
Nouveaux ligands à base de bore pour la synthèse des complexes de métathèse développement des acides arylboriniques

«Ce n'est pas parce qu'un problème n'a pas été résolu qu'il est impossible à résoudre.»

Agatha Christie

Résumé: Les stratégies de synthèse et les étapes de préparation d'acides arylboriniques sont détaillées dans ce chapitre. Trois stratégies de synthèse ont été étudiées. Le traitement acide d'adduits amino(aryl)borinates stables a conduit aux acides bis(1-naphtyl) (**1**) et bis(3,5-*t*Bu₂Ph) (**2**) boriniques avec de faibles rendements (10 % et 27 %, respectivement). Un mode de synthèse par traitement acide de sels d'hydroxyborates d'ammonium a permis d'améliorer ces résultats (38 – 41 % de rendement). Les acides bis(1-naphtyl) (**1**), bis(3,5-*t*Bu₂Ph) (**2**), et bis(4-*t*BuPh) (**3**) boriniques ont été isolés en une seule étape par déprotection des arylborinates correspondants sur colonne de silice avec des rendements compris entre 49 % et 56 %. Ces produits ont été caractérisés par RMN (¹H, ¹³C, ¹¹B), IR, analyse élémentaire et HR-MS.

I. Introduction

La découverte des complexes de Schrock bien définis imido alkyldène à la fin des années 80 a profondément influencé le développement des catalyseurs de métathèse. En effet, de nombreux ligands (*e. g.* pyrroles, alcools, phénols, silanols...) ont ainsi pu être introduits et la diversité de complexes générée a conduit à la découverte de réactivités et de sélectivités originales pour des applications très diverses telles que la métathèse *Z*-Sélective,¹ asymétrique², ou encore la synthèse de produits naturels par RCM.³ L'utilisation de ligands hydroxylés à base de bore n'a cependant encore jamais été décrite.

Les acides boriniques et boroniques sont représentatifs de cette famille de composés (Schéma 1). Les acides boroniques, utilisés comme agents de couplage,⁴ sont très stables et commerciaux. Ils ne sont cependant pas suffisamment acides⁵ pour s'additionner sur un complexe au molybdène. En revanche les acides boriniques, utilisés comme catalyseur organique d'aldolisation⁶ ou comme agent de couplage,⁷ présentent une acidité plus élevée (pKa = 5-8) que les acides boroniques (pKa = 9-12). Ce sont cependant des composés très sensibles à l'air (dégradation en acides boroniques) qui dimérisent sous l'influence de la température et de la pression pour conduire aux anhydrides correspondants.

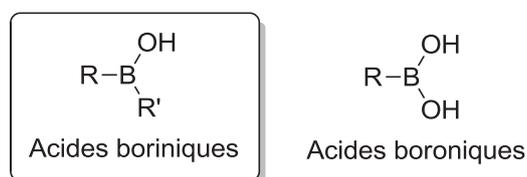


Schéma 1 : Structure générale des acides boriniques et boroniques

¹ Pour quelques exemples récents : (a) Meek, S. J.; O'Brien, R. V.; Llaveria, J.; Schrock, R. R.; Hoveyda, A. H. *Nature* **2011**, *471*, 461. (b) Yu, M.; Wang, C.; Kyle, A. F.; Jakubec, P.; Dixon, D. J.; Schrock, R. R.; Hoveyda, A. H. *Nature* **2011**, *479*, 88. (c) Yu, M.; Ibrahim, I.; Hasegawa, M.; Schrock, R. R.; Hoveyda, A. H. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 2788. (d) Townsend, E. M.; Schrock, R. R.; Hoveyda, A. H. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 11334. (e) Wang, C.; Haefner, F.; Schrock, R. R.; Hoveyda, A. H. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 1939.

² Pour une revue récente sur la métathèse asymétrique par les complexes de Schrock : Kress, S.; Blechert, S. *Chem. Soc. Rev.* **2012**, *41*, 4389.

³ Pour une revue récente sur les applications de la métathèse à la synthèse de produits naturels : (a) Hoveyda, A. H.; Malcolmson, S. J.; Meek, S. J.; Zhugralin, A. R. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 34.

⁴ (a) Miyaura, N.; Yamada, K.; Suzuki, A. *Tetrahedron Lett.* **1979**, *20*, 3437. (b) Miyaura, N.; Suzuki, A. *Chem. Rev.* **1995**, *95*, 2457.

⁵ *Boronic Acids : Preparation and Applications et Organic Synthesis, Medicine and Materials* (Ed : D. G. Hall), Wiley-VCH, Verlag, **2011**, Chapitre I, p 10.

⁶ Pour quelques exemples : (a) Lee, D.; Newman, S. G.; Taylor, M. S. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 5486-5489. (b) Soeta, T.; Kojima, Y.; Ukaji, Y.; Inomata, K. *Tetrahedron Lett.* **2011**, *52*, 2557.

⁷ Pour quelques exemples : (a) Chen, X.; Ke, H.; Chen, Y.; Guan, C.; Zou, G. *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 7572-7578. (b) Li, X.; Feng, Y.; Lin, L.; Zou, G.; *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 10991.

Dans ce chapitre, nous nous sommes donc intéressés à la synthèse d'acides arylboriniques comme ligands pour la préparation des complexes de métathèse. Trois voies de synthèse ont été explorées et les conditions opératoires (température, traitement, purification,...) optimisées au fur et à mesure. Les acides arylboriniques synthétisés et isolés, ont été caractérisés par RMN (^1H , ^{13}C , ^{11}B), ainsi que par IR, HR-MS et analyse élémentaire.

