amU
Aix Marseille Université

NNT : 0000AIXM0000

THÈSE DE DOCTORAT

Soutenue à Aix-Marseille Université
le 18 décembre 2024 par

Corentin FOURNET

Synthèse de NHC-borénium chiraux pour les réactions d'hydrogénation

Discipline
Sciences chimiques

École doctorale
ED250 – Sciences Chimiques de Marseille

Laboratoire/Partenaires de recherche
Institut des sciences moléculaires de Marseille (iSm2)

Composition du jury

Armen PANOSSIAN Université de Strasbourg	Rapporteur
Vincent CESAR LCC Toulouse	Rapporteur
Thomas POISSON INSA Rouen Normandie	Examinateur
Blanca MARTIN-VACA Université Toulouse III	Présidente du jury
Gaëlle CHOURAQUI Aix-Marseille Université	Directrice de thèse
Olivier CHUZEL Aix-Marseille Université	Co-directeur de thèse

Institut des Sciences Moléculaires de Marseille
iSm2
UMR 7313

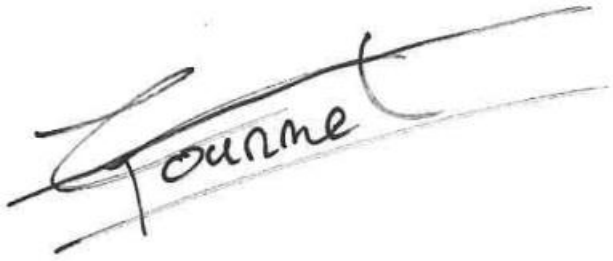
stereO
Stéréochimie et Réactivité Organique

Affidavit

Je soussigné, Corentin FOURNET, déclare par la présente que le travail présenté dans ce manuscrit est mon propre travail, réalisé sous la direction scientifique de Gaëlle Chouraqui et Olivier Chuzel, dans le respect des principes d'honnêteté, d'intégrité et de responsabilité inhérents à la mission de recherche. Les travaux de recherche et la rédaction de ce manuscrit ont été réalisés dans le respect à la fois de la charte nationale de déontologie des métiers de la recherche et de la charte d'Aix-Marseille Université relative à la lutte contre le plagiat.

Ce travail n'a pas été précédemment soumis en France ou à l'étranger dans une version identique ou similaire à un organisme examinateur.

Fait à Marseille, le 08/10/2024



Liste de publications et/ou brevets et participation aux conférences

1) Liste des publications et/ou brevet réalisées dans le cadre du projet de thèse :

    1. A. Abdou-Mohamed, C. Aupic, C. Fournet, J.-L. Parrain, G. Chouraqui, O. Chuzel, *Chem. Soc. Rev.*, **2023**, *52*, 4381–4391.

2) Participation aux conférences et écoles d'été au cours de la période de thèse :

    1. 10e édition des Journées Franco-Italiennes de la Chimie (JFIC) 2022 – Communication par poster – Portée internationale

    2. 10e édition des Journées Méditerranéennes des Jeunes Chercheurs (JMJC) 2022 – Communication par poster –Portée Nationale

    3. Journées de Chimie Organique (JCO) 2022 - Communication par poster – Portée internationale

    4. Journées de la chimie de Marseille 2023 - Communication par poster – Portée régionale

    5. 11e édition des Journées Franco-Italiennes de la Chimie (JFIC) 2024 – Communication orale– Portée internationale

Résumé

Pour répondre aux enjeux sociétaux actuels, la chimie doit s'inscrire dans une démarche responsable en limitant son impact environnemental et en promouvant les douze principes de la chimie verte. Dans ce contexte, le domaine de la catalyse tient une place majeure.

Ce projet implique le développement d'outils modernes de catalyse homogène basés sur des structures originales incluant une base de Lewis et un acide de Lewis. Ces plateformes seront utilisées en catalyse organique comme catalyseurs de paires de Lewis frustrées (FLP) de par leur capacité à activer des petites molécules, comme le dihydrogène.

Nous souhaitons ici dévoiler nos efforts orientés vers le développement, en quelques étapes, d'une bibliothèque de catalyseurs chiraux bifonctionnels et ambiphiles basés sur les éléments du groupe principal. La conception de ces structures repose, d'une part, sur un squelette NHC précédemment développé au sein du laboratoire et, d'autre part, sur un échafaudage connu dans la littérature pour scinder la molécule de dihydrogène.

Mots clés : paire de Lewis frustrée, catalyse, NHC, ambiphile, dihydrogène, chimie verte

Abstract

To meet today's societal challenges, the chemical industry must adopt a responsible approach, limiting its environmental impact and promoting the twelve principles of green chemistry. In this context, catalysis plays a major role.

This project involves the development of modern homogeneous catalysis tools based on original structures containing a Lewis base and a Lewis acid. These platforms will be used in organic catalysis as frustrated Lewis pair (FLP) catalysts for their ability to activate small molecules, such as dihydrogen.

Herein, we wish to reveal our efforts to develop, in a few steps, a library of bifunctional and ambiphilic chiral catalysts containing elements of the main group. The design of these structures is based, on the one hand, on a NHC skeleton previously developed in the laboratory and, on the other hand, on a scaffold known in the literature to split the dihydrogen molecule.

Key words: frustrated Lewis pair, catalysis, NHC, ambiphilic, dihydrogen, green chemistry

Remerciements

Je tiens tout d'abord à remercier les docteurs Armen Panossian, Thomas Poisson, Vincent César, et Blanca Martin-Vaca pour avoir accepter d'évaluer ce travail.

Merci à mes directeurs de thèse, Gaëlle Chouraqui et Olivier Chuzel, pour m'avoir guidé et conseillé pendant 3 ans dans le monde merveilleux de la chimie du bore. Merci Gaëlle d'avoir toujours été disponible, que ce soit pour covoiturer quand ma voiture était capricieuse, pour analyser un spectre capricieux ou pour répondre à des questions parfois débiles de tes « petits kikis ». Merci Olivier, tu m'as appris à persévérer et à aller chercher plus loin, et à me recentrer quand je partais dans tous les sens, mais surtout plus important : le petit ammorti vicieux ras du filet au badminton.

Merci à toutes les personnes qui ont collaboré à ce projet d'une manière générale, aux docteurs Valérie Monnier, et Gaelle Hisler pour les analyses HRMS, au docteur Paola Nava pour les calculs théoriques, et au docteur Vanthuyne pour les mesures de rapports énantiomériques.

Merci à toute l'équipe stereO pour m'avoir acceuilli pendant ces trois années. Au fond une thèse en chimie c'est un peu comme une tranchée de la première guerre mondiale : c'est long, pas tous les jours facile, on se bat contre des forces qui nous dépassent, y'a du bruit et des explosions, et on respire des trucs toxiques mais, on peut toujours compter sur les compagnons de galère qui deviennent au bout du compte de vrais frangins. Merci à tous mes amis et camarades doctorants, post-doc, stagiaires et étudiants que j'ai cotoyé et qui m'ont soutenu pendant ces 3 ans.

Merci à mes premiers camarades du « bureau du fond », Milane, Patrick, Kévin et Pic pour m'avoir pris sous votre aile. Merci à Tutur mon frangin de Marseille, avec qui j'ai passé des week-ends à regarder OSS 117, à faire des barbecues et à jouer au boules. Merci à toi mon Flo, meilleur public du monde, pour tous ces fous rires qu'on a eu à raconter toujours plus de conneries. Merci Albert, mon amigos de manifestation et de BD. Antoine, t'as beau etre un Monaflémite à la fiabilité douteuse, t'as toujours été là, merci mec. Naghim mon prof d'arabe préféré, grace à toi j'arrive à passer pour un vrai marocain à la boulangerie du Merlan, merci Khouya. Merci Abdoulaye, Youcef, Khadija pour toutes ces soirées jeux/couscous/thé qu'on a passées, spéciale dédicace à la cité U Claude Delorme et à la salle Brasilia au passage. Merci à toi Chrichri futur président de la RDC ! Merci à tous mes collègues les « ptits kikis » du « bureau des cons » : Coco B, mon ater-égo Corentinesque qui lui aussi lutte contre dame nature pour fabriquer des FLP, on forme une belle paire de noix. T'inquiète on finira par faire un UNO avec Olivier. Eddy, le « mec à lunettes » du bureau, ou encore « l'homme aux trois écrans », les vendredis

après midi à chanter Manhattan Kaboul seront à jamais gravés dans ma mémoire. Et Mathilde, dernière arrivée, qui reprend le flambeau, force à toi pour reussir à dompter les borénium. Merci à tous mes étudiants et à tous les stagiaires, qui de fil en aiguille sont devenus des super potes : Hugo, Isaiah, Cléa, Wadah, Sihem, Alexis, et le ptit Marc. Merci à Jess, Alix, Dora, Adrian, Anestis, Expé, Antonio, Xueyang, Manon, Bastien, Abdoul, Bassirou, Julien, merci à tous…

Merci à Virginie et à Didier, notre duo de choc de bricoleurs qui savent tout faire du service 532. Les cafés, les conseils, les potins en glovebox et les réparations de tout et n'importe quoi, merci pour tout. Merci à toi Sylvie pour tout l'administratif, j'ai du t'en faire voir de toutes les couleurs.

Pour finir, merci à ma famille, Papa, Maman, Jul, Lou, les papys, les mamies, les oncles les tantes, les cousins, toujours avec moi.

Table des matières

Table des matières

Affidavit 3
Liste de publications et/ou brevets et participation aux conférences 5
Résumé 7
Abstract 9
Remerciements 11
Table des matières 15
Abréviations 19
Introduction générale 21
Chapitre I - Paires de Lewis frustrées ambiphiles pour l'activation d'H_2 27
1. Définition générale 29
1.1. Adduit de Lewis ou Paire de Lewis frustrée ? 29
1.2. Activation de petites molécules par les FLP, l'exemple de H_2 33
1.3. Paramètres structuraux dans la formation de la FLP 36
1.3.1. Choix de l'acide et de la base de Lewis 36
1.3.2. Substituants, géométrie, distances, angles entre les partenaires de Lewis 42
2. Activation du dihydrogène par les FLP ambiphiles – Etat de l'art 48
2.1. Activation d'H_2 par les FLP ambiphiles achirales 49
2.2. Systèmes FLP ambiphiles Chiraux et hydrogénation stéréosélective 55
3. Conclusion du chapitre 60
Chapitre II - Projet de thèse et résultats préliminaires 63
1. Résultats préliminaires – Formation de FLP intermoléculaires 65
1.1. Contexte 65
1.2. Modélisation computationnelle du système 73
1.3. Fonctionnalisation de l'atome de bore par les groupements duryle et adamantyle 77
1.4. Essais des nouveaux catalyseurs obtenus en hydrogénation et hydrosilylation 81
2. Projet de thèse – Synthèse de FLPs en intramoléculaire 84
Chapitre III - Synthèse de NHC-boranes ambiphiles par fonctionnalisation de l'atome de Bore 89
1. Fonctionnalisation de l'atome de bore par réaction de $S_{RN}1$ 92
1.1. Fonctionnalisation avec des réactifs de Grignard comportant une fonction phosphine 92
1.1.1. Fonctionnalisation par le groupement *o*-diphénylphosphinebenzène 92
1.1.2. Fonctionnalisation avec l'oxyde de phosphine 94

1.1.3. Conclusion 95
1.2. Fonctionnalisation avec des réactifs de Grignard comportant une fonction amine 95
1.2.1. Fonctionnalisation avec le motif 2,2,6,6-tétraméthylpiperidine 95
1.2.2. Fonctionnalisation par le motif diméthylamine 97
1.2.3. Fonctionnalisation par le motif diphénylamine 98
1.2.4. Conclusion 99
2. Fonctionnalisation de l'atome de bore par réaction d'hydroboration ou de borylation radicalaire 100
2.1. Préambule 100
2.2. Hydroboration 100
2.3. Borylation radicalaire 101
2.4. Formation d'une liaison B-S 103
2.5. Conclusion 106
3. Conclusion du chapitre 107
Chapitre IV - Synthèse de NHC-boranes ambiphiles par fonctionnalisation de l'imidazole 109
1. Fonctionnalisation avec une phosphine comme partenaire base de Lewis 113
1.1. Synthèse de NHC-boranes avec la fonction phosphine libre 113
1.2 Synthèse de NHC-boranes avec la fonction oxyde de phosphine 116
1.2. Conclusion 122
2. Fonctionnalisation avec une amine comme partenaire base de Lewis 124
2.1. Synthèse du sel d'imidazolium 124
2.2. Synthèse des NHC-boranes et cyclisation 127
2.3. Mono-chloration et fonctionnalisation par $S_{RN}1$ 130
2.4. Conclusion 132
3. Conclusion du chapitre 133
Chapitre V - Synthèse de NHC-boranes ambiphiles par fonctionnalisation du centre stéréogène 137
1. Fonctionnalisation avec une phosphine comme partenaire base de Lewis 140
1.1. Synthèse du sel d'imidazolium 140
1.2. Synthèse du NHC-borane et cyclisation 141
1.3. Conclusion 144
2. Fonctionnalisation avec une amine comme partenaire base de Lewis 145
2.1. Synthèse du sel d'imidazolium 145
2.2. Synthèse du NHC-borane et cyclisation 147
2.3. Mono-chloration et $S_{RN}1$ 149
2.4. Conclusion 150
3. Conclusion du chapitre 151
Chapitre VI - Génération de borénium ambiphiles et tests catalytiques 153
1. Génération de borénium ambiphiles 157

1.1. Optimisation de la réaction d'abstraction d'hydrure 157
1.1.1. Tests préliminaires 157
1.1.2. Abstraction d'hydrure avec protection préalable de l'amine 159
1.2. Etendue de la réaction 171
1.2.1. Application au substrat 110 171
1.2.2. Application au substrat 181 173
1.2.3. Application au substrat 107 175
2. Essais en catalyse du composé 227 178
2.1. Test du composé 227 en hydrogénation 178
2.2. Test du composé 227 en hydrosilylation 179
3. Modélisation du boronium 227 181
4. Conclusion du chapitre 183
Conclusion générale et perspectives 185
Experimental section 193
Synthesis of starting material for fonctionalization of NHC-boranes at the boron atom. 195
Synthesis of starting material for *N*-imidazole fonctionalization of NHC-boranes. 201
Synthesis of starting material for fonctionalization of NHC-boranes at the stereogenic center. 226
Synthesis of *N*-substituted-imidazoles 241
5. Synthesis of 1-substituted-1H-imidazolinium salts 254
Synthesis of NHC Boranes 283
Enantioselective hydroboration 311
Bis-Chlorination on the boron atom 337
Bis-Iodation on the boron atom 340
General method for Grignard reagents synthesis 342
Alkylation/Arylation on the boron atom by nucleophilic radical substitution 343
Borenium synthesis by hydride abstraction 366
General procedure for borenium synthesis by chloride abstraction 376
Synthesis of imines for hydrosilylation 377
General procedure for amine synthesis 380
General procedure for imine hydrosilylation 384
General procedure for hydrogenation 384

Abréviations

Å : angstrom
Ac : acétate
Ad : adamantyle
AIBN : azobisisobutyronitrile
AL : acide de Lewis
atm : atmosphère
Ar : aryle
AN : acceptor number
BINAP : binaphtyle
BL : base de Lewis
Cp : cyclopentyl
Cy : cyclohexyl
Dur : duryle
DFT : density functional theory
Et : éthyle
FLP : paire de Lewis frustrée
FMes : 2,4,6-tris(trifluoromethyle)
HOMO : highest occupied molecular orbital
LUMO : lowest unoccupied molecular orbital
Me : méthyle
Mes : mésityle
MOFs : molecular organic frameworks
MTBE : méthyle tert-butyle éther
nbd : norbornadiène
Ph : phényle
PF*t*B : perfluoro tert-butyle
S_N2 : substitution nucleophile d'ordre 2
$S_{RN}1$: substitution nucleophile radicalaire d'ordre 1
*t*Bu : tert-butyle

Introduction générale

La catalyse constitue un concept central en chimie de synthèse. Elle joue un rôle crucial dans l'optimisation des processus chimiques, et est un outil indispensable dans l'industrie comme dans la recherche fondamentale pour réaliser certaines réactions, comme l'hydrogénation de composés insaturés. Ces réactions, utilisées dans des domaines variés et dans les voies de synthèse de maints produits d'intérêt, sont principalement réalisées à l'aide de méthodes impliquant comme espèces catalytiques des complexes de métaux de transitions (Pd, Ru, Rh…), dont l'efficacité n'est plus à prouver. Cependant, dans un contexte géopolitique et environnemental de plus en plus instable et contraignant, l'utilisation de composés à base de métaux lourds, ne constitue pas toujours une solution pérenne et adaptée aux différents enjeux actuels, en raison du coût, de la rareté et parfois de la toxicité de ce type de catalyseurs.

Afin de s'inscrire dans une démarche plus éco-responsable et répondant aux principes de la chimie verte, il parait donc intéressant de développer des alternatives à la catalyse métallique, en concevant de nouveaux catalyseurs à base d'éléments moins coûteux, moins toxiques, et plus abondants comme ceux du bloc p.

La découverte récente d'un nouveau domaine de la catalyse, basé sur l'utilisation de paires de Lewis frustrées (FLP), construites à partir de deux partenaires acides de Lewis et bases de Lewis contenant des éléments du bloc p, pourrait répondre à cette problématique.

Le premier chapitre de ce manuscrit est consacré à la description de ce concept, aux différents paramètres et éléments permettant l'obtention de paires de Lewis frustrées, ainsi qu'au mécanisme d'activation de petites molécules, notamment la molécule de dihydrogène. Le choix a été fait de se focaliser dans ce manuscrit sur les systèmes FLP ambiphiles et l'état de l'art de leur utilisation en hydrogénation catalytique sera détaillée, avec un intérêt particulier pour les processus stéréosélectifs.

Dans un second chapitre, les travaux préliminaires réalisés au sein du laboratoire seront décrits, et les objectifs et défis de ces travaux de thèse seront présentés : à savoir la synthèse et le développement de catalyseurs ambiphiles chiraux, basés sur le principe des paires de Lewis frustrées, pour l'hydrogénation stéréosélective de composés insaturés ou l'hydrosilylation énantiosélective d'imines.

Les chapitres suivants de ce manuscrit porteront sur la synthèse de NHC-boranes ambiphiles chiraux, précurseurs des catalyseurs recherchés. La position de la base de Lewis au sein du squelette NHC-borane est variable et sera étudiée. Les fonctionnalisations du NHC-borane par la base de Lewis au niveau de l'atome de bore stéréogène, de l'imidazole, et du centre stéréogène carboné seront respectivement décrites dans les chapitres trois, quatre, et cinq.

Pour finir, le sixième chapitre sera consacré à la génération de catalyseurs actifs borénium ambiphiles, à partir des précurseurs, et à leur utilisation en catalyse énantiosélective (Figure 1).

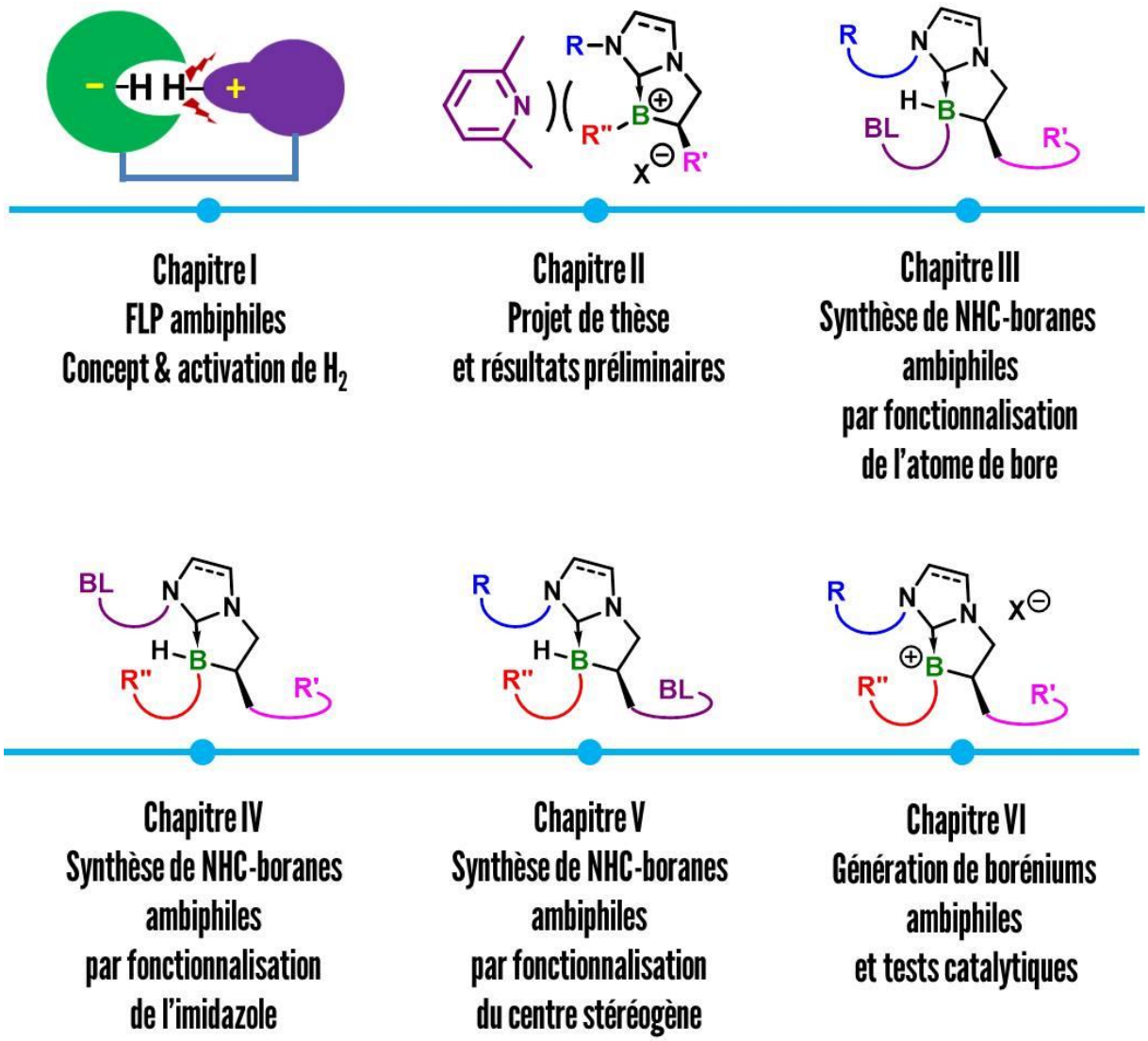
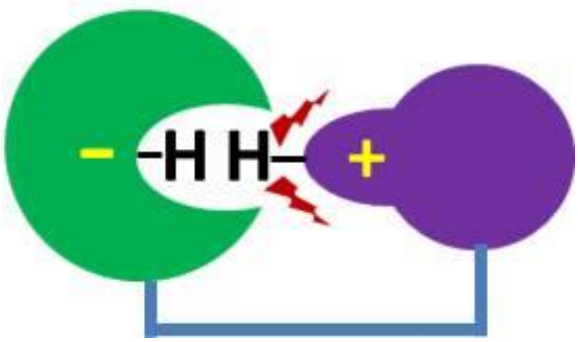


Figure 1 : Sommaire*.*

Chapitre I
Paires de Lewis frustrées ambiphiles pour l'activation de H_2



1. Définition générale

1.1. Adduit de Lewis ou Paire de Lewis frustrée ?

Pour comprendre le concept des paires de Lewis frustrées (FLP), il est nécessaire de définir d'abord ce que sont les acides et les bases de Lewis. En 1923, Lewis définit donc ce qu'on appelle des acides et bases de Lewis, comme des espèces chimiques capables respectivement d'accepter ou de donner une paire d'électrons. L'énergie de l'orbitale moléculaire inoccupée la plus basse (LUMO) de l'acide de Lewis étant inférieure à celle de l'orbitale moléculaire la plus haute occupée (HOMO) de la base de Lewis, permet dans la majorité des cas la formation d'un adduit ou complexe de Lewis entre l'acide et la base de Lewis, ce qui permet de gagner en stabilité. Par exemple, la mise en présence d'ammoniaque (base de Lewis) et de borane (acide de Lewis), permet la formation du complexe de Lewis correspondant (**Figure 2**).

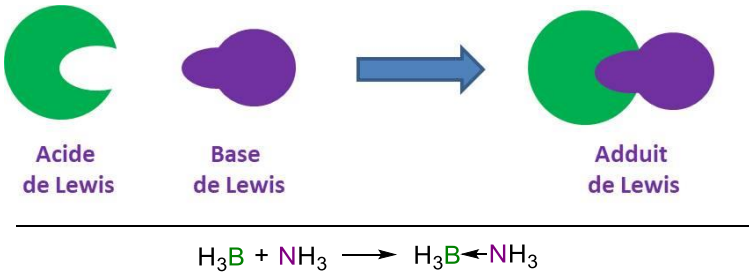


***Figure 2** : Formation d'un complexe entre un acide de Lewis et une base de Lewis.*

Cependant, la formation de ce type d'adduit de Lewis n'est pas forcément toujours évidente. Cela a été souligné en 1942 par Brown, qui fut le premier à démontrer que la nature de l'acide de Lewis pouvait influer sur la formation d'un complexe ou non[1]. En effet, si la mise en présence de la lutidine (base de Lewis) avec BF_3 (acide de Lewis) permet bien la formation de l'adduit de Lewis correspondant, cette même lutidine en présence de triméthylborane ne permet pas d'obtenir un complexe de Lewis. A l'époque, Brown attribuait ce résultat à l'augmentation de l'encombrement stérique autour de l'atome de bore (**Figure 3**).

[1] H. C. Brown, H. I. Schlesinger, S. Z. Cardon, *J. Am. Chem. Soc.* **1942**, *64*, 325–329.
[2] G. C. Welch, R. R. S. Juan, J. D. Masuda, D. W. Stephan, *Science* **2006**, *314*, 1124–1126.

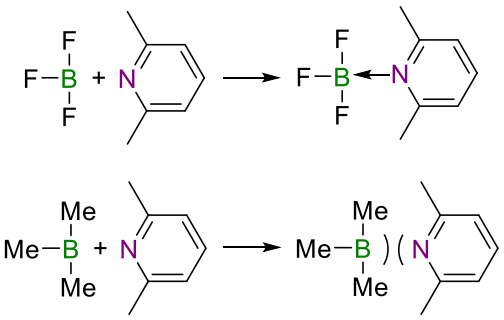


***Figure 3** : Expériences de Brown avec les acides et les bases de Lewis.*

Plus tard, en 2006, Stephan découvre que la molécule [$Mes_2PC_6F_4B(C_6F_5)_2$], contenant un acide et une base de Lewis encombrés, non seulement ne forme pas l'adduit de Lewis correspondant de manière intermoléculaire, mais est capable, en présence de dihydrogène, d'activer celui-ci à température ambiante pour former un composé zwitterionique[2] (**: Paires de Lewis frustrées – Exemples de Stephan.**). Les réactions réversibles avec le dihydrogène n'avaient encore été jamais observées sans métaux de transition, et ce type d'édifice chimique, résultant de la non-complexation d'un acide de Lewis avec une base de Lewis, à cause de contraintes géométriques et stériques, fut appelé une paire de Lewis frustrée (FLP)[3]. Cependant, cette définition semble un peu réductrice, car en effet, si elle semble valable pour un certain nombre de couples acide/base de Lewis, comme celui décrit précédemment, ou encore $B(C_6F_5)_3/P(t\text{Bu})_3$[4], certains couples formant des adduits de Lewis sont également capables d'activer de petites molécules, à l'exemple du couple $B(C_6F_5)_3$/lutidine, qui, en présence de dihydrogène, permet la formation de la paire d'ions correspondante[5].

[2] G. C. Welch, R. R. S. Juan, J. D. Masuda, D. W. Stephan, *Science* **2006**, *314*, 1124–1126.

[3] G. C. Welch, L. Cabrera, P. A. Chase, E. Hollink, J. D. Masuda, P. Wei, D. W. Stephan, *Dalton Trans.* **2007**, 3407.

[4] G. C. Welch, D. W. Stephan, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 1880–1881.

[5] S. J. Geier, D. W. Stephan, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 3476–3477.

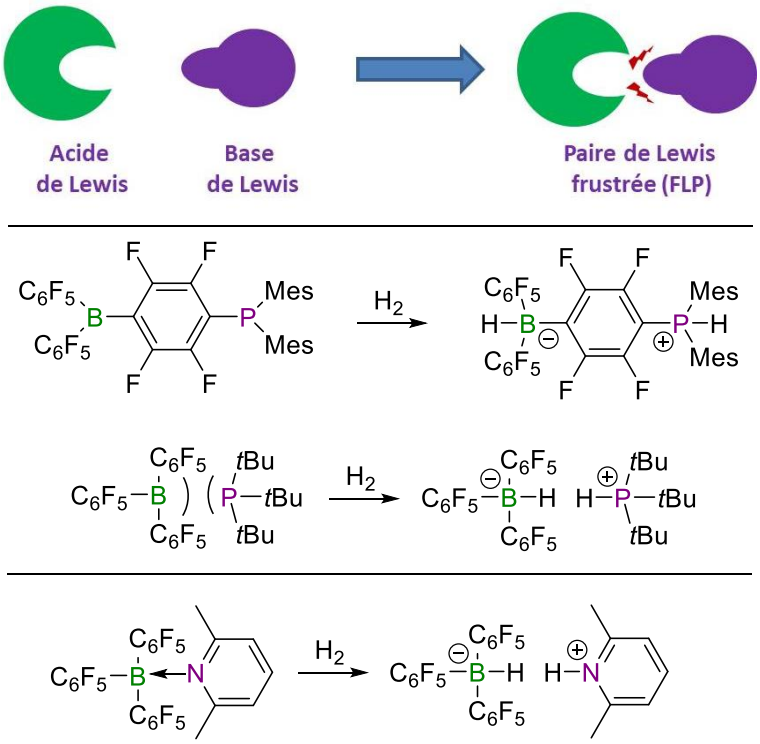


***Figure 4** : Paires de Lewis frustrées – Exemples de Stephan.*

Au vu de cette contradiction, la question peut légitimement se poser de ce qui définit une FLP au sens large, pour englober toute la variété de partenaires acido-basiques existants présentant cette réactivité insolite. En effet, les années suivantes ont permis le développement de ce type de chimie via une grande diversification des combinaisons d'acides et de bases de Lewis, et la création de « FLP » en inter- ou intramoléculaire, présentant ces mêmes propriétés d'activation et de dissociation du dihydrogène, mais aussi vis-à-vis d'autres petites molécules (CO_2, CO, alcynes…)[6,7], que nous décrirons plus tard dans ce manuscrit. Les acides de Lewis couramment utilisés sont donc des espèces chimiques électrodéficientes, comme les alanes[8], boranes[9], stannanes[10], phosphoniums[11], nitreniums[12], boreniums[13], silyliums[14], zirconocènes[15], titanocènes, ou

[6] D. W. Stephan, *Acc. Chem. Res.* **2015**, *48*, 306–316.
[7] D. W. Stephan, G. Erker, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 6400–6441.
[8] G. Ménard, D. W. Stephan, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 8272–8275.
[9] G. C. Welch, L. Cabrera, P. A. Chase, E. Hollink, J. D. Masuda, P. Wei, D. W. Stephan, *Dalton Trans.* **2007**, 3407.
[10] D. J. Scott, N. A. Phillips, J. S. Sapsford, A. C. Deacy, M. J. Fuchter, A. E. Ashley, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, *55*, 14738–14742.
[11] T. vom Stein, M. Peréz, R. Dobrovetsky, D. Winkelhaus, C. B. Caputo, D. W. Stephan, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 10178–10182.
[12] E. R. Clark, M. J. Ingleson, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 11306–11309.
[13] S. A. Weicker, D. W. Stephan, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **2015**, *88*, 1003–1016.
[14] A. Schäfer, M. Reißmann, A. Schäfer, M. Schmidtmann, T. Müller, *Chem. – Eur. J.* **2014**, *20*, 9381–9386.
[15] O. J. Metters, S. J. K. Forrest, H. A. Sparkes, I. Manners, D. F. Wass, *J. Am. Chem. Soc.* **2016**, *138*, 1994–2003.

carbocations. Les bases de Lewis usuelles peuvent être des amines[16], phosphines, imines, carbènes[17], éthers, silylènes, ou carbanions[18].

En 2017, Stephan et Fontaine s'interrogent sur les particularités qui caractérisent une réactivité FLP, notamment au travers de l'activation d'H_2[19]. Ils font l'analogie entre les paires de Lewis frustrées et les catalyseurs bifonctionnels de Noyori (**Figure 5**). En effet, ces catalyseurs permettent l'activation du dihydrogène de manière intramoléculaire, permettant un transfert concerté de proton sur l'atome d'azote du ligand amine et un transfert d'hydrure sur le centre métallique (**Figure 5A**). De manière analogue, la réactivité des paires de Lewis frustrées avec le dihydrogène rappelle une addition oxydante concertée de H_2 à un métal de transition : L'orbitale moléculaire inoccupée la plus basse (LUMO) du métal accepte les électrons de la liaison σ du dihydrogène, tandis que l'orbitale moléculaire occupée la plus élevée (HOMO) du métal donne des électrons à l'orbitale σ* du dihydrogène. Dans le cas d'une activation de H_2 par les paires de Lewis frustrées, les orbitales donneuses et acceptrices concernées sont centrées sur les deux partenaires acide et base de Lewis.

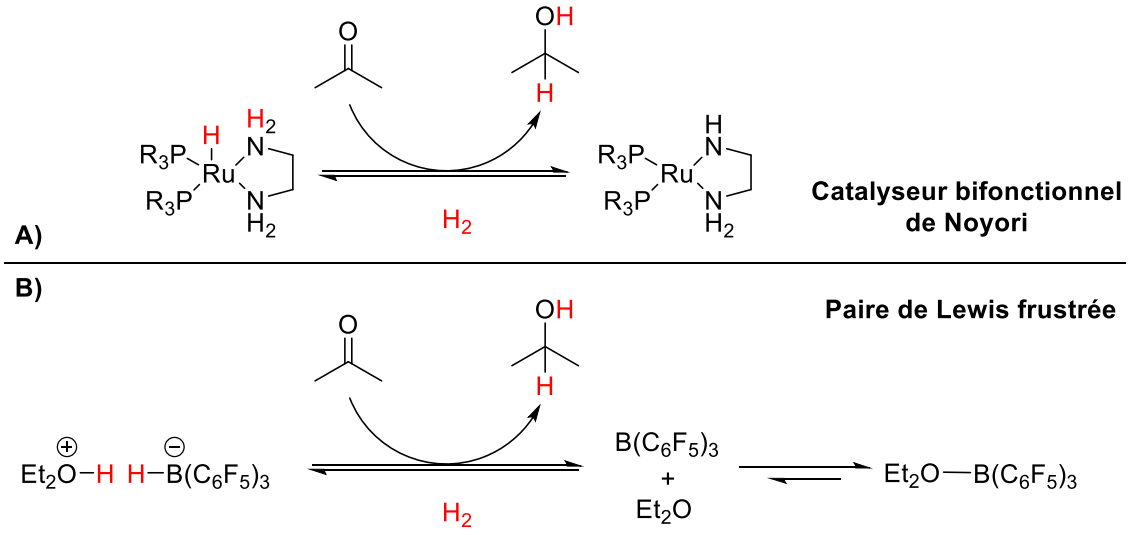


***Figure 5** : Analogie de réactivité avec H_2 entre les FLP et les catalyseurs bifonctionnels de Noyori.*

Quand une petite molécule (CO, H_2, CO_2…) interagit avec un couple acide/base de Lewis, la réactivité FLP se caractérise dans chaque cas par le transfert d'une paire d'électrons de l'HOMO de la base de Lewis au substrat, qui ensuite transfère à son tour deux électrons à la LUMO de l'acide de Lewis, les énergies relatives de l'HOMO et de la LUMO étant variables selon l'acide ou la base de Lewis utilisés.

[16] V. Sumerin, F. Schulz, M. Nieger, M. Leskelä, T. Repo, B. Rieger, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 6001–6003.
[17] P. A. Chase, D. W. Stephan, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 7433–7437.
[18] H. Li, A. J. A. Aquino, D. B. Cordes, F. Hung-Low, W. L. Hase, C. Krempner, *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 16066–16069.
[19] F.-G. Fontaine, D. W. Stephan, *Philos. Trans. R. Soc. Math. Phys. Eng. Sci.* **2017**, *375*, 20170004.

Fontaine et Stephan soulignent ensuite les limites d'une définition trop simpliste des paires de Lewis frustrées qui impliquerait seulement des sites donneurs et accepteurs séparés. En effet, bien que la ségrégation des deux partenaires soit un phénomène récurrent en chimie FLP, l'exemple de la lutidine et de $B(C_6F_5)_3$ (**Figure 4**), montre bien qu'il existe des systèmes FLP dans lesquels la séparation des sites donneurs et accepteurs d'électrons est temporairement masquée par des interactions datives entre les deux partenaires. Ces réactions ont donc des centres acides et bases de Lewis qui ne sont pas mutuellement neutralisés lors de la réaction avec le dihydrogène. Malgré le fait que la liaison dative soit favorisée thermodynamiquement, il existe donc des équilibres dissociatifs qui donnent accès aux deux partenaires sous une forme libre et dissociée, qui, même avec une faible constante d'équilibre, permettent ensuite un accès à une réactivité de type FLP en interaction avec les petites molécules, via le principe de Le Chatelier. Cet exemple illustre que, bien que la ségrégation des partenaires acides et base de Lewis constitue une caractéristique évidente de la chimie des FLP, elle n'est pas indispensable. Il faut donc minimiser le rôle de la frustration stérique dans la chimie des FLP. L'exemple de la réaction entre la FLP formée entre l'acide de Lewis $B(C_6F_5)_3$ et l'éther diéthylique[20] (**Figure 5B**), représente parfaitement ces différents enjeux : la base de Lewis est faiblement encombrée et forme un adduit avec l'acide de Lewis en équilibre défavorable avec les formes dissociées des deux partenaires, qui néanmoins interagissent avec H_2 selon une réactivité type FLP et permettent la réduction d'une cétone.

Stephan et Fontaine aboutissent finalement au constat que ce qui caractérise une FLP est une réactivité spécifique plutôt que ses caractéristiques structurelles. Cela les amène à dire, de manière triviale, qu'une FLP est « une combinaison d'un acide et d'une base de Lewis qui présente une chimie FLP », et qu'en fait, il faut plutôt parler de « chimie FLP », définie comme un « phénomène cinétique impliquant un acide et une base de Lewis séparés à l'état de transition sur une molécule de substrat, et interagissant avec ce substrat ».

1.2. Activation de petites molécules par les FLP, l'exemple de H_2

La revue de Chattaraj[21], constitue un bon résumé des différentes études mécanistiques réalisées sur l'activation des petites molécules par les FLP, notamment au travers de l'exemple de la dissociation du dihydrogène. Les premières hypothèses mécanistiques émises par Stephan sont représentées **Figure 6A**[22]. Dans un premier

[20] T. Mahdi, D. W. Stephan, *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 15809–15812.
[21] M. Ghara, H. Mondal, R. Pal, P. K. Chattaraj, *J. Phys. Chem. A* **2023**, *127*, 4561–4582.
[22] G. C. Welch, D. W. Stephan, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 1880–1881.

temps, Stephan travaille donc sur deux hypothèses qui impliqueraient une interaction de la molécule de dihydrogène avec l'un des deux partenaires, soit un acide de Lewis soit une base de Lewis, en prenant le couple $B(C_6F_5)_3/P(tBu)_3$. Dans le premier cas d'une interaction préalable entre l'acide de Lewis avec H_2, la base viendrait ensuite capter un proton, tandis que dans le cas d'une interaction préalable entre la base de Lewis et H_2, l'acide de Lewis viendrait accepterait un hydrure, aboutissant dans les deux cas à la paire d'ions correspondante. Cependant, aucun des deux états d'interaction de la base de Lewis seule ou de l'acide de Lewis seul avec la molécule de dihydrogène n'ont été détectés par expériences basse température. De plus, les études de mécanique quantique menées par Pápai ont démontré que ces interactions sont défavorables, et même répulsives dans le cas de celle avec la base de Lewis[23], excluant ces deux théories mécanistiques. Une nouvelle théorie a donc émergé, impliquant un complexe préorganisé et faiblement lié entre les deux partenaires de Lewis que Stephan appelle un « complexe de rencontre »[24], intermédiaire actif qui ensuite réagit avec la molécule d'H_2 (**Figure 6B**). Ce complexe a été modélisé par une étude DFT, qui révèle que le borane reste plan, comme dans la molécule de $B(C_6F_5)_3$ isolée, ce qui infirme la présence d'une liaison dative entre les deux partenaires. Pour finir, la LUMO de l'acide de Lewis et la HOMO de la base de Lewis sont alignées et, en l'absence de liaison dative, accessibles pour activer un substrat.

.

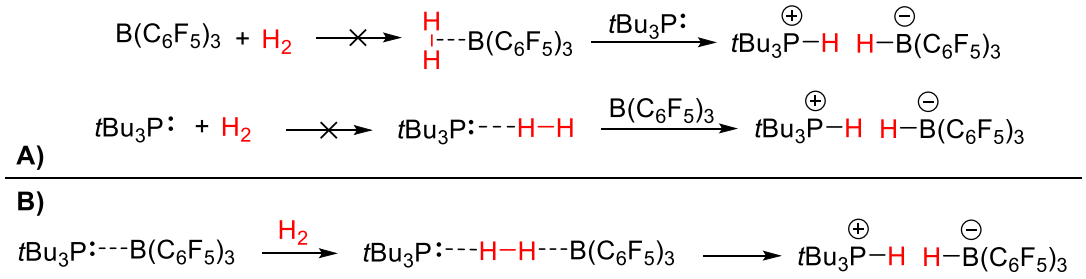


***Figure 6** : **A)** Hypothèses d'interaction de H_2 avec l'un des deux partenaires avant activation ; **B)** Formation d'un « complexe de rencontre » entre les deux partenaires, puis interaction avec H_2.*

Dans le cadre d'une activation du dihydrogène, la molécule s'intercale donc dans l'espace laissé vacant entre les deux partenaires de Lewis, et interagit simultanément avec l'acide et la base de Lewis. Deux mécanismes différents, ont été envisagés pour expliquer la dissociation de H_2 (**Figure 7**).

[23] T. A. Rokob, A. Hamza, A. Stirling, T. Soós, I. Pápai, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 2435–2438.
[24] A. R. Jupp, D. W. Stephan, *Trends Chem.* **2019**, *1*, 35–48.

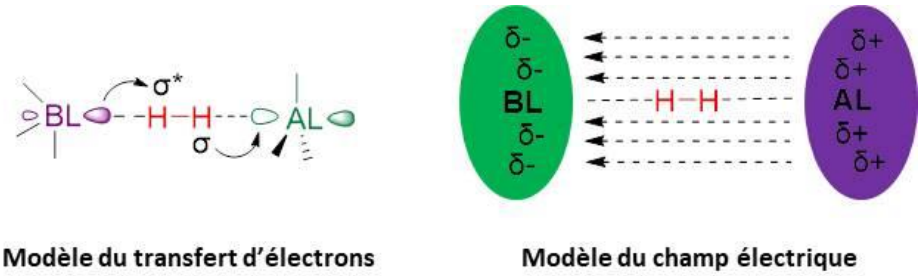


***Figure 7** : Deux modèles mécanistiques proposés pour l'activation de H_2 par les FLP.*

Le premier mécanisme, proposé par Pápai, dit de « transfert d'électrons »[25], implique un déplacement concerté de densité électronique après l'entrée de H_2 au sein de la cavité. Le doublet libre de la base de Lewis transfère donc un électron à l'orbitale antiliante σ* du dihydrogène, tandis que simultanément a lieu le transfert d'un autre électron de l'orbitale liante σ du dihydrogène à l'orbitale p_z vacante de l'acide de Lewis. Des études ont démontré que, dans l'état de transition correspondant à ce processus, la longueur de la liaison sigma H-H est supérieure à celle de la molécule d'H_2 isolée, confirmant cette interaction concertée entre acide, base et substrat[26]. Les déplacements d'électrons simultanés conduisant à la rupture de la liaison H-H ont été confirmés par calculs[27].

Un second mécanisme a été envisagé par Grimme, impliquant le clivage de la molécule d'H_2 par polarisation via un champ électrique à l'intérieur de la cavité entre les deux partenaires de Lewis[28]. Cependant, des études infirment cette théorie[29,30], le champ électrique n'étant pas homogène à l'intérieur de la cavité, et surtout pas assez puissant (amplitude < 0,08 alors qu'il faudrait environ 0,1) pour rompre la liaison H-H. La réorganisation structurelle du complexe précurseur, les modifications de la longueur de liaison H-H, et des charges sur les atomes d'hydrogène dans l'état de transition, le fait que la géométrie autour de l'atome de bore devienne pyramidale dans l'état de transition, et toutes les interactions orbitalaires entre l'acide, la base de Lewis, et le dihydrogène, valident la thèse de Pápai et le modèle du transfert d'électrons comme modèle mécanistique pour l'activation de H_2 par les FLP.

[25] A. Hamza, A. Stirling, T. András Rokob, I. Pápai, *Int. J. Quantum Chem.* **2009**, *109*, 2416–2425.
[26] C. Mück-Lichtenfeld, S. Grimme, *Dalton Trans.* **2012**, *41*, 9111.
[27] R. Ponec, P. Beran, *J. Phys. Chem. A* **2013**, *117*, 2656–2663.
[28] S. Grimme, H. Kruse, L. Goerigk, G. Erker, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 1402–1405.
[29] D. M. Camaioni, B. Ginovska-Pangovska, G. K. Schenter, S. M. Kathmann, T. Autrey, *J. Phys. Chem. A* **2012**, *116*, 7228–7237.
[30] T. A. Rokob, I. Bakó, A. Stirling, A. Hamza, I. Pápai, *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 4425–4437.

1.3. Paramètres structuraux dans la formation de la FLP

Comme expliqué ci-dessus, la formation de FLP est un processus complexe, et n'importe quel acide de Lewis associé à n'importe quelle base de Lewis n'entraîne pas forcément la formation de la paire de Lewis frustrée correspondante. De fait, plusieurs paramètres structuraux sont à prendre en compte pour former des FLP. Il faut toutefois préciser que ces paramètres n'entrainent pas nécessairement la formation d'une FLP et la réactivité avec de petites molécules. Néanmoins, l'optimisation de ceux-ci augmente fortement la probabilité de former une FLP. Cette partie met donc en évidence quelques-uns des paramètres structuraux qui peuvent jouer un rôle important en chimie des FLP.

1.3.1. Choix de l'acide et de la base de Lewis

L'un des paramètres évidents pour la formation (ou non) de paires de Lewis frustrées est le choix des partenaires de Lewis qui la composent. Le groupe de Pápai, réalise en 2009 une étude sur la thermodynamique du clivage de H_2 par différents partenaires de Lewis[31]. Ils divisent donc l'activation du dihydrogène en cinq étapes hypothétiques (**Figure 8**). Ces étapes comprennent la séparation des deux partenaires de Lewis, le clivage hétérolytique d'H_2, l'attachement d'un proton à la base de Lewis, l'attachement d'un hydrure à l'acide de Lewis, et enfin la stabilisation de la paire d'ions. Les deux premières étapes sont déstabilisantes et consomment de l'énergie, tandis que les trois dernières sont stabilisantes et en produisent. Comme la plupart des systèmes FLP ne comportent pas de liaisons datives, l'énergie correspondant à l'étape de séparation des partenaires de Lewis est très faible. De même, l'énergie correspondant à la stabilisation de la paire d'ions est relativement faible et similaire pour toutes les FLP. Pápai choisit donc de les négliger en faisant une approximation et en partant du principe que la thermodynamique de ce processus est contrôlée principalement par l'étape de clivage hétérolytique d'H_2 pour ce qui est de la montée du système en énergie, et par les étapes d'attachement du proton et de l'hydrure pour ce qui est de la baisse en énergie du système.

[31] T. A. Rokob, A. Hamza, I. Pápai, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 10701–10710.

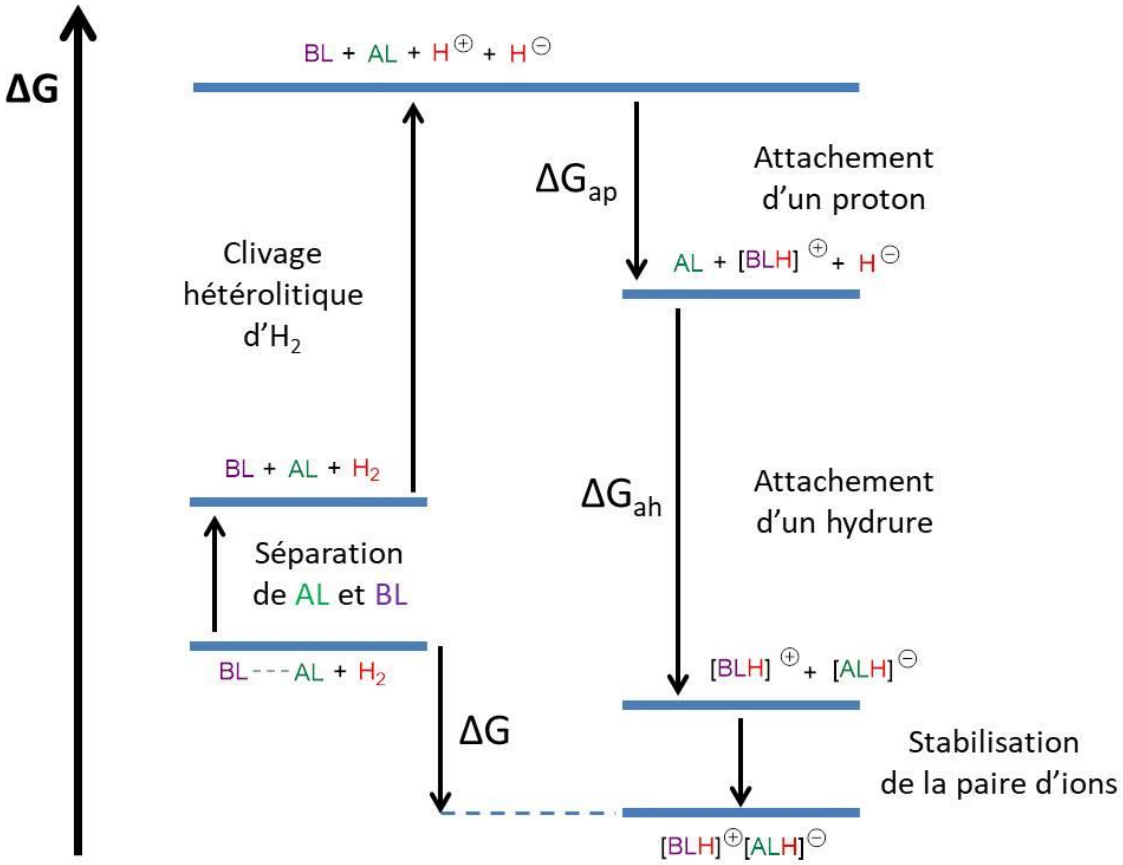


***Figure 8** : Division en cinq étapes de l'activation du dihydrogène par les FLP selon Pápai.*

Pápai et ses collaborateurs ont donc calculé les différentes énergies d'attachement de protons et d'hydrures pour des acides et bases de Lewis variés (**Figure 9**). De manière cohérente, plus un acide de Lewis est fort, plus l'énergie d'attachement de l'hydrure ΔG_{ah} sera favorisée, du au gain de stabilité de l'espèce crée. De même, plus une base de Lewis est forte, plus l'énergie d'attachement du proton ΔG_{ap} sera favorisée. Pápai définit donc la force combinée d'un couple de Lewis par la somme des deux enthalpies libres d'attachement de proton et d'hydrure, respectivement ΔG_{ap} et ΔG_{ah}.

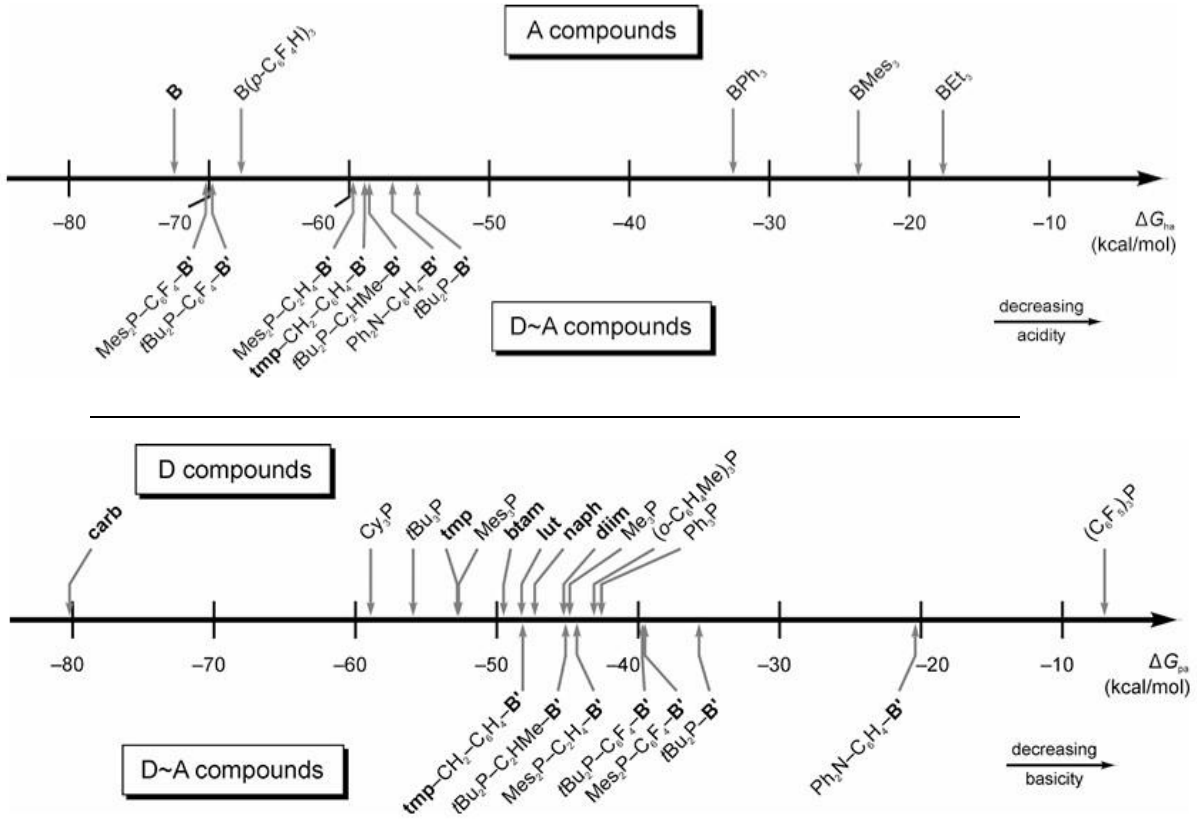


***Figure 9** : Diagrammes d'énergies d'attachement d'hydrure pour différents acides de Lewis (acceptors A compounds) et d'attachement de proton pour différentes bases de Lewis (donors D compounds) d'après l'étude de Pápai (où **B**= $B(C_6F_5)_3$ et **B'**= $B(C_6F_5)_2$, voir[32]).*

Pápai et ses collaborateurs ont ensuite mesuré l'efficacité thermodynamique d'une FLP dans le processus de clivage d'H_2 en fonction de la force combinée des partenaires de Lewis composant cette FLP. L'efficacité de la FLP pour le clivage du dihydrogène peut être assimilée à la variation d'enthalpie libre ΔG entre l'état initial du processus (acide et base de Lewis sous forme de complexe de rencontre) et l'état final du processus (paire d'ions stabilisée). Pápai a donc réalisé pour différents partenaires de Lewis un diagramme représentant les différentes valeurs de ΔG (efficacité du système FLP) en fonction de la somme (force de la combinaison AL/BL) (**Figure 10**). Une relation linéaire entre les deux montre que dans le cas de la plupart des FLP, la force combinée des partenaires de Lewis régit la thermodynamique de l'activation d'H_2. L'écart de certains systèmes par rapport à la droite linéaire peut être interprété par la présence d'une liaison dative entre les deux partenaires. Par exemple, pour les couples $PMe_3/B(C_6F_5)_3$ et $PPh_3/B(C_6F_5)_3$, la liaison dative stabilise le système à l'état initial et rend la réaction avec H_2 thermodynamiquement défavorable (ΔG > 0). Dans le cas de *t*Bu_2P- $B(C_6F_5)_2$, cet écart s'explique au contraire par une grande stabilisation de la paire d'ions formée par une réaction avec H_2 très favorable thermodynamiquement (ΔG << 0). La plupart des systèmes FLP clivant le dihydrogène se situent dans la zone de 0 à −15 kcal/mol pour la

[32] T. A. Rokob, A. Hamza, I. Pápai, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 10701–10710.

valeur de ΔG, et dans la zone comprise entre −110 et −130 kcal/mol pour la valeur de $\Delta G_{ap} + \Delta G_{ah}$. Ces systèmes FLP sont construits à l'aide d'un acide de Lewis fort et très électrodéficient, et d'une base de Lewis, amine ou phosphine, forte et fortement encombrée. Remarquons une très négative valeur de ΔG très favorable pour le système carbène/$B(C_6F_5)_3$, due à une valeur de la force combinée des deux partenaires de Lewis. En revanche, à l'autre extrémité de la droite, les systèmes contenant des acides de Lewis plus faibles moins électrodéficients, comme BPh_3, BEt_3 ou des bases de Lewis plus faibles et moins riches en électrons, comme $P(C_6F_5)_3$, ne peuvent pas réagir avec H_2 de manière thermodynamiquement favorable. Le cas de $Ph_2N\text{-}C_6H_4\text{-}B(C_6F_5)_2$ est intéressant car, même si ici, l'absence de réactivité avec H_2 est due à la faible basicité de l'amine, un éloignement significatif du point correspondant par rapport à la droite linéaire est observé. En effet, dans le cadre des systèmes en version intramoléculaire comme celui-ci, plusieurs paramètres structuraux liés au design et aux contraintes de la molécule sont à prendre en compte (distance, angles entre les partenaires de Lewis, géométrie), et empêchent d'avoir une corrélation claire entre ΔG et $\Delta G_{ap} + \Delta G_{ah}$ comme pour les FLP en intermoléculaire. De cette proximité entre les centres actifs et des contraintes géométriques dans les systèmes en intramoléculaire résulte donc un coût entropique plus faible pour l'étape de clivage du dihydrogène par rapport aux systèmes en intermoléculaire. En conséquence, une force acide-base cumulative plus faible est généralement suffisante pour rendre un système lié thermodynamiquement réalisable. De ce fait, les valeurs de $\Delta G_{ap} + \Delta G_{ah}$ pour ce type de sont toutes comprises entre -110 et -90 kcal/mol.

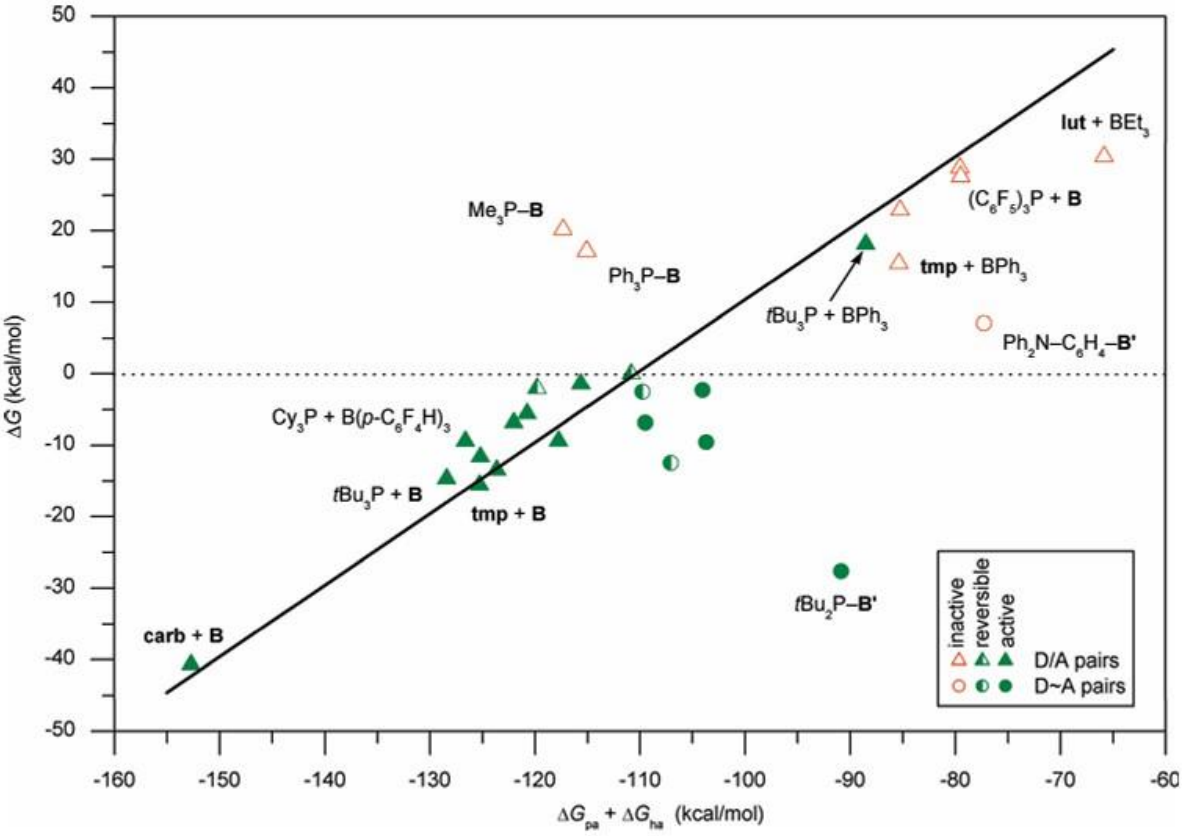


Figure 10 *: D'après les travaux de Pápai, diagramme représentant l'efficacité thermodynamique d'un système dans la dissociation d'H_2 en fonction de la force combinée des partenaires de Lewis.*

Le groupe de Fernández[33] a réalisé une étude détaillée sur la variation des atomes centraux composant les partenaires de Lewis dans les FLP, afin de déterminer les combinaisons optimales des partenaires de Lewis pour la réaction de dissociation d'H_2. Pour cela, le motif géminé a été choisi, avec dans chaque cas testé deux substituants méthyles sur la base de Lewis, et deux substituants phényles sur l'acide de Lewis (**Figure 11**). L'atome central E de la base de Lewis sera variable parmi les éléments du groupe 15 (N, P, As, Sb), tandis que l'atome central de l'acide de Lewis variera parmi les éléments du groupe 13 (B, Al, Ga, In). Par calcul, il a été démontré que le changement des atomes centraux des partenaires composant la FLP avait une grande influence sur la barrière d'activation du processus de clivage d'H_2, et sur la géométrie des états de transition. Il a également été démontré que des barrières d'activation plus faibles étaient associées à des états de transition plus précoces, et inversement, des barrières d'activation fortes sont associées à des états de transition plus tardifs. La thermodynamique et la cinétique du processus de clivage d'H_2 dépendent donc largement de la nature des atomes associés aux centres électrodonneurs et électroaccepteurs pour une FLP donnée. Pour un acide de Lewis E' donné, l'étude montre que si la basicité du partenaire BL diminue, au fur et à mesure qu'on descend

[33] J. J. Cabrera-Trujillo, I. Fernández, *Chem. – Eur. J.* **2018**, *24*, 17823–17831.

dans le groupe 15 de l'azote vers l'antimoine, la barrière d'activation de la réaction augmente et les états de transition associés deviennent de plus en plus tardifs. L'efficacité de la FLP dans le clivage d'H_2 augmente donc avec la force de la base de Lewis, ce qui corrèle les résultats décrits par Pápai évoqués plus haut. Pour une base de Lewis donnée, la barrière d'activation semble diminuer en descendant dans la colonne du groupe 13 du bore vers l'indium, et ceci n'est pas forcément corrélé à l'acidité de Lewis des différents AL mis en jeu. Une exception existe cependant, car l'atome d'aluminium possède la barrière d'énergie la plus faible de tous les acides de Lewis testés, et ce quel que soit la base de Lewis associée. Au regard du choix des atomes la combinaison optimale semble être l'association Al/N pour réaliser le clivage d'H_2 via une FLP de motif géminé.

Une analyse de l'influence des contraintes physiques sur la réactivité des FLP a ensuite été réalisée. Comme souligné précédemment dans les travaux de Pápai, les contraintes structurelles des FLP intramoléculaires semblent avoir ici une grande influence sur la réactivité. En effet, Fernández démontre que pour un acide de Lewis E' donné, la différence de réactivité observée quand on change la base résulte en fait principalement de l'énergie nécessaire à la déformation des réactifs pour qu'ils adoptent la géométrie de l'état de transition. Ainsi, l'énergie nécessaire à la déformation des réactifs est moindre pour les éléments plus légers du Groupe 15 car ils possèdent déjà une géométrie d'équilibre, qui s'adapte mieux aux états de transition correspondants. Pour cette raison, cela nécessite une plus faible énergie de formation que celle nécessaire aux éléments plus lourds. Cela se traduit par des états de transition plus précoces et donc, par des barrières d'activation plus basses. Les résultats observés quand on modifie l'acide de Lewis E' peuvent se justifier par le fait que les éléments E' plus lourds (Al, In) ont non seulement une énergie de déformation plus faibles que les légers, mais les interactions orbitalaires entre les réactifs sont plus fortes et abaissent fortement la barrière d'activation de la réaction, notamment dans les FLP avec l'aluminium.

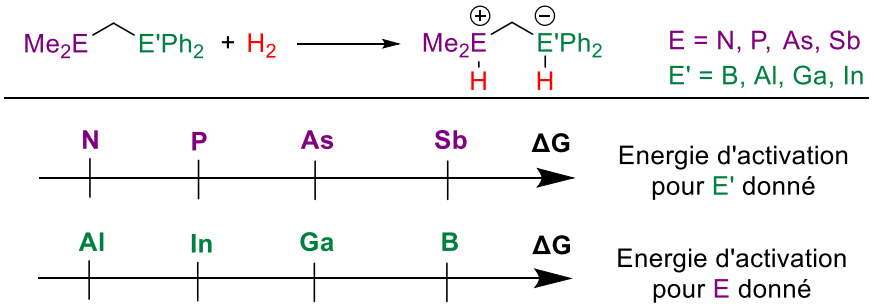


***Figure 11** : Comparaison des énergies d'activation dans le clivage d'H_2 en fonction des AL et BL utilisés dans la FLP géminée par Fernández.*

L'énergie de réaction globale dépend donc de cinq étapes hypothétiques dont la plupart peuvent être ajustées en variant la structure moléculaire des partenaires de

Lewis. Former des FLP via des systèmes en version intramoléculaire peut être particulièrement intéressant car les différentes contraintes structurales et la coopérativité intramoléculaire permettent l'utilisation d'acides et bases plus faibles et requièrent une stabilisation moindre. Le choix de l'acide ou de la base de Lewis pour former une FLP est donc déterminant, notamment en fonction de la force de ces derniers, mais les paramètres structuraux jouent aussi un rôle important. Les substituants sur la base et l'acide de Lewis peuvent faire varier la force, créer des interactions faibles ou de l'encombrement, et la modulation des paramètres comme les distances entre sites actifs, angles et contraintes géométriques peut également jouer un rôle crucial, notamment dans les systèmes FLP en version intramoléculaire.

1.3.2. Substituants, géométrie, distances, angles entre les partenaires de Lewis

Moduler et connaître les paramètres géométriques et électroniques est donc important en chimie des FLP, particulièrement en version intramoléculaire. Le groupe de Barrales-Martínez a réalisé une étude détaillée de l'influence des substituants autour des centres acides et basiques sur l'activation d'H_2 par les FLP intramoléculaires[34]. L'acide de Lewis est systématiquement un borane, et la base de Lewis une amine. Trois liens rigides ont été étudiés pour les séparer (**Figure 12)**. Cette étude met l'accent sur le fait que de légères modifications des substituants et du lien rigide sont déterminantes vis-à-vis de la réactivité avec H_2. L'ajout de groupements électroattracteurs forts sur l'acide de Lewis (C_6F_5, FMes…) génère un abaissement de la barrière d'activation du processus[35]. Ces résultats sont cohérents avec ceux de Pápai évoqués plus haut, qui liaient la forte acidité de Lewis avec une bonne efficacité dans la dissociation d'H_2. Cependant, même si la présence de groupements électroattracteurs et l'acidité de Lewis exacerbée qui en résulte sont corrélés, l'augmentation de l'efficacité du processus et la baisse de la barrière d'activation sont dues en fait à des interactions orbitalaires et électrostatiques plus fortes entre les réactifs, et une énergie de déformation plus faible pour atteindre l'état de transition[36], grâce à l'ajout de ces substituants. Plusieurs groupements donneurs d'électrons ont été testés pour les bases de Lewis, démontrant que pour une acidité du bore égale, l'activation de H_2 sera plus exergonique avec des substituants alkyles sur l'atome d'azote qu'avec des substituants aryles, y compris avec le système non substitué, confirmant ce que disait Pápai sur le fait que plus la base de Lewis était basique, plus le processus est efficace. Les meilleures combinaisons de substituants à la fois sur l'acide de Lewis et la base de Lewis pour une FLP optimale dans l'activation de H_2 ont ensuite été discutées. Il a été constaté que les réactions les plus

[34] C. Barrales-Martínez, R. Durán, P. Jaque, *Chem. Sci.* **2023**, *14*, 11798–11808.
[35] F. M. Bickelhaupt, K. N. Houk, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2017**, *56*, 10070–10086.
[36] J. J. Cabrera-Trujillo, I. Fernández, *Chem. – Eur. J.* **2018**, *24*, 17823–17831.

exergoniques sont atteintes lorsque le substituant dans les centres acide et basique est de type alkyle, l'exergonicité augmentant avec la taille des substituants. La combinaison des groupements *t*Bu/PFtB attachée aux atomes N et B, respectivement, a donné les meilleurs résultats quel que soit le lien rigide utilisé. Si l'un des substituants est de type aryle, l'énergie libre du processus se déplace rapidement vers une direction moins exergonique, et si les deux substituants le sont, le processus devient défavorable. En effet, la présence de substituants aromatiques permet une réorganisation électronique dans tout le système, diminuant la polarisation des sites donneurs et accepteurs autour des atomes de bore et d'azote, créant un système plus stable mais beaucoup moins réactif. Pour finir, de manière surprenante, l'augmentation de la taille de ces substituants aromatiques a une influence négative sur la réactivité (Mes/FMes au lieu de Ph/C_6F_5 par exemple), quel que soit le lien rigide utilisé, et donc quelle que soit la distance B-N, démontrant encore que l'encombrement n'est pas forcément un facteur bénéfique dans la formation des FLP.

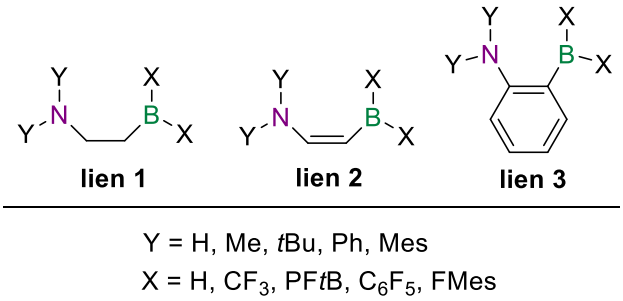


***Figure 12** : Combinaisons de substituants et différents liens rigides utilisés dans l'étude de Barrales-Martínez.*

L'influence du lien rigide a finalement été étudiée, et les résultats montrent que plus celui-ci est rigide, plus la réaction est favorable et moins la frustration requise pour dissocier H_2 doit être importante. En effet, la comparaison des différents substituants sur la base en fonction du lien utilisé montre assez peu de modifications d'énergies de la réaction avec des groupements encombrants (*t*Bu, Ph, Mes), et donc peu d'influence du lien dans ces cas-ci. Cependant le lien rigide semble avoir une grande influence dans le cas de substituants plus petits (Me, H), avec de forts écarts d'énergie entre les liens 1 et 3 pour ces systèmes, le lien 3 conduisant dans la grande majorité des cas étudiés à des systèmes plus exergoniques que le lien 1. Ces résultats peuvent être expliqués par la possible délocalisation électronique dans le système π dans les liens 2 et 3, qui vont stabiliser la conformation FLP ouverte. Dans le cas du lien 1, aucune stabilisation de forme FLP ouverte n'a lieu, et dans le cas où l'encombrement est faible autour des partenaires de Lewis, l'adduit de Lewis se forme, rendant la réaction thermodynamiquement moins favorable. De plus, la rotation libre autour de la liaison C-C dans le cas du lien 1 confère au système une bien plus grande mobilité, surtout dans le cas d'un faible encombrement, avec beaucoup de conformations possibles pour ces systèmes, ce qui limite la présence de la conformation FLP ouverte et va diminuer

l'efficacité par rapport à des systèmes moins mobiles comme ceux comportant les liens 2 et 3.

La connexion des sites donneurs et accepteurs par un lien organique et son influence sur leurs interactions a également été étudiée dans une revue par le groupe de Bourissou[37]. Il est souligné que dans la majorité des cas, un espaceur type naphtalène ou acénaphtylène séparant deux éléments du groupe 13 (AL) et du groupe 15 (BL) en position péri va plutôt contribuer à renforcer les interactions entre ces derniers. En augmentant légèrement la distance entre les sites donneurs et accepteurs, en prenant un espaceur type biphénylène, xanthène, thioxanthène ou dibenzofurane, les interactions entre l'acide de Lewis et la base de Lewis auront plutôt tendance à être empêchées (**Figure 13**). Ces derniers motifs constituent donc une base de travail pour la création de FLP intramoléculaires et leurs réactivités vis-à-vis de petites molécules comme H_2. De fait, certains de ces motifs seront évoqués par la suite comme étant des FLP actives. Les distances entre les deux hydrogènes en position péri des motifs concernés représentées dans la **Figure 13** donnent un ordre de grandeur de la longueur idéale des espaceurs pour empêcher géométriquement les interactions entre partenaires de Lewis. Ces distances rejoignent les résultats du groupe de Wang[38], qui a défini le degré de frustration d'une FLP par la distance entre les deux partenaires de Lewis et qui, par calcul, a estimé que la réversibilité de la dissociation de H_2 par une FLP donnée est obtenue pour une distance entre les deux centres supérieure à 3 Å. Cela explique que dans des systèmes présentant des liens rigides « courts » comme ceux évoqués plus haut **Figure 12**, un encombrement fort est nécessaire sur les deux partenaires afin de créer une répulsion et déformer la structure moléculaire pour aboutir à des distances permettant l'activation du dihydrogène, ce qui requiert une énergie non négligeable.
Même si d'autres facteurs sont à prendre en compte, comme l'encombrement de la base et de l'acide de Lewis concernés, la longueur et la rigidité de l'espaceur ne sont donc pas un facteur à négliger dans la formation de FLP en intramoléculaires.

[37] O. Sadek, G. Bouhadir, D. Bourissou, *Chem. Soc. Rev.* **2021**, *50*, 5777–5805.
[38] K. Wang, Z. Pan, W. Xu, Z. Chen, X. Yu, *J. Energy Chem.* **2019**, *35*, 174–180.

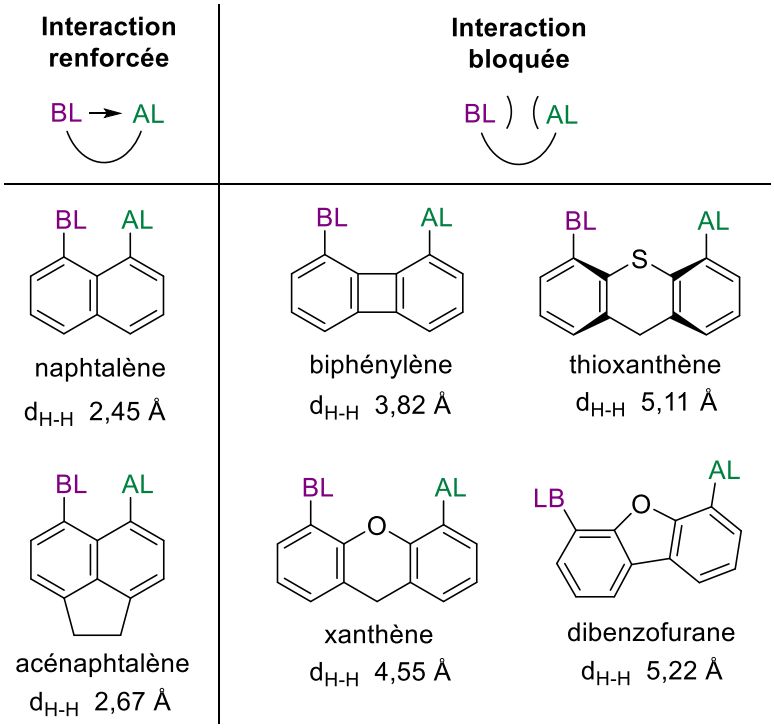


***Figure 13** : Divers espaceurs séparant deux éléments des groupes 13 et 15 évoqués dans la revue de Bourissou.*

Récemment, Corminboeuf et ses collaborateurs ont mis au point une méthode de criblage par calcul des différents paramètres structuraux pour la formation de FLP intramoléculaires pour l'hydrogénation du CO_2[39]. Ces FLP sont et doivent être géométriquement très contraintes, car incorporées dans des structures organométalliques poreuses (Metal Organic Frameworks – MOFs). Outre le choix de l'acide et de la base de Lewis, les auteurs précisent que les deux paramètres principaux à prendre en compte sont la distance d entre les centres électrophile et nucléophile et l'angle Φ formé par l'orientation des centres l'un par rapport à l'autre (**Figure 14**). Cet angle est un facteur intéressant car pour un lien rigide d'une longueur donnée, il permet de se faire une idée de la déformation moléculaire induite par les contraintes géométriques et électroniques dans un système FLP.

[39] S. Das, R. Laplaza, J. T. Blaskovits, C. Corminboeuf, *J. Am. Chem. Soc.* **2024**, *146*, 15806–15814.

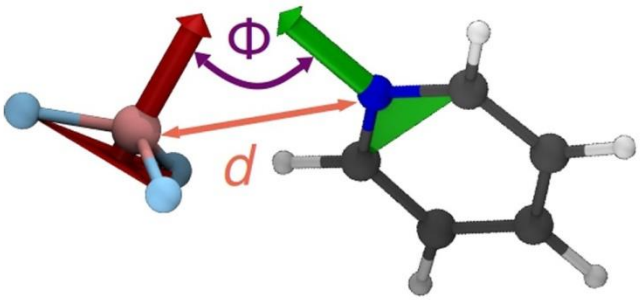


***Figure 14** : Paramètres d et Φ pris en compte dans l'étude (Illustration d'après Corminboeuf).*

Cette étude révèle donc que les meilleures distances B-N pour la formation de FLP réactives vis-à-vis du dihydrogène se situent dans une gamme de 2,4–3,2 Å, avec des angles Φ entre 70 et 140°. Ces distances sont plus faibles que celles évoquées précédemment par Wang ou Bourissou, qui privilégient plutôt des distances supérieures à 3 Å. Les meilleurs systèmes présentent des centres AL et BL disposés de manière vicinale ou à plus longue distance (trois atomes) (**Figure 15**). Au-delà de trois atomes, les auteurs considèrent la distance séparant les deux centres comme trop élevée (> 4 Å), pour permettre une réactivité vis-à-vis d'H_2. A l'inverse, beaucoup de candidats disqualifiés présentent des centres B et N en position géminée avec une distance d'environ 2,5 Å. Bien que le critère de distance soit adapté, les orientations relatives des centres de Lewis sont mauvaises, car ces derniers sont placés de manière très rapprochée et conduisent à des valeurs trop faibles de Φ, impliquant une cavité de réaction pas suffisamment spacieuse pour maintenir l'orientation appropriée de la molécule H_2 pendant le clivage de la liaison. Ces orientations sont donc défavorables à la fois cinétiquement pour l'étape d'activation de H_2 et thermodynamiquement pour les étapes de libération des hydrures et protons. Les acides et bases de Lewis utilisés ont été choisis par comparaison de la force cumulative des couples. Les substituants ont été modulés pour permettre une orientation Φ optimale, avec une meilleure activité de la FLP constatée pour des substituants volumineux sur l'atome de bore.

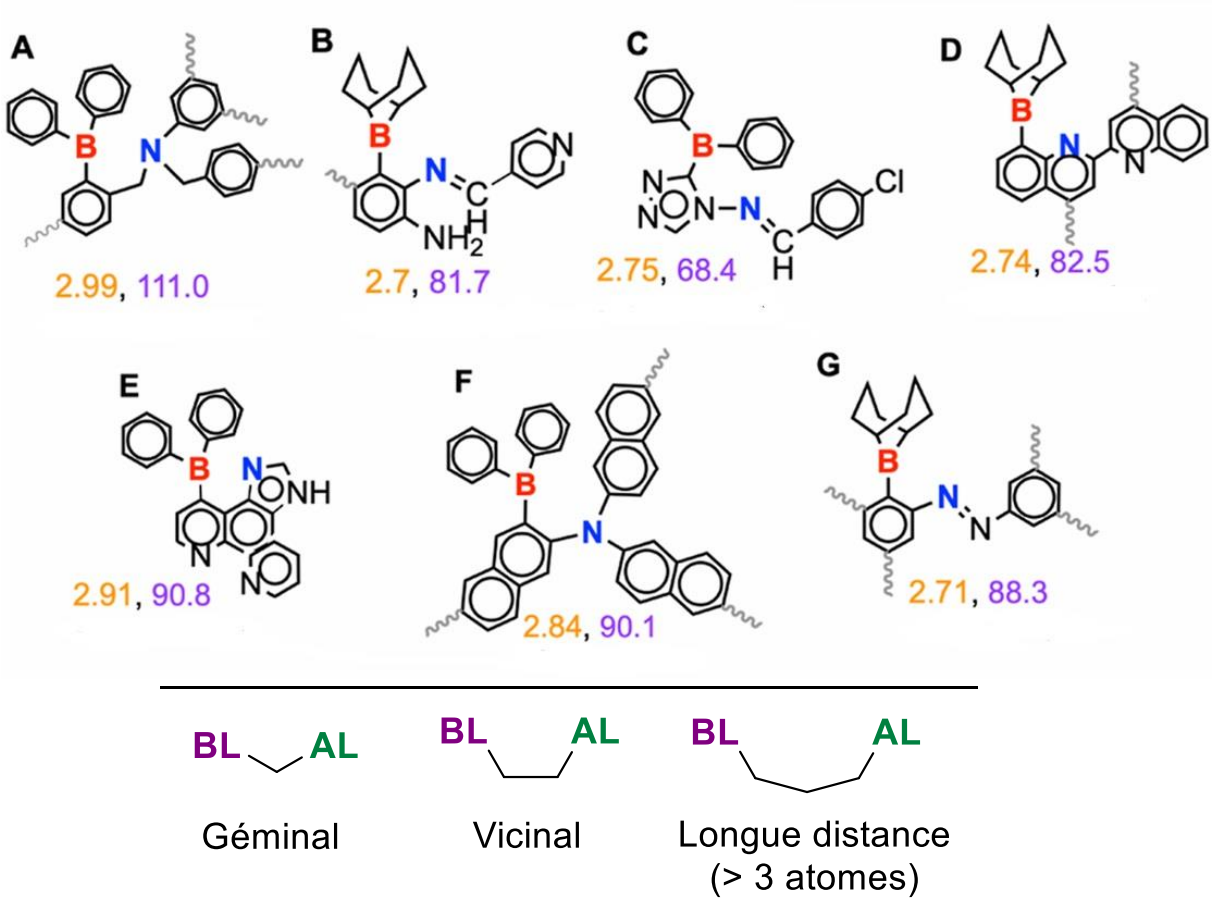


***Figure 15** : Exemples de FLP actives vis-à-vis d'H_2 issues du criblage, les valeurs de distance d en Å pour chaque molécule sont en orange, les valeurs de Φ en degrés sont en violet (Illustration d'après Corminboeuf).*

Au cours de cette sous partie, les différents paramètres structuraux à prendre en compte lors de la création de FLP ont été discutés. Ces paramètres sont nombreux et leur modulation permet de tendre vers des conditions optimales pour l'activation de petites molécules. Il est intéressant d'avoir une idée de l'influence de chaque paramètre, mais en réalité, les combinaisons sont nombreuses et parfois contradictoires selon les études. Les différents paramètres peuvent également varier selon la petite molécule visée. Il ne faut donc pas forcément considérer tous ces paramètres comme une « science infuse ». La création de FLP et la réactivité vis-à-vis de certains substrats doivent souvent être étudiées au cas par cas, certains systèmes étant réactifs vis-à-vis d'un substrat en particulier et pas forcément d'un autre.

2. Activation du dihydrogène par les FLP ambiphiles – Etat de l'art

La partie précédente traitait du concept des FLP en général et des paramètres à prendre en compte lors de leur conception. Dans cette section, l'état de l'art concernant la réactivité des FLP sera discuté. Depuis 2007, la chimie des FLP est un domaine en pleine expansion, avec désormais une grande variété de systèmes, de combinaisons acido-basiques et de réactivités différentes. Le choix a été fait dans ce manuscrit de se focaliser sur les systèmes ambiphiles, c'est-à-dire des molécules qui comportent à la fois la fonction acide de Lewis et la fonction base de Lewis au sein de la même molécule, formant des paires de Lewis frustrées intramoléculaires. Comme représenté dans la **Figure 16**, les FLP intramoléculaires peuvent activer un certain nombre de petites molécules, comme le CO[40], le CO_2[41], le N_2O[42], le NO[43], le SO_2[44], les aldéhydes[45], les alcynes[46], les nitriles…

[40] M. Sajid, A. Lawzer, W. Dong, C. Rosorius, W. Sander, B. Schirmer, S. Grimme, C. G. Daniliuc, G. Kehr, G. Erker, *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 18567–18574.

[41] K. Samigullin, I. Georg, M. Bolte, H. Lerner, M. Wagner, *Chem. – Eur. J.* **2016**, *22*, 3478–3484.

[42] Z. Mo, E. L. Kolychev, A. Rit, J. Campos, H. Niu, S. Aldridge, *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, *137*, 12227–12230.

[43] A. J. P. Cardenas, B. J. Culotta, T. H. Warren, S. Grimme, A. Stute, R. Fröhlich, G. Kehr, G. Erker, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 7567–7571.

[44] M. Sajid, A. Klose, B. Birkmann, L. Liang, B. Schirmer, T. Wiegand, H. Eckert, A. J. Lough, R. Fröhlich, C. G. Daniliuc, S. Grimme, D. W. Stephan, G. Kehr, G. Erker, *Chem Sci* **2013**, *4*, 213–219.

[45] B. Xu, R. A. A. Yanez, H. Nakatsuka, M. Kitamura, R. Fröhlich, G. Kehr, G. Erker, *Chem. – Asian J.* **2012**, *7*, 1347–1356.

[46] E. R. M. Habraken, L. C. Mens, M. Nieger, M. Lutz, A. W. Ehlers, J. C. Slootweg, *Dalton Trans.* **2017**, *46*, 12284–12292.

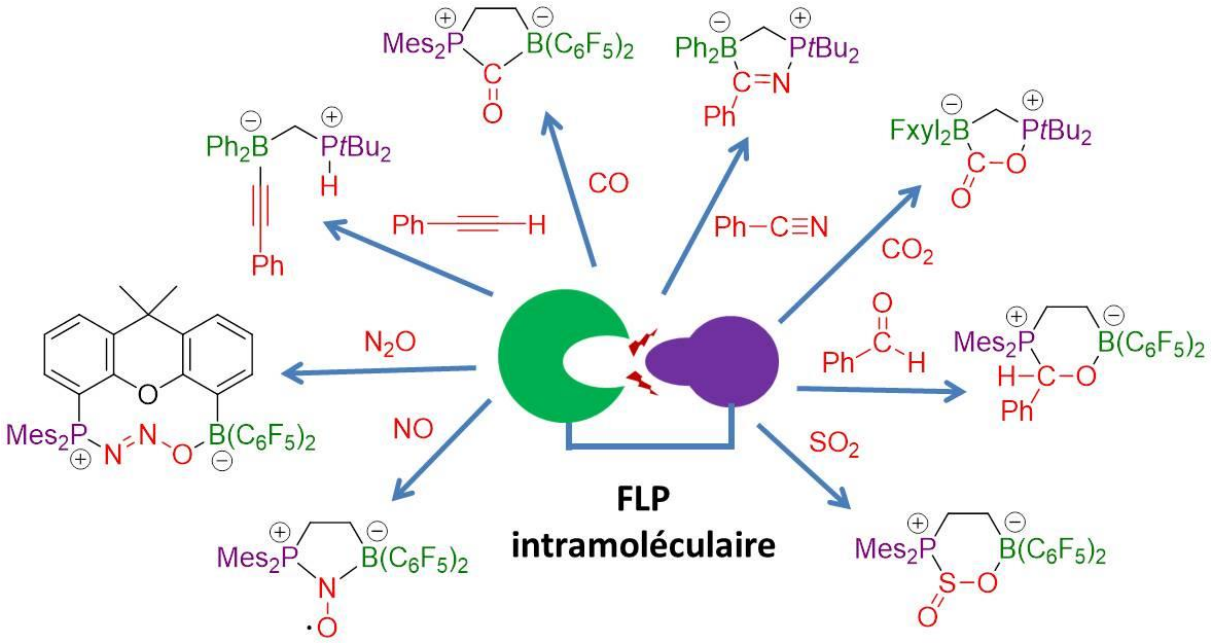


***Figure 16** : Exemples d'activation de petites molécules par des FLP intramoléculaires.*

2.1. Activation d'H_2 par les FLP ambiphiles achirales

Les substrats activés par les paires de Lewis frustrées ambiphiles étant nombreux, le choix a été fait dans ce manuscrit de se focaliser uniquement sur l'activation du dihydrogène. Une veille exhaustive des différents systèmes ambiphiles permettant d'activer H_2 a donc été réalisée et les exemples concernés sont résumés dans le **Tableau 1**. Ces systèmes ont été classés en fonction du lien séparant les deux partenaires de Lewis au sein de la molécule. La pastille colorée à droite du numéro de la molécule indique si la FLP concernée après activation d'H_2 a été utilisée dans la réduction d'un substrat. Les couleurs utilisées correspondent à l'orange pour une l'hydrogénation de dérivés carbonylés, au bleu pour les énamines, au rouge pour les imines, au jaune pour les alcènes, et au rose pour l'hydrogénation du CO_2. En regardant en détail cette bibliothèque de composés, il est intéressant de constater certains détails structuraux, par analogie avec la partie précédente. Pour commencer, il est évident de voir que la grande majorité des systèmes FLP intramoléculaires activant le dihydrogène comportent des partenaires de Lewis en position vicinale[47,48]. Parmi ces exemples, trois grands types de liens sont utilisés : la simple liaison C-C[49,50,51,52,53,54,55,56,57,58,59,60,61,62,63,64],

[47] T. Müller, M. Hasenbeck, J. Becker, U. Gellrich, *Eur. J. Org. Chem.* **2019**, *2019*, 451–457.
[48] U. Gellrich, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2018**, *57*, 4779–4782.
[49] S. Schwendemann, S. Oishi, S. Saito, R. Fröhlich, G. Kehr, G. Erker, *Chem. – Asian J.* **2013**, *8*, 212–217.
[50] B.-H. Xu, K. Bussmann, R. Fröhlich, C. G. Daniliuc, J. G. Brandenburg, S. Grimme, G. Kehr, G. Erker, *Organometallics* **2013**, *32*, 6745–6752.

la double liaison C-C de configuration Z[65,66,67,68], et le noyau benzénique[69,70,71,72,73,74,75,76]. La récurrence de certains motifs acido-basiques est clairement visible : la plupart de ces FLP sont constituées d'une combinaison $B(C_6F_5)_2$/$PMes_2$, ou $B(C_6F_5)_2$/2,2-6,6-tétraméthylpipéridine, soit un acide de Lewis borane électro-déficient et une base de Lewis encombrée. Cependant, certains exemples dérogent à ces critères et parviennent à dissocier H_2, comme les molécules **1**, **2**, et **3**, où une pipéridine utilisée comme base de Lewis, s'associe à $B(C_6F_5)_2$ en tant qu'acide de Lewis. De même, les molécules **4** et **5** comportent la base faible et peu encombrée NMe_2 comme site électrodonneur. Dans le cas de **5**, cette base est même associée à un acide de Lewis peu électrodéficient $B(Mes)_2$. Ces exemples démontrent que les modèles théoriques sont parfois limités et ne correspondent pas forcément à tous les systèmes étudiés. Une catégorie intéressante à observer est celle des FLP comportant des partenaires de Lewis en position géminale[77,78,79,80,81,82,83,84,85]. Ici, sans surprise, la distance beaucoup plus courte entre les

---

[51] L. Elmer, G. Kehr, C. G. Daniliuc, M. Siedow, H. Eckert, M. Tesch, A. Studer, K. Williams, T. H. Warren, G. Erker, *Chem. – Eur. J.* **2017**, *23*, 6056–6068.

[52] S. Schwendemann, R. Fröhlich, G. Kehr, G. Erker, *Chem. Sci.* **2011**, *2*, 1842.

[53] G. Wang, C. Chen, T. Du, W. Zhong, *Adv. Synth. Catal.* **2014**, *356*, 1747–1752.

[54] L. Wang, S. Zhang, Y. Hasegawa, C. G. Daniliuc, G. Kehr, G. Erker, *Chem. Commun.* **2017**, *53*, 5499–5502.

[55] M. Sajid, G. Kehr, T. Wiegand, H. Eckert, C. Schwickert, R. Pöttgen, A. J. P. Cardenas, T. H. Warren, R. Fröhlich, C. G. Daniliuc, G. Erker, *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 8882–8895.

[56] P. Spies, G. Kehr, K. Bergander, B. Wibbeling, R. Fröhlich, G. Erker, *Dalton Trans.* **2009**, 1534.

[57] K.-Y. Ye, C. G. Daniliuc, S. Dong, G. Kehr, G. Erker, *Organometallics* **2017**, *36*, 5003–5012.

[58] C. Rosorius, J. Möricke, B. Wibbeling, A. C. McQuilken, T. H. Warren, C. G. Daniliuc, G. Kehr, G. Erker, *Chem. – Eur. J.* **2016**, *22*, 1103–1113.

[59] S. Dong, C. G. Daniliuc, G. Kehr, G. Erker, *Chem. – Eur. J.* **2020**, *26*, 745–753.

[60] C. Wölke, C. G. Daniliuc, G. Kehr, G. Erker, *J. Organomet. Chem.* **2019**, *899*, 120879.

[61] K. V. Axenov, C. M. Mömming, G. Kehr, R. Fröhlich, G. Erker, *Chem. – Eur. J.* **2010**, *16*, 14069–14073.

[62] P. Spies, G. Erker, G. Kehr, K. Bergander, R. Fröhlich, S. Grimme, D. W. Stephan, *Chem. Commun.* **2007**, 5072.

[63] S. Dong, C. G. Daniliuc, G. Kehr, G. Erker, *Chem. – Eur. J.* **2020**, *26*, 745–753

[64] K. Škoch, C. G. Daniliuc, M. Müller, S. Grimme, G. Kehr, G. Erker, *Chem. – Eur. J.* **2022**, *28*, e202200248

[65] A. Ueno, X. Tao, C. G. Daniliuc, G. Kehr, G. Erker, *Organometallics* **2018**, *37*, 2665–2668.

[66] K. Škoch, C. G. Daniliuc, G. Kehr, G. Erker, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2021**, *60*, 6757–6763.

[67] T. Wang, C. G. Daniliuc, C. Mück-Lichtenfeld, G. Kehr, G. Erker, *J. Am. Chem. Soc.* **2018**, *140*, 3635–3643.

[68] L. Wang, Z. Jian, C. G. Daniliuc, G. Kehr, G. Erker, *Dalton Trans.* **2018**, *47*, 10853–10856.

[69] M.-A. Courtemanche, A. P. Pulis, É. Rochette, M.-A. Légaré, D. W. Stephan, F.-G. Fontaine, *Chem. Commun.* **2015**, *51*, 9797–9800.

[70] K. Sorochkina, K. Chernichenko, V. V. Zhivonitko, M. Nieger, T. Repo, *Chem. – Eur. J.* **2022**, *28*, e202201927.

[71] R. Knitsch, T. Özgün, G. Chen, G. Kehr, G. Erker, M. R. Hansen, H. Eckert, *ChemPhysChem* **2019**, *20*, 1837–1849.

[72] T. Özgün, G.-Q. Chen, C. G. Daniliuc, A. C. McQuilken, T. H. Warren, R. Knitsch, H. Eckert, G. Kehr, G. Erker, *Organometallics* **2016**, *35*, 3667–3680.

[73] C. Manankandayalage, D. K. Unruh, C. Krempner, *Chem. – Eur. J.* **2021**, *27*, 6263–6273.

[74] M.-A. Courtemanche, É. Rochette, M.-A. Légaré, W. Bi, F.-G. Fontaine, *Dalton Trans.* **2016**, *45*, 6129–6135.

[75] K. Chernichenko, M. Nieger, M. Leskelä, T. Repo, *Dalton Trans.* **2012**, *41*, 9029.

[76] K. Chernichenko, Á. Madarász, I. Pápai, M. Nieger, M. Leskelä, T. Repo, *Nat. Chem.* **2013**, *5*, 718–723.

[77] L. Wickemeyer, N. Aders, A. Mix, B. Neumann, H.-G. Stammler, J. J. Cabrera-Trujillo, I. Fernández, N. W. Mitzel, *Chem. Sci.* **2022**, *13*, 8088–8094.

partenaires impose l'utilisation de groupements plus encombrants, notamment sur les bases de Lewis ou sur le lien rigide lui-même, et aboutit à la formation de systèmes à géométrie beaucoup plus contrainte. De même, la catégorie des FLP comportant des partenaires de Lewis inclus dans un cycle constitue un modèle intéressant de systèmes très contraints géométriquement, avec une distance et une mobilité entre les partenaires extrêmement réduite et contrôlée, et des groupements très encombrants pour empêcher la formation de FLP intermoléculaires[86,87,88]. Les systèmes avec des partenaires séparés par trois atomes sont également à prendre en compte. Seuls deux exemples avec une chaine aliphatique[89,90] (molécules **6** et **7**) ont été relevés, et six exemples avec des partenaires acido-basiques en position benzylique ont été développés par le groupe de Repo, impliquant souvent des pipéridines ou pyrolidines encombrées comme bases de Lewis, et $B(C_6F_5)_2$ comme acide de Lewis[91,92].

[78] P. Holtkamp, J. Schwabedissen, B. Neumann, H. Stammler, I. V. Koptyug, V. V. Zhivonitko, N. W. Mitzel, *Chem. – Eur. J.* **2020**, *26*, 17381–17385.

[79] E. Theuergarten, J. Schlösser, D. Schlüns, M. Freytag, C. G. Daniliuc, P. G. Jones, M. Tamm, *Dalton Trans.* **2012**, *41*, 9101.

[80] J. Yu, G. Kehr, C. G. Daniliuc, C. Bannwarth, S. Grimme, G. Erker, *Org. Biomol. Chem.* **2015**, *13*, 5783–5792.

[81] Z. Jian, G. Kehr, C. G. Daniliuc, B. Wibbeling, G. Erker, *Dalton Trans.* **2017**, *46*, 11715–11721.

[82] K. Škoch, C. G. Daniliuc, G. Kehr, S. Ehlert, M. Müller, S. Grimme, G. Erker, *Chem. – Eur. J.* **2021**, *27*, 12104–12114.

[83] F. Bertini, V. Lyaskovskyy, B. J. J. Timmer, F. J. J. De Kanter, M. Lutz, A. W. Ehlers, J. C. Slootweg, K. Lammertsma, *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 201–204.

[84] K. Samigullin, I. Georg, M. Bolte, H. Lerner, M. Wagner, *Chem. – Eur. J.* **2016**, *22*, 3478–3484.

[85] C. Chen, C. G. Daniliuc, C. Mück-Lichtenfeld, G. Kehr, G. Erker, *Chem. Commun.* **2020**, *56*, 8806–8809.

[86] S. Dong, C. G. Daniliuc, G. Kehr, G. Erker, *Chem. – Eur. J.* **2020**, *26*, 745–753.

[87] X. Jie, C. G. Daniliuc, R. Knitsch, M. R. Hansen, H. Eckert, S. Ehlert, S. Grimme, G. Kehr, G. Erker, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2019**, *58*, 882–886.

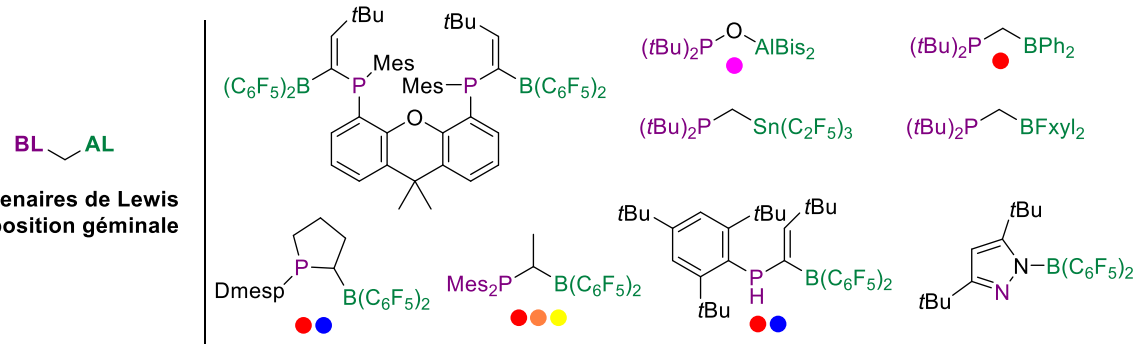
[88] S. Dong, C. G. Daniliuc, G. Kehr, G. Erker, *Chem. – Eur. J.* **2020**, *26*, 745–753

[89] T. Wang, G. Kehr, C. G. Daniliuc, G. Erker, *Organometallics* **2018**, *37*, 1040–1049.

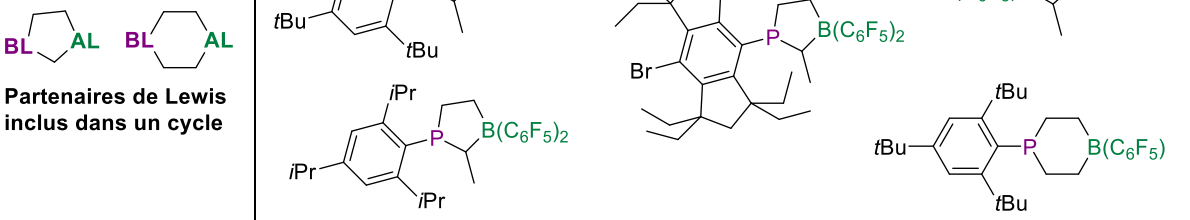
[90] A. Feldmann, G. Kehr, C. G. Daniliuc, C. Mück-Lichtenfeld, G. Erker, *Chem. – Eur. J.* **2015**, *21*, 12456–12464.

[91] V. Sumerin, F. Schulz, M. Atsumi, C. Wang, M. Nieger, M. Leskelä, T. Repo, P. Pyykkö, B. Rieger, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 14117–14119.

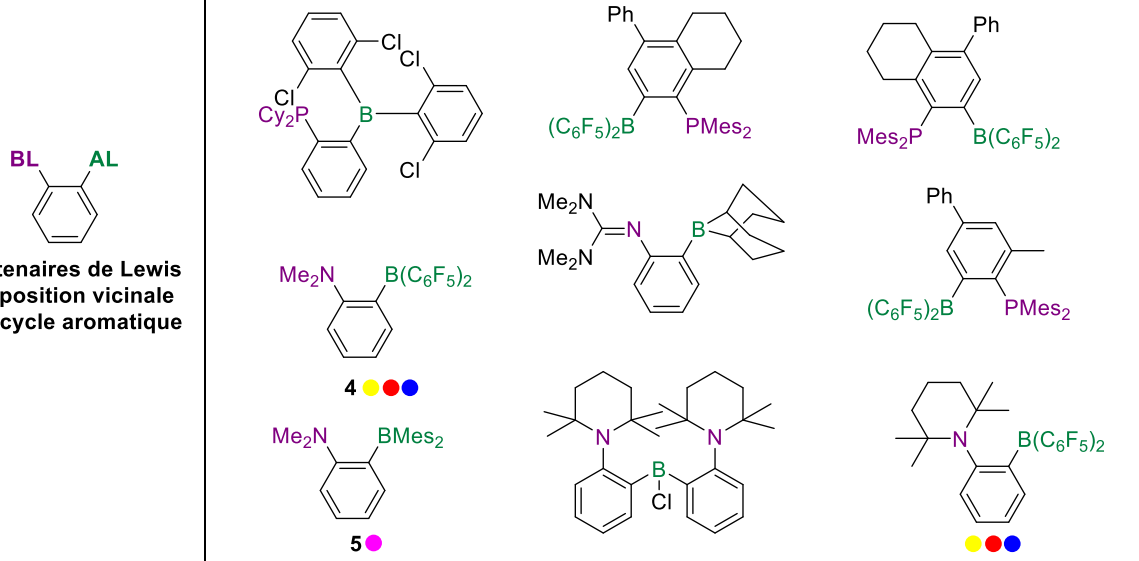
[92] V. Sumerin, K. Chernichenko, M. Nieger, M. Leskelä, B. Rieger, T. Repo, *Adv. Synth. Catal.* **2011**, *353*, 2093–2110.



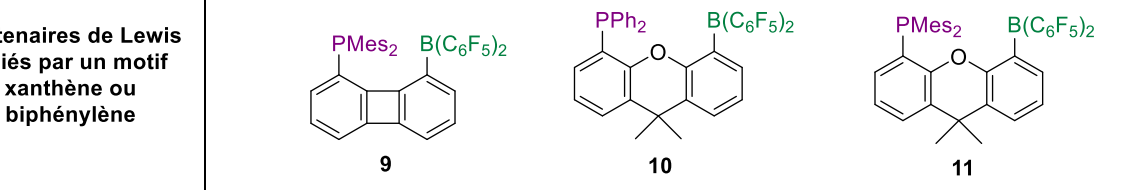
Partenaires de Lewis en position géminale



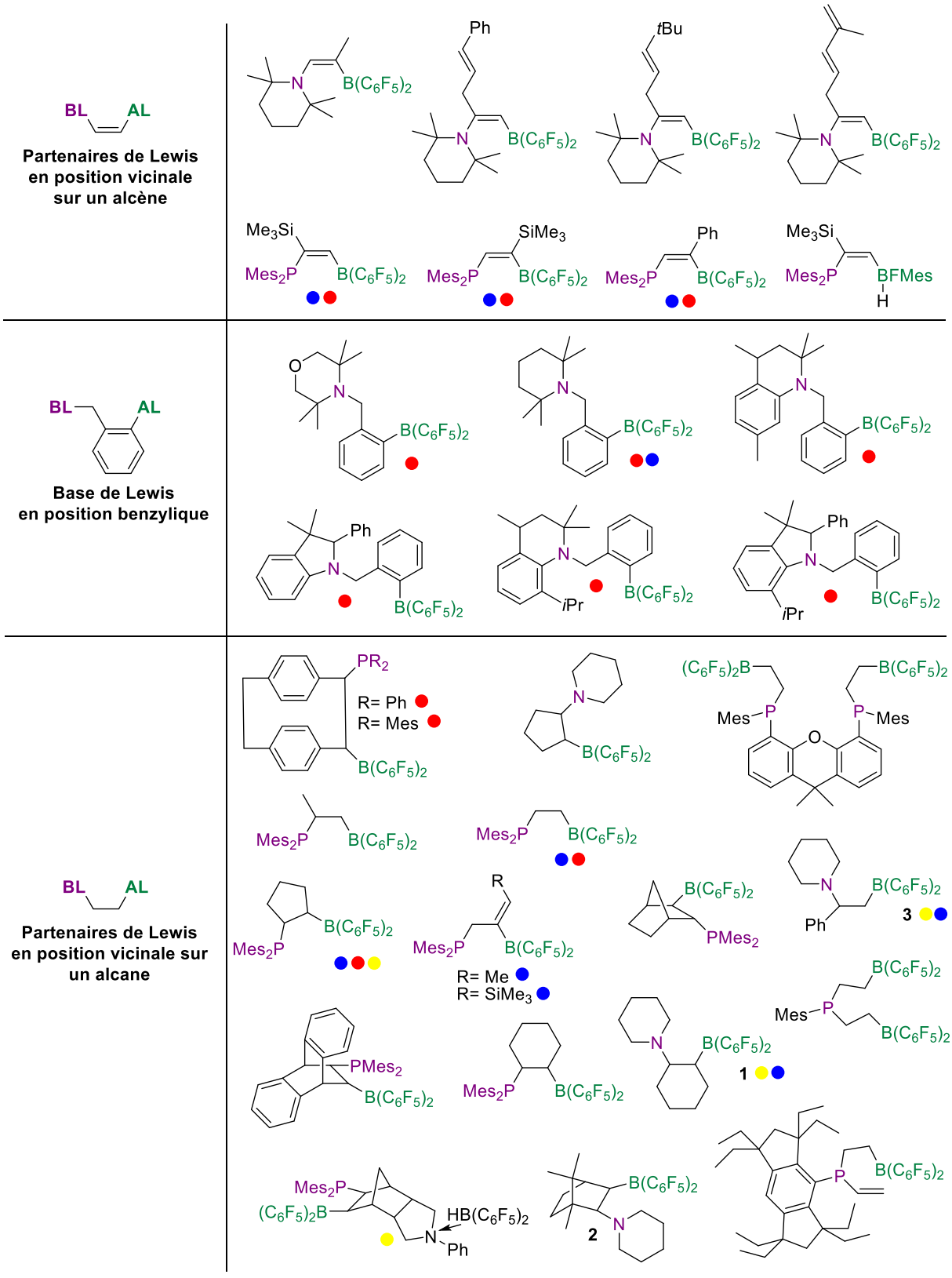
Partenaires de Lewis inclus dans un cycle



Partenaires de Lewis en position vicinale sur cycle aromatique



Partenaires de Lewis reliés par un motif xanthène ou biphénylène


BL AL
Partenaires de Lewis en position vicinale sur un alcène
BL AL
Base de Lewis en position benzylique
BL AL
Partenaires de Lewis en position vicinale sur un alcane
R= Ph
R= Mes
R= Me
R= SiMe3
3
1
2

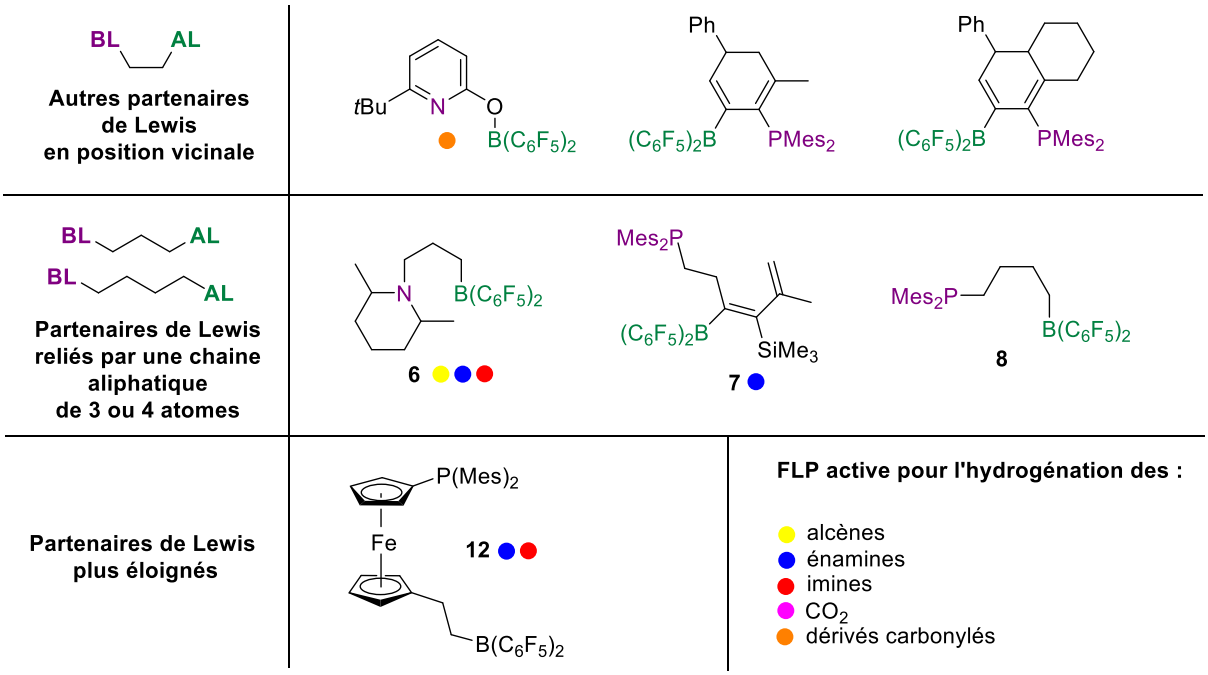


***Tableau 1** : Systèmes FLP intramoléculaires capables de cliver H_2, et leur utilisation en hydrogénation de composés insaturés.*

Pour finir, quelques exemples de systèmes peuvent être mentionnés où les deux partenaires de Lewis sont maintenus à une distance plus élevée de quatre atomes, par une chaine aliphatique[93] (molécule **8**), ou par un motif biphénylène[94] (molécule **9**). Deux autres exemples montrent des systèmes où les centres de Lewis sont séparés d'une distance de cinq atomes par le motif xanthène[95,96] (molécules **10** et **11**). D'autres systèmes sont constitués par des partenaires de Lewis à grande distance intégrés à un squelette ferrocène[97] (molécule **12**). Ces exemples prouvent expérimentalement que des FLP peuvent également être formées et activer H_2 même quand les centres sont relativement éloignés. Ces structures peuvent être très mobiles, comme dans le cas de **8**, où le rapprochement des partenaires de Lewis est favorisé par une liaison dative stabilisée par la formation d'un un cycle à six chaînons, en équilibre avec la forme ouverte. La déformation des molécules ou « twist » peut aussi permettre le rapprochement des partenaires de Lewis, comme dans les molécules reliées par le motif xanthène (**10** et **11**).

Depuis l'émergence du concept FLP en 2007, une grande diversité structurelle de ces systèmes intramoléculaires a été développée. Cependant, seule environ la moitié de ces systèmes a été engagée dans des réactions d'hydrogénation. Sur les systèmes FLP testés

[93] X. Wang, G. Kehr, C. G. Daniliuc, G. Erker, *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 3293–3303.
[94] J. Li, C. G. Daniliuc, G. Kehr, G. Erker, *Chem. Commun.* **2018**, *54*, 6344–6347.
[95] Z. Mo, A. Rit, J. Campos, E. L. Kolychev, S. Aldridge, *J. Am. Chem. Soc.* **2016**, *138*, 3306–3309.
[96] Z. Mo, E. L. Kolychev, A. Rit, J. Campos, H. Niu, S. Aldridge, *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, *137*, 12227–12230.
[97] Z. Jian, S. Krupski, K. Škoch, G. Kehr, C. G. Daniliuc, I. Císařová, P. Štěpnička, G. Erker, *Organometallics* **2017**, *36*, 2940–2946.

en catalyse, de bons résultats et des conversions totales ont été obtenus dans la réduction catalytique d'imines, d'énamines, d'alcènes, et dans l'hydrogénation du CO_2. Ces résultats ouvrent la voie à l'utilisation de catalyseurs FLP intramoléculaires en hydrogénation stéréosélective. La partie suivante est donc consacrée à l'exploration des avancées réalisées dans ce domaine et à l'état de l'art concernant les systèmes FLP ambiphiles comportant un élément de chiralité, et actifs en réaction d'hydrogénation.

2.2. Systèmes FLP ambiphiles Chiraux et hydrogénation stéréosélective

Il existe encore dans la littérature relativement peu d'exemples de systèmes FLP ambiphiles chiraux capables d'activer le dihydrogène et qui permettent de réduire de manière énantiosélective différents substrats. A notre connaissance, seuls cinq exemples ont été publiés. Repo et Pápai en 2014, ont développé l'amino-borane chiral **13**[98], où les deux centres de Lewis sont reliés par un lien binaphtyle, qui lui confère une configuration *S* de chiralité axiale (**Schéma 1**). Ce catalyseur a permis l'hydrogénation d'imines et d'énamines. Les amines **14-19** ont été obtenues par réduction des imines correspondantes avec de bons rendements 72-92% et des excès énantiomériques de modérés à bons de 36 à 83%. Les énamines **20-23** ont également été réduites avec de bons rendements 42-95% et des excès énantiomériques de 47 à 99%. Il est à noter que selon la nature du substrat la température et le temps réactionnel peuvent augmenter. Par exemple les charges catalytiques, températures, et temps réactionnels les plus élevés sont obtenus pour l'imine **18**, la moins basique et la plus encombrée.

[98] M. Lindqvist, K. Borre, K. Axenov, B. Kótai, M. Nieger, M. Leskelä, I. Pápai, T. Repo, *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, *137*, 4038–4041.

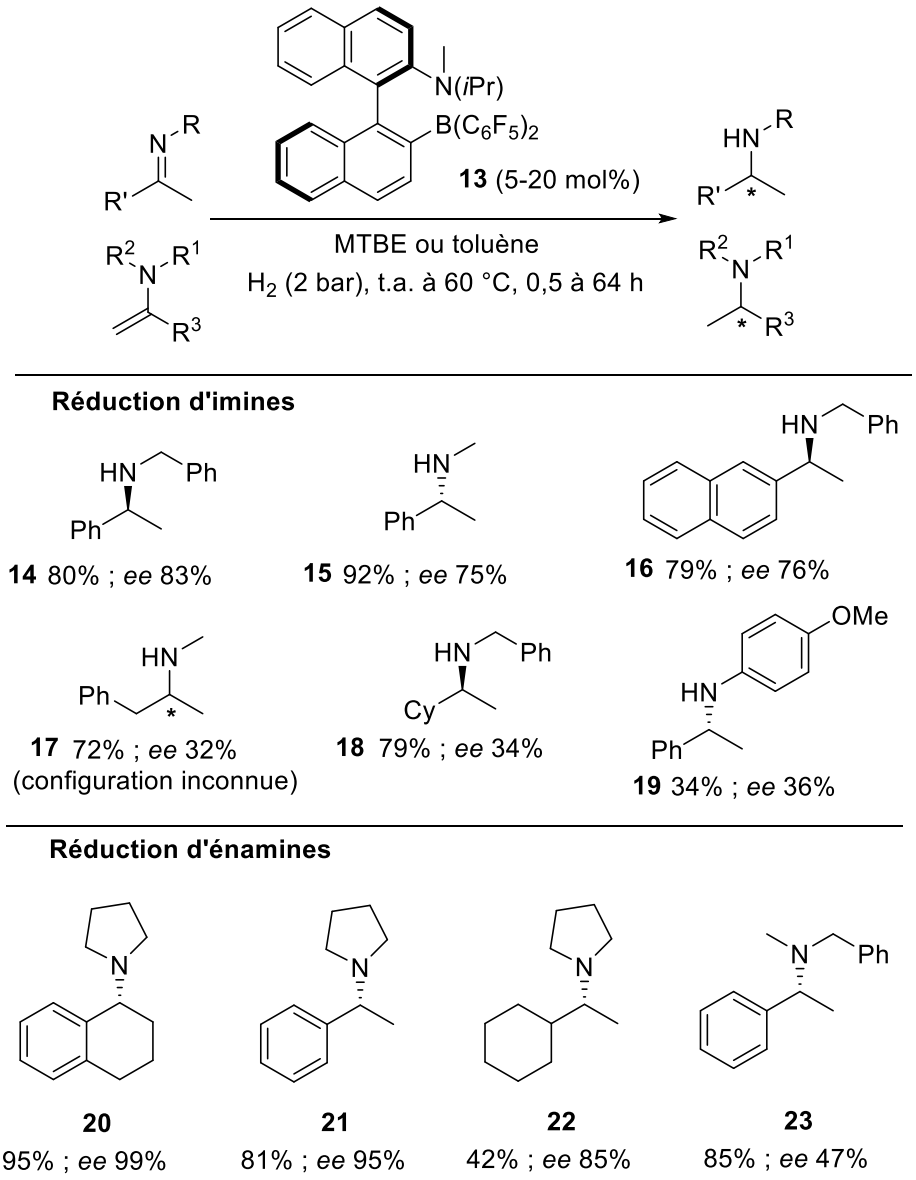


***Schéma 1** : Hydrogénation d'imines et d'énamines par le catalyseur FLP **13** de Repo et Pápai.*

En 2016 et 2017, le groupe d'Erker s'intéresse au développement de catalyseurs ambiphiles incorporant les partenaires acido-basiques au sein d'un squelette ferrocénique à chiralité planaire[99,100] et a mis au point les catalyseurs ambiphiles chiraux **24** et **25**. Le catalyseur **24** est décrit par les auteurs comme peu réactif après dissociation de H_2, mais a permis néanmoins la réduction de plusieurs imines (**Schéma 2**), avec des rendements pour les amines **26-31**(41-61%) et des énantiosélectivités (*ee* 42-69%) modérés. Le catalyseur **25** a démontré une réactivité plus élevée et a permis l'obtention des amines **32-34** avec de meilleurs rendements (76-96%), avec des temps réactionnels, une pression de H_2, et des températures beaucoup moins élevés que précédemment. Cependant, le contrôle de la stéréosélectivité est bien moindre avec

[99] K. Ye, X. Wang, C. G. Daniliuc, G. Kehr, G. Erker, *Eur. J. Inorg. Chem.* **2017**, *2017*, 368–371.
[100] X. Wang, G. Kehr, C. G. Daniliuc, G. Erker, *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 3293–3303.

l'obtention de l'amine **32** avec seulement 26% d'excès énantiomérique comme meilleur résultat (**Schéma 3**). Il est difficile de comparer les résultats obtenus avec ces deux catalyseurs **24** et **25** car les substrats d'hydrogénation étudiés ne sont pas les mêmes. Cependant le meilleur stéréocontrôle obtenu avec **25** peut être rationnalisé par le plus fort encombrement dû à la présence du groupe phényle.

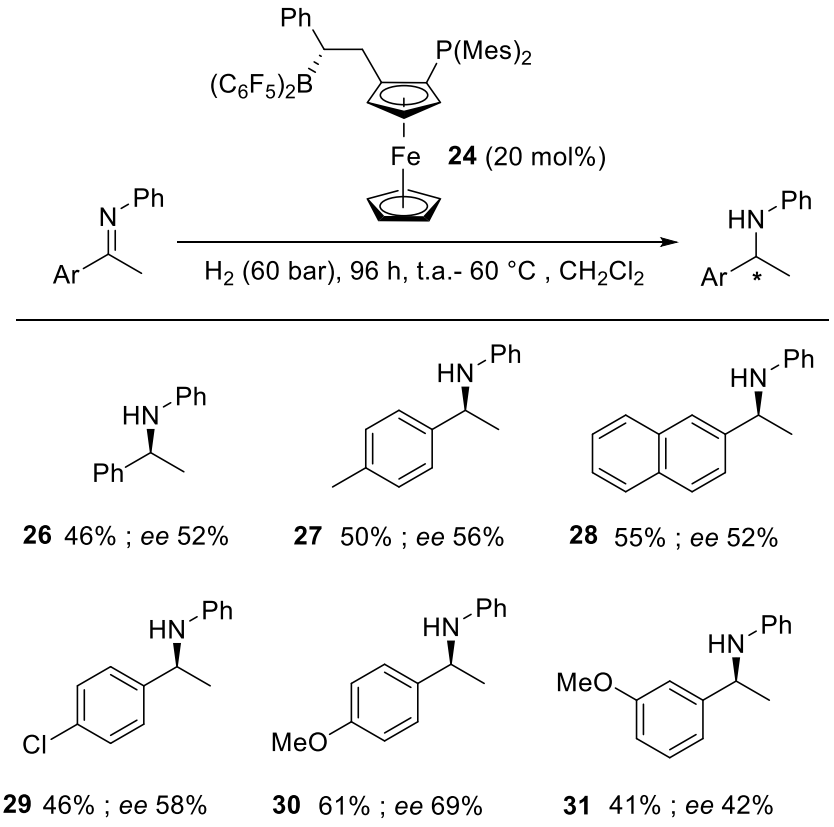


***Schéma 2** : Hydrogénation d'imines par la FLP ambiphile **24** de Erker.*

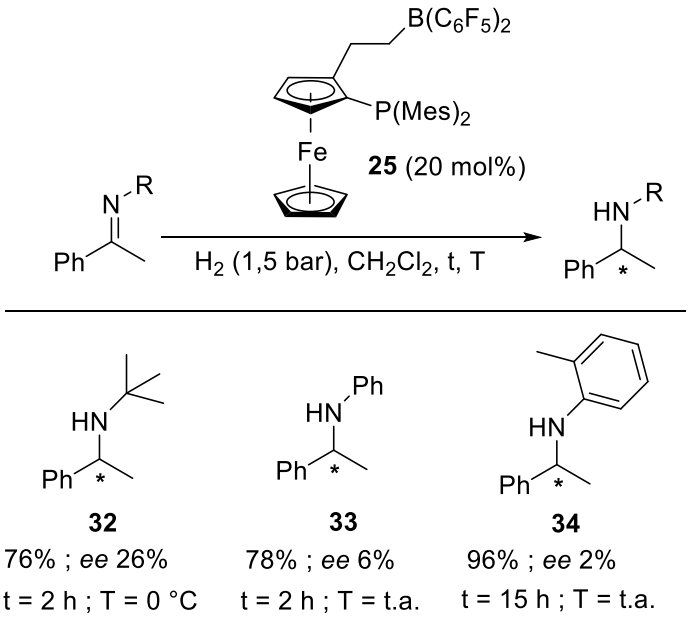


***Schéma 3** : Hydrogénation d'imines par la FLP ambiphile **25** de Erker.*

Pour finir, le groupe de Repo a développé deux systèmes FLP ambiphiles portant un ou plusieurs centres stéréogènes, basés sur des motifs de pipéridine et pyrolidine encombrées[101]. Le catalyseur **35** (**Schéma 4**), montre une excellente réactivité en hydrogénation des imines avec d'excellents rendements (> 99%) obtenus pour les amines **36-38**. Cependant, les excès énantiomériques obtenus sont modérés et vont de 26 à 37%.

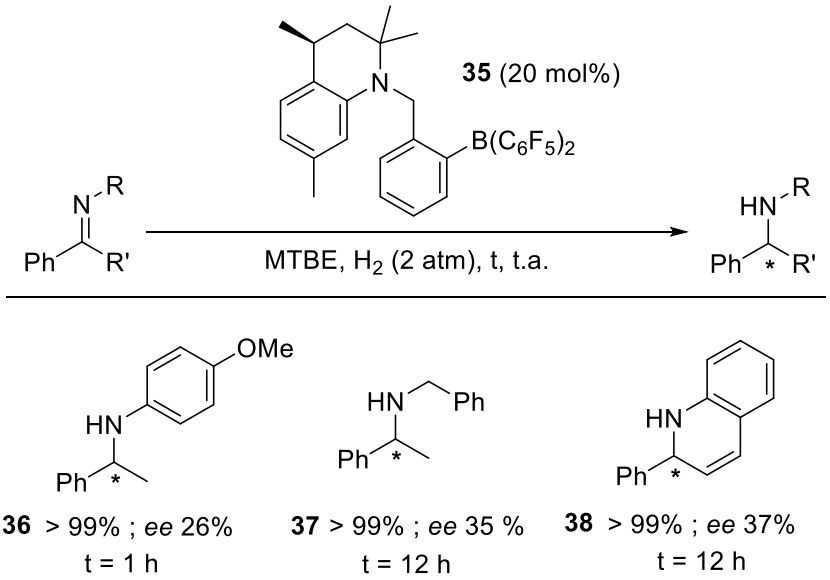


***Schéma 4** : Hydrogénation d'imines par le catalyseur FLP **35** de Repo.*

[101] V. Sumerin, K. Chernichenko, M. Nieger, M. Leskelä, B. Rieger, T. Repo, *Adv. Synth. Catal.* **2011**, *353*, 2093–2110.

Le catalyseur **39** (**Schéma 5**), montre une réactivité moindre en hydrogénation des imines, attribuée à la plus faible basicité de l'atome d'azote. En effet, l'amine **40** est ici obtenue avec 35% de rendement et 17% d'excès énantiomérique.

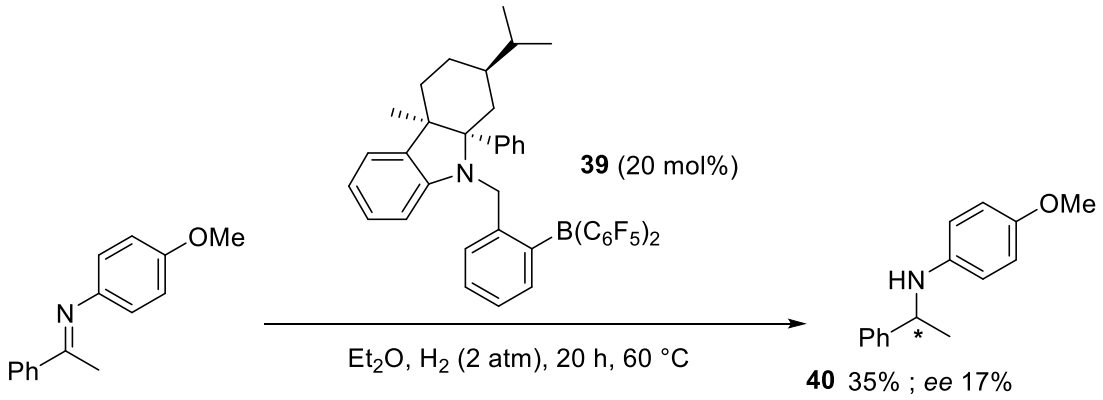


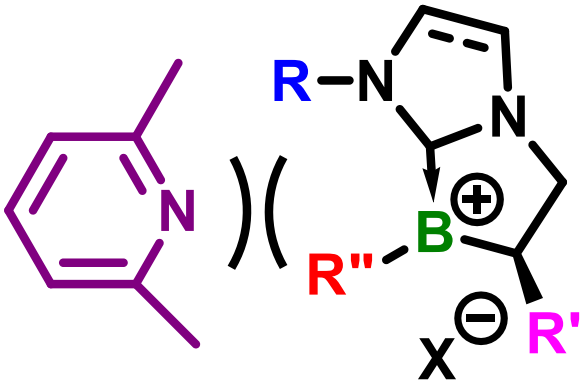
***Schéma 5** : Hydrogénation d'imines par le catalyseur FLP **39** de Repo.*

Il existe donc finalement très peu d'exemples d'hydrogénation stéréosélective par des FLP intramoléculaires dans la littérature. Malgré des catalyseurs structurellement variés, la réactivité n'est pas toujours élevée, nécessitant parfois des temps réactionnels longs, des pressions de H_2 élevées, ou des hautes températures, qui malheureusement entrainent dans la plupart des cas une baisse des excès énantiomériques. Le contrôle de la sélectivité reste donc relativement modéré et très dépendant des substrats. En effet, il n'y a finalement qu'une gamme de substrats limitée, avec seulement des exemples en hydrogénation énantiosélective d'imines et d'énamines. Il existe donc à ce jour une grande marge de progression pour améliorer ces résultats, en jouant notamment sur la structure des catalyseurs, par la modulation de paramètres tels que l'acidité, la basicité et les contraintes géométriques.

3. Conclusion du chapitre

Les paires de Lewis frustrées constituent donc un concept complexe, et leur élaboration représente un défi synthétique, impliquant la prise en compte de nombreux paramètres structuraux, modulables selon la réactivité désirée. Si beaucoup de découvertes dans ce domaine ont été réalisées ces dernières années, il reste beaucoup à faire pour élargir ce champ de recherche, notamment en ce qui concerne l'utilisation des FLP dans les réactions de réduction énantiosélectives de divers substrats. Seuls cinq exemples de catalyseurs ambiphiles chiraux énantiopurs ont été publiés dans la littérature, et leur utilisation dans les réactions d'hydrogénation s'est révélée limitée, tant en terme de réactivité que de contrôle de la sélectivité. De plus, cette réactivité n'a pas été développée pour l'instant pour des substrats autres que les imines et les énamines. Le chapitre suivant de ce manuscrit est consacré à la présentation du projet de thèse, qui consiste en l'élaboration de nouvelles plates-formes FLP chirales ambiphiles pour les réactions d'hydrogénation.

Chapitre II
Projet de thèse et résultats préliminaires



1. Résultats préliminaires – Formation de FLP intermoléculaires

1.1. Contexte

L'hydrogénation catalytique par les FLP est un domaine de recherche qui s'est considérablement développé ces dernières années. Il existe aujourd'hui une grande diversité de systèmes capables de réduire des substrats comme les dérivés carbonylés, les alcènes, les alcynes, les imines ou les énamines. Plusieurs revues ont d'ailleurs été consacrées à ce sujet[102,103]. La réduction énantiosélective de la plupart de ces substrats, évoquée succinctement dans le chapitre précédent, constitue un défi supplémentaire. Elle implique l'utilisation de partenaires de Lewis comportant des éléments de chiralité. Bien que ce type deréaction reste peu exploré en version intramoléculaire, quelques exemples ont été rapportés en version intermoléculaire[104].

Malgré des résultats significatifs, un long chemin reste à parcourir pour que la catalyse FLP puisse véritablement rivaliser avec la catalyse métallique en termes de réactivité et de stéréosélectivité. En effet, ces réactions demeurent très limitées pour certains substrats, en particulier les oléfines, pour lesquelles il n'existe à ce jour aucun exemple d'hydrogénation énantiosélective. De plus, certaines d'entre elles requièrent des conditions relativement dures. Par exemple, en 2022, Berionni a réalisé la première hydrogénation d'alcènes non activés en utilisant une FLP constituée du 9-phosphatriptycène ortho-substitué comme partenaire basique associé à $B(C_6F_5)_3$ comme partenaire acide de Lewis[105]. Cette réaction a été effectuée à 150 °C, sous une pression élevée de H_2 (40 bar) (**Schéma 6A**). De même, à notre connaissance, un seul exemple de réduction d'alcène activé tétrasubstitué, par une FLP $B(C_6F_5)_3/Ph_2NMe$ a été rapporté dans la littérature[106]. Cette réaction n'est possible qu'à une température de 120 °C et sous une pression de 40 bar de H_2 (**Schéma 6B**).

[102] R. Zhou, Z. P. Tavandashti, J. Paradies, *SynOpen* **2023**, *07*, 46–57.
[103] J. Lam, K. M. Szkop, E. Mosaferi, D. W. Stephan, *Chem. Soc. Rev.* **2019**, *48*, 3592–3612.
[104] X. Feng, W. Meng, H. Du, *Chem. Soc. Rev.* **2023**, *52*, 8580–8598.
[105] D. Mahaut, B. Champagne, G. Berionni, *ChemCatChem*, **2022**, *14*, e202200294
[106] Y. Dai, X. Feng, H. Du, *Org. Lett.* **2019**, *21*, 6884–6887.

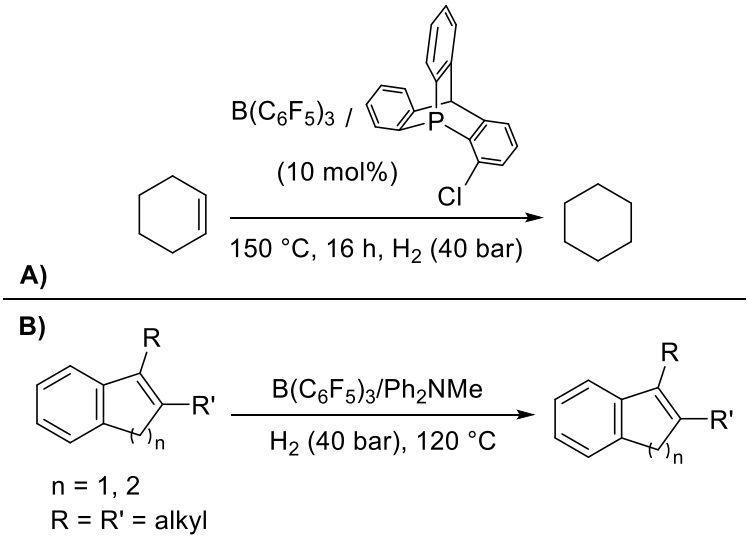


Schéma 6 *: **A)** Hydrogénation d'alcènes non activé par la FLP de Berionni ; **B)** Hydrogénation d'alcène tétrasubstitué par la FLP de Du.*

Il existe donc un véritable intérêt à développer des plateformes FLP chirales toujours plus performantes pour réaliser ces réactions pour devenir compétitifs vis-à-vis de la catalyse métallique. Dans cette optique, une première génération de FLP chirales intermoléculaires a été développée au sein du laboratoire (**Figure 17**).

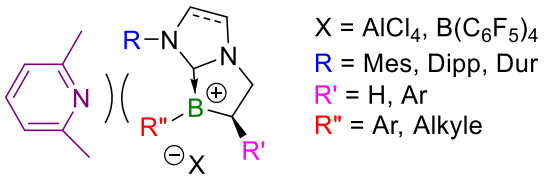


Figure 17 *: Première génération de catalyseurs FLP développés au sein du laboratoire.*

Le choix s'est porté sur un borocation de type borénium comme partenaire acide de Lewis de la FLP. Ces composés possèdent en effet une réactivité supérieure à celle de leurs homologues boranes avec une acidité de Lewis accrue. De plus, une large gamme de ligands est disponible pour ce type d'espèces chimiques, permettant de moduler leurs propriétés stériques, électroniques et géométriques. Le borénium est stabilisé par un squelette NHC présentant plusieurs sites de modulation structurale (groupements R, double liaison). Les groupements R et R" peuvent être des substituants encombrants, et permettant ainsi de jouer sur la géométrie et les contraintes stériques pour former la FLP. Un centre stéréogène est présent en position α de l'atome de bore, permettant l'induction de chiralité dans les processus d'hydrogénation. Pour finir, la base de Lewis (ici la lutidine) est variable et peut être une amine ou une phosphine encombrée.

Les travaux réalisés au sein du laboratoire par les docteurs Amel Abdou Mohamed[107] et Clara Aupic[108] ont permis l'obtention d'une bibliothèque de dix-sept borénium chiraux. La méthode de Gutmann et Beckett[109,110], a permi de quantifier l'acidité de Lewis en mettant l'acide étudié en présence de l'oxyde de triéthyl phosphine. Le déplacement chimique de l'adduit de Lewis obtenu en RMN du phosphore a été mesuré et via la formule AN= 2,21 × (δ^{31}P – 42,5), la valeur de AN (acceptor number) a pu ainsi être calculée pour chaque composé. Les valeurs calculées pour les borénium du laboratoire sont donc comprises dans une gamme allant de 61,2 à 100,5. A titre de comparaison, la valeur de AN de $B(C_6F_5)_3$ est de 79,3. Un certain nombre d'exemples présentent donc une valeur d'AN plus faible, ce qui signifie que la nature du groupement R" est très importante pour observer une forte acidité de Lewis. Cependant, l'encombrement autour de l'atome de bore ne semble pas avoir une influence majeure sur cette valeur.

Par la suite, ces borénium ont été testés comme catalyseurs FLP pour réaliser la réaction de dissociation d'H_2 et ensuite d'effectuer l'hydrogénation énantiosélective d'oléfines. Le cycle catalytique envisagé est représenté **Figure 18**. Après génération du borénium **I** *in situ* par abstraction de l'hydrure de l'atome de bore en présence de $[Ph_3C][B(C_6F_5)_4]$ du précatalyseur NHC-borane, celui-ci serait mis en présence d'une base de Lewis (ici de type PR_3) pour générer une FLP intermoléculaire **II**. Ce système FLP induirait l'activation du dihydrogène, générant la paire d'ions correspondante **III**, et reformant ainsi un atome de bore stéréogène. Enfin, le substrat alcène de la réaction viendrait capter le proton de la base de Lewis, générant le carbocation plan correspondant **IV**, qui serait piégé ensuite par l'hydrure provenant de l'atome de bore du NHC-borane chiral, réduisant ainsi sélectivement l'alcène concerné en l'alcane **V** correspondant et régénérant le catalyseur **I**.

[107] Abdou-Mohamed, A. (2020) *Développement de nouveaux outils en synthèse organique dédiés à la catalyse organique et/ou métallique* [Thèse de doctorat, Aix Marseille Université]**.**

[108] Aupic, C. (2018) *Design, synthèse et réactivité de nouvelles plateformes borocationiques chirales* [Thèse de doctorat, Aix Marseille Université]

[109] M. A. Beckett, G. C. Strickland, J. R. Holland, K. Sukumar Varma, *Polymer* **1996**, *37*, 4629–4631.

[110] U. Mayer, V. Gutmann, W. Gerger, *Monatshefte F* *Chem.* **1975**, *106*, 1235–1257.

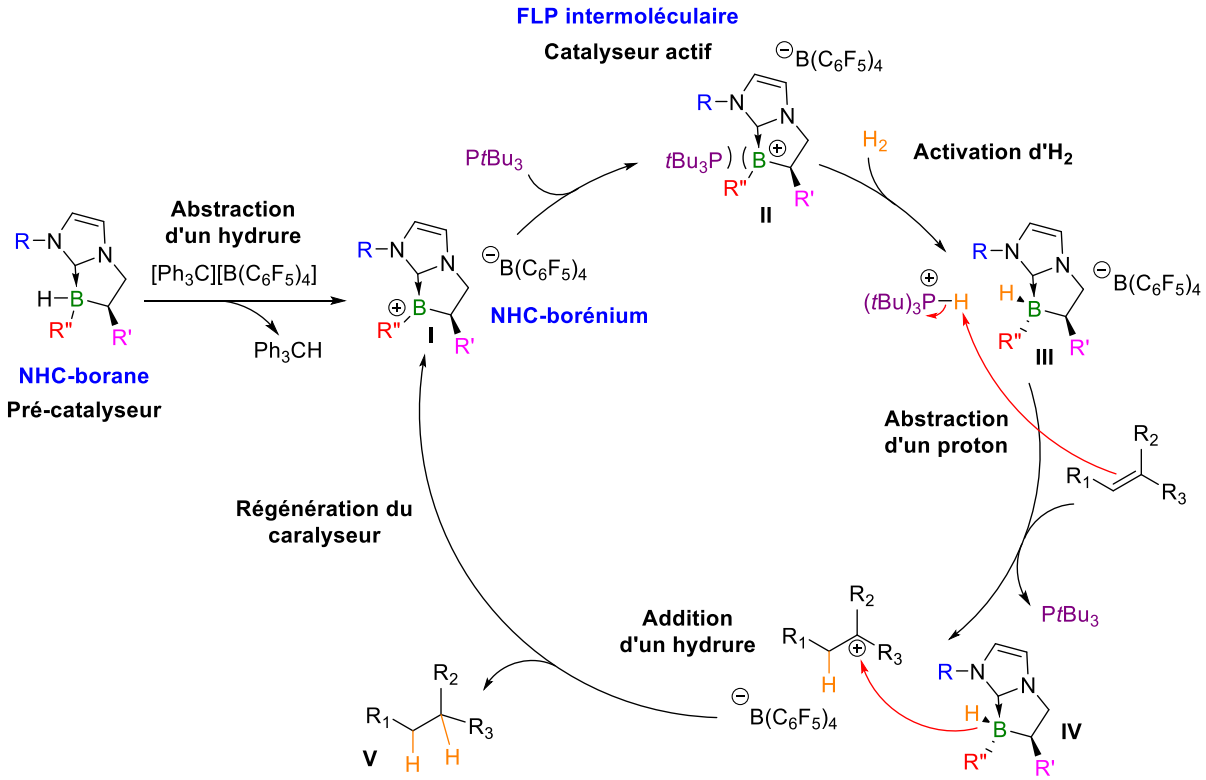


Figure 18 *: Cycle catalytique envisagé pour l'hydrogénation catalytique d'oléfines par les systèmes du laboratoire.*

Des essais de dissociation de la molécule d'H_2 ont ainsi été mis en œuvre. Le borénium **41**, mis en présence de l'imine **42** comme partenaire base de Lewis, sous pression d'H_2 (50 bar) pendant 18 h, ne semble pas aboutir à la formation d'une paire de Lewis frustrée capable de dissocier H_2 (**Schéma 7A**). Le signal du borane correspondant n'est pas détecté en RMN ^{11}B, et aucune conversion de l'imine **42** en amine **43** n'est observée. Si le borane correspondant, avec l'atome de bore stéréogène, a une géométrie tétraédrique centrée sur l'atome de bore, le borénium est lui plan et par conséquent perd en encombrement malgré la présence des différents groupements sur la structure. Ici, la formation irréversible d'un adduit de Lewis stable entre l'imine et le borénium, donc le boronium **44** correspondant (signal observé à 3,9 ppm en RMN du bore), rend impossible l'activation de H_2 et donc l'hydrogénation. Afin de s'affranchir de la formation d'adduit de Lewis, une base de Lewis plus encombrée, P*t*Bu$_3$, a été privilégiée, associée à l'acide de Lewis **45**, au caractère plus acide (AN = 82,2 contre AN = 69,8 pour **41**). Ces deux partenaires ont été placés sous 50 bar de pression de H_2 pendant 18 h, sans plus de succès dans la dissociation de ce dernier (**Schéma 7B**). Deux pics sont observés en RMN ^{31}P à 66,4 et 62,3 ppm, ce dernier correspondant à la phosphine libre. Le signal à 66,4 parait trop proche de la phosphine libre pour conclure à une intéraction avec le borocation. La RMN ^{11}B montre une espèce présente à 66,4 ppm, située dans la zone des borénium, mais qui n'est pas le borénium **45** (72,3 ppm en RMN du bore). Ce signal est trop déblindé pour correspondre à l'adduit boronium avec la phosphine. Ni le NHC-borane **46** (doublet à -15,3 ppm), ni le phosphonium désirés ne sont obtenus. Malgré

l'absence apparente d'interaction entre les partenaires de Lewis, l'activation du dihydrogène par ce système n'a pas été observée. Il est néanmoins possible que la réaction d'activation du dihydrogène soit réversible à température ambiante et qu'il soit impossible d'observer ce phénomène en RMN.

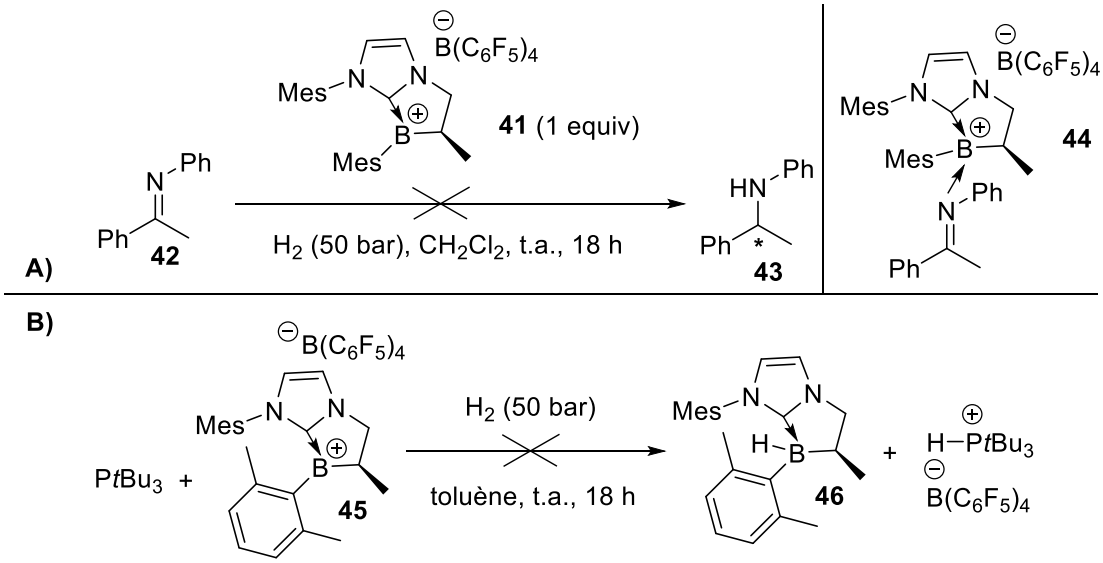


***Schéma 7** : **A)** Essai d'association du borénium **41** et de l'imine **42** pour former une FLP activant H_2 ; **B)** Essai d'association du borénium **45** et de $PtBu_3$ pour former une FLP activant H_2.*

Etant donné ces résultats décevants en matière de dissociation du dihydrogène, la bibliothèque de borénium a été employée par la suite dans une autre réaction : l'hydrosilylation énantiosélective d'imines. Dix-sept borénium ont été testés et l'optimisation de la réaction en termes de solvants, substrats, températures, et silanes a conduit au résultat présenté **Schéma 8A**, qui constitue le meilleur résultat obtenu pour cette réaction au sein du laboratoire en terme d'énantiosélectivité. Une conversion totale de l'imine **42** a été observée avec 20 mol% du borénium **47** et $PhSiH_3$ comme silane. L'amine **43** a été obtenue avec un rapport énantiomérique relativement faible de 58:42.

Peu après, en 2019, le groupe de Fuchter a publié sa propre étude de la réaction d'hydrosilylation énantiosélective des imines en utilisant des composés borénium chiraux[111]. Leur meilleur résultat sur le même substrat, l'imine **42**, a été obtenu en utilisant 4 mol% du borénium **48**, avec le même dérivé silane (**Schéma 8B**). L'amine **43** a été obtenue avec un rapport énantiomérique de 65:35, légèrement supérieur à celui obtenu au laboratoire, mais restant toutefois assez modéré. En augmentant l'encombrement autour de l'atome d'azote de l'imine avec un groupement cyclohexyle (imine **49**), et dans les mêmes conditions réactionnelles, ils sont parvenus à atteindre un excellent rapport énantiomérique de 90:10 pour l'amine **50**.

[111] D. M. Mercea, M. G. Howlett, A. D. Piascik, D. J. Scott, A. Steven, A. E. Ashley, M. J. Fuchter, *Chem. Commun.* **2019**, *55*, 7077–7080.

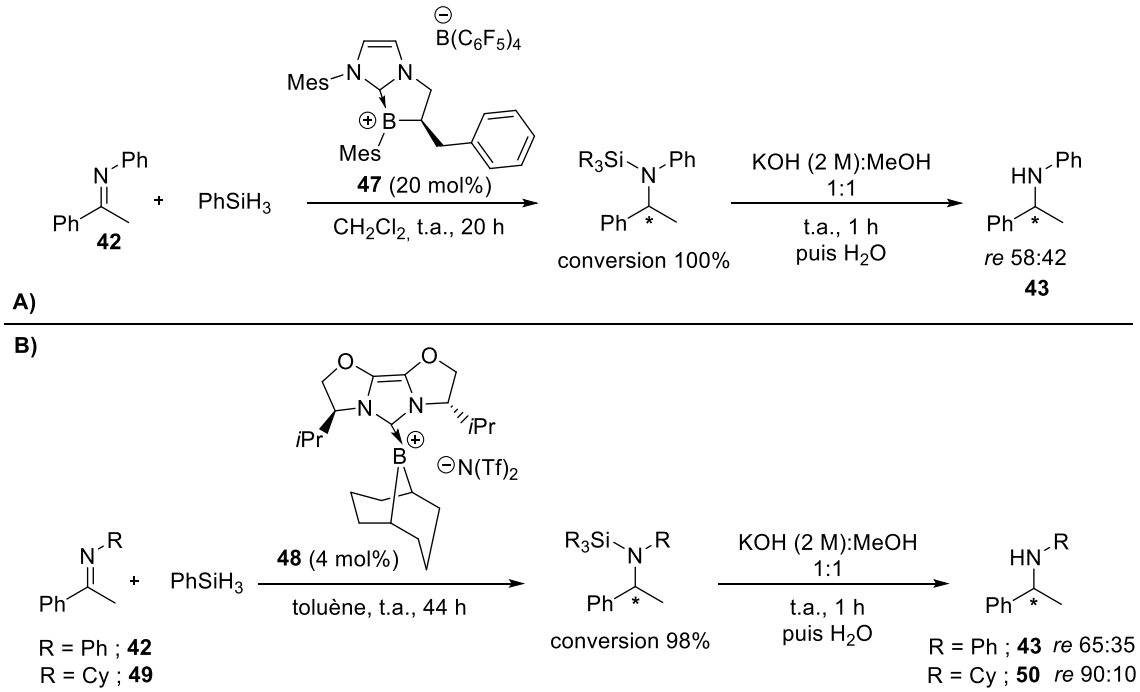


***Schéma 8** : **A)** Essai des borénium développés au laboratoire en hydrosilylation énantiosélective des imines ; **B)** Hydrosilylation énantiosélective des imines par le borénium de Fuchter.*

Fuchter attribue la faible stréréosélectivité observée dans la plupart des cas à la présence de plusieurs intermédiaires en équilibre durant la réaction. La **Figure 19** résume le mécanisme de cette réaction et les nombreux intermédiaires possibles dans le milieu. Dans le cadre d'un mécanisme type FLP, le silane s'intercale entre les deux partenaires de Lewis, imines et borénium, et il en résulte l'état de transition **I** représenté. L'acide de Lewis capte un hydrure provenant du silane, et deux iminium différents sont formés selon leur configuration Z/E. Ces iminiums **51** et **51'** sont en équilibre avec leurs formes énamines **52** et **52'** correspondantes, qui permettent le passage d'un iminium à un autre. L'hydrure de l'atome de bore peut donc à la fois s'additionner sur les deux iminiums possibles, ou encore sur les deux énamines pour donner l'amine silylée **53**. Une autre possibilité est la déprotonation du groupement méthyle par la base de Lewis, donnant l'iminium **54** correspondant, qui pourrait lui aussi être réduit par un hydrure, donnant l'amine **43** correspondante. Cette amine peut, par un mécanisme type FLP, interagir avec l'acide de Lewis et activer le silane pour former l'ammonium **55**. Cet ammonium **55** peut être déprotoné par les énamines **52** et **52'**, générant, l'iminium **51** et l'amine silylée **53**. Beaucoup de voies sont donc possibles pour aboutir à la formation des amines silylées désirées **53**, passant par beaucoup d'intermédiaires en équilibre les uns avec les autres. il est par conséquent logique de penser que, même avec un acide de Lewis chiral et très encombré, la discrimination des faces de l'iminium lors de l'addition de l'hydrure ne soit pas forcément évidente, sans compter que celui-ci peut s'additionner sur au moins quatre espèces différentes. L'amine silylée **53** peut aussi être obtenue par déprotonation de l'ammonium **55**. Ainsi, ces

éléments permettent de rationnaliser la stéréosélectivité modérée obtenue pour certaines réactions d'hydrosilylation.

Une autre possibilité serait que cette réaction n'ait pas lieu selon un mécanisme type FLP, mais par une activation de type acide de Lewis via à un état de transition à quatre centres entre le silane et l'adduit de Lewis (**Figure 20**), où l'hydrure à l'origine de la réduction proviendrait finalement du silane. Le centre stéréogène sur l'acide de Lewis serait dans ce cas-ci trop éloigné pour avoir une influence significative sur la stéréosélectivité du processus. Ainsi, l'addition de l'hydrure sur une des faces de l'iminium intermédiaire serait peu discriminante, expliquant l'énantiosélectivité modérée observée.

De fait, la mise en présence de l'imine **42** avec le borénium **41**, a donné une seule espèce à l'échelle de temps de la RMN, en la personne du boronium **44**, adduit de Lewis entre les deux partenaires (**Schéma 7A**). L'observation de cette espèce laisse donc fortement penser que l'utilisation des borénium du laboratoire dans la réaction d'hydrosilylation énantiosélective des imines donne lieu à une activation de type acide de Lewis passant par un état de transition à 4 centres, après formation des adduits de Lewis boronium entre les borénium et les imines concernées.

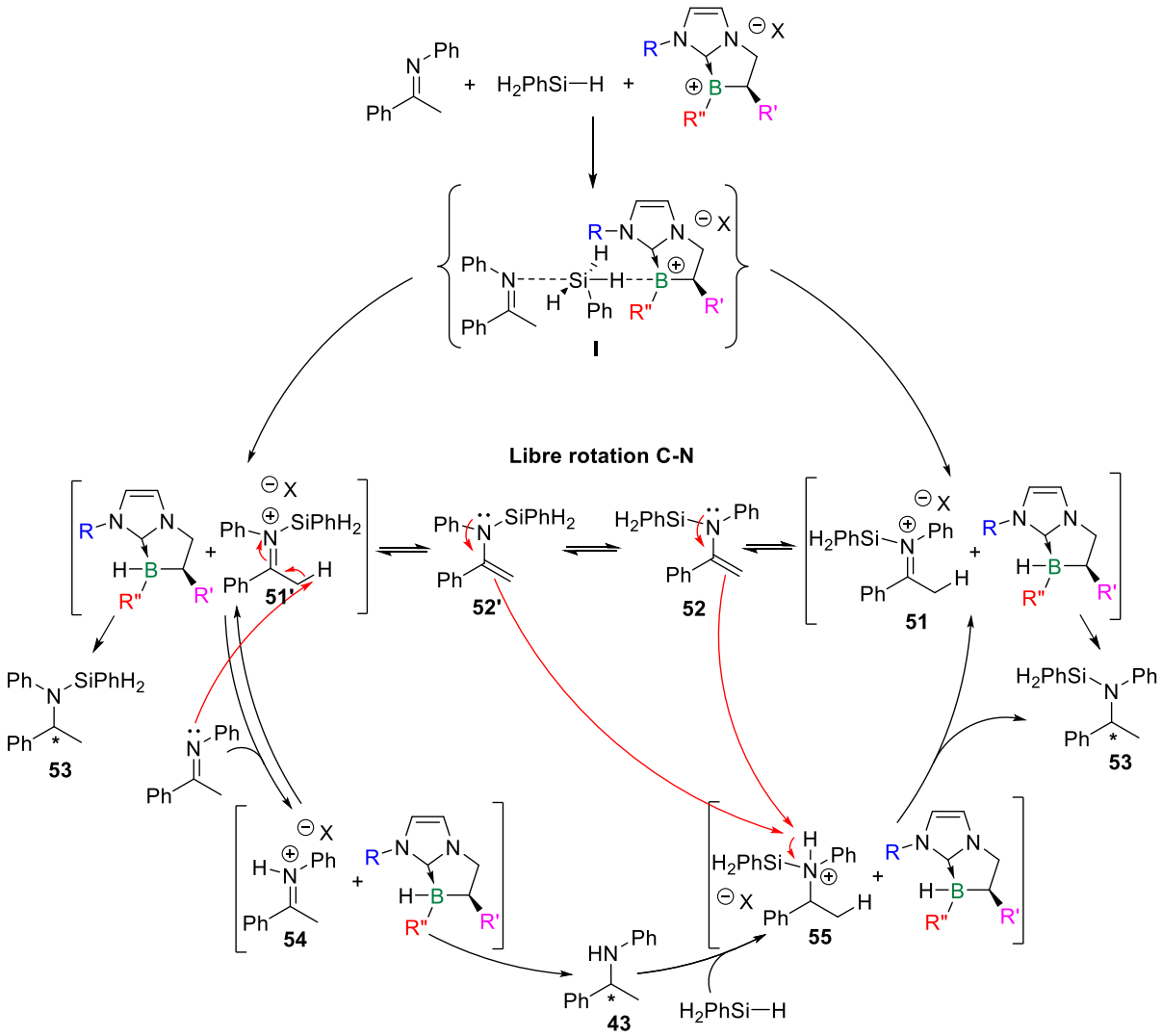


Figure 19 *: Postulat mécanistique de Fuchter pour la réaction d'hydrosilylation énantiosélective des imines.*

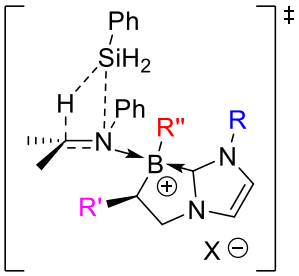
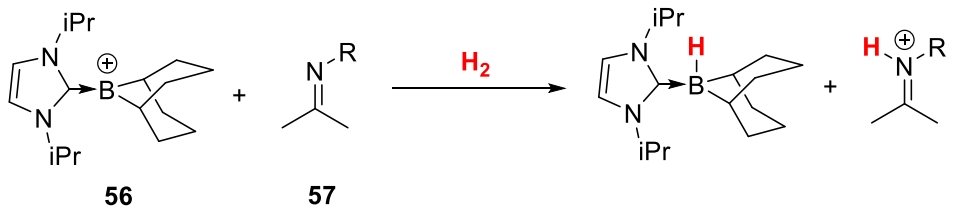


Figure 20 *: Etat de transition à 4 centres.*

1.2. Modélisation computationnelle du système

Afin d'améliorer l'efficacité des catalyseurs et de rationnaliser l'influence du design des borénium dans les réactions d'activation d'H_2 et d'hydrosilylation énantiosélective, des calculs ont été réalisés en collaboration avec le docteur Paola Nava en préambule de ces travaux de thèse. Le borénium **56** de Stephan[112], est connu pour former des FLP en présence d'imines permettant l'activation d'H_2 (

Schéma *9*). Le borénium **56** de Stephan constitue donc la référence pour les calculs suivants.



56 **57**

***Schéma 9** : Dissociation du dihydrogène en utilisant le borénium de Stephan.*

Le **Tableau 2** présente les énergies de formation de l'adduit de Lewis entre le borénium **56** de Stephan et quatre imines différentes, la distance B-N dans cet adduit, ainsi que l'énergie nécessaire à la formation de la paire d'ions correspondante par dissociation de H_2 à partir de cet adduit. En observant la colonne 4 du tableau, il est intéressant de constater que seul l'adduit du borénium **56** avec l'imine **57a** (R = *t*Bu), présente une énergie significativement favorable (-135,84 kJ/mol), pour la dissociation d'H_2. Ceci peut s'expliquer par un encombrement autour de l'atome d'azote supérieur aux autres imines, ce qui augmente fortement l'énergie nécessaire pour la formation d'un adduit de Lewis entre les deux partenaires (voir colonne 2 du tableau). Cela implique une distance B-N dans l'adduit beaucoup plus longue (voir colonne 3 du tableau), cet adduit étant moins stable et plus réactif, la dissociation d'H_2 s'en trouve facilitée. Le borénium **56** associé à cette imine **57a** sera donc considéré comme le système FLP de référence pour les calculs ultérieurs. Les systèmes tendant vers des valeurs d'énergies et des distances similaires seront considérés comme potentiellement efficaces pour l'activation du dihydrogène.

[112] J. M. Farrell, J. A. Hatnean, D. W. Stephan, *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 15728–15731.

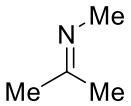
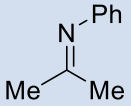
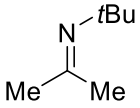
Imine	AL + BL $\xrightarrow{\Delta E\ (kJ/mol)}$ AL←BL	**Distance B-N (Å)**	AL←BL $\xrightarrow[H_2]{\Delta E\ (kJ/mol)}$ AL⊖–H + H–BL⊕
	-130,1	1,57	79,84
	-129,3	1,67	-2,62
	-128,0	1,68	6,79
 **57a**	-15,8	1,79	-135,84

***Tableau 2** : Association du borénium de Stephan avec diverses imines, étude de la formation des adduits et de la dissociation d'H_2.*

Le **Tableau 3** représente les distances entre l'atome de bore et plusieurs atomes de carbone au sein de différents borénium (trois plates-formes imaginées au laboratoire et le borénium de Stephan **56**), et au sein de l'adduit de Lewis de ces borénium avec l'imine **57a**. La distance B-N dans ces adduits a également été modélisée. Ce tableau met donc en lumière une augmentation significative de toutes les liaisons lors du passage de la forme borénium isolé à la forme adduit de Lewis, ce qui est cohérent avec le changement de géométrie et la déformation moléculaire induites par les substituants encombrants autour du bore. A titre comparatif, il est à souligner que la distance B-N la plus longue, indiquant le complexe de Lewis le moins stable et le plus réactif, est observée pour l'adduit avec le borénium de Stephan **56**, bien que les différences entre les distances B-N des différents adduits étudiés restent relativement faibles.

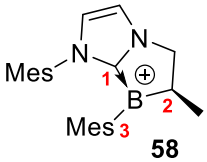
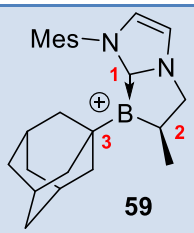
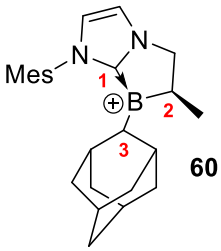
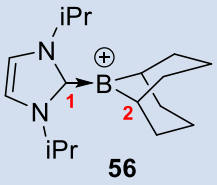
Borénium	Distances dans le borénium (pm)			Distances dans l'adduit (pm)			
	B-C1	B-C2	B-C3	B-C1	B-C2	B-C3	B-N
 **58**	156,18	158,77	153,60	163,87	168,86	165,50	165,02
 **59**	155,12	158,39	155,12	174,98	166,87	169,82	166,97
 **60**	156,29	158,91	154,78	174,17	166,49	165,73	168,51
 **56**	157,77	156,0		168,20	164		179,33

***Tableau 3** : Mesures des distances dans divers borénium associés (ou non) en adduit avec l'imine **57a**.*

Le **Tableau 4** présente les énergies de formation de l'adduit de Lewis entre les quatre borénium (**56** et **58-60**) précédents, et l'imine **57a**, ainsi que les énergies de dissociation d'H_2 par les quatre adduits formés. A la lecture du tableau, deux borénium imaginés au laboratoire semblent être de bons candidats pour la dissociation du dihydrogène. Comparativement au borénium **56** de Stephan, les borénium **59** et **60**, respectivement fonctionnalisés par les groupements 1-adamantyle et 2-adamantyle au niveau de l'atome de bore, présentent des valeurs d'énergie très proches dans l'étape d'activation du dihydrogène via l'adduit de Lewis formé avec l'imine **57a**. Le très fort encombrement autour de l'atome de bore induit par ces substituants rend la formation de l'adduit de Lewis avec l'imine plus difficile, et semble prédire une bonne réactivité FLP vis-à-vis d'H_2. Ceci est particulièrement visible dans le cas du borénium **59**, où le groupement 1-adamantyle implique une formation de l'adduit de Lewis défavorable d'un point de vue énergétique (20,25 kJ/mol), et *in fine* un meilleur résultat que celui obtenu pour le borénium **56** de Stephan dans l'étape d'activation d'H_2 (-141,12 contre -135,84). Cependant, de manière surprenante la distance B-N de l'adduit formé avec le borénium **59** (166,97 pm) est inférieure à celle dans l'adduit formé avec le borénium **56**

de Stephan (179,33 pm), ce qui semble contradictoire avec les valeurs d'énergies discutées précédemment. Le borénium **58**, imaginé et synthétisé au laboratoire présente une valeur d'énergie dans l'étape d'activation d'H_2 (-99,47 kJ/mol), qui, si elle est favorable, est particulièrement éloignée de celle obtenue avec le borénium **56** de Stephan (-135,84 kJ/mol). L'encombrement moindre du borénium **58** peut expliquer une formation très favorable de l'adduit de Lewis avec l'imine **57** (énergie de -63,3 kJ/mol), et une stabilité de cet adduit qui implique un cout énergétique plus élevé pour accéder à une forme type FLP où les deux partenaires de Lewis sont libres. Ceci peut donc expliquer les résultats expérimentaux obtenus avec le borénium **58**, qui n'a pas permis l'activation de H_2 au laboratoire et qui, s'il a donné les meilleurs résultats de la bibliothèque en hydrosilylation énantiosélective des imines, reste limité en termes de stéréosélectivité dans le processus. Il est donc possible qu'il n'y ait pas eu création de FLP entre les partenaires dans cette dernière réaction et qu'il y ait plutôt une activation de la base de Lewis par activation de type acide de Lewis, comme évoqué plus haut.

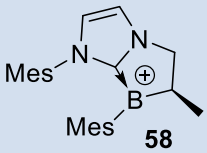
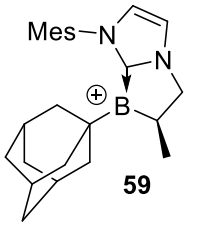
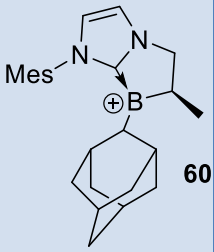
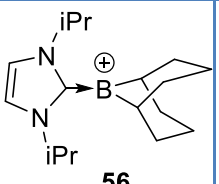
Borénium	AL + BL $\xrightarrow{\Delta E\ (kJ/mol)}$ AL←BL	**Distance B-N (Å)**	AL←BL $\xrightarrow[H_2]{\Delta E\ (kJ/mol)}$ AL⊖–H + H–BL⊕
 **58**	-63,3	1,65	-99,47
 **59**	20,25	1,67	-141,12
 **60**	-28,40	1,69	-129,65
 **56**	-15,8	1,79	-135,84

***Tableau 4** : Association de divers Borénium avec l'imine **57**, étude de la formation des adduits et de la dissociation d'H_2.*

Augmenter encore l'encombrement autour de l'atome de bore des plateformes du laboratoire semble donc être une piste prometteuse pour la formation de FLP intermoléculaires.

1.3. Fonctionnalisation de l'atome de bore par les groupements duryle et adamantyle

En vue d'améliorer les performances des FLP développées au laboratoire dans les réactions d'hydrogénation et d'hydrosilylation énantiosélective, et sur la base des modélisations évoquées plus haut, il a été donc décidé de synthétiser des borénium contenant les groupements encombrants 1-adamantyle (1-Ad), ou 2-adamantyle (2-Ad). Le groupement duryle (Dur), lui aussi très encombré, pourrait aussi constituer un substituant intéressant à greffer aux plateformes du laboratoire, et la synthèse de borénium contenant ce groupement a également été programmée.

