger, G. J.; Morcken, J. P. *Eur. J. Org. Chem.* **2020**, *16*, 2362-2368.
- [32] Namirembe, S.; Morcken, J. P. *Chem. Soc. Rev.* **2019**, *48*, 3464-3474.
- [33] Zweifel, G.; Arzoumanian, H.; Whitney, C. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1967**, *89*, 3652-3653.
- [34] a) Liu, S.-Y.; Stephan, D. W. *Chem. Soc. Rev.* **2019**, *48*, 3434; b) "Synthesis and Application of Organoboron Compounds", Fernández, E.; Whiting, A. Eds. Springer, New York, **2015**.
- [35] a) Fernandes, G. F. S.; Denny, W. A.; Dos Santos, J. L. *Eur. J. Med. Chem.* **2019**, *179*, 791; b) Leśnikowski, Z. *J. Med. Chem.* **2016**, *59*, 7738; c) Maynard, A.; Crosby, R. M.; Ellis, B.; Hamatake, R.; Hong, Z.; Johns, B. A.; Kahler, K. M.; Koble, C.; Leivers, A.; Leivers, M. R.; Mathis, A.; Peat, A. J.; Pouliot, J. J.; Roberts, C. D.; Samano, V.; Schmidt, R. M.; Smith, G. K.; Spaltenstein, A.; Stewaert, E. L.; Thommes, P.; Turner, E. M.; Voitenleitner, C.; Walker, J. T.; Waitt, G.; Weatherhead, J.; Weaver, K.; Williams, S.; Wright, L.; Xiong, Z. Z.; Haigh, D.; Shotwell, J. B. *J. Med. Chem.* **2014**, *57*, 1902-1913; d) Maeda D. Y.; Peck, A. M.; Schuler, A. D.; Quinn, M. T.; Kirpotina, L. N.; Wicomb, W. N.; Fan, G.-H.; Zebala, J. A. *J. Med. Chem.* **2014**, *57*, 8378-8397; e) Sekhon, B. S. *Res. Pharm. Sci.* **2013**, *8*, 145; f) Sekhon, B. S. *Res. Pharm. Sci.* **2013**, *8*, 145.
- [36] a) Brown, D. G.; Boström, J. *J. Med. Chem.* **2016**, *59*, 4443-4458; b) Miyaura, N.; Suzuki, A. *Chem. Rev.* **1995**, *95*, 2457-2483.
- [37] a) Tucker, C. E.; Davidson, J.; Knochel, P. *J. Org. Chem.* **1992**, *57* (12), 3482-3485; b) Brown, H. C.; Gupta, S. K. *J. Am. Chem. Soc.* **1975**, *97*, 5249-5255; c) Brown, H. C.; Gupta, S. K. *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, *94*, 4370-4371.
- [38] a) Kim, H. R.; Yun, J. *Chem. Commun.* **2011**, *47*, 2943-2945; b) Semba, K.; Fujihara, T.; Terao, J.; Tsuji, Y. *Chem. Eur. J.* **2012**, *18*, 4179-4184; c) Yuana, W.; Ma, S. *Org. Biomol. Chem.* **2012**, *10*, 7266-7268. d) Yoshida, H.; Takemoto, Y.; Takaki, K. *Asian J. Org. Chem.* **2014**, *3*, 1204-1209.

- [39] Alfaro, R.; Parra, A.; Alemán, J.; García Ruano, J. L.; Tortosa, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 15165-15168.
- [40] Takahashi, K.; Takagi, J.; Ishiyama, T.; Miyaura, N. *Chem. Lett.* **2000**, *29* (2), 126-127.
- [41] Spaggiari, A.; Vaccari, D.; Davoli, P.; Torre, G.; Prati, F. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 2216-2219.
- [42] Ping, Y.; Wang, R.; Wang, Q.; Chang, T.; Huo, J.; Lei, M.; Wang, J. *J. Am. Chem. Soc.* **2021**, *143*, 9769-9780.
- [43] Beletskaya, I. P.; Cheprakov, A. V. *Chem. Rev.* **2000**, *100*, 3009-3066.