II. Synthèse par traitement acide d'amino(aryl)borinates stables

A. Historique et synthèse générale

L'acide diphenylborinique Ph_2BOH a été observé pour la première fois comme intermédiaire de synthèse de l'anhydride diphenylborinique par Coates et Livingstone (Schéma 2).⁸ L'hydrolyse acide (1,25 M) de l'amino(diphényl)borinate d'éthyle dans un mélange 1:1 Acétone/MeOH conduit à l'acide phénylborinique Ph_2BOH isolé avec un rendement de 88 %. Ce produit est cependant très sensible. Il se déshydrate facilement pour conduire à l'anhydride correspondant.⁹

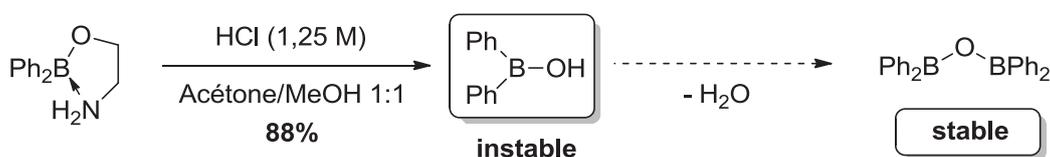


Schéma 2 : Synthèse du Ph_2BOH par hydrolyse d'un aminoborinate d'éthyle et déshydratation en anhydride diphenylborinique

Les amino(diaryl)borinates d'éthyle sont des dérivés d'acides boriniques particulièrement stables.¹⁰ Ils sont notamment utilisés en organo-catalyse¹¹ (aldolisations, acylations,...) ou comme principes actifs biologiques¹² (anti-inflammatoires, inhibiteurs d'enzymes,...). Ils sont préparés par addition d'un lithien^{12c} ou d'un magnésien^{7a} générés *in situ* (2,0 éq) sur le *n*-tributylborate $\text{B}(\text{O}i\text{Bu})_3$ pour conduire aux arylborinates Ar_2BOR après traitement acide (HCl 1M) (Schéma 3). Les arylborinates sont ensuite chauffés dans l'éthanol

⁸ Coates, G. E.; Livingstone, J. G. *J. Chem. Soc.* **1961**, 4909-4911

⁹ Letsinger, R. L.; Skoog, I. *J. Am. Chem. Soc.* **1955**, 77, 2491-2494

¹⁰ Letsinger, R. L.; Skoog, I. *J. Am. Chem. Soc.* **1954**, 76, 4174-4176

¹¹ Pour quelques exemples : (a) Ishiara, K.; Kuriara, H.; Yamamoto, H. *J. Org. Chem.* **1997**, 62, 5664. (b) Chan, L.; Taylor, M. S. *Org. Lett.* **2011**, 13, 3090. (c) Lee, D.; Taylor, M. S. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, 133, 3724. (d) Lee, D.; Williamson, C. L.; Chan, L.; Taylor, M. S.; *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, 134, 8260.

¹² Pour quelques exemples : (a) Sutton, L. D.; Stout, J. S.; Hosie, L.; Spencer, P. S.; Quinn, D. M. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **1986**, 134, 386. (b) Davis, M. C.; Franzblau, S. G.; Martin, A. R. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1998**, 8, 843-846. (c) Mori, Y.; Kobayashi, J.; Manabe, K.; Kobayashi, S. *Tetrahedron* **2002**, 58, 8263.

à 75 % en présence de 2-éthanolamine (entre 0,75 et 1,5 éq.). Les amino(aryl)borinates d'éthyle $\text{Ar}_2\text{BO}(\text{CH}_2)_2\text{NH}_2$ précipitent directement. Ils sont isolés par filtration et recristallisés si nécessaire.

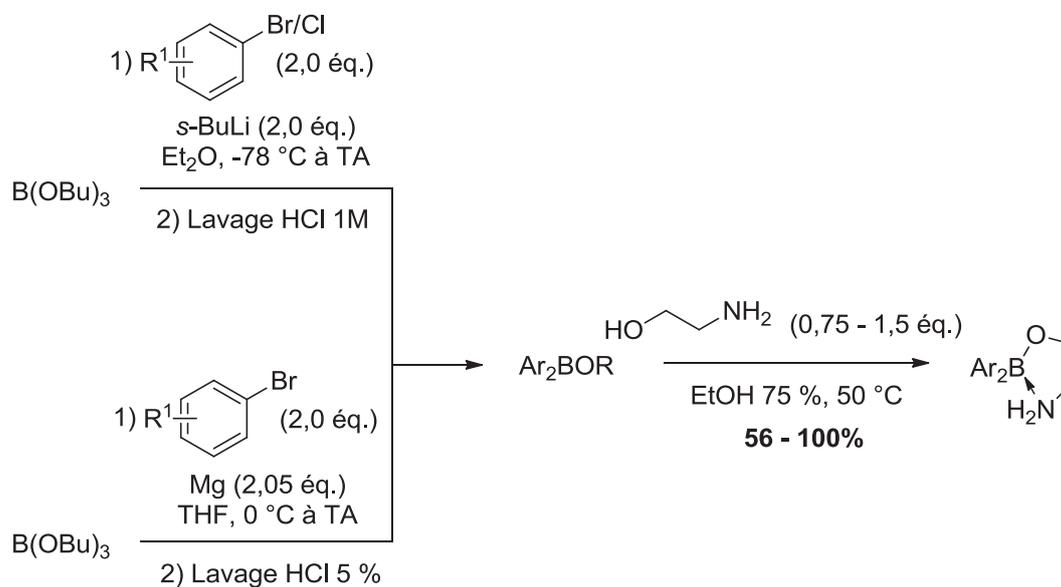


Schéma 3 : Voie de synthèse générale des aminoborinates d'éthyle

B. Résultats et discussion

La voie de synthèse envisagée consiste en l'addition d'un lithien formé *in situ* sur le *n*-tributylborate $\text{B}(\text{OBU})_3$ qui conduit, après traitement acide, à l'arylbordinate Ar_2BOR correspondant qui est mis en présence de 2-éthanolamine à chaud pour former l'amino(aryl)borinate d'éthyle $\text{Ar}_2\text{BO}(\text{CH}_2)_2\text{NH}_2$ recherché. Ce dernier est hydrolysé par l'acide chlorhydrique dilué dans un mélange 1:1 acétone/MeOH pour conduire à l'acide arylborinique Ar_2BOH correspondant après purification sur colonne chromatographique (Schéma 4).