La voie de synthèse représentée **Schéma 10** a permis d'accéder en neuf étapes aux borénium **61** et **62** contenant le groupement duryle. La mono-nitration du durène par un excès d'acide nitrique dans le HFIP[113] a permis l'obtention du composé **63** quantitativement. La réduction de **63** a donné la durylamine **64** correspondante avec 74% de rendement. L'imidazole **65** a été obtenu avec 50% de rendement à partir de cette aniline **64** selon un protocole classique. Les sels d'imidazolium **66** et **67** correspondants ont été formés par réaction de **65** avec le bromure d'allyle, ou le bromure de cinnamyle respectivement. Les étapes suivantes sont celles de la voie de synthèse générale permettant l'accès à tous les borénium du laboratoire. A partir des sels d'imidazolium **66** et **67**, les carbènes correspondants ont été générés par déprotonation à l'aide de NaHMDS, puis piégés dans un second temps par un équivalent de BH_3, générant les NHC-boranes **68** et **69** respectivement avec des rendements de 46 et 83%. L'étape suivante consiste en l'hydroboration énantiosélective catalysée par un complexe de rhodium[114], et a permis la formation controlée d'un centre stéréogène en position α de l'atome de bore, et l'obtention des composés cyclisés **70** et **71** avec des rendements respectifs de 92 et 80%, et des rapports énantiomériques de > 99:1 et 99:1. La réaction de mono-chloration des composés **70** et **71** a été réalisée en présence d'un équivalent d'HCl dans l'éther diéthylique. Ainsi, les NHC-boranes mono-chlorés **72** et **73** ont pu être obtenus sous la forme d'un mélange de deux diastéréomères en rapport d'environ 1:1, et avec des rendements quantitatifs. La présence de l'atome de chlore a permis par la suite la fonctionnalisation de l'atome de bore par un groupement duryle. Les NHC-boranes mono-chlorés **72** et **73**, ont été fonctionnalisés par le réactif de Grignard correspondant au groupement duryle selon la réaction de substitution

[113] L. Lu, H. Liu, R. Hua, *Org. Lett.* **n.d.**
[114] M. Toure, O. Chuzel, J.-L. Parrain, *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 17892–17895.

nucléophile radicalaire d'ordre 1 ($S_{RN}1$) développée au laboratoire. Cette réaction implique la formation d'un intermédiaire radical boryle qui ensuite forme une liaison avec le radical duryle, donnant les NHC-boranes mono-fonctionnalisés **74** et **75** avec des rendements respectifs de 53% et 50%. Cette étape clé permet également la formation controlée d'un second centre stéréogène sur la molécule, localisé sur l'atome de bore, avec d'excellents rapports diastéréomériques supérieurs à 99%. Pour finir, l'abstraction d'hydrure sur ces boranes par le cation tritylium a permis d'accéder à deux nouveaux borénium **61** et **62**. L'acidité de Lewis des borénium **61** et **62** a été mesurée par la méthode de Gutmann et Beckett et a abouti à des valeurs d'AN respectives de 86,2 et 88 ; 93 (ces deux valeurs obtenues pour **62** correspondent certainement aux deux diastéréoisomères du boronium qui peuvent se former avec l'oxyde de phosphine). Ces valeurs se situent dans la gamme de celles obtenues habituellement pour ce type de composés.

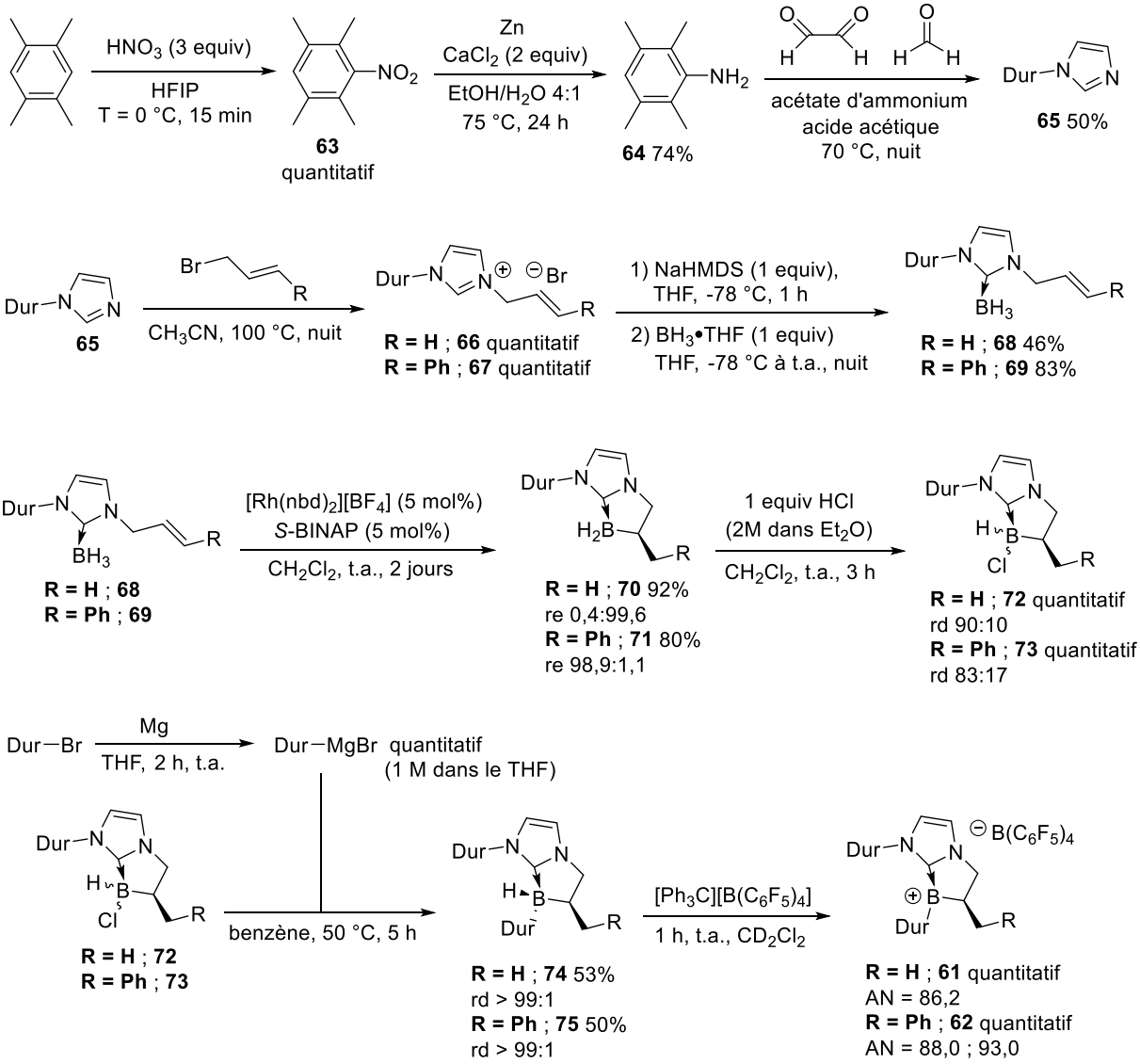


***Schéma 10** : Voie de synthèse générale vers les borénium contenant le groupement duryle.*

Le borénium **76** a également été synthétisé par abstraction de l'hydrure sur l'atome de bore par le triflimide (**Schéma 11**). La mesure de son acidité de Lewis par la méthode

de Gutmann et Beckett donne des valeurs d'AN égales à 93,6 et 96,9, valeurs correspondant aux deux diastéréoisomères du boronium formé avec l'oxyde de phosphine. Ces valeurs sont différentes de celles observées pour le borénium **61** (86,2), démontrant que le contre-ion joue un rôle évident dans la modulation de l'acidité de Lewis de ce type de composés.

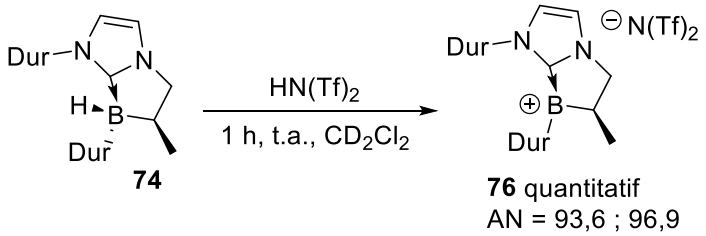


***Schéma 11** : Synthèse du borénium **76**.*

La fonctionnalisation de l'atome de bore par les groupements 1- ou 2-adamantyles, permettant comme évoqué plus haut d'accéder à des plateformes borénium potentiellement efficaces en catalyse FLP a également été envisagée. Pour cela, le réactif organométallique correspondant à ce groupement est nécessaire, afin de réaliser la réaction sur un borane mono-chloré (

Schéma *12*). Des essais de synthèse du réactif de Grignard **77** correspondant ont été mis en œuvre. Malheureusement, sur deux protocoles différents testés[115,116], il n'a pas été possible d'obtenir le dérivé **77** recherché. Aucune conversion du dérivé halogéné **78** n'a eu lieu dans tous les cas. De manière analogue, il a été impossible d'obtenir l'organolithien **79** correspondant[117,118,119,120].

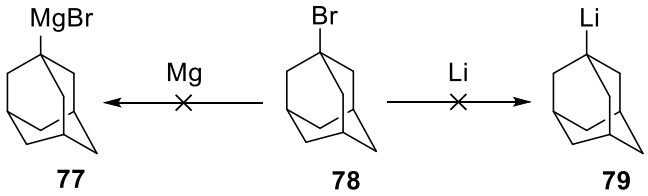


***Schéma 12** : Essais de synthèse des réactifs de Grignard et des organolithiens correspondants au groupement 1-adamantyle.*

Ces résultats ont conduit à l'achat des réactifs organozinciques commerciaux correspondants aux groupements 1-adamantyle et 2-adamantyle. Ces composés ont été

[115] J. W. Taylor, R. R. Schrock, C. Tsay, *Organometallics* **2020**, *39*, 2304–2308.
[116] D. Armstrong, F. Taullaj, K. Singh, B. Mirabi, A. J. Lough, U. Fekl, *Dalton Trans.* **2017**, *46*, 6212–6217.
[117] G. Molle, J.-E. Dubois, P. Bauer, **n.d.**
[118] G. Molle, P. Bauer, J. E. Dubois, *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 2975–2981.
[119] B. D. Shepherd, D. R. Powell, R. West, *Organometallics* **1989**, *8*, 2664–2669.
[120] G. Molle, P. Bauer, *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, *104*, 3481–3487.

mis en présence de plusieurs NHC-boranes afin de réaliser la fonctionnalisation de l'atome de bore par ces deux groupements d'intérêt (**Schéma 13**). Dans les conditions classiques de la réaction de $S_{RN}1$, quelque-soit le substrat utilisé (NHC-borane bis-chloré, bis iodé, ou mono-chloré), aucun des NHC-boranes mono-fonctionnalisés désirés **80** ou **81** n'a été observé. Malgré une conversion totale et systématique des différents substrats, seuls des produits de dégradation ou le produit **82** correspondant à l'abstraction d'un atome d'hydrogène par le radical boryl intermédiaire ont été observés.

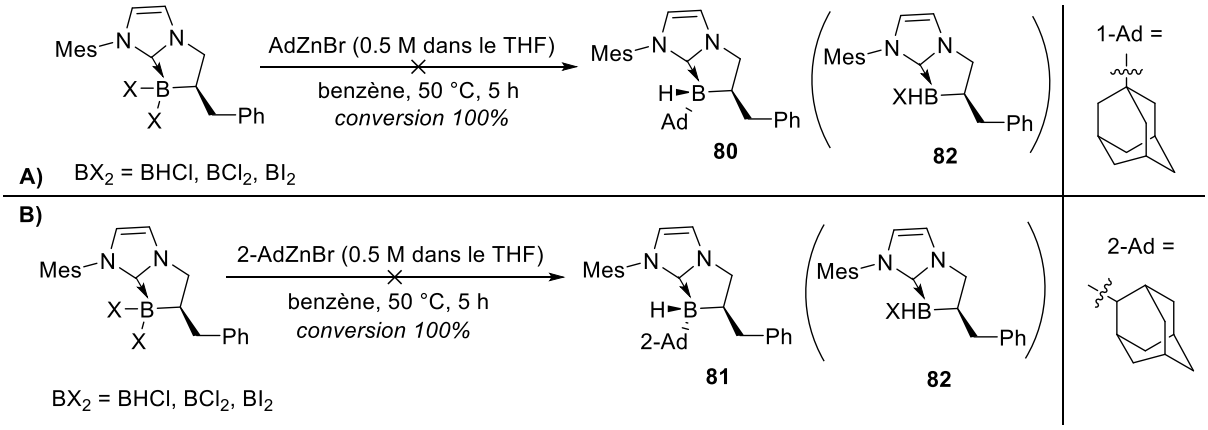


***Schéma 13** : Essais de fonctionnalisation de l'atome de bore par les groupements 1- ou 2-adamantyle via la réaction de différents NHC-boranes avec les dérivés organozinciques de ces groupements.*

Pour finir, un essai de fonctionnalisation de l'atome de bore par les groupements 1- et 2-adamantyle via un intermédiaire borocation a été réalisé (

Schéma *14*). A partir du NHC-borane bis-chloré **83**, le borénium **84** correspondant est généré quantitativement en boîte à gants par abstraction d'un atome de chlore par $AlCl_3$. Ce borénium est ensuite mis en présence de l'organozincique correspondant au groupement 2-adamantyle. Malheureusement, au lieu du NHC-borane mono-fonctionnalisé **85** attendu, seul le NHC-borane bis-chloré **83** est observé au terme d'une heure de réaction, et de manière quantitative. L'organozincique semble donc réagir sur le contre-ion $AlCl_4^-$ au lieu du borénium **84**, provoquant le départ d'un chlorure qui lui réagit avec le borénium **84** pour régénérer le NHC-borane bis-chloré **83** de départ. La même réaction réalisée en utilisant un agent abstracteur de chlorure qui donnerait un contre-ion inerte vis-à-vis du réactif organométallique pourrait éventuellement aboutir à la formation du produit **85** désiré.

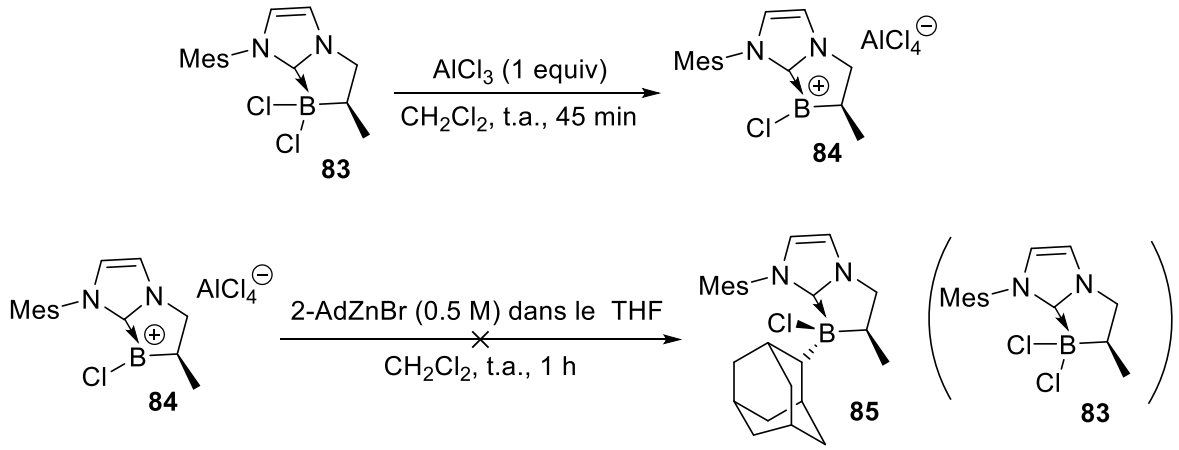


***Schéma 14** : Essai de fonctionnalisation de l'atome de bore par les groupements 1- et 2-adamantyle via un intermédiaire borocation.*

Au vu de ces résultats, la fonctionnalisation de l'atome de bore par le groupement adamantyle a été abandonnée pour la suite du projet.

1.4. Essais des nouveaux catalyseurs obtenus en hydrogénation et hydrosilylation

Plusieurs essais d'hydrogénation ont été réalisés en utilisant le borénium **61,** fonctionnalisé par le groupement duryle, comme partenaire acide de Lewis dans trois systèmes FLP en intermoléculaire (**Schéma 15**). Trois bases de Lewis ont été associées à ce borénium $PMes_3$, P*t*Bu_3, et la lutidine. Ces systèmes FLP ont été testés dans les réactions d'hydrogénation de l'imine **42**, du diphénylstyrène **86**, et du nitrostyrène **87**. Dans les trois cas, malgré l'application d'une pression de 50 bar d'H_2, la réduction des substrats **42**, **86**, et **87** n'a pas eu lieu, et le borénium **61** est également conservé. Malheureusement, la dissociation de H_2 n'a donc pas été réalisée. Malgré l'augmentation de l'encombrement autour de l'atome de bore par l'incorporation de deux groupements duryle, il est probable que ce ne soit toujours pas suffisant, et que la formation du complexe de Lewis soit favorisée par rapport à la forme FLP. Les analyses RMN ^{31}P et ^{11}B ont été réalisées en mettant juste le borénium **61** en présence des deux phosphines pour constater ou non l'éventuelle formation de l'adduit de Lewis correspondant. La RMN du bore ne montre aucun signal d'espèces borocationiques, de type boronium ou borénium, ces signaux étant « écrasés » par celui du contre-ion $B(C_6F_5)_4^-$. La RMN du phosphore a montré deux pics à 61 et 62 ppm dans le cas de P*t*Bu_3, correspondant à la phosphine libre en solution, excluant ainsi la formation d'un adduit de Lewis avec le borénium **61**. Pour la réaction avec $PMes_3$, la RMN du phosphore montre deux pics à -27 et -36 ppm. Ce dernier correspond à la phosphine libre en solution, tandis que le pic à -27 ppm reste indéterminé. Toutefois le déplacement par rapport à la phosphine libre parait trop faible pour conclure à la formation d'un adduit de Lewis avec le borénium **61**. La même

expérience avec l'imine n'a pas été menée. Il n'y a donc a priori aucune formation de l'adduit de Lewis du borénium **61**, en tout cas avec les phosphines. La formation de FLP semble donc possible mais pour une raison inconnue, ne permet pas la dissociation d'H_2. Des essais en augmentant la pression à 100 bar de H_2 pourront être réalisés pour tenter d'améliorer ces résultats.

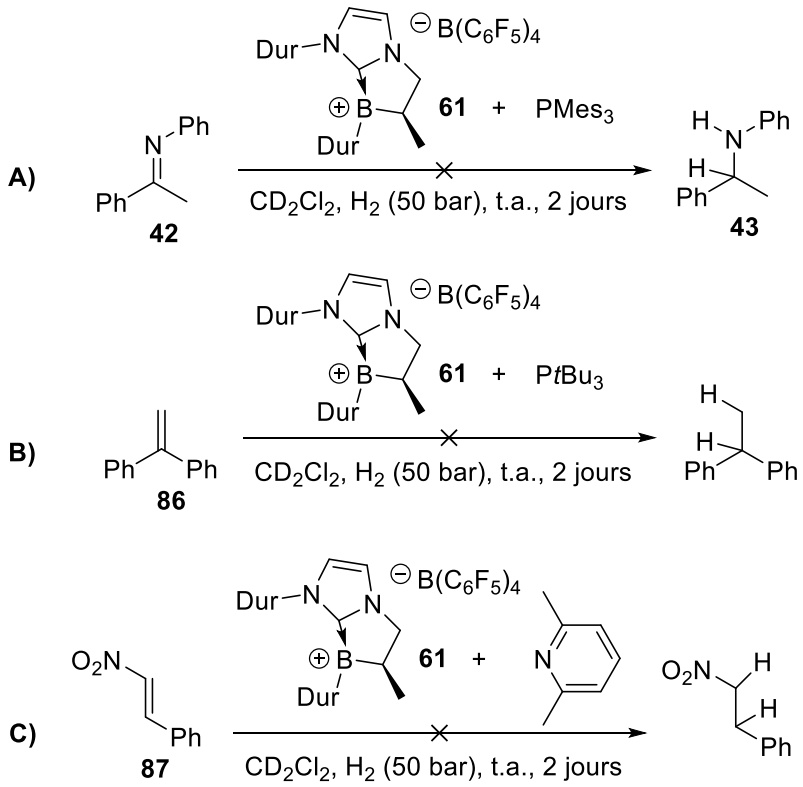
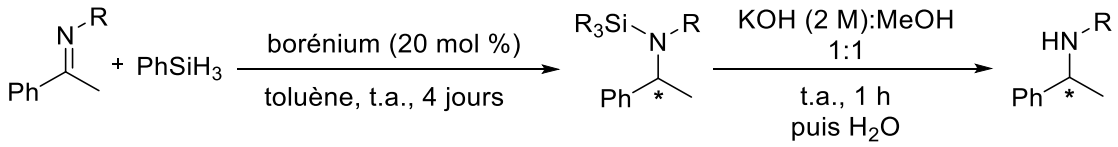


***Schéma 15** : Tentatives de création de FLP avec le borénium **61** et des bases encombrées, et essais en hydrogénation.*

Pour finir, les trois borénium **61**, **62** et **76** fonctionnalisés par le groupement duryle ont été engagés dans la réaction d'hydrosilylation énantiosélective de plusieurs imines provenant de l'acétophénone, la *N*-cyclopentylimine **88**, la *N*-cyclohexylimine **49**, et la *N*-phenylimine **42**. Les résultats obtenus sont résumés dans le **Tableau 5**. Le borénium **61** a permis la réduction des imines **88** et **42** avec des conversions totales mais les amines **89** et **43** correspondantes ont été obtenues sous forme de mélanges racémiques. Le borénium **62** a permis la réduction totale des imines **42** et **49**. Si l'imine **49** a donné l'amine **50** correspondante sous forme racémique, la réduction de l'imine **42** a permis l'obtention de l'amine **43** avec un rapport énantiomérique de 54:46. Le borénium **76** a réduit l'imine **42** avec une conversion totale, mais là encore aucune stéréosélectivité n'a été constatée. Malgré une bonne réactivité obtenue dans certains cas, ce processus reste très substrat-dépendant et cela varie selon le borénium utilisé. Aucune amélioration de la stéréosélectivité n'a été observée dans ces essais.



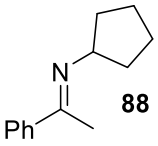
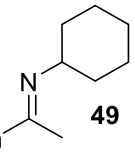
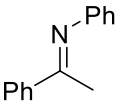
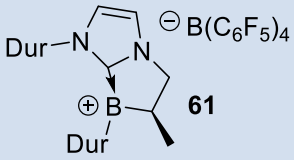
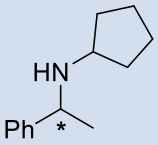
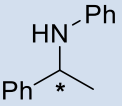
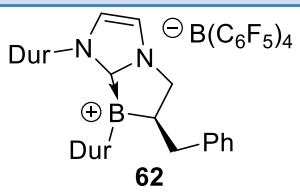
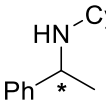
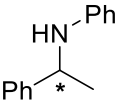
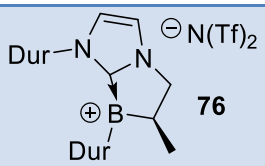
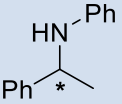
	 **88**	 **49**	 **42**
 **61**	Conversion totale  Amine **89** 35% re 49,45 ; 50,55	Pas de conversion	Conversion totale  Amine **43** 90% re 50,6 ; 49,4
 **62**	Pas de conversion	Conversion totale  Amine **50** 44% re 49,7 ; 50,3	Conversion totale  Amine **43** 12% re 53,9 ; 46,1
 **76**	Pas de conversion	Pas de conversion	Conversion totale  Amine **43** 94% re 49,8 ; 50,2

***Tableau 5** : Test des borénium contenant le groupement duryl en hydrosilylation énantiosélective d'imines.*

Il semblerait que ce type de borénium chiraux développés au laboratoire ne puissent pas former des FLP capables de dissocier H_2. Malgré une certaine réactivité du système catalytique, l'induction de la chiralité n'est pas significative dans la réaction d'hydrosilylation énantiosélective des imines. Ces différents résultats pourraient aussi indiquer un mode d'activation de type acide de Lewis plutôt que de type FLP.

2. Projet de thèse – Synthèse de FLPs en intramoléculaire

Au vu des résultats mitigés obtenus avec la première génération de catalyseurs borénium chiraux formant des FLP par interactions intermoléculaires, une seconde génération de catalyseurs a été imaginée. Ces catalyseurs, toujours chiraux au niveau d'un centre stéréogène en position α de l'atome de bore, seraient cette fois ambiphiles et comporteraient les deux partenaires de Lewis au sein de la même molécule, reliés par un lien rigide. Cette approche vise à former des FLP intramoléculaires. Le maintien des deux partenaires de Lewis à une distance précise et le contrôle de la géométrie générale de la structure, devrait induire une efficacité supérieure par rapport aux FLP intermoléculaires de la génération précédente, où cette distance est plus variable. De plus, il pourrait en résulter une réduction de l'énergie d'activation d'H_2 par rapport aux FLP non ambiphiles, augmentant ainsi largement la capacité d'activation de celui-ci par ces nouvelles plateformes.

Des modélisations préliminaires de plusieurs systèmes FLP intramoléculaires ont été réalisées par le docteur Paola Nava. Les énergies d'activation d'H_2 par les borénium ambiphiles **90-92**, et les distances entre les pôles acide et base de Lewis dans ces FLP ont été calculées et sont résumées dans le **Tableau 6**. Les borénium ambiphiles **90** et **92** semblent pouvoir activer le dihydrogène de manière favorable thermodynamiquement, avec des énergies d'activation de H_2 respectives de (-67,21 et -30,72 kJ/mol). Néanmoins, ces énergies sont très inférieures à celle observée pour l'adduit de référence entre le borénium **56** de Stephan et l'imine **57a** (-135,84 kJ/mol), même si l'énergie requise pour dissocier H_2 en intramoléculaire est généralement beaucoup moins élevée qu'en intermoléculaire. Le motif diméthylamine relié en position vicinale par un cycle aromatique à l'acide de Lewis, a déjà démontré sa capacité à dissocier H_2[121], le borénium **90** pourrait donc constituer un objectif de synthèse prometteur pour de futurs tests en hydrogénation et hydrosilylation énantiosélectives.

[121] K. Chernichenko, M. Nieger, M. Leskelä, T. Repo, *Dalton Trans.* **2012**, *41*, 9029.

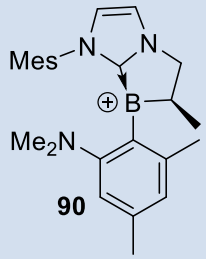
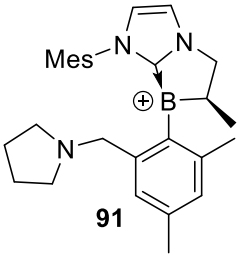
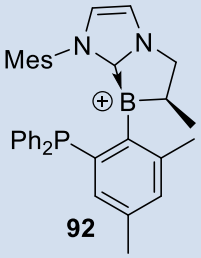
Borénium	Distance AL-BL (Å)	AL–BL $\xrightarrow[H_2]{\Delta E\ (kJ/mol)}$ AL–H + H–BL
 90	1,73	-67,21
 91	1,64	13,66
 92	2,04	-30,72

***Tableau 6** : Etude de la dissociation d'H_2 en intramoléculaire par divers borénium ambiphiles.*

Les distances entre les pôles acide et base de Lewis représentées **Tableau 6** ont été calculées pour des adduits de Lewis et évoluent entre 1,64 et 2,04 Å. Ces adduits sont donc en potentiel équilibre avec les formes libres, dans le cas où un système FLP est possible. Comme stipulé dans le **Chapitre 1**, ces distances doivent atteindre des valeurs au moins supérieures à 2,4 Å pour former des FLP réactives vis-à-vis d'H_2. Une déformation moléculaire de la structure pourrait permettre d'atteindre éventuellement les distances nécessaires pour aboutir à la formation de FLP. La modélisation des distances dans les formes adduits permet tout de même de donner un ordre de grandeur de l'augmentation nécéssaire pour avoir des FLP potentiellement actives, et donc de la déformation de la structure et des contraintes (fortes ou moins fortes) qui doivent être associées au système étudié.

Les composés borénium ambiphiles cibles à synthétiser sont représentés **Schéma 16**. Les bases de Lewis utilisées seront directement inspirées de motifs de la littérature connus pour permettre l'activation d'H_2, avec les motifs 2,2,6,6-tétraméthylpipéridine, diméthylamine, diphénylamine et diphénylphosphine. Ces partenaires base de Lewis pourront être incorporés à la structure en trois points différents : au niveau de l'atome de bore, au niveau du centre stéréogène et pour finir au niveau de l'imidazole. Les trois chapitres suivants traitent de la synthèse des pré-catalyseurs NHC-boranes ambiphiles

et de la fonctionnalisation de ces plateformes par la base de Lewis sur ces trois positions.

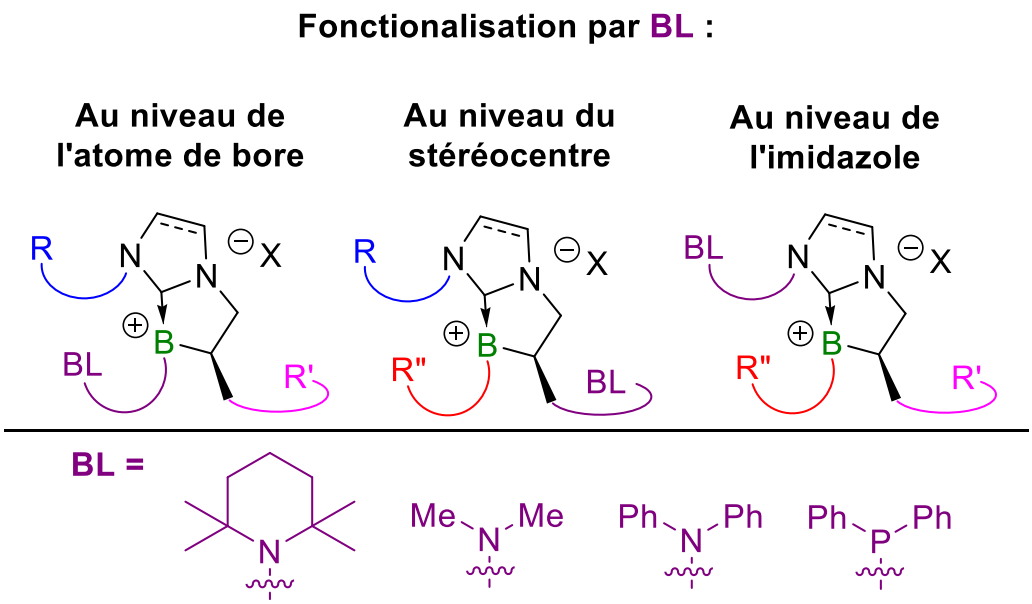
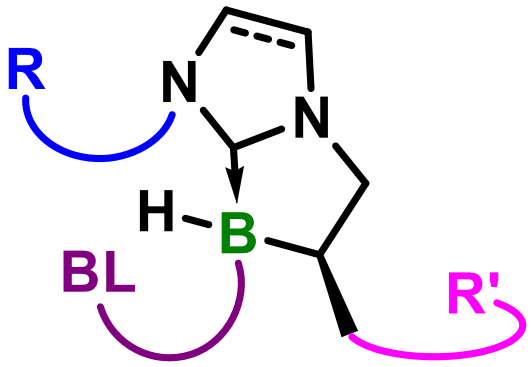


***Schéma 16** : Planification de la synthèse d'une bibliothèque de borénium ambiphiles, pour la formation de FLP intramoléculaires.*

Chapitre III
Synthèse de NHC-boranes ambiphiles par fonctionnalisation de l'atome de bore



Ce chapitre est consacré à la synthèse de pré-catalyseurs NHC-boranes ambiphiles **93**, fonctionnalisés par la base de Lewis au niveau de l'atome de bore stéréogène. Pour ce faire, deux stratégies seront mises en œuvre et discutées (**Figure 21**). La première stratégie consisterait à reprendre la méthode classique de réaction de $S_{RN}1$ développée au laboratoire, et décrite dans le chapitre précédent. Le NHC-borane **93** mono-fonctionnalisé désiré pourrait donc être obtenu par réaction du NHC-borane mono-chloré **94** avec le réactif de Grignard portant le partenaire base de Lewis à fixer. La seconde stratégie consisterait à fonctionnaliser le NHC-borane « BH_2 » **95** par la base de Lewis en réalisant une réaction d'hydroboration ou de borylation radicalaire avec un dérivé d'alcène comportant cette base.

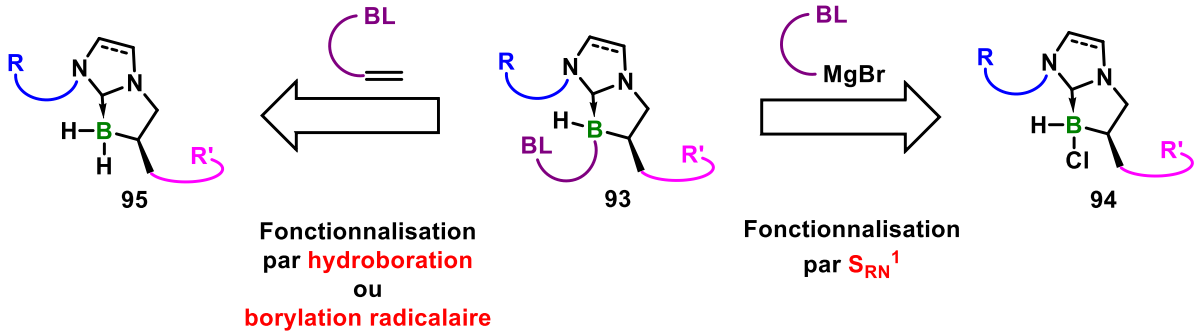


***Figure 21** : Stratégies de fonctionnalisation de l'atome de bore par la base de Lewis via une réaction de $S_{RN}1$ ou d'hydroboration/borylation radicalaire.*

1. Fonctionnalisation de l'atome de bore par réaction de $S_{RN}1$

Dans un premier temps, la stratégie classique de fonctionnalisation des NHC-boranes par réaction de $S_{RN}1$ avec des réactifs de Grignard a été mise en œuvre. Des essais de fonctionnalisation par des réactifs de Grignard comportant des motifs phosphine, et amine ont donc été réalisés et sont décrits ci-après.

1.1. Fonctionnalisation avec des réactifs de Grignard comportant une fonction phosphine

1.1.1. Fonctionnalisation par le groupement *o*-diphénylphosphinebenzène

Il existe, comme vu dans le **Chapitre 2**, plusieurs motifs FLP caractéristiques permettant d'activer la molécule de dihydrogène. Si la base de Lewis est une phosphine, le motif le plus simple est sans conteste le motif diphénylphosphine. C'est pourquoi la fonctionnalisation des plateformes du laboratoire par le groupement *o*-diphénylphosphinebenzène a été envisagée. Dans un premier temps, la synthèse du réactif de Grignard correspondant à ce substituant a été réalisée. A partir de la (2-bromophenyl)diphenylphosphine commerciale, l'organomagnésien **96** a été obtenu avec un rendement maximal de 80% (**Schéma 17A**). Cet organomagnésien original n'est à notre connaissance, pas décrit dans la littérature. Il est très sensible et se dégrade rapidement, et ce même si la réaction est effectuée en boîte à gants. Un équivalent du réactif de Grignard **96** a été additionné, après dosage, sur le NHC-borane mono-chloré **97** en solution dans le benzène. Le milieu réactionnel a ensuite été chauffé à 50 °C pendant 5 h, selon le protocole classique de réaction de $S_{RN}1$, optimisé au sein du laboratoire[122] (**Schéma 17B**).

[122] C. Aupic, A. Abdou Mohamed, C. Figliola, P. Nava, B. Tuccio, G. Chouraqui, J.-L. Parrain, O. Chuzel, *Chem. Sci.* **2019**, *10*, 6524–6530.

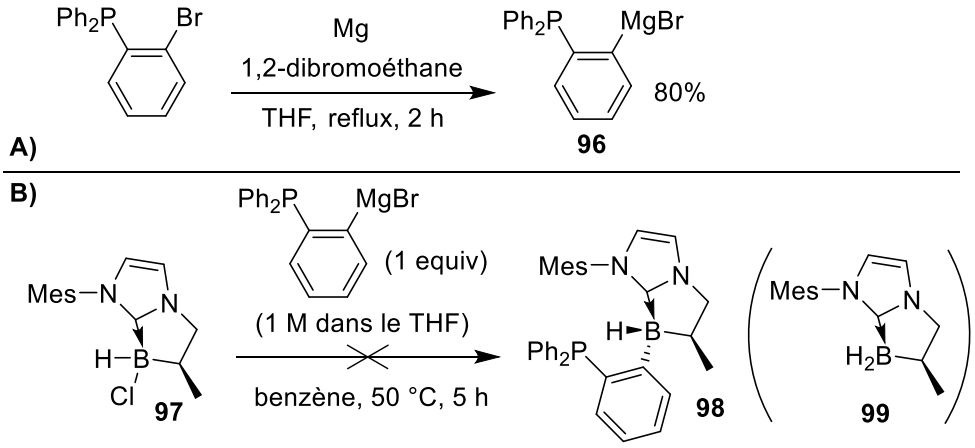


***Schéma 17** : **A)** Synthèse de l'organomagnésien **96** ; **B)** Réaction de $S_{RN}1$ entre l'organomagnésien **96** et le NHC-borane mono-chloré **97**.*

La RMN du brut réactionnel a été réalisée après évaporation des produits volatils. Le produit de départ semble avoir été totalement converti. En effet, aucun signal correspondant au substrat mono-chloré **97** vers -8 ppm n'est observé en RMN du bore. Deux signaux larges et mal résolus sont observés à environ -14 et -21 ppm. Le signal du borane mono-fonctionnalisé **98** attendu devrait être un doublet, situé entre -13 et -16 ppm. Sa présence n'est donc pas forcément exclue, mais il pourrait y avoir plusieurs composés de cette nature, éventuellement avec un atome de phosphore oxydé, ou un mélange de deux diastéréomères. La superposition de ces signaux, pourrait exxpliquer la présence de ce signal large et mal résolu. Le triplet à -21 ppm correspond quant à lui au borane « BH_2 » **99** et résulterait de l'abstraction d'un atome d'hydrogène dans le milieu réactionnel par l'intermédiaire radical boryle. La RMN du proton n'a pas permis de déterminer la structure des différents composés en mélange. Un lavage au pentane a été réalisé afin d'extraire un ou plusieurs produits, mais sans succès. Que ce soit dans la phase liquide ou solide, seuls des produits de dégradation ont été observés. Une filtration sur gel de silice a été réalisée, mais n'a permis d'isoler aucun produit d'intérêt. Il n'y a donc aucune certitude que le produit désiré **98** ait été formé au cours de la réaction.

Un essai avec un large excès (10 équivalents) de réactif de Grignard dans le but de forcer la formation du produit désiré **98** a été réalisé. Malheureusement, seuls des produits de dégradation sont observés.

Afin de s'affranchir de l'abstraction d'hydrogène par le radical boryle conduisant à la formation du sous-produit **99**, plusieurs paramètres de la réaction ont été modifiés. En remplaçant le benzène par le *tBu*-benzène, solvant couramment utilisé en chimie radicalaire, le signal du produit parasite **99** à -21 ppm apparait toujours en RMN du bore, mais plus aucun signal pouvant correspondre au produit **98** recherché n'est observé dans la zone entre -13 et -16 ppm. Enfin, une manipulation effectuée dans un

pilulier en teflon, afin d'éviter une éventuelle abstraction d'hydrogène provenant des borosilicates du verre, n'a montré aucune amélioration.

1.1.2. Fonctionnalisation avec l'oxyde de phosphine

L'échec de la réaction évoquée dans la partie précédente pourrait être attribué à l'instabilité du réactif de Grignard utilisé, ce qui pourrait engendrer la formation de plusieurs sous-produits (oxydation de la phosphine, recombinaisons radicalaires, abstraction d'hydrogène...). C'est pourquoi, la même réaction a été envisagée avec un réactif de Grignard analogue où la fonction phosphine serait cette fois oxydée. Cela pourrait stabiliser le réactif de Grignard via la coordination des doublets non liants de l'atome d'oxygène de l'oxyde de phosphine avec l'une des lacunes électroniques de l'atome de magnésium. Après oxydation de la (2-bromophényl)diphénylphosphine commerciale par H_2O_2, l'oxyde de phosphine **100** a été isolé avec un rendement de 86%. Le réactif de Grignard **101** correspondant a été ensuite obtenu avec un rendement de 82% (**Schéma 18A)**. Cet organomagnésien **101** a été utilisé dans la réaction de $S_{RN}1$ sur le substrat **97**, toujours dans les conditions classiques du laboratoire[123] (**Schéma 18B**).

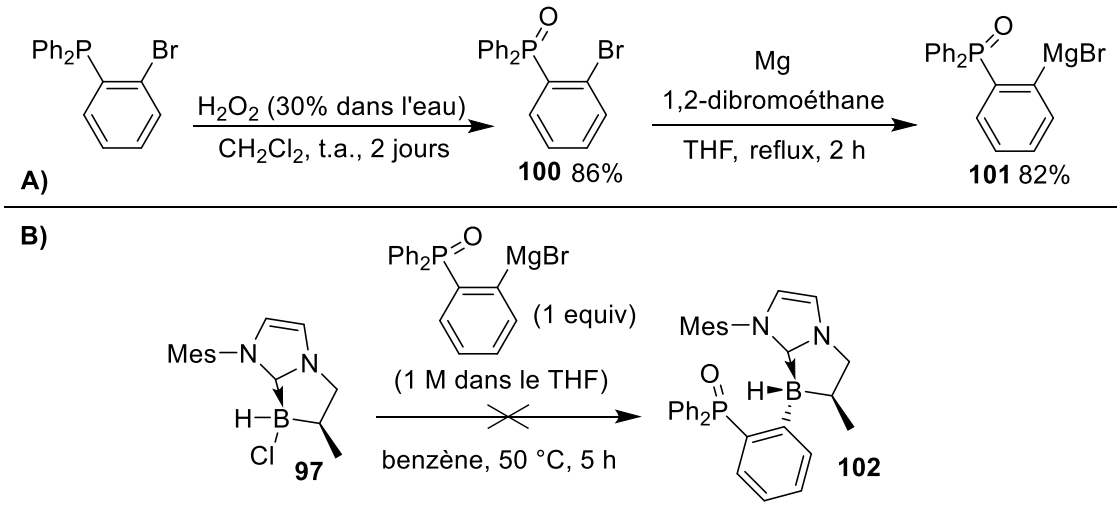


Schéma 18 : A)** Synthèse de l'organomagnésien **101** portant l'oxyde de diphénylphosphine ; **B)** Réaction de $S_{RN}1$ entre l'organomagnésien **101** et le NHC-borane mono-chloré **97.

Les spectres RMN ^{11}B et ^{1}H du brut réactionnel après évaporation des produits volatils montrent de nouveau une conversion totale du substrat **97**. Cependant aucun doublet dans la zone de -13 à -16 ppm qui correspondrait au produit attendu n'est observé. Plusieurs larges signaux sont observés respectivement à 4, -9, -19, et -38 ppm. Indiquant la formation d'un mélange de plusieurs produits inconnus contenant un

[123] C. Aupic, A. Abdou Mohamed, C. Figliola, P. Nava, B. Tuccio, G. Chouraqui, J.-L. Parrain, O. Chuzel, *Chem. Sci.* **2019**, *10*, 6524–6530.

atome de bore, mais sans la présence du produit désiré **102**, ni du borane « BH_2 » **99**. La RMN du phosphore ^{31}P montre quatre signaux : un signal large à 26 ppm correspondant à un ou plusieurs composés analogues de l'oxyde de phosphine de départ, deux signaux inconnus à environ 21 et 13 ppm, et un pic à -6 ppm correspondant au signal d'un produit analogue à la triphénylphosphine. De manière surprenante, une réduction de la fonction oxyde de phosphine en phosphine correspondante aurait eu lieu lors de cette expérience, possiblement induite par un hydrure provenant de l'atome de bore.

1.1.3. Conclusion

Les tentatives de fonctionnalisation de l'atome de bore avec un motif comportant une fonction phosphine ou oxyde de phosphine via la réaction de $S_{RN}1$ n'ont pas permis d'obtenir les boranes mono-fonctionnalisés correspondants. Malgré une conversion totale du substrat, plusieurs sous-produits borés et phosphorés sont observés en mélange. Et, dans le cas de la réaction de $S_{RN}1$ avec un réactif de Grignard comportant une fonction phosphine, le borane « BH_2 » **99** résultant d'une d'abstraction d'hydrogène par l'intermédiaire radical boryle est detecté. Il a été décidé par la suite de laisser de côté les organomagnésiens portant une fonction phosphine pour réaliser des essais avec des réactifs de Grignard contenant cette fois une fonction amine.

1.2. Fonctionnalisation avec des réactifs de Grignard comportant une fonction amine

1.2.1. Fonctionnalisation avec le motif 2,2,6,6-tétraméthylpiperidine

Le motif, 2,2,6,6-tétraméthylpiperidine, comme mentionné précédemment, est un motif amine encombré exploré par le groupe de Repo[124], et reconnu pour permettre le clivage d'H_2 dans plusieurs systèmes FLP intramoléculaires. Il a donc été envisagé de fonctionnaliser l'atome de bore des plateformes développées au laboratoire avec ce type de motif, via la réaction de $S_{RN}1$. La synthèse de la bromobenzylamine **103** (rendement 75%) a donc été réalisée selon les conditions du groupe de Repo, par réaction de S_N2 entre le dérivé halogéné **104** et la 2,2,6,6-tetramethylpiperidine (**Schéma 19A**). Le réactif de Grignard **105** correspondant est obtenu avec un rendement de 86%.

[124] V. Sumerin, F. Schulz, M. Atsumi, C. Wang, M. Nieger, M. Leskelä, T. Repo, P. Pyykkö, B. Rieger, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 14117–14119.

Cet organomagnésien **105** a ensuite été mis en présence des NHC-boranes mono-chlorés **97** et **106**, dans les conditions classiques de la réaction de $S_{RN}1$ développées au laboratoire[125] (**Schéma 19B**).

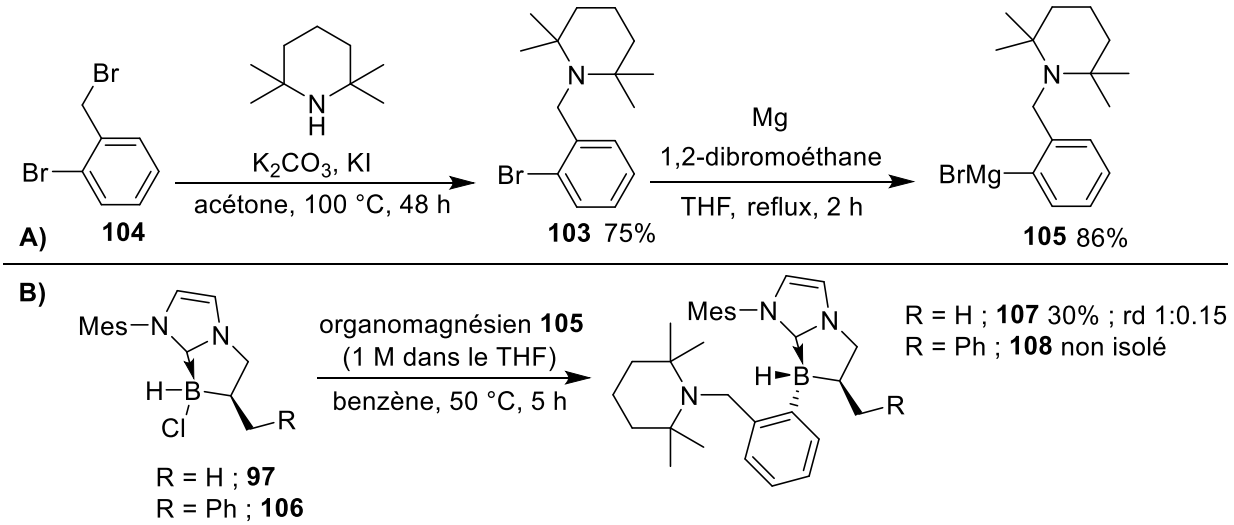


Schéma 19 : ***A)*** *Synthèse de l'organomagnésien **105** correspondant au motif 2,2,6,6-tétraméthylpipéridine ;* ***B)*** *Réaction de $S_{RN}1$ entre l'organomagnésien **105** et les NHC-boranes mono-chlorés **97** et **106.***

Les RMN ^{1}H et ^{11}B du brut réactionnel après évaporation des produits volatils montrent une conversion totale des substrats **97** et **106**. De plus, la RMN du bore révèle deux doublets respectivement à -15,4 ppm et -16,1 ppm qui pourraient correspondre aux produits mono fonctionnalisés **107** et **108** attendus.

Le produit **107** brut a été trituré après évaporation dans le pentane à chaud et extrait dans la phase pentane. Une purification sur colonne chromatographique sur alumine basique a été réalisée ensuite, permettant d'isoler le produit **107** avec un rendement modéré de 30% et une excellente stéréosélectivité (rd 1 : 0,15).

Pour le produit **108**, un premier échantillon du mélange brut a été trituré dans le dichlorométhane, puis filtré. Une tentative de purification du filtrat contenant le produit **108** brut par colonne chromatographique sur gel de silice (éther de pétrole/dichlorométhane ; 1:1) a ensuite été réalisée. Cependant, ce produit semble se dégrader sur silice et rien n'a pu être récupéré excepté des produits de dégradation en sortie de colonne.

Un second échantillon du produit **108** brut a été dissous dans le dichlorométhane et placé sous agitation avec du charbon actif pendant 1 h environ. Après évaporation du filtrat, le produit brut **108** a ensuite été lavé avec du pentane, sans succès. Une tentative de purification par colonne chromatographique sur alumine basique a ensuite été réalisée (éther de pétrole/acétate d'ethyle ; 9:1). Malheureusement, malgré l'élimination

[125] C. Aupic, A. Abdou Mohamed, C. Figliola, P. Nava, B. Tuccio, G. Chouraqui, J.-L. Parrain, O. Chuzel, *Chem. Sci.* **2019**, *10*, 6524–6530.

de plusieurs sous-produits dans l'opération, une impureté persiste et coélue avec le produit désiré **108**. Il a été impossible d'isoler **108**, même si la RMN du produit brut après colonne et la spectroscopie de masse prouvent qu'il a bien été formé.

Cette stratégie semble donc fonctionner pour les réactifs de Grignard comportant des fonctions amines, et il a donc été envisagé de poursuivre en étudiant la fonctionnalisation de l'atome de bore par d'autres motifs aminés.

1.2.2. Fonctionnalisation par le motif diméthylamine

Le motif diméthylamine est également un motif connu dans la littérature pour être incorporé dans des systèmes FLP permettant l'activation et la dissociation du dihydrogène[126]. La fonctionnalisation des NHC-boranes développés au sein du laboratoire par ce type de motif pourrait donc être intéressante. Le réactif de grignard **109** (rendement 83%) correspondant au groupement benzène *o*-diméthylamine a donc été synthétisé à partir de la 2-bromo-*N,N*-diméthylaniline commerciale (**Schéma 20A**). Cet organomagnésien **109** a ensuite été mis en présence du NHC-borane mono-chloré **97** dans les conditions optimisées[127] de $S_{RN}1$ (**Schéma 20B**).

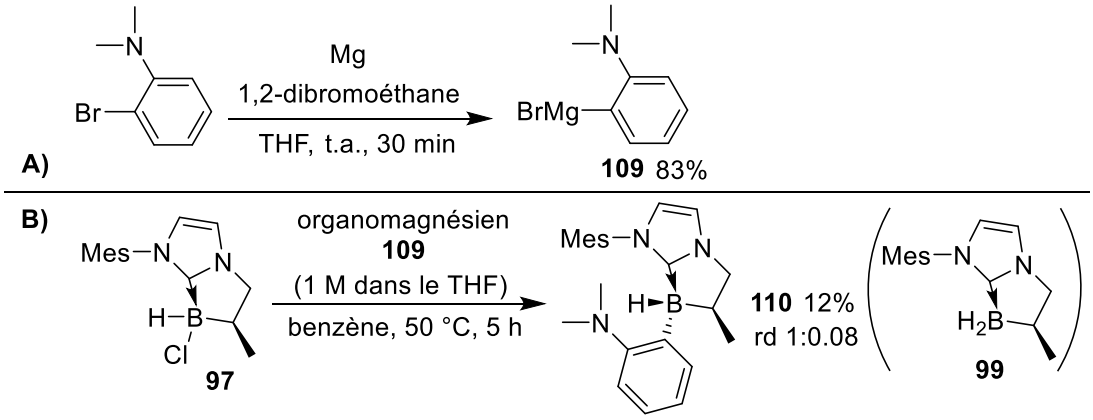


Schéma 20** : **A)** Synthèse de l'organomagnésien **109** portant le motif diméthylamine ; **B)** Réaction de $S_{RN}1$ entre l'organomagnésien **109** et le NHC-borane mono-chloré **97.

Les RMN ^{1}H et ^{11}B du brut réactionnel après évaporation des produits volatils montrent une conversion partielle du substrat **97**. Un mélange de plusieurs produits correspondant à cinq larges signaux est observé en RMN du bore. Deux larges signaux aux alentours de 1 et -19 ppm correspondent à des produits non-identifiables, un large signal à -8 ppm correspond au borane mono-chloré de départ **97**, un signal mal résolu à environ -16 ppm pourrait correspondre au produit attendu **110**, et pour finir un triplet à -23 ppm signale la présence du borane « BH_2 » **99**. Cela signifie qu'une réaction parasite

[126] K. Chernichenko, M. Nieger, M. Leskelä, T. Repo, *Dalton Trans.* **2012**, *41*, 9029.
[127] C. Aupic, A. Abdou Mohamed, C. Figliola, P. Nava, B. Tuccio, G. Chouraqui, J.-L. Parrain, O. Chuzel, *Chem. Sci.* **2019**, *10*, 6524–6530.

correspondant à l'abstraction d'un hydrogène par l'intermédiaire radical boryle, qui n'avait pas été observée jusqu'à présent pour les réactifs de Grignard contenant une fonction amine, a lieu dans ce cas.

Le mélange brut a été filtré sur alumine basique, élué avec du dichlorométhane, puis évaporé. Le résidu a ensuite été analysé en spectroscopie RMN. Après cette opération trois signaux sont observés en RMN du bore, notamment un grand doublet, suivi d'un petit, respectivement à -14.3 ppm et -16.5 ppm, vraisemblablement attribué aux deux diastéréomères du produit désiré **110**. Le dernier signal observé à -23 ppm, correspond au borane « BH_2 » **99**. La RMN du proton corrobore bien la présence de ces composés, ainsi que d'autres sous-produits ne contenant pas d'atome de bore. Une colonne chromatographique sur alumine basique a été réalisée (pentane 100% jusqu'à pentane/dichlorométhane 1:1), pour séparer **110** et **97**. Après colonne, un lavage du produit solide obtenu avec un minimum de pentane permet l'obtention d'une fraction pure du produit désiré **110** avec un rendement de 12% et une excellente stéréosélectivité (rd 1 : 0.08). Une optimisation sera donc nécessaire, tant des conditions réactionnelles que du système de purification, pour augmenter le rendement en produit mono fonctionnalisé **110**.

1.2.3. Fonctionnalisation par le motif diphénylamine

Les systèmes FLP contenant le motif diphénylamine ont permis l'activation d'H_2O et d'HCl[128], mais à notre connaissance, aucun rapport ne mentionne l'activation d'H_2. La fonctionnalisation des NHC-boranes développés au sein du laboratoire avec ce type de motif a tout de même été envisagée, ne serait-ce que pour étudier l'étendue de la réaction de $S_{RN}1$ avec différents réactifs de Grignard contenant la fonction amine. Le réactif de Grignard **111** correspondant a été obtenu avec un rendement de 67% à partir de la 2-bromo-*N,N*-diphenylaniline commerciale (**Schéma 21A**). Ce réactif de Grignard **111** a ensuite été mis en présence du NHC-borane mono-chloré **97**, toujours dans les conditions optimisées[129] de $S_{RN}1$ (**Schéma 21B**).

[128] R. Roesler, W. E. Piers, M. Parvez, *J. Organomet. Chem.* **2003**, *680*, 218–222.

[129] C. Aupic, A. Abdou Mohamed, C. Figliola, P. Nava, B. Tuccio, G. Chouraqui, J.-L. Parrain, O. Chuzel, *Chem. Sci.* **2019**, *10*, 6524–6530.

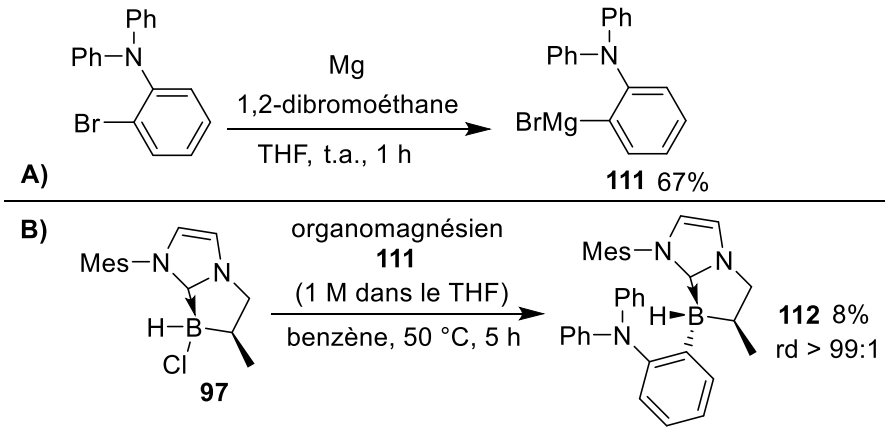


Schéma 21 : A) *Synthèse de l'organomagnésien **111** contenant le motif diphénylamine ;* ***B)*** *Réaction de $S_{RN}1$ entre l'organomagnésien **111** et le NHC-borane mono-chloré **97.***

Après évaporation des produits volatils, les expériences RMN ^{1}H et ^{11}B du brut réactionnel ont été réalisées. Une conversion totale du substrat est observée, ainsi qu'un doublet à -15 ppm correspondant vraisemblablement au borane mono fonctionnalisé **112** attendu. Une trituration du résidu dans la triéthylamine, puis l'évaporation du surnageant donne un produit brut sous la forme d'un solide jaune. Ce brut réactionnel a été ensuite purifié par colonne chromatographique sur alumine basique (pentane/dichlorométhane 8:2). Malheureusement, le produit désiré **112** semble se dégrader dans le processus. Le produit n'étant toujours pas pur, un lavage dans un minimum de pentane a ensuite permis d'isoler une fraction de produit désiré **112** avec un faible rendement de 8% mais une excellente diastéréosélectivité (rd > 99:1). Une optimisation de la méthode de purification de ce produit sera donc nécessaire à l'avenir.

1.2.4. Conclusion

Les expériences menées pour fonctionnaliser l'atome de bore avec un motif comportant une fonction amine via la réaction de $S_{RN}1$, ont permis d'obtenir les boranes mono-fonctionnalisés **107**, **110**, et **112**. L'obtention de ce type de dérivés constitue un succès en terme de défi synthétique. Par cette méthode, trois espèces ambiphiles ont été obtenues. Elles comportent deux centres stéréogènes controlés, l'un au niveau de l'atome de bore, l'autre en position α de celui-ci, avec une excellente stéréosélectivité et des rapports diastéréomériques supérieurs à 1:0.15. A l'exception du composé **110**, on observe à chaque fois une conversion totale du substrat monochloré **97**. Les rendements obtenus varient de faibles à modérés, atteignant un maximum de 30% pour le composé **107**, et pourraient être améliorés par une optimisation des conditions réactionnelles pour le composé **110**, et des méthodes de purification pour tous ces composés.

2. Fonctionnalisation de l'atome de bore par réaction d'hydroboration ou de borylation radicalaire

2.1. Préambule

Une autre méthode de fonctionnalisation de l'atome de bore sur les structures développées au sein du laboratoire, par des motifs comportant une base de Lewis, pourrait consister en une réaction d'hydroboration ou de borylation radicalaire. La fonctionnalisation par une de ces deux méthodes pourrait être réalisée soit avant l'étape de cyclisation énantiosélective (sur un NHC-borane « BH_3 »), soit après (sur un NHC borane « BH_2 ») (**Figure 22**). Pour cette étude, nous avons choisi de nous concentrer sur la vinylphosphine **113** (composé insaturé comportant une base de Lewis), qui conduirait au composé cible monofonctionnalisé **114**.

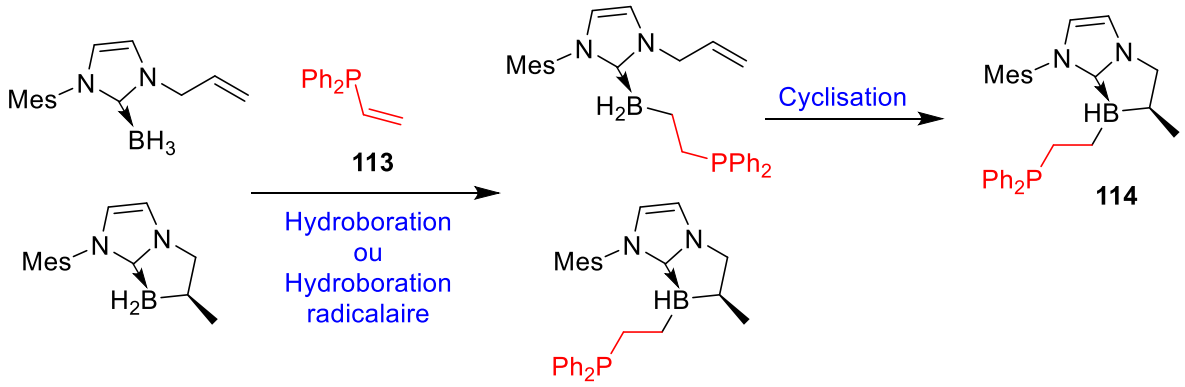


***Figure 22** : Stratégies envisagées pour l'obtention des NHC-boranes monofonctionnalisés **114**.*

2.2. Hydroboration

La réaction d'hydroboration dans les conditions classiques de la littérature[130] a donc été testée sur deux substrats, le NHC-borane non cyclisé **116**, et le NHC-borane « BH_2 » cyclisé **117**, avec la vinyldiphénylphosphine comme composé insaturé (**Schéma 22**).

[130] A. Andreou, M. Leskes, P. G. Jambrina, G. J. Tustin, C. P. Grey, E. Rosta, O. A. Scherman, *Chem. Sci.* **2015**, *6*, 6262–6269.

Dans ces conditions, aucune conversion des composés initiaux n'a été observée. Les réactions ont également été testées à reflux du THF, sans plus de résultats.

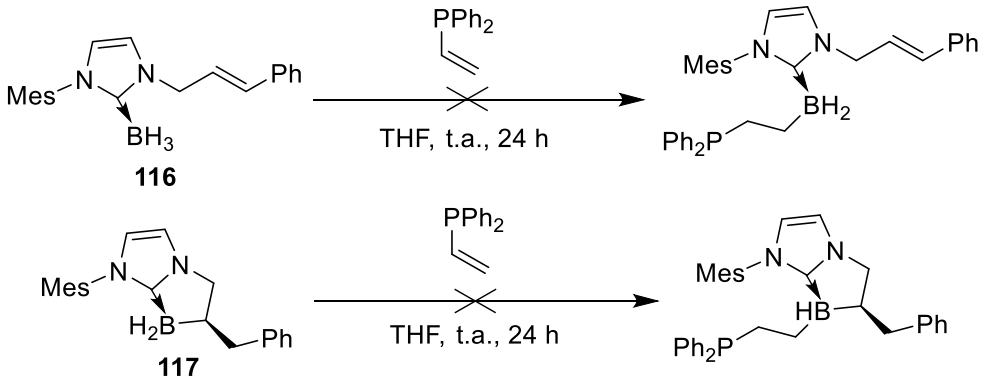


Schéma 22 : *Réaction d'hydroboration entre les NHC-boranes cyclisés et non cyclisés et la vinyldiphénylphosphine.*

2.3. Borylation radicalaire

Au vu de l'absence de réactivité du substrat **117** dans les conditions d'hydroboration classiques, il a été envisagé de fonctionnaliser l'atome de bore via une réaction de borylation radicalaire. En se basant sur une publication du groupe de Wang[131], la méthode consisterait à générer un radical boryle **118**, à partir du borane **117**, activé par l'AIBN comme initiateur radicalaire. Ce radical boryle **118**, se recombinerait ensuite sur le composé insaturé, formant l'intermédiaire radicalaire **119**. Ce radical **119** pourrait abstraire un hydrogène provenant du thiophénol, générant le borane fonctionnalisé **120** désiré, et le radical thiyl correspondant, qui initierait ensuite le cycle suivant en réagissant avec un autre équivalent de substrat **117**, reformant le radical boryle **118**, et régénérant le thiophénol initial (**Figure 23**).

[131] S.-C. Ren, F.-L. Zhang, A.-Q. Xu, Y. Yang, M. Zheng, X. Zhou, Y. Fu, Y.-F. Wang, *Nat. Commun.* **2019**, *10*, 1934.

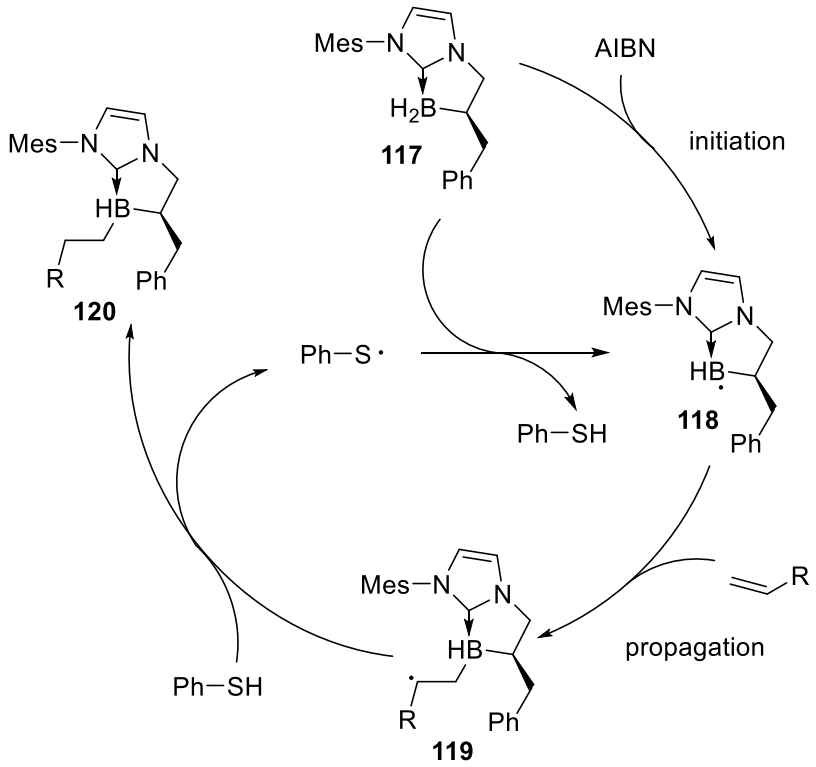


***Figure 23** : Mécanisme envisagé pour la borylation radicalaire du substrat **117** en présence d'un composé insaturé par la méthode de Wang.*

La réaction de borylation radicalaire selon la méthode du groupe de Wang a donc été réalisée sur le substrat **117**, avec la vinyldiphénylphosphine comme composé insaturé (**Schéma 23**). Une conversion du substrat **117** équivalent à environ 18% a été observée dans ces conditions, mais le composé formé correspond au produit **122**, résultant de la formation d'une liaison B-S, à partir du radical boryle et d'un radical thiyle, au cours de la réaction. Le composé désiré **123** n'a pas été formé.

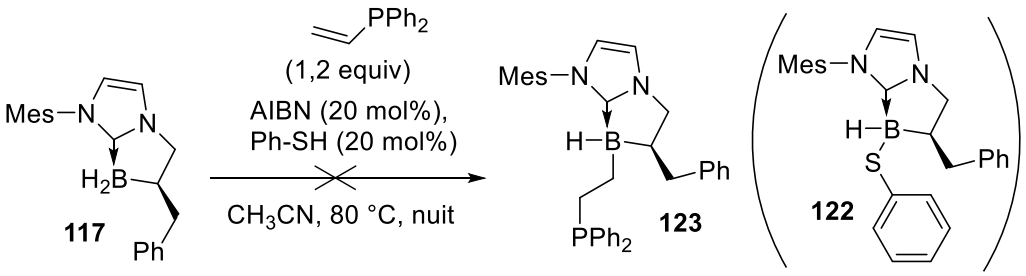


***Schéma 23** : Réaction de borylation radicalaire entre le NHC-borane cyclisé **117** et la diphénylvinylphosphine.*

2.4. Formation d'une liaison B-S

La partie précédente a démontré que la réaction de borylation radicalaire entre un substrat NHC-borane « BH_2 » **117** et 0,02 équivalents de thiophénol et d'AIBN permet l'obtention d'un NHC-borane monofonctionnalisé **122** par le motif thiophényle via la création d'une liaison bore-soufre par couplage des radicaux thiyle et boryle. La fonctionnalisation de l'atome de bore par un motif 2-(diphénylphosphine)thiophényle en utilisant cette méthode a donc été envisagée. Dans un premier temps, la synthèse de l'*o*-(diphenylphosphine)thiophénol **124** a été réalisée en utilisant la méthode du groupe de Block[132] (**Schéma 24A**). L'ortho- lithiation du thiophénol **125** a donc été réalisée. En présence de deux équivalents de *n*-butyllithium et de TMEDA dans le cyclohexane, le 2-(lithio)-thiophénolate **126** est formé, complexé à la TMEDA. La chlorodiphenylphosphine est ensuite ajoutée *in situ*, et après traitement et colonne chromatographique sur gel de silice (pentane/dichlorométhane ; 9:1 à 8:2), l'*o*-(diphenylphosphine)thiophénol **124** a été obtenu avec un rendement modéré de 20%. Cependant, cette manipulation n'est pas reproductible, et de manière surprenante, sur six essais réalisés, dont deux en boîte à gants, seul le premier a fonctionné.

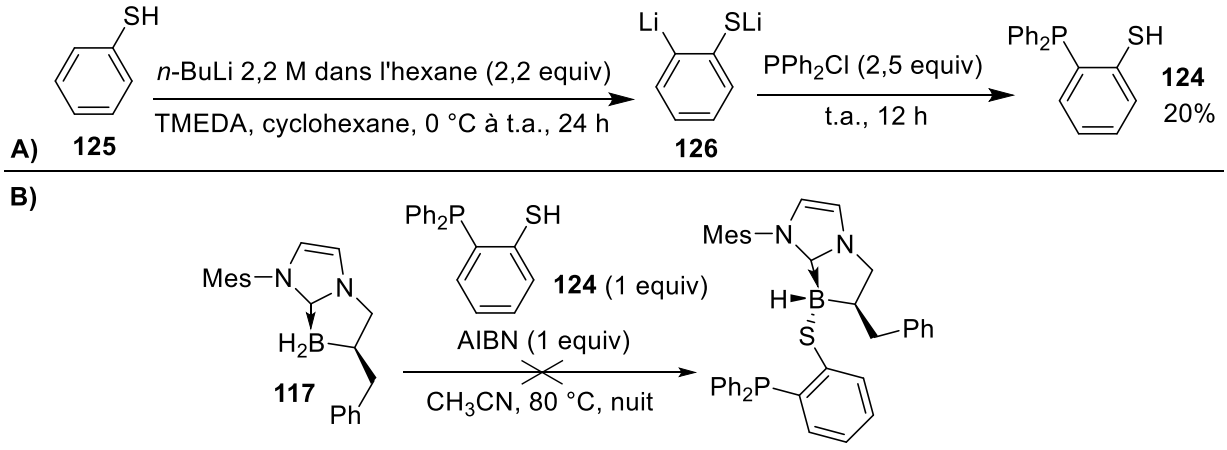


***Schéma 24** : **A)** Synthèse de l'o-(diphenylphosphine)thiophénol **124**; **B)** Réaction entre le NHC-borane **117** et **124** dans les conditions de borylation radicalaire.*

Par la suite, 1 équivalent d'*o*-(diphenylphosphine)thiophénol a donc été mis en présence du NHC-borane **117**, et de 1 équivalents d'AIBN, dans les conditions de borylation radicalaire permettant la création d'une liaison bore-soufre (**Schéma 24B**). Cependant, malgré une totale conversion du substrat **117**, seuls des produits de dégradation ont été observés.

Au laboratoire, une méthode de fonctionnalisation des NHC-boranes via la création d'une liaison bore soufre, par réaction radicalaire avec des composés disulfures a été

[132] R. Roesler, W. E. Piers, M. Parvez, *J. Organomet. Chem.* **2003**, *680*, 218–222.

développée et optimisée[133] (**Schéma 25A**). Le mécanisme impliqué serait similaire à celui décrit par le groupe de Curran[134] (**Figure 24**). L'initiation de la réaction se ferait par décomposition thermique du disulfure **127** en radicaux thiyles correspondants. Le NHC-borane **99** réagirait ensuite avec l'un des radicaux thiyles qui abstrairait un atome d'hydrogène de l'atome de bore, générant le radical boryle correspondant **128**, ainsi que du thiophénol. Le radical boryle **128** réagirait pour finir avec le disulfure de départ **127**, donnant le NHC-borane monofonctionnalisé **129** et régénérant un radical thiyle.

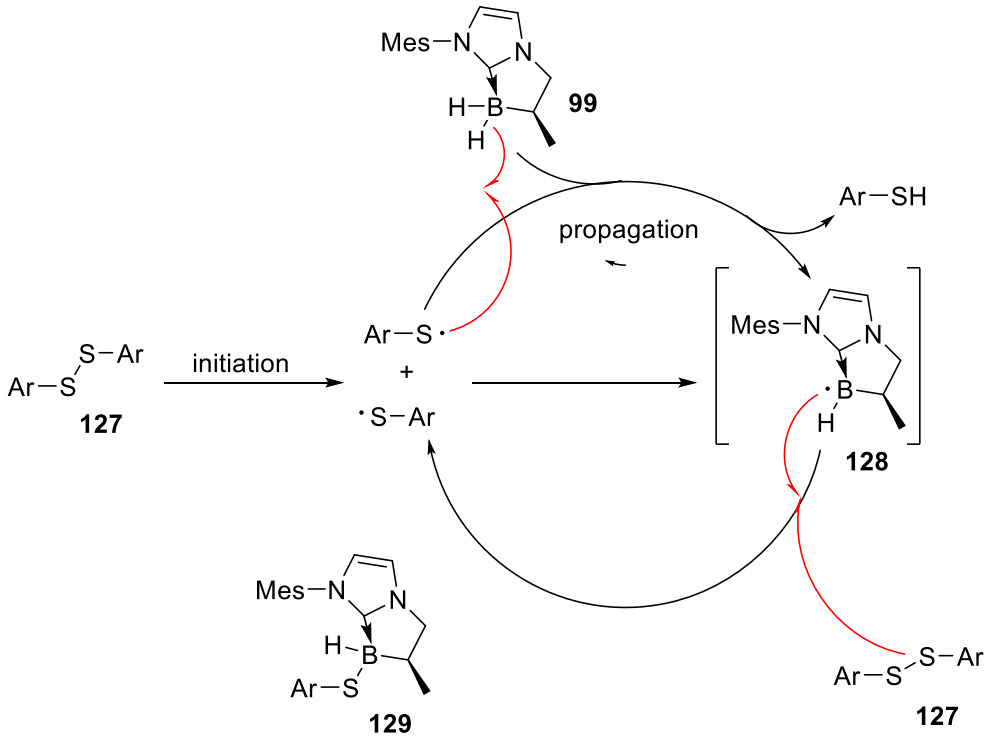


Figure 24 : *Mécanisme envisagé pour la réaction radicalaire entre le disulfure **127** et le NHC-borane **99**.*

La synthèse du disulfure phosphoré correspondant au phospho-thiol **124** a été menée. Cependant ces essais n'ont pas permis d'isoler le composé disulfure ciblé. Celui-ci a systématiquement été obtenu en mélange avec le disulfure phosphoré **130**, dont la fonction phosphine est oxydée. La synthèse du composé disulfure **130** comportant une fonction oxyde de phosphine a donc été directement réalisée (**Schéma 25B**), via l'oxydation du phosphothiol **124** par $NaIO_4$ selon la méthode du groupe de Seki[135]. Ce composé a par la suite été mis en présence d'un équivalent du NHC-borane **99,** dans les conditions optimisées au sein du laboratoire pour ce type de réaction (**Schéma 25C**). De

[133] C. Aupic, A. Abdou Mohamed, C. Figliola, P. Nava, B. Tuccio, G. Chouraqui, J.-L. Parrain, O. Chuzel, *Chem. Sci.* **2019**, *10*, 6524–6530.

[134] X. Pan, A.-L. Vallet, S. Schweizer, K. Dahbi, B. Delpech, N. Blanchard, B. Graff, S. J. Geib, D. P. Curran, J. Lalevée, E. Lacôte, *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 10484–10491.

[135] T. Imamoto, E. Hirakawa, Y. Yamanoi, T. Inoue, K. Yamaguchi, H. Seki, *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 7697–7700.

manière surprenante, aucune conversion n'est observée après 7 jours, alors que la même réaction avec des composés disulfures ne comportant pas de fonction oxyde de phosphine permet d'obtenir le composé monofonctionnalisé **131** avec un rendement de 42%, une excellente diastéréosélectivité (dr 94:6), et une conversion totale du substrat **99** après 3 jours (**Schéma 25A**).

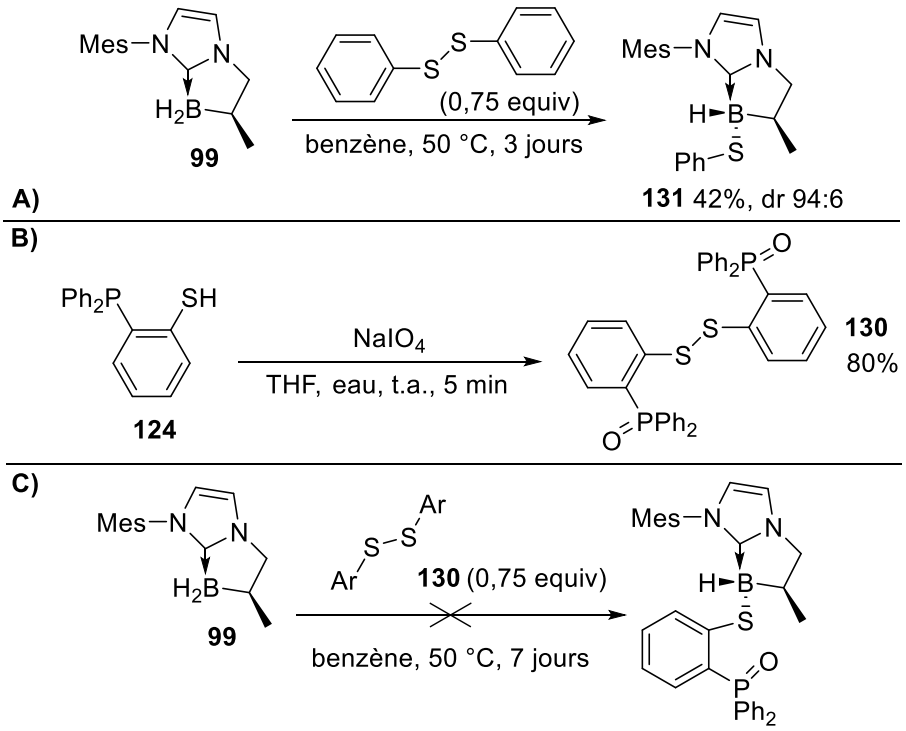


Schéma 25** : **A)** Réaction radicalaire entre le NHC-borane **99** et le 1,2-diphenyldisulfane; **B)** Réaction d'oxydation du phosphothiol **124** conduisant au disulfure phosphoré **130**; **C)** Réaction radicalaire entre le NHC-borane **99** et le disulfure phosphoré **130.

Pour finir, la création de la liaison bore-soufre a été envisagée par réaction de $S_{RN}1$. A partir de l'*o*-(diphenylphosphine)thiophénol **124**, mis en présence d'un équivalent de bromure d'éthylmagnésium, le thiolate de magnésium **132** correspondant est formé quantitativement (**Schéma 26**). Ce réactif de Grignard a ensuite été mis en présence du substrat mono-chloré **97**, dans les conditions classiques[136] de la réaction de $S_{RN}1$. L'expérience RMN du ^{11}B réalisée sur le mélange brut après évaporation des produits volatils, montre un signal mal résolu dans la zone correspondant au produit attendu **133**, et une conversion totale du substrat de départ **97**. Une chromatographie sur colonne de gel de silice (pentane/dichlorométhane ; 6:4) a été réalisée sur ce résidu, permettant d'isoler une fraction du produit désiré **133** sous la forme d'un seul diastéréomère, mais co-éluant avec un sous-produit de structure inconnue. Ce sous-produit semble également correspondre à un NHC-borane monofonctionnalisé, car le large signal à -13 ppm observé en RMN du bore s'apparente à un chevauchement de

[136] C. Aupic, A. Abdou Mohamed, C. Figliola, P. Nava, B. Tuccio, G. Chouraqui, J.-L. Parrain, O. Chuzel, *Chem. Sci.* **2019**, *10*, 6524–6530.

deux doublets : celui du produit désiré et celui du produit inconnu. La RMN du phosphore montre un unique pic, à -13,36 ppm, indiquant la présence d'une seule espèce contenant un atome de phosphore. Malheureusement, en raison de la non-reproductibilité du protocole d'accès à la phosphine **124** de départ, nous n'avons pas été en mesure de répéter cette expérience, et d'optimiser la formation du composé **133**.

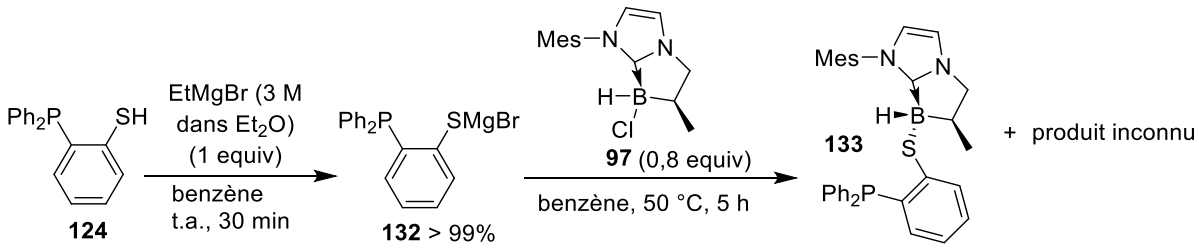


Schéma 26** : Réaction de $S_{RN}1$ entre le thiolate de magnésium **132** et le NHC-borane mono-chloré **97.

2.5. Conclusion

Dans cette partie, plusieurs méthodes et stratégies de fonctionnalisation de l'atome de bore ont été mises en œuvre.

La fonctionnalisation des plateformes du laboratoire par réaction d'hydroboration avec un composé insaturé dans les conditions classiques n'a permis aucune conversion.

La fonctionnalisation par la méthode de borylation radicalaire ne fonctionne pas avec les composés insaturés, mais permet la formation d'un borane monofonctionnalisé par création d'une liaison bore-soufre avec le thiophénol. Malheureusement, dans les mêmes conditions en utilisant un thiophénol portant une fonction phosphine, la fonctionnalisation attendue n'est pas obtenue.

La fonctionnalisation par réaction radicalaire avec un composé disulfure portant une fonction oxyde de phosphine n'a donné aucune conversion

La fonctionnalisation par réaction de $S_{RN}1$ entre un NHC-borane monochloré et un thiolate de magnésium comportant une fonction phosphine permet la formation du produit attendu, cependant il a été impossible d'isoler celui-ci.

3. Conclusion du chapitre

Au cours de ce chapitre, trois grandes méthodes de fonctionnalisation de l'atome de bore ont été abordées.

La fonctionnalisation par la méthode de $S_{RN}1$ semble être la plus prometteuse, bien que son étendue soit limitée en termes de groupements fonctionnels. Si les résultats attendus n'ont pas été obtenus avec des réactifs de Grignard portant une fonction phosphine, quatre composés mono-fonctionnalisés ont néanmoins été obtenus avec des organomagnésiens contenant une fonction amine, et une excellente diastéréosélectivité. Trois d'entre eux ont été purifiés avec succès, ce qui représente un défi synthétique majeur (***Figure 25***). Malgré des rendements modérés et des conditions de purification difficiles, cette stratégie semble prometteuse. Une optimisation des conditions réactionnelles et des méthodes de purification est envisageable à l'avenir pour améliorer cette approche.

Les méthodes de fonctionnalisation par les réactions d'hydroboration et de borylation radicalaire n'ont pas permis d'accéder aux composés mono-fonctionnalisés recherchés.

La création d'une liaison bore-soufre n'a pas non plus permis d'accéder aux composés visés. La réaction radicalaire avec les disulfures ne semble pas fonctionner lorsque ceux-ci portent une fonction phosphine. Cependant, la réaction de $S_{RN}1$ des NHC boranes mono-chlorés avec un thiolate de magnésium portant une fonction phosphine, permet bien la fonctionnalisation au niveau de l'atome de bore par le motif recherché. En revanche, celle-ci est limitée par la non-reproductibilité de la synthèse du composé soufré de départ, et par les conditions de purification du produit fonctionnalisé. Cette dernière stratégie pourrait être envisagée avec des composés soufrés comportant une fonction amine.

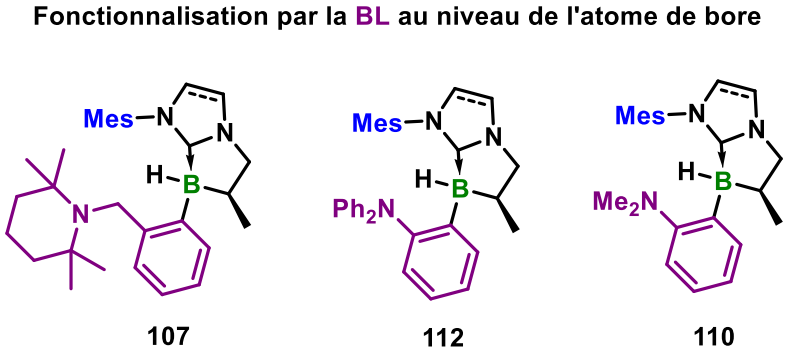
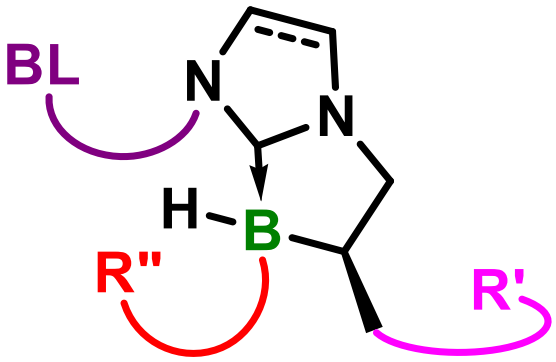


***Figure 25** : NHC-boranes ambiphiles obtenus dans ce chapitre.*

Chapitre IV
Synthèse de NHC-boranes ambiphiles par fonctionnalisation de l'imidazole



Ce chapitre est consacré à la synthèse de pré-catalyseurs NHC-boranes ambiphiles **138**, fonctionnalisés par la base de Lewis au niveau de l'imidazole (**Figure 26**). Les deux motifs ciblés pour la base de Lewis seront les mêmes que ceux du chapitre précédent, connus pour permettre l'activation de H_2 : les motifs diphénylphosphine et 2,2,6,6-tétraméthylpipéridine. Plusieurs types de liens rigides ont été envisagés, pour commencer, la base de Lewis pourrait être placée en position *ortho* (benzènique ou benzylique) par rapport à l'imidazole d'un cycle aromatique (**Figure 26, voie A**) ou bien reliée par une chaine aliphatique de deux atomes de carbone (**Figure 26, voie B**). Ces deux liens donneraient lieu, si la formation de l'adduit de Lewis avec le borénium est possible, à la formation de cycles à six (BL en position *ortho* sur un cycle ou sur la chaine aliphatique), ou à sept chainons (BL en position benzylique sur un cycle). Les deux liens envisagés impliquent deux voies de synthèse qui diffèrent par les premières étapes. Pour les NHC boranes comportant une base de Lewis sur un cycle aromatique, l'imidazole sera synthétisé directement à partir de l'aniline portant la base de Lewis d'intérêt, permettant ensuite la formation du sel d'imidazolium correspondant (**Figure 26, voie A**). En revanche, ceux comportant une base de Lewis sur une chaine aliphatique, le sel d'imidazolium sera directement obtenu par réaction entre le dérivé halogéné contenant la base de Lewis désirée et l'allylimidazole commercial (**Figure 26, voie B**). Les étapes suivantes seront celles de la voie de synthèse classique des NHC boranes mono-fonctionnalisés développée au laboratoire : génération du NHC-borane à partir du sel d'imidazolium, cyclisation intramoléculaire énantiosélective, mono-chloration puis fonctionnalisation de l'atome de bore par $S_{RN}1$.

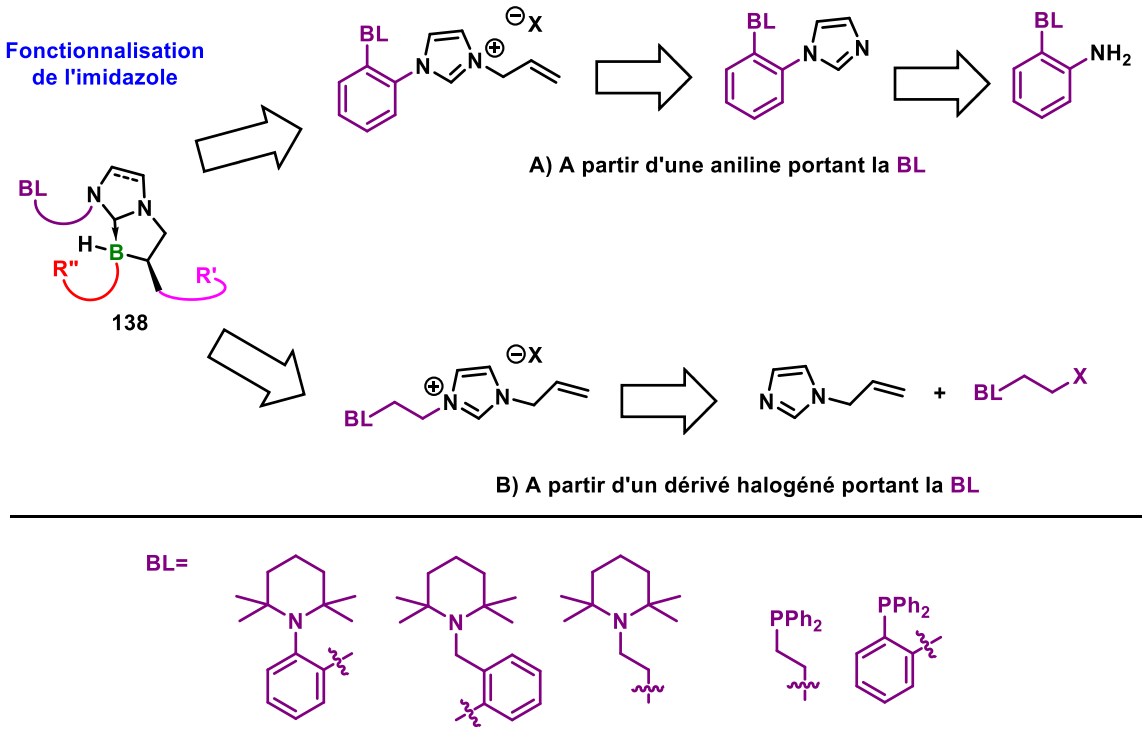


Figure 26 *: Voies envisagées pour la fonctionnalisation N-imidazole des NHC boranes par la base de Lewis.*

1. Fonctionnalisation avec une phosphine comme partenaire base de Lewis

1.1. Synthèse de NHC-boranes avec la fonction phosphine libre

Dans un premier temps, l'incorporation de la fonction d'intérêt diphénylphosphine au sein des structures NHC du laboratoire a été explorée. Il a donc été envisagé de fonctionnaliser l'atome d'azote de l'imidazole avec le motif 2-(diphenylphosphine)éthyle. L'halogénophosphine **139** a été obtenue avec un rendement de 46% en faisant réagir un équivalent de $KPPh_2$ avec un excès de dichloroéthane selon la méthode de Mirkin[137]. La S_N2 de l'allylimidazole sur cette halogénophosphine **139** permet ensuite d'accéder au sel d'imidazolium **140** quantitativement (

Schéma *27*).

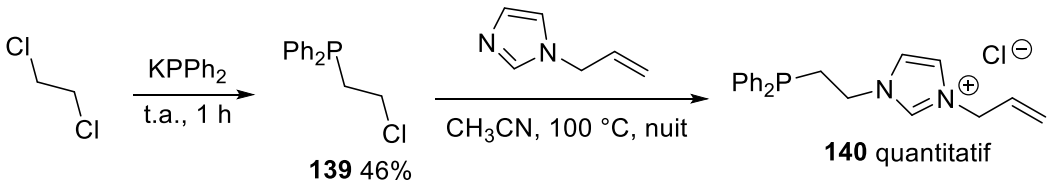


***Schéma 27** : Synthèse en trois étapes du sel d'imidazolium **140** portant le motif 2-(diphenylphosphine)éthyle.*

Le sel d'imidazolium **140** a ensuite été engagé dans l'étape suivante de génération du NHC-borane **141** correspondant. Un premier essai utilisant le protocole classique développé au laboratoire a été réalisé[138] (**Schéma 28A**). Cependant, de manière surprenante, seuls des produits de dégradation ont été observés avec cette méthode. Une autre procédure développée par le groupe de Bontemps[139], connue pour permettre la génération de NHC-boranes à partir de sels d'imidazolium contenant deux motifs phosphines libres a été ensuite mise en œuvre (**Schéma 28B**). Le sel **140** a été mis en présence de 1,4 équivalents de KHMDS et agité à température ambiante dans le toluène pendant 45 minutes. Puis, 1,3 équivalents de complexe triméthylamine•borane ont été

[137] H. J. Yoon, J. Kuwabara, J.-H. Kim, C. A. Mirkin, *Science* **2010**, *330*, 66–69.
[138] M. Toure, O. Chuzel, J.-L. Parrain, *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 17892–17895.
[139] A. Camy, L. Vendier, C. Bijani, I. Fernández, S. Bontemps, *Inorg. Chem.* **2023**, *62*, 9035–9043.

ajoutés au mélange en boite à gants, et l'ensemble a été chauffé à 90°C pendant 45 minutes. Le NHC-borane désiré **141** a été formé avec succès, néanmoins en mélange avec le NHC-borane **142** dont la fonction phosphine est protégée par BH_3, et plusieurs autres produits phosphorés inconnus. Une tentative a été réalisée en utilisant un seul équivalent de triméthylamine•borane pour pallier la formation de **142**, mais le même résultat a été observé. Une purification par chromatographie sur colonne de gel de silice a été effectuée (pentane/dichlorométhane ; 6:4), cependant les produits **141** et **142** coéluent et n'ont pu être séparés. Le rendement a été calculé sur la base du mélange obtenu et s'élève à environ 53%. Cette manipulation n'a cependant pas été reproductible sur quatre essais. Nous n'avons pas tenté de déprotéger la phosphine, et le mélange a été engagé directement dans la réaction de cyclisation décrite ci-après.

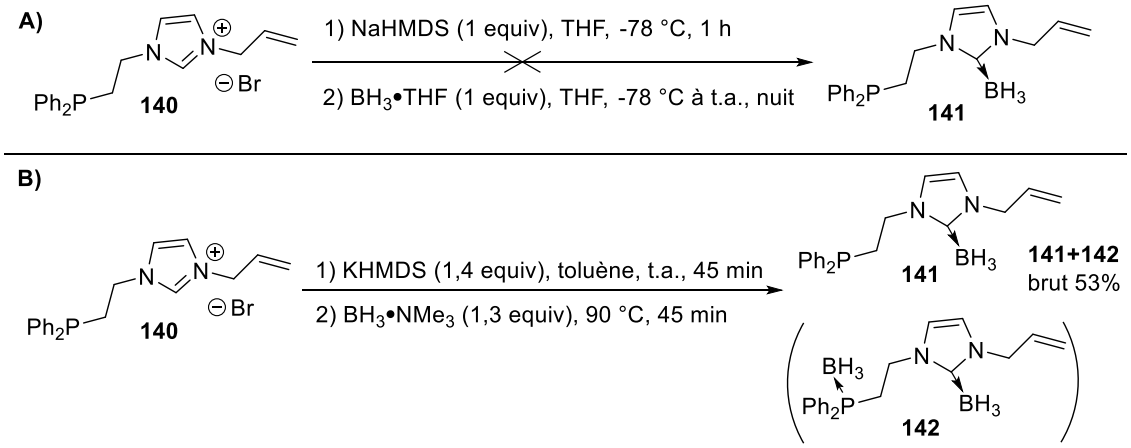


Schéma 28 : A) *Essai de synthèse de NHC-borane portant une fonction phosphine par la méthode du laboratoire ;* ***B)*** *Essai de synthèse de NHC-borane portant une fonction phosphine via la méthode de Bontemps*.

La réaction d'hydroboration énantiosélective dans les conditions optimisées au laboratoire[140] a été tentée sur le mélange des NHC-boranes **141**et **142** en vue d'obtenir les NHC-boranes cyclisés **143** et **144** (**Schéma 29**). Cependant, aucun composés recherchés **143** et **144** n'a été obtenu, seule une très faible conversion des substrats **141** et **142** a été observée, conduisant principalement à des produits de dégradation. La fonction phosphine semble donc empêcher la réaction de se produire, et aucune cyclisation du substrat dont la phosphine est protégée par un borane n'est constatée non plus. Il est probable que la fonction phosphine libre empoisonne le catalyseur au rhodium, inhibant ainsi la réaction.

[140] M. Toure, O. Chuzel, J.-L. Parrain, *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 17892–17895.

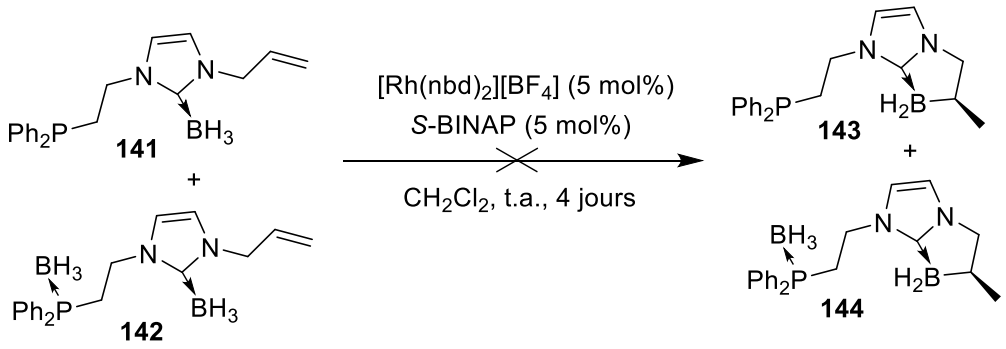


Schéma 29 : *Essai d'hydroboration énantiosélective sur un NHC-borane portant une fonction phosphine.*

Un autre motif envisagé pour fonctionnaliser l'atome d'azote de l'imidazole est le motif benzène *o*-diphénylphosphine. Un essai de synthèse d'un imidazole *N*-substitué par ce groupement a été réalisé selon la méthode de Chauvin[141]. A partir du phényle imidazole, une réaction d'ortholithiation, suivie de l'addition de l'organolithien obtenu sur la chloro-diphénylphosphine, a permis d'isoler le produit **145** avec un faible rendement de 10% (**Schéma 30A**). L'étape suivante a consisté en la synthèse du sel d'imidazolium **146**. Pour cela, le phospho-imidazole **145** a été mis en présence de bromure d'allyle. Cependant, au terme de cette réaction, le sel de phosphonium **147** a été obtenu à la place du sel d'imidazolium **146** désiré (**Schéma 30B**).

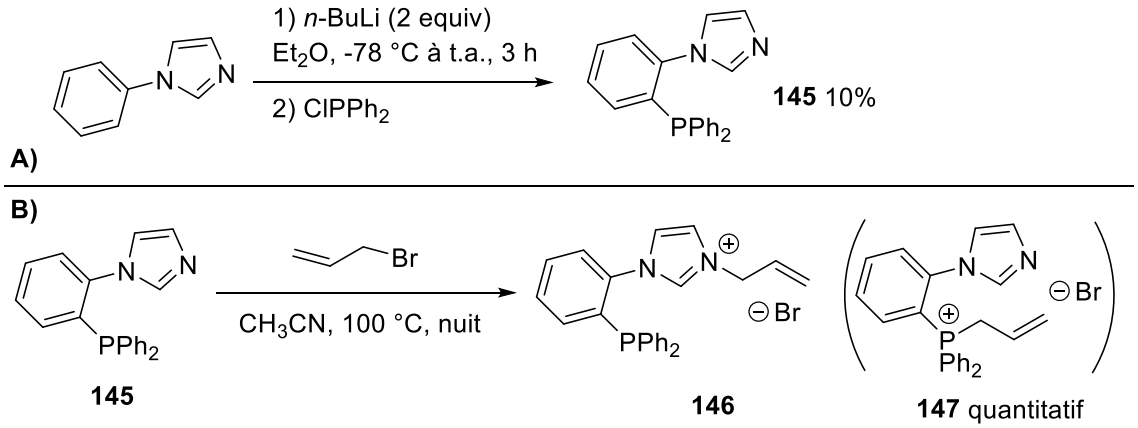


Schéma 30 : A) *Synthèse de l'imidazole N-substitué comportant une fonction phosphine par ortholithiation ;* ***B)*** *Réaction d'allylation du substrat* ***145***.

Au vu de ces résultats décevants, tant dans les étapes de génération du NHC-borane et de cyclisation pour le motif 2-(diphenylphosphine)éthyle, que dans les étapes de synthèse de l'imidazole et de l'imidazolium pour le motif benzène *o*-diphénylphosphine, il a été décidé de masquer le doublet libre de la fonction phosphine, en procédant à son oxydation. Cette fonction oxyde de phosphine pourrait éventuellement être réduite par la suite une fois les étapes délicates réalisées.

[141] Y. Canac, C. Duhayon, R. Chauvin, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 6313–6315.

1.2 Synthèse de NHC-boranes avec la fonction oxyde de phosphine

L'imidazole **148** *N*-fonctionnalisé par un cycle aromatique portant la fonction oxyde de diphénylphosphine en position *ortho,* a été synthétisé en deux étapes. En partant de l'*o*-iodoaniline, le couplage pallado-catalysé avec l'oxyde de diphénylphosphine a été réalisé selon un protocole inspiré du groupe de Ding[142], et a donné l'aniline **149** avec un rendement de 60%. L'imidazole **148** correspondant a été ensuite synthétisé à partir de l'aniline **149** en présence de glyoxal, de formaldéhyde, et d'acétate d'ammonium dans l'acide acétique, et obtenu avec 59% de rendement (**Schéma 31**). La réaction de S_N2 de l'imidazole **148** avec le bromure d'allyle a donné le sel d'imidazolium **150** correspondant de manière quantitative.

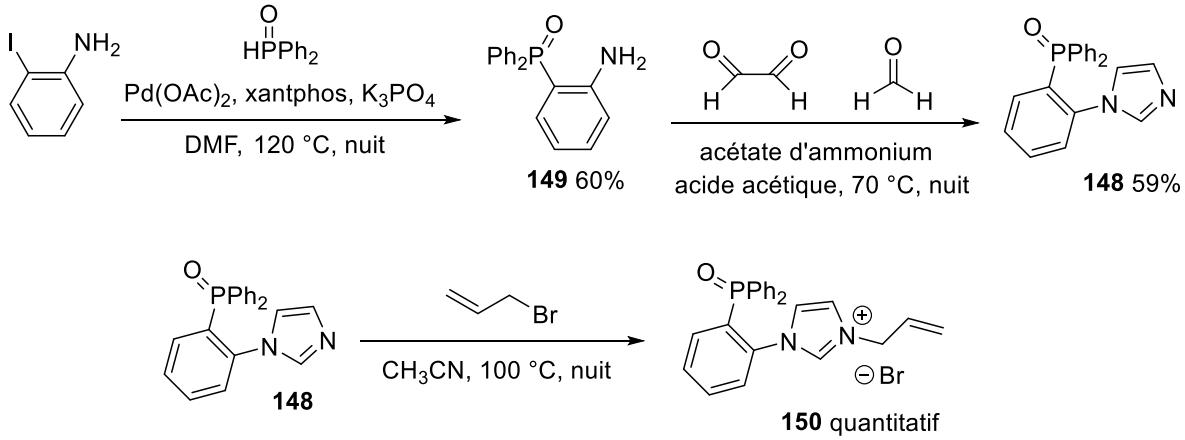


***Schéma 31** : Synthèse en trois étapes du sel d'imidazolium **150** portant une fonction oxyde de phosphine.*

La synthèse du sel d'imidazolium *N*-fonctionnalisé par le motif oxyde de diphénylphosphine éthyle **151** a également été réalisée (**Schéma 32**). Dans un premier temps, l'halogénophosphine **139** a été oxydée par H_2O_2 dans l'eau, donnant l'oxyde de phosphine correspondant **152** avec un rendement de 80%. Ce nouveau dérivé halogéné **152** a ensuite été mis en réaction avec l'allylimidazole pour obtenir le sel d'imidazolium **151** correspondant. De manière surprenante, dans les mêmes conditions que précédemment, aucune conversion n'a été observée. Lorsque la même réaction da été réaliséeans les conditions de Finkelstein, un mélange de plusieurs produits de dégradation a été obtenu (**Schéma 32A**). Le sel d'imidazolium **151** a été finalement isolé

[142] S. Li, T. Zhang, S.-J. Zhu, C. Lei, M. Lai, L. Peng, L. Tong, Z. Pang, X. Lu, J. Ding, X. Ren, C.-H. Yun, H. Xie, K. Ding, *ACS Med. Chem. Lett.* **2022**, *13*, 196–202.

quantitativement en oxydant la fonction phosphine du sel d'imidazolium **140** par H_2O_2 dans l'eau (**Schéma 32B**).

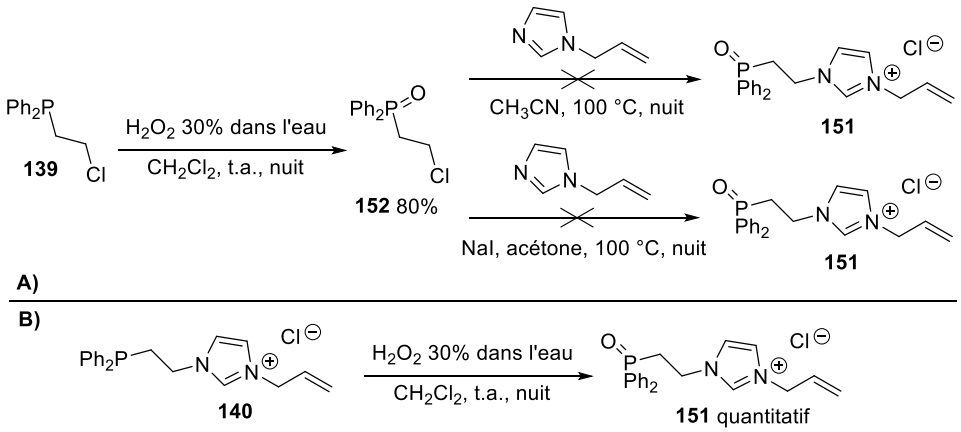


***Schéma 32** : **A)** Essai de synthèse du sel d'imidazolium **151** par oxydation puis S_N2 ; **B)** Synthèse du sel d'imidazolium **151** par oxydation directe du sel **140**.*

Les sels d'imidazolium **150** et **151** ont ensuite été engagés dans l'étape suivante de génération des NHC-boranes **153** et **154** correspondants (**Schéma 33**). L'application des conditions classiques du laboratoire à l'imidazolium **151**, portant la fonction oxyde de diphénylphosphine sur un cycle aromatique, a permis la synthèse du NHC-borane **153** avec un rendement modéré de 32% (**Schéma 33A**). Un test utilisant la méthode de Bontemps[143] a été réalisé pour tenter d'améliorer ce résultat, mais de manière surprenante seul le NHC-borane **155** issu de l'isomérisation de la double liaison du bras allyle a été obtenu avec ce protocole (**Schéma 33B**).

Des tests de génération du NHC-borane issu du sel d'imidazolium **151**, portant le motif oxyde de diphénylphosphine éthyle ont également été menés. L'application des conditions de Bontemps à ce sel, n'a étonnamment pas permis d'obtenir le composé **154** visé, malgré le fait que cette méthode ait fonctionné précédemment avec le sel analogue **140** comportant une fonction phosphine libre. Dans ce cas, un mélange de plusieurs produits a été observé, dont les plus notables sont le dérivé diaminé **156** et la (vinyl)-oxyde de diphénylphosphine **157** (**Schéma 33C**). Une tentative de génération du NHC-borane **154** à partir du sel **151** dans les conditions du laboratoire[144] a également été mise en œuvre (**Schéma 33D**), mais n'a mené qu'à un mélange de plusieurs produits de dégradation. Ce motif a donc été abandonné par la suite.

[143] A. Camy, L. Vendier, C. Bijani, I. Fernández, S. Bontemps, *Inorg. Chem.* **2023**, *62*, 9035–9043.
[144] M. Toure, O. Chuzel, J.-L. Parrain, *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 17892–17895.

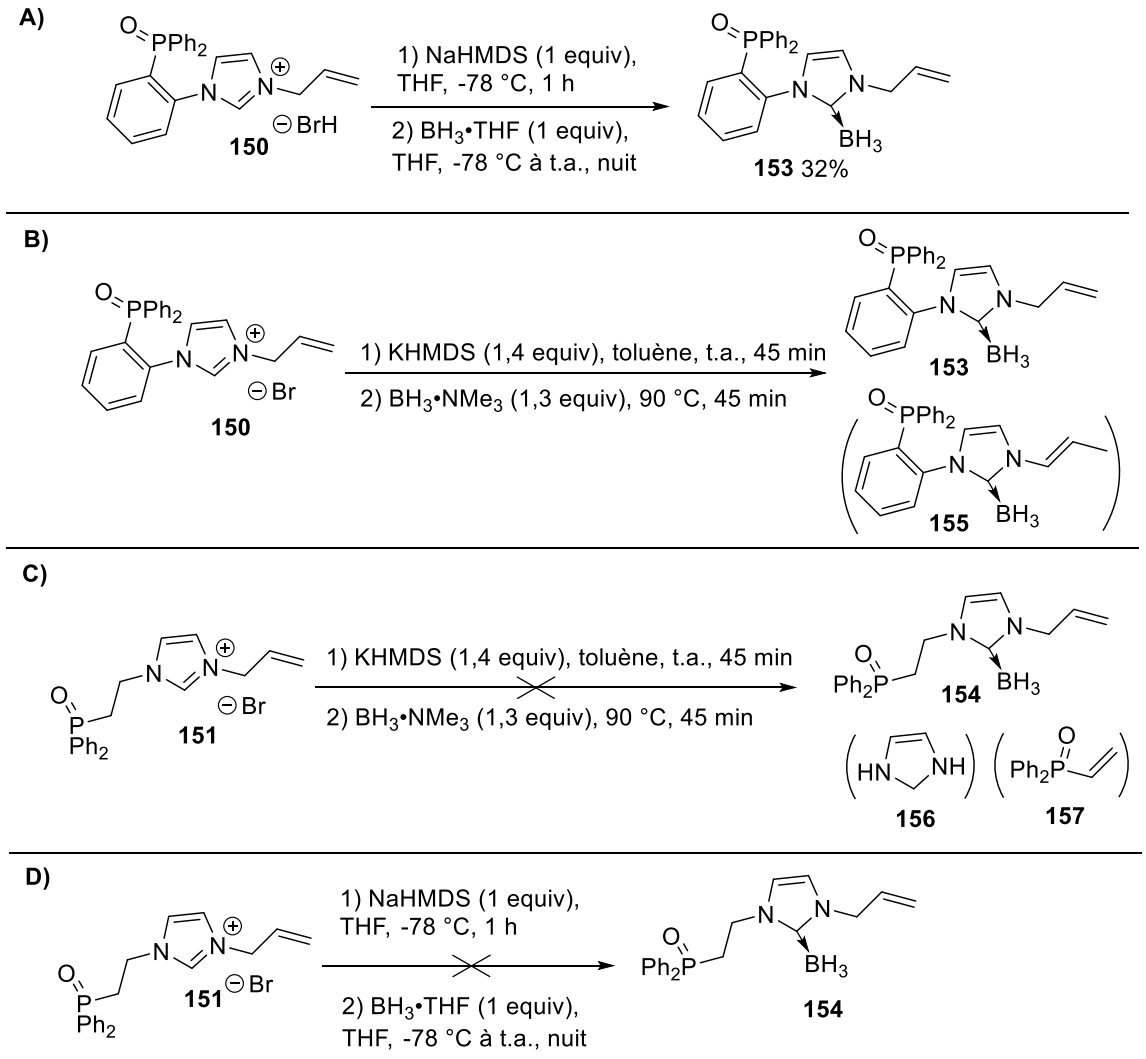
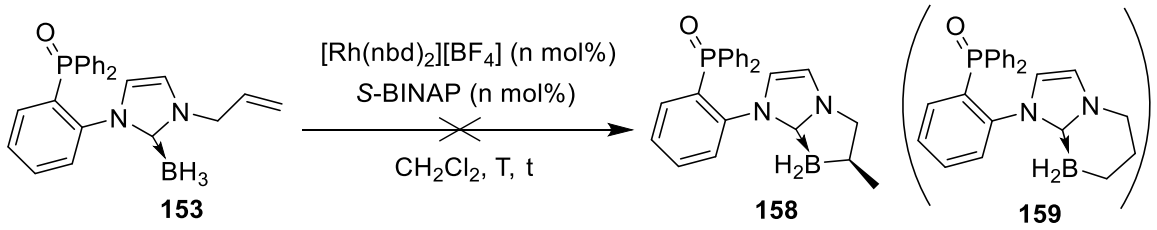


***Schéma 33** : Essais de génération des NHC-boranes **153** et **154**.*

Le NHC-Borane **153** avec la fonction oxyde de phosphine en position *ortho* du cycle aromatique, a ensuite été engagé dans l'étape suivante d'hydroboration intramoléculaire énantiosélective, en vue d'obtenir le produit cyclisé **158** correspondant. La réaction a tout d'abord été réalisée dans les conditions classiques du laboratoire[145] (**Tableau 7, Entrée 1**), ce qui n'a donné aucune conversion du substrat **153** après 4 jours. En augmentant la charge catalytique à 10 mol%, le même résultat est observé (**Tableau 7, Entrée 2**). En doublant la charge catalytique à 20 mol% (**Tableau 7, Entrée 3**), le produit désiré a été obtenu, mais malheureusement en mélange avec le sous-produit **159**, et le produit de départ **153** dans les proportions (**153:158:159 /** 1:0,2:0,3). Dans ces mêmes conditions et en modifiant la durée de la réaction à 5 jours, seuls le produit **159** et des produits de dégradation ont été observés (**Tableau 7, Entrée 4**), ce qui suggère que le produit désiré se dégrade dans le temps avec cette charge catalytique. Toujours avec une charge catalytique de 20 mol %, en réduisant le temps réactionnel à 2

[145] M. Toure, O. Chuzel, J.-L. Parrain, *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 17892–17895.

jours et en chauffant le milieu à 50 °C (**Tableau 7, Entrée 5**), seuls des produits de dégradation ont été détectés. La réaction a donc été réalisée de nouveau avec une charge catalytique de 5 mol%, et chauffée à 50 °C pendant 1 h (**Tableau 7, Entrée 6)**. Dans ces conditions, le substrat **153** et le produit désiré **158** ont été formés dans un rapport de 10:1. Lorsque la durée a été prolongée à un jour (**Tableau 7, Entrée 7**), aucune conversion significative n'a été observée. Les produits **153:158** ont été obtenus dans un rapport de 10:2. En allongeant encore le temps réactionnel à 3 jours (**Tableau 7, Entrée 8**), seuls des produits de dégradation ont été détectés. Afin d'améliorer l'efficacité de la réaction et le taux de conversion, dans un délai plus court, il a été décidé d'utiliser le chauffage par micro-ondes. La réaction chauffée à 50 °C aux micro-ondes, avec une charge catalytique de 5 mol%, a donné après 1 h **153** et **158** dans un rapport de 2,5:1 (**Tableau 7, Entrée 9**). La réaction a été répétée dans les mêmes conditions mais pendant 3 h cette fois (**Tableau 7, Entrée 10**), sans changement significatif du taux de conversion. En chauffant à 80 °C pendant 10 minutes ou 45 minutes, des taux de conversions de **153** similaires sont obtenus (**Tableau 7, Entrées 11 et 12**).



Entrée	Temps (t)	Température (T)	Chauffage	Charge catalytique	Bilan
1	4 jours	25 °C	Bain d'huile	5 mol%	pas de conversion
2	4 jours	25 °C	Bain d'huile	10 mol%	pas de conversion
3	2 jours	25 °C	Bain d'huile	20 mol%	**153+158+159** (1:0,2:0,3)
4	5 jours	25 °C	Bain d'huile	20 mol%	**159** dégradation
5	2 jours	50 °C	Bain d'huile	20 mol%	dégradation
6	1 h	50 °C	Bain d'huile	5 mol%	**153+158** (10:1)
7	1 jour	50 °C	Bain d'huile	5 mol%	**153+158** (10:2)
8	3 jours	50 °C	Bain d'huile	5 mol%	dégradation
9	1 h	50 °C	Micro-ondes	5 mol%	**153+158** (2,5:1)
10	3 h	50 °C	Micro-ondes	5 mol%	**153+158** (3:1)
11	10 min	80 °C	Micro-ondes	5 mol%	**153+158** (2,5:1)
12	45 min	80 °C	Micro-ondes	5 mol%	**153+158** (2,5:1)

Tableau 7 : *Optimisation des conditions réactionnelles pour la cyclisation énantiosélective du NHC-borane* ***153***.

Le changement de la charge catalytique n'ayant pas donné de résultats valorisables, et les modifications des paramètres tels que la température et le temps de réaction n'ayant pas eu d'influence significative sur la conversion du substrat **153**, il a été décidé d'étudier l'influence de la position de la fonction oxyde de phosphine autour du noyau aromatique (*ortho* ou *para*) dans cette réaction. Le NHC-borane **160,** avec l'oxyde de phosphine en position *para* du cycle, a donc été synthétisé en quatre étapes par la même stratégie que celle utilisée pour l'obtention du dérivé analogue **153** avec l'oxyde de phosphine en position *ortho* (**Schéma 34**). Les molécules **161**, **162**, **163** sont décrites dans l'annexe expérimentale.

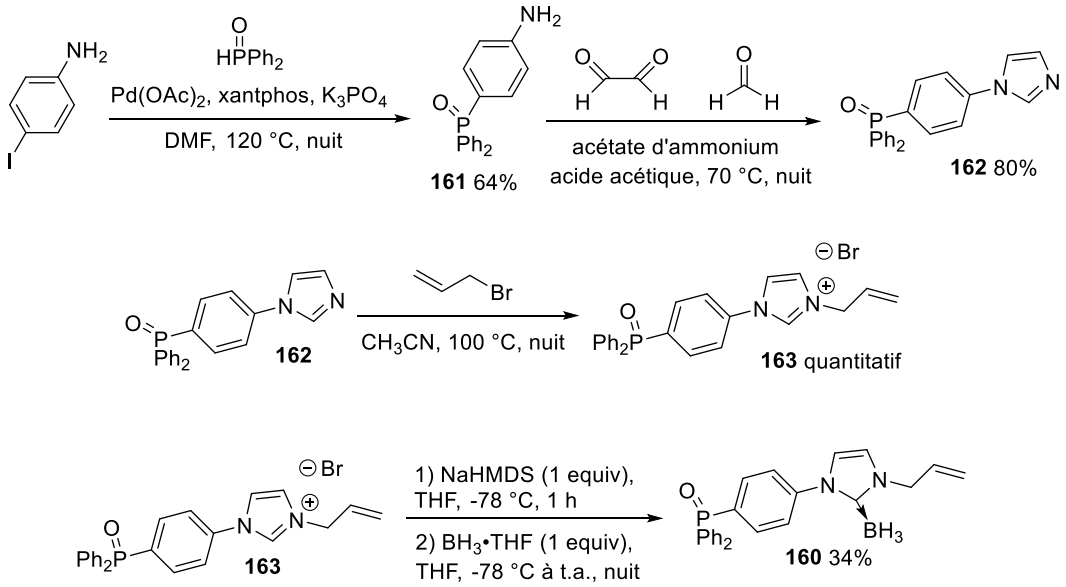


***Schéma 34** : Voie de synthèse du NHC-borane **160** avec l'oxyde de phosphine en position para du cycle.*

Le NHC-Borane **160** a donc été à son tour engagé dans la réaction de cyclisation dans les conditions classiques du laboratoire (**Schéma 35**). La conversion est totale, et seul le produit désiré **164** est obtenu après 2 jours de réaction.

La position de la fonction oxyde de phosphine autour du noyau aromatique a donc une réelle influence sur la réaction de cyclisation énantiosélective intramoléculaire. Dans le cas du substrat **153**, où l'oxyde de phosphine est en position *ortho*, le rhodium est probablement coordiné par l'oxyde de phosphine, empêchant la coordination de l'alcène nécessaire à la réaction d'hydroboration. En effet, la sphère de coordination du rhodium est peu accessible dans ce système catalytique à cause de l'encombrement des ligands et du substrat[146]. En revanche, pour le substrat **160,** où l'oxyde de phosphine est en position *para* sur le noyau aromatique, celle-ci est trop éloignée de la sphère de coordination du rhodium pour interagir, ce qui permet à la réaction de se dérouler favorablement.

Après évaporation des produits volatils, le produit brut **164** a été élué sur pad d'alumine basique (pentane:dichlorométhane / 6:4). Au lieu d'un solide blanc attendu pour ce type de produit, une mousse orange clair a été obtenue après évaporation. En effet, une partie du complexe de rhodium de couleur rouge reste complexée à l'oxyde de phosphine. La trituration du produit **164** dans la triéthylamine n'a pas permis la décomplexation du rhodium résiduel. Une fraction du produit **164** a été dissoute dans le dichlorométhane et agitée pendant 1 h en présence de charbon actif, sans succès car seuls des produits de dégradation sont obtenus au terme de ce processus.

[146] P. Nava, M. Toure, A. Abdou Mohamed, J.-L. Parrain, O. Chuzel, *Dalton Trans.* **2019**, *48*, 17605–17611.

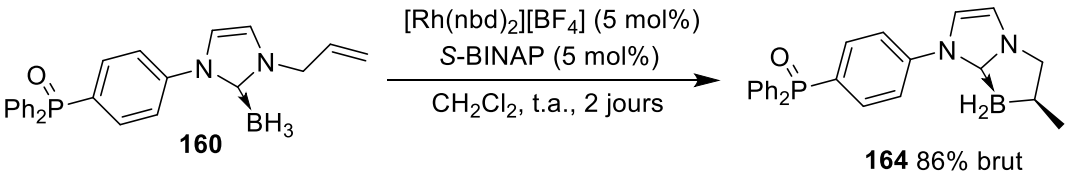


***Schéma 35** : Cyclisation du NHC-borane **160** avec l'oxyde de phosphine en position para du noyau aromatique.*

1.2. Conclusion

La synthèse de NHC-boranes ambiphiles chiraux portant une fonction phosphine au niveau de l'imidazole a été envisagée. L'obtention de ce type de composés constitue un réel défi synthétique en raison de la propension des phosphines à s'oxyder facilement, de la formation possible de plusieurs sous-produits au cours de la voie de synthèse, et de la difficulté de purifier les produits obtenus.

La construction des sels d'imidazolium n'a pas été aisée, notamment dans le cas du motif benzène diphénylphosphine, où la fonction phosphine a été volontairement oxydée pour parvenir à la construction des sels.

L'étape de génération des NHC-boranes correspondants s'est également révélée ardue. Deux protocoles différents ont été testés : le protocole habituel développé au sein du laboratoire et un second issu de la littérature[147]. Ces deux procédures se sont révélées complémentaires et fonctionnant sur des substrats différents. Le protocole classique du laboratoire semble mieux adapté pour les substrats portant une fonction oxyde de phosphine et a permis la synthèse de deux NHC-boranes **160** et **153,** portant la fonction oxyde de diphenylphosphine en position *ortho* ou *para* du cycle aromatique liée à l'atome d'azote de l'imidazole. Quant aux conditions de Bontemps, elles semblent adaptées aux substrats portant une fonction phosphine libre, et ont permis l'obtention d'un NHC-borane **141** portant le motif (diphénylphosphine)éthyle, malgré des problèmes de reproductibilité et de purification.

Les NHC-boranes obtenus ont ensuite été testés dans la réaction d'hydroboration énantiosélective catalysée par un complexe de rhodium. La cyclisation semble impossible dans le cas des NHC-boranes portant une fonction phosphine libre. En revanche, la cyclisation est possible dans le cas des NHC-boranes portant une fonction oxyde de phosphine, mais dépend fortement de la position de cette fonction au sein de la molécule. En effet, la cyclisation a eu lieu lorsque l'oxyde de phosphine est en position *para* du noyau aromatique, alors qu'elle est extrêmement limitée lorsque l'oxyde de phosphine est en position *ortho*. Cependant, la purification du produit cyclisé **164** obtenu n'a pas été optimisée.

[147] A. Camy, L. Vendier, C. Bijani, I. Fernández, S. Bontemps, *Inorg. Chem.* **2023**, *62*, 9035–9043.

Au vu des difficultés rencontrées, la fonctionnalisation autour de cette position par une fonction phosphine a été écartée, au profit de la fonctionnalisation par les fonctions amines, décrite dans la partie ci-après.

2. Fonctionnalisation avec une amine comme partenaire base de Lewis

2.1. Synthèse du sel d'imidazolium

Dans le cadre de la fonctionnalisation *N*-imidazole des plateformes du laboratoire par les amines, le motif privilégié est la 2,2,6,6-tétraméthylpipéridine, fortement encombrée, déjà exploré dans plusieurs systèmes FLP par le groupe de Repo[148]. Dans un premier temps, notre attention s'est portée sur l'incorporation de cette pipéridine à l'imidazole, placée en position *ortho* sur un cycle benzénique. Pour cela, il est nécessaire de synthétiser la brique moléculaire permettant la construction du squelette imidazole par, à savoir l'aniline portant la pipéridine d'intérêt. Deux essais de fonctionnalisation de l'*o*-nitrobenzène par cette amine ont donc été effectués (**Schéma 36**). Le premier est un couplage d'Ullmann, réalisé dans des conditions développées au sein du laboratoire. Le second est un couplage de Buchwald Hartwig, inspiré par la littérature[149]. Dans les deux cas, le produit désiré **166** n'a pas été obtenu. A la place, des produits de dégradation et le produit d'homocouplage du composé aromatique ont été observés dans le cadre de la première réaction. Le fort encombrement de l'amine peut expliquer ces mauvais résultats. Cette stratégie a donc été abandonnée par la suite.

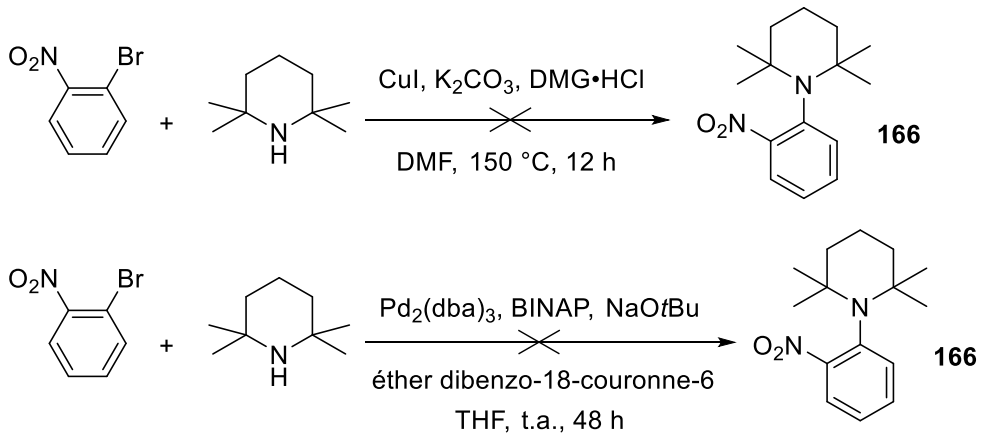


Schéma 36 : *Incorporation de la 2,2,6,6-tétraméthylpipéridine à la brique moléculaire par couplage organométallique.*

[148] V. Sumerin, F. Schulz, M. Atsumi, C. Wang, M. Nieger, M. Leskelä, T. Repo, P. Pyykkö, B. Rieger, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 14117–14119.

[149] S. M. Crawford, C. A. Wheaton, V. Mishra, M. Stradiotto, *Can. J. Chem.* **2018**, *96*, 578–586.

Afin de faciliter l'incorporation de la pipéridine d'intérêt à la molécule, il a été décidé de rajouter un carbone entre l'amine et le cycle aromatique, privilégiant ainsi une amine en position benzylique sur le cycle aromatique plutôt qu'en position benénique. Ce changement de position rend la fonctionnalisation avec l'amine plus simple, réalisée via une réaction de S_N2 sur un dérivé halogéné benzylique plutôt que par un couplage métallique. La première stratégie envisagée consiste à effectuer la fonctionnalisation directement sur le sel d'imidazolium (**Schéma 37**). En partant du (2-aminophényl)méthanol commercial, l'imidazole **167** a été obtenu avec un rendement de 32% dans des conditions classiques. Le sel d'imidazolium **168** correspondant a ensuite été formé quantitativement par réaction de l'imidazole **167** avec le bromure d'allyle. La chloration de la fonction alcool a ensuite été réalisée par réaction du sel **168** avec le chlorure de thionyle, menant au sel d'imidazolium **169** quantitativement. Ce sel a ensuite été mis à réagir en présence de la 2,2,6,6-tétraméthylpipéridine dans les conditions de S_N2 mises au point par le groupe de Repo[150], en vue d'obtenir le sel **170** fonctionnalisé par l'amine. Cependant, seuls des produits de dégradation ont été obtenus après réaction. Cette stratégie a donc été abandonnée au profit de la seconde, décrite ci-après.

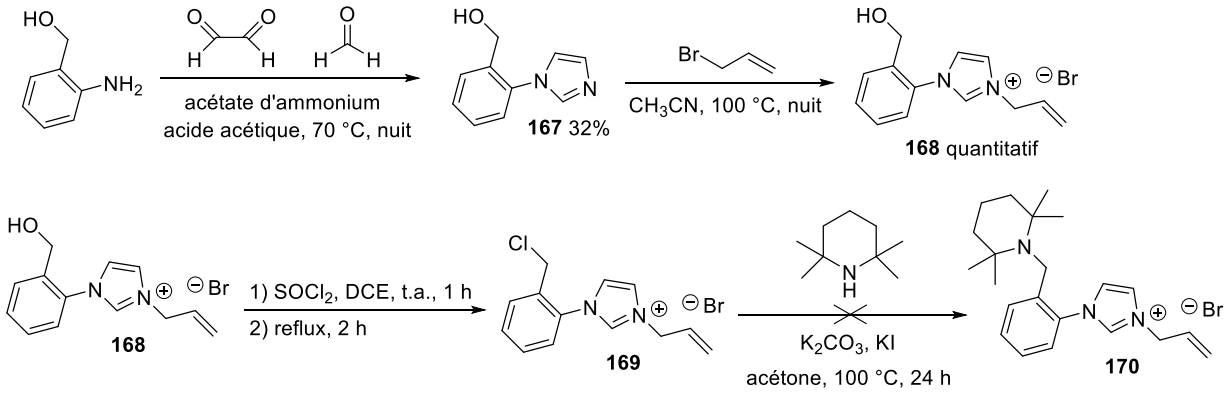


***Schéma 37** : Synthèse de l'imidazolium **170** via fonctionnalisation par l'amine sur le sel d'imidazolium.*

La seconde approche a consisté à incorporer l'amine dès le début de la synthèse, puis à construire l'imidazolium à partir de celle-ci (**Schéma 38**). La 2,2,6,6-tétraméthylpipéridine a donc été mise en présence du 1-(chloromethyl)-2-nitrobenzène commercial, et la réaction de S_N2 a été réalisée dans les conditions de Repo. Au terme de cette réaction, la nitroamine **171** a été obtenue avec un faible rendement de 17%, probablement en raison de l'encombrement de l'amine de départ utilisée. Le groupement nitro a par la suite été réduit par de la poudre de zinc combinée à du $CaCl_2$,

[150] V. Sumerin, F. Schulz, M. Atsumi, C. Wang, M. Nieger, M. Leskelä, T. Repo, P. Pyykkö, B. Rieger, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 14117–14119.

selon un protocole analogue à celui du groupe de Belser[151], donnant l'aniline **172** correspondante avec 53% de rendement. L'imidazole **173** a été formé dans les conditions classiques à partir de l'aniline **172,** avec un rendement de 68%. Pour finir, l'imidazole **173** a réagi avec le bromure d'allyle, ce qui a permis d'obtenir le sel d'imidazolium **174** désiré de manière quantitative.

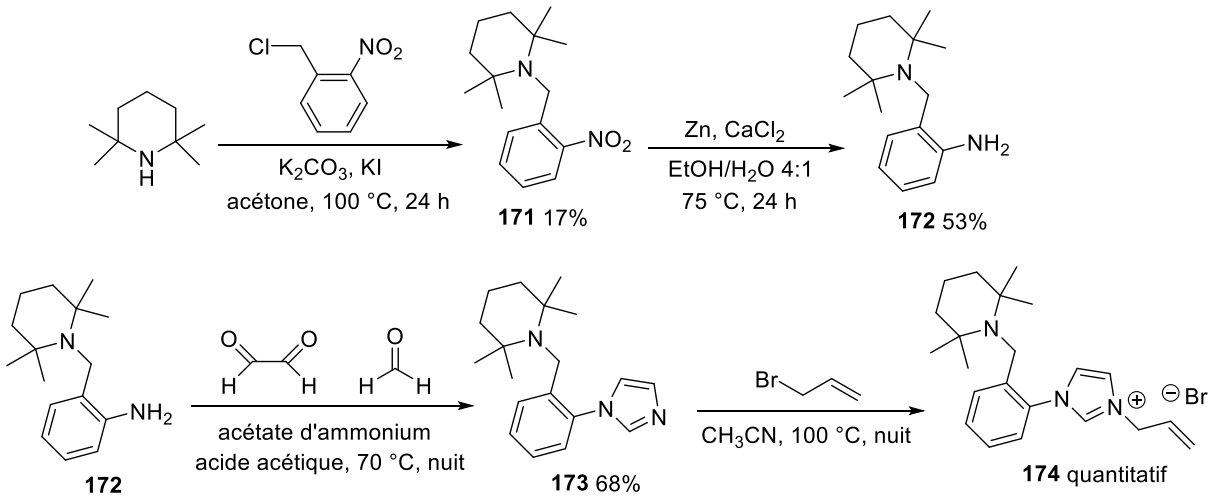


***Schéma 38** : Synthèse de l'imidazolium **174** en quatre étapes.*

L'incorporation de la 2,2,6,6-tétraméthylpipéridine au sein de la molécule sur une chaine alkyle de deux atomes de carbone a également été réalisée. La synthèse du sel d'imidazolium **177** *N*-fonctionnalisé par le motif (2,2,6,6-tétraméthylpipéridine)éthyle a été mise en œuvre en trois étapes. Premièrement, l'aminoalcool **175** (80%) a été synthétisé par une réaction de S_N2 entre la 2,2,6,6-tétraméthylpipéridine et le chloroéthanol en modifiant le protocole de Labrie[152]. Cet aminoalcool **175** a été mis en présence de chlorure de thionyle, permettant d'accéder au dérivé halogéné **176** avec un rendement de 77%. Pour finir, la réaction de S_N2 entre l'allylimidazole et le dérivé halogéné **176** a conduit au sel d'imidazolium correspondant **177,** avec un rendement de 70% (**Schéma 39**).

[151] P. Cao, O. Khorev, A. Devaux, L. Sägesser, A. Kunzmann, A. Ecker, R. Häner, D. Brühwiler, G. Calzaferri, P. Belser, *Chem. – Eur. J.* **2016**, *22*, 4046–4060.

[152] S. Gauthier, J. Cloutier, Y. L. Dory, A. Favre, J. Mailhot, C. Ouellet, A. Schwerdtfeger, Y. Mérand, C. Martel, J. Simard, F. Labrie, *J. Enzyme Inhib. Med. Chem.* **2005**, *20*, 165–177.

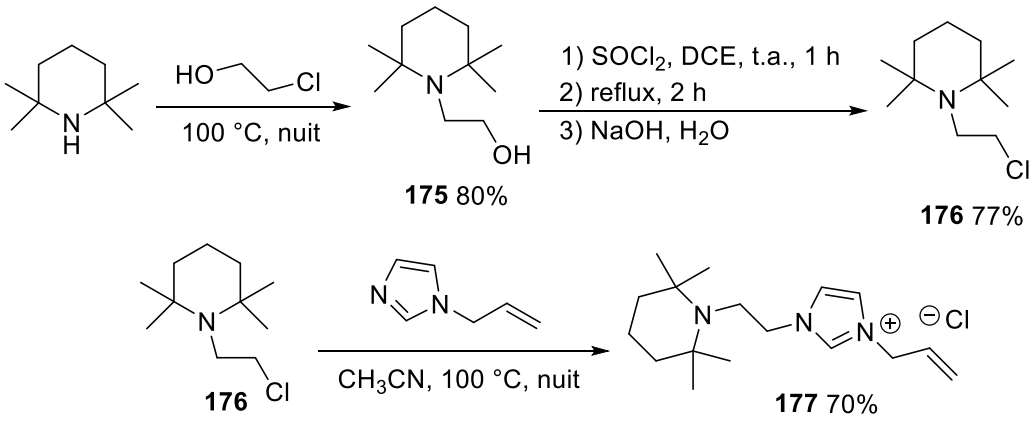


***Schéma 39** : Synthèse du sel d'imidazolium **177** contenant le motif (2,2,6,6-tétraméthylpipéridine)éthyl.*

Deux sels d'imidazolium **174** et **177,** tous deux fonctionnalisés par la 2,2,6,6-tétraméthylpipéridine reliée à l'imidazole par un lien rigide (éthyle ou benzyle), ont donc été obtenus avec succès.

2.2. Synthèse des NHC-boranes et cyclisation

L'étape suivante consiste à générer les NHC-boranes correspondants. Un premier essai a été réalisé en appliquant au sel **177**, les conditions de la littérature, qui fonctionnent sur des sels d'imidazolium comportant une fonction phosphine libre[153] (**Schéma 40A**). Cette méthode n'a pas permis d'accéder au composé recherché **178**, mais a abouti à la formation du produit d'isomérisation de la double liaison **179** avec un très bon rendement de 75%. Afin de s'affranchir de la formation de ce produit non désiré **179**, des modifications de ce protocole ont été testées. La génération du carbène à -78 °C avec NaHMDS en solution, suivie du piégeage de celui-ci avec le complexe de triméthylamine borane à 90 °C, permet de diminuer la formation de ce produit d'isomérisation (**Schéma 40B**). Cependant ce dernier est toujours obtenu très majoritairement dans le mélange, avec un rapport entre les deux produits **179** et **178** de 1:0,15. Un autre essai a été réalisé en réalisant la deuxième étape à température ambiante, au lieu de chauffer à 90 °C (**Schéma 40C**). De manière surprenante, dans ces conditions, aucun des deux produits **178** et **179** n'est obtenu. Un NHC-borane inconnu est détecté en RMN du bore, ainsi que plusieurs produits de dégradation.

[153] A. Camy, L. Vendier, C. Bijani, I. Fernández, S. Bontemps, *Inorg. Chem.* **2023**, *62*, 9035–9043.

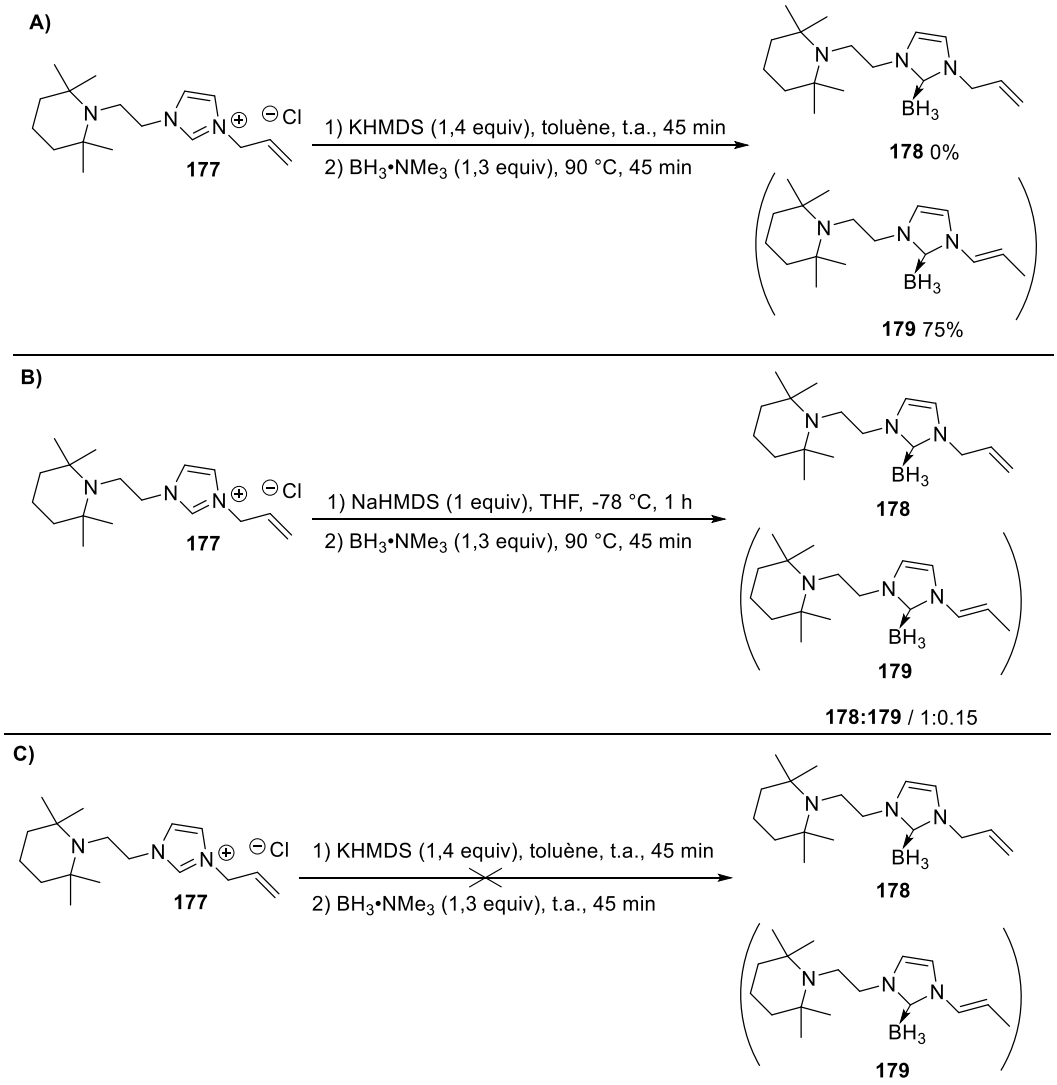


***Schéma 40** : Essais de génération du NHC-borane **178**.*

Dans un second temps, la génération des NHC-boranes à partir des sels **174** et **177** a été réalisée dans les conditions classiques du laboratoire[154]. Si, comme vu précédemment, cette méthode ne fonctionnait pas avec les sels d'imidazolium portant une fonction phosphine libre, elle est en revanche compatible avec les sels portant une fonction amine (**Schéma 41**). Les NHC-boranes **178** et **180** sont donc générés dans ces conditions avec des rendements respectifs de 69% et 44%.

[154] M. Toure, O. Chuzel, J.-L. Parrain, *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 17892–17895.

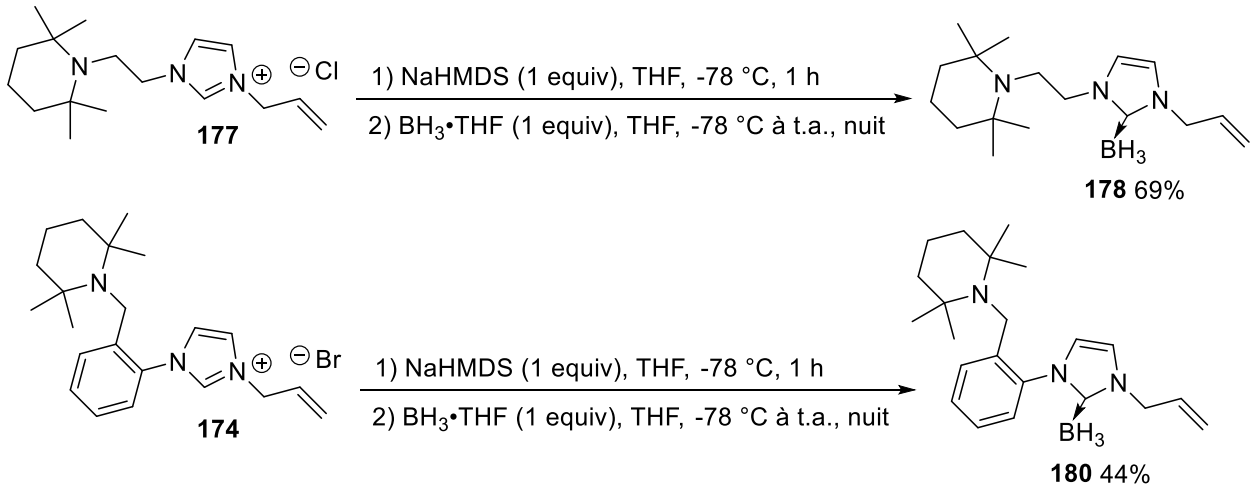


***Schéma 41** : Génération des NHC-boranes portant une fonction amine dans les conditions du laboratoire.*

Les NHC-boranes **178** et **180** ont ensuite été engagés dans l'étape suivante d'hydroboration énantiosélective catalysée par le complexe chiral de rhodium-(*S*)-BINAP (**Schéma 42**). Les NHC-boranes cyclisés **181** et **182** ont été obtenus par cette méthode avec de bons rendements, respectivement de 79% et 60%. Le contrôle de la configuration du carbone stéréogène formé est excellent avec des rapports énantiomériques de 97:3 et 99:1 atteints respectivement pour les composés **181** et **182**.

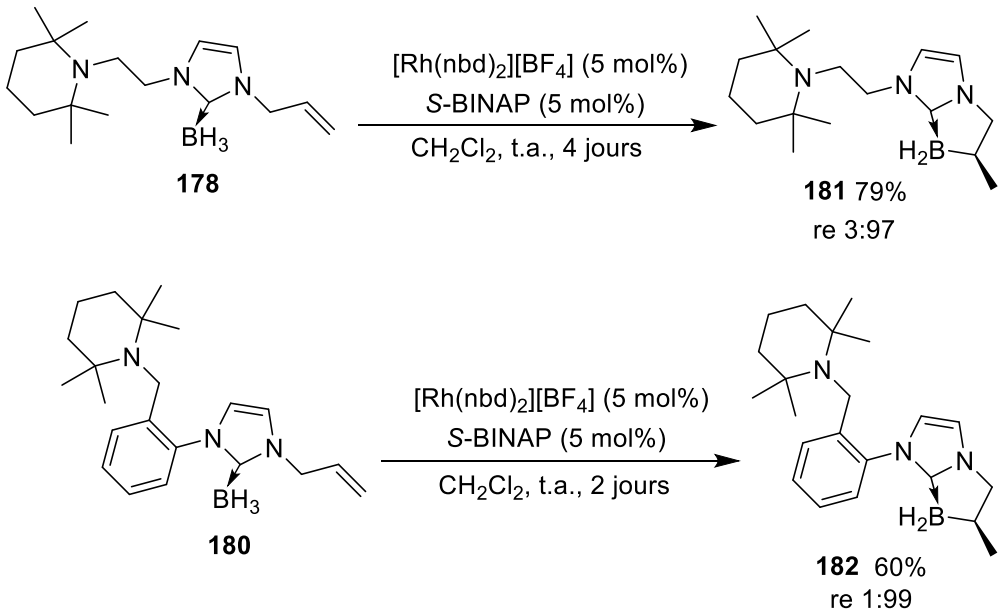


***Schéma 42** : Cyclisation des NHC-boranes portant une fonction amine.*

2.3. Mono-chloration et fonctionnalisation par $S_{RN}1$

L'étape suivante dans la voie de synthèse générale a été la mono-chloration de l'atome de bore des NHC-boranes cycliques obtenus précédemment (**Schéma 43**). Un premier essai a donc été réalisé en mettant le substrat **181** en présence d'un équivalent d'HCl dans l'éther diéthylique, selon les conditions classiques mises au point au laboratoire[155]. Au terme des 3 heures de réaction, un mélange de plusieurs produits a été obtenu. La compétition entre la protonation de l'amine et la chloration du bore implique qu'avec un équivalent d'HCl, plusieurs produits différents peuvent être obtenus : le substrat **181** non converti, le substrat avec l'amine protonée **183**, le produit mono-chloré **184** désiré, et le produit mono-chloré avec l'amine protonée **185**. Un second essai a été réalisé dans les mêmes conditions, mais en utilisant cette fois 2 équivalents d'acide chloridrique. Le résidu obtenu après 3 heures de réaction correspond au mélange du substrat avec l'amine protonée **183**, et du produit mono-chloré désiré avec l'amine protonée **184,** se dégradant au cours du temps.

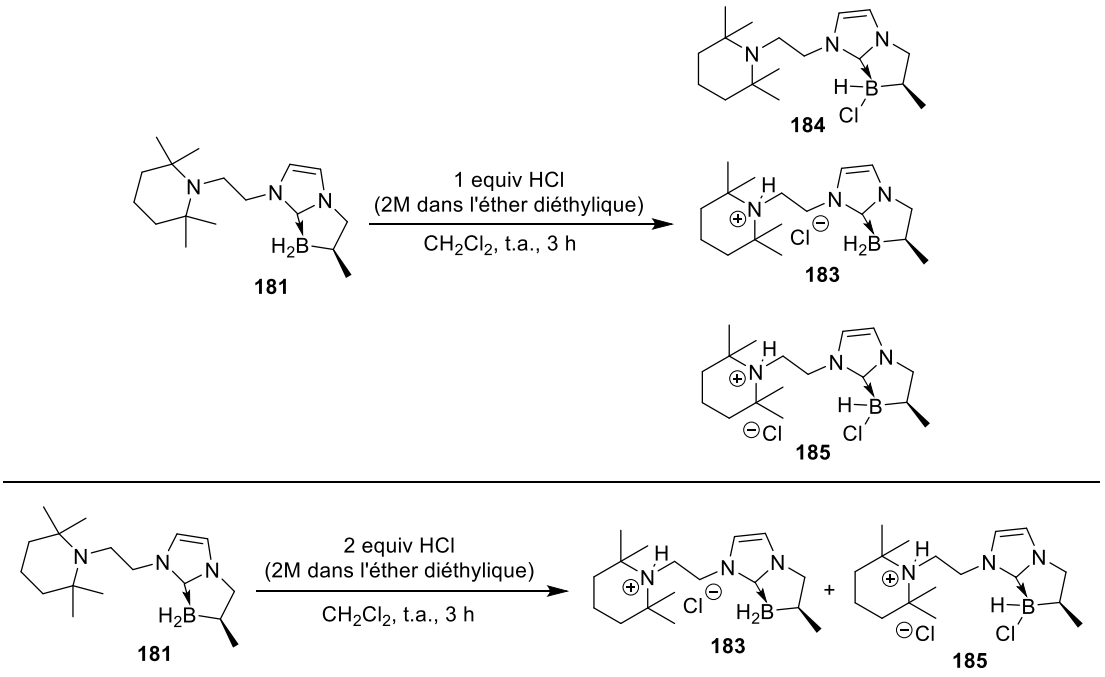


***Schéma 43** : Essais de mono-chloration d'un NHC-borane cyclisé portant une fonction amine.*

Pour s'affranchir de la compétition lors de l'étape de mono-chloration, la protection au préalable de la fonction amine a été envisagée. Des tests ont été réalisés avec des

[155] C. Aupic, A. Abdou Mohamed, C. Figliola, P. Nava, B. Tuccio, G. Chouraqui, J.-L. Parrain, O. Chuzel, *Chem. Sci.* **2019**, *10*, 6524–6530.

acides minéraux ne pouvant pas, en théorie, interagir avec l'atome de bore (**Schéma 44**). Le NHC-borane cyclisé **181** a donc été mis dans un premier temps en présence d'un équivalent d'acide borique, et agité pendant 1 h dans le dichlorométhane. Cependant aucune formation de l'adduit **186** n'a été relevée, et aucune protonation de l'amine non plus. Le NHC-borane cyclisé **181** a ensuite été mis en présence d'un équivalent d'H_3PO_4 pur. Dans ce cas-ci, seuls des produits de dégradation ont été observés.

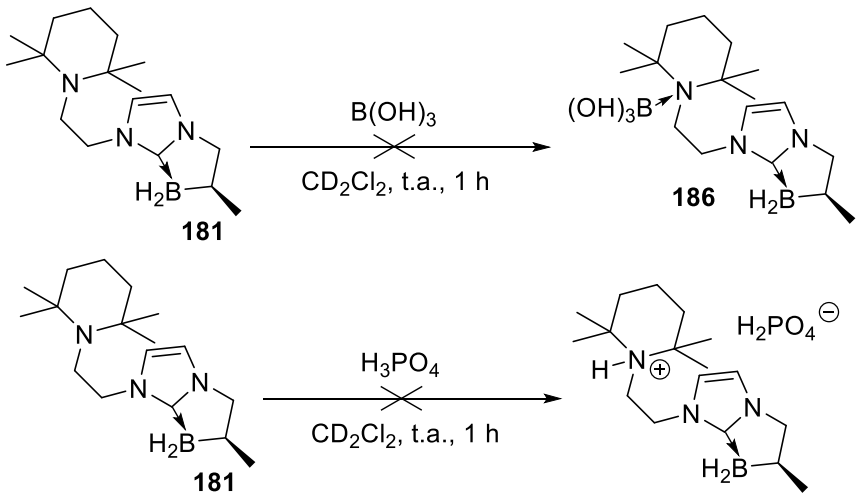


***Schéma 44** : Essais de protection de la fonction amine du NHC-borane **181**.*

Il a finalement été décidé d'engager directement le mélange réactionnel brut de la réaction du NHC-borane **181** avec deux équivalents d'HCl (**Schéma 43**), dans la réaction de $S_{RN}1$ en présence de deux équivalents du réactif de Grignard commercial MesMgBr (**Schéma 45**). Un premier équivalent de magnésien sert à déprotoner la base de Lewis, l'autre à réaliser la fonctionnalisation de l'atome de bore par le substituant mésityle. Dans les conditions classiques[156] de $S_{RN}1$, le NHC-borane mono-fonctionnalisé **187** a été obtenu et purifié avec succès par chromatographie sur colonne d'alumine basique (pentane 100% à pentane:acétate d'éthyle / 9:1). Malgré un rendement modéré de 32%, ce produit **187** a été obtenu avec une excellente stéréosélectivité traduite par un rapport diastéréomérique de 99:1.

La même stratégie a été appliquée au NHC-borane cyclisé **182**, dans les mêmes conditions. Les analyses RMN ^{1}H et ^{11}B du mélange brut ont révélé la présence du produit mono-fonctionnalisé **188**, cependant en présence de nombreux produits de dégradation. Une colonne chromatographique sur alumine basique (pentane : dichlorométhane / 7:3) a été réalisée, mais n'a pas permis la purification du produit désiré **188**, qui coélue avec plusieurs impuretés et semble se dégrader sur la colonne.

[156] C. Aupic, A. Abdou Mohamed, C. Figliola, P. Nava, B. Tuccio, G. Chouraqui, J.-L. Parrain, O. Chuzel, *Chem. Sci.* **2019**, *10*, 6524–6530.

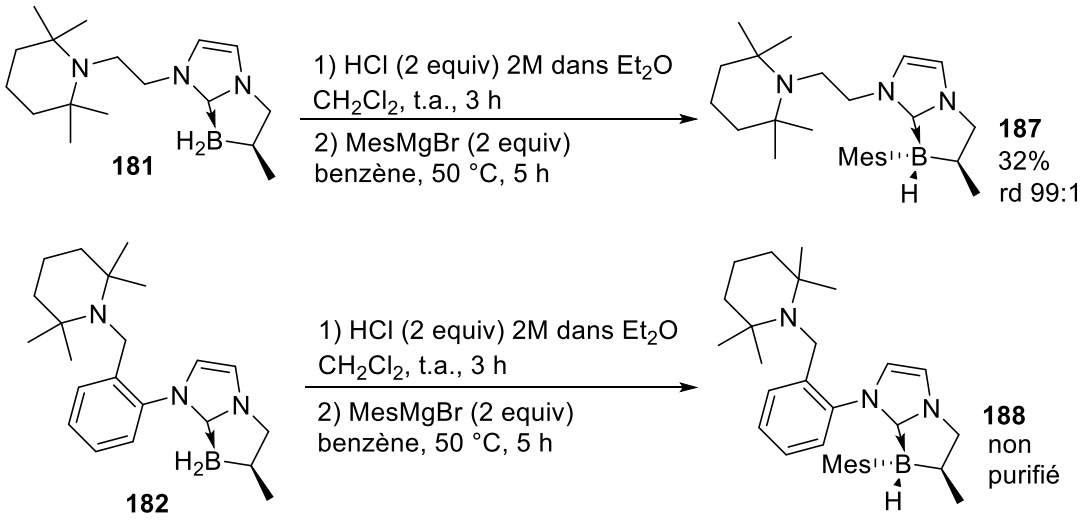


***Schéma 45** : Fonctionnalisation des NHC-boranes par mono-chloration puis $S_{RN}1$.*

2.4. Conclusion

La synthèse de NHC-boranes ambiphiles chiraux portant une fonction amine reliée au squelette imidazole a été réalisée. Les sels d'imidazolium fonctionnalisés par les -substituants benzyle-(2,2,6,6-tétraméthylpipéridine) et éthyle-(2,2,6,6-tétraméthylpipéridine) ont été synthétisés avec succès. La génération des NHC-boranes correspondants à partir de ces sels a été possible dans les conditions classiques développées au sein du laboratoire, et ces NHC-boranes ont ensuite été cyclisés par la méthode habituelle d'hydroboration énantiosélective, avec un excellent contrôle de la configuration du centre stéréogène formé et des rapports énantiomériques calculés supérieurs à 97:3. La mono-chloration de l'atome de bore et la protonation simultanée de la fonction amine, suivies immédiatement par la fonctionnalisation de l'atome de bore via la réaction de $S_{RN}1$ ont permis l'obtention de deux NHC-boranes ambiphiles mono-fonctionnalisés. Un seul a pu être purifié, avec un rendement correct et un excellent rapport diastéréomérique de 99:1.

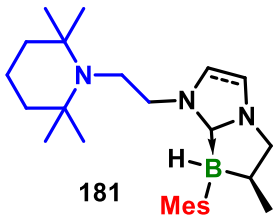
3. Conclusion du chapitre

Au cours de ce chapitre, la synthèse de NHC-boranes ambiphiles chiraux portant une fonction amine ou phosphine liées au noyau imidazole a été discutée. La voie de synthèse envisagée pour accéder à ce type de dérivés a été la même que celle décrite dans les **chapitres 2** et **3** et développée au sein du laboratoire. La différence notable est que la route synthétique a débuté ici avec des briques moléculaires contenant le partenaire base de Lewis dès la première étape de génération des sels d'imidazolium. En conséquence, les conditions réactionnelles et méthodes de purification des produits ont dû être adaptées pour chaque étape de la voie de synthèse afin de prendre en compte la présence de ces fonctions chimiques.

Pour les NHC-boranes comportant une fonction phosphine, la voie de synthèse a été effectuée jusqu'à l'étape d'hydroboration énantiosélective. Cette étape semble être irréalisable pour des substrats comportant une fonction phosphine libre, et dépend de la position de la fonction au sein de la molécule pour les substrats comportant une fonction oxyde de phosphine.

Pour les NHC-boranes comportant une fonction amine, la voie de synthèse a été effectuée jusqu'à l'obtention d'un produit mono-fonctionnalisé (**Figure 27**). Chaque étape a été optimisée, et la formation de carbone stéréogène dans l'étape de cyclisation, ainsi que celle de l'atome de bore stéréogène dans l'étape de $S_{RN}1$ ont été réalisées avec une excellente stéréosélectivité, levant un verrou synthétique pour ce type de composés.

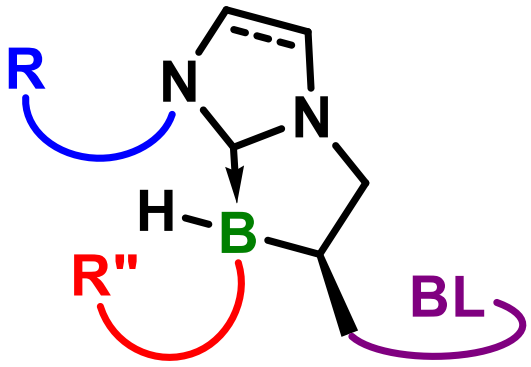
Fonctionnalisation *N*-imidazole par la BL



181

***Figure 27** : NHC-borane ambiphile obtenu dans ce chapitre.*

Chapitre V
Synthèse de NHC-boranes ambiphiles par fonctionnalisation du centre stéréogène



Ce chapitre est consacré à la synthèse de pré-catalyseurs NHC-boranes ambiphiles **189**, fonctionnalisés par la base de Lewis au niveau du carbone stéréogène (**Figure 28**). Pour cela, la synthèse de briques moléculaires **190** fonctionnalisées par la base de Lewis, sera d'abord décrite. Ces briques moléculaires seront également fonctionnalisées par un atome d'halogène pour réaliser ensuite la réaction de S_N2 avec un imidazole, pour obtenir le sel d'imidazolium **191** correspondant. Les liens rigides comporteront également une double liaison d'isomérisation *E* afin de pouvoir réaliser la cyclisation des NHC-boranes par la réaction d'hydroboration énantiosélective. Les bases de Lewis d'intérêt seront comme dans le chapitre précédent, la diphénylphosphine, placée en position *ortho* du cycle aromatique d'un bras cinnamylique (molécule **192**), et la 2,2,6,6-tétraméthylpipéridine, reliée à l'imidazole par un lien rigide (*E*)-but-2-ène-ylique (molécule **193**). Ces deux liens donneront lieu, si la formation de l'adduit de Lewis avec le borénium est possible, à la formation de cycles à six chaînons dans le cas où la base est une diphénylphosphine, ou à cinq chaînons dans le cas où la base est une pipéridine encombrée.

Comme dans le chapitre précédent, les étapes suivant l'obtention du sel d'imidazolium **191** fonctionnalisé seront celles de la voie de synthèse générales des NHC boranes mono-fonctionnalisés développée au laboratoire : génération du NHC-borane à partir du sel d'imidazolium, cyclisation intramoléculaire énantiosélective, mono-chloration puis fonctionnalisation de l'atome de bore par $S_{RN}1$.

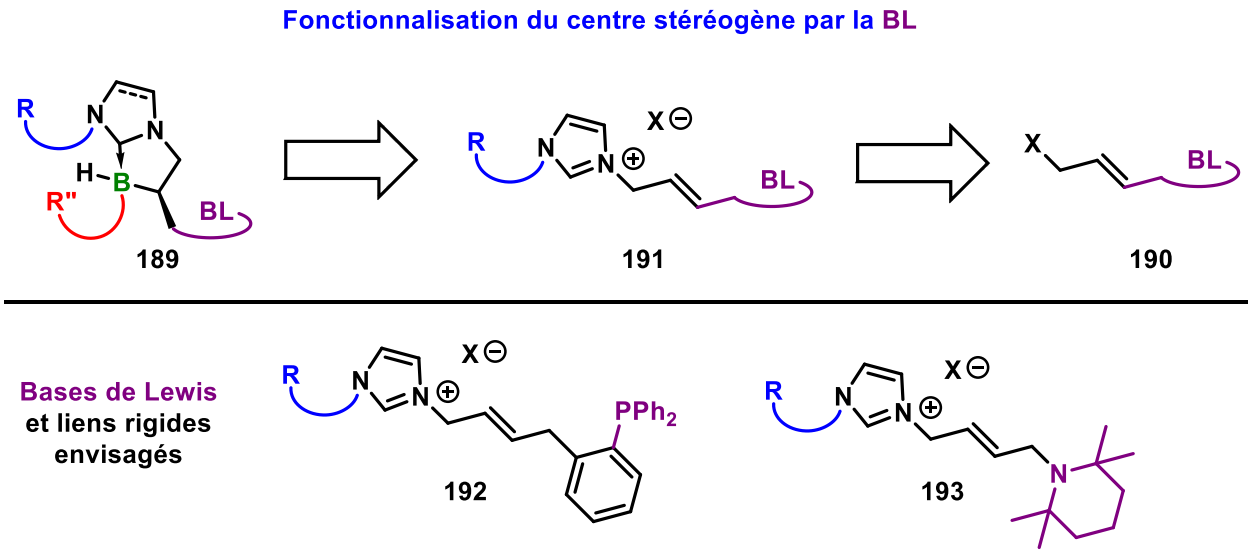


***Figure 28** : Stratégie de synthèse et structures envisagées pour la fonctionnalisation des NHC boranes par la base de Lewis au niveau du centre stéréogène.*

1. Fonctionnalisation avec une phosphine comme partenaire base de Lewis

1.1. Synthèse du sel d'imidazolium

Dans un premier temps, l'incorporation de la fonction d'intérêt diphénylphosphine a été étudiée. La synthèse de sels d'imidazolium portant un bras cinnamylique contenant ce substituant a donc été envisagée. La synthèse débute par la réaction de Wittig entre le dérivé de benzaldéhyde **194** portant la fonction phosphine, et le sel de phosphonium **195** commercial, donnant l'ester phosphoré **196** de manière quantitative. La réduction de cet ester **196** par le DIBAL donne ensuite l'alcool **197** avec 81% de rendement. La réaction d'Appel a été mise en œuvre pour obtenir le dérivé allylique halogéné. Au terme de cette réaction, le produit désiré **198** n'est pas obtenu, mais l'oxyde de phosphine correspondant **199** avec un rendement de 71%. De façon surprenante, la réaction d'Appel s'est probablement faite de manière intramoléculaire. En effet, sans triphénylphosphine, l'oxyde de phosphine **199** est obtenu directement avec un rendement de 86% (**Schéma 46**).

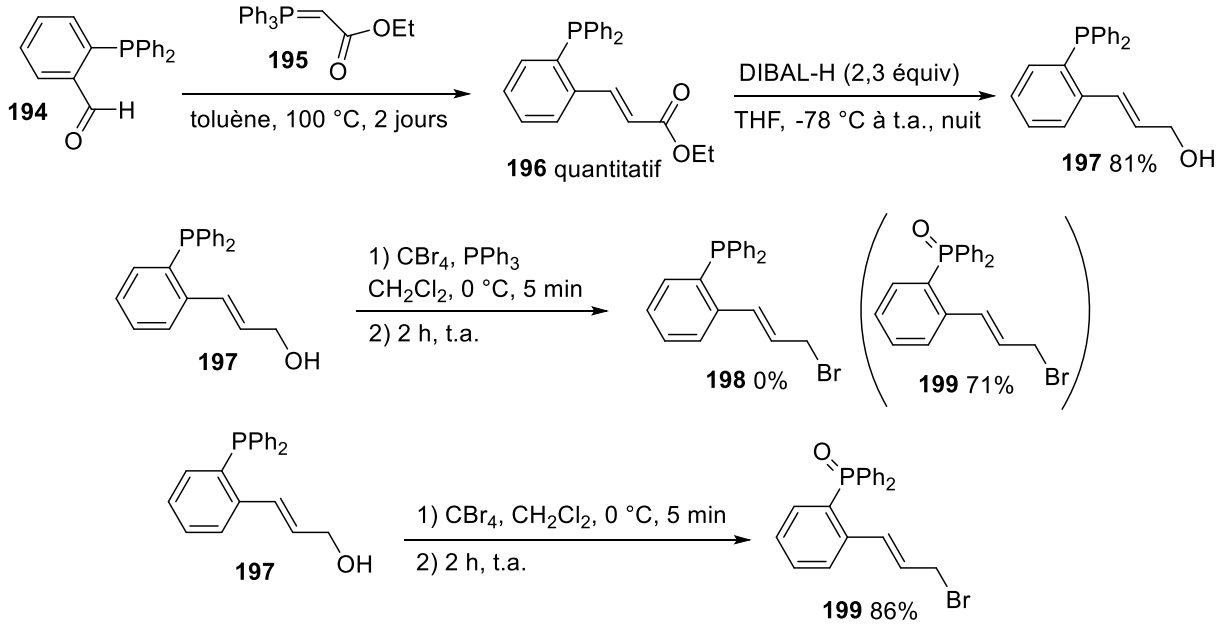


***Schéma 46** : Synthèse du bras halogéné contenant la fonction diphénylphosphine.*

Classiquement, le dérivé halogéné **199** en présence de mésityle-imidazole par réaction de S_N2 a donné le sel d'imidazolium **200** correspondant (**Schéma 47**). Malgré

des lavages avec plusieurs solvants (toluène, pentane, Et_2O), des impuretés persistent en mélange avec le produit. De plus, ce sel est très hygroscopique et se dégrade à l'air. Le produit brut a donc été engagé sans autre purification dans la réaction suivante.

