

Київський національний університет імені Тараса Шевченка
Міністерство освіти і науки України
Київський національний університет імені Тараса Шевченка
Міністерство освіти і науки України

Кваліфікаційна наукова
праця на правах рукопису

ЛЯШУК ОЛЕКСАНДР СЕРГІЙОВИЧ

УДК [547.513+547.743.1]:546.27

ДИСЕРТАЦІЯ
“РЕАКЦІЇ [2+2] ТА [3+2] ЦИКЛОПРИЄДНАННЯ НЕНАСИЧЕНИХ
БОРОНАТІВ“

102 – Хімія

Подається на здобуття наукового ступеня
доктора філософії в галузі хімії

Дисертація містить результати власних досліджень. Використання ідей,
результатів і текстів інших авторів мають посилання на відповідне джерело.
_____ (Олександр ЛЯШУК)

Науковий керівник
ВОЛОВЕНКО ЮЛІАН МИХАЙЛОВИЧ
доктор хімічних наук, професор

КИЇВ – 2024

АНОТАЦІЯ

Ляшук О.С. **Реакції [2+2] та [3+2] циклоприєднання ненасичених боронатів.**
– Рукопис.

Дисертація на здобуття наукового ступеня доктора філософії за спеціальністю 102 – Хімія. – Київський національний університет імені Тараса Шевченка МОН України, – Київський національний університет імені Тараса Шевченка МОН України, Київ, 2024.

Дисертаційна робота присвячена вивченню реакцій циклоприєднання ненасичених боронатів (зокрема, заміщених вініл- та етинілборонатів) з метою синтезу нових насичених або мононенасичених (гетеро)циклічних будівельних блоків для потреб медичної хімії.

Розроблено метод циклоприєднання азометинового ілідю до заміщених вінілборонатів з отриманням піролідин-3-боронатів. Було показано, що класичні варіації такого підходу – використання каталітичних кількостей трифлуороцтової кислоти за нормальних умов або еквівалентних кількостей флуориду літію в киплячому ацетонітрилі – є лише обмежено придатними для заміщених субстратів, в зв'язку з чим було проведено суттєву оптимізацію протоколу. За результатами цієї оптимізації було виявлено, що оптимальними умовами реакції циклоприєднання вінілборонатів та азометинового ілідю є використання флуориду літію у якості промотора та ДМСО як розчинника за нагрівання до 110 °С.

Продемонстровано універсальність даного підходу на широкому колі заміщених субстратів, зокрема на моно-, ди- та тризаміщенихвінілборонатах, у випадку ендо- та екзоциклічних подвійних зв'язків, у присутності трифлуорометильної, естерної, захищених карбонільної та аміногруп – загалом понад 30 об'єктів із виходами цільових продуктів 34–92%. Серед недоліків даного підходу можна вказати певну чутливість до електронної природи замісників – у випадку електрозбагачених алкенів утворення цільового

продукту спостерігалось лише у мінімальних кількостях або не спостерігалось взагалі.

Було розкрито потенціал розробленого методу для промислового синтезу такого роду будівельних блоків. Після певної оптимізації синтетичної процедури цільові сполуки було синтезовано на масштабі до 130 г після очистки простою кристалізацією із виходами, що порівнювані з лабораторними масштабами реакції. Крім того, було проведено ряд перетворень отриманих сполук (зокрема, заміна захисту основних функціональних груп, окиснення та арилювання по зв'язку C–B, тощо), що ще більше розкрило потенціал такого типу сполук.

Досліджено взаємодію алкінілборонатів з прекурсором азометинового ілідю з утворенням Δ^3 -піролін-3-боронатів або біспіролідинборонатів. На відміну від мононенасичених аналогів – вінілборонатів, алкінілборонати проявляли значно більшу активність у даному перетворенні. Дані об'єкти показали значну реакційноздатність за м'яких умов генерування азометинового ілідю (ТФО, $-10\text{ }^\circ\text{C}$), при цьому за більш жорстких спостерігався швидкий розклад вихідних сполук до неідентифікованої суміші речовин.

Було показано, що для цього перетворення суттєвий вклад у реакційну здатність має характер замісника на протилежному до боропінаколату боці етину. Так, в той час як для H-, алкіл- чи ТМС-заміщених боронатів реакція відбувалась із гарними виходами цільових мононенасичених будівельних блоків (35–75%), арилзаміщені боронати виявились індіферентними до азометинового ілідю за умов реакції. Також варто відмітити, що жодне варіювання умов реакції чи використання більш стабільних аналогів арилалкінілборонатів (трифлуороборатних солей, МІДА чи діамінонафталінових похідних) не дозволило отримати цільовий продукт хоча б і з мінімальним виходом.

Подальші спроби ателювати друге піролідинове кільце до утвореного подвійного зв'язку Δ^3 -піролінборонатів виявили досить суттєві обмеження не

тільки для замісників ароматичного характеру, але і для ряду алкільних замісників (таких як *трет*-бутильний, метильний і циклопропільний). Цей факт може свідчити як про певні стеричні обмеження, що накладають ці замісники, так і про певні критичні для реакції циклоприєднання значення електронної густини на подвійному зв'язку Δ^3 -піролінборонату у випадку електронодонорних замісників.

Було вивчено можливість мультиграмового синтезу запропонованих сполук на прикладі найпростішого алкінілборонату і продемонстровано відносну невибагливість розробленого методу до масштабу проведення реакції. Крім того, ряд перетворень обох запропонованих типів бороорганічних сполук, включаючи зміну захисних груп, каталітичне відновлення подвійного зв'язку, реакції Сузукі та Цвейфеля–Агарвала показали достойний синтетичний потенціал таких об'єктів.

Досліджено реакцію фотохімічного [2+2] циклоприєднання алкінілборонатів та малеїнімідів з метою синтезу циклобутенових похідних органоборонатів. Було знайдено, що реакція проходить швидше за аналогічне перетворення вінілборонатів та з відносно високими виходами. Що цікаво, реакція виявилась надзвичайно толерантною до функціональних груп в обох компонентах, включаючи незахищені гідрокси- та карбоксильну групи, а також протоновану аміногрупу.

Варто зазначити, що основним побічним продуктом при синтезі циклобутенборонатів є продукт його подальшої взаємодії із новою молекулою малеїніміду, що призводило до утворення борильованих похідних 2-ладерану. В той час як оптимізація умов дозволила мінімізувати вихід такого продукту для алкілзаміщених алкінілборонатів, для арил-заміщених похідних виділити проміжний циклобутенборонат виявилось неможливим. Більше того, в залежності від електронних характеристик ароматичного ядра відбувалось утворення або боровмісного- (для електродефіцитних), або

протодеборильованого 2-ладерану (для випадку *para*-метоксизаміщеного бензену) або взагалі осмолення реакційної суміші.

Було синтезовано боровмісний аналог відомого лікарського засобу Талідоміду. На основі даних рентгеноструктурного аналізу основоположної структури отриманої сполуки, його насиченого циклобутанового аналогу та літературних даних власне лікарського засобу було встановлено потенційну можливість біоізостерної заміни бензенового фрагменту оригінального препарату новим скафолдом, який має покращені фізико-хімічні властивості (такі як значення $c\text{Log}P$ та S_w).

Механістичні особливості фотохімічного синтезу циклобутенборонатів було розкрито серією експериментів, що включало в себе вивчення реакції в умовах наявності гасників радикалів або триплетних збуджених станів, аналіз спектрів абсорбції та емісії в УФ та видимому спектрі випромінювання, порівняльний аналіз виходів реакції у присутності фотосенсибілізаторів органічної та неорганічної природи, а також за умов використання випромінювання різних довжин хвиль. Було виявлено, що реакція в основному розпочинається з переносу триплетного стану сенсибілізатора на молекулу малеїніміду, продовжується формуванням бірадикального інтермедіату з переважним утворенням α -борильного радикалу і подальшою циклізацією після кросингу радикалів. Особливу реакційну здатність арилзаміщених алкінілборонатів було обґрунтовано пониженим у порівнянні з вихідним алкіном значенням НВМО проміжного циклобутену, що призвело до більш ефективної взаємодії останнього із малеїнімідом.

Ключові слова: боронати, циклоприєднання, азометиновий ілід, піролідін, піролін, циклобутен, фотохімія, біциклічні сполуки, будівельні блоки, C–C сполучення.

SUMMARY

Liashuk O.S. **[2+2] and [3+2] cycloadditions of unsaturated boronates.** –

Manuscript

Thesis for the degree of Doctor of Philosophy by specialty 102 – chemistry. – Taras Shevchenko National University of Kyiv of MES of Ukraine, Taras Shevchenko National University of Kyiv of MES of Ukraine, Kyiv, 2023.

The dissertation work is devoted to the study of underexplored cycloaddition reactions of unsaturated boronates (in particular, substituted vinyl and ethynyl boronates) resulting in new saturated or monounsaturated (hetero)cyclic building blocks for the medical chemistry purposes.

A method of azomethine ylide cycloaddition to substituted vinyl boronates giving pyrrolidine-3-boronates was developed. Classical variations of this approach – using catalytic amounts of trifluoroacetic acid under normal conditions or equivalent amounts of lithium fluoride in refluxing acetonitrile – were shown to be only limitedly suitable for substituted substrates. Due to the insufficient obtained results, an extensive optimization study of the protocol was carried out. According to the results of this optimization, the optimal reaction conditions for the cycloaddition of vinyl boronates and azomethine ylide were found. In particular, the use of lithium fluoride as a promoter and DMSO as a solvent under heating to 110 °C allowed significantly increase the yield and purity of the tested compound.

The universality of this approach was demonstrated on a wide range of substituted substrates, in particular on mono-, di-, and trisubstituted vinyl boronates, endo- and exocyclic double bonds, in the presence of trifluoromethyl, ester, protected carbonyl and amino groups. In total, more than 30 objects were tested in this transformation under developed conditions giving target products in 34–92% yield. Among the weak points of this approach, one should mention a sensitivity to the electronic nature of the substituents – in the case of electro N -enriched alkenes, the

formation of the target product was observed only in minimal amounts or was not observed at all.

The potential of the developed protocol for the multigram synthesis and industrial application of these building blocks was revealed. After some optimization of the synthetic procedure, the target compounds were synthesized on a multigram scale (up to 130 g) after purification by simple crystallization with yields comparable to the laboratory scale reaction. In addition, a number of post-synthetic transformations were carried out (in particular, replacement of the protection group on the main functionalities, oxidation and arylation of the C–B bond, etc.), which further revealed the potential of this type of compounds.