Le dérivé bromé est dilué dans l' Et_2O puis refroidi à -78 °C. Le *s*-BuLi est ensuite additionné goutte à goutte à -78 °C et le milieu vire progressivement à l'orange trouble. Des prélèvements quenchés par addition d' H_2O et analysés par GC/MS permettent de suivre la formation d'un aryle (correspondant au lithien formé *in situ*) et la consommation du réactif bromé et du $\text{B}(\text{OBU})_3$. Le mélange remonte ensuite lentement jusqu'à TA et l'agitation est maintenue pendant une nuit. Après vérification de l'avancement par GC/MS et RMN ^1H , le mélange est quenché par addition d' H_2O et le produit est traité par lavage acide (HCl 1M) pour conduire à l'arylbordinate Ar_2BOR après séchage et évaporation de l' Et_2O . Ce produit est

dissout dans l'EtOH à 75 % sans purification préalable et de la 2-éthanolamine distillée est additionnée. Le mélange est chauffé à 50 °C pendant 1h et la réaction suivie par RMN ^1H , l'amino(aryl)borinate n'étant pas détecté par GC/MS car probablement trop polaire. Après consommation complète de l'arylbordinate, l'amino(aryl)borinate d'éthyle $\text{Ar}_2\text{BO}(\text{CH}_2)_2\text{NH}_2$ obtenu est traité sans purification préalable par 1,25 éq. d'HCl dans un mélange acétone/MeOH 1:1 à TA pendant 1h. Le produit est extrait trois fois par de l'Et₂O. Les acides boriniques étant partiellement soluble dans l'eau, l'extraction doit se faire en milieu rigoureusement acide afin de récupérer l'ensemble du produit. La phase organique est lavée à l'eau puis par une solution saturée de NaCl et séchée sur MgSO₄. Après évaporation du solvant, une huile orange ou marron foncé est obtenue avec un rendement supérieur au maximum attendu dû à la présence d'impuretés. Ce brut réactionnel est ensuite purifié sur colonne chromatographique (éluant : cyclohexane/Et₂O). Les acides bis(1-naphtyl) (**1**) et bis(3,5-*t*Bu)Ph) (**2**) boriniques ont ainsi pu être isolés à l'échelle du gramme avec des rendements de 10 % et 27 %, respectivement. Une part importante de la masse est donc perdue lors de l'élimination des impuretés sur colonne de silice.

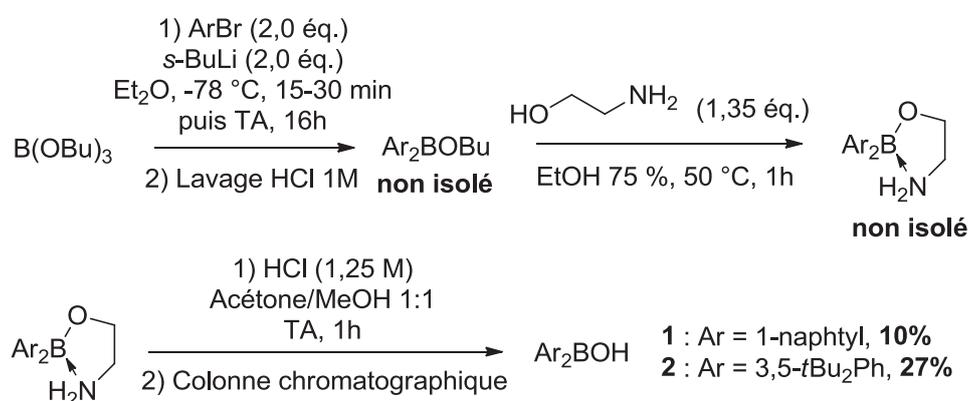


Schéma 4 : Préparation des aminoborinates d'éthyle suivie d'une déshydratation pour conduire aux acides boriniques

Trois impuretés ont été isolées après purification de l'acide dans chaque cas : l'arylbordinate de méthyle, l'aryle et le (bis)aryle correspondants. Le premier, stable en milieu acide dilué, est formé lors de l'hydrolyse acide en présence de MeOH par trans-estérification. L'aryle isolé est issu de la destruction d'une partie du lithien. Seule la substitution nucléophile aromatique du bromé par le lithien généré *in situ* pourrait expliquer la formation du bis(aryle) (Schéma 5). Cette réaction n'est cependant pas favorisée. Enfin, les acides boriniques étant difficiles à purifier, une fraction (entre 10 % et 30 %) du produit est perdue sur colonne

chromatographique. Pour remédier à ces problèmes, l'hydrolyse est réalisée en l'absence de MeOH et la température est rigoureusement maintenue à $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ pendant toute la durée de l'addition du *s*-BuLi. En dépit de ces précautions, il n'a pas été possible d'optimiser les rendements isolés des produits **1** et **2**.

