

# Électrosynthèse d'acides et d'esters boroniques

Sandra Olivero et Elisabet Duñach

**Résumé** La méthode électrochimique pour la synthèse d'acides et esters boroniques constitue une alternative intéressante à leur synthèse par voie classique. L'électrosynthèse d'acides et esters aryl-, allyl- et benzylboroniques a été mise au point dans une cellule à compartiment unique équipée d'une anode métallique, en absence de catalyseurs et dans des conditions douces.

**Mots-clés** Acides boroniques, électrosynthèse, borylation.

**Abstract** **Electrosynthesis of boronic acids and esters**  
The electrochemical methodology is an interesting alternative for the synthesis of organoboronic derivatives as compared to the classical syntheses. The electrosynthesis of aryl-, allyl- and benzylboronic acids and esters has been developed using a single compartment cell fitted with a metal anode, without any catalyst, under mild conditions.

**Keywords** Boronic acids, electrosynthesis, borylation.

Les dérivés boroniques constituent des intermédiaires de synthèse fortement prisés pour leurs larges applications dans l'industrie pharmaceutique et agrochimique, la chimie fine, les polymères et la chimie des matériaux [1]. Les acides et esters boroniques représentent également une classe importante de composés organiques, notamment dans la chimie des sucres et en chimie bioorganique. Ainsi, des dérivés boroniques présentant des propriétés anticancéreuses comme le Velcade<sup>®</sup> se sont montrés actifs dans le traitement du myélome (*figure 1*).

Toutefois, les acides et esters boroniques sont principalement utilisés en tant qu'intermédiaires réactionnels dans des réactions de couplage. Les réactions de couplage de type Suzuki avec création de liaisons carbone-carbone revêtent une importance capitale, permettant la conception et l'élaboration de composés biaryliques non symétriques [2]. Les réactions de couplage ont été récompensées en 2010 par l'attribution du prix Nobel de chimie à trois chercheurs pionniers dans le domaine : R. Heck, E. Negishi et A. Suzuki.

De nombreuses applications ont été développées ; citons par exemple le Valsartan<sup>®</sup>, antihypertenseur (Novartis), le Boscalid<sup>®</sup>, fongicide (BASF), ou encore la (+)-dragmacidine F, utilisée dans le traitement du sida et de l'herpès.

## Voie électrochimique de préparation d'acides et esters boroniques

L'une des problématiques liées au couplage de Suzuki réside dans l'accès aux acides ou esters organoboroniques de départ. Les dérivés arylboroniques sont généralement obtenus à partir d'une réaction de type Grignard (ou organolithien) avec un halogénure aromatique en présence d'un trialkylboronate  $[B(OR)_3]$  [3]. Toutefois, divers inconvénients sont liés à ces synthèses : la préparation du réactif de Grignard est industriellement peu fiable et requiert généralement des dérivés bromés et des solvants anhydres ; la réaction de borylation doit s'effectuer à  $-78\text{ }^\circ\text{C}$  car à des températures plus élevées, des sous-produits de type acides boroniques

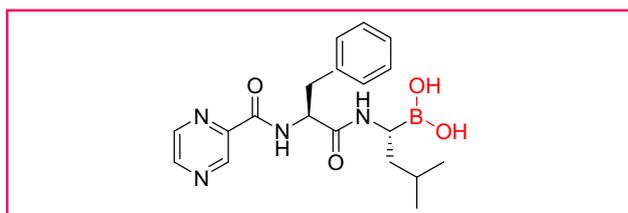


Figure 1 - Le Velcade<sup>®</sup>, un anticancérigène (myélome).

( $R_2BOH$ ) apparaissent [4]. La voie électrochimique se présente comme une alternative intéressante aux voies classiques, par la possibilité de réduction cathodique directe des dérivés halogénés en présence d'un agent boratant, utilisé comme électrophile.