The interaction of alkynyl boronates with an azomethine ylide precursor with the formation of Δ^3 -pyrroline-3-boronates or bispyrrolidineboronates was investigated. Unlike monounsaturated analogues – vinyl boronates, alkynyl boronates showed much greater activity in this transformation. These objects showed significant reactivity under mild conditions for the generation of azomethine ylide (TFA, –10 °C). At the same time, rapid decomposition of the starting material into a mixture of unidentified compounds was observed under harsher conditions.

It was shown that for this transformation, a significant impact of the substituent nature on the opposite side of ethyne on the reaction outcome. Thus, while H-, alkyl-, or TMS-substituted boronates smoothly produced the target monounsaturated building blocks in good yields (35–75%), aryl-substituted boronates were found to be inert to azomethine ylide under the reaction conditions. It is also worth noting that nor variation of the reaction conditions nor use of more stable analogues of arylalkynyl boronates (trifluoroborate salts, MIDA or diaminonaphthalene derivatives) allowed to obtain the target product at least with a minimal yield.

Further attempts to add the second pyrrolidine ring to the formed double bond revealed significant limitations not only for aromatic substituents, but also for a number of alkyl substituents (*i.e.* *tert*-butyl, methyl and cyclopropyl). This fact may indicate both substituents steric restrictions and values of the electron density on the

pyrrolineboronate double bond are critical for the cycloaddition reaction in the presence of electron-donating substituents.

The possibility of multigram synthesis of the proposed compounds was studied on the example of simplest alkynyl boronate. The reliability of the developed method for the reaction scale-up was demonstrated. In addition, a number of transformations of both proposed types of compounds, including the exchange of protecting groups, catalytic reduction of the double bond, Suzuki and Zweifel–Aggarwal reactions showed the synthetic potential of the prepared compounds.

The photochemical [2+2] cycloaddition reaction of alkynylboronates and maleimides was studied aimed for the synthesis of cyclobutene-containing organoboronates. The reaction was found to proceed faster and in relatively high yields, comparably to analogous transformation with vinylboronates. Interestingly, the transformation was found to be extremely tolerant to side functionalities in both components of the reaction, including unprotected hydroxy- and carboxyl groups, as well as a protonated amino group.

It is worth noting that the main by-product in the synthesis of cyclobuteneboronates is the product of subsequent interaction of the latter compound with another maleimide molecule, which led to the formation of borylated derivatives of 2-ladderane. While optimization of the reaction conditions minimized the yield of by-product for alkyl-substituted alkynylboronates, isolation of the intermediate cyclobuteneboronate for aryl-substituted derivatives was found impossible. Moreover, depending on the electronic character of the aromatic ring, the formation of either boronate-derived (for electron-deficient), protodeborylated 2-ladderane (in the case of *para*-methoxybenzene) or even tarification of the reaction mixture were observed.

A boron analogue of the well-known drug Thalidomide was synthesized. On the basis of X-ray analysis of the parent cyclobutene structure, its saturated cyclobutane analogue and literature data of the drug itself, the potential possibility of bioisosteric replacement of the benzene fragment of the original drug with a new

scaffold was envisaged. Calculated physico-chemical properties (such as $c\text{Log}P$ and S_w values) also demonstrated the opportunities of the novel scaffold.

The mechanistic considerations on the photochemical synthesis of cyclobuteneboronates were made after a series of experiments, which included the study of the reaction in the presence of radical or triplet excited states quenchers, the analysis of UV-Vis absorption and emission spectra, comparative analysis of reaction yields in the presence of organic and inorganic photosensitizers, as well as performing the reaction under irradiation with different wavelengths. It was found that the reaction mainly begins with the triplet state transfer from the sensitizer to the maleimide molecule, continues with the formation of a biradical intermediate with the predominant formation of an α -boryl radical, and further cyclization after the intersystem crossing of the radicals. The special reactivity of aryl-substituted alkynylboronates was justified by the reduced value of the HOMO of the intermediate cyclobutene compared to the original alkyne, which led to a more effective interaction of the latter with maleimide.

Key words: boronates, cycloaddition, azomethine ylide, pyrrolidine, pyrroline, cyclobutene, photochemistry, bicyclic compounds, building blocks, C–C coupling.

СПИСОК ПУБЛІКАЦІЙ ЗДОБУВАЧА

Статті в іноземних фахових періодичних виданнях за темою дисертації

1. **O. S. Liashuk**, I. A. Ryzhov, O. V. Hryshchuk, B. V. Vashchenko, P. V. Melnychuk, Y. M. Volovenko, O. O. Grygorenko. Synthesis of 3-Borylated Pyrrolidines by 1,3-Dipolar Cycloaddition of Alkenyl Boronates and Azomethine Ylide. *Chem. Eur. J.* **2022**, *28*, e202202117. DOI: 10.1002/chem.202202117.

Особистий внесок здобувача: збір літературних даних, проведення експериментальних досліджень, встановлення будови отриманих сполук, написання статті.

2. **O. S. Liashuk**; O. O. Grygorenko; Y. M. Volovenko; J. Waser. Photochemical [2+2] Cycloaddition of Alkynyl Boronates. *Chem. Eur. J.* **2023**, *29*, e202301650. DOI: 10.1002/chem.202301650.

Особистий внесок здобувача: збір літературних даних, проведення експериментальних досліджень, встановлення будови отриманих сполук, написання статті.

3. **O. S. Liashuk**, I. A. Ryzhov, O. V. Hryshchuk, Y. M. Volovenko, O. O. Grygorenko. [3+2] Cycloaddition of Alkynyl Boronates and *in situ* Generated Azomethine Ylide. *Chem. Eur. J.* **2023**, *30*, e202303504. DOI: 10.1002/chem.202303504.

Особистий внесок здобувача: збір літературних даних, проведення експериментальних досліджень, встановлення будови отриманих сполук, написання статті.

Тези наукових доповідей за темою дисертації:

1. Реакція [3+2] циклоприєднання заміщених алкінілборонатів з *in situ* генерованим азометиновим ілідом / **Ляшук О.С.**, Гришук О.В., Григоренко О.О., Воловенко Ю.М. // XIX наукова конференція “Львівські хімічні читання – 2023”, 29–31 травня 2023 р. – Львів, 2023. – С. 35.

2. [2+2] cycloaddition of alkynyl boronates / **Liashuk O.**; Grygorenko O.; Volovenko Y.; Waser J. // 4th Swiss Industrial Chemistry Symposium, Basel, Switzerland, 27 January 2023. – <https://sics23.scg.ch/posters>
3. Синтез борильованих піролідинів при 1,3-циклоприєднанні алкенілборонатів до азометинових ілідів / Рижов І.А., **Ляшук О.С.**, Москвіна В.С., Грищук О.В., Григоренко О.О. // XXIV Міжнародна конференція студентів, аспірантів та молодих вчених «Сучасні проблеми хімії», 17–19 травня 2023 р. – Київ, 2023. – С. 113.
4. Реакція [3+2] циклоприєднання заміщених вінілборонатів з *in situ* генерованим азометиновим ілідом / **Ляшук О.С.**, Грищук О.В., Григоренко О.О., Воловенко Ю.М. // Всеукраїнська конференція наукових дослідників, 19–25 вересня 2021 р. – Львів, 2021. – С. 42.
5. Реакції циклоприєднання у синтезі нових бороорганічних будівельних блоків / Грищук О., **Ляшук О.**, Юров Є., Демчук О., Григоренко О. // XVIII наукова конференція «Львівські хімічні читання – 2021», 31 травня – 2 червня 2021 р. – Львів, 2021. – П4.

ЗМІСТ

СПИСОК ПУБЛІКАЦІЙ ЗДОБУВАЧА.....	10
ВСТУП	16
РОЗДІЛ 1. СИНТЕЗ ТА ВИКОРИСТАННЯ ОРГАНІЧНИХ ПОХІДНИХ БОРОНОВОЇ КИСЛОТИ (ЛІТЕРАТУРНИЙ ОГЛЯД)	21
1.1. Органоборонати та їх місце в сучасній органічній хімії	21
1.2. [2+2] Циклоприєднання	26
1.3. [3+2] Циклоприєднання	32
1.3.1. Застосування нітрилоксидів	32
1.3.2. Застосування діазоалканів	38
1.3.3. Застосування нітронів	39
1.3.4. Карбоциклоприєднання	40
1.3.5. Застосування азидів	40
1.3.6. Реакція з сиднонами	44
1.4. Висновки до розділу	45
РОЗДІЛ 2. [3+2] ЦИКЛОПРИЄДНАННЯ АЛКЕНІЛБОРОНАТІВ З <i>IN SITU</i> ГЕНЕРОВАНИМ АЗОМЕТИНОВИМ ІЛІДОМ	46
2.1. Літературні відомості.....	46
2.2. Синтез піролідин-3-боронатів	48
2.3. Розробка протоколів виділення та очистки	54
2.4. Експерименти по масштабованому синтезу	59
2.5. Подальша модифікація отриманих піролідинборонатів	60
2.6. Висновки до розділу	63
РОЗДІЛ 3. [3+2] ЦИКЛОПРИЄДНАННЯ АЛКІНІЛБОРОНАТІВ З <i>IN SITU</i> ГЕНЕРОВАНИМ АЗОМЕТИНОВИМ ІЛІДОМ	65
3.1. Відомості з літературних джерел.....	65
3.2. Оптимізація умов циклоприєднання	67
3.3. Синтез Δ^3 -піролін- та біспіролідинборонатів	68
3.4. Подальші перетворення отриманих боронатів	76
3.4.1. Перетворення Δ^3 -піролінборонату	76
3.4.2. Перетворення біциклічних боронатів.....	78
3.5. Висновки до розділу	80

РОЗДІЛ 4. ФОТОХІМІЧНЕ	[2+2]	ЦИКЛОПРИЄДНАННЯ	
АЛКІНІЛБОРОНАТІВ ДО МАЛЕЇНІМІДУ ТА ЙОГО ПОХІДНИХ.....			82
4.1. Літературні дані			82
4.2. Розробка та оптимізація умов циклоприєднання			84
4.3. Подальші модифікації отриманих продуктів			98
4.4. Фізико-хімічні та структурні властивості.....			100
4.5. Механістичні дослідження.			103
4.6. Висновки до розділу			108
ВИСНОВКИ.....			110
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ			112
ДОДАТКИ.....			134