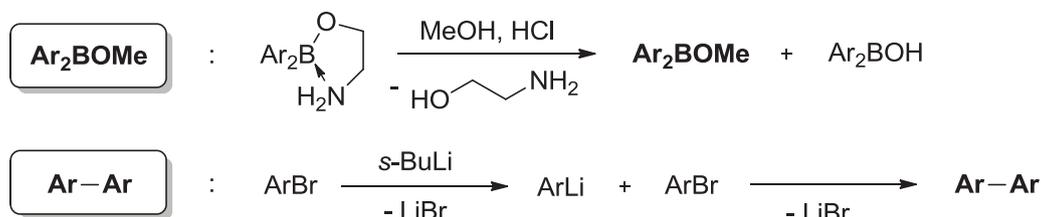


Schéma 5 : Principaux produits secondaires isolés et origine de leur formation

Ces composés ont été caractérisés par RMN (^1H , ^{13}C , ^{11}B), IR, HR-MS et analyse élémentaire. Les acides arylboriniques se déshydratent très facilement à l'air pour conduire aux anhydrides associés, aucun point de fusion valable n'a pu être déterminé.¹³ Le proton lié à l'oxygène est observé pour chaque acide sous forme d'un singulet à 6,59 ppm (**1**) et 5,96 ppm (**2**) en RMN ^1H dans le CD_2Cl_2 . En revanche, le carbone quaternaire lié au bore n'est pas détecté par RMN ^{13}C , probablement en raison d'une mauvaise relaxation. Un singulet à 48,87 et 44,58, caractéristique des acides boriniques,¹⁴ est observé en RMN ^{11}B pour les composés **1** et **2**, respectivement (signal à 17,5 ppm pour le $\text{B}(\text{O}i\text{Bu})_3$). Les spectres IR observés sont également en accord avec la littérature. Deux bandes très larges, correspondant à la vibration de la liaison B-O-H ,¹⁵ sont observées par infra-rouge à 3383 cm^{-1} (**1**) et 3346 cm^{-1} (**2**). Les masses des acides **1** et **2** et des anhydrides associés ont été détectées en spectrométrie de masse par impact électronique (EI), les conditions d'acquisition ($> 250\text{ }^{\circ}\text{C}$, 10^{-6} mmHg) favorisant la formation des anhydrides. Le recours à l'ionisation par électrospray (ESI), technique plus douce, a permis de s'affranchir de la formation d'anhydride.

Nous avons tenté de préparer des acides boriniques supplémentaires en utilisant d'autres dérivés bromés (PhBr , $2,4,6\text{-}i\text{Pr}_3\text{PhBr}$, $4\text{-CF}_3\text{PhBr}$ et $3,5\text{-(CF}_3)_2\text{PhBr}$) aux propriétés stériques et électroniques différentes. Toutes les tentatives de synthèse de l'acide diphenylborinique Ph_2BOH ont conduit à l'isolement de l'anhydride correspondant, la déshydratation étant stimulée par l'absence d'encombrement stérique. Des traces de

¹³ *Boronic Acids : Preparation and Applications et Organic Synthesis, Medicine and Materials* (Ed : D. G. Hall), Wiley-VCH, Verlag, **2011**, Chapter I, p 8.

¹⁴ Brown, H. C.; Vasumathi, N.; Joshi, N. N. *Organometallics*, **1993**, *12*, 1058.

¹⁵ Socrates, G. *Infrared Characteristic Group Frequencies* (Ed.: Wiley), **1980**, p 130.

triphénylborane BPh₃, produit d'une triple addition du lithien sur le B(OBu)₃, ont également été détectées par GC/MS. Plusieurs essais impliquant le 2,4,6-*i*Pr₃PhBr ont conduit à l'isolement de l'acide boronique correspondant issu de la mono-addition du lithien formé sur le B(OBu)₃. L'utilisation d'un borate moins encombré (triméthylborate B(OMe)₃) n'a pas permis d'isoler l'acide (2,4,6-*i*Pr₃Ph)borinique. Enfin, aucun acide arylborinique n'a pu être préparé à partir de dérivés bromés portant des ligands aryles attracteurs (4-CF₃PhBr, 3,5-(CF₃)₂PhBr).

III. Synthèse par acidification contrôlée de sels d'hydroxyborate d'ammonium

A. Historique et synthèse générale

La plupart des dérivés du bore (tout particulièrement les acides boroniques et boriniques) se comportent comme des acides au sens de Lewis et non de Brønsted, c'est-à-dire qu'ils seront en équilibre avec un « ate-complexe » dans l'eau (Schéma 6).¹⁶ Ces « ate-complexes » tétraédriques sont particulièrement stables (isolables et observables par RMN ¹¹B vers 5-10 ppm) du fait de la configuration électronique de l'atome de bore. Ces dérivés peuvent cependant présenter une acidité de Brønsted si la formation du ate-complexe est défavorisée (encombrement stérique, perte d'aromaticité,...).¹⁷

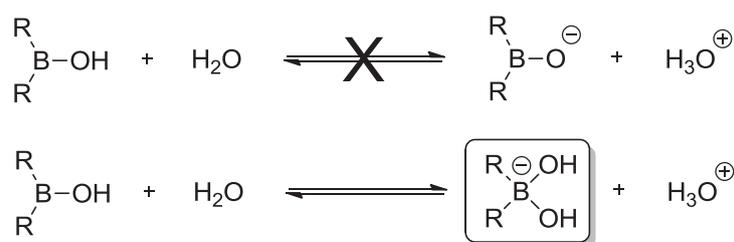


Schéma 6 : Equilibre d'ionisation des acides boriniques dans l'eau

La majorité des réactions de substitution sur le bore, y compris celles qui sont présentées en partie II, passent par un intermédiaire de type ate-complexe. Vers le milieu des années 50, l'équipe de Mikhailov a exploité cette réactivité pour synthétiser des acides

¹⁶ Lorand, J. P.; Edwards, J. O. *J. Org. Chem.* **1959**, *24*, 769.

¹⁷ (a) Dewar, M. J. S.; Jones, R. *J. Am. Chem. Soc.* **1967**, *89*, 2408. (b) Dewar, M. J. S. *Progress in Boron Chemistry*, vol. 1 (Ed.: H. Steinberg and A. L. McCloskey), **1964**, Pergamon, New York, pp 235-263.

boriniques¹⁸ (Schéma 7). Le borinate Ar_2BOBu , préparé de la même façon que pour la première synthèse, est mis en présence d'un excès d'ammoniaque aqueux pour conduire à la précipitation de l'hydroxyborate d'ammonium. Le produit est suspendu dans l' Et_2O et de l'acide dilué est additionné en présence de rouge Congo jusqu'au virage du rouge vers le bleu ($\text{pH} = 3,0 - 5,2$). L'acide borinique Ar_2BOH est isolé après traitement et recristallisation dans le pentane ou l'éther de pétrole. Le rendement global de la synthèse varie entre 29 % et 43 %.