- [44] a) Idowu, O. O.; Hayes, J. C.; Reid, W. B.; Watson, D. A. *Org. Lett.* **2021**, *23*, 4838-4842; b) Reid, W. B.; Watson, D. A. *Org. Lett.* **2018**, *20*, 6832-6835; c) Reid, W. B.; Spillane, J. J.; Krause, S. B.; Watson, D. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2016**, *138*, 5539-5542.
- [45] a) Cuenca, A. B.; Fernández, E. *Chem. Soc. Rev.* **2021**, *50*, 72-86; b) Namirembe, S.; Gao, C.; Wexler, R. P.; Morken, J. P. *Org. Lett.* **2019**, *21*, 4392-4394; c) Coombs, J. R.; Zhang, L.; Morken, J. P. *Org. Lett.* **2015**, *17*, 1708-1711.
- [46] a) Chatterjee, A. K.; Choi, T.-L.; Sanders, D. P.; Grubbs, R. H. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125* (37), 11360-11370; b) Trnka, T. M.; Grubbs, R. H. *Acc. Chem. Res.* **2001**, *34*, 18-29; c) Kotha, S.; Sreenivasachary, N. *Indian J. Chem.* **2001**, *40*, 763-780.
- [47] Morrill, C.; Grubbs, R. H. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 15, 6031-6034.
- [48] Barzano, G.; Cheseaux, A.; Hu, X. *Org. Lett.* **2019**, *21* (2), 490-493.
- [49] The Nobel prize in chemistry :
<https://www.nobelprize.org/prizes/chemistry/1979/summary/>, consulté le 8 mai 2023.
- [50] Wittig, G.; Schöllkopf, U. *Chemische Berichte* **1954** *87*(9), 1318-1330.
- [51] a) Vedejs, E.; Peterson, M. J. *Top. Stereochem.* **1994**, *21*, 1-157. b) Vedejs, E.; Peterson, M. J. in *Advances in Carbanion Chemistry* (Ed.: V. Snieckus), Jai Press: Greenwich, CN, **1996**, Vol. 2.
- [52] a) Olah, G. A.; Krishnamurthy, V. V. *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, *104*, 3987-3990; b) Yamataka, H.; Nagareda, K.; Takatsuka, T.; Ando, K.; Hanafusa, T.; Nagase, S. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 8570-8576.
- [53] Maryanoff, B. E.; Reitz, A. B.; Mutter, M. S.; Inners, R. R.; Almond, H. R.; Whittle, R. R.; Olofson, R. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 7664-7678.
- [54] Robiette, R.; Richardson, J.; Aggarwal, V. K.; Harvey, J. N. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 2394-2409.
- [55] a) Kocienski, P. *Phosphorus and Sulfur and the Related Elements* **1985**, *24* (1-2), 97-127; b) Kocienski, P. J.; Lythgoe, B.; Ruston, S. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1978**, (8), 829-834.
- [56] Keck, G. E.; Savin, K. A.; Weglarz, M. A. *J. Org. Chem.* **1995**, *60* (10), 3194-3204.
- [57] a) Aïssa, C. *Eur. J. Org. Chem.* **2009**, 1831-1844; b) Marko, I. E.; Pospíšil, J. In *Science of Synthesis*; de Meijere, A., Ed.; Georg Thieme Verlag: Stuttgart, **2009**; Vol. 47a, 105-160; c) Blakemore, P. R. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **2002**, 2563-2585.
- [58] Billard, F.; Robiette, R.; Pospíšil, J. *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 6358-6364.
- [59] a) Kinf, H. *Org. Biomol. Chem.* **2019**, *17*, 4153 ; b) Taillefumier, C.; Chapleur, Y. *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 263.
- [60] Frédéric, C. J.; Vincent, S. P. *Tetrahedron* **2018**, *74*, 6512.
- [61] a) Parkan, K.; Pohl, R.; Kotora M. *Chem. Eur. J.* **2014**, *20*, 4414; b) Oroszova, B.; Choutka, J.; Pohl, R.; Parkan K. *Chem. Eur. J.* **2015**, *21*, 7043.