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ ТА ПОЗНАЧЕНЬ

Ar	Арильний замісник
Bn	Бензил
Boc	<i>трет</i> -Бутоксикарбоніл
BODIPY	Бородипірометен
<i>dr</i>	Діастереомерний надлишок
HMBC	Гетероядерна багатозв'язкова кореляційна спектроскопія
HOAc	Оцтова кислота
HSQC	Гетероядерна одноквантова кореляційна спектроскопія
<i>i</i> -Pr	Ізопропіл
LiHMDS	Гексаметилдисилазид літію
Me	Метил
MIDA або MIDA	Метиленімінодиацетат
NBS	<i>N</i> -Бромосукцинімід
<i>n</i> -Bu	<i>n</i> -Бутил
<i>n</i> -BuLi	<i>n</i> -Бутиллітій
<i>n</i> -Pr	<i>n</i> -Пропіл
Ph	Феніл
TADDOL	Тетраарилдіоксоландиметанол
TBHP	<i>трет</i> -Бутилгідропероксид
<i>t</i> -Bu	<i>трет</i> -Бутил
TEMPO	2,2,6,6-Тетраметилпіперидин-1-іл)оксил
THP	Тетрагідропіраніл
TMS	Триметилсиліл
v/v	Об'ємне співвідношення
ВЕРХ	Високоєфективна рідинна хроматографія
ГХМС	Газова хроматографія з мас-спектрометричною детекцією
ДМДО	Диметилдиоксиран

ДМСО- d_6	Дейтерований диметилсульфоксид
ДМФА	Диметилформамід
ДХМ	Дихлорометан
<i>ee</i>	Енантіомерний надлишок
ЕУ	Іонізація електронним ударом
м.ч.	Мільйонна частка
МСВРЗ	Мас-спектрометрія високої роздільної здатності
НВМО	Нижча вільна молекулярна орбіталь
РХМС	Рідинна хроматографія з мас-спектрометричною детекцією
ТГФ	Тетрагідрофуран
ТМС	Тетраметилсиліл
$T_{пл}$	Температура плавлення
ТФО	Трифлуороцтова кислота
XI	Хімічна іонізація
ЯМР	Ядерний магнітний резонанс

ВСТУП

Актуальність теми. Початок XXI сторіччя ознаменувався суттєвими перемінами в області органічної хімії, коли на зміну ері паралельного синтезу і скринінгу високої пропускної здатності (HTS) прийшла ера раціонального підходу до розробки новітніх лікарських засобів. Поруч із швидким розвитком комп'ютерної техніки та відповідною цьому еволюцією *in silico* методів моделювання та передбачення фізико-хімічних властивостей, теоретики від медичної хімії запропонували плеяду новітніх концепцій, найбільш знакова з яких це відхід від плоскої форми молекул до тривимірних структур (“Escape From the Flatland”). В той же час, доступ до теоретично передбачених структур залишається прерогативою синтетичної органічної хімії, і варто зазначити, що і в цій сфері останні 20 років виявились насиченими на появу нових стратегій, підходів та методів.

Для медичної хімії в цілому і для практиків промислового виробництва лікарських засобів зокрема, серед багатьох можливостей синтетичної органічної хімії найбільш цінною була і залишається збірка складних органічних молекул із простих, комерційно доступних фрагментів (що уже мають загальноприйняту загальну назву «будівельні блоки») шляхом простих у виконанні і ефективних з точки зору виходу цільових продуктів перетворень. І якщо спектр таких надійних перетворень є хоч і динамічним, але уже достатньо широким (включаючи реакцію амідного каплінгу, азид-алкінового кліку чи Паладій-каталізовані реакції), то синтез відповідних їм різноманітних будівельних блоків є невичерпним джерелом натхнення для багатьох наукових груп у академічних та промислових колах.

Серед таких сполук чільне місце посідають органічні похідні боронової кислоти. В кінці 80-х років минулого сторіччя Паладій-каталізоване перетворення зв'язку C–B відкрило нову епоху в органічному синтезі, що згодом було заслужено відзначено Нобелівською премією з хімії. З того часу удосконалення цього виду перетворення суттєво розширило коло об'єктів, що можуть бути використаними для створення складних структур, зокрема і на

відповідні аліфатичні похідні. Було розроблено ряд методів, що дозволяють отримувати такі будівельні блоки, однак деяка прямолінійність таких способів значно обмежують коло доступних сполук.

Враховуючи вищесказане та у поєднанні з підвищеною цікавістю до насичених тривимірних фрагментів з боку медичної хімії, зрозуміло, що розробка ефективних методів синтезу аліфатичних або насичених (гетеро)циклічних боронатів безумовно є важливою задачею для сучасної органічної хімії. Синтезу саме таких об'єктів – насичених або мононенасичених (гетеро)циклічних органоборонатів присвячена дана дисертаційна робота.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дисертаційна робота виконана на кафедрі органічної хімії хімічного факультету Київського національного університету імені Тараса Шевченка в рамках бюджетної теми «Дизайн та розробка стратегій синтезу боро- та сульфурорганічних будівельних блоків, орієнтованих на пошук нових лікарських засобів», № 21БФ037-01М, 2021–2023 рр.

Мета і задачі дослідження. Метою роботи є розробка нових підходів до синтезу боронатвмісних малих та середніх циклів, зокрема циклобутену та (біс)піролідину. Для досягнення поставленої мети необхідним було вирішення наступних завдань:

- Розробка оптимальних умов синтезу (біс)піролідин- та Δ^3 -піролінборонатів виходячи із комерційно доступних заміщених вініл- або алкінілборонатів та прекурсору азометинового ілїду та встановлення основних закономірностей цієї реакції;
- Вивчення оптимальних умов фотохімічних перетворень алкінілборонатів з врахуванням їх особливостей (в тому числі, фізичної та хімічної стабільностей);
- Розробка методів для мультиграмового синтезу досліджуваних сполук – оптимізація запропонованих протоколів з метою збереження кількісних показників вивчених перетворень;

- Оптимізація процедури очистки лабільних об'єктів, особливо на мультиграмовому масштабі;
- Практичне перетворення функціональних груп синтезованих сполук (включно зі зв'язком С–В) та окреслення сфери їх застосувань.

Об'єкт дослідження – заміщені алкеніл- та алкінілборонати, їх похідні.

Предмет дослідження – методи синтезу моно- та біциклічних (біс)піролидинів, піролінів та циклобутенів із боронатним замісником.

Методи дослідження – органічний синтез, ЯМР спектроскопія на ядрах ^1H , ^{13}C , ^{11}B та ^{19}F , мас-спектрометрія, УФ-спектроскопія, рентгеноструктурний аналіз, хроматографія, комп'ютерне моделювання.

Наукова новизна одержаних результатів. Проведено синтез повністю та частково ненасичених Нітрогеновмісних п'яти- та восьмичленних гетероциклів із фрагментом естеру борної кислоти виходячи із відповідних ненасичених боронатів та комерційно доступних реагентів. Проведено визначення обмежень розроблених методів, аналіз впливу стереоелектронних факторів на загальний вихід продуктів та на відсотковий розподіл продуктів для багатостадійних процесів. Методику оптимізовано для мультиграмового синтезу цільових сполук з врахуванням особливостей використовуваних реагентів. Розв'язано проблему виділення та очистки продуктів досліджуваної реакції шляхом напів-емпіричної оптимізації процесу обробки реакційної суміші. Було продемонстровано новий підхід до синтезу малих циклів (зокрема, циклобутенів) із боронатним замісником та досліджено сферу застосування даного методу.

Практичне значення одержаних результатів. У результаті дослідження було продемонстровано синтетичний потенціал алкеніл- та алкінілборонатів у реакції [3+2] циклоприєднання з *in situ* генерованим азометиновим ілідом. У ході такого перетворення в залежності від умов (а саме високотемпературної модифікації з використанням полярного розчинника для алкенілборонатів і низькотемпературного варіанту в неполярному розчиннику для алкінілборонатів) було досягнуто ефективний синтез важливих для сучасної

органічної та медичної хімії гетероциклів – піролідину та його мононенасиченого аналогу, Δ^3 -піроліну із додатковою точкою функціоналізації. Крім того, для алкінілборонату було показано можливість хемоселективного синтезу Δ^3 -піролінів або біспіролідинів в залежності від стехіометрії використуваних реагентів. Універсальність такого підходу була підтверджена на широкому колі заміщених боровмісних субстратів, зокрема моно- або поліалкіл-, арил-, внутрішньоциклічних алкеніл- та циклоалкіліден боронатів, а також функціоналізованих об'єктів, з такими замісниками як естерна, етерна групи або *N*-Вос-захищені аміни. Практична застосовуваність даних методів також була продемонстрована шляхом виконання масштабованого мультиграмового синтезу обраного ряду сполук. Крім того, проведені серії перетворень отриманих сполук (зокрема, зміну захисту функціональних груп, окиснення зв'язку С–В, відновне дебензилювання, реакції Сузукі та Цвейфеля) показали повну придатність отриманих сполук для подальших досліджень та використань у промисловому синтезі.

Також у результаті досліджень було продемонстровано синтез циклобутенілборонатів на основі малеїнімідного фрагменту. Скринінг замісників у партнерах фотохімічного [2+2] циклоприєднання показав надзвичайно високу толерантність до функціональних груп (включаючи вільні спиртову та карбоксильну групи, і навіть протонвану аміногрупу), однак показав низьку хемоселективність процесу у випадку арил-заміщених алкінілборонатів. Розробленим методом синтезовано аналог відомого лікарського препарату – Талідоміду, і розрахунковими методами показано потенційну можливість новоствореного циклобутенільного фрагменту до біоізостерної заміни плоского ароматичного кільця у оригінальній молекулі.

Особистий внесок здобувача. Основний обсяг експериментальної роботи, узагальнення результатів, проведення, аналіз та інтерпретація спектральних досліджень та встановлення структури синтезованих сполук були здійснені здобувачем особисто. Формулювання завдання дослідження, обговорення, узагальнення та оформлення результатів виконано спільно з

науковим керівником, д.х.н., проф. Воловенком Ю.М., д.х.н. Григоренком О.О., к.х.н. Грищуком О.В., а також з проф. Dr. Jérôme Waser (EPFL, м. Лозанна). Написання статей проведено спільно з д.х.н. Григоренком О.О. Синтез вихідних сполук, аналіз результатів спектральних досліджень та встановлення будови одержаних сполук було проведено разом з к.х.н. Грищуком О.В. та Рижовим І.А. Рентгеноструктурні дослідження проведено у співпраці з Dr. Farzaneh Tirani (EPFL, м. Лозанна).