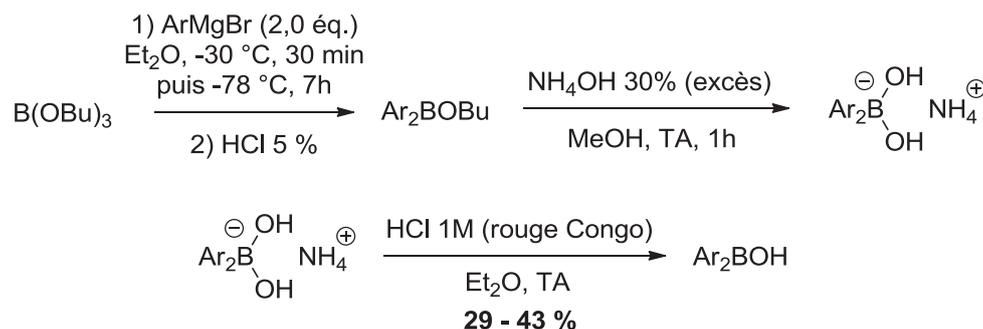


Schéma 7 : Synthèse des acides boriniques faisant intervenir des sels d'hydroxyborate d'ammonium

B. Résultats et discussion

En s'inspirant de ce mode opératoire, nous avons envisagé une voie de synthèse reposant sur l'addition d'un lithien, plus facile à préparer *in situ* et plus réactif que le magnésien vis-à-vis du bore (Schéma 8). Après synthèse des arylborinates Ar_2BOBu selon le mode opératoire précédemment décrit (voir II.B), le borinate Ar_2BOBu est suspendu dans le MeOH et de l'ammoniaque aqueux (24 %) est ajouté en excès. Le mélange est agité vigoureusement pendant au moins 30 minutes et le précipité d'hydroxyborate d'ammonium $\text{Ar}_2\text{B(OH)}_2^- \text{NH}_4^+$ formé est dissout dans l' Et_2O . Après acidification en présence de rouge Congo (zone de virage : $\text{pH} = 3 - 5,2$), le produit isolé est recristallisé dans l'éther de pétrole pour conduire à l'acide borinique attendu. A l'issue de cette synthèse, les acides bis(1-naphtyl) (**1**) et bis(3,5-*t*Bu₂Ph) (**2**) boriniques ont été isolés à l'échelle du gramme avec des rendements de 41 % et 38 %, respectivement.

Ces composés ont été caractérisés par RMN (¹H, ¹³C, ¹¹B), IR, HR-MS et analyse élémentaire. Les résultats obtenus coïncident avec ceux décrits précédemment (voir II.B). Les intermédiaires de synthèse ont été engagés sans purification ou isolement préalable.

¹⁸ (a) Mikhailov, B. M.; Vaver, V. A.; *Proc. Acad. Sci. USSR* **1955**, *103*, 531. (b) Mikhailov, B. M.; Vaver, V. A.; *Russ. Chem. Bull.* **1956**, *5*, 441. (c) Mikhailov, B. M.; Vaver, V. A.; *Russ. Chem. Bull.* **1957**, *6*, 1013.

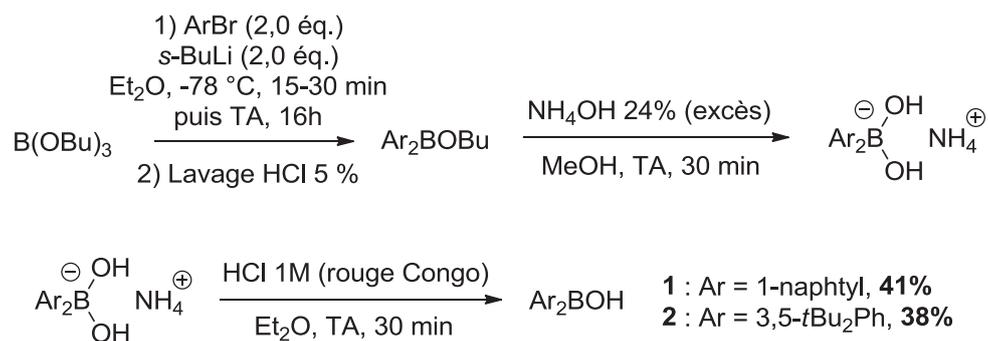


Schéma 8 : Synthèse des acides boriniques faisant intervenir des sels d'hydroxyborate d'ammonium

Les acides **1** et **2** sont isolés avec un meilleur rendement qu'avec la synthèse décrite en partie II.B (41 % et 38% contre 10 % et 27 %, respectivement). Cette amélioration provient probablement de la formation de l'hydroxyborate d'ammonium qui précipite dans le milieu, la filtration facilitant l'élimination de la plupart des impuretés avant le traitement acide. L'utilisation d'un lithien au lieu d'un magnésien a été préférée pour des raisons pratiques. Les analyses GC/MS ont montré que maintenir la température à -78 °C pendant la nuit après l'addition du lithien sur le B(OBu)₃ limitait la conversion à 50 %. Le mélange est donc agité à température ambiante. L'addition d'acide chlorhydrique s'effectue à température ambiante afin d'éviter que la solution ne gèle.

Plusieurs contraintes limitent cependant le rendement global de la synthèse. Le sel d'hydroxyborate d'ammonium formé est légèrement soluble dans le méthanol et est surtout très sensible à l'air. Une exposition trop prolongée conduit à la dégradation totale du produit en des espèces non identifiées. L'étape de recristallisation est en partie responsable de la baisse des rendements isolés, mais les pertes sont réduites comparées à celles engendrées par une purification sur colonne chromatographique pour ces composés. Enfin, il est toujours difficile d'éviter la déshydratation des acides formés en anhydrides (constatée par RMN ¹H et MS), d'autant plus qu'ils doivent être bien secs afin d'être utilisés comme ligands pour les complexes de métathèse.

D'autres acides boriniques ont pu être synthétisés et caractérisés par RMN ¹H en employant cette voie de synthèse. Ils ont été préparés à partir d'aryles bromé substitués en position *para* (4-*t*BuPhBr, 4-MePhBr). Cependant, l'évaporation des solvants sous vide a systématiquement conduit à la déshydratation des acides en anhydrides. Il n'a pas été possible d'isoler ces nouveaux acides. Les aryles bromés PhBr, 2,4,6-*i*Pr₃PhBr, 4-CF₃PhBr et 3,5-(CF₃)₂PhBr ont été testés selon cette voie de synthèse. L'utilisation de PhBr a conduit à

l'isolement de l'anhydride correspondant par déshydratation avec un rendement quantitatif. Seul le (2,4,6-*i*Pr₃Ph)boronate a été observé dans le milieu lors de la réaction avec le 2,4,6-*i*Pr₃PhBr, probablement pour des raisons d'encombrement stérique. Enfin, l'addition des aryles bromés 4-CF₃PhBr et 3,5-(CF₃)₂PhBr sur le B(OBu)₃ n'a pas permis d'obtenir les arylborinates correspondant, ces substrats désactivés étant probablement trop peu réactifs.