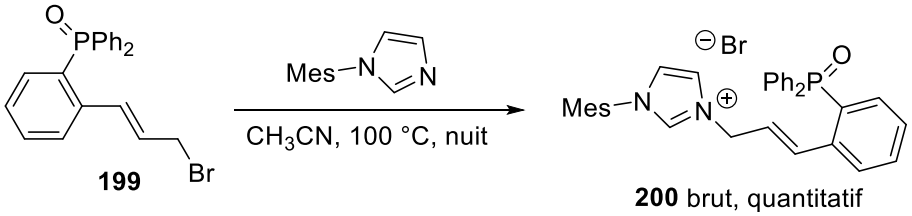


***Schéma 47** : Synthèse du sel d'imidazolium **200**.*

1.2. Synthèse du NHC-borane et cyclisation

Le brut du sel d'imidazolium **200** a ensuite été engagé dans l'étape suivante de génération du NHC-borane selon les conditions classiques du laboratoire[157] (**Schéma 48**). Le NHC-borane **201** a été obtenu avec un rendement estimé à 28%, en présence d'impuretés. Malgré une tentative de purification par chromatographie sur alumine basique (pentane:acétate d'éthyle / 4:6), et plusieurs essais de lavages avec différents solvants (pentane, heptane, Et_2O, EtOH), des impuretés persistent en mélange avec le produit. Le NHC-borane **201** a finalement été engagé dans la réaction d'hydroboration énantiosélective selon les conditions habituelles, cependant sans succès. Après deux jours de réaction à température ambiante ou à 60°C, aucune conversion du substrat **201** n'a été observée et le produit cyclisé **202** n'a pas été formé. Il est probable que, comme dans le chapitre précédent, la position de la fonction oxyde de phosphine dans la molécule permettent des interactions dans la sphère de coordination du rhodium, empoisonnant ainsi le catalyseur.

[157] M. Toure, O. Chuzel, J.-L. Parrain, *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 17892–17895.

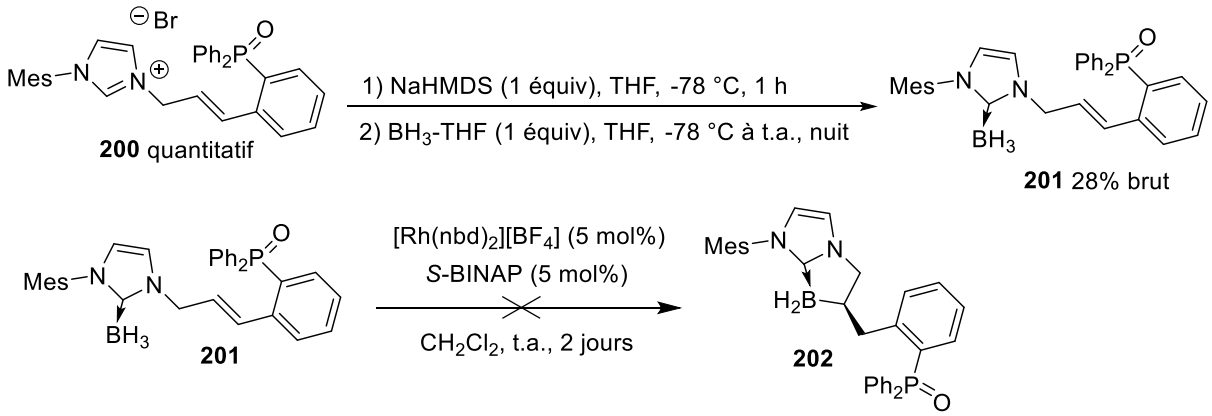


***Schéma 48** : Synthèse du NHC-borane **201** et essai de cyclisation.*

Une stratégie alternative de génération des NHC-boranes cyclisés en deux étapes via un carbène d'argent a ensuite été envisagée (

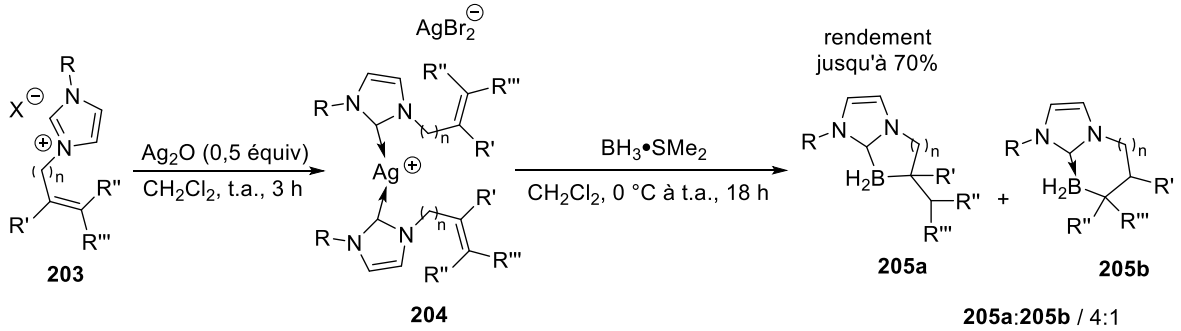


Schéma *49*). Cette méthodologie est issue du laboratoire et de la thèse de Momar Toure et n'a pas été publiée[158]. Elle consisterait à partir d'un sel d'imidazolium **203**, à générer un dicarbène d'argent **204**, puis à obtenir le NHC-borane cyclisé désiré **205a** par réaction du carbène avec le diméthylsulfure de borane. Le NHC-borane cyclisé à cinq chaînons **205a** a été obtenu systématiquement en mélange avec le NHC-borane cyclisé à six chaînons **205b** par cette méthode, même dans le cas d'oléfines tétrasubstituées. Par cette stratégie, l'obtention de **202** serait donc possible sous forme d'un mélange racémique, sur lequel la voie de synthèse serait poursuivie afin de tester si dans un premier temps la formation d'une paire de Lewis frustrée intramoléculaire est possible avec ce motif.

[158] Toure, M. (2013) *Petites variations autour de la chimie de l'imidazole et du bore : de la catalyse aux récepteurs d'anions* [Thèse de doctorat, Aix Marseille Université]

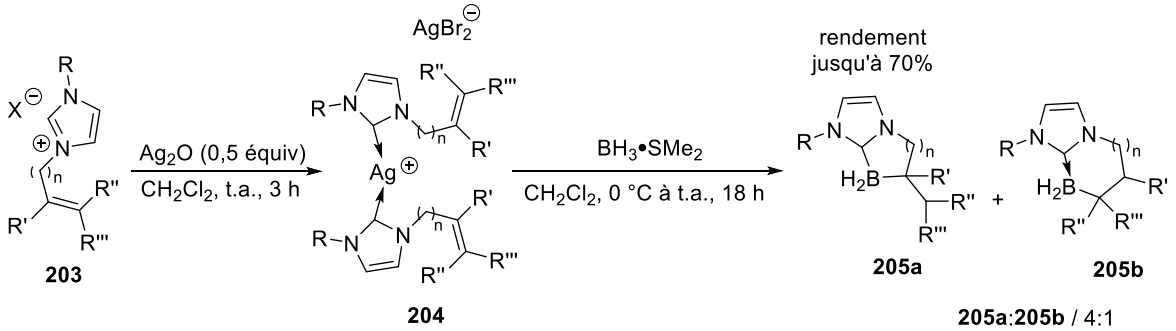


***Schéma 49** : Obtention de NHC-boranes cycliques à partir d'un dicarbène d'argent.*

Le sel d'imidazolium **200** a donc été mis en présence d'un demi-équivalent d'oxyde d'argent (**Schéma 50**), donnant le carbène d'argent **206** de manière quantitative. Celui-ci est engagé directement dans l'étape suivante, et mis en présence d'un équivalent de diméthylsulfure de borane. Dans ces conditions après 2 jours de réaction, le produit désiré **202** est obtenu de manière très minoritaire, en mélange avec le NHC-borane non cyclisé correspondant **207**, et le NHC-borane non cyclisé **201** dont la double liaison est réduite, selon un rapport de (0,1:1 :1). La même réaction a été réalisée en présence d'un excès (3 équivalents de BH_3•SMe_2), donnant cette fois ci exclusivement le NHC-borane **207** avec la double liaison réduite. Au vu de ces résultats, cette stratégie a été abandonnée par la suite.

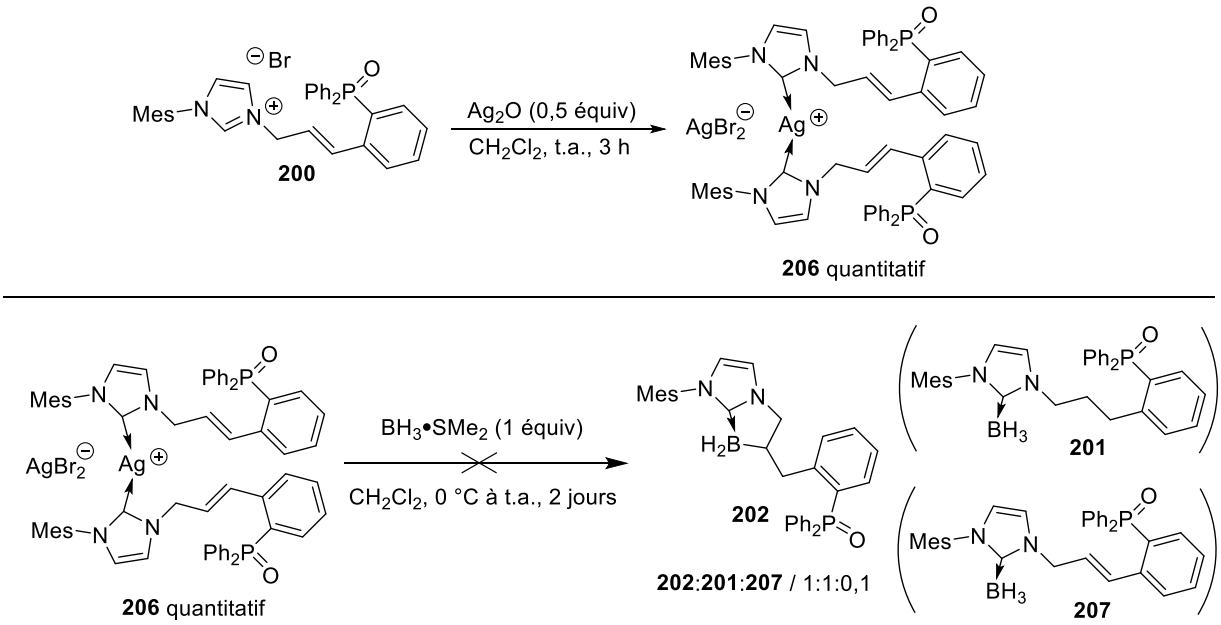


***Schéma 50** : Essai de génération du NHC-borane non cyclisé **202** via un carbène d'argent.*

1.3. Conclusion

Comme évoqué au cours des chapitres précédents, la génération de NHC-boranes comportant une fonction phosphine ou oxyde de phosphine est particulièrement compliquée. Dans cette partie, un sel d'imidazolium fonctionnalisé avec un bras cinnamyle portant une fonction oxyde de phosphine et le NHC-borane correspondant ont été générés, avec cependant des difficultés de purification dues à l'instabilité de ces produits. La cyclisation par réaction d'hydroboration énantiosélective a échoué, probablement à cause de la coordination de l'oxyde de phosphine sur l'atome de rhodium, empoisonnant ainsi le catalyseur. Une stratégie alternative impliquant un intermédiaire carbène d'argent a été testée pour obtenir le produit cyclisé, sans plus de succès. Ces difficultés ont conduit à laisser de côté la fonctionnalisation des NHC-boranes par les phosphines au niveau du centre stéréogène, au profit de la fonctionnalisation par les amines, décrite ci-après.

2. Fonctionnalisation avec une amine comme partenaire base de Lewis

2.1. Synthèse du sel d'imidazolium

L'incorporation de la 2,2,6,6-tétraméthylpipéridine au niveau du centre stéréogène a été ensuite étudiée. Pour cela, la synthèse de sels d'imidazolium portant un bras but-2-én-ylique contenant ce motif d'intérêt a été envisagée. Dans un premier temps, la synthèse du bras halogéné **208** correspondant a donc été réalisée (**Schéma 51**). Un essai de réaction de S_N2 entre la 2,2,6,6-tétraméthylpipéridine et un équivalent de (*E*)-1,4-dibromobut-2-ène **209** dans les conditions du groupe de Rychnovsky[159] a été mis en œuvre. Dans ces conditions, la bromoamine allylique **208** a été obtenue avec 13% de rendement. Des problèmes de reproductibilité ont été rencontrés pour cette réaction et **208** n'a pu être obtenu qu'une seule fois sur quatre essais. Un sous-produit régulièrement observé est **210**, résultant de la double réaction de S_N2 sur le dérivé dihalogéné **209** de départ. Un essai a été réalisé en utilisant 0,5 équivalents du composé dihalogéné **209**, sans succès. La réaction de S_N2 a également été testée dans les conditions de Repo[160], mais n'a abouti qu'à des produits de dégradation.

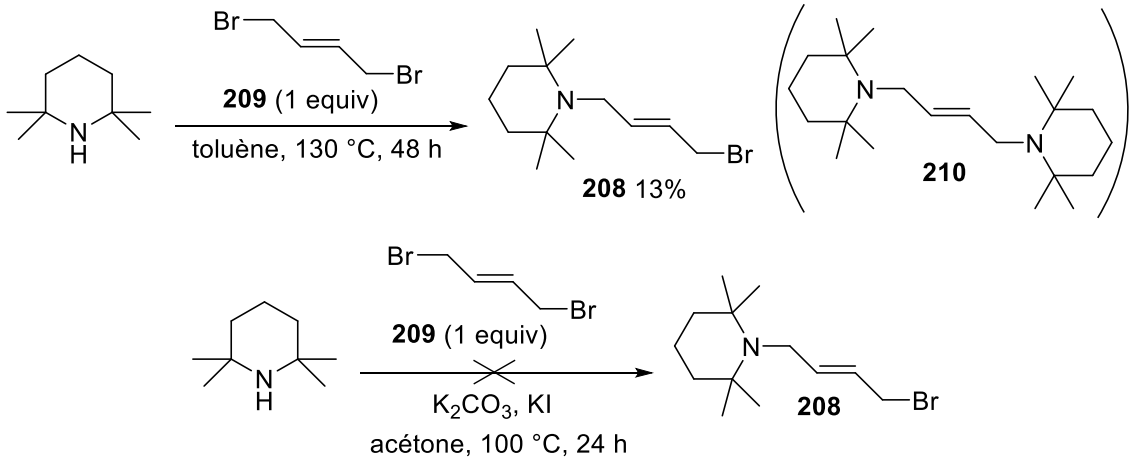


Schéma 51** : Synthèse de la bromoamine allylique **X.

Pour pallier les problèmes de reproductibilité, une autre voie de synthèse a été imaginée pour obtenir la chloroamine **211** (**Schéma 52**). Tout d'abord, la réduction du

[159] C. D. Anderson, K. J. Shea, S. D. Rychnovsky, *Org. Lett.* **2005**, *7*, 4879–4882.
[160] V. Sumerin, F. Schulz, M. Atsumi, C. Wang, M. Nieger, M. Leskelä, T. Repo, P. Pyykkö, B. Rieger, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 14117–14119.

4-bromocrotonate par le DIBAL-H, a donné le bromoalcool **212** correspondant avec un rendement de 62%. La réaction de S_N2 de ce bromoalcool **212** avec la 2,2,6,6-tétraméthylpipéridine a ensuite été réalisée dans les conditions utilisées par Repo[161], donnant l'aminoalcool **214** correspondant avec 76% de rendement. Pour finir, la chloration de l'aminoalcool **214** par le chlorure de thionyle a permis d'accéder à la chloroamine **211** avec un rendement de 74%.

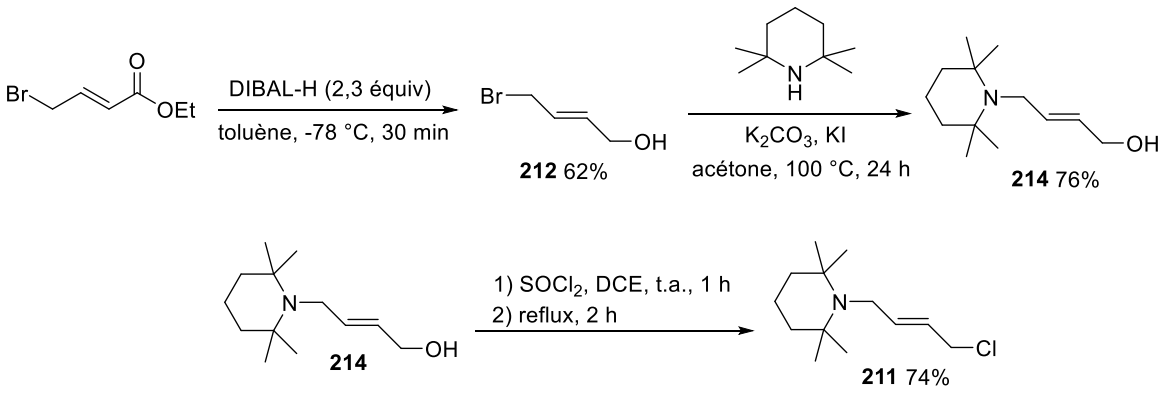


***Schéma 52** : Synthèse de la chloroamine **211**.*

La réaction de S_N2 des halogénoamines **208** et **211** avec le mésityle-imidazole a permis d'obtenir les sels d'imidazolium **213a** et **213b** correspondants de manière quantitative (**Schéma 53**).

La réaction de S_N2 entre le mésityle-imidazole et le (*E*)-1,4-dibromobut-2-ène **209** a également été réalisée pour obtenir le sel d'imidazolium correspondant **215a**, contenant un bras portant un atome de brome, qui pourrait éventuellement permettre une post-fonctionnalisation lors d'une étape future. Ce sel a été obtenu en mélange avec le sel **215b** correspondant à la double réaction de S_N2 sur le dérivé dihalogéné **209**. Une colonne chromatographique sur gel de silice (dichlorométhane 100% puis dichlorométhane + 3% MeOH) a permis la séparation des deux sels, le sel mono **215a** étant obtenu avec des traces du sel double **215b** et un rendement < 32%, tandis que le sel double **215b**, nettement majoritaire, est obtenu pur avec 65% de rendement.

[161] V. Sumerin, F. Schulz, M. Atsumi, C. Wang, M. Nieger, M. Leskelä, T. Repo, P. Pyykkö, B. Rieger, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 14117–14119.

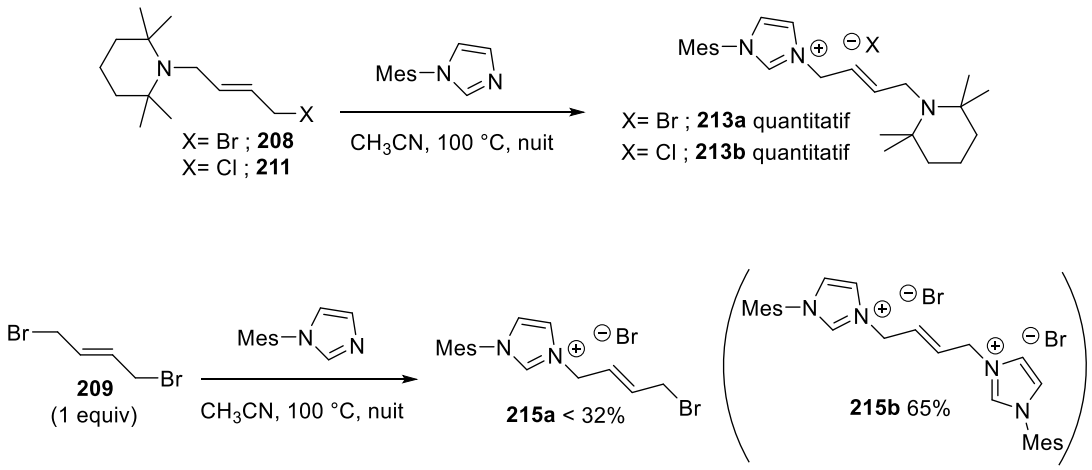


***Schéma 53** : Synthèse de sels d'imidazolium halogénés ou aminés.*

Ces sels obtenus permettront la génération des NHC-boranes correspondants, puis leur cyclisation lors des deux étapes suivantes.

2.2. Synthèse du NHC-borane et cyclisation

Des essais de génération du NHC-borane correspondant au sel d'imidazolium **213a** ont donc été mis en œuvre (**Schéma 54**). Dans un premier temps, cette étape a été réalisée dans les conditions classiques développées au laboratoire[162], mais n'a abouti qu'à la formation de produits de dégradation. Cette méthode, qui fonctionnait dans le chapitre précédent sur des sels d'imidazolium aminés fonctionnalisés par un bras à terminaison allylique, ne fonctionne pas ici sur **213a** pour une raison inconnue. La même réaction a été réalisée en protégeant préalablement la fonction amine avec un équivalent de borane. Là encore, sans plus de succès, le produit **216** n'a pas été obtenu et seuls des produits de dégradation ont été observés. Pour finir, un essai en utilisant le protocole issu de la littérature[163] employé dans le chapitre précédent a été réalisé sur les sels **213a** et **213b**, avec succès, puisque le NHC-borane **217** correspondant a pu être obtenu avec des rendements respectifs de 73% (issu du sel **213a**) et 32% (issu du sel **213b**). Le contre-ion halogénure semble avoir une influence dans cette réaction, car une différence de rendement de près de 50% est observée pour un même substrat, en changeant seulement le contre-ion bromure par un contre-ion chlorure. La génération des NHC-boranes portant une fonction amine semble donc être substrat-dépendante.

[162] M. Toure, O. Chuzel, J.-L. Parrain, *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 17892–17895.
[163] A. Camy, L. Vendier, C. Bijani, I. Fernández, S. Bontemps, *Inorg. Chem.* **2023**, *62*, 9035–9043.

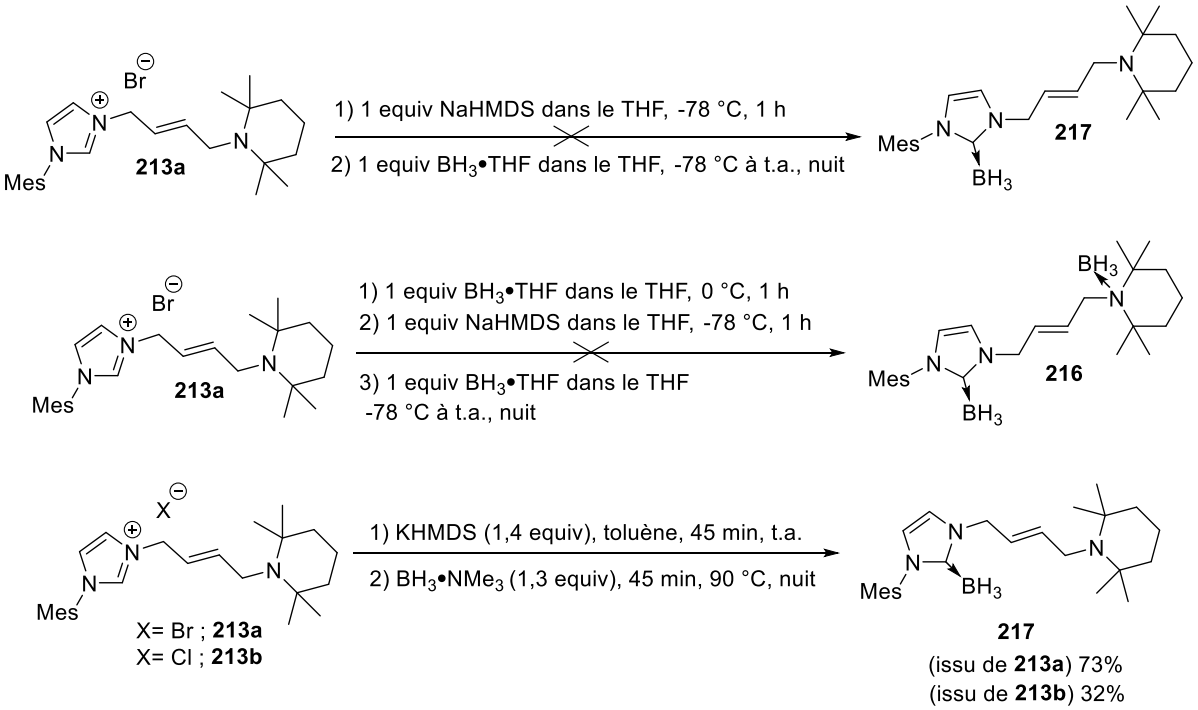


***Schéma 54** : Optimisation de la génération de NHC-boranes portant une fonction amine.*

Pour finir, un essai de génération du NHC-borane **218**, correspondant au sel d'imidazolium **214**, a été réalisé dans les conditions du laboratoire (**Schéma 55**). Dans ces conditions, seuls des produits de dégradation ont été obtenus et cette réaction semble incompatible avec la présence d'une fonction halogènure au sein du sel de départ. Cette voie a été abandonnée par la suite.

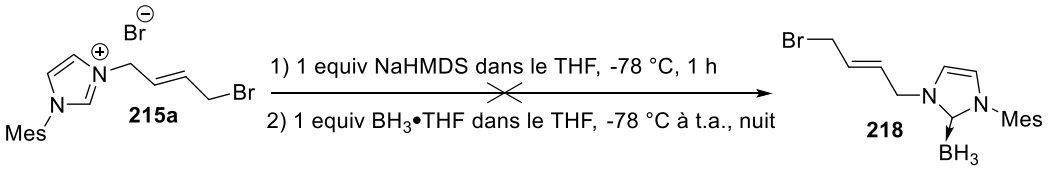


***Schéma 55** : Essai de génération du NHC-borane **218** comportant une fonction halogènure.*

Le NHC-borane **217** a ensuite été engagé dans l'étape suivante d'hydroboration énantiosélective dans les conditions du laboratoire. Le NHC-borane **219** correspondant a été obtenu avec un bon rendement de 72% et une excellente stéréosélectivité, traduite par un rapport énantiométrique de 97:3 (

Schéma *56*), démontrant comme dans le chapitre précédent la compatibilité des amines libres avec cette méthode.

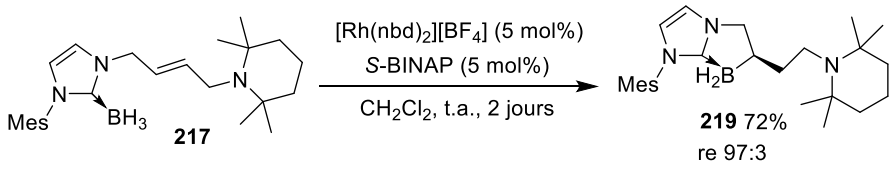


***Schéma 56** : Cyclisation du NHC-borane **217**.*

Les étapes suivantes décrites ci-après consisteront en la mono-chloration de l'atome de bore du NHC-borane cyclisé **217** puis sa fonctionnalisation par un groupement mésityle, via la réaction de $S_{RN}1$ avec l'organomagnésien correspondant.

2.3. Mono-chloration et $S_{RN}1$

Le NHC-borane cyclisé **219** a donc été engagé par la suite dans la réaction de mono-chloration, dans les conditions optimisées pour le substrat **181** au cours du **chapitre 4** précédent (

Schéma *57*). Un essai a été réalisé en mettant le substrat **219** en présence de deux équivalents d'acide chlorhydrique dans l'éther diéthylique. Après 3 h de réaction, les résultats observés sont analogues à ceux observés dans le **chapitre 4** : la compétition entre protonation de l'amine et mono-chloration de l'atome de bore a donné les deux produits **220** et **221** en mélange, et se dégradant au cours du temps.

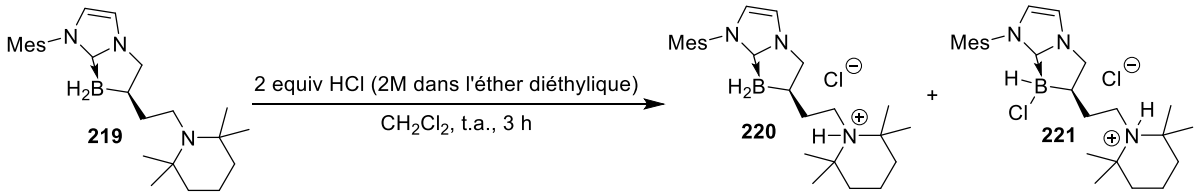


***Schéma 57** : Essai de mono-chloration sur le NHC-borane **219**.*

Le brut réactionnel obtenu a donc ensuite été directement engagé dans la réaction de $S_{RN}1$ avec 2 équivalents du réactif de Grignard de mésityle (

Schéma *58*). Cette stratégie a permis l'obtention puis la purification du NHC-borane ambiphile **222**, mono-fonctionnalisé par le groupement mésityle, avec un rendement de 48% et un excellent contrôle de la stéréosélectivité, donnant un rapport diastéréomérique de 99:1.

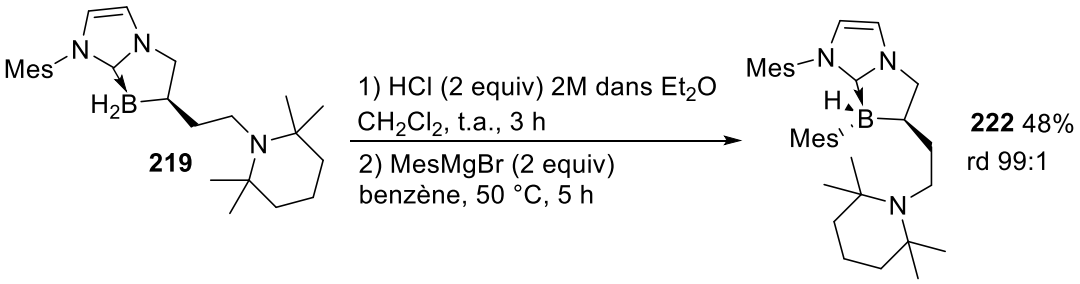


***Schéma 58** : Fonctionnalisation du NHC-borane **219**.*

2.4. Conclusion

La synthèse d'un NHC-borane ambiphile chiral portant une fonction amine au niveau du centre stéréogène a été réalisée. Deux sels d'imidazolium portant le motif d'intérêt 2,2,6,6-tétraméthylpipéridine sur un bras but-2-èn-ylique ont été synthétisés. La génération des NHC-boranes correspondants à partir de ces sels a été possible en utilisant la méthode de la littérature avec BH_3•NMe_3 comme source de borane. Cette étape semble être dépendante du contre-ion du sel de départ, et de la substitution de la double liaison, influançant les méthodes utilisées et les résultats obtenus. Les substrats comportant une fonction halogènure semblent toutefois être incompatibles avec cette étape.

Le NHC-borane obtenu a ensuite été cyclisé par la méthode classique d'hydroboration énantiosélective, avec un excellente énantiosélectivité (re 97:3). En appliquant la stratégie développée au **chapitre 4**, à savoir la mono-chloration de l'atome de bore et la protonation simultanée de la fonction amine, suivies de la fonctionnalisation de l'atome de bore par réaction de $S_{RN}1$, un NHC-borane ambiphile mono-fonctionnalisé a été purifié, avec un rendement de 48% et un excellent rapport diastéréomérique de 99 :1.

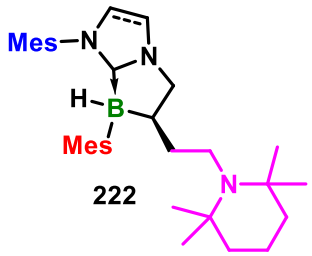
3. Conclusion du chapitre

Au cours de ce chapitre, la synthèse de NHC-boranes ambiphiles chiraux portant une fonction amine ou phosphine au niveau du centre stéréogène a été discutée. La route synthétique utilisée et les défis rencontrés ont été similaires à celles du chapitre précédent.

Pour les NHC-boranes comportant une fonction phosphine, l'oxydation préalable de la phosphine a été nécessaire pour parvenir à la synthèse du sel d'imidazolium. Cependant, bien que le NHC-borane correspondant ait été généré, la tentative de cyclisation énantiosélective a échoué, interrompant la voie de synthèse à cette étape.

En ce qui concerne les NHC-boranes comportant une fonction amine, la voie de synthèse a été effectuée jusqu'à l'obtention d'un produit mono-fonctionnalisé (**Figure 29**). La génération du NHC-borane a été réalisée en utilisant le protocole de la littérature, avec BH_3•NMe_3 comme source de borane, méthode qui s'est avérée optimale pour ces substrats. Le défi synthétique a été relevé avec pour les dérivés comprenant une amine sur cette position, et la voie de synthèse a été optimisée. Elle a permis un excellent contrôle de la stéréochimie lors des étapes d'hydroboration énantiosélective et de fonctionnalisation de l'atome de bore par $S_{RN}1$.

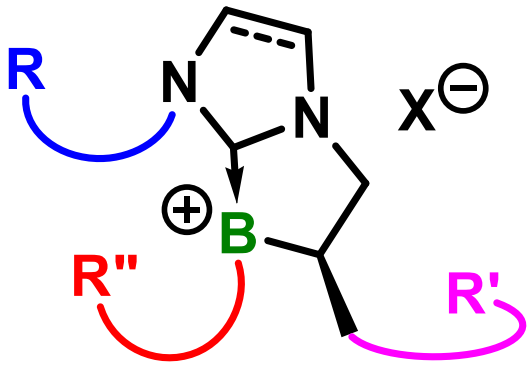
Fonctionnalisation par la BL au niveau du centre stéréogène



222

***Figure 29** : NHC-borane ambiphile obtenu dans ce chapitre.*

Chapitre VI
Génération de boréniums ambiphiles et tests catalytiques



La génération de borénium ambiphiles constitue un défi synthétique majeur. Dans notre cas, elle sera réalisée par l'abstraction de l'hydrure situé sur l'atome de bore de la famille des NHC-boranes ambiphiles mono-fonctionnalisés, synthétisés au laboratoire (**Figure 30**). A notre connaissance, aucun exemple d'abstraction d'hydrure sur des substrats comportant une fonction amine libre n'a été rapporté à ce jour dans la littérature. La difficulté réside ici dans la sélection d'un agent abstracteur d'hydrure adapté, qui n'interagisse pas avec la fonction amine. Ce chapitre traite donc de l'optimisation de l'abstraction d'hydrure de l'atome de bore des pré-catalyseurs NHC-boranes du laboratoire, afin de générer les NHC-borénium ambiphiles correspondants. Ces borénium pourraient potentiellement devenir des catalyseurs FLP, actifs dans les réactions d'hydrogénation d'oléfines ou d'hydrosilylation d'imines.

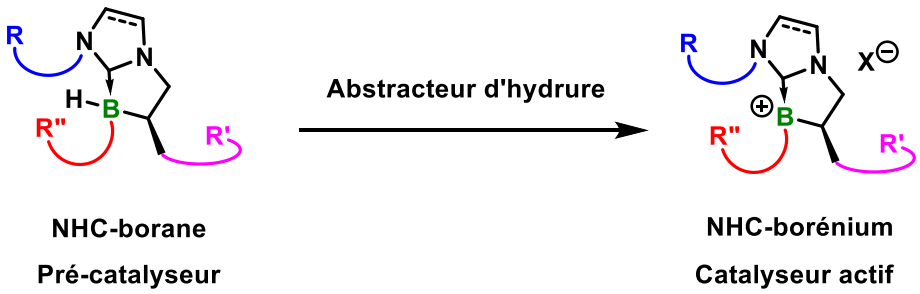


***Figure 30** : Synthèse de NHC-borénium ambiphiles par abstraction d'un hydrure sur l'atome de bore d'un pré-catalyseur NHC-borane.*

1. Génération de borénium ambiphiles

1.1. Optimisation de la réaction d'abstraction d'hydrure

1.1.1. Tests préliminaires

Dans un premier temps, un test d'abstraction d'hydrure a été réalisé sur le borane mono-fonctionnalisé **222** en appliquant les conditions généralement utilisées au laboratoire pour la génération de borénium. En présence d'un équivalent de tétrakis(pentafluorophényl)borate de tritylium, l'abstraction d'hydrure a bien eu lieu, car le signal du triphénylméthane a été observé par RMN du proton. La superposition de plusieurs signaux due à la présence de nombreux sous-produits en RMN du proton n'a malheureusement pas permis l'observation des signaux caractéristiques qui permettent habituellement de conclure au passage d'un NHC-borane au NHC-borénium correspondant (proton en position α de l'atome de bore et protons en position α du centre stéréogène). La conversion du substrat **222** a été totale, mais de manière surprenante, seuls des produits de dégradation sont obtenus (

Schéma *59*). Le temps réactionnel a été augmenté jusqu'à 12 puis 24 h, afin de vérifier si un équilibre permettrait d'aboutir à la formation d'une seule espèce chimique, mais sans succès. Il est possible que le borénium **223** soit instable et se dégrade immédiatement après formation. Des essais ont également été réalisés dans le benzène, ou avec un léger excès (1,4 équivalents) d'agent abstracteur d'hydrure, aboutissant là encore aux mêmes résultats.

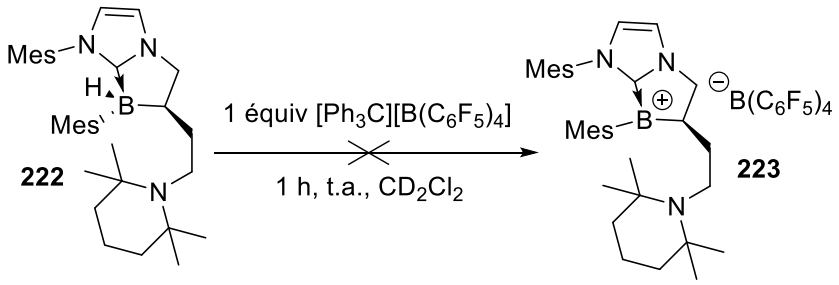


***Schéma 59** : Essai d'abstraction d'hydrure sur **222** avec le cation tritylium.*

Un essai a ensuite été réalisé, toujours sur le même substrat **222**, en utilisant cette fois un équivalent de bis(trifluoromethanesulfonyl)amine. La compétition entre

l'abstraction d'hydrure, la protonation de l'amine due au caractère acide de Brønsted de l'agent abstracteur d'hydrure utilisé, et la fonctionnalisation par formation d'une liaison B-N a conduit à l'obtention de plusieurs produits en mélange. Les analyses RMN ^{1}H et ^{11}B n'ont pas permis la détermination des structures. Les composés potentiellement formés à l'issue de cette réaction incluent le borénium **223** désiré (avec ou sans protonation de la fonction amine), le borane mono-fonctionnalisé de départ avec la fonction amine protonée **224**, ou encore le borane fonctionnalisé avec $N(Tf)_2$ **225** (là aussi avec ou sans protonation de la fonction amine), sous la forme de deux diastéréomères (**Schéma 60**).

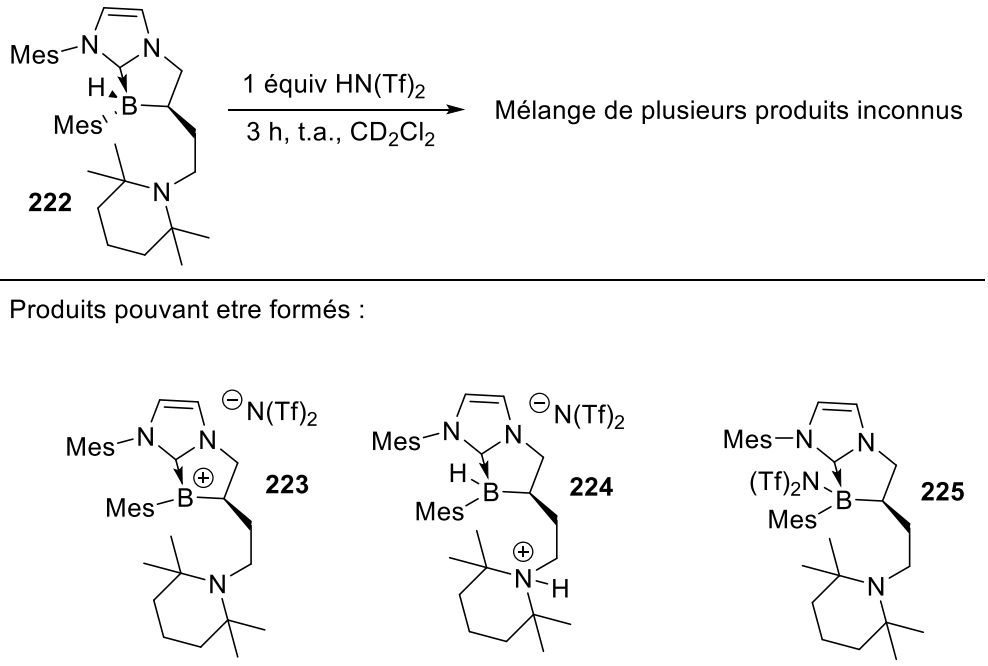


***Schéma 60** : Essai d'abstraction d'hydrure sur **222** avec $HN(Tf)_2$.*

Toujours pour essayer d'obtenir le composé désiré **223**, le borane mono-fonctionnalisé **222** a été mis en présence de 2 équivalents de bis(trifluoromethanesulfonyl)amine dans un premier temps, afin de forcer l'abstraction d'hydrure et la formation du composé **226**. Puis dans un second temps d'un équivalent de NaH, afin de déprotoner la fonction amine. Cependant, seuls des produits de dégradation ont été obtenus dans ce cas, certainement à cause des produits variés pouvant être formés lors de la première étape (

Schéma *61*).

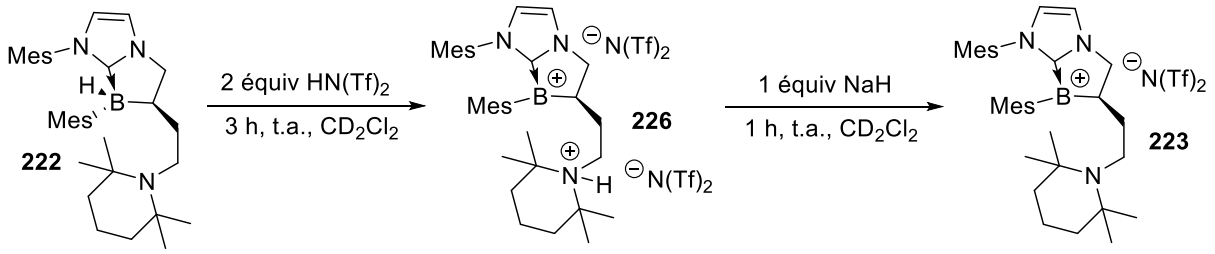


Schéma 61 : *Essai d'abstraction d'hydrure et protonation de l'amine sur **222** avec $HN(Tf)_2$ puis déprotonation avec NaH.*

Un troisième abstracteur d'hydrure, $B(C_6F_5)_3$, a été testé, toujours sur le même substrat **222**, donnant là encore un mélange de plusieurs produits inconnus dont des produits de dégradation (

Schéma *62*). Pour finir, un cation xanthylium associé à un contre-ion perchlorate a été testé, celui-ci n'a pas permis l'abstraction d'hydrure et aucune conversion du substrat **222** n'a été observée après 1 h de réaction (

Schéma *62*).

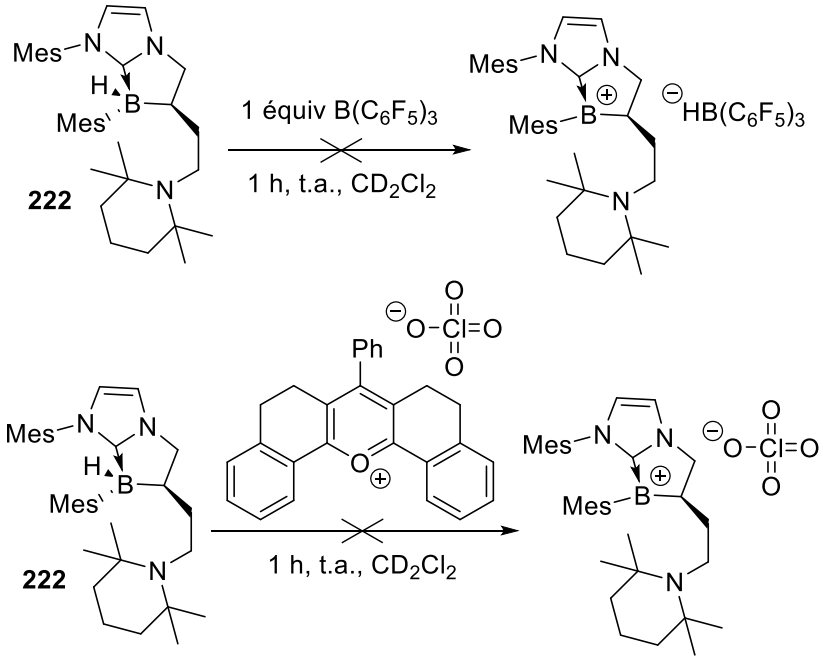


***Schéma 62** : Essai d'abstraction d'hydrure sur **222** avec $B(C_6F_5)_3$ ou un cation xanthylium.*

1.1.2. Abstraction d'hydrure avec protection préalable de l'amine

La fonction amine lors de l'abstraction d'hydrure, semble induire une compétition entre plusieurs mécanismes conduisant à la formation de différents produits. Pour s'affranchir de l'influence de la fonction amine, il a été envisagé la protection préalable de celle-ci. Le NHC-borane mono-fonctionnalisé **222** a donc été mis en présence d'un équivalent d'acide chlorhydrique pour protoner l'amine, puis un équivalent de tétrakis(pentafluorophényl)borate de tritylium a été ajouté au mélange (**Schéma *63***). Les RMN ^{1}H et ^{11}B montrent la présence d'un seul produit après 1 h de réaction (**Figure *31***, **Figure 32**). L'abstraction d'hydrure a eu lieu, car le signal du triphénylméthane est observé en RMN du proton et la conversion du substrat **222** est totale (**Figure 33**). De plus, une comparaison des déplacements chimiques du proton en position α de l'atome de bore (**H11**) dans les spectres RMN ^{1}H du NHC-borane **222** de départ et du produit indéterminé (**Figure 33**), montre un déblindage évident du proton **H11** par rapport au produit de départ (3,14 ppm contre 2,54 ppm). Ce déblindage est habituellement observé lors du passage d'un NHC-borane au NHC-borenium correspondant, ce qui accréditerait la présence des composés **227** ou **228**. Le déplacement chimique des protons en position α du centre stéréogène (**H10**), est également intéressant à observer. La **Figure 33** montre un blindage d'un des protons **H10** au cours de la réaction (4,21 ppm contre 4,54 ppm au départ), la valeur du déplacement chimique de l'autre semblant rester fixe. Ce résultat est contradictoire avec la formation d'un composé borocationique, car habituellement un déblindage similaire à celui observé pour **H11** est observé lors du passage d'un NHC-borane au NHC-borenium correspondant. En RMN du bore le signal de l'anion $B(C_6F_5)_4^-$ à -16,7 ppm et un large signal à 1,3 ppm sont observés. Ce signal large est trop bas pour être celui d'un borénium, dont la zone concernée se situe plutôt aux alentours de 60 ppm. Il est possible néanmoins que ce signal corresponde à un boronium, comme le composé **227**, ou l'amine serait liée au borocation par liaison dative. Ce boronium pourrait aussi être en équilibre avec la forme borénium **228** ouverte, équilibre qui serait trop rapide à l'échelle de temps de la RMN pour observer les deux signaux des composés **227** et **228** concernés. Il en résulterait donc un signal moyen à 1,3 ppm. La dernière possibilité serait que le composé observé ne soit pas un borocation, mais le borane mono-chloré **229** avec la fonction amine protonée.

Afin de tenter de déterminer quel est ce produit inconnu, des tests de cristallisation ont été réalisés (dichlorométhane/pentane ; benzène/pentane), sans succès. En spectroscopie de masse aucun des trois composés n'a été détecté, ce qui n'est pas forcément surprenant pour les espèces instables que sont les borocations.

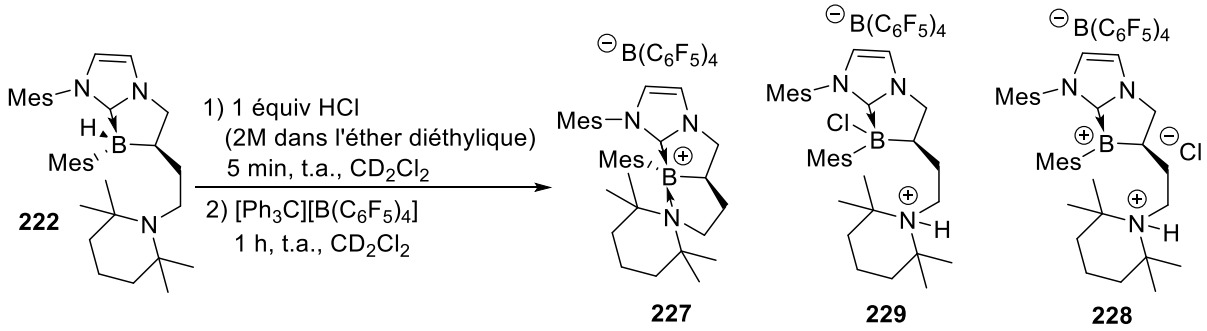


Schéma 63 *: Abstraction d'hydrure sur l'atome de bore après protection préalable de la fonction amine*.

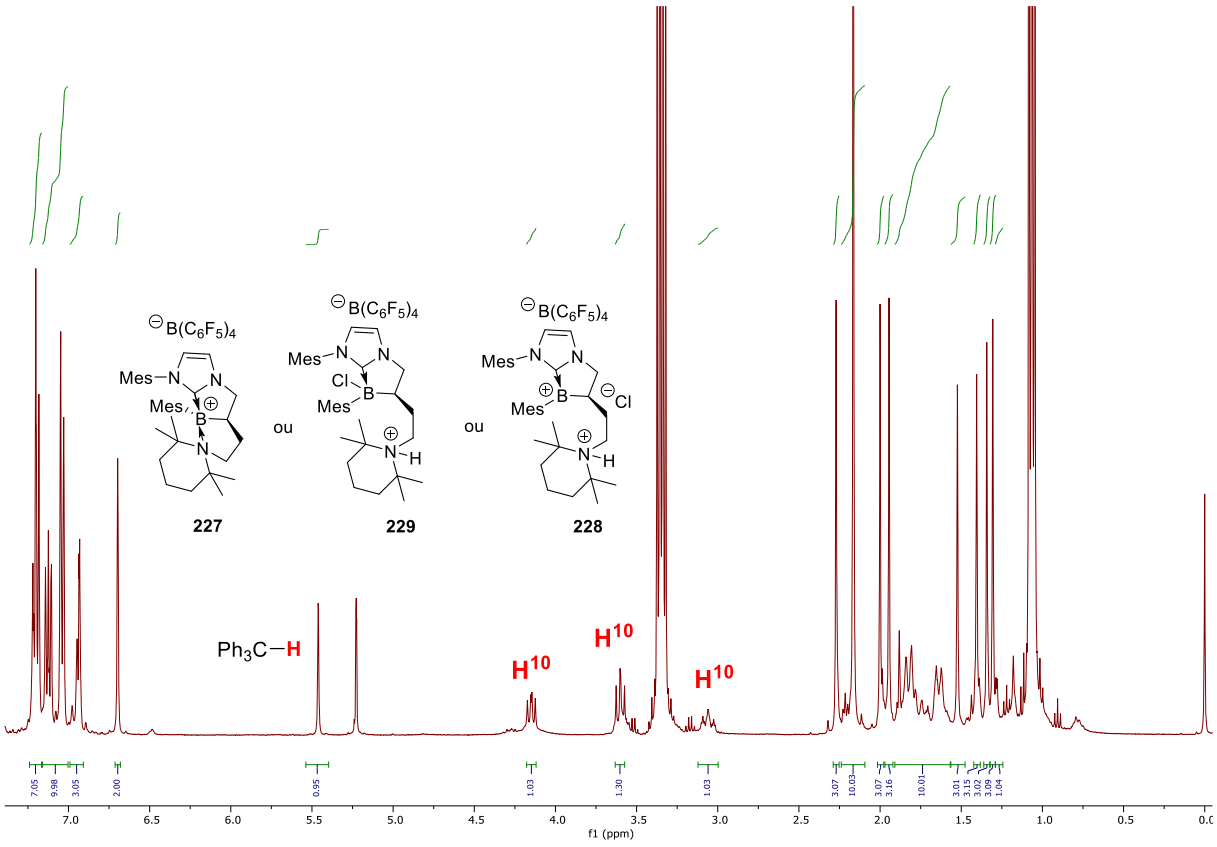


Figure 31 *: RMN* ^{1}*H de la réaction du* ***Schéma 63****.*

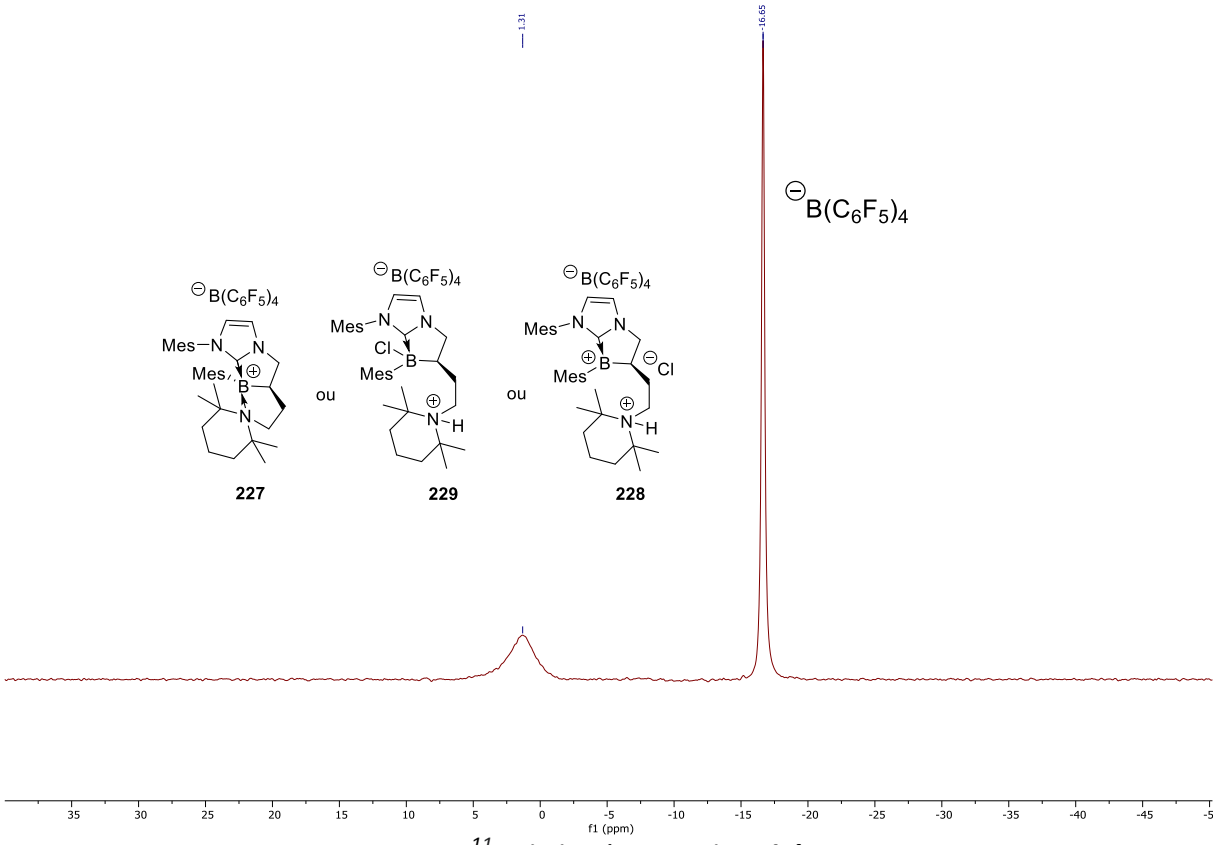


Figure 32 *: RMN* ^{11}*B de la réaction du* ***Schéma 63****.*

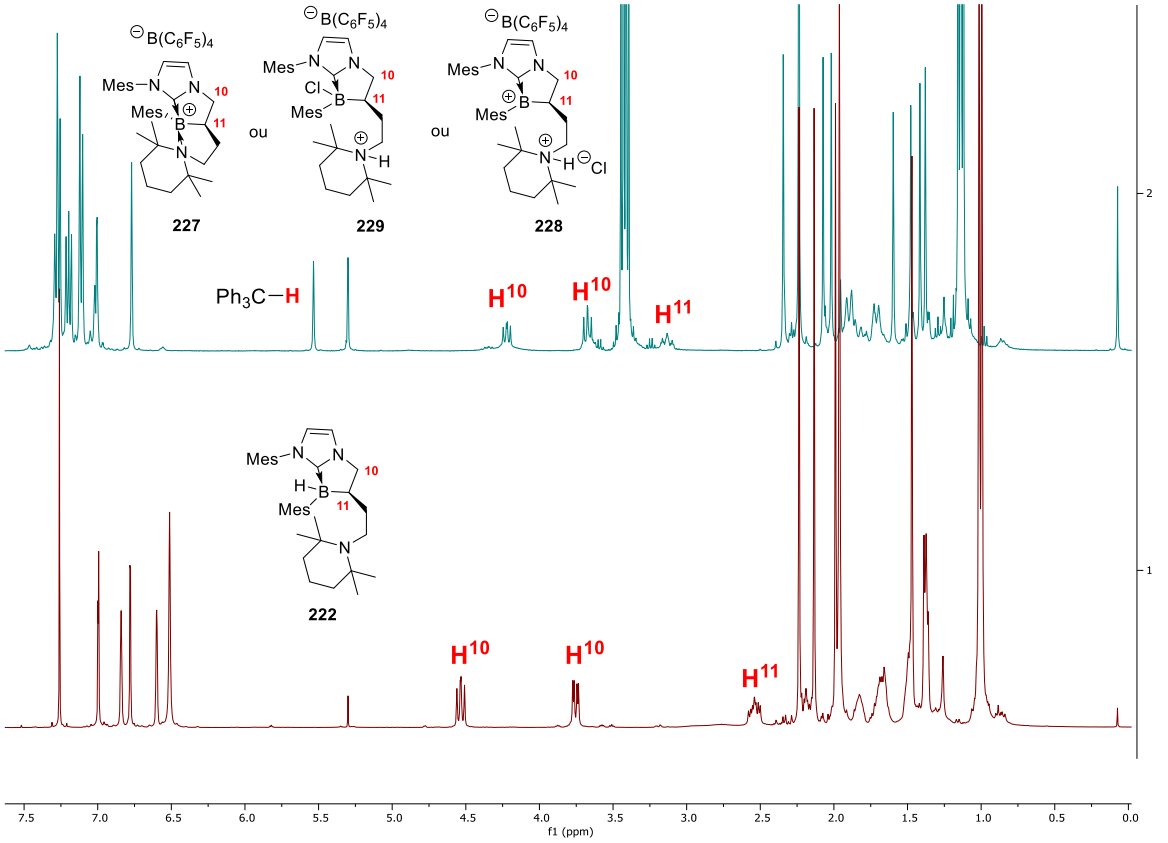


***Figure 33** : Comparaison des spectres RMN ^{1}H du NHC-borane **222** et du mélange réactionnel de la réaction du **Schéma 63**.*

Plusieurs expériences ont été élaborées afin de discriminer des produits parmi les candidats **227**, **228** ou **229** potentiels. La première expérience réalisée a été la monochloration du NHC-borane mono-fonctionnalisé **222** (**Schéma 64**). En présence, de deux équivalents d'acide chlorhydrique dans l'éther diéthylique, la conversion totale du substrat **222** donne un seul produit contenant un atome de bore après 3 h de réaction. La RMN ^{11}B montre un pic à -8,74 ppm, ce qui est dans la zone attendue pour les NHC-boranes mono-chlorés (

Figure *34*). La RMN du proton montre un spectre en adéquation avec le NHC-borane mono-chloré **229**, obtenu sous forme d'un mélange de deux diastéréomères en rapport d'environ 2:1 (**Figure 35**), et avec la fonction amine sous la forme de chlorure d'ammonium. Ces spectres RMN, que ce soit le bore ou le proton sont différents de ceux obtenus dans la réaction du **Schéma 63**, et il est probable que le produit **229** mono-chloré ne soit donc pas obtenu et que le produit indéterminé soit bien un borocation, borénium **228** ou boronium **227**. La présence du signal du proton de l'ammonium à 9,8 ppm sur le spectre RMN ^{1}H de la **Figure 34**, et l'absence d'un signal similaire dans le spectre RMN ^{1}H du composé inconnu (**Figure 31**), laisserait penser que le boronium **227** soit obtenu plutôt que le borénium **228** avec la fonction amine protonée.

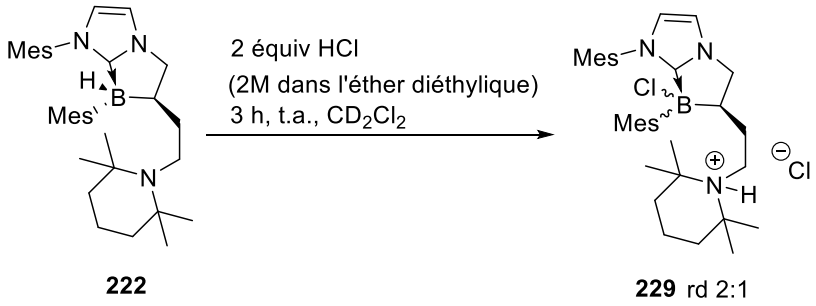


***Schéma 64** : Monochloration du NHC-borane **222**.*

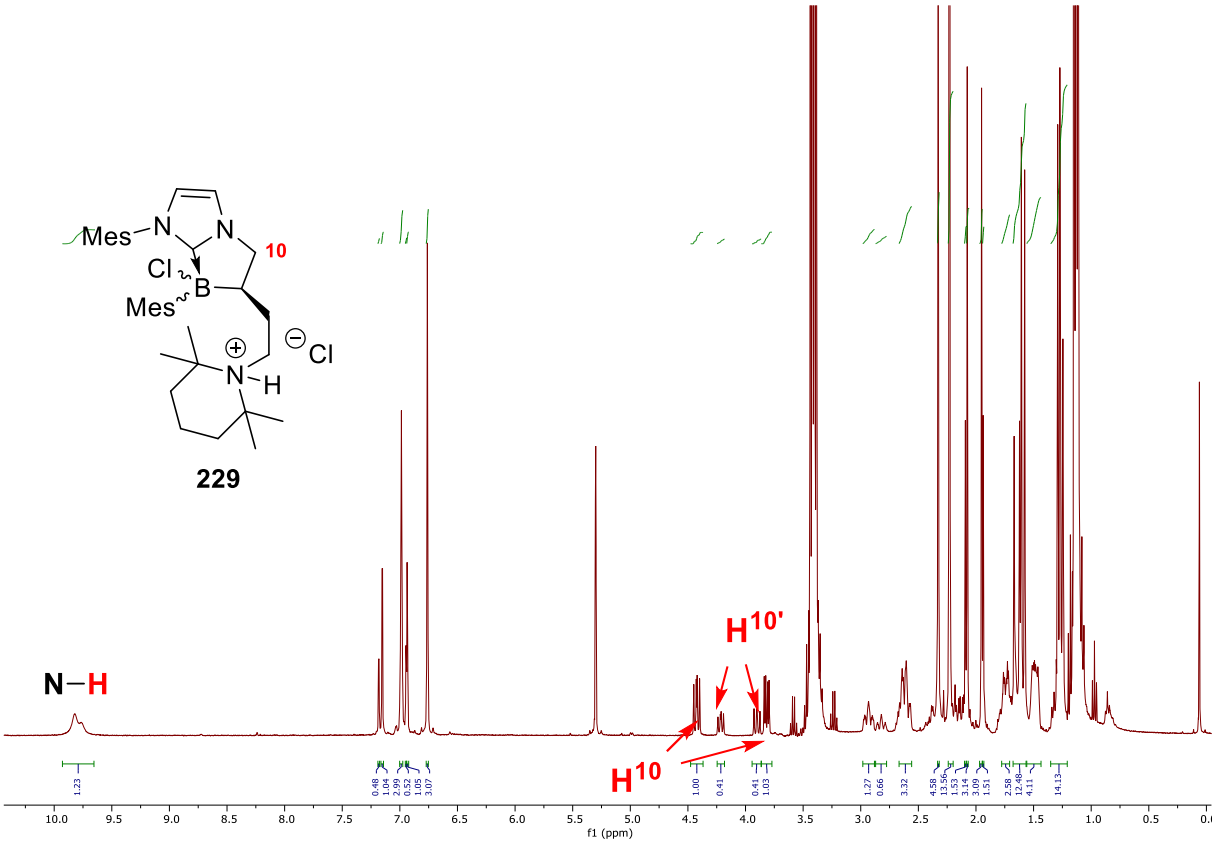


***Figure 34** : RMN ^1H de la réaction du **Schéma 64**.*

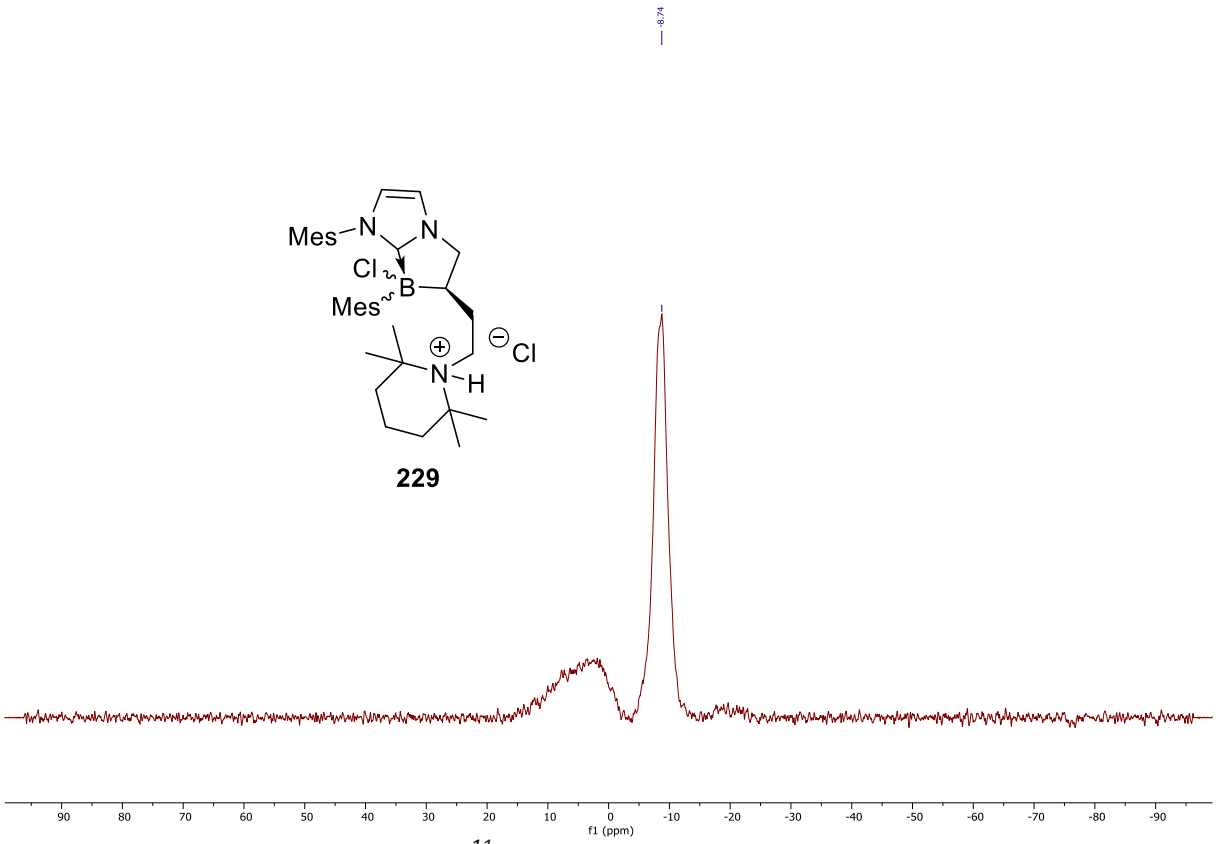


***Figure 35** : RMN ^{11}B de la réaction du **Schéma 64**.*

La mono-chloration du NHC-borane **222** a été répétée, et un équivalent d'$AlCl_3$ a été ensuite ajouté dans le milieu afin d'abstraire l'atome de chlore et former le borocation **230** correspondant (**Schéma 65** *:*). Les RMN ^{1}H (**Figure 36**) et ^{11}B (**Figure 37**) montrent la présence d'un seul composé contenant un atome de bore, avec un signal à -8,37 ppm, correspondant à un NHC-borane mono-chloré. Cependant, il ne s'agit pas du NHC-borane mono-chloré **229** obtenu précédemment, les deux spectres protons n'étant pas superposables (**Figure 38**), et il ne s'agit pas non plus du composé indéterminé observé

Figure *31* *:*. De manière surprenante, aucun borocation n'est formé dans ces conditions. La RMN du proton montre que l'ammonium obtenu au terme de la première étape semble avoir été déprotoné, le signal du proton correspondant ayant disparu. En rationnalisant, le NHC-borane mono-chloré **231**, semble avoir été obtenu, sous la forme de deux diastéréomères en rapport 1:1. Ce rapport étant différent par rapport à celui du NHC-borane mono-chloré **229** obtenu après monochloration, le trichlorure d'aluminium semble tout de même interagir au niveau de la liaison B-Cl, et réaliser l'abstraction d'un chlorure, mais celui-ci semble s'additionner sur l'atome de bore par la suite. En parallèle, l'ammonium est déprotoné, plusieurs mécanismes interviennent donc au cours de cette deuxième étape, et aboutissent à la formation du produit **231**, à la génération d'HCl et à la régénération du trichlorure d'aluminium.

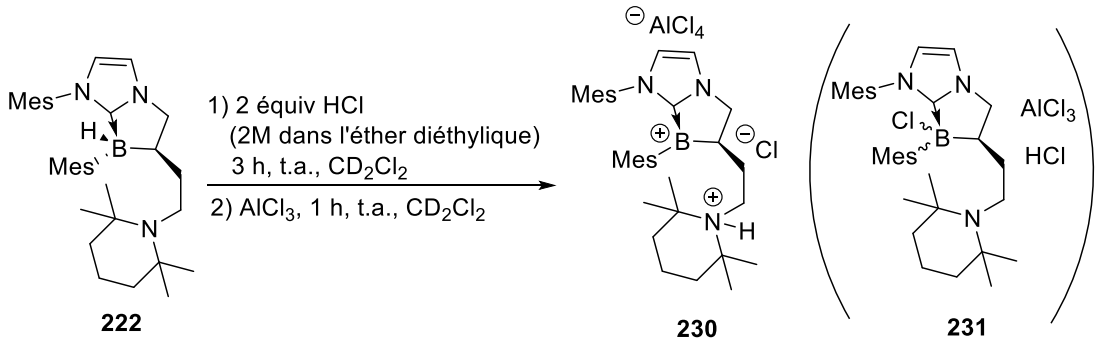


Schéma 65 *: Formation du NHC-borane mono-chloré* ***229*** *et essai d'abstraction de l'atome de chlore avec* $AlCl_3$*.*

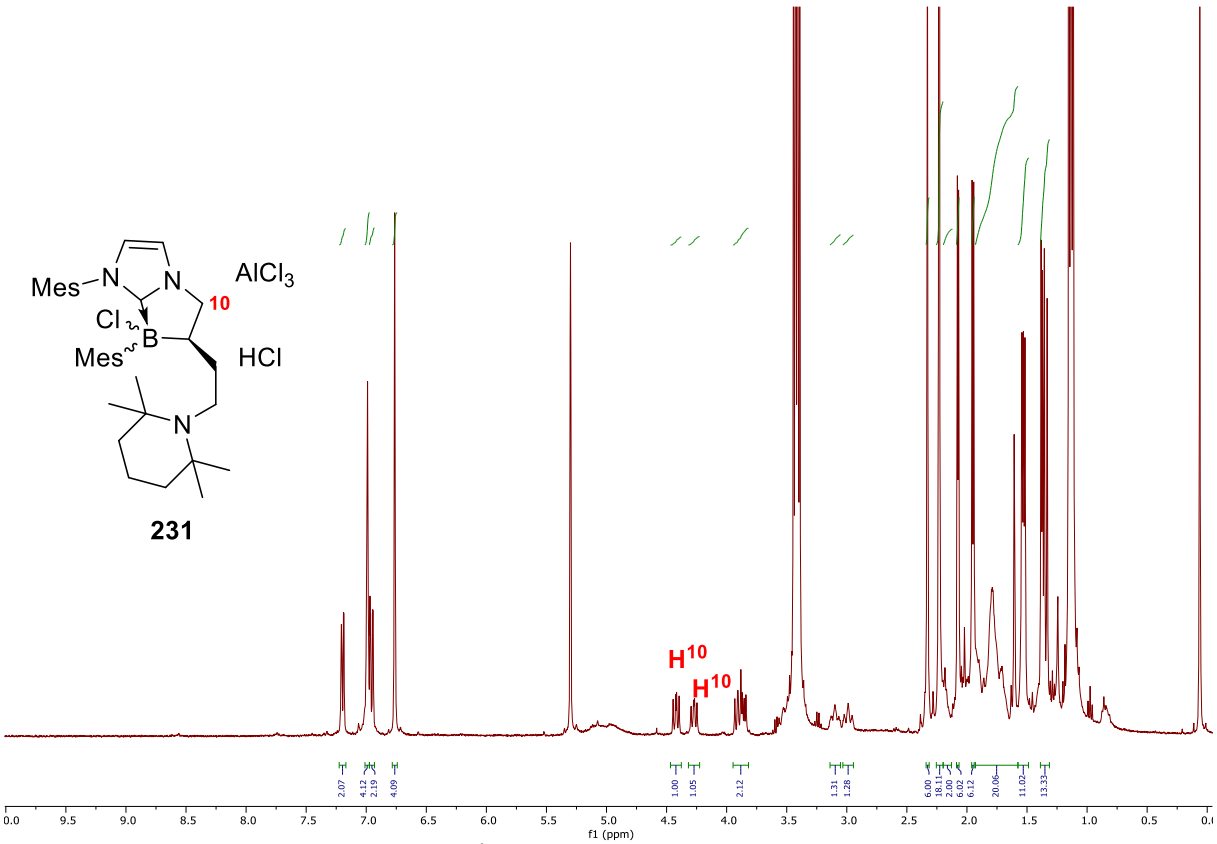


Figure 36 *: RMN* ^1H *de la réaction du* ***Schéma 65****.*

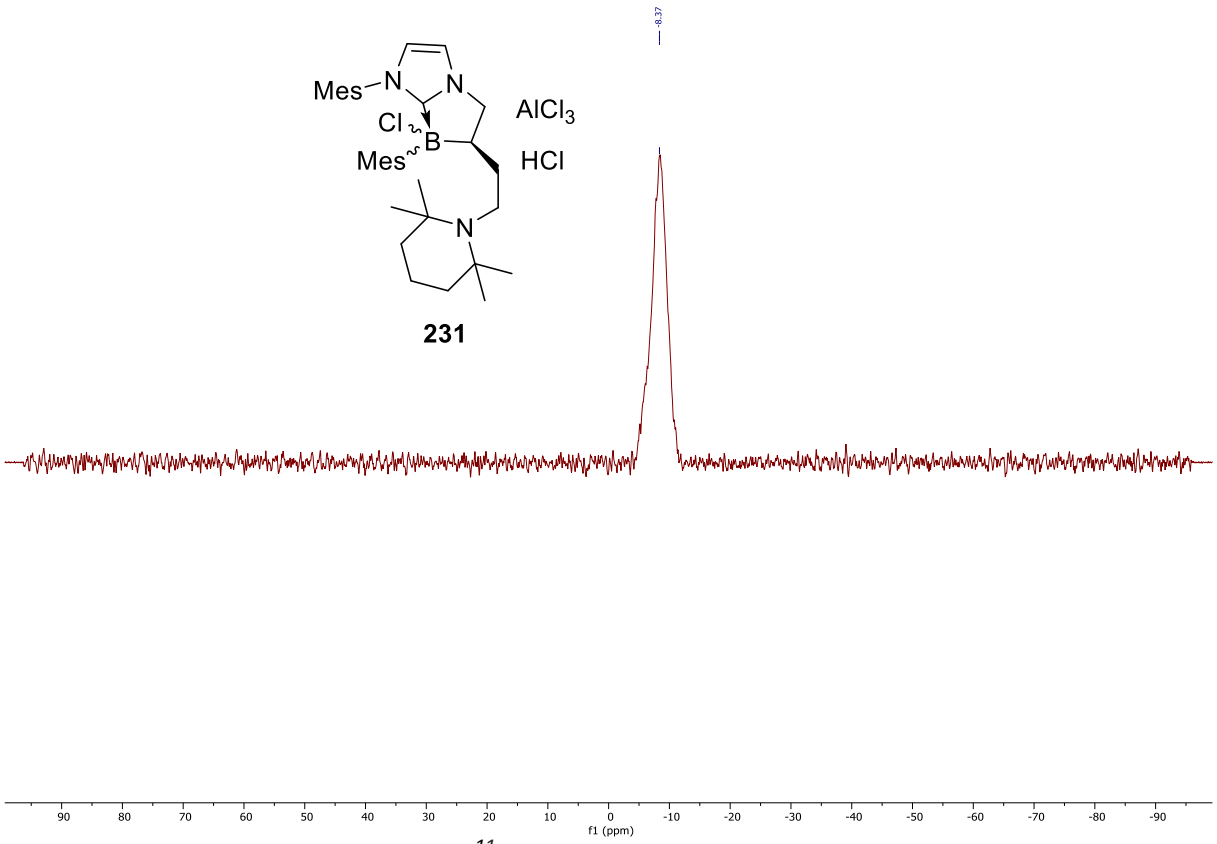


***Figure 37** : RMN ^{11}B de la réaction du **Schéma 65**.*

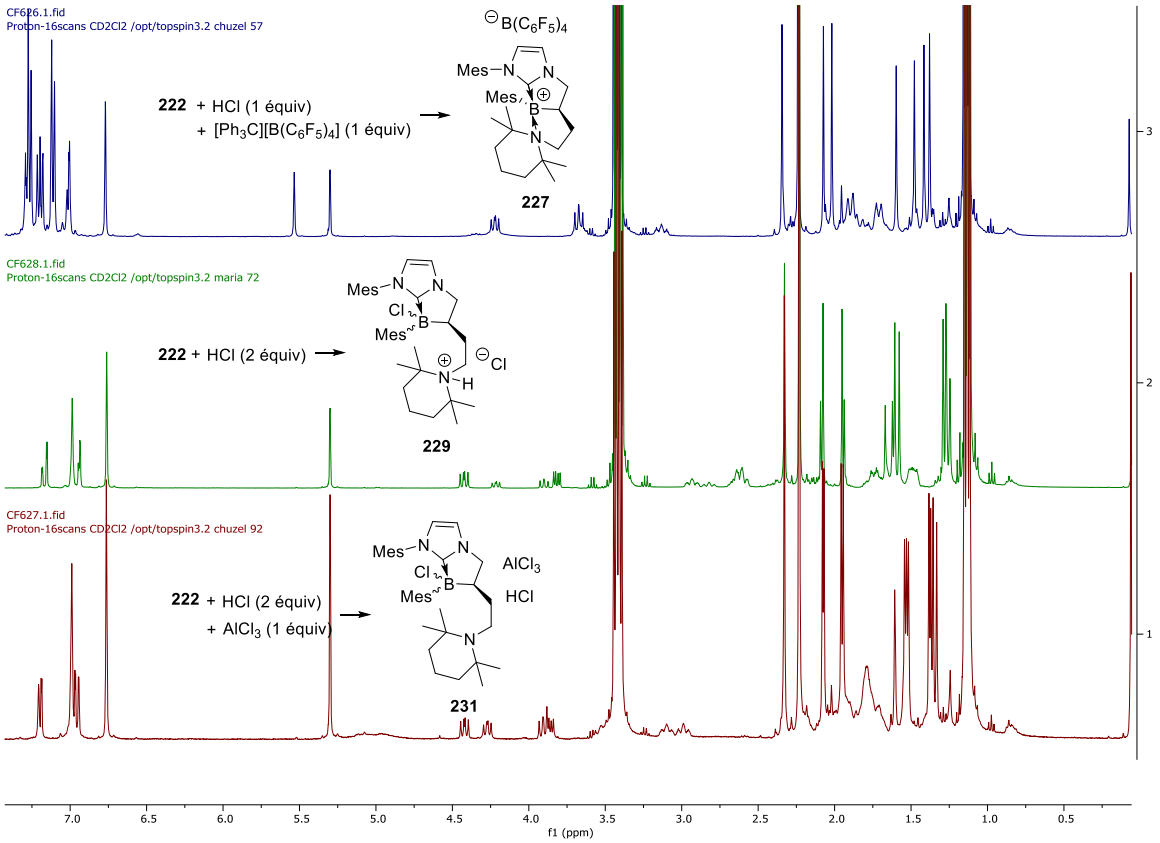


***Figure 38** : Superposition des spectres protons des composés **227, 229** et **231**.*

Le composé indéterminé obtenu

Figure *31 :* est donc probablement le boronium **227**. Afin de corroborer cette hypothèse deux dernières expériences ont été réalisées (

Schéma *66*). Le composé attendu **227** a donc été mis en présence d'un équivalent de $AlCl_3$, et aucune modification n'a été constatée ni en RMN du bore, ni en RMN du proton (**Figure 39**), éloignant un peu plus la possiblité que le composé indéterminé soit un NHC-borane mono-chloré. Une autre expérience a été réalisée mettant cette fois le composé indéterminé en présence d'un équivalent d'acide chlorhydrique dans l'éther diéthylique, dans les conditions de monochloration de l'atome de bore. Là encore, aucune modification n'est constatée en RMN ^{1}H ou ^{11}B par rapport au produit indéterminé (**Figure 39**). Le composé indéterminé est donc une espèce borocationique où l'atome de bore est saturé car certainement lié à l'amine par une liaison dative. Aucune protonation de l'amine n'est observée même après ajout d'un équivalent de HCl supplémentaire. Ces différents éléments semblent démontrer que le produit indéterminé est bien le boronium **227**, qui est stable en milieu acide. La formation de ce boronium **227** est donc privilégiée par rapport à la formation du borénium **228**, avec l'amine sous la forme de chlorure d'ammonium, et ce malgré le fort encombrement autour des deux partenaires acide et base de Lewis. Ce fort encombrement et la présence de l'amine liée au reste de la molécule au niveau du centre stéréogène, font que le boronium **227** est obtenu quantitativement et de manière totalement

diastéréosélective, formant un nouveau stéréocentre au niveau de l'atome de bore. A notre connaissance, il s'agit du seul exemple de Boronium intramoléculaire chiral jamais synthétisé.

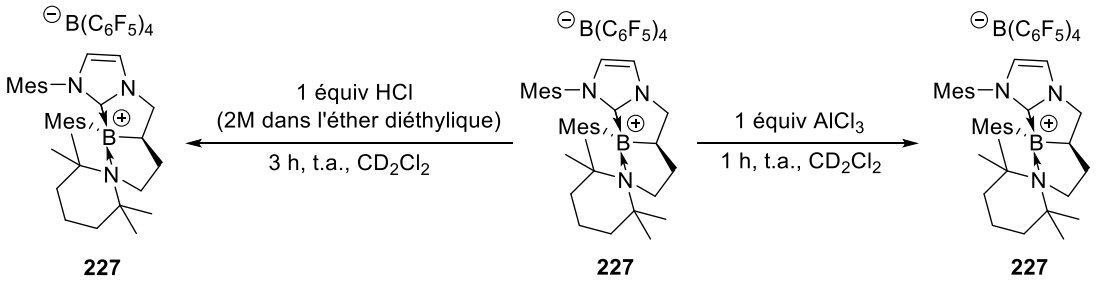


***Schéma 66** : Tests de réactivité du boronium **227** en présence d'un équivalent d'$AlCl_3$ ou d'HCl.*

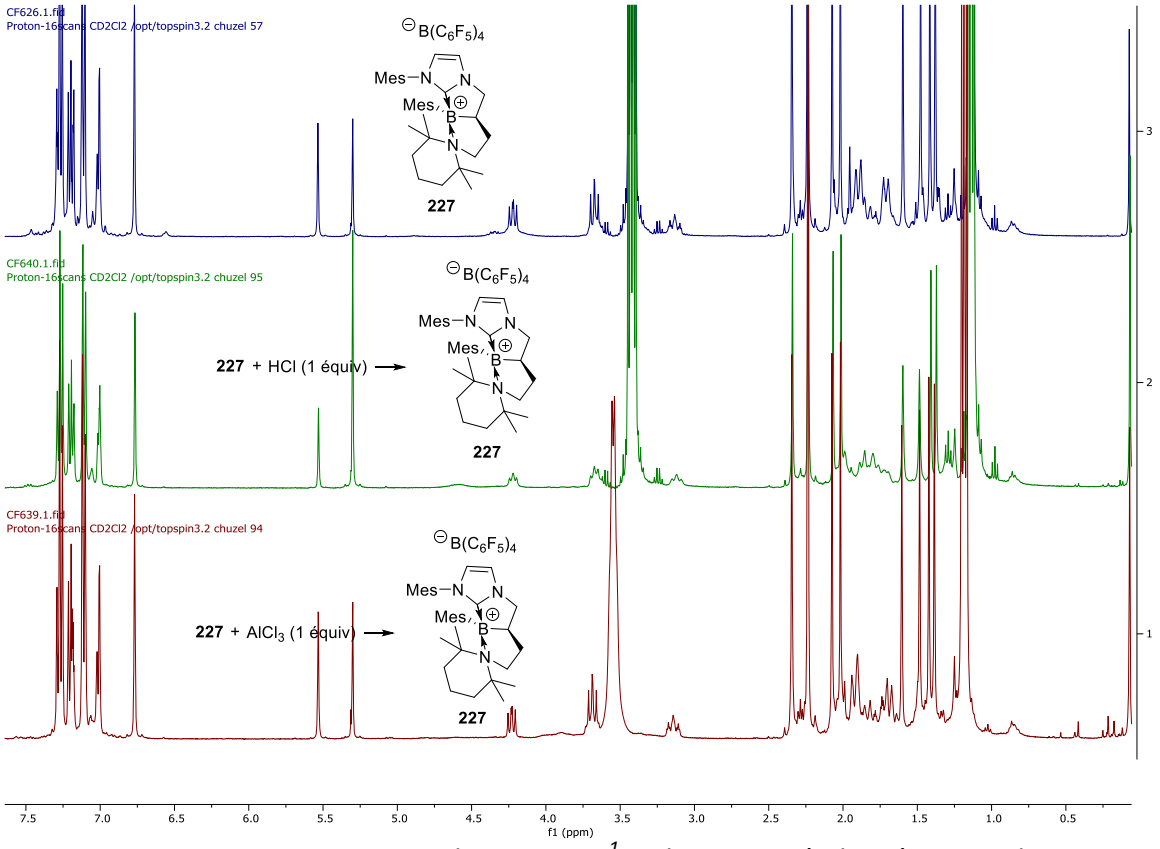


***Figure 39** : Superposition des spectres ^1H obtenus après les réactions du **Schéma 66**, et du spectre ^1H du composé **227**.*

Etant maintenant acquis le caractère borocationique de **227**, il y'a possiblement, au vu de l'encombrement de la fonction amine, un équilibre réversible de **227** entre ses formes boronium et borénium. Cet équilibre rendrait possible l'intéraction du borénium avec l'oxyde de triéthylphosphine, et donc, la mesure de l'acidité de Lewis de **227** par la méthode de Gutmann et Beckett (**Schéma 67**). Le boronium **227** a donc été mis en présence de 0,8 équivalents d'oxyde de triéthylphosphine. Un unique signal est obtenu

en RMN du phosphore à 55,65 ppm. Ce signal est différent de celui de l'oxyde de triéthylphosphine seul (52,1 ppm), mais le déplacement observé est étonnamment faible, si bien qu'il est légitime de se demander si l'oxyde de phosphine interagit bien avec le borocation. Une RMN du phosphore a été réalisée afin de vérifier si l'oxyde de phosphine n'interagissait pas avec l'acide chlorhydrique issu des conditions réactionnelles pour générer **227**. En présence d'un excès d'HCl, un seul pic a été observé en RMN du phosphore à 84,28 ppm, démontrant que l'oxyde de phosphine n'interagissait pas avec HCl. Les spectres ^{1}H du boronium **227** seul et du boronium **232** en présence de triéthylphosphine ont été superposés (**Figure 40**). Ceux-ci montrent une modification du déplacement chimique de plusieurs protons dans l'environnement spatial immédiat de l'atome de bore, les protons H11 au niveau du centre stéréogène, et six des protons H15 de deux des groupements méthyles de l'amine encombrée (**CF annexe expérimentale**). Le déplacement chimique observé pour le proton H11 est intéressant car celui-ci est en général très dépendant de l'enrichissement ou de l'appauvrissement électronique autour de l'atome de bore. Le déplacement chimique de ce proton lors du passage d'un NHC-borane mono-fonctionnalisé à une espèce borocationique est souvent très marqué par exemple. Ces déplacements pourraient donc signifier une interaction entre l'oxyde de triéthylphosphine et le borocation. La RMN du bore n'est pas modifiée, avec toujours un large signal aplati à 1,2 ppm, correspondant à un boronium. Une possibilité serait qu'il y ait un équilibre entre ces deux boroniums, le boronium **227** initial et le nouveau boronium **232** avec la liaison dative B-O. Cet équilibre, serait invisible à l'échelle de temps de la RMN à température ambiante et il en résulterait encore un signal unique et moyenné. La structure spatiale spécifique du boronium **232** obtenu et le fort encombrement autour de l'atome de bore dû aux deux groupements mésityles et à l'amine encombrée libre pourraient induire une distance assez longue entre l'atome d'oxygène de l'oxyde de phosphine et le borocation, ce qui pourrait expliquer la faible valeur de déplacement chimique observée en RMN du phosphore. L'acidité de Lewis AN a donc été mesurée à partir de ce déplacement chimique en utilisant la formule de Gutmann-Beckett, donnant une valeur de AN = 32,38. Cette valeur est effectivement très faible comparée aux boréniums non-ambiphiles synthétisés précédemment.

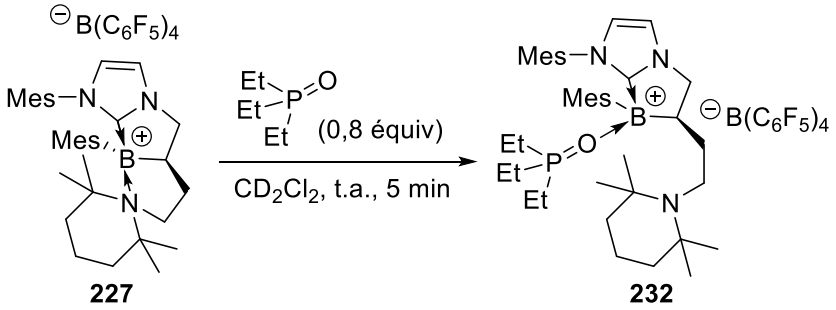


***Schéma 67** : Mesure de l'acidité de Lewis du boronium **227** par la méthode de Gutmann et Beckett.*

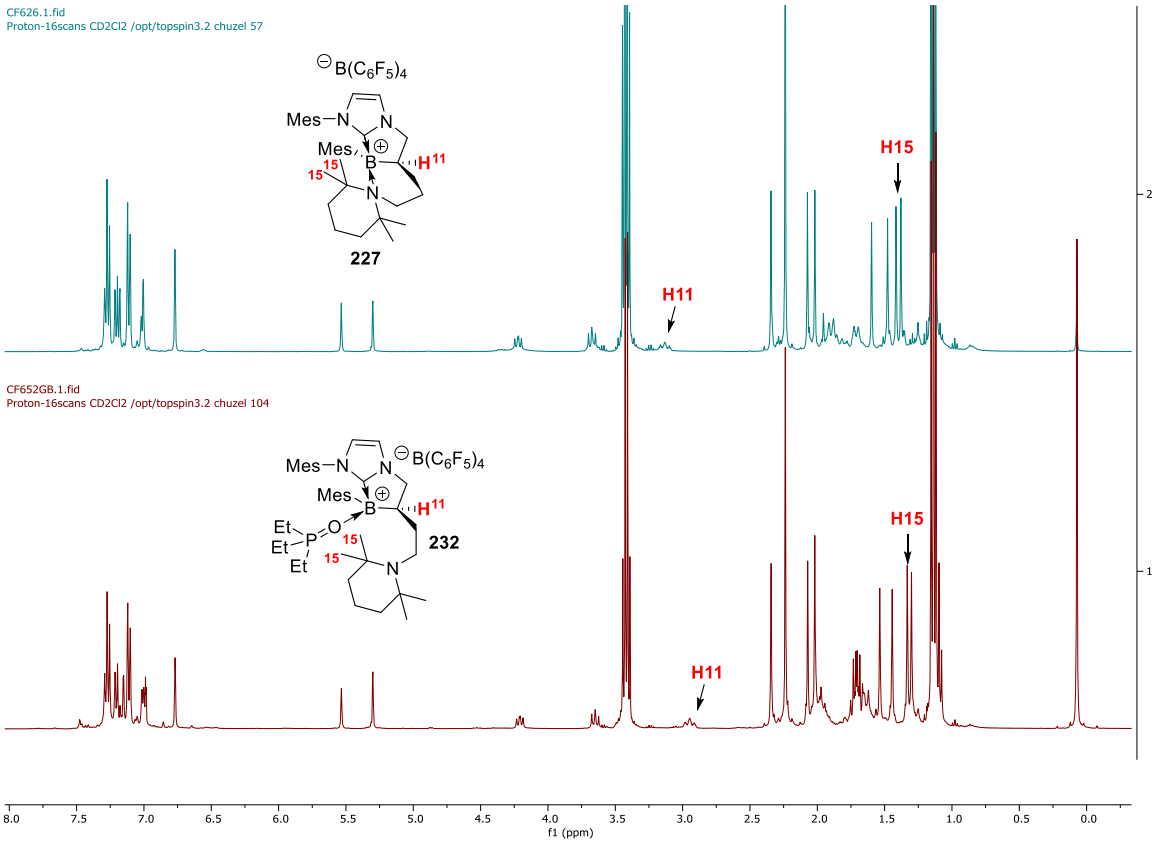


***Figure 40** : Superposition des spectres du boronium **227** avec et sans présence d'oxyde de triéthylphosphine.*

La méthode décrite ci-dessus semblant permettre la génération de borocations ambiphiles, il a été envisagé de l'appliquer aux autres NHC-boranes contenant une fonction amine obtenus deans les chapitres 3 à 5 précédents, afin d'obtenir les borocations correspondants.

1.2. Etendue de la réaction

1.2.1. Application au substrat 110

Le protocole d'abstraction d'hydrure précédé de la protonation préalable de l'amine a ensuite été testé sur le substrat **110**. De manière surprenante, les mêmes conditions, le ont conduit à l'obtention très minoritaire, du produit désiré **233** qui n'est pas détecté en RMN du bore (

Schéma *68*). Le proton du triphénylméthane n'intègre que pour 0,1 par rapport au signal du produit majoritaire, vraisemblablement le NHC-borane mono-fonctionnalisé **234** avec la fonction amine protonée, caractérisé par un doublet à -17,6 ppm en RMN du bore. Ce composé est obtenu sous la forme de deux diastéréomères en rapport 1:0,08 identique à celui du composé **110** de départ, avec un doublet à -19,6 ppm en RMN ^{11}B

pour le diastéréomère minoritaire. Pour une raison inconnue, l'abstraction d'hydrure semble être limitée dans ce cas.

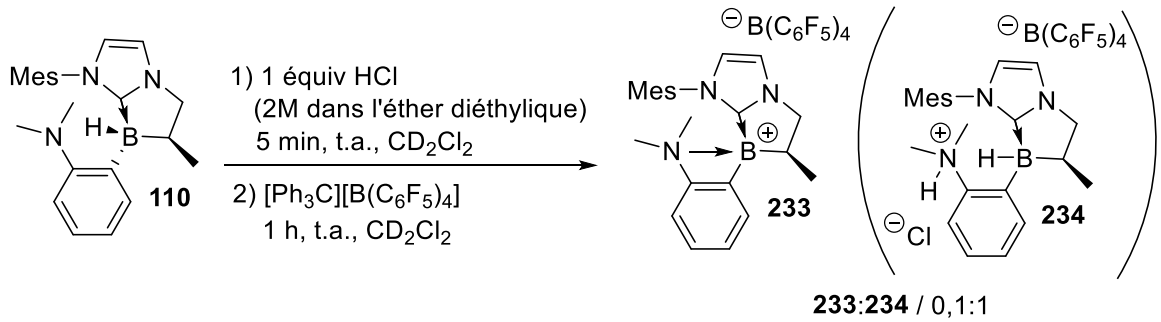


***Schéma 68** : Essai d'abstraction d'hydrure avec protonation préalable de l'amine sur le substrat **110**.*

Etant donné que l'abstraction d'hydrure était limitée dans l'expérience précédente, un nouvel essai a été réalisé sans protonation préalable de la fonction amine (**Schéma 69**). Dans ce cas, le boronium **233** désiré est obtenu, représenté par un large signal à 0,14 ppm en RMN du bore, mais en mélange avec différents produits de dégradation, et un NHC-borane inconnu **235**, caractérisé par un pic large à -17,6 ppm. L'abstraction d'hydrure est cette fois ci beaucoup plus efficace avec un rapport **233**:**235** de 1:0,2. Bien qu'augmenter la durée de la réaction puisse potentiellement permettre une abstraction totale de l'hydrure, il semble que le borocation **233** obtenu se dégrade au cours de la réaction.

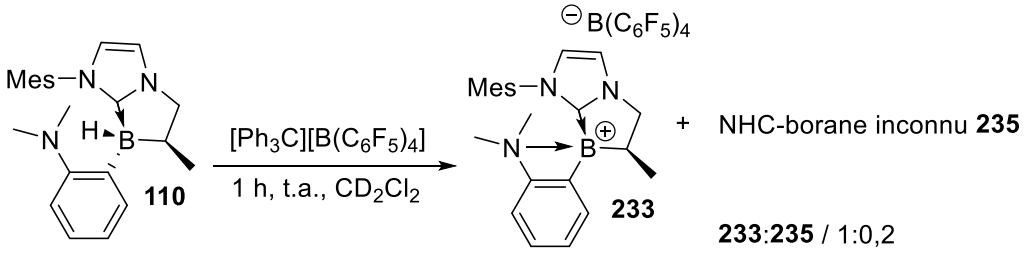


***Schéma 69** : Essai d'abstraction d'hydrure sur le substrat **110** avec le cation tritylium.*

Un dernier essai a été réalisé sur ce même substrat **110**, avec protonation préalable de l'amine, en utilisant la bis(trifluoromethanesulfonyl)amine pour effectuer l'abstraction de l'hydrure (**Schéma 70**). Dans ces conditions, le boronium **236** désiré n'est pas obtenu. Le NHC-borane **234** est encore observé, en mélange avec plusieurs composés inconnus de dégradation.

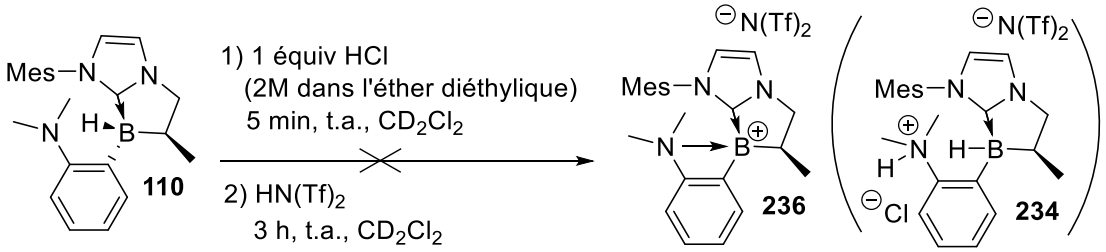


***Schéma 70** : Essai d'abstraction d'hydrure avec protonation préalable de l'amine en utilisant $HN(Tf)_2$.*

Pour une raison inconnue, l'abstraction d'hydrure par les méthodes développées au laboratoire sur le NHC-borane **110** n'a pas donné les résultats escomptés et nécessitera une optimisation future.

1.2.2. Application au substrat 181

Un essai d'abstraction d'hydrure avec protonation préalable de la fonction amine a été également réalisé sur le substrat **181** (

Schéma *71* :). Là encore, l'abstraction d'hydrure n'est pas totale, mais elle est nettement plus efficace que pour le substrat **110** précédemment étudié, avec un signal du triphénylméthane intégrant ici pour 0,8 par rapport au produit majoritaire. La superposition de plusieurs signaux due à la présence de nombreux sous-produits en RMN du proton n'a malheureusement pas permis l'observation des signaux caractéristiques qui permettent habituellement de conclure au passage d'un NHC-borane au NHC-borénium correspondant (proton en position α de l'atome de bore et protons en position α du centre stéréogène). Trois produits pourraient potentiellement être obtenus, la RMN du bore montre la possible présence du borénium **237**, caractérisé par un signal à 73 ppm, et du boronium **238,** caractérisé par un large signal à 2,40 ppm (**Figure 41**)**.** La RMN du proton tend à affirmer la possible présence d'un troisième produit, le NHC-borane **239** à la fonction amine protonée, invisible en RMN du bore car le doublet attendu se situerait sous le signal du contre ion. Cette réaction a également été mise en œuvre en augmentant le temps réactionnel à 12 h, les produits obtenus sont les mêmes, néanmoins la dégradation de certaines espèces au cours du temps est observée, notamment les espèces borocationiques. De manière similaire à ce qui a été observé pour le substrat **110**, cette méthode ne permet pas une abstraction d'hydrure totale sur le substrat **181**.

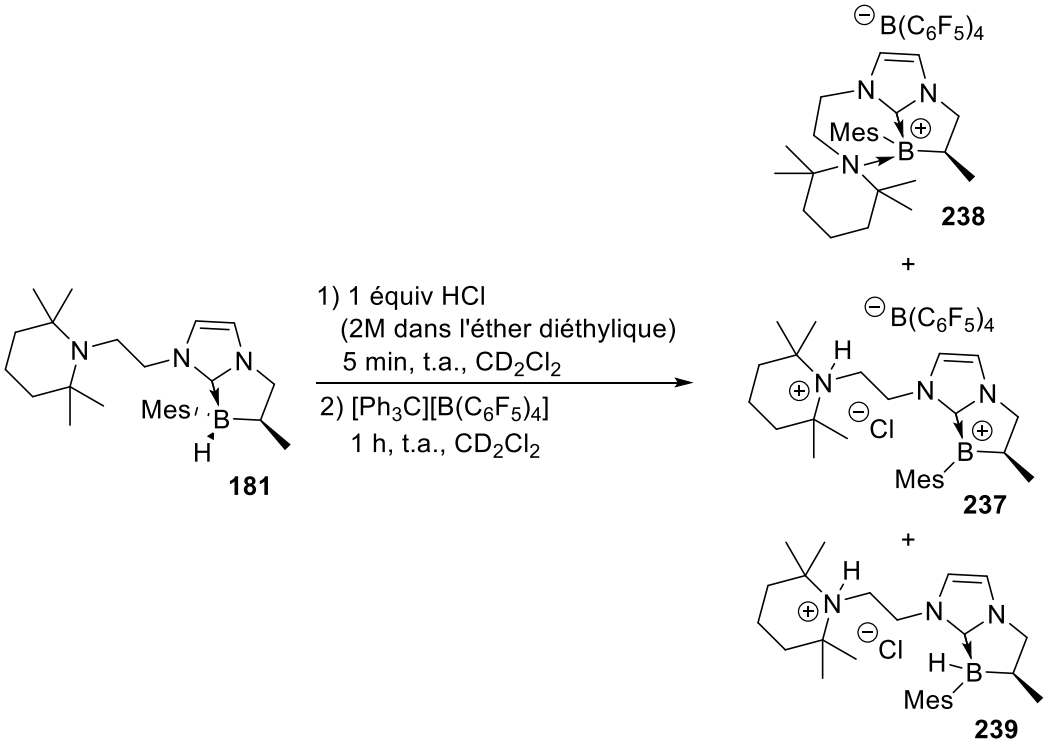


***Schéma 71** : Essai d'abstraction d'hydrure avec protonation préalable de l'amine sur le substrat **181**.*

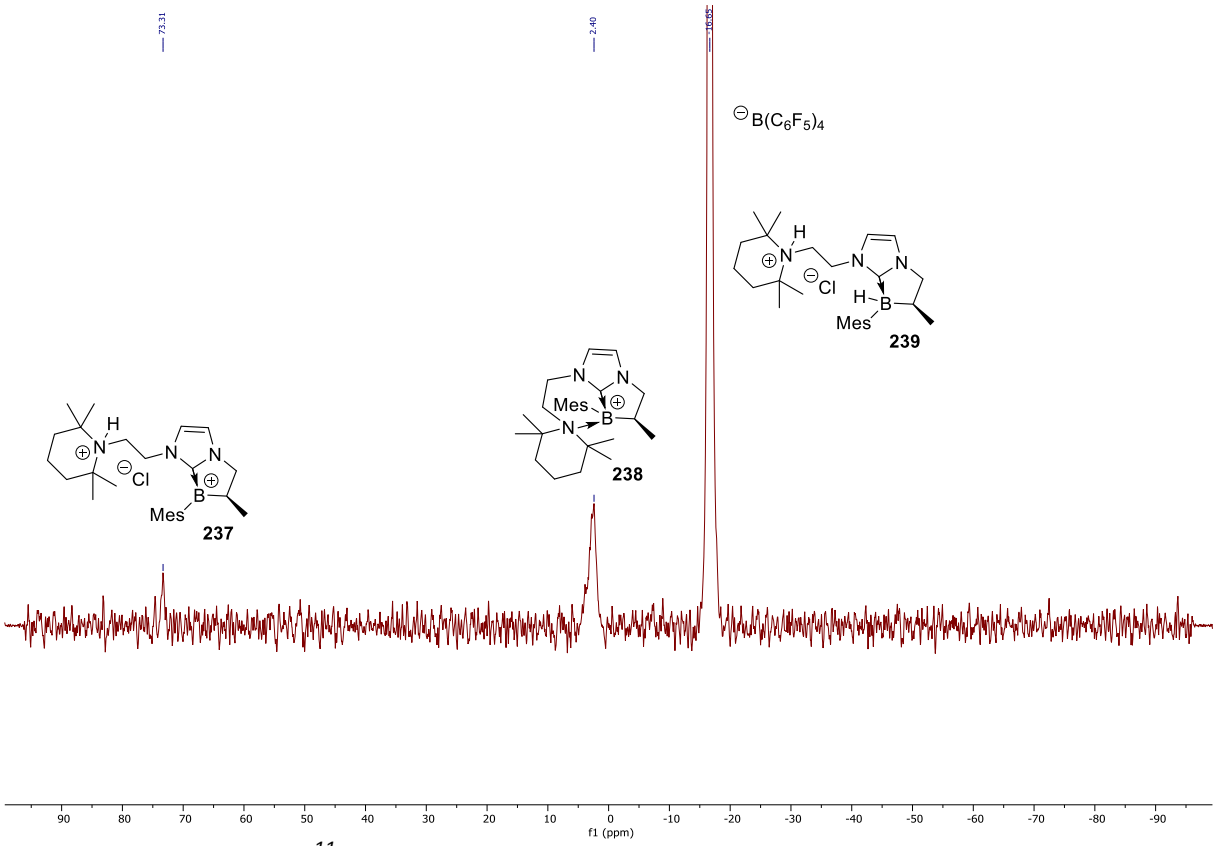


***Figure 41** : RMN ^{11}B du mélange réactionnel de la réaction du **Schéma 71**.*

Un essai direct de formation du boronium **238** dans les conditions classiques a été tenté (

Schéma 72). Bien que la conversion du substrat **181** soit totale, seul un mélange de plusieurs produits inconnus est obtenu.

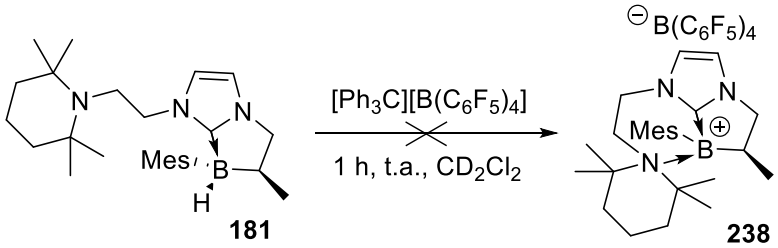


Schéma 72 : *Essai d'abstraction d'hydrure sur le substrat **181** avec le cation tritylium.*

De manière similaire à ce qui était observé pour le substrat **110**, l'abstraction d'hydrure par les méthodes développées au laboratoire sur le NHC-borane **181** n'a pas donné les résultats escomptés et nécessitera une optimisation future.

1.2.3. Application au substrat 107

La même stratégie de protonation de l'amine puis abstraction d'hydrure a été appliquée au substrat **107** (**Schéma 73**). Comme pour les substrats **110**, et **181** le boronium cible **240** n'a été formé que partiellement (le proton du triphénylméthane intègre pour 0,7), et a été obtenu en mélange avec l'ammonium **241** correspondant au NHC-borane de départ et des produits de dégradation. La superposition de plusieurs signaux due à la présence de nombreux sous-produits en RMN du proton n'a malheureusement pas permis l'observation des signaux caractéristiques qui permettent habituellement de conclure au passage d'un NHC-borane au NHC-borénium correspondant. Cette méthode semble donc être très dépendante du substrat utilisé avec des conversions variables selon le NHC-borane de départ. En mettant 2 équivalents d'agent abstracteur d'hydrure ou en prolongeant le temps réactionnel à 12 h, sans résultat significatif.

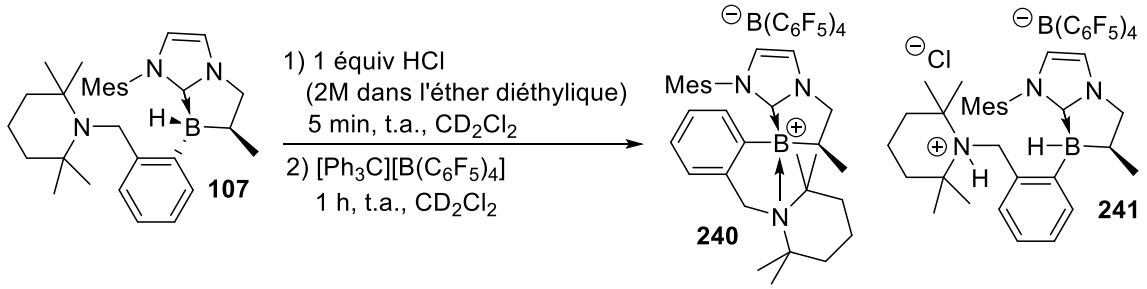


***Schéma 73** : Essai d'abstraction d'hydrure avec protonation préalable de l'amine sur le substrat **107**.*

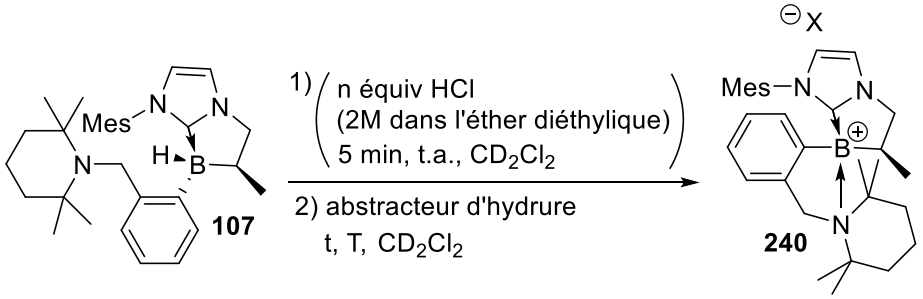
Plusieurs expériences ont menées pour optimiser la réaction d'abstraction d'hydrure sur l'atome de bore du substrat **107** (**Tableau**). Dans un premier essai, un équivalent de tétrakis(pentafluorophényl)borate de tritylium a été utilisé sans protection de l'amine (**Entrée 1**). La conversion du substrat de départ **107** est totale, mais les analyses RMN ^{1}H et ^{11}B révèlent un mélange d'au moins six produits. De manière surprenante, deux NHC-boranes mono-fonctionnalisés inconnus sont présents, ou alors un seul sous la forme de deux diastéréomères, signalés par la présence de deux doublets en RMN du bore à -15,09 ppm et -18,44 ppm. De plus, un ou deux produits inconnus (larges signaux à -11 ppm environ) et un ou plusieurs composés borocationiques (massif de 2 à -2 ppm) sont également observés, suggérant que plusieurs mécanismes sont en compétition dans ces conditions.

Afin de limiter la formation des produits de dégradation, la même réaction a été réalisée à une température de -78 °C (**Entrée 2**), sans succès, les mêmes résultats étant observés.

L'abstraction d'hydrure a également été réalisée avec $HN(Tf)_2$ (**Entrée 3**), les analyses RMN ^{1}H et ^{11}B du brut réactionnel n'ont pas permis d'identifier avec certitude les produits obtenus, mais la réaction donnerait *a priori* un mélange de plusieurs borocations, et le NHC-borane de départ avec la fonction amine protonée, en raison de la compétition entre l'abstraction d'hydrure et la protonation de l'amine. $B(C_6F_5)_3$ a également été testé (**Entrée 4**), donnant un mélange de plusieurs composés inconnus

dont un NHC-borane, résultat de l' interaction entre l'agent abstracteur et l'amine libre du substrat.

Ces deux abstracteurs d'hydrures ont également été testés après protection préalable de la fonction amine sous forme de chlorure d'ammonium. Avec un équivalent de $HN(Tf)_2$ (**Entrée 5**), là encore, les analyses RMN ^{1}H et ^{11}B du brut réactionnel n'ont pas permis d'identifier avec certitude les produits obtenus, mais le chlorure d'ammonium correspondant au produit de départ serait *a priori* obtenu en mélange avec le NHC-borane fonctionnalisé par le groupement triflimide sous forme de deux diastéréomères, avec la fonction amine protonée. Avec un équivalent de $B(C_6F_5)_3$ (**Entrée 6**), le chlorure d'ammonium correspondant au produit de départ a été obtenu en mélange avec au moins six autres produits.



Entrée	HCl (n équiv)	Abstracteur d'hydrure (n équiv)	Temps réactionnel	Température
1	Pas d'HCl	$[Ph_3C][B(C_6F_5)_4]$ (1 équiv)	1 h	t.a.
2	Pas d'HCl	$[Ph_3C][B(C_6F_5)_4]$ (1 équiv)	1 h	-78 °C
3	Pas d'HCl	$HN(Tf)_2$ (1 équiv)	3 h	t.a.
4	Pas d'HCl	$B(C_6F_5)_3$ (1 équiv)	1 h	t.a.
5	HCl (1 équiv)	$HN(Tf)_2$ (1 équiv)	3 h	t.a.
6	HCl (1 équiv)	$B(C_6F_5)_3$ (1 équiv)	1 h	t.a.

***Tableau 8** : Essais d'abstraction d'hydrure sur le substrat **107**.*

De manière similaire à ce qui était observé pour les substrat **110 et 181**, l'abstraction d'hydrure par les méthodes développées au laboratoire sur le NHC-borane **107** n'a pas donné les résultats escomptés et nécessitera également une optimisation future.

2. Essais en catalyse du composé 227

2.1. Test du composé 227 en hydrogénation

Des essais d'hydrogénation catalytique ont été réalisés en utilisant 20 mol% du boronium **227** sur trois composés insaturés, deux alcènes, (le diphénylstyrène **86** et le nitrostyrène **87**) et une imine (**42**), sous une pression de 100 bars de dihydrogène pendant plusieurs jours (**Schéma 74**). Cependant, aucune conversion n'a été observée après deux jours. Dans les trois cas le catalyseur reste intact. Afin de vérifier si le catalyseur permet bien l'activation et la dissociation du dihydrogène pour former le NHC-borane **242**, le boronium **227** a été mis seul sous une pression de 100 bars d'H_2 dans le dichlorométhane.

A température ambiante, aucune conversion de **227** n'a été observée par RMN du proton. La dissociation d'H_2 étant hautement réversible pour la plupart des systèmes FLP à 25 °C, il n'est cependant pas impossible qu'elle ne soit pas observable par RMN ^1H dans ces conditions. Le boronium **227** semblant relativement stable, malgré le fort encombrement autour des deux partenaires de Lewis, il est possible que la forme adduit de Lewis soit favorisée et nécessite une énergie trop élevée pour permettre la dissociation du dihydrogène.

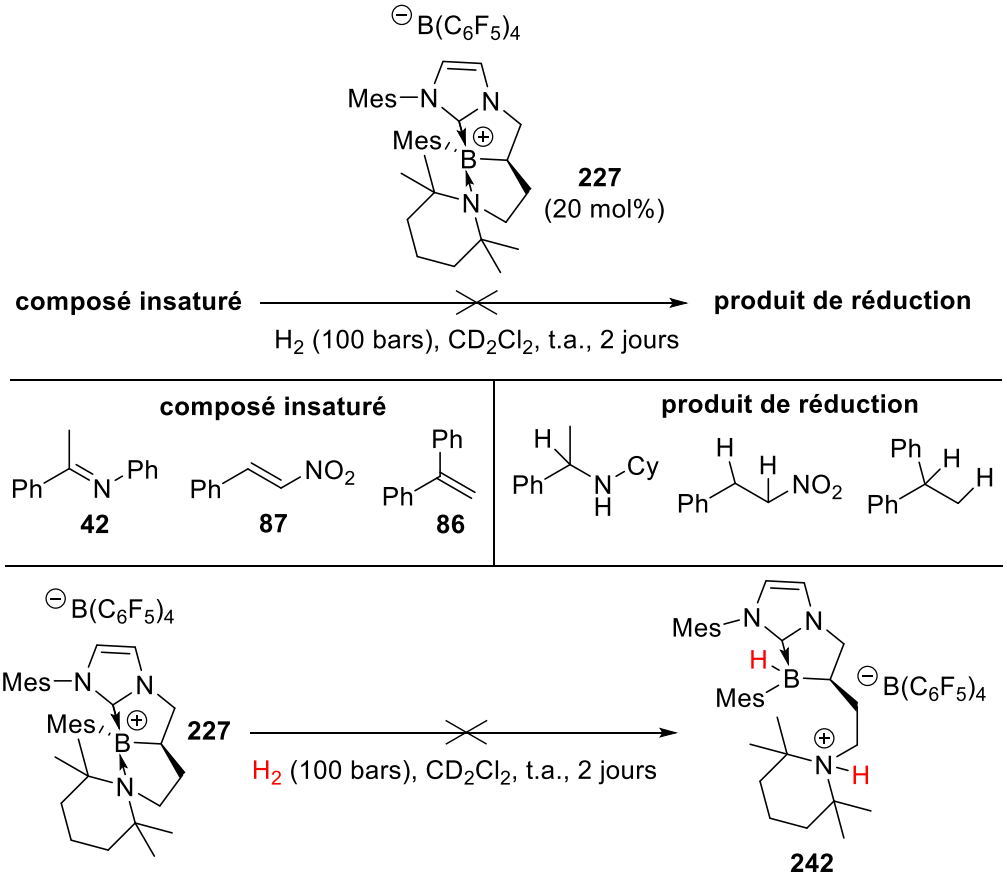


***Schéma 74** : Test du boronium **227** en hydrogénation.*

2.2. Test du composé 227 en hydrosilylation

Le boronium **227** a également été engagé dans la réaction d'hydrosilylation énantiosélective de l'imine **42** (**Schéma 75**). Après 7 jours, la RMN du brut réactionnel montre une conversion incomplète du substrat **42**. Après hydrolyse, l'amine **43** correspondante est isolée avec un rendement de 16% environ et un rapport énantiomérique de 45:55. Ce rapport énantiomérique proche d'un mélange racémique laisse penser qu'ici intervient un mécanisme similaire à ce qui était obtenu en catalyse en intermoléculaire dans le **Chapitre 2**, c'est-à-dire plutôt une activation de type acide de Lewis, avec le substrat **42**, plutôt qu'une réduction mettant en jeu une paire de Lewis frustrée intramoléculaire. Comme évoqué précédemment, le boronium **227** semble relativement stable en solution. Cependant, l'ajout d'une seconde base de Lewis dans le milieu, ici l'imine **42**, induit probablement un équilibre entre le boronium **227** et un nouveau boronium formé avec l'imine **42**, ce qui libèrerait l'amine encombrée. Le boronium **227**, stabilisé en intramoléculaire étant thermodynamiquement favorisé, cela pourrait expliquer la faible conversion observée, car les interactions du borocation avec le substrat **42** seraient réduites. Finalement, si l'activation du substrat **42** par le borocation sous forme ouverte, avec l'amine encombrée libre, a lieu, l'encombrement

autour de l'atome de bore serait assez similaire à celui des borénium non-ambiphiles étudiées dans le **chapitre 2**. Cela expliquerait la similitude des rapports enantiomériques obtenus dans les deux cas.

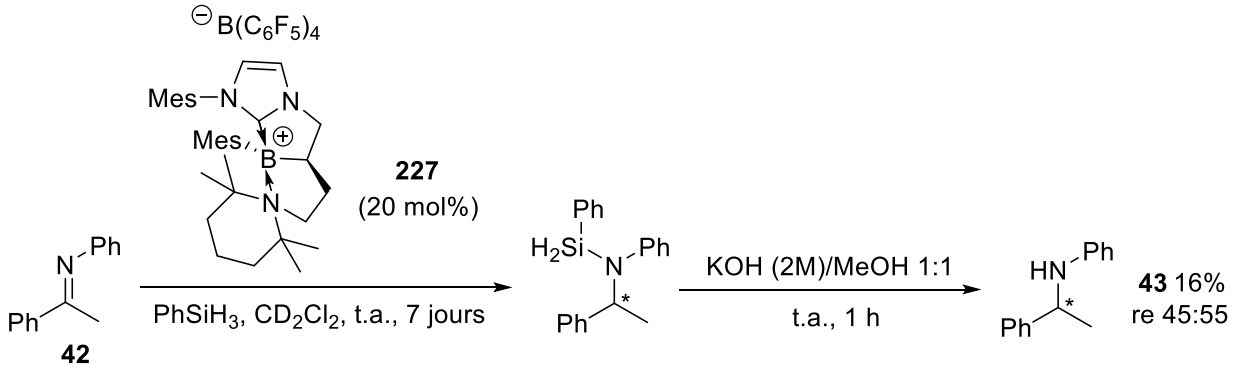


***Schéma 75** : Essai du boronium **227** en hydrosilylation.*

3. Modélisation du boronium 227

Ces résultats décevants obtenus dans la partie précédente ont conduit à modéliser le boronium **227** par calculs DFT. Ces analyses suggèrent que la formation du boronium **227** serait thermodynamiquement défavorable, en raison du fort encombrement autour de l'amine et du borocation. Le borénium correspondant a aussi été modélisé, et la conformation thermodynamiquement la plus stable est représentée **Figure 42A**. Dans cette structure, l'amine est positionnée aussi loin que possible du centre acide de Lewis. Bien que la formation d'une liaison dative entre les centres acides et basiques semble impossible d'un point de vue énergétique, la conformation s'en rapprochant le plus a tout de même été modélisée. Elle est représentée **Figure 42B**, et place les deux partenaires de Lewis à une distance minimale possible de 3,36 Å, distance favorable théoriquement à la dissociation du dihydrogène. Cette conformation est néanmoins nettement moins stable que la première, avec une différence d'énergie calculée de 46,8 kJ/mol entre les deux. La formation d'un adduit avec l'oxyde de triéthylphosphine du composé **227** dans le cadre de la méthode de Gutmann et Beckett a également été modélisée. Cette formation d'adduit semblerait possible d'un point de vue thermodynamique et donnerait théoriquement des déplacements chimiques en RMN du phosphore de 71,8 et 76 ppm pour les deux diastéréoisomères du boronium formé. Toutefois, la valeur expérimentale observée en RMN ^{31}P de 55,65 ppm, s'avère être très éloignée des valeurs théoriques.

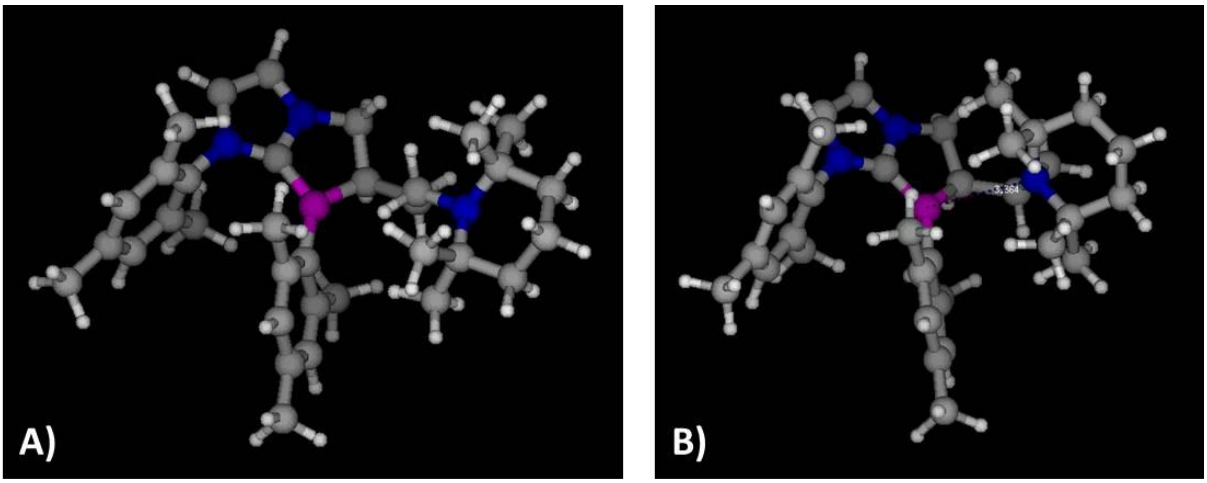


***Figure 42** : Modélisation par DFT du composé **227** sous forme borénium ouverte.*

Ces résultats théoriques semblent contredire les résultats obtenus expérimentalement et remettent en question la structure attribuée à **227**. Cela pourrait expliquer les valeurs anormalement basses de AN et de déplacement chimique

observées en RMN du phosphore lors de l'expérience de Gutmann et Beckett, ainsi que le manque de réactivité de **227** vis-à-vis de la molécule de dihydrogène. A ce jour, l'incertitude persiste donc quant à **227**.

4. Conclusion du chapitre

Dans ce chapitre, la synthèse de borocations ambiphiles a été explorée, via l'abstraction de l'hydrure sur l'atome de bore des précurseurs NHC-boranes mono-fonctionnalisés obtenus dans les **Chapitres 3**, **4** et **5** précédents. Plusieurs agents abstracteurs d'hydrure ont été testés, mais ceux-ci ont interagi avec la fonction amine libre, causant la formation de produits non désirés par des mécanismes parallèles.

Un protocole d'abstraction d'hydrure après protonation préalable de l'amine par HCl a été mis au point. Ce protocole pourrait permettre l'obtention du boronium ambiphile **227** contenant deux centres stéréogènes contrôlés. Il s'agirait à notre connaissance du seul exemple de borocation ambiphile synthétisé à ce jour.

Les spectres RMN du bore et du proton semblent corroborer la formation d'un tel composé. De plus, plusieurs expériences de réactivité du composé **227** vis-à-vis de l'acide chlorhydrique et du trichlorure d'aluminium semblent aussi confirmer cette théorie (
Schéma *66*). Bien que les essais du composé **227** dans la réaction d'hydrogénation d'oléfines n'aient rien donné, celui-ci semble être actif dans la réaction d'hydrosilylation d'imines, puisque, l'amine **43** a tout de même été obtenue malgré une conversion incomplète (

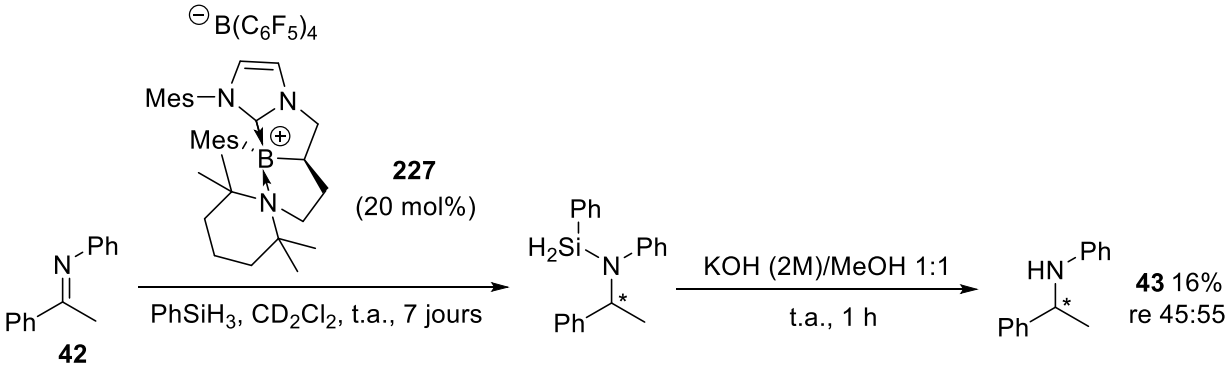


Schéma *75*).

Cependant, des valeurs anormalement basses de AN et de déplacement chimique ont été observées en RMN du phosphore lors de l'expérience de de Gutmann et Beckett. En outre, les calculs théoriques ont donné des résultats contradictoires avec les observations expérimentales. Ils suggèrent que la formation du boronium **227** serait impossible thermodynamiquement, et que la méthode de Gutmann et Beckett devrait en théorie donner des valeurs d'AN et de δ^{31}P beaucoup plus élevées que celles observées expérimentalement. A ce jour, aucune preuve formelle ne permet donc de conclure

définitivement sur la formation du boronium **227**. Le protocole expérimental optimisé a néanmoins permis l'obtention d'un composé contenant un atome de bore, d'une stabilité et d'une pureté relativement élevées. Cependant l'incertitude persiste quant à la structure exacte de ce produit.

Le protocole optimisé pour **227** a été testé sur quatre autres NHC-boranes ambiphiles et semble très substrat-dépendant. En effet, seul le composé **227** a été obtenu quantitativement et relativement pur avec cette méthode.

La synthèse de ces espèces borocationiques ambiphiles constitue un grand défi synthétique et il reste encore du chemin à parcourir afin de la maitriser complètement. Une fois un protocole optimisé pour générer ce type d'espèces il restera ensuite à jouer sur les différents paramètres (encombrement, géométrie, distance entre les partenaires) pour pouvoir générer une FLP intramoléculaire capable d'activer le dihydrogène.

Conclusion générale
&
Perspectives

L'hydrogénation en tant que processus clé dans de nombreux secteurs industriels, requiert un contrôle fin des conditions réactionnelles, pour optimiser la stéréosélectivité, le rendement et la sélectivité. Bien que la catalyse métallique soit largement utilisée dans ce cadre, elle présente des inconvénients notables, notamment en termes de cout, de disponibilité et de toxicité des métaux de transition. Cette réalité met en lumière la nécessité d'explorer des alternatives fondées sur les éléments du groupe principal, offrant à la fois des performances comparables et une emprunte environnementale plus favorable.

L'objectif de cette thèse était de répondre à ce défi en développant de nouveaux catalyseurs à base d'éléments du groupe principal, basés sur le concept original des paires de Lewis frustrées. Une première génération de catalyseurs a été développée au sein du laboratoire, utilisant des structures borocationiques type borénium, chirales, et stabilisées par un squelette NHC modulable. Ces structures ont été associées à une base de Lewis pour former des paires de Lewis frustrées intermoléculaires. Ces FLP ont été testées dans la réaction d'hydrogénation énantiosélective d'oléfines, mais n'ont pas été en mesure de dissocier la molécule de dihydrogène, ce qui a empêché la réduction des alcènes concernés. Ces systèmes FLP de première génération ont également été engagés dans la réaction d'hydrosilylation des imines. Bien que certains substrats aient montré une conversion totale, l'induction de la stéréosélectivité est restée très faible. Il est probable que cette réaction se déroule selon une activation de type acide de Lewis plutôt que par un mécanisme FLP.

Sur la base de ces travaux préliminaires, une seconde génération de catalyseurs a été imaginée. Ces catalyseurs, toujours des NHC-borénium chiraux sont cette fois-ci ambiphiles, avec la base de Lewis intégrée dans la molécule, permettant la formation de FLP intramoléculaires. La synthèse de ce type de composés n'a jamais été publiée dans la littérature à notre connaissance. En effet, le contrôle du centre stéréogène, et de la fonctionnalisation du NHC-borane par des substituants comportant une base de Lewis constitue un défi synthétique d'envergure. Les motifs choisis pour les bases de Lewis ont été directement inspirés de la littérature comme et sont issus de systèmes FLP capables de dissocier H_2. Les groupements envisagés sont donc PPh_2, NEt_2, NPh_2, et 2,2,6,6-tétraméthylpipéridine.

Les NHC-boranes ont été fonctionnalisés par les bases de Lewis en trois positions différentes : au niveau de l'atome de bore, au niveau de l'imidazole et au niveau du centre stéréogène. La voie de synthèse générale développée au laboratoire pour les catalyseurs de première génération a du être adaptée et optimisée pour obtenir les plateformes ambiphiles de seconde génération.

Pour la fonctionnalisation au niveau de l'atome de bore, l'introduction de la base de Lewis a été réalisée en fin de synthèse lors de l'étape de substitution nucléophile radicalaire d'ordre 1 ($S_{RN}1$). La synthèse des réactifs de Grignard comportant les motifs base de Lewis d'intérêt a été réalisée, et a été suivie de leur réaction avec des NHC-

boranes mono-chlorés. Cependant les essais de fonctionnalisation avec des groupements phosphine n'ont pas permis l'obtention des NHC-boranes mono-fonctionnalisés correspondants et ont abouti à des produits d'abstraction d'hydrogène ou de dégradation. En revanche, la fonctionnalisation avec des groupements aminés a conduit à trois NHC-boranes ambiphiles mono-fonctionnalisés par les motifs phényle *o*-diméthylamine, benzyle *o*-2,2,6,6-tétraméthylpipéridine, et phényle *o*-diphénylelamine (molécules **107**, **110** et **112** ; **Figure**).

Ces précatalyseurs ont été obtenus avec des rendements faibles à modérés (8 à 30%), mais avec un excellent contrôle des deux centres stéréogènes formés (rd > 0,15 :1).

Pour la fonctionnalisation au niveau *N*-imidazole, le même schéma de synthèse a été suivi, avec des modifications pour tenir compte de la présence de la base de Lewis dès la première étape. Les conditions réactionnelles et méthodes de purification des produits ont dû être adaptées en conséquence.

Pour les NHC-boranes comportant une fonction phosphine, la synthèse s'est arrêtée à l'étape d'hydroboration énantiosélective. Cette dernière étant irréalisable pour des substrats comportant une fonction phosphine libre. Les substrats comportant une fonction oxyde de phosphine ont également donné des résultats peu concluants.

Pour les NHC-boranes comportant une fonction amine, la synthèse a permis d'obtenir un produit mono-fonctionnalisé, par le motif 2-éthyle 2,2,6,6-tétraméthylpipéridine, avec un rendement de 32% (molécule **181** ; **Figure**). Chaque étape a été optimisée, et la formation de carbone stéréogène dans l'étape de cyclisation (re 97:3), et de l'atome de bore stéréogène dans l'étape de $S_{RN}1$ ont été réalisées avec une excellente stéréosélectivité (rd 99:1), levant un verrou synthétique pour ce type de composés.

Pour la fonctionnalisation au niveau du centre stéréogène, les mêmes problématiques ont été rencontrées. Une fois de plus, la fonctionnalisation avec le partenaire base de Lewis s'est faite dès la première étape.

Pour les NHC-boranes comportant une fonction phosphine, la voie de synthèse a été une fois encore interrompue à l'étape de cyclisation énantiosélective.

Pour les NHC-boranes comportant une fonction amine, la synthèse permis l'obtention d'un produit mono-fonctionnalisé par le motif 2-éthyle 2,2,6,6-tétraméthylpipéridine, avec un rendement de 48% (molécule **222** ; **Figure**), et un excellent contrôle de la stéréosélectivité dans la formation de l'atome de bore stéréogène par réaction de $S_{RN}1$ (dr > 99:1). Le contrôle de la stéréosélectivité du carbone stéréogène lors de l'étape d'hydroboration énantiosélective s'est également avéré excellent, traduit avec un rapport énantiomérique de 97:3.

Au total, cinq pré-catalyseurs NHC-boranes ambiphiles chiraux fonctionnalisés par une fonction amine sur trois positions différentes ont été synthétisés. Si le contrôle de la stéréosélectivité s'est avéré excellent, une optimisation des conditions réactionnelles et des méthodes de purification sera nécessaire pour améliorer les rendements et permettre la synthèse d'autres composés de cette nature. En raison de problèmes de

réactivité, la fonctionnalisation des plateformes du laboratoire par des groupements contenant une fonction phosphine a été abandonnée pour la suite du projet.

La génération des catalyseurs NHC-borénium ambiphiles à partir de ces cinq précatalyseurs NHC-boranes a été envisagée par abstraction de l'hydrure sur l'atome de bore. Plusieurs agents abstracteurs d'hydrure ont été testés, mais ceux-ci se sont avérés problématiques, et interagissent avec la fonction amine libre, causant la formation de produits non désirés par des compétitions entre divers mécanismes.

Pour surmonter cette difficulté, un protocole d'abstraction d'hydrure après protonation préalable de l'amine par l'acide chlorhydrique a été développé. Celui-ci a permis l'obtention à partir du NHC-borane **222** d'un composé qui correspondrait *a priori* au boronium ambiphile **227** contenant deux centres stéréogènes contrôlés. Il s'agirait à notre connaissance du seul exemple de borocation ambiphile synthétisé à ce jour. Cependant, l'application de cette stratégie aux autres NHC-boranes (**107**, **110**, **112** et **181**) n'a pas permis, de manière surprenante, d'obtenir les borocations correspondants.

Le composé **227** a été engagé dans la réaction d'hydrogénation catalytique d'oléfines, mais n'a pas permis la réduction des alcènes, indqiuant l'absence de dissociation d'H_2. Il est possible que la stabilité de la liaison dative B-N dans le boronium supposé **227** rende l'activation du dihydrogène thermodynamiquement couteuse. Par ailleurs, le composé **227** a également été engagé dans la réaction d'hydrosilylation énantiosélective de la *N*-phenylimine issue de l'acétophénone. Malgré une conversion incomplète de l'imine (amine correspondante obtenue avec 16% de rendement), le composé **227** semble être actif dans cette réaction. Néanmoins, aucune induction de chiralité n'a été observée par ce processus, et l'amine résultante a été obtenue sous forme racémique.

En complément des expériences pratiques, une modélisation du boronium **227** par calculs DFT a été réalisée, donnant des résultats contradictoires avec les observations expérimentales. En effet, si les analyses RMN du bore et du proton semblaient corroborer la formation du boronium **227**, de même que plusieurs tests de réactivité avec l'acide chlorhydrique et le trichlorure d'aluminium, les calculs DFT indiquent que la formation de **227** serait très défavorable thermodynamiquement. La liaison dative B-N du boronium **227** serait impossible à former à cause de l'encombrement autour de ces deux atomes. De plus, les calculs théoriques du déplacement chimique en RMN du phosphore, pour l'adduit de **227** avec l'oxyde de triéthylphosphine dans le cadre de l'expérience de Gutmann et Beckett ont donné des valeurs très supérieures à celles observées expérimentalement, qui sont d'ailleurs anormalement basses pour un borocation de cette nature. Ces éléments soulève des doutes quant à la réelle formation du composé **227**. A ce jour, aucune preuve formelle ne permet d'infirmer ou d'affirmer cette théorie.

La synthèse d'espèces borénium ambiphiles reste un défi synthétique majeur. Bien que des progrès aient été réalisés, l'optimisation de la réaction d'abstraction d'hydrure est encore nécessaire pour surmonter les limitations rencontrées, et permettre l'obtention d'une méthode générale ouvrant l'accès aux NHC-boréniums ambiphiles. Pour lever les incertitudes concernant la nature du composé **227**, plusieurs approches expérimentales pourront être envisagées. Des tests de cristallisation supplémentaires pourraient permettre d'obtenir une structure détaillée par analyse DRX. Des analyses RMN NOESY ou ^{19}F pourraient aussi être utiles pour identifier la présence d'interactions faibles, notamment avec le contre-ion ($B(C_6F_5)_4^-$) fluoré. Pour finir, le composé analogue de **227** avec une pipéridine sans groupements méthyle, pourrait permettre d'étudier l'influence de l'encombrement, et d'obtenir résultats plus en accord avec les prédictions théoriques issues des calculs DFT concernant la formation du borocation.

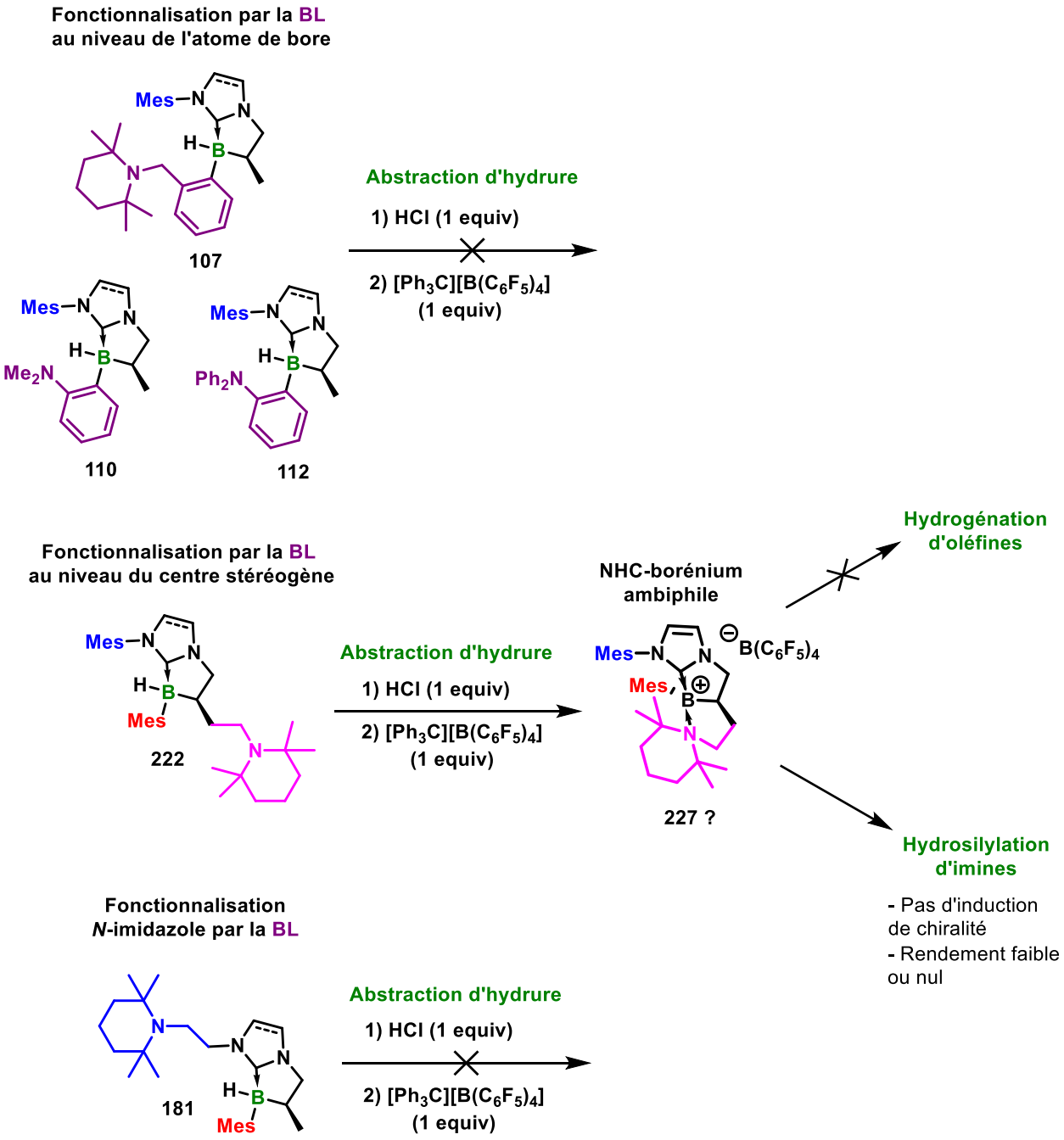


***Figure 43** : Bilan des NHC-boranes et borocations ambiphiles synthétisés au cours de ce projet.*

Parmi les perspectives, une nouvelle structure envisagée pourrait être le borénium **243**, qui serait fonctionnalisé par un motif binaphtyle chiral portant une base de Lewis. La fonctionnalisation serait réalisée au niveau de l'atome de bore par réaction de $S_{RN}1$, ce qui limiterait les bases de Lewis aux amines. L'intérêt de ce type de composés serait l'obtention d'une nouvelle source de chiralité (axiale) à proximité de l'atome de bore qui pourrait permettre d'améliorer les rapports énantiomériques dans la réaction d'hydrosilylation des imines (**Figure 43A**).

Une autre structure potentiellement intéressante pourrait être le borénium **244**, issu du NHC-borane **245**. La réaction d'insertion B-H d'un NHC-borane cyclisé avec un composé diazo comportant une base de Lewis catalysée par un complexe de rhodium pourrait permettre la fonctionnalisation de l'atome de bore par des amines ou éventuellement des phosphines (**Figure 43B**).

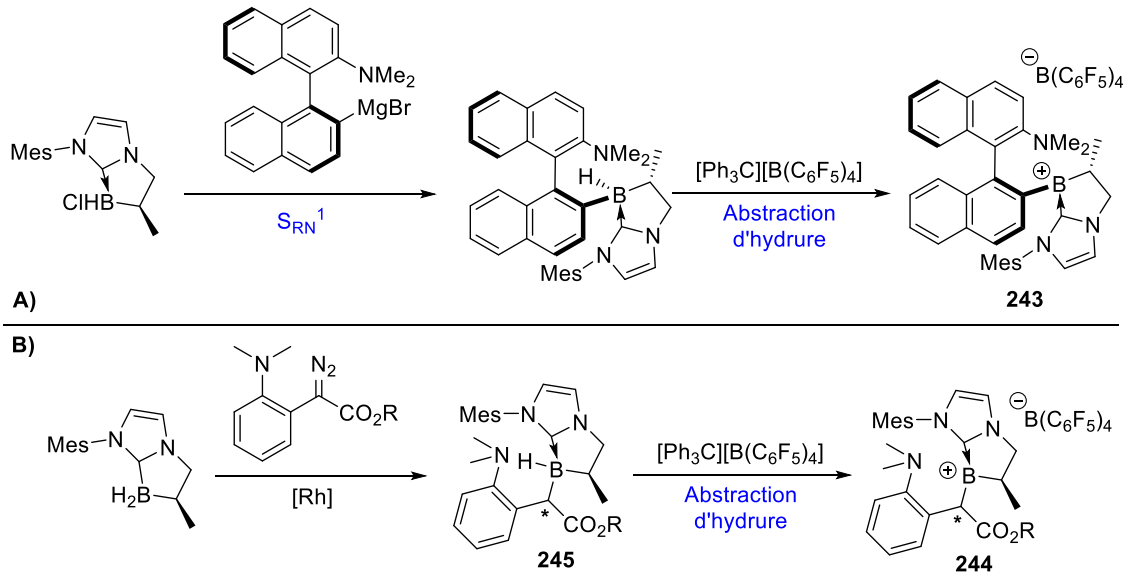


***Figure 43** : Perspectives pour la synthèse de NHC-boranes ambiphiles.*

Experimental section

Summary

Synthesis of starting material for fonctionalization of NHC-boranes at the boron atom. 195

Synthesis of starting material for *N*-imidazole fonctionalization of NHC-boranes. 201

Synthesis of starting material for fonctionalization of NHC-boranes at the stereogenic center. 226

Synthesis of *N*-substituted-imidazoles 241

Synthesis of 1-substituted-1H-imidazolinium salts 254

Synthesis of NHC Boranes 283

Enantioselective hydroboration 311

Mono-Chlorination on the boron atom 328

Bis-Chlorination on the boron atom 337

Bis-Iodation on the boron atom 340

General method for Grignard reagents synthesis 342

Alkylation/Arylation on the boron atom by nucleophilic radical substitution 343

Borenium synthesis by hydride abstraction 366

General procedure for borenium synthesis by chloride abstraction 376

Synthesis of imines for hydrosilylation 377

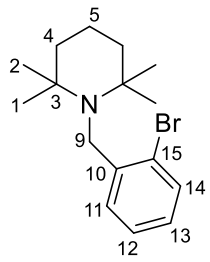
General procedure for amine synthesis 380

General procedure for imine hydrosilylation 384

General procedure for hydrogenation 384

Synthesis of starting material for fonctionalization of NHC-boranes at the boron atom.

Synthesis of 103



A dry Schlenk flask was charged with of 2,2,6,6-tetramethylpiperidine (1 eq, 14.1 mmol, 2.4 mL), 2-bromobenzylbromide (1 eq, 14.1 mmol, 3,5 mg), K_2CO_3 (1.2 eq, 16.4 mmol, 2.2 g), and KI (0.1 eq, 1.42 mmol, 0.2 g) in 26 mL of dry acetone. The mixture was heated at 95 °C for 48 h. The Schlenk flask was next cooled to r.t., and the reaction mixture was filtered and evaporated. The crude product was dissolved in Et_2O and extracted with a 0.1 M HCl solution. The aqueous solution was basified to pH = 12 with 1 M NaOH solution and extracted with DCM. The resulting organic layer was dried over Na_2SO_4. After flash chromatography on silica gel (PE/EA 7:3), product **103** (3.3 g, 75% yield), was obtained as white cristals.

Melting point: 153 °C

Rf = 0.35 on silica (PE/AE 7:3)

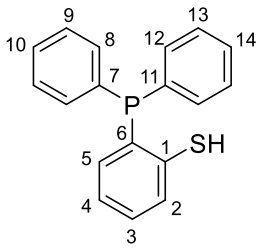
HRMS (ES, $[M+Na]^+$) calcd for $[C_{16}H_{24}NBrNa]^+$: 310.1165; found: 310.1167

FT-IR (ATR) ν (cm^{-1}): 2926 ; 2684 ; 1564 ; 1455 ; 1366 ; 1262 ; 1133 ; 1019 ; 903 ; 752 ; 664 ; 531 ; 442.

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) 7.89 (d, 1H, ^3J = 7.7 Hz, H14), 7.46 (d, 1H, ^3J = 7.7 Hz, H11), 7.28 (t, 1H, ^3J = 7.7 Hz, H13), 7.04 (t, 1H, ^3J = 7.6 Hz, H12), 3.75 (s, 2H, H9), 1.65 (br s, 2H, H5), 1.56 (br s, 4H, H4), 1.01 (br s, 12H, H1 and 2).

^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) 143.75 (C10), 131.71 (C14), 130.44 (C13), 127.11 (C11), 126.53 (C12), 122.25 (C15), 54.86 (C3), 48.82 (C9), 41.28 (C4), 33.21 (C1 or 2), 21.80 (C1 or 2), 17.85 (C5).

Synthesis of 124[164]



In a glovebox, a Schlenck was charged with dry cyclohexane (40 mL), distilled TMEDA (2.1 eq, 35.7 mmol, 5.3 mL), and 2.5 M *n*-butyllithium (2.2 eq, 37.4 mmol, 15 mL). Upon this mixture was slowly added thiophenol (1 eq, 17 mmol, 1.7 mL), in cyclohexane (3 mL), at T = 0 °C. The resulting solution was stirred at r.t. for 24 h, giving a white solid in suspension. To this mixture was next added diphenylphosphine chloride (2.5 eq, 42.5 mmol, 7.7 mL), and the solution was stirred again for 12 h. After that, the mixture was evaporated *under vacuo* to give a crude oil. This oil was dissolved in dichloromethane, washed with water, and extracted with dichloromethane. The organic layers were dried with Na_2SO_4, filtered and evaporated again *under vacuo* to give another crude oil. This oil was triturated in ether, and the ether layer was taken apart and evaporated. A second trituration in petroleum ether, and after removal of the liquid phase, give a crude solid. The solid was purified by flash chromatography on silica gel (PE/ DCM 9:1 to 8:2), desired product was successfully obtained as a pale grey solid (1 g, 20% yield). Unfortunately, the reproducibility of this protocol is very bad (1 success over 6 trials).

Melting point: 90 °C

Rf = 0.67 on silica (PE / EA 8:2)

FT-IR (ATR) ν (cm^{-1}): 3457 ; 3052 ; 2671 ; 2551 ; 2322 ; 1885 ; 1804 ; 1570 ; 1432 ; 1259,2 ; 1090 ; 914 ; 692 ; 449.

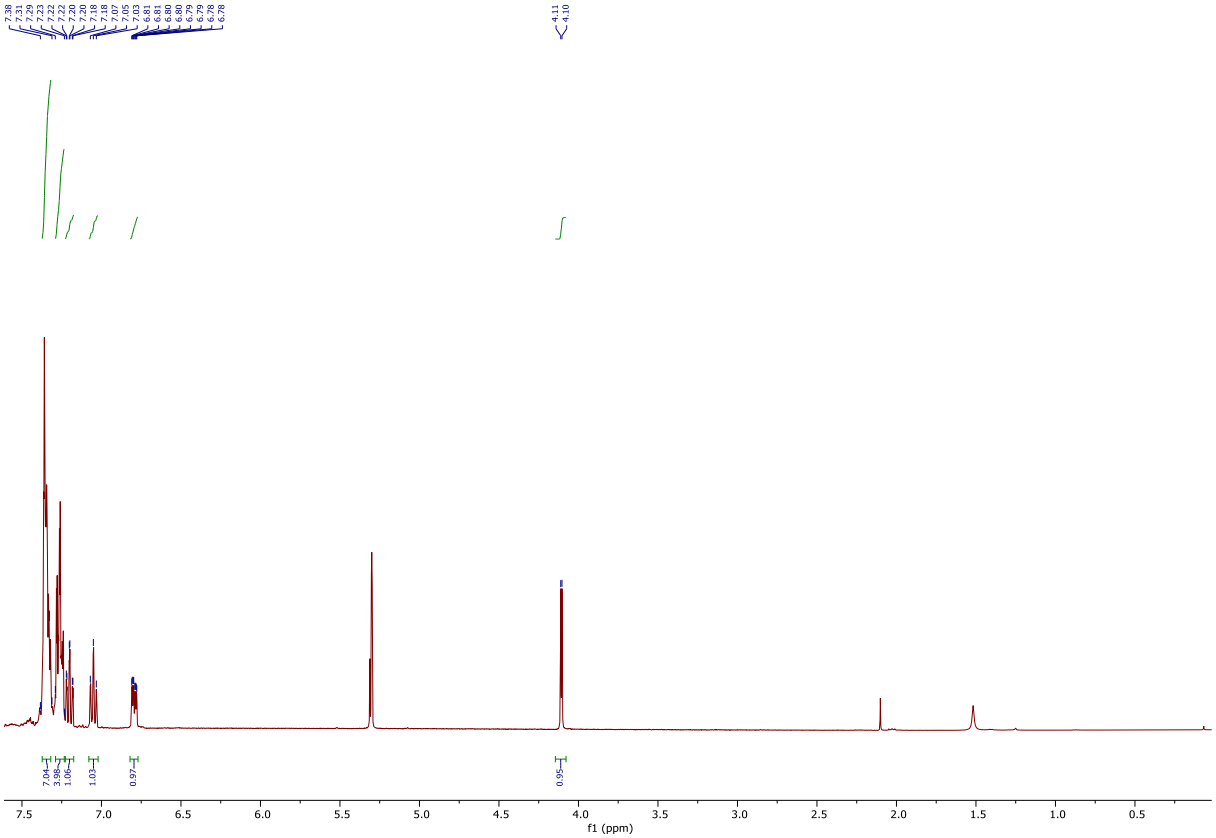
HRMS (ES, $[M]^+$) calcd for $[C_{18}H_{16}PS]^+$: 295.0705; found: 295.0702

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) 7.40 – 7.30 (m, 7H, H PPh_2), 7.30 – 7.23 (m, 4H, H_2, H PPh_2), 7.20 (td, ^3J = 7.6 Hz, ^4J = 1.4 Hz, 1H, H_4), 7.05 (t, ^3J = 7.5 Hz, 1H, H_5), 6.79 (ddd, ^3J = 7.7, 3.6 Hz, ^4J = 1.3 Hz, 1H, H_3), 4.11 (d, ^4J = 3.1 Hz, 1H, SH).

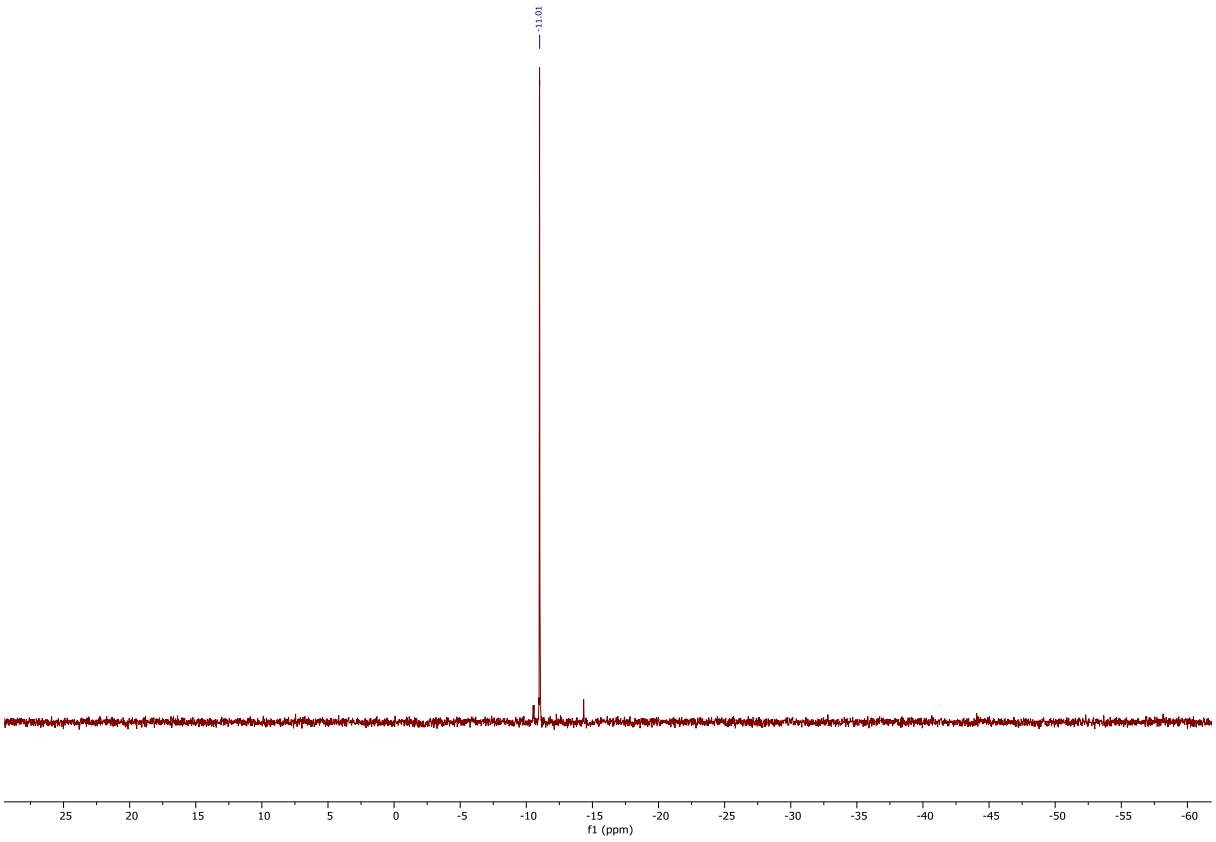
^{31}P NMR (162 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) -11.01.

[164] R. Roesler, W. E. Piers, M. Parvez, *J. Organomet. Chem.* **2003**, *680*, 218–222.

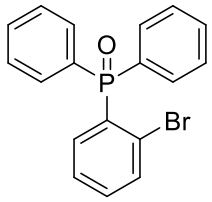
^{1}H NMR



^{31}P NMR



Synthesis of 100



In a flask containing the corresponding phosphine (1 eq, 5.1 mmol, 1.7 g), in DCM (28 mL), was added a solution of H_2O_2 (30% in water) (11.2 mL). The mixture was stirred for 2 days, washed with water, extracted with DCM, dried with Na_2SO_4, filtered, and evaporated. Desired compound was successfully obtained as a pure white solid (86% yield).

FT-IR (ATR) ν (cm^{-1}): 3051 ; 2925 ; 2340 ; 1820 ; 1716 ; 1435 ; 1255 ; 1058 ; 738 ; 600 ; 489.

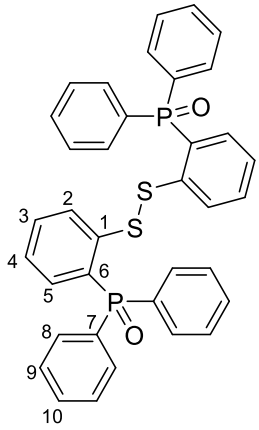
HRMS (ES, $[M]^+$) calcd for $[C_{18}H_{15}BrOP]^+$: 357.0038; found: 357.0042

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) 7.78 – 7.27 (m, 14H).

^{13}C NMR (75.5 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) 125.9 (d, $^2J_{C–P}$ = 11.1 Hz; ArC), 127.5 (d, $^2J_{C–P}$ = 12.5 Hz; ArC), 129.8 (ArC), 131.0 (ArC), 131.1 (ArC), 131.2 (ArC), 132.6 (ArC), 132.5 (ArC), 133.8 (d, $^2J_{C–P}$ = 7.5 Hz; ArC), 134.9 (d, $^2J_{C–P}$ = 10.5 Hz; ArC)

^{31}P NMR (162 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) 26.98.

Synthesis of 130



In a flask containing 2-(diphenylphosphine)benzenethiol (1 eq, 1.0 mmol, 0.3 g), in THF (6 mL) was added a solution of $NaIO_4$ (2 eq, 2.0 mmol, 0.4 g), in water (3 mL). The yellow mixture turns brown almost instantly, the mixture was thus stirred for 30 min, and then

evaporated *under vacuo*. The resulting residue was purified by flash chromatography on silica gel (100% DCM to 100% EA), after evaporation, the resulting solid was triturated in a small amount of ethyl acetate to give desired compound as a clear yellow solid (80% yield).

Melting point: 251 °C

Rf = 0.12 on silica (100% EA)

FT-IR (ATR) ν (cm^{-1}): 3054 ; 1573 ; 1436 ; 1116 ; 726 ; 542.

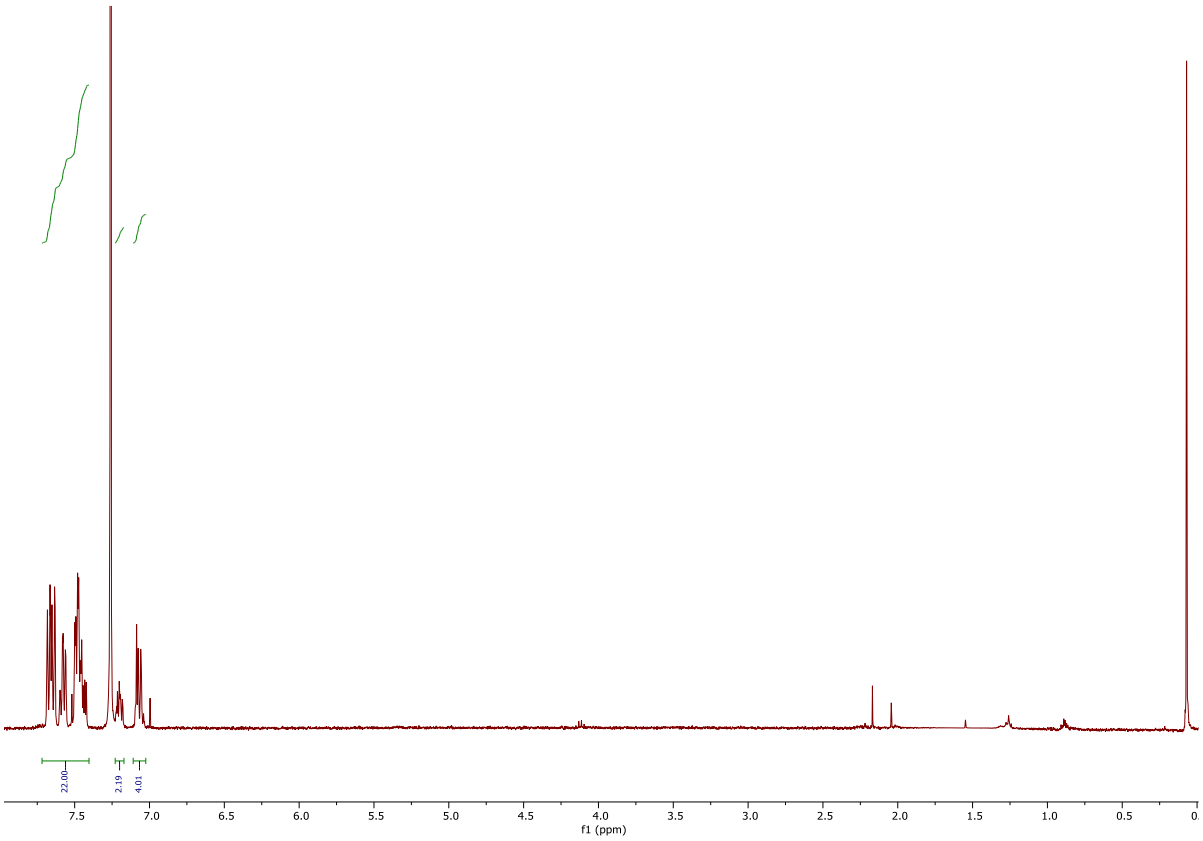
HRMS (ES, [M+Na]$^+$) calcd for [$C_{36}H_{28}O_2P_2S_2Na$]$^+$: 641.0898; found: 641.0908

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) 7.66 (m, 8H, HAr), 7.58 (m, 4H, HAr), 7.53 – 7.45 (m, 8H, HAr), 7.45 – 7.41 (m, 2H, HAr), 7.24 – 7.17 (m, 2H, HAr), 7.11 – 7.03 (m, 4H, HAr).

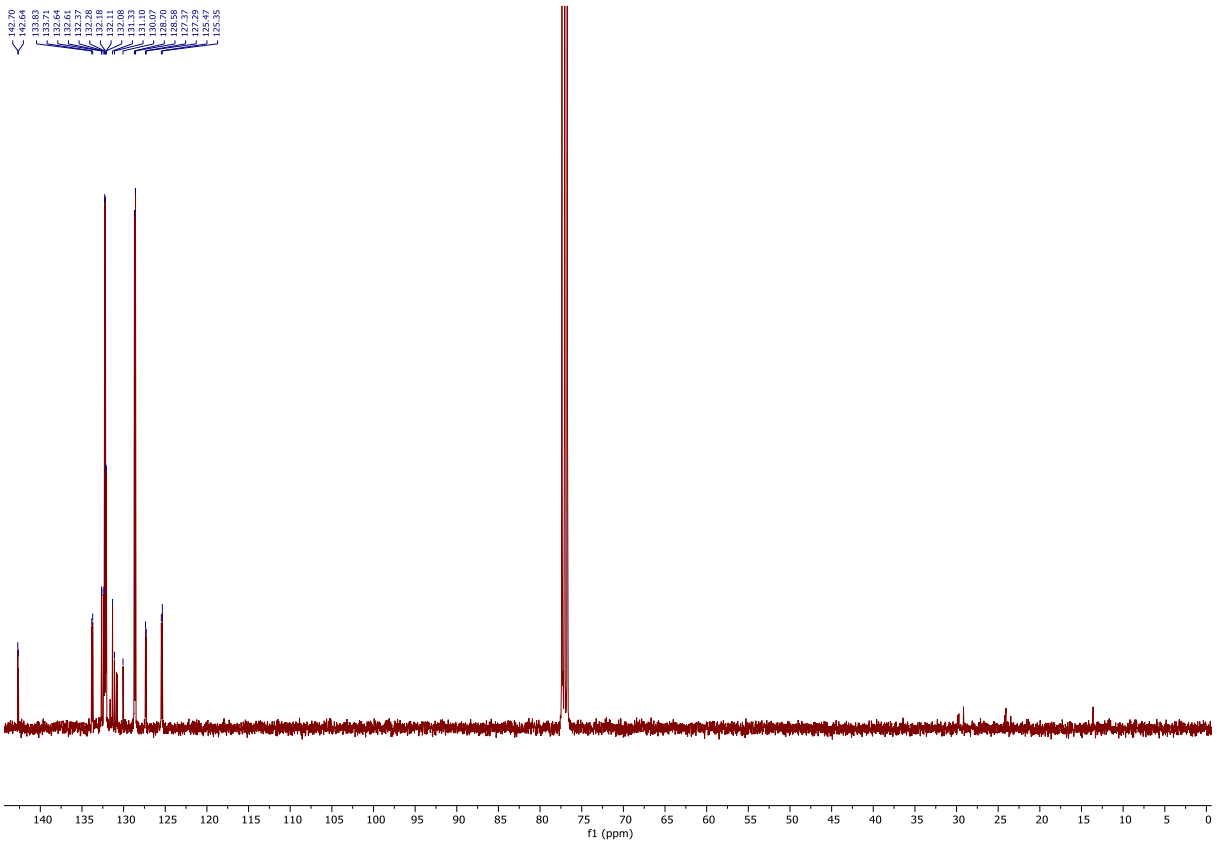
^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) 142.67 (d, $^2J_{C–P}$ = 6.7 Hz, C1), 133.88 (d, $^3J_{C–P}$ = 11.6 Hz, C2), 132.62 (d, $^4J_{C–P}$ = 6.7 Hz, C3), 132.37 (C7), 132.33 (d, $^2J_{C–P}$ = 9.9 Hz, C8), 132.09 (d, $^4J_{C–P}$ = 2.9 Hz, C10), 131.33 (C7), 131.10 (C6), 130.07 (C6), 128.64 (d, $^3J_{C–P}$ = 12.35 Hz, C9), 127.33 (d, $^2J_{C–P}$ = 8.4 Hz, C5), 125.47 (d, $^3J_{C–P}$ = 11.8 Hz, C4).

^{31}P NMR (162 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) 30.75.