Апробація результатів дисертації. Результати роботи були представлені й обговорені на п'яти українських та міжнародних конференціях.

Публікації. Результати дисертації відображені в 3 статтях у провідних міжнародних фахових журналах та 5 тезах доповідей на конференціях.

Структура та обсяг роботи. Дисертація викладена на 133 сторінках і складається з вступу, 4 розділів, висновків, переліку використаних джерел (204 найменування), містить 30 рисунків, 44 схеми та 4 таблиці.

Перший розділ (літературний огляд) присвячено аналізу відомих з літературних джерел прикладів [2+2] та [3+2] циклоприєднання алкеніл- та алкінілборонатів.

У другому розділі розглядається синтез піролідин-3-іл боронатів шляхом реакції [3+2] циклоприєднання (полі)заміщених вінілборонатів з синтетичним еквівалентом азометинового іліду.

У третьому розділі розглядається реакційна здатність алкінілборонатів у аналогічній реакції. Показано шлях оптимізації умов процесу з метою селективного проходження моно- або біс- циклоприєднання із утворенням Δ^3 -піроліно- або 3,7-дізабіцикло[3.3.0]октанборонатів, відповідно.

У четвертому розділі описана фотохімічна реакція [2+2] циклоприєднання алкінілборонатів та похідних малеїніміду. Крім синтетичної частини, опрацьовано механістичні особливості процесу та описано синтез і аналіз аналогу лікарського засобу.

РОЗДІЛ 1. СИНТЕЗ ТА ВИКОРИСТАННЯ ОРГАНІЧНИХ ПОХІДНИХ БОРОНОВОЇ КИСЛОТИ (ЛІТЕРАТУРНИЙ ОГЛЯД)

1.1. Органоборонати та їх місце в сучасній органічній хімії

Борорганічні реагенти були і залишаються синонімом досягнень органічної хімії уже понад півстоліття і продовжують знаходити широке застосування у сучасних академічних дослідженнях та промислових виробництвах.¹ З моменту їх першого використання в органічному синтезі понад 70 років тому² сфера застосування цих реагентів уже давно вийшла за рамки виключно академічного органічного синтезу. Така популярність органоборонатів пояснюється не лише багатограним профілем їх реакційної здатності, але й нетоксичною природою цих сполук та відмінною толерантністю досліджених перетворень до інших функціональних груп – характеристиками, які часто не спостерігаються у інших членів сімейства металоорганічних сполук, такі як магнійорганічні або цинкорганічні реагенти.³ Такі класичні реакції, як гідроборування⁴ та крос-сполучення Сузукі^{5,6} (за розробку яких свого часу було присуджено дві Нобелівські премії) досі регулярно практикуються в усьому хімічному співтоваристві. Варто відзначити, що хоча ці базові в бороорганічній хімії реакції і витримали випробування часом, постійно зростаючі вимоги до ефективності хімічних перетворень та варіативності їх застосувань спонукають до пошуку нових ідей у використанні цих реагентів.

Відповіддю на цей виклик стала лавина робіт, присвячених новітнім методам використання та модифікації органоборонатів (Рисунок 1.1). Починаючи із розробки нових варіацій захисних груп на атомі Бору (що врешті респіт призвело до розробки напівавтоматичних методів послідовної модифікації поліфункціональних сполук)⁷⁻¹⁰ та нових каталізаторів цього перетворення (Нікелю,^{11,12} Кобальту,¹³ Феруму¹⁴ та Родію¹⁵) і до появи некласичних

електрофільних партнерів у метал-каталізованих крос-сполученнях, таких як аміди^{16,17} або C–H фрагмент у ароматичних сполуках.¹⁸ Також значного розвитку набула альтернативна до Паладій-каталізованого амінування Бухвальда-Хартвіга реакція Чена-Лема,^{19–23} основними перевагами якої є набагато м'якші умови перетворення та використання комерційно більш доступних каталізаторів на основі Купруму.

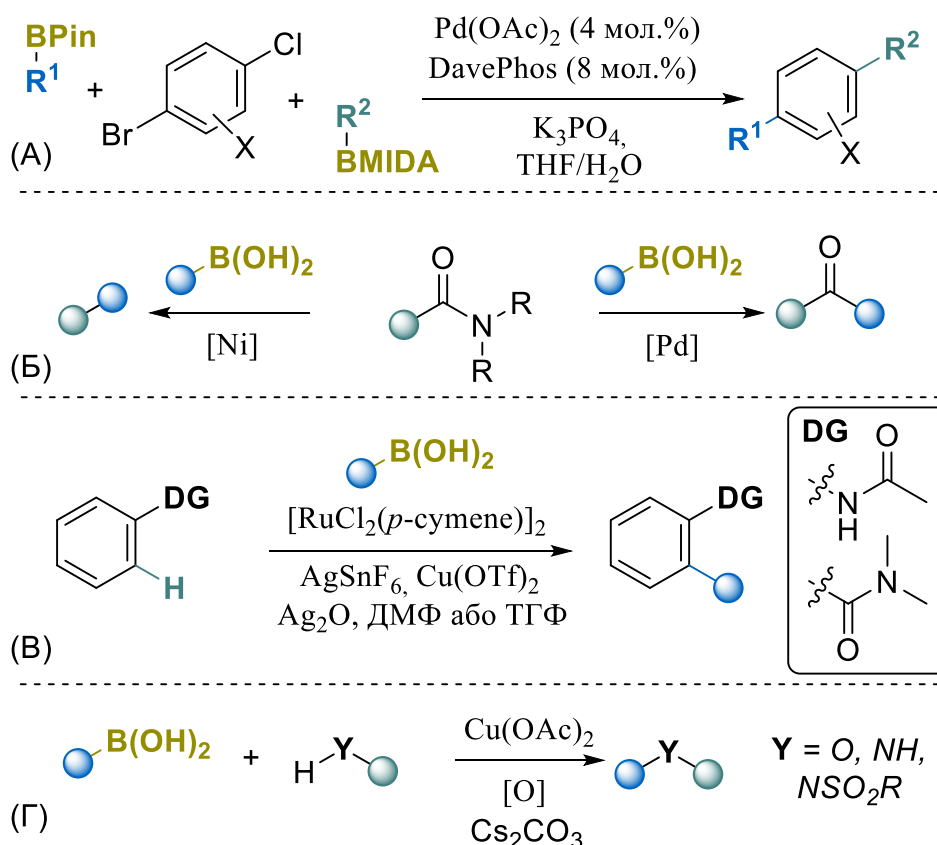


Рисунок 1.1 Новітні сфери застосування органоборонатів. (А) Селективні перетворення у напівавтоматичному паралельному синтезі. (Б) Використання неklasичних електрофільних партнерів реакції крос-сполучення. (В) C–H активація. (Г) Реакція Чена-Лема.

З підвищенням доступності джерел монохроматичного випромінювання та відповідних фотокаталізаторів відбувся сплеск цікавості до радикальної хімії органоборонатів. В цьому контексті важко не згадати роботи групи Моландера, присвячених дослідженню генеруванню алкільних радикалів фотохімічним

способом (Схема 1.1).^{24–27} Саме ці роботи відкрили трифлуороборатні солі як ефективне та зручне у використанні джерело відповідних радикалів, що надалі було розвинено і застосовано в електрохімічних аналогах такого типу реакцій.^{28–30}

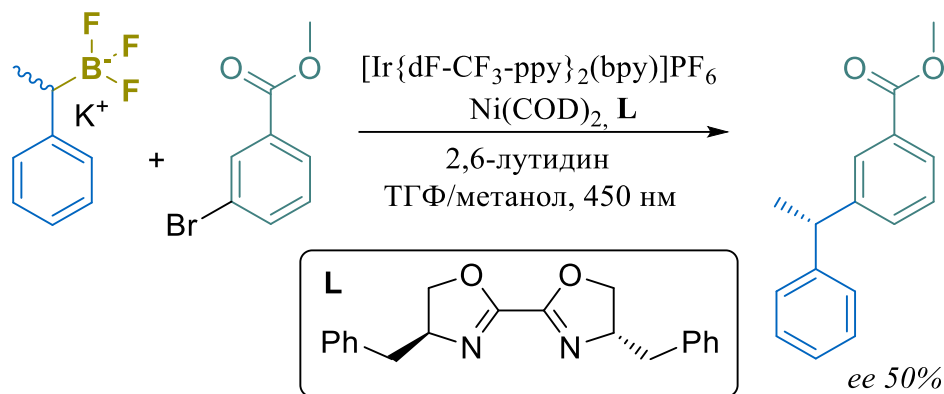


Схема 1.1 Репрезентативний приклад фото-редокс крос-сполучення у енантіоселективному варіанті.

Ще однією надзвичайно корисною властивістю органоборонатів є їх схильність до 1,2-металатного перегрупування.^{1,31,32} Користуючись цим фактом, була розроблена плеяда перетворень – від уже ставших класичними реакцій окиснення^{33,34} та амінування^{35–38} через неймовірно популярну у синтезі природних сполук реакцію гомологізації Матесона³⁹ до сучасних некаталітичних модифікацій $C_{sp^3}-C_{sp^2}$ крос-сполучення типу Цвейфеля-Агарвала (Рисунок 1.2)^{40,41} З моменту перших публікацій, присвячених синтезу та дослідженню властивостей органоборонатів, основна увага була приділена похідним ароматичних сполук – бензену, піридину та іншим гетероциклічним системам. Тим не менш, останні кілька років спостерігається значний приріст кількості публікацій про їх насичені (гетеро)аліфатичні аналоги.^{31,42–45} У поєднанні з новими синтетичними методами, згаданими вище, такі сполуки (що мають також розповсюджену загальну назву *будівельні блоки*) дозволяють вводити майже будь-який (гетеро)аліфатичний фрагмент у складну органічну молекулу.^{31,46}

Із зростаючим інтересом до насичених або частково насичених гетероциклічних систем у розробці новітніх лікарських засобів,⁴⁷⁻⁵² їх відповідні борні похідні стають все більш затребуваними (Рисунок 1.3).