IV. Synthèse par déprotection d'arylborinate sur colonne chromatographique

A. Synthèse générale

L'étape la plus cruciale de ce type de synthèse reste la conversion du borinate en acide borinique par traitement acide. Le contrôle de l'acidité du milieu est essentiel pour l'optimisation des rendements. Aucune des solutions envisagées pour optimiser le rendement de cette étape n'a donné de résultats concluants. En tentant de purifier les borinates obtenus sur colonne chromatographique, nous avons constaté que les signaux RMN ¹H des produits obtenus correspondaient aux acides boriniques. Les borinates pourraient donc être partiellement ou totalement convertis en acides boriniques par purification sur colonne chromatographique. Un exemple récent décrit une synthèse de ce type,¹⁹ l'acide bis(3,5-MePh) borinique étant obtenu comme sous-produit de la préparation de l'acide borinique correspondant. L'addition du Grignard correspondant sur le triisopropylborate B(O*i*Pr)₃ à - 5 °C conduit à l'arylborinate correspondant qui est purifié sur colonne de silice après traitement (96:4 hexane/AcOEt) pour conduire à l'acide bis(3,5-MePh)borinique avec un rendement global de 43 % (Schéma 9). Des traces d'acide borinique ont été isolées à l'issue de la manipulation (3 %), provenant de la mono-addition du magnésien ou de l'oxydation de l'acide borinique.

¹⁹ Winkle, D. D.; Schaab, K. M. *Org. Process Res. Dev.* **2001**, *5*, 450.

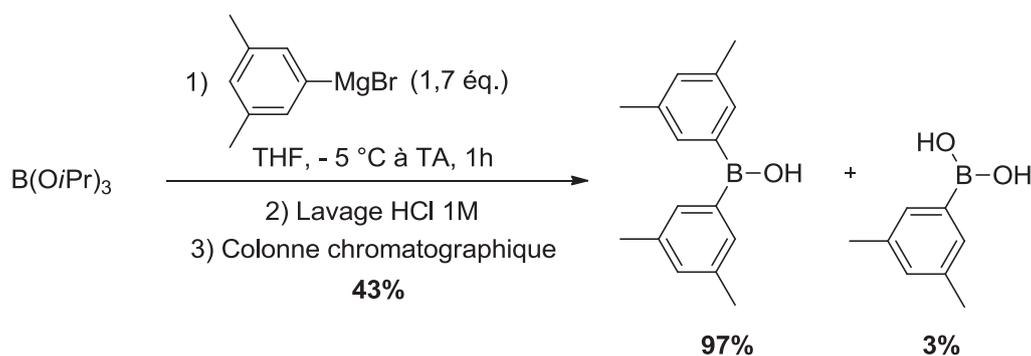


Schéma 9 : Synthèse de l'acide bis(3,5-MePh) borinique par addition magnésienne et purification sur colonne

B. Résultats et discussion

Une troisième voie de synthèse reposant sur la purification sur colonne des borinates a été étudiée. Les arylborinates sont préparés selon le mode opératoire précédemment décrit (voir II.B). Compte tenu de la présence d'impuretés, ceux-ci sont obtenus avec des masses supérieures aux masses théoriques maximales attendues. Ils sont ensuite purifiés sur colonne de silice à l'aide de différents éluants (Schéma 10). Pour des raisons de toxicité de l'hexane, l'utilisation du cyclohexane comme éluant a été préférée. Les acides bis(1-naphtyl) (**1**), bis(3,5-(*t*Bu)Ph) (**2**) et bis(4-(*t*Bu)Ph) (**3**) boriniques ont été isolés à l'échelle du gramme avec des rendements compris entre 49 % et 56 %.

Les acides **1**, **2** et **3** ont été caractérisés par RMN ^1H , ^{13}C , ^{11}B , IR et MS. Les résultats des analyses des acides **1** et **2** correspondent à ceux décrits précédemment (voir II.B). Le proton du groupement OH de **3** est observé sous forme d'un singulet à 5,87 ppm en RMN ^1H dans le CD_2Cl_2 . A l'instar de **1** et **2**, le carbone quaternaire lié au bore n'est pas détecté par RMN ^{13}C pour l'acide **3**. La RMN ^{11}B montre un singulet à 45,35 ppm (signal à 17,5 ppm pour le $\text{B}(\text{O}i\text{Pr})_3$). Une bande très large, caractéristique de la liaison B–O–H, est observée par IR à 3419 cm^{-1} pour **3**. La masse de **3** et de l'anhydride correspondant a pu être observée par spectrométrie de masse par impact électronique (EI). L'acide bis(4-MePh)borinique **4** a également pu être synthétisé et caractérisé mais, probablement pour des raisons stériques, toutes les tentatives d'isolement du produit ont conduit à sa déshydratation en anhydride.

L'engagement des aryles bromés 4- CF_3PhBr , et 3,5-(CF_3)PhBr dans cette voie de synthèse n'a pas permis d'isoler les arylborinates correspondants. Ces ligands aromatiques sont probablement trop désactivés pour s'ajouter sur le $\text{B}(\text{O}i\text{Pr})_3$. L'utilisation de PhBr a conduit à la déshydratation immédiate de l'acide borinique en anhydride. Enfin, l'emploi de

2,4,6-*i*Pr)PhBr n'a conduit qu'à l'acide boronique correspondant, probablement pour des raisons d'encombrement stérique.