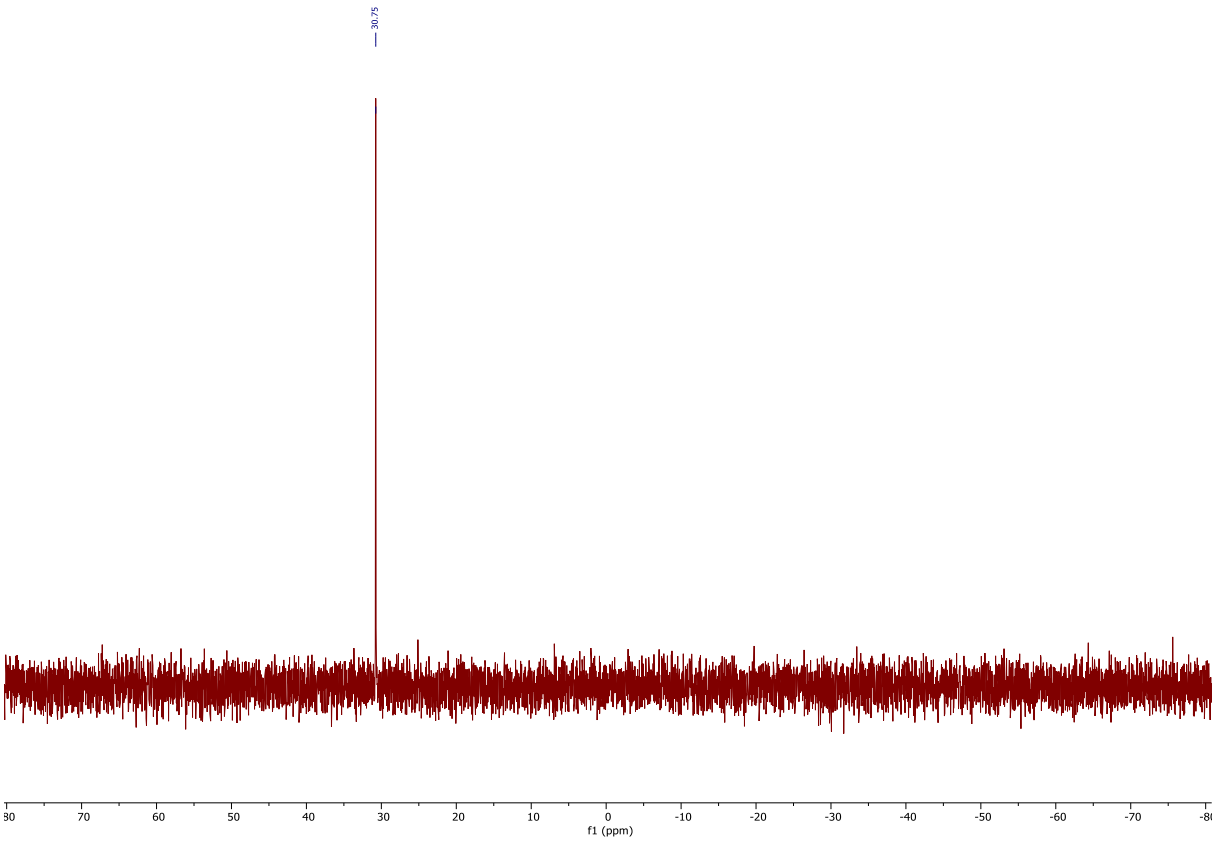
^{1}H NMR



^{13}C NMR

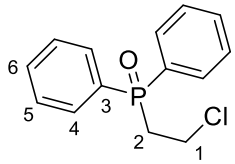


^{31}P NMR



Synthesis of starting material for *N*-imidazole fonctionalization of NHC-boranes.

Synthesis of 152



In a flask containing the corresponding phosphine (1 eq, 8.0 mmol, 2.0 g), in DCM (44.4 mL), was added a solution of H_2O_2 (30% in water) (17.8 mL). The mixture was stirred for 2 days, washed with water, extracted with DCM, dried with Na_2SO_4, filtered, and evaporated. The resulting residue was triturated with diethyl ether at 40 °C, the ether layer was removed and then evaporated to give viscous oil. After trituration of this oil in pentane, and removal of the liquid phase, desired compound was successfully obtained as a pure colorless oil (1.7 g, 80% yield).

FT-IR (ATR) ν (cm^{-1}): 3271 ; 3058 ; 2923 ; 1724 ; 1591 ; 1438 ; 1305 ; 1162 ; 694 ; 534.

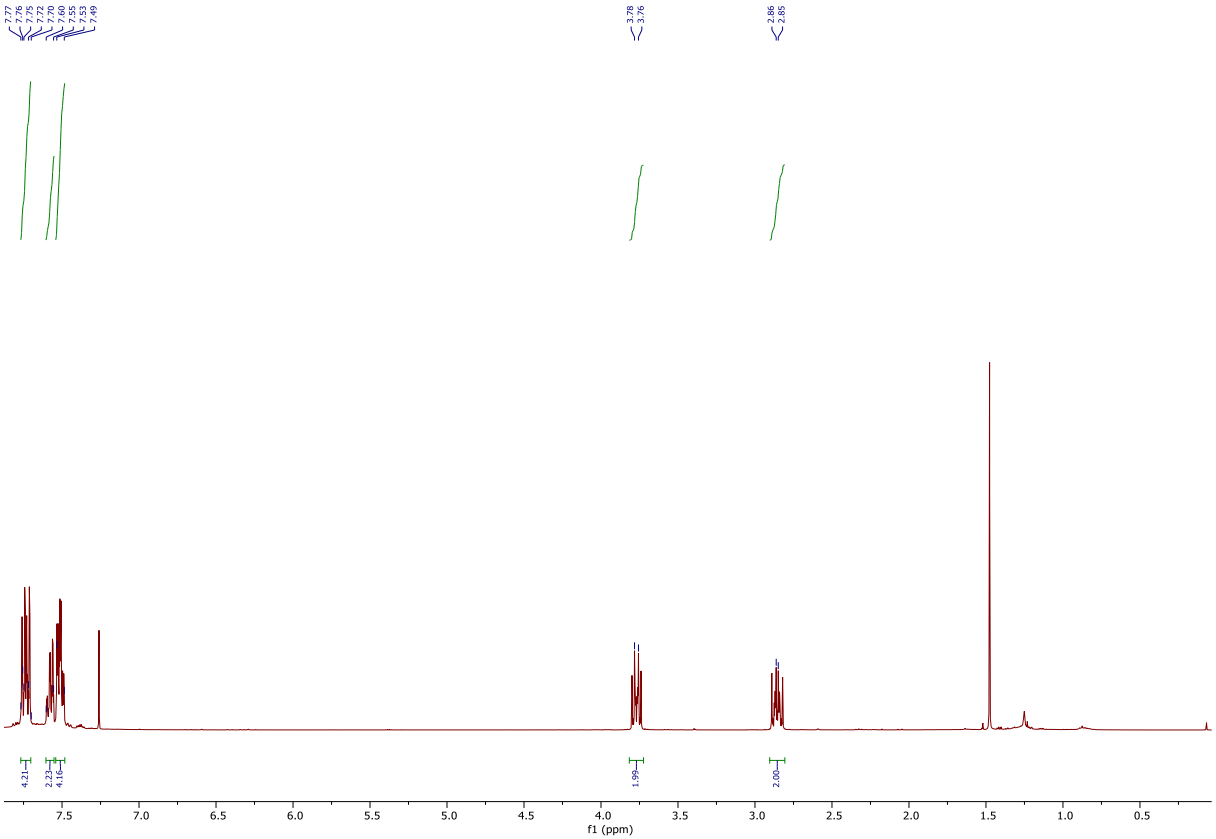
HRMS (ES, $[M]^+$) calcd for $[C_{14}H_{15}ClOP]^+$: 265.0544; found: 265.0544

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) 7.77 – 7.70 (m, 4H, H4), 7.60 – 7.55 (m, 2H, H6), 7.54 – 7.48 (m, 4H, H5), 3.82 – 3.72 (m, 2H, H1), 2.92 – 2.80 (m, 2H, H2).

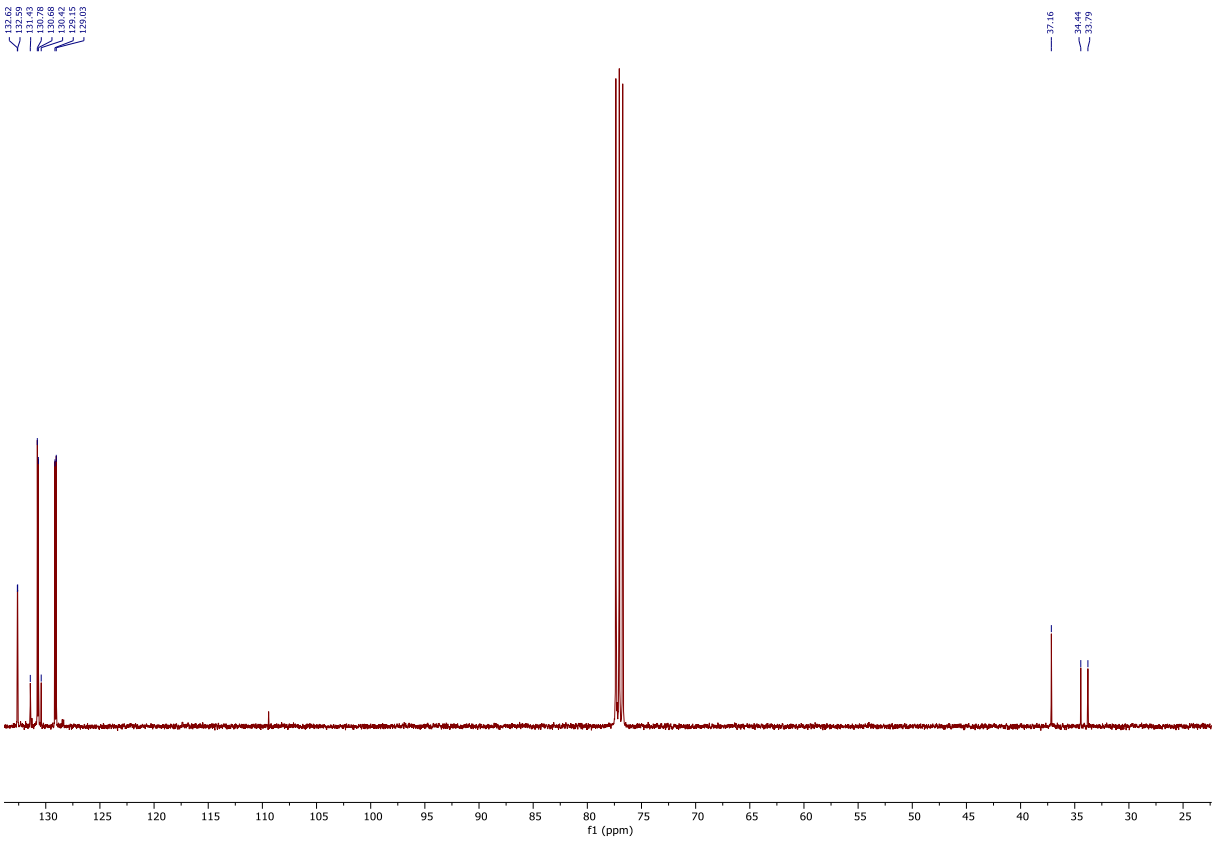
^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) 132.61 (d, $^4J_{C–P}$ = 2.83 Hz, C6), 131.43 (C3), 130.73 (d, $^2J_{C–P}$ = 9.78 Hz, C4), 130.42 (C3), 129.08 (d, $^3J_{C–P}$ = 11.97 Hz, C5), 37.16 (C1), 34.10 (d, $^1J_{C–P}$ = 64.89 Hz, C2).

^{31}P NMR (162 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) 31.26.

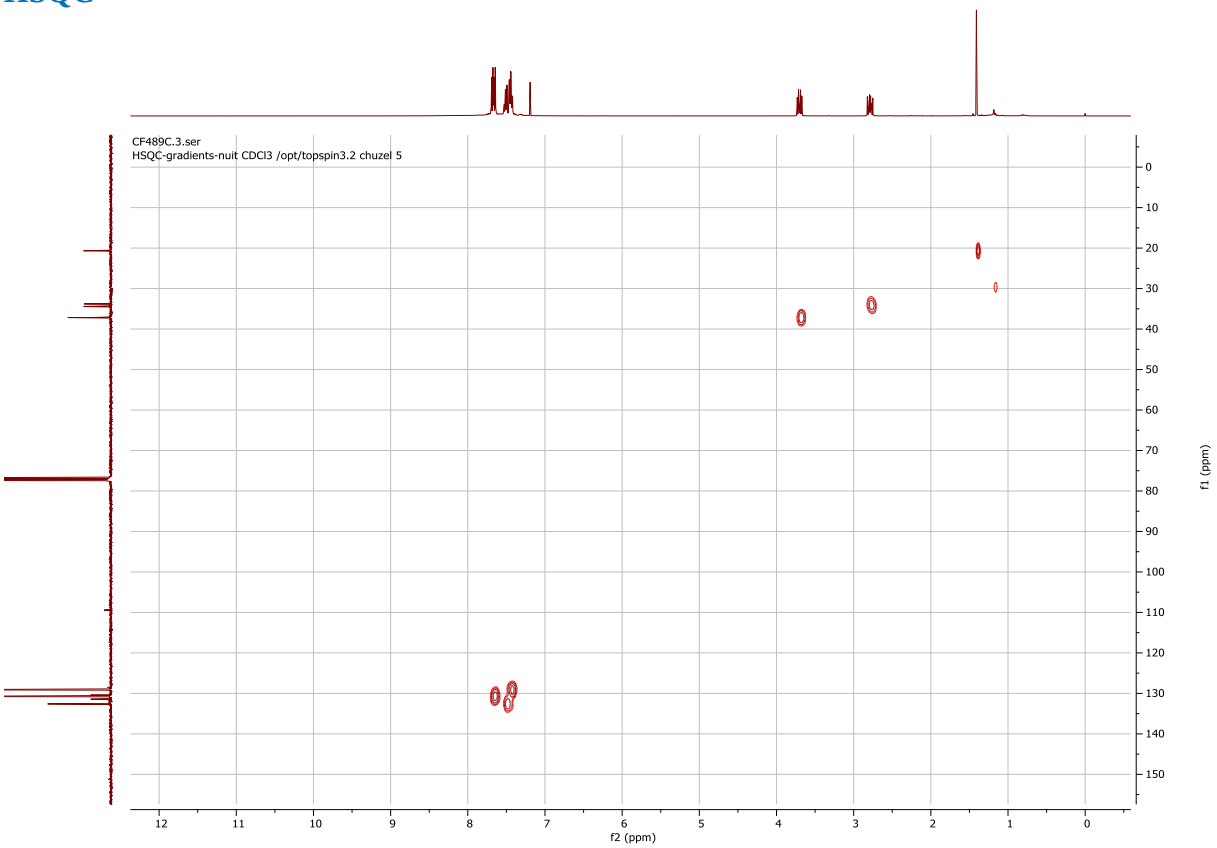
^{1}H NMR



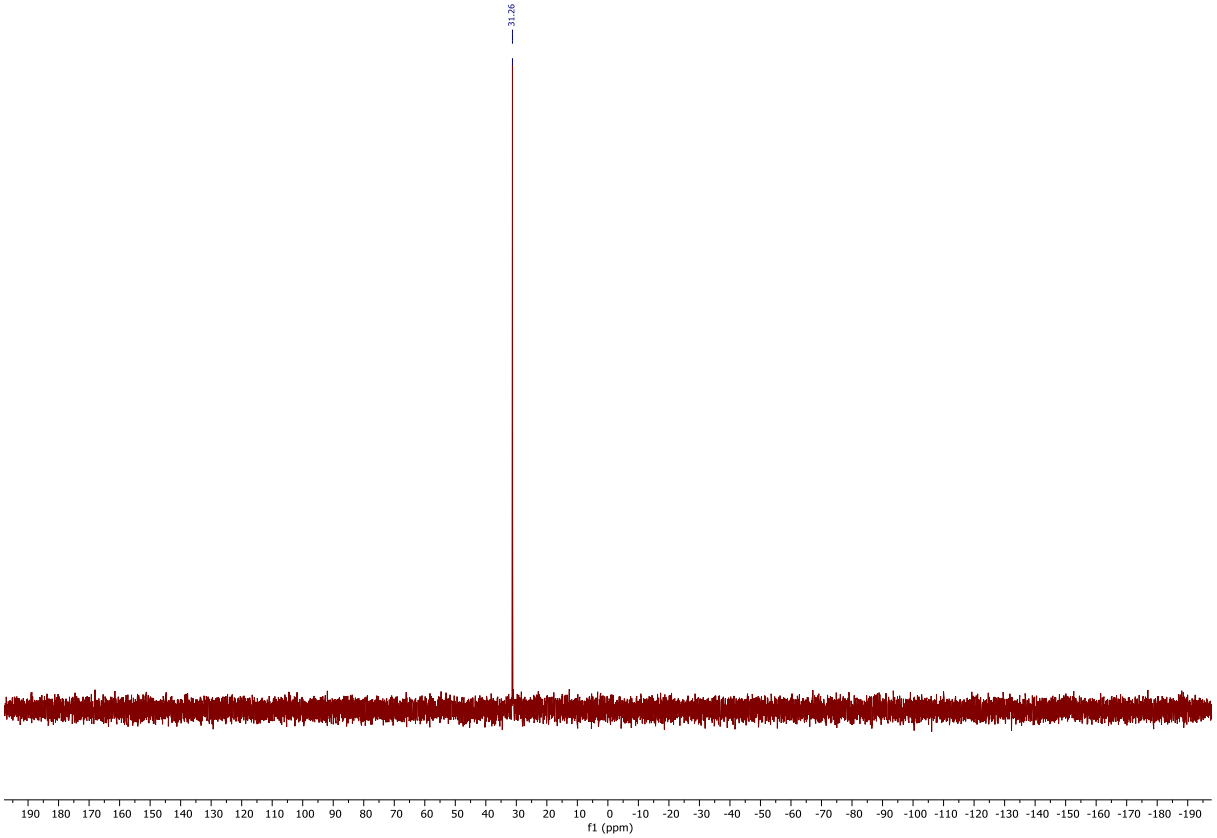
^{13}C NMR



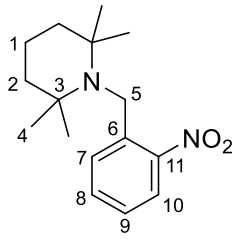
HSQC


CF489C.3.ser
HSQC-gradients-nuit CDCl3 /opt/topspin3.2 chuzel 5
f2 (ppm)
f1 (ppm)

^{31}P NMR


31.26
f1 (ppm)

Synthesis of 171



A seal tube was charged with 2,2,6,6-tetramethylpiperidine (1 eq, 46.6 mmol, 7.9 mL), 1-(chloromethyl)-2-nitrobenzene (1 eq, 46.6 mmol, 8.0 g), K_2CO_3 (1.5 eq, 70.0 mmol, 6.6 g), and KI (0.1 eq, 4.7 mmol, 0.8 mg) in 250 mL of dry acetone. The mixture was heated at 100 °C for 24 h. The mixture was then evaporated, dissolved in dichloromethane, washed with water, and extracted with dichloromethane. The organic layers were dried over Na_2SO_4, filtered, and evaporated again *under vacuo*. Pentane was then added to the crude product, resulting in the formation of two layers, an upper yellow layer and a lower red layer. The yellow layer was set aside, and the red layer was washed 3 times with pentane. All the yellow pentane layers were combined and evaporated, then diluted in a small amount of dichloromethane and eluted over a basic alumina pad (DCM/pentane 8:2) until all of the yellow-colored product was expelled. The resulting solution was evaporated to yield a yellow oil, which was subsequently dissolved in pentane and washed with an aqueous HCl solution (2 M). The pentane layer was discarded, while the aqueous phase was basified to pH = 10 with an aqueous 1 M NaOH solution. The aqueous layer was extracted 3 times with 20 mL of dichloromethane. Then, the organic layers were dried over Na_2SO_4, filtered, and evaporated again *under vacuo* to give pure product as a yellow oil (17% yield).

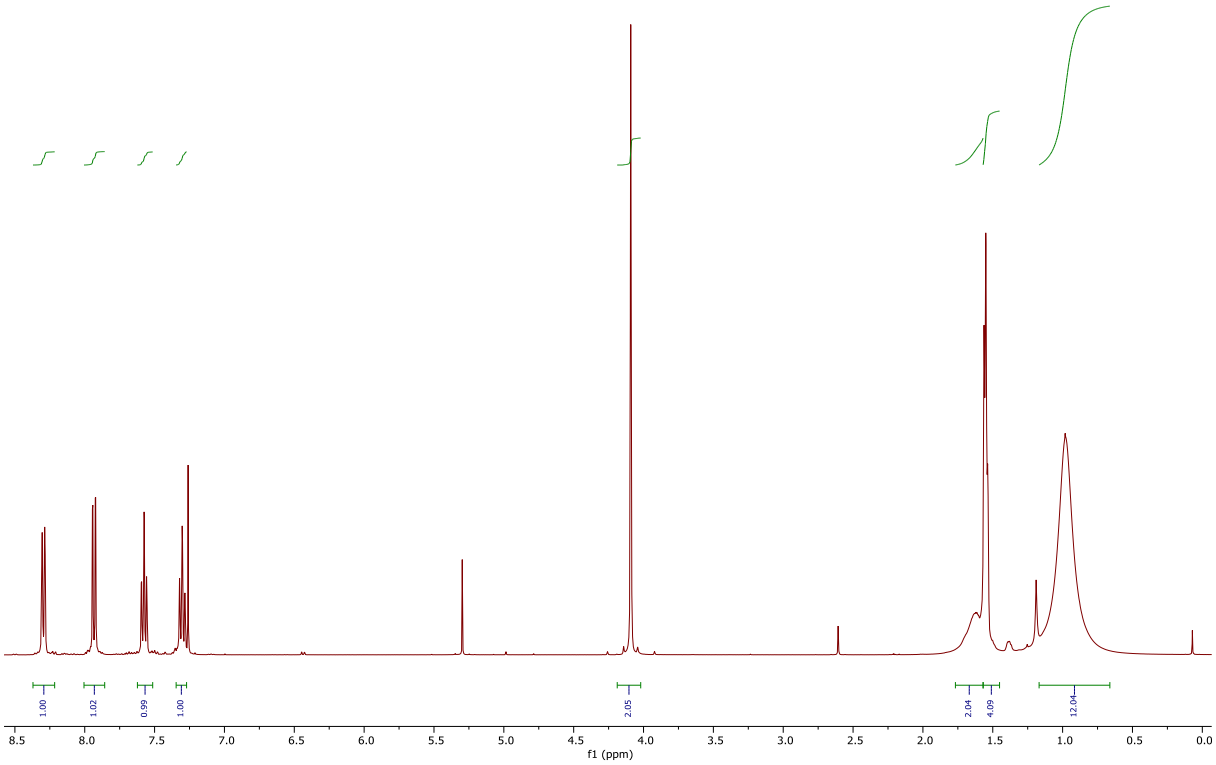
HRMS (ES, $[M]^+$) calcd for $[C_{16}H_{25}N_2O_2]^+$: 277.1911; found: 277.1913

FT-IR (ATR) ν (cm^{-1}): 2927 ; 2478 ; 1522 ; 1365 ; 1132 ; 727 ; 534.

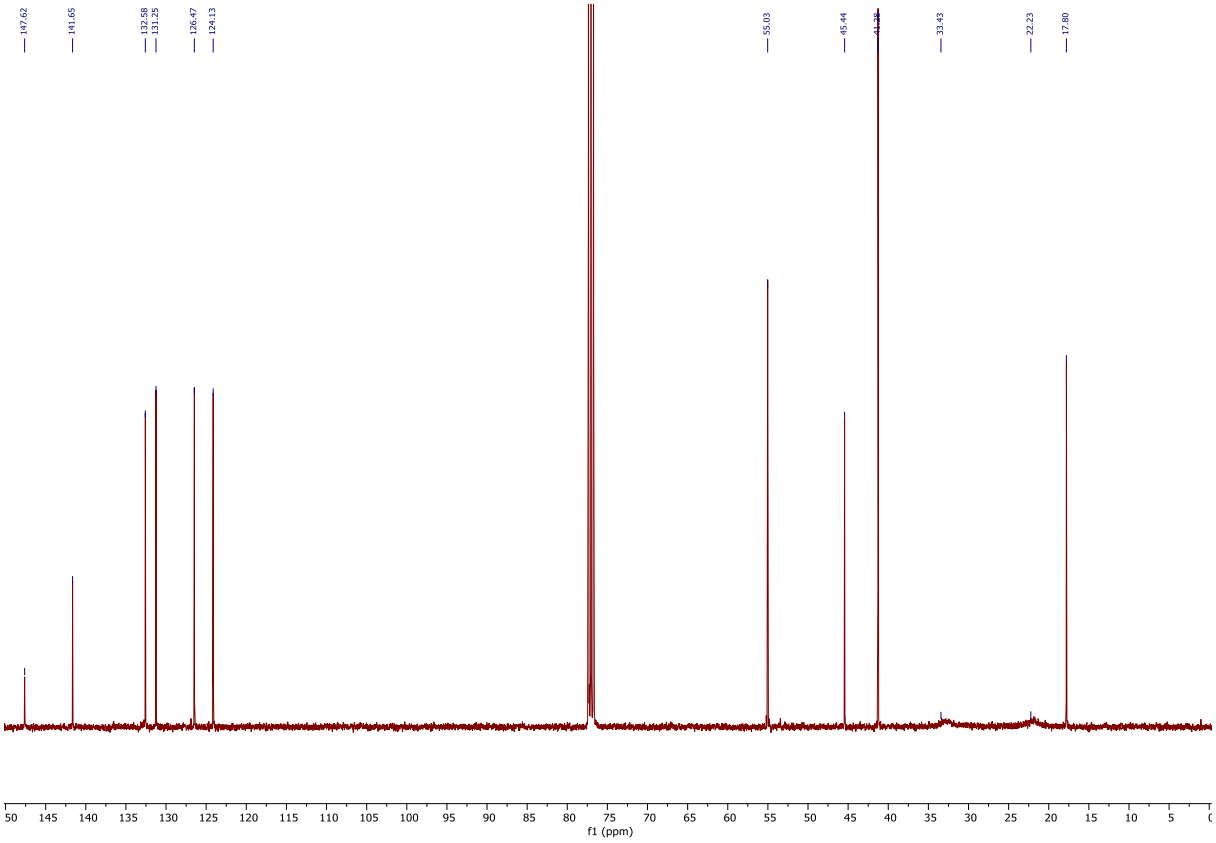
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) 8.30 (dd, ^3J = 7.9, ^4J = 1.4 Hz, 1H, H10), 7.93 (dd, ^3J = 8.1, ^4J = 1.4 Hz, 1H, H7), 7.58 (t, ^3J = 7.6 Hz, 1H, H8), 7.30 (t, ^3J = 7.7 Hz, 1H, H9), 4.09 (s, 2H, H5), 1.77 – 1.60 (m, 2H, H1), 1.55 (t, ^3J = 5.4 Hz, 4H, H2), 1.17 – 0.68 (m, 12H, H4).

^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) 147.62 (C11), 141.65 (C6), 132.58 (C8), 131.25 (C10), 126.47 (C9), 124.13 (C7), 55.03 (C3), 45.44 (C5), 41.28 (C2), 33.43 (C4), 22.23 (C4'), 17.80 (C1).

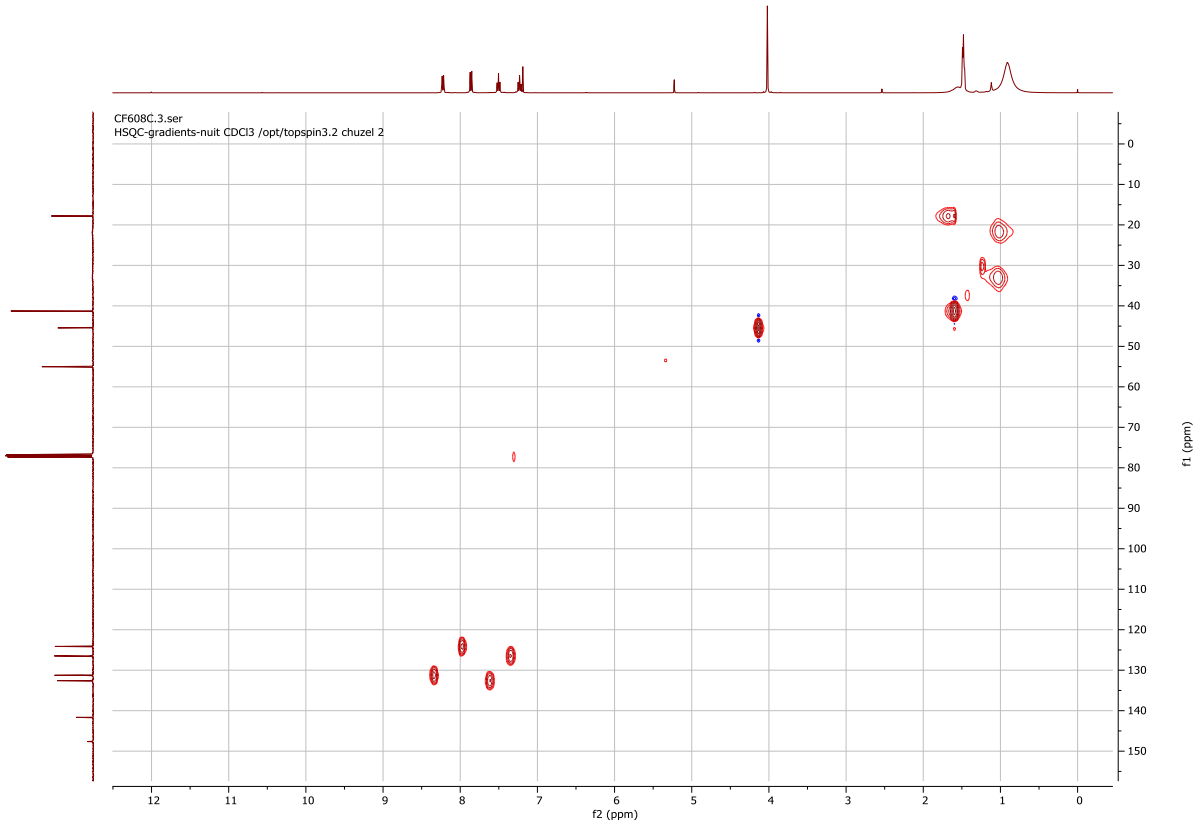
^{1}H NMR



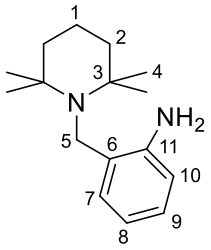
^{13}C NMR



HSQC



Synthesis of 172



In a sealed tube containing the corresponding nitro derivative (1 eq, 2.1 g, 7.7 mmol), $CaCl_2$ (2 eq, 1.7 g, 15.4 mmol), Zn dust (13.0 eq, 6.7 g, 101.9 mmol), was added a 4:1 EtOH/H_2O solution (20.5 mL). The resulting mixture was stirred at 75 °C for 24 h. After returning to r.t., the mixture was evaporated under vacuum and dissolved in dichloromethane. Aqueous NaOH solution (1.0 M) was added and the resulting milky solution was extracted 3 times with dichloromethane (50 mL). The organic layers were dried over Na_2SO_4, filtered and evaporated under vacuum. The resulting mixture was dissolved in a small amount of pentane and eluted on a short pad of basic alumina with (pentane 100%), the pentane layers were discarded, and the pad was then eluted with 100% EtOAc. The ethyl acetate layers were evaporated under vacuum to give the desired product as a yellow oil (53% yield).

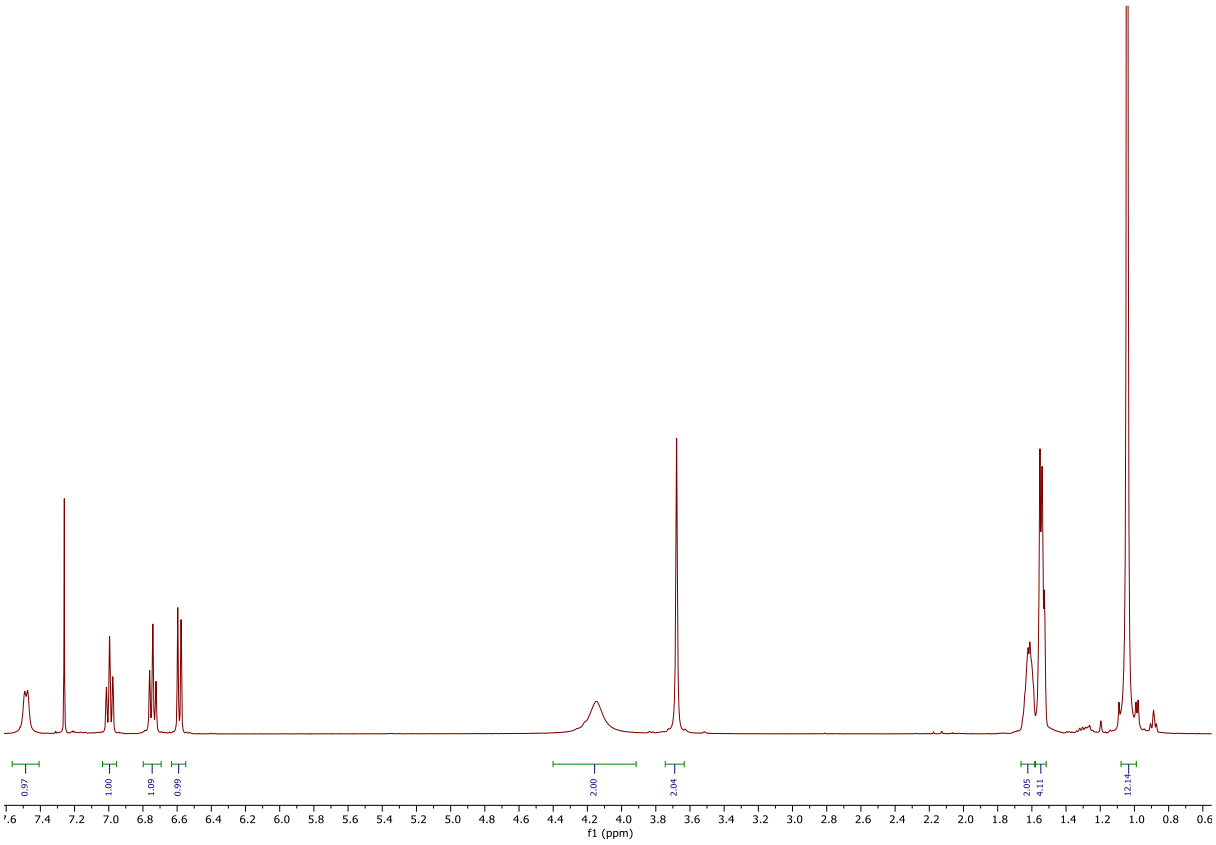
HRMS (ES, $[M]^+$) calcd for $[C_{16}H_{27}N_2]^+$: 247.2169; found: 247.2176

FT-IR (ATR) ν (cm^{-1}): 3369 ; 2919 ; 1620 ; 1456 ; 1241 ; 1133 ; 1029 ; 755 ; 538 ; 444.

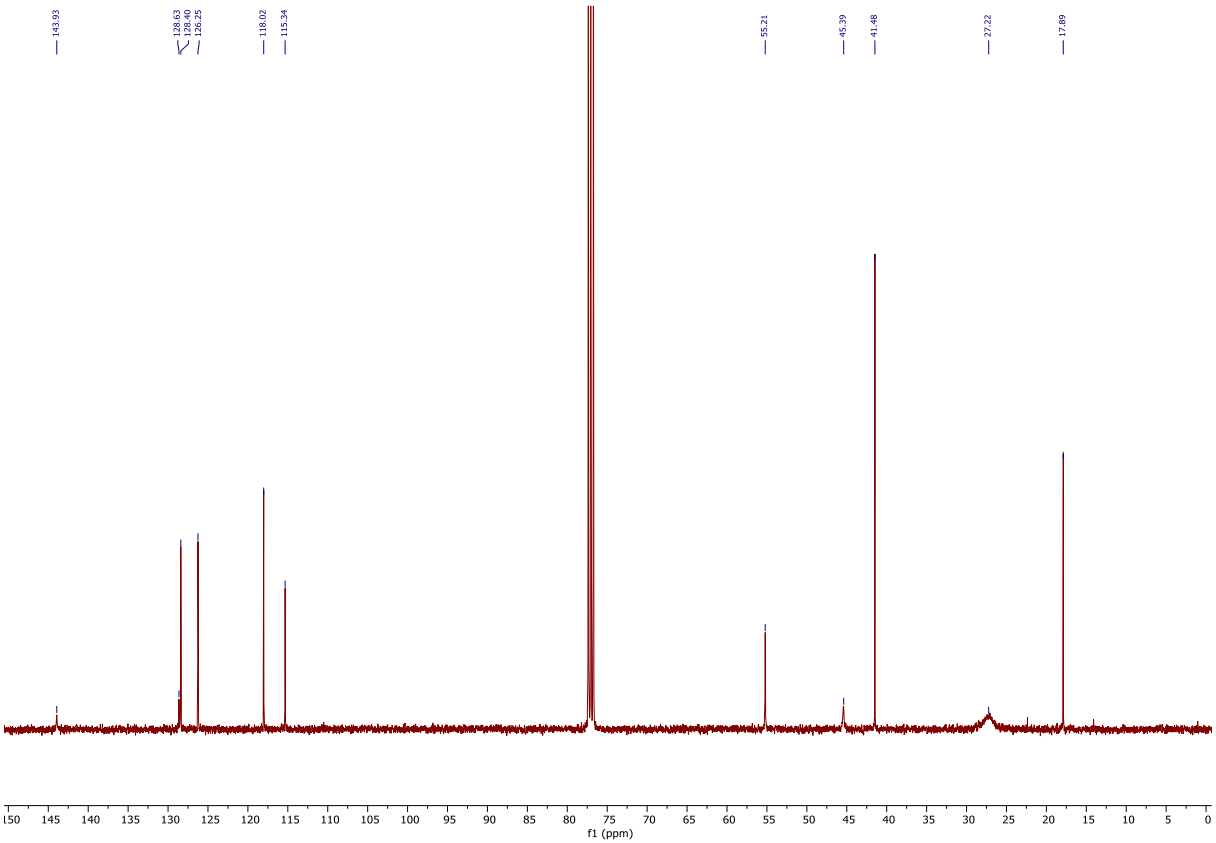
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) 7.48 (d, ^{3}J = 7.6 Hz, 1H, H7), 6.99 (t, ^{3}J = 7.7, 1H, H9), 6.74 (t, ^{3}J = 7.4 Hz, 1H, H8), 6.59 (d, ^{3}J = 7.8, 1H, H10), 4.15 (br s, 2H, NH_2), 3.68 (s, 2H, H5), 1.68 – 1.58 (m, 2H, H1), 1.58 – 1.49 (m, 4H, H2), 1.04 (s, 12H, H4).

^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) 143.93 (C11), 128.63 (C6), 128.40 (C9), 126.25 (C7), 118.02 (C8), 115.34 (C10), 55.21 (C3), 45.39 (C5), 41.48 (C2), 27.22 (C4), 17.89 (C1).

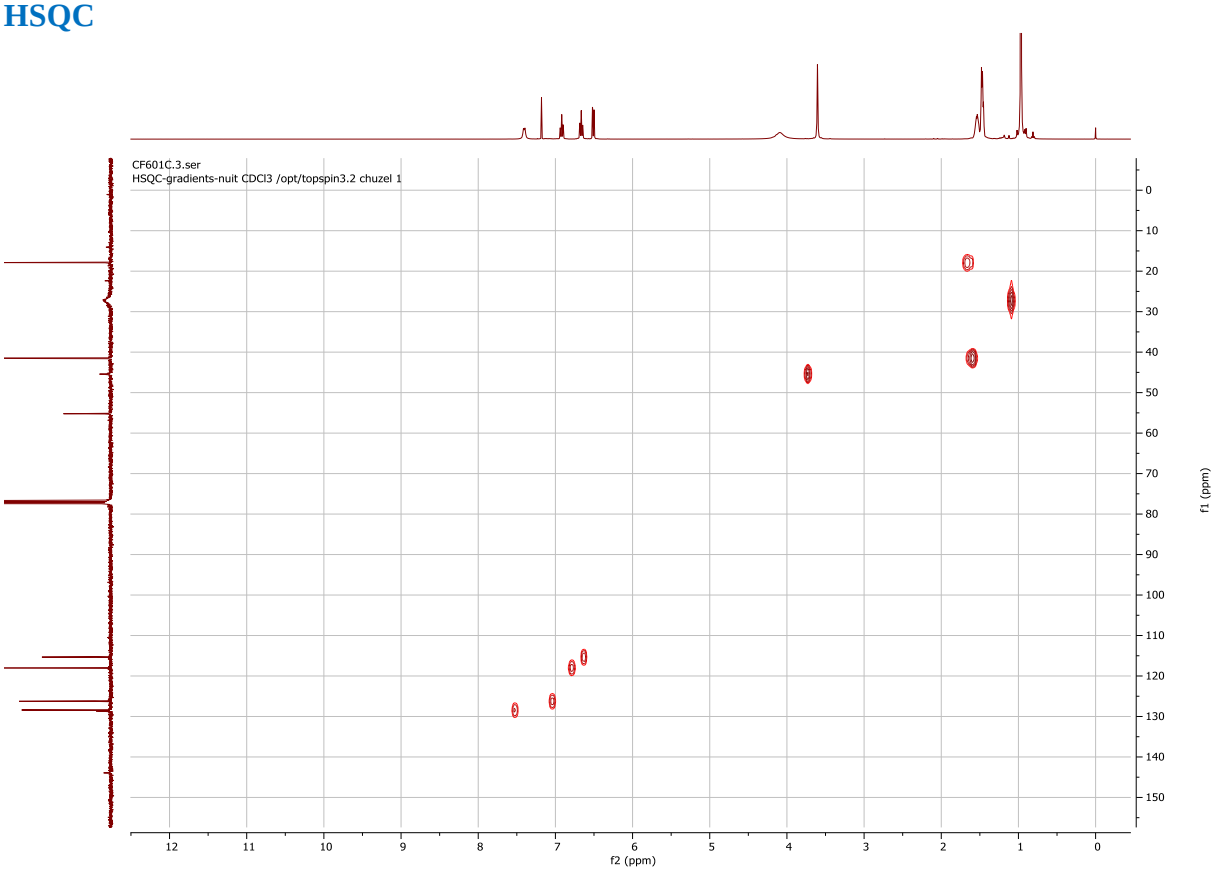
^{1}H NMR



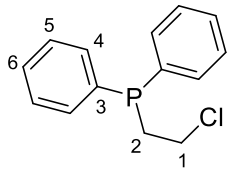
^{13}C NMR


143.93
128.63
128.40
126.25
118.02
115.34
55.21
45.39
41.48
27.22
17.89
f1 (ppm)

HSQC


CF601C.3.ser
HSQC-gradients-nuit CDCl3 /opt/topspin3.2 chuzel 1
f2 (ppm)
f1 (ppm)

Synthesis of 139[165]



In a glovebox, a Schlenck was filled with 1,2-dichloroethane (10 ml, 126 mmol). A solution of $KPPh_2$ (0.5 M in THF) (1 eq, 10 mmol, 20 mL), was next added dropwise under stirring). The mixture was stirred at r.t. for 2 h, then evaporated *under vacuo*. The crude product was dissolved in a small amount of dichloromethane and eluted over a pad of basic alumina (100% dichloromethane). After evaporation of the solvent, desired product, was successfully obtained as a colorless oil (46% yield). If not pure, the product can be washed with a small amount of Et_2O.

Rf = 0.98 on basic alumina (100% DCM)

HRMS (ES, $[M]^+$) calcd for $[C_{14}H_{14}ClP]^+$: 248.0522; found: 248.0512

FT-IR (ATR) ν (cm^{-1}): 3422 ; 3056 ; 2915 ; 1590 ; 1437 ; 1304 ; 1180 ; 694 ; 534.

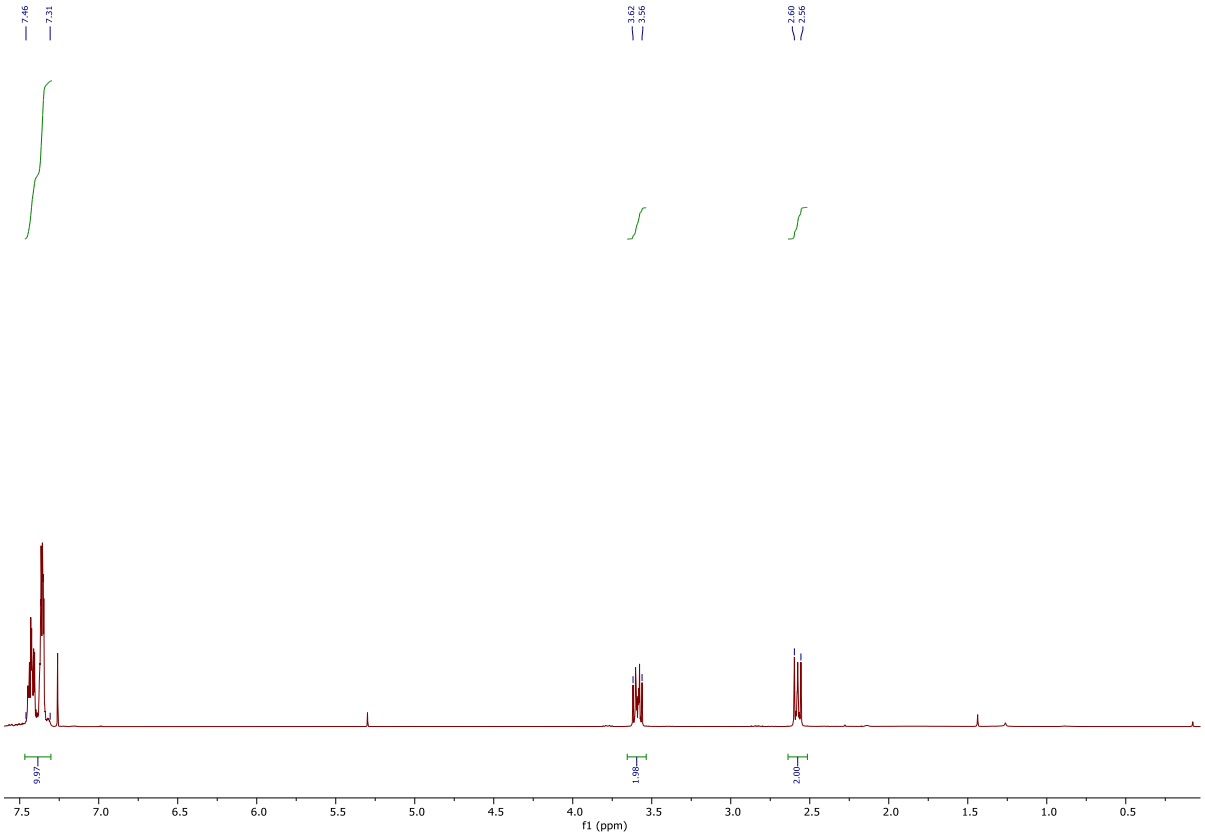
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) 7.47 – 7.30 (m, 10H, HAr), 3.66 – 3.53 (m, 2H, H1), 2.62 – 2.54 (m, 2H, H2).

^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) 137.02 (d, $^1J_{C–P}$ = 11.81 Hz, C3), 132.66 (d, $^2J_{C–P}$ = 19.1 Hz, C4), 129.04 (C6), 128.7 (d, $^3J_{C–P}$ = 6.81 Hz, C5), 41.73 (d, $^2J_{C–P}$ = 28.5 Hz, C1), 32.43 (d, $^1J_{C–P}$ = 15.85 Hz, C2).

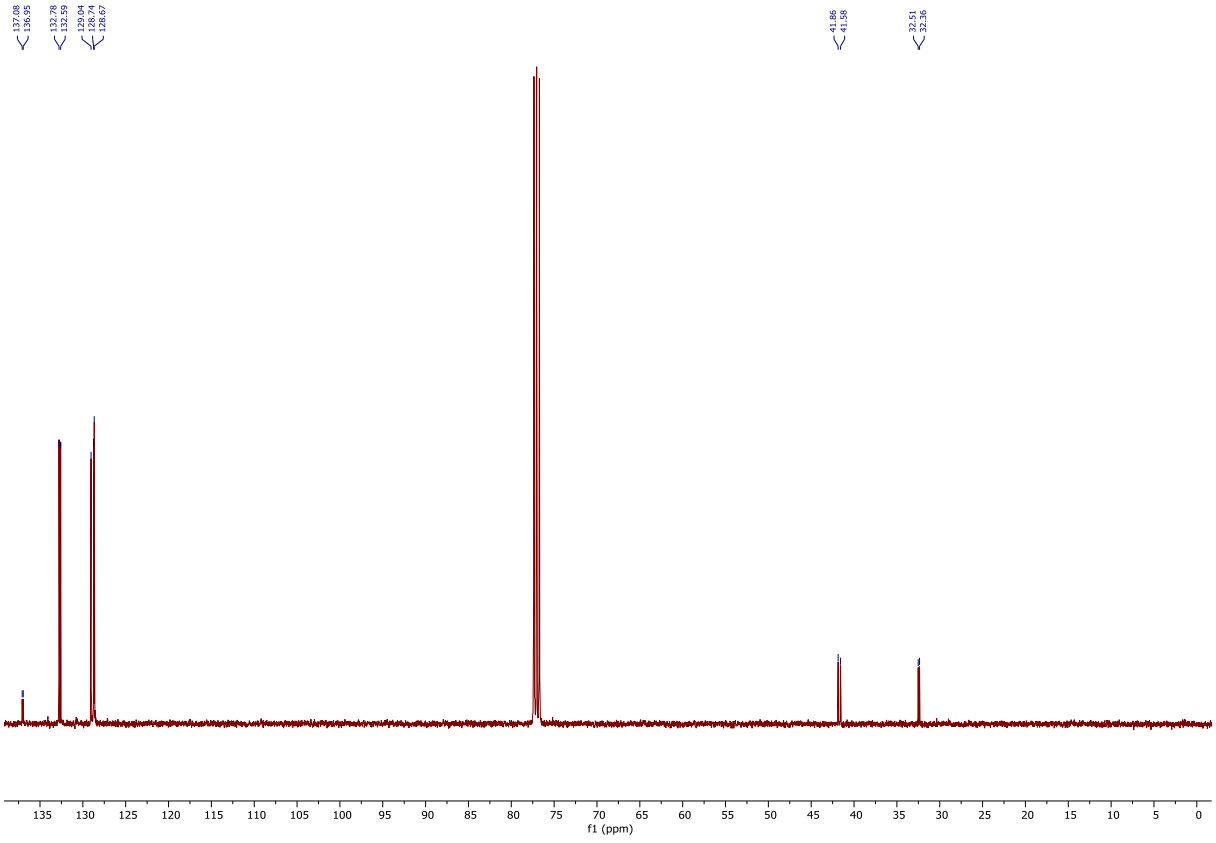
^{31}P NMR (162 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) -19.97.

[165] H. J. Yoon, J. Kuwabara, J.-H. Kim, C. A. Mirkin, *Science* **2010**, *330*, 66–69.

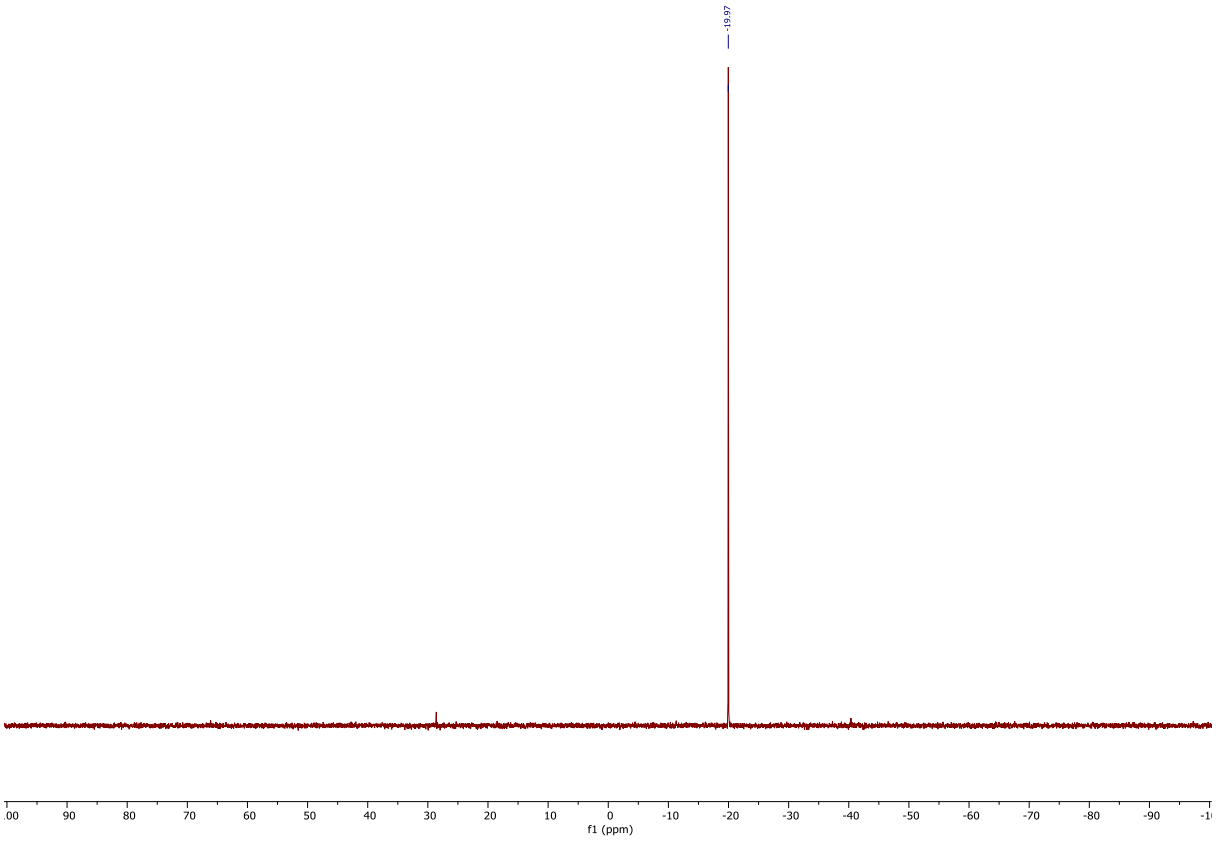
^{1}H NMR



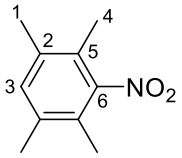
^{13}C NMR



^{31}P NMR



Synthesis of 63[166]



In a flask containing pure HNO_3 (3 eq, 5.2 g, 84 mmol), was added HFIP (84 mL), then 1,2,4,5-tetramethyl-benzene (1 eq, 3.7 g, 27.9 mmol). The resulting mixture was stirred at T = 0 °C until the total dissolution of the substrate, and again for 10 minutes more. After approximatively 15 min the mixture got a red-wine color, the reaction was thus completed and the solvent was evaporated *under vacuo*. The crude solid was dissolved in DCM, dried over Na_2SO_4 and evaporated. After trituration in EtOH, desired compound was obtained quantitatively as white solid.

Melting point: 113-114 °C

Rf = 0.36 in PE/DCM 9:1

HRMS (ES, $[M+Ag]^+$) calcd for $[C_{10}H_{13}NO_2Ag]^+$: 285.9992; found: 285.9987

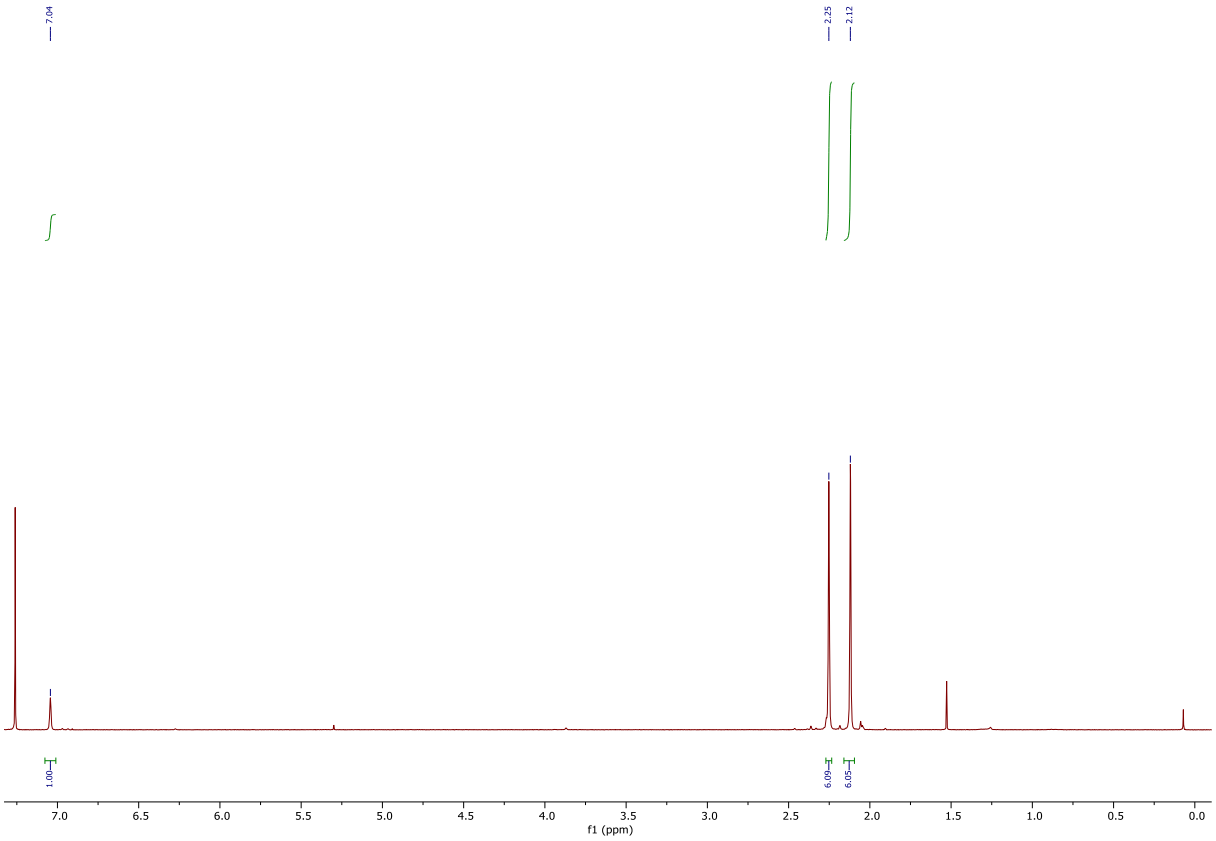
FT-IR (ATR) ν (cm^{-1}): 2924 ; 1511 ; 1378 ; 1278 ; 1014 ; 898 ; 766 ; 620 ; 526 ; 404.

[166] L. Lu, H. Liu, R. Hua, *Org. Lett.* **n.d.**

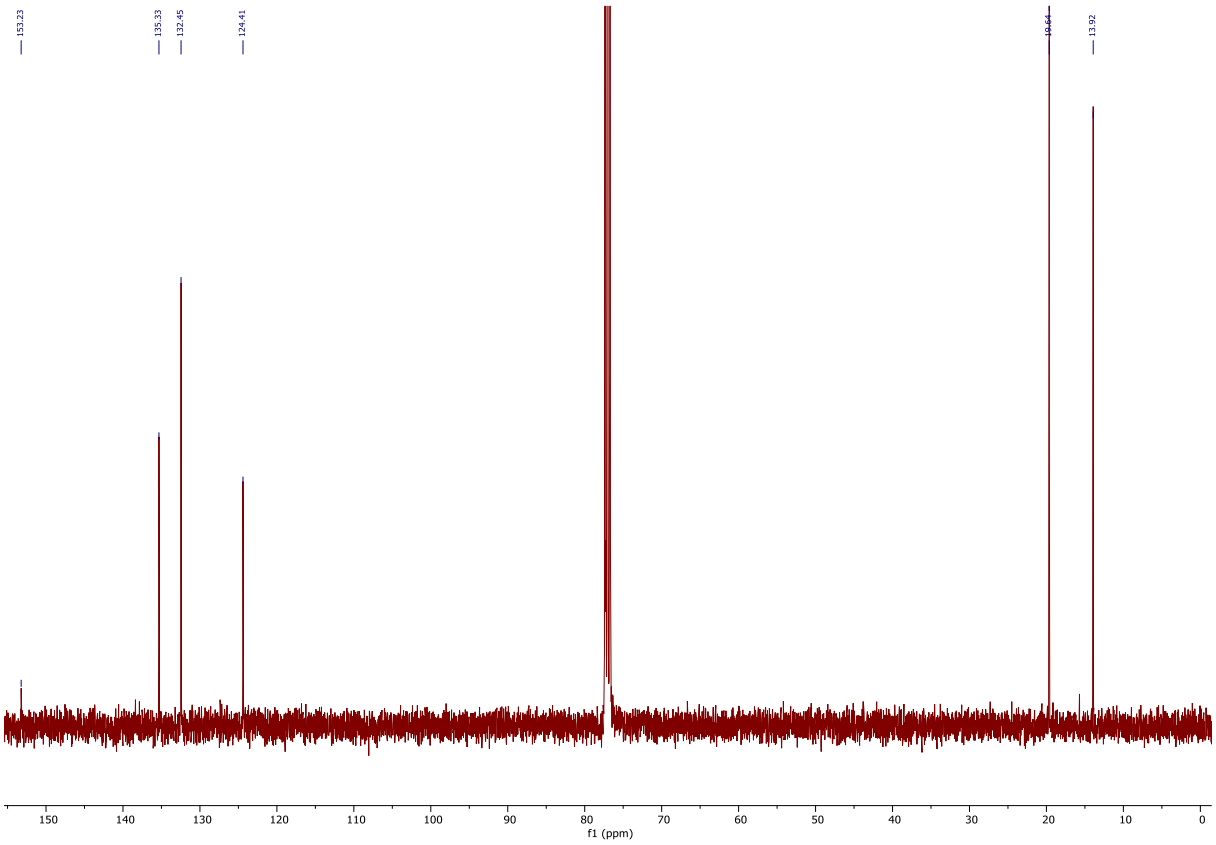
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) 7.04 (s, 1H, H3), 2.25 (s, 6H, H4), 2.11 (s, 6H, H1).

^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) 153.23 (C6), 135.33 (C2), 132.45 (C3), 124.41 (C5), 19.64 (C4), 13.92 (C1).

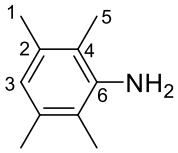
^{1}H NMR



^{13}C NMR



Synthesis of 64



In a sealed tube containing 1,2,4,5-tetramethyl-3-nitrobenzene (1 eq, 1.0 g, 5.6 mmol), $CaCl_2$ (2 eq, 1.2 g, 11.2 mmol), Zn dust (13.22 eq, 4.8 g, 74 mmol), was added a 4:1 EtOH/H_2O solution (15 mL). The resulting mixture was stirred at 75 °C for 24 h. After returning to r.t., the mixture was evaporated under vacuum and dissolved in dichloromethane. Aqueous NaOH solution (1.0 M) was added and the resulting milky solution was extracted 3 times with dichloromethane (20 mL). The organic layers were dried over Na_2SO_4, filtered and evaporated under vacuum. After purification of the residue by column chromatography on silica gel (PE/EA 95:5 to PE/EA 9:1) the desired compound (74% yield) was obtained as red solid.

Melting point: 75 °C

Rf = 0.44 in PE/EA 95:5

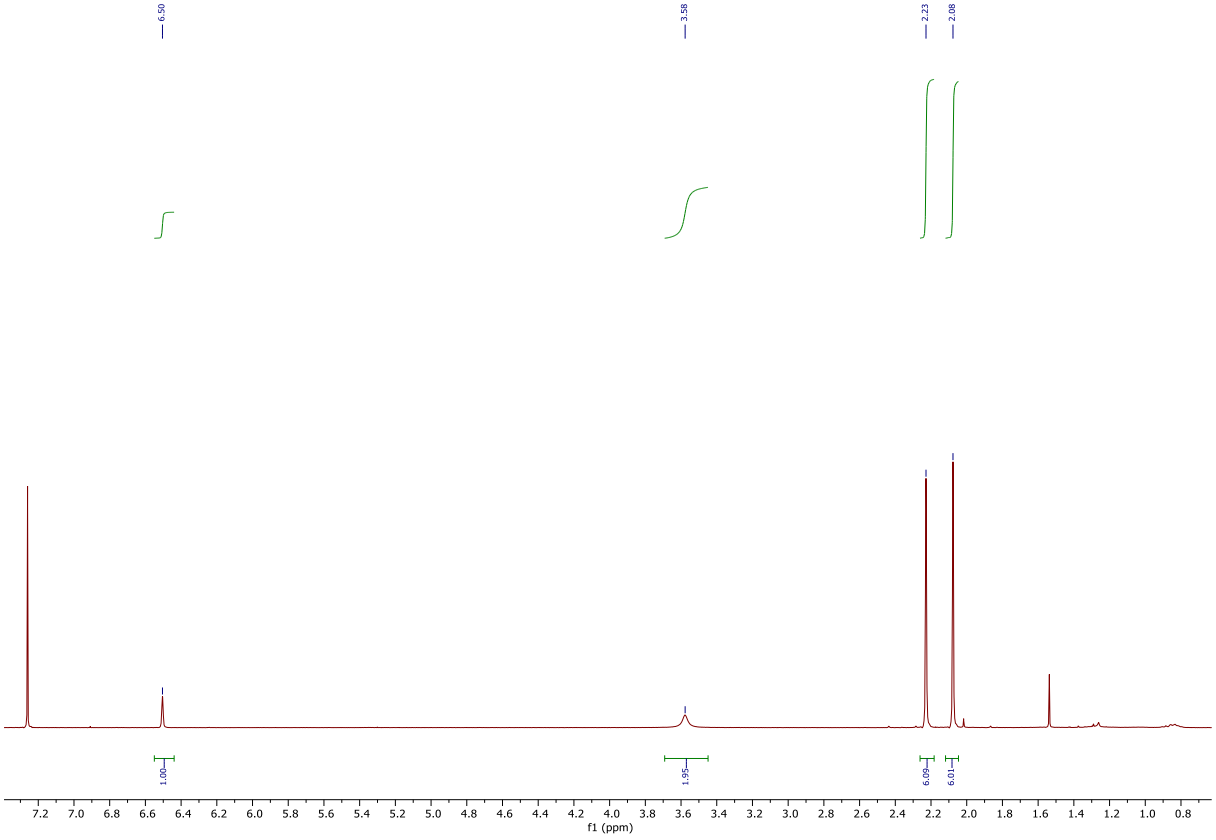
HRMS (ES, $[M]^+$) calcd for $[C_{10}H_{16}N]^+$: 150.1277; found: 150.1278

FT-IR (ATR) ν (cm^{-1}): 3355 ; 2919 ; 2733 ; 1623 ; 1468 ; 1311 ; 1099 ; 997 ; 837 ; 740 ; 447.

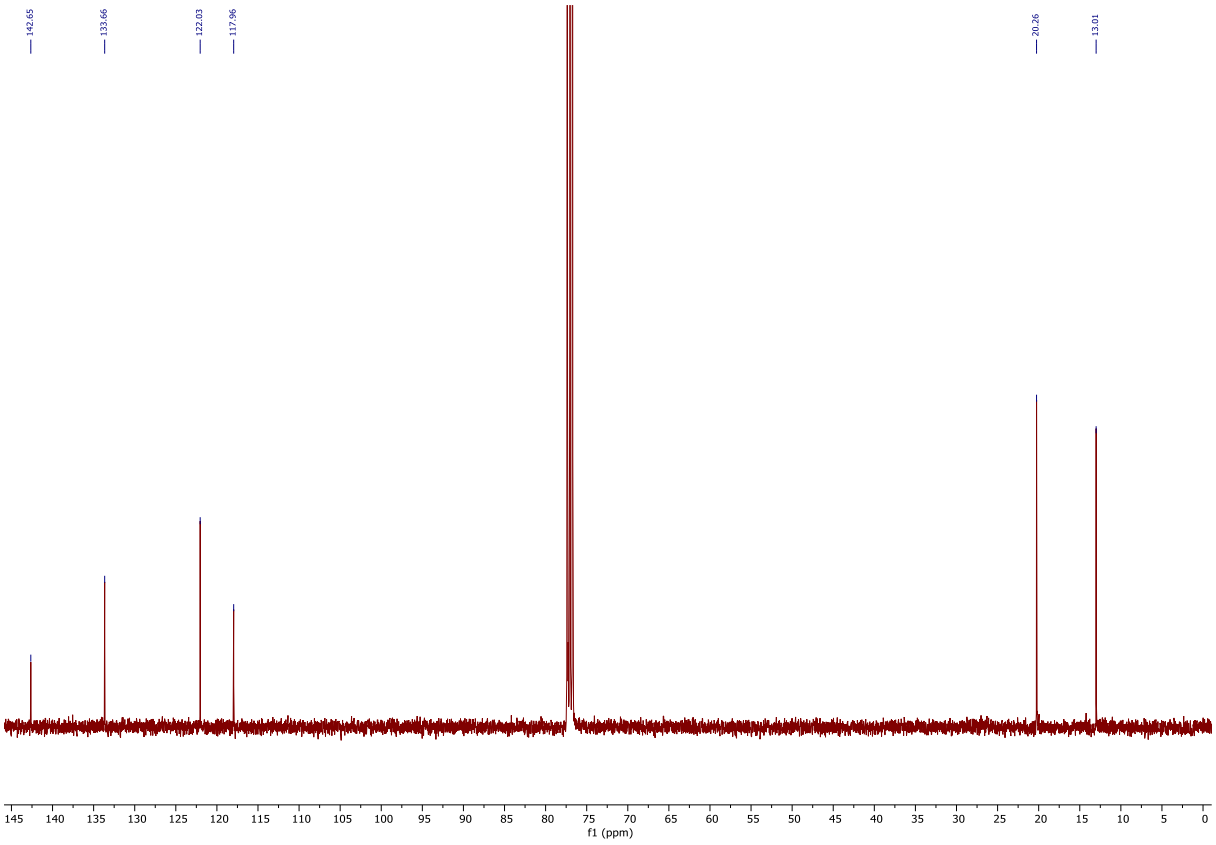
^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) 6.50 (s, 1H, H3), 3.58 (s, 2H, NH_2), 2.23 (s, 6H, H5), 2.08 (s, 6H, H1).

^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) 142.65 (C6), 133.66 (C3), 122.03 (C2), 117.96 (C4), 20.26 (C5), 13.01 (C1).

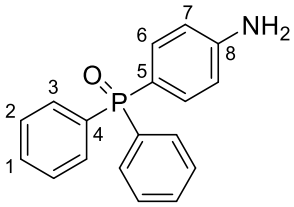
^{1}H NMR



^{13}C NMR



Synthesis of 161



In a dried Schlenck were added 2-iodoaniline (1 eq, 9.1 mmol, 2.0 g), dimethylphosphine oxide (1.2 eq, 10.9 mmol, 2.2 g), $Pd(OAc)_2$ (0.05 eq, 0.5 mmol, 0.1 g), K_3PO_4 (1.2 eq, 10.9 mmol, 2.3 g), Xantphos (0.05 eq, 0.5 mmol, 0.3 g), in degassed DMF (20 mL). The reaction mixture was stirred at 120 °C for 1 night. After that, the mixture was evaporated *under vacuo*, dissolved in dichloromethane, washed with water, extracted with dichloromethane, dried over with Na_2SO_4, filtered, and evaporated. The residue was purified by flash chromatography on silica gel (DCM/EA 1:1 to 100% EA), to give desired product as white solid (64%).

Rf = on silica (EA/DCM 1:1)

Melting point: 243 °C

FT-IR (ATR) ν (cm^{-1}): 3337 ; 3215 ; 3055 ; 1599 ; 1436 ; 1312 ; 1119 ; 706 ; 543.

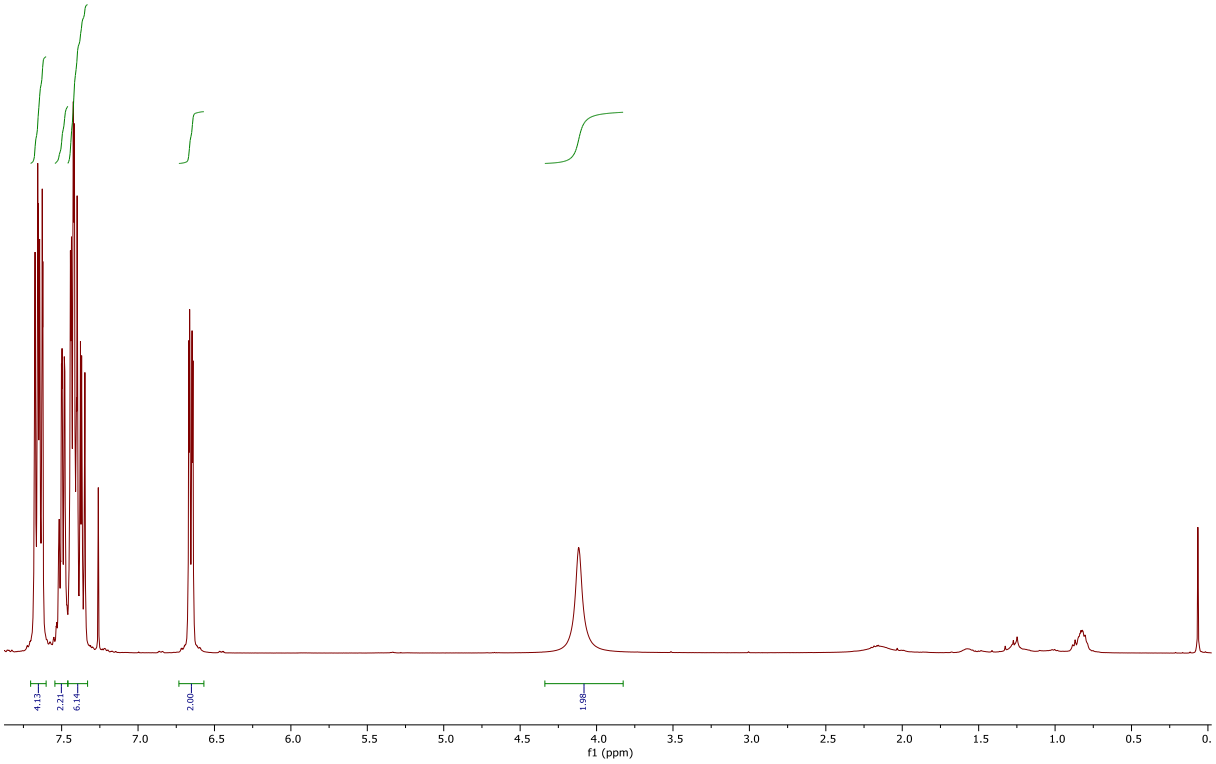
HRMS (ES, $[M+Na]^+$) calcd for $[C_{18}H_{16}NOPNa]^+$: 316.0862; found: 316.0862

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) 7.65 (m, 4H, H3), 7.49 (m, 2H, H1), 7.46 – 7.33 (m, 6H, H2, H6), 6.75 – 6.56 (m, 2H, H7), 4.12 (s, 2H, NH_2).

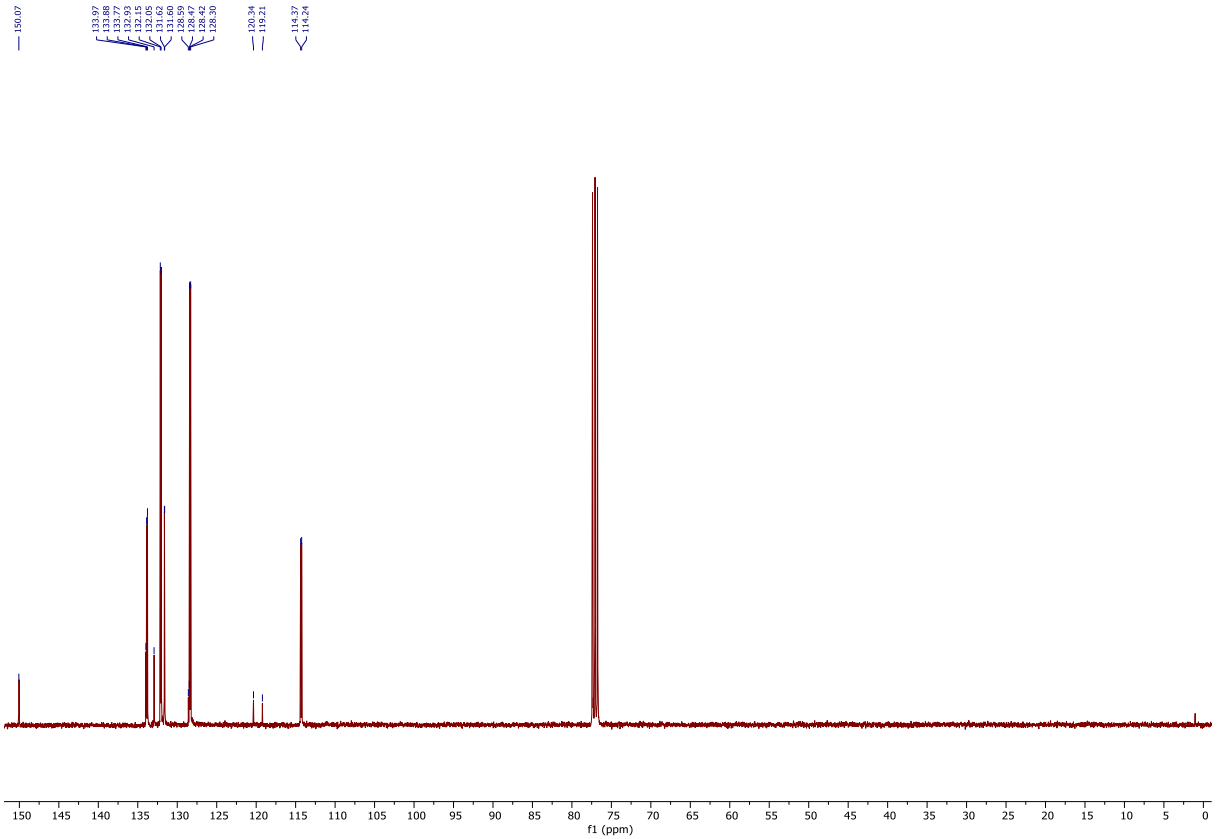
^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) 150.07 (C8), 133.97 (C4), 133.82 (d, $^2J_{C-P}$ = 10.8 Hz, C6), 132.93 (C4), 132.1 (d, $^2J_{C-P}$ = 10.2 Hz, C3), 131.61 (d, $^4J_{C-P}$ = 2.54 Hz, C1), 128.36 (d, $^3J_{C-P}$ = 12.19 Hz, C2), 119.74 (d, $^1J_{C-P}$ = 114 Hz, C5), 114.30 (d, $^3J_{C-P}$ = 13.6 Hz, C7).

^{31}P NMR (162 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) 29.30.

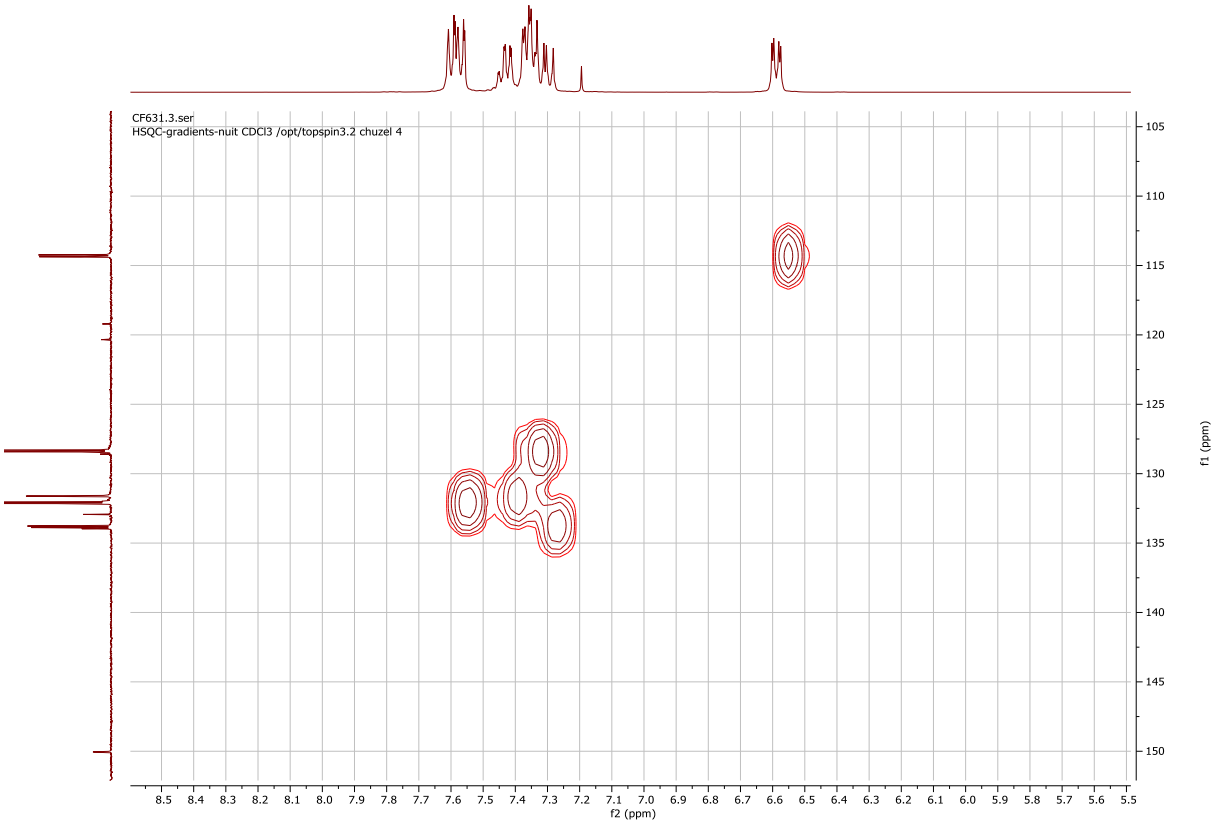
^{1}H NMR



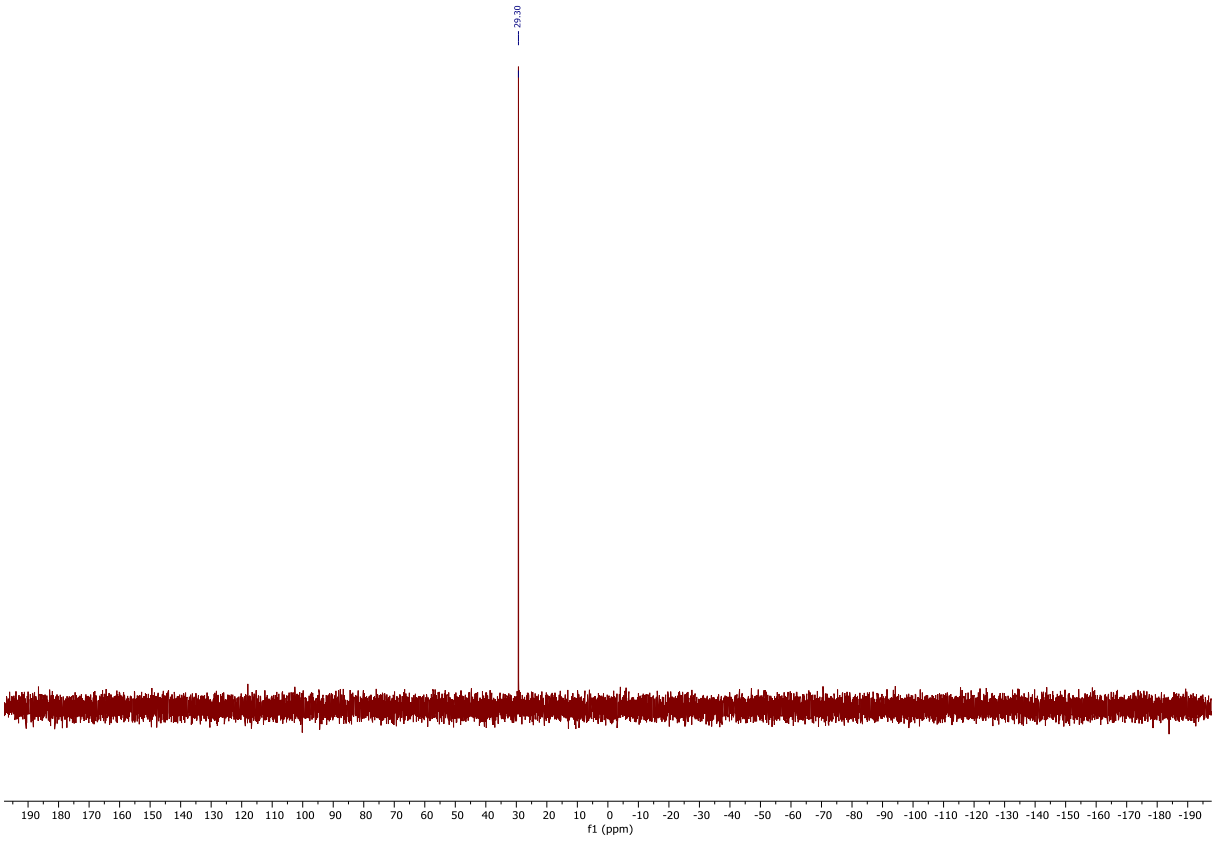
^{13}C NMR


150.07
133.97
133.88
133.77
132.93
132.15
132.05
131.62
131.60
128.59
128.47
128.42
128.30
120.34
119.21
114.37
114.24
f1 (ppm)

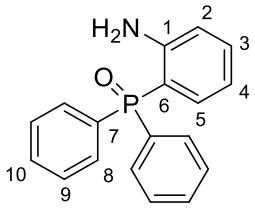
HSQC


CF631.3.ser
HSQC-gradients-nuit CDCl3 /opt/topspin3.2 chuzel 4
f2 (ppm)
f1 (ppm)

^{31}P NMR



Synthesis of 149



In a dried Schlenck were added 2-iodoaniline (1 eq, 9.1 mmol, 2.0 g), dimethylphosphine oxide (1.2 eq, 10.9 mmol, 2.2 g), $Pd(OAc)_2$ (0.05 eq, 0.5 mmol, 0.1 g), K_3PO_4 (1.2 eq, 10.9 mmol, 2.3 g), Xantphos (0.05 eq, 0.5 mmol, 0.3 g), in degassed DMF (20 mL). The reaction mixture was stirred at 120 °C for 1 night. After that, the mixture was evaporated *under vacuo*, dissolved in dichloromethane, washed with water, extracted with dichloromethane, dried over with Na_2SO_4, filtered, and evaporated. The residue was purified by flash chromatography on silica gel (DCM/EA 1:1 to 100% EA), to give desired product as white solid (60%).

Rf = 0.15 on silica (EA/DCM 1:1)

Melting point: 151 °C

FT-IR (ATR) ν (cm^{-1}): 3450 ; 3305 ; 3187 ; 2956 ; 1593 ; 1436 ; 1314 ; 1113 ; 838 ; 694 ; 541.

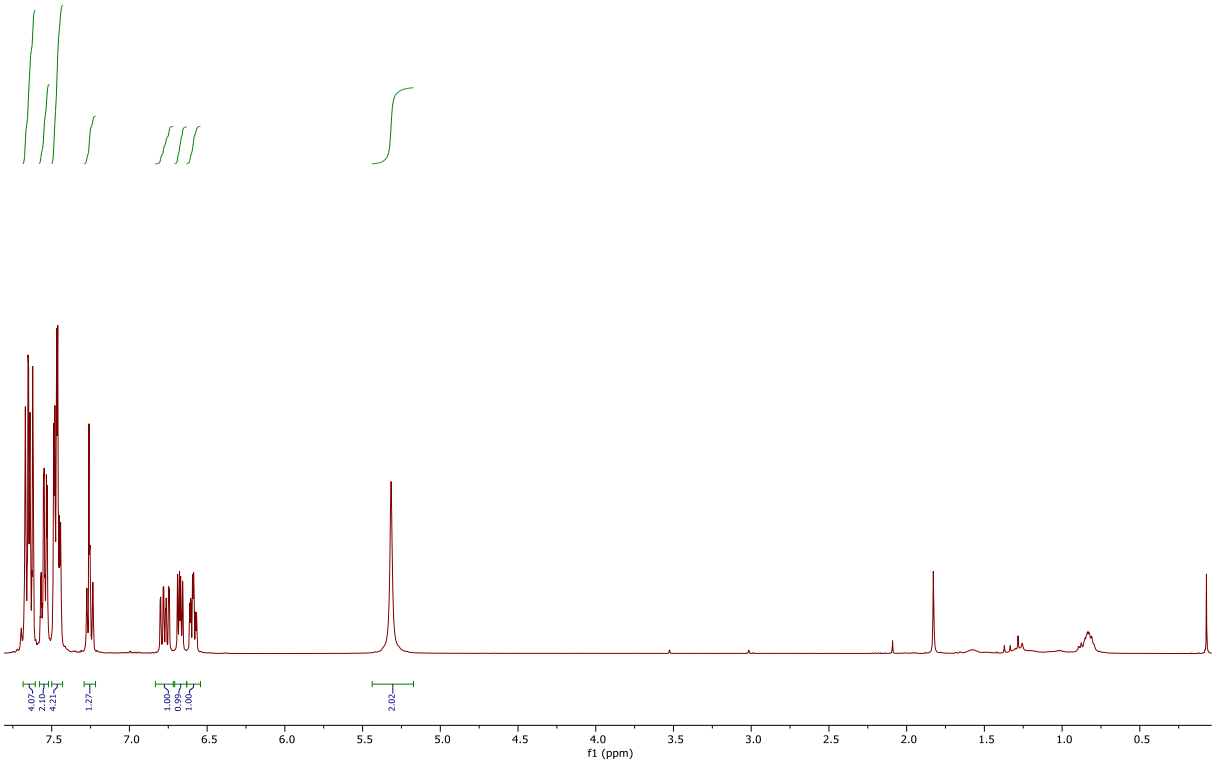
HRMS (ES, $[M+Na]^+$) calcd for $[C_{18}H_{16}NOPNa]^+$: 316.0862; found: 316.0862

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) 7.68 – 7.60 (m, 4H, H8), 7.58 – 7.51 (m, 2H, H3), 7.50 – 7.42 (m, 4H, H9), 7.30 – 7.21 (m, 1H, H10), 6.77 (m, 1H, H4), 6.67 (m, H5), 6.59 (m, H2), 5.32 (s, 2H, NH_2).

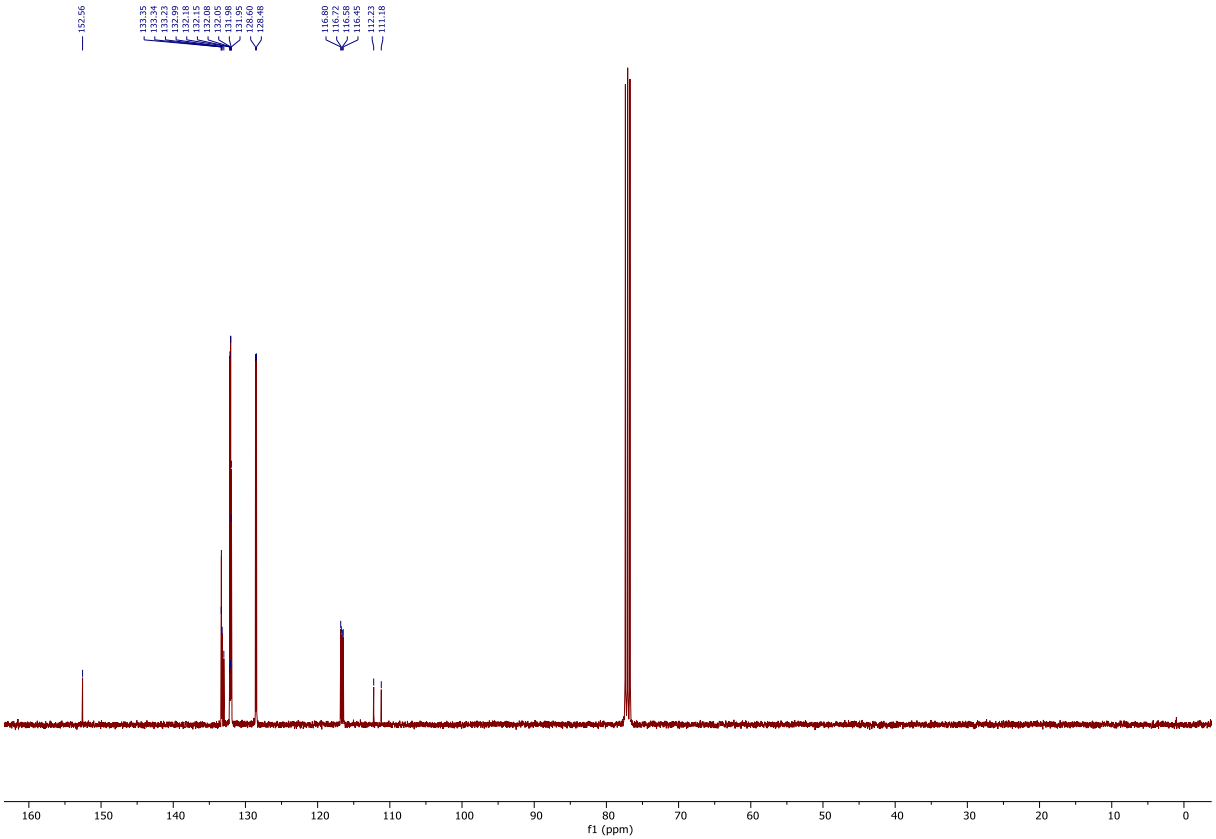
^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) 152.56 (d, $^2J_{C-P}$ = 4.6 Hz, C1), 133.34 (C10), 133.33 (C7), 133.11 (d, $^3J_{C-P}$ = 23.77 Hz, C4), 132.10 (d, $^2J_{C-P}$ = 10.3 Hz, C8), 131.98 (C7), 131.97 (C3), 128.53 (d, $^3J_{C-P}$ = 12.8 Hz, C9), 116.76 (d, $^2J_{C-P}$ = 8.29 Hz, C5), 116.51 (d, $^3J_{C-P}$ = 12.89 Hz, C2), 111.7 (d, $^1J_{C-P}$ = 106.6 Hz, C6).

^{31}P NMR (162 MHz, CD_2Cl_2): δ (ppm) 35.29.

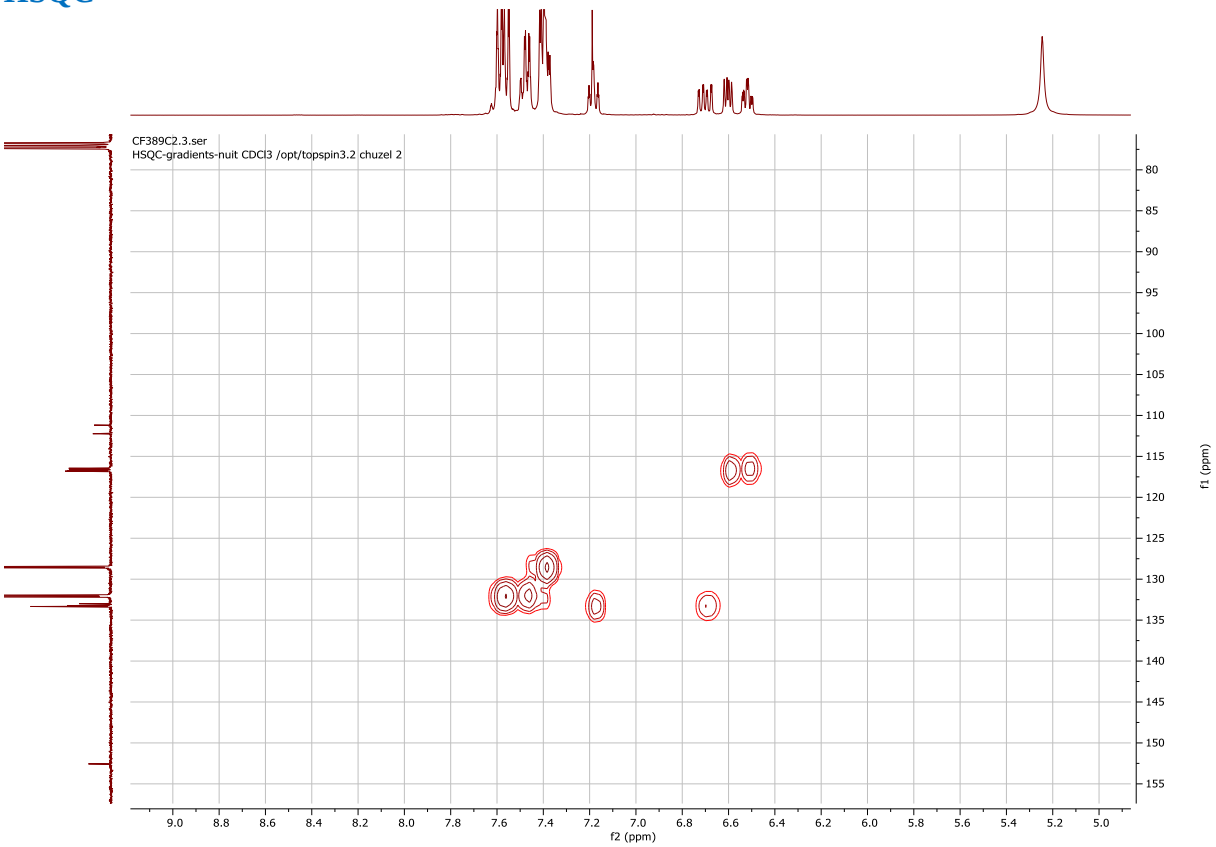
^{1}H NMR



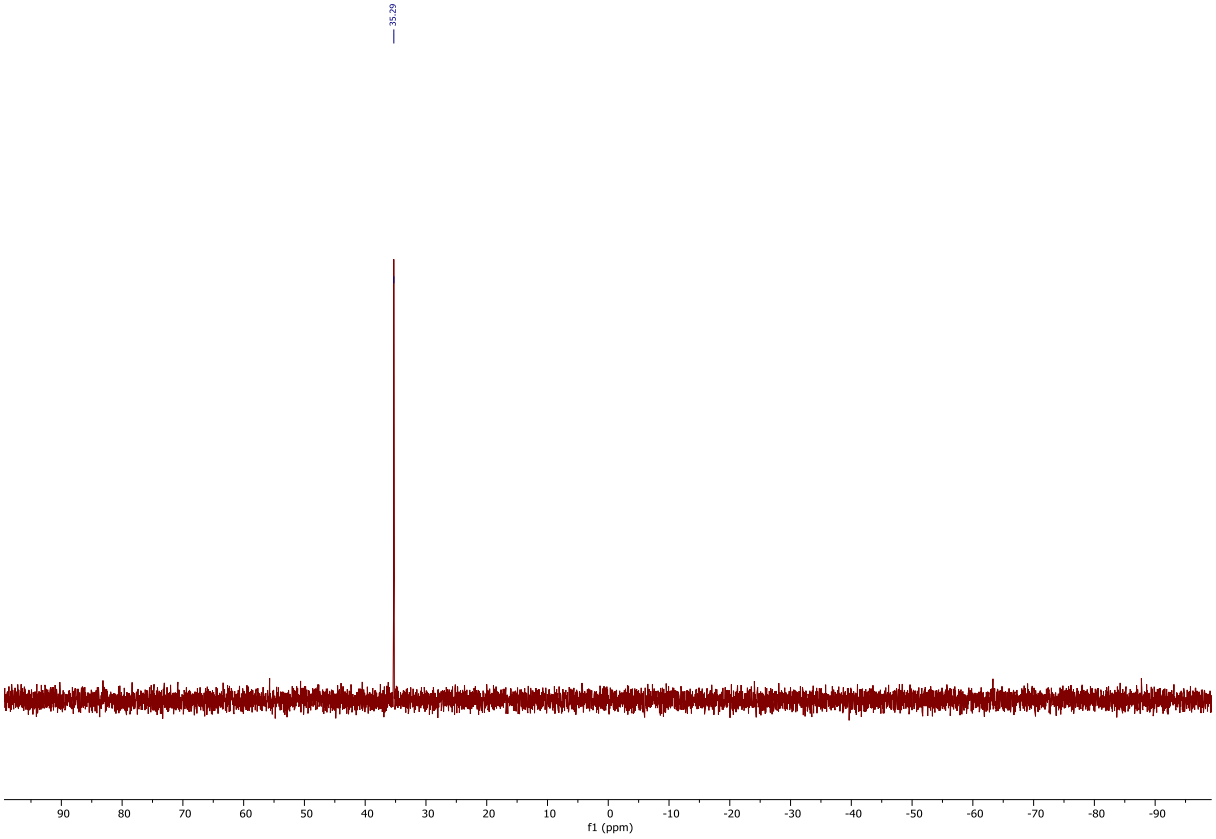
^{13}C NMR


152.56
133.35
133.34
133.23
132.99
132.18
132.15
132.08
132.05
131.98
131.95
128.60
128.48
116.80
116.72
116.58
116.45
112.23
111.18
160
150
140
130
120
110
100
90
80
70
60
50
40
30
20
10
0
f1 (ppm)

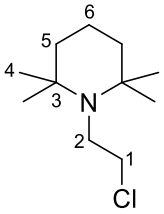
HSQC


CF389C2.3.ser
HSQC-gradients-nuit CDCl3 /opt/topspin3.2 chuzel 2
9.0
8.8
8.6
8.4
8.2
8.0
7.8
7.6
7.4
7.2
7.0
6.8
6.6
6.4
6.2
6.0
5.8
5.6
5.4
5.2
5.0
f2 (ppm)
80
85
90
95
100
105
110
115
120
125
130
135
140
145
150
155
f1 (ppm)

^{31}P NMR



Synthesis of 176



In a flask under argon atmosphere, containing aminoalcool **175**, in DCE, was added thionyl chloride. The mixture was stirred at r.t. for 1 h, and next at reflux for 2 h. After this, 20 mL of petroleum ether and 20 mL of EtOAc was added to the medium. The flask was immersed in an ice bath, and the desired amine precipitated as hydrochloride. This white solid was filtered using a Büchner funnel, dissolved in dichloromethane, and added to a separatory funnel with a 1 M aqueous NaOH solution. After extraction with dichloromethane, the organic layers were dried over Na_2SO_4, filtered, and evaporated to give the desired amine as a colorless oil (77% yield).

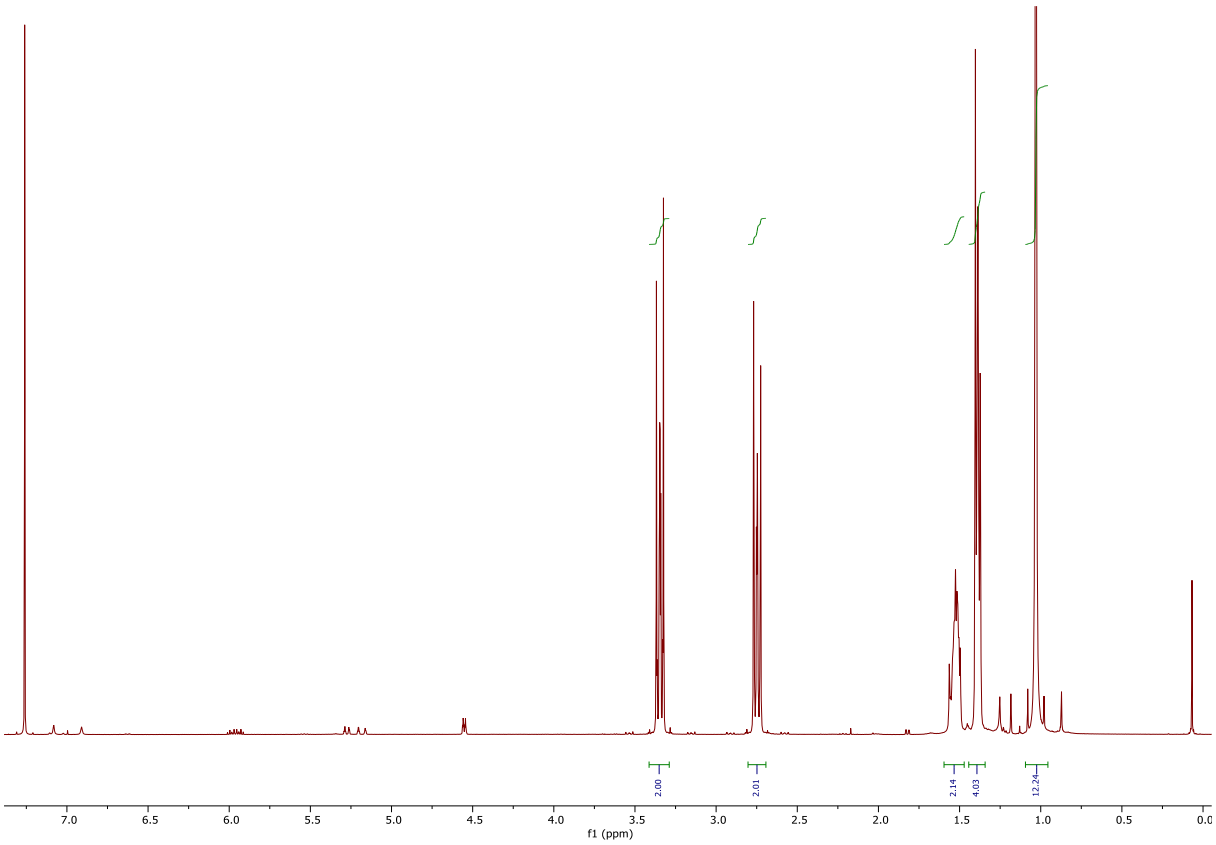
FT-IR (ATR) ν (cm^{-1}): 3379 ; 2927 ; 1562 ; 1465 ; 1381 ; 1259 ; 1165 ; 1026 ; 765 ; 638.

HRMS (ES, [M]$^+$) calcd for [$C_{11}H_{23}ClN$]$^+$: 204.1514; found: 204.1514

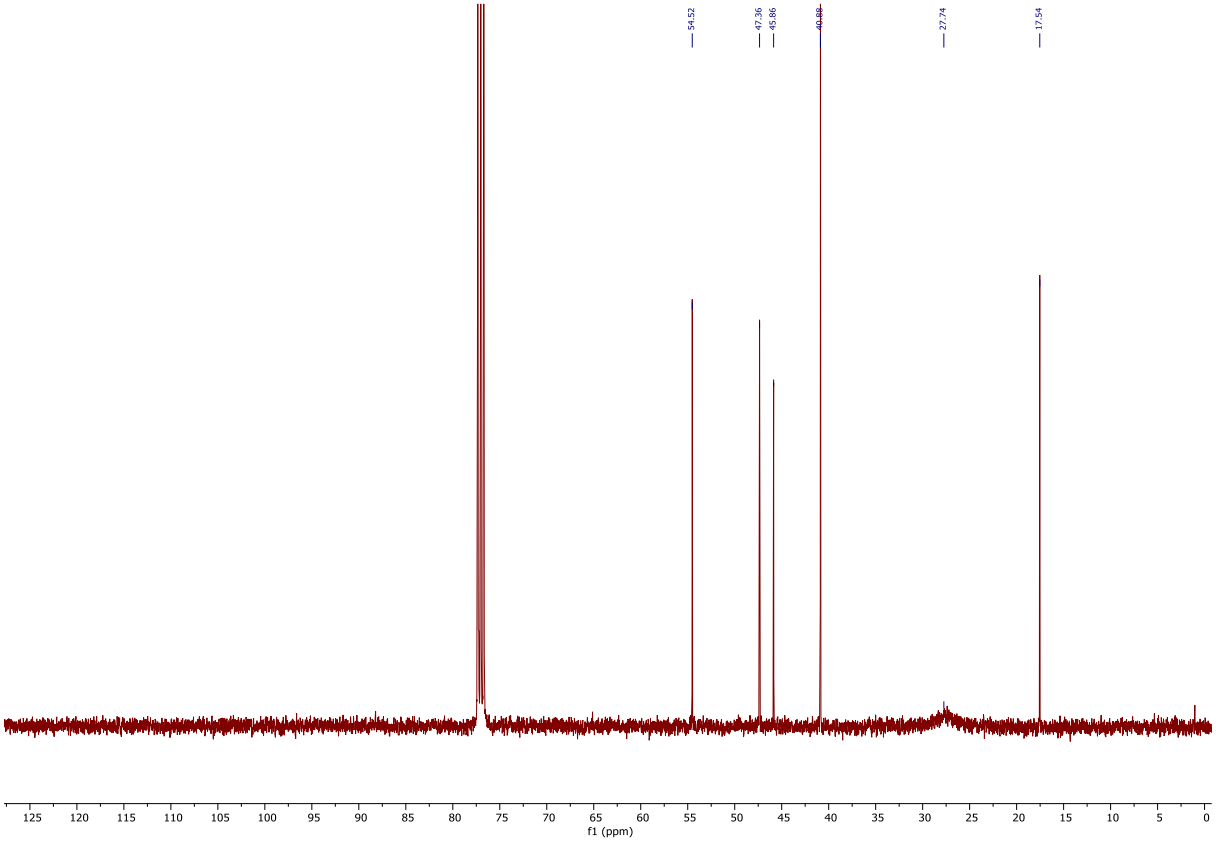
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) 3.46 – 3.25 (m, 2H, H1), 2.82 – 2.70 (m, 2H, H2), 1.62 – 1.46 (m, 2H, H6), 1.46 – 1.36 (m, 4H, H5), 1.03 (s, 12H, H4).

^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) 54.52 (C2), 47.36 (C1), 45.86 (C3), 40.88 (C5), 27.74 (br s, C4), 17.54 (C6).

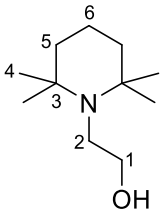
^{1}H NMR



^{13}C NMR



Synthesis of 175



In a Schlenck flask under argon atmosphere, 2,2,6,6-tetramethylpiperidine (1 eq, 65 mmol, 11 mL), 2-chloroethanol (1 eq, 65 mmol, 4.3 mL), were heated overnight at 100 °C. The reaction mixture was evaporated, and washed with pentane, the liquid phase was then evaporated. The resulting red mixture was dissolved in a minimum of diethyl ether and put at -30°C for 30 min. The white solid was filtered, dissolved in DCM, washed with 1 M NaOH aqueous solution, dried with Na_2SO_4, filtered, and finally evaporated to give the desired product as a white solid (9.6 g, 80% yield).

Melting point: 85 °C

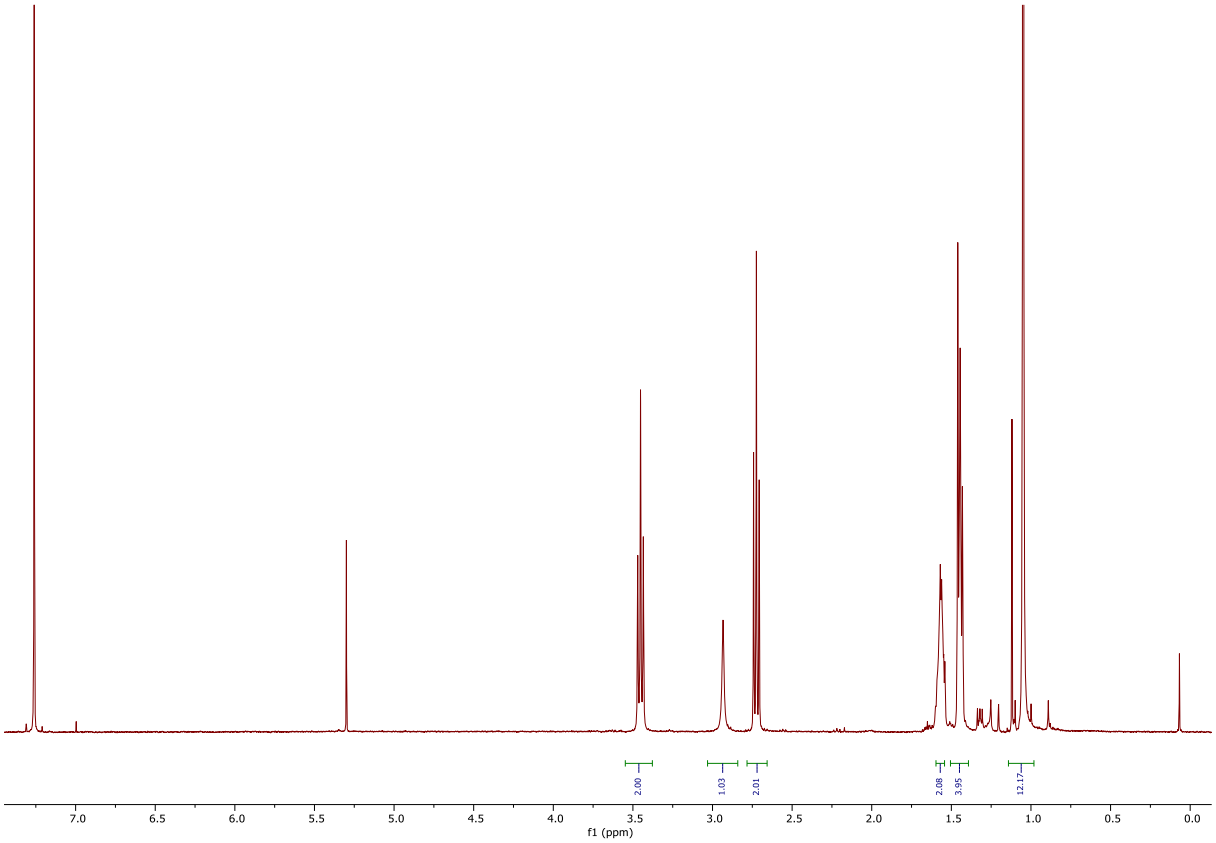
FT-IR (ATR) ν (cm^{-1}): 3422 ; 3055 ; 1590 ; 1436 ; 1303 ; 1178 ; 692 ; 530.

HRMS (ES, [M]$^+$) calcd for [$C_{11}H_{24}NO$]$^+$: 186.1852; found: 186.1852

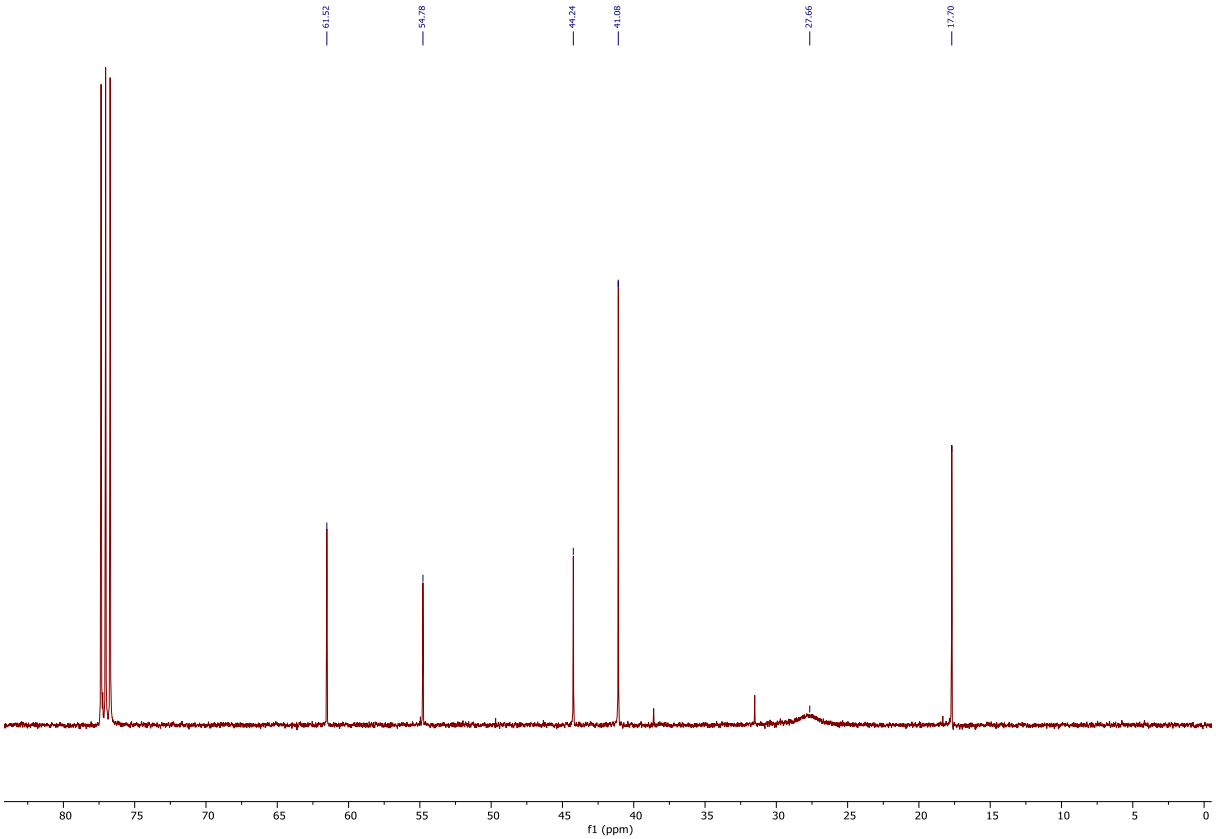
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) 3.45 (t, ^{3}J = 7.0 Hz, 2H, H1), 2.93 (s, 1H, OH), 2.72 (t, ^{3}J = 7.1 Hz, 2H, H2), 1.55 (m, 2H, H6), 1.49 – 1.37 (m, 4H, H5), 1.05 (s, 12H, H6).

^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) 61.52 (C1), 54.78 (C3), 44.24 (C2), 41.08 (C5), 27.66 (br s, C4), 17.70 (C6).

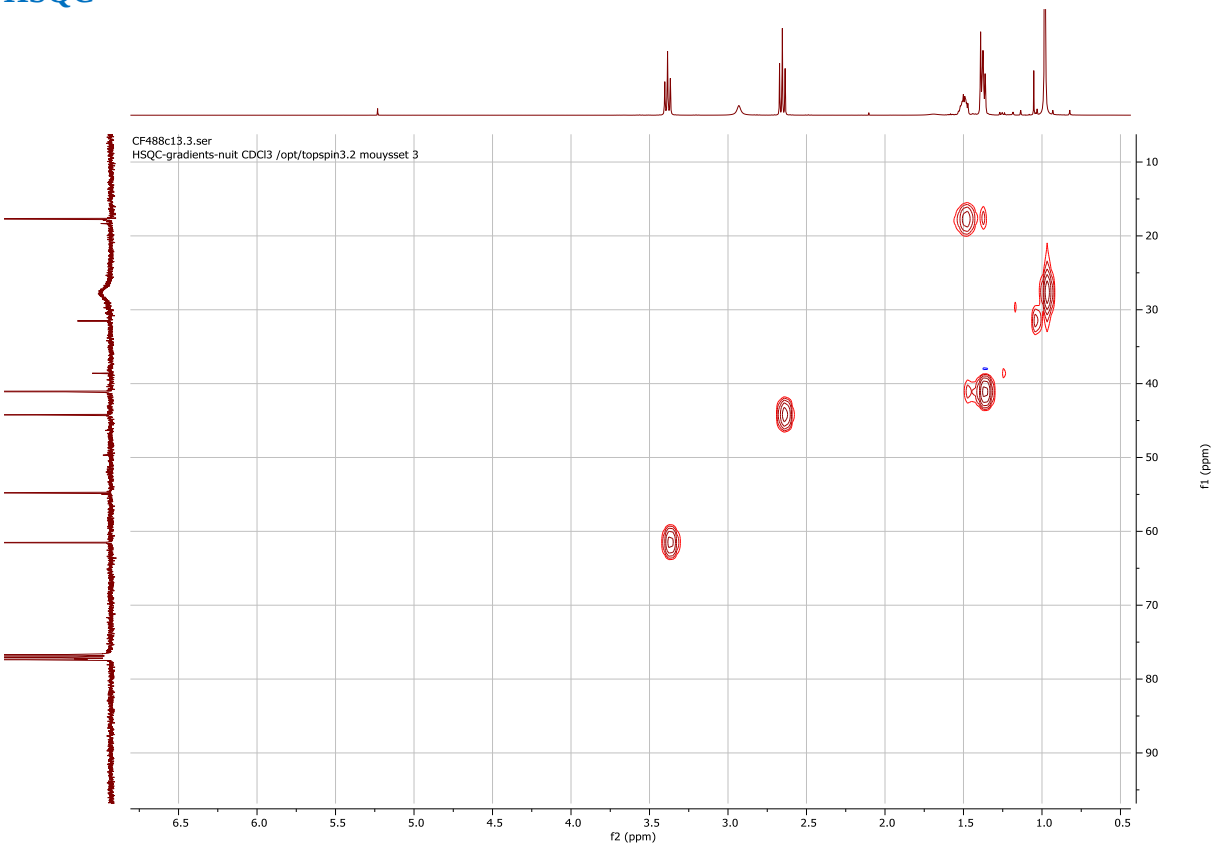
^{1}H NMR



^{13}C NMR

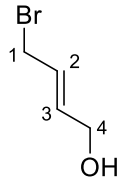

61.52
54.78
44.24
41.08
27.66
17.70
80
75
70
65
60
55
50
45
40
35
30
25
20
15
10
5
0
f1 (ppm)

HSQC


CF488c13.3.ser
HSQC-gradients-nuit CDCl3 /opt/topspin3.2 mouysset 3
10
20
30
40
50
60
70
80
90
f1 (ppm)
6.5
6.0
5.5
5.0
4.5
4.0
3.5
3.0
2.5
2.0
1.5
1.0
0.5
f2 (ppm)

Synthesis of starting material for fonctionalization of NHC-boranes at the stereogenic center.

Synthesis of 212



In a Schlenck flask containing methyl 4-bromocrotonate (1 eq, 18 mmol, 3.2 g), in toluene (60 mL), was added a 1 M solution of DIBAL in toluene (2.3 eq, 41.4 mmol, 41.4 mL) at -78 °C. The mixture was stirred for 30 min at this temperature. The mixture was allowed to warm up to room temperature, and then EtOAc was added to quench it until a white precipitate appeared. The mixture was then evaporated *under vacuum* dissolved in dichloromethane, washed with water, and extracted with dichloromethane. The organic layers were dried over Na_2SO_4, filtered and evaporated again. The residue was washed with acetone, the liquid layers were kept and evaporated to give desired compound as a yellow oil (1.7 g, 62% yield).

Rf = 0.33 on silica (PE/EA 6:4)

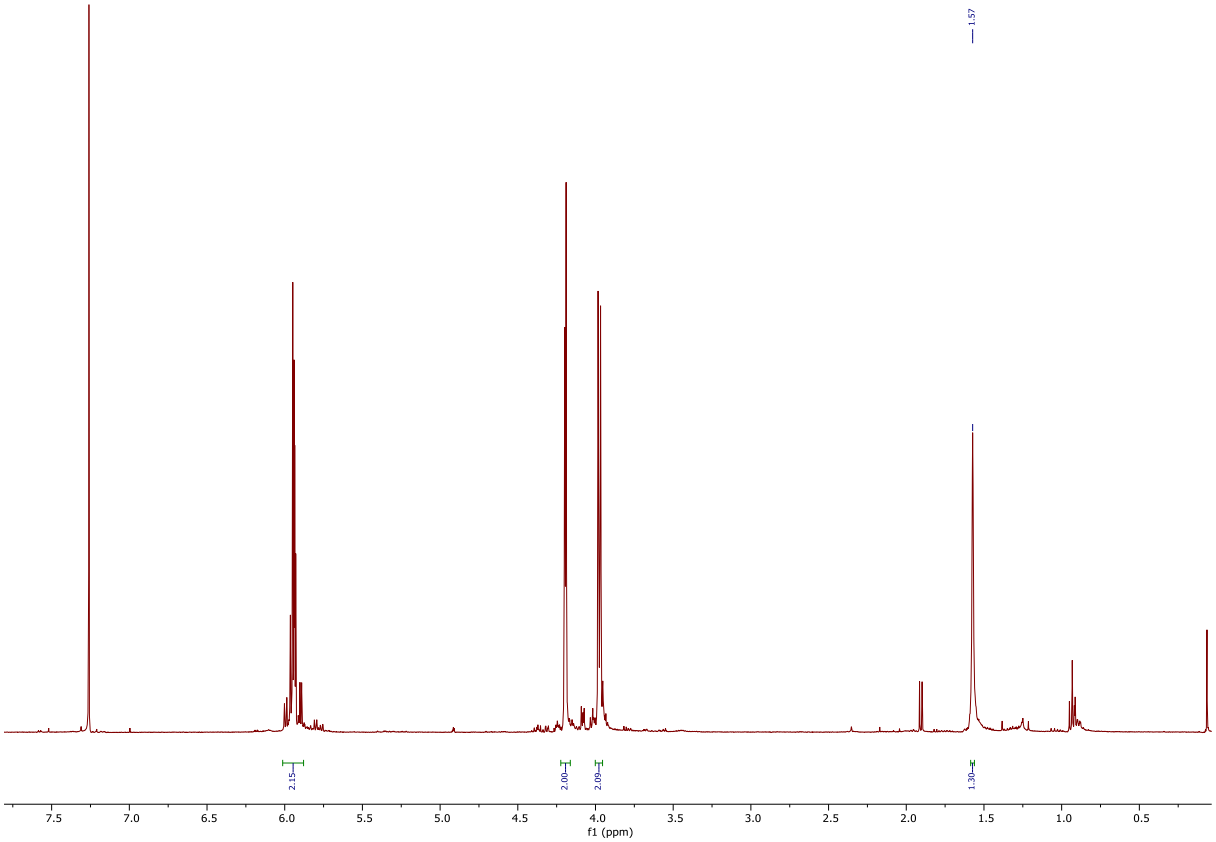
FT-IR (ATR) ν (cm^{-1}): 3327 ; 2925 ; 1745 ; 1365 ; 1260 ; 1133 ; 967 ; 674 ; 554.

HRMS (ES, $[M+Ag]^+$) calcd for $[C_4H_7BrOAg]^+$: 258.8714; found: 258.8715

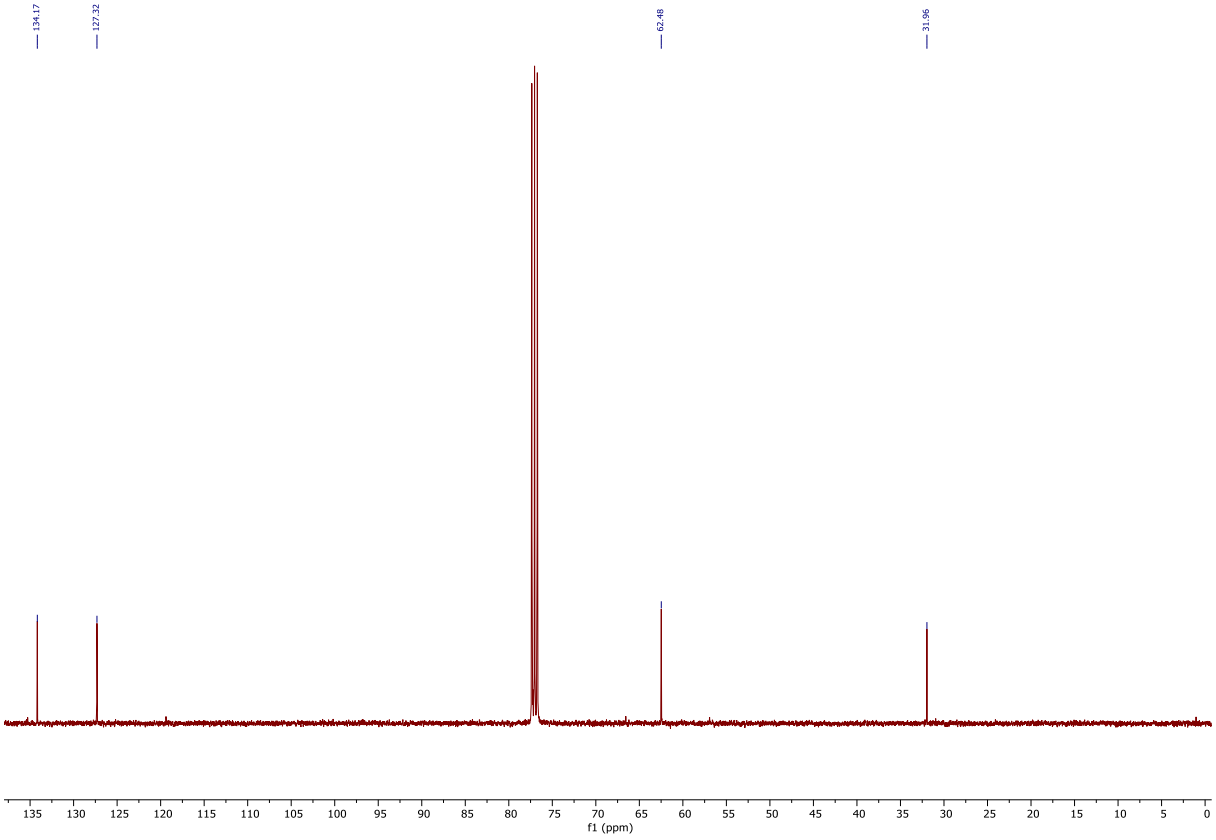
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) 6.02 – 5.87 (m, 2H, H2, H3), 4.20 (dq, ^3J = 3.4 Hz, ^4J = 0.9 Hz, 2H, H4), 4.00 – 3.95 (m, 2H, H1), 1.51 (br s, 1H, OH).

^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) 134.17 (C3), 127.32 (C2), 62.48 (C4), 31.96 (C1).

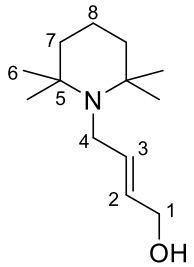
^{1}H NMR



^{13}C NMR



Synthesis of 214



A seal tube was charged with bromo-alcohol **212** (1 eq, 3.6 mmol, 0.55 g), 2,2,6,6-tetramethylpiperidine (1 eq, 3.6 mmol, 0.6 mL), K_2CO_3 (1.2 eq, 4.7 mmol, 0.65 g), and KI (0.1 eq, 0.4 mmol, 65 mg) in 8 mL of dry acetone. The mixture was heated at 100 °C for 48 h. The mixture was then evaporated, dissolved in dichloromethane, washed with water, and extracted with dichloromethane. The organic layers were dried over Na_2SO_4, filtered, and evaporated again *under vacuum*. The residue was then triturated with pentane, the liquid layer was filtered through cotton, and next evaporated to give desired product as a colorless oil (76% yield).

Rf = 0.27 on basic alumina (100% DCM)

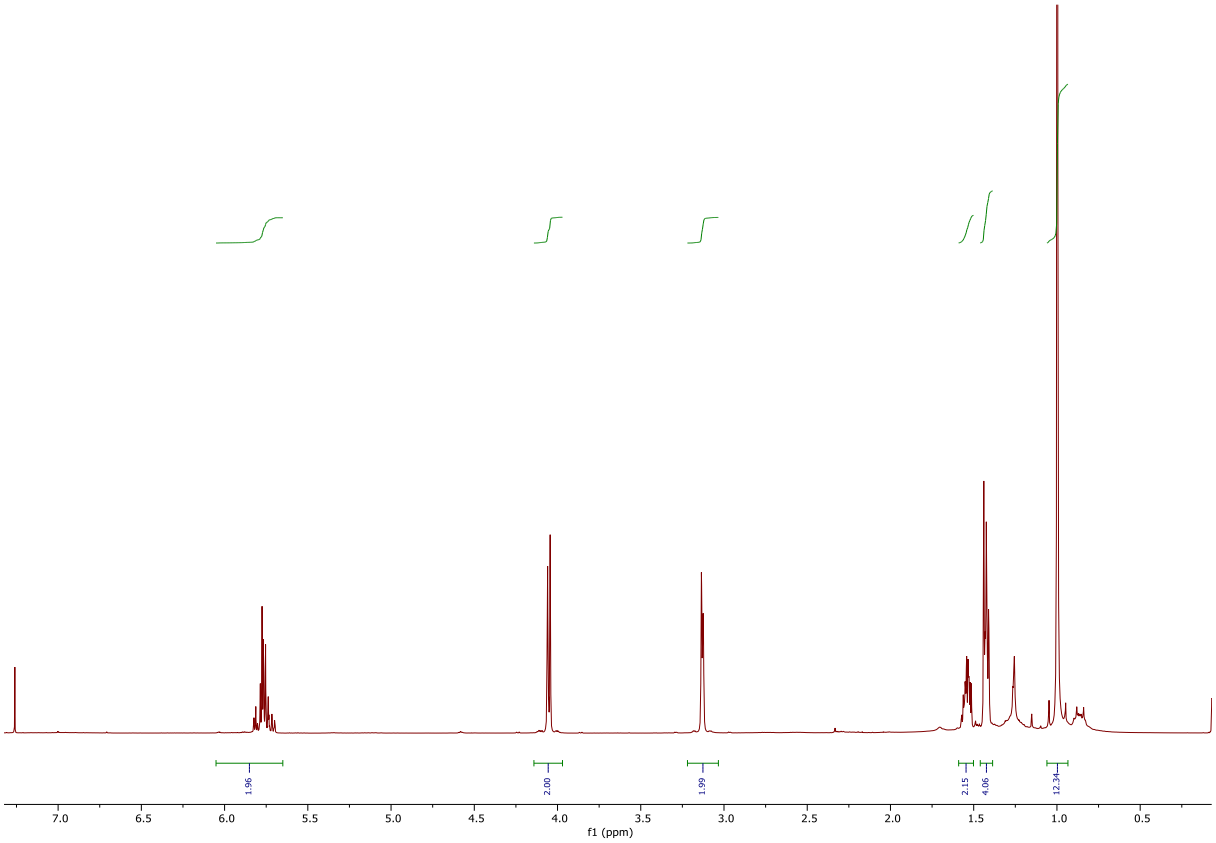
FT-IR (ATR) ν (cm^{-1}): 3357 ; 3135 ; 2927 ; 2285 ; 1677 ; 1584 ; 1429 ; 1260 ; 1021 ; 799 ; 635 ; 544 ; 401.

HRMS (ES, [M]$^+$) calcd for [$C_{13}H_{26}NO$]$^+$: 212.2009; found: 212.2009

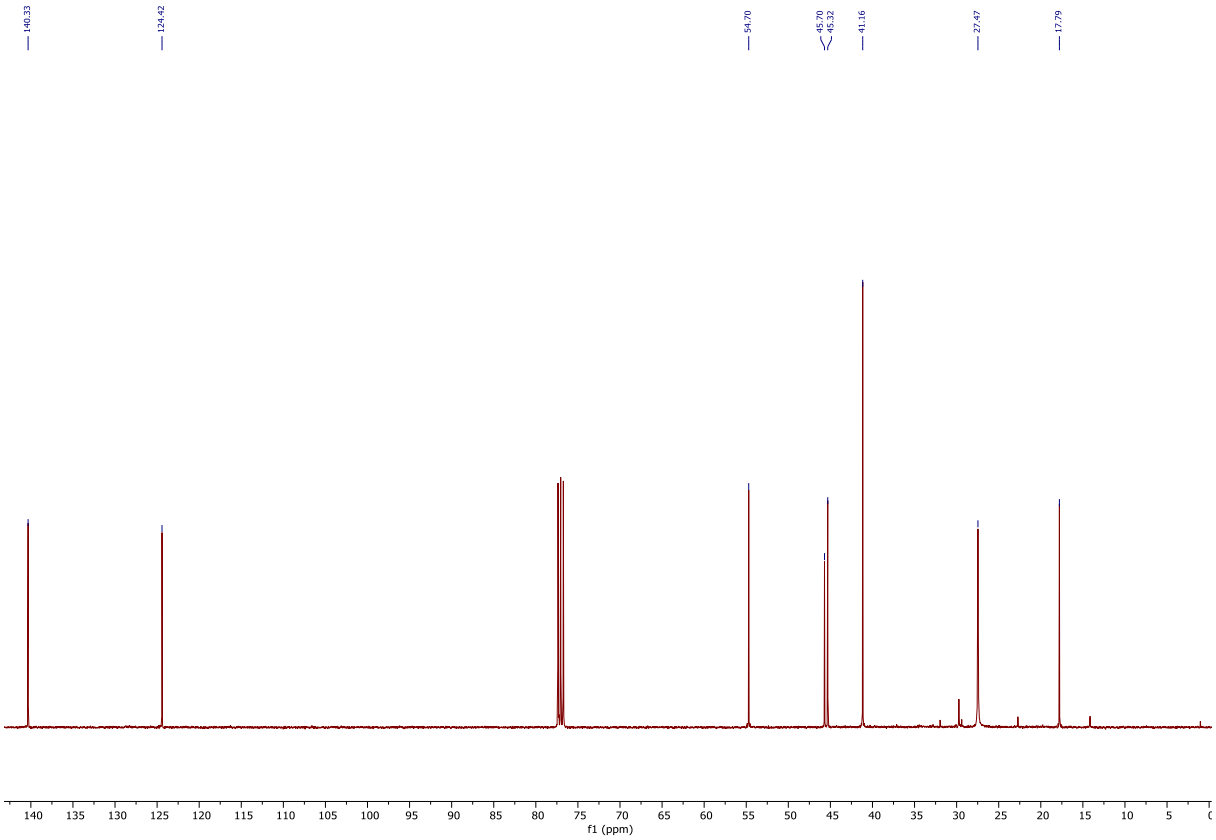
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) 5.85 – 5.65 (m, 2H, H2, H3), 4.05 (dt, ^3J = 6.1 Hz, ^4J = 1.2 Hz, 2H, H1), 3.18 – 3.06 (m, 2H, H4), 1.63 – 1.49 (m, 2H, H8), 1.47 – 1.38 (m, 4H, H7), 1.00 (s, 12H, H6).

^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) 140.33 (C2), 124.42 (C3), 54.70 (C1), 45.70 (C5), 45.32 (C4), 41.16 (C7), 27.47 (C6), 17.79 (C8).

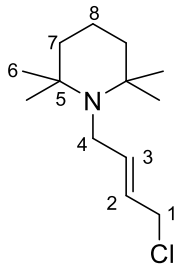
^{1}H NMR



^{13}C NMR



Synthesis of 211



In a schlenk flask under argon atmosphere, containing aminoalcool **214** (1 eq, 11.1 mmol, 2.3 g), in DCE (20 mL), was added dropwise thionyl chloride (1.1 eq, 12.1 mmol, 0.9 mL). The mixture was stirred at r.t. for 1 h, and next at reflux for 2 h. After this time, the mixture was cooled to r.t., and petroleum ether was added to the medium, resulting in the formation of two layers: an orange ether layer on top and a dark oil layer on the bottom. The dark oil was separated and evaporated, then dissolved in dichloromethane, washed with 1 M NaOH, extracted with dichloromethane, dried over Na_2SO_4, filtered, and evaporated again. The residue was dissolved in pentane and filtered through cotton. The filtrate was evaporated to give desired product (1.9 g, 74% yield) as a dark brown oil.

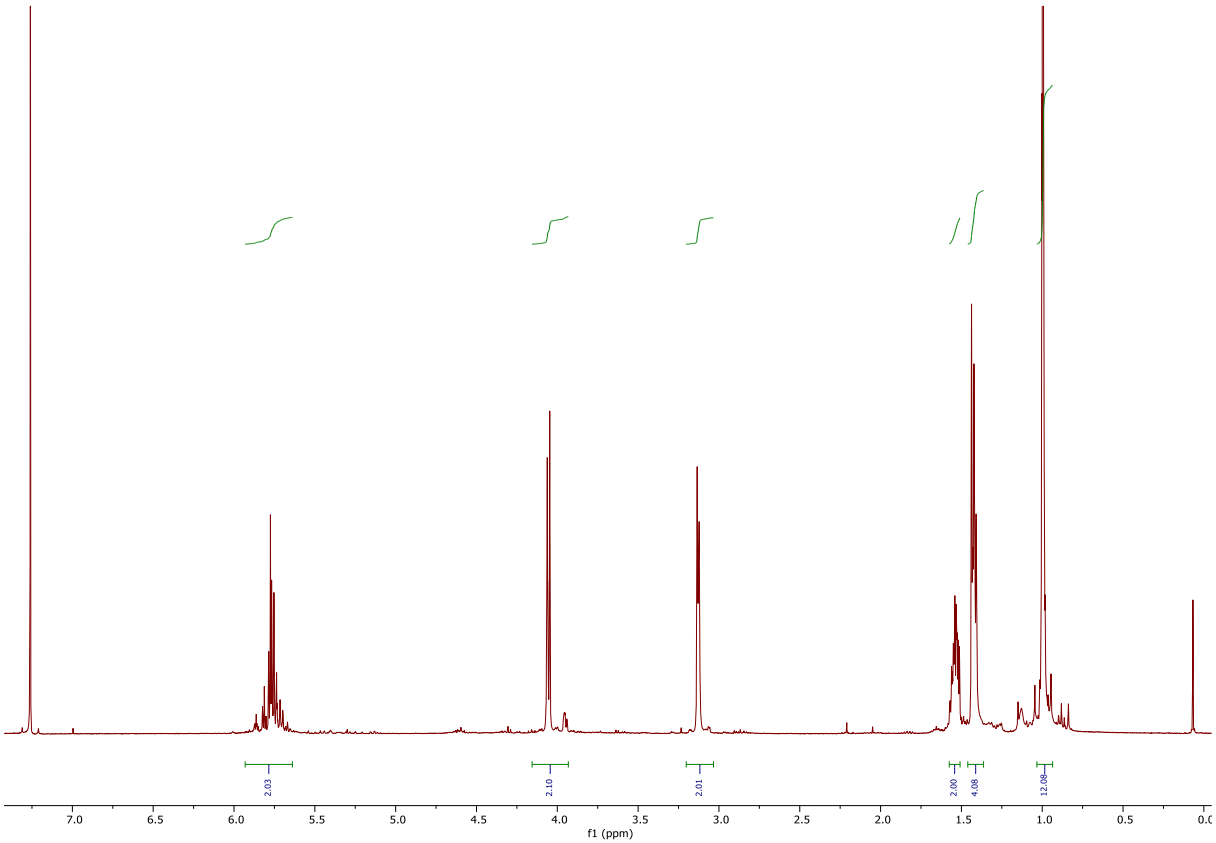
FT-IR (ATR) ν (cm^{-1}): 3339 ; 2927 ; 2594 ; 2467 ; 1732 ; 1587 ; 1380 ; 1258 ; 1131 ; 965 ; 662 ; 469.

HRMS (ES, [M]$^+$) calcd for [$C_{13}H_{25}ClN$]$^+$: 230.1670; found: 230.1669

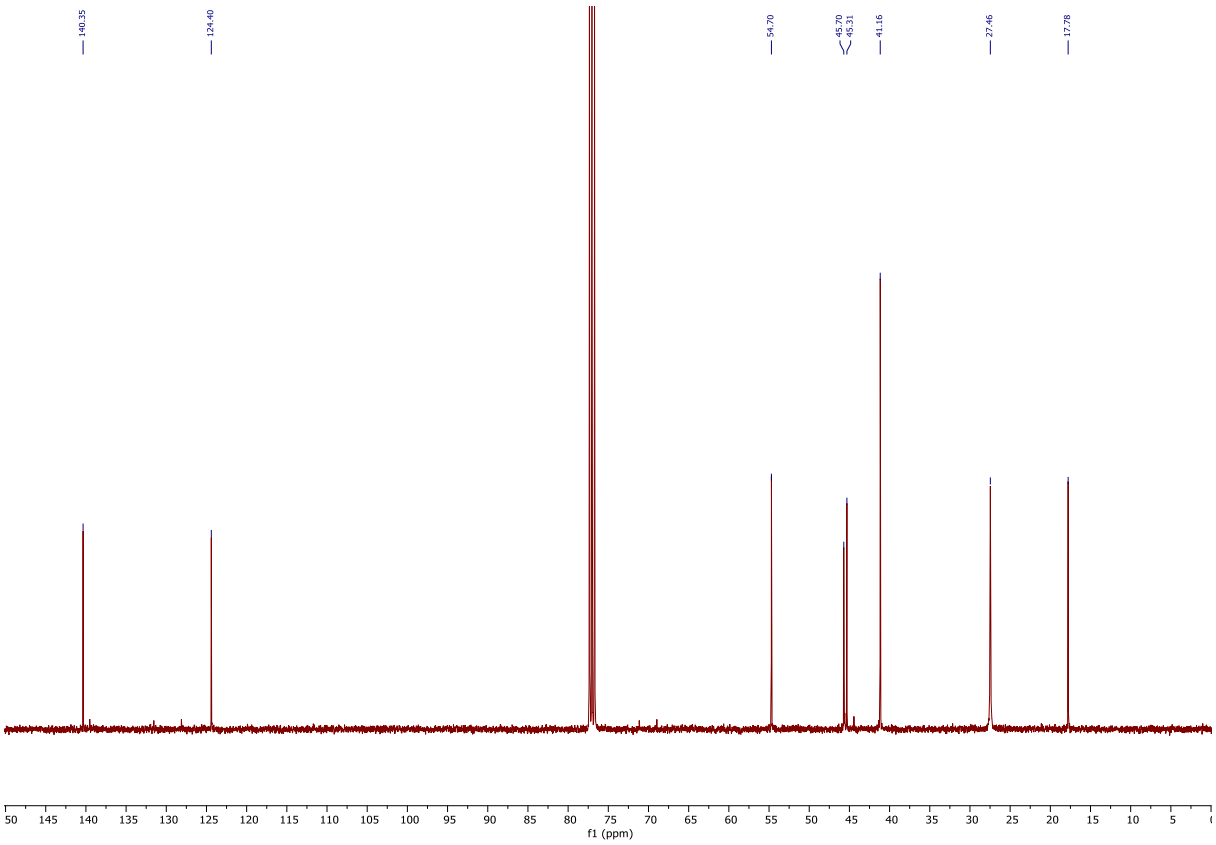
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) 5.92 – 5.61 (m, 2H, H2, H3), 4.05 (dt, ^3J = 6.1 Hz, ^4J = 1.1 Hz, 2H, H1), 3.22 – 3.04 (m, 2H, H4), 1.54 (m, 2H, H8), 1.49 – 1.37 (m, 4H, H7), 1.00 (s, 12H, H6).

^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) 140.35 (C3), 124.40 (C2), 54.70 (C1), 45.70 (C5), 45.31 (C4), 41.16 (C7), 27.46 (C8), 17.78 (C6).

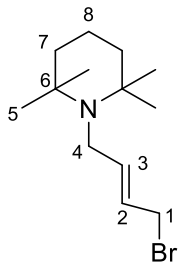
^{1}H NMR



^{13}C NMR



Synthesis of 208



In a sealed tube, 2,2,6,6-tetramethylpiperidine (2.5 g, 1 eq, 18 mmol) and dibrominated derivative **209** (1.9 g, 0.5 eq, 9 mmol) were introduced in toluene (18 mL). The mixture was heated at 130 °C for 48 h and then evaporated *under vacuum*. The crude product was diluted in DCM/H_2O and extracted with DCM. The organic layers were dried over Na_2SO_4, and evaporated to give a crude oil. After purification by flash column chromatography (silica gel, DCM/EA 9:1), the desired product was obtained as a red oil (13% yield). This protocol is not reproducible.

Rf = 0.37 in DCM/EA 9:1

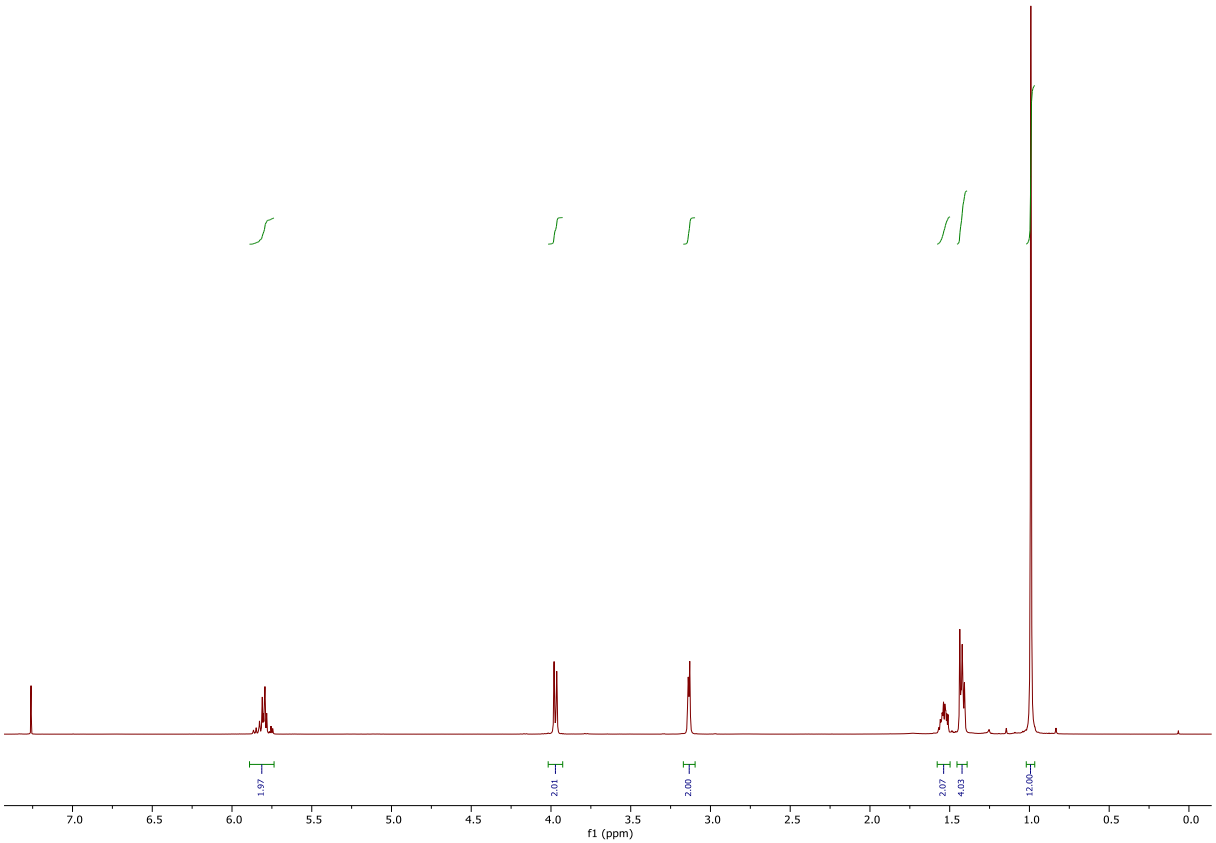
FT-IR (ATR) ν (cm^{-1}): 3371 ; 2928 ; 2756 ; 1665 ; 1462 ; 1366 ; 1201 ; 962 ; 561.

HRMS (ES, $[M]^+$) calcd for $[C_{13}H_{25}BrN]^+$: 274.1165; found: 274.1167

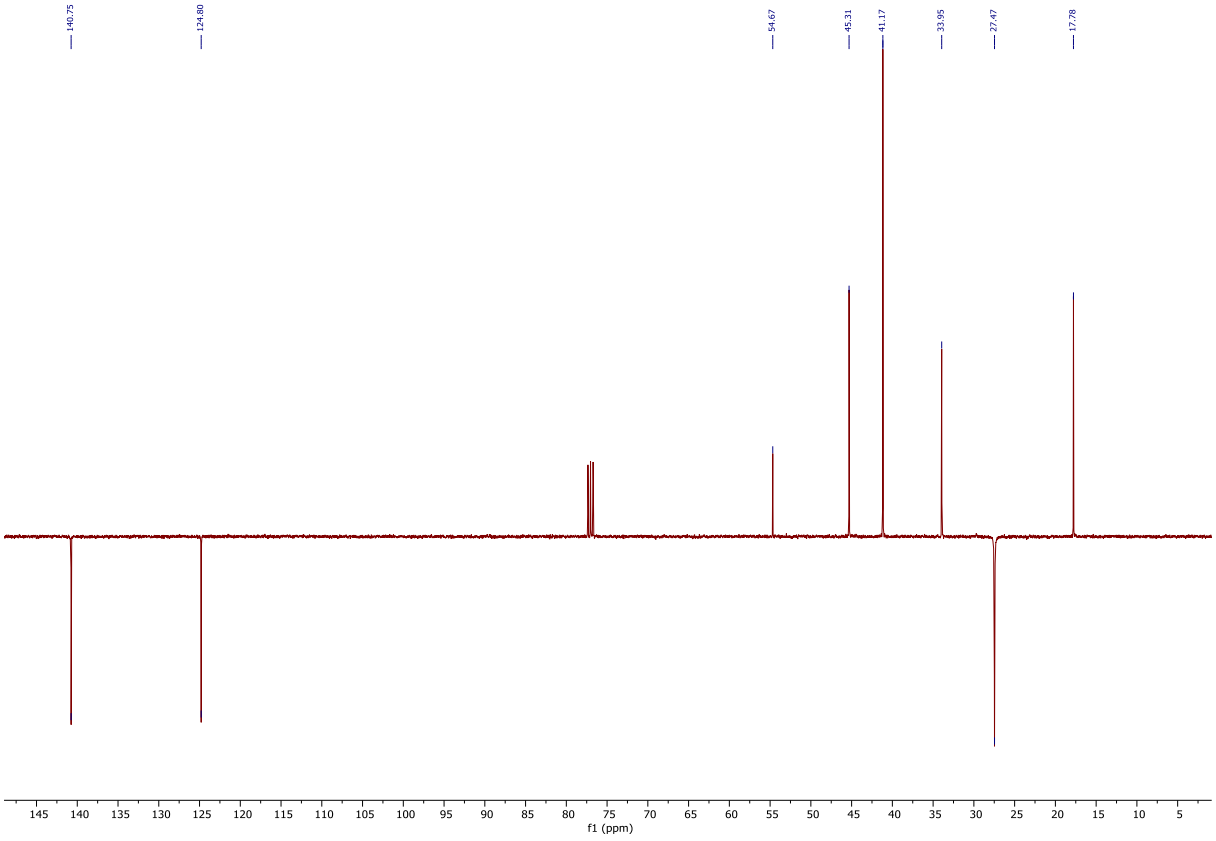
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) 5.88-5.74 (m, 2H, H2, H3), 3.98 (d, ^3J = 6.44 Hz, 2H, H1), 3.14 (d, ^3J = 3.89 Hz, 2H, H4), 1.60 – 1.49 (m, 2H, H8), 1.46 - 1.39 (m, 4H, H7), 1.00 (s, 12H, H5).

^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) 140.75 (C3), 124.80 (C2), 54.67 (C6), 45.31 (C4), 41.17 (C7), 33.95 (C1), 27.47 (C5), 17.78 (C8).

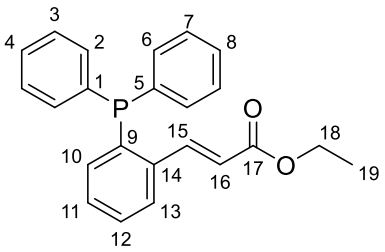
^{1}H NMR



^{13}C NMR



Synthesis of 196



A solution of 2-(diphenylphosphino)benzaldehyde (3 g, 10.3 mmol, 1 eq) and (ethoxycarbonylmethylene)triphenylphosphorane (3.6 g, 10.3 mmol, 1 eq) in 20 mL of dry toluene was heated to 110 °C overnight. After completion of the reaction, the mixture was cooled to -20 °C for 30 min, and the resulting precipitate of Ph_3PO was filtered off using a fine frit. The filtrate was evaporated *under vacuum* until only a small amount of solvent remained. After adding a few drops of pentane, the remaining Ph_3PO precipitated and was filtered off using a fine frit again. The filtrate was evaporated again *under vacuum*, and after purification by flash column chromatography on silica gel (95/5 PE/EA), ester **196** (quantitative yield) was obtained as an orange oil.

Rf = 0.47 in PE/EA 8:2

FT-IR (ATR) ν (cm^{-1}): 2981 ; 1709 ; 1436 ; 1311 ; 1177 ; 693 ; 541.

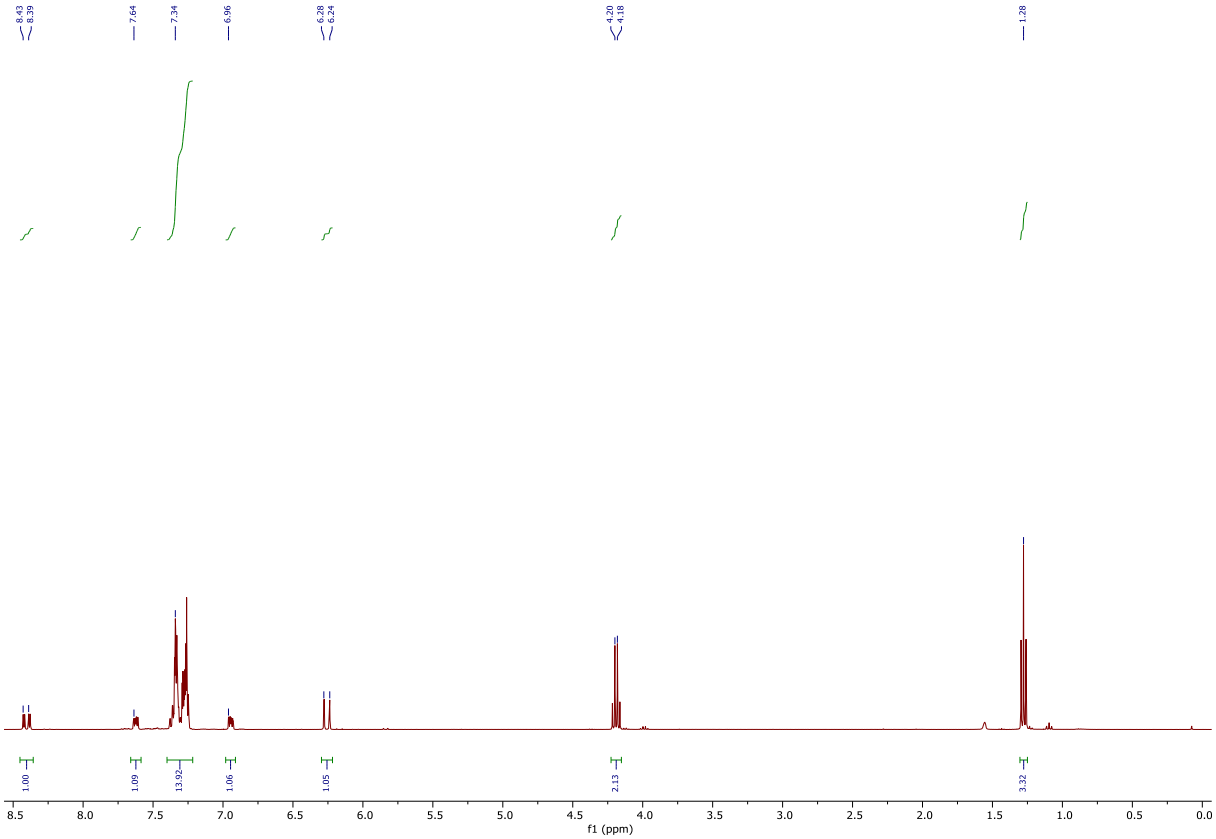
HRMS (ES, [M]$^+$) calcd for [$C_{23}H_{22}O_2P^+$]: 361.1352; found: 361.1355

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) 8.40 (dd, ^3J = 15.7, ^4J = 4.4 Hz , 1H, H15), 7.65-7.60 (m, 1H, HAr), 7.39-7.24 (m, 12H, HAr), 6.94 (m, 1H, HAr), 6.26 (dd, ^3J = 15.7, ^4J = 1.2 Hz , 1H, H16), 4.19 (q, ^3J = 7.1 Hz, 2H, H18), 1.28 (t, ^3J = 7.1 Hz, 3H, H19).

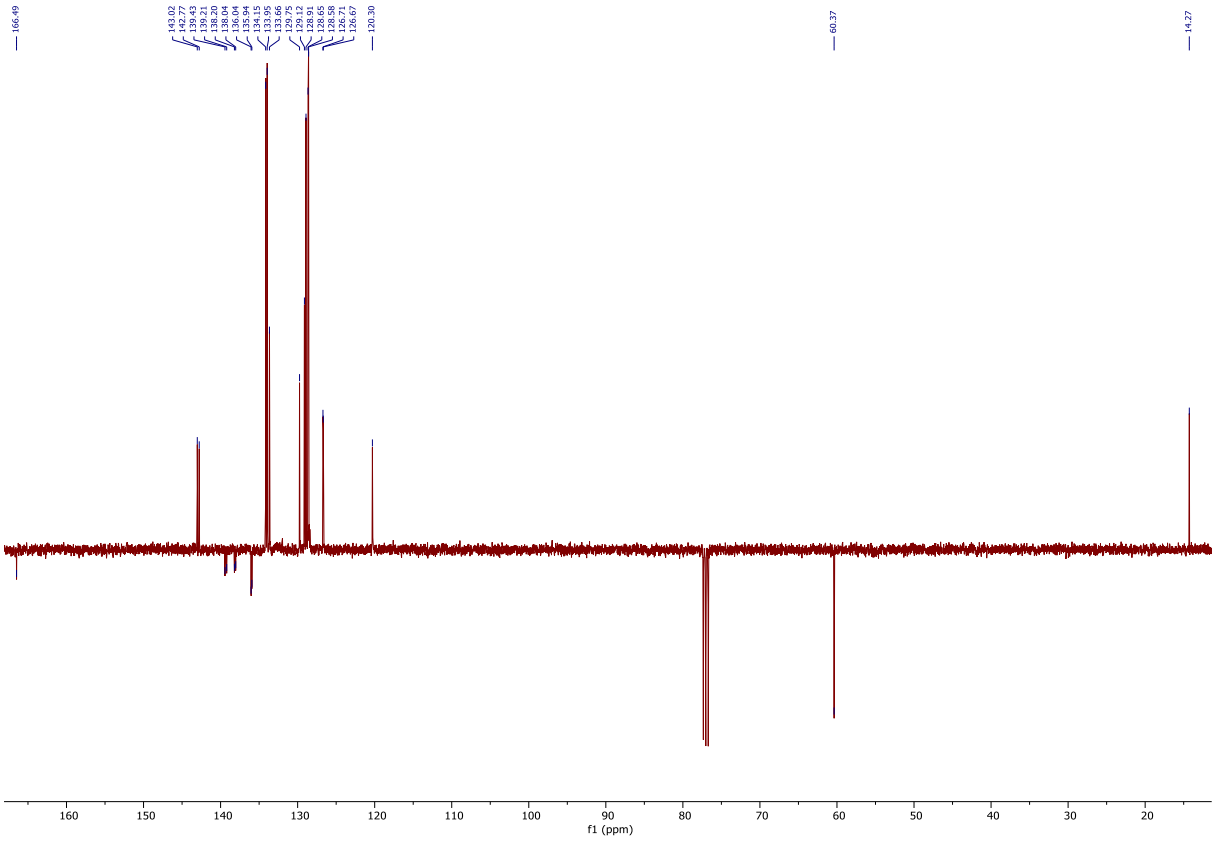
^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) 166.49 (C17), 142.9 (d, $^3J_{C\text{-}P}$ = 25.34 Hz, C15), 139.32 (d, $^2J_{C\text{-}P}$ = 22.35 Hz, C14), 138.12 (d, $^1J_{C\text{-}P}$ = 16.20 Hz, C9), 136.04 (C1 or C5), 135.94 (C1 or C5), 134.15 (C2 or C6), 133.95 (C2 or C6), 133.66 (C10), 129.75 (C12), 129.12 (C11 or C13), 128.91 (C4,C8 or C3 or C7), 128.65 (C4,C8 or C3 or C7), 128.58 (C4,C8 or C3 or C7), 126.69 (d, $^3J_{C\text{-}P}$ = 4.37 Hz, C11 or C13), 120.28 (d, $^4J_{C\text{-}P}$ = 2.64 Hz, C16), 60.37 (C18), 14.27 (C19).

^{31}P NMR (162 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) -14.34 (s).

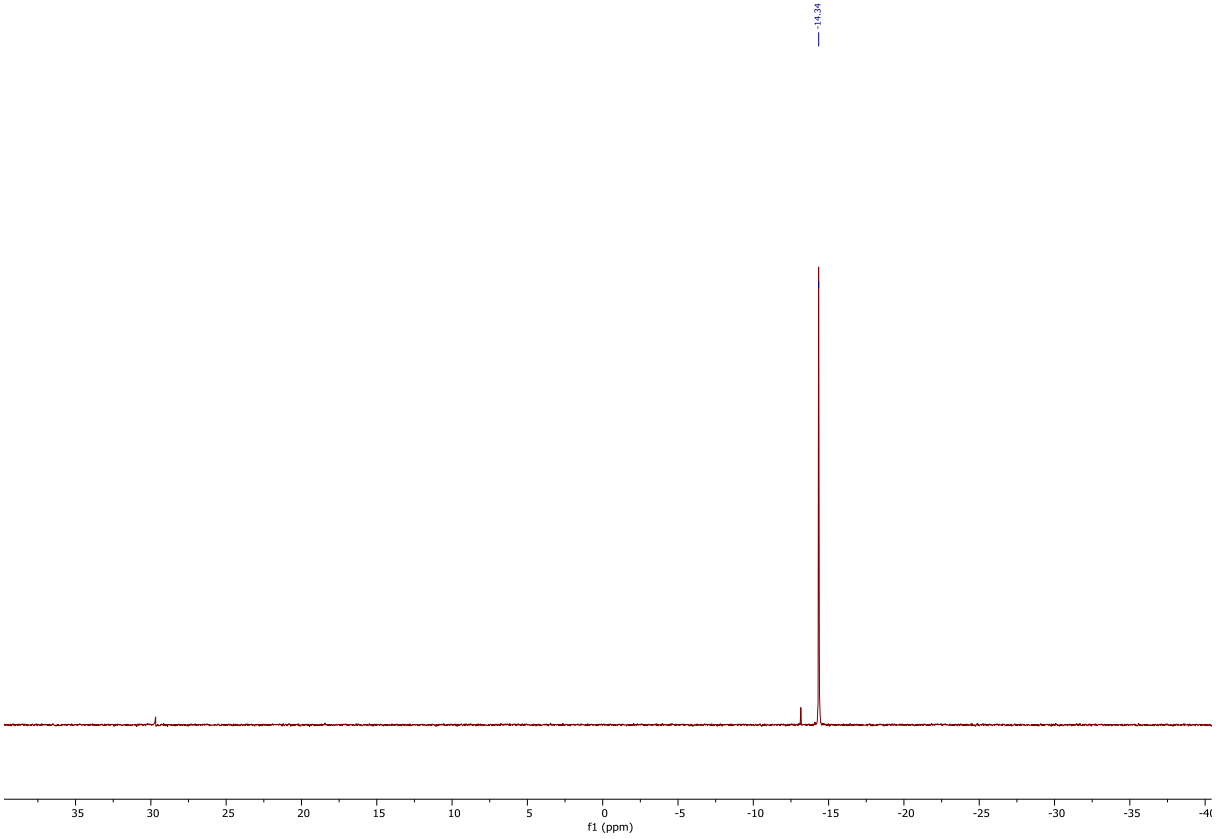
^{1}H NMR



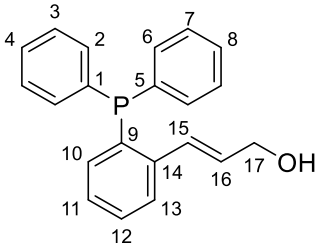
^{13}C NMR



^{31}P NMR



Synthesis of 197



In a flask containing ester **196** (3.7 g, 10.3 mmol, 1 eq) in THF (130 mL), a solution of DIBAL (1M in toluene) (2.3 eq, 23.8 mmol, 23.8 mL) was added dropwise at -78 °C. After 10 min, the reaction mixture was warmed to room temperature and stirred overnight. The mixture was then quenched with HCl and EtOAc until a white precipitate appeared. The resulting mixture was evaporated *under vacuum*, and the product was filtered using a frit with DCM. The resulting organic phase was washed with water, dried over Na_2SO_4, and evaporated again. The residue was purified through by flash column chromatography on silica gel (PE/EA : 8/2), to give compound **197** as a colorless oil (81% yield).

Rf = 0.48 with PE/EA : 6/4

FT-IR (ATR) ν (cm^{-1}): 3222 ; 3054 ; 2924 ; 2386 ; 1435 ; 1197 ; 1102 ; 959 ; 694 ; 503.

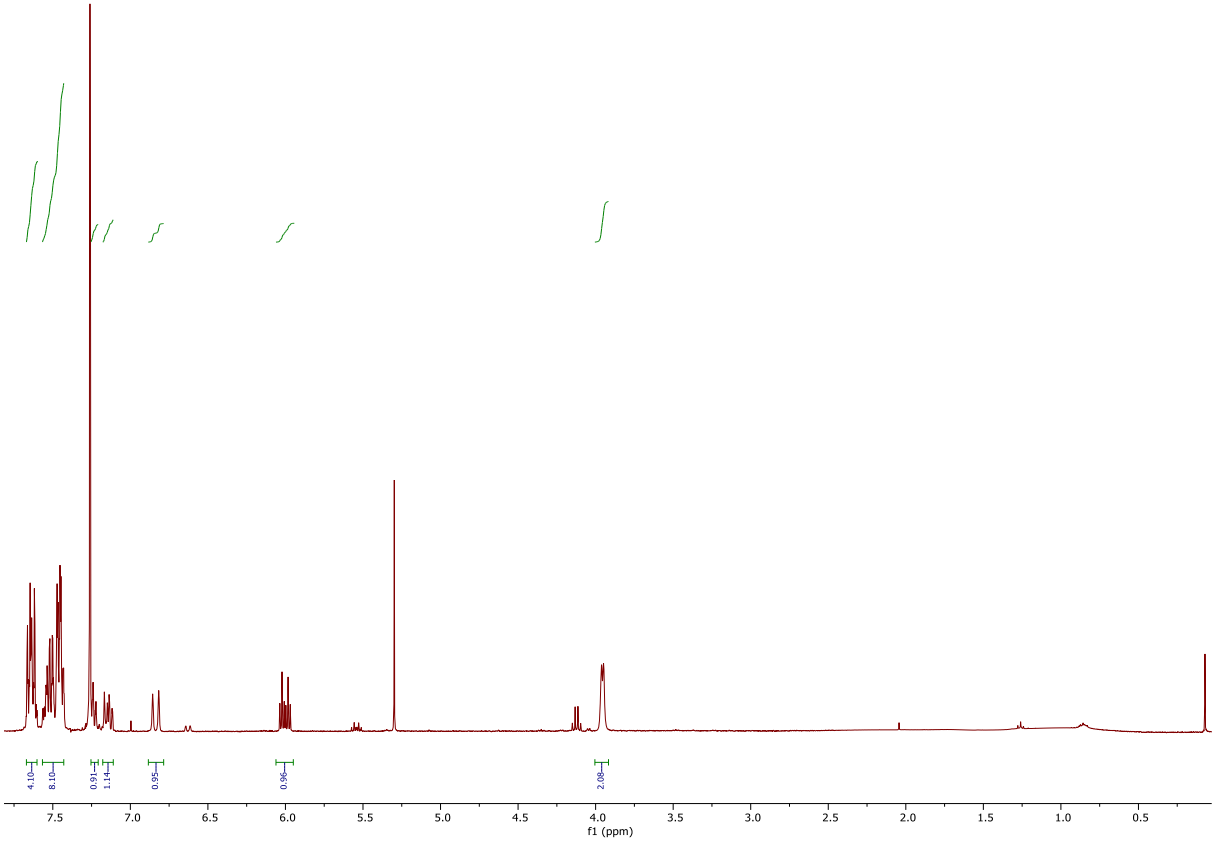
HRMS (ES, [M]$^+$) calcd for [$C_{21}H_{20}OP$]$^+$: 319.1246; found: 319.1252

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) 7.68-7.60 (m, 4H, HAr), 7.58-7.41 (m, 8H, HAr), 7.26-7.21 (m, 1H, HAr), 7.18-7.11 (m, 1H, HAr), 6.84 (d, ^3J = 15.84 Hz, 1H, H15), 6.00 (dt, ^3J = 5.90 ; 15.35 Hz, 1H, H16), 3.96 (d, ^3J = 4.52 Hz, 2H, H17).