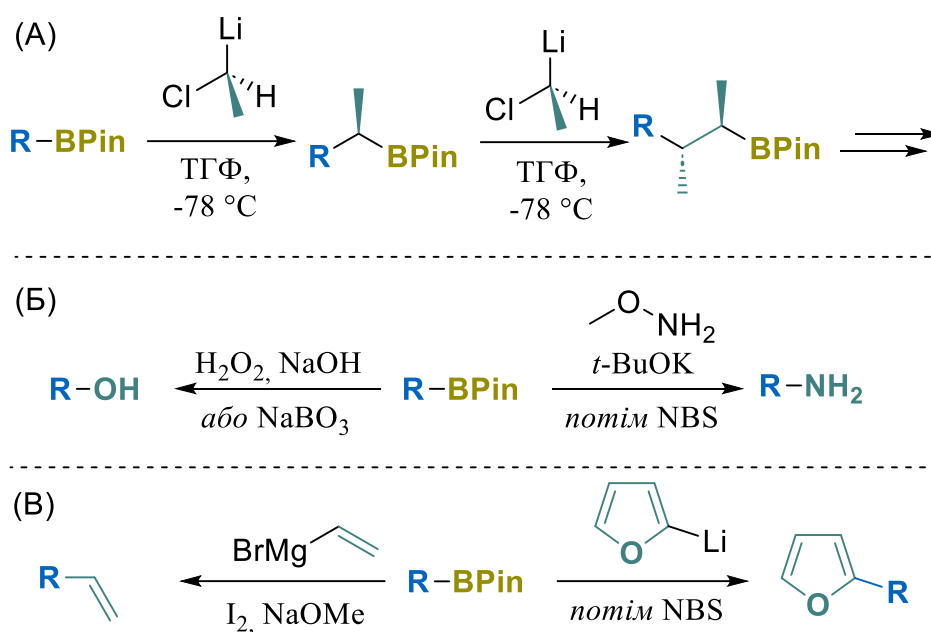


Рисунок 1.2 Реакції, що базуються на 1,2-металатному перегрупуванні. (А) Реакція Матесона. (Б) Окиснення та амінування. (В) Реакції Цвейфеля (зліва) та модифікація Агарвала (справа).

Деякі з них (наприклад, похідні дигідропірану або тетрагідропіридину) вже продемонстрували свою широку корисність як будівельних блоків для реакцій утворення зв'язків С-С і С-гетероатом в синтезі лікарських засобів.^{42,49,53} Інші (наприклад, 2-борильовані піролідини)⁵⁴ стали частиною біологічно активних сполук і навіть самих ліків.

Водночас багато насичених (гетеро)циклічних боронових похідних залишаються маловивченими, як, наприклад, у випадку з 3-борильованими піролідинами та їх біциклічними чи мононенасиченими аналогами. Цей факт може бути значною мірою пов'язаний з їх обмеженою синтетичною доступністю, про що піде мова далі.

Серед багатьох можливих підходів до насичених (гетеро)циклів, що містять борвмісну частину, циклоприєднання є особливо перспективною стратегією.

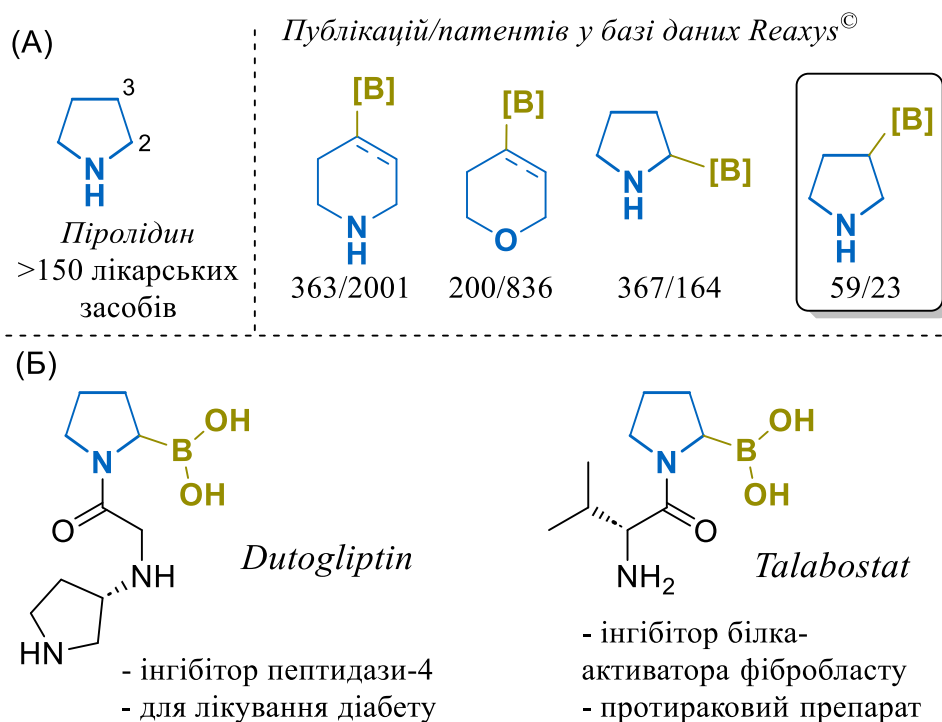


Рисунок 1.3 (А) Розповсюдженість Нітроген-вмісного насиченого гетероциклу піролідину серед лікарських засобів (зліва) та відомі боронатні похідні насичених або частково ненасичених гетероциклів (справа). (Б) Приклади борвмісних лікарських засобів на основі піролідину.

Як відомо, реакції циклоприєднання відрізняються від багатьох інших класів органічних перетворень своєю простотою у експериментальному плані, невибагливістю до якості субстратів та часто не вимагають малодоступних каталізаторів.⁵⁵

Дійсно, для ненасичених боронатів реакції циклоприєднання відомі ледь чи не з моменту перших повідомлень про дослідження органоборонатів. Останніми роками була опублікована суттєва кількість робіт, присвячена синтезу циклопропілборонатів шляхом [2+1] циклоприєднання.^{56–60} Велика кількість публікацій, присвячена використанню стабілізованих ілідів дозволила

визначити оптимальні умови для синтезу відповідних п'ятичленних ароматичних або частково ненасичених боронатів (про що піде мова далі). Крім того, відома неймовірна кількість робіт по [4+2] циклоприєднанню ненасичених боронатів, яка співпала у часі з черговою хвилею популярності дослідження реакції Дільса – Альдера.^{61–66} Надзвичайний інтерес до такого виду перетворень похідних органоборонатів, а також здобутки органічної хімії на ниві циклоприєднань цих сполук було окреслено у багатьох оглядах^{31, 42, 46, 67–69}

Тим не менш, ряд синтетичних задач (зокрема, синтез частково ненасичених малих циклів або синтез релевантних для медичної хімії похідних піролідину) все ще залишається малодослідженим. Саме цій сфері органічної хімії та хімії органоборонатів присвячена дана дисертаційна робота.

1.2. [2+2] Циклоприєднання

На сьогоднішній день немає жодних сумнівів, що основним методом синтезу циклобутану та його похідних є фото- або металокаталізоване [2+2] циклоприєднання.⁷⁰ Незважаючи на наявність потужного арсеналу розроблених методів такого циклоприєднання, синтез боровмісних циклобутанів та їх ненасичених аналогів – циклобутенів за такою стратегією є очевидно малодослідженим.

Піонерською роботою у цій галузі можна вважати дослідження термічного [2+2] циклоприєднання алкенілборонатів **1.1** до дифенілкетену (Схема 1.2).⁷¹ Однак, такий підхід відрізнявся не лише низьким виходом цільової сполуки **1.2** (26%), але і жорсткими умовами реакції та низькою швидкістю процесу (110 °C впродовж 360 годин) .

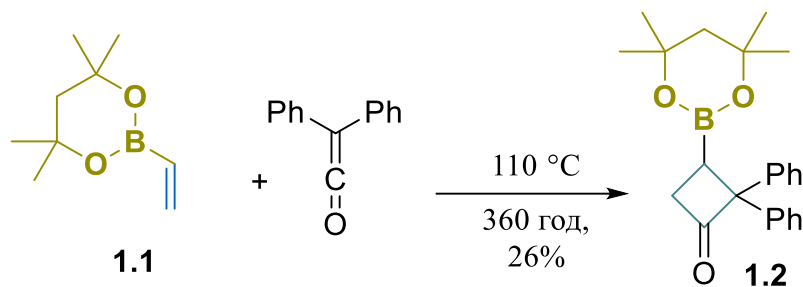


Схема 1.2 Термічна реакція циклоприєднання вінілборонату **1.1** з дифенілкетеном.

Певною модифікацією цього методу є циклоприєднання, каталізоване кислотами Льюїса. Так, застосування EtAlCl_2 у якості промотора дозволило значно знизити температуру та час проходження реакції, і водночас – значно підвищити вихід бажаного продукту **1.3** (Схема 1.3).⁷²

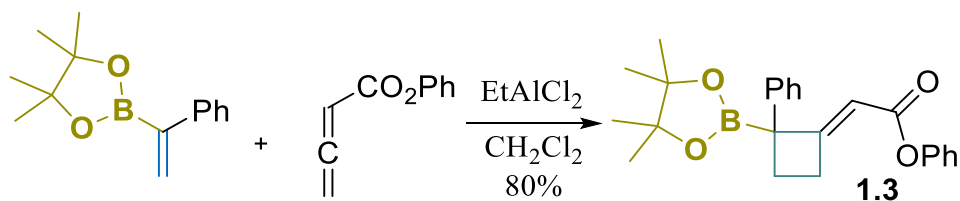


Схема 1.3 Каталізована кислотою Льюїса реакція циклоприєднання.

Наступним кроком у вивченні синтезу циклобутилборонатів можна вважати перехід до фотохімічних перетворень.

Перш за все, опромінення суміші алкенілборонатів **1.4** та циклопентен-2-ону **1.5** за допомогою ртутної лампи низького тиску дозволило отримати продукт **1.6** у вигляді суміші діастереомерів одного регіоізомеру (також може бути описано як продукт циклоприєднання «голова-голова», Схема 1.5).⁷³ Така вибірковість не є особливістю виключно боровмісних субстратів і може бути пояснена розподілом електронної густини на спряженій системі α,β -ненасиченої карбонільної сполуки. Крім того, було показано що утворення продукту відбувається через бірадикальний механізм, що також узгоджується із класичними поглядами на реакцію фотохімічного [2+2] циклоприєднання.