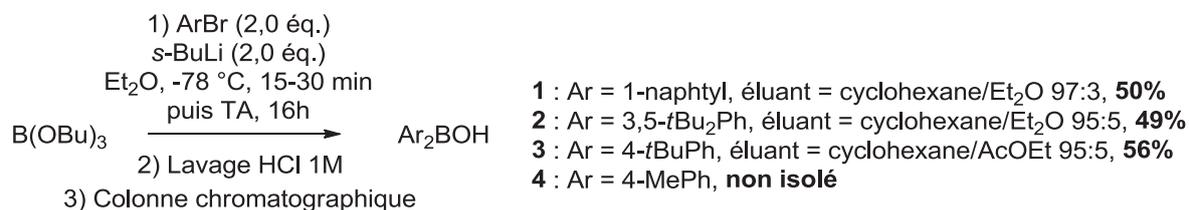


Schéma 10 : Synthèse des acides boriniques par purification des borinates sur colonne chromatographique

Grâce à cette voie de synthèse, des acides arylboriniques très purs ont pu être isolés en une seule étape avec un rendement supérieur à celui des deux autres synthèses. Les mécanismes d'action ne sont cependant pas clairs, même s'il paraît évident que l'acidité de la silice est responsable de la conversion des arylborinates en acides arylboriniques. Plusieurs facteurs (taille de la colonne, temps de séjour, type de dépôt, structure des composés) doivent être considérés, étudiés et comparés afin de généraliser le procédé.

V. Conclusion

L'étude de trois voies de synthèse des acides boriniques a permis d'accéder à trois nouveaux composés : les acides bis(1-naphtyl) (**1**), bis(3,5-*t*BuPh) (**2**) et bis(4-*t*BuPh) (**3**) boriniques. Ces acides ont pu être isolés à l'échelle du gramme par déprotection des arylborinates correspondants sur colonne chromatographique avec des rendements maximum compris entre 49 % et 56 %.

Ces produits ont été caractérisés par RMN (^1H , ^{13}C , ^{11}B), IR, analyse élémentaire et HR-MS. Ils sont cependant particulièrement sensibles à l'état de solides secs et doivent donc être manipulés avec précautions lors de la synthèse des complexes de métathèse. En dépit de toutes nos tentatives, il n'a pas été possible de préparer des acides boriniques à ligands aryles attracteurs ou fortement encombrés stériquement.

VI. Partie expérimentale

Toutes les manipulations ont été effectuées sous atmosphère inerte au moyen d'un dispositif de rampe vide/argon. La verrerie employée est stockée à l'étuve (80 °C) puis chauffée sous vide (250 °C) juste avant utilisation. Les solvants anhydres de qualité HPLC (Et₂O, pentane, THF) ont été dégazés à l'argon et purifiés *via* un système de purification de solvant (SPS-M-Braun) avant utilisation. Les réactifs utilisés ont été achetés chez Acros, Sigma-Aldrich, Alfa Aesar, Fluka ou Strem. Le *sec*-butyllithium est conservé sous argon et dosé en présence d'acide diphenylacétique dans le THF avant utilisation. La 2-éthanolamine est distillée avant utilisation. Les autres réactifs sont utilisés tels quels. Le CD₂Cl₂, acheté chez Eurisotop, est conservé sur tamis 4Å à l'abri de l'air. Les réactions ont été suivies par CCM (Chromatographie sur Couche Mince) sur des plaques de silice 60 F₂₅₄ en aluminium, par RMN ¹H ou par GC/MS selon le cas.

Les spectres RMN ¹H/¹³C/¹¹B ont été enregistrés à température ambiante sur un appareil Bruker AV 300 (¹H : 300 MHz; ¹³C {¹H} : 75 MHz; ¹¹B : 96 MHz). Les déplacements chimiques (s = singulet, d = doublet, dd = doublet de doublet, t = triplet, dq = doublet de quadruplets, *J* = constante de couplage (Hz)) sont indiqués en ppm (parties par million) par rapport au tétraméthylsilane (¹H/¹³C), et au BF₃.Et₂O (¹¹B, référence externe) et calibrés par rapport aux pics résiduels ¹H/¹³C des solvants deutérés utilisés (¹H (δ): dichlorométhane 5,32, benzène 7,15; ¹³C (δ): dichlorométhane 53,84, benzène 128,62). Les spectres RMN ¹¹B ont été enregistrés à l'aide de tubes en quartz.

Les spectres FT-IR (4000 – 450 cm⁻¹) ont été enregistrés sur un spectromètre Perkin-Elmer Spectrum one FT-IR (mode ATR, diamant ZnSe). Les suivis GC/MS et les analyses par spectrométrie de masse ont été effectuées sur un appareil Agilent 6890 N couplé à un spectromètre de masse Agilent 5975B XL EI/CI MSD.

Méthode I (Amino(aryl)borinates) : Le *s*-BuLi (21,2 mmol, 1,2 M, 18,2 mL) préalablement dosé est additionné goutte à goutte sur une solution de dérivé bromé (21,2 mmol, 1 éq.) dans 100 mL d'Et₂O anhydre à -78 °C. Après 30 minutes d'agitation à -78 °C, du B(OBu)₃ (10,6 mmol, 3 mL, 0,5 éq) est ajouté. Le mélange est agité une nuit en laissant remonter à TA puis quenché (H₂O), extrait trois fois (Et₂O), lavé (30 mL HCl 1M, 30 mL H₂O, 30 mL de solution saturée NaCl) et séché sur MgSO₄. Le solvant est ensuite concentré pour donner une huile orange ou marron qui est solubilisée dans 140 mL d'EtOH à 75 %. La 2-éthanolamine (1,35

éq) est ajoutée et le mélange chauffé à 50 °C pendant une heure. La solution obtenue est diluée dans 150 mL d'Et₂O et extraite trois fois, lavée (30 mL H₂O, 30 mL de solution saturée NaCl) et séchée sur MgSO₄. L'Et₂O est ensuite concentré pour conduire à l' amino(aryl)borinate d'éthyle correspondant sous forme d'une huile incolore. Celle-ci est solubilisée dans 30 mL d'un mélange MeOH/acétone 1:1 et hydrolysé en présence d'HCl 1M (5,0 éq). Le produit est extrait trois fois (Et₂O), lavé (30 mL H₂O, 30 mL de solution saturée NaCl) et séché sur MgSO₄. Après évaporation du solvant, le produit est purifié sur colonne chromatographique (cyclohexane/Et₂O) pour conduire à l'acide arylborinique attendu.