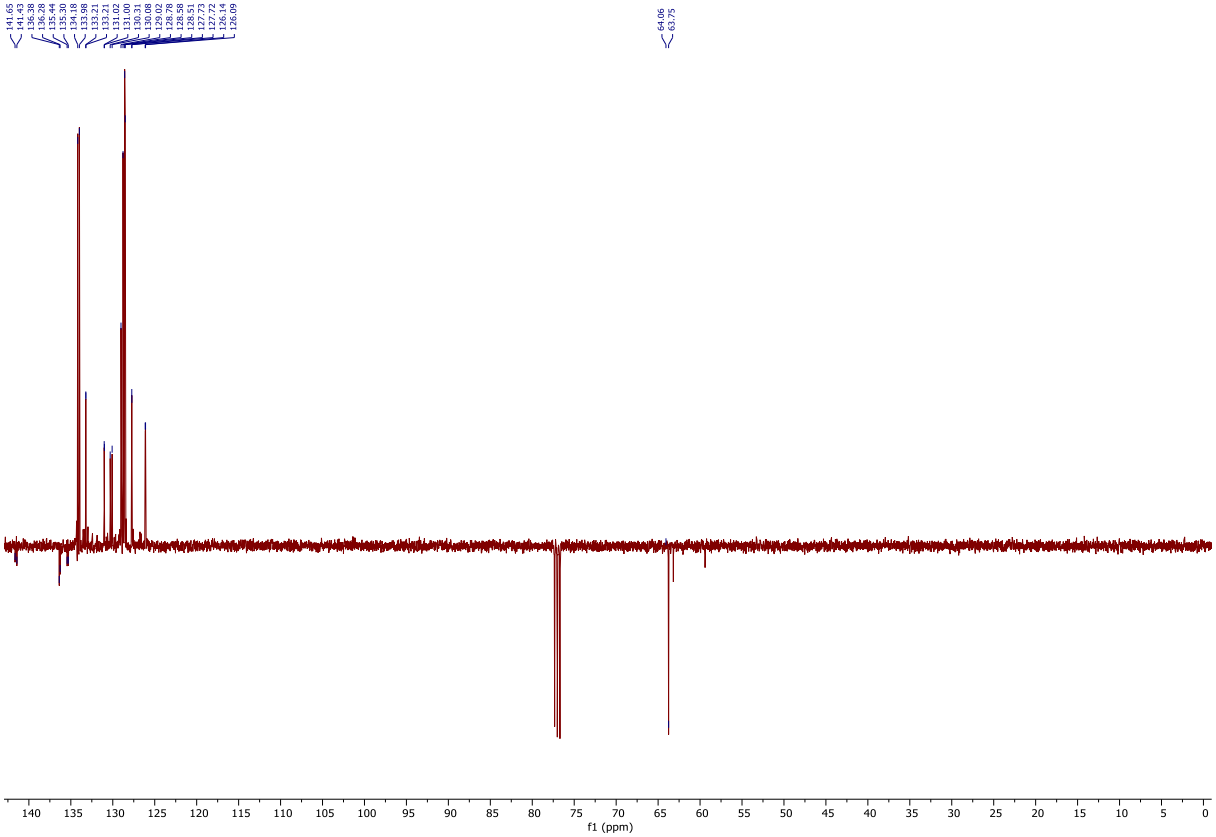
^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) 141.54 (d, $^3J_{C\text{-}P}$ = 21.95 Hz, C14), 136.33 (d, $^2J_{C\text{-}P}$ = 9.89 Hz, C9), 135.44 (C1 or C5), 135.30 (C1 or C5), 134.18 (C2 or C6), 133.98 (C2 or C6), 133.21 (C10), 130.31 (C15), 130.08 (C16), 129.02 (C12), 128.78 (C8, C4), 128.58 (C3 or C7), 128.51 (C3 or C7), 127.73 (d, $^3J_{C\text{-}P}$ = 1 Hz, C11), 126.12 (d, $^3J_{C\text{-}P}$ = 4.26 Hz, C13), 63.75 (C17).

^{31}P NMR (162 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) -13.45 (s).

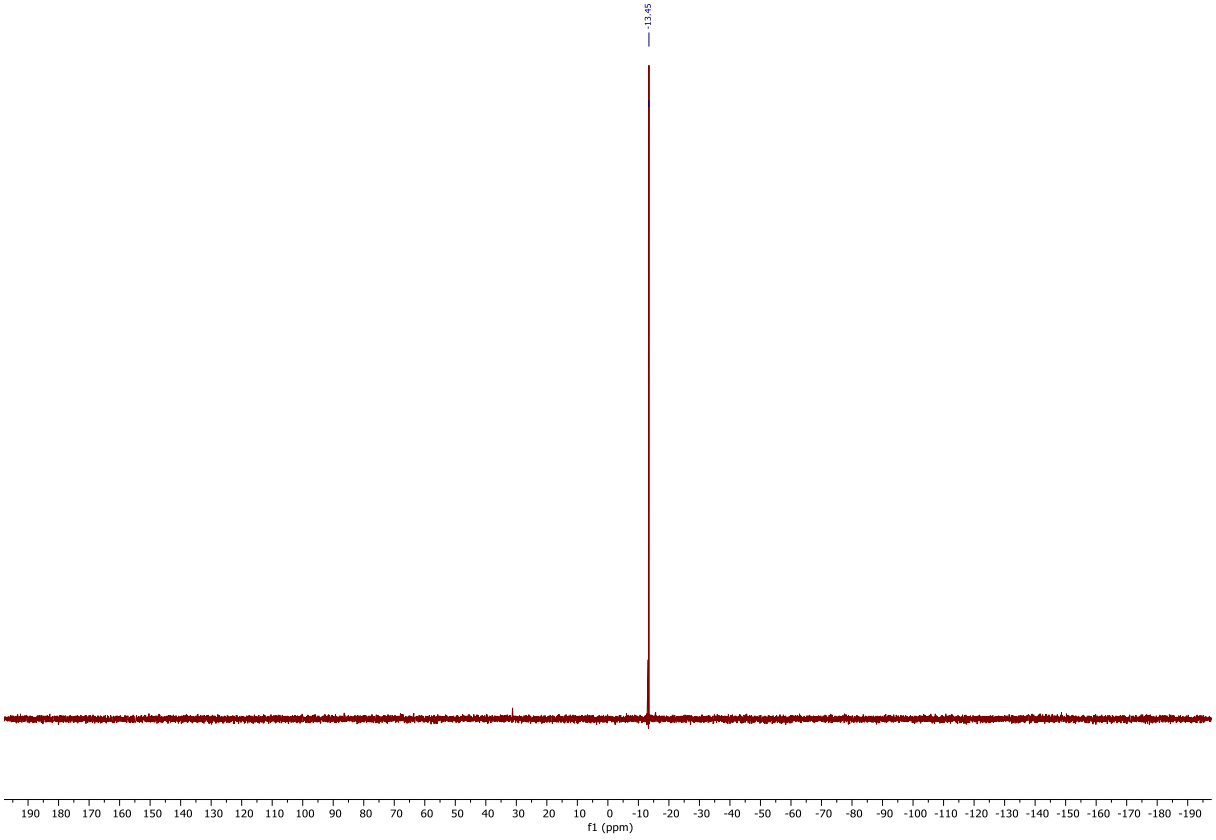
^{1}H NMR



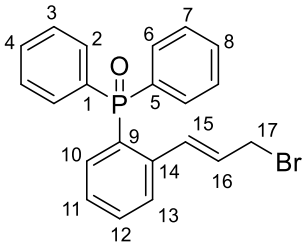
^{13}C NMR



^{31}P NMR



Synthesis of 199



In a flask containing the alcohol **197** (1 eq, 0.2 g, 0.6 mmol), in DCM (5 mL), CBr_4 (1.5 eq, 0.3 g, 1 mmol) was added at 0 °C. After 5 min, the mixture was warmed to room temperature and stirred for 2 h. After this, the reaction mixture was evaporated *under vacuum*, and purified by flash column chromatography on silica gel (DCM/EA : 6/4) to yield the desired product as a pale yellow oil (71% yield).

Rf = 0.36 with DCM/AE : 6/4

HRMS (ES, $[M+Na]^+$) calcd for [$C_{21}H_{18}BrOPNa]^+$ **:** 421.0153; found: 421.0153

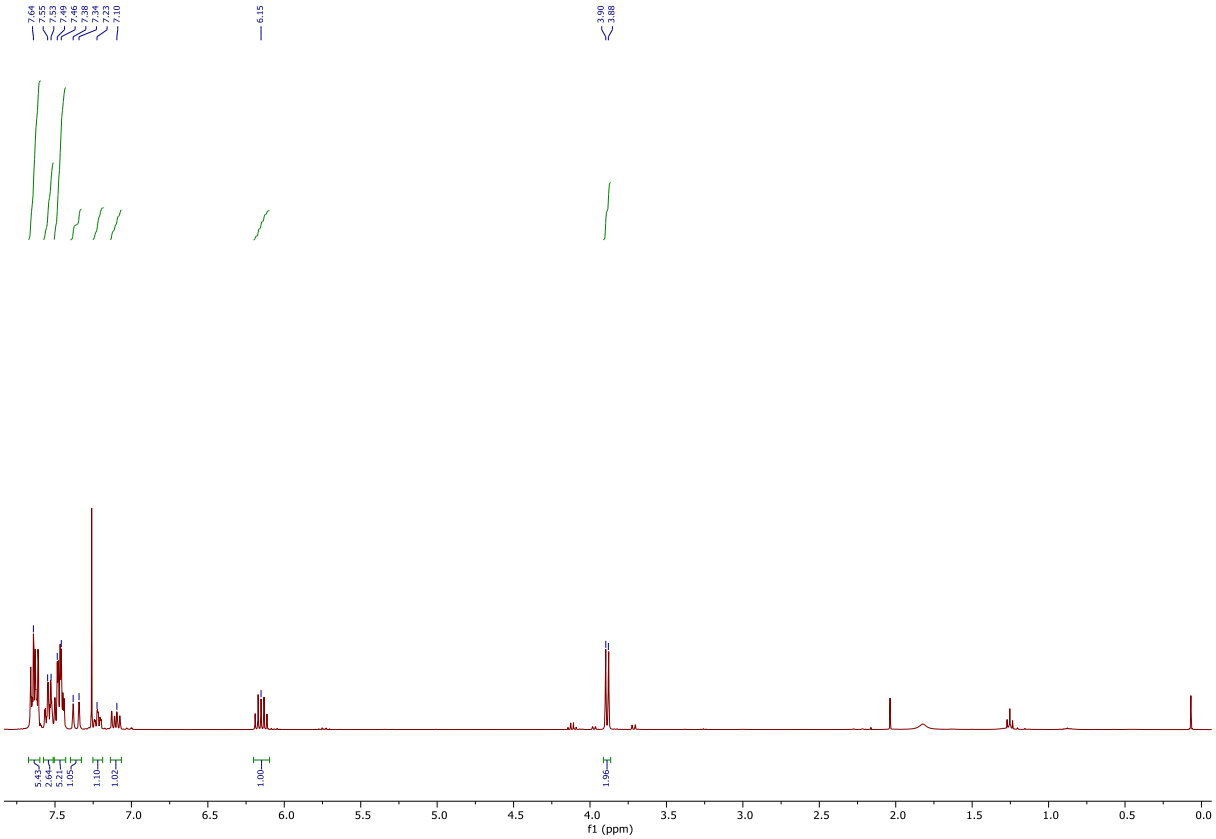
FT-IR (ATR) ν (cm^{-1}): 3054 ; 1589 ; 1436 ; 1310 ; 1118 ; 969 ; 718 ; 541.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) 7.67-7.60 (m, 5H, HAr), 7.57-7.51 (m, 2H, HAr), 7.51-7.43 (m, 5H, HAr), 7.36 (d, ^3J = 15.46 Hz, 1H, H15), 7.22 (m, 1H, HAr), 7.10 (m, 1H, HAr), 6.15 (dt, ^3J = 8 ; 15.3 Hz, 1H, H16), 3.89 (dd, ^3J = 7.8 Hz ; ^4J = 0.9 Hz, 2H, H17).

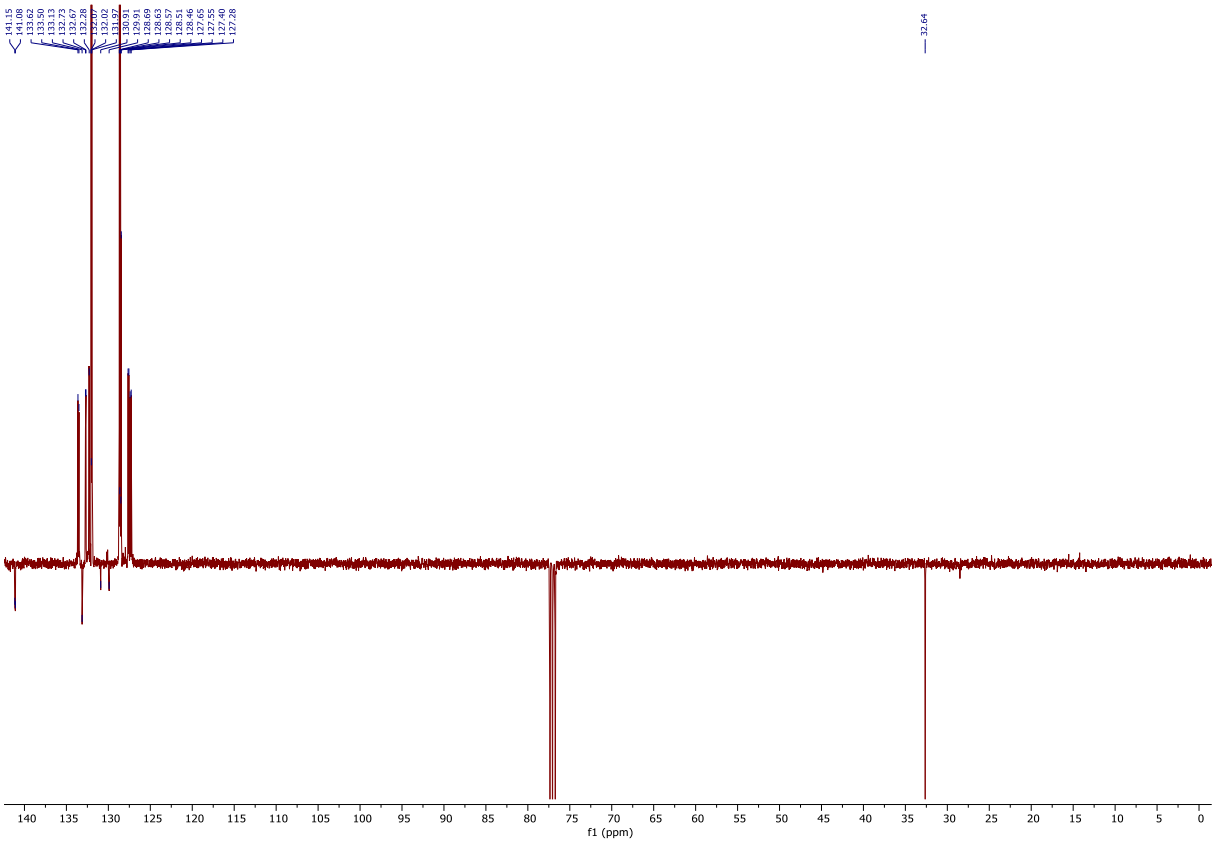
^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) 141.12 (d, $^2J_{C\text{-}P}$ = 7.35 Hz, C14), 133.56 (d, $^3J_{C\text{-}P}$ = 11.67 Hz, C15), 133.13 (C9), 132.69 (d, $^2J_{C\text{-}P}$ = 5.60 Hz, C15), 132.31 (C4 or 8), 133.28 (C4 or 8), 132.07 (C2 or 6), 131.97 (C2 or 6), 130.91 (C1 or C5), 129.91 (C1 or C5), 128.69 (C3 or C7), 128.57 (C3 or C7), 128.46 (C12), 127.60 (d, $^3J_{C\text{-}P}$ = 10.27 Hz, C11), 127.33 (d, $^3J_{C\text{-}P}$ = 13.78 Hz, C13), 32.64 (C17).

^{31}P NMR (162 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) 31.35.

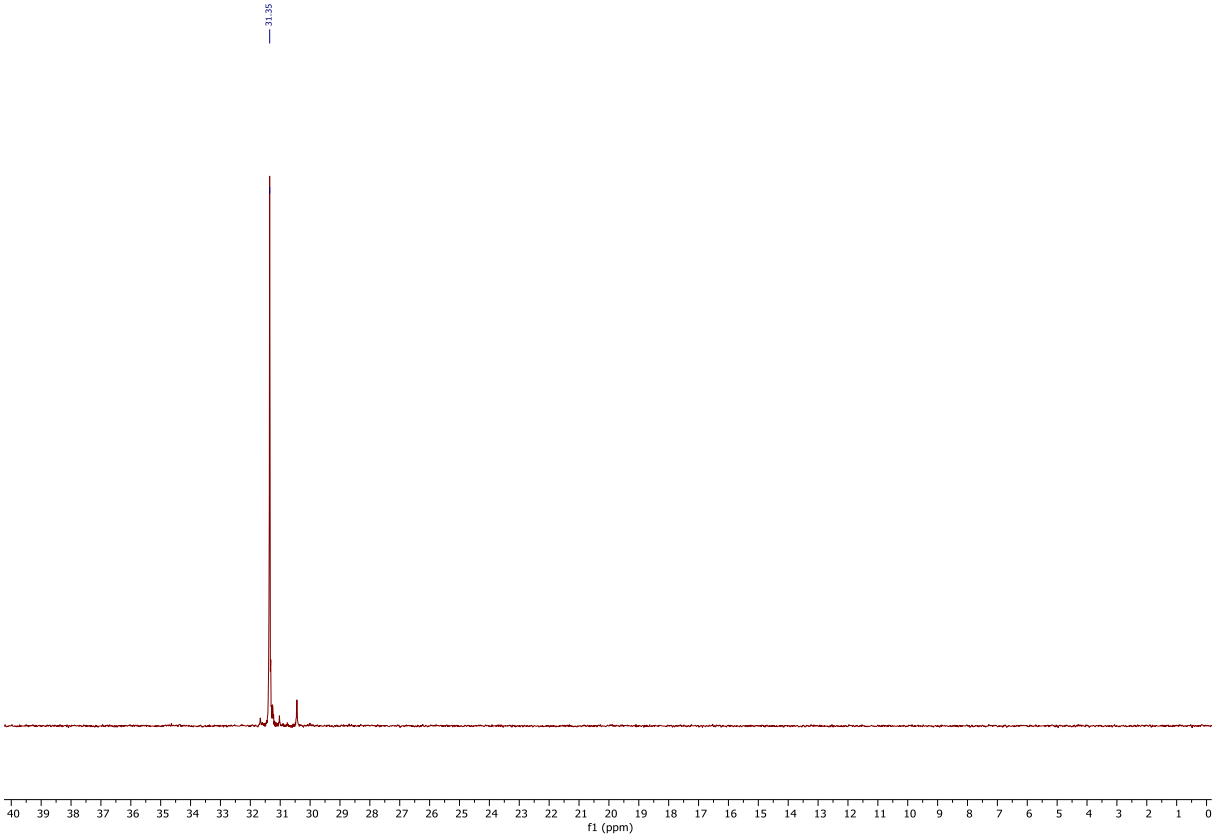
^{1}H NMR



^{13}C NMR



^{31}P NMR

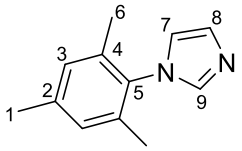


Synthesis of *N*-substituted-imidazoles

General protocol:

In a flask were charged glacial acetic acid (10.5 mL), formaldehyde (37% in water) (1.0 eq, 37 mmol, 2.8 mL) and glyoxal (40% in water) (1.0 eq, 37 mmol, 4.2 mL) and this flask was equipped with a condenser. The mixture was heated at 70 °C. A solution of ammonium acetate (1.0 eq, 37 mmol, 2.8 g) and aniline (1.0 eq, 37 mmol), in acetic acid (10.5 mL), was added dropwise over 15 minutes. The resulting mixture was heated at 70 °C for 17 h. After cooling to room temperature, the mixture was quenched by NaOH pellets and water to reach pH = 14. The organic layer was extracted with DCM, dried over Na_2SO_4, and evaporated *under vacuo*.

Synthesis of 1-mesityl-1H-imidazole



Synthesized with general protocol. After purification of the residue by flash chromatography on silica gel (PE/EA 8:2 to PE/EA 1:1) the desired product was obtained as brown solid with 58% yield.

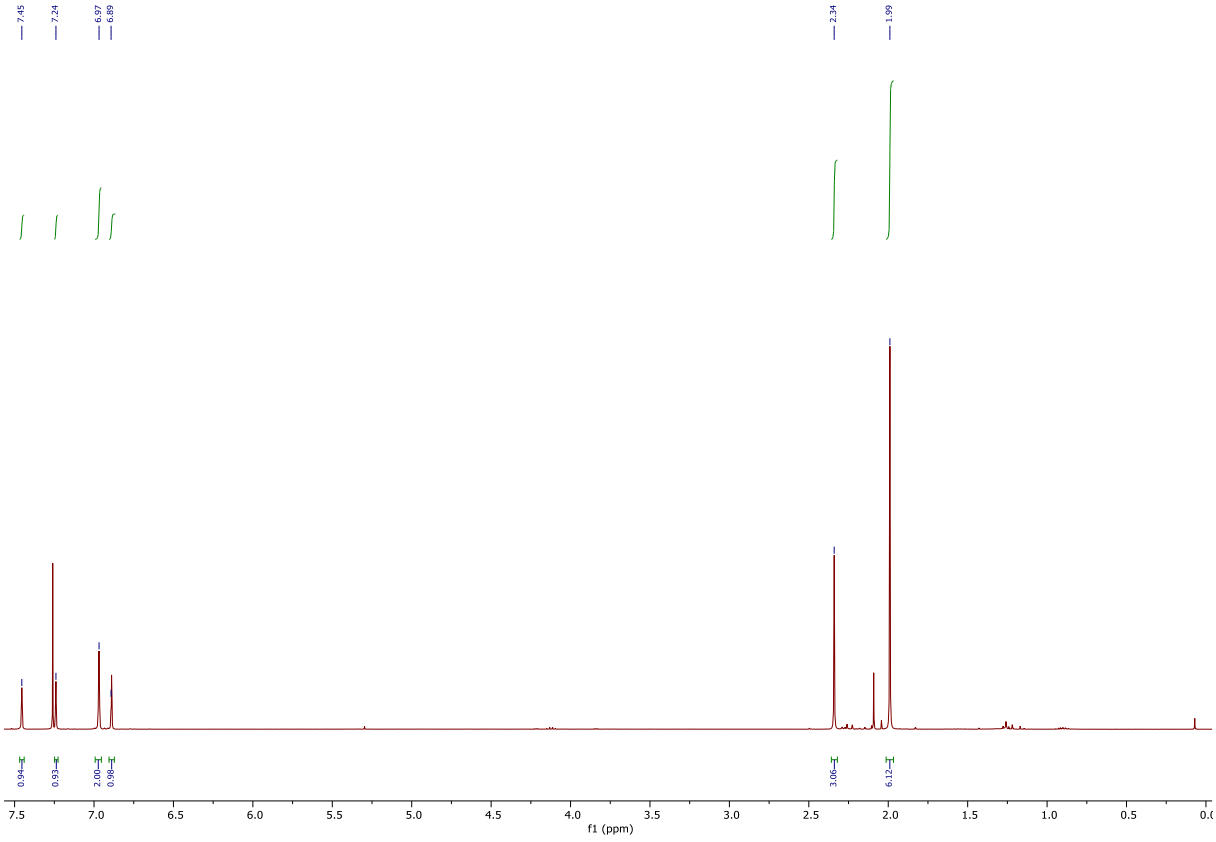
Melting point: 162 °C.

Rf = 0.12 in EA/PE 4:6.

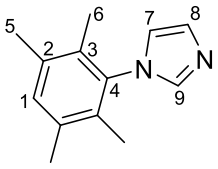
^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) 7.45 (t, ^{4}J = 1 Hz, 1H, H9), 7.24 (t, ^{4}J = 1Hz, 1H, H8), 6.97 (s, 2H, H3), 6.89 (t, ^{4}J = 3 Hz, 1H, H7), 2.34 (s, 3H, H1), 1.99 (s, 6H, H6).

^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) 139.0 (C2), 137.6 (C9), 135.6 (C5), 133.6 (C4), 129.7 (C8), 129.1 (C3), 120.2 (C7), 21.2 (C2), 17.5 (C1).

^{1}H NMR



Synthesis of 1-duryl-1H-imidazole 65



Synthesized with general protocol. After purification of the residue by flash chromatography on silica gel (PE/EA 8:2 to PE/EA 6:4) the desired compound was obtained as yellow solid with 50% yield.

Melting point: 79 °C

Rf = 0.25 in EA/PE 4:6

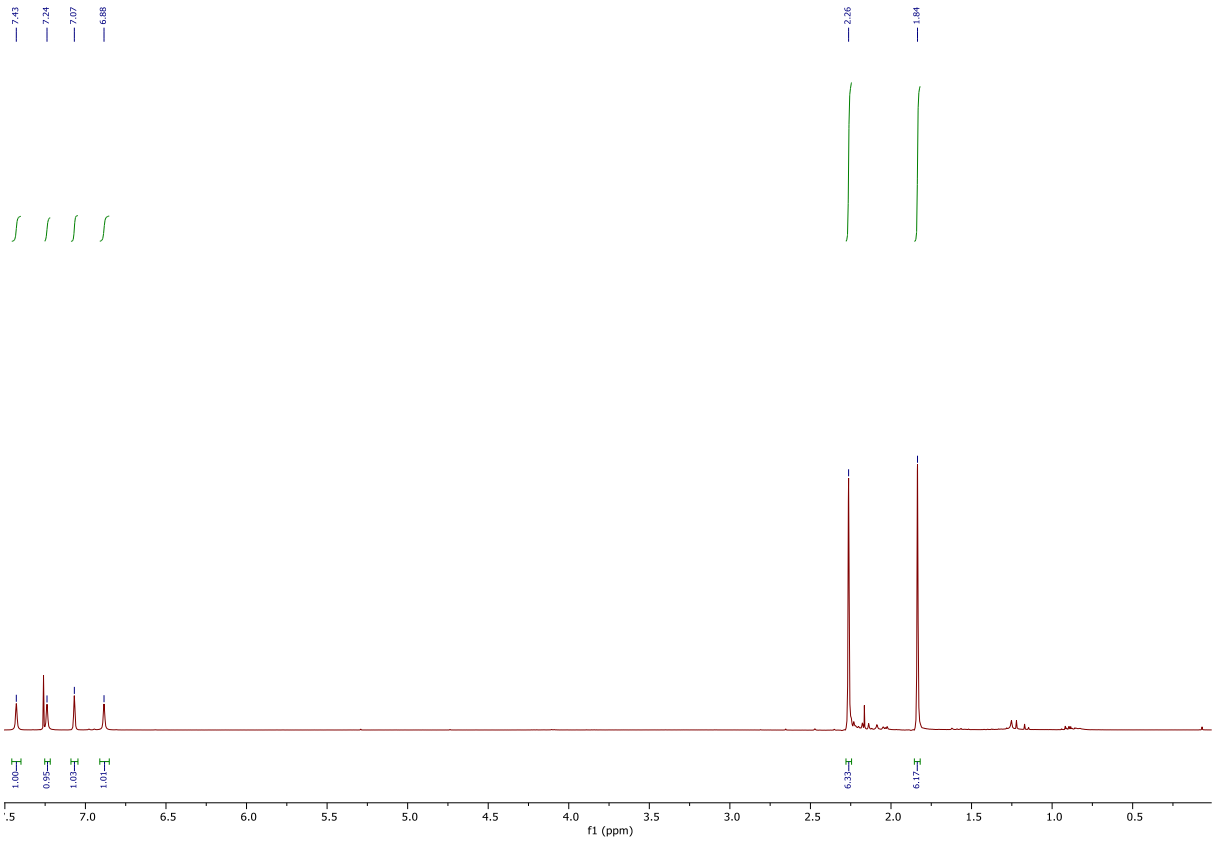
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) 7.43 (t, ^{4}J = 1 Hz, 1H, H9), 7.24 (t, ^{4}J = 1 Hz, 1H, H7), 7.07 (s, 1H, H1), 6.89 (t, ^{4}J = 1.2 Hz, 1H, H8), 2.26 (s, 6H, H6), 1.84 (s, 6H, H5).

^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) 137.71 (C9), 135.85 (C4), 134.68 (C1), 131.94 (C2), 131.63 (C3), 129.48 (C8), 120.38 (C7), 19.92 (C5), 13.99 (C6).

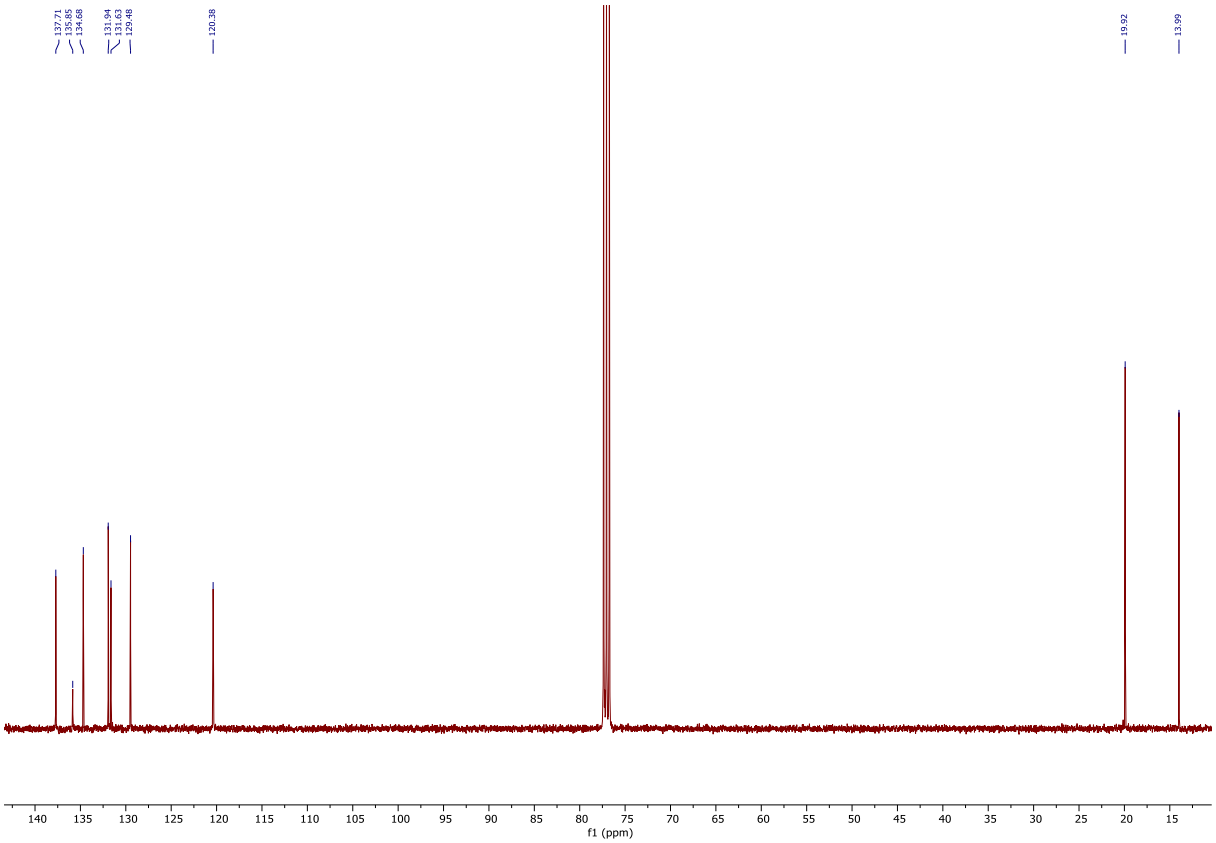
HRMS (ES, $[M]^+$) calcd for $[C_{13}H_{17}N_2]^+$: 201.1386; found: 201.1387

FT-IR (ATR) ν (cm^{-1}): 3132, 2921, 1482, 1465, 1388, 1293, 1233, 1182, 1105, 1073, 1044, 1011, 966, 904, 873, 857, 837, 749, 668.

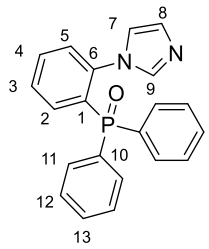
^{1}H NMR



^{13}C NMR



Synthesis of compound 148



Synthesized with general protocol. After purification of the residue by flash chromatography on silica gel (EA 100% + 5% MeOH) the desired compound was obtained as clear orange solid with 59% yield.

Melting point: 145 °C

Rf = 0.06 on silica (EA 100% + 5% MeOH)

HRMS (ES, $[M]^+$) calcd for $[C_{21}H_{18}N_2OP]^+$: 345.1151; found: 345.1151

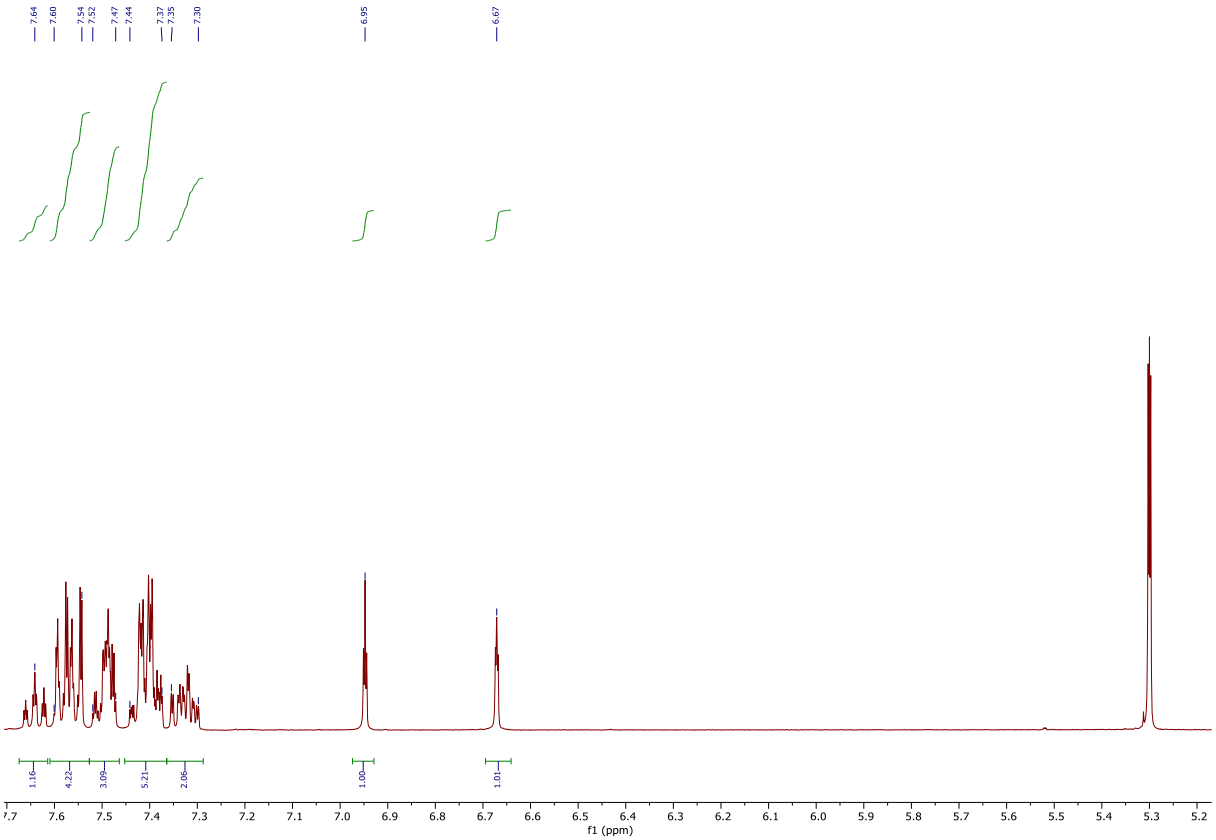
FT-IR (ATR) ν (cm^{-1}): 3057,9 ; 1591,1 ; 1437,6 ; 1311,2 ; 1188,4 ; 904,43 ; 695,37 ; 538,74.

^{1}H NMR (400 MHz, CD_2Cl_2): δ (ppm) 7.68 – 7.61 (m, 1H, HAr), 7.61 – 7.53 (m, 4H, HAr), 7.53 – 7.46 (m, 3H, HAr), 7.45 – 7.36 (m, 5H, HAr), 7.37 – 7.29 (m, 2H, HAr), 6.95 (t, 1H, ^{4}J = 1.3 Hz, H7), 6.67 (t, 1H, ^{4}J = 1.1 Hz, H8).

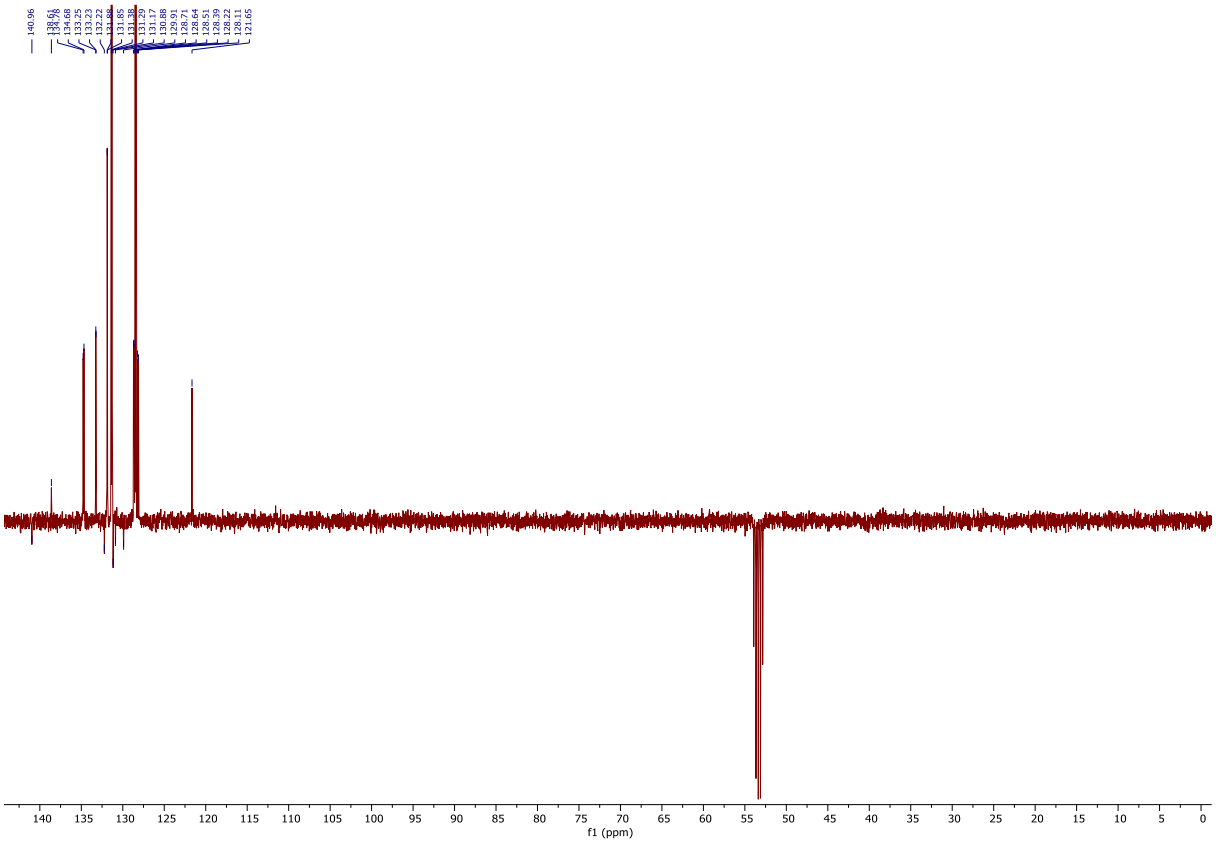
^{13}C NMR (101 MHz, CD_2Cl_2): δ (ppm) 140.96 (C6), 138.61 (C9), 134.74 (d, $^{2}J_{C\text{-}P}$ = 10.1 Hz, C2), 133.2 (d, $^{4}J_{C\text{-}P}$ = 2.43 Hz, C4), 132.22 (C10), 131.86 (d, $^{4}J_{C\text{-}P}$ = 10.1 Hz, C13), 131.34 (d, $^{2}J_{C\text{-}P}$ = 9.48 Hz, C11), 131.17 (C10), 130.38 (d, $^{1}J_{C\text{-}P}$ = 98.1 Hz, C1), 128.67 (d, $^{3}J_{C\text{-}P}$ = 6.94 Hz, C3), 128.51 (C8), 128.47 (d, $^{2}J_{C\text{-}P}$ = 12.48 Hz, C12), 128.17 (d, $^{3}J_{C\text{-}P}$ = 11.64 Hz, C5), 121.65 (C7).

^{31}P NMR (162 MHz, CD_2Cl_2): δ (ppm) 25.55.

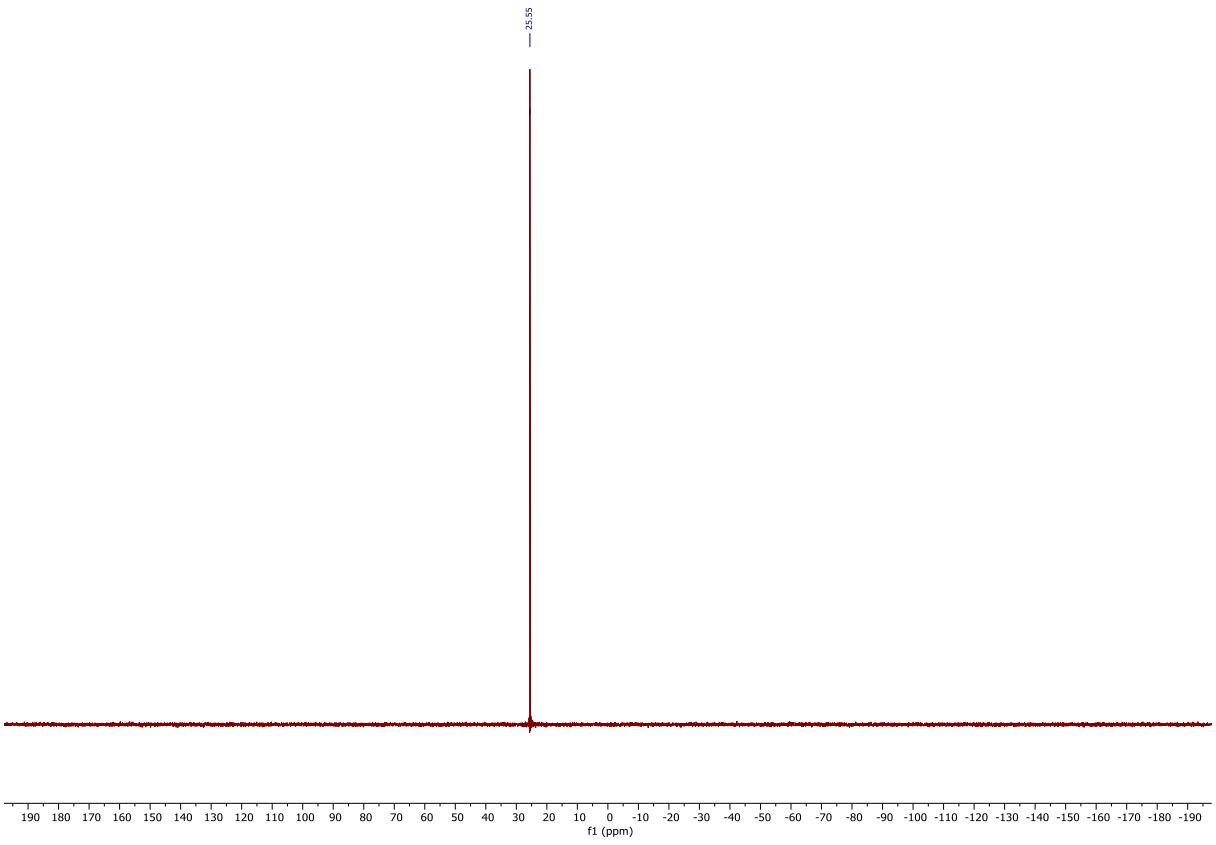
^{1}H NMR



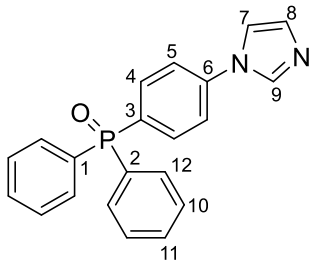
^{13}C NMR



^{31}P NMR



Synthesis of compound 162



Synthesized with general protocol. Trituration of the residue in Et_2O afforded the desired compound as clear yellow solid with 80% yield.

Melting point: 200 °C

Rf = 0.06 on silica (EA 100% + 5% MeOH)

FT-IR (ATR) ν (cm^{-1}): 3106,4 ; 2924,5 ; 1695,1 ; 1598,7 ; 1303,3 ; 1118,6 ; 960,92 ; 837,3 ; 724,76 ; 547 ; 420,49.

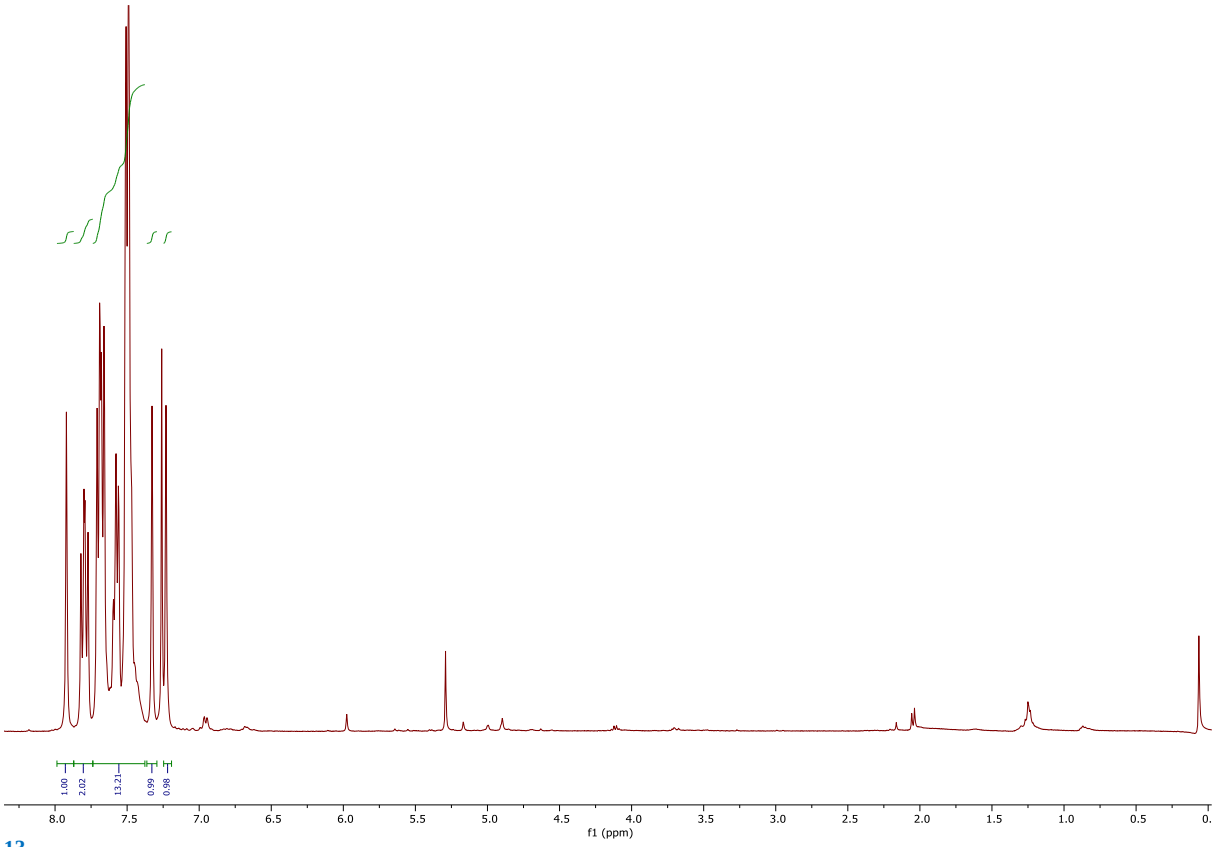
HRMS (ES, $[M]^+$) calcd for $[C_{21}H_{18}N_2OP]^+$: 345.1151; found: 345.1148

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) 7.92 (s, 1H, H9), 7.80 (m, 2H, H4), 7.68 (m, 4H, H12), 7.62 – 7.54 (m, 2H, H5), 7.49 (m, 6H, H10, H11), 7.33 (s, 1H, H7), 7.23 (s, 1H, H8).

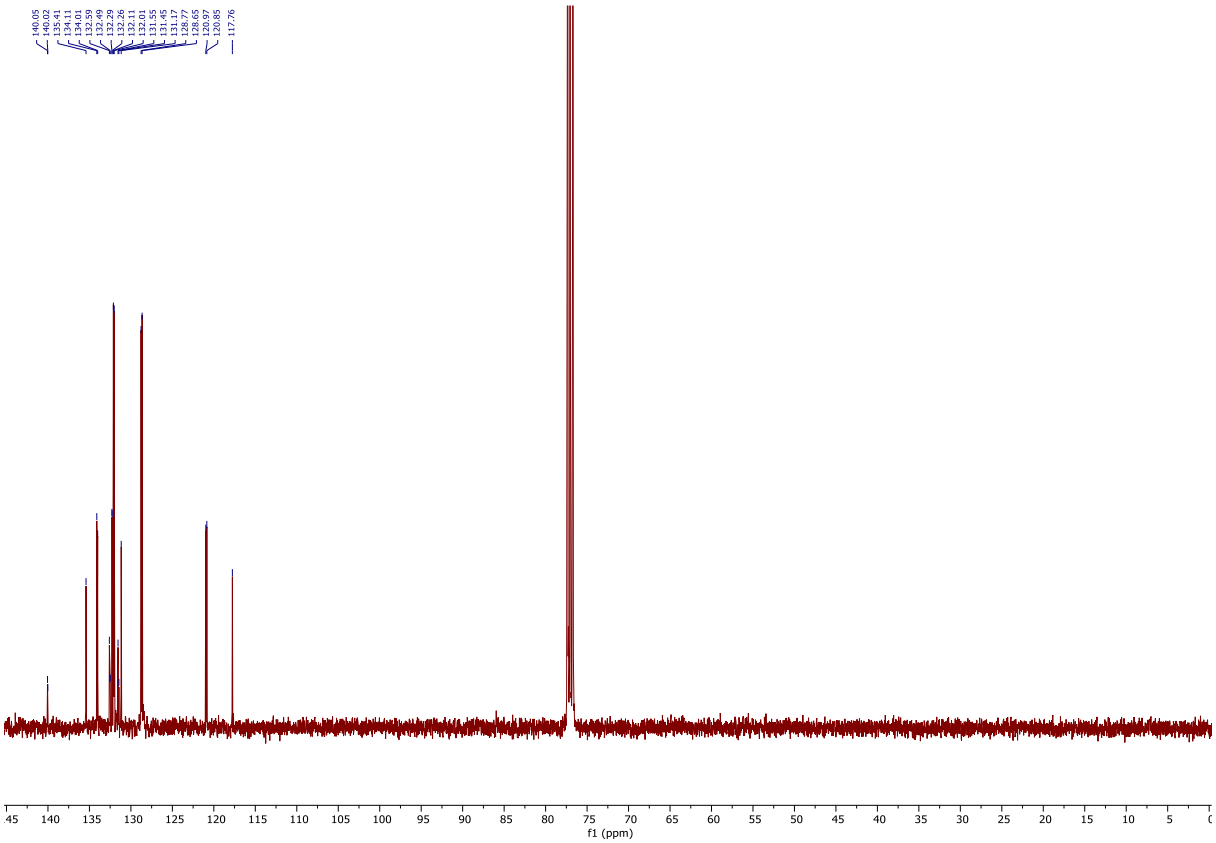
^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) 140.05 (d, $^4J_{C\text{-}P}$ = 3.6 Hz, C6), 135.41 (C9), 134.06 (d, $^3J_{C\text{-}P}$ = 10.81 Hz, C5), 132.59 (C1, C2), 132.49 (C3), 132.27 (d, $^2J_{C\text{-}P}$ = 2.85 Hz, C4), 132.06 (d, $^2J_{C\text{-}P}$ = 10.06 Hz, C12), 131.55 (C1, C2), 131.45 (C3), 131.17 (C8), 128.71 (d, $^3J_{C\text{-}P}$ = 12.4 Hz, C10), 120.9 (d, $^4J_{C\text{-}P}$ = 12.4 Hz, C11), 117.76 (C7).

^{31}P NMR (162 MHz, CD_2Cl_2): δ (ppm) 26.60.

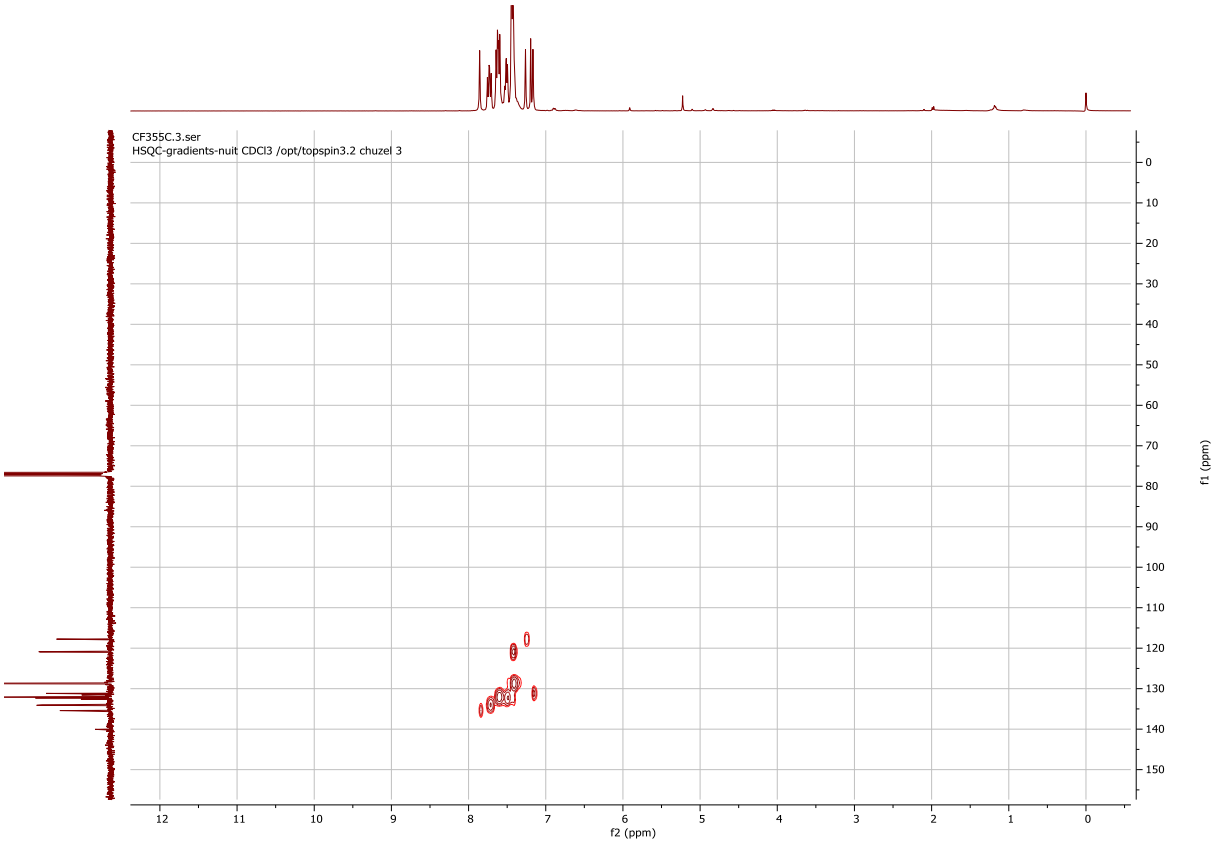
^{1}H NMR



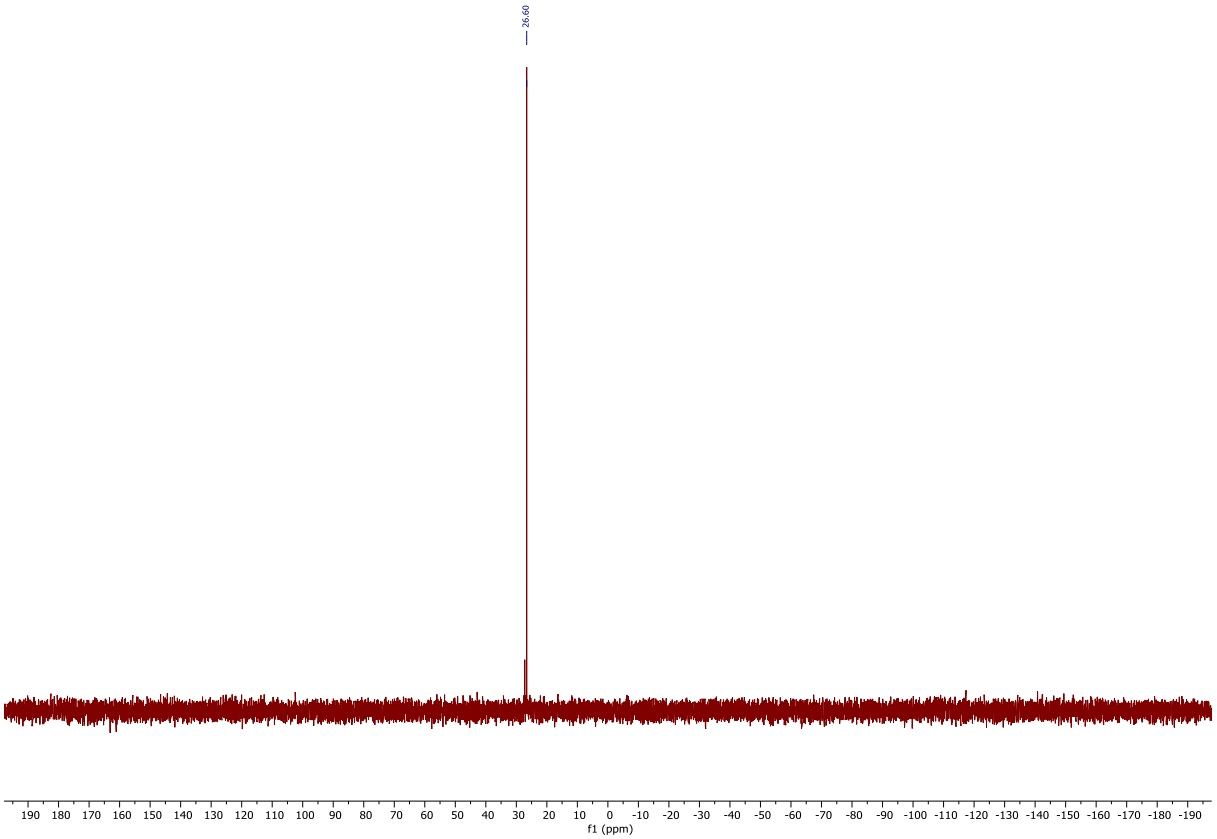
^{13}C NMR



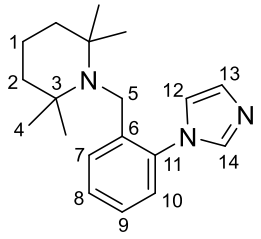
HSQC


CF355C.3.ser
HSQC-gradients-nuit CDCl3 /opt/topspin3.2 chuzel 3
f2 (ppm)
f1 (ppm)

^{31}P NMR


26.60
f1 (ppm)

Synthesis of compound 173



Synthesized with general protocol. After purification of the residue by flash chromatography on silica gel (PE/EA 7:3) the desired compound was obtained as clear yellow solid with 68% yield.

Melting point: 136 °C

Rf = 0.4 on silica gel (PE/EA 7:3)

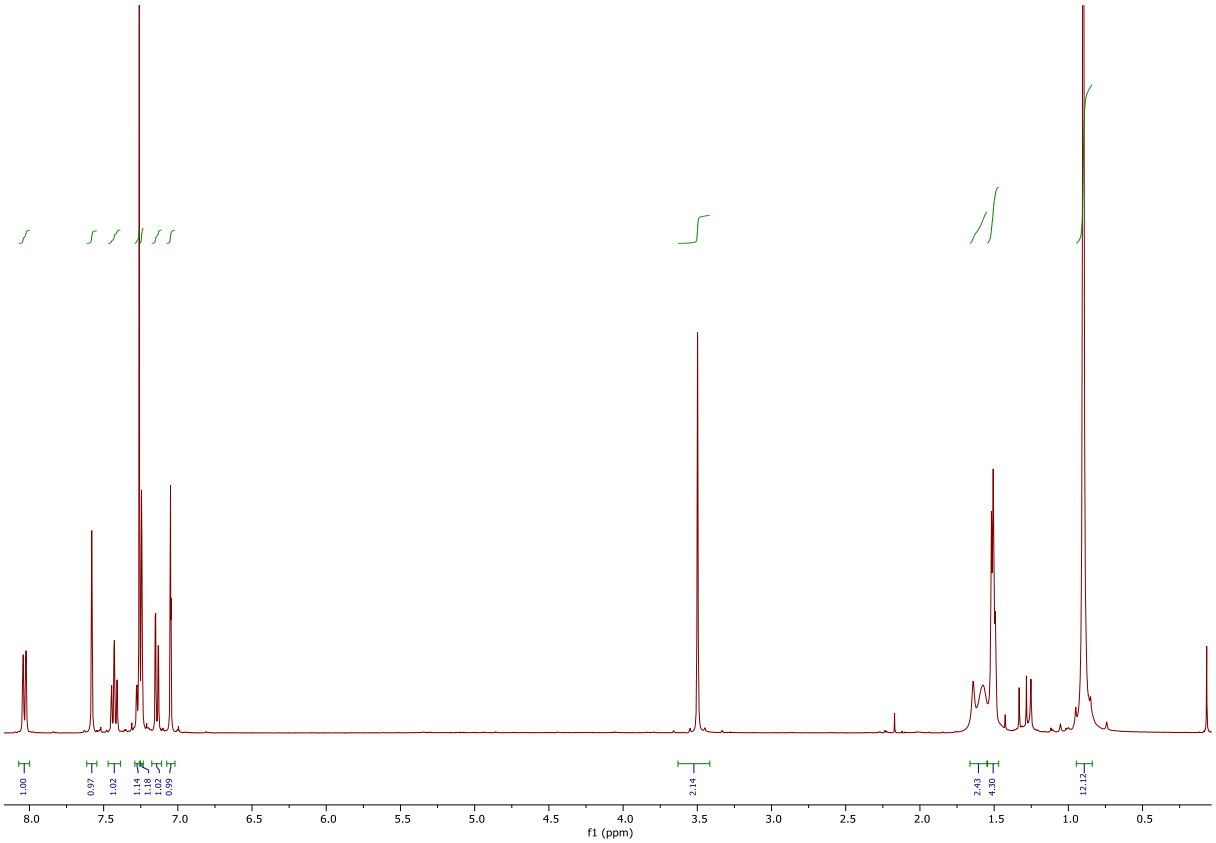
FT-IR (ATR) ν (cm^{-1}): 3108 ; 2927 ; 1602 ; 1497 ; 1381 ; 1236 ; 1057 ; 903 ; 766 ; 663 ; 534 ; 449.

HRMS (ES, [M]$^{+}$) calcd for [$C_{19}H_{28}N_3$]$^{+}$: 298.2278; found: 298.2277

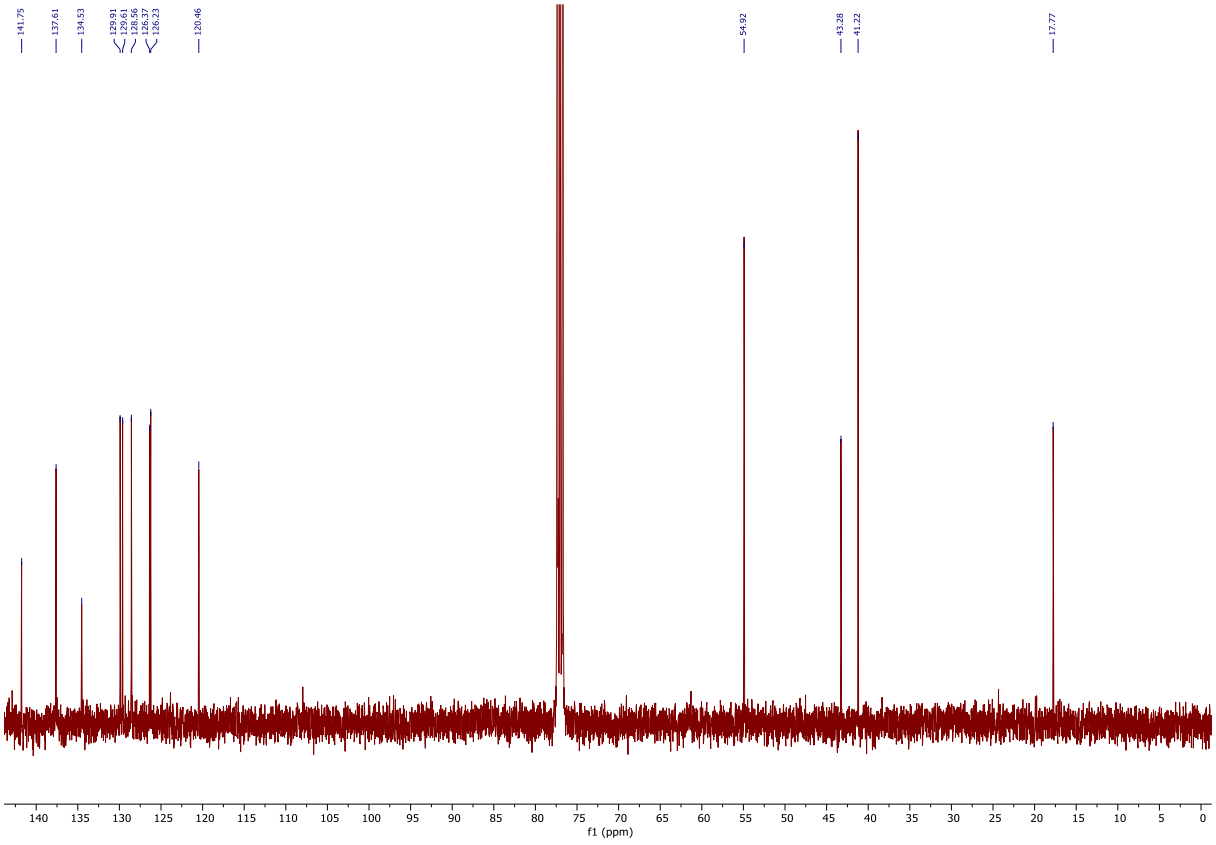
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) 8.03 (d, ^{3}J = 7.86 Hz, 1H, H7), 7.58 (t, ^{4}J = 1.1 Hz, 1H, H14), 7.43 (m, 1H, H8), 7.29-7.26 (m, 1H, H9), 7.25 (t, ^{4}J = 1.1 Hz, 1H, H13), 7.14 (dd, ^{3}J = 7.7 Hz, ^{4}J = 1.4 Hz, 1H, H10), 7.05 (t, ^{4}J = 1.3 Hz, 1H, H12), 3.50 (s, 2H, H5), 1.66 – 1.55 (m, 2H, H1), 1.51 (t, ^{3}J = 5.2 Hz, 4H, H2), 0.90 (s, 12H, H4).

^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) 141.75 (C11), 137.61 (C14), 134.53 (C6), 129.91 (C7), 129.61 (C9), 128.56 (C8), 126.37 (C13), 126.23 (C10), 120.46 (C12), 54.92 (C3), 43.28 (C5), 41.22 (C2), 34.48 (HSQC, C4), 17.77 (C1), 21.45 (HSQC, C4').

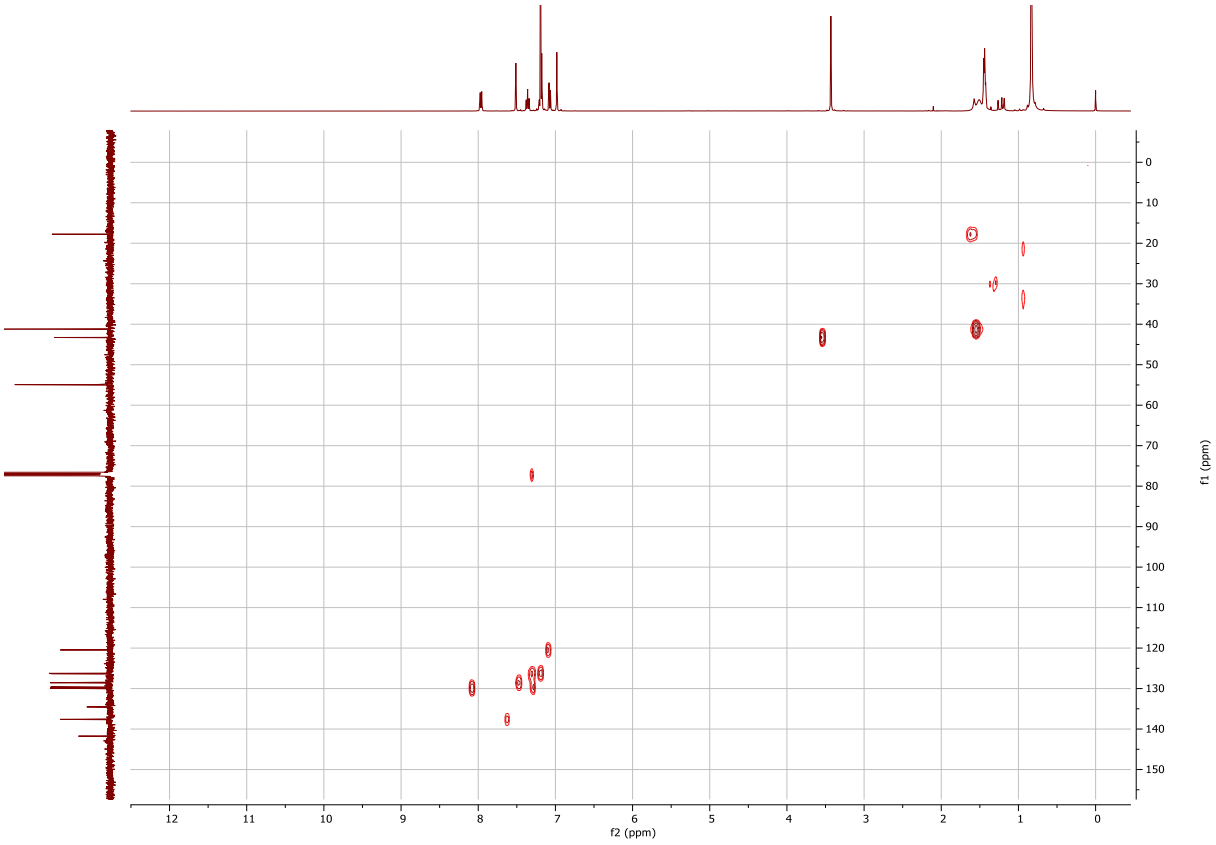
^{1}H NMR



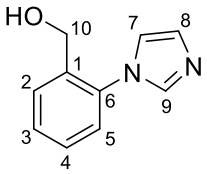
^{13}C NMR



HSQC



Synthesis of compound 167



Synthesized with general protocol. After purification of the residue by flash chromatography on silica gel (DCM + 1% NEt_3 to DCM/EA 1:1 + 1% NEt_3) the desired compound was obtained as yellow solid with 32% yield.

Melting point: 107 °C

Rf = 0.19 on silica DCM + 1% NEt_3

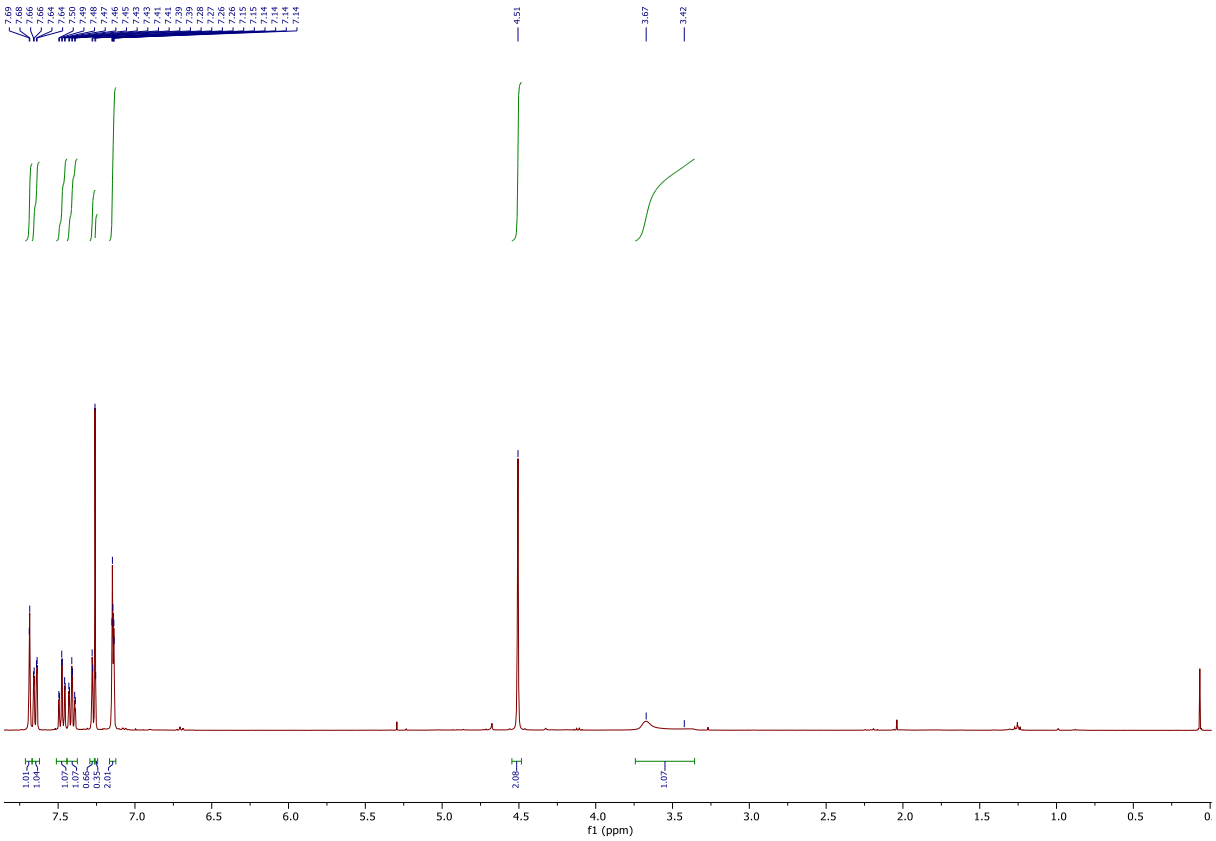
FT-IR (ATR) ν (cm^{-1}): 3116 ; 2856 ; 1503 ; 1242 ; 1060 ; 917 ; 765 ; 663.

HRMS (ES, $[M]^+$) calcd for $[C_{10}H_{11}N_2O]^+$: 175.0866; found: 175.0868

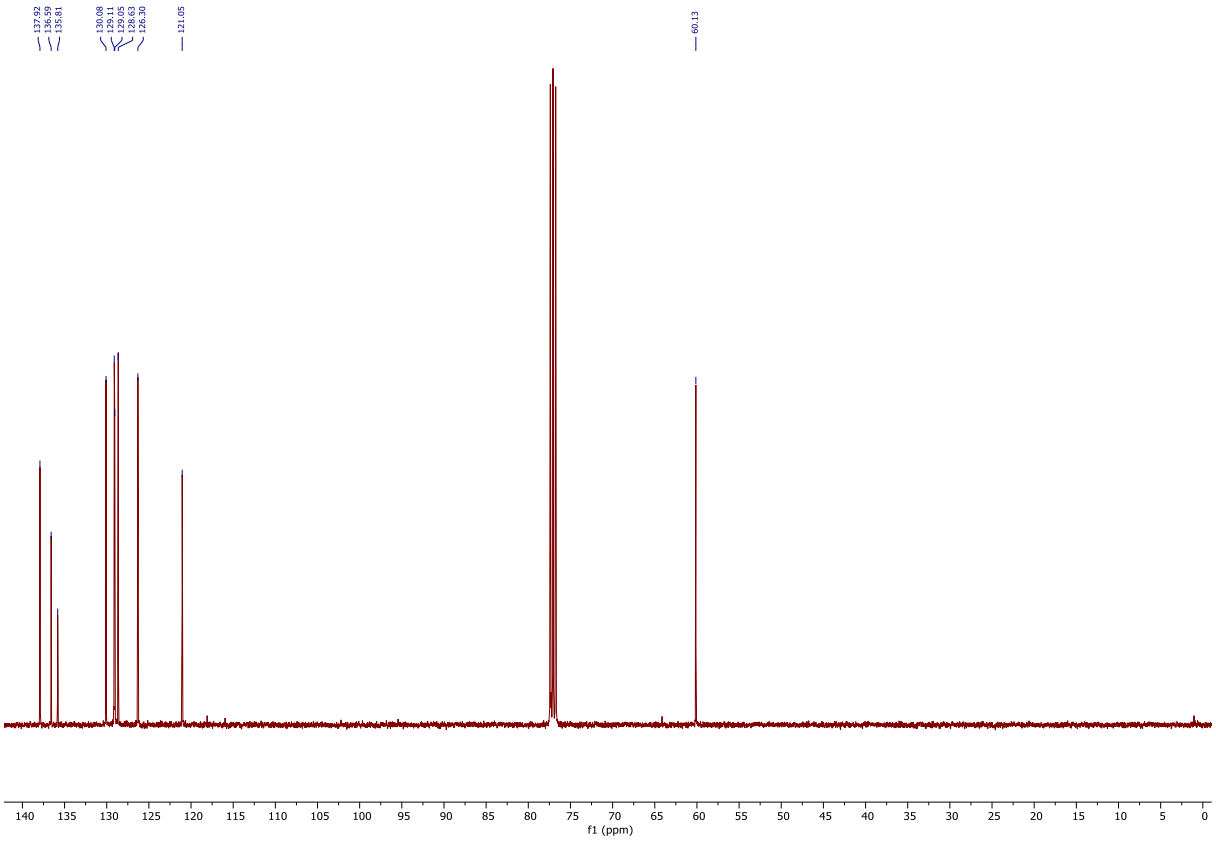
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) 7.69 (br s, 1H, H_9), 7.65 (dd, ^{3}J = 7.6 Hz, ^{4}J = 1.6 Hz, 1H, H_5), 7.47 (td, ^{3}J = 7.5 Hz, ^{4}J = 1.4 Hz, 1H, H_3), 7.41 (td, ^{3}J = 7.6 Hz, ^{4}J = 1.7 Hz, 1H, H_4), 7.27 (dd, ^{3}J = 7.6 Hz, ^{4}J = 1.6 Hz, 1H, H_2), 7.17 – 7.12 (m, 2H, H_7, H_8), 4.51 (s, 2H, H_{10}), 3.67 (br s, 1H, OH).

^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) 137.92 (C9), 136.59 (C6), 135.81 (C1), 130.08 (C2), 129.11 (C4), 129.05 (C5), 128.63 (C3), 126.30 (C8), 121.05 (C7), 60.13 (C10).

^{1}H NMR



^{13}C NMR

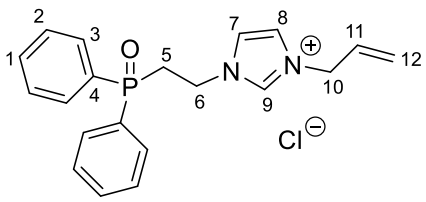


Synthesis of 1-substituted-1H-imidazolinium salts

General protocol:

To flask containing a mixture of imidazole derivative (1.0 eq, 6.0 mmol) and the corresponding allylbromide or cinnamylbromide derivative (1.0 eq, 6.0 mmol) under argon, was added acetonitrile (4 mL). The resulting solution was stirred at 100 °C under pressure (sealed tube) for 24 hours. The crude mixture was then evaporated and dried *under vacuo* to give the desired imidazolium salt.

Synthesis of compound 151



In a flask containing the starting phosphine-imidazole (1 eq, 2.8 mmol, 1.0 g), in dichloromethane (15.3 mL), was added H_2O_2 (30% in water, 6.2 mL). The mixture was stirred for one night and then evaporated. The resulting residue was next dissolved in a small amount of dichloromethane, dried over Na_2SO_4, filtered and evaporated again. After that, desired compound was successfully obtained as a colorless oil (quantitative yield).

HRMS (ES, $[M]^+$) calcd for $[C_{20}H_{22}N_2OP]^+$: 337.1464; found: 337.1471

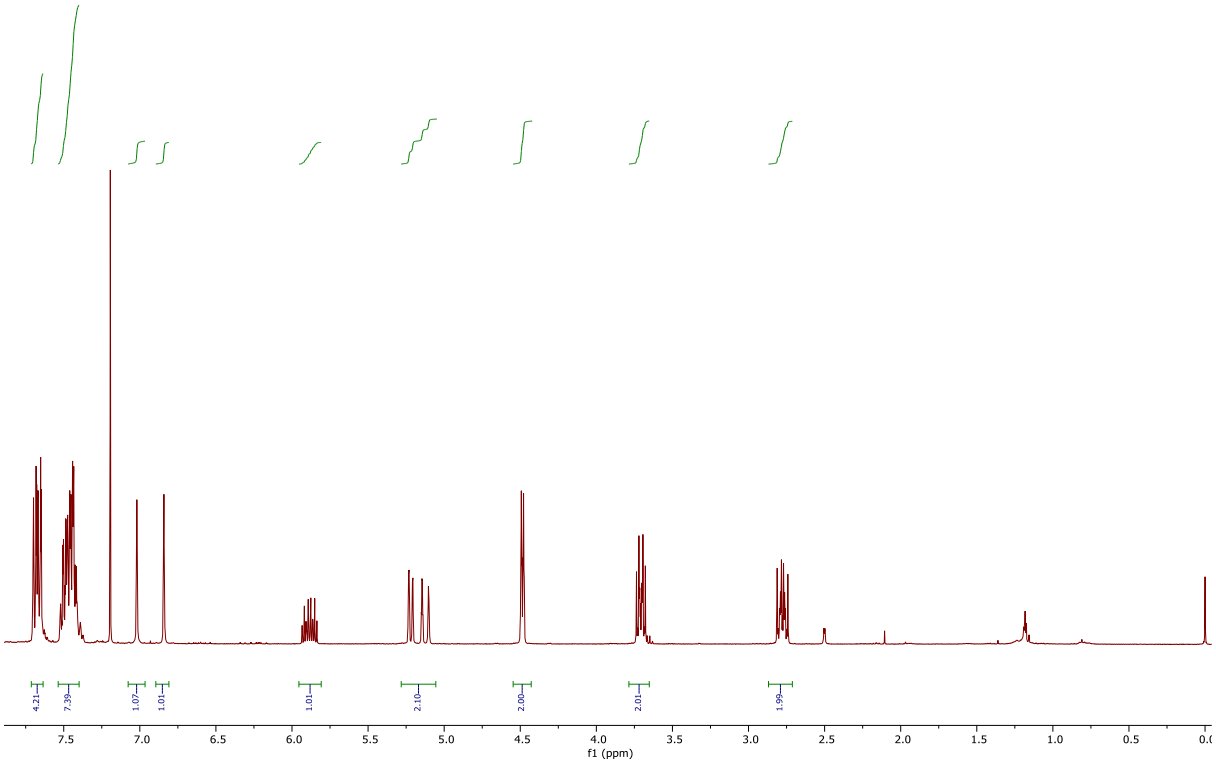
FT-IR (ATR) ν (cm^{-1}): 3420 ; 3055 ; 1590 ; 1437 ; 1305 ; 1178 ; 997 ; 695 ; 534.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) 7.74 – 7.62 (m, 4H, H3), 7.54 – 7.37 (m, 7H, H9, H1, H2), 7.02 (s, 1H, H7), 6.84 (s, 1H, H8), 5.88 (ddt, ^3J = 17.1, 10.2, 5.8 Hz, 1H, H11), 5.22 (dq, ^2J = 10.5 Hz, ^3J = 1.3 Hz, 1H, H12), 5.12 (dq, ^2J = 17.2 Hz, ^3J = 1.5 Hz, 1H, H12') 4.49 (d, ^3J = 5.8 Hz, 2H, H10), 3.78 – 3.65 (m, 2H, H6), 2.92 – 2.69 (m, 2H, H5).

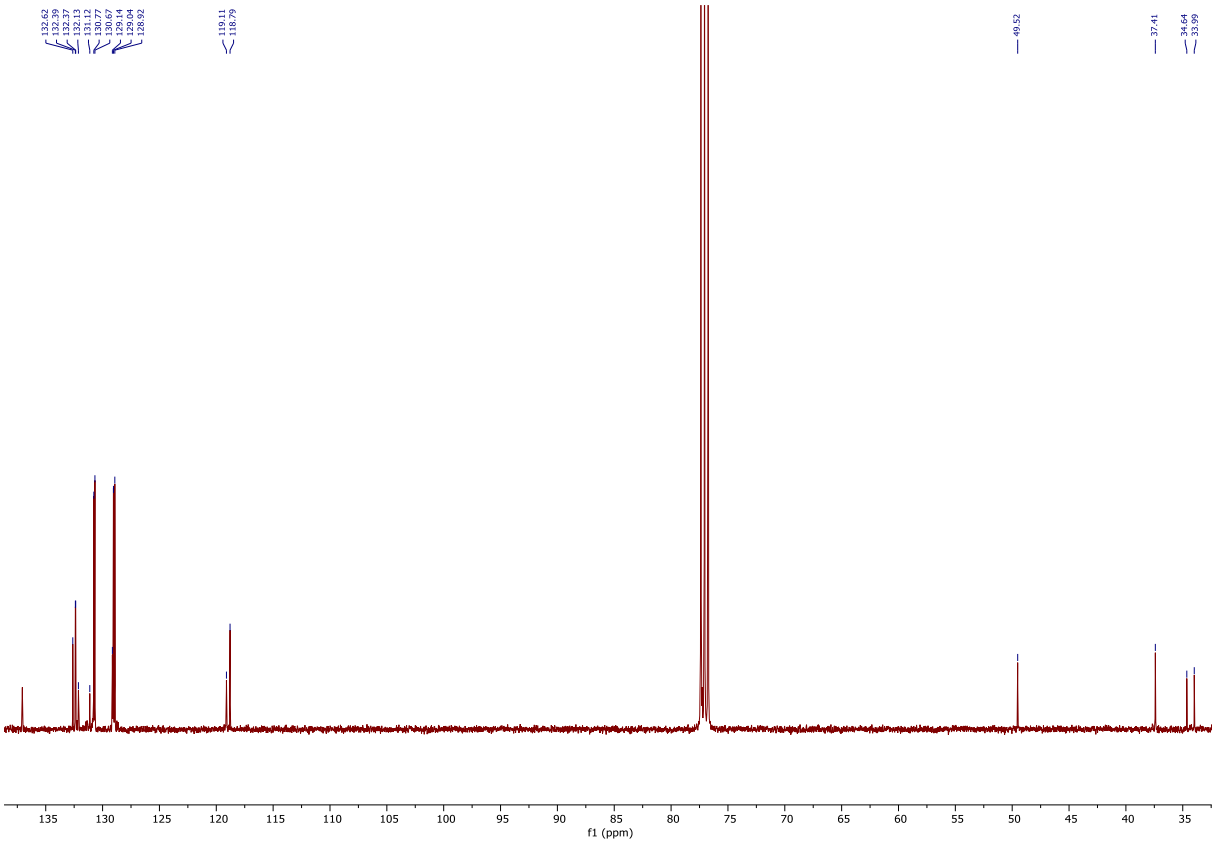
^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) 137.06 (C9), 132.62 (C11), 132.38 (d, $^4J_{C\text{-}P}$ = 3 Hz, C1), 131.58 (d, $^1J_{C\text{-}P}$ = 100.3 Hz, C4), 130.72 (d, $^2J_{C\text{-}P}$ = 9.67 Hz, C3), 129.14 (C8), 128.98 (d, $^2J_{C\text{-}P}$ = 12.1 Hz, C2), 119.11 (C7), 118.79 (C12), 49.52 (C10), 37.41 (C6), 34.32 (d, $^2J_{C\text{-}P}$ = 62.6 Hz, C5).

^{31}P NMR (162 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) 30.04.

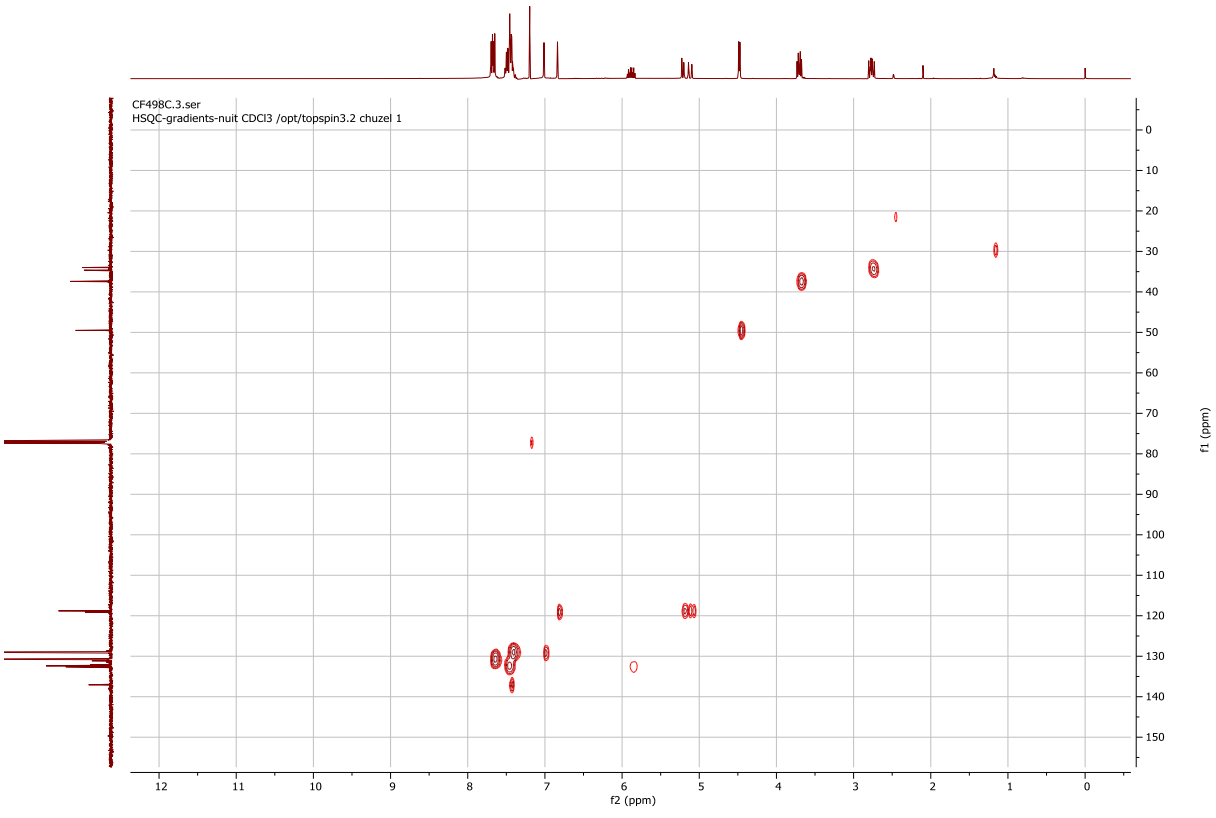
^{1}H NMR



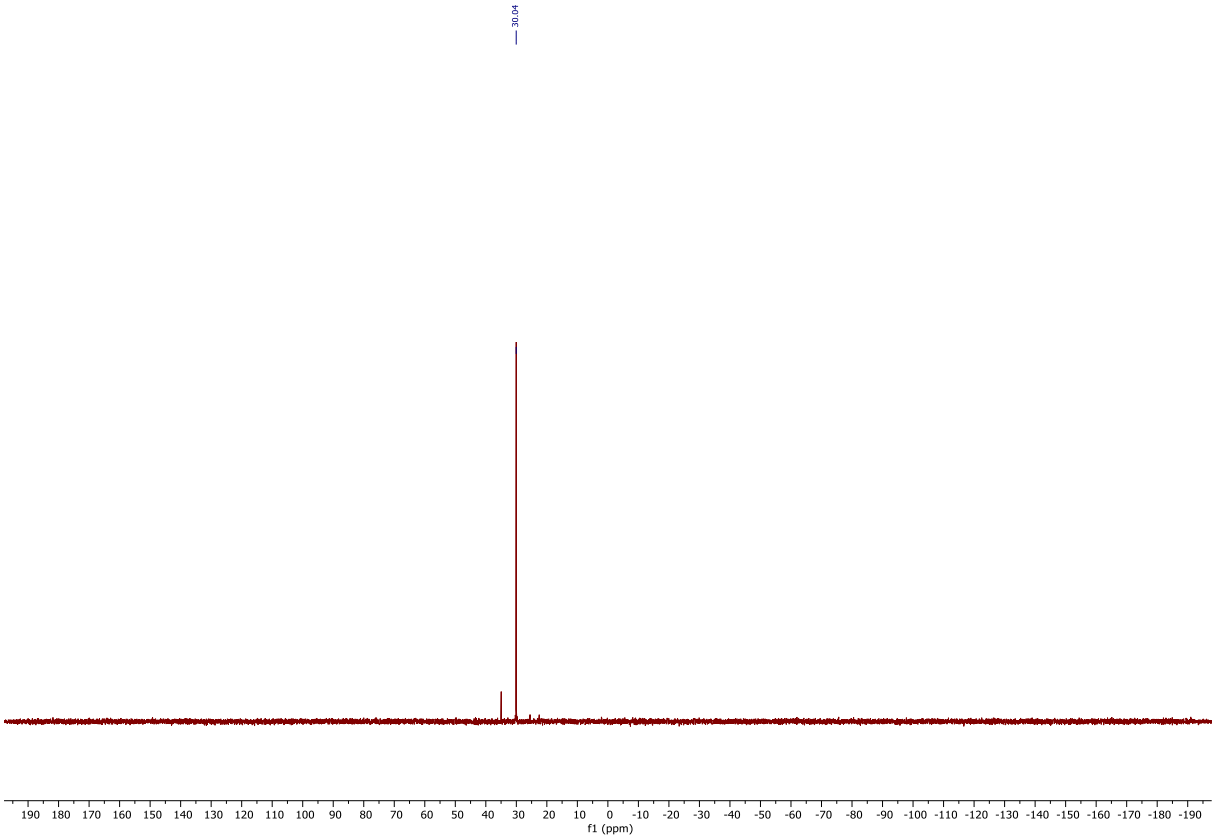
^{13}C NMR


132.62
132.39
131.27
132.13
131.12
130.77
130.67
129.14
129.04
128.92
119.11
118.79
49.52
37.41
34.64
33.99
135 130 125 120 115 110 105 100 95 90 85 80 75 70 65 60 55 50 45 40 35
f1 (ppm)

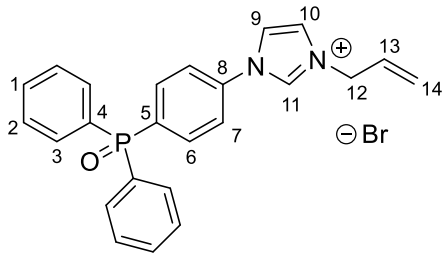
HSQC


CF498C.3.ser
HSQC-gradients-nuit CDCl3 /opt/topspin3.2 chuzel 1
0 10 20 30 40 50 60 70 80 90 100 110 120 130 140 150
f1 (ppm)
12 11 10 9 8 7 6 5 4 3 2 1 0
f2 (ppm)

^{31}P NMR



Synthesis of compound 163



Synthesized with general protocol. Obtained as orange moss, quantitative yield.

Melting point: 58 °C

FT-IR (ATR) ν (cm^{-1}): 3418 ; 3053 ; 1972 ; 1596 ; 1436 ; 1117 ; 726 ; 548.

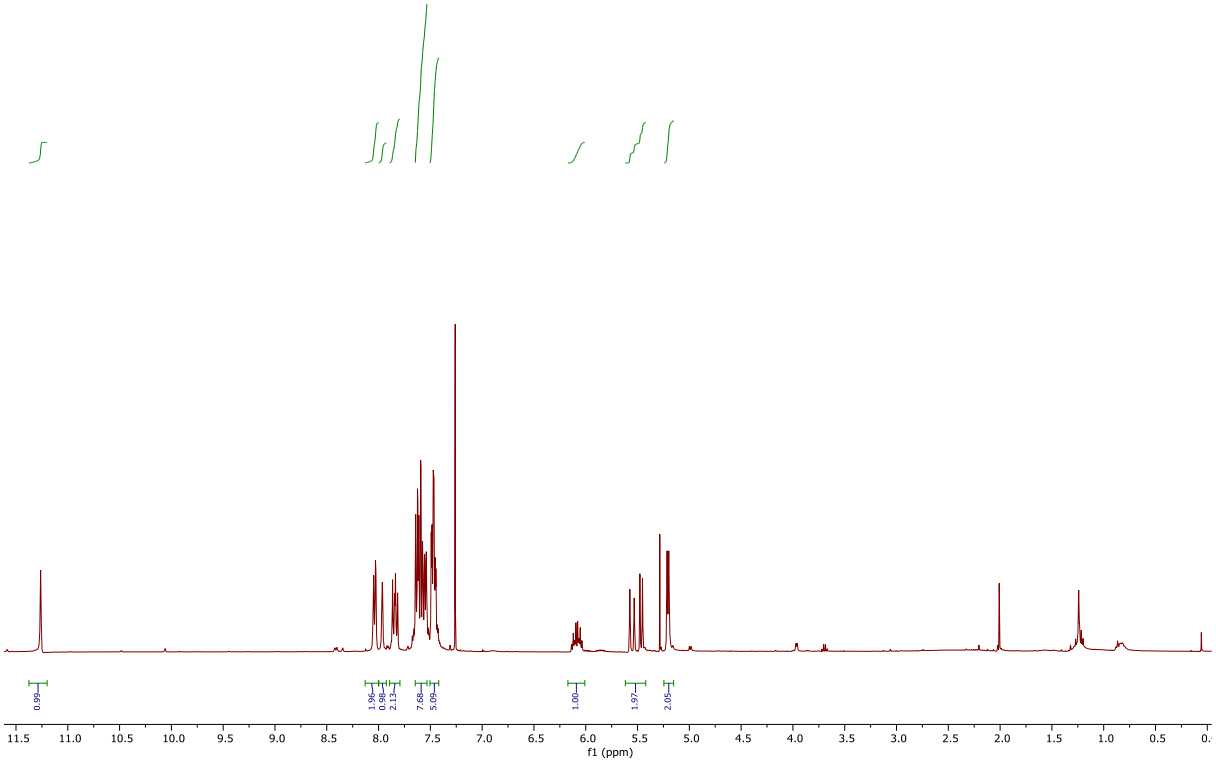
HRMS (ES, [M]$^{+}$) calcd for [$C_{48}H_{44}BrN_4O_2P_2$]$^{+}$: 851.2108; found: 851.2103

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) 11.26 (s, 1H, H11), 8.04 (m, 2H, HAr), 7.96 (s, 1H, H Ar), 7.84 (m, 2H, HAr), 7.65 – 7.53 (m, 6H, HAr), 7.50 – 7.42 (m, 5H, HAr), 6.09 (ddt, ^{3}J = 16.6, 10.1, 6.5 Hz, 1H, H13), 5.55 (d, ^{2}J = 16.9 Hz, 1H, H14), 5.46 (d, ^{2}J = 10.1 Hz, 1H, H14'), 5.21 (d, ^{3}J = 6.5 Hz, 2H, H12).

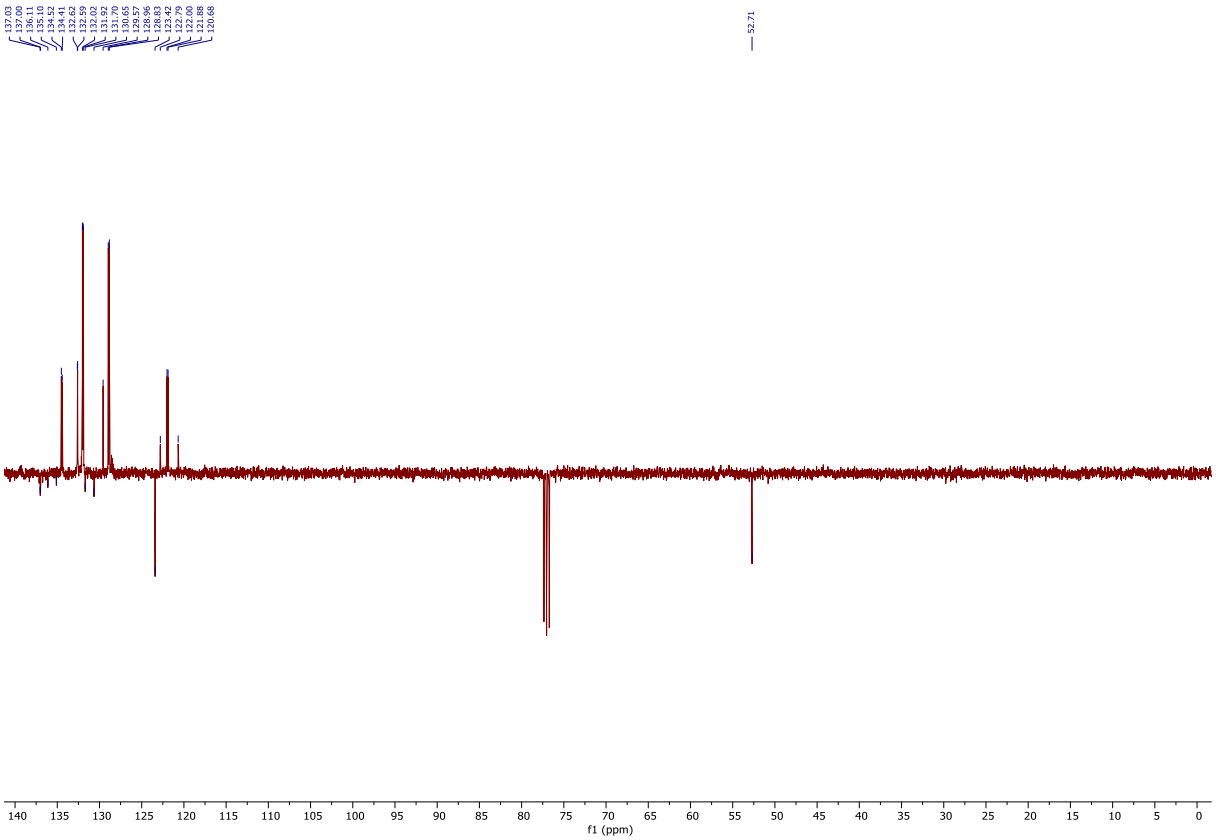
^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) 137.03 (C11), 137.00 (C8), 135.61 (d, $^{1}J_{C\text{-}P}$ = 101.7 Hz, C4), 134.46 (d, $^{2}J_{C\text{-}P}$ = 10.68 Hz, C6), 132.60 (d, $^{4}J_{C\text{-}P}$ = 2.8 Hz, C1), 131.97 (d, $^{2}J_{C\text{-}P}$ = 10.02 Hz, C3), 131.19 (d, $^{1}J_{C\text{-}P}$ = 105.7 Hz, C5), 129.57 (C13), 128.89 (d, $^{2}J_{C\text{-}P}$ = 12.53 Hz, C2), 123.42 (C14), 122.79 (C9), 121.93 (d, $^{3}J_{C\text{-}P}$ = 11.86 Hz, C7), 120.68 (C10), 52.71 (C12).

^{31}P NMR (162 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) 28.01.

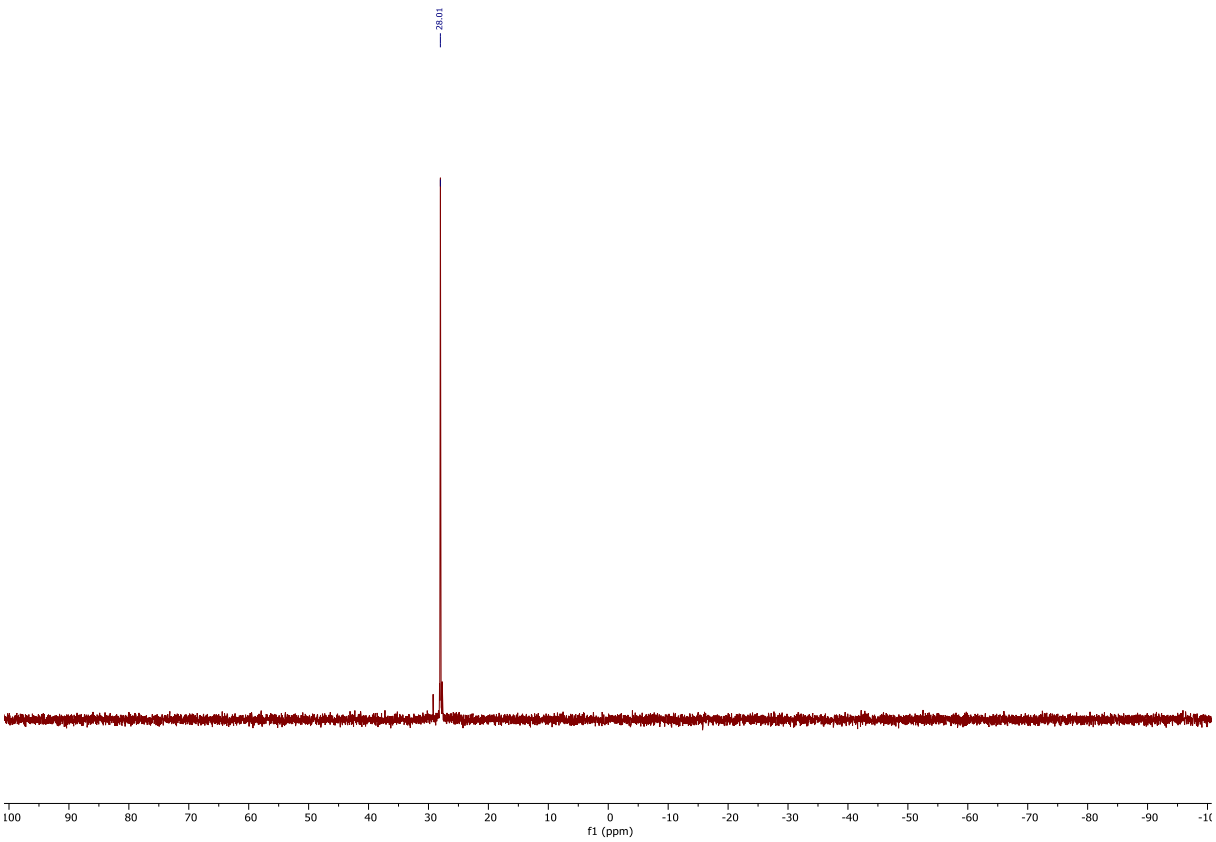
^{1}H NMR



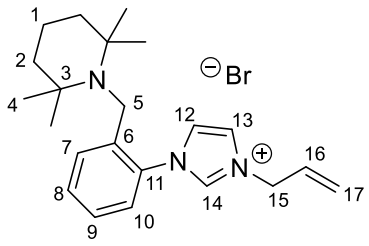
^{13}C NMR



^{31}P NMR



Synthesis of compound 174



Synthesized with general protocol. Obtained as yellow solid, quantitative yield.

Melting point: 208-215 °C

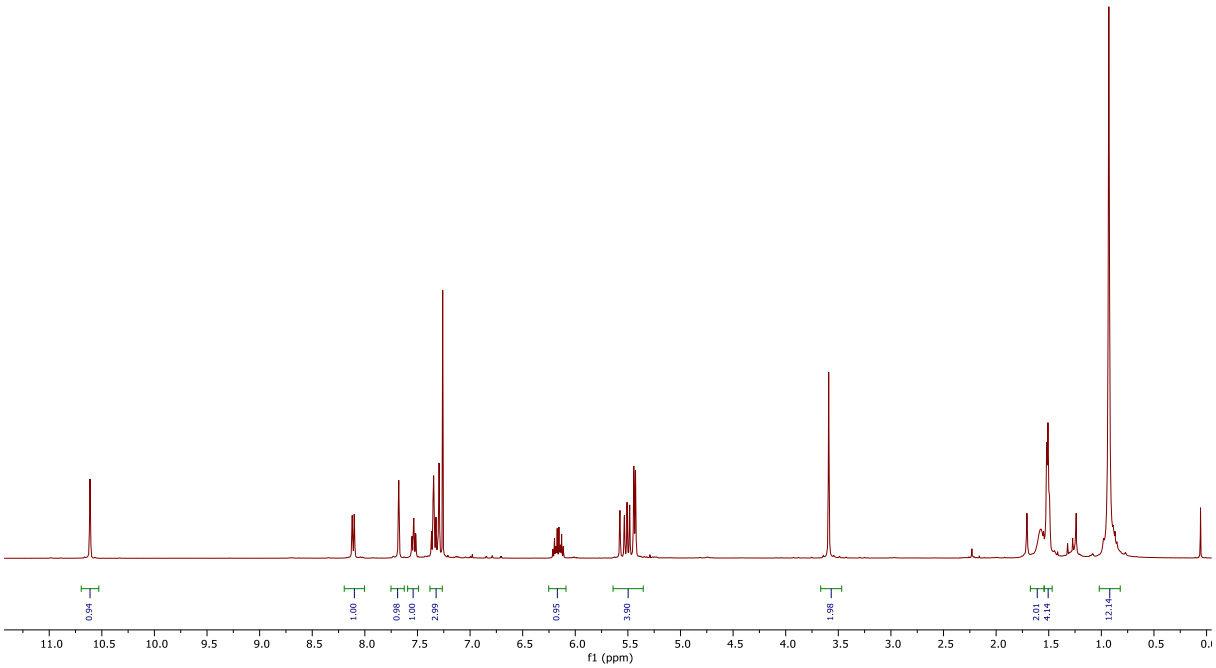
FT-IR (ATR) ν (cm^{-1}): 3987 ; 3452 ; 2925 ; 2323 ; 1548 ; 1459 ; 1132 ; 921 ; 768 ; 624 ; 454.

HRMS (ES, $[M]^+$) calcd for $[C_{22}H_{32}N_3]^+$: 338.2591; found: 338.2596

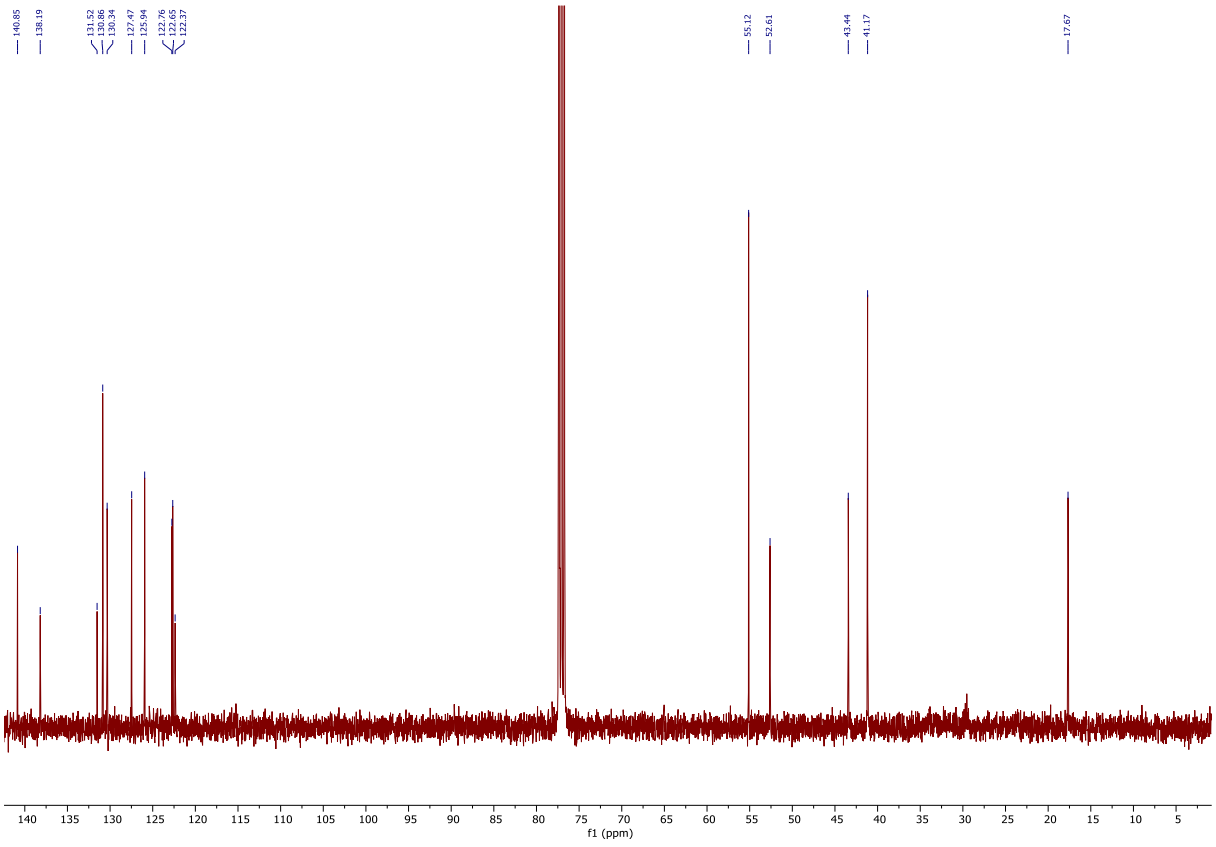
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) 10.61 (s, 1H, H14), 8.11 (m, 1H, HAr), 7.68 (s, 1H, H12), 7.57 – 7.50 (m, 1H, HAr), 7.38 – 7.27 (m, 3H, HAr), 6.16 (ddt, *J* = 16.6, 10.1, 6.4 Hz, 1H, H16), 5.55 (dd, ^2J = 16.9, 1H, H17), 5.50 (d, ^2J = 10.2 Hz, 1H, H17'), 5.44 (d, ^3J = 6.4 Hz, 2H, H15), 3.59 (s, 2H, H5), 1.68 – 1.54 (m, 2H, H1), 1.55 – 1.47 (m, 4H, H2), 0.93 (s, 12H, H4).

^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) 140.85 (C6), 138.19 (C14), 131.52 (C11), 130.86 (C8, C7), 130.34 (C16), 127.47 (C9), 125.94 (C13), 122.76 (C12), 122.65 (C17), 122.37 (C10), 55.12 (C3), 52.61 (C15), 43.44 (C5), 41.17 (C2), 33.09 (HSQC, C4), 17.67 (C1), 21.45 (HSQC, C4').

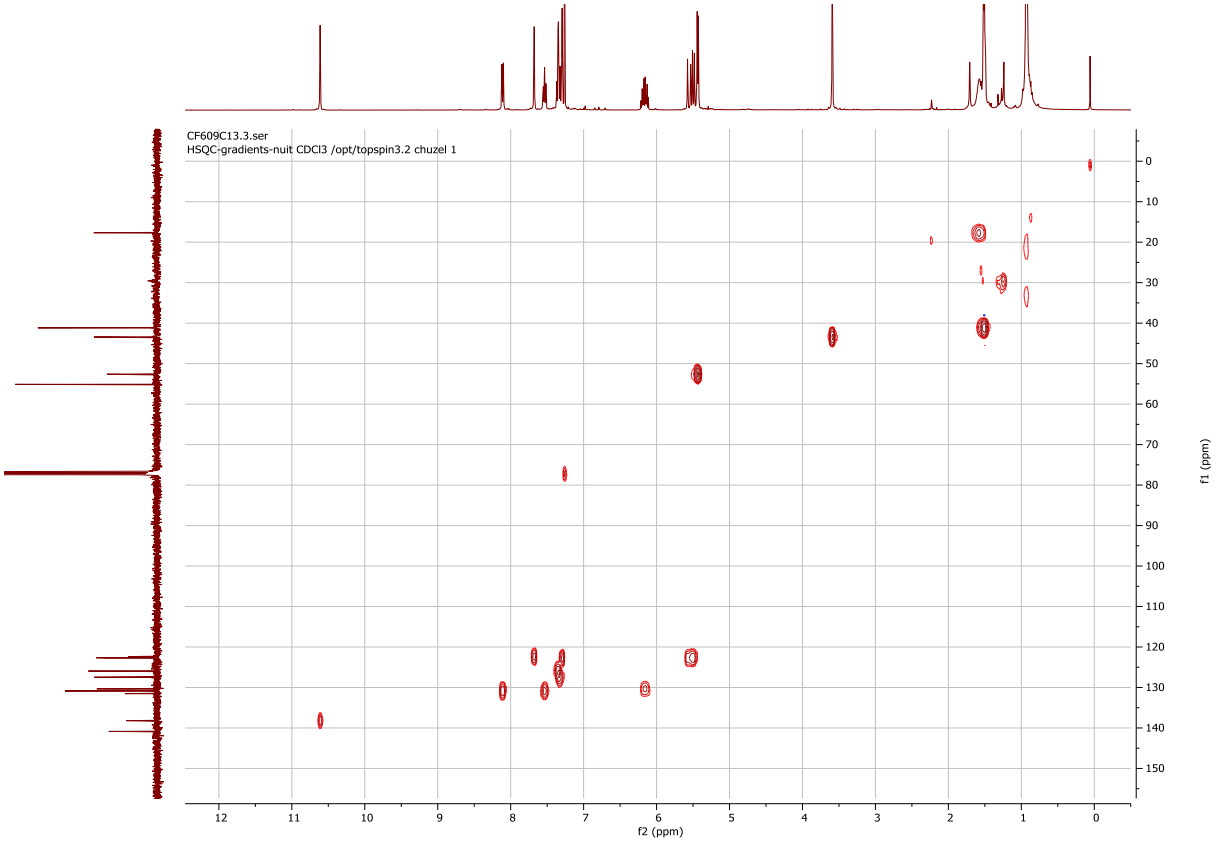
^{1}H NMR



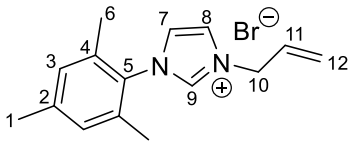
^{13}C NMR



HSQC



Synthesis of 3-allyl-1-mesityl-1H-imidazol-3-ium bromide[167]



Synthesized with general protocol. Obtained as brown solid, quantitative yield.

Melting point: 225 °C

FT-IR (ATR) ν (cm^{-1}): 3432 ; 2972 ; 2360 ; 1546 ; 1200 ; 1067 ; 857 ; 761 ; 670 ; 581 ; 442.

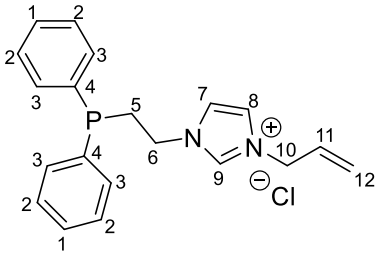
HRMS (ES, $[M]^+$) calcd for $[C_{15}H_{19}N_2^+]$: 227.1543; found: 227.1543

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) : δ (ppm) 10.54 (s, 1H, H9), 7.61 (s, 1H, H7), 7.17 (s, 1H, H8), 7.01 (s, 2H, ^3J = 4.8 Hz, H3), 6.12 (ddt, 1H, ^3J = 16.8 Hz, 10.2 Hz, 6.6 Hz, H11), 5.44-5.55 (m, 4H, H10 and H12), 2.35 (s, 3H, H1), 2.09 (s, 6H, H6).

[167] M. Toure, O. Chuzel, J.-L. Parrain, *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 17892–17895.

^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) : δ (ppm) 17.7 (C6), 21.1 (C1), 52.5 (C10), 122.2(C8), 122.4 (C12), 122.9 (C7), 129.9 (C3), 130.4 (C11), 130.59 (C2), 134.2 (C4), 138.5 (C9), 141.4 (C5).

Synthesis of compound 140



Synthesized with general protocol. Obtained as a colorless oil, quantitative yield.

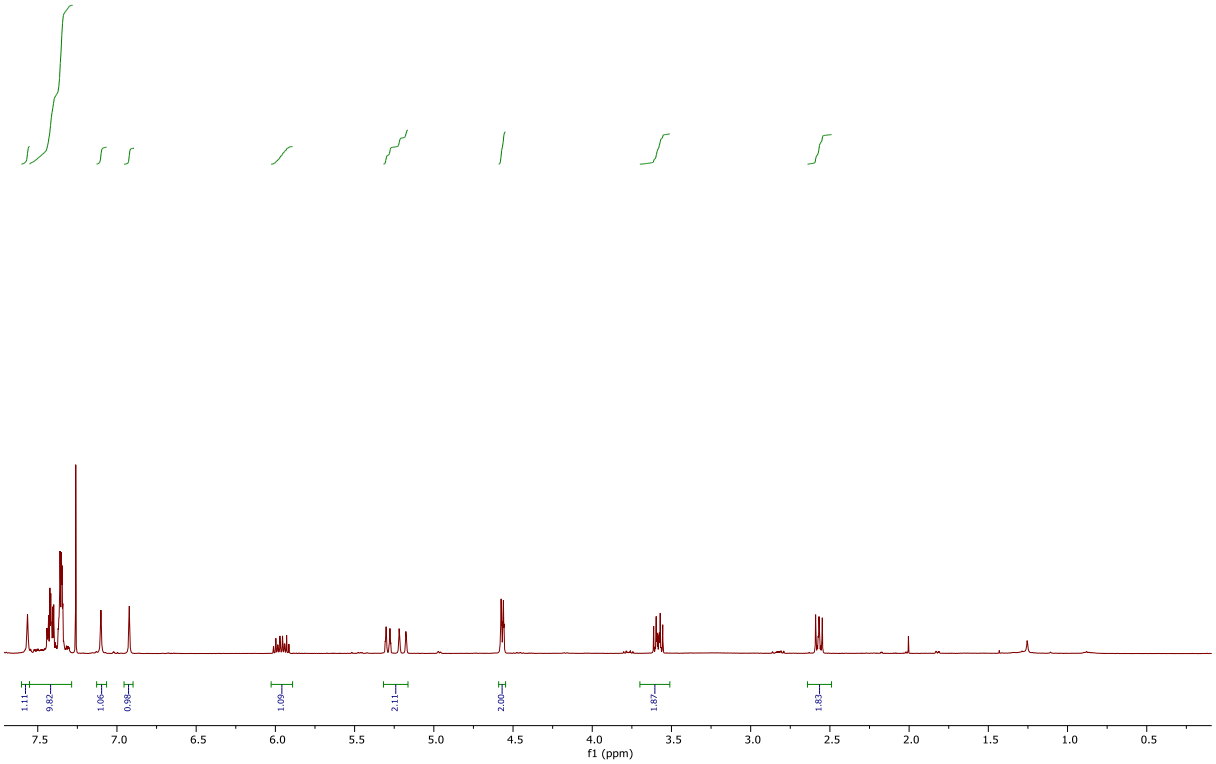
FT-IR (ATR) ν (cm^{-1}): 3966 ; 3662 ; 3387 ; 3056 ; 2921 ; 2602 ; 2258 ; 2079 ; 1961 ; 1725 ; 1588 ; 1438, ; 1304 ; 1178 ; 996 ; 697 ; 535.

HRMS (ES, $[M]^+$) calcd for $[C_{20}H_{22}N_2P]^+$: 321.1515; found: 321.1514

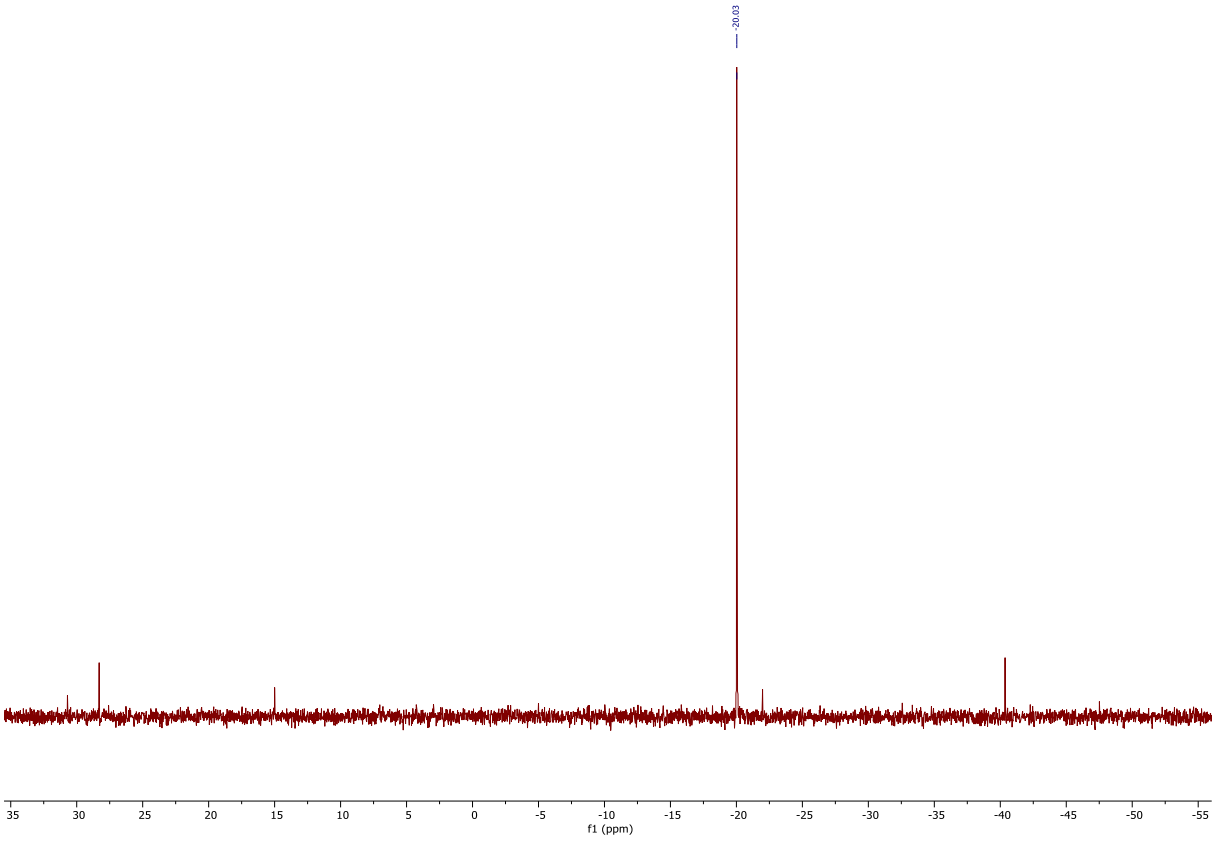
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) 7.56 (s, 1H, H9), 7.53 – 7.28 (m, 10H, HAr), 7.10 (s, 1H, H7), 6.92 (s, 1H, H8), 5.96 (ddt, ^3J = 17.0, 10.2, 5.8 Hz, 1H, H11), 5.29 (dq, ^2J = 10.1 Hz, ^3J =1.3 Hz, 1H, H12), 5.20 (dq, ^2J = 17.0 Hz, ^3J = 1.7 Hz, 1H, H12'), 4.57 (d, ^3J = 5.8 Hz, 2H, H10), 3.64 – 3.53 (m, 2H, H6), 2.65 – 2.50 (m, 2H, H5).

^{31}P NMR (162 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) -20.03.

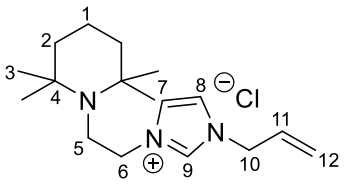
^{1}H NMR



^{31}P NMR



Synthesis of compound 140



Synthesized with general protocol. Triturated in pentane. Obtained as white solid, 70 % yield.

Melting point: 201 °C

FT-IR (ATR) ν (cm^{-1}): 3386 ; 2927 ; 1562 ; 1465 ; 1381 ; 1259 ; 1165 ; 1026 ; 764 ; 640.

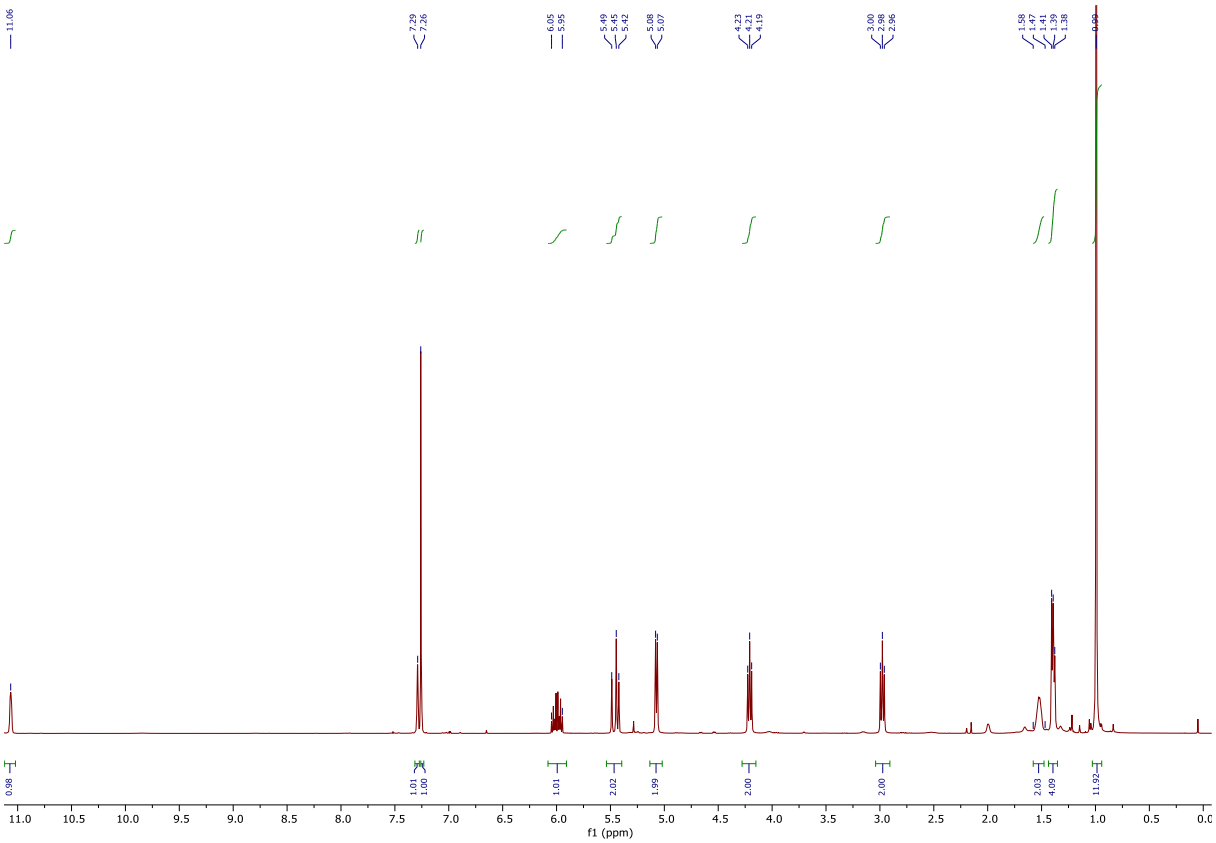
HRMS (ES, $[M_2Cl]^+$) calcd for $[C_{34}H_{60}ClN_6]^+$: 587.4563; found: 587.4566

(ES, $[M]^+$) calcd for $[C_{17}H_{30}N_3]^+$: 276.2434; found: 276.2434

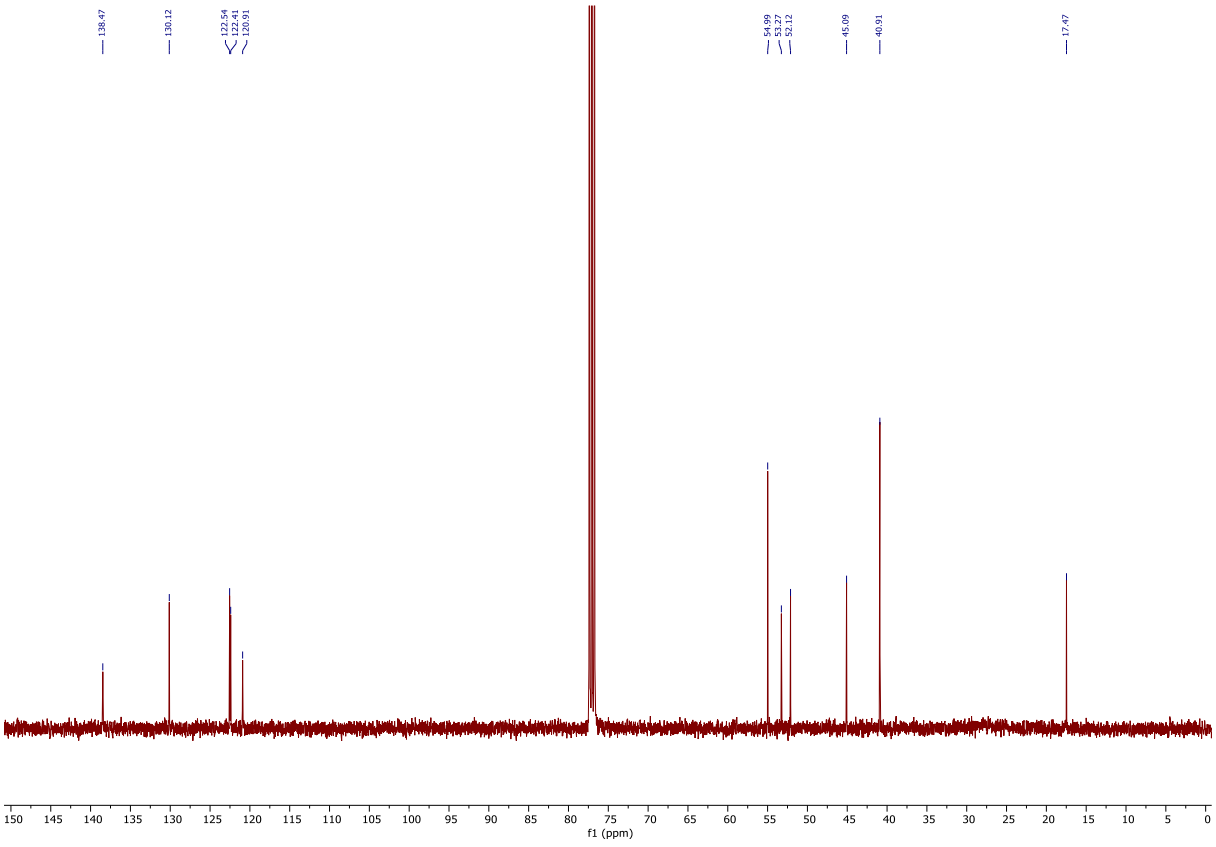
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) 11.06 (s, 1H, H9), 7.29 (s, 1H, H7), 7.26 (s, 1H, H8), 6.00 (ddt, ^3J = 16.7 Hz, 10.1 Hz, 6.5 Hz, 1H, H11), 5.41-5.51 (m, 2H, H12), 5.07 (d, ^3J = 6.5 Hz, 2H, H10), 4.21 (t, ^3J = 7.51 Hz, 2H, H6), 2.98 (t, ^3J = 7.3 Hz, 2H, H5), 1.58 – 1.47 (m, 2H, H1), 1.43 – 1.35 (m, 4H, H2), 0.99 (s, 12H, H3).

^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) 138.47 (C9), 130.12 (C11), 122.54 (C7), 122.41 (C8), 120.91 (C12), 54.99 (C2), 53.27 (C6), 52.12 (C10), 45.09 (C5), 40.91 (C3), 17.47 (C1).

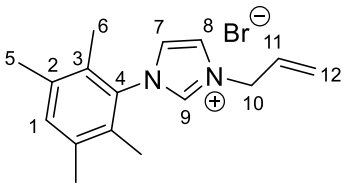
^{1}H NMR



^{13}C NMR



Synthesis of compound 66



Synthesized with general protocol. Obtained as brown solid, quantitative yield.

Melting point: 182 °C

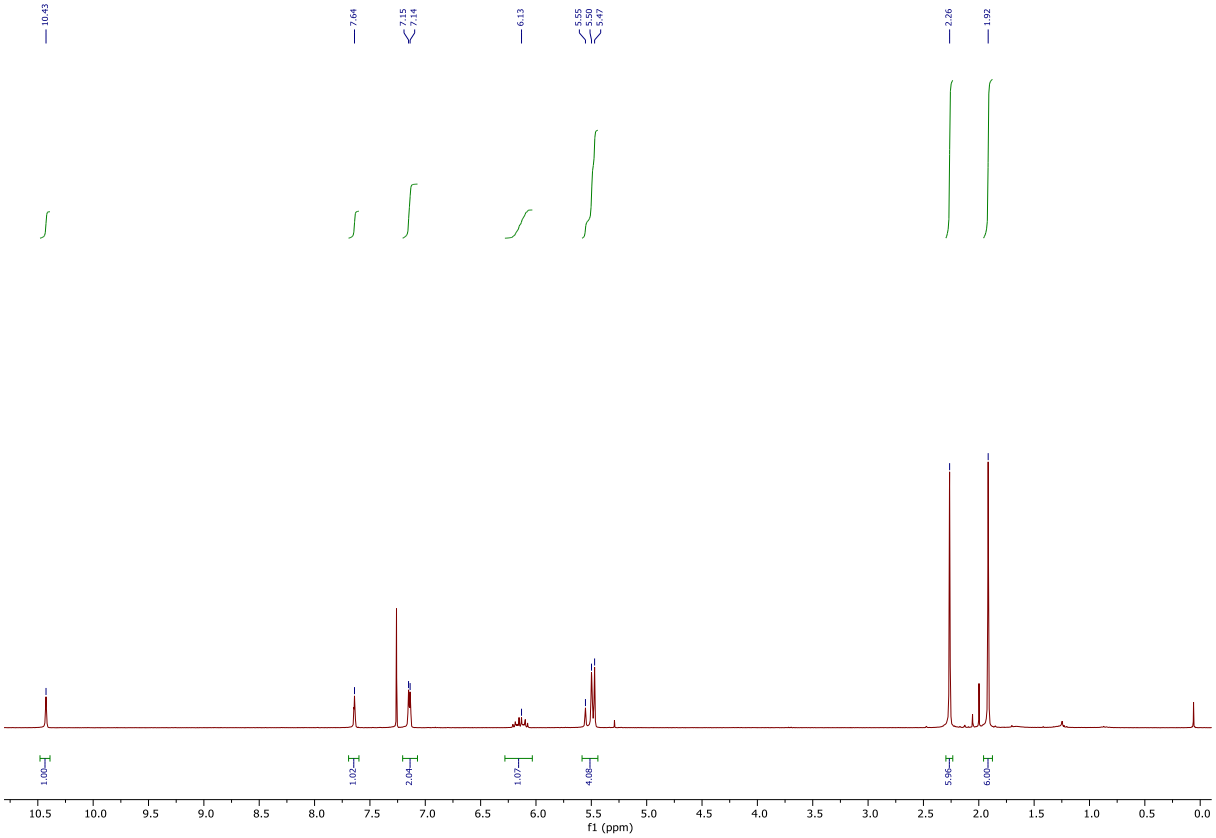
FT-IR (ATR) ν (cm^{-1}): 2966, 1558, 1542, 1452, 1448, 1444, 1218, 1139, 1012, 993, 943, 864, 783, 756, 667, 632.

HRMS (ES, [M]$^{+}$) calcd for [$C_{16}H_{21}N_2$]$^{+}$: 241.1699; found: 241.1702

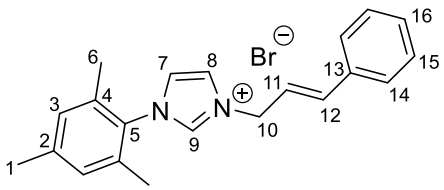
^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) 10.42 (s, 1H, H9), 7.61 (t, ^{4}J = 1.5 Hz, 1H, H8), 7.16 (s, 1H, H1), 7.13 (t, ^{4}J = 1.5 Hz, 1H, H7), 6.19 – 6.09 (m, 1H, H11), 5.56 – 5.45 (m, 4H, H10/12), 2.27 (s, 6H, H5), 1.92 (s, 6H, H6).

^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) 138.1 (C9), 135.8 (C1), 134.2 (C2 or 3 or 4), 133.3 (C2 or 3 or 4), 130.6 (C11), 130.4 (C2 or 3 or 4), 123.4 (C7), 122.8 (C8), 122.4 (C12), 52.6 (C10), 20.0 (C5), 14.5 (C6).

^{1}H NMR



Synthesis of 3-cinnamyl-1-mesityl-1H-imidazol-3-ium bromide[168]



Synthesized with general protocol. Obtained as brown solid, quantitative yield.

Melting point: 201 °C

FT-IR (ATR) ν (cm^{-1}): 3005 ; 2428 ; 2324 ; 1544 ; 1448 ; 1200 ; 1066 ; 975 ; 865 ; 745.

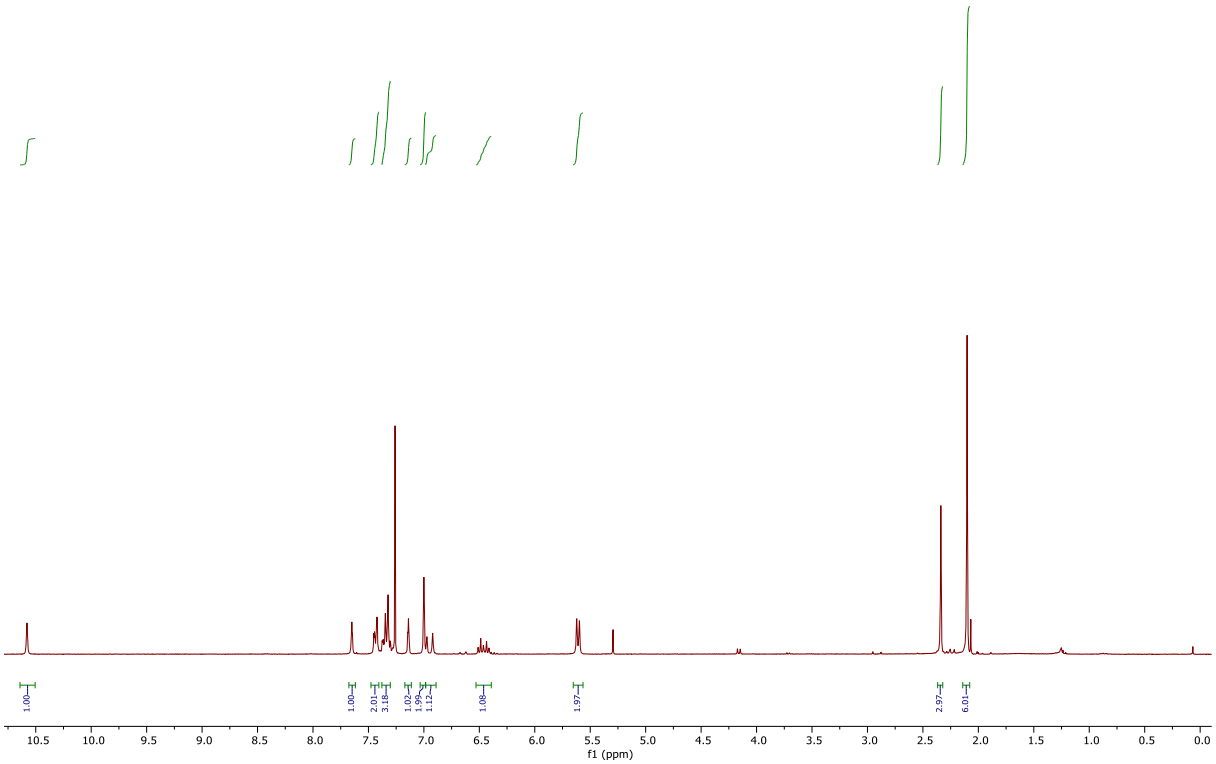
HRMS (ES, [M]$^+$) calcd for [$C_{21}H_{23}N_2$]$^+$: 303.1855; found: 303.1858

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) : δ (ppm), 10.45 (s, 1H, H9), 7.82 (t, 1H, ^4J = 1.7 Hz, H7), 7.40-7.44 (m, 2H, H15), 7.28-7.35 (m, 3H, H14 and H16), 7.17 (t, 1H, ^4J = 1.7 Hz, H8), 6.98 (s, 2H, H3), 6.94 (d, 1H, ^3J = 15.8 Hz, H12), 6.47 (dt, 1H, ^3J = 15.8 Hz, ^3J = 7.1 Hz, H11), 5.57 (d, 2H, ^3J = 7.1 Hz, H10), 2.32 (s, 3H, H1), 2.08 (s, 6H, H6).

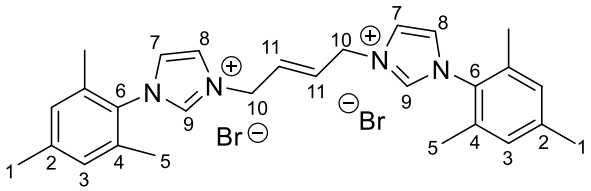
[168] M. Toure, O. Chuzel, J.-L. Parrain, *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 17892–17895.

^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$) : δ (ppm) 141.3 (C5), 137.9 (C9 and C12), 136.1 (C2), 134.2(C4), 130.6 (C13), 128.8 (C16), 128.7 (C14), 127.0 (C15), 123.1 (C8), 122.5 (C7), 120.6 (C11), 52.5 (C10), 21.1 (C1), 17.7 (C6).

^{1}H NMR



Synthesis of compound 215b



Synthesized with general protocol. Eluted on a short pad of silica gel, first with 100% dichloromethane, the resulting organic layers were discard, and then with 100% dichloromethane + 3% methanol, the resulting organic layers were evaporated to afford desired product as white solid (32% yield).

Melting point: 260 °C

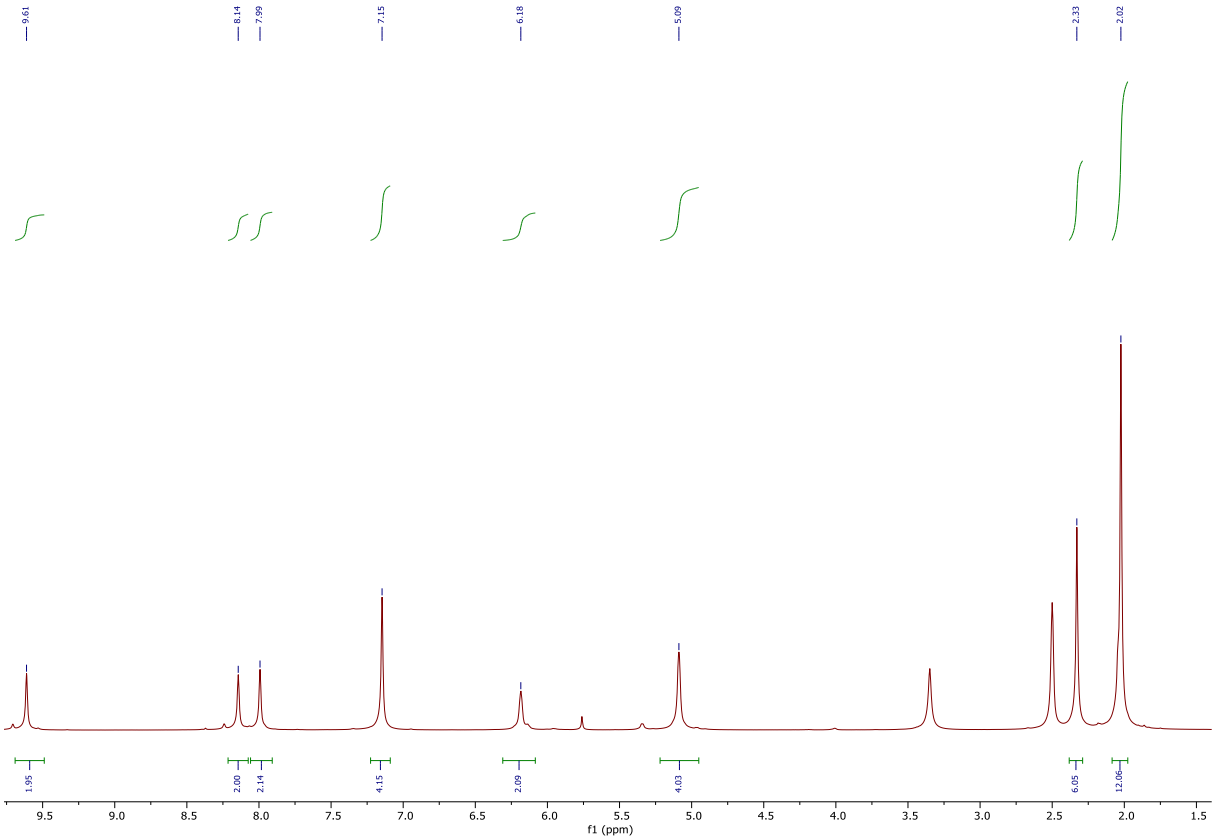
HRMS (ES, $[M]^+$) calcd for $[C_{16}H_{24}N_4^{2}]^+$: 213.1386; found: 213.1387

FT-IR (ATR) ν (cm^{-1}): 3910 ; 3466 ; 2978 ; 2645 ; 2488 ; 2323 ; 2163 ; 2049 ; 1774 ; 1542 ; 1446 ; 1198 ; 1062 ; 867 ; 761 ; 668 ; 578 ; 431.

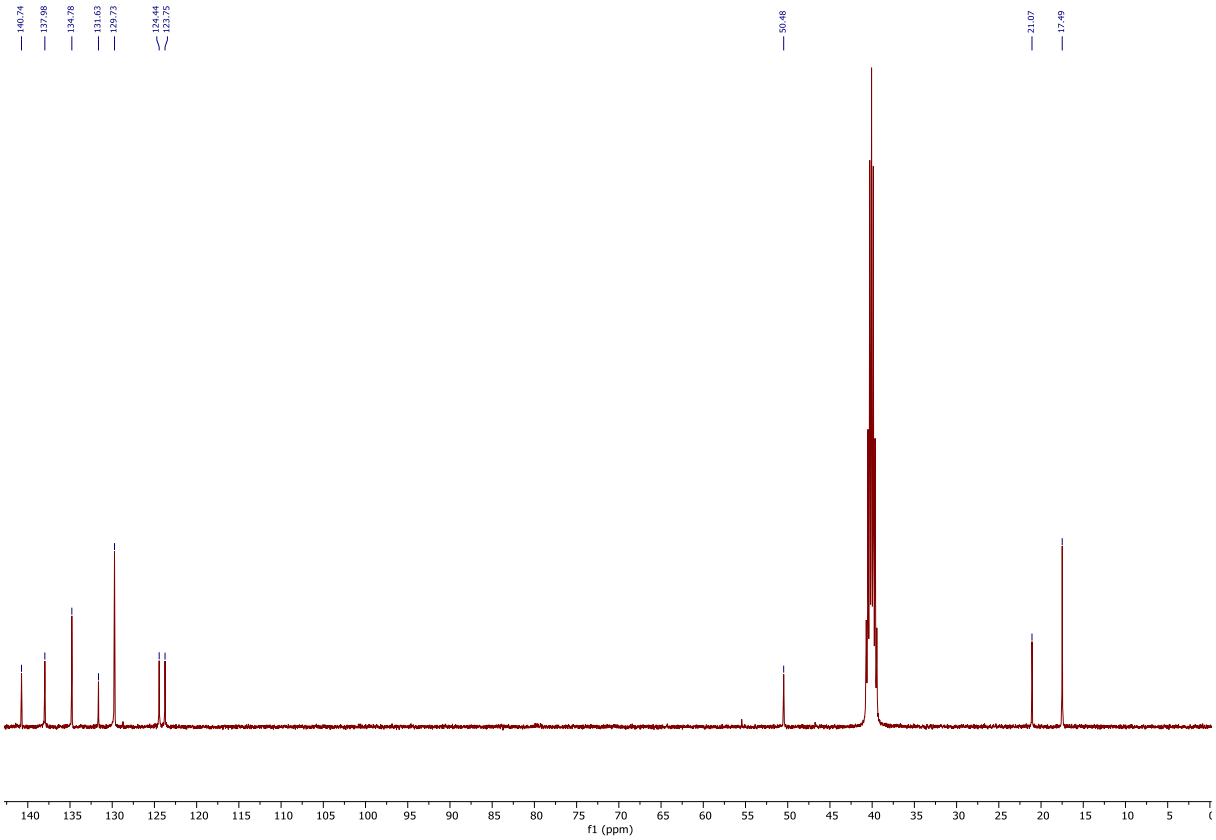
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ (ppm) 9.61 (s, 2H, H9), 8.14 (s, 2H, H7), 7.99 (s, 2H, H8), 7.15 (s, 4H, H3), 6.18 (s, 2H, H11), 5.09 (s, 4H, H10), 2.33 (s, 6H, H1), 2.02 (s, 12H, H5).

^{13}C NMR (101 MHz, DMSO-d_6): δ (ppm) 140.74 (C2), 137.98 (C9), 134.78 (C4, C6), 131.63 (C11), 129.73 (C3), 124.44 (C8), 123.75 (C7), 50.48 (C10), 21.07 (C1), 17.49 (C5).

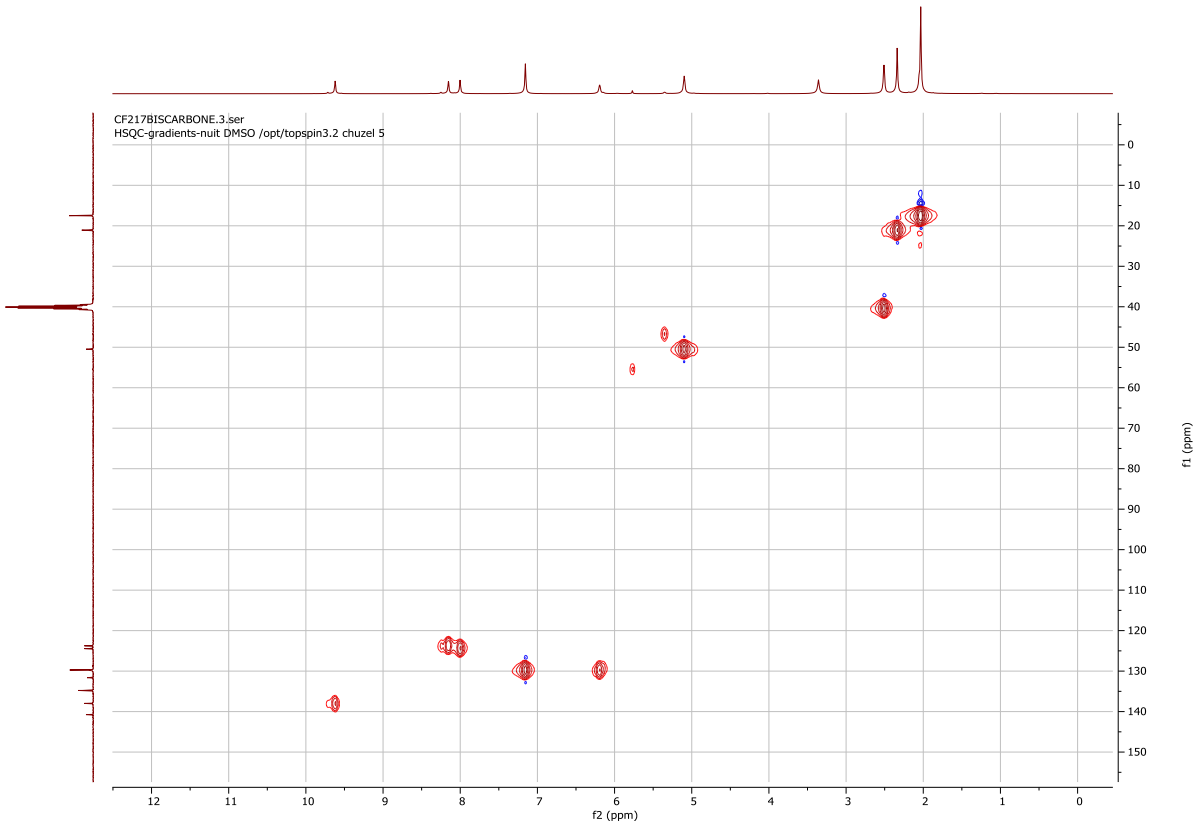
^{1}H NMR



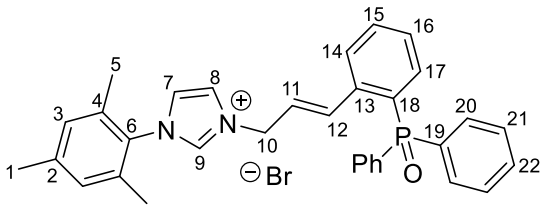
^{13}C NMR


140.74
137.98
134.78
131.63
129.73
124.44
123.75
50.48
21.07
17.49
f1 (ppm)

HSQC


CF217BISCARBONE.3.ser
HSQC-gradients-nuit DMSO /opt/topspin3.2 chuzel 5
f2 (ppm)
f1 (ppm)

Synthesis of compound 200



Synthesized with general protocol. Obtained as yellow solid, quantitative yield.

Melting point: **163 °C**

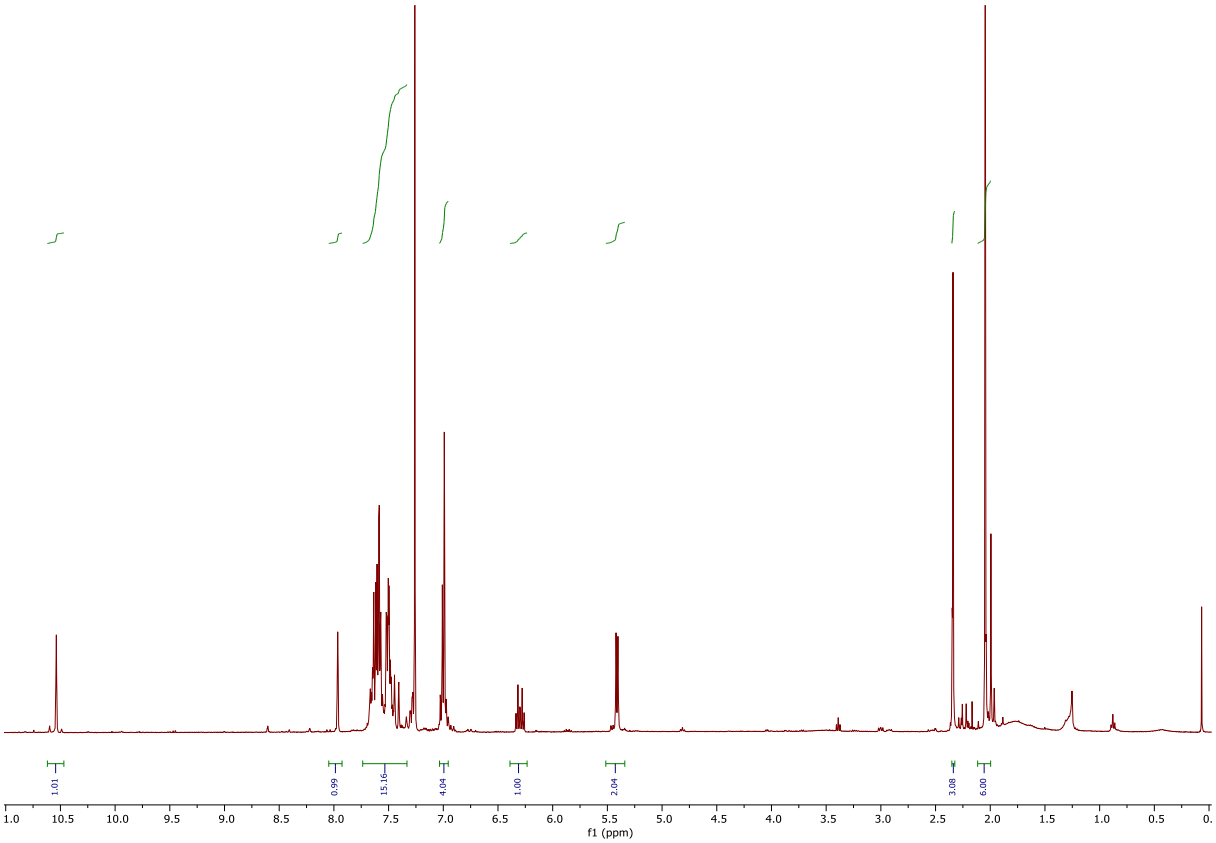
HRMS (ES, $[M]^+$) calcd for $[C_{66}H_{64}BrN_4O_2P_2]^+$: 1087.3681; found: 1087.3673

FT-IR (ATR) ν (cm^{-1}): 3404 ; 3053 ; 1546 ; 1437 ; 1183 ; 855 ; 722 ; 545.

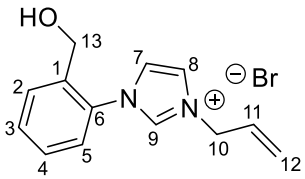
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) 10.54 (s, 1H, H9), 7.96 (t, ^4J = 1.7 Hz, 1H, H7), 7.74 – 7.34 (m, 15H, HAr), 7.10 – 6.90 (m, 4H, HAr), 6.30 (dt, ^3J = 15.5, 7.1 Hz, 1H, H11), 5.41 (d, ^3J = 7.1 Hz, 2H, H10), 2.34 (s, 3H, H1), 2.05 (s, 6H, H5).

^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) 141.30 (CAr), 137.71 (CAr), 137.65 (CAr), 134.29 (CAr), 133.43 (CAr), 133.30 (CAr), 132.90 (CAr), 132.87 (CAr), 132.85 (CAr), 132.35 (CAr), 132.32 (CAr), 132.01 (CAr), 131.91 (CAr), 131.80 (CAr), 130.46 (CAr), 129.89 (CAr), 128.92 (CAr), 128.80 (CAr), 128.70 (CAr), 128.61 (CAr), 127.93 (CAr), 127.80 (CAr), 124.49 (CAr), 122.83 (CAr), 51.89 (C10), 21.09 (C1), 17.71 (C5).

^{1}H NMR



Synthesis of compound 167



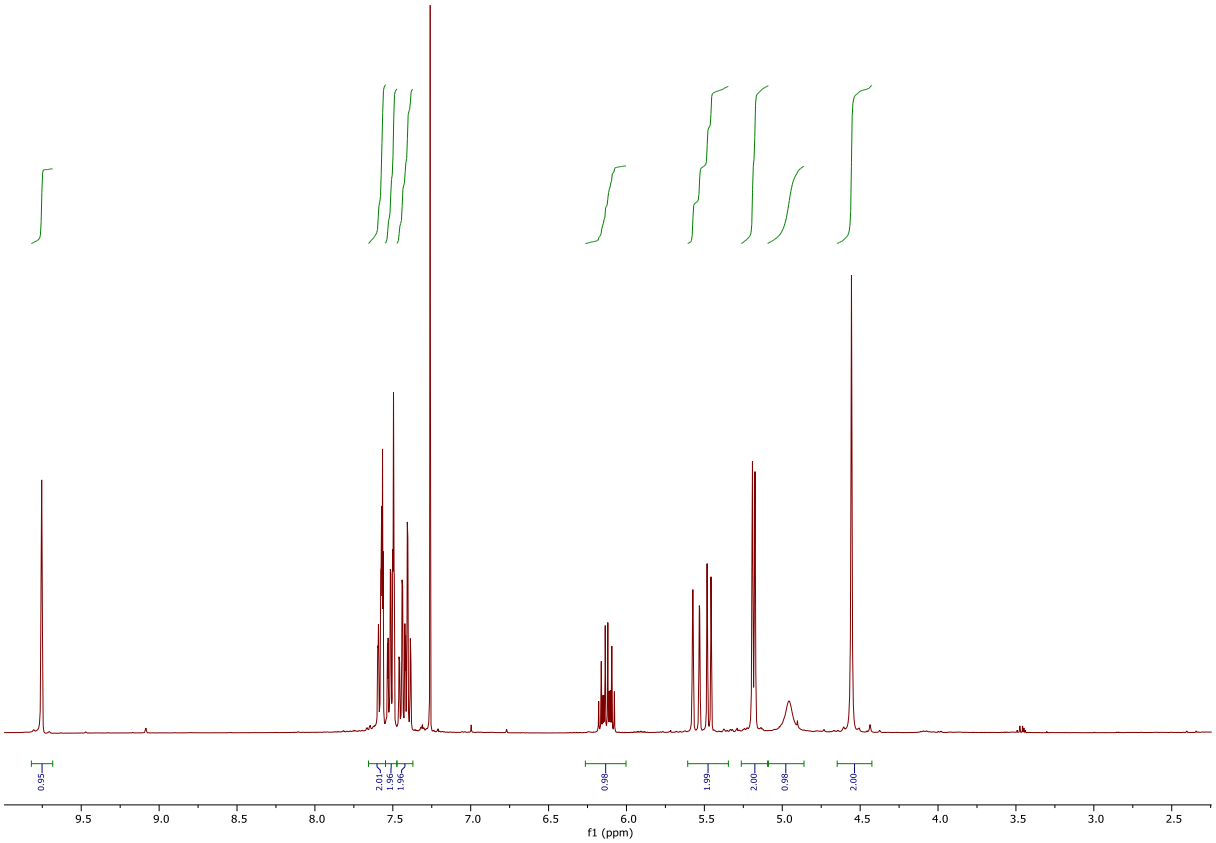
Synthesized with general protocol. Obtained as orange oil, quantitative yield.

HRMS (ES, [M]$^{+}$): not detected

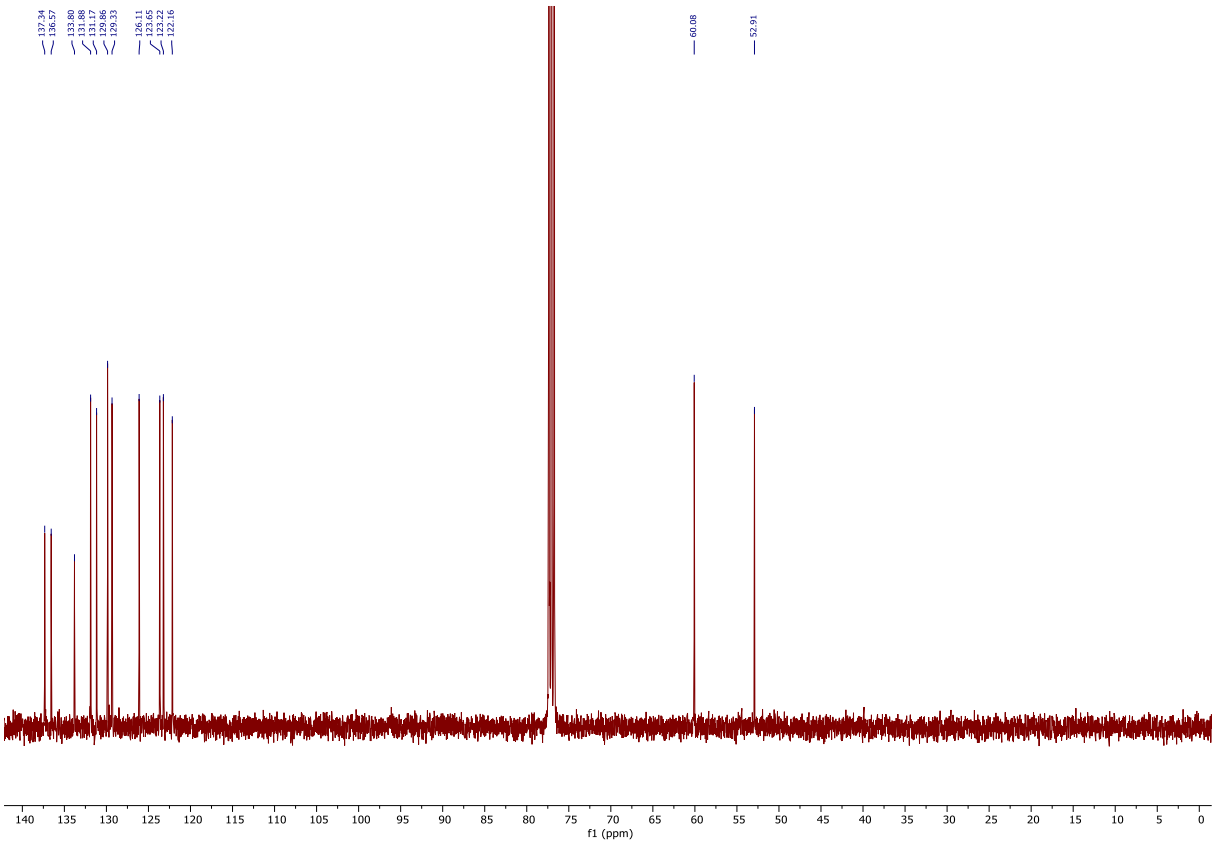
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) 9.75 (s, 1H, H9), 7.61 – 7.55 (m, 2H, HAr), 7.54 – 7.48 (m, 2H, HAr), 7.47 – 7.37 (m, 2H, HAr), 6.13 (ddt, ^{3}J = 16.8, 10.1, 6.6 Hz, 1H, H11), 5.55 (dd, ^{2}J = 17.1 Hz, ^{3}J = 1.3 Hz, 1H, H12), 5.47 (dd, ^{2}J = 10.2 Hz, ^{3}J = 1.0 Hz, 1H, H12'), 5.18 (dt, ^{3}J = 6.5, 1.3 Hz, 2H, H10), 4.93 (br s, 1H, OH), 4.56 (s, 2H, H13).