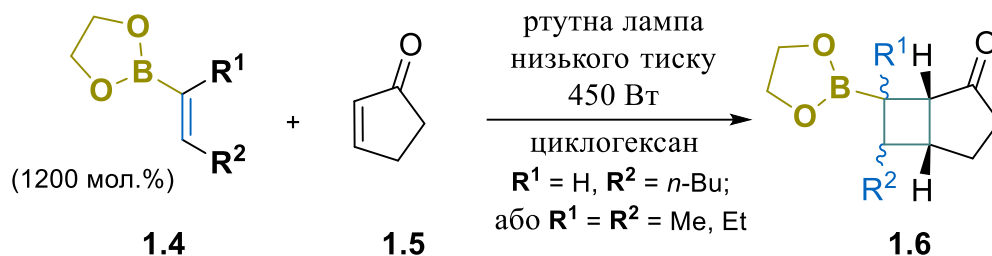


Схема 1.4 Фотохімічний підхід до синтезу боровмісних циклобутанів **1.6**.

Застосування фотосенсибілізаторів дозволило значно покращити як енергоефективність даної реакції (тепер уже достатньо було використовувати лампи потужністю 100 Вт, які є набагато більш комерційно доступними), так і досягти значної економії вихідних сполук – реакція алкенілборонатів **1.7** з малеїнімідом **1.8** проходила у еквімолярному співвідношенні речовин (Схема 1.5).⁶⁸ У роботі було продемонстровано застосування широкого спектру моно- та дизаміщених боронатів, що дозволило отримати велику кількість похідних 3-азабіцикло[3.2.0]гептанового ряду **1.9/1.9'** відносно нескладним шляхом.

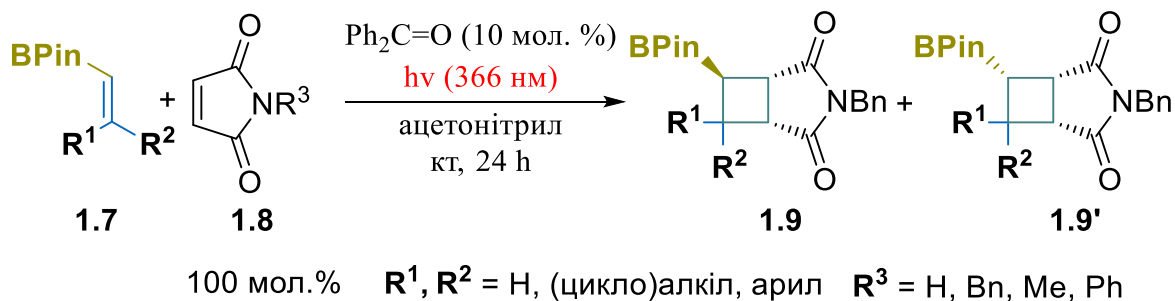


Схема 1.5 Оптимізація умов та розширення кола субстратів у фотохімічному [2+2] циклоприєднанні алкенілборонатів **1.7**.

Проведення реакції у внутрішньомолекулярному варіанті дозволило дещо розширити сферу застосовуваних алкенів до похідних стиролу. Так, було продемонстровано можливість проходження синтезу чотиричленного кільця при опроміненні ізольованого дієну **1.10** видимим світлом (450 нм) у присутності відповідного металокаталізатора з утворенням біциклічного боронату **1.11** (Схема 1.6). Крім того, вивчення механізму показало, що

фактично реакція розпочинається із збудження спряженого подвійного зв'язку стиренового фрагменту, тоді як вінілборонат є індиферентним до фотозбудження.⁷⁴

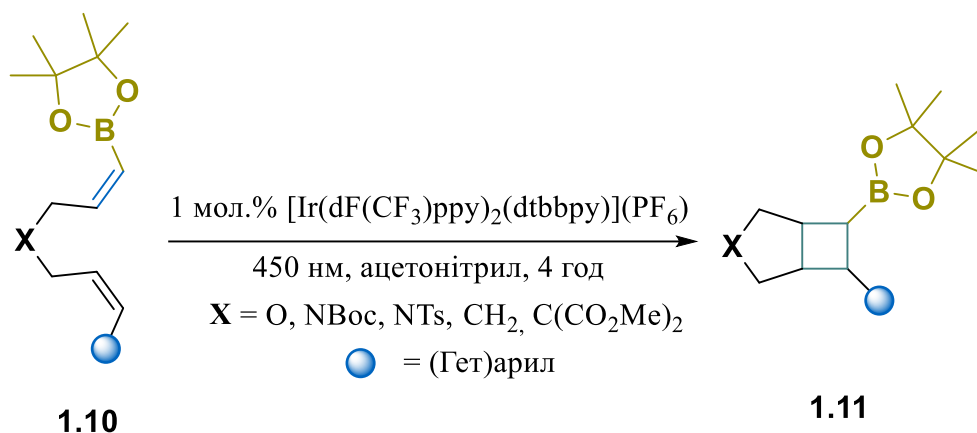


Схема 1.6 Використання видимого світла для внутрішньомолекулярної циклізації вінілборонатів.

Зміна положення подвійних зв'язків на екзоциклічні (сполука **1.12**) дозволила отримати похідні біцикло[2.1.1]гексану **1.13** з мінімальними модифікаціями вищевказаної методики (Схема 1.7).⁷⁵ Знову ж таки, було показано що саме стирольний фрагмент є початковою точкою даної реакції, тоді як вінільний (вінілборонатний, зокрема) лише «підхоплює» активований фрагмент.

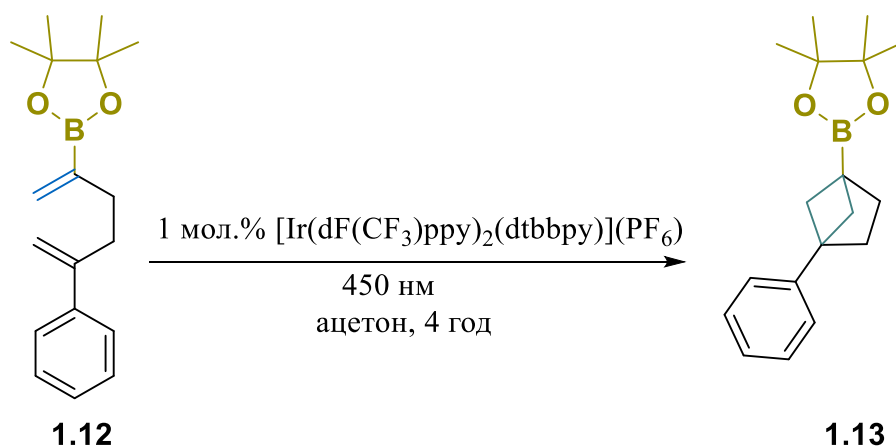


Схема 1.7 Синтез похідних біцикло[2.1.1]гексану **1.13**.

Тим не менш, вказані результати демонструють очевидний недолік фотохімічного синтезу циклобутанів – суттєву залежність результату перетворення від партнерів реакції. Так, однією із ключових вимог для ефективного перебігу такого процесу є низьке значення енергії збудженого стану S_1 (а отже, значна електродефіцитність подвійних зв'язків) та неможливість дисипації енергії збудження шляхом безвипромінювальних переходів (а отже, значна структурна жорсткість) одного із субстратів. Як показали попередні результати, акцепторні властивості боронатів як замісників є недостатніми для потрібного значення S_1 , тому первинному збудженню фотонами піддається, як правило, другий партнер цієї реакції. Однак, розроблений у групі Брауна оригінальний підхід дозволив значно розширити сферу застосування цієї реакції шляхом розробки методу збудження подвійного зв'язку вінілборонату **1.14**. Ключем до розвитку цього методу стала розробка концепції «тимчасової координації» (Temporary Coordination), згідно з якою відбувається утворення проміжного комплексу алілового спирту **1.15** з фрагментом ВРin (Схема 1.8).^{76,77} Це дозволяє зафіксувати проміжний бірадикал, не даючи йому втратити енергію фотозбудження непродуктивним шляхом. Такий підхід не тільки дозволив зменшити вимоги до замісників у субстратах, але також забезпечує високий рівень стерео та регіоконтролю у продуктах реакції **1.16**.

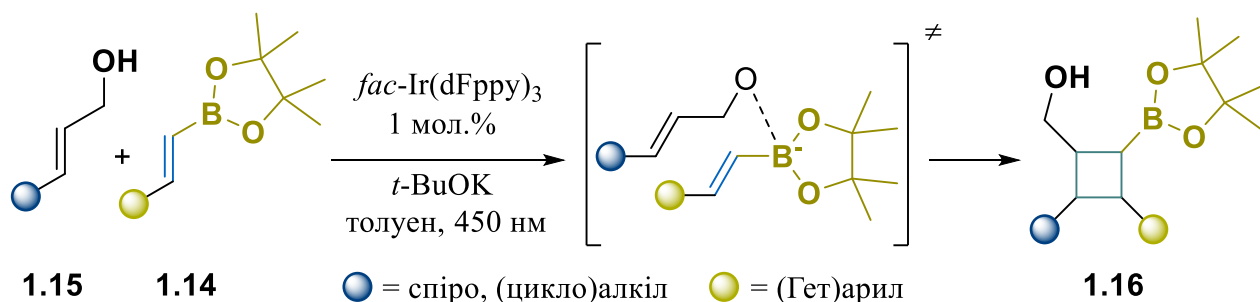


Схема 1.8 Розширення кола субстратів для фотохімічного синтезу циклобутилборонатів шляхом впровадження концепції «тимчасової координації».

Крім розробки менш вимогливих до природи субстрату методів синтезу циклобутилборонатів, було також приділено увагу енантіосективному міжмолекулярному [2+2] циклоприєднанню. У єдиній на даній момент публікації в цій сфері в якості вихідних сполук застосовували найпростіший вінілборонат **1.17** та ізохінолон **1.18**.⁷⁸ Хіральною індукцією та одночасно фотосенсибілізатором даного перетворення виступала сполука **1.19**, яка з одного боку за рахунок водневих зв'язків формувала хіральний комплекс з **1.18**, а з іншого мала прийнятні значення енергії та часу життя триплетного стану T₁. Таким чином, опромінення реакційної суміші при 300 нм протягом 2 годин дозволило синтезувати циклобутилборонат **1.20** з виходом 86% та *ee* 98% (Схема 1.9).