## Électrosynthèse d'acides et esters arylboroniques

Les conditions du couplage électrochimique entre un halogénure d'aryle et un trialkylboronate tel que  $B(OMe)_3$  ou  $B(OiPr)_3$  ont été mises au point [5] (*figure 2*). Les électrosyntheses se déroulent en mode galvanostatique (intensité constante) dans le DMF ou le THF à température ambiante, dans des cellules à compartiment unique munies d'une anode en magnésium ou en aluminium – voir les réactions aux électrodes *figure 2*.

Avec des trialkylboronates, on obtient des rendements en acides arylboroniques de l'ordre de 40-70 %, avec un taux important de déshalogénéation réductive ( $ArH$ ). De meilleurs rendements sont obtenus en utilisant le pinacolborane comme agent de borylation [6] (*figure 3*). Dans ce cas, des esters arylboroniques sont obtenus avec des rendements de 80-95 %.

Parmi les avantages de la méthode électrochimique, on peut citer le fait que la borylation ait lieu en une seule étape, à température ambiante et sans nécessité de préparation préalable du réactif de Grignard. D'autre part, l'électrosynthèse

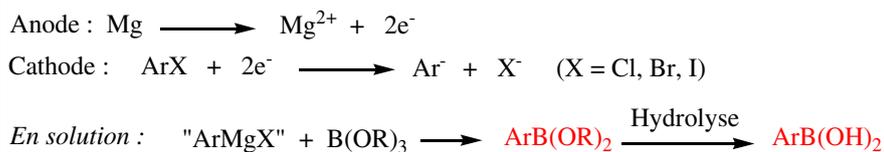


Figure 2 - Électrosynthèse d'acides arylboroniques : réactions aux électrodes.

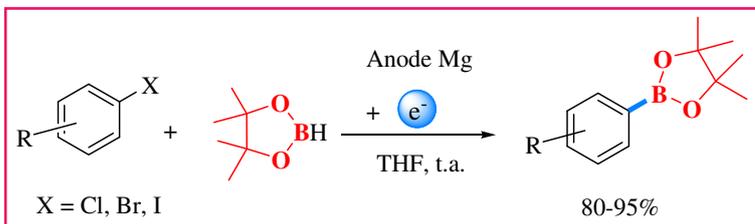


Figure 3 - Électrosynthèse d'esters arylboroniques (t.a. : température ambiante).

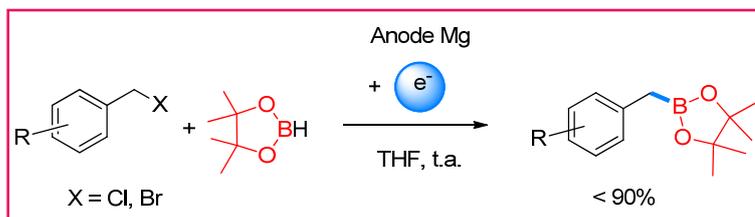


Figure 4 - Électrosynthèse de dérivés benzylboroniques (t.a. : température ambiante).

présente l'avantage additionnel de permettre l'emploi de dérivés chlorés comme halogénures de départ. La présence de substituants en position *ortho* de l'halogène n'inhibe pas la borylation. La borylation de dérivés aromatiques polyhalogénés a également été examinée, donnant accès à des dérivés boroniques possédant encore des halogènes, pour d'éventuels couplages successifs [7].

Une nouvelle procédure de borylation basée sur l'effet coopératif d'une catalyse par un système Fe/Cu a récemment été mise au point [8].

### Électrosynthèse d'acides et esters allylboroniques

Les dérivés allylboroniques constituent des intermédiaires de synthèse intéressants, entre autres, pour la formation stéréo- et énantiosélective d'alcools homoallyliques avec des dérivés carbonylés [9]. La méthode d'électrosynthèse a été étendue à la borylation de dérivés halogénés allyliques avec du pinacolborane [10]. Les esters pinacol allylboroniques sont obtenus avec des rendements de 60-80 %.