Méthode II (sels d'hydroxyborate ammonium) : L'arylborinate Ar₂BOR est synthétisé de la même façon que pour la méthode I à partir de 21,2 mmol de dérivé bromé. Le solvant est ensuite concentré et le produit obtenu est suspendu dans 15 mL de MeOH. 8 mL de NH₄OH 24 % (> 10 éq.) sont additionnés et le mélange est agité vigoureusement pendant 30 minutes. Après dissolution du composé, un précipité d'hydroxyborate d'ammonium se forme. Le solide est filtré et lavé au MeOH. Après reprise dans l'Et₂O, la solution obtenue est acidifiée avec de l'HCl 1M en présence de rouge congo (indicateur coloré) jusqu'à ce que le mélange vire du rouge au bleu. Le brut est extrait trois fois (Et₂O), lavé (H₂O, solution saturée NaCl) et séché sur MgSO₄. Le produit obtenu après évaporation de l'Et₂O est recristallisé dans l'éther de pétrole pour conduire à l'acide arylborinique attendu.

Méthode III (déprotection de borinates sur colonne chromatographique) : L'arylborinate Ar₂BOR est synthétisé de la même façon que pour la méthode I à partir de 21,2 mmol de dérivé bromé. Il est ensuite déprotégé par purification sur colonne chromatographique pour conduire à l'acide arylborinique correspondant.

Acide bis(1-naphtyl)borinique (C₁₀H₇)₂BOH 1

Méthode I, cyclohexane/Et₂O 97:3, 10 %; Méthode II, 41 %; Méthode III, cyclohexane/Et₂O 97:3, 50 %.

¹H NMR (300 MHz, CD₂Cl₂) δ 8,33 (d, ³J_{HH} = 8,3 Hz, 2H, Ar); 7,98 (d, ³J_{HH} = 8,3 Hz, 2H, Ar); 7,92 (dd, ³J_{HH} = 8,4; 1,1 Hz, 2H, Ar); 7,72 (dd, ³J_{HH} = 6,8; 1,3 Hz, 2H, Ar); 7,53 – 7,40 (m, 6H, Ar); 6,59 (s, 1H, B–OH).

¹³C NMR (75 MHz, CD₂Cl₂) δ 136,37 (C_q); 134,99; 133,86 (C_q); 131,24; 129,03; 128,83; 126,68; 126,12; 125,55. Le C_q lié au bore relaxant mal, il n'est pas observé.

^{11}B NMR (96 MHz, CD_2Cl_2) δ 48,87 (s).

FT-IR (cm^{-1}) : 3383 (B–OH), 3046, 1571, 1287, 776.

HR-MS : 305,11083 pour $\text{C}_{20}\text{H}_{15}\text{OBNa}$ (calculée : 305,11082). 321,08445 pour $\text{C}_{20}\text{H}_{15}\text{OBK}$ (calculée : 321,08475).

Analyse élémentaire : Calculé : 85,14 % C, 5,36 % H, 3,83 % B. Trouvé : 84,93 % C, 5,23 % H, 3,69% B

Acide bis(3,5-*t*Bu₂Ph)borinique ($\text{C}_{14}\text{H}_{21}$)₂BOH 2

Méthode I, cyclohexane/ Et_2O 95:5, 27 %; Méthode II, 38 %; Méthode III, cyclohexane/ Et_2O 95:5, 49 %.

^1H NMR (300 MHz, CD_2Cl_2) δ 7,71 (d, $^3J_{\text{HH}} = 2,0$ Hz, 4H, *o*-Ar); 7,63 (t, $^3J_{\text{HH}} = 2,0$ Hz, 2H, *p*-Ar); 5,96 (s, 1H, B–OH); 1,38 (s, 36H, $-\text{CMe}_3$).

^{13}C NMR (75 MHz, CD_2Cl_2) δ 150,49 (C_q); 129,43; 125,55; 35,24 (C_q); 31,73. Le C_q lié au bore relaxant mal, il n'est pas observé.

^{11}B NMR (96 MHz, CD_2Cl_2) δ 44,58 (s).

FT-IR (cm^{-1}) : 3346 (B–OH), 2963, 1596, 1249, 1048.

HR-MS : 429,32990 pour $\text{C}_{28}\text{H}_{43}\text{OBNa}$ (calculée : 429,32992). 445,30422 pour $\text{C}_{28}\text{H}_{43}\text{OBK}$ (calculée : 445,30385).

Analyse élémentaire : Calculé : 82,74 % C, 10,66 % H, 2,66 % B. Trouvé : 82,76 % C, 10,53 % H, 2,36% B

Acide bis(4-*t*BuPh)borinique ($\text{C}_{10}\text{H}_{13}$)₂BOH 3

Méthode III, cyclohexane/AcOEt 95:5, 56 %.

^1H NMR (300 MHz, CD_2Cl_2) δ 7,69 (d, $^3J_{\text{HH}} = 7,9$ Hz, 4H, *o*-Ar); 7,63 (dq, $^3J_{\text{HH}} = 8,3$; 0,7 Hz, 4H, *m*-Ar); 5,87 (s, 1H, B–OH); 2,41 (s, 18H, $-\text{CMe}_3$).

^{13}C NMR (75 MHz, CD_2Cl_2) δ 154,68 (C_q); 136,22 ($\text{C}_q\text{-B}$, signal très faible); 135,08; 125,24; 35,17 (C_q); 31,36.

^{11}B NMR (96 MHz, CD_2Cl_2) δ 45,35 (s).

FT-IR (cm^{-1}) : 3419 (B–OH), 2159, 1606, 1299, 1137, 832.

MS (m/z) : 294 [M^+], 570 [$\text{M}_{\text{anhydride}}^+$]