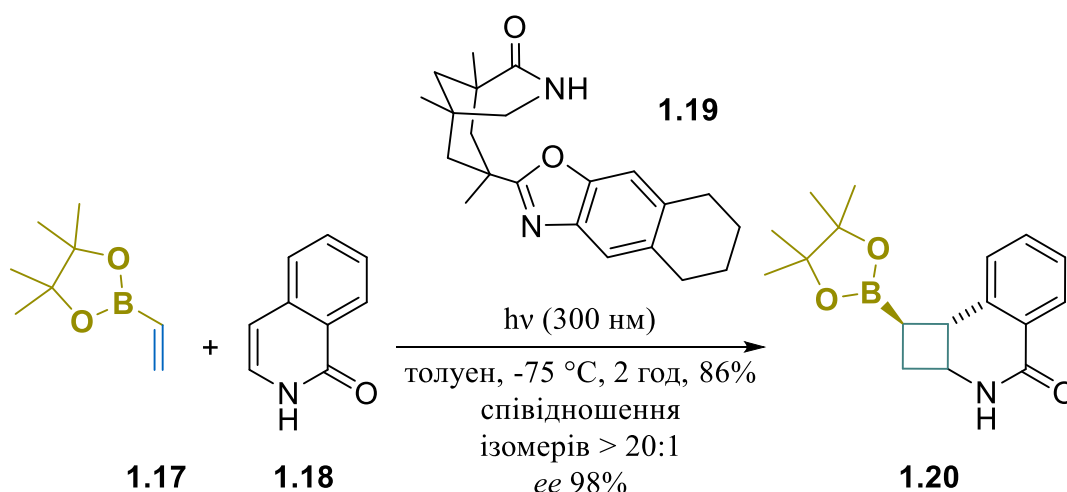


Схема 1.9 Енантіоселективний варіант синтезу циклобутилборонатів **1.20**.

Нарешті, дещо за рамками даного дослідження, але все одно вартий уваги приклад циклоприєднання – при опроміненні жорстким УФ суміші бензофенону та алкенілборонату **1.21** у бензені спостерігалось утворення відповідного оксетану **1.22** (Схема 1.10).^{79,80} Варто відмітити суттєвий вплив виду захисної групи боронової кислоти на продукт реакції – так, застосування МДА-боронатів завершувалось утворенням третинних спиртів без замикання відповідного оксетанового циклу.

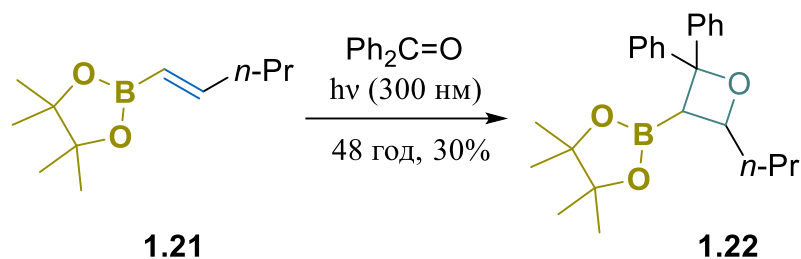


Схема 1.10 Реакція Патерно – Бюхі.

1.3.[3+2] Циклоприєднання

Грунтовний аналіз літературних даних щодо [3+2] циклоприєднання алкенілборонатів було здійснено Больце в огляді, опублікованому в 2005 році.⁸¹ Аналогічна робота для алкінілборонатів, однак з меншим охопленням літературних даних була представлена Панда у 2021 році.⁶⁹ В даному розділі основна увага буде приділена ключовим роботам по [3+2] циклоприєднанню алкеніл- та алкінілборонатів, а також розробкам, опублікованим у проміжку 2005-2023 р.р.

1.3.1. Застосування нітрилоксидів

Перший приклад реакції [3+2] циклоприєднання алкенілборонатів було опубліковано в 1966 році на прикладі їх взаємодії зі стабільними за нормальних умов ароматичними нітрилоксидами **1.23** (Схема 1.11).⁸² Використання єдиних на той момент доступних нециклічних бутилових естерів вінілборної кислоти **1.24** призводило до швидкого гідролізу продуктів реакції до відповідних боронових кислот, а ароматизація проміжних ізоксазолінів до ізоксазолів **1.25** відбувалася самочинно шляхом окиснення киснем повітря.

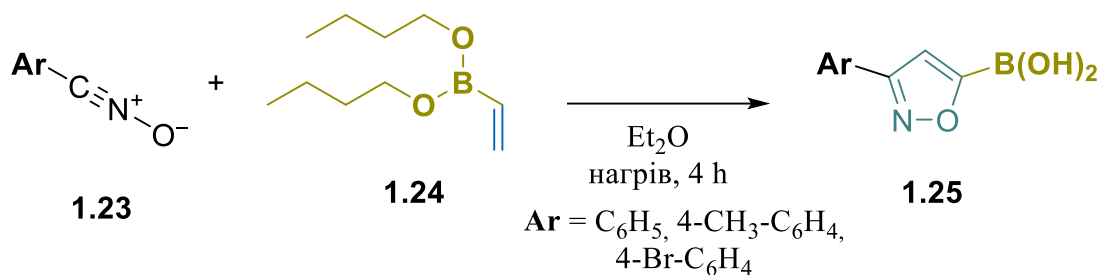


Схема 1.11 Перші приклади реакції [3+2] циклоприєднання алкенілборонатів з нітрилоксидом.

В подальшому цей підхід було поширено на більш стабільні пінаколові естери вінілборонатів, що дозволило виділити неокиснений продукт циклоприєднання **1.26** та значно підвищити виходи реакції (Рисунок 1.4). Крім того, використання синтетичних еквівалентів нітрилоксидів (а саме, хлоридів гідроксамових кислот або нітроалканів у присутності органічної основи) значно розширило сферу застосування даного підходу.^{83,84}

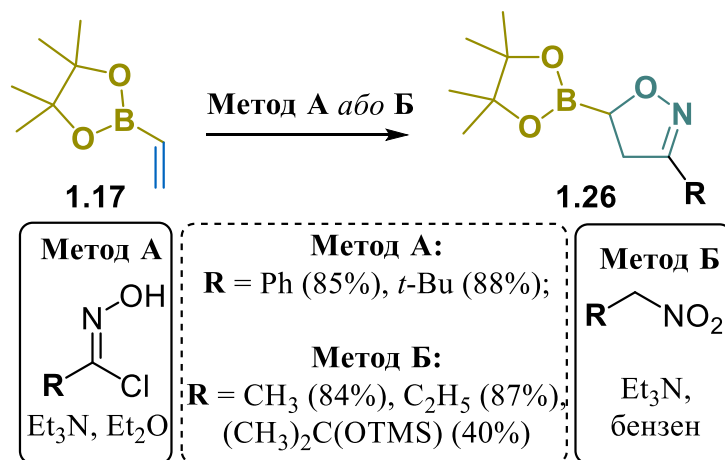


Рисунок 1.4 Застосування синтетичних еквівалентів нітрилоксидів у реакції з алкенілборонатами.

Механістичні особливості реакції циклоприєднання з алкенілборонатами було систематично досліджено групою Карбоні.⁸⁵ Було показано, що у випадку моно- та 1,1-дизаміщених боронатів реакція дозволяла отримати 3,5-заміщені

ізоксазоліни **1.26** або **1.27** без втрати елементоорганічного фрагменту (Схема 1.12).

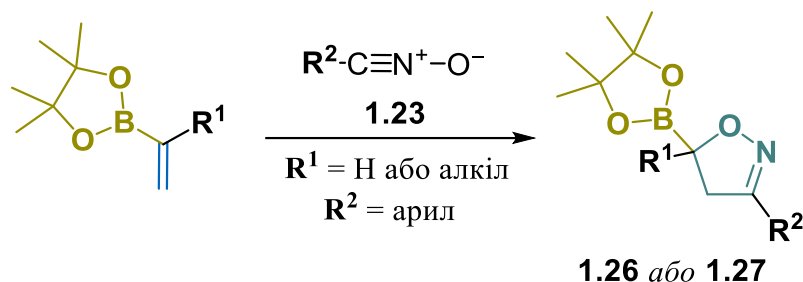


Схема 1.12 Вивчення реакційної здатності 1,1-дизаміщених боронатів.

В той же час, з 1,2-дизаміщених боронатів **1.28** було отримано циклоадукти **1.29**, які не містять боровмісний замісник. В цьому разі ймовірно відбувається швидка 1,3-міграція захищеного боронатного фрагменту на атом Нітрогену із подальшим елімуванням борату (Схема 1.13). Також в роботі продемонстровано приклад одної із основних реакцій органоборної хімії – окиснення боронатного фрагменту до відповідного спирту **1.30**.⁸⁴.

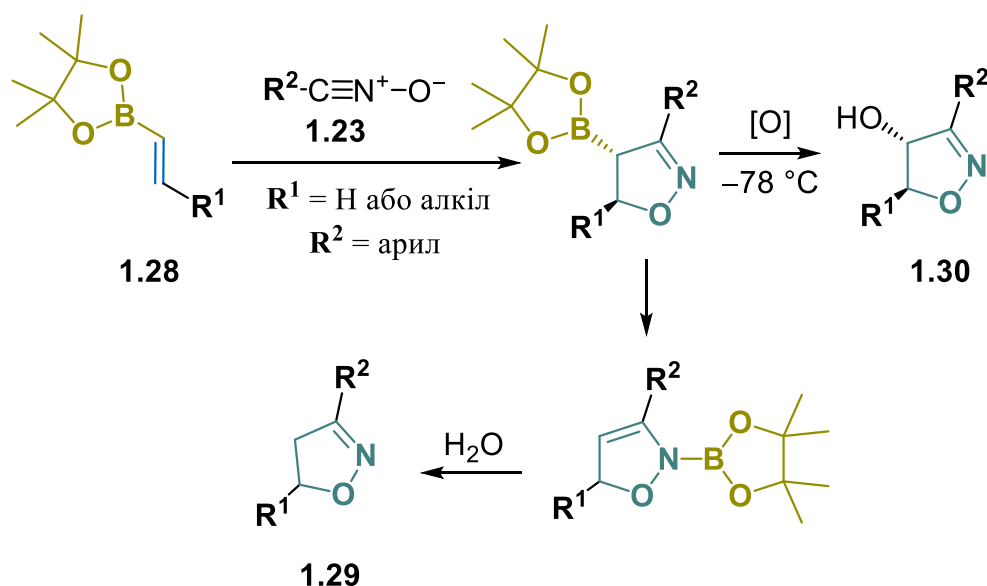


Схема 1.13 Вивчення реакційної здатності 1,2-дизаміщених боронатів.