^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) 137.34 (C9), 136.57 (C6), 133.80 (C1), 131.88 (C2), 131.17 (C4), 129.86 (C11), 129.33 (C3), 126.11 (C7), 123.65 (C5), 123.22 (C12), 122.16 (C8), 60.08 (C13), 52.91 (C10).

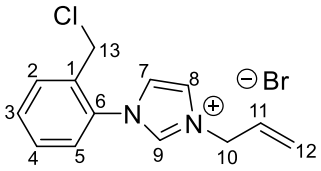
^{1}H NMR



^{13}C NMR



Synthesis of compound 169

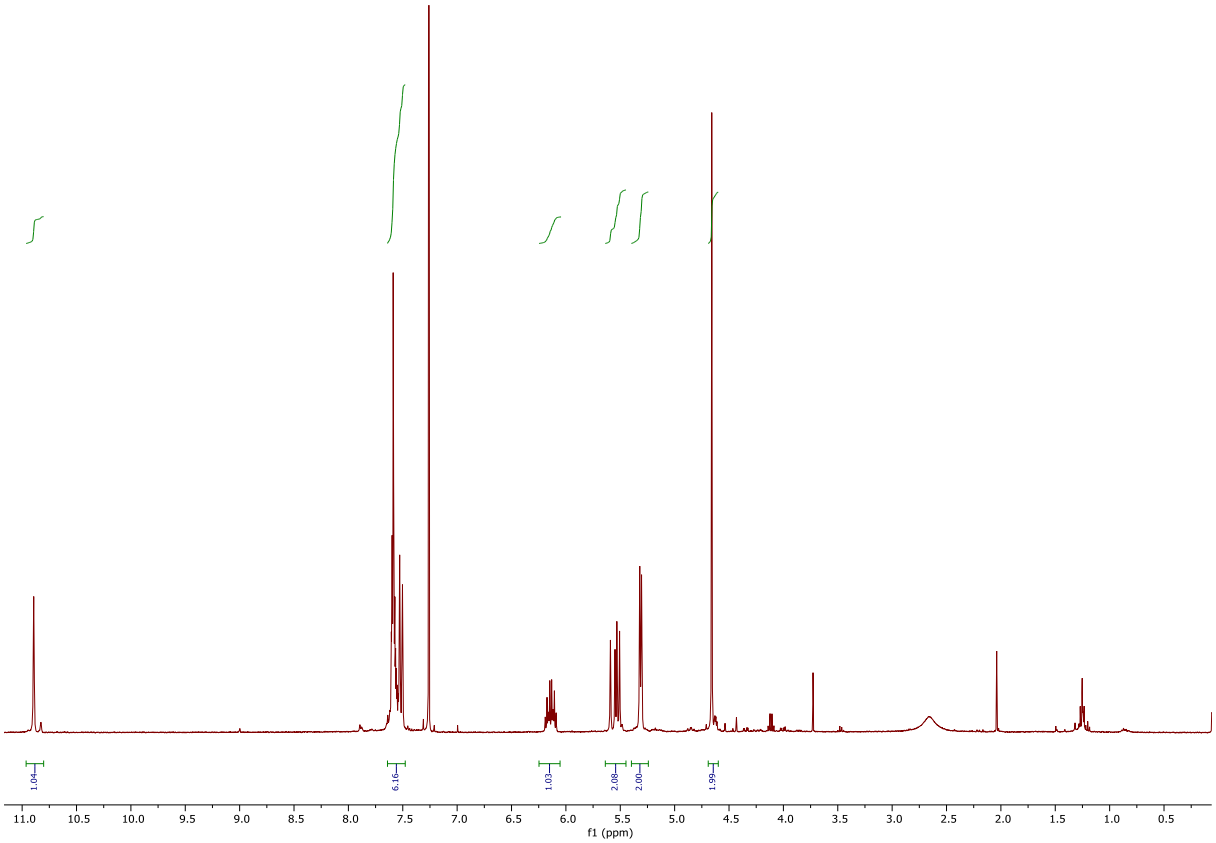


In a flask under argon atmosphere, containing imidazolium **167**, in DCE, was added thionyl chloride. The mixture was stirred at r.t. for 1 h, and next at reflux for 2 h. After this, petroleum ether was added into the media, until the desired salt precipitates. The flask was immersed in a ice bath, for a few minutes. The surfactant was removed, and the residue was washed again with pentane, and next evaporated to give the desired imidazolium salt as a brown oil (quantitative yield).

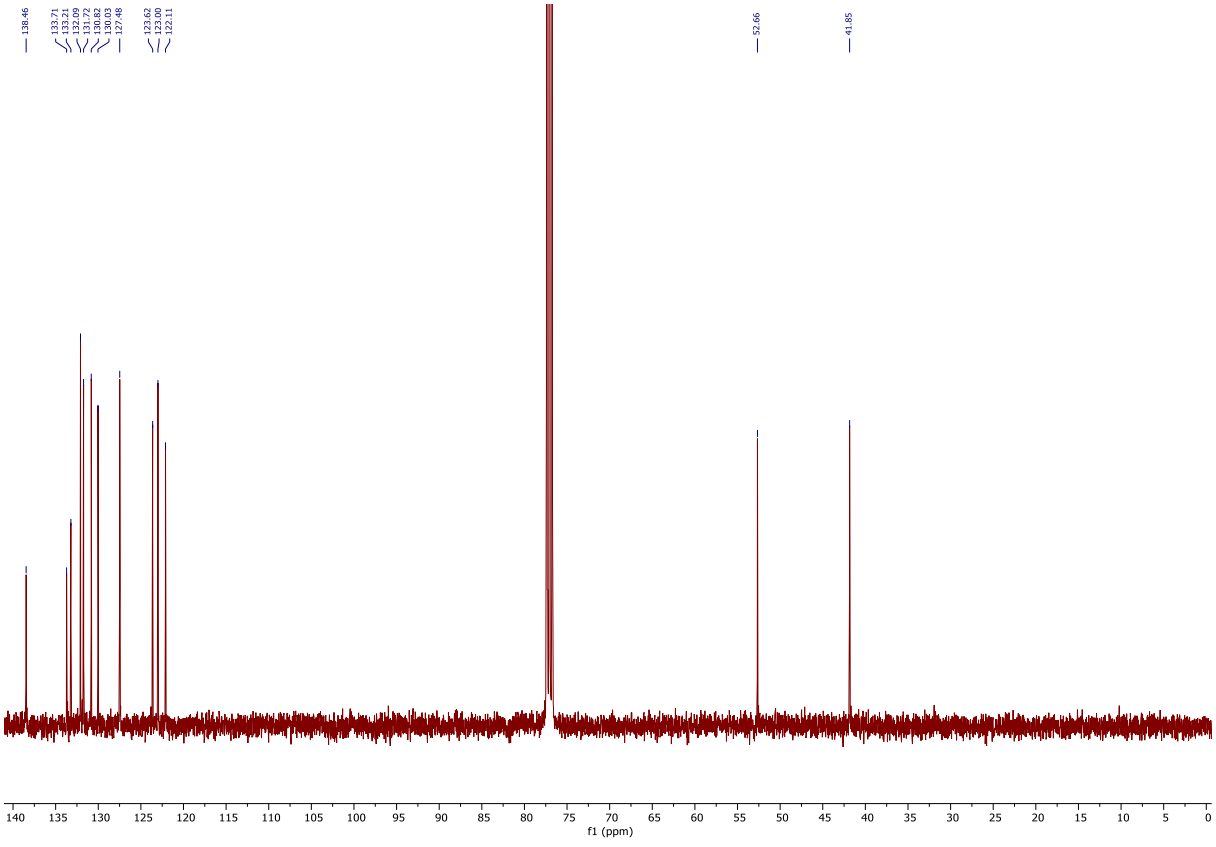
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) 10.90 (s, 1H, H9), 7.71 – 7.46 (m, 6H, HAr), 6.14 (ddt, ^{3}J = 16.6, 10.0, 6.5 Hz, 1H, H11), 5.70 – 5.40 (m, 2H, H12), 5.31 (d, 2H, ^{3}J = 6.5 Hz, H10), 4.66 (s, 2H, H13).

^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) 138.46 (C9), 133.71 (C6), 133.21 (C1), 132.09 (C4), 131.72 (C3), 130.82 (C2), 130.03 (C11), 127.48 (C7), 123.62 (C8), 123.00 (C12), 122.11 (C5), 52.66 (C10), 41.85 (C13).

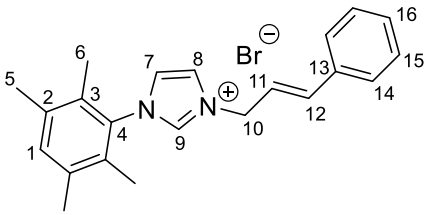
^{1}H NMR



^{13}C NMR



Synthesis of compound 67



Synthesized with general protocol. Obtained as brown solid, quantitative yield.

Melting point: **153 °C**

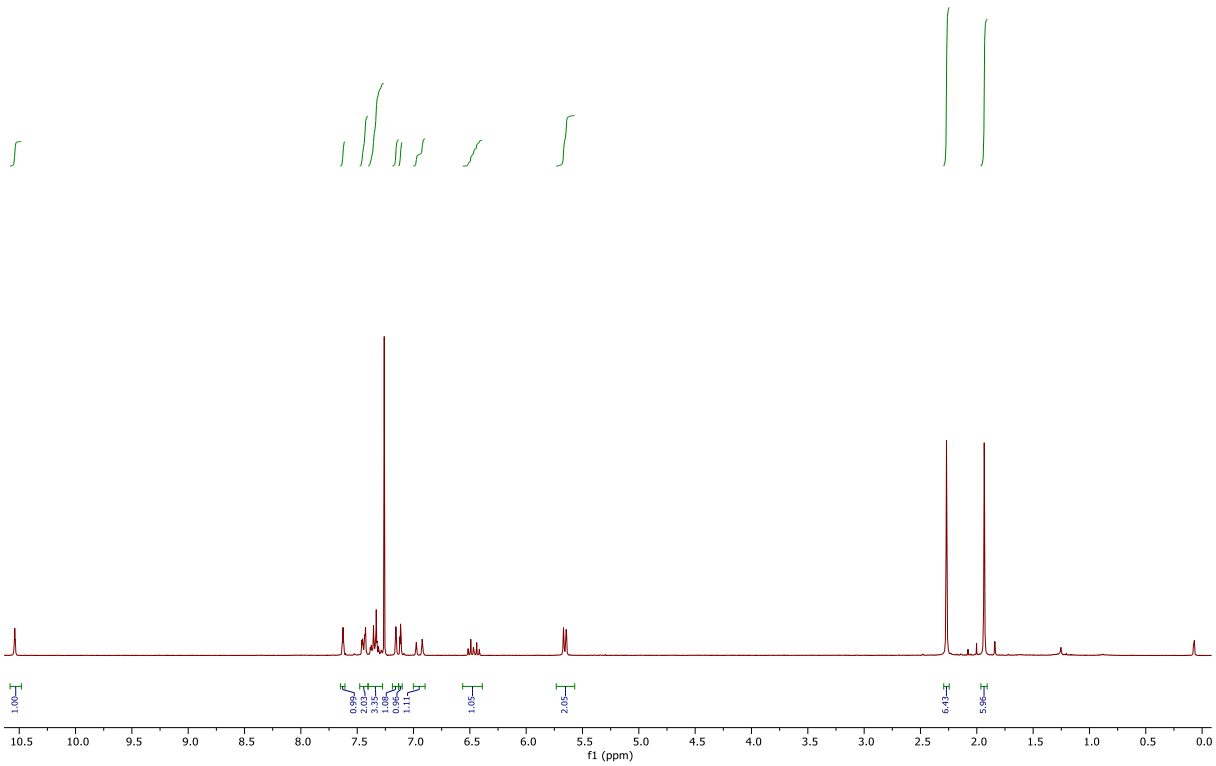
HRMS (ES, $[M]^+$) calcd for [$C_{22}H_{25}N_2$**]$^+$:** 317.2012; found: 317.2013

FT-IR (ATR) ν (cm^{-1}): 3405 ; 3054 ; 2943 ; 1543 ; 1446 ; 1138 ; 958 ; 729 ; 632 ; 492.

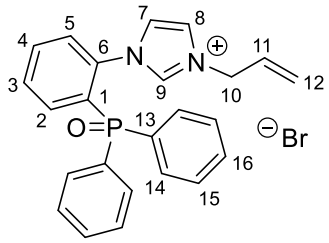
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) : δ (ppm) 10.54 (s, 1H, H9), 7.63 (m, 1H, HAr), 7.47-7.40 (m, 2H, HAr), 7.40-7.27 (m, 3H, HAr), 7.16 (br s, 1H, HAr), 7.12 (m, 1H, HAr), 6.95 (d, ^3J = 15.7 Hz, 1H, H12), 6.46 (dt, ^3J = 22.63, 7.24 Hz, 1H, H11), 5.66 (d, ^3J = 7.17 Hz, 2H, H10), 2.27 (s, 6H, H5), 1.93 (s, 6H, H6).

^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$) : δ (ppm) 138.02 (C9 and C12), 135.74 (C2 or C3), 135.16 (C4), 134.07 (C1), 133.23 (C13), 130.34 (C2 or C3), 128.89 (C16), 128.76 (C14 or C15), 127.02 (C14 or C15), 123.22 (C7), 122.38 (C8), 120.67 (C11), 52.30 (C10), 19.87 (C5), 14.47 (C6).

^{1}H NMR



Synthesis of compound 150



Synthesized with general protocol. Obtained as yellow solid, quantitative yield.

Melting point: 195 °C

HRMS (ES, [M]$^{+}$) calcd for [$C_{24}H_{22}N_2OP$]$^{+}$: 385.1464; found: 385.1462

FT-IR (ATR) ν (cm^{-1}): 3376 ; 3088 ; 1547 ; 1437 ; 1195 ; 1106 ; 955 ; 699 ; 538.

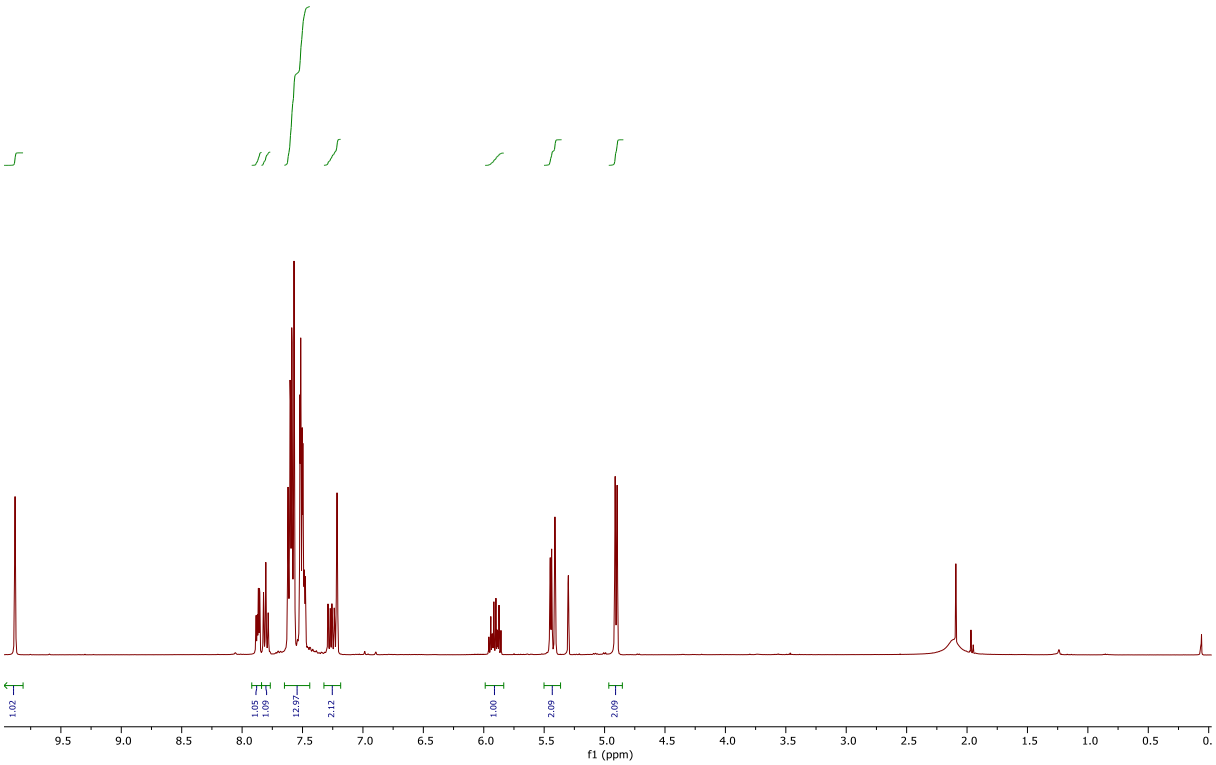
^{1}H NMR (400 MHz, CD_2Cl_2): δ (ppm) 9.88 (s, 1H, H9), 7.87 (m, 1 H, HAr), 7.80 (m, 1H, HAr), 7.65 – 7.46 (m, 13H, HAr), 7.26 (m, 1H, HAr), 7.21 (t, ^{4}J = 1.8 Hz, 1H, H7), 5.91 (ddt, ^{3}J = 16.6, 10.0, 6.5 Hz, 1H, H11), 5.51 – 5.37 (m, 2H, H12), 4.91 (d, ^{3}J = 6.5 Hz, 2H, H10).

^{13}C NMR (101 MHz, CD_2Cl_2): δ (ppm) 138.38 (C9), 137.53 (d, $^{2}J_{C\text{-}P}$ = 3 Hz, C6), 134.71 (d, $^{2}J_{C\text{-}P}$ = 9.61 Hz, C2), 134.24 (d, $^{4}J_{C\text{-}P}$ = 1.85 Hz, C4), 132.73 (d, $^{4}J_{C\text{-}P}$ = 2.83 Hz, C16), 131.49 (d, $^{2}J_{C\text{-}P}$ = 11.86 Hz, C14), 130.92 (d, $^{1}J_{C\text{-}P}$ = 12.3 Hz, C1), 130.87 (d, $^{2}J_{C\text{-}P}$ = 11.30 Hz, C3),

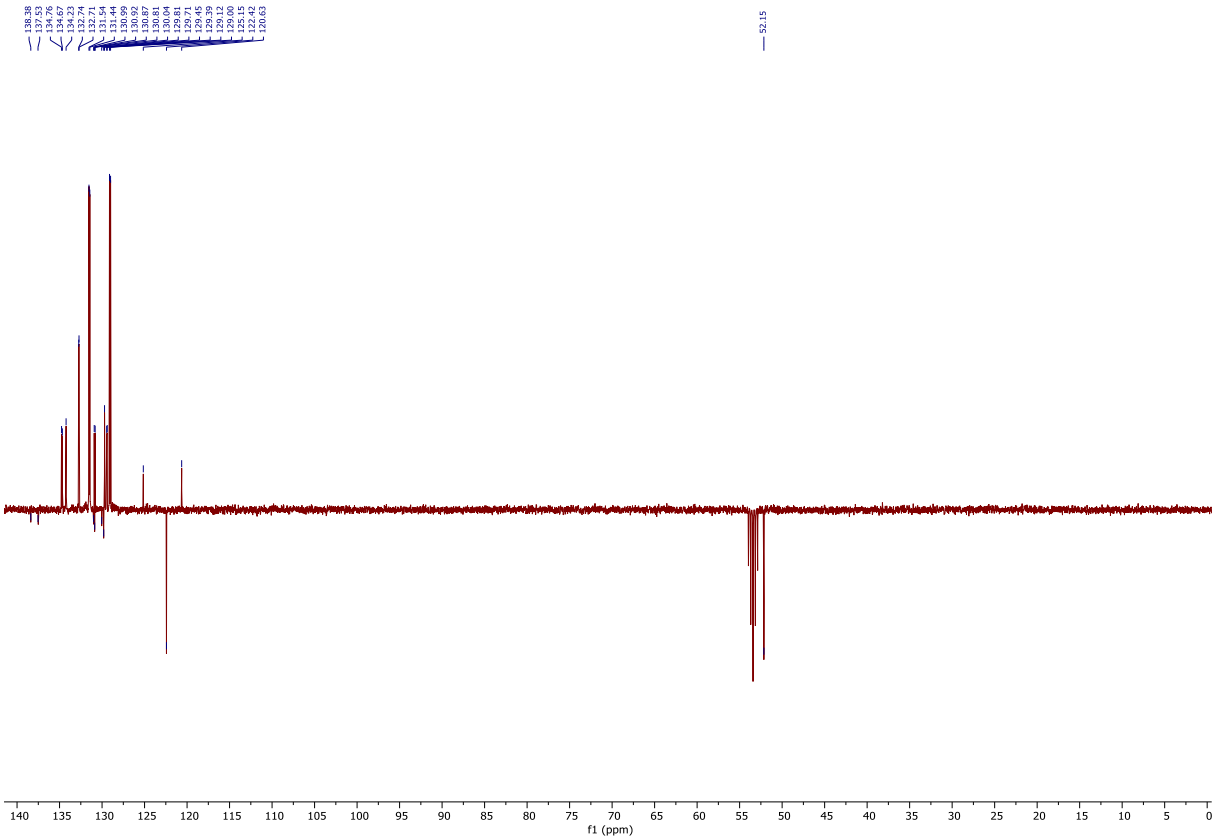
129.90 (d, $^{1}J_{C\text{-}P}$ = 23.68 Hz, C13), 129.71 (C11), 129.42 (d, $^{3}J_{C\text{-}P}$ = 6.07 Hz, C5), 129.06 (d, $^{3}J_{C\text{-}P}$ = 12.3 Hz, C15), 125.15 (C8), 122.42 (C12), 120.63 (C7), 52.15 (C10).

^{31}P NMR (162 MHz, CD_2Cl_2): δ (ppm) 26.73.

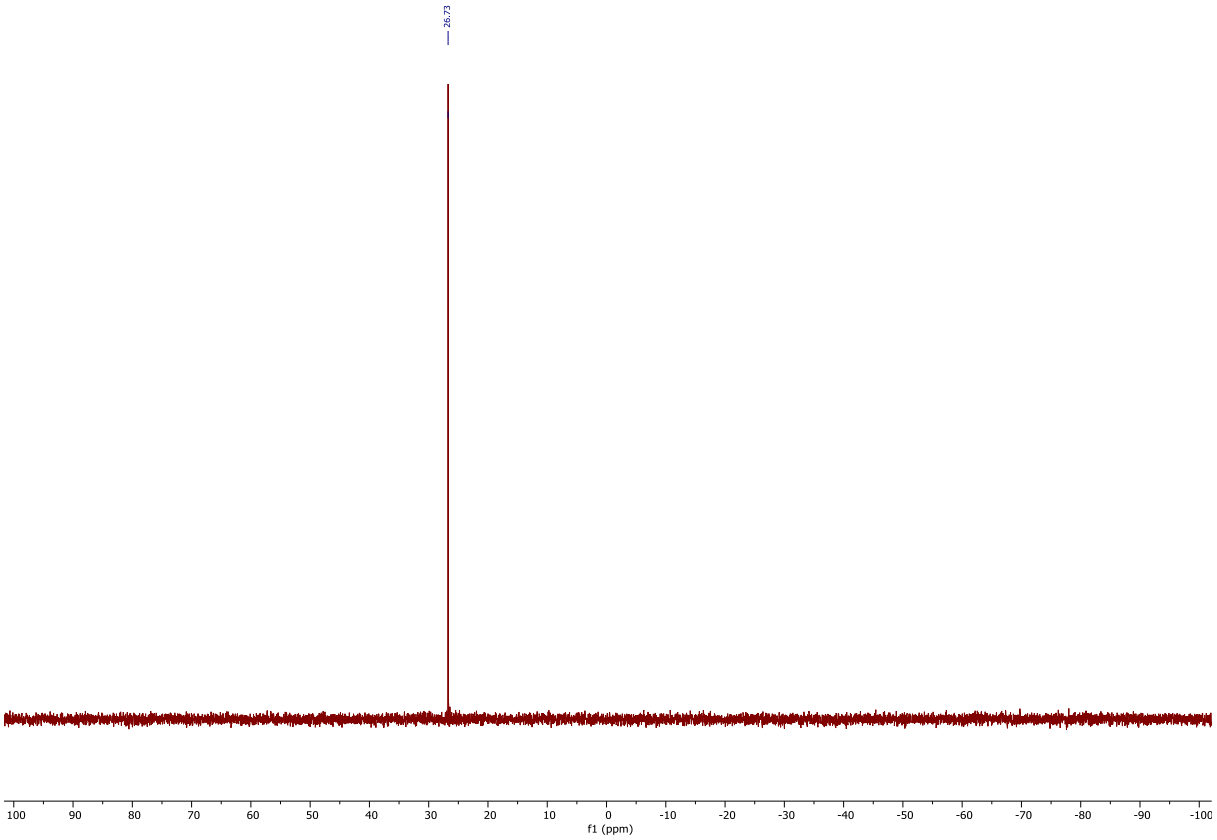
^{1}H NMR



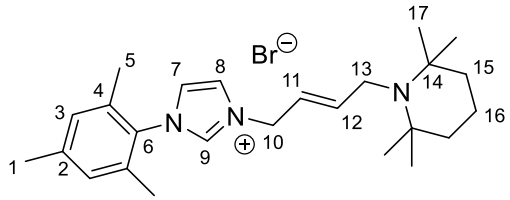
^{13}C NMR



^{31}P NMR



Synthesis of compound 213a



Synthesized with general protocol. Obtained as red moss, quantitative yield.

Melting point: 125 °C

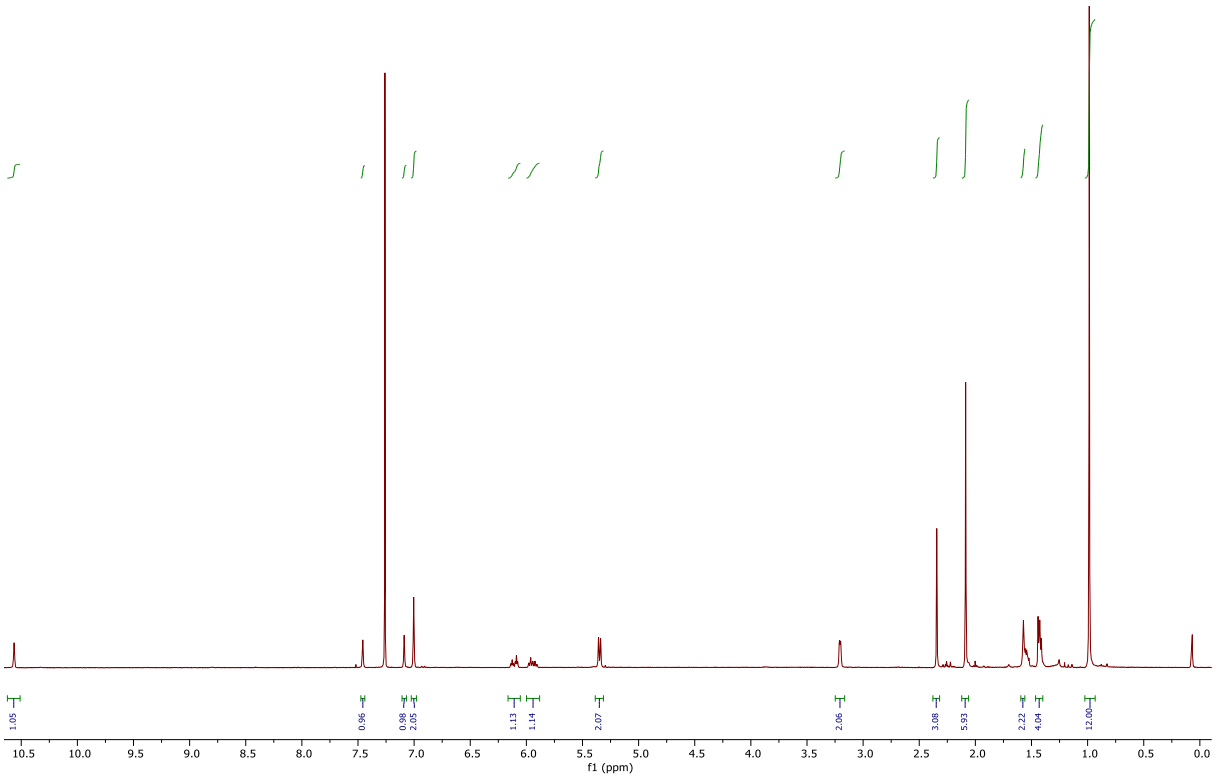
HRMS (ES, $[M]^+$) calcd for $[C_{25}H_{38}N_3]^+$: 380.3060; found: 380.3061

FT-IR (ATR) ν (cm^{-1}): 3414 ; 2927 ; 2630 ; 2175 ; 2017 ; 1547 ; 1461 ; 1200 ; 854 ; 669 ; 578 ; 402.

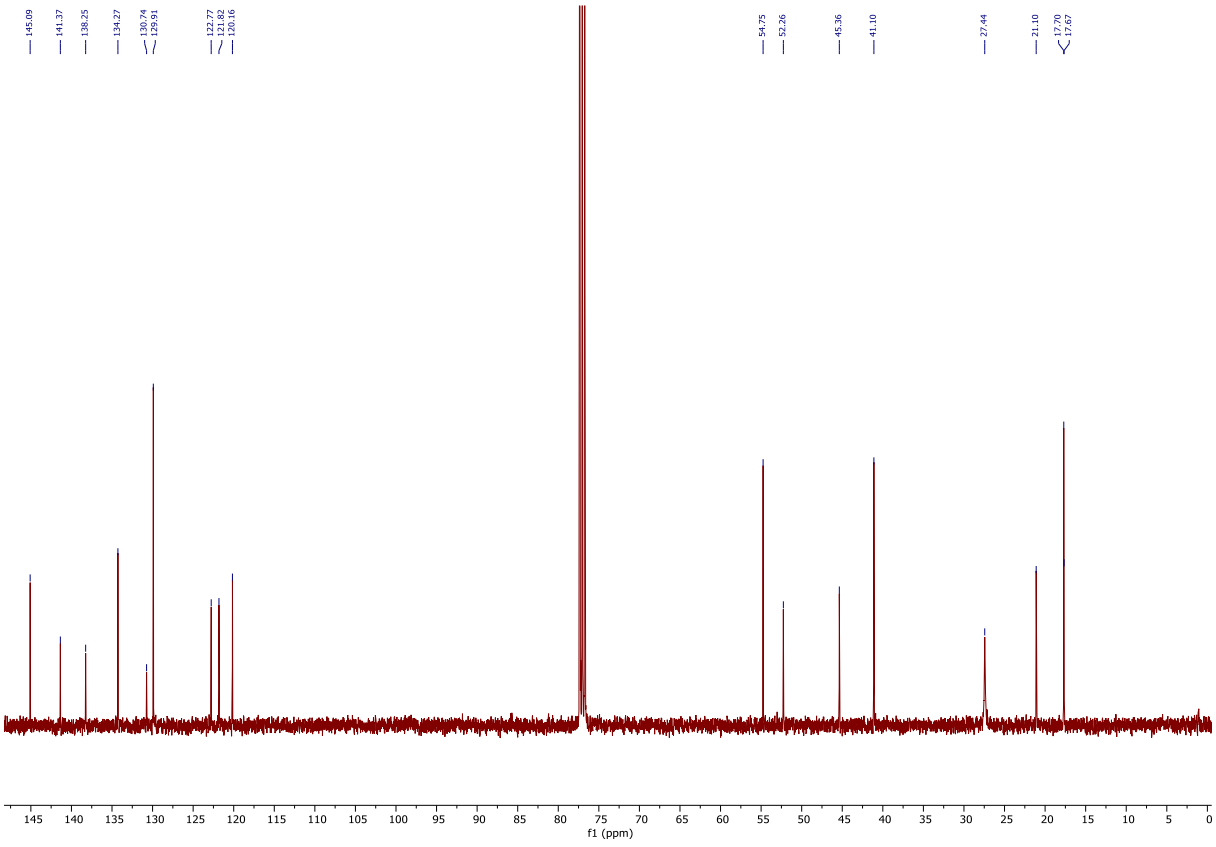
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) 10.56 (s, 1H, H9), 7.46 (t, ^4J = 1.47 Hz, 1H, H7), 7.09 (t, ^4J = 1.68 Hz, 1H, H8), 7.00 (s, 2H, H3), 6.11 (dt, ^3J = 15 Hz, 4.5 Hz, 1H, H12), 5.94 (dt, ^3J = 15 Hz, 7 Hz, 1H, H11), 5.35 (d, ^3J = 7 Hz, 2H, H10), 3.20 (d, ^3J = 4 Hz, 2H, H13), 2.34 (s, 3H, H1), 2.09 (s, 6H, H5), 1.61-1.51 (m, 2H, H16), 1.47-1.37 (m, 4H, H15), 0.99 (s, 12H, H17).

^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) 145.09 (C9), 141.37 (C6), 138.25 (C12), 134.27 (C4), 130.74 (C2), 129.91 (C3), 122.77 (C7), 121.82 (C11), 120.16 (C8), 54.75 (C10), 52.26 (C14), 45.36 (C13), 41.10 (C15), 27.44 (C17), 21.10 (C1), 17.70 (C5), 17.67 (C16).

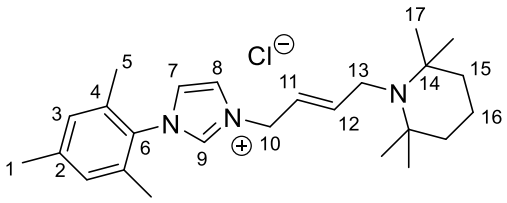
^{1}H NMR



^{13}C NMR



Synthesis of compound 213b



Synthesized with general protocol. Obtained as brown oil, quantitative yield.

Same spectra as compound **212a**.

HRMS (ES, $[M]^+$) calcd for $[C_{25}H_{38}N_3]^+$: 380.3060; found: 380.3060

FT-IR (ATR) ν (cm^{-1}): 3384 ; 2925 ; 2469 ; 1546 ; 1460 ; 1379 ; 1200 ; 976 ; 853 ; 670 ; 579.

Synthesis of NHC Boranes

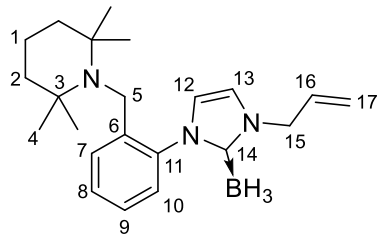
General Protocol A:

A solution of sodium bis-(trimethylsilyl) amide (1M in THF) (1.0 eq, 1.6 mmol) was added to a suspension of the appropriate imidazolium salt (1.0 eq, 1.6 mmol) in THF (10.0 mL) at -78 °C for 1 hour, then a solution of BH_3·THF (1M in THF) (1.0 eq, 1.6 mmol) was added at the same temperature. The resulting yellow mixture was stirred at -78 °C to room temperature for 18 hours, and then the solvent was evaporated. The crude product was dissolved in a small amount of dichloromethane and eluted over a chromatography column (basic alumina or silica gel) to afford the desired NHC borane as pure product.

General Protocol B:

In a glovebox, in a Schlenck containing imidazolium salt (1 eq, 1.1 mmol), in toluene (19 mL), was added KHMDS or NaHMDS (1.4 eq, 1.5 mmol). The mixture was stirred at r.t. for 45 min. Then trimethylamine borane (1.3 eq, 1.4 mmol) was added into the media, and the mixture was heated at 90 °C for 45 min. Solvent was then evaporated, and the crude product was dissolved in a small amount of dichloromethane or pentane and purified by flash chromatography column (basic alumina or silica gel) to afford the desired NHC borane.

Synthesis of compound 180



Synthesized with general protocol A. Purified by flash chromatography on basic alumina (pentane/DCM 7:3 to 100% DCM). Obtained as white solid, 44% yield.

Melting point: 146 °C

Rf = 0.22 on basic alumina (PE/DCM 7:3)

FT-IR (ATR) ν (cm^{-1}): 3132 ; 2926 ; 2280 ; 1461 ; 1259 ; 1132 ; 919 ; 769.

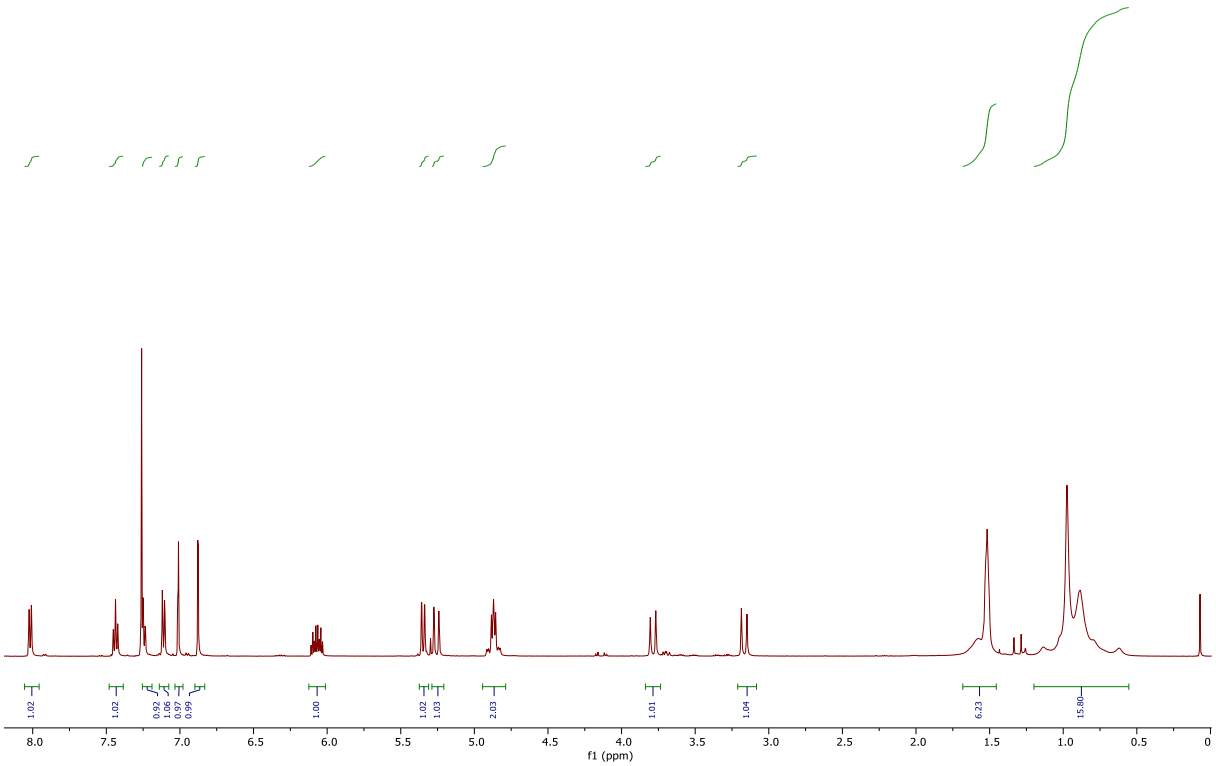
HRMS (ES, $[M]^+$) calcd for $[C_{22}H_{35}BN_3]^+$: 352.2923; found: 352.2918

^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) 8.02 (dd, ^3J = 7.9 Hz, ^4J = 1.4 Hz, 1H, H7), 7.44 (td, ^3J = 7.6 Hz, ^4J = 1.4 Hz, 1H, H9), 7.24 (td, ^3J = 7.4, ^4J = 1.6 Hz, 1H, H8), 7.11 (dd, ^3J = 7.8 Hz, ^4J = 1.3 Hz, 1H, H10), 7.01 (d, ^3J = 1.9 Hz, 1H, H12), 6.88 (d, ^3J = 2.0 Hz, 1H, H13), 6.07 (ddt, ^3J = 16.3, 10.2, 5.8 Hz, 1H, H16), 5.35 (dq, ^2J = 10.2 Hz, ^3J = 1.3 Hz, 1H, H17), 5.26 (dd, ^2J = 17.1 Hz, ^3J = 1.5 Hz, 1H, H17'), 4.87 (d, ^3J = 8.7 Hz, 2H, H15), 3.79 (d, ^2J = 18.8 Hz, 1H, H5), 3.17 (d, ^2J = 18.8 Hz, 1H, H5'), 1.57 (br s, 2H, H1), 1.55 – 1.45 (m, 4H, H2), 1.20 – 0.55 (m, 15H, H4 + BH_3).

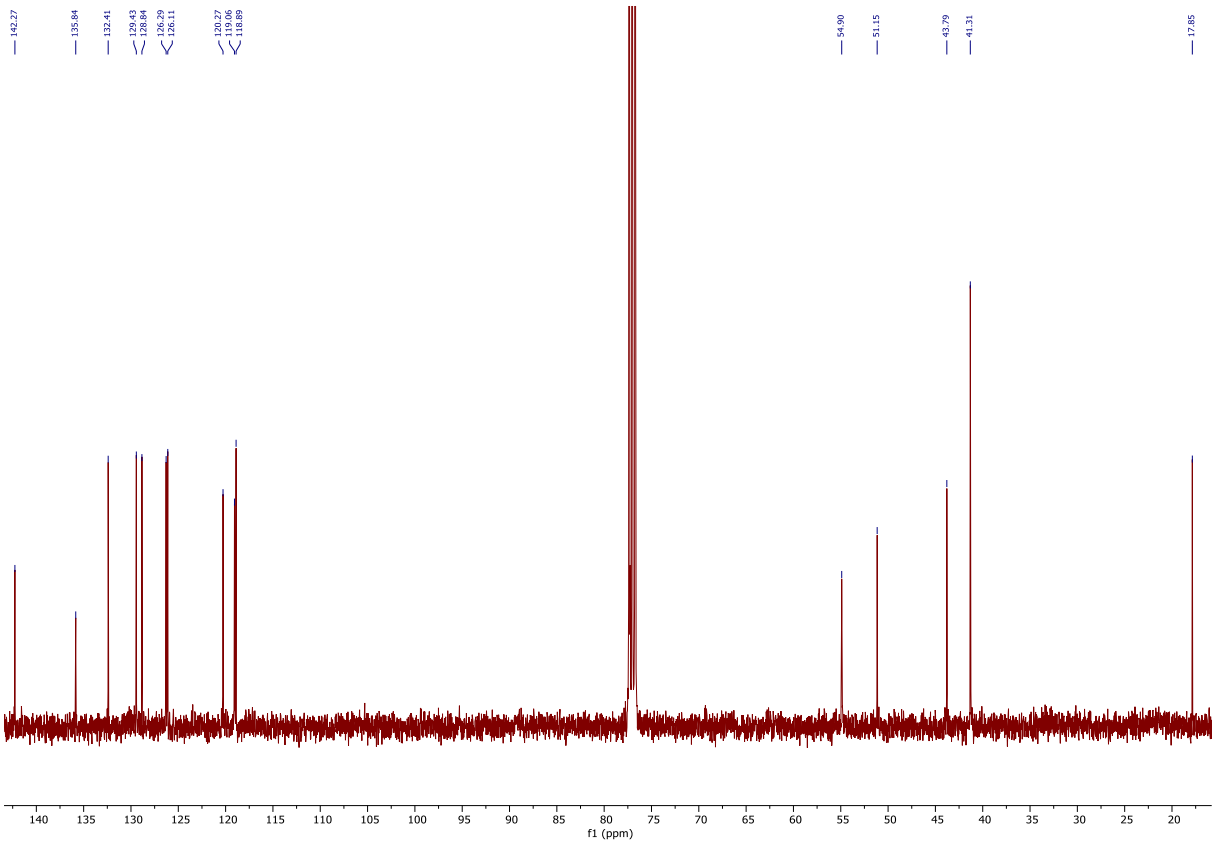
^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) 142.27 (C11), 135.84 (C6), 132.41 (C16), 129.43 (C7), 128.84 (C9), 126.29 (C10), 126.11 (C8), 120.27 (C13), 119.06 (C12), 118.89 (C17), 54.90 (C3), 51.15 (C15), 43.79 (C5), 41.31 (C2), 33.61 (HSQC, C4), 21.45 (HSQC, C4), 17.85 (C1), C9 is not observed.

^{11}B NMR (160 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) -36.96 (q, $^1J_{B-H}$ = 87.5 Hz).

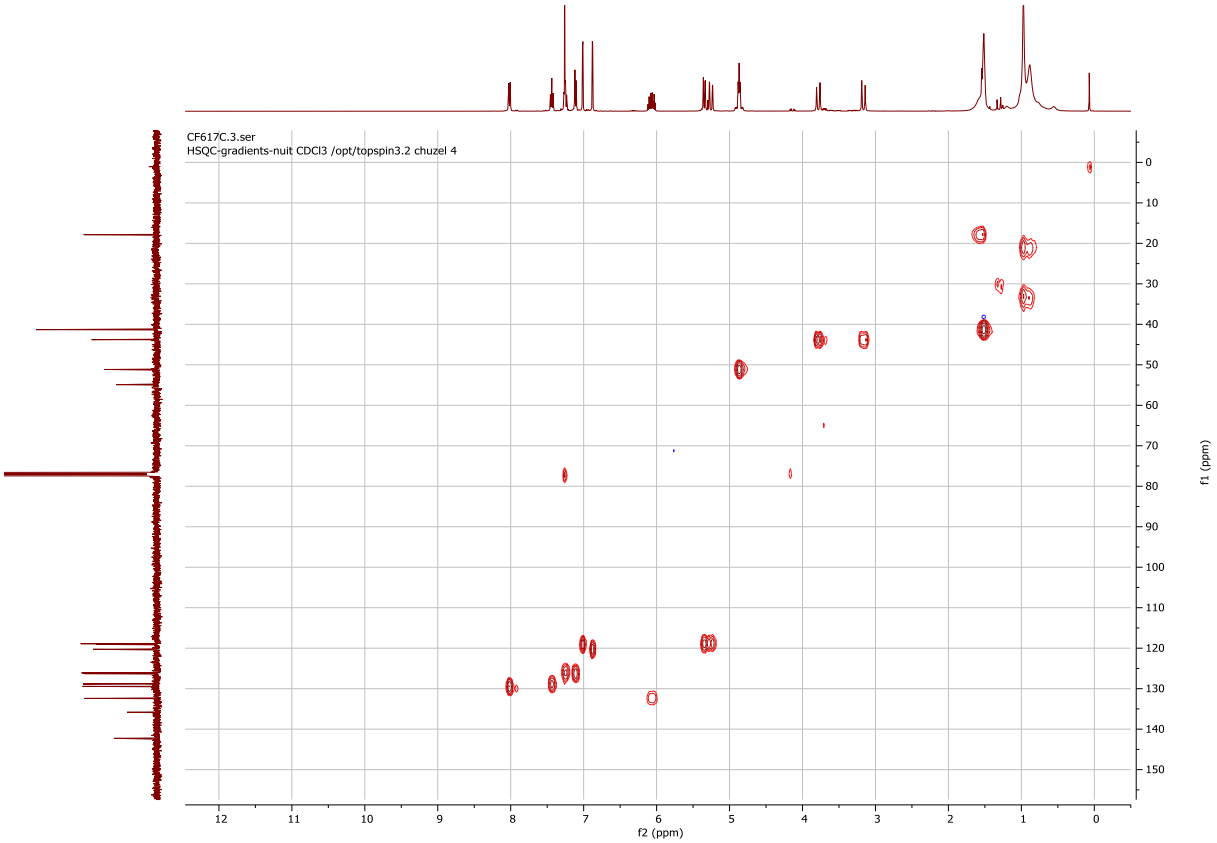
^{1}H NMR



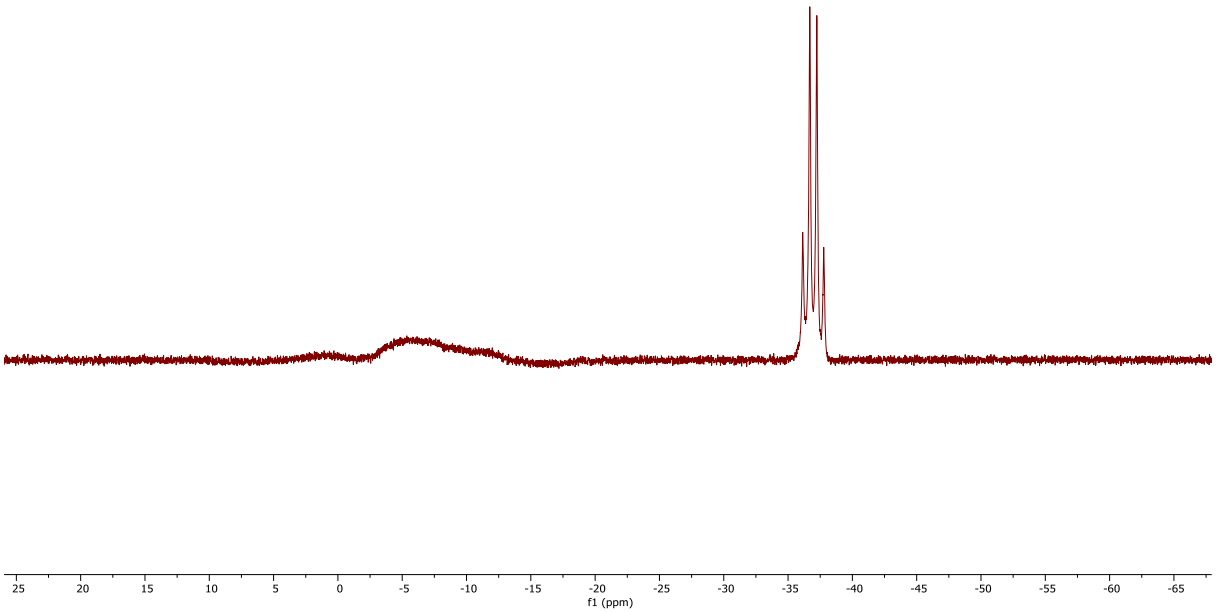
^{13}C NMR



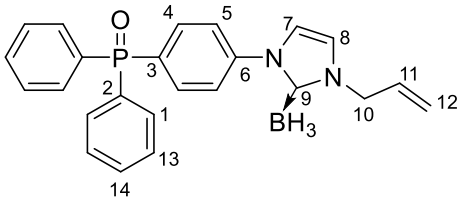
HSQC


CF617C.3.ser
HSQC-gradients-nuit CDCl3 /opt/topspin3.2 chuzel 4
f2 (ppm)
f1 (ppm)

^{11}B NMR


f1 (ppm)

Synthesis of compound 160



Synthesized with general protocol A. Purified by flash chromatography on basic alumina (pentane/DCM 7:3 to 100% DCM). Obtained as white solid, 34% yield.

Melting point: 195 °C

Rf = 0.11 on basic alumina (PE/DCM 7:3)

FT-IR (ATR) ν (cm^{-1}): 3405 ; 3057 ; 2924 ; 2292 ; 1996 ; 1900 ; 1818 ; 1599 ; 1436 ; 1119 ; 997 ; 696 ; 552.

HRMS (ES, $[M+Na]^+$) calcd for $[C_{24}H_{24}BN_2OPNa]^+$: 421.1616; found: 421.1615

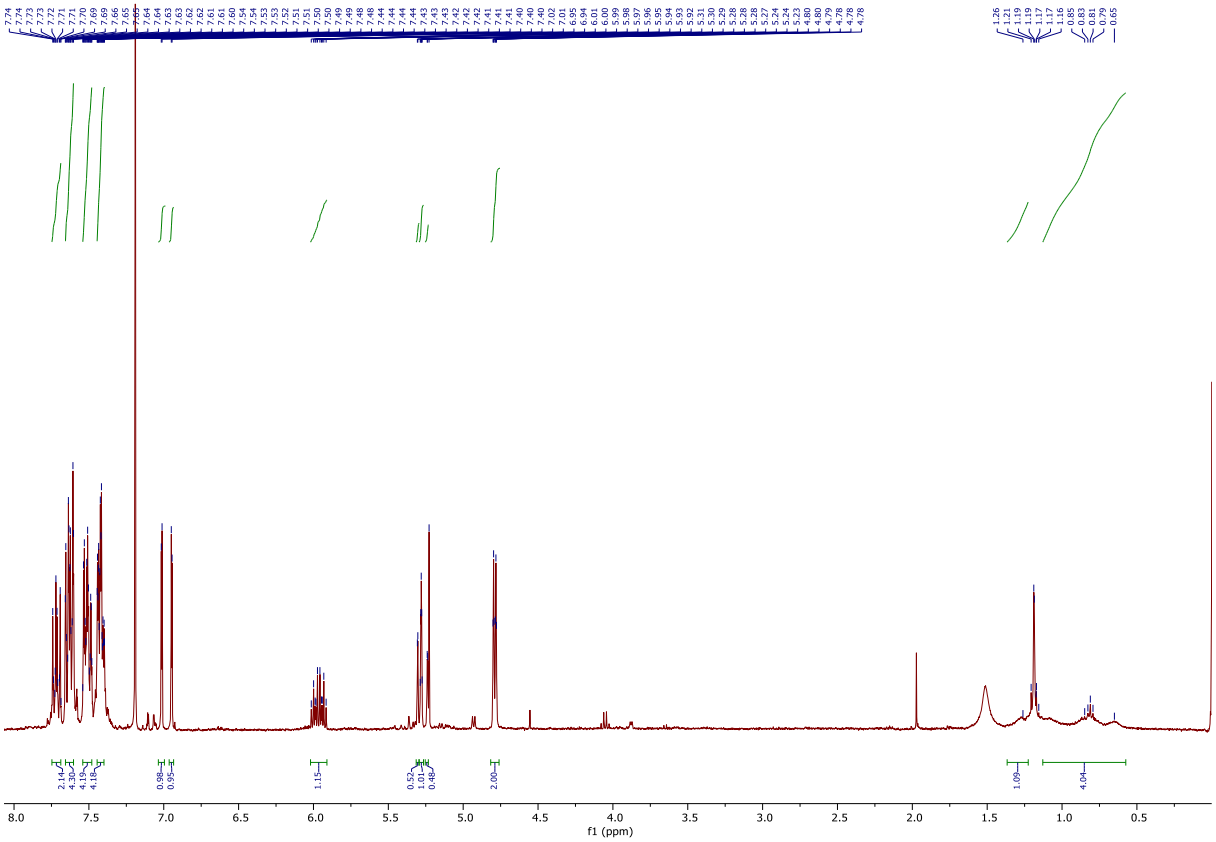
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) 7.75 – 7.67 (m, 2H, H4), 7.67 – 7.59 (m, 4H, H1), 7.55 – 7.47 (m, 4H, H5, H18, H14), 7.45 – 7.39 (m, 4H, H13), 7.01 (d, ^3J = 2.1 Hz, 1H, H7), 6.95 (d, ^3J = 2.1 Hz, 1H, H8), 5.97 (ddt, ^3J = 16.6, 10.2, 6.2 Hz, 1H, H11), 5.33 – 5.20 (m, 2H, H12), 4.79 (dt, ^3J = 6.2 Hz, ^4J = 1.4 Hz, 2H, H10), 1.35 – 0.58 (m, 3H, BH_3).

^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) 141.41 (d, $^4J_{C\text{-}P}$ = 3 Hz, C6), 133.90 (C2), 132.90 (d, $^2J_{C\text{-}P}$ = 9.71 Hz, C4), 132.88 (C2), 132.22 (d, $^4J_{C\text{-}P}$ = 3 Hz, C14), 132.12 (d, $^2J_{C\text{-}P}$ = 10.05 Hz, C1), 131.90 (C11), 130.94 (d, $^1J_{C\text{-}P}$ = 111.86 Hz, C3), 128.69 (d, $^3J_{C\text{-}P}$ = 12.3 Hz, C13), 126.05 (d, $^3J_{C\text{-}P}$ = 12.3 Hz, C5), 120.16 (C8), 119.88 (C12), 119.60 (C7), 51.48 (C10). (C9 not observed).

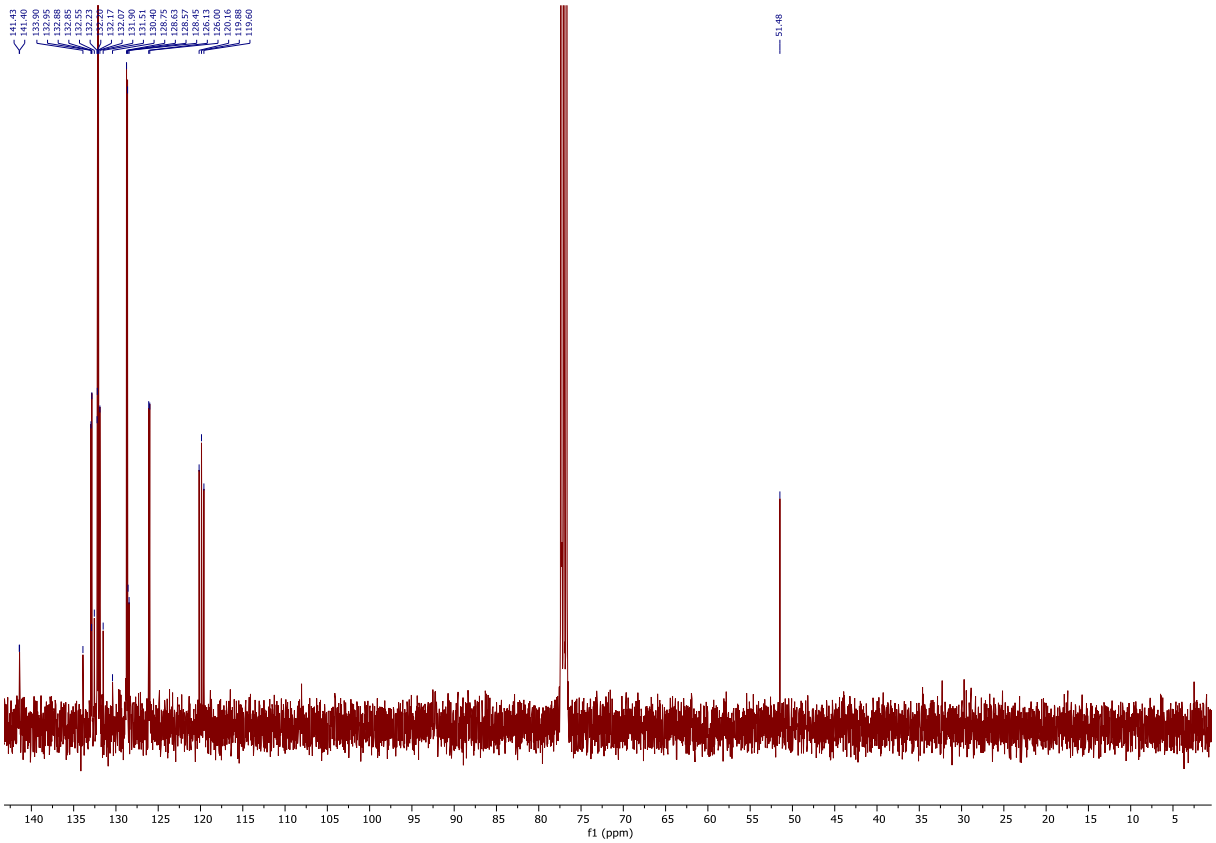
^{11}B NMR (128 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) -36.00 (q, $^1J_{B\text{-}H}$ = 87.5 Hz).

^{31}P NMR (162 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) 28.32.

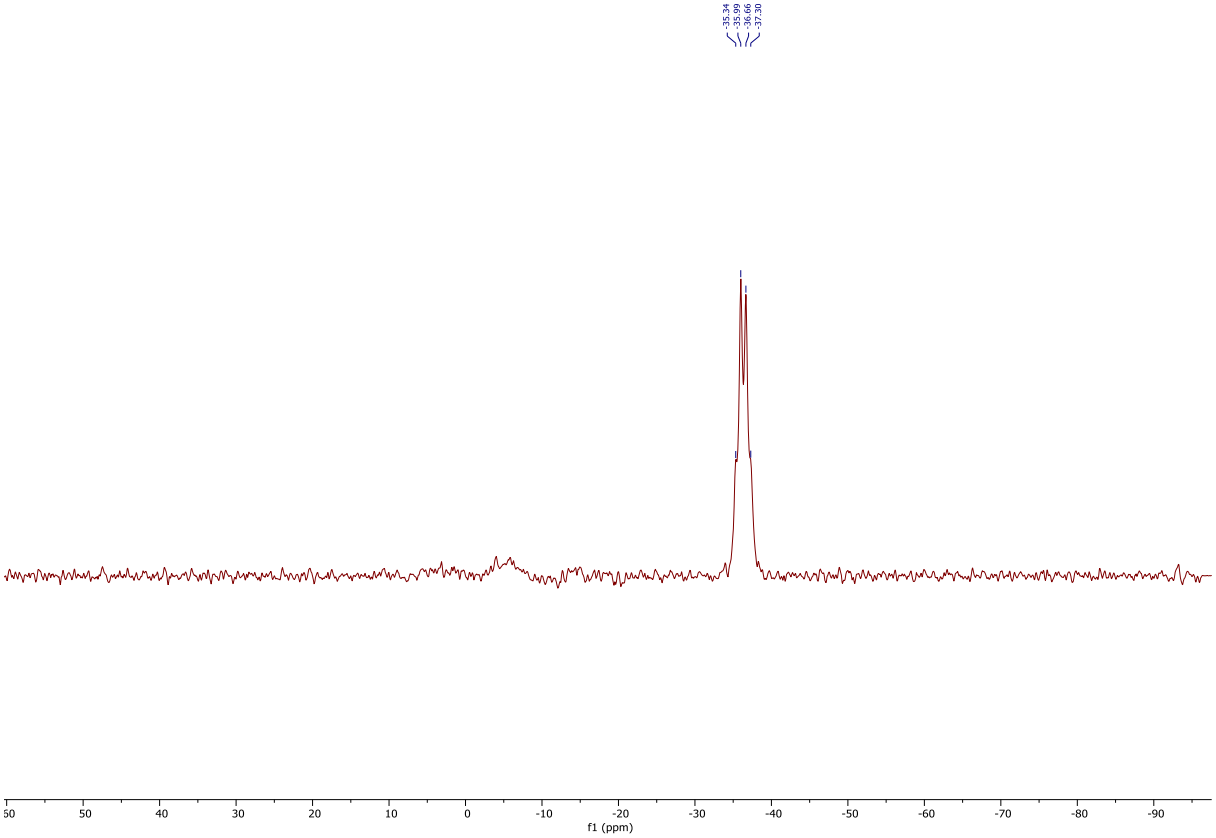
^{1}H NMR



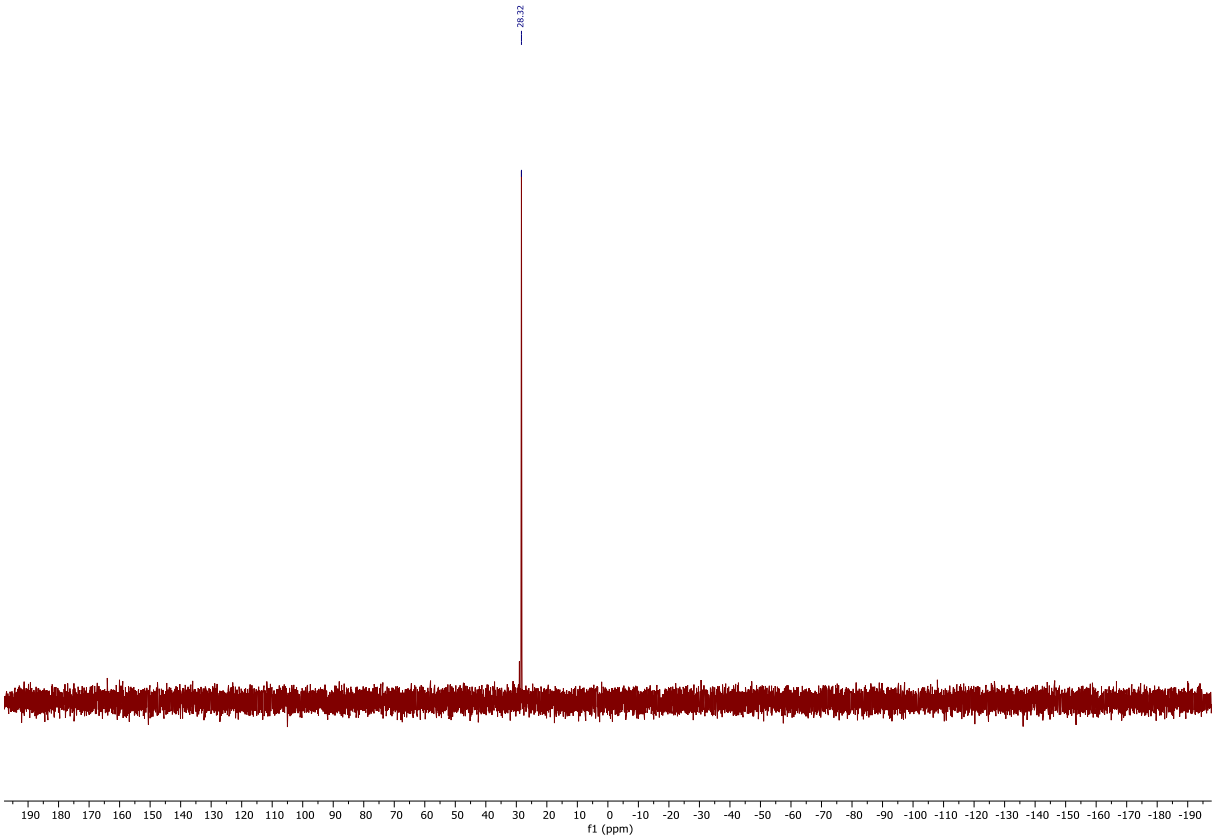
^{13}C NMR



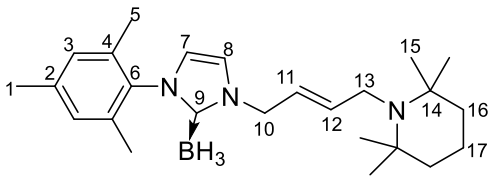
^{11}B NMR



^{31}P NMR



Synthesis of compound 217



Synthesized with general protocol B. Purified with chromatography column on silica gel (DCM/EA 8:2), next triturated in pentane. Obtained as pale yellow solid, 73% yield.

Melting point: 178 °C

Rf = 0.5 on silica gel (DCM/EA 8:2)

FT-IR (ATR) ν (cm^{-1}): 3129 ; 2925 ; 2340 ; 1693 ; 1459 ; 1260 ; 1133 ; 973 ; 853 ; 728 ; 413.

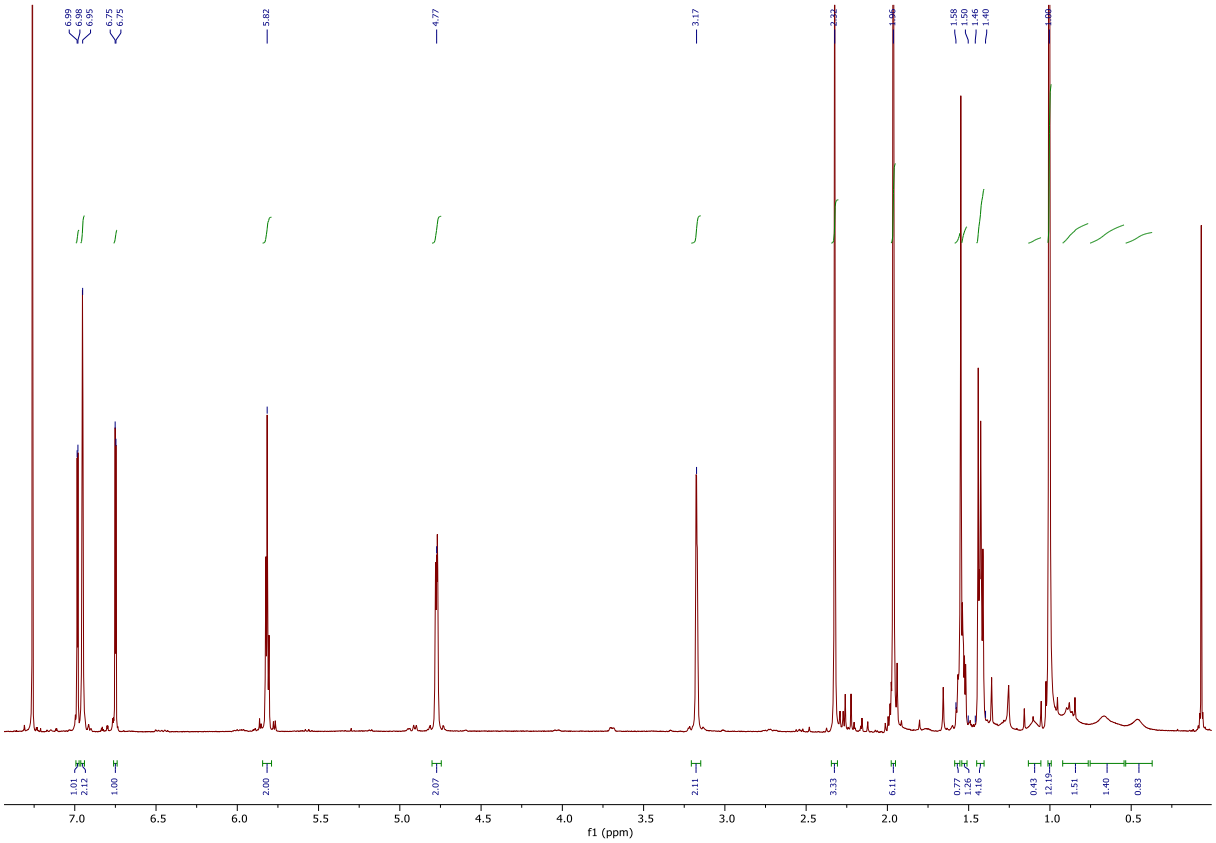
HRMS (ES, $[M]^+$) calcd for $[C_{25}H_{41}BN_3]^+$: 394.3393; found: 394.3394

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) 6.98 (d, ^3J = 2.0 Hz, 1H, H7), 6.95 (s, 2H, H3), 6.75 (d, ^3J = 2.0 Hz, 1H, H8), 5.86 – 5.77 (m, 2H, H11, H12), 4.81 – 4.74 (m, 2H, H10), 3.21 – 3.15 (m, 2H, H13), 2.32 (s, 3H, H1), 1.96 (s, 6H, H5), 1.60 – 1.50 (m, 2H, H17), 1.46 – 1.39 (m, 4H, H16), 1.00 (s, 12H, H15), 1.16-0.3 (m, 3H, BH_3).

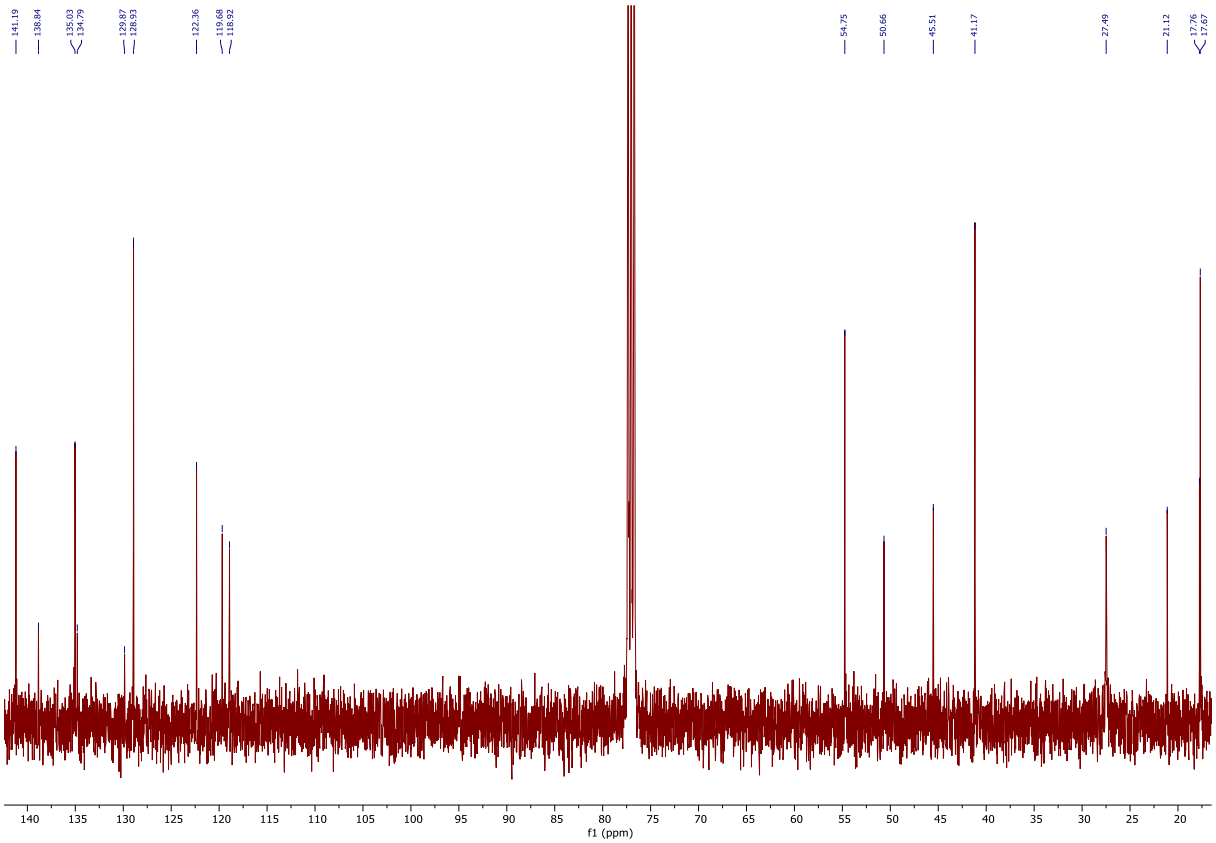
^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) 141.19 (C12), 138.84 (C6), 135.03 (C4), 134.79 (C2), 128.93 (C3), 122.36 (C11), 119.68 (C8), 118.92 (C7), 54.75 (C14), 50.66 (C10), 45.51 (C13), 41.17 (C16), 27.49 (C15), 21.12 (C1), 17.76 (C17), 17.67 (C5). (C9 not observed).

^{11}B NMR (128 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) -37.71 (q, $^1J_{B-H}$ = 87.5 Hz).

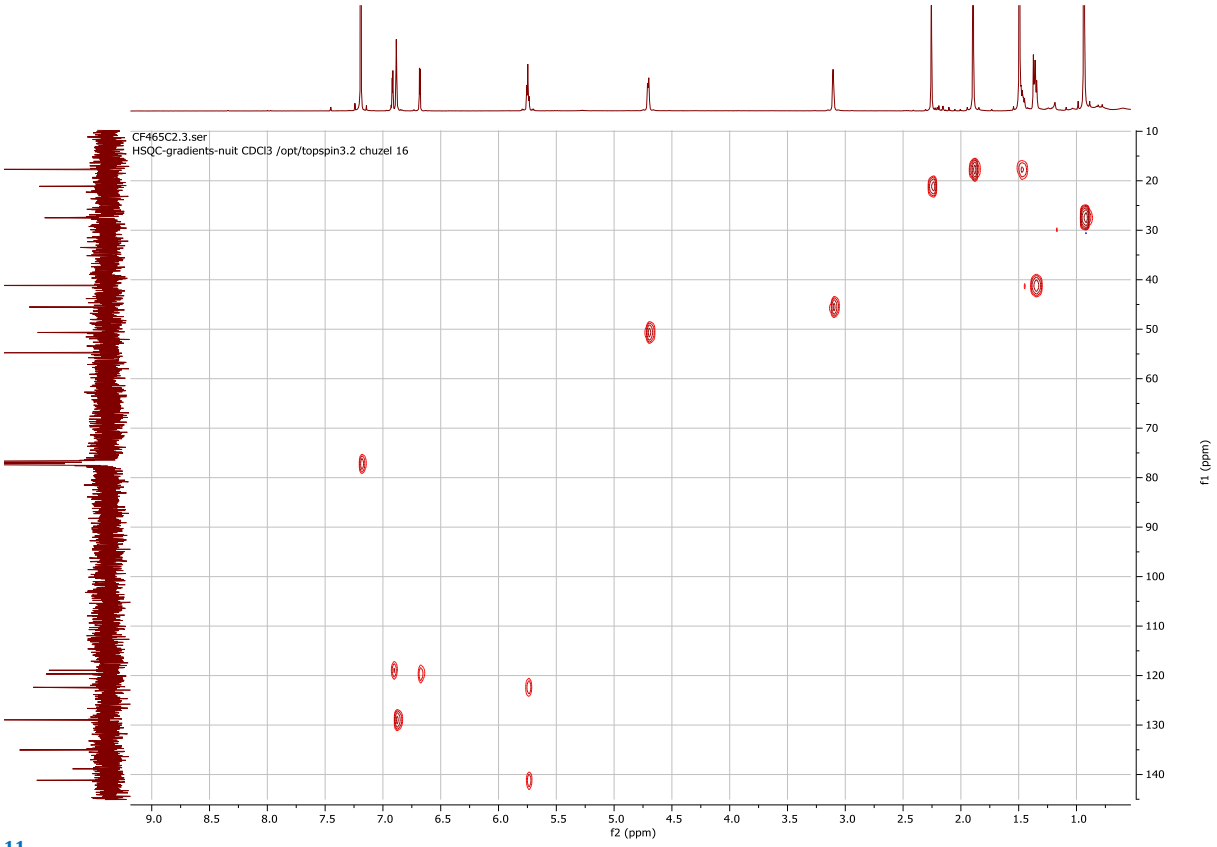
^{1}H NMR



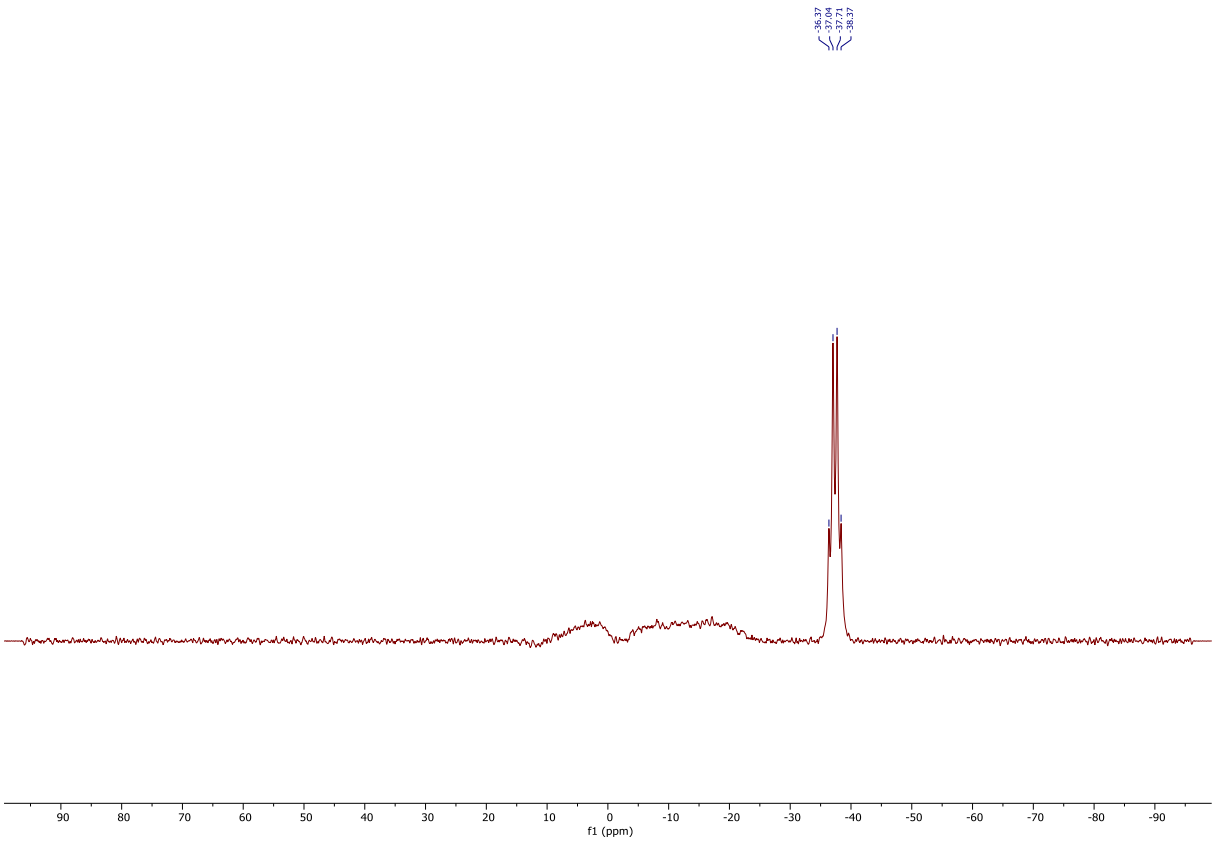
^{13}C NMR



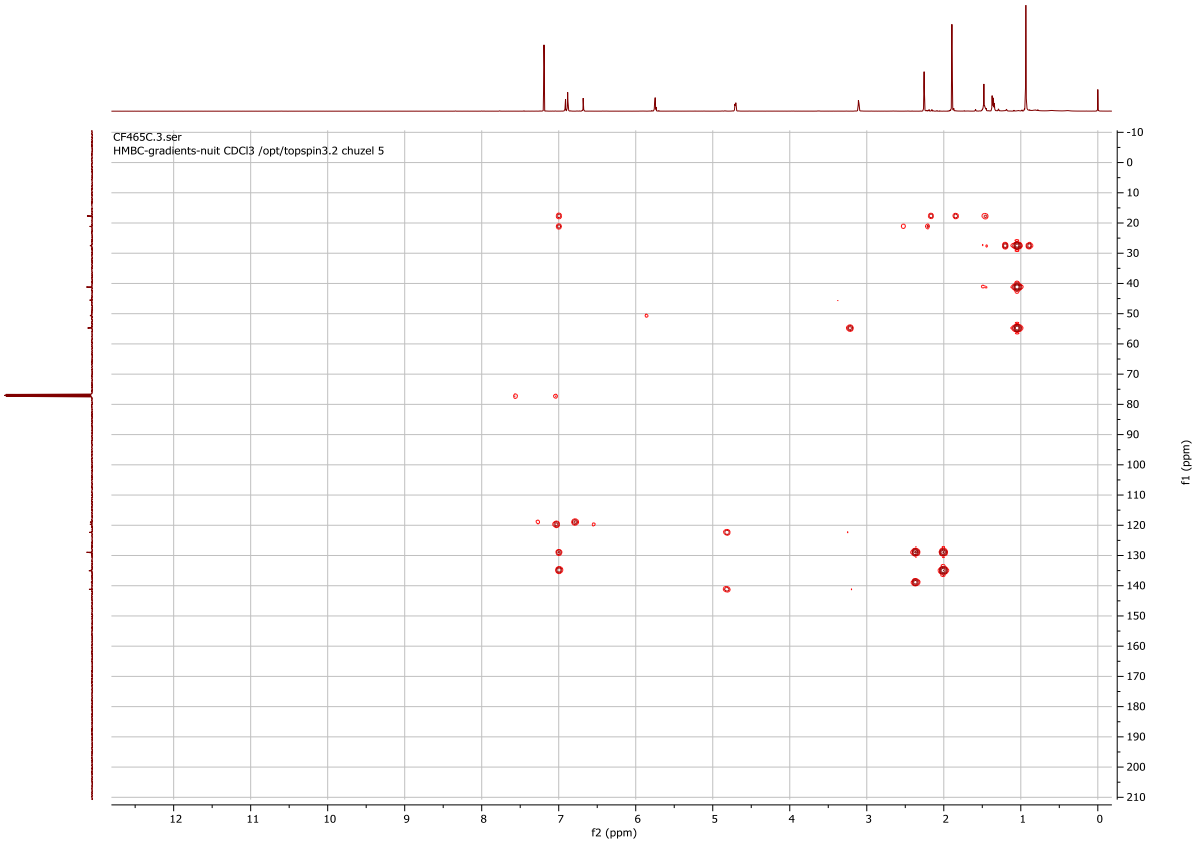
HSQC


CF465C2.3.ser
HSQC-gradients-nuit CDCl3 /opt/topspin3.2 chuzel 16
f2 (ppm)
f1 (ppm)

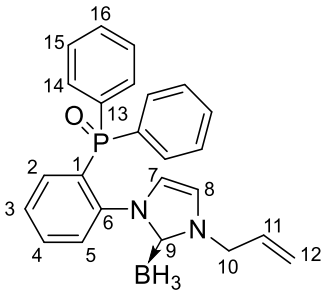
^{11}B NMR


36.37
37.04
37.71
38.37
f1 (ppm)

HMBC



Synthesis of compound 153



Synthesized with general protocol A. Purified by flash chromatography on basic alumina (100% DCM to 100% DCM + 1% acetone). Obtained as white solid, 32% yield.

Melting point: 217 °C

Rf = 0.61 on basic alumina (DCM 100% + acetone 5%)

FT-IR (ATR) ν (cm^{-1}): 3089 ; 2353 ; 1593 ; 1435 ; 1268 ; 1180 ; 933 ; 723 ; 542.

HRMS (ES, $[M+Na]^+$) calcd for $[C_{24}H_{24}BN_2OPNa]^+$: 421.1616; found: 421.1614

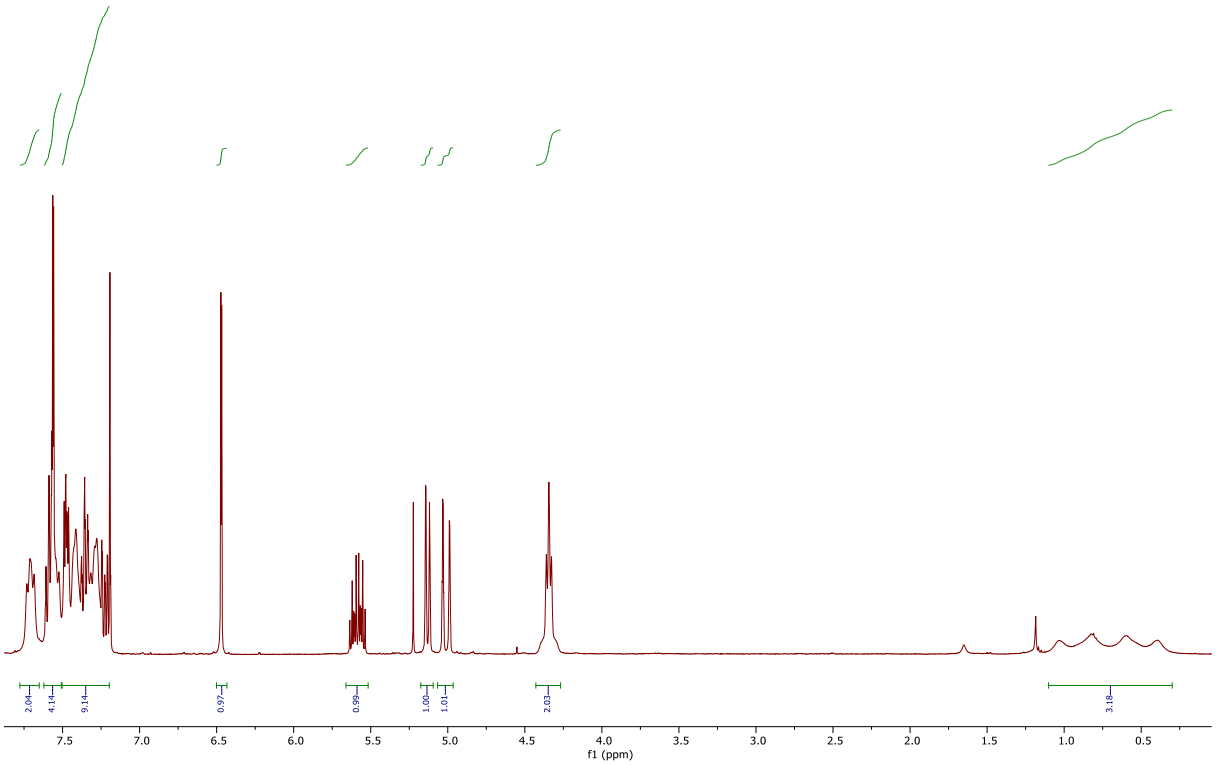
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) : δ (ppm) 7.76-7.18 (m, 15H, HAr), 6.47 (d, 1H, ^{3}J = 2.06 Hz, H8), 5.59 (ddt, 1H, ^{3}J = 17.34 Hz, ^{3}J = 10.25 Hz, ^{3}J = 6.23 Hz, H11), 5.13 (ddt, ^{2}J = 10.2 Hz, ^{3}J = 1.14 Hz, ^{4}J = 1.12 Hz, 1H, H12), 5.01 (ddt, ^{2}J = 17 Hz, ^{3}J = 1.40 Hz, ^{4}J = 1.30 Hz, 1H, H12), 4.34 (t, ^{3}J = 6.6 Hz, 2 H, H10), 0.70 (q, ^{2}J = 83 Hz, 3H, BH_3).

^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) 141.16 (d, $^{2}J_{C\text{-}P}$ = 3 Hz, C6), 134.55 (d, $^{2}J_{C\text{-}P}$ = 3 Hz, C2), 132.79 (CAr), 132.77 (CAr), 132.12 (CAr), 132.03 (CAr), 131.83 (CAr), 131.44 (CAr), 131.38 (CAr), 131.31 (CAr), 131.06 (CAr), 130.96 (CAr), 129.98 (CAr), 129.01 (CAr), 128.89 (CAr), 128.78 (CAr), 128.72 (CAr), 128.59 (CAr), 128.31 (CAr), 128.18 (CAr), 123.64 (C7), 119.37 (C12), 117.55 (C8), 50.88 (C10). (C9 not observed).

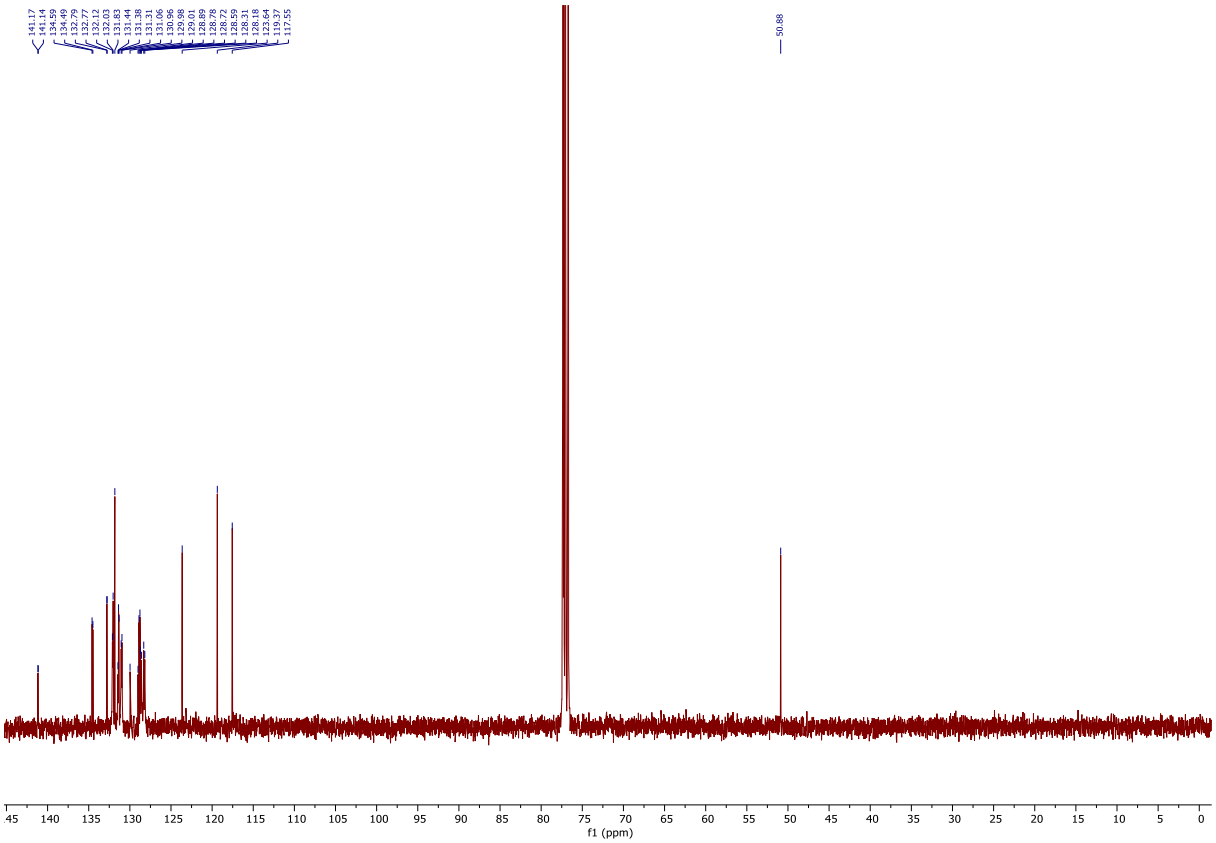
^{11}B NMR (128 MHz, CD_2Cl_2): δ (ppm) -35.93 (q, $^{1}J_{B\text{-}H}$ = 87.8 Hz).

^{31}P NMR (162 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) 27.22.

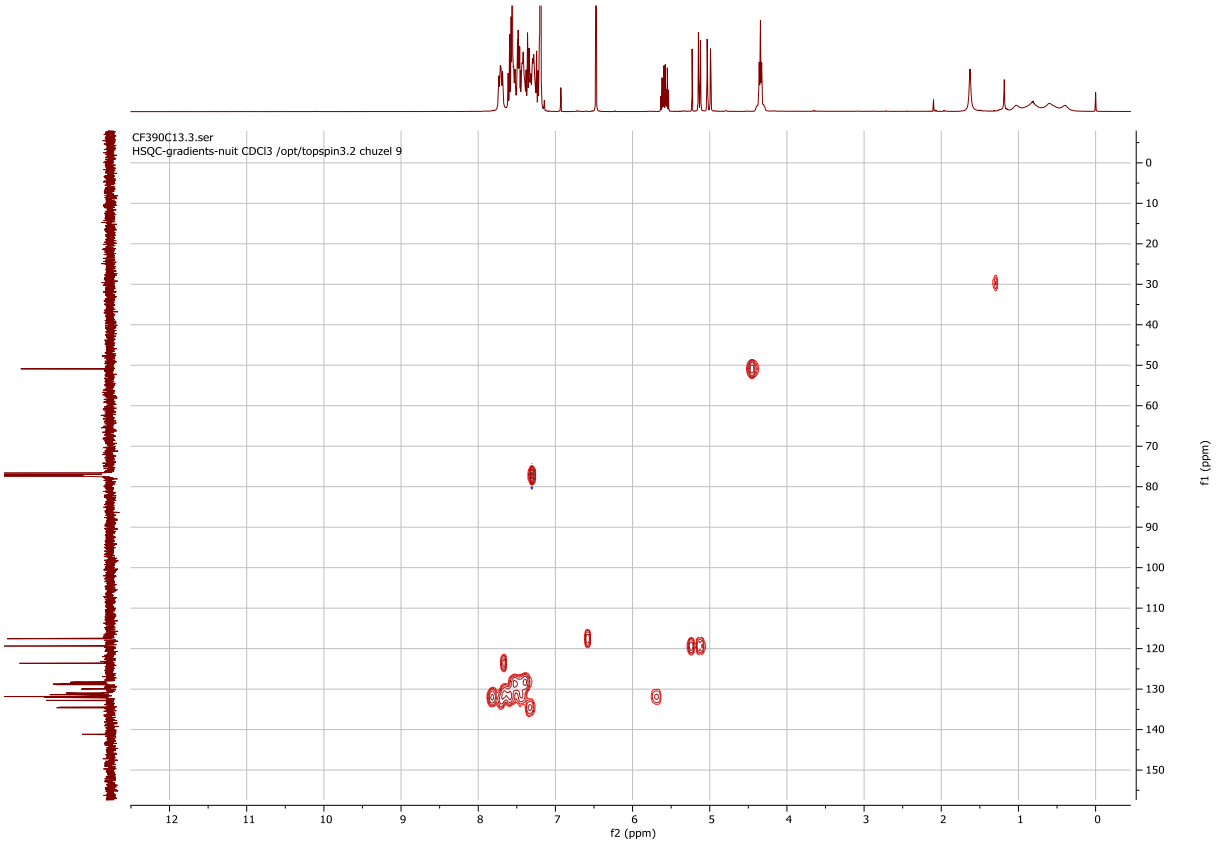
^{1}H NMR



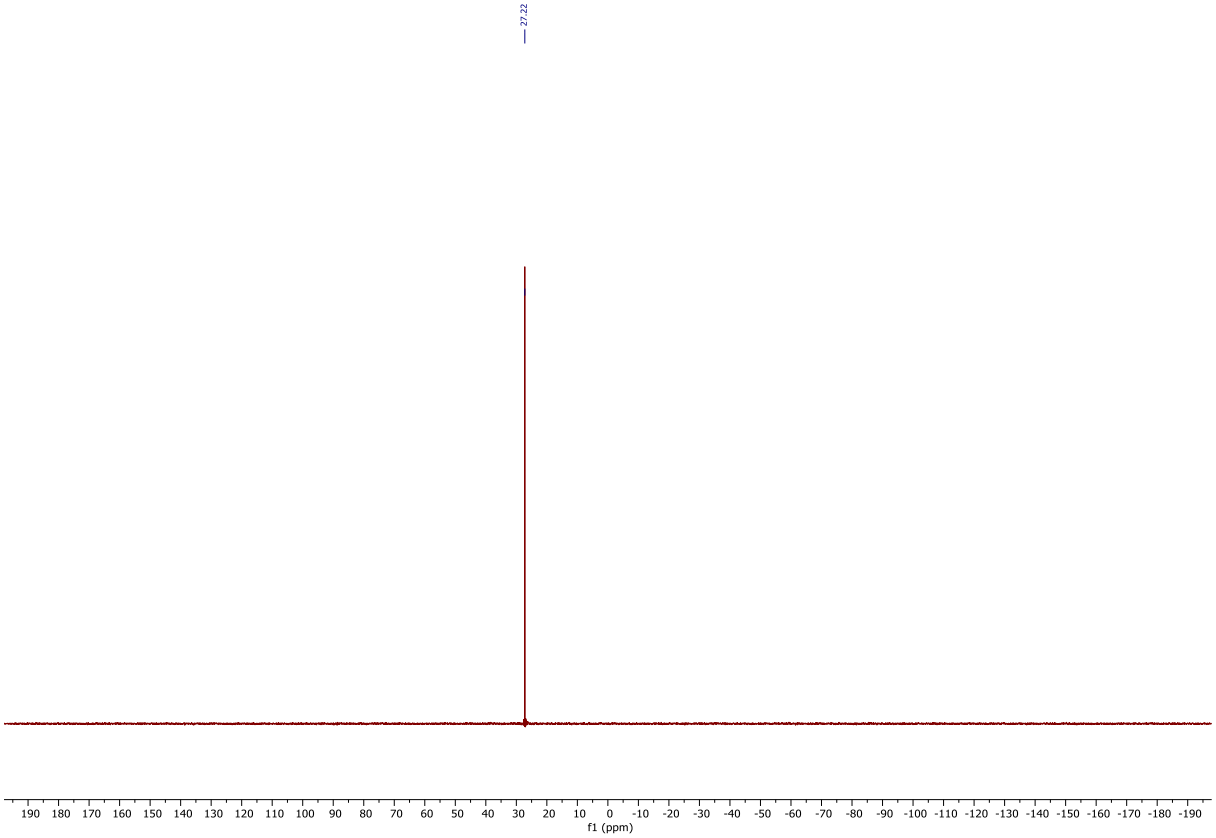
^{13}C NMR


141.17
141.14
134.69
134.49
132.79
132.77
132.13
132.01
131.83
131.44
131.38
131.31
131.06
130.96
129.98
129.91
128.89
128.78
128.72
128.59
128.31
128.18
123.64
119.37
117.55
50.88
f1 (ppm)

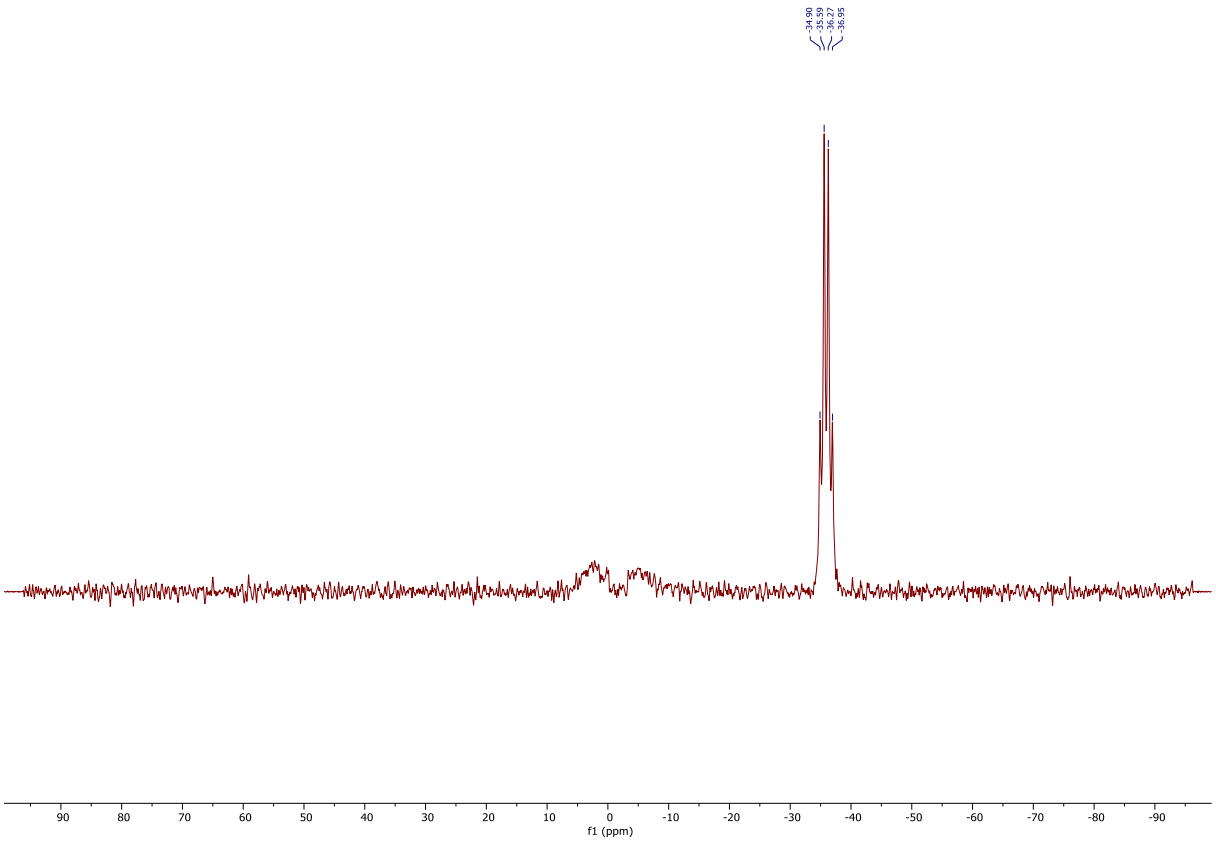
HSQC


CF390C13.3.ser
HSQC-gradients-nuit CDCl3 /opt/topspin3.2 chuzel 9
f2 (ppm)
f1 (ppm)

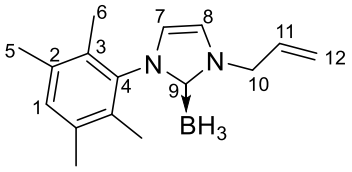
^{31}P NMR



^{11}B NMR



Synthesis of compound 68



Synthesized with general protocol A. Purified by flash chromatography on silica gel (PE/DCM 7:3 to 100% DCM). Obtained as white solid, 46% yield.

Melting point: 169 °C

Rf = 0.08 on silica gel (DCM/PE 4:6.)

FT-IR (ATR) ν (cm^{-1}): 2329 ; 2306 ; 2287 ; 1465 ; 1461 ; 1458 ; 1448 ; 1440 ; 1417 ; 1272 ; 1247 ; 1172 ; 1124 ; 1004 ; 991 ; 939 ; 921 ; 879 ; 875 ; 862 ; 736 ; 659 ; 586.

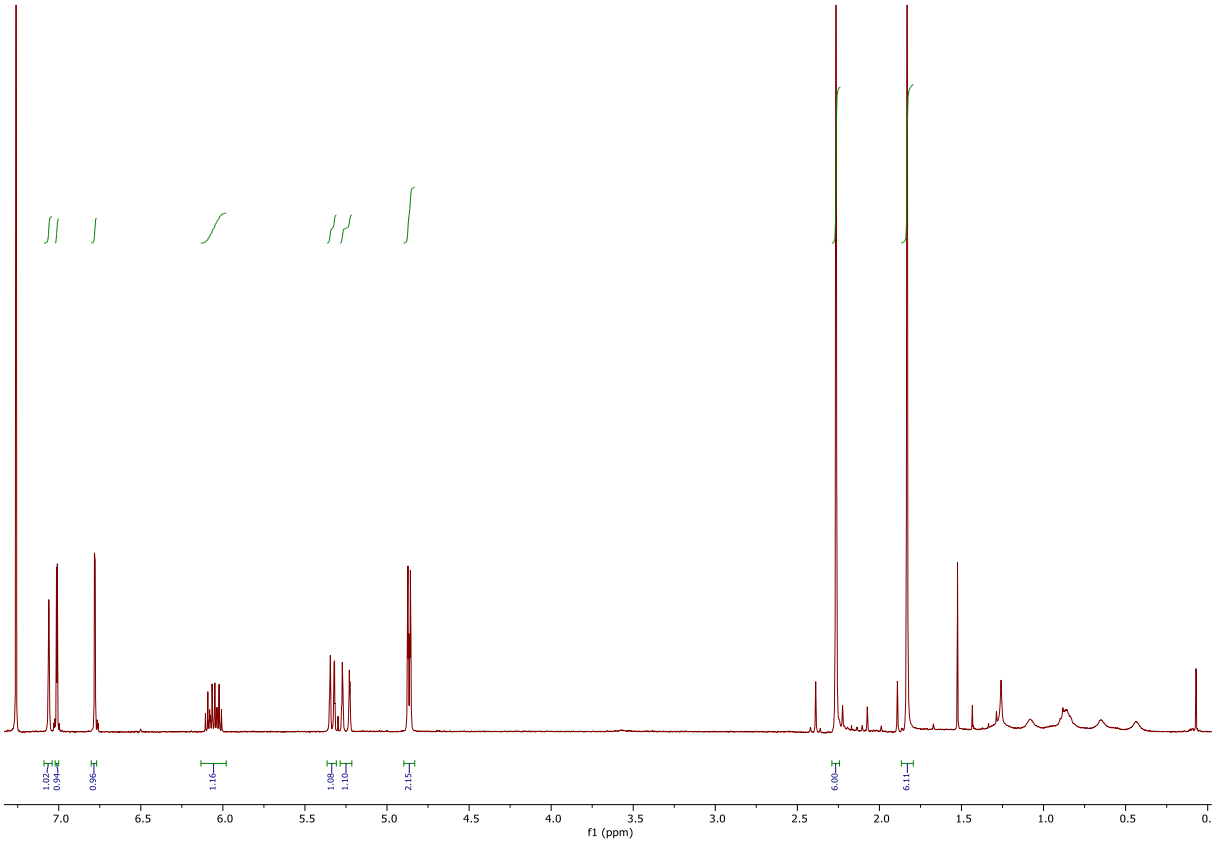
HRMS (ES, [M]$^+$) calcd for [$C_{22}H_{27}N_2BO$]$^+$: 277.1850; found: 277.1850

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) 7.06 (s, 1H, H1), 7.01 (d, ^3J = 2.0 Hz, 1H, H7), 6.78 (d, J = 2.0 Hz, 1H, H8), 6.06 (ddt, ^3J = 17.1, 10.2, 5.8 Hz, 1H, H11), 5.33 (dd, ^2J = 10.3 Hz, ^3J = 1.3 Hz, 1H, H12), 5.25 (dd, ^2J = 17.1 Hz, ^3J = 1.6 Hz, 1H, H12), 4.87 (dt, ^3J = 5.9 Hz, ^4J = 1.5 Hz, 2H, H10), 2.26 (s, 6H, H6), 1.83 (s, 6H, H5), 0.76 (m, 3H, BH_3).

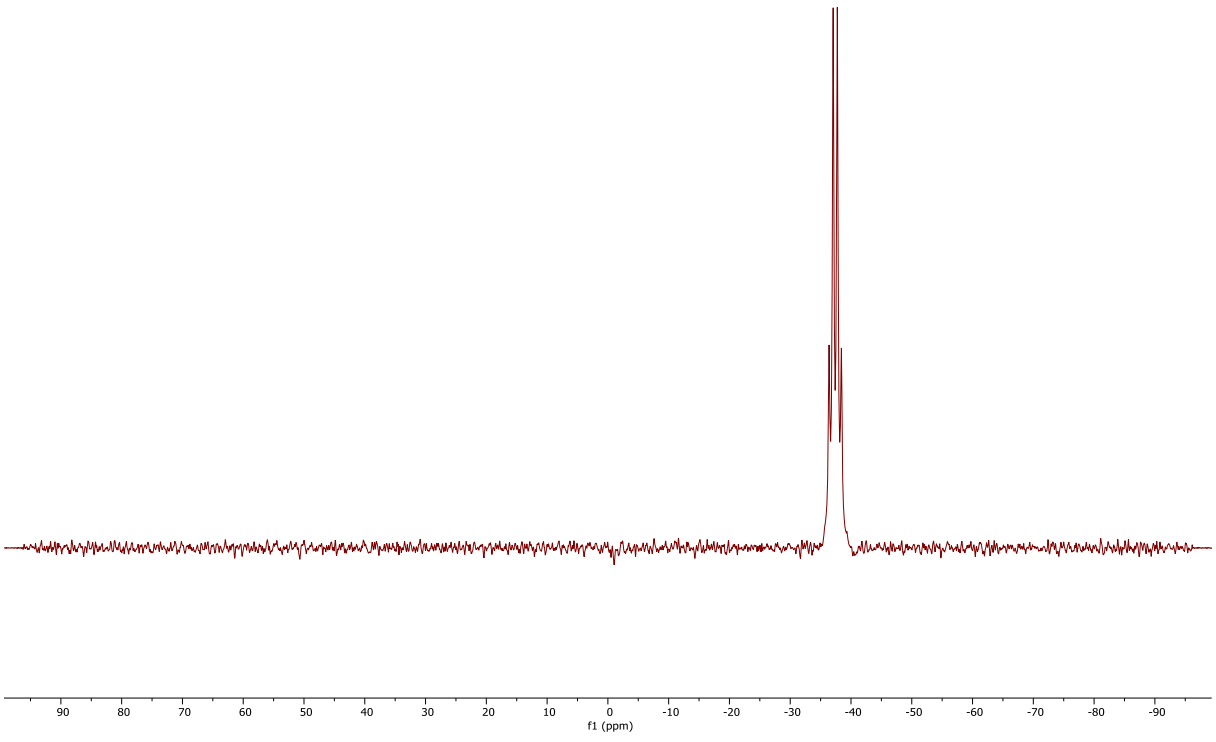
^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) 134.6 (C2 or 3), 132.6 (C10), 132.4 (C1), 131.2 (C2 or 3), 120.4 (C8), 119.2 (C7), 119.0 (C11), 51.3 (C12), 20.1 (C5), 14.3 (C6). C4 and C9 are not observed.

^{11}B NMR (128 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) -37.42 (q, $^1J_{B\text{-}H}$ = 87.4 Hz).

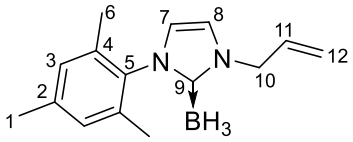
^{1}H NMR



^{11}B NMR



Synthesis of *N*-mesityl-*N*-allyl-NHC-borane[169]



Synthesized with general protocol A. Purified by flash chromatography on silica gel (PE/DCM 8:2 to 1:1). Obtained as white solid, 53% yield.

The procedure is available only for quantities < 1.63 mmol

Melting point: 128-126 °C

Rf = 0.13 on silica gel (DCM/PE 4:6).

FT-IR (ATR) ν (cm^{-1}): 3170, 3140, 2920, 2857, 2362, 2277, 1647, 1556, 1494, 1454, 1378, 1253, 1156, 1113, 916, 869, 728.

HRMS (ES, $[M+Na]^+$) calcd for $[C_{15}H_{21}BN_2Na]^+$: 263.1695, found: 263.1709.

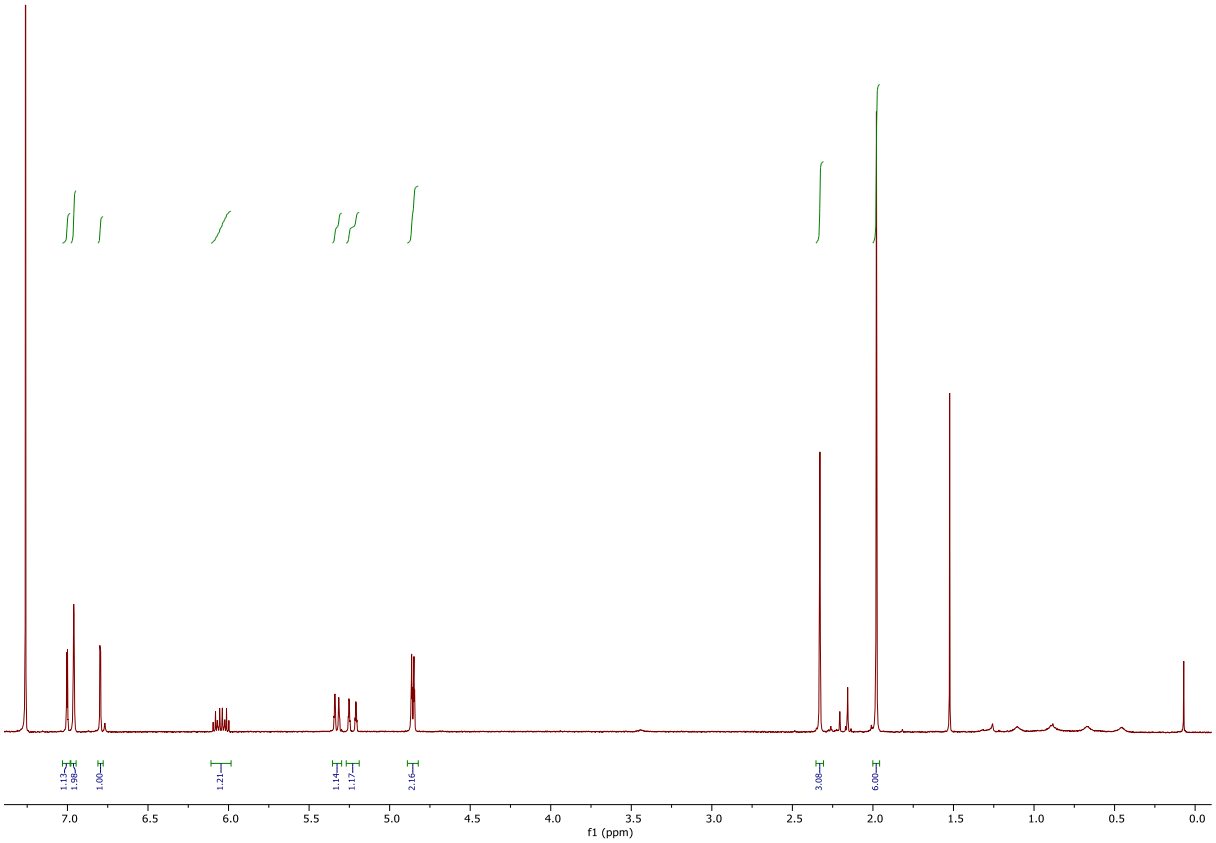
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) 7.02 (d, 1H, ^3J = 1.8 Hz, H8), 6.97 (s, 2H, H3), 6.81 (d, 1H, ^3J = 2.1 Hz, H7), 6.05 (ddt, 1H, ^3J = 16.8 Hz, ^3J = 10.4 Hz, ^3J = 5.9 Hz, H11), 5.33 (dd, 1H, ^2J = 10.2 Hz, ^3J = 1.2 Hz, H12b), 5.22 (dd, 1H, ^2J = 17.1 Hz, ^3J = 1.2 Hz, H12a), 4.86 (dd, 2H, ^3J = 5.7 Hz, ^4J = 1.2 Hz, H10), 1.98 (s, 6H, H6), 2.34 (s, 3H, H1), 0.79 (q, ^1J = 87.0 Hz, 3H, BH_3),

^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) 138.9 (C5), 134.9 (C4), 134.6 (C2), 132.4 (C11), 128.9 (C3), 119.9 (C7), 119.2 (C12), 118.8 (C8), 51.1 (C10), 21.1 (C1), 17.6 (C6). (C9 not observed).

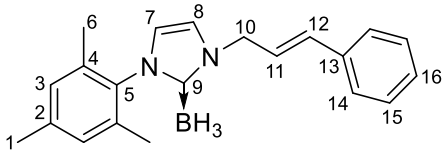
^{11}B NMR (128 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) -37.45 (q, $^1J_{B\text{-}H}$ = 87.7 Hz).

[169] J. C. Walton, M. M. Brahmi, L. Fensterbank, E. Lacôte, M. Malacria, Q. Chu, S.-H. Ueng, A. Solovyev, D. P. Curran, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 2350–2358.

^{1}H NMR



Synthesis of *N*-mesityl-*N*-allyl-NHC-borane[170]



Synthesized with general protocol A. Purified by flash chromatography on silica gel (PE/DCM 8:2 to 1:1). Obtained as white solid, 70% yield.

Melting point: 183 °C

Rf = 0.07 on silica gel (DCM/PE 4:6).

FT-IR (ATR) ν (cm^{-1}): 3513 ; 3319 ; 3127 ; 2921 ; 2279 ; 1963 ; 1491 ; 1253 ; 1112 ; 854 ; 730 ; 626 ; 410.

HRMS (ES, [M+Na]$^+$) calcd for [$C_{21}H_{25}BN_2Na$]$^+$: 339.2002; found: 339.2002

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) 7.41-7.44 (m, 2H, H15), 7.27-7.38 (m, 3H, H14 and H16), 7.07 (d, 1H, ^3J = 2.0 Hz, H7), 6.98 (s, 2H, H3), 6.81 (d, 1H, ^3J = 2.0 Hz, H8), 6.67 (d,

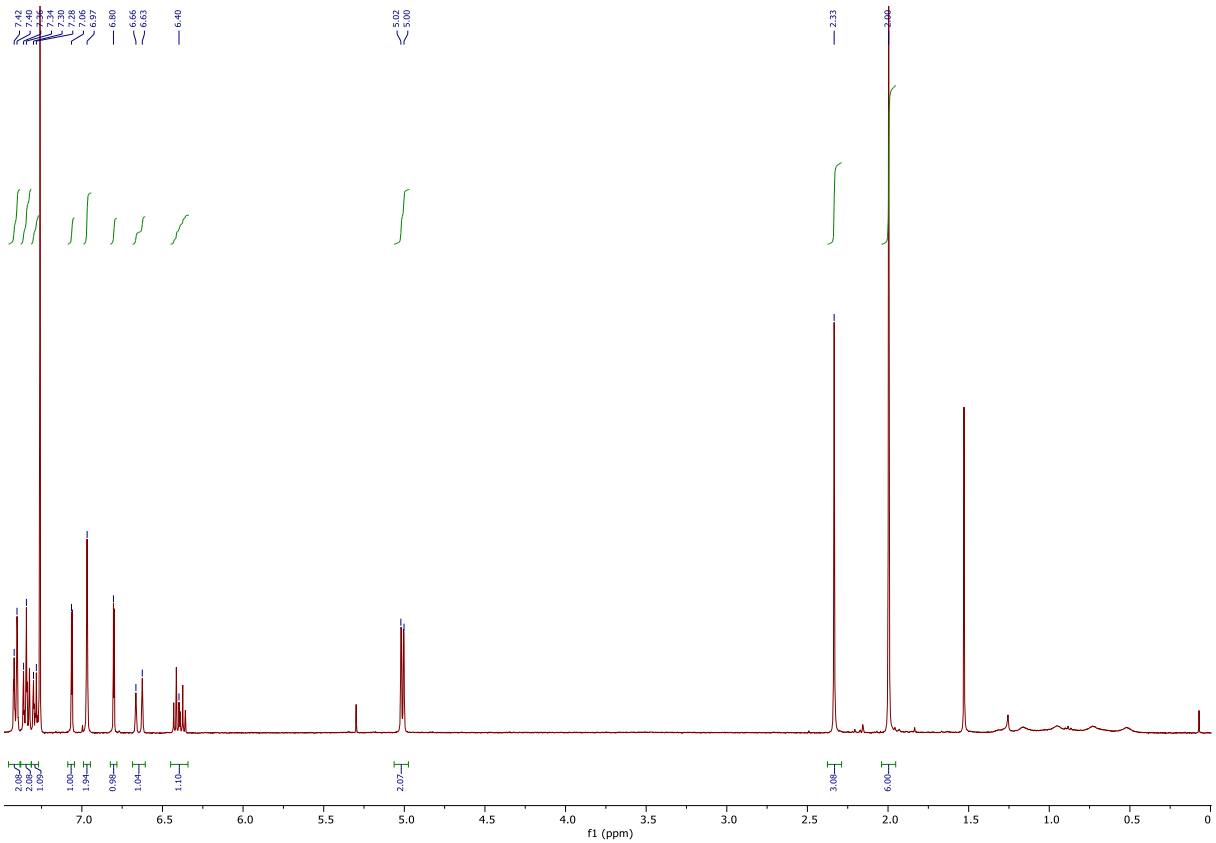
[170] M. Toure, O. Chuzel, J.-L. Parrain, *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 17892–17895.

1H, ^{3}J = 15.8 Hz, H12), 6.40 (dt, 1H, ^{3}J = 15.8 Hz, ^{3}J = 6.5 Hz, H11), 5.02 (dd, 2H, ^{3}J = 6.5 Hz, ^{4}J = 1.2 Hz, H10), 2.34 (s, 3H, H1), 2.00 (s, 6H, H6), 0.84 (q, 3H, $^{1}J_{B\text{-}H}$ = 88.7 Hz, BH_3),

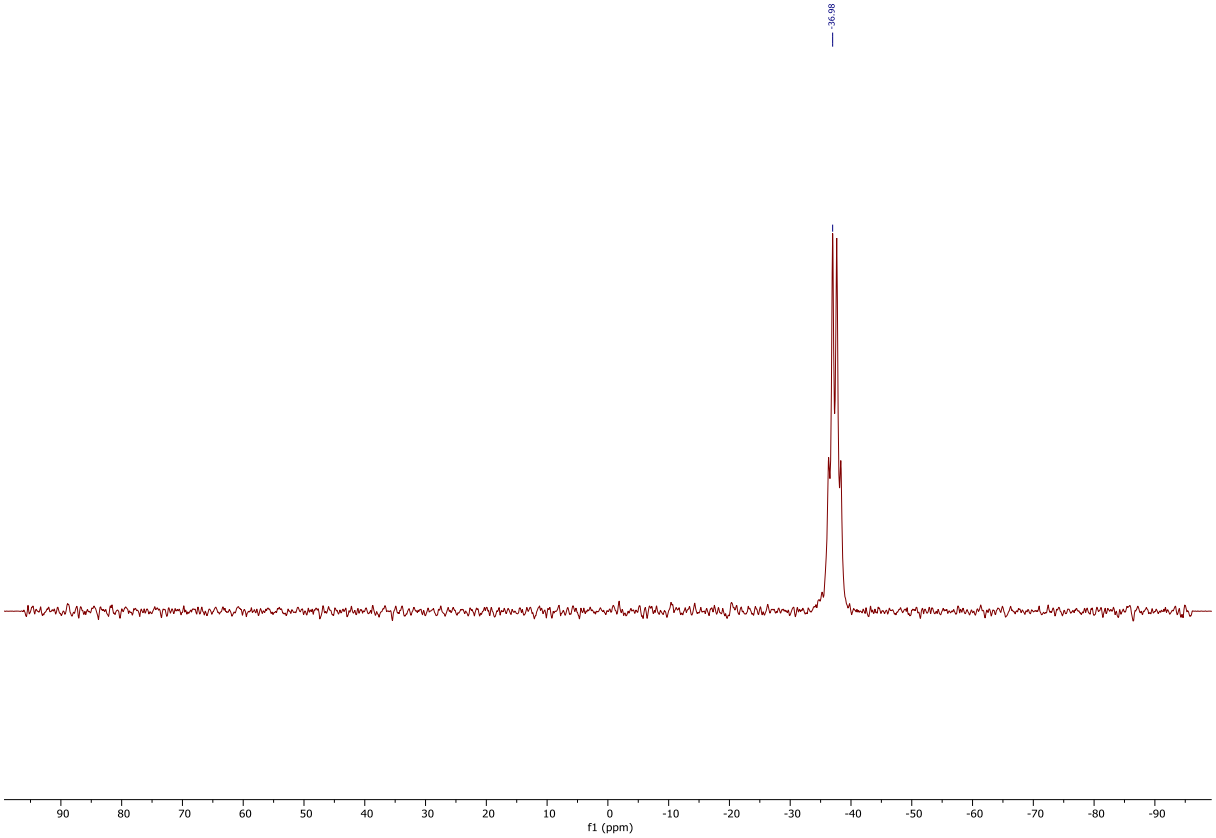
^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) 138.9 (C5), 135.9 (C2), 134.9 (C4), 134.6 (C13), 134.5 (C12), 128.9 (C3), 128.7 (C14), 128.2 (C16), 126.6 (C15), 123.4 (C11), 120.0 (C7), 119.1 (C8), 52.1 (C10), 21.1 (C1), 17.7 (C6). (C9 not observed).

^{11}B NMR (128 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) -37.7 (q, $^{1}J_{B\text{-}H}$ = 88.7 Hz).

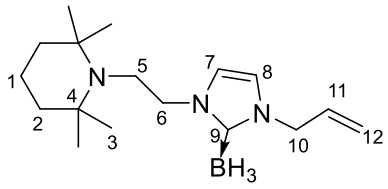
^{1}H NMR



^{11}B NMR



Synthesis of compound 178



Synthesized with general protocol A. Purified by flash chromatography on silica gel (DCM/EA 8:2). Triturated in pentane. Obtained as white solid, 69% yield.

Melting point: 125 °C

Rf = 0.21 on silica gel (DCM/EA 8:2)

FT-IR (ATR) ν (cm^{-1}): 3131 ; 2928 ; 2280 ; 1568 ; 1465 ; 1261 ; 1131 ; 931 ; 724 ; 638 ; 545 ; 409.

HRMS (ES, [M+Na]$^+$) calcd for [$C_{17}H_{32}BN_3Na$]$^+$: 312.2585; found: 312.2583

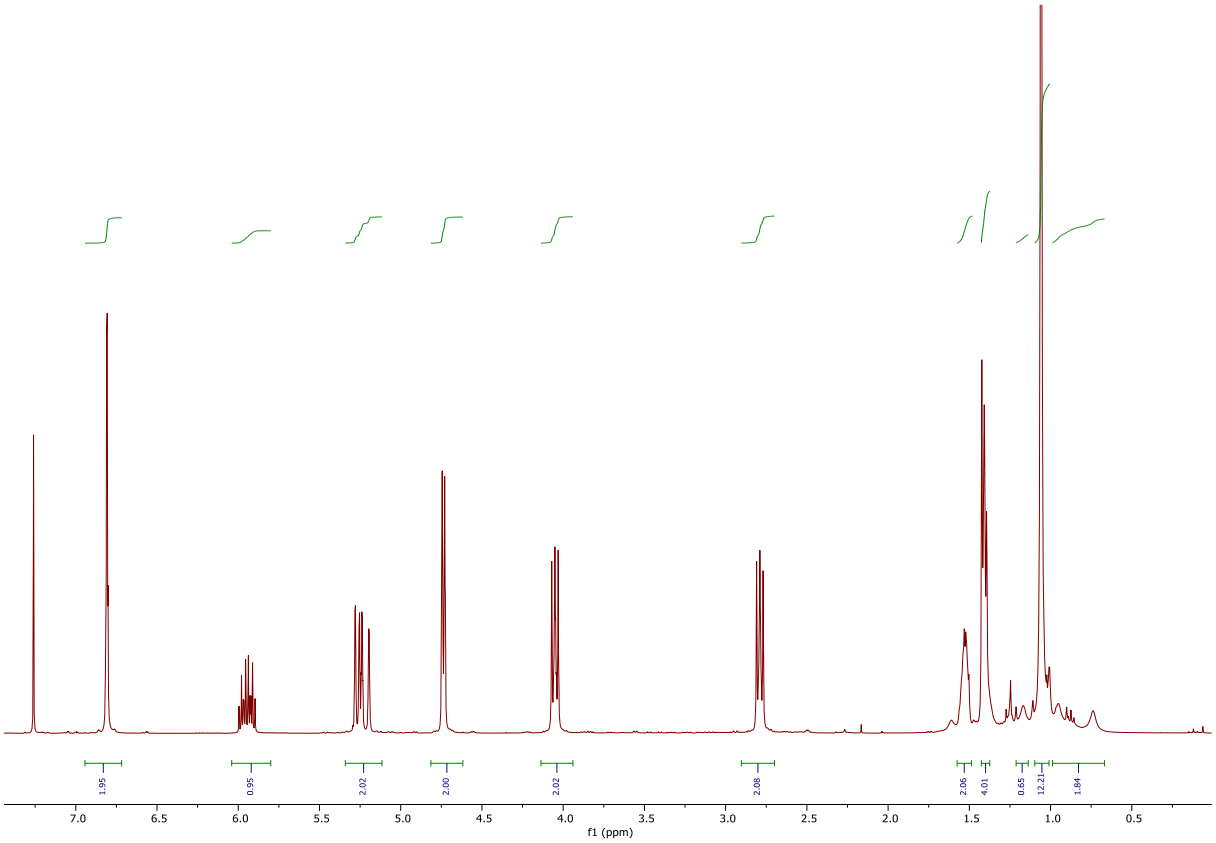
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) 6.81 (m, 2H, H7, H8), 5.95 (ddt, ^3J = 17.2, 10.2, 6.1 Hz, 1H, H11), 5.27 (dd, ^2J = 10.3 Hz, ^3J = 1.3 Hz, 1H, H12), 5.22 (dd, ^2J =17.1 Hz, ^3J =1.5

Hz, 1H, H12), 4.74 (dt, ^{3}J = 6.1 Hz, ^{4}J = 1.5 Hz, 2H, H10), 4.15 – 3.99 (m, 2H, H6), 2.87 – 2.70 (m, 2H, H5), 1.58 – 1.46 (m, 2H, H1), 1.46 – 1.33 (m, 4H, H2), 1.06 (s, 12H, H3).

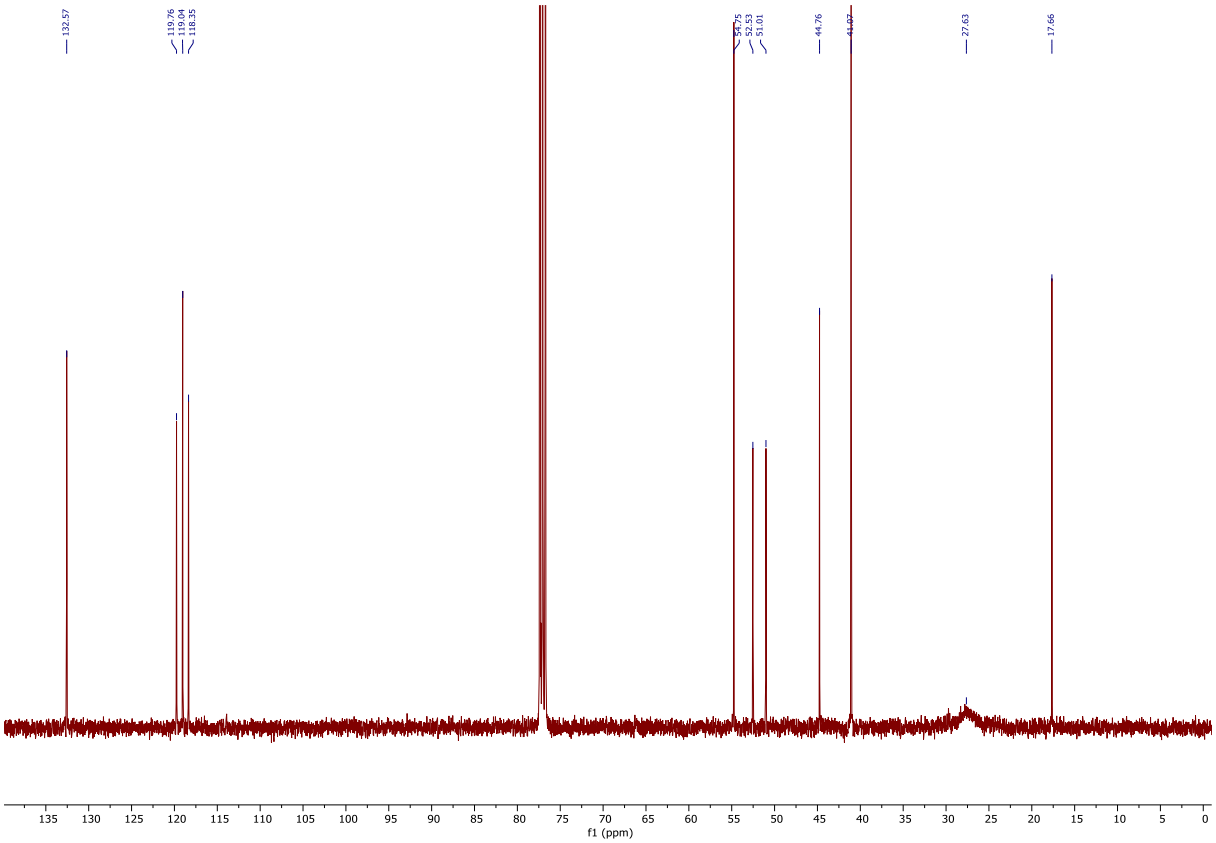
^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) 132.57 (C11), 119.76 (C7), 119.04 (C12), 118.35 (C8), 54.75 (C4), 52.53 (C10), 51.01 (C6), 44.76 (C5), 41.07 (C2), 27.63 (C3), 17.66 (C1).

^{11}B NMR (128 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) -37.26 (q, $^{1}J_{B\text{-}H}$ = 86.0 Hz).

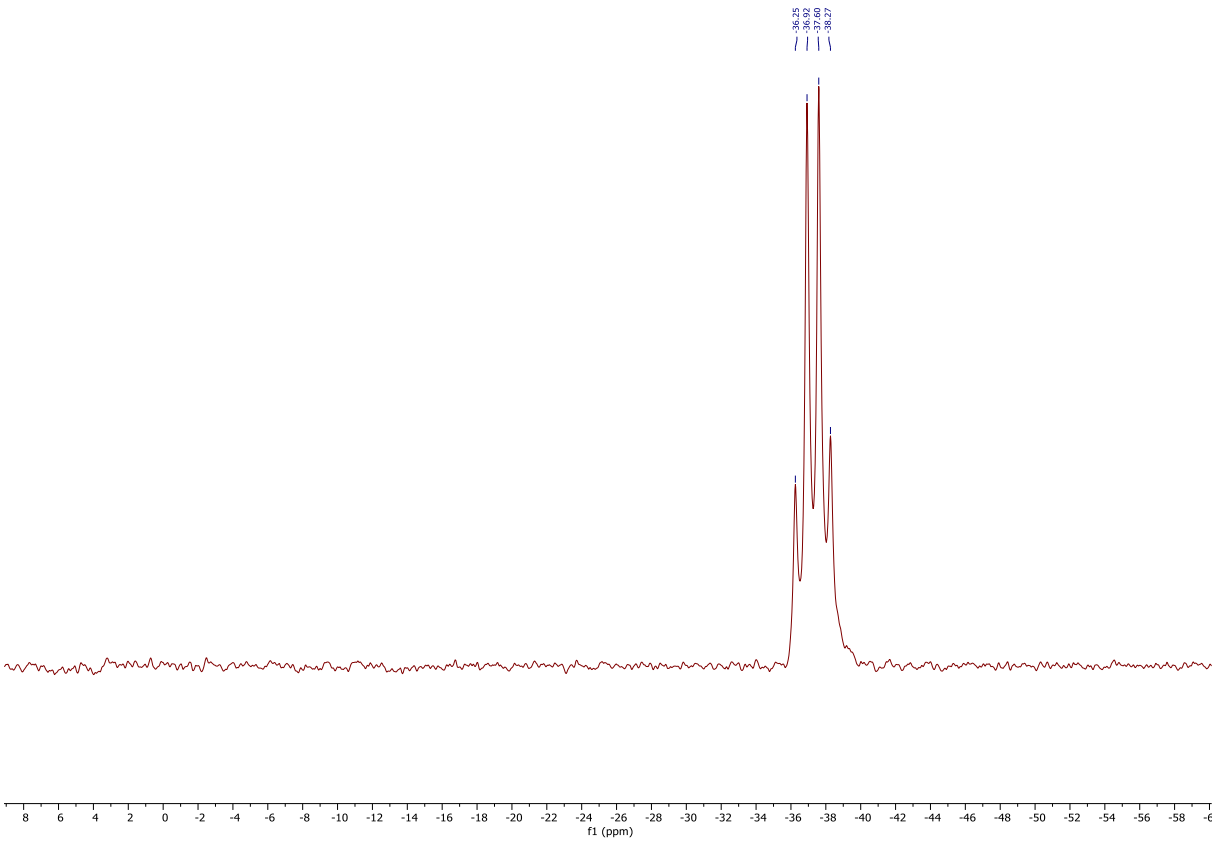
^{1}H NMR



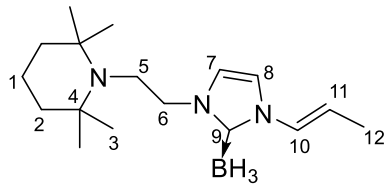
^{13}C NMR



^{11}B NMR



Synthesis of compound 179



Synthesized with general protocol B. Purified by flash chromatography on silica gel (DCM/EA 8:2). Obtained as white solid, 75% yield.

Melting point: 120 °C

Rf = 0.66 on silica gel (DCM/EA 8:2)

FT-IR (ATR) ν (cm^{-1}): 3129,1 ; 2927,7 ; 2272,4 ; 1675,8 ; 1571,9 ; 1427,5 ; 1262,7 ; 1130,8 ; 944,51 ; 732,43 ; 634,18 ; 541,24.

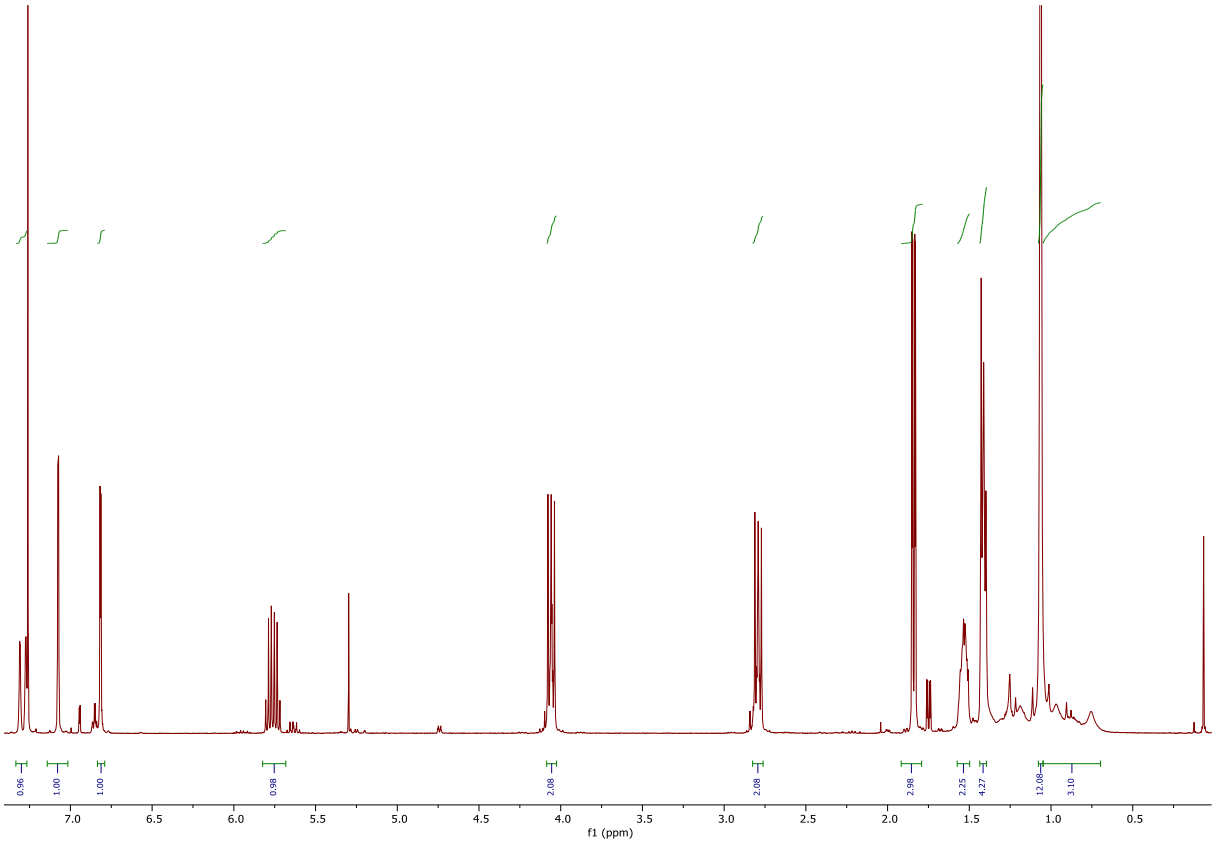
HRMS (ES, $[M+Na]^+$) calcd for $[C_{17}H_{33}BN_3]^+$: 290.2765; found: 290.2765

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) 7.29 (dd, ^3J = 14.4 Hz, ^4J = 1.8 Hz, 1H, H10), 7.07 (d, ^3J = 2.0 Hz, 1H, H7), 6.82 (d, ^3J = 2.0 Hz, 1H, H8), 5.83 – 5.70 (m, 1H, H11), 4.17 – 3.92 (m, 2H, H6), 2.90 – 2.70 (m, 2H, H5), 1.84 (dd, ^3J = 6.8 Hz, ^4J = 1.7 Hz, 3H, H12), 1.61 – 1.48 (m, 2H, H1), 1.45 – 1.37 (m, 4H, H2), 1.06 (s, 12H, H3), 1.02 – 0.69 (m, 3H, BH_3).

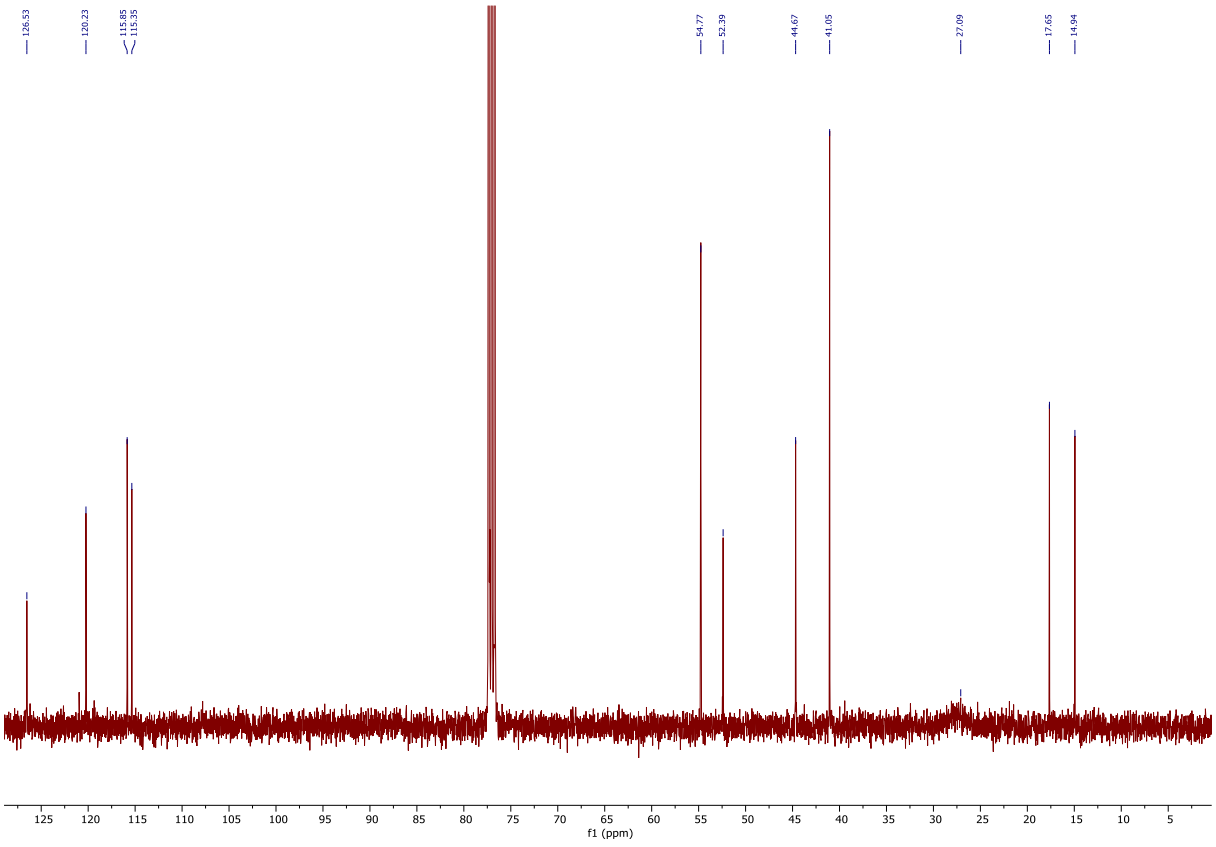
^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) 126.53 (C11), 120.23 (C8), 115.85 (C7), 115.35 (C10), 54.77 (C4), 52.39 (C6), 44.67 (C5), 41.05 (C2), 27.09 (C3), 17.65 (C1), 14.94 (C12).

^{11}B NMR (128 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) -37.04 (q, $^1J_{B-H}$ = 86.7 Hz).

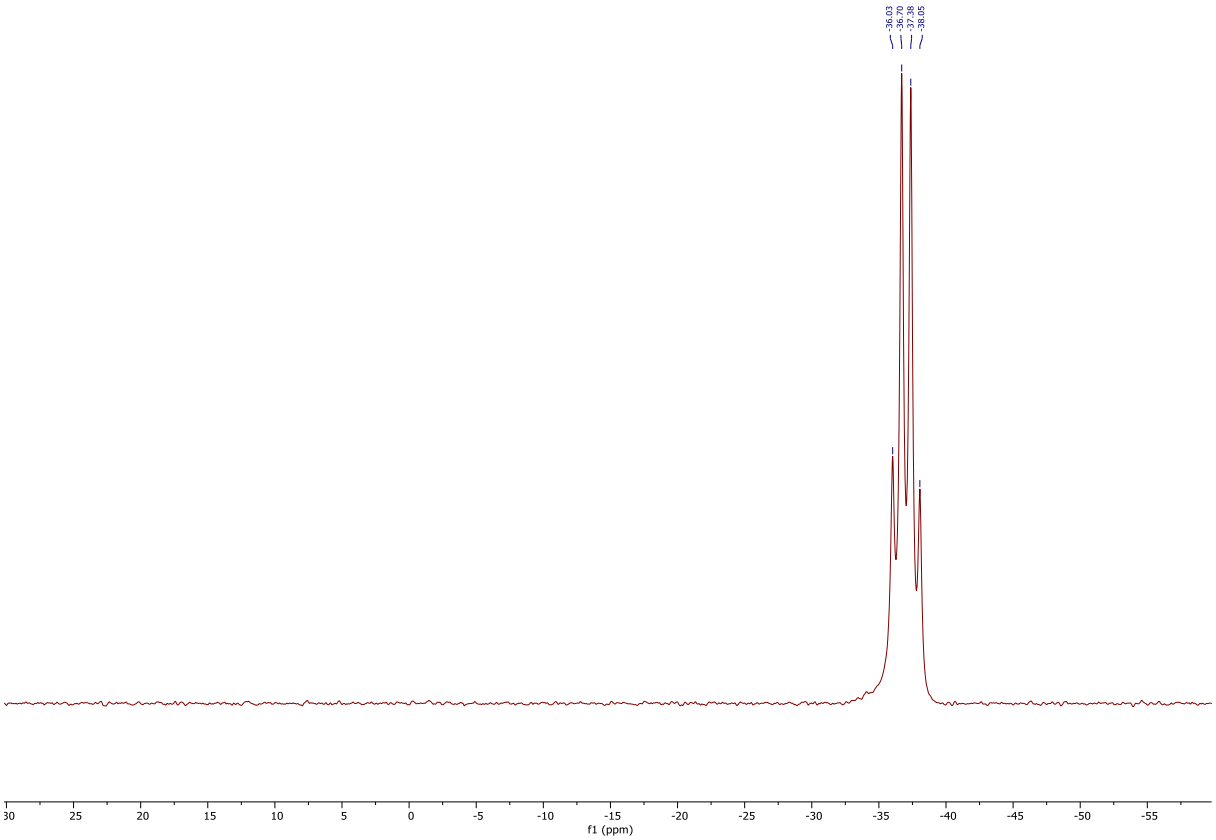
^{1}H NMR



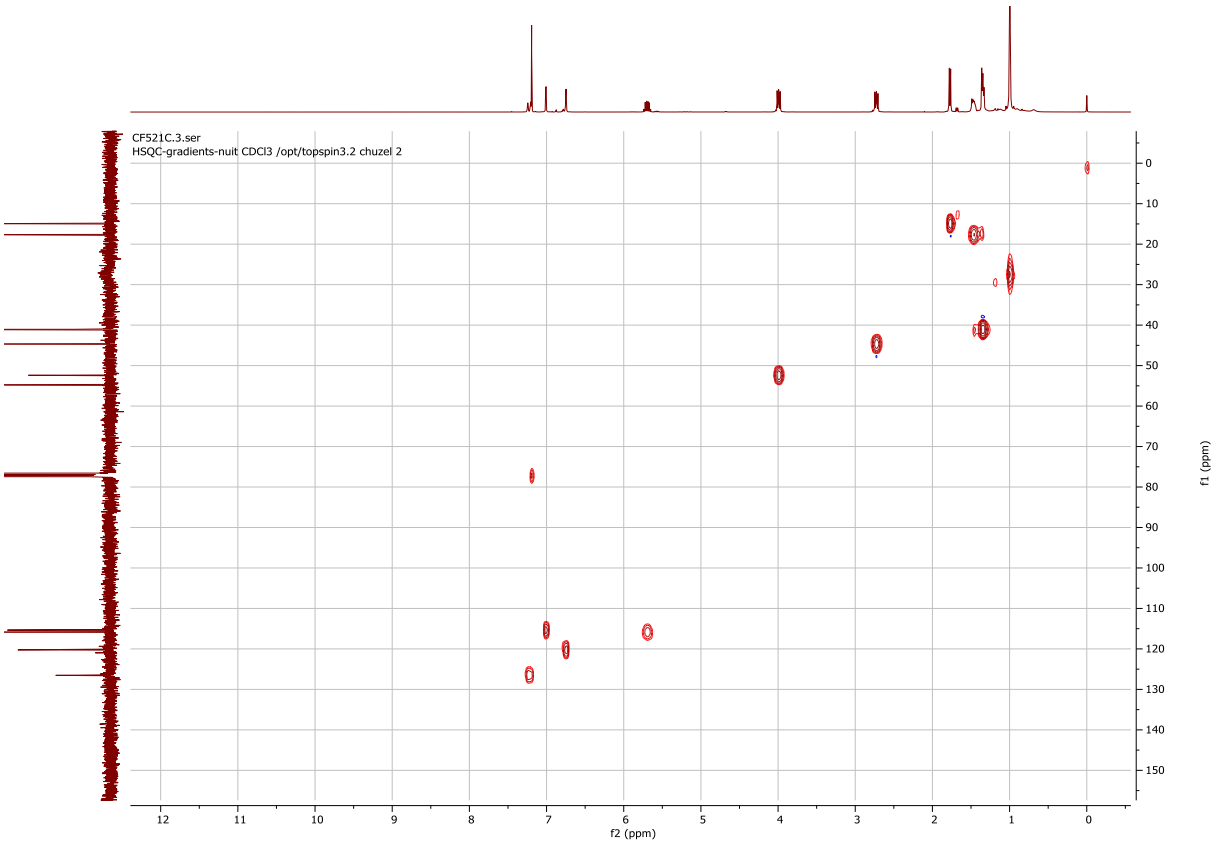
^{13}C NMR



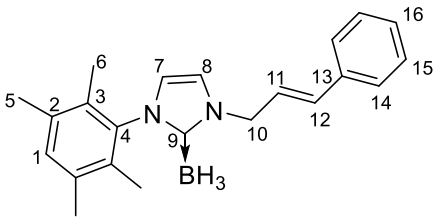
^{11}B NMR


-36.03
-36.70
-37.38
-38.05
30 25 20 15 10 5 0 -5 -10 -15 -20 -25 -30 -35 -40 -45 -50 -55
f1 (ppm)

HSQC


CF521C.3.ser
HSQC-gradients-nuit CDCl3 /opt/topspin3.2 chuzel 2
12 11 10 9 8 7 6 5 4 3 2 1 0
f2 (ppm)
0 10 20 30 40 50 60 70 80 90 100 110 120 130 140 150
f1 (ppm)

Synthesis of compound 69



Synthesized with general protocol A. Purified by flash chromatography on silica gel (PE/DCM 6:4). Obtained as white solid, 83% yield.

Melting point: 155 °C

Rf = 0.14 on silica gel (PE/DCM 6:4)

FT-IR (ATR) ν (cm^{-1}): 3979 ; 3648 ; 3292 ; 3131 ; 2923 ; 2737 ; 2630 ; 2339 ; 1999 ; 1467 ; 1170 ; 969 ; 863 ; 732 ; 472.

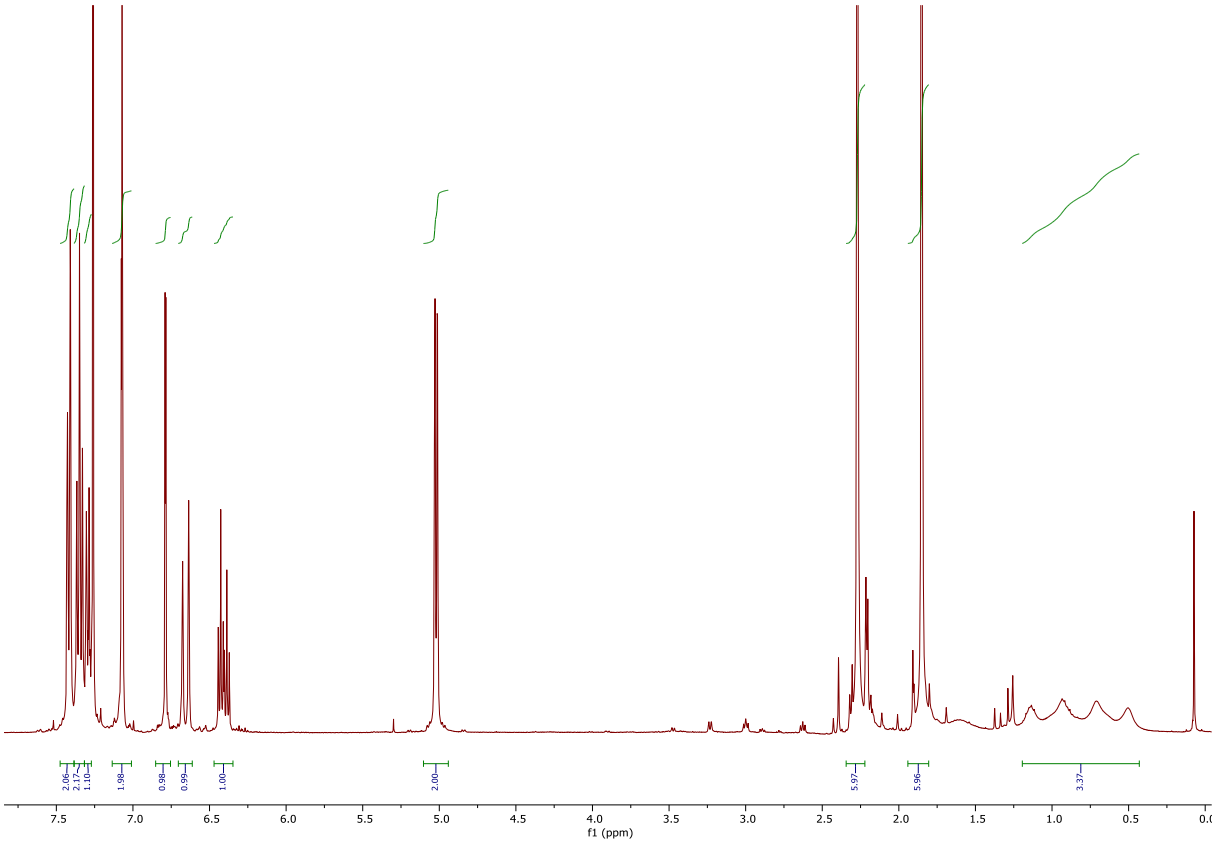
HRMS (ES, $[M+Na]^+$) calcd for $[C_{22}H_{27}BN_2Na]^+$: 353.2164; found: 353.2167

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) 7.45 – 7.39 (m, 2H, H14), 7.39 – 7.32 (m, 2H, H15), 7.32 – 7.26 (m, 1H, H16), 7.07 (m, 2H, H7, H1), 6.79 (d, ^3J = 2.0 Hz, 1H, H8), 6.71 – 6.59 (d, ^3J = 2.0 Hz, 1H, H12), 6.41 (dt, ^3J = 15.8, 6.5 Hz, 1H, H11), 5.02 (dd, ^3J = 6.5 Hz, ^4J = 1.4 Hz, 2H, H10), 2.27 (s, 3H, H6), 1.85 (s, 3H, H5), 1.21 – 0.41 (q, $^1J_{B\text{-}H}$ = 86.7 Hz, 3H, BH_3).

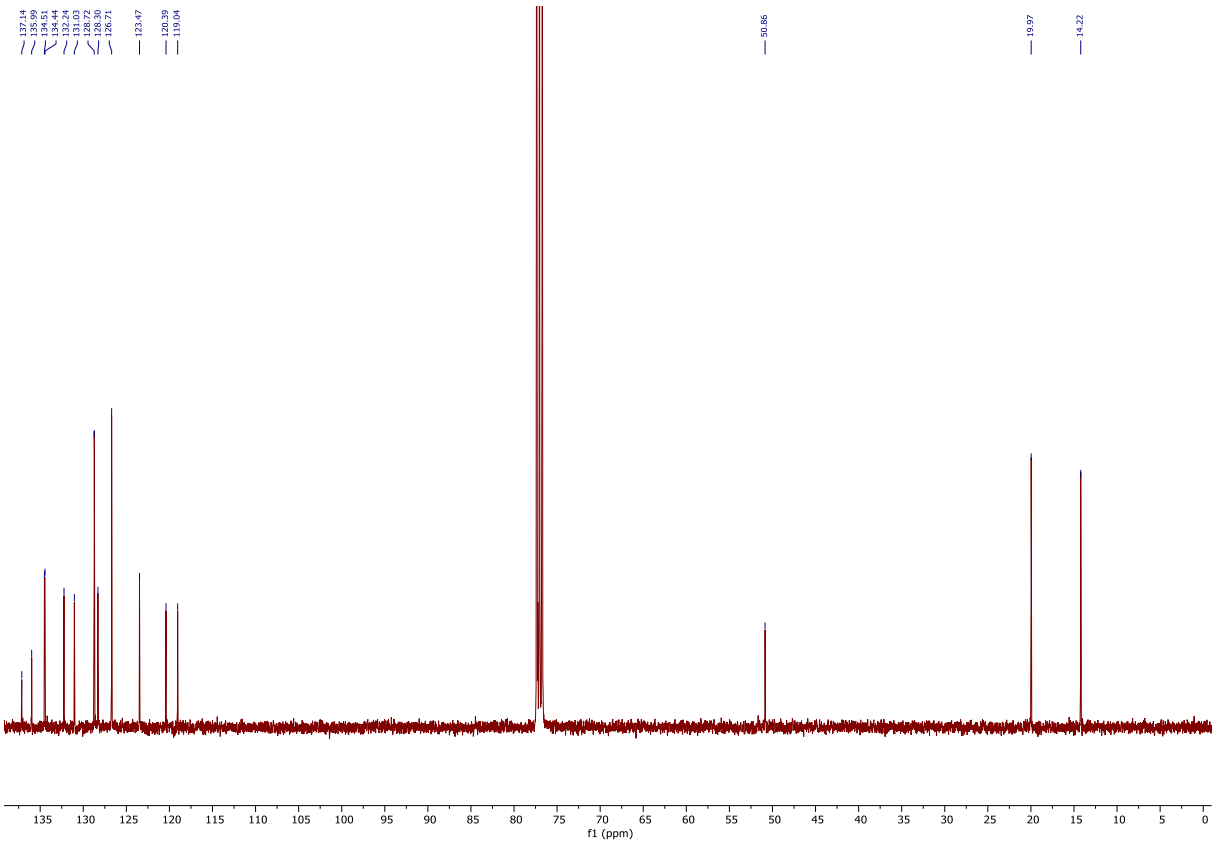
^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) 137.14 (C4), 135.99 (C13), 134.51 (C2), 134.44 (C12), 132.24 (C1), 131.03 (C3), 128.72 (C15), 128.30 (C16), 126.71 (C14), 123.47 (C11), 120.39 (C8), 119.04 (C7), 50.86 (C10), 19.97 (C6), 14.22 (C5).

^{11}B NMR (128 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) -37.24 (q, $^1J_{B\text{-}H}$ = 86.7 Hz).

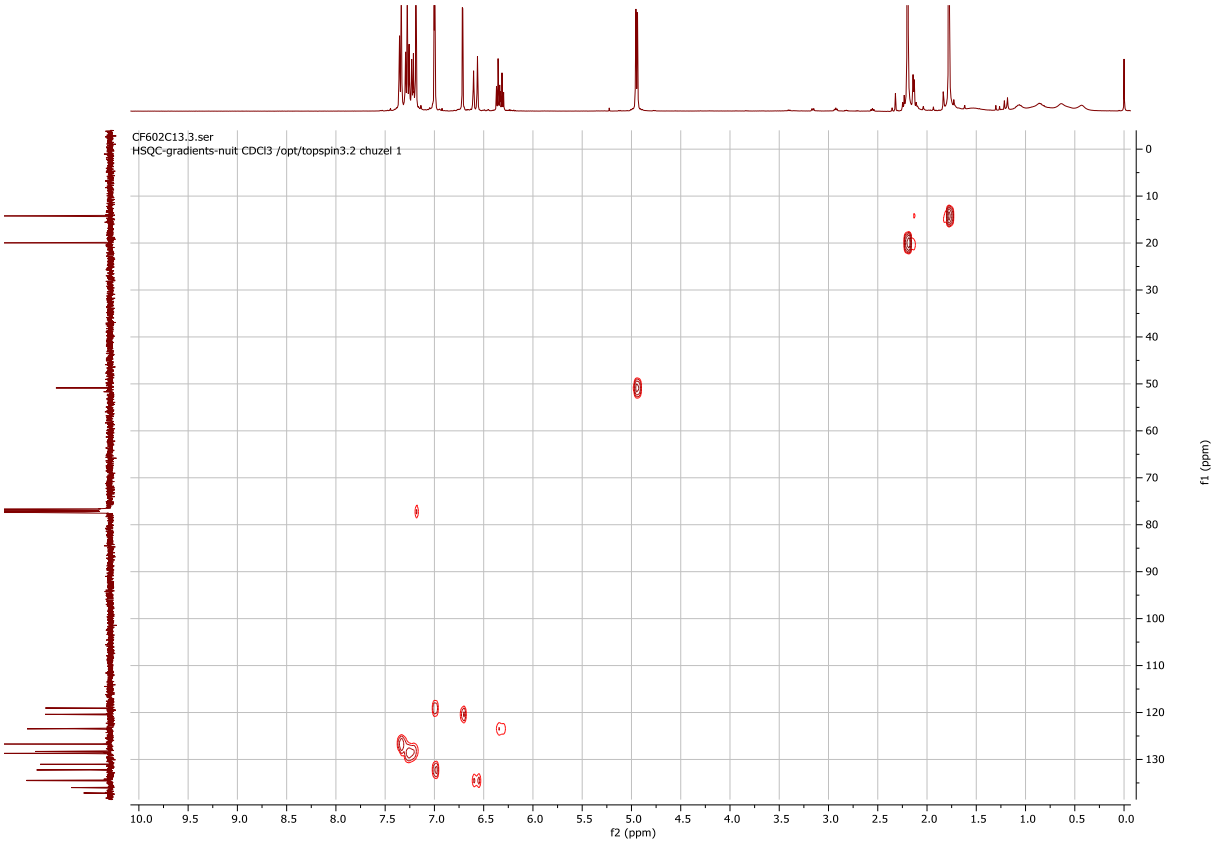
^{1}H NMR



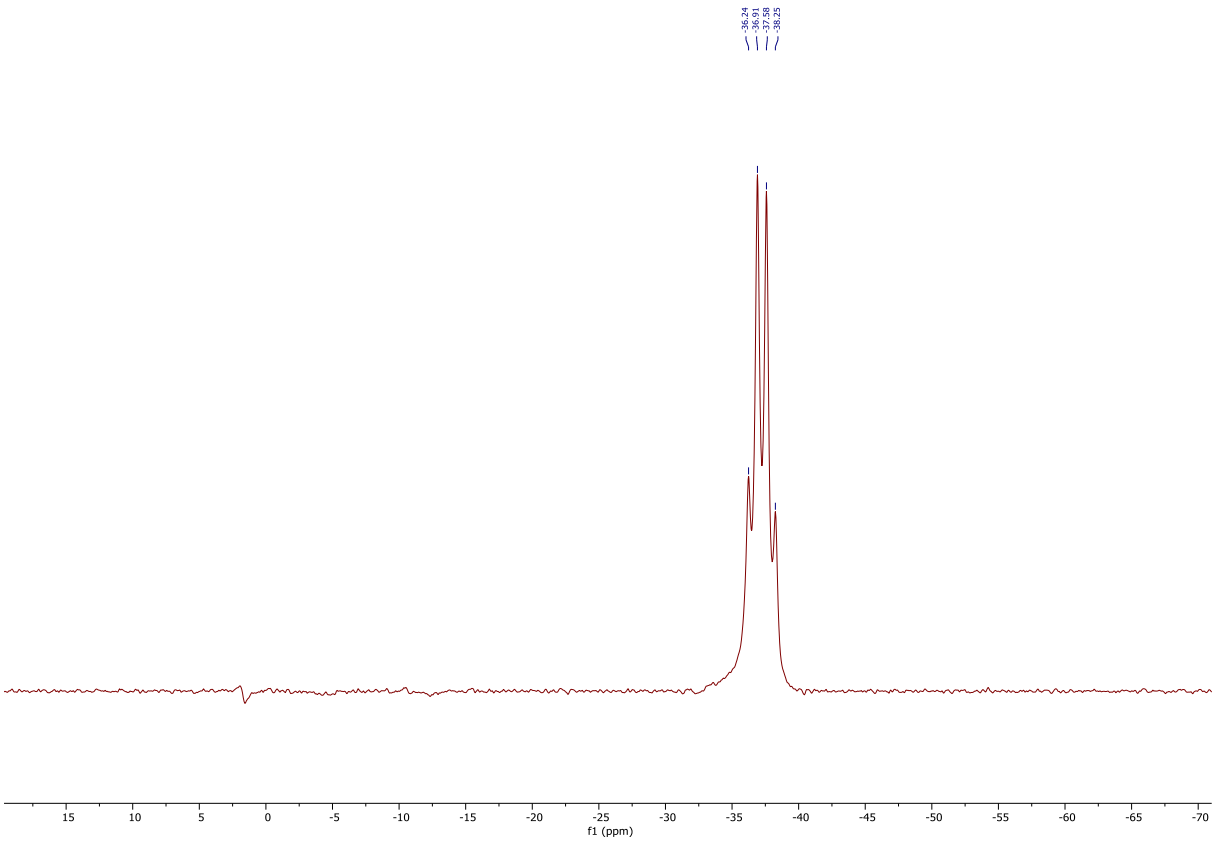
^{13}C NMR



HSQC


CF602C13.3.ser
HSQC-gradients-nuit CDCl3 /opt/topspin3.2 chuzel 1
f2 (ppm)
f1 (ppm)

^{11}B NMR

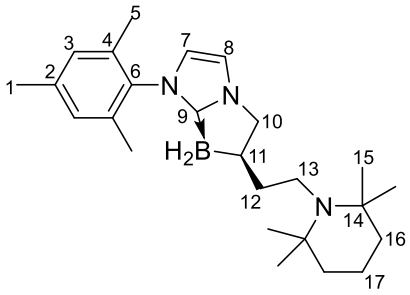

-36.24
-36.91
-37.58
-38.25
f1 (ppm)

Enantioselective hydroboration

General protocol:

A Schlenk flask was charged with the appropriate NHC-BH_3 (1.0 eq, 0.13 mmol), $[Rh(nbd)_2]BF_4$ (6.2 µmol, 5 mol%) and (*S*)-BINAP (6.2 µmol, 5 mol%) under argon. Then, dry, degassed dichloromethane (1.0 mL) was added and the mixture was stirred at room temperature under argon for n hours. The crude product was purified by various methods. To calculate the enantiomeric excess of such compounds by chiral HPLC, the synthesis of the racemic version of each compound was necessary. These racemics mixtures were obtained using the same protocol, replacing the *S*-BINAP with racemic BINAP.