### Électrosynthèse d'acides et esters benzylboroniques

La fonctionnalisation de dérivés halogénés benzyliques par l'intermédiaire de réactifs de Grignard ou par des lithiens reste difficile, à cause de leur rapide dimérisation par la réaction de Würtz. La méthode d'électrosynthèse offre une alternative intéressante pour la préparation d'acides benzylboroniques. L'électroréduction de divers halogénures benzyliques chlorés ou bromés en présence de pinacolborane donne accès aux acides et esters benzylboroniques avec de bons rendements, dans un processus en une seule étape à température ambiante [11] (figure 4).

Dans le cas de composés dihalogénés, une bonne chemosélectivité a été observée. Ainsi, lors de la borylation réductive du 4-bromo-méthyl-4-bromobenzène, par exemple, seule la liaison benzylique  $\text{ArCH}_2\text{-X}$  a été fonctionnalisée, sans que la liaison  $\text{Ar-Br}$  ( $\text{R} = p\text{-Br}$ , figure 4) ne soit affectée. Suite aux résultats électrochimiques, une nouvelle voie de couplage réductif ayant lieu de manière catalytique (10 % molaire de Mg) a été décrite [12].

## Conclusion

L'électrosynthèse de dérivés aryl-, allyl- et benzylboroniques a été développée et constitue une voie d'accès alternative aux dérivés boroniques à partir des halogénures correspondants et de pinacolborane. Avec l'emploi de pinacolborane, les rendements en esters pinacol allylboroniques et arylboroniques obtenus par voie électrochimique sont comparables, voire supérieurs à ceux obtenus soit par voie conventionnelle *via* des réactifs de Grignard, soit par des couplages à l'aide de complexes du Pd. L'électrosynthèse évite l'emploi de métaux nobles et de basses températures et permet l'utilisation de dérivés chlorés comme substrats de départ.

## Références

- [1] Hall D.G., *Boronic acids*, Wiley-VCH, 2006.
- [2] Suzuki A., *J. Organomet. Chem.*, **1999**, 576, p. 147.
- [3] Gerbino D.C., Mandolesi S.D., Schmaiz H.-G., Podestá J.C., *Eur. J. Org. Chem.*, **2009**, 23, p. 3964.
- [4] Haag B.A., Sämman C., Jana A., Knochel P., *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2011**, 50, p. 7290.
- [5] Laza C., Duñach E., Serein-Spirau F., Moreau J.J.E., Vellutini L., *New J. Chem.*, **2002**, 26, p. 373.
- [6] Laza C., Duñach E., *Adv. Synth. Catal.*, **2003**, 345, p. 580.
- [7] Laza C., Pintaric C., Olivero S., Duñach E., *Electrochim. Acta*, **2005**, 50, p. 4897.
- [8] Labre F., Gimbert Y., Bannwarth P., Olivero S., Duñach E., Chavant P.Y., *Org. Lett.*, **2014**, 16, p. 2366.
- [9] Wada R., Shibuguchi T., Makino S., Oisaki K., Kanai M., Shibasaki M., *J. Am. Chem. Soc.*, **2006**, 128, p. 7687.
- [10] Godeau J., Pintaric C., Olivero S., Duñach E., *Electrochim. Acta*, **2009**, 54, p. 5116.
- [11] Pintaric C., Laza C., Olivero S., Duñach E., *Tetrahedron Lett.*, **2004**, 45, p. 8031.
- [12] a) Duñach E., Olivero S., Pintaric C., WO 2010055245, **2010** ; b) Pintaric C., Olivero S., Gimbert Y., Chavant P.Y., Duñach E., *J. Am. Chem. Soc.*, **2010**, 132, p. 11825.



S. Olivero

Sandra Olivero est maître de conférences, et Elisabet Duñach, directrice de recherche au CNRS, à l'Institut de Chimie de Nice (UMR 7272)\*.



E. Duñach

\* Institut de Chimie de Nice, UMR 7272 Université Nice Sophia Antipolis/CNRS, Parc Valrose, F-06108 Nice Cedex 2.  
Courriels : Sandra.Olivero@unice.fr ; dunach@unice.fr