- [62] Kovalenko, M.; Yarmoliuk, D. V.; Serhiichuk, D.; Chernenko, D.; Smyrnov, V.; Breslavskyi, A.; Hryshchuk, O.V.; Kleban, I.; Rassukana, Y.; Tymtsunik, A.; Tolmachev, A. A.; Kuchkovska, Y. O.; Grygorenko, O. O. *Eur. J. Org. Chem.* **2019**, 5624-5635.
- [63] van Staden, L. F.; Gravestock, D.; Ager, D. J. *Chem. Soc. Rev.* **2002**, 31, 195-200.
- [64] a) Matteson, D. S.; Majumdar, D. *Organometallics* **1983**, 2 (2), 230-236; b) La Cascia, E.; Cuenca, A. B.; Fernández, E. *Chem. Eur. J.* **2016**, 22 (52), 18737-18741.
- [65] Fordham, J. M.; Grayson, M. N.; Aggarwal, V. K. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2019**, 58, 15268-15272.
- [66] Pour la réaction de Wittig : a) Lakhrissi, M.; Chapleur, Y. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1996**, 15, 750; b) Lakhrissi, M.; Taillefumier, C.; Chaouch, A.; Didierjean, C.; Aubry, A.; Chapleur, Y. *Tet. Lett.* **1998**, 6457; c) Lakhrissi, M.; Chapleur, Y. *J. Org. Chem.* **1994**, 59, 5752.
- Pour la réaction de Julia modifiée : a) Habib, S.; Larnaud, F.; Pfund, E.; Lequeux, T.; Fenet, B.; Goekjian, P. G.; Guerrard, D. *Eur. J. Org. Chem.* **2013**, 1872; b) Bourdon, B.; Corbet, M.; Fontaine, P.; Goekjian, P. G.; Gueyrard, D. *Tet. Lett.* **2008**, 49, 747.
- [67] Al-Aziz, A.; Srebnik, M. *Synth. Commun.* **2002**, 32, 2575.
- [68] Hu, Y.; Sun, W.; Liu, C. *Synthesis* **2019**, 30, 1105.
- [69] Tappin, N. D. C.; Renaud, P. *Advanced Synthesis & Catalysis* **2021**, 363, 275-282.
- [70] Schnabel, C.; Sterz, K.; Müller, H.; Rehbein, J.; Wiese, M.; Hiersemann, M. *J. Org. Chem.* **2011**, 76, 512-522.
- [71] Murai, N.; Yonaga, M.; Tanaka, K. *Org. Lett.* **2012**, 14, 1278-1281.
- [72] Lennox, A. J. J.; Lloyd-Jones, G. C. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, 51, 1-5.
- [73] Molander, G. A.; Ham, J. *Org. Lett.* **2006**, 8 (10), 2031-2034.
- [74] Williams, D. B. G.; Shaw, M. L.; Green, M. J.; Holzapfe, C. W. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, 47, 560-563.
- [75] Tolstikova, L. L.; Belskikh, A. V.; Shainyan, B. A. *Russian Journal of General Chemistry* **2011**, 81 (3), 474-480.
- [76] Fukuda, N.; Ikemoto, T. *J. Org. Chem.* **2010**, 75, 4629-4631.
- [77] Pospíšil, J.; Robiette, R.; Sato, H.; Debrus, K. *Org. Biomol. Chem.* **2012**, 10, 1225.
- [78] Pospíšil, J.; Sato, H. *J. Org. Chem.* **2011**, 76, 2269-2272.
- [79] Blakemore, P. R.; Cole, W. J.; Kocienski, P. J.; Morley, A. *Synlett.* **1998**, 26-28.
- [80] Candish, L.; Teders, M.; Glorius, F. *J. Am. Chem. Soc.* **2017**, 139 (22), 7440-7443.

UNIVERSITÉ CATHOLIQUE DE LOUVAIN
Faculté des sciences

Place des sciences, 2 bte L6.06.01, 1348 Louvain-la-Neuve, Belgique | www.uclouvain.be/sc