Synthesis of compound 219



Synthesized using the general protocol. Stirred for 4 days. The reaction mixture was evaporated, and the crude mixture was triturated with NEt_3. The liquid phase was evaporated, and the resulting solid was triturated with pentane. The pentane phase was removed, and the solid phase was dried to give the desired product as a white solid, 72% yield.

Enantiomeric excess: Enantiomeric excess was determined by HPLC with a Chiralpak IE, heptane/isopropanol 40/60, 1 mL/min, UV 254 nm et CD 254 nm; rt (minor) = 13.31 min, rt (major) = 17.13 min; **2:98 er**.

Melting point: 184 °C

Rf = 0.22 on basic alumina (100% DCM + 1% NEt_3)

HRMS (ES, $[M]^+$) calcd for $[C_{25}H_{41}BN_3]^+$: 394.3393; found: 394.3393

FT-IR (ATR) ν (cm^{-1}): 3128 ; 2925 ; 2294 ; 1494 ; 1260 ; 1131 ; 974 ; 853 ; 727.

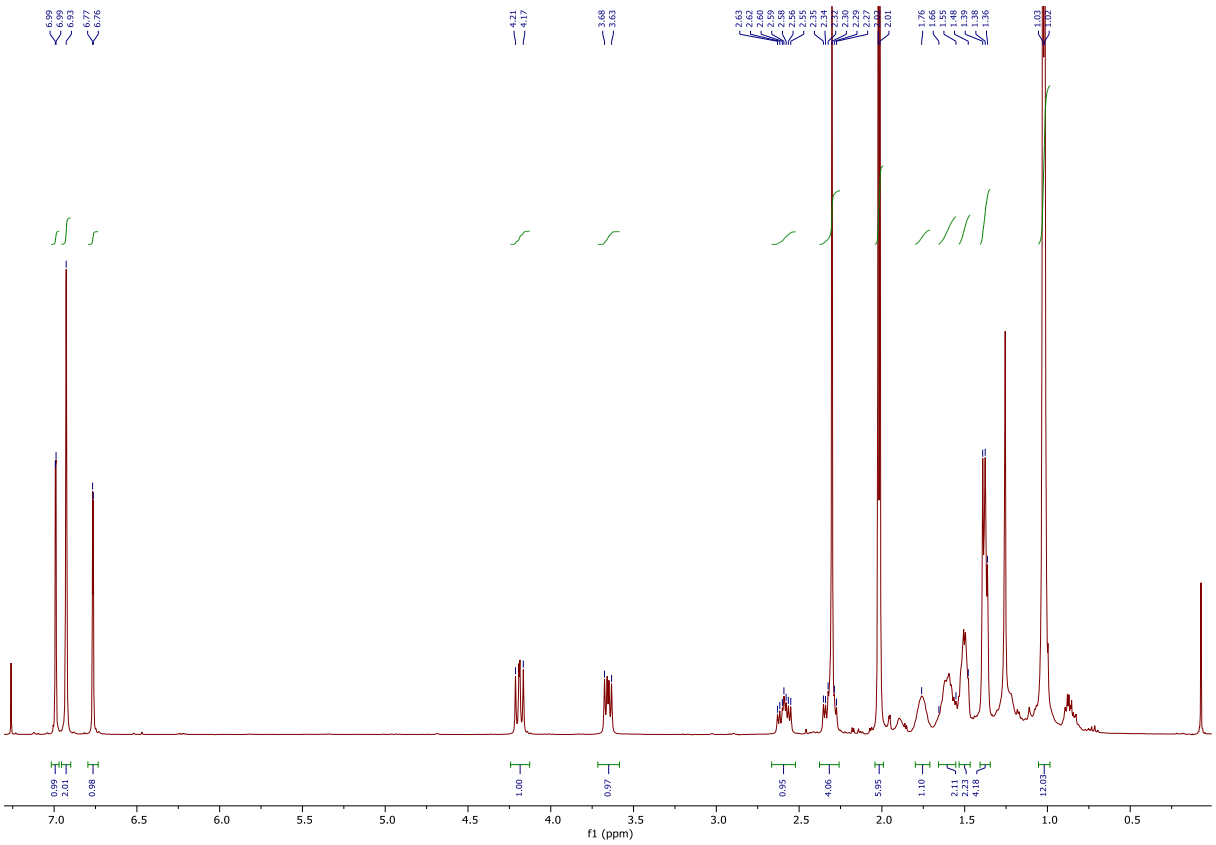
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) 6.99 (d, ^3J = 1.8 Hz, 1H, H8), 6.93 (s, 2H, H3), 6.77 (d, ^3J = 1.8 Hz, 1H, H7), 4.19 (dd, ^2J = 10.71 Hz, ^3J =8.23 Hz, 1H, H10a), 3.65 (dd, ^2J = 10.85 Hz, ^2J = 6.41 Hz, 1H, H10b), 2.59 (ddd, ^2J = 16.5 Hz, ^3J = 11.4, 5.6 Hz, 1H, H13a), 2.39 – 2.23 (m, 1H, H13b), 2.30 (m, 3H, H1), 2.02 (s, 6H, H5), 1.76 (br s, 1H, H11), 1.66-

1.55 (m, 2H, H12), 1.55-1.48 (m, 2H, H17), 1.40-1.35 (m, 4H, H16), 1.03 (s, 6H, H15), 1.02 (s, 6H, H15').

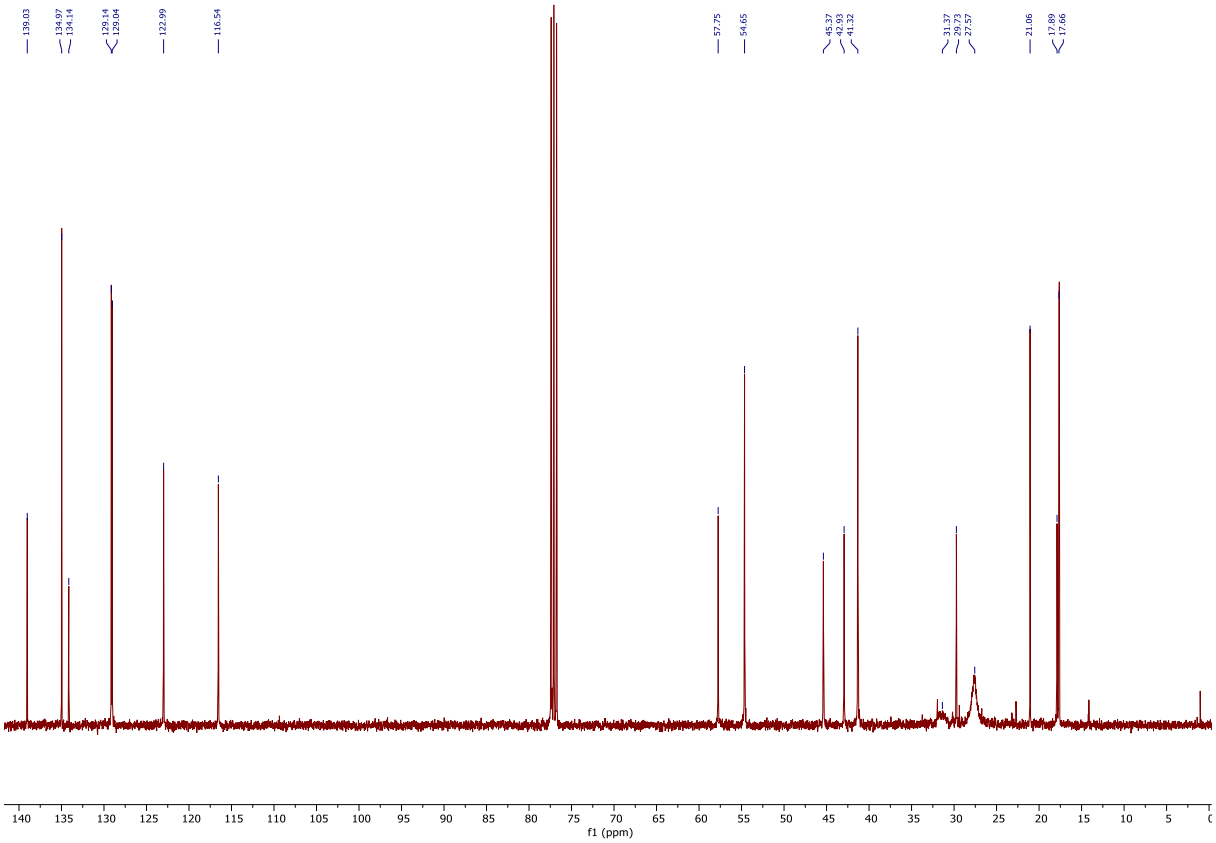
^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) 139.03 (C6), 134.97 (C4), 134.14 (C2), 129.14 (C3), 129.04 (C3), 122.99 (C8), 116.54 (C7), 57.75 (C10), 54.65 (C13), 45.37 (C14), 42.93 (C14), 41.32 (C16), 31.37 (br s,C11), 29.73 (C12), 27,57 (br s, C15) 21.06 (br s, C1), 17.89 (C17), 17.66 (C5).

^{11}B NMR (128 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) -24.34 (t, $^{1}J_{B\text{-}H}$ = 83.4 Hz).

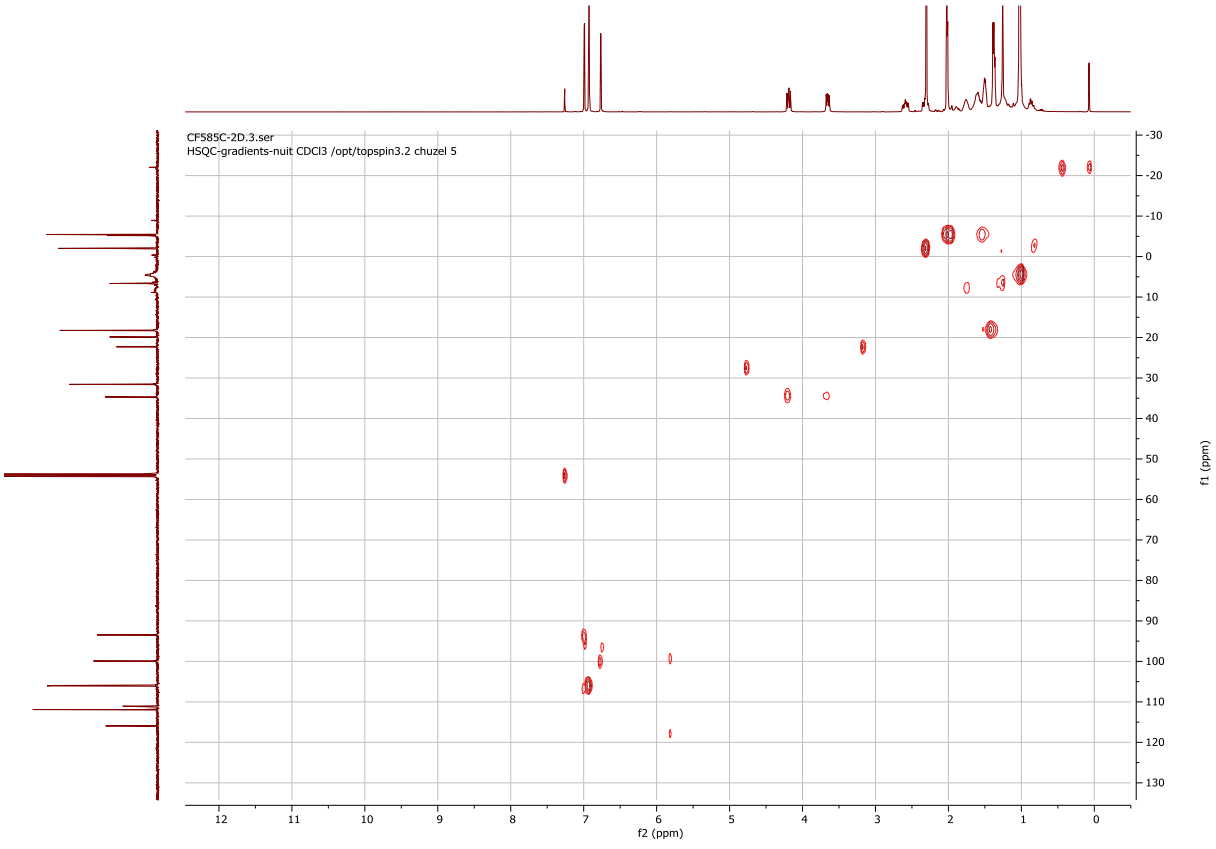
^{1}H NMR



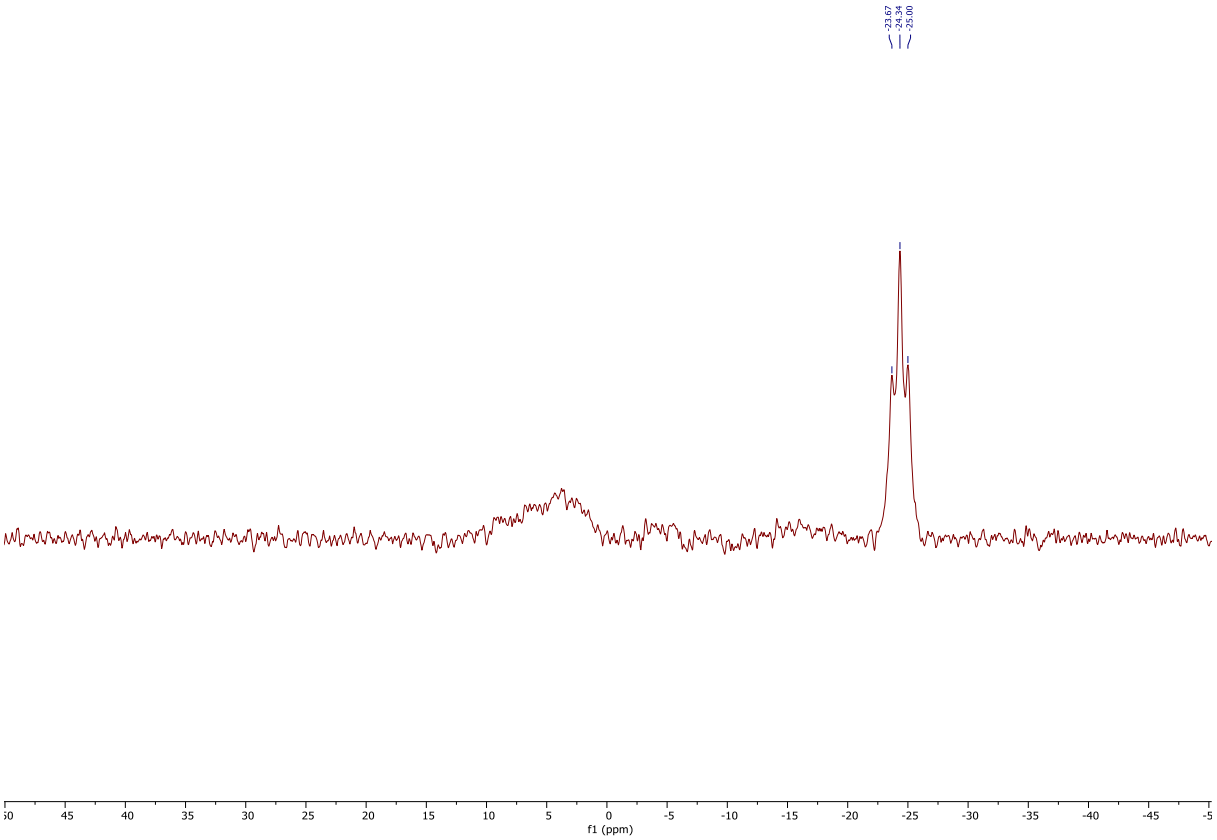
^{13}C NMR


139.03
134.97
134.14
129.14
129.04
122.99
116.54
57.75
54.65
45.37
42.93
41.32
31.37
29.73
27.57
21.06
17.89
17.66
f1 (ppm)

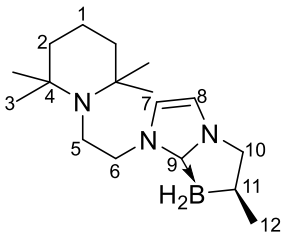
HSQC


CF585C-2D.3.ser
HSQC-gradients-nuit CDCl3 /opt/topspin3.2 chuzel 5
f2 (ppm)
f1 (ppm)

^{11}B NMR



Synthesis of compound 181



Synthesized using the general protocol. Stirred for 4 days. The reaction mixture was evaporated, and pentane was added to the crude mixture. The mixture was sonicated several minutes and filtered through cotton to remove the red rhodium complex. The pentane phase was evaporated to give the desired product as a colorless/white solid, with a 79% yield.

Enantiomeric excess: Enantiomeric excess was determined by HPLC with a Chiralcel OD3, heptane/ethanol 95/5, 1 mL/min, UV 254 nm et CD 254 nm; rt (minor) = 5.41 min, rt (major) = 6.04 min; **3:97 er**.

Melting point: 161 °C

FT-IR (ATR) ν (cm^{-1}): 3265 ; 3126 ; 2927 ; 2286 ; 1675 ; 1464 ; 1380 ; 1262 ; 1126 ; 721 ; 542.

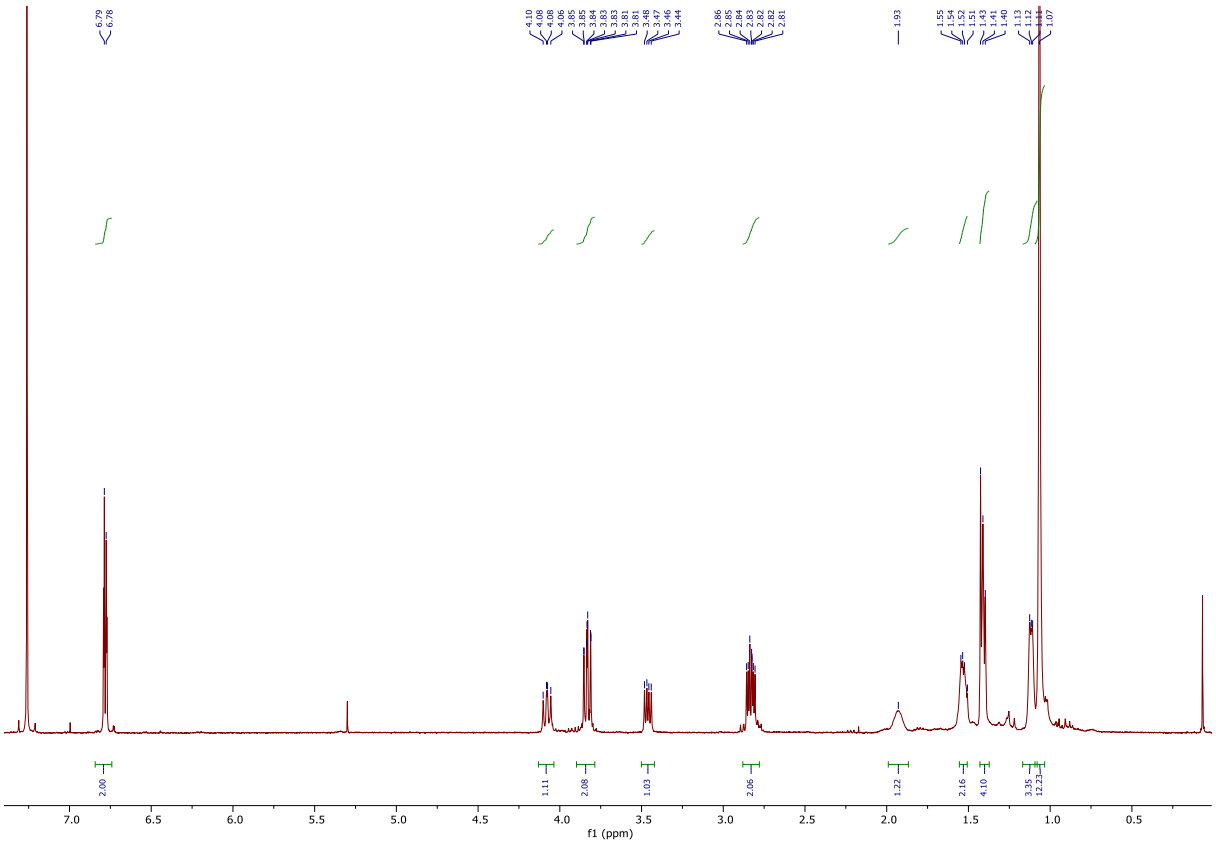
HRMS (ES, $[M]^+$) calcd for $[C_{17}H_{31}BN_3]^+$: 288.2609; found: 288.2607

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) 6.78 (m, 2H, H7, H8), 4.08 (dd, ^2J = 10.7 Hz, ^3J = 8.1 Hz, 1H, H10a), 3.93 – 3.68 (m, 1H, H5), 3.46 (dd, ^2J = 10.7 Hz, ^3J = 5.8 Hz, 1H, H10b), 3.03 – 2.68 (m, 2H, H6), 1.93 (br s, 1H, H11), 1.64 – 1.49 (m, 2H, H1), 1.46 – 1.34 (m, 4H, H2), 1.17 – 1.10 (m, 3H, H12), 1.07 (s, 12H, H3).

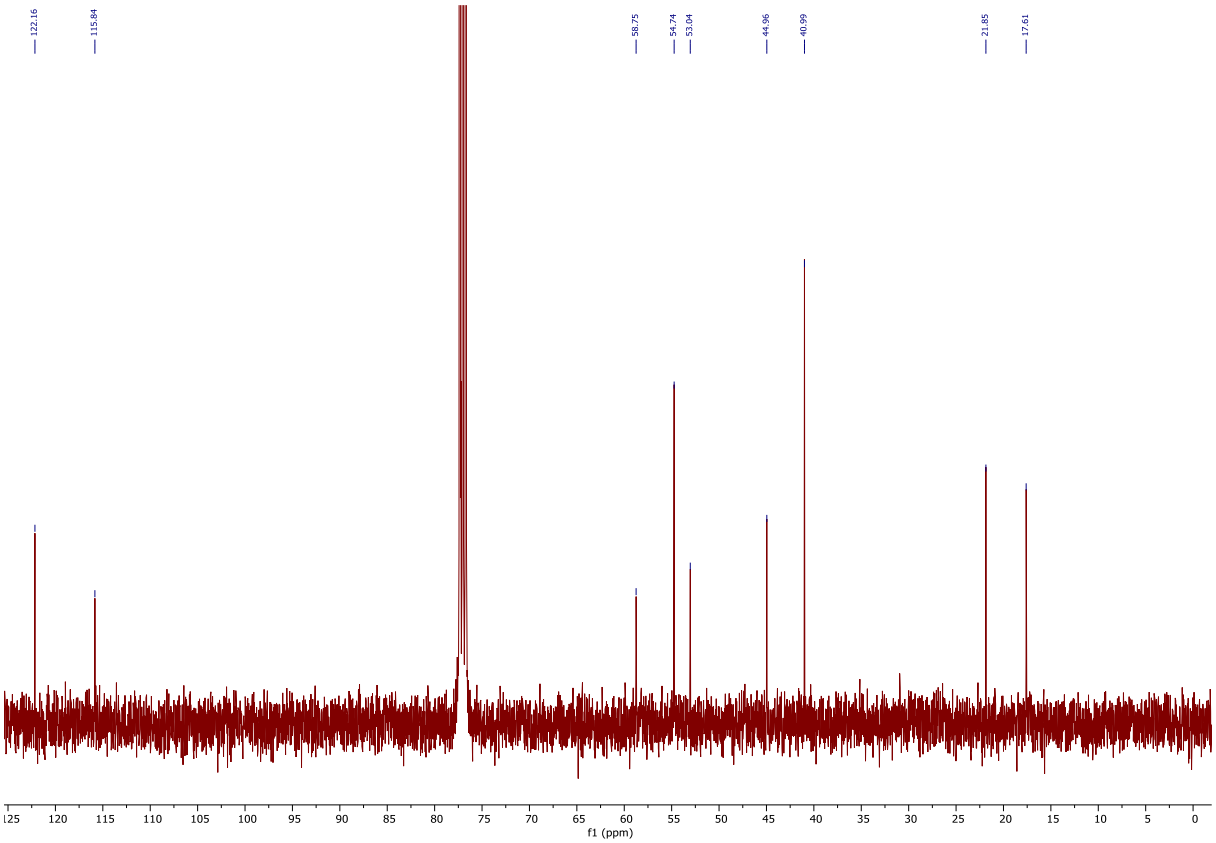
^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) 122.16 (C8), 115.84 (C7), 58.75 (C10), 54.74 (C5), 53.04 (C4), 44.96 (C6), 40.99 (C2), 27.44 (HSQC, C3), 26.57 (HSQC, C11), 22.23 (HSQC, C3), 21.85 (C12), 17.61 (C1), C9 is not observed.

^{11}B NMR (128 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) -23.11 (t, $^1J_{B\text{-}H}$ = 90.0 Hz).

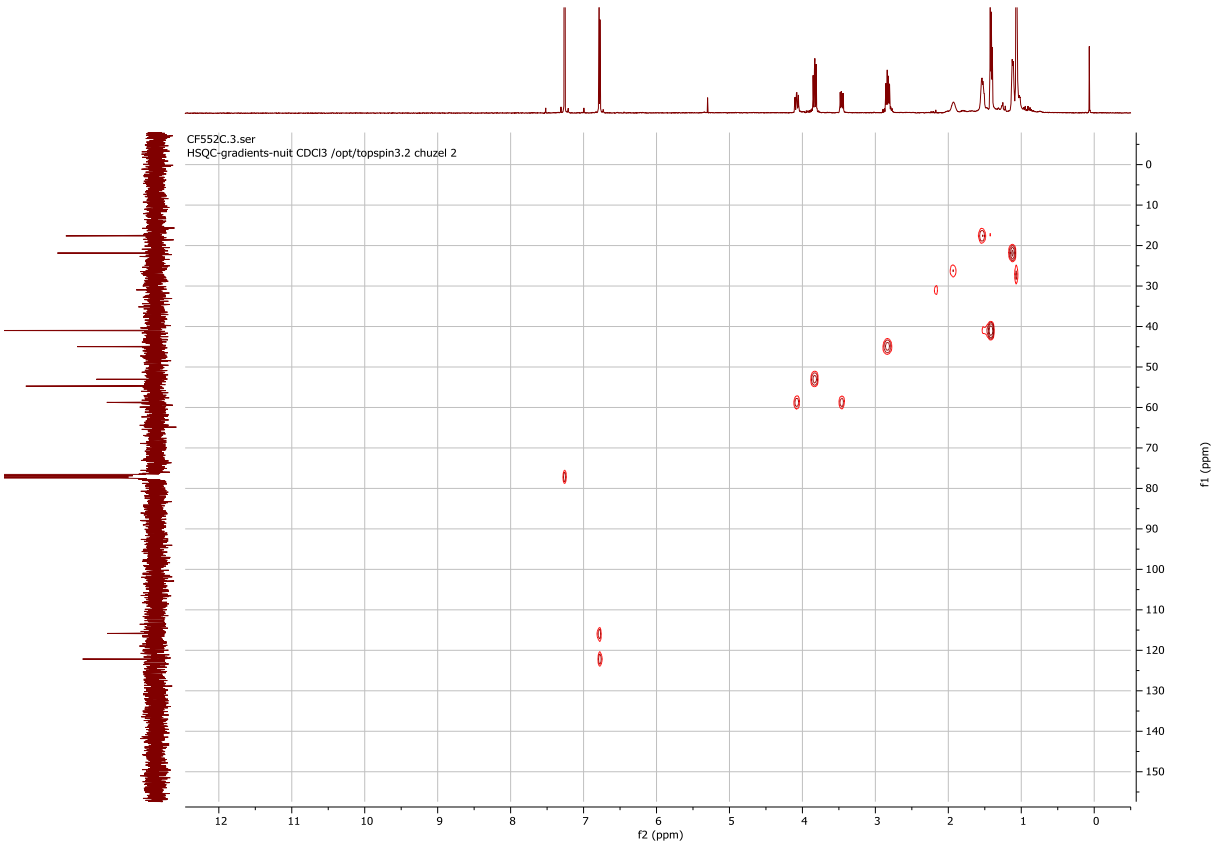
^{1}H NMR



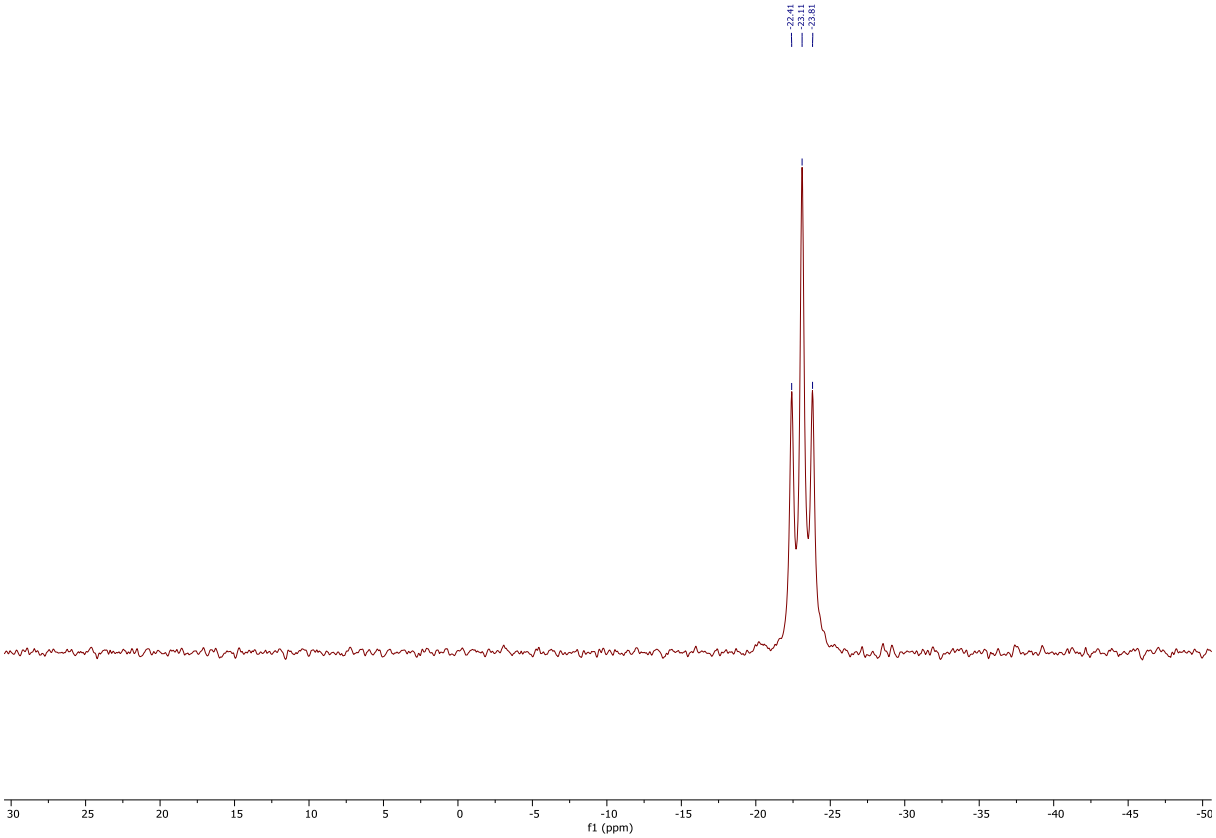
^{13}C NMR


122.16
115.84
58.75
54.74
53.04
44.96
40.99
21.85
17.61
f1 (ppm)

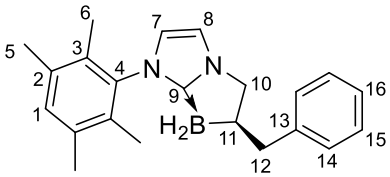
HSQC


CF552C.3.ser
HSQC-gradients-nuit CDCl3 /opt/topspin3.2 chuzel 2
f2 (ppm)
f1 (ppm)

^{11}B NMR



Synthesis of compound 71



Synthesized using the general protocol. Stirred for 4 days. The reaction mixture was evaporated, and the crude mixture was purified by flash chromatography on silica gel (PE/DCM 1:1) to give the desired product as a white solid, with 80% yield.

Enantiomeric excess: Enantiomeric excess was determined by HPLC with a Chiralpak AZ-H, heptane/ethanol 90/10, 1 mL/min, UV 254 nm et CD 254 nm; rt (minor) = 6.20 min, rt (major) = 7.43 min; **99:1 er**.

Melting point: 161 °C

Rf = 0.36 on silica (DCM/PE 4:6)

FT-IR (ATR) ν (cm^{-1}): 3122 ; 2924 ; 2389 ; 2240 ; 1481 ; 1290 ; 1163 ; 1041 ; 931 ; 715 ; 487.

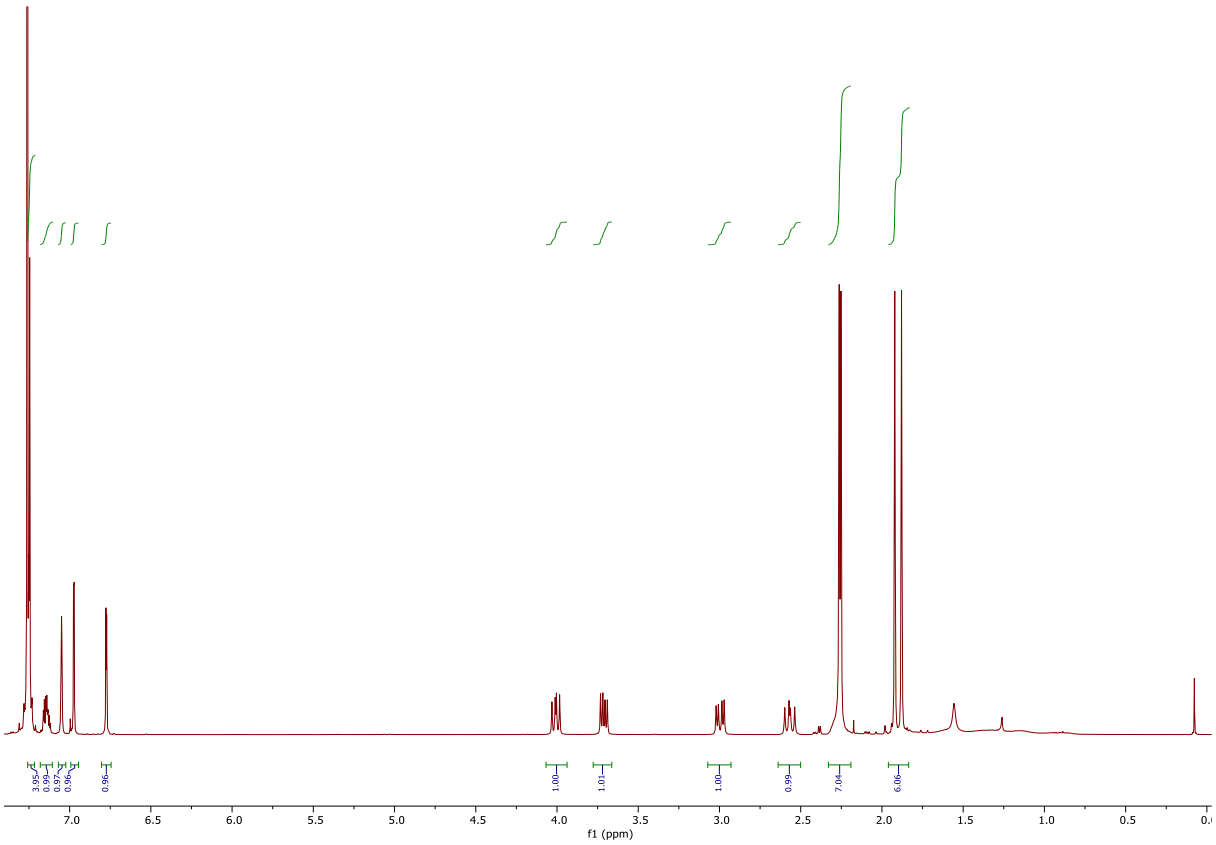
HRMS (ES, [M+Na]$^+$) calcd for [$C_{22}H_{27}BN_2Na$**]$^+$:** 353.2164; found: 353.2162

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) 7.26 – 7.22 (m, 4H, H14, H15), 7.18 – 7.11 (m, 1H, H16), 7.05 (s, 1H, H1), 6.97 (d, ^{3}J = 1.8 Hz, 1H, H7), 6.77 (d, ^{3}J = 1.8 Hz, 1H, H8), 4.01 (dd, ^{2}J = 11.1 Hz, ^{3}J = 7.9 Hz, 1H, H10a), 3.71 (dd, ^{2}J = 11.1 Hz, ^{3}J = 5.7 Hz, 1H, H10b), 3.00 (dd, ^{2}J = 14.1 Hz, ^{3}J = 5.5 Hz, 1H, H12a), 2.57 (dd, ^{2}J = 14.1 Hz, ^{3}J = 10.5 Hz, 1H, H12b), 2.26 (m, 7H, H6, H11), 1.92 (s, 3H, H5), 1.88 (s, 3H, H5').

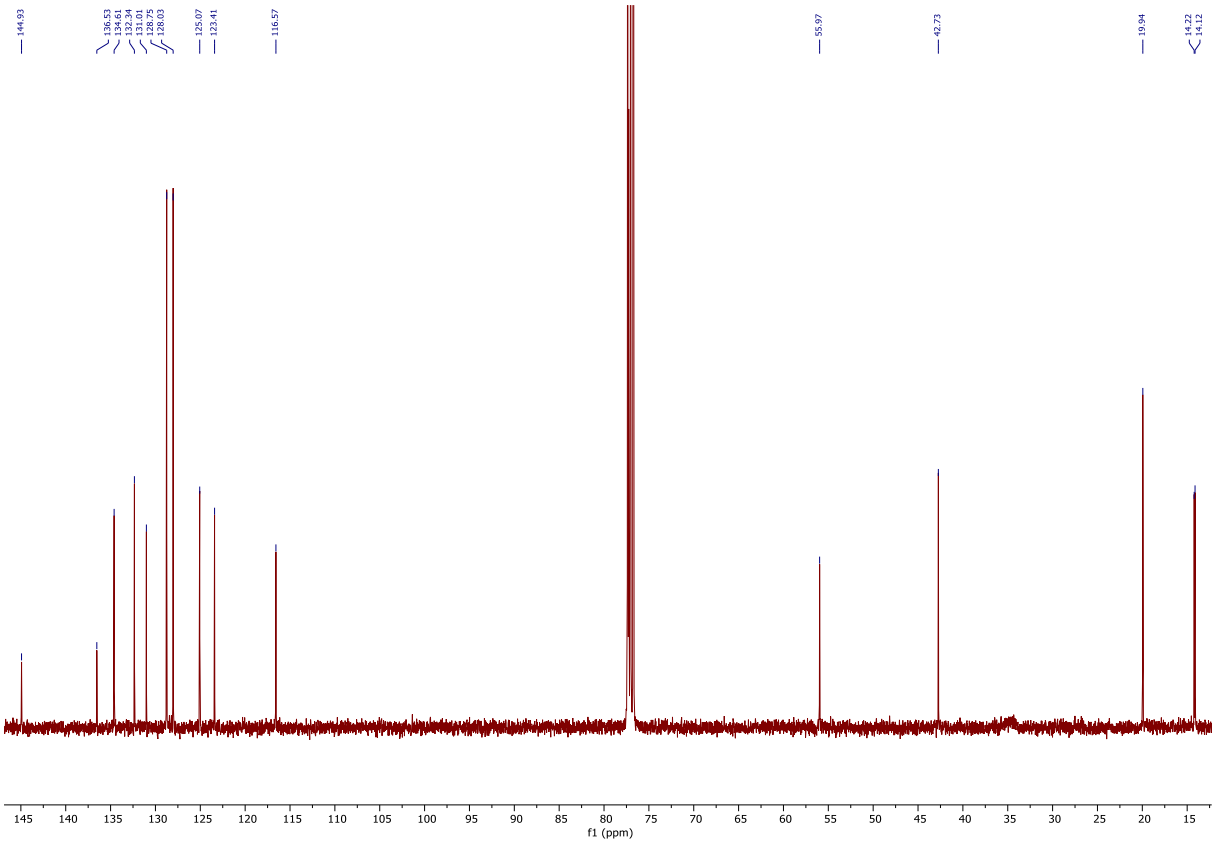
^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) 144.93 (C4), 136.53 (C13), 134.61 (C2), 132.34 (C1), 131.01 (C3), 128.75 (C15), 128.03 (C14), 125.07 (C16), 123.41 (C8), 116.57 (C7), 55.97 (C10), 42.73 (C12), 34.66 (HSQC, C11), 19.94 (C3), 14.22 (C5), 14.12 (C6), C9 is not observed.

^{11}B NMR (128 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) -23.52 (t, $^{1}J_{B\text{-}H}$ = 91.2 Hz).

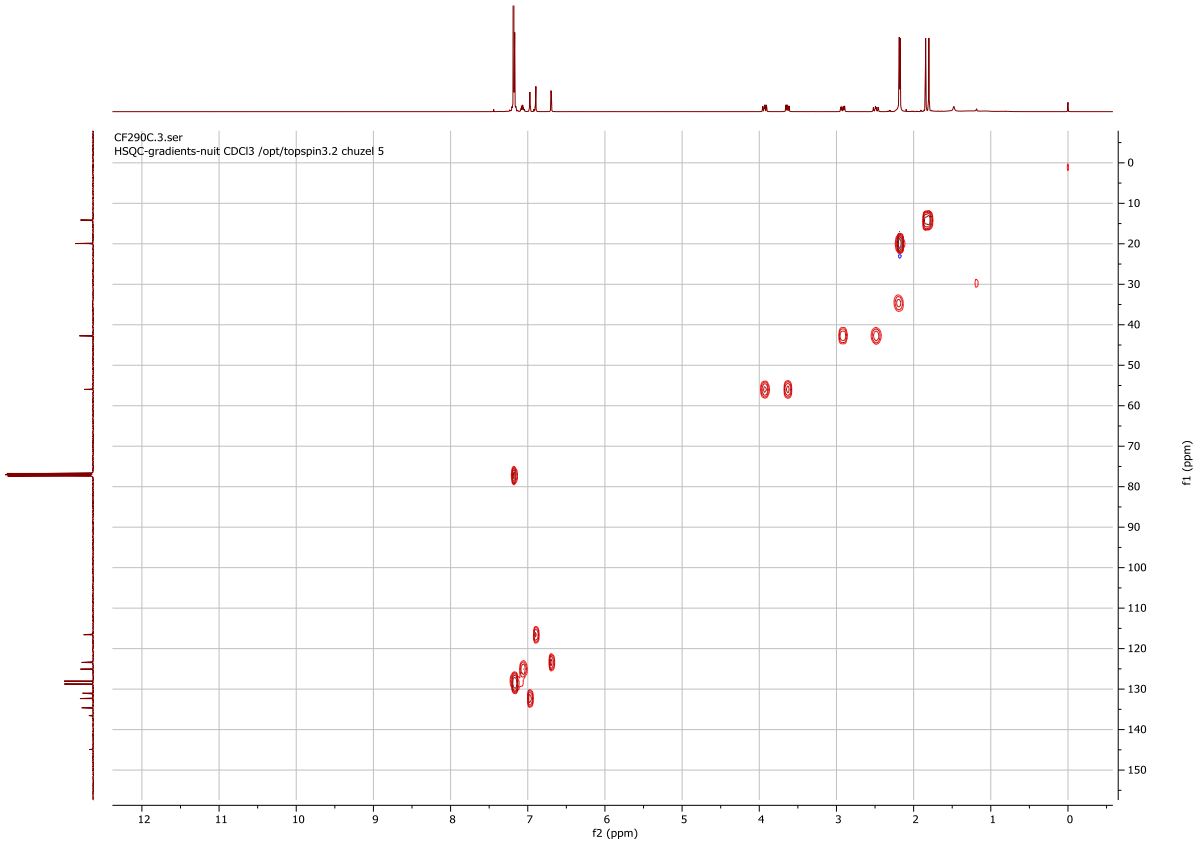
^{1}H NMR



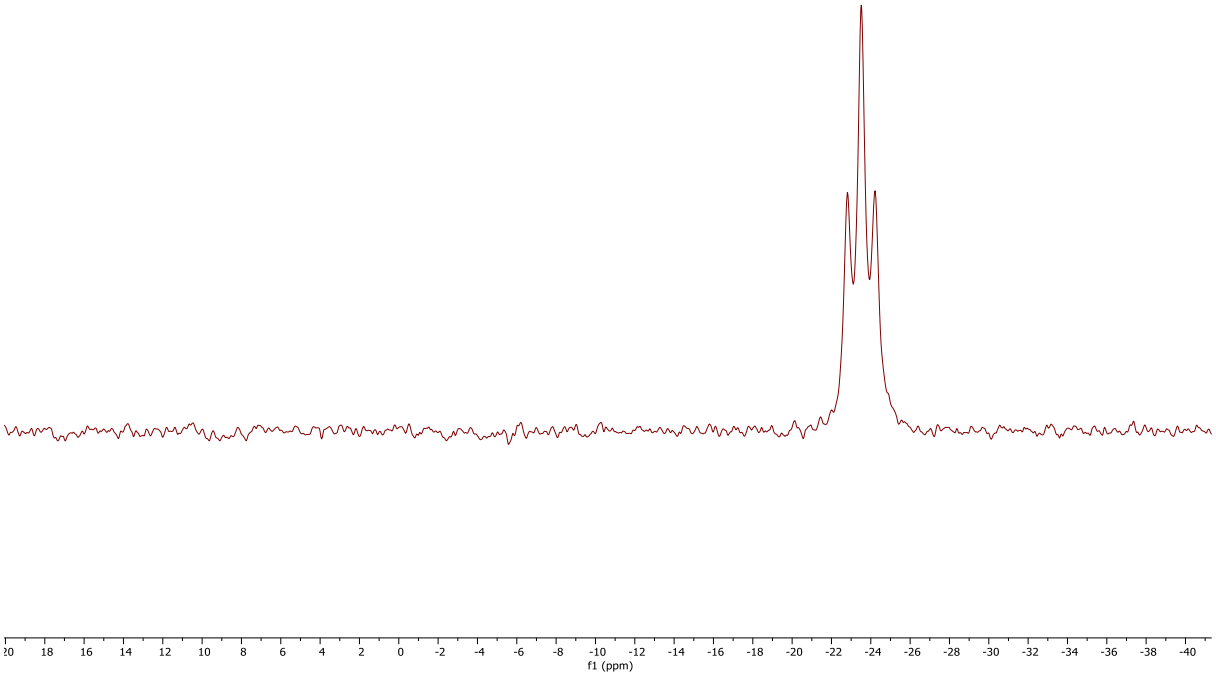
^{13}C NMR


144.93
136.53
134.61
132.34
131.01
128.35
128.03
125.07
123.41
116.57
55.97
42.73
19.94
14.22
14.12
f1 (ppm)

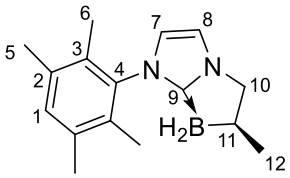
HSQC


CF290C.3.ser
HSQC-gradients-nuit CDCl3 /opt/topspin3.2 chuzel 5
f2 (ppm)
f1 (ppm)

^{11}B NMR



Synthesis of compound 70



Synthesized using the general protocol. Stirred for 2 days. The reaction mixture was evaporated, and the crude mixture was purified by flash chromatography on silica gel (PE/DCM 1:1) to give the desired product as a white solid, 92% yield.

Enantiomeric excess: Enantiomeric excess was determined by HPLC with a Chiralpak IC, heptane/isopropanol 95/5, 1 mL/min, UV 254 nm et CD 254 nm; rt (minor) = 8.6 min, rt (major) = 10.31 min; >**1:99 er**.

Melting point: 187 °C

Rf = 0.35 on silica (DCM/PE 4:6)

FT-IR (ATR) ν (cm^{-1}): 2923 ; 2912 ; 2896 ; 2852 ; 2352 ; 2302 ; 2289 ; 2262 ; 1483 ; 1473 ; 1465 ; 1450 ; 1446 ; 1284 ; 1269 ; 1232 ; 1186 ; 1166 ; 1080 ; 1049 ; 1024 ; 1004 ; 956 ; 875 ; 823 ; 732 ; 611 ; 449.

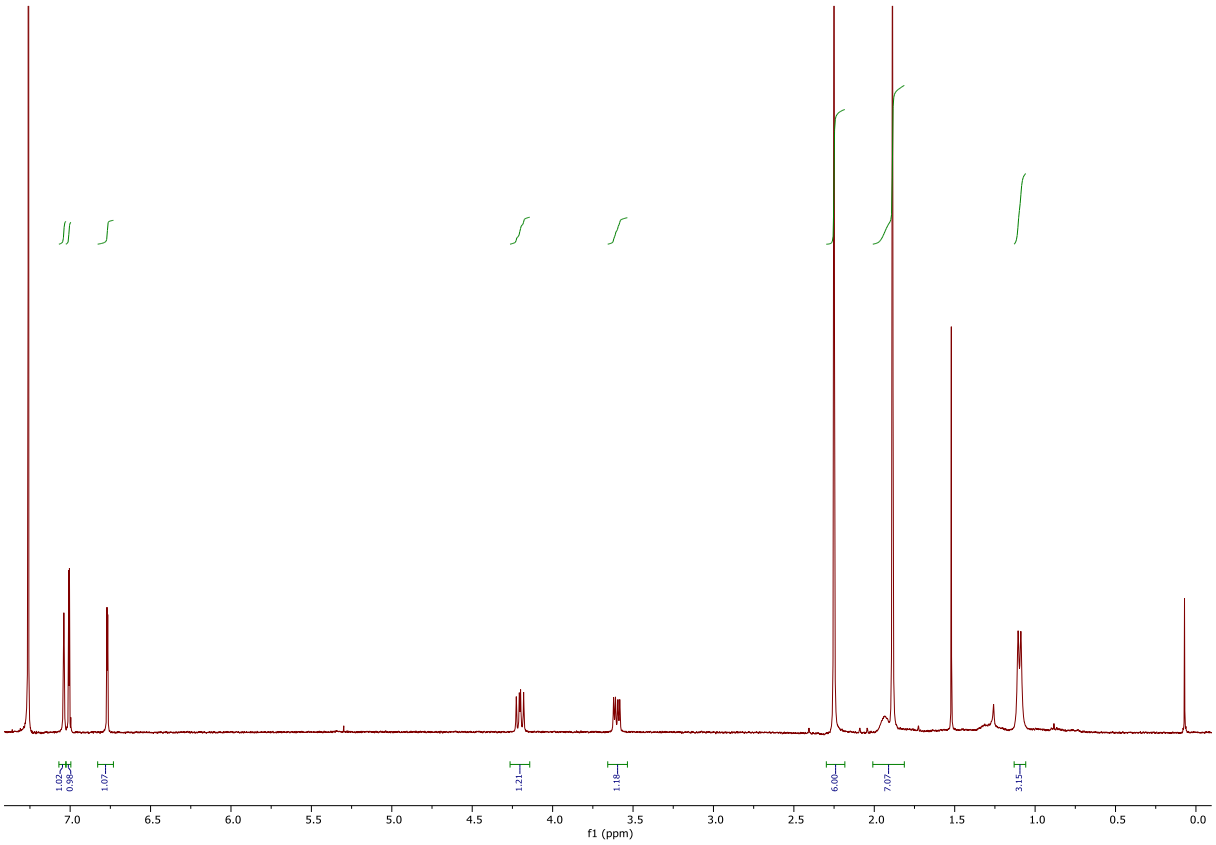
HRMS (ES, $[M+Na]^+$) calcd for $[C_{16}H_{23}N_2BN]^+$: 277.1850; found: 277.1848

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) 7.04 (s, 1H, H1), 7.01 (d, ^3J = 1.8 Hz, 1H, H7), 6.77 (d, ^3J = 1.8 Hz, 1H, H8), 4.20 (dd, ^2J = 10.7 Hz, ^3J = 7.6 Hz, 1H, H10a), 3.60 (dd, ^2J = 10.7 Hz, ^3J = 4.6 Hz, 1H, H10b), 2.25 (s, 6H, H6), 1.99 – 1.91 (m, 1H, H11), 1.89 (s, 6H, H5), 1.10 (d, ^3J = 7.1 Hz, 3H, H12).

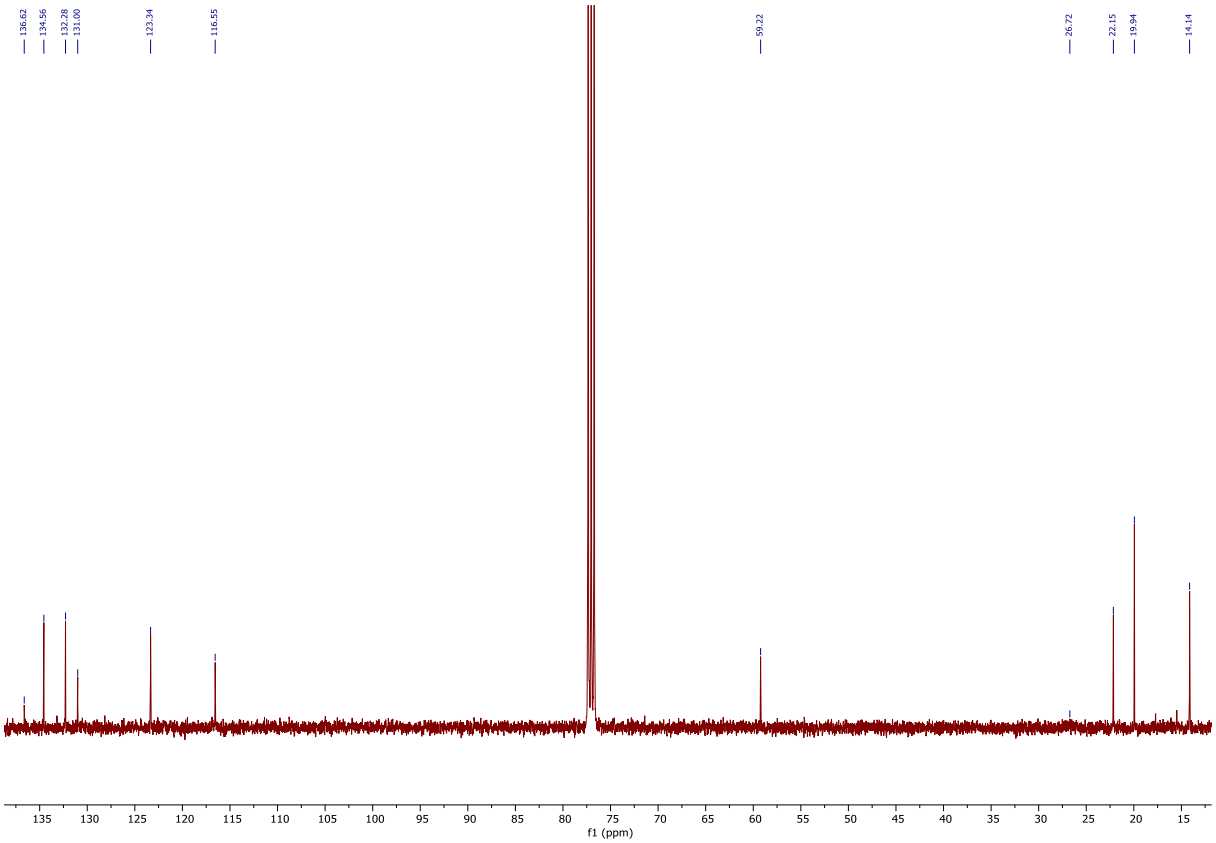
^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) 136.62 (C2), 134.56 (C1), 132.28 (C3), 131.00 (C8), 123.34 (C4), 116.55 (C7), 59.22 (C10), 26.72 (C12), 26.57 (HSQC, C11), 22.15 (C5), 19.94 (C5), 14.14 (C6), C9 is observed only in HSQC.

^{11}B NMR (128 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) -22.93 (t, $^1J_{B\text{-}H}$ = 90.8 Hz).

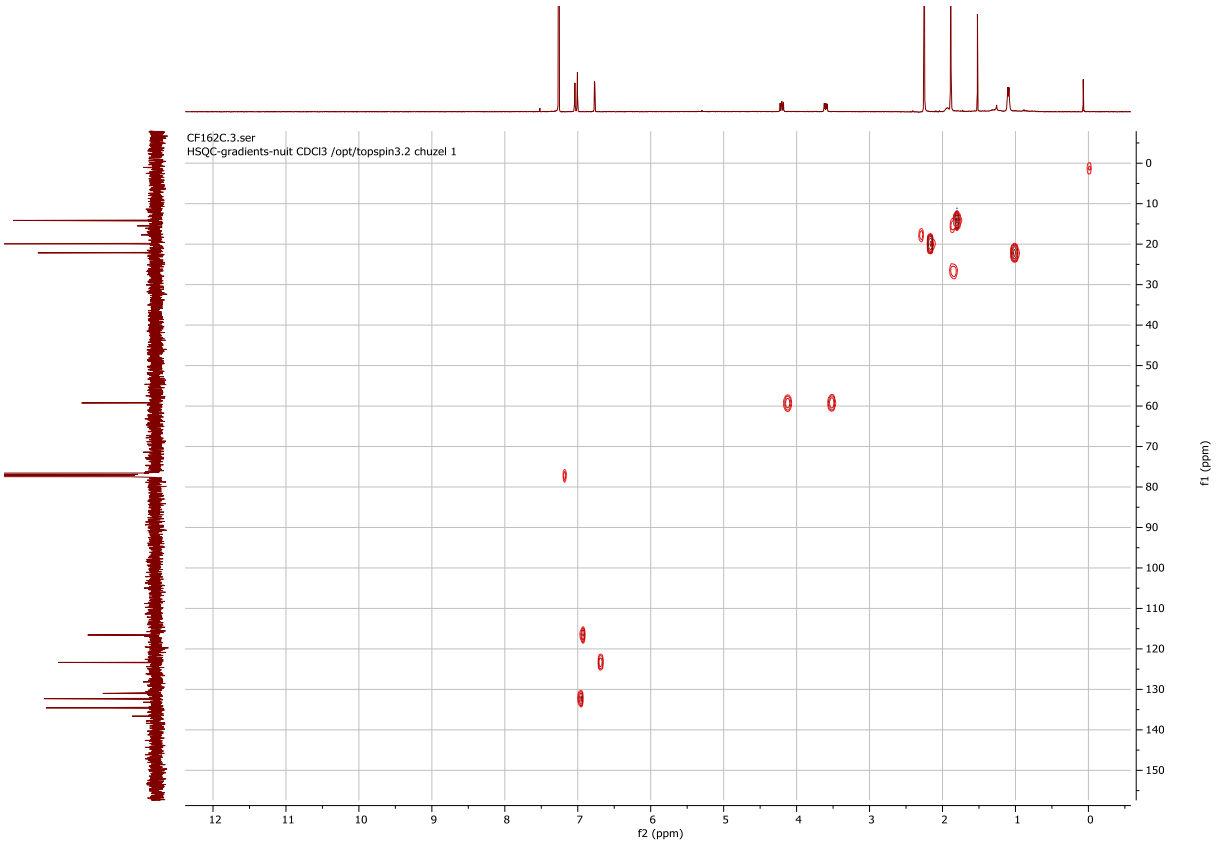
^{1}H NMR



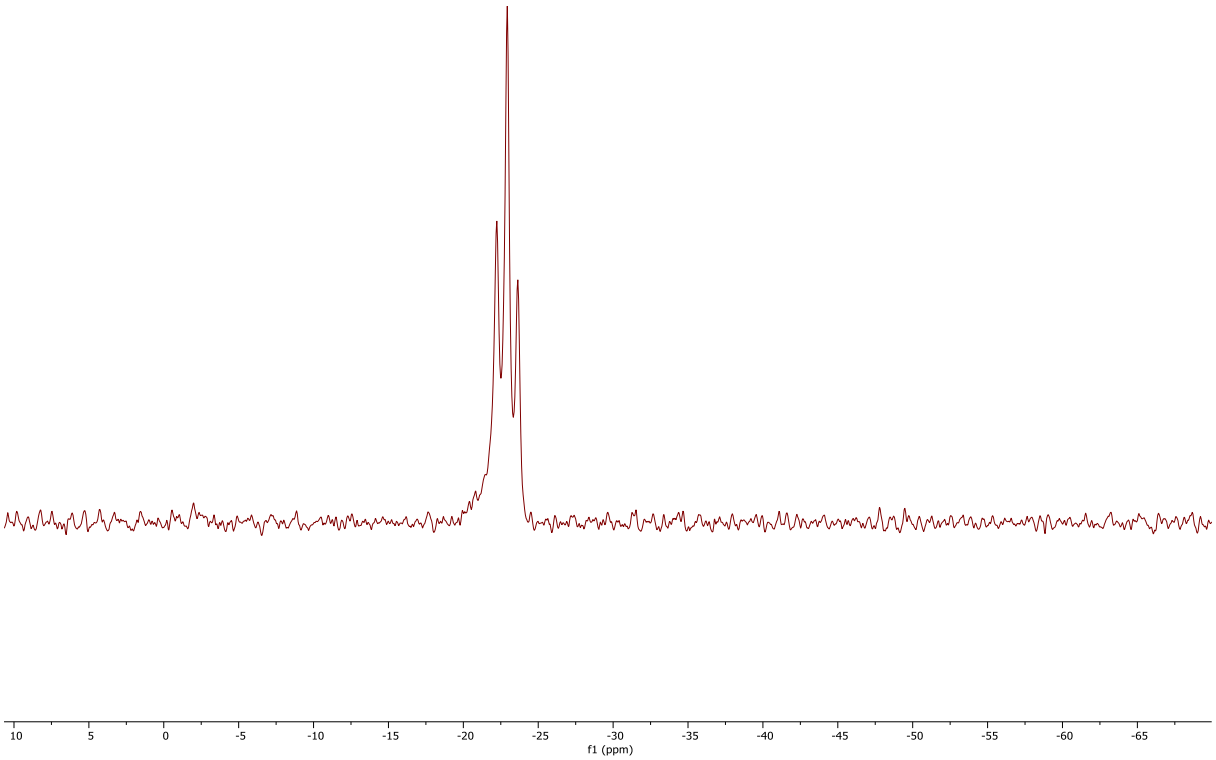
^{13}C NMR


136.62
134.56
132.28
131.00
123.34
116.55
59.22
26.72
22.15
19.94
14.14
f1 (ppm)

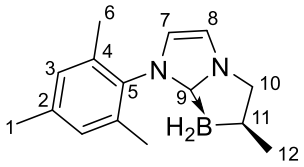
HSQC


CF162C.3.ser
HSQC-gradients-nuit CDCl3 /opt/topspin3.2 chuzel 1
f2 (ppm)
f1 (ppm)

^{11}B NMR



Synthesis of compound 99



Synthesized using the general protocol. Stirred for 2 days. The reaction mixture was evaporated, and the crude mixture was purified by flash chromatography on silica gel (PE/DCM 1:1) to give the desired product as a white solid, 95% yield.

Enantiomeric excess: Enantiomeric excess was determined by HPLC with a Chiralpak AZ-H, Hexane/isopropanol 95/5, 1 mL/min, UV 254 nm et CD 254nm; rt (minor) = 10.1 min, rt (major) = 10.9 min; 1.5:98.5 er.

Melting point: 178 °C

Rf = 0.35 on silica (DCM/PE 4:6)

FT-IR (ATR) ν (cm^{-1}): 3157 ; 3133 ; 2943 ; 2926 ; 2852 ; 2338 ; 2295 ; 2255 ; 1563 ; 1546 ; 1500 ; 1454 ; 1375 ; 1270 ; 1218 ; 1157 ; 1131 ; 1089 ; 1052 ; 1026 ; 1004 ; 973 ; 936 ; 858 ; 799 ; 731 ; 655 ; 617 ; 591.

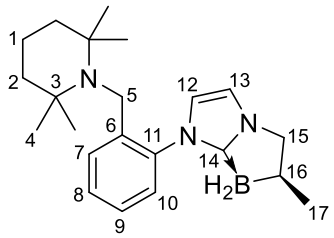
HRMS (ES, $[M]^+$) calcd for $[C_{15}H_{21}BN_2^+]$: 263.1689; found: 263.1692

^{1}H NMR (400 MHz, CD_2Cl_2): δ (ppm) 7.03 (d, 1H, ^3J = 1.9 Hz, H8), 6.98 (s, 2H, H3), 6.82 (d, 1H, ^3J = 1.9 Hz, H7), 4.16 (dd, 1H, ^2J = 10.8 Hz, ^3J = 7.5 Hz, H10b), 3.57 (dd, 1H, ^2J = 10.8 Hz, ^3J = 4.5 Hz, H10a), 2.33 (s, 3H, H1), 2.01 (s, 6H, H6), 1.82 (br s, 1H, H11), 1.05 (d, 3H, ^3J = 6.5 Hz, H12).

^{13}C NMR (101 MHz, CD_2Cl_2): δ (ppm) 139.7 (C5), 135.6 (C4), 134.8 (C2), 129.5 (C3), 123.6 (C7), 117.4 (C8), 59.6 (C10), 27.8 (C7), 22.5 (C12), 21.4 (C1), 17.9 (C6 and C11), C9 not observed.

^{11}B NMR (128 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) -22.99 (t, $^1J_{B\text{-}H}$ = 90.3 Hz).

Synthesis of compound 182



Synthesized by using general protocol. Stirred during 2 days. The reaction mixture was evaporated, and the crude mixture was purified by flash chromatography on basic alumina (100% DCM) to give the desired product as a white solid, 60% yield.

Enantiomeric excess: Enantiomeric excess was determined by HPLC with a Chiralpak IC, Hexane/isopropanol 98/2, 1 mL/min, UV 254 nm et CD 254nm; rt (minor) = 6.73 min, rt (major) = 7.17 min; >**1:99 er**.

Melting point: 188 °C

Rf = 0.81 on alumina (100% DCM)

HRMS (ES, $[M+Na]^+$) calcd for $[C_{22}H_{34}BN_3Na]^+$: 374.2742; found: 374.2740

FT-IR (ATR) ν (cm^{-1}): 3133,1 ; 2926,8 ; 2300,4 ; 1492,1 ; 1256,4 ; 1133 ; 958,67 ; 774,17 ; 612,38.

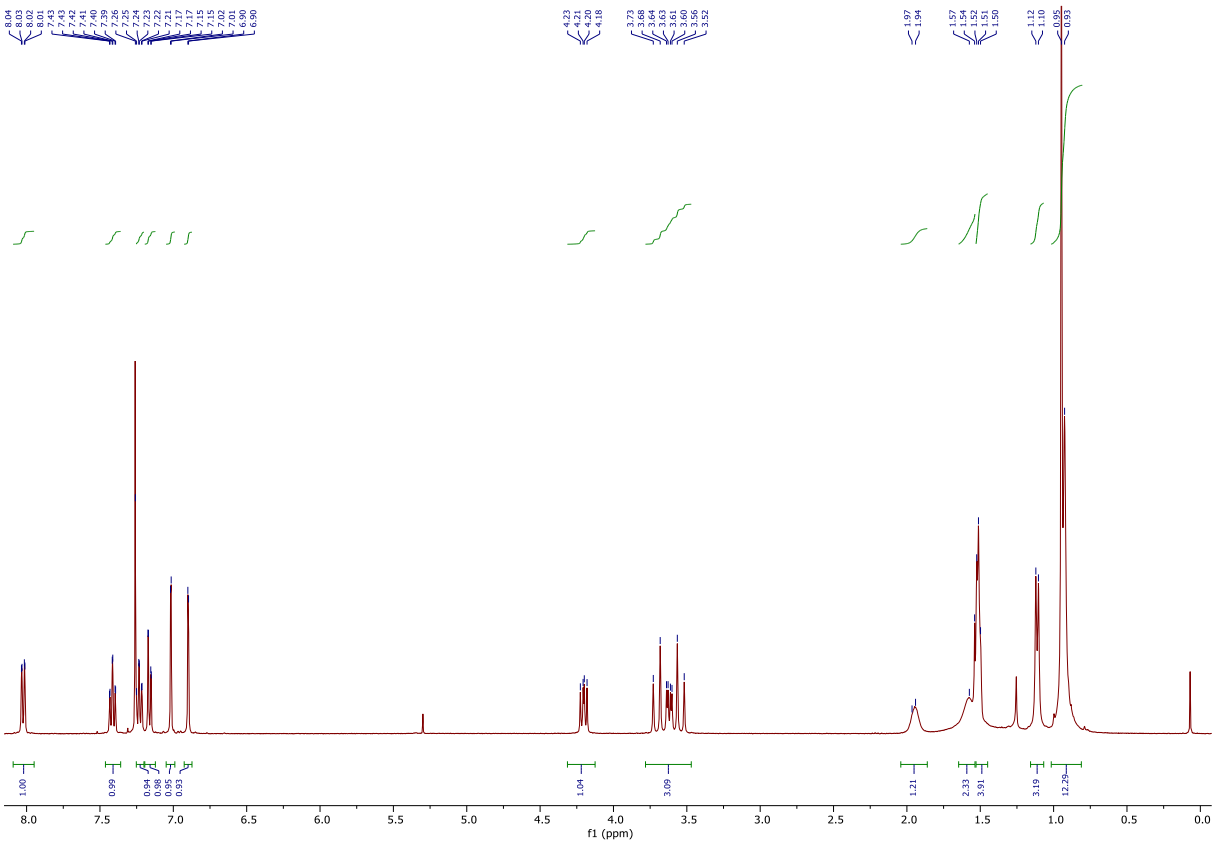
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) 8.02 (m, 1H, H7), 7.41 (m, 1H, H9), 7.23 (m, 1H, H8), 7.16 (m, 1H, H10), 7.02 (d, ^3J = 1.8 Hz, 1H, H12), 6.90 (d, ^3J = 1.8 Hz, 1H, H13), 4.20 (dd, ^2J = 10.7 Hz, ^3J = 7.5 Hz, 1H, H15a), 3.70 (d, ^2J = 18.8 Hz, 1H, H5a), 3.62 (dd, ^2J = 10.7 Hz, ^3J

= 4.2 Hz, 1H, H15b), 3.54 (d, ^{2}J = 18.8 Hz, 1H, H5b), 1.95 (d, ^{3}J = 9.6 Hz, 1H, H16), 1.57 (br s, 2H, H1), 1.52 (m, 4H, H2), 1.11 (d, ^{3}J = 7.1 Hz, 3H, H17), 1.02 – 0.82 (m, 12H, H4).

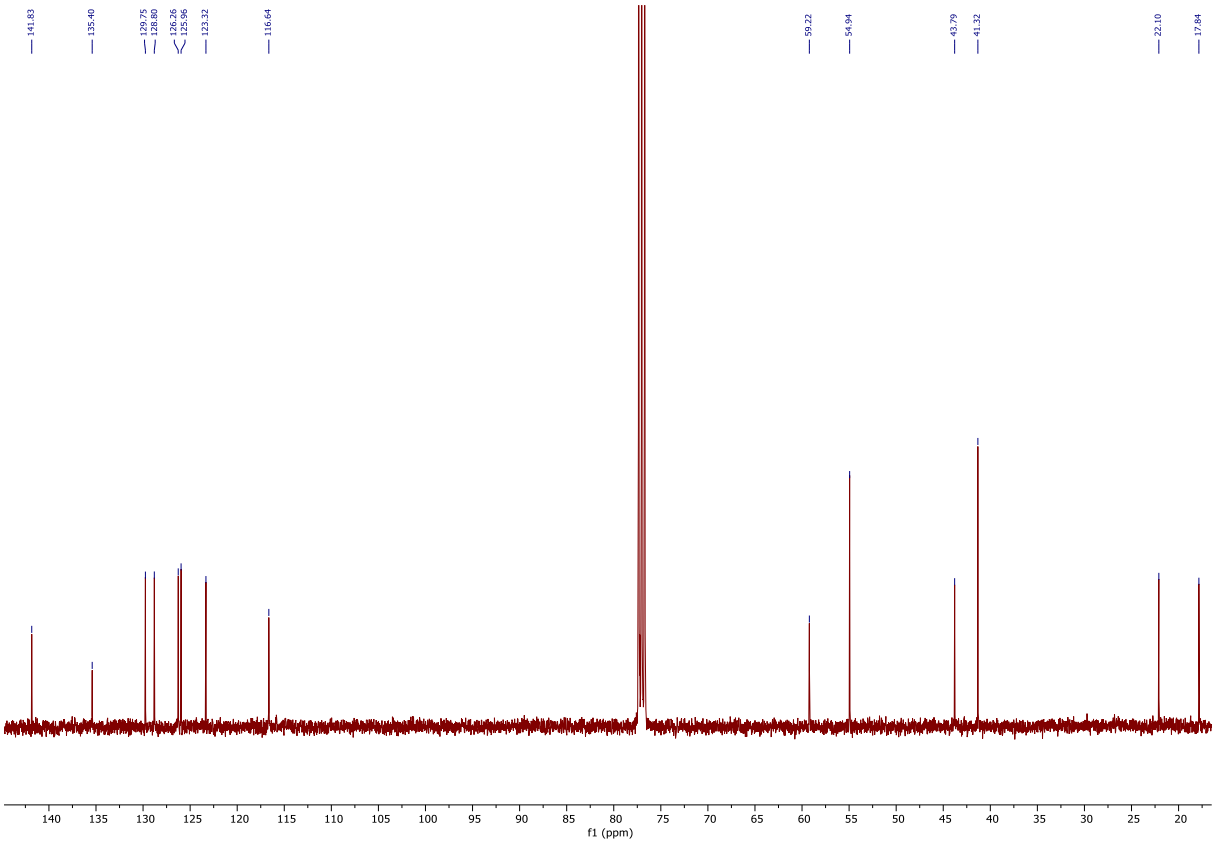
^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) 141.83 (C11), 135.40 (C6), 129.75 (C7), 128.80 (C9), 126.26 (C8), 125.96 (C10), 123.32 (C13), 116.64 (C12), 59.22 (C15), 54.94 (C3), 43.79 (C5), 41.32 (C2), 33.61 (HSQC, C4), 27.18 (HSQC, C16), 21.19 (HSQC, C4), 22.10 (C17), 17.84 (C1), C9 is not observed.

^{11}B NMR (128 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) -22.51 (t, $^{1}J_{B\text{-}H}$ = 90.7 Hz).

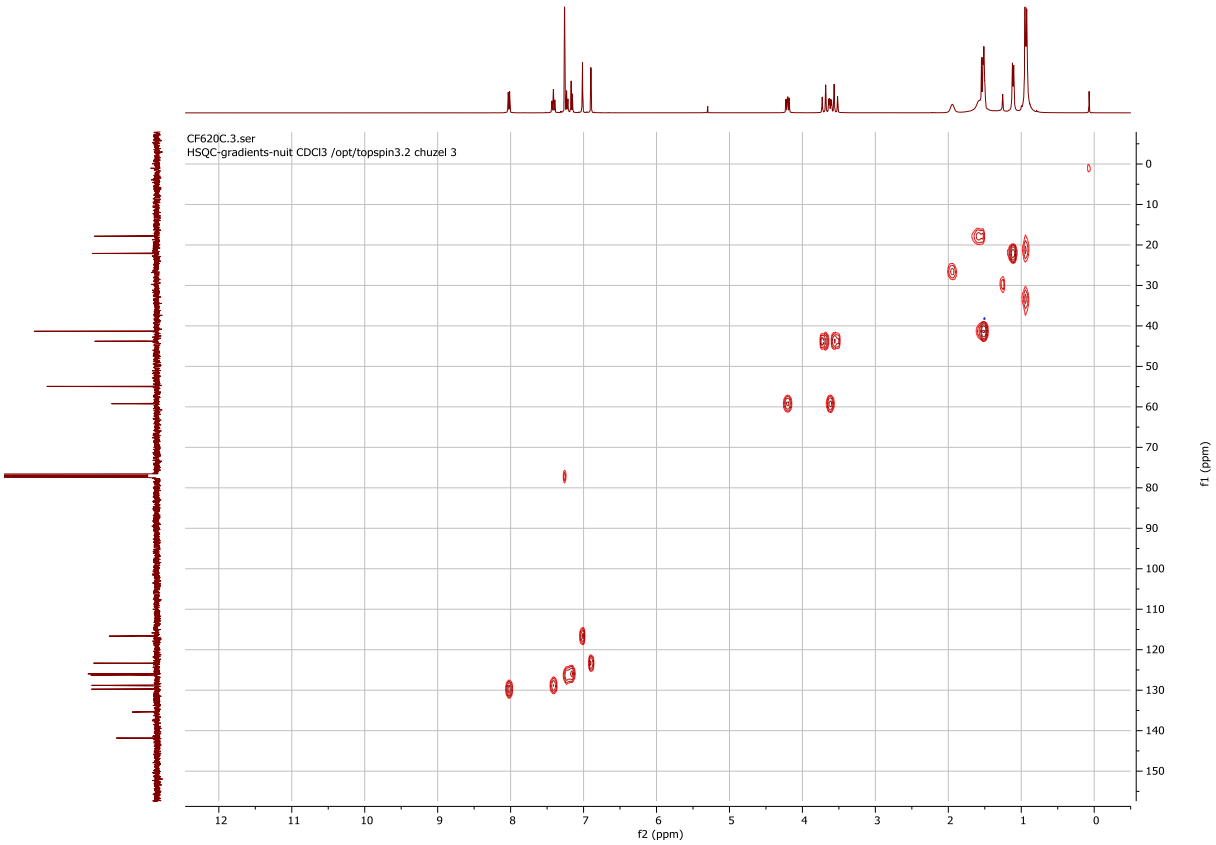
^{1}H NMR



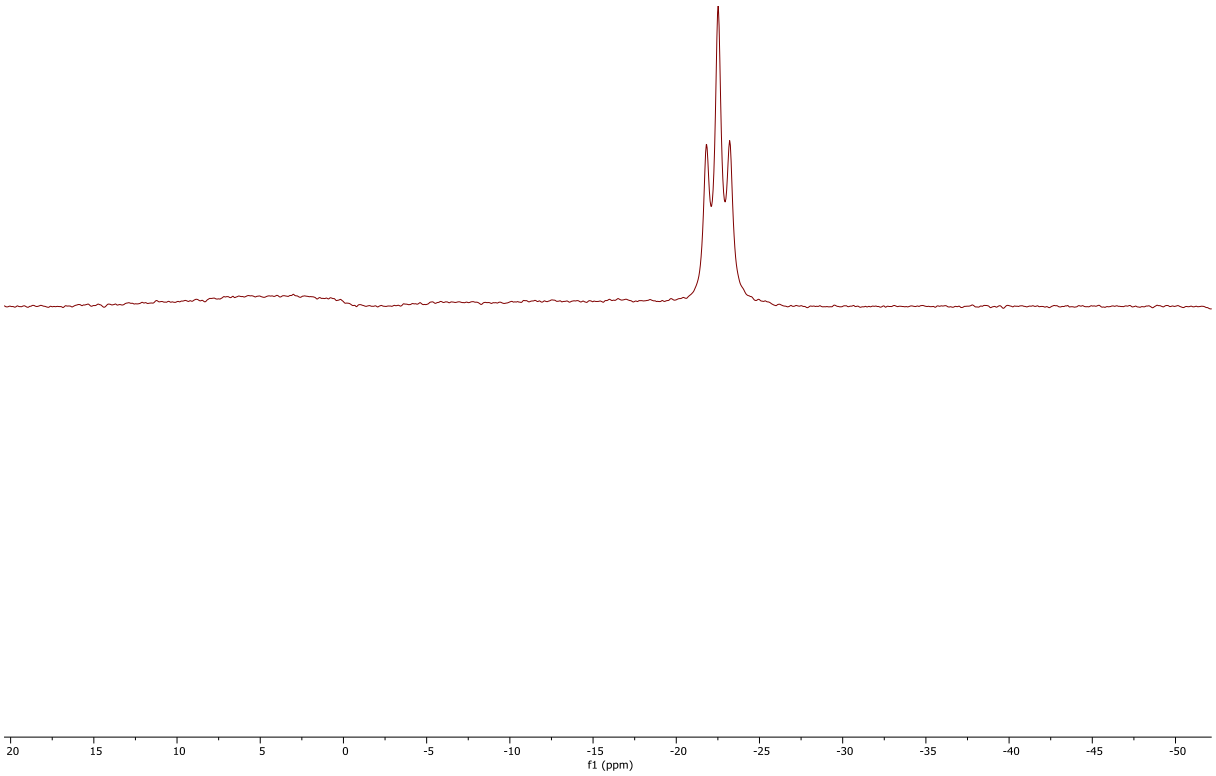
^{13}C NMR


141.83
135.40
129.75
128.80
126.26
125.96
123.32
116.64
59.22
54.94
43.79
41.32
22.10
17.84
f1 (ppm)

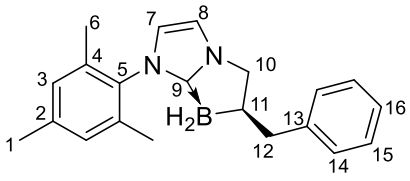
HSQC


CF620C.3.ser
HSQC-gradients-nuit CDCl3 /opt/topspin3.2 chuzel 3
f2 (ppm)
f1 (ppm)

^{11}B NMR



Synthesis of compound 117



Synthesized using the general protocol. Stirred for 4 days. The reaction mixture was evaporated, and the crude mixture was purified by flash chromatography on silica gel (PE/DCM 1:1) to give the desired product as a white solid, 70% yield.

Enantiomeric excess: Enantiomeric excess was determined by HPLC with a Chiralpak AZ-H, Hexane/isopropanol 95/5, 1 mL/min, UV 254 nm; rt (major) = 15.3 min, rt (minor)= 18.4 min; **97:3 er**.

Melting point: 176 °C

Rf = 0.35 on silica (DCM/PE 4:6)

FT-IR (ATR) ν (cm^{-1}): 3176 ; 3148 ; 3119 ; 3086 ; 3057 ; 3021 ; 2919 ; 2835 ; 2377 ; 2306 ; 2244 ; 1599 ; 1578 ; 1549 ; 1494 ; 1451 ; 1375 ; 1292 ; 1232 ; 1213 ; 1160 ; 1036 ; 977 ; 857 ; 757 ; 726 ; 695 ; 616 ; 495.

HRMS (ES, $[M+Na]^+$) calcd for $[C_{21}H_{25}BN_2]^+$: 339.2002; found: 339.2006

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) 7.23-7.29 (m, 4H, H14 and H15), 7.13-7.17 (m, 1H, H16), 6.97 (d, 1H, ^3J = 1.8 Hz, H7), 6.80 (d, 1H, ^3J = 1.8 Hz, H8), 6.96 (s, 2H, H3), 4.00 (dd, 1H, ^2J = 11.0 Hz, ^3J = 7.9 Hz, H12b), 3.70 (dd, 1H, ^2J = 11.0 Hz, ^3J = 5.6 Hz, H10a), 3.00 (dd, 1H, ^2J = 14.0 Hz, ^3J = 5.4 Hz, H12b), 2.56 (dd, 1H, ^2J = 14.0 Hz, ^3J = 10.7 Hz, H12a), 2.33 (br s, 3H, H1), 2.26 (br s, 1H, H11), 2.09 (s, 3H, H6b), 2.03 (s, 3H, H6a).

^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) 144.9 (C5), 139.0 (C2), 134.9 (C4), 134.0 (C13), 129.1 (C2), 128.7 (C14), 127.9 (C14), 125.0 (C16), 123.1 (C7), 116.6 (C8), 55.9 (C10), 42.7 (C12), 21.0 (C1), 18.8 (C11), 17.7 (C6b), 17.6 (C6a), (C9 not observed).

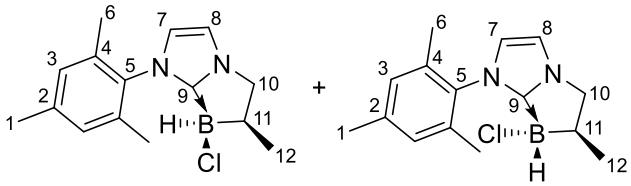
^{11}B NMR (128 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) -23.5 (q, $^1J_{B\text{-}H}$ = 89.5 Hz).

Mono-Chlorination on the boron atom

General protocol :

In a Schlenck flask under argon, containing a cyclic NHC-borane (1.0 eq, 0.25 mmol), in dry dichloromethane (2.5 mL), was added HCl (2.0 M in Et_2O) (1.0 eq, 0.25 mmol) and the resulting mixture was stirred at room temperature for 3 hours. The solution was then evaporated to give a mixture of two diastereomers of the corresponding monochlorinated NHC-borane in quantitative yield.

Synthesis of compound 97[171]



Synthesized by using the general protocol, obtained as white foam with quantitative yield.

dr = 1:1

Melting point: 163 °C.

[171] C. Aupic, A. Abdou Mohamed, C. Figliola, P. Nava, B. Tuccio, G. Chouraqui, J.-L. Parrain, O. Chuzel, *Chem. Sci.* **2019**, *10*, 6524–6530.

FT-IR (ATR) ν (cm^{-1}): 3136 ; 2945 ; 2924 ; 2391 ; 1606 ; 1490 ; 1037 ; 746 ; 566.

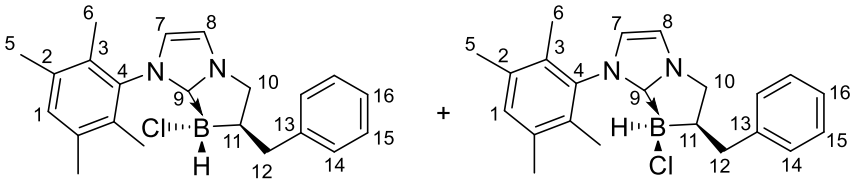
HRMS (ESI, $[M+Na]^+$) calcd for $[C_{15}H_{20}N_2ClBNa]^+$: 297.1303; found: 297.1302

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) 7.11-7.09 (m, 2H, H8/8'), 6.98-6.94 (m, 4H, H3/3'), 6.90 (d, ^3J = 1.4 Hz, 1H, H7 or 7'), 6.86 (d, ^3J = 1.5 Hz, 1H, H7 or 7'), 4.44 (dd, ^2J = 11.2 Hz, ^3J = 7.3 Hz, 1H, H10a), 4.14 (dd, ^2J = 10.8, ^3J = 8.0 Hz, 1H, H10'a), 3.77 (dd, ^2J = 10.8, ^3J = 8.9 Hz, 1H, H10'b), 3.61 (dd, ^2J = 11.2, ^3J = 3.2 Hz, 1H, H10b), 2.33 (s, 6H, H1/1'), 2.14 (s, 6H, H6a/6a'), 1.98 (s, 3H, H6b), 1.97 (s, 3H, H6b'), 1.97-1.90 (m, 2H, H11/11'), 1.17 (d, ^3J = 7.0 Hz, 3H, H12'), 1.07 (d, ^3J = 7.4 Hz, 3H, H12).

^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) 139.7 (C5/5'), 135.3 (C2 or 4 / C2' or 4'), 134.7 (C2 or 4 / C2' or 4'), 129.6 (C3/3'), 129.5 (C3/3'), 129.2 (C3/3'), 124.7 (C7 or 7'), 124.2 (C7 or 7'), 117.5 (C8 or 8'), 117.31 (C8 or 8'), 57.8 (C10), 56.8 (C10'), 32.6 (C11 or 11'), 29.1 (C11 or 11'), 21.2 (C1/1'), 19.3 (C12), 18.1 (C6 or 6'), 17.6 (C6 or 6'), 17.5 (C6 or 6'), 14.7 (C12'). C9 and C9' are not observed.

^{11}B NMR (128 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) -7.5 (br s).

Synthesis of compound 73



Synthesized by using the general protocol, obtained as white foam with quantitative yield.

dr = 1.5:1

Melting point: 158 °C

HRMS (ESI, $[M]^+$) : not detected

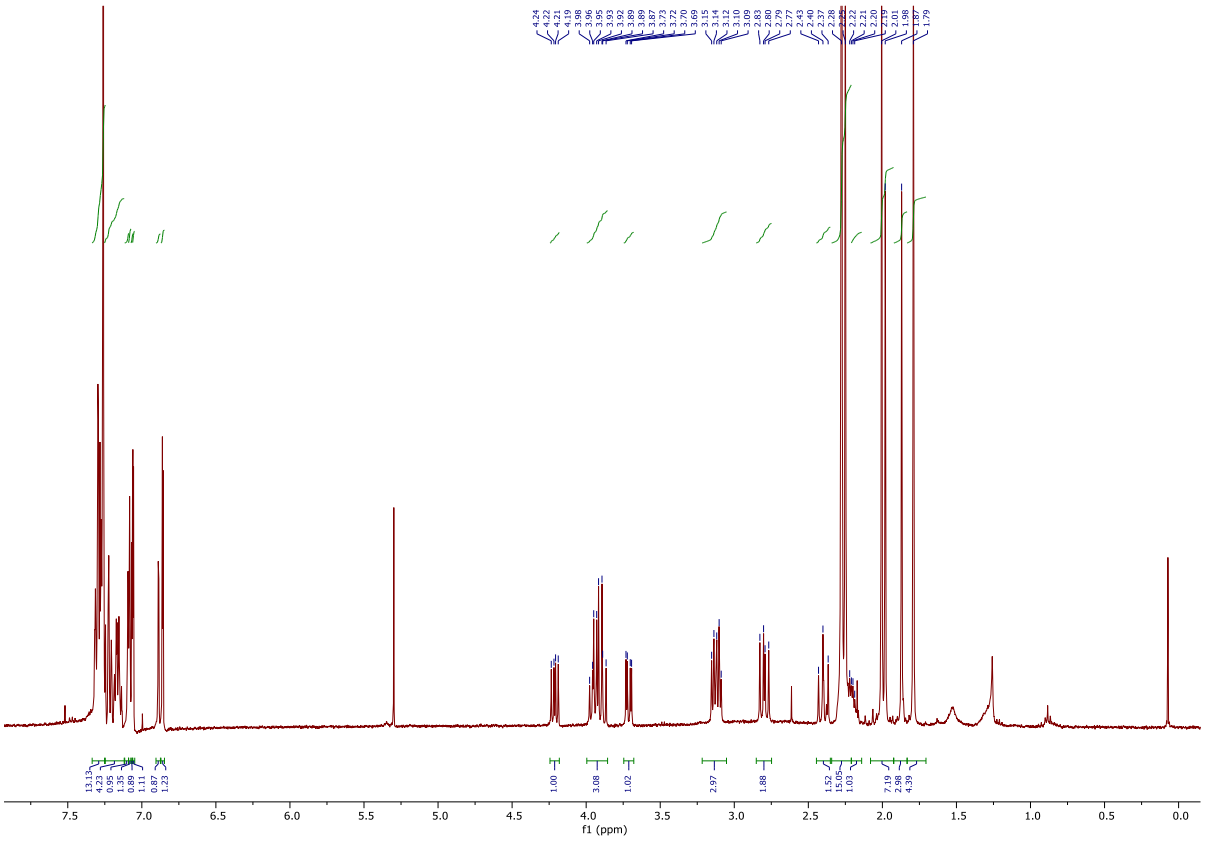
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) 7.32-7.13 (m, 12.5 H, H14/14', H15/15', H16/16'), 7.09 (s, 1H, H1), 7.08 (s, 1.5H, H1'), 7.07 (d, ^3J = 1.9 Hz, 1H, H7), 7.06 (d, ^3J = 1.9 Hz, 1.5H, H7'), 6.89 (d, ^3J = 1.8 Hz, 1H, H8), 6.86 (d, ^3J = 1.8 Hz, 1.5H, H8'), 4.21 (dd, ^2J = 11.6 Hz, ^3J = 7.2 Hz, 1H, H10), 4.00 – 3.85 (m, 3H, H10'), 3.71 (dd, ^2J = 11.5 Hz, ^3J = 3.6 Hz, 1H, H10), 3.17 – 3.07 (m, 3H, H12'), 2.80 (dd, ^2J = 14.0 Hz, ^3J = 10.0 Hz, 1H, H12), 2.44–2.35 (m, 1H, H12), 2.32 – 2.23 (m, 15H, H6/6'), 2.24-2.18 (m, 1,5H, H11/11'), 2.03-1.96 (m, 7H, H5/5'), 1.87 (s, 3H, H5'), 1.79 (s, 5H, H5).

^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) 144.02 (C4/4'), 143.49 (C4/4'), 135.63 (C13/13'), 135.54 (C13/13'), 134.99 (C2/2'), 134.92 (C2/2'), 134.58 (C2/2'), 134.54 (C2/2'), 132.87 (C1/1'), 132.84 (C1/1'), 131.28 (C3/3'), 131.26 (C3/3'), 130.68 (C3/3'), 130.64 (C3/3'), 128.78 (C15/15'), 128.72 (C15/15'), 128.25 (C14/14'), 128.19 (C14/14'), 125.50 (C16/16'), 125.33 (C16/16'), 125.01 (C7/7'), 124.38 (C7/7'), 117.30 (C8/8'), 117.20 (C8/8'), 54.73

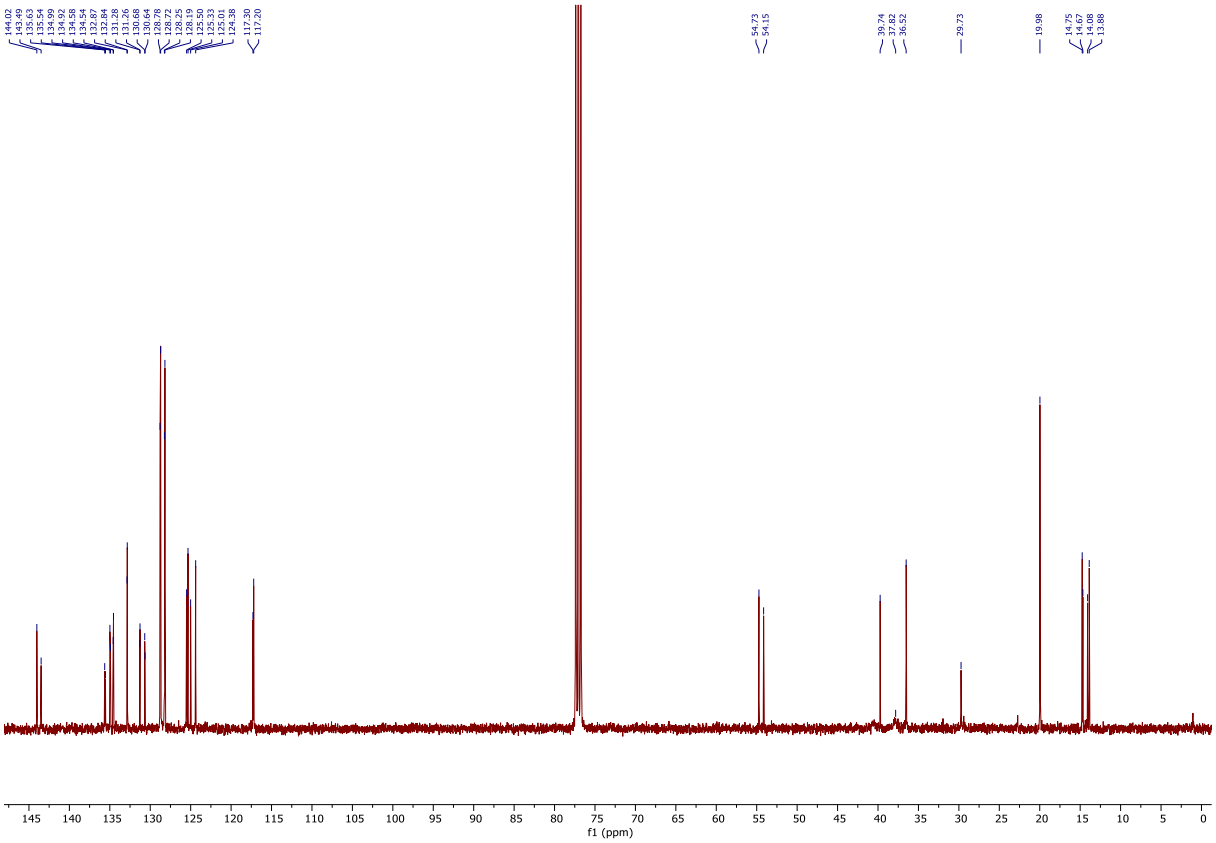
(C10/10’), 54.15 (C10/10’), 39.74 (C12), 37.82 (C11, C11’), 36.52 (C12’), 19.98 (C5/5’), 14.75 (C6/6’), 14.67 (C6/6’), 14.08 (C6/6’), 13.88 (C6/6’).

^{11}B NMR (128 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) -8.24 (br s).

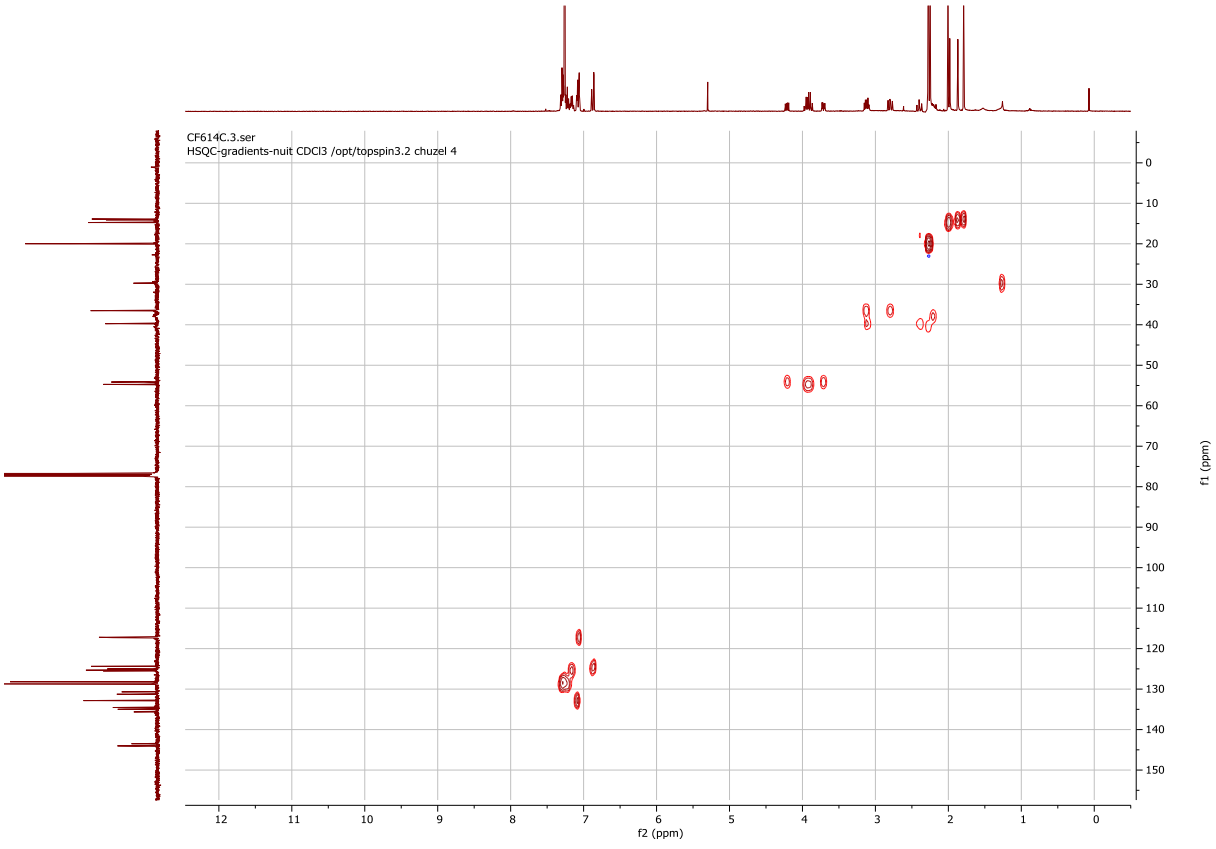
^{1}H NMR



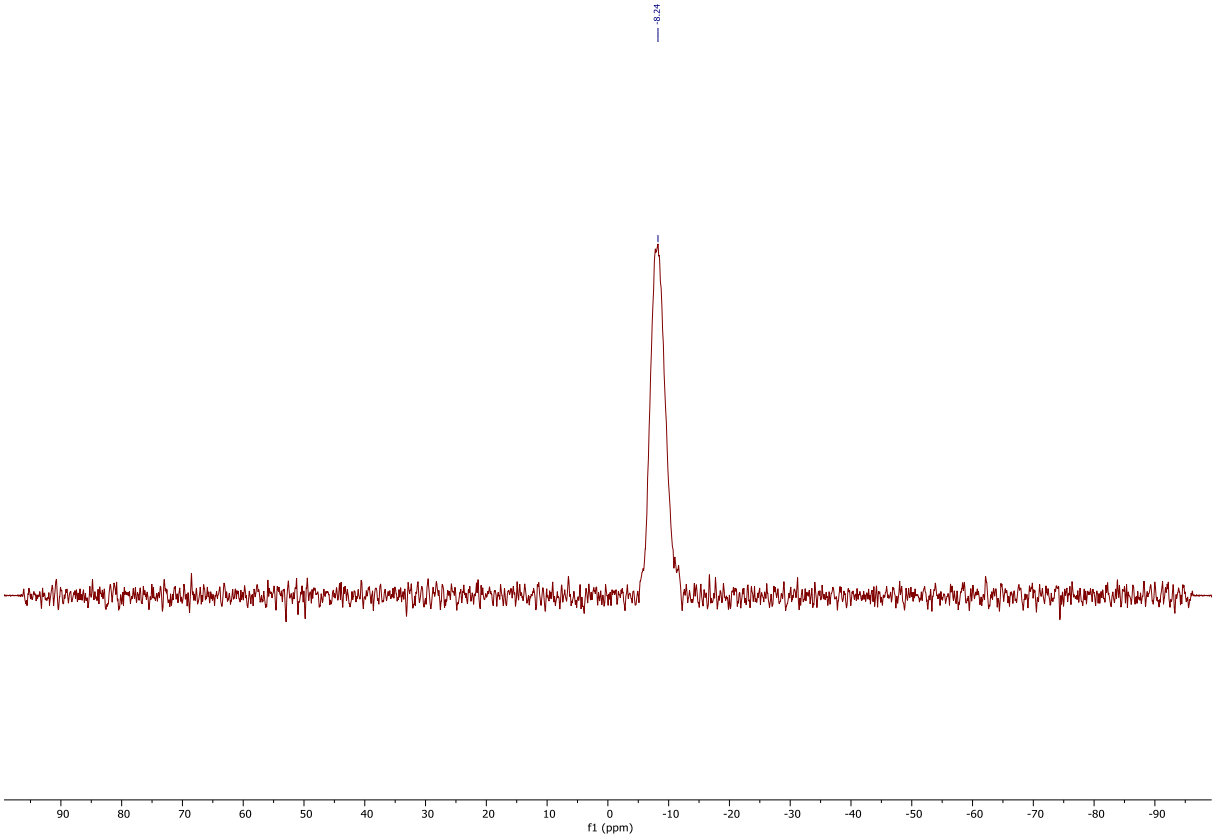
^{13}C NMR


144.02
143.49
135.63
135.54
134.92
134.58
134.54
134.07
132.84
131.28
131.26
130.68
130.64
128.78
128.72
128.35
128.19
125.50
125.33
125.01
124.38
117.30
117.20
54.73
54.15
39.74
37.82
36.52
29.73
19.98
14.75
14.67
14.08
13.88
f1 (ppm)

HSQC

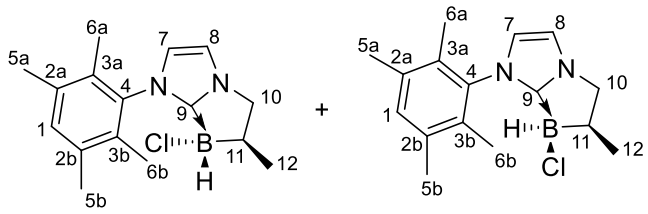

CF614C.3.ser
HSQC-gradients-nuit CDCl3 /opt/topspin3.2 chuzel 4
f2 (ppm)
f1 (ppm)

^{11}B NMR



.

Synthesis of compound 72



Synthesized by using the general protocol, obtained as white foam with quantitative yield.

dr = 1:0.8

Melting point: 183 °C.

FT-IR (ATR) ν (cm^{-1}): 3215 ; 3128 ; 3095 ; 2952 ; 2923 ; 2864 ; 1486 ; 1454 ; 1390 ; 1384 ; 1375 ; 1350 ; 1336 ; 1307 ; 1272 ; 1230 ; 1220 ; 1166 ; 1139 ; 1128 ; 1122 ; 1101 ; 1029 ; 1018 ; 1002 ; 958 ; 781 ; 775 ; 746 ; 729 ; 723 ; 659 ; 644 ; 609 ; 601 ; 590 ; 480 ; 443 ; 424 ; 408.

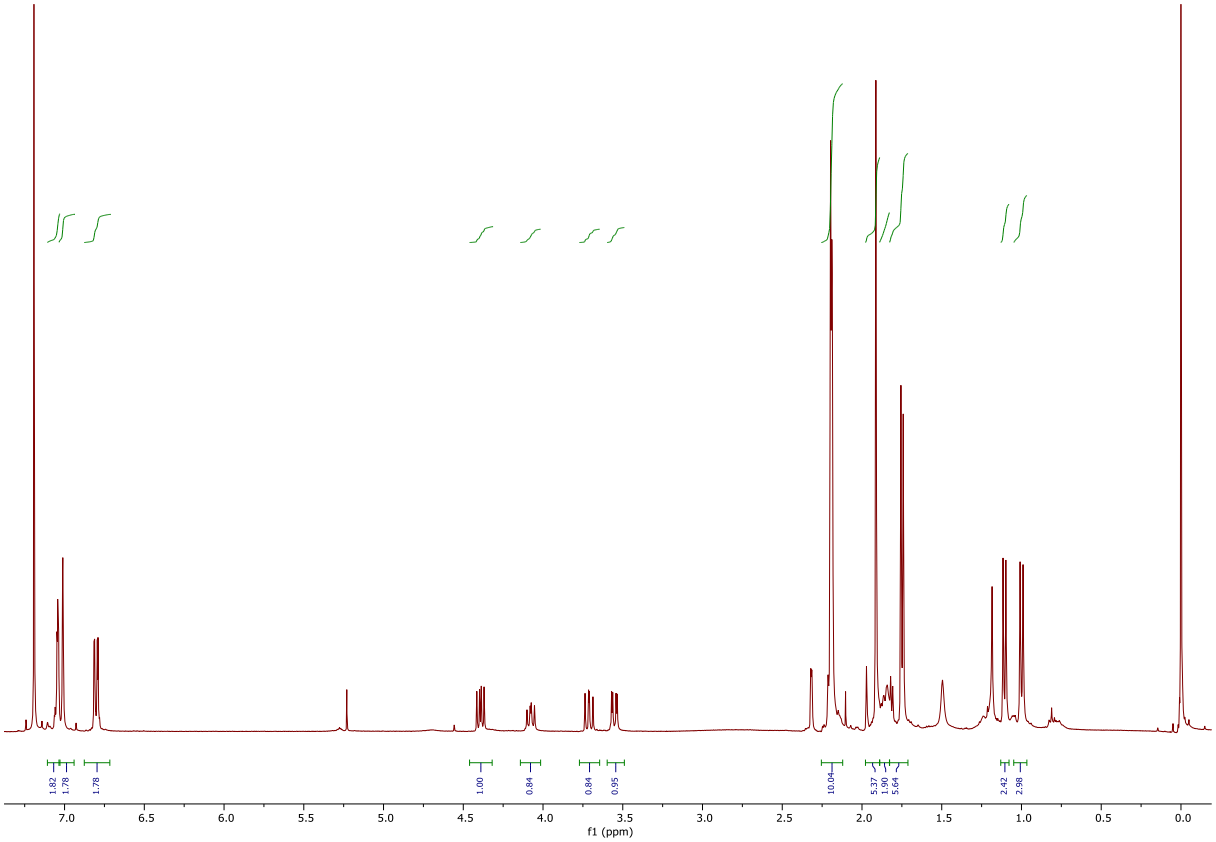
HRMS (ES, [M+Na]$^+$) calcd for [$C_{16}H_{22}BClN_2^+$] : 311.1460; found: 311.1458

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) 7.07 – 7.03 (m, 1.8H, H7/7’), 7.01 (br s, 1.8H, H1/1’), 6.83-6.77 (m, 1.8H, H8/8’), 4.39 (dd, ^{2}J = 11.2 Hz, ^{3}J = 7.0 Hz, 1H, H10), 4.08 (dd, ^{2}J = 10.9 Hz, ^{3}J = 8.0 Hz, 0.8H, H10’), 3.71 (dd, ^{2}J = 10.9 Hz, ^{3}J = 8.9 Hz, 0.8H, H10’), 3.55 (dd, ^{2}J = 11.2, ^{3}J = 2.9 Hz, 1H, H10), 2.23 – 2.15 (m, 10.8H, H6/6’), 1.98 – 1.89 (m, 5.4H, H5/5’), 1.88 – 1.79 (m, 1.8H, H11/11’), 1.77 – 1.72 (m, 5.4H, H5/5’), 1.11 (d, ^{3}J = 7.1 Hz, 2.4H, H12’), 1.00 (d, ^{3}J = 7.5 Hz, 3H, H12).

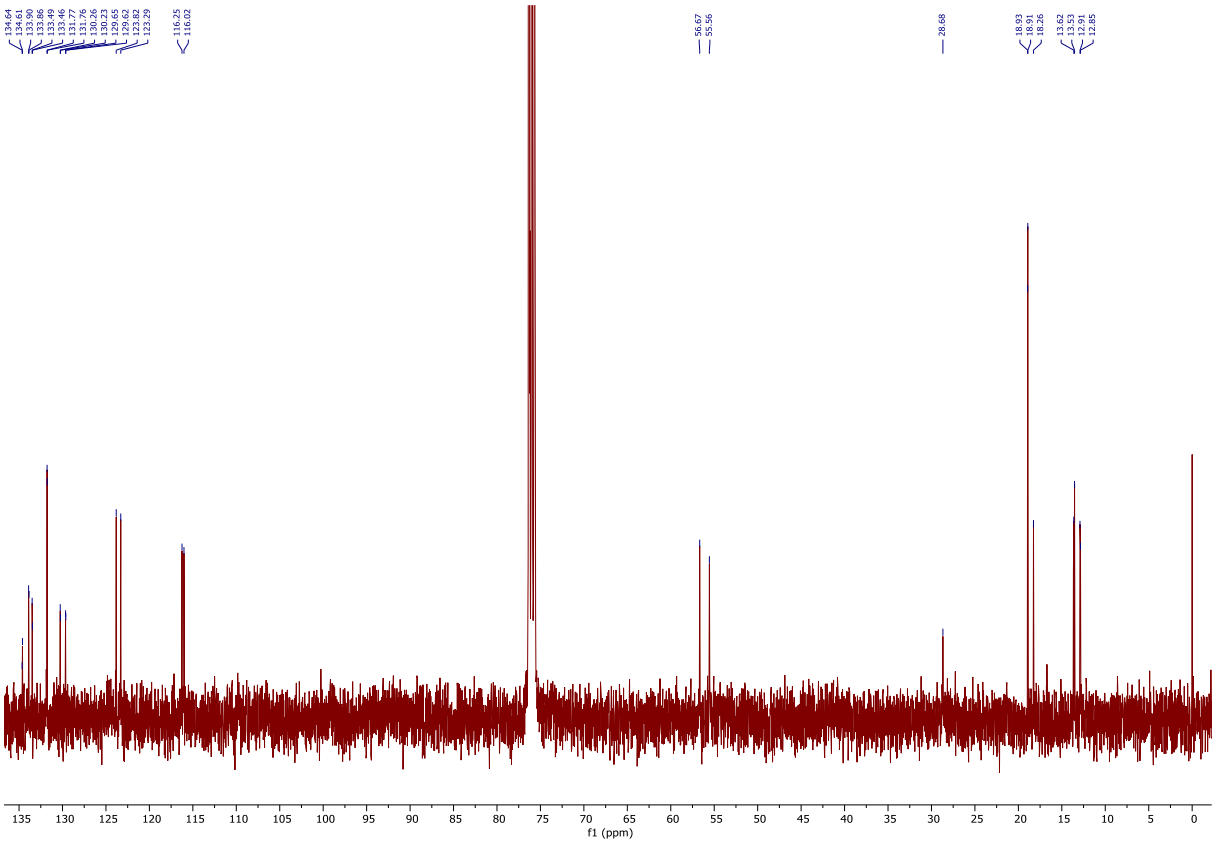
^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) 134.64 (C4/4’), 134.61 (C4/4’), 133.90 (C3/3’), 133.86 (C3/3’), 133.49 (C3/3’), 133.46 (C3/3’), 131.77 (C1/1’), 131.76 (C1/1’), 130.26 (C2/2’), 130.23 (C2/2’), 129.65 (C2/2’), 129.62 (C2/2’), 123.82 (C8), 123.29 (C8’), 116.25 (C7), 116.02 (C7’), 56.67 (C10), 55.56 (C10’), 28.68 (C11, C11’), 18.93 (C6/6’), 18.91 (C6/6’), 18.26 (C12), 13.67 (C5a/5a’), 13.62 (C5a/5a’), 13.53 (C12’), 12.91 (C5b/5b’), 12.85 (C5b/5b’).

^{11}B NMR (128 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) -8.61 (br s).

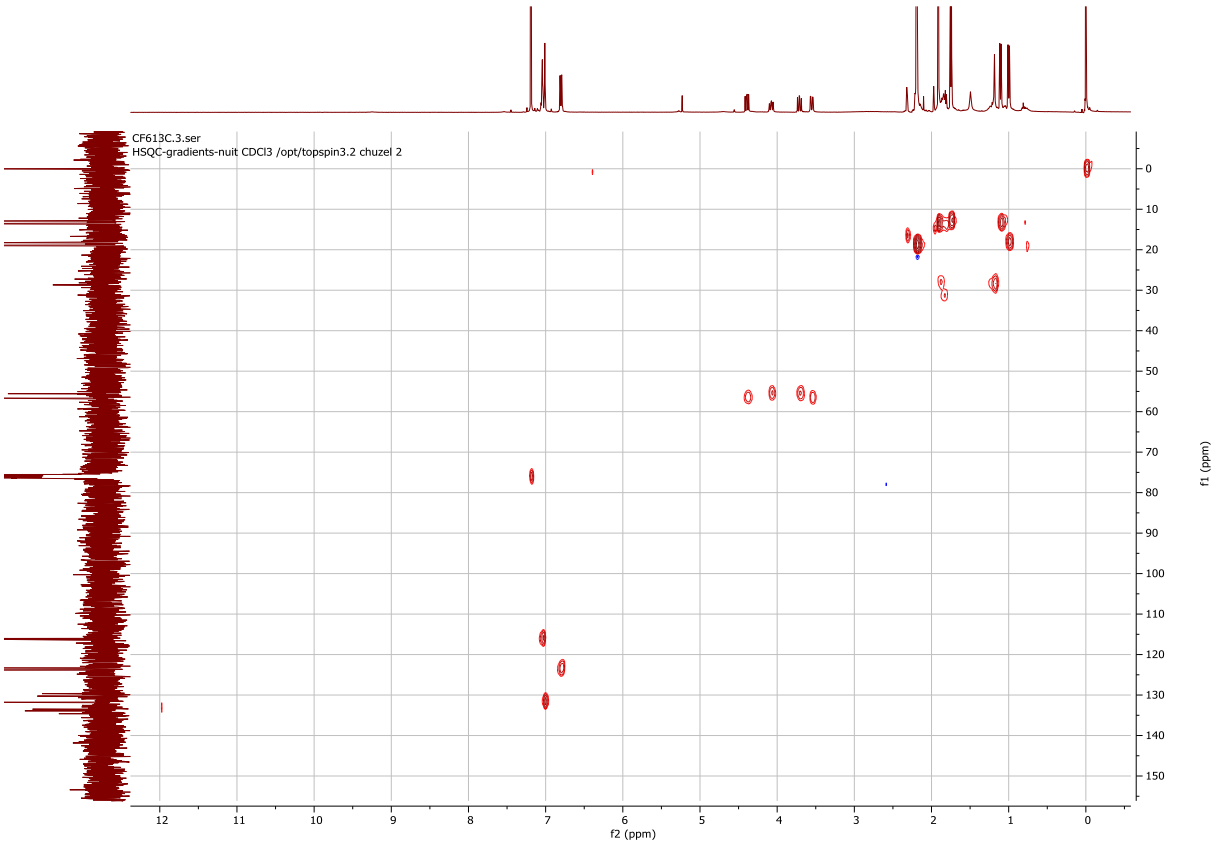
^{1}H NMR



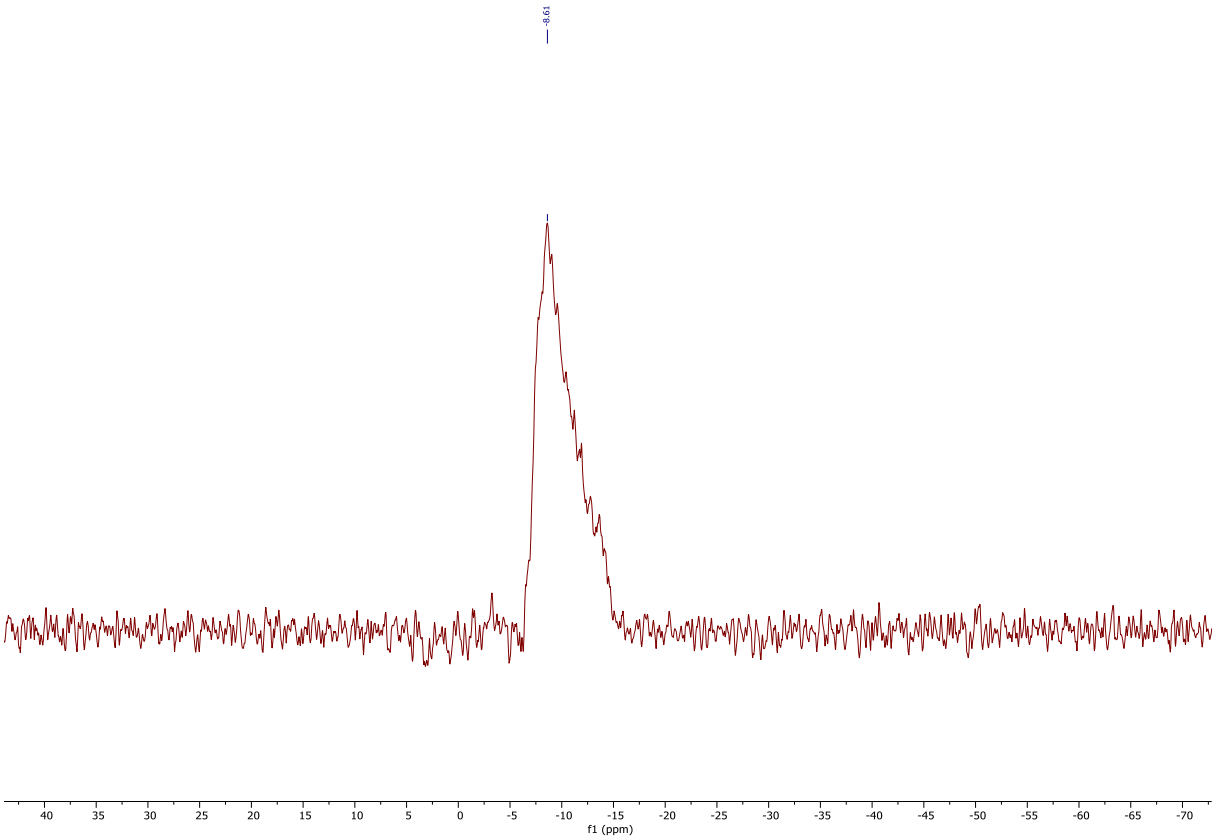
^{13}C NMR


134.64
134.61
133.90
133.86
133.49
133.46
131.77
131.76
130.26
130.23
129.65
129.62
123.32
123.29
116.25
116.02
56.67
55.56
28.68
18.93
18.91
18.26
13.62
13.53
12.91
12.85
f1 (ppm)

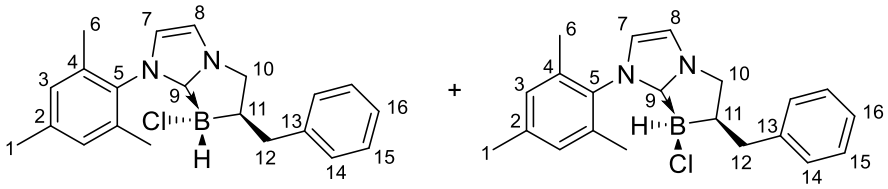
HSQC


CF613C.3.ser
HSQC-gradients-nuit CDCl3 /opt/topspin3.2 chuzel 2
f2 (ppm)
f1 (ppm)

^{11}B NMR



Synthesis of compound 106



Synthesized by using the general protocol, obtained as white foam with quantitative yield.

dr = 1.2:1

Melting point: 174 °C

FT-IR (ATR) ν (cm^{-1}): 3240 ; 3145 ; 2927 ; 2860 ; 1606 ; 1454 ; 1373 ; 1197 ; 1074 ; 742.

HRMS (ES, [M+Na]$^{+}$): not detected

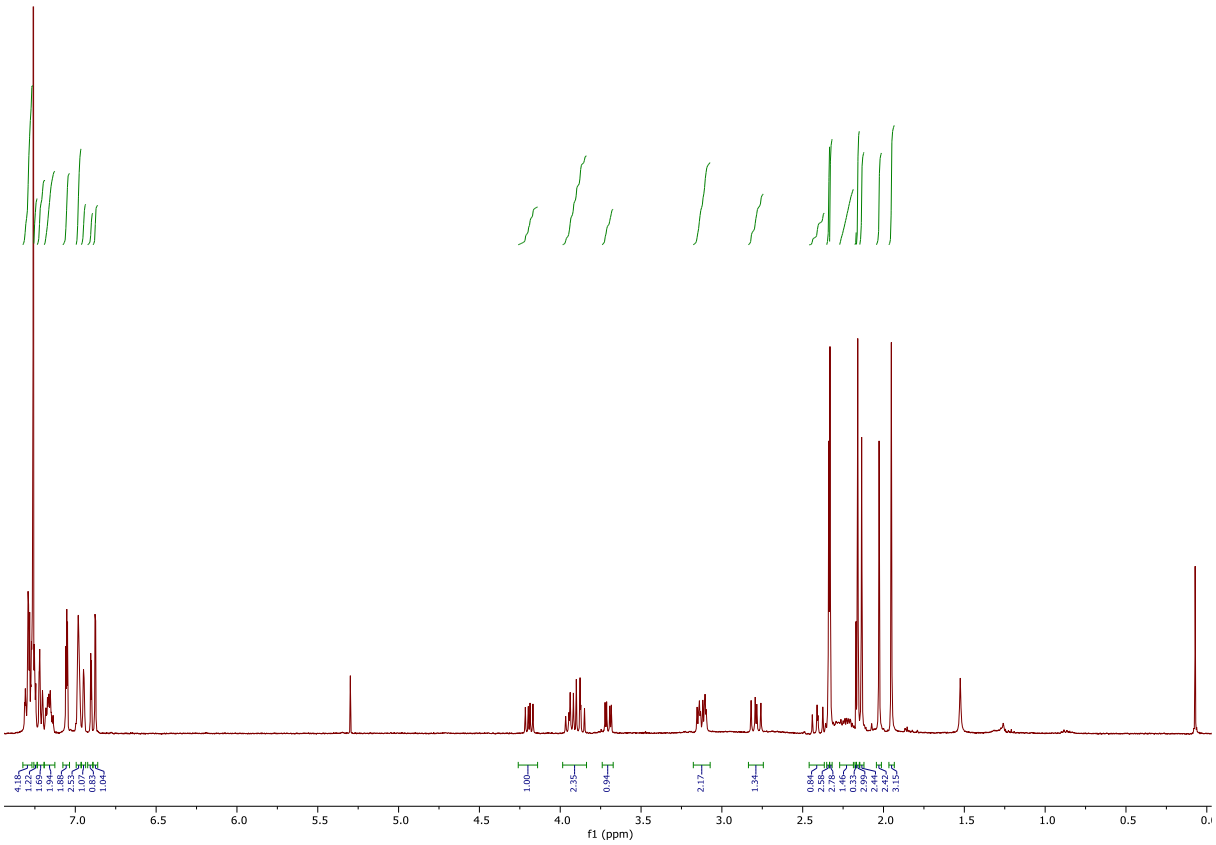
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) 7.33 – 7.21 (m, 17.6H, H14/14', H15/15'), 7.21 – 7.12 (m, 2.2H, H16/16'), 7.07 – 7.04 (m, 2.2H, H8/8'), 6.98 (m, 6.6H, H3a, H3b', H3a'), 6.95 (s, 1H, H3b'), 6.90 (d, ^{3}J = 1.7 Hz, 1.2H, H7), 6.87 (d, ^{3}J = 1.7 Hz, 1H, H7'), 4.19 (dd, ^{2}J = 11.5 Hz, ^{3}J = 7.2 Hz, 1.2H, H10a), 4.03 – 3.80 (m, 2H, H10a', H10b'), 3.70 (dd, ^{2}J = 11.6 Hz, ^{3}J =

3.8 Hz, 1.2H, H10b), 3.18 – 3.07 (m, 2.2H, H12a/12a'), 2.79 (dd, ^{2}J = 14.0, ^{3}J = 10.1 Hz, 1H, H12b'), 2.41 (dd, ^{2}J = 13.9, ^{3}J = 11.8 Hz, 1.2H, H12b), 2.34 (s, 3.6H, H1), 2.33 (s, 3H, H1'), 2.31 – 2.17 (m, 2.2H, H11/11'), 2.16 (s, 3H, H6a'), 2.14 (s, 3.6H, H6a), 2.03 (s, 3H, H6b), 1.95 (s, 3.6H, H6b').

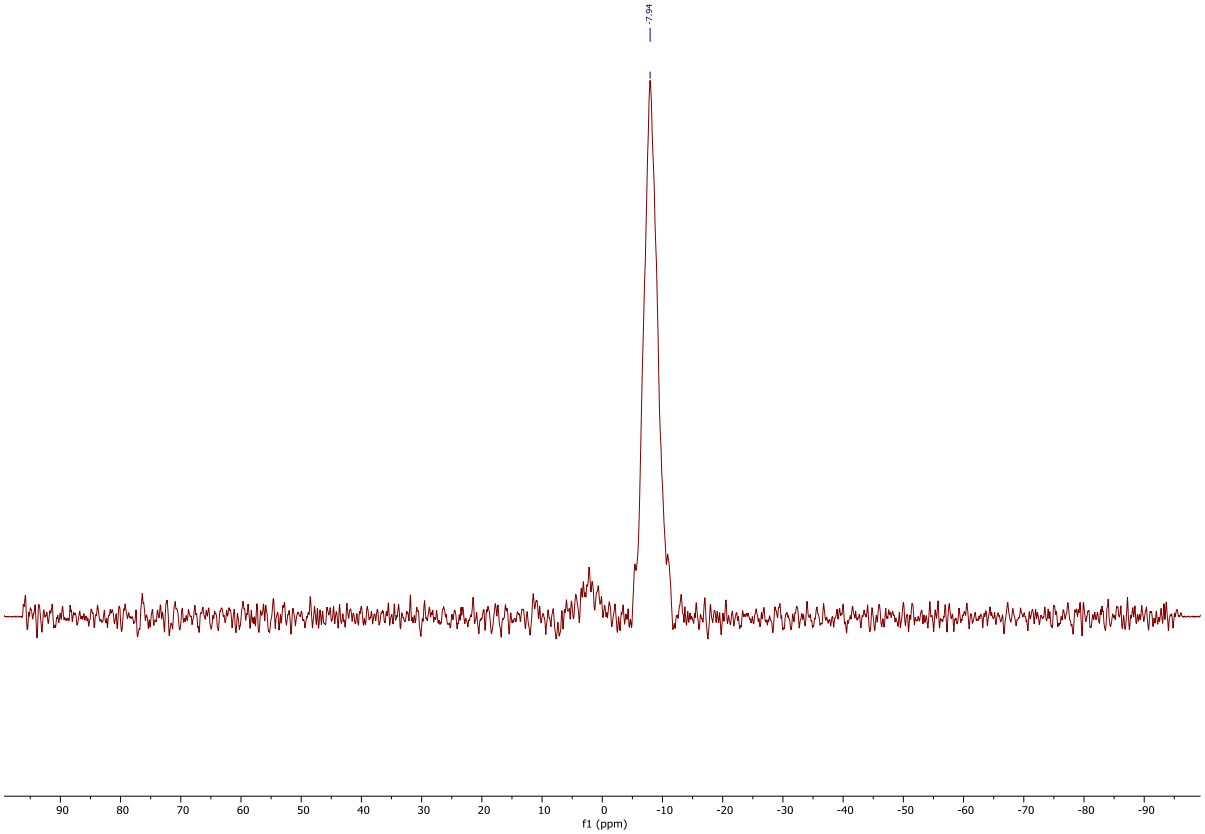
^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) 144.1 (C13 or 13'), 143.6 (C13 or 13'), 139.8 (C5/5'), 135.3 (C4a/4a'), 134.7 (C4b/4b'), 133.0 (C2/2'), 129.6 (C3a), 129.5 (C3b), 129.2 (C3a'), 129.2 (C3b'), 128.9 (CAr), 128.8 (CAr), 128.3 (CAr), 128.3 (CAr), 125.6 (CAr), 125.4 (CAr), 124.8 (C7), 124.3 (C7'), 117.5 (C8), 117.4 (C8'), 54.9 (C10'), 54.3 (C10), 39.9 (C12), 37.7 (C11, C11'), 36.7 (C12'), 21.2 (C1/1'), 18.1 (C6a'), 18.1 (C6a), 17.7 (C6b), 17.5 (C6b'). C9 and C9' are not observed.

^{11}B NMR (128 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) -7.9 (brs).

^{1}H NMR

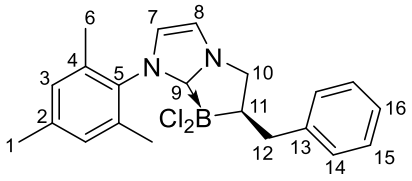


^{11}B NMR



Bis-Chlorination on the boron atom

In a Schlenck flask containing a cyclic NHC-borane (1.0 eq, 0.6 mmol) in DCM (6 mL) was added HCl 4 M in dioxane (15.0 eq, 9.5 mmol, 2.4 mL) at room temperature. The mixture was stirred for 1.5 h, then the solvent was evaporated to afford the corresponding bis-chlorinated borane in quantitative yield.



Obtained quantitatively as a white solid.

Melting point: 195 °C.

FT-IR (ATR) ν (cm^{-1}): 1378 ; 856 ; 808 ; 752 ; 730 ; 700 ; 682 ; 669 ; 607 ; 580.

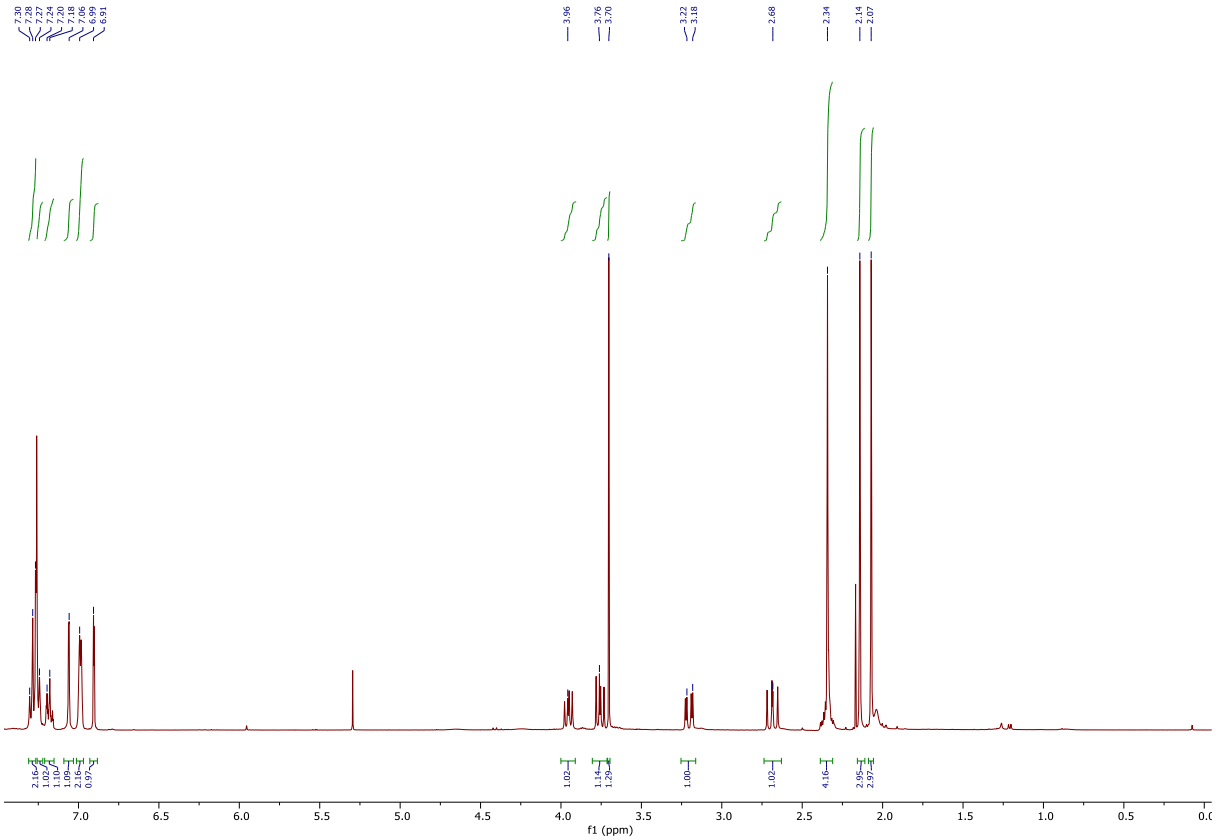
HRMS (ES, $[M+Na]^+$) calcd for $[C_{21}H_{23}BCl_2N_2Na]^+$: 407.1227; found: 407.1223

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) 7.32 – 7.23 (m, 4H, H14, H15), 7.21 – 7.15 (m, 1H, H16), 7.06 (d, ^3J = 1.71 Hz, 1H, H7), 6.99 (s, 1H, H3), 6.98 (s, 1H, H3), 6.90 (d, ^3J = 1.71 Hz, 1H, H8), 3.95 (dd, ^2J = 11.27 Hz, ^3J = 7.9 Hz, 1H, H10a), 3.70 (dd, ^2J = 11.29 Hz, ^3J = 8.25 Hz, 1H, H10b), 3.20 (dd, ^2J = 14.45 Hz, ^3J = 3.92 Hz, 1H, H12a), 2.68 (dd, ^2J = 14.50 Hz, ^3J = 12.30 Hz, 1H, H12b), 2.34 (s, 3H, H1), 2.40 - 2.20 (m, 1H, H11), 2.14 (s, 3H, H6), 2.07 (s, 3H, H6).

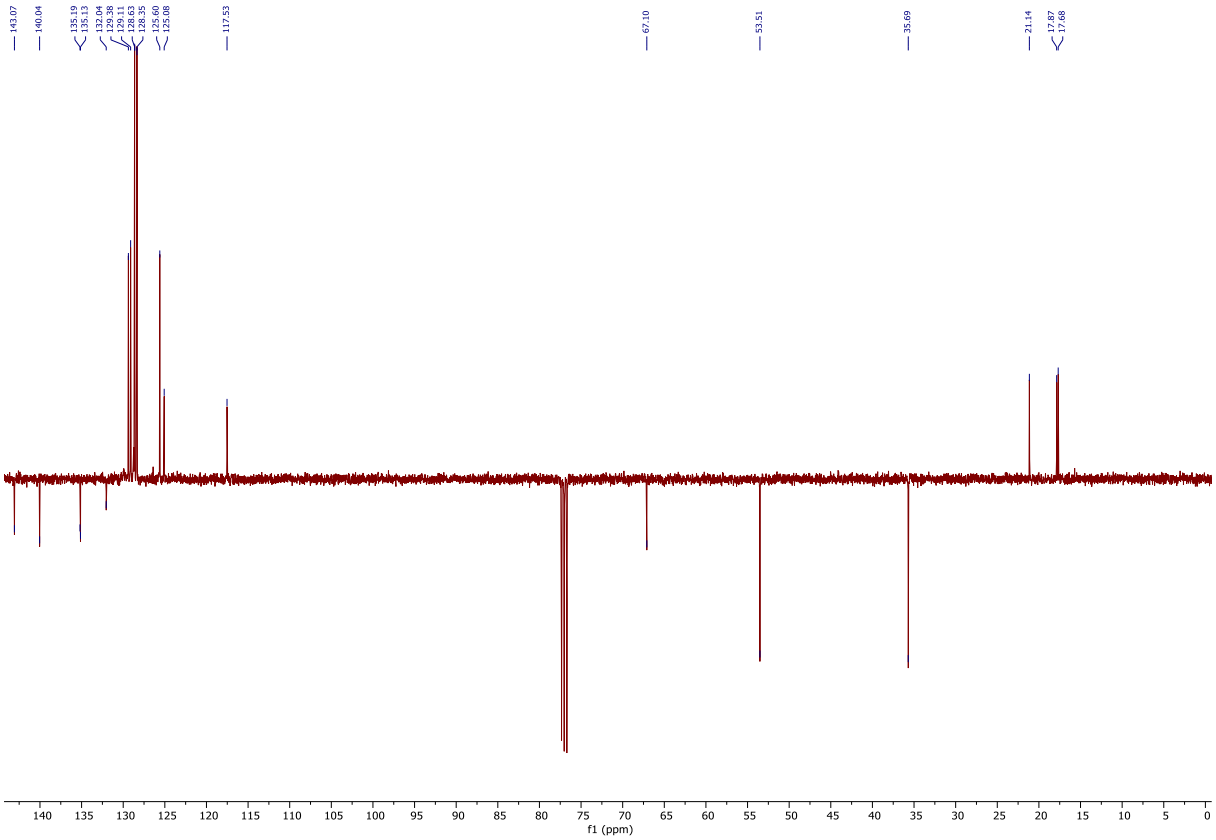
^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) 143.07 (C13), 140.04 (C5), 135.19 (C4), 135.13 (C4), 132.04 (C2), 129.38 (C3), 129.11 (C3), 128.63 (C14 or C15), 128.35 (C14 or C15), 125.60 (C16), 125.08 (C7), 117.53 (C8), 53.51 (C10), 35.69 (C12), 21.14 (C1), 17.87 (C6), 17.68 (C6). C11 and C9 are not observed.

^{11}B NMR (128 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) 2.05 (s).

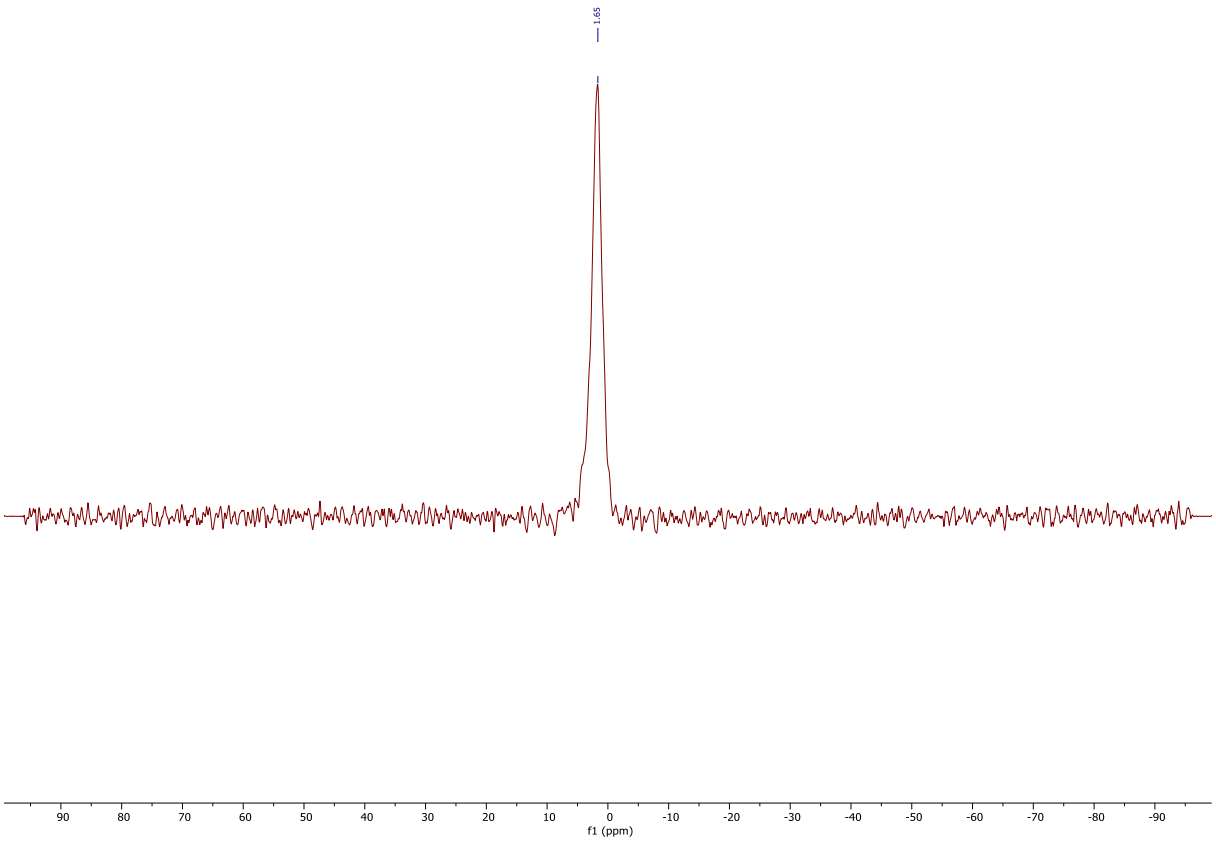
^{1}H NMR



^{13}C NMR

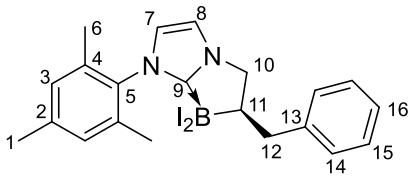


^{11}B NMR



Bis-Iodation on the boron atom

In a glovebox, in a Schlenk flask containing a cyclic NHC-borane (1.0 eq, 0.042 mmol), BI_3 (1.0 eq, 0.042 mmol), in DCM (0.4 mL). The mixture was stirred for 2 h at room temperature. After evaporation of the solvent, the corresponding bis-iodated borane was obtained with total conversion.



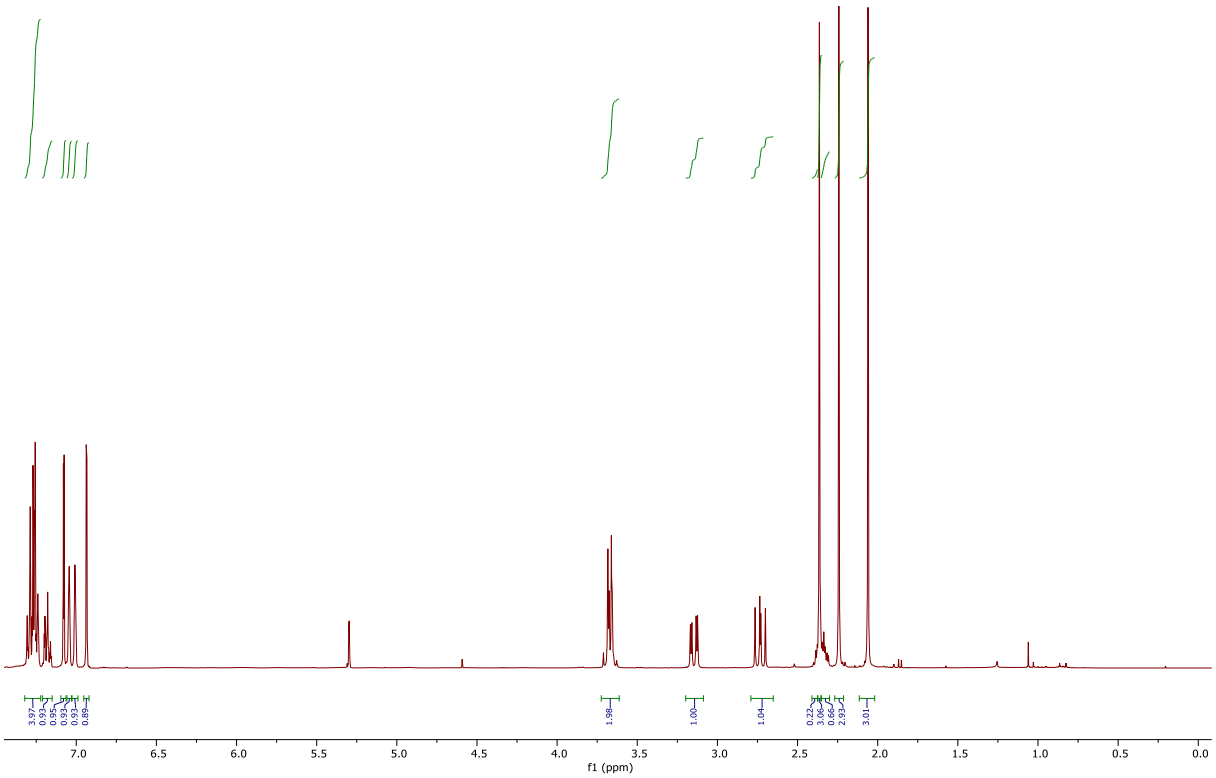
Obtained quantitatively as a white oil

^{1}H NMR (400 MHz, CD_2Cl_2): δ (ppm) 7.34 – 7.22 (m, 4H, H14, H15), 7.22 – 7.15 (m, 1H, H16), 7.08 (d, ^{3}J = 1.82 Hz, 1H, H7), 7.06 - 7.03 (m, 1H, H3), 7.03 - 6.99 (m, 1H, H3) , 6.94 (d, ^{3}J = 1.82 Hz, 1H, H8), 3.67 (m, 2H, H10), 3.15 (dd, ^{2}J = 14.12 Hz, ^{3}J = 3.65 Hz, 1H, H12a), 2.74 (dd, ^{2}J = 14.16 Hz, ^{3}J =11.59 Hz, 1H, H12b), 2.41 – 2.30 (m, 1H, H11), 2.37 (s, 3H, H1), 2.24 (s, 3H, H6), 2.06 (s, 3H, H6).

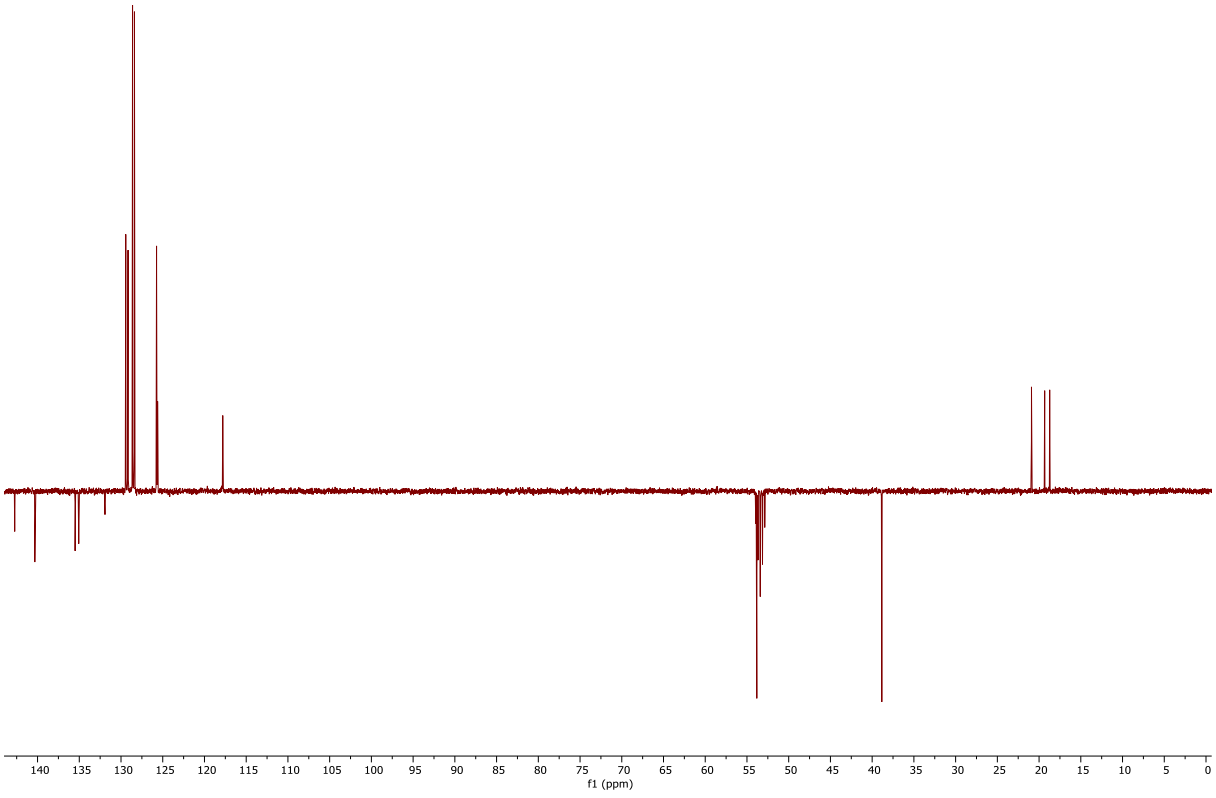
^{13}C NMR (101 MHz, CD_2Cl_2): δ (ppm) 142.74 (C13), 140.33 (C5), 135.50 (C4), 135.06 (C4), 131.92 (C2), 129.43 (C3), 129.16 (C3), 128.62 (C14 or C15), 128.39 (C14 or C15), 125.74 (C16), 125.61 (C7), 117.81 (C8), 53.82 (C10), 38.84 (C12), 20.91 (C1), 19.33 (C6), 18.73 (C6). C11 and C9 are not observed.

^{11}B NMR (128 MHz, CD_2Cl_2): δ (ppm) -26.25 (br s).

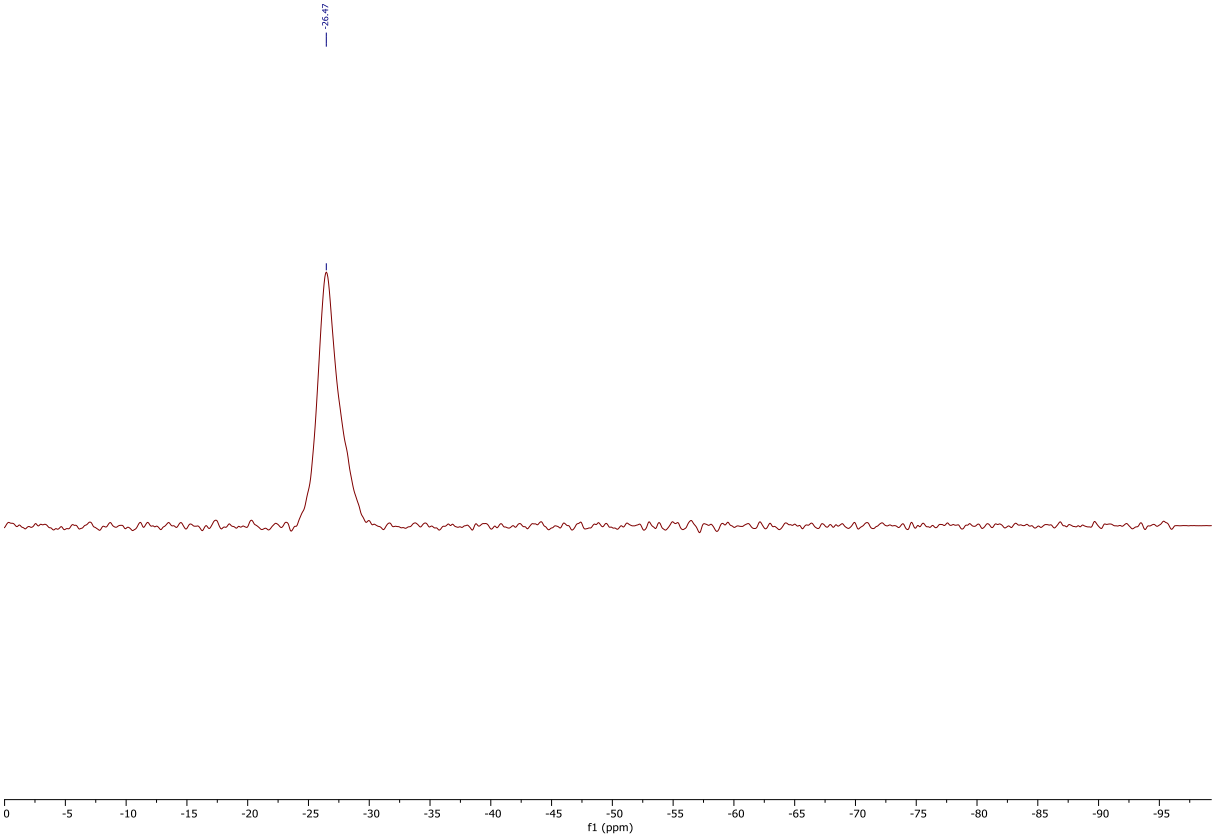
^{1}H NMR



^{13}C NMR

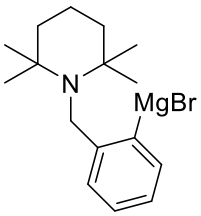


^{11}B NMR

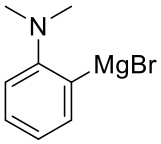


General method for Grignard reagents synthesis

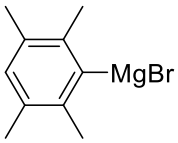
In a dry Schlenck flask containing magnesium turnings (1.5 eq, 15 mmol), 2 mL of dry THF were added, and next one drop of 1.2-dibromoethane. The mixture was stirred for a few minutes at r.t. If the corresponding halogenated compound (1 equiv, 10 mmol) was a solid, it was dissolved in 8 mL of dry THF and added to the mixture. If the corresponding halogenated compound was a liquid, it was directly added to the mixture, followed by 8 mL of dry THF. The resulting mixture was stirred at r.t. (or heated for some compounds), until almost all the magnesium turnings were consumed. The resulting Grignard reagent was then titrated according to the following procedure: In a vial, 2-hydroxybenzaldehyde phenylhydrazone (42.5 mg, 0.2 mmol) was dissolved in dry THF (1 mL). The solution of unknown concentration was added dropwise to the mixture until the completion of the titration, indicated by a color change from green/yellow to orange/red.



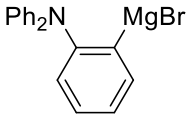
86% yield, stirred for 4 h at r.t.



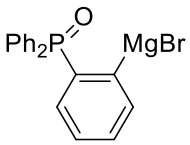
83% yield, stirred for 30 min at r.t.



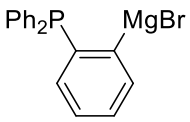
Quantitative yield, stirred for 2 h at r.t.



67% yield, stirred for 1 h at r.t.



82% yield, stirred for 2 h to reflux.



80% yield, stirred for 2 h to reflux.

Alkylation/Arylation on the boron atom by nucleophilic radical substitution

General Protocol A (for non-ambiphilic substrates)

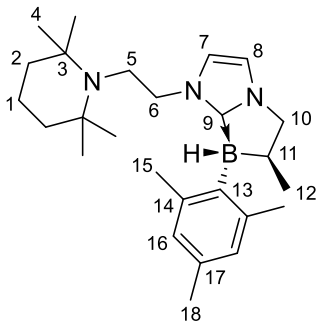
In a dry Schlenck flask containing mono-chlorinated borane (1 eq, 0.15 mmol) in benzene (1 mL), a Grignard reagent RMgX (1.0 equiv, 0.15 mmol), in solution in THF was added. The

schlenk flask was sealed and the reaction mixture was stirred at 50 °C for 5 hours. After evaporation of the solvent, crude functionalized NHC-borane was purified by various methods.

General Protocol B (for ambiphilic substrates)

In a dry Schlenck flask containing ambiphilic cyclic NHC-borane (1 eq, 0.15 mmol), in dichloromethane (1.5 mL), a 2 M HCl solution in Et_2O (2 eq, 0.30 mmol) was added, and the mixture was stirred at r.t. during 3 h. The mixture was then evaporated, and the resulting crude foam was placed under argon atmosphere, and dissolved in dry benzene (1 mL). Next, a Grignard reagent RMgX (2.0 equiv, 0.30 mmol), in solution in THF was added. The schlenk flask was sealed and the reaction was stirred at 50 °C for 5 hours. After evaporation of the solvent, the crude functionalized NHC-borane was purified by various methods.

Synthesis of compound 181



Synthesized using **general protocol B**. After 5 h at reflux, the reaction mixture was cooled to r.t. and evaporated *under vacuum*. Pentane was added to the resulting crude oil was added pentane, and this mixture was stirred for several minutes at 40 °C in the bath of the rotavapor. After trituration and sonication of the solid phase, the pentane phase was removed and evaporated to give the crude product as a colorless oil. The crude product was purified by flash chromatography on basic alumina (pentane 100% to pentane/EA 9:1). After a final dissolution in pentane and filtration through cotton, the desired product was obtained as a colorless oil (32% yield).

dr > 99%

Rf = 0.6 on alumina (pentane/EA 8:2)

FT-IR (ATR) ν (cm^{-1}): 3126 ; 2924 ; 2295 ; 1462 ; 1262 ; 1133 ; 967 ; 846 ; 713 ; 545.

HRMS (ES, $[M+Na]^+$) calcd for $[C_{26}H_{42}BN_3Na]^+$: 430.3369; found: 430.3368

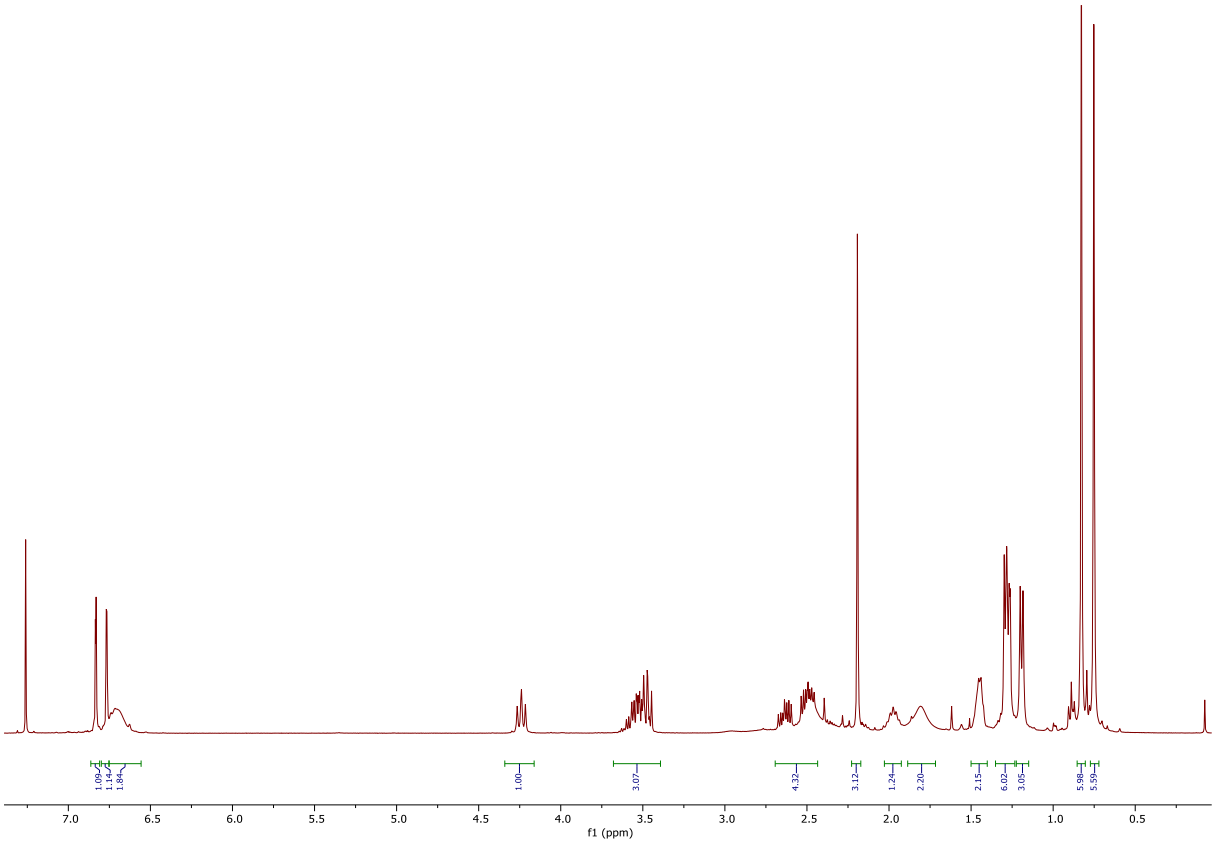
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) 6.83 (d, ^3J = 1.9 Hz, 1H, H7), 6.77 (d, ^3J = 1.8 Hz, 1H, H8), 6.74 – 6.60 (m, 2H, H16), 4.24 (dd, ^2J = 10.8 Hz, ^3J = 9.1 Hz, 1H, H10a), 3.67 – 3.39

(m, 3H, H6, H10b), 2.72 – 2.41 (m, 4H, H5, H1), 2.19 (s, 3H, H18), 2.06 – 1.92 (m, 1H, H11), 1.84 (m, 2H, H2), 1.52 – 1.39 (m, 2H, H2), 1.28 (m, 6H, H15), 1.19 (d, ^{3}J = 6.8 Hz, 3H, H12), 0.83 (s, 6H, H4), 0.75 (s, 6H, H4).

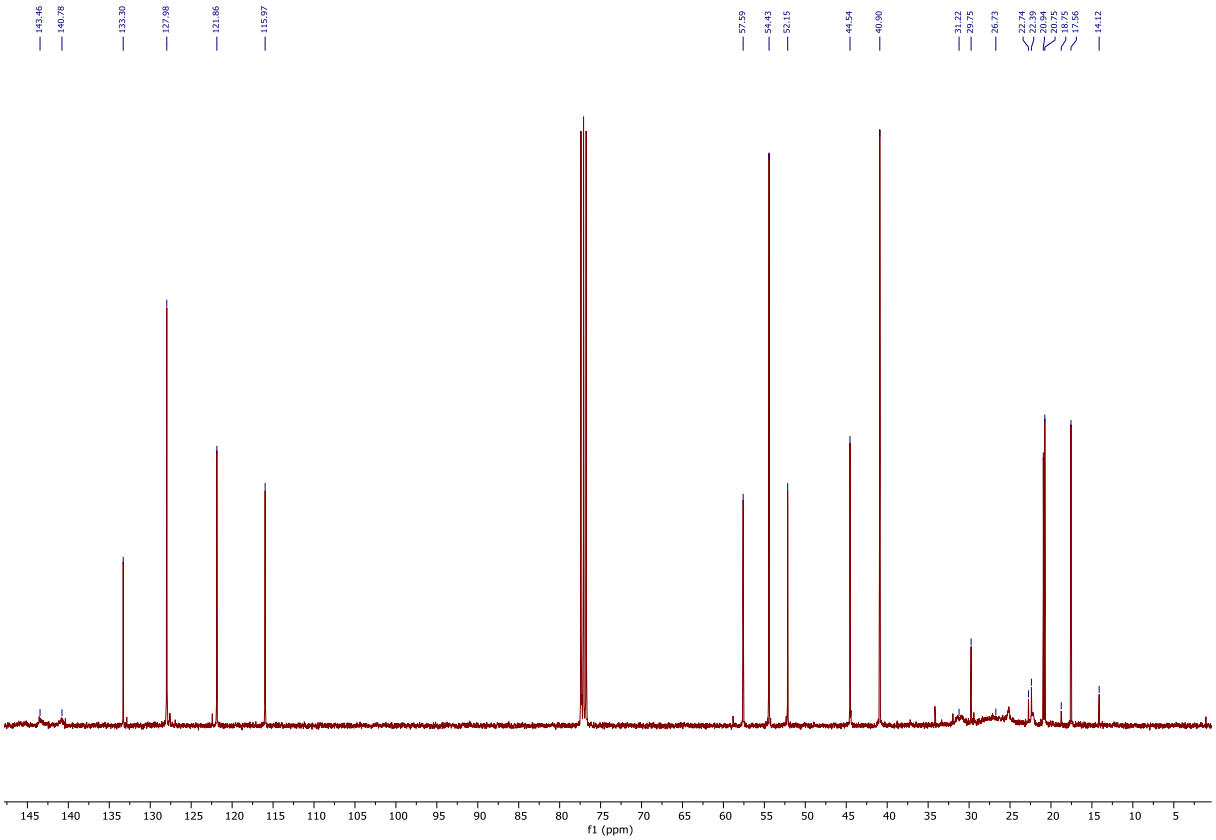
^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) 143.46 (br s, C14), 140.78 (br s, C13), 133.30 (C17), 127.98 (C16), 121.86 (C8), 115.97 (C7), 57.59 (C10), 54.43 (C6), 52.15 (C3), 44.54 (C5), 40.90, 31.22 (br s, C11), 29.75 (C15), 26.00-24.00 (br s, C4+C1), 22.39 (C2), 20.94 (C18), 20.75 (C12), 17.56 (C2).

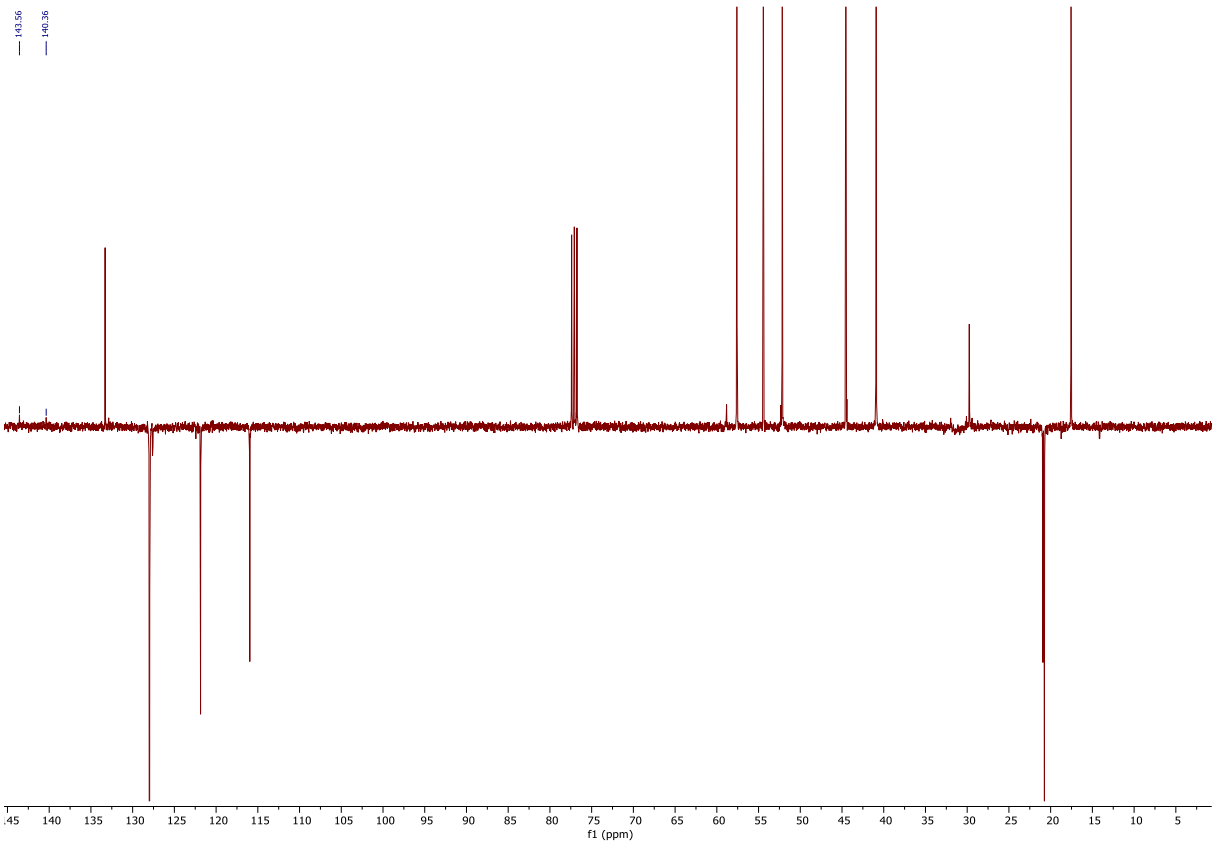
^{11}B NMR (128 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) -16.35 (d, $^{1}J_{B\text{-}H}$ = 84.1 Hz), -18.59 (d, $^{1}J_{B\text{-}H}$ = 85.0 Hz).

^{1}H NMR



^{13}C NMR

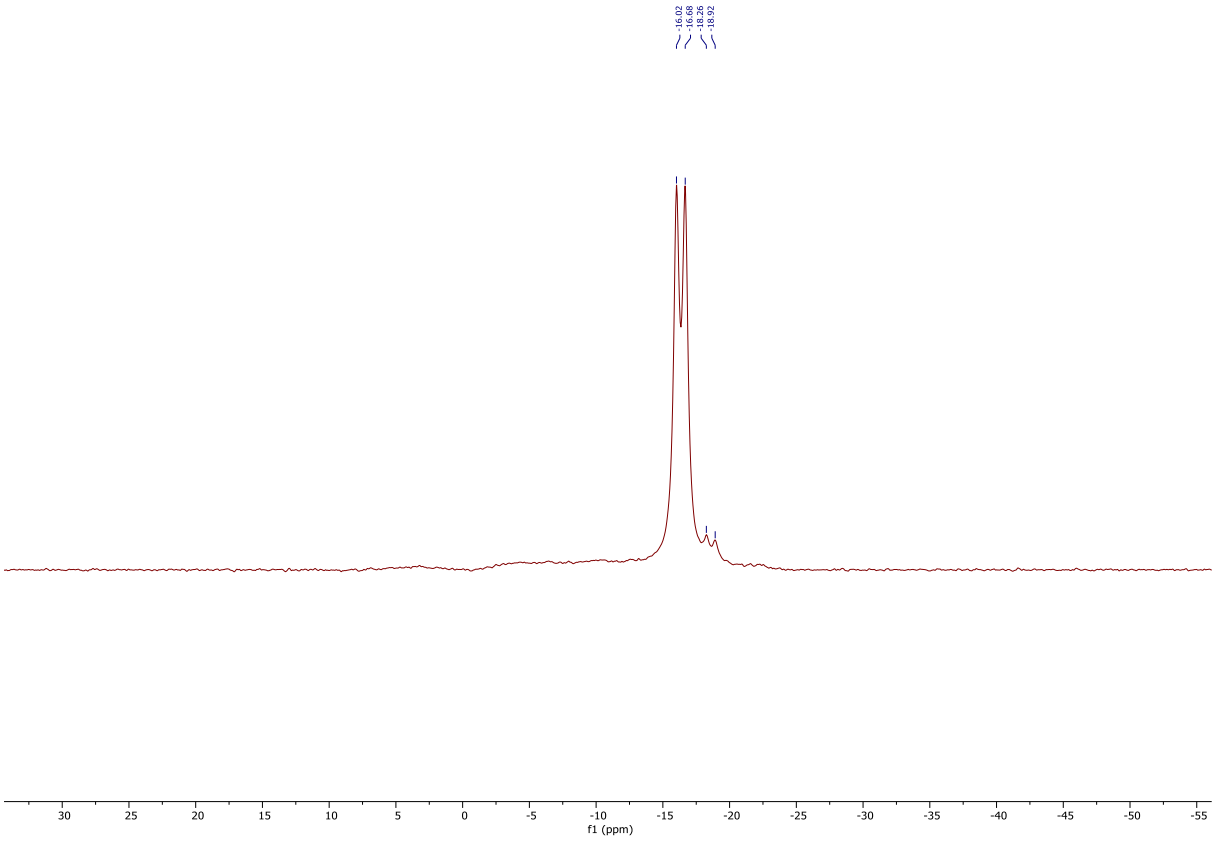

143.46
140.78
133.30
127.98
121.86
115.97
57.59
54.43
52.15
44.54
40.90
31.22
29.75
26.73
22.74
21.89
20.94
20.75
18.75
17.56
14.12
f1 (ppm)


143.56
140.36
f1 (ppm)

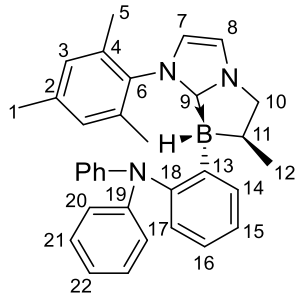
HSQC


CF594C2.3.ser
HSQC-gradients-nuit CDCl3 /opt/topspin3.2 chuzel 1
f2 (ppm)
f1 (ppm)

^{11}B NMR


-16.02
-16.68
-18.26
-18.92
f1 (ppm)

Synthesis of compound 112



Synthesized using **general protocol A**. After 5 h at reflux, the reaction mixture was cooled to r.t. and evaporated *under vacuum*. NEt_3 was added to the resulting crude oil. After trituration and sonication of the solid phase, the NEt_3 phase was removed and evaporated to give the crude product as a pale yellow solid. The crude product was purified by flash chromatography on basic alumina (pentane 100% to pentane/DCM 9:1) and washed with a small amount of pentane to give the desired product as yellow/white solid (8% yield). Purification is not optimized for this compound. It seems to be sensitive and degrades on chromatography column.

dr > 99%

Rf = 0.36 on alumina (pentane/DCM 8:2)

FT-IR (ATR) ν (cm^{-1}): 3278 ; 3059 ; 2922 ; 1729 ; 1586 ; 1489 ; 1311 ; 1029 ; 854 ; 749 ; 504.

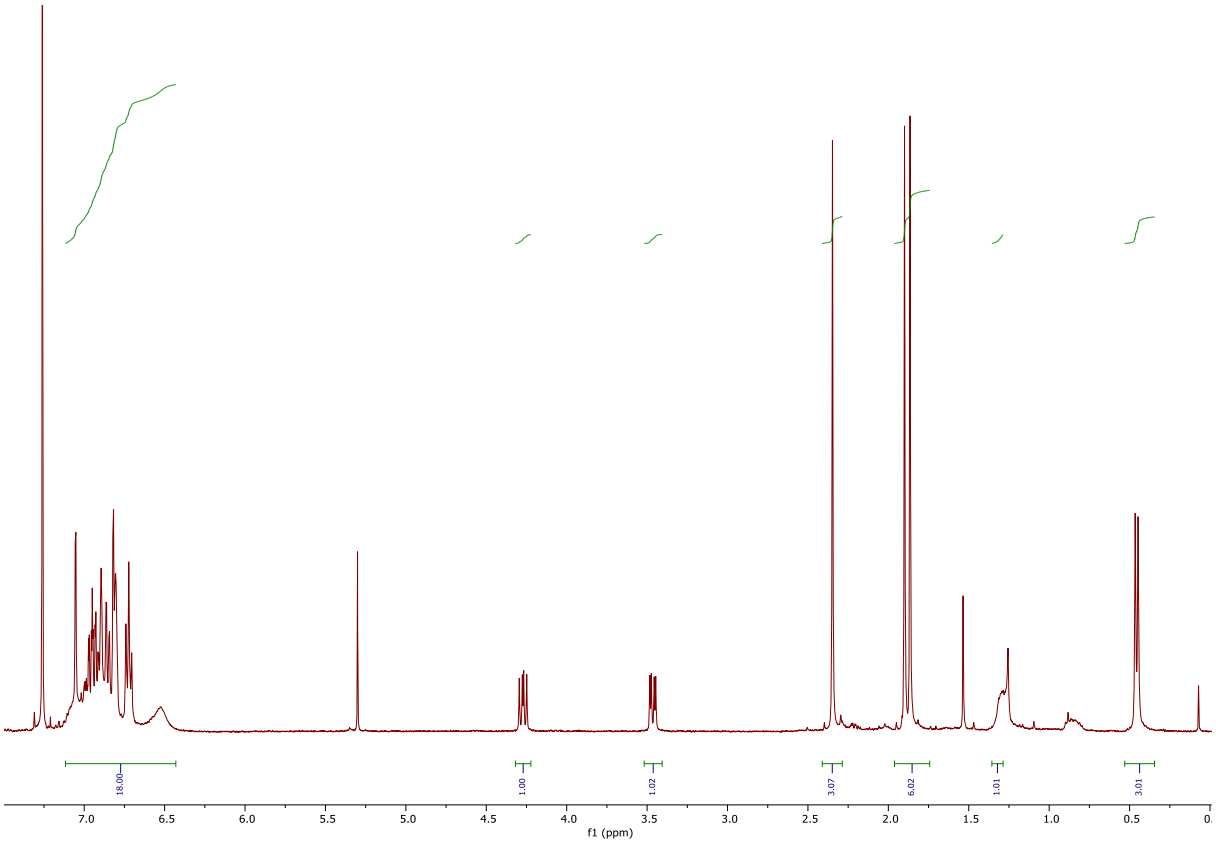
HRMS (ES, $[M+Na]^+$) calcd for $[C_{33}H_{33}BN_3]^+$: 482.2768; found: 482.2769

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) 7.15 – 6.40 (m, 18H, H3, H7, H8, H14-17, H20-22), 4.27 (dd, ^2J = 11.0 Hz, ^3J = 7.6 Hz, 1H, H10a), 3.46 (dd, ^2J = 11.0 Hz, ^3J = 3.8 Hz, 1H, H10b), 2.35 (s, 3H, H1), 1.90 (s, 3H, H5), 1.87 (s, 3H, H5), 1.29 (br s, 1H, H11), 0.46 (d, ^3J = 7.2 Hz, 3H, H12).

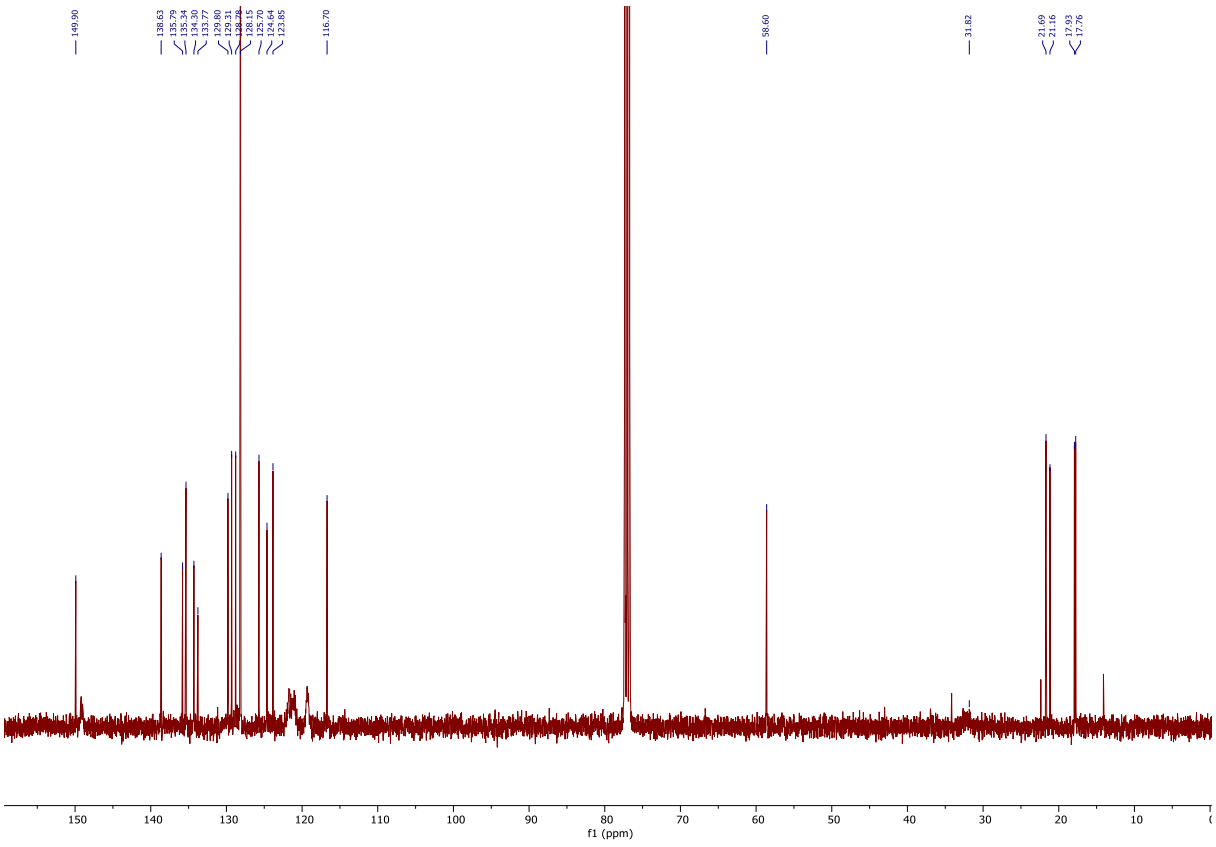
^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) 149.90 (C19), 138.63 (C18), 135.79 (C2), 135.34 (C14), 134.30 (C6), 133.77 (C13), 129.80 (C3), 129.31 (C21), 128.78 (C16), 128.15 (C15, C22, C20), 125.70 (C17), 124.64 (C4), 123.85 (C8), 116.70 (C7), 58.60 (C10), 31.82 (C11), 21.69 (C12), 21.16 (C1), 17.93 (C5), 17.76 (C5).

^{11}B NMR (128 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) -15.03 (d, $^1J_{B-H}$ = 84.2 Hz).

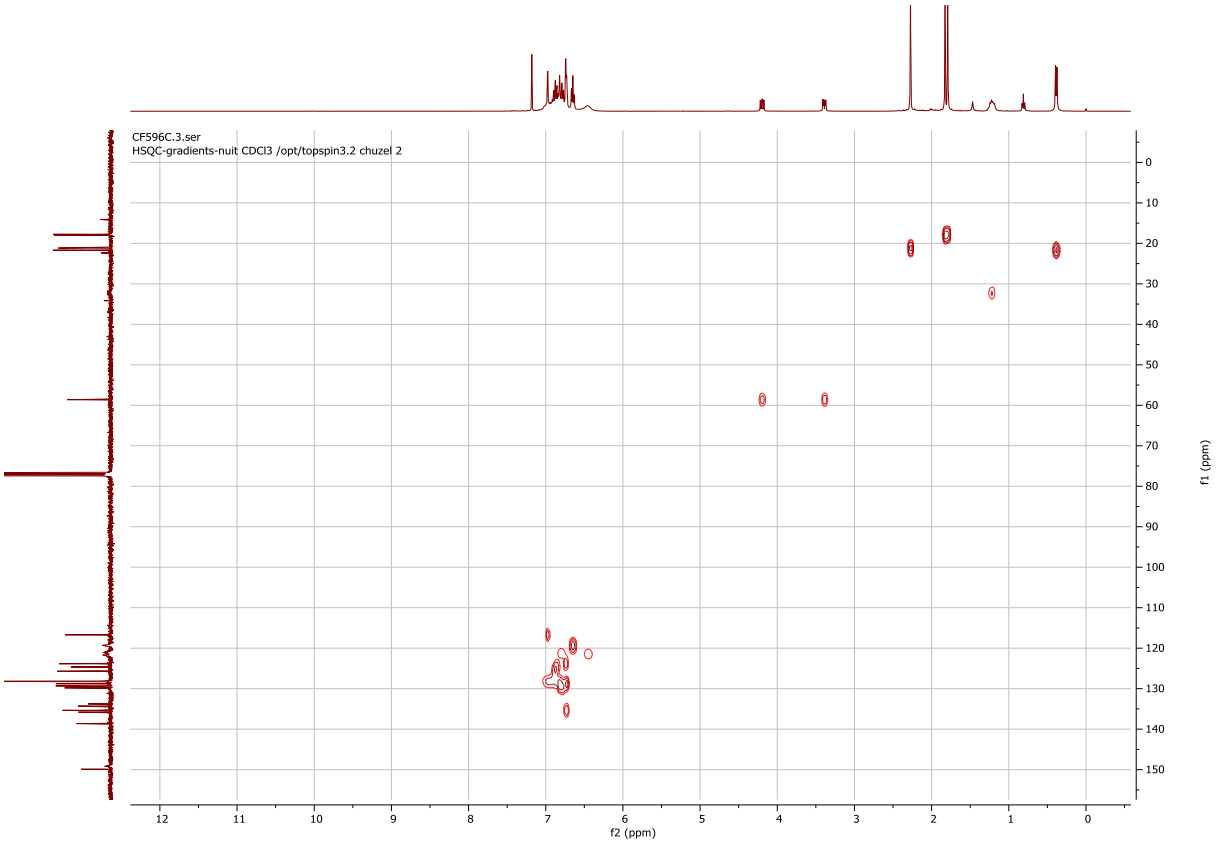
^{1}H NMR



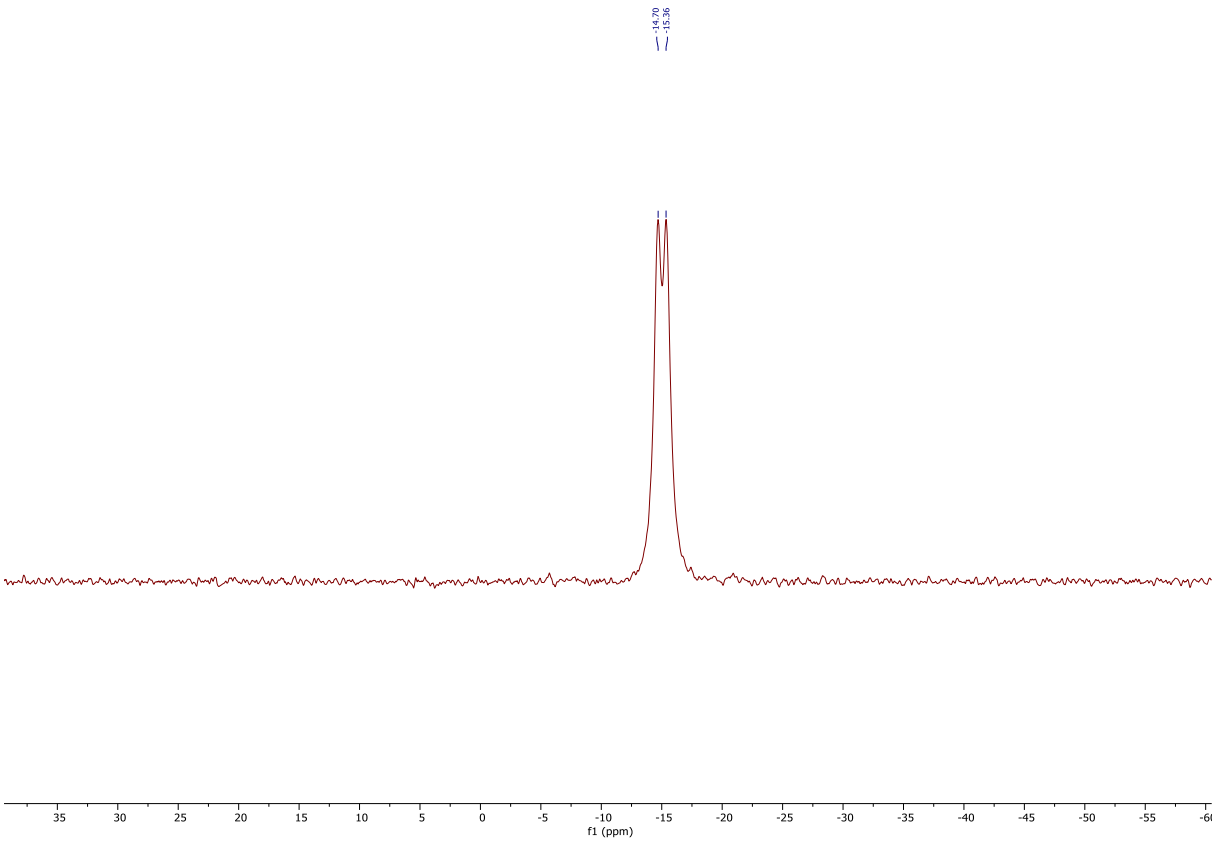
^{13}C NMR



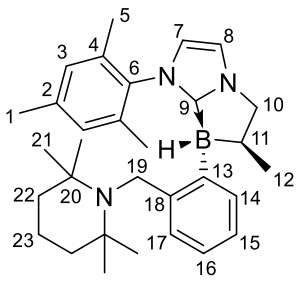
HSQC


CF596C.3.ser
HSQC-gradients-nuit CDCl3 /opt/topspin3.2 chuzel 2
f2 (ppm)
f1 (ppm)

^{11}B NMR


14.70
15.36
f1 (ppm)

Synthesis of compound 107



Synthesized using **general protocol A**. After 5 h at reflux, the reaction mixture was cooled to r.t. and evaporated *under vacuum*. Pentane was added to the resulting crude oil, and this mixture was stirred for several minutes at 40 °C in the bath of the rotavapor. After trituration and sonication of the solid phase, the pentane phase was removed and evaporated to give the crude product as a colorless oil. The crude product was purified by flash chromatography on basic alumina (pentane/EA 8:2), to give the desired product as white foam (30% yield).

dr = 1/0.15

Rf = 0.48 on basic alumina (pentane/EA 7:3)

FT-IR (ATR) ν (cm^{-1}): 2924 ; 2319 ; 1588 ; 1455 ; 1261 ; 1131 ; 1024 ; 730 ; 585 ; 400.

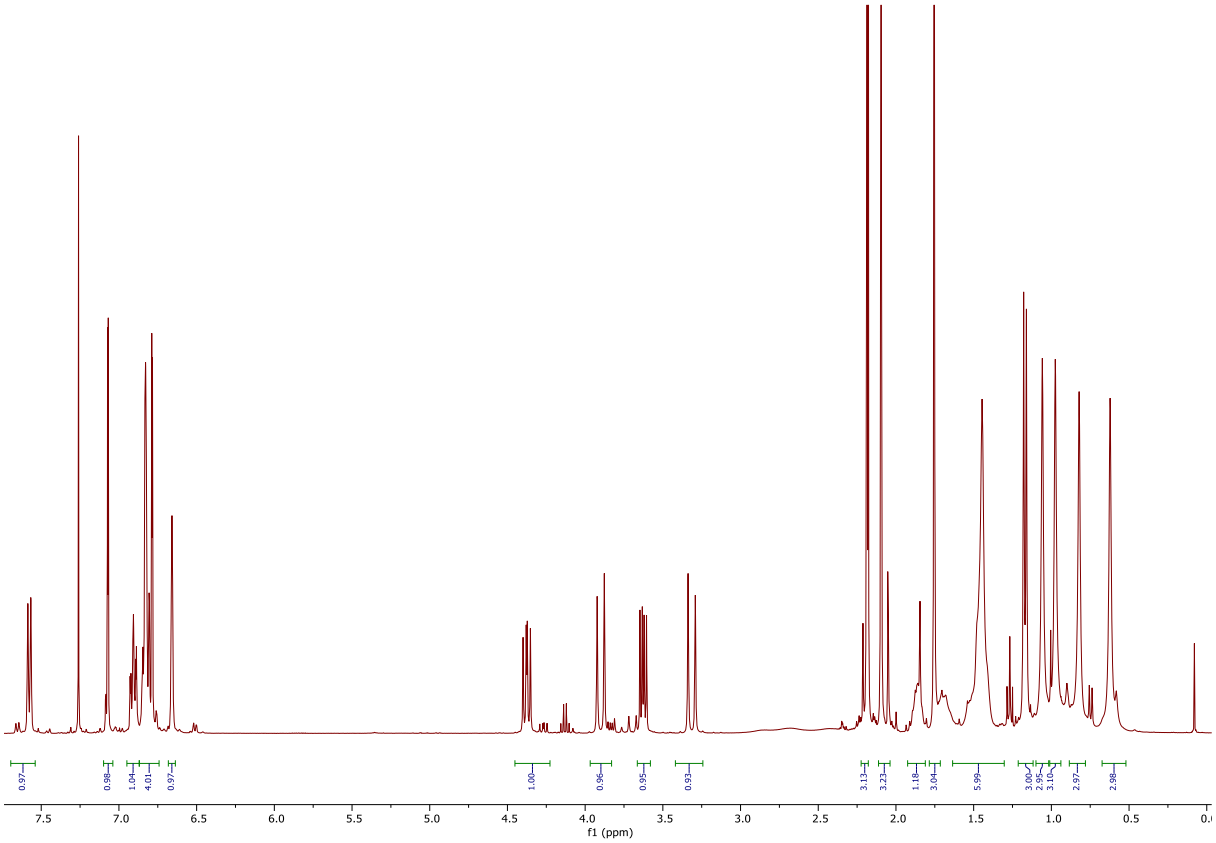
HRMS (ES, [M+Na]$^+$) calcd for [$C_{31}H_{45}BN_3$]$^+$: 470.3707; found: 470.3706

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) 7.57 (d, ^3J = 1.8 Hz, 1H, H14), 7.07 (d, ^3J = 1.8 Hz, 1H, H7), 6.96 – 6.88 (m, 1H, H15 or H16), 6.86 – 6.74 (m, 4H, H3, H8, H17, H15 or H16), 6.70 – 6.61 (m, 1H, H3), 4.38 (dd, ^2J = 10.8 Hz, ^3J = 8.0 Hz, 1H, H10a), 3.90 (d, ^2J = 18.5 Hz, 1H, H19a), 3.63 (dd, ^2J = 10.8 Hz, ^3J = 6.2 Hz, 1H, H10b), 3.31 (d, ^2J = 18.5 Hz, 1H, H19), 2.19 (s, 3H, H1), 2.10 (s, 3H, H5), 1.93 – 1.80 (m, 1H, H11), 1.75 (s, 3H, H5), 1.63 – 1.35 (m, 6H, H23, H22), 1.17 (d, ^3J = 7.0 Hz, 3H, H12), 1.06 (s, 3H, H21), 0.97 (s, 3H, H21), 0.82 (s, 3H, H21), 0.62 (s, 3H, H21).

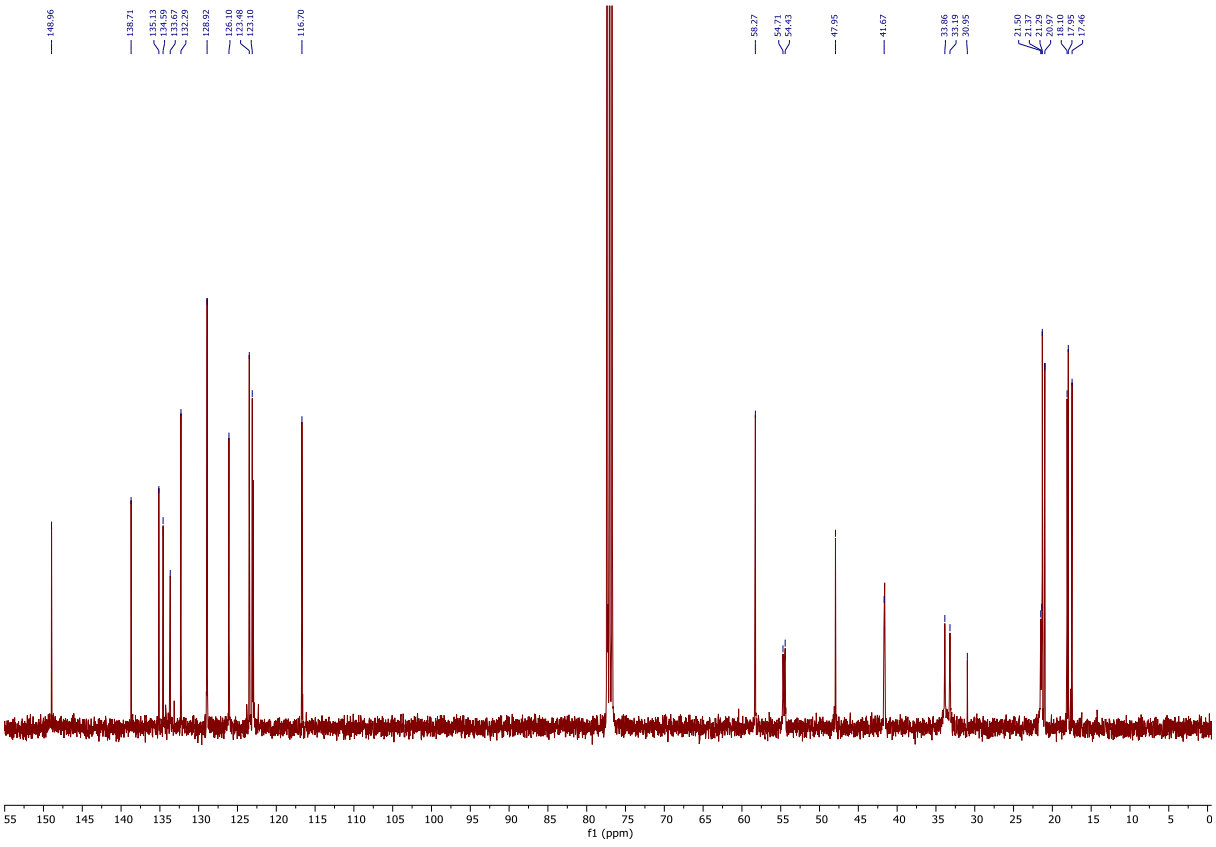
^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) 148.96 (C13), 138.71 (C2), 135.13 (C4), 134.59 (C6), 133.67 (C18), 132.29 (C15 or C16), 128.95 (C3), 128.92 (C3), 126.10 (C14), 123.48 (C15 or C16), 123.10 (C8), 122.99 (C17), 116.70 (C7), 58.27 (C10), 54.71 (C20), 54.43 (C20'), 47.95 (C19), 41.67 (C22), 33.86 (C11), 33.19 (C21), 21.50 (C21), 21.29 (C12), 20.97 (C1), 18.10 (C5), 17.95 (C23), 17.46 (C21).

^{11}B NMR (128 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) -15.43 (d, $^1J_{B\text{-}H}$ = 81.8 Hz).

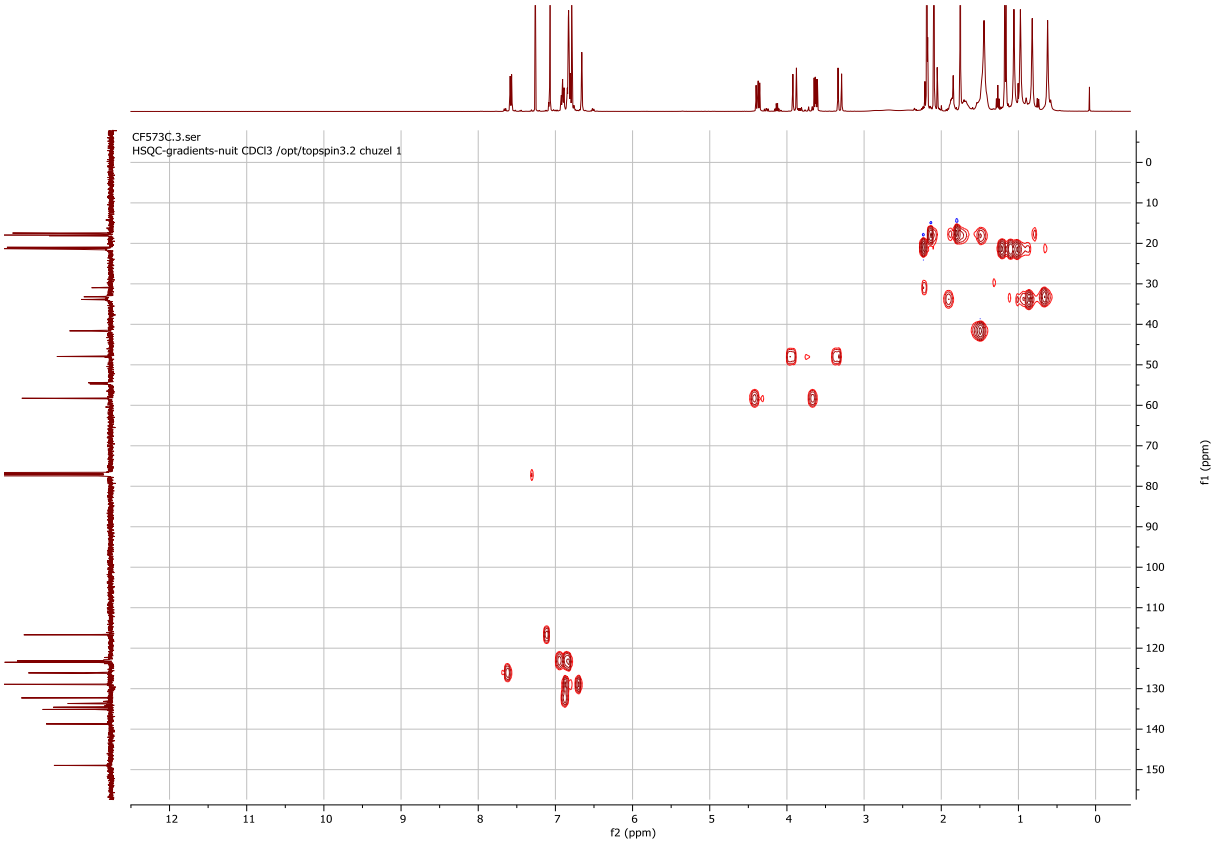
^{1}H NMR



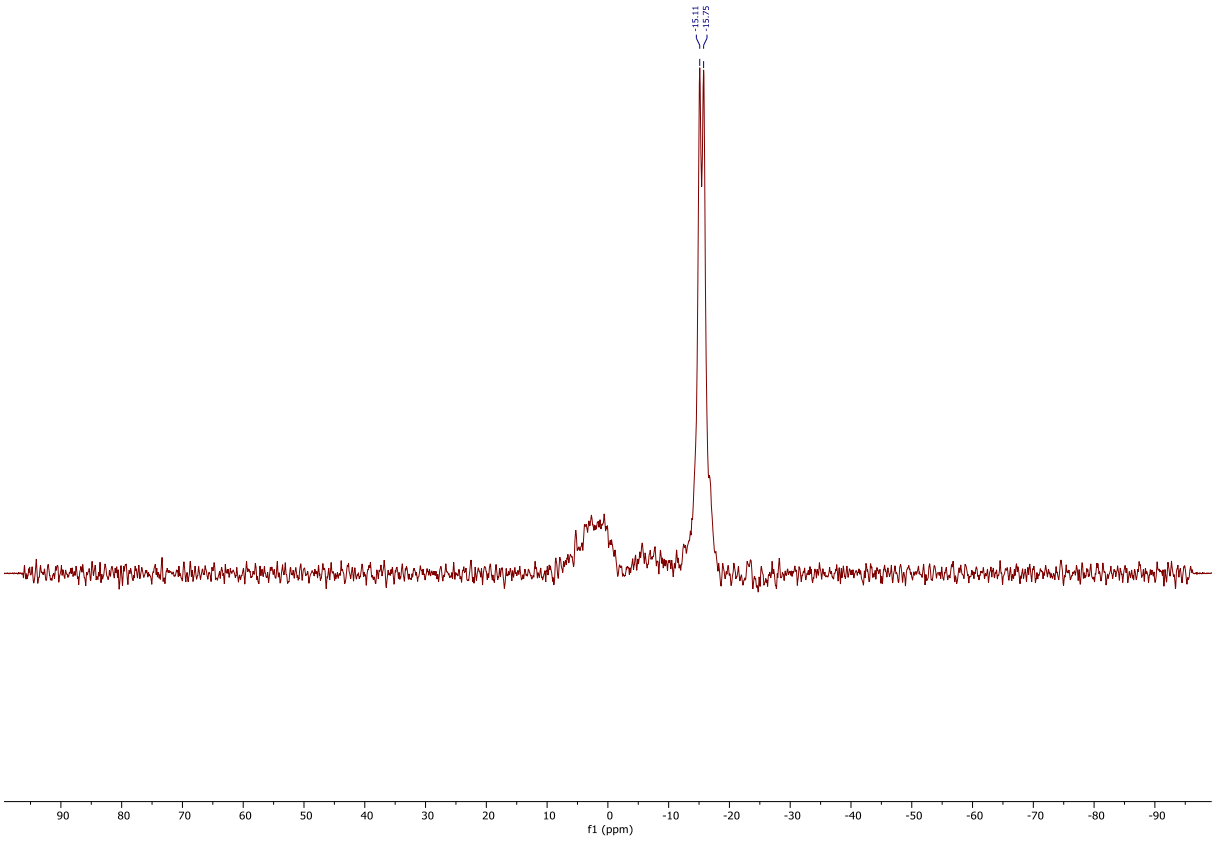
^{13}C NMR



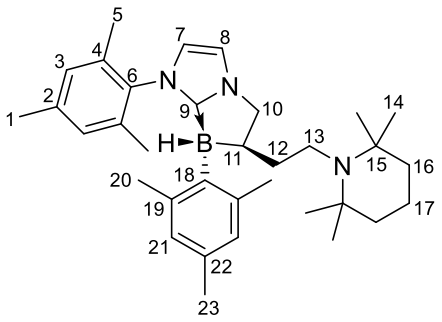
HSQC


CF573C.3.ser
HSQC-gradients-nuit CDCl3 /opt/topspin3.2 chuzel 1
f2 (ppm)
f1 (ppm)

^{11}B NMR


-15.11
-15.75
f1 (ppm)

Synthesis of compound 222



Synthesized using **general protocol B**. After 5 h at reflux, the reaction mixture was cooled to r.t. and evaporated *under vacuum*. The resulting crude oil was then triturated in pentane, the surfactant was removed, and the remaining solid was dissolved in dichloromethane and eluted over a pad of basic alumina (The product is not visible on TLC plate, regardless of the stain used). After evaporation of the organic layers *under vacuum*, the resulting solid was triturated in pentane again, and finally dried to give the desired product as a white solid (48% yield).

dr > 99%

Rf = not visible

FT-IR (ATR) ν (cm^{-1}): 3113 ; 2924 ; 2342 ; 1602 ; 1493 ; 1375 ; 1261 ; 1126 ; 1027 ; 848 ; 731 ; 559.

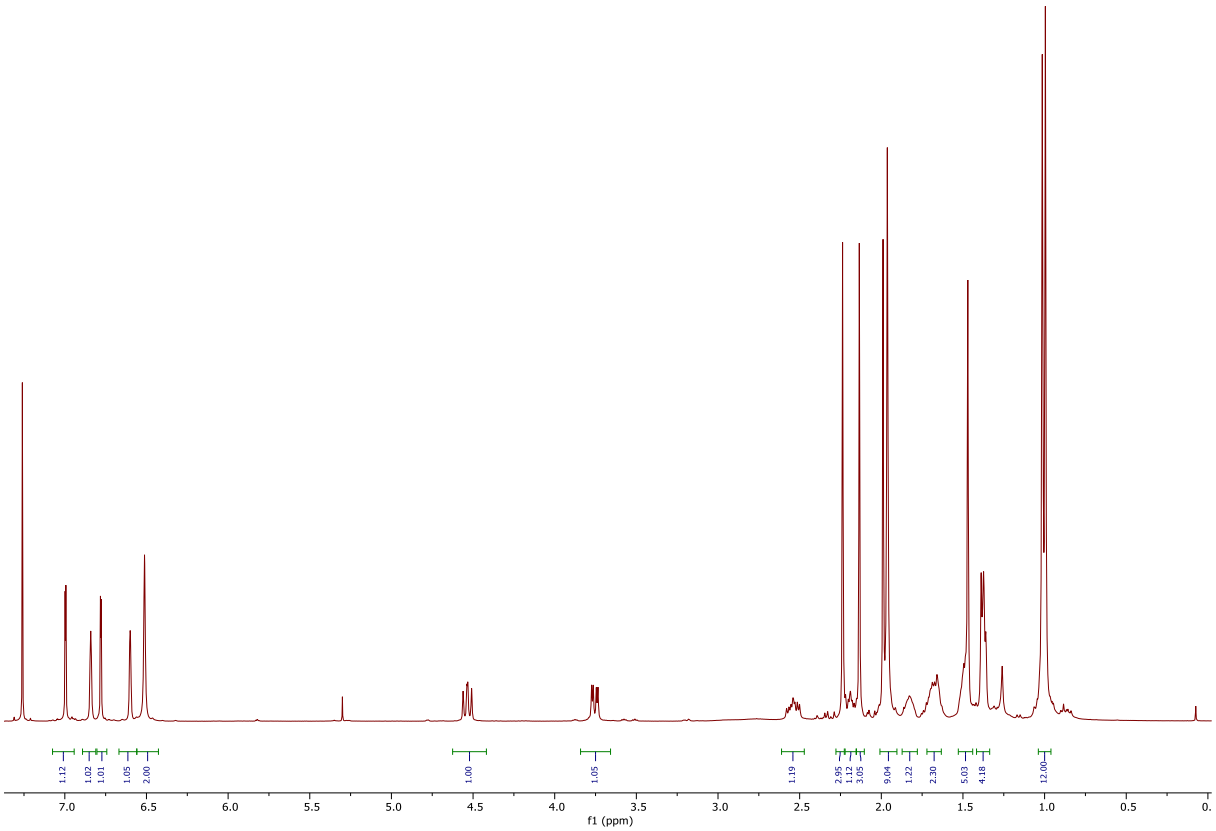
HRMS (ES, [M+Na]$^+$) calcd for [$C_{34}H_{51}BN_3$]$^+$: 512.4177; found: 512.4173

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) 7.00 (d, ^3J = 1.8 Hz, 1H, H7), 6.86 – 6.82 (m, 1H, H21), 6.78 (d, ^3J = 1.8 Hz, 1H, H8), 6.61 – 6.58 (m, 1H, H21), 6.51 (s, 2H, H3), 4.53 (dd, ^2J = 11.6 Hz, ^3J = 9.1 Hz, 1H, H10a), 3.75 (dd, ^2J = 11.6 Hz, ^3J = 4.0 Hz, 1H, H10b), 2.61 – 2.47 (m, 1H, H11), 2.24 (s, 3H, H5), 2.22 – 2.15 (m, 1H, H13a), 2.13 (s, 3H, H5), 2.02 – 1.93 (m, 9H, H20, H23), 1.87 – 1.79 (m, 1H, H13b), 1.74 – 1.61 (m, 2H, H12), 1.55 – 1.44 (m, 5H, H17, H1), 1.42 – 1.33 (m, 4H, H16), 1.01 (s, 6H, H14), 1.00 (s, 6H, H14).

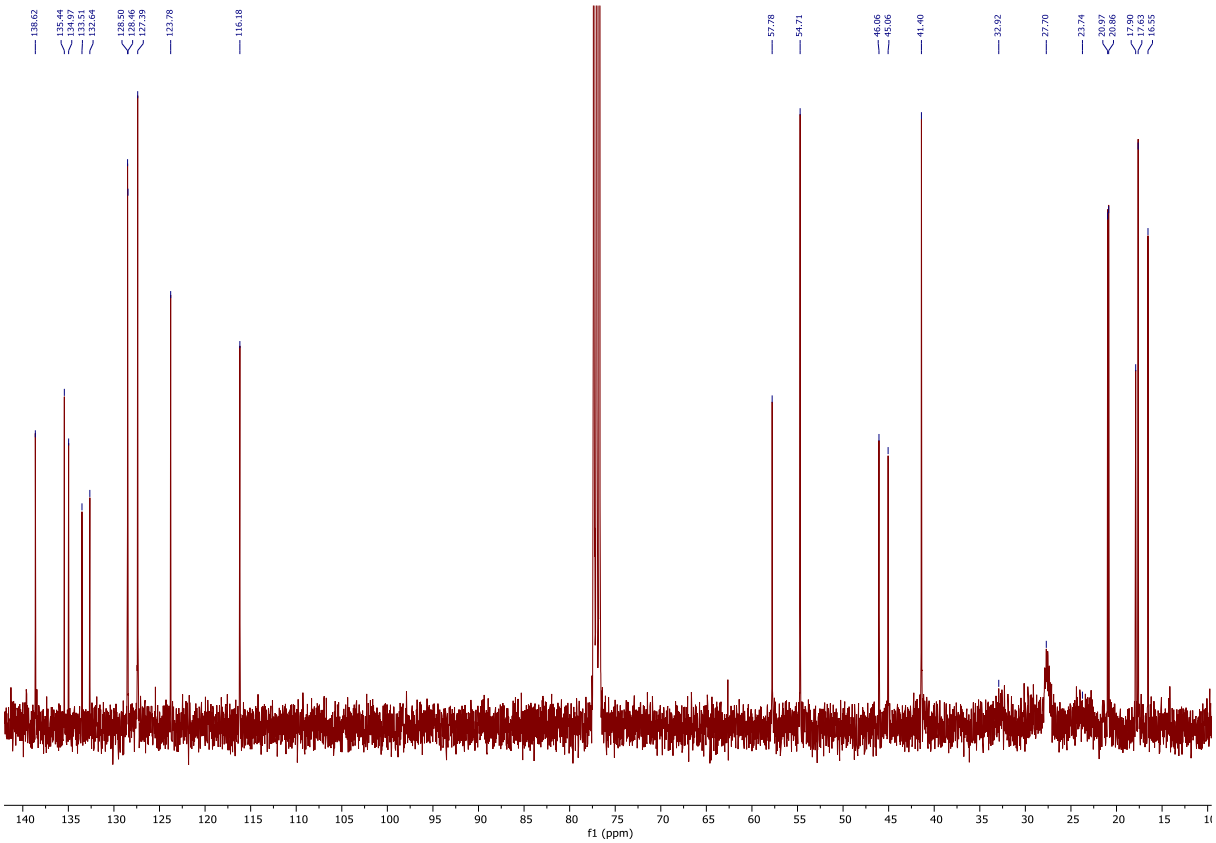
^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) 138.62 (C22), 135.44 (C18, C2), 134.97 (C6), 133.51 (C19), 132.64 (C4), 128.50 (C21), 128.46 (C21), 127.39 (C3), 123.78 (C8), 116.18 (C7), 57.78 (C10), 54.71 (C15), 46.06 (C12), 45.06 (C13), 41.40 (C16), 32.92 (C11), 27.60 (C14), 23.74 (C23), 20.97 (C5), 20.86 (C5), 17.90 (C1), 17.63 (C20), 16.55 (C17), C9 is not observed.

^{11}B NMR (128 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) -16.98 (d, $^1J_{B\text{-}H}$ = 77.0 Hz).

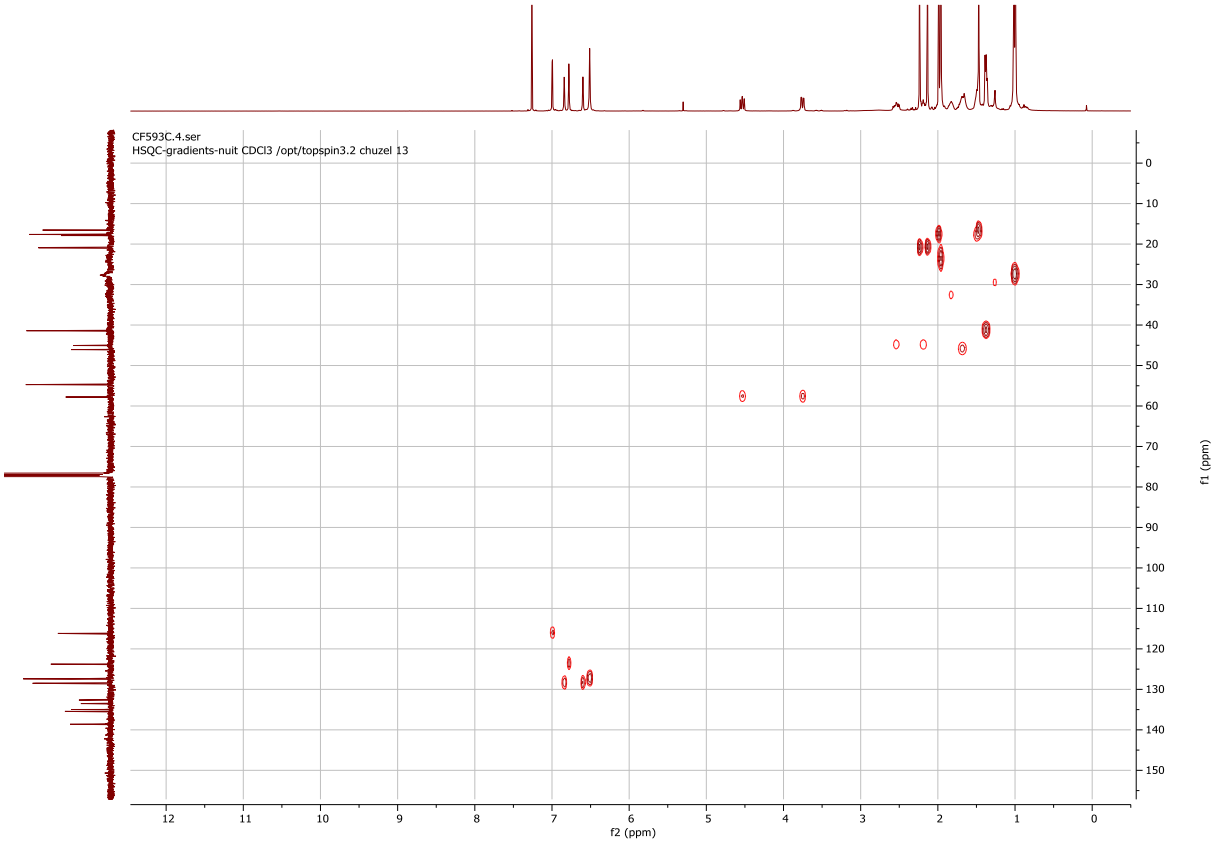
^{1}H NMR



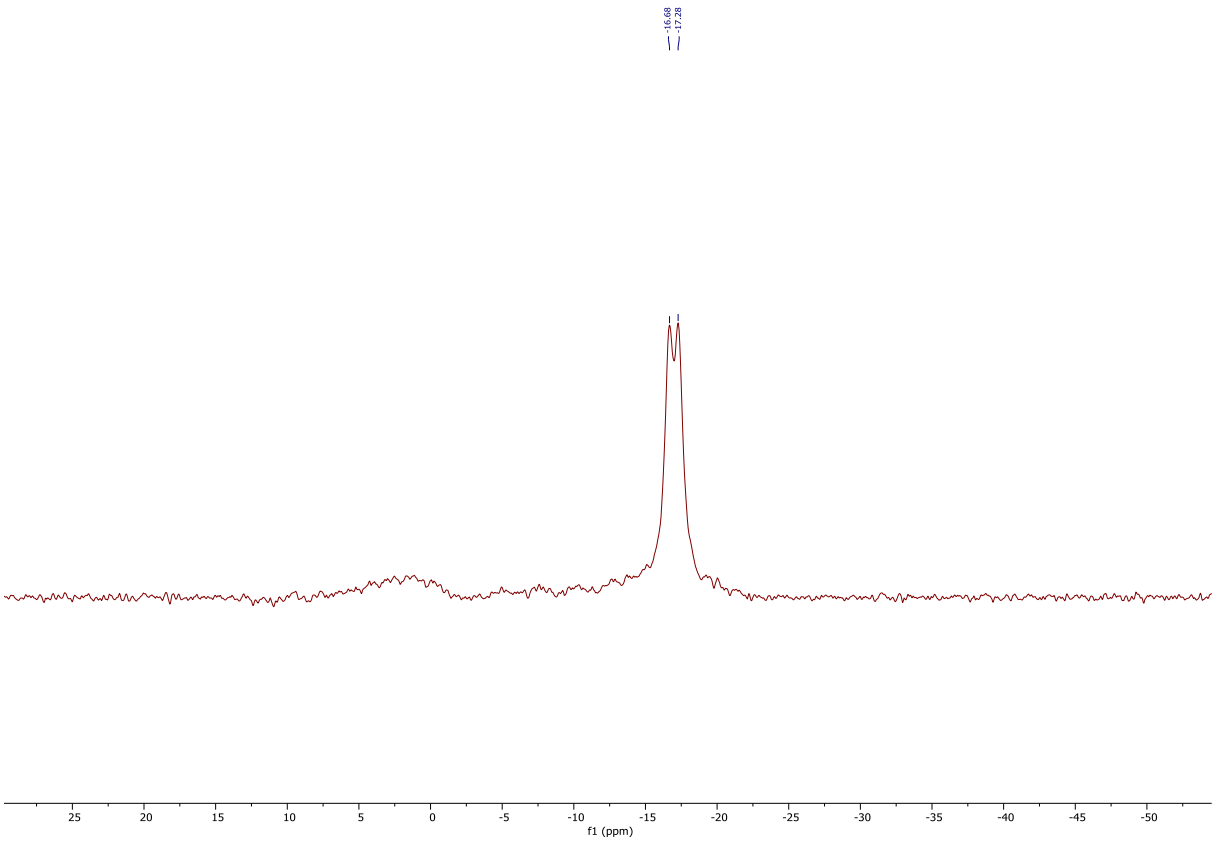
^{13}C NMR



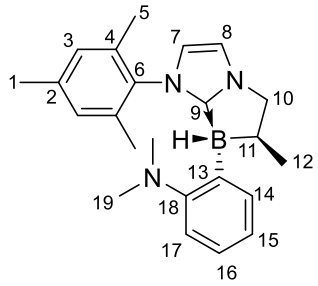
HSQC


CF593C.4.ser
HSQC-gradients-nuit CDCl3 /opt/topspin3.2 chuzel 13
f2 (ppm)
f1 (ppm)

^{11}B NMR


-16.68
-17.28
f1 (ppm)

Synthesis of compound 110



Synthesized using **general protocol A**. After 5 h at reflux, the reaction mixture was cooled to r.t. and evaporated *under vacuum*. The residue was dissolved in DCM, and this solution was eluted through a short pad of basic alumina with 100% DCM and then evaporated again. The crude product was next purified by flash chromatography on basic alumina (pentane 100% to pentane/DCM 1:1). Fractions containing the product were evaporated, and after a final wash with a small amount of pentane, desired product was obtained as white solid (12% yield).

dr = 1/0.08

Rf = 0.1 on basic alumina (pentane/DCM 6:4)

FT-IR (ATR) ν (cm^{-1}): 3363 ; 2924 ; 2348 ; 1450 ; 1149 ; 1038 ; 852 ; 730 ; 562.

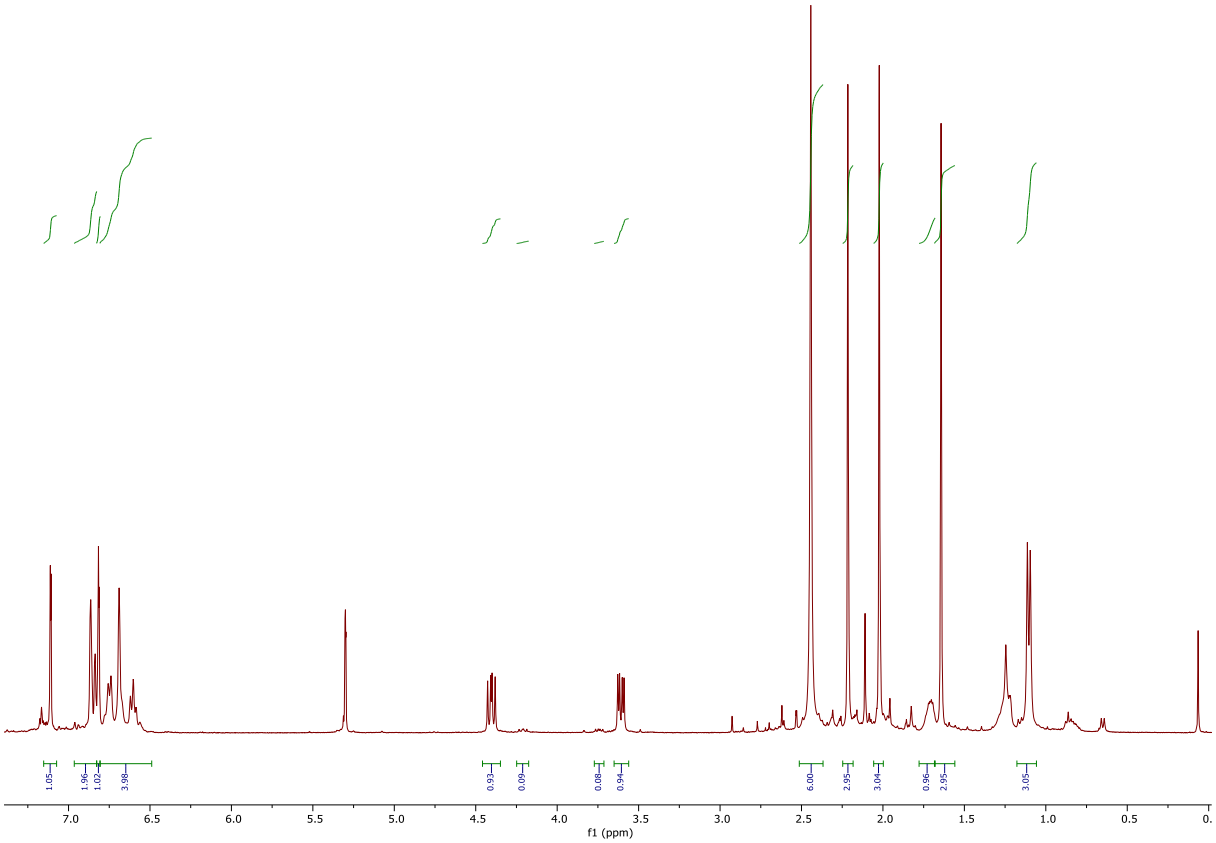
HRMS (ES, $[M+Na]^+$) calcd for $[C_{34}H_{51}BN_3]^+$: 358.2453; found: 358.2450

^{1}H NMR (400 MHz, CD_2Cl_2): δ (ppm) 7.11 (d, ^3J = 1.8 Hz, 1H, H8), 6.89 – 6.83 (m, 2H, H3, H16), 6.81 (d, ^3J = 1.9 Hz, 1H, H7), 6.79 – 6.49 (m, 4H, H3, H15, H17, H14), 4.40 (dd, ^2J = 10.9 Hz, ^3J = 7.6 Hz, 1H, H10a), 4.25 – 4.17 (m, 0.1H, H10a'), 3.74 (dd, ^2J = 10.9 Hz, ^3J = 6.6 Hz, 0.1H, H10b'), 3.61 (dd, ^2J = 10.9 Hz, ^3J =4.5 Hz, 1H, H10b), 2.44 (s, 6H, H19), 2.22 (s, 3H, H5), 2.02 (s, 3H, H5), 1.70 (dd, m, 1H, H11), 1.64 (s, 3H, H1), 1.10 (d, ^3J = 7.2 Hz, 3H, H12).

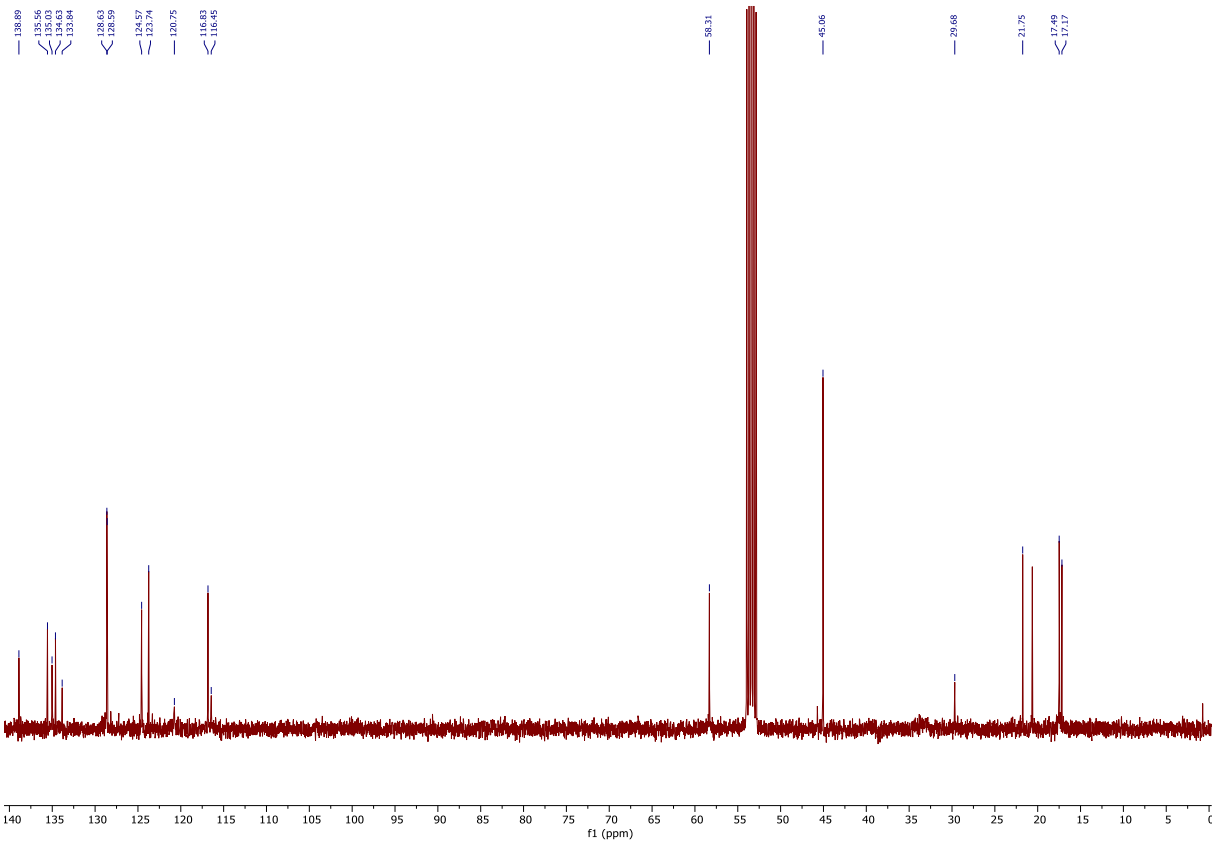
^{13}C NMR (101 MHz, CD_2Cl_2): δ (ppm) 138.89 (C18), 135.56 (C4), 135.03 (C14), 134.63 (C6, C2), 133.84 (C13), 128.63 (C3), 128.59 (C3), 124.57 (C16), 123.74 (C7), 120.75 (C15), 116.83 (C8), 116.45 (C17), 58.31 (C10), 45.06 (C19), 29.68 (C11), 21.75 (C12), 20.63 (C5), 17.49 (C5), 17.17 (C1).

^{11}B NMR (128 MHz, CD_2Cl_2): δ (ppm) -14.41 (d, $^1J_{B-H}$ = 90.3 Hz), -16.23 (d, $^1J_{B-H}$ = 89.4 Hz).

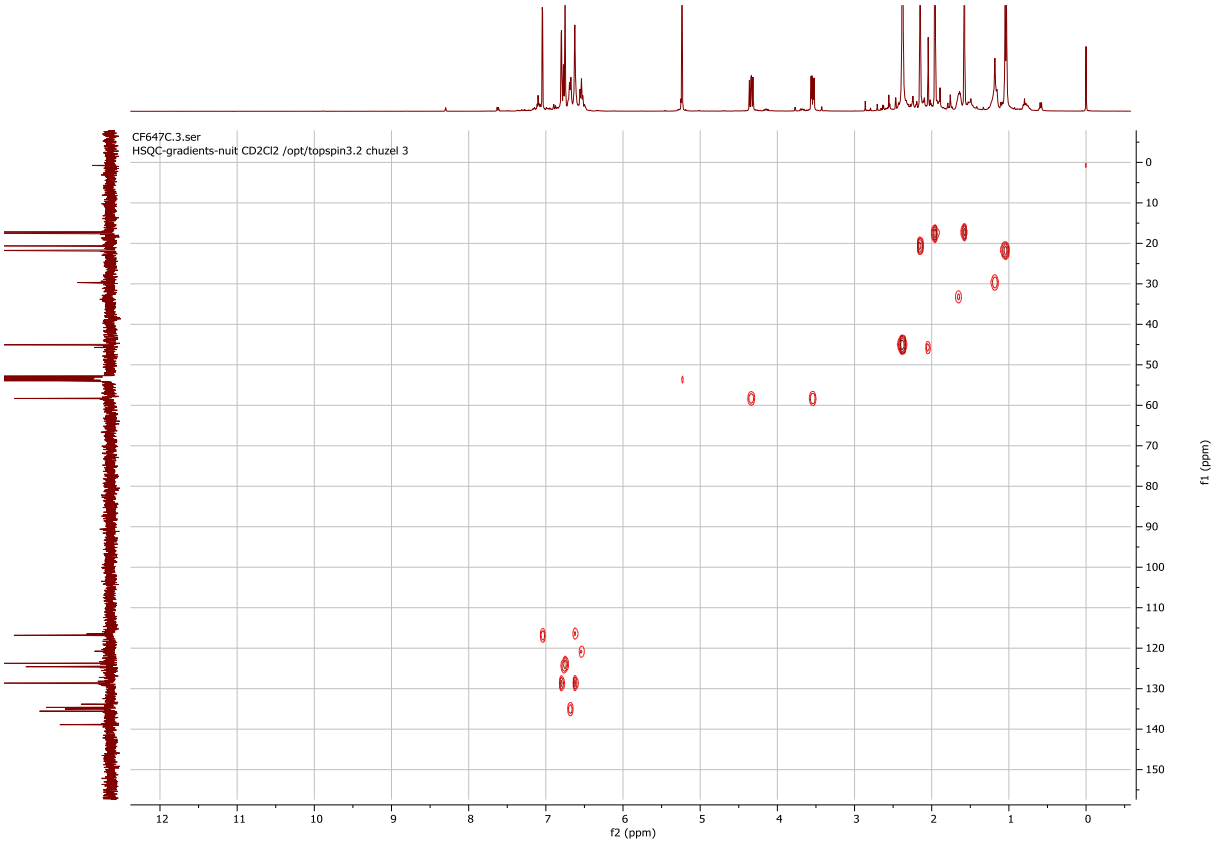
^{1}H NMR



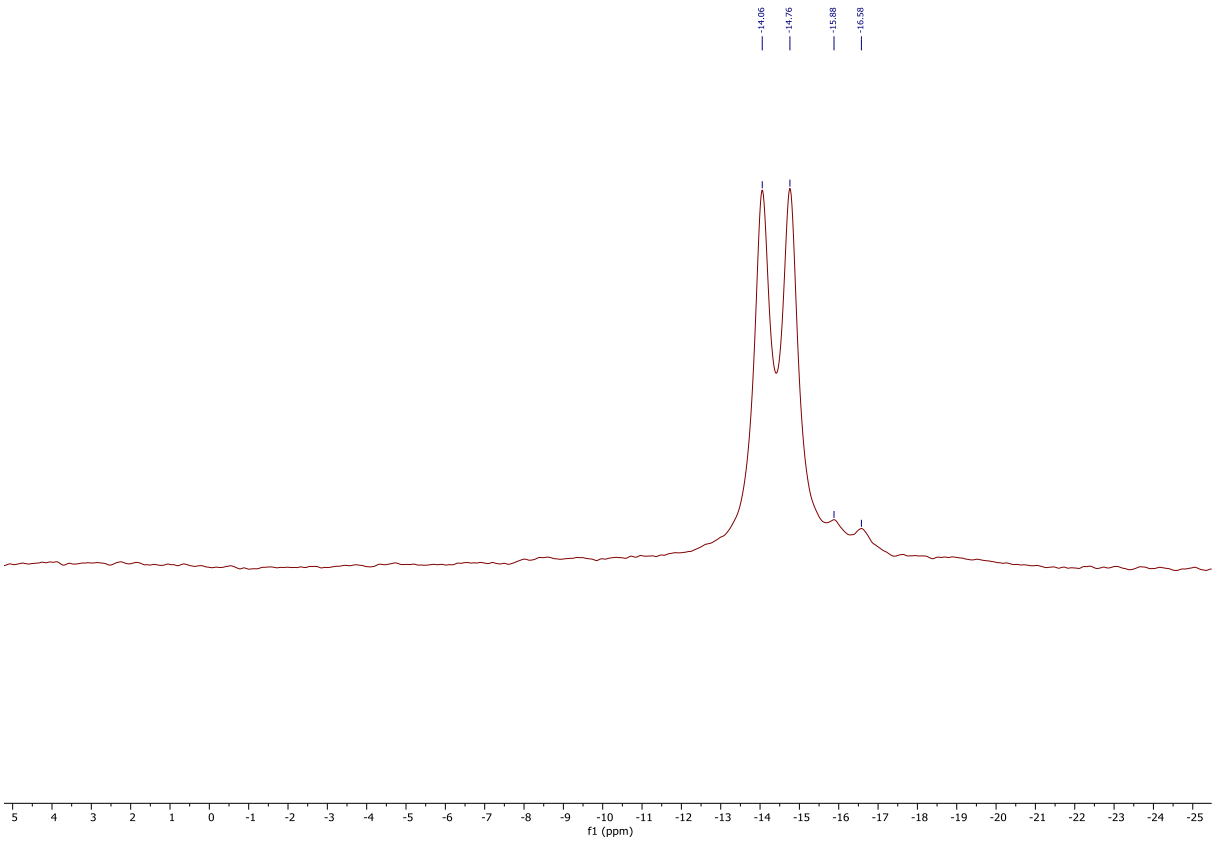
^{13}C NMR



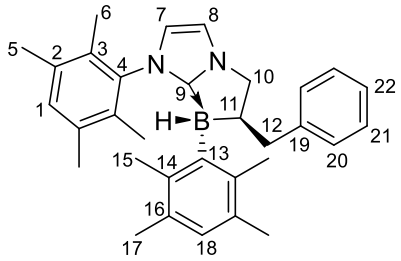
HSQC


CF647C.3.ser
HSQC-gradients-nuit CD2Cl2 /opt/topspin3.2 chuzel 3
f2 (ppm)
f1 (ppm)

^{11}B NMR


-14.06
-14.76
-15.88
-16.58
f1 (ppm)

Synthesis of compound 75



Synthesized using **general protocol A**. After 5 h at reflux, the reaction mixture was cooled to r.t. and evaporated *under vacuum*. After purification of the residue by flash chromatography on basic alumina (pentane 100% to DCM 100%), desired product was obtained as white solid (50% yield).

Melting point:127 °C

Rf = 0.69 on alumina (pentane/DCM 7:3)

dr > 99%

FT-IR (ATR) ν (cm^{-1}): 3123 ; 2920 ; 2323 ; 1737 ; 1600 ; 1451 ; 1268 ; 1163 ; 1013 ; 857 ; 700 ; 519.

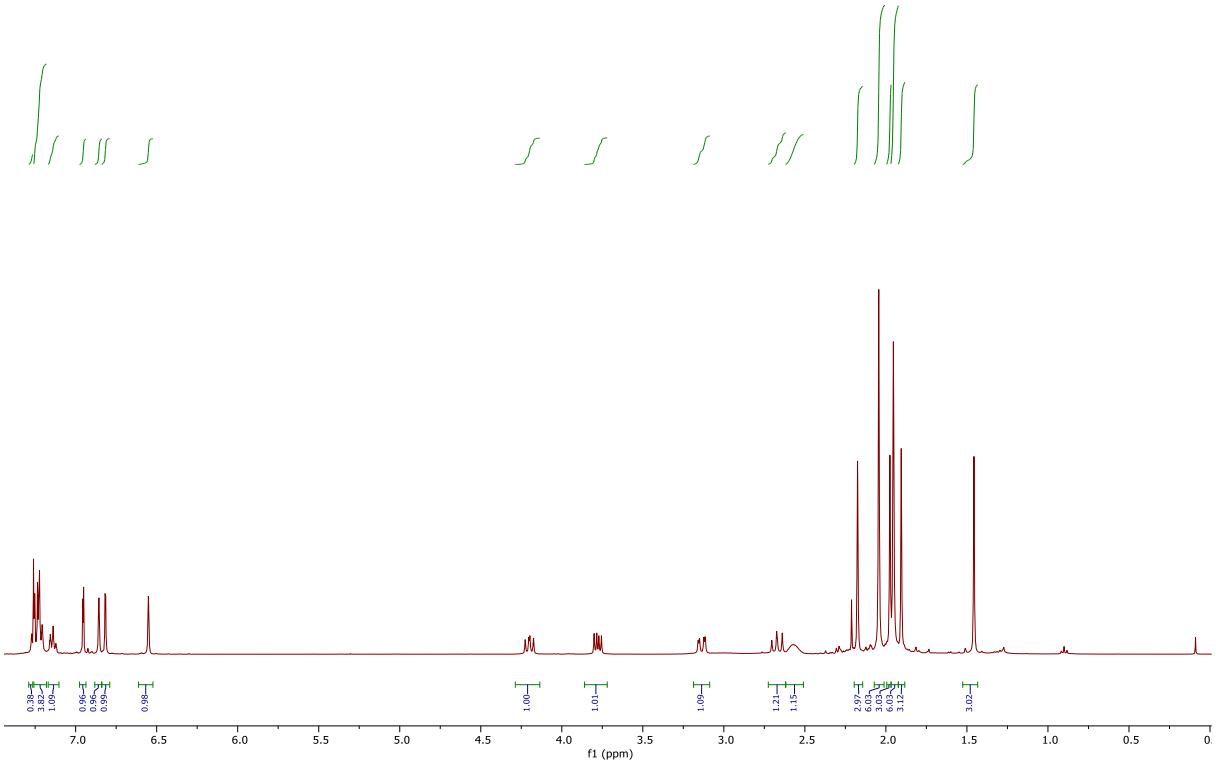
HRMS (ES, $[M+Na]^+$) calcd for $[C_{32}H_{39}BN_2Na]^+$: 485.3104; found: 485.3104

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) 7.29 – 7.18 (m, 4H, H20, H21), 7.17 – 7.10 (m, 1H, H22), 6.95 (d, ^3J = 1.8 Hz, 1H, H7), 6.86 (s, 1H, H18), 6.82 (d, ^3J = 1.8 Hz, 1H, H8), 6.55 (s, 1H, H1), 4.20 (dd, ^2J = 11.6 Hz, ^3J = 8.9 Hz, 1H, H10a), 3.78 (dd, ^2J = 11.6 Hz, ^3J = 6.5 Hz, 1H, H10b), 3.14 (dd, ^2J = 14.0 Hz, ^3J = 3.4 Hz, 1H, H12a), 2.67 (dd, ^2J = 14.0 Hz, ^3J = 11.9 Hz, 1H, H12b), 2.61 – 2.50 (m, 1H, H11), 2.18 (s, 3H, H6), 2.04 (s, 6H, H5), 1.98 (s, 3H, H15), 1.95 (s, 6H, H17), 1.91 (s, 3H, H15), 1.46 (s, 3H, H6).

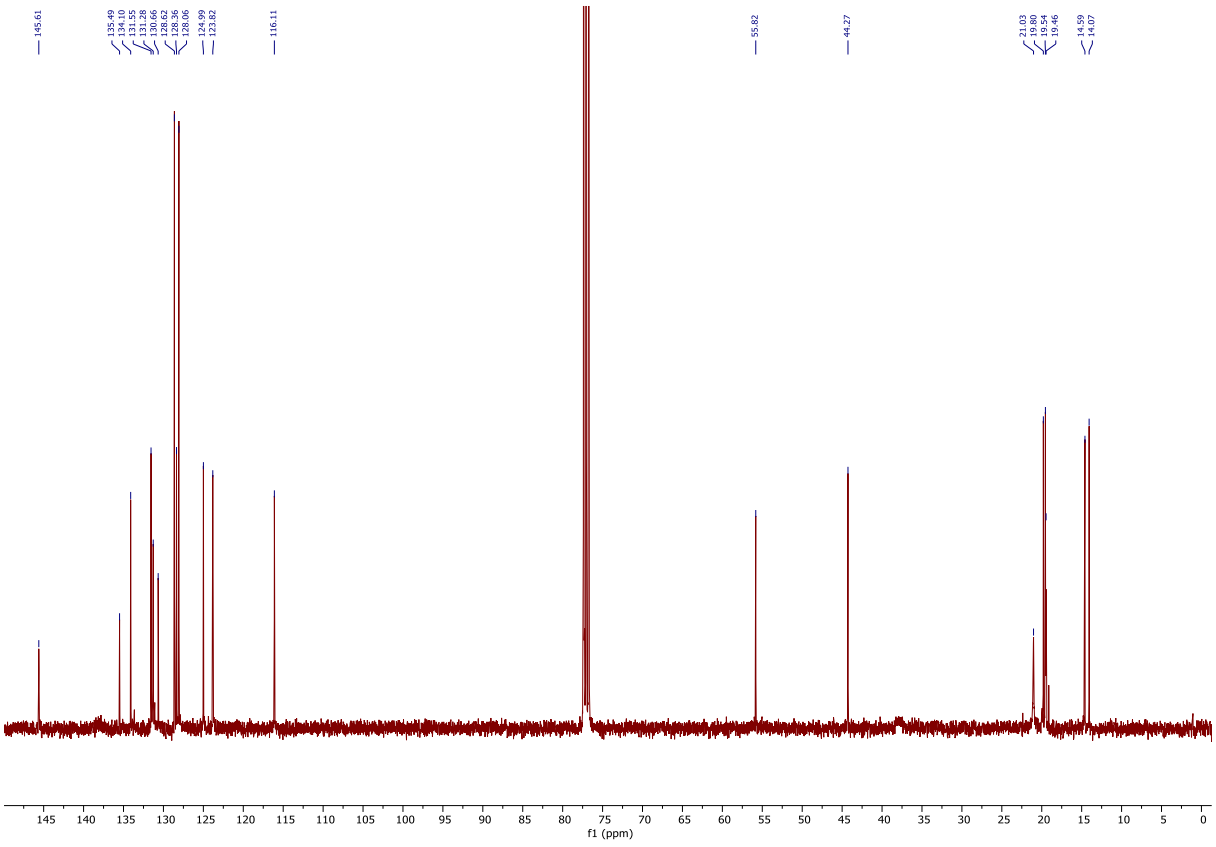
^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) 145.61 (C4), 135.49 (C19), 134.10 (C3, C14), 131.55 (C18), 131.28 (C2, C16), 130.66 (C13), 128.62 (C20 or 21), 128.36 (C1), 128.06 (C20 or 21), 124.99 (C22), 123.82 (C8), 116.11 (C7), 55.82 (C10), 44.27 (C12), 37.95 (HSQC, C11), 21.03 (C5), 19.80 (C6), 19.54 (C17), 19.46 (C15), 14.59 (C15), 14.07 (C6), C9 is not observed.

^{11}B NMR (128 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) -15.64 (d, $^1J_{B-H}$ = 81.8 Hz).

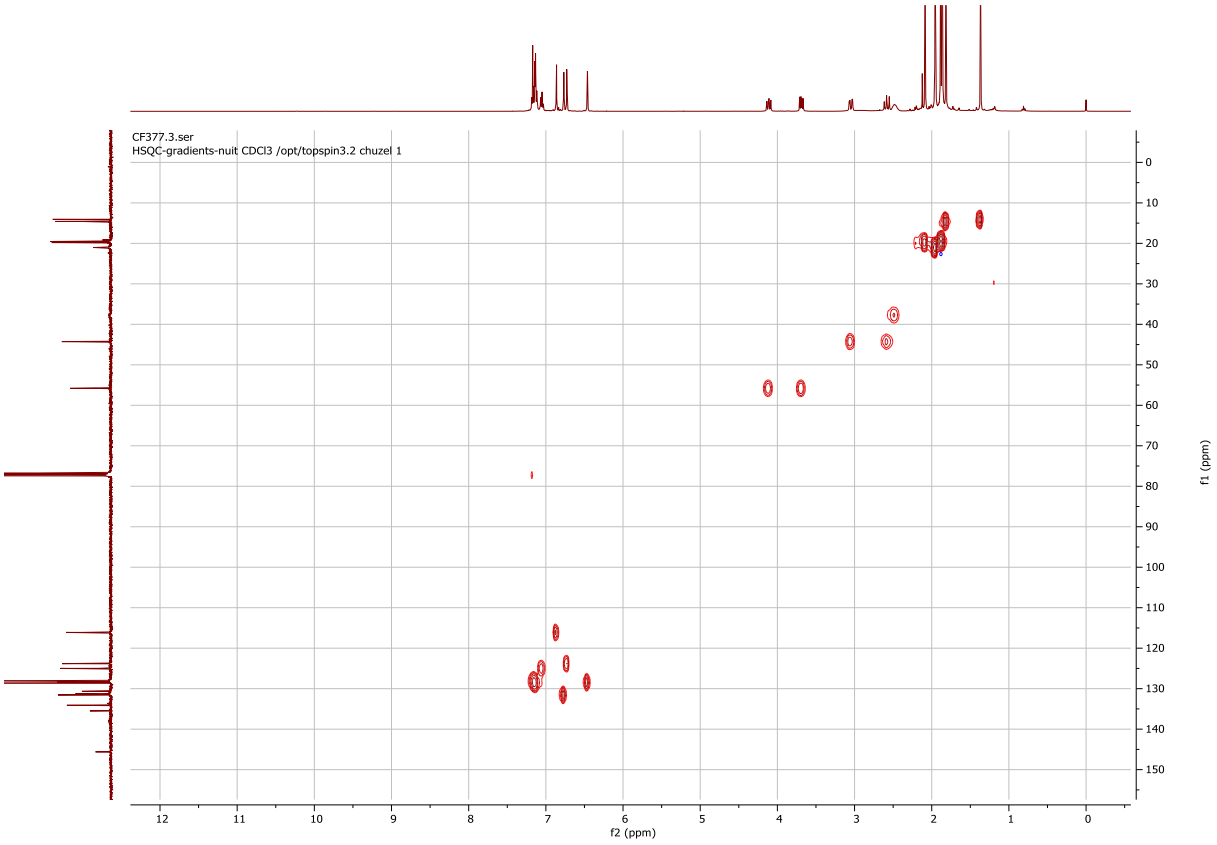
^{1}H NMR



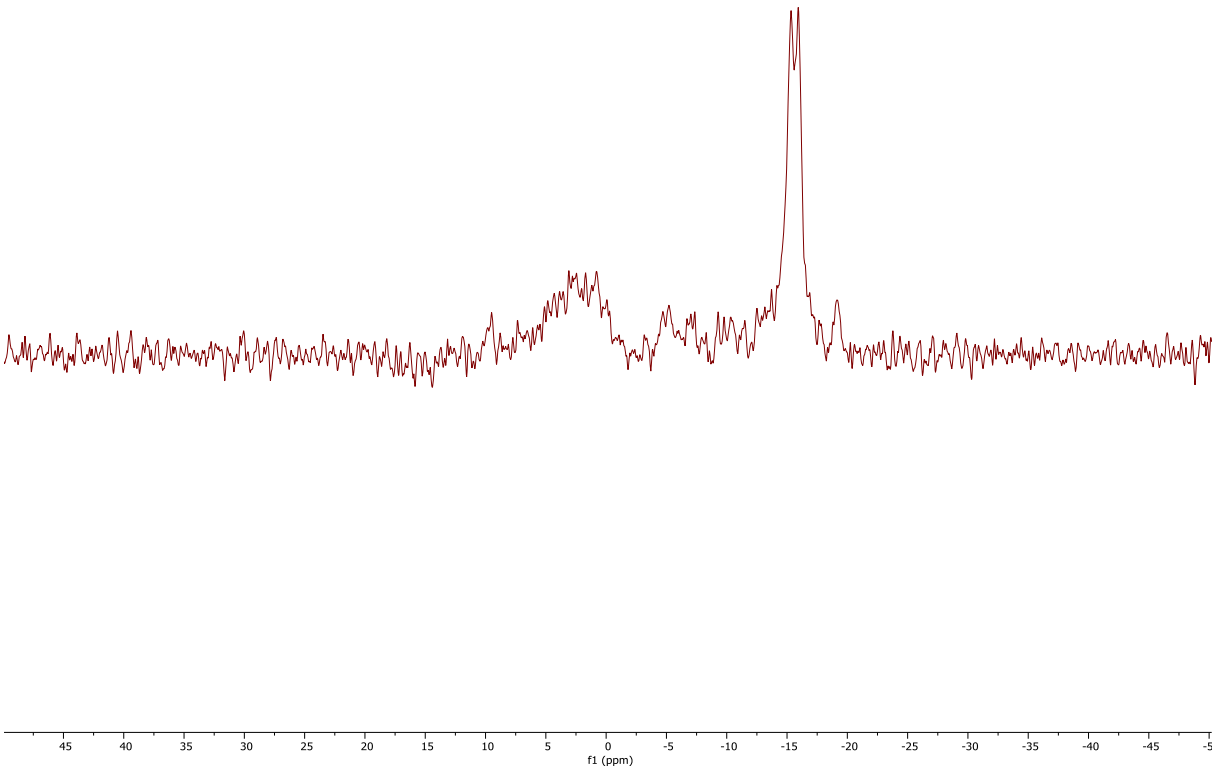
^{13}C NMR



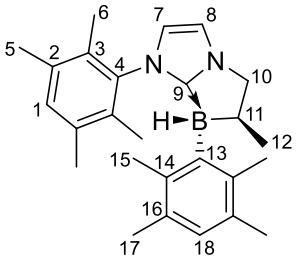
HSQC


CF377.3.ser
HSQC-gradients-nuit CDCl3 /opt/topspin3.2 chuzel 1
f2 (ppm)
f1 (ppm)

^{11}B NMR


f1 (ppm)

Synthesis of compound 74



Synthesized using **general protocol A**. After 5 h at reflux, the reaction mixture was cooled to r.t. and evaporated *under vacuum*. After purification of the residue by flash chromatography on basic alumina (pentane 100% to DCM 100%), desired product was obtained as white solid (53% yield).

Melting point: 160 °C

dr > 99%

Rf = 0.71 on alumina (pentane/DCM 7:3)

FT-IR (ATR) ν (cm^{-1}): 3342 ; 3239 ; 2927 ; 2684 ; 1564 ; 1456 ; 1367 ; 1263 ; 1134 ; 1020 ; 904 ; 754 ; 665 ; 533 ; 442.

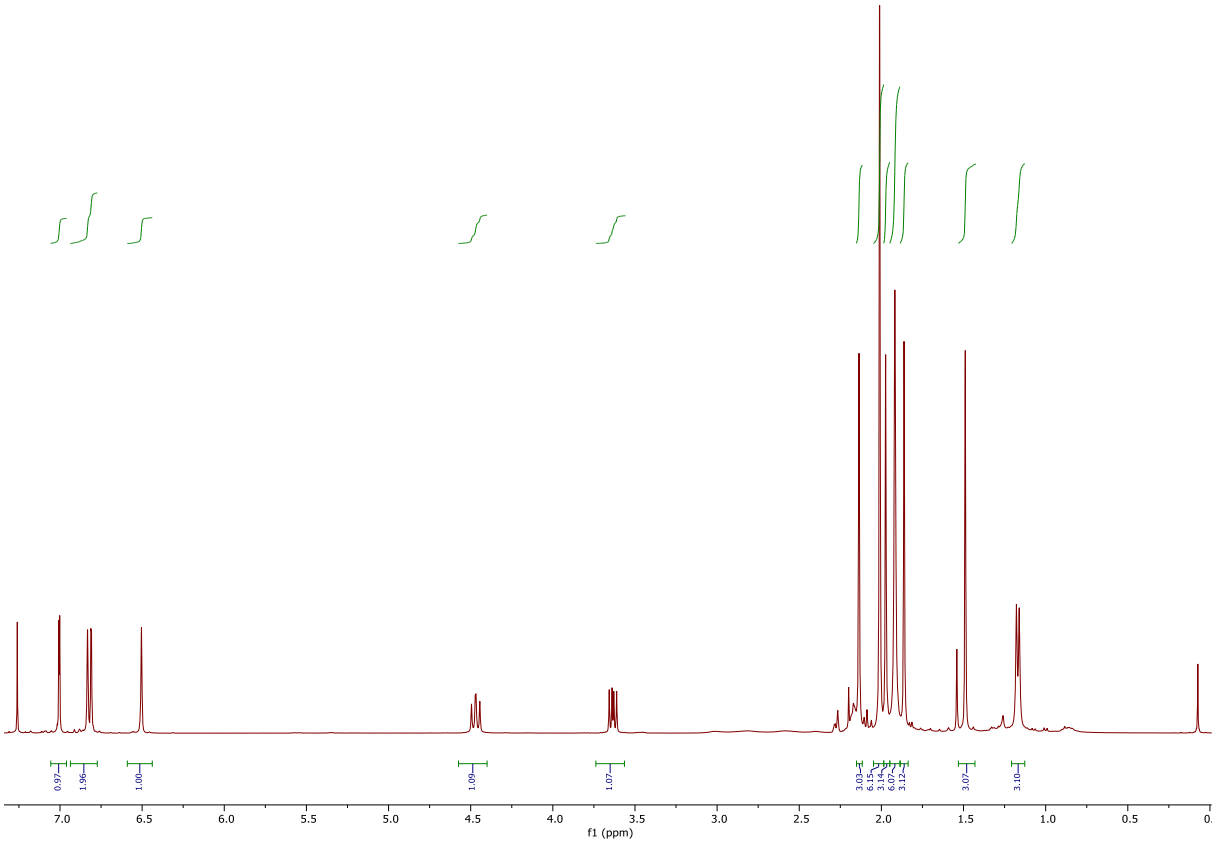
HRMS (ES, $[M+Na]^+$) calcd for $[C_{26}H_{35}BN_2Na]^+$: 409.2790; found: 409.2790

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) 7.00 (d, ^3J = 1.84 Hz, 1H, H8), 6.83 (s, 1H, H1), 6.81 (d, ^3J = 1.86 Hz, 1H, H7), 6.50 (s, 1H, H18), 4.47 (dd, ^2J = 10.84 Hz, ^3J = 9.38 Hz, 1H, H10a), 3.63 (dd, ^2J = 11.25 Hz, ^3J = 6.92 Hz, 1H, H10b), 2.17 (s, 1H, H11), 2.13 (s, 3H, H6), 2.01 (s, 6H, H5), 1.97 (s, 3H, H15), 1.91 (s, 6H, H17), 1.86 (s, 3H, H6), 1.49 (s, 3H, H15), 1.17 (d, ^3J = 6.88 Hz, 3H, H12).

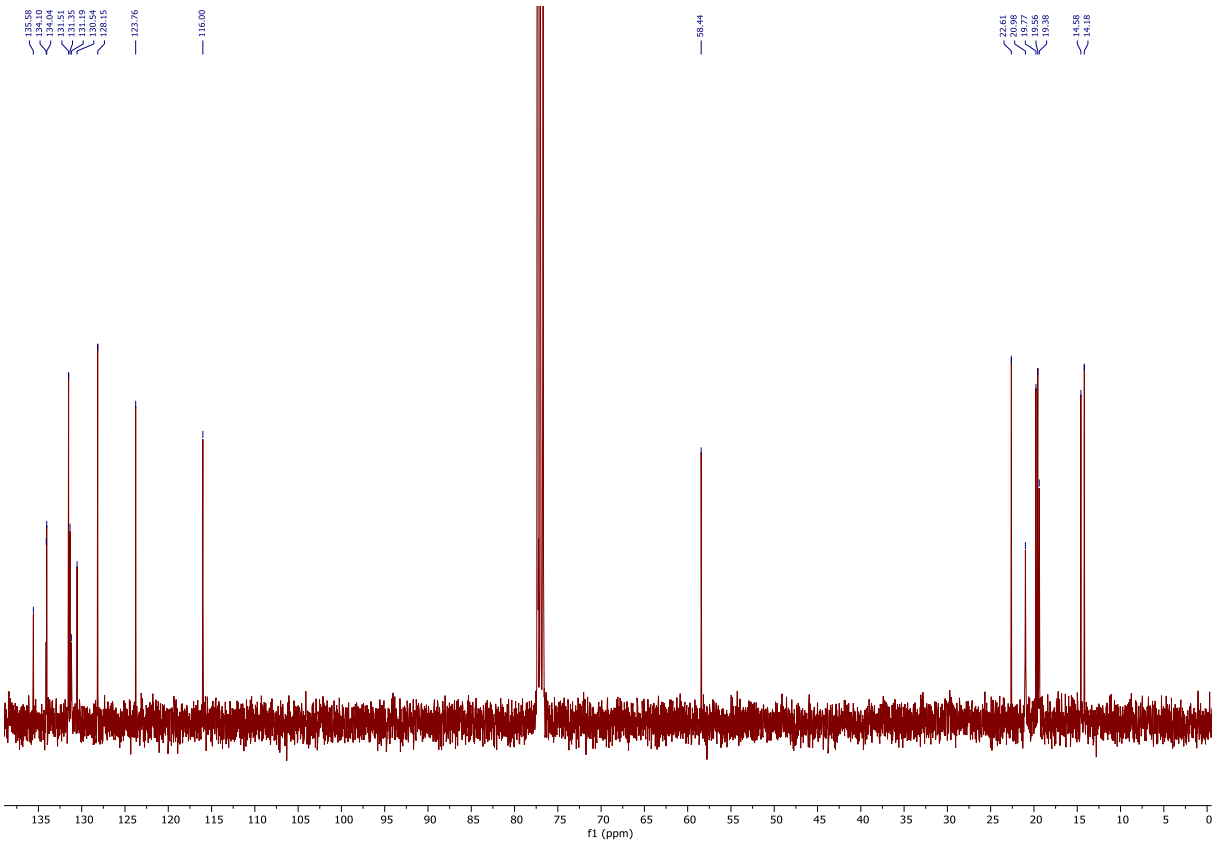
^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) 135.58 (C13), 134.10 (C4), 134.04 (C14), 131.51 (C1), 131.35 (C16), 131.20 (C2), 130.54 (C3), 128.15 (C18), 123.76 (C7), 116.00 (C8), 58.44 (C10), 30.16 (C11), 22.61 (C12), 20.99 (C5), 19.77 (C15), 19.56 (C6), 19.38 (C17), 14.58 (C6), 14.18 (C15), C9 and C11 are observed only in HSQC.

^{11}B NMR (128 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) -14.78 (d, $^1J_{B-H}$ = 83.6 Hz).

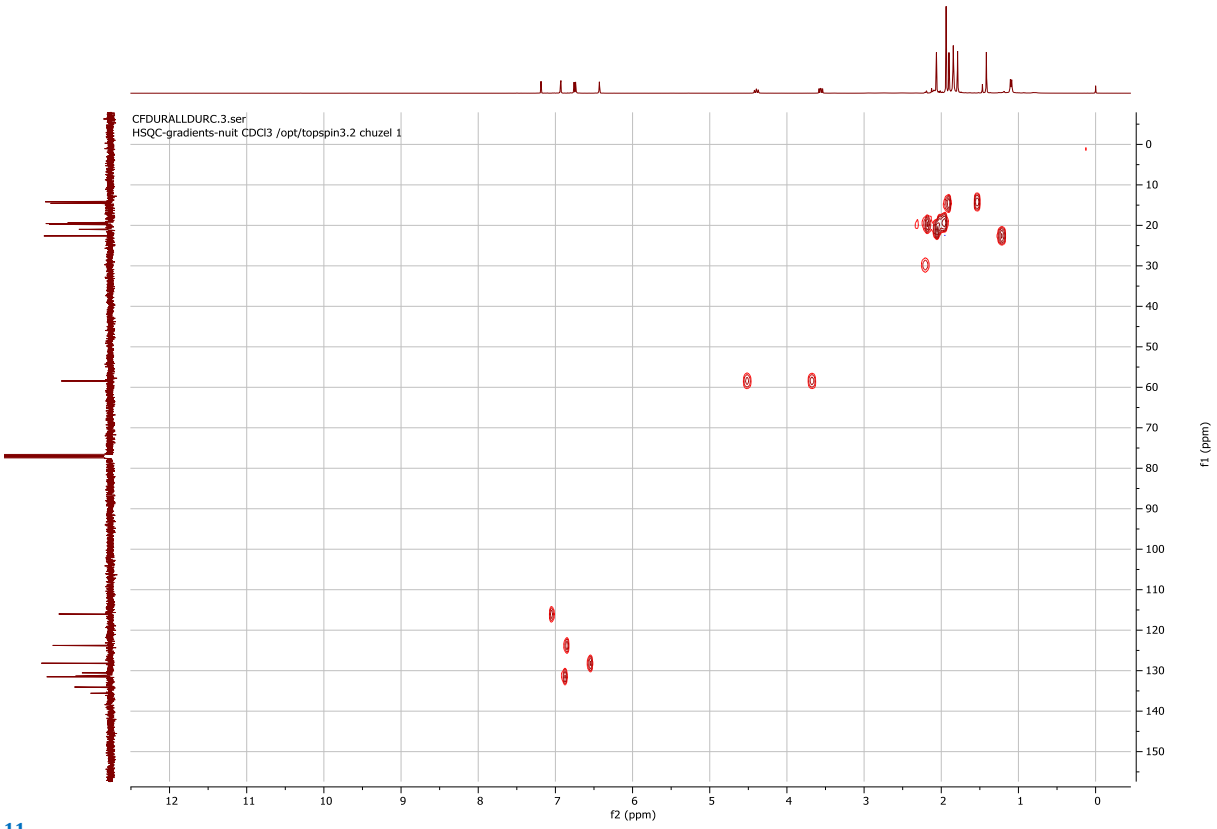
^{1}H NMR



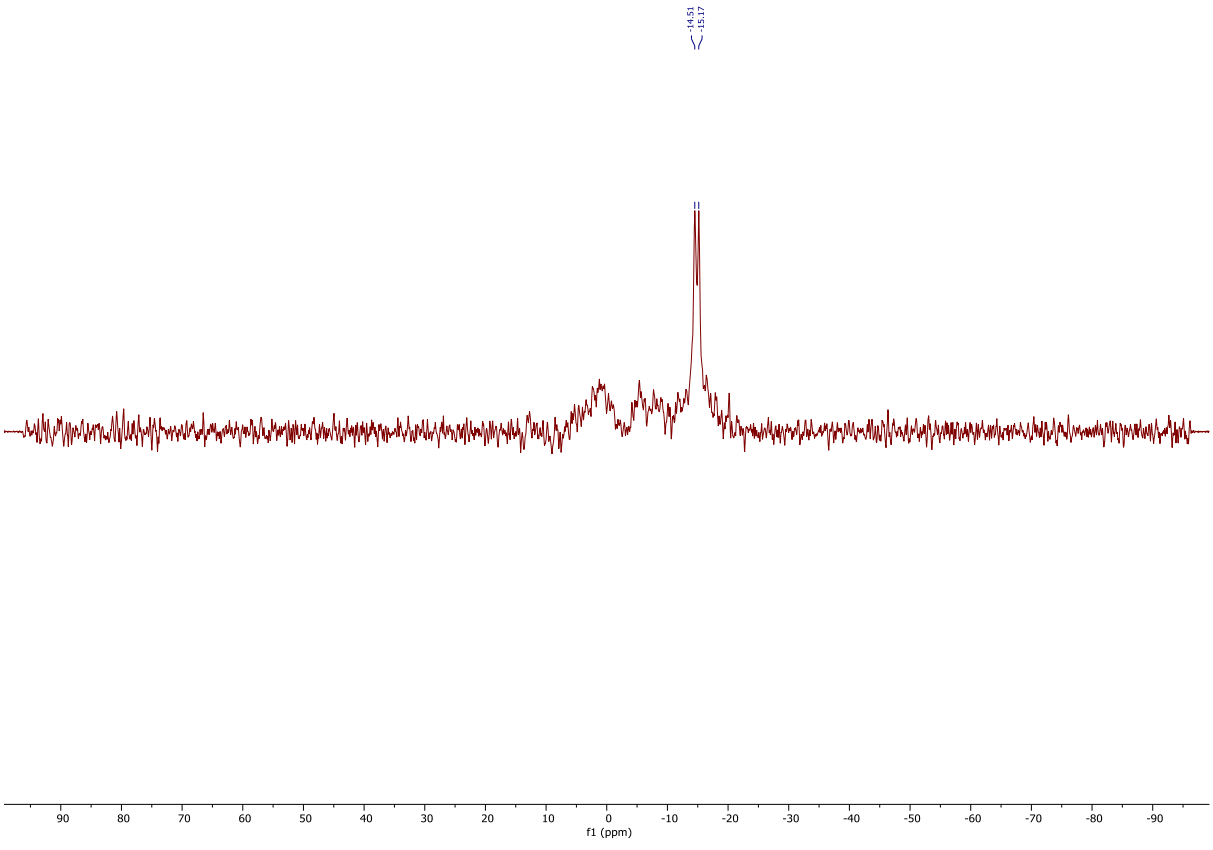
^{13}C NMR



HSQC


CFDURALLDURC.3.ser
HSQC-gradients-nuit CDCl3 /opt/topspin3.2 chuzel 1
f2 (ppm)
f1 (ppm)

^{11}B NMR


-14.51
-15.17
f1 (ppm)

Borenium synthesis by hydride abstraction

General protocol A:

In a glovebox, to a sealed tube containing the starting mono-functionalized NHC-borane (1 eq, 0.052 mmol), in CD_2Cl_2 (0.5 mL), $[CPh_3][B(C_6F_5)_4]$ (1 eq, 0.052 mmol), in CD_2Cl_2 (0.3 mL) was added. The mixture was stirred at r.t. for 1 h, then NMR analysis or catalytic trials were directly performed with the borenium compound (quantitative yield, stable only in solution).

General protocol B:

In a glovebox, to a sealed tube containing the starting mono-functionalized NHC-borane (1 eq, 0.052 mmol), in CD_2Cl_2 (0.5 mL), $HN(Tf)_2$ (1 eq, 0.052 mmol) was added. The mixture was stirred at r.t. for 3 h, then NMR analysis or catalytic trials were directly performed with the borenium compound (quantitative yield, stable only in solution).

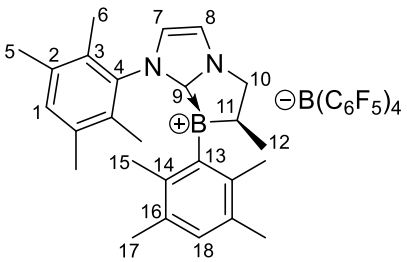
General protocol C:

In a glovebox, to a sealed tube containing the starting mono-functionalized NHC-borane (1 eq, 0.02 mmol), in CD_2Cl_2 (0.8 mL), a 2 M HCl solution (1.2 eq, 0.024 mmol, 0.012 mL) in Et_2O was added, and the mixture was stirred at r.t. for 5 min. After this duration, $[CPh_3][B(C_6F_5)_4]$ (1 eq, 0.02 mmol) was added. The mixture was stirred at r.t. for 1 h, then NMR analysis or catalytic trials were directly performed with the borenium compound (quantitative yield, stable only in solution).

Gutmann-Beckett method for determination of Lewis acidity:

In a glovebox, to a solution of NHC-borenium in CD_2Cl_2 was added triethylphosphine oxide (0.8 eq). The mixture was stirred at r.t. for 1 min, and an aliquot was picked up for ^{31}P NMR analysis.

Synthesis of compound 61



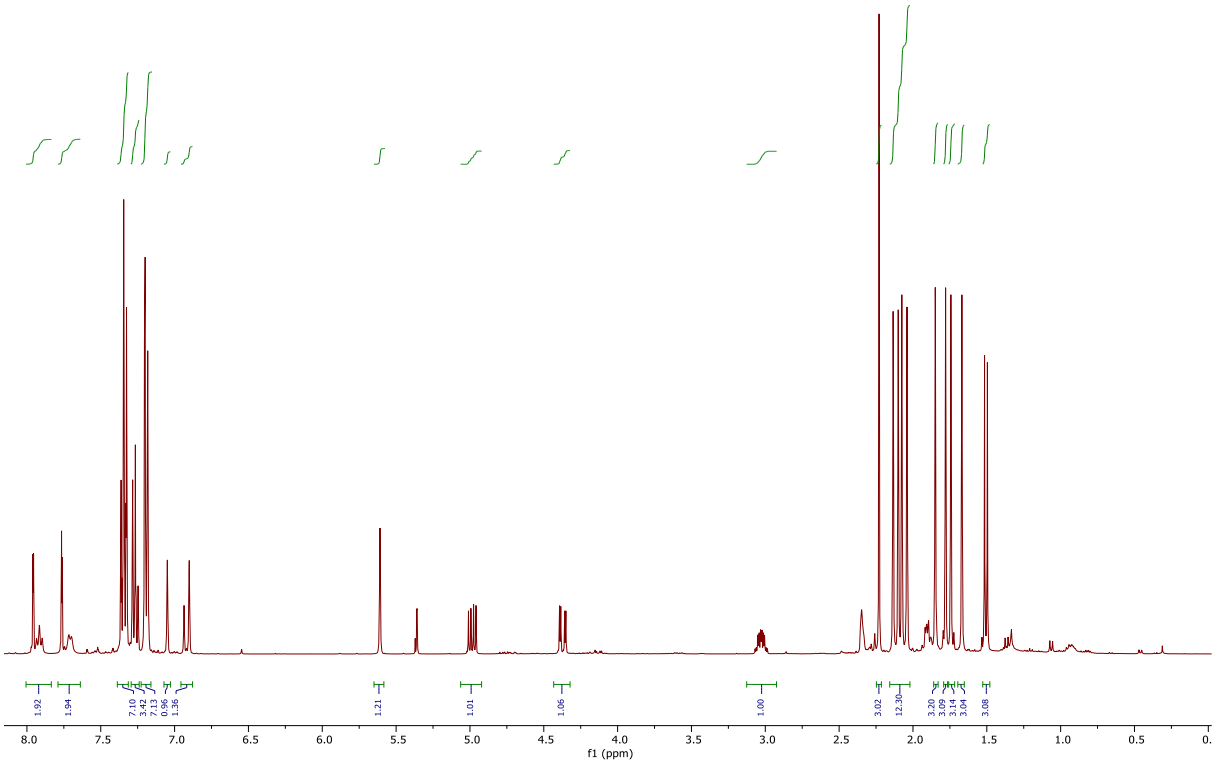
Synthesized using **General protocol A**

AN = 86.2

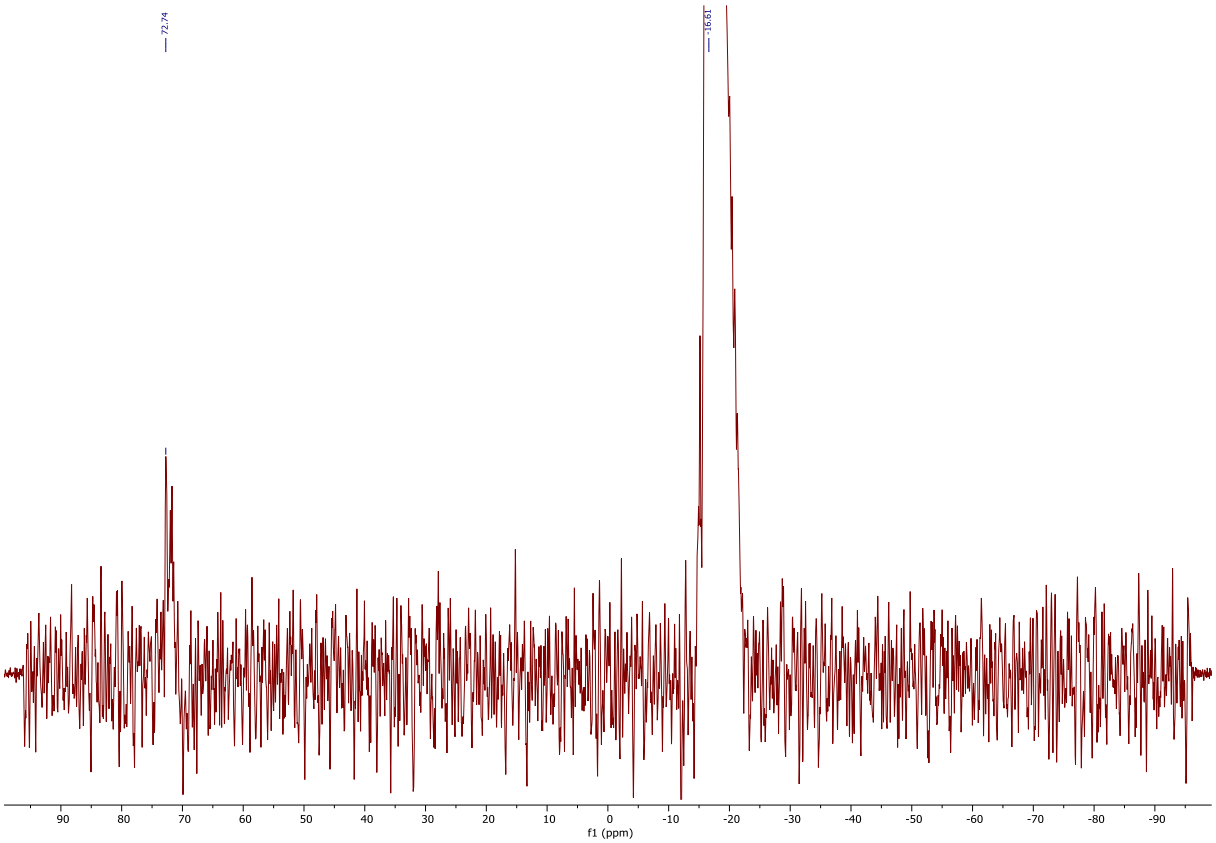
^{1}H NMR (400 MHz, CD_2Cl_2): δ (ppm) 7.90 (d, ^{3}J = 1.7 Hz, 1H, H8), 7.71 (d, ^{3}J = 1.6 Hz, 1H, H7), 7.32 – 7.26 (m, xH, trityle-H), 7.23 – 7.19 (m, xH, trityle-H), 7.16 – 7.12 (m, xH, trityle-H), 6.99 (s, 1H, H1), 6.84 (s, 1H, H18), 5.55 (s, 1H, trityle-H), 4.93 (dd, ^{2}J = 13.9 Hz, ^{3}J = 6.7 Hz, 1H, H10a), 4.31 (dd, ^{2}J = 13.8 Hz, ^{3}J = 3.2 Hz, 1H, H10b), 3.07 – 2.87 (m, 1H, H11), 2.13 (s, 3H, H6 or H15), 2.10 (s, 3H, H6 or H15), 2.08 (s, 3H, H6 or H15), 2.03 (s, 3H, H6 or H15), 1.79 (s, 3H, H17), 1.72 (s, 3H, H17), 1.69 (s, 3H, H5), 1.61 (s, 3H, H5), 1.45 (s, 3H, H12).

^{11}B NMR (128 MHz, CD_2Cl_2): δ (ppm) 72.74 (Borénium), -16.61 ($B(C_6F_5)_4^-$).

^{1}H NMR



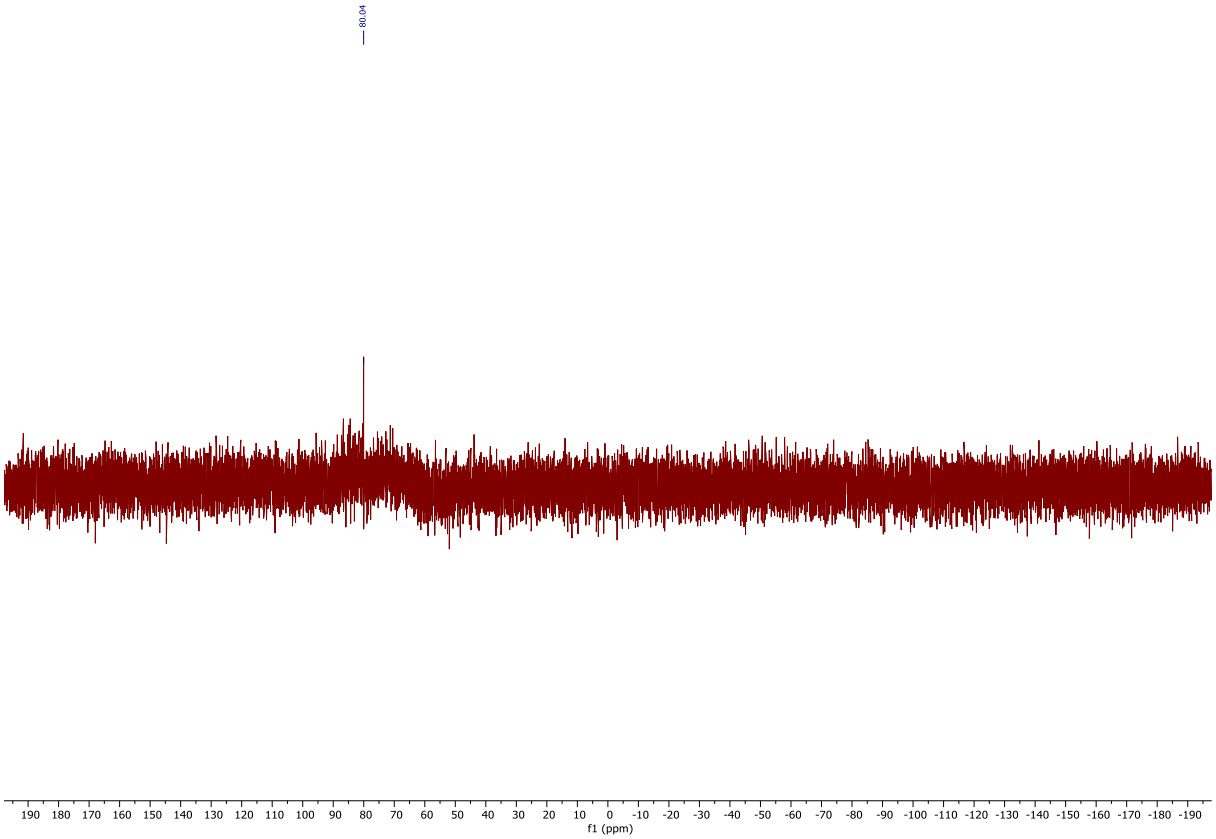
^{11}B NMR



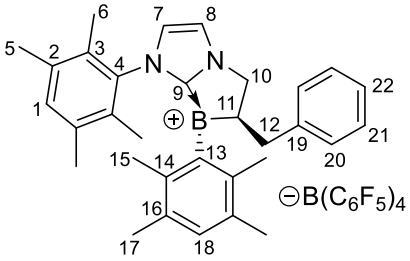
Gutmann Beckett method:

^{31}P NMR (162 MHz, CD_2Cl_2): δ (ppm) 80.04.

^{31}P NMR



Synthesis of compound 62



Synthesized with **General protocol A**

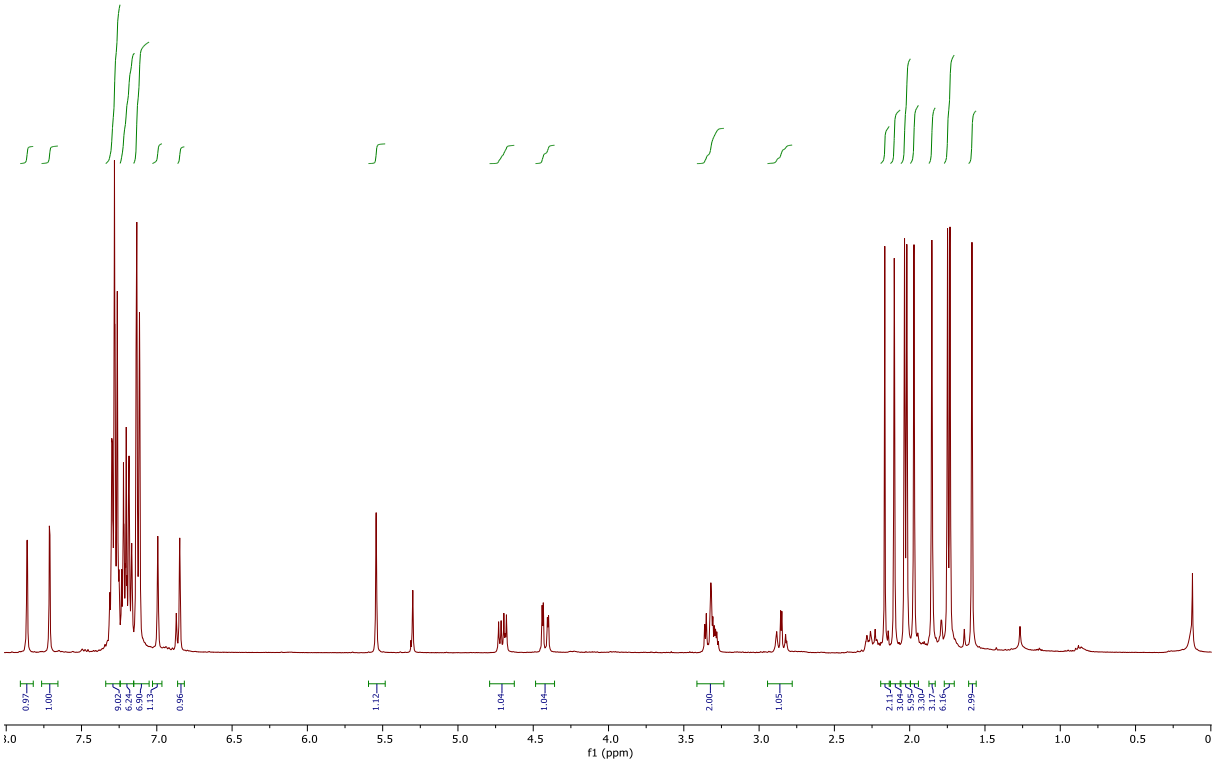
AN = 88-93

^{1}H NMR (400 MHz, CD_2Cl_2): δ (ppm) 7.86 (d, ^{3}J = 1.7 Hz, 1H, H8), 7.71 (d, ^{3}J = 1.7 Hz, 1H, H7), 7.33 – 7.24 (m, 9H, HAr), 7.24 – 7.15 (m, 6H, HAr), 7.15 – 7.07 (m, 7H, HAr), 6.99 (s, 1H, H1), 6.85 (s, 1H, H18), 5.54 (s, 1H, trityle-H), 4.76 – 4.63 (m, 1H, H10a), 4.42 (dd, ^{2}J = 14.0 Hz, ^{3}J = 3.1 Hz, 1H, H10b), 3.41 – 3.23 (m, 2H, H12), 2.96 – 2.76 (m, 1H, H11), 2.10

(s, 3H, H6), 2.03 (s, 3H, H15), 2.01 (s, 3H, H15), 1.97 (s, 3H, H6), 1.85 (s, 3H, H17), 1.75 (s, 3H, H5), 1.73 (s, 3H, H5), 1.59 (s, 3H, H17).

^{11}B NMR (128 MHz, CD_2Cl_2): δ (ppm) -16.61 ($B(C_6F_5)_4^-$), borenium signal is not visisble.

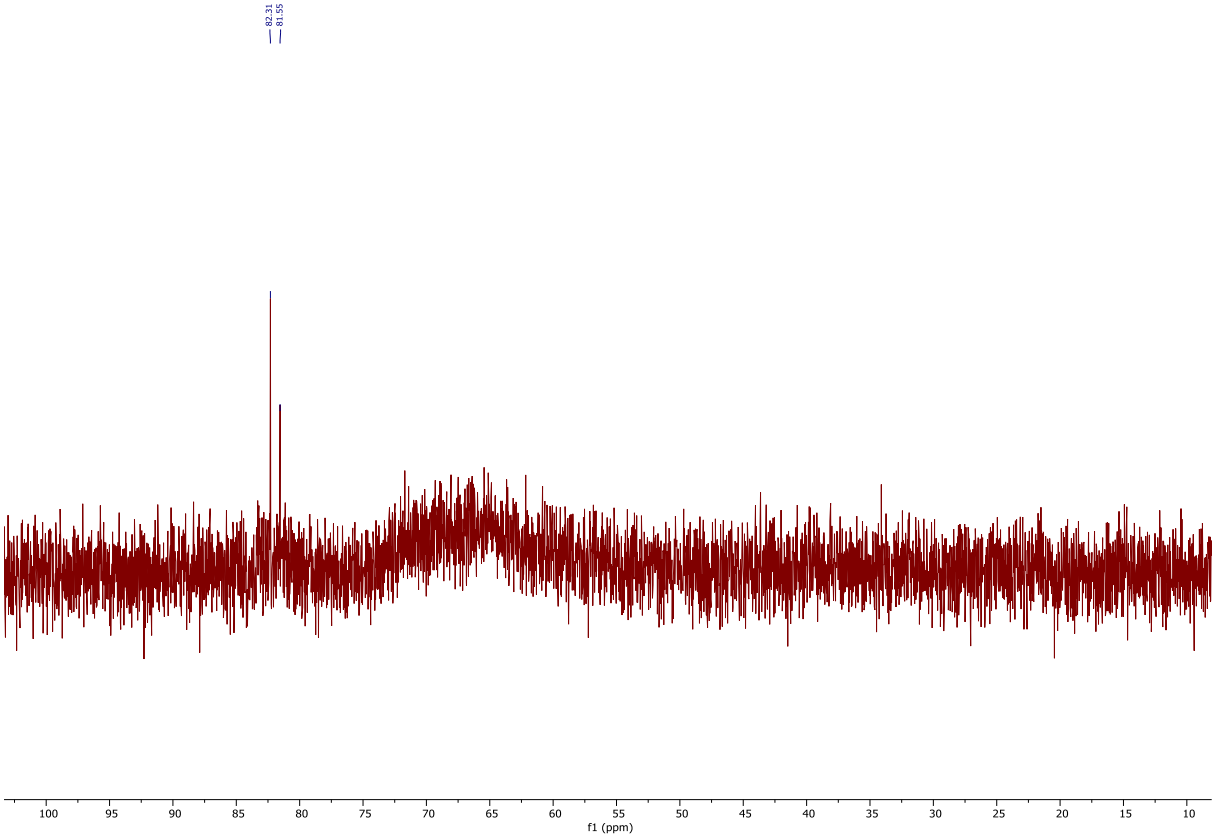
^{1}H NMR



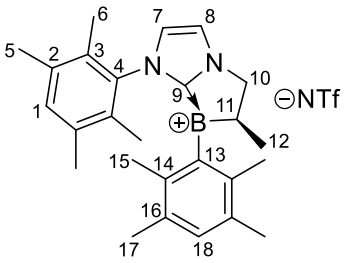
Gutmann Beckett method:

^{31}P NMR (162 MHz, CD_2Cl_2): δ (ppm) 82.31, 81.55.

^{31}P NMR



Synthesis of compound 76



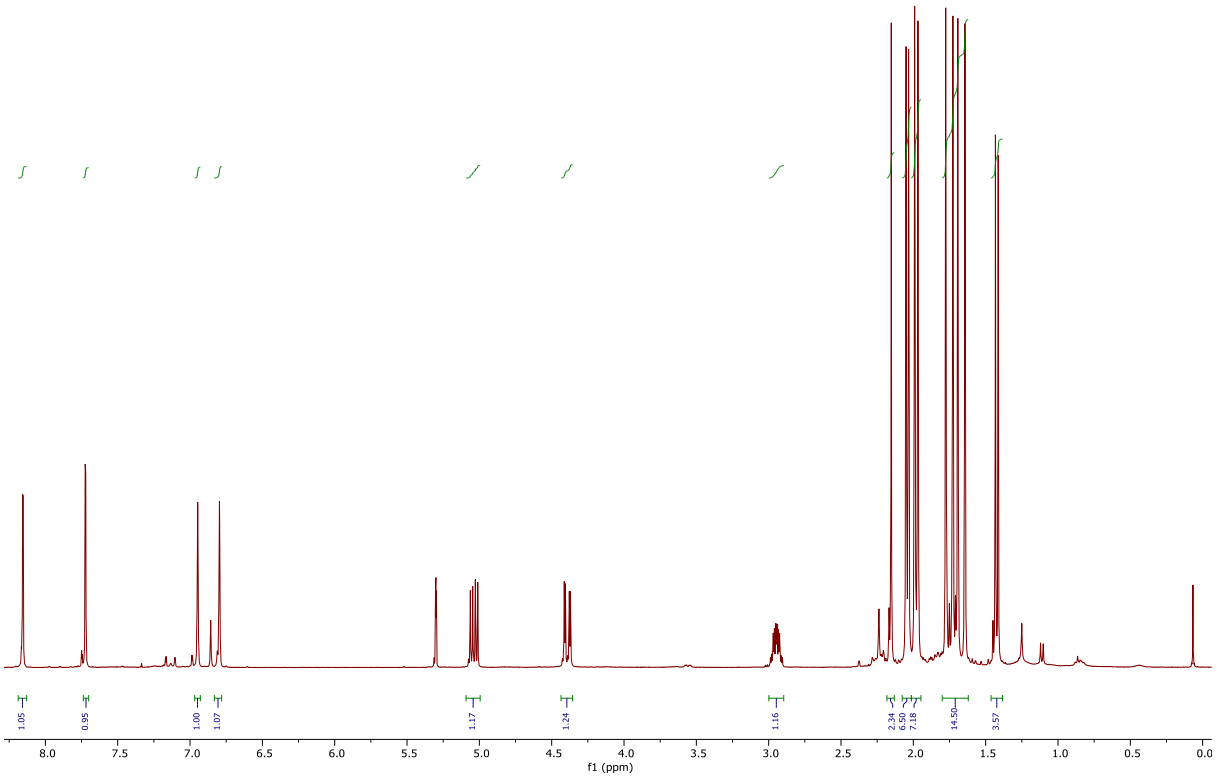
Synthesized with **General protocol B**

AN = 93.6-96.9

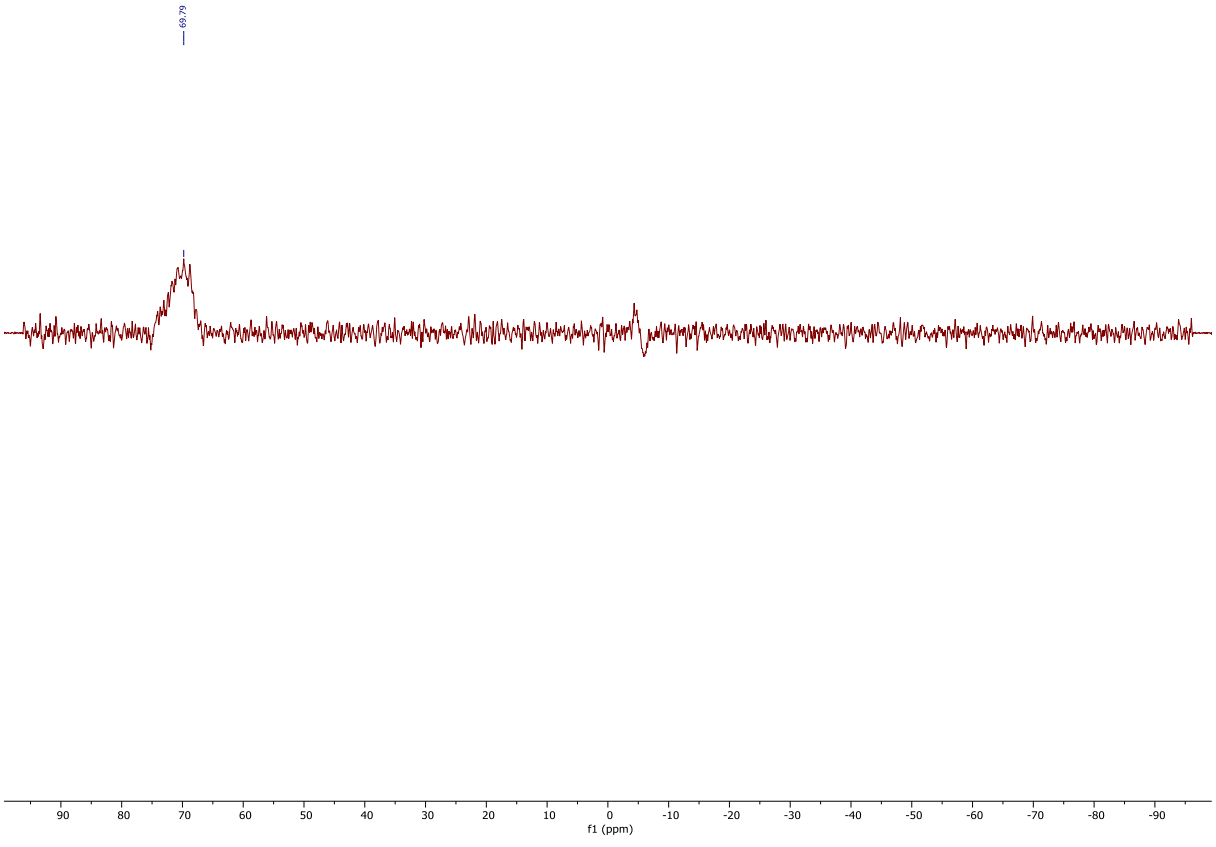
^{1}H NMR (400 MHz, CD_2Cl_2): δ (ppm) 8.16 (d, ^{3}J = 1.7 Hz, 1H, H8), 7.72 (d, ^{3}J = 1.7 Hz, 1H, H7), 6.95 (s, 1H, H1), 6.80 (s, 1H, H18), 5.13 – 4.96 (m, 1H, H10a), 4.39 (dd, ^{2}J = 13.9 Hz, ^{3}J = 3.2 Hz, 1H, H10b), 3.03 – 2.86 (m, 1H, H11), 2.05 (s, 3H, H6), 2.03 (s, 3H, H6), 1.99 (s, 3H, H15), 1.98 (s, 3H, H15), 1.78 (s, 3H, H17), 1.73 (s, 3H, H17), 1.69 (s, 3H, H5), 1.64 (s, 3H, H5), 1.42 (d, ^{3}J = 7.7 Hz, 3H, H12).

^{11}B NMR (128 MHz, CD_2Cl_2): δ (ppm) 69.79.

^{1}H NMR


1.05
0.95
1.00
1.07
1.17
1.24
1.16
2.34
6.50
7.18
14.50
3.57
f1 (ppm)

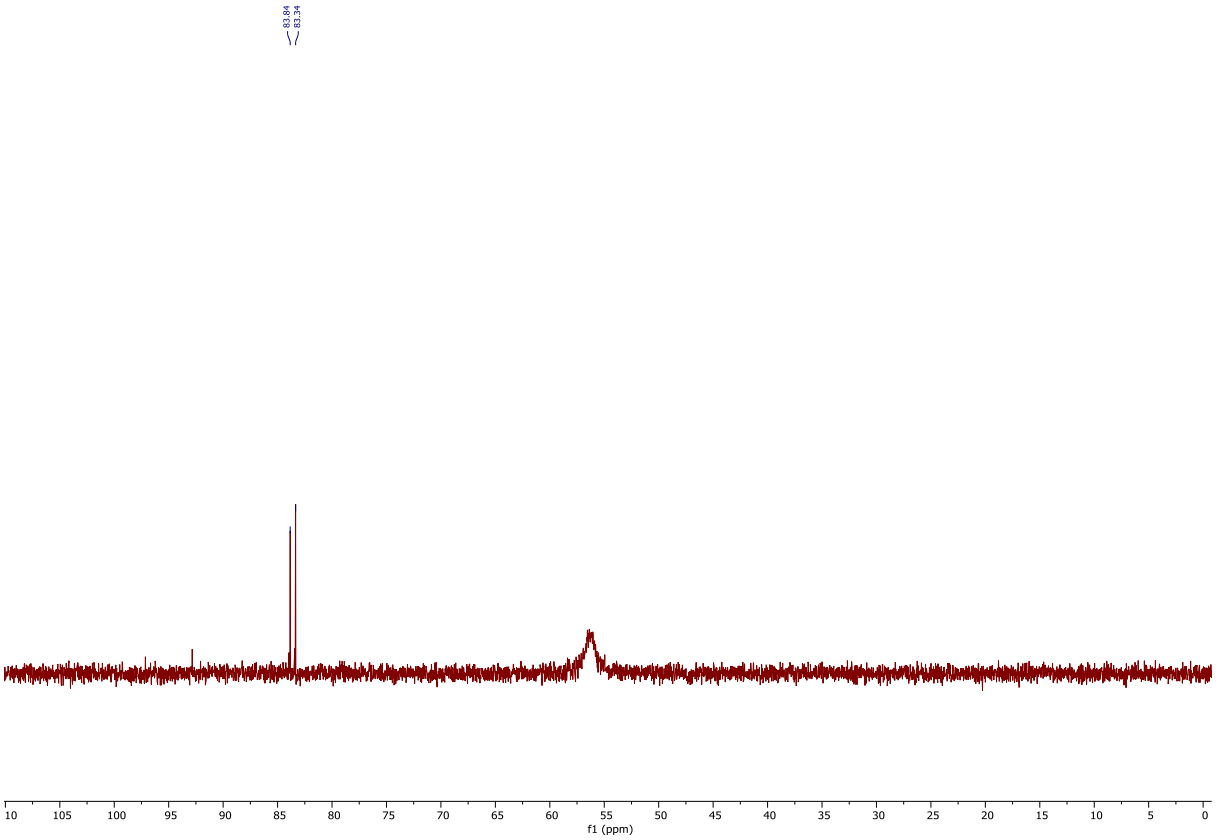
^{11}B NMR


69.79
f1 (ppm)

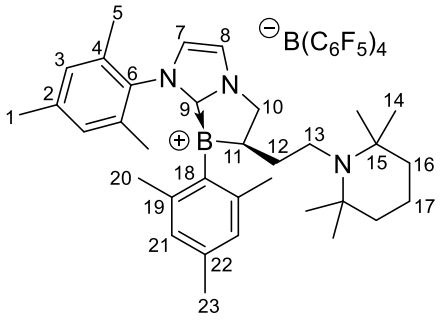
Gutmann Beckett:

^{31}P NMR (162 MHz, CD_2Cl_2): δ (ppm) 83.84, 83.34.

^{31}P NMR



Synthesis of compound 227



Synthesized with **General protocol C**

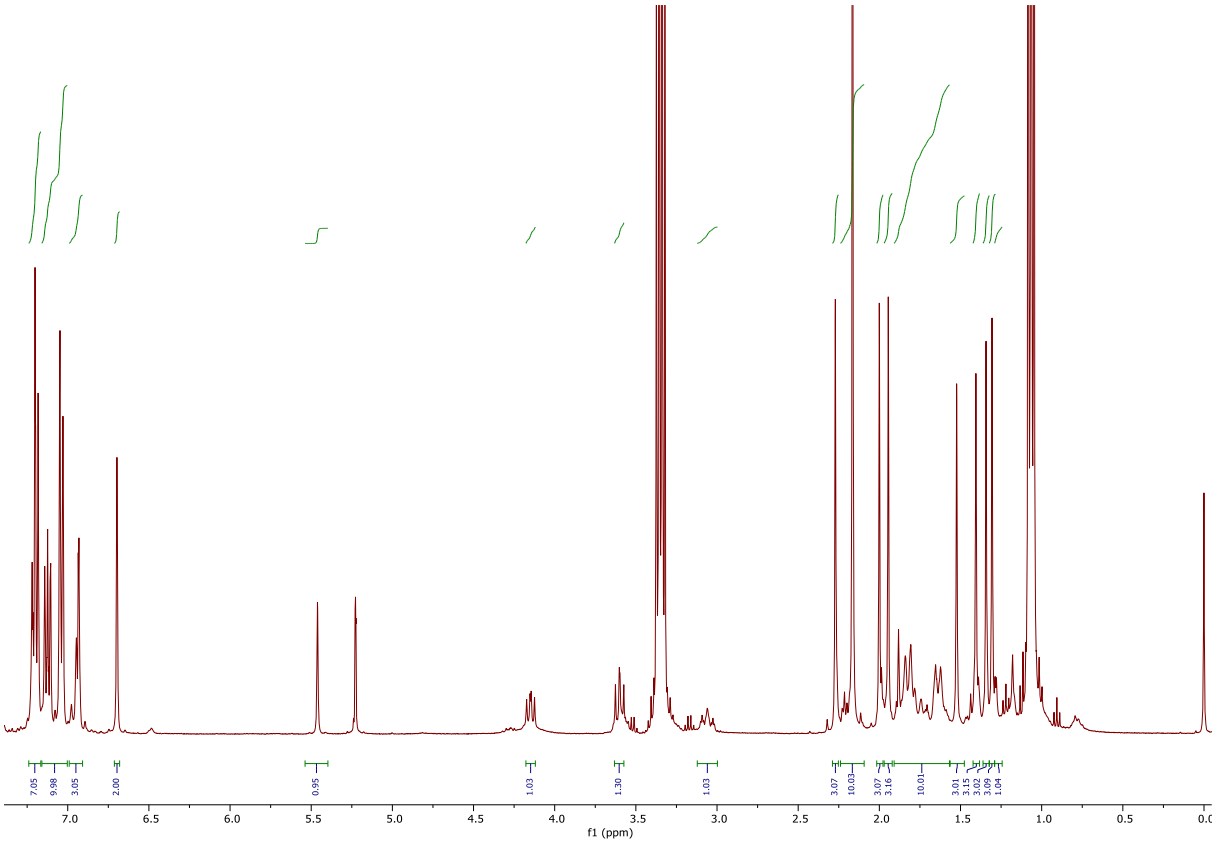
AN = 32.38

^{1}H NMR (400 MHz, CD_2Cl_2): δ (ppm) 7.32 – 6.97 (m, 19H, trityle-H, H3, H21), 6.81 – 6.74 (m, 2H, H7, H8), 5.53 (s, 1H, trityle-H), 4.22 (dd, ^{2}J = 11.2 Hz, ^{3}J = 8.3 Hz, 1H, H10a), 3.74

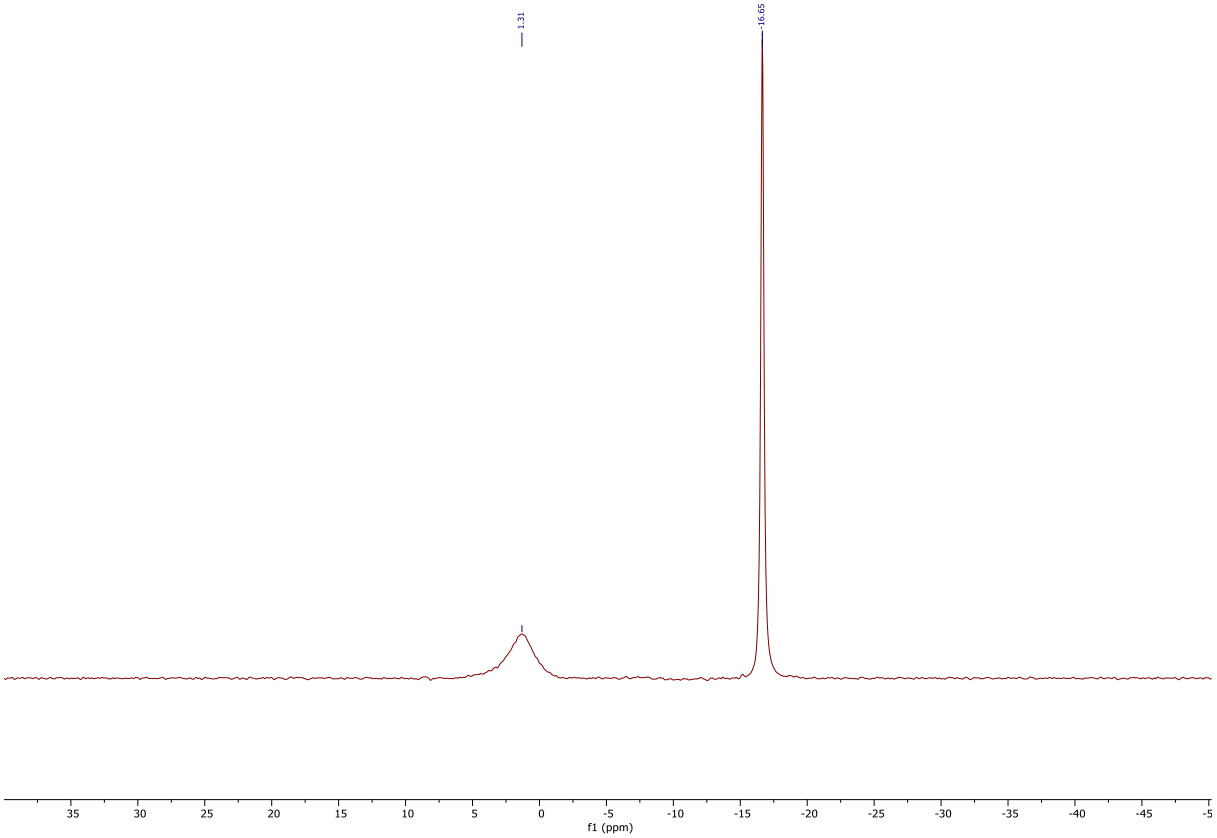
– 3.62 (m, 1H, H10b), 3.21 – 3.06 (m, 1H, H11), 2.34 (s, 3H, H1), 2.31 – 2.17 (m, 10H, H20, H23, H13a), 2.07 (s, 3H, H5), 2.02 (s, 3H, H5), 1.99 – 1.64 (m, 9H, H12, H13b, H17, H16), 1.60 (s, 3H, H14), 1.48 (s, 3H, H14), 1.42 (s, 3H, H14), 1.38 (s, 3H, H14).

^{11}B NMR (128 MHz, CD_2Cl_2): δ (ppm) 1.31 (boronium), -16.65 ($B(C_6F_5)_4^-$).

^{1}H NMR



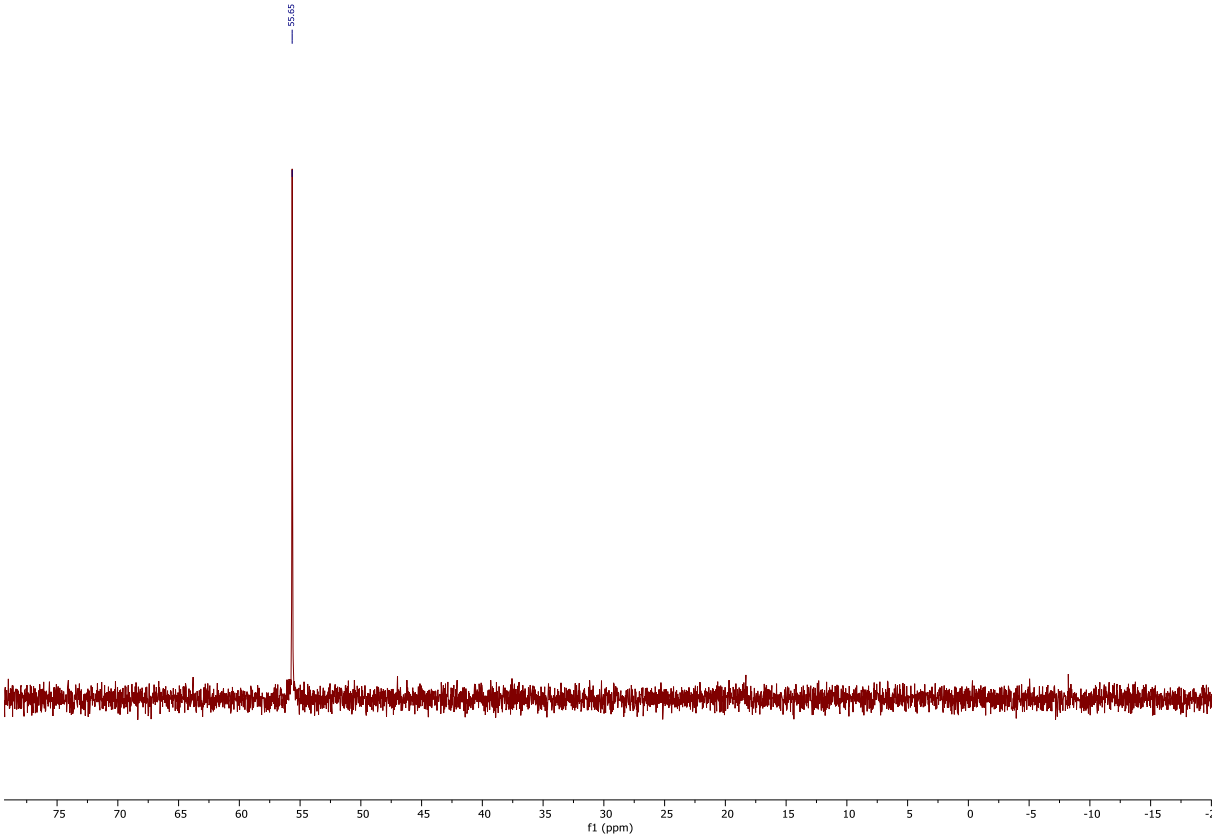
^{11}B NMR



Gutmann Beckett method:

^{31}P NMR (162 MHz, CD_2Cl_2): δ (ppm) 55.65.

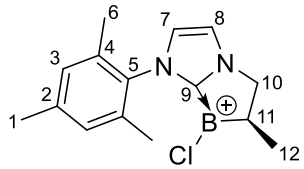
^{31}P NMR



General procedure for borenium synthesis by chloride abstraction

In a glovebox, $AlCl_3$ (0.065 mmol, 1 eq) was added to a solution of bischlorinated borane (0.065 mmol, 1 eq) in CD_2Cl_2 (0.5 mL) at room temperature. The reaction mixture was stirred for 45 min. Subsequently, all NMR analyses were recorded. The corresponding borenium was obtained with complete conversion.

Synthesis of compound 84



AN = 87.0-92.8

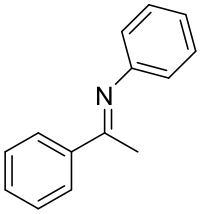
^{1}H NMR (400 MHz, CD_2Cl_2): δ (ppm) 8.00 (d, ^3J = 1.6 Hz, 1H, H8), 7.76 (d, ^3J = 1.6 Hz, 1H, H7), 7.09 (s, 2H, H3), 4.94 (dd, ^2J = 13.8 Hz, ^3J = 7.1 Hz, 1H, H10a), 4.28 (dd, ^2J = 13.9 Hz, ^3J = 3.2 Hz, 1H, H10b), 2.73 -2.65 (m, 1H, H11), 2.37 (s, 3H, H1), 2.01 (s, 3H, H6), 1.98 (s, 3H, H6), 1.43 (d, ^3J = 7.8 Hz, 3H, H12).

^{13}C NMR (101 MHz, CD_2Cl_2): δ (ppm) 142.5 (C5), 134.1 (C4), 133.8 (C2), 130.4 (C3), 130.4 (C3), 130.3 (C7), 125.4 (C8), 56.6 (C10), 36.7 (C11), 21.3 (C1), 17.7 (C6), 17.6 (C6), 13.1 (C12).

^{11}B NMR (128 MHz, CD_2Cl_2): δ (ppm) 62.0 (br s).

Synthesis of imines for hydrosilylation

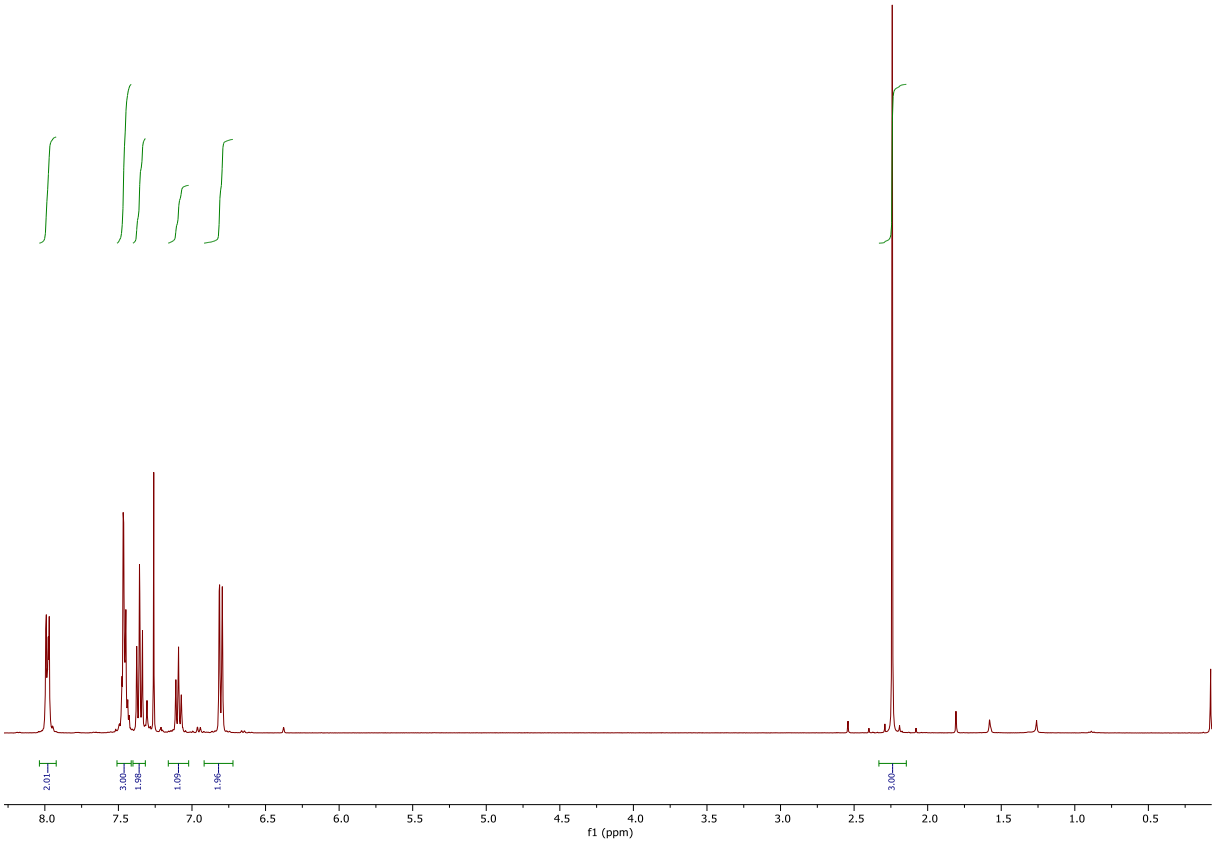
Synthesis of compound 42



In a dry schlenk flask containing aniline (1 eq, 25.6 mmol, 2.34 mL), acetophenone (1.3 eq, 33.3 mmol, 3.88 mL), and molecular sieves (25 g), toluene (100 mL) was added. The mixture was stirred during one night at 110 °C. After this period, the mixture was cooled to r.t., filtered, and the filtrate was evaporated. The residue was dissolved in a minimal of pentane, transferred to a flask, and cooled at -20 °C for at least 1 night. Upon crystallization of the desired imine at low temperature, the surfactant was removed with a syringe, and the resulting crystals were dried by evaporation. The surfactant was evaporated, and the crystallisation at low temperature was repeated. Fractions containing the desired imine were collected, and the imine was finally obtained as an orange oil (80% yield), stored on molecular sieves in a glovebox.

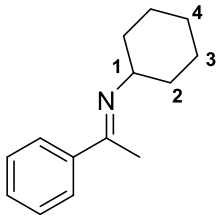
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) 8.03 – 7.93 (m, 2H, HAr), 7.51 – 7.41 (m, 3H, HAr), 7.40 – 7.32 (m, 2H, HAr), 7.09 (m, 1H, HAr), 6.86 – 6.76 (m, 2H, HAr), 2.24 (s, 3H, Me).

^{1}H NMR



The NMR data were consistent with those reported in the literature[172].

Synthesis of compound 49

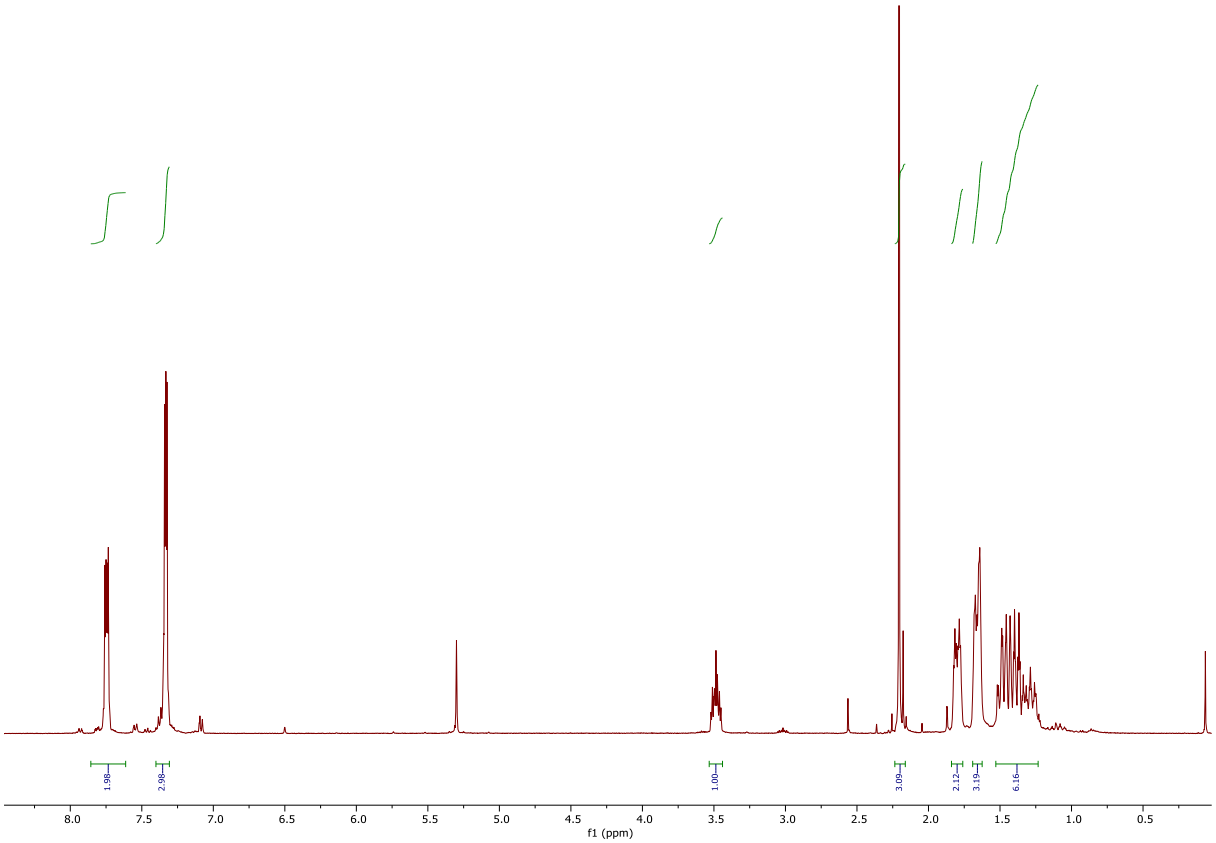


In a flask containing acetophenone (1 eq, 25 mmol, 2.92 mL), cyclohexylamine (5 eq, 125 mmol, 14.5 mL) in heptane (30 mL), a 1 M $TiCl_4$ solution in hexane (0.5 eq, 12.5 mmol, 12.5 mL) was slowly added. The reaction mixture was stirred at r.t. overnight. Afterward, the mixture was filtered, and the filtrate was evaporated to give the desired imine as pure orange oil (quantitative yield).

[172] D. M. Mercea, M. G. Howlett, A. D. Piascik, D. J. Scott, A. Steven, A. E. Ashley, M. J. Fuchter, *Chem. Commun.* **2019**, *55*, 7077–7080.

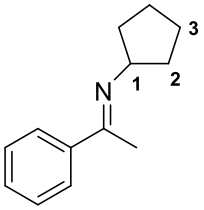
^{1}H NMR (400 MHz, CD_2Cl_2): δ (ppm) 7.79 – 7.69 (m, 2H, HAr), 7.37 – 7.27 (m, 3H, HAr), 3.49 (tt, ^3J = 9.9, 4.0 Hz, 1H, H1), 2.21 (s, 3H, Me), 1.80 (d, 2H, H2a), 1.66 (m, 2H, H2b), 1.54 – 1.23 (m, 6H, H3, H4).

^{1}H NMR



The NMR data were consistent with those reported in the literature[173].

Synthesis of compound 49



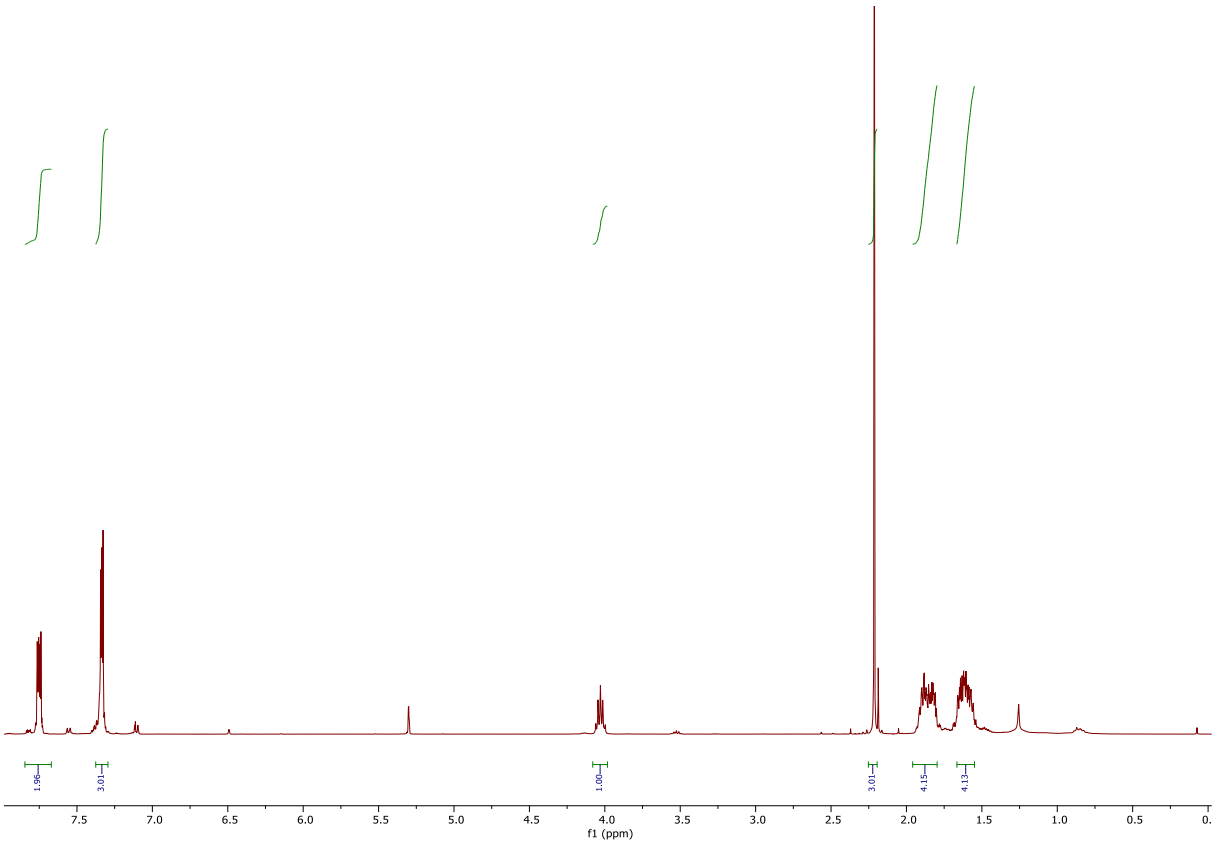
Synthesized with the same protocol as Fuchter[174].

[173] D. M. Mercea, M. G. Howlett, A. D. Piascik, D. J. Scott, A. Steven, A. E. Ashley, M. J. Fuchter, *Chem. Commun.* **2019**, *55*, 7077–7080.

[174] D. M. Mercea, M. G. Howlett, A. D. Piascik, D. J. Scott, A. Steven, A. E. Ashley, M. J. Fuchter, *Chem. Commun.* **2019**, *55*, 7077–7080.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) 7.80 – 7.68 (m, 4H, HAr), 7.49 – 7.24 (m, 4H, HAr), 4.11 – 3.93 (m, 1H, H1), 2.21 (s, 3H, Me), 1.98 – 1.75 (m, 4H, H2), 1.69 – 1.50 (m, 4H, H3).

^{1}H NMR

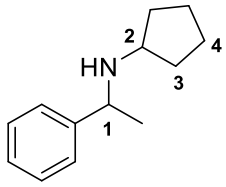


The NMR data were in accordance with those reported in the literature.

General procedure for amine synthesis

In a flask containing the starting imine (1 eq, 1 mmol), and $NaBH_4$ (2 eq, 2 mmol), methanol (2 mL) was added, and the mixture was stirred at r.t. for 24 h. After this period, the mixture was evaporated, dissolved in dichloromethane, washed with water, and extracted with DCM. The organic layer was dried over Na_2SO_4, filtered and evaporated. The resulting crude product was then eluted over a pad of basic alumina with pentane, followed by DCM. The filtrate was evaporated, and the residue was finally triturated in pentane. The pentane layer was removed with a syringe, transferred to a flask, and evaporated to yield the desired amine.

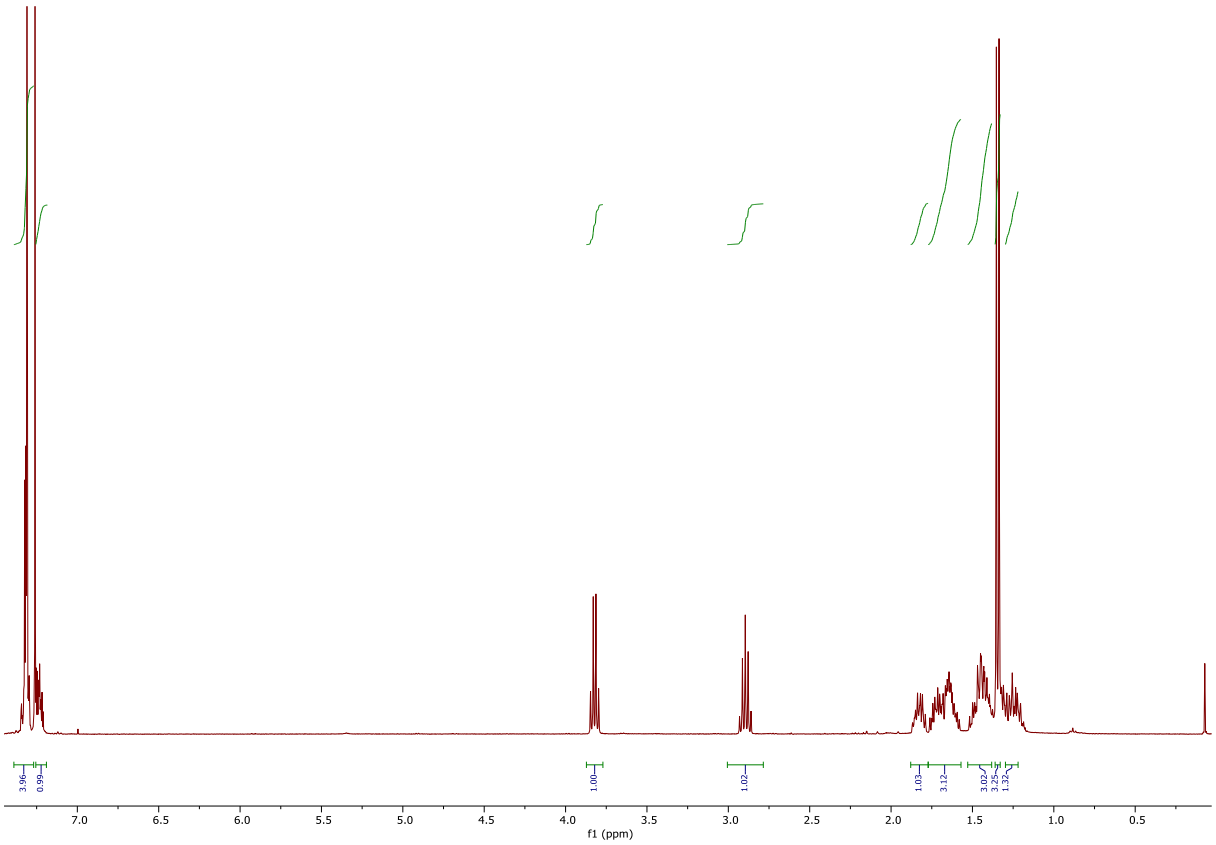
Synthesis of compound 89



Synthesized using general procedure, obtained as a colorless oil, 60% yield.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) 7.36 – 7.28 (m, 4H, HAr), 7.26 – 7.20 (m, 1H, HAr), 3.82 (q, ^3J = 6.6 Hz, 1H, H1), 2.90 (p, ^3J = 7.1 Hz, 1H, H2), 1.90 – 1.78 (m, 1H, H3), 1.78 – 1.55 (m, 3H, H3), 1.54 – 1.14 (m, 7H, Me, H4).

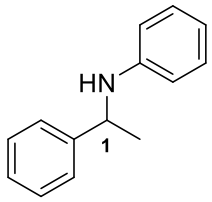
^{1}H NMR



The NMR data were consistent with those reported in the literature[175].

[175] D. M. Mercea, M. G. Howlett, A. D. Piascik, D. J. Scott, A. Steven, A. E. Ashley, M. J. Fuchter, *Chem. Commun.* **2019**, *55*, 7077–7080.

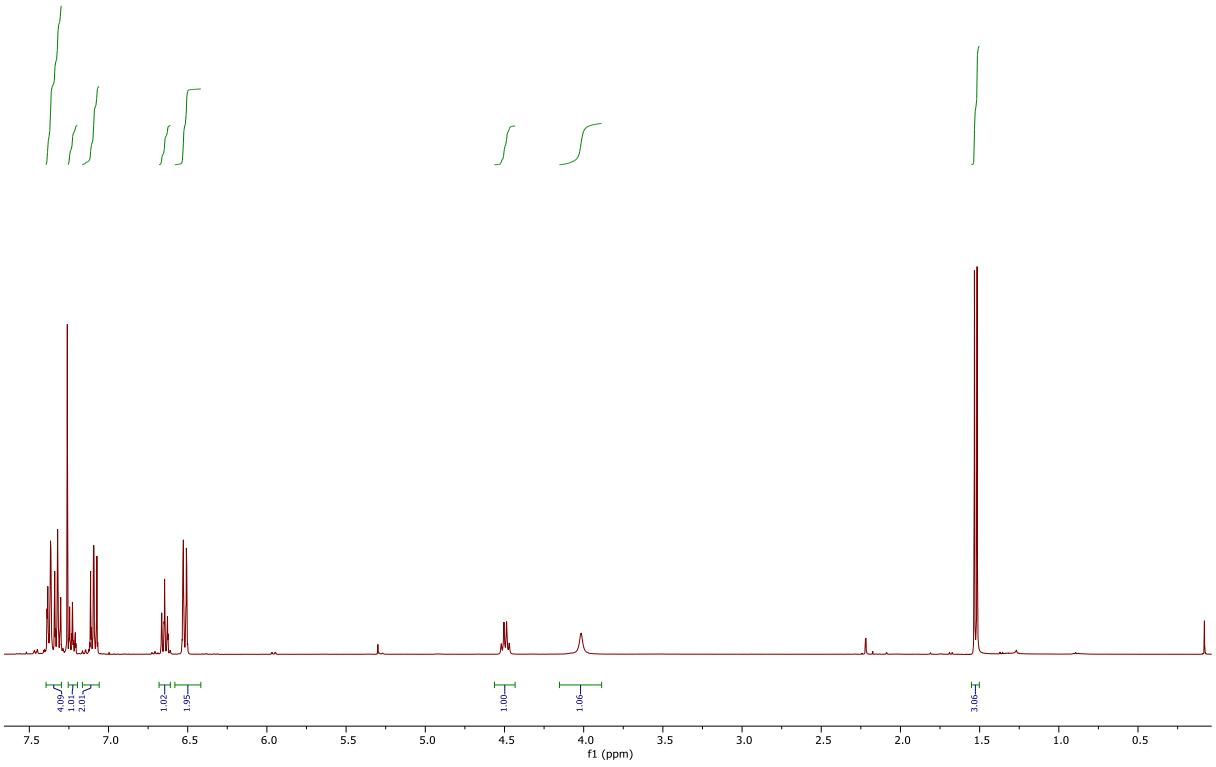
Synthesis of compound 43



Synthesized using general procedure, obtained as a yellow oil, 63% yield.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) 7.41 – 7.28 (m, 4H, HAr), 7.25 – 7.20 (m, 1H, HAr), 7.14 – 7.04 (m, 2H, HAr), 6.65 (m, 1H, HAr), 6.56 – 6.48 (m, 2H, HAr), 4.50 (q, ^3J = 6.7 Hz, 1H, H1), 4.02 (s, 1H, NH), 1.52 (d, ^3J = 6.7 Hz, 3H, Me).

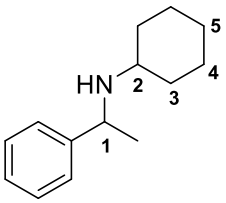
^{1}H NMR



The NMR data were in accordance with those reported in the literature[176].

[176] D. M. Mercea, M. G. Howlett, A. D. Piascik, D. J. Scott, A. Steven, A. E. Ashley, M. J. Fuchter, *Chem. Commun.* **2019**, *55*, 7077–7080.

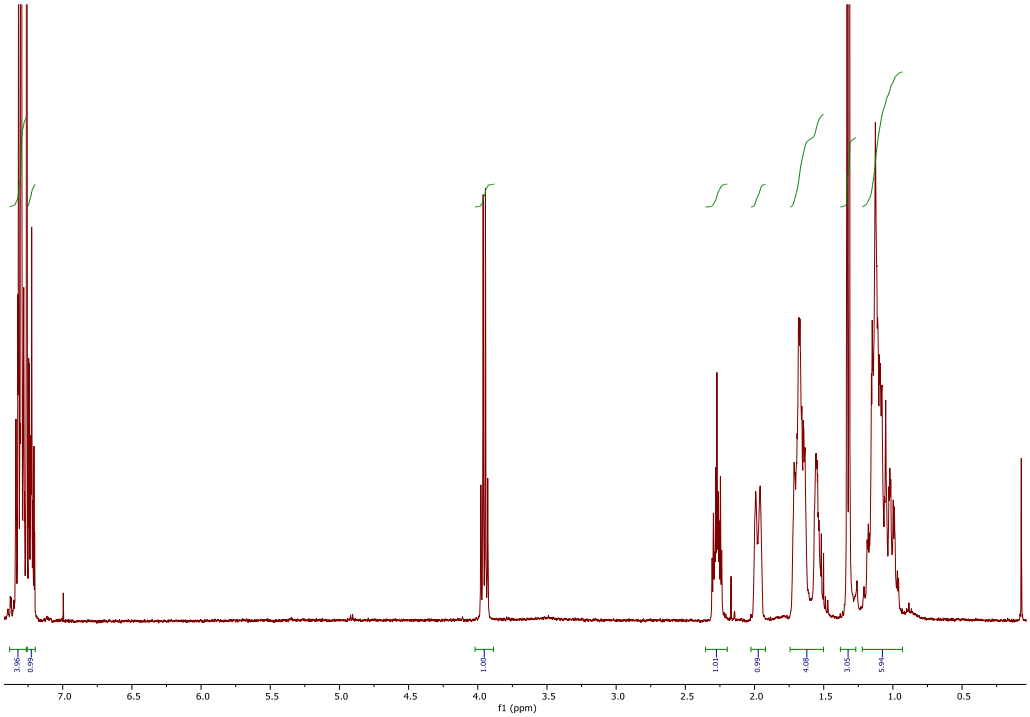
Synthesis of compound 50



Synthesized using general procedure, obtained as a colorless oil, 72% yield.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) 7.39 – 7.27 (m, 4H, HAr), 7.25 – 7.19 (m, 1H, HAr), 3.95 (q, ^3J = 6.6 Hz, 1H, H1), 2.27 (m, 1H, NH), 1.98 (m, 1H, H2), 1.77 – 1.47 (m, 4H, H3), 1.32 (d, ^3J = 6.6 Hz, 3H, Me), 1.24 – 0.94 (m, 6H, H4, H5).

^{1}H NMR



The NMR data were in accordance with those reported in the literature[177].

[177] D. M. Mercea, M. G. Howlett, A. D. Piascik, D. J. Scott, A. Steven, A. E. Ashley, M. J. Fuchter, *Chem. Commun.* **2019**, *55*, 7077–7080.

General procedure for imine hydrosilylation

In a glovebox, to a solution of a borenium or boronium compound (0.2 eq, 0.02 mmol) in DCM (0.8 mL), phenylsilane (1 eq, 0.1 mmol, 13 µL) was added. After stirring for 10 minutes at room temperature, the imine (1 eq, 0.1 mmol) was then added. The resulting mixture was stirred at r.t. in the glovebox for 1 week. After this period, 2 mL of a 1:1 MeOH/KOH (2 M) was added dropwise, and the solution was stirred for 1 h. The solution was then evaporated *under vacuum*, diluted with dichloromethane, washed with H_2O, extracted with DCM, dried over Na_2SO_4, filtered and evaporated again.

General procedure for hydrogenation

In a glovebox, to a solution of a borenium or boronium compound (0.2 eq, 0.02 mmol) in CD_2Cl_2 (0.8 mL), an unsaturated compound (1 eq, 0.1 mmol) was added. The reaction mixture was stirred for 4 days inside an autoclave under a 80-100 bar atmosphere of dihydrogen. NMR analysis of the reaction mixture was conducted immediately afterward.