Для енантіоселективного синтезу боровмісних ізоксазолінів або їх похідних було проведено ряд спроб із використанням як хіральних похідних у бічному ланцюзі,⁸⁶ так і хіральних діолів у якості захисної групи боронатного фрагменту.⁸⁷ Серед усіх методів найкращі результати було продемонстровано для похідних камфорсульфатаму **1.31**^{88,89} – послідовність циклоприєднання-окиснення дозволила синтезувати ізоксазоліни **1.32** та **1.33** у вигляді окремих регіо- та діастереомерів з виходами 67–93% (Схема 1.14).^{88,90}

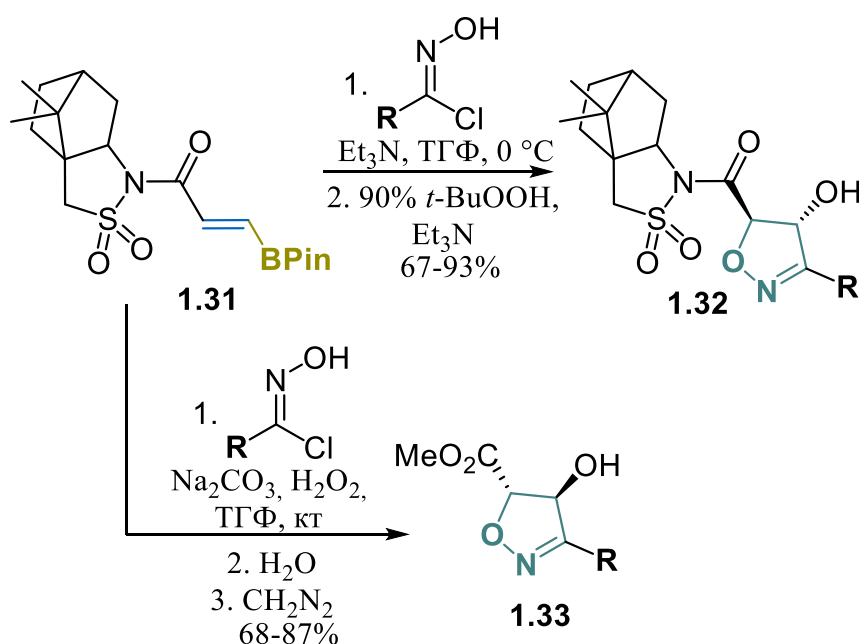
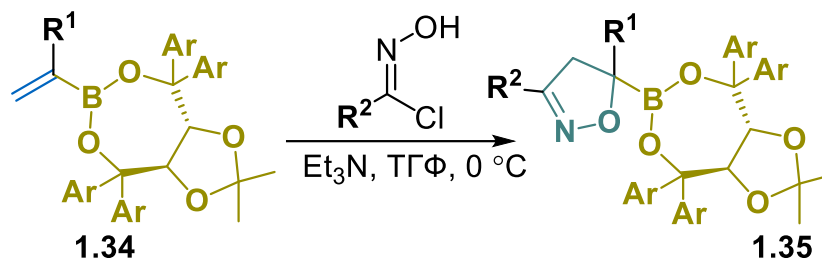


Схема 1.14 Використання хіральних замісників бічного ланцюга у якості індукторів.

Серед хіральнозахисених похідних борної кислоти можна виділити TADDOL-естери вінілборонатів **1.34** (Схема 1.15), що при реакції з нітрилоксидами продукували ізоксазоліни **1.35** з гарними виходами та помірною діастереоселективністю (до 8:1 *dr*).⁸⁶



$\text{Ar} = \text{Ph, 1- or 2-нафтил.}; \text{R}^2 = t\text{-Bu, Ph}$
 $\text{R}^1 = \text{H, } dr \text{ 2:1 до 3:1}; \text{R}^1 = \text{Me, } dr \text{ 8:1}; \text{R}^1 = \text{Ph, } dr \text{ 5:1}$

Схема 1.15 Хіральні похідні боронової кислоти у якості індукторів хіральності.

Також заслуговує уваги хіральний вініл-діоксаборонін **1.36** (хіральний аналог МІДА-боронату) – при [3+2] циклоприєднанні **1.36** до бензонітрилоксида ізоксазоліни **1.37** утворювались з помірним виходом (43–64%) та *ee* більш ніж 61% (Схема 1.16).⁹¹

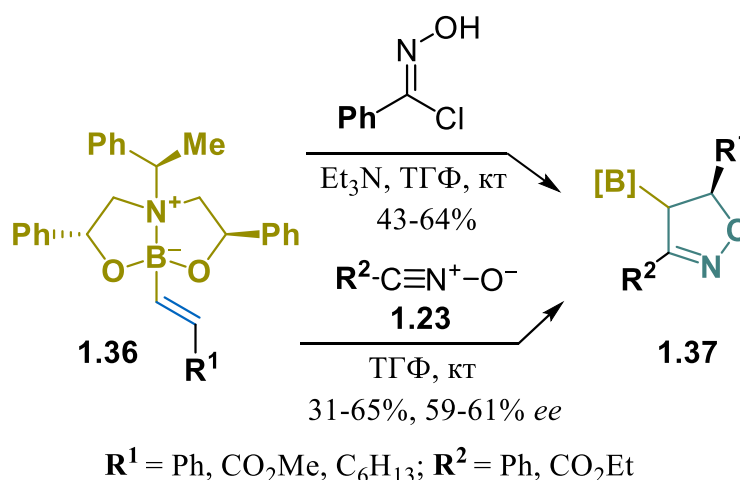


Схема 1.16 Хіральні аналоги МІДА-боронатів у синтезі ізоксазолінів **1.37**.

Алкінілборонати також беруть участь у 1,3-диполярних реакціях циклоприєднання з нітрилоксидами з утворенням відносно стабільних ізоксазолборонових естерів.^{92–95} Було показано, що загальні тенденції у регіоселективності цього процесу загалом співпадають із загальновідомими для перетворень нітрилоксидів та їх синтетичних еквівалентів. Так, у той час як незаміщений етиніл боронат **1.38a** селективно реагує з утворенням ізоксазоліл-

5-боронового естеру **1.39a** (Схема 1.17), введення будь-якого замісника у вихідний алкін змінює полярність потрійного зв'язку, і, відповідно призводить до зміни (однак не завжди повної!) утвореного регіоізомеру на **1.39b**.^{92,93} Крім того, було показано, що варіація замісників вихідного нітрилоксида також має вплив на розподіл регіоізомерів у суміші продуктів.

На відміну від результатів вищеописаної роботи, у наступній було показано, що у випадку застосування алкініл МІДА-боронату **1.40** спостерігається утворення виключно ізоксазоліл-5-боронатів **1.41** незалежно від замісників у прекурсорі нітрилоксида (Схема 1.18).⁹⁶

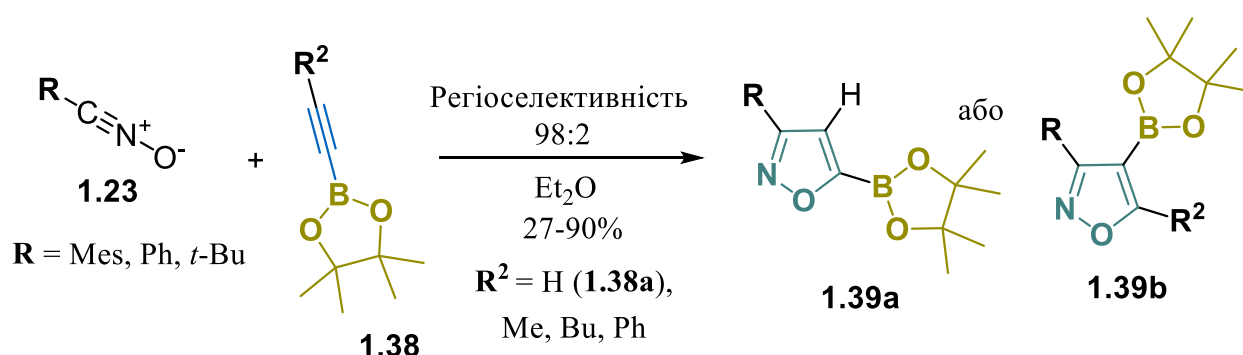


Схема 1.17 Приклади застосування алкінілборонатів **1.38** у реакції з нітрилоксидами.

Ряд механістичних експериментів показав, що в даному випадку основною рушійною силою до високої регіоселективності процесу є стеричний фактор – значно більший об'єм МІДА-боронату у порівнянні з відповідним пінаколовим естером не дозволяв відбуватись зближенню реагентів для ефективної реакції з утворенням 4-заміщеного ізомеру. Крім того, було продемонстровано ще одну важливу перевагу МІДА-боронатів перед пінаколатами виключно з практичної точки зору – під час хроматографічної очистки не відбувалось жодних втрат продукту через гідроліз до відповідної борної кислоти, що свою чергу часто зустрічається для пінаколатів.

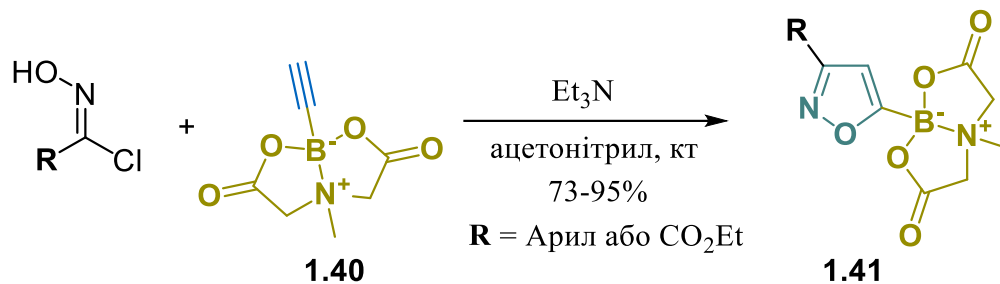


Схема 1.18 МІДА-боронати як альтернатива для регіоселективного синтезу ізоксазолілборонатів **1.41**.

1.3.2. Застосування діазоалканів

Циклоприєднання алкенілборонатів до етилдїазоацетату вперше було описано Вудсом на початку 70-х.⁹⁷ В цій роботі піразолін **1.42** було синтезовано з виходом 50% та високою регіоселективністю (Схема 1.19). Однак, в більш пізніх роботах різних авторів було повідомлено, що циклоприєднання алкенілборонатів до діазоалканів, як правило, супроводжувалось 1,3-перегрупуванням з утворенням нестабільних *N*-боронатних проміжних сполук **1.43**, які швидко зазнавали деборилування та перетворювались у відповідні піразоліни **1.44** або їх похідні.^{85,98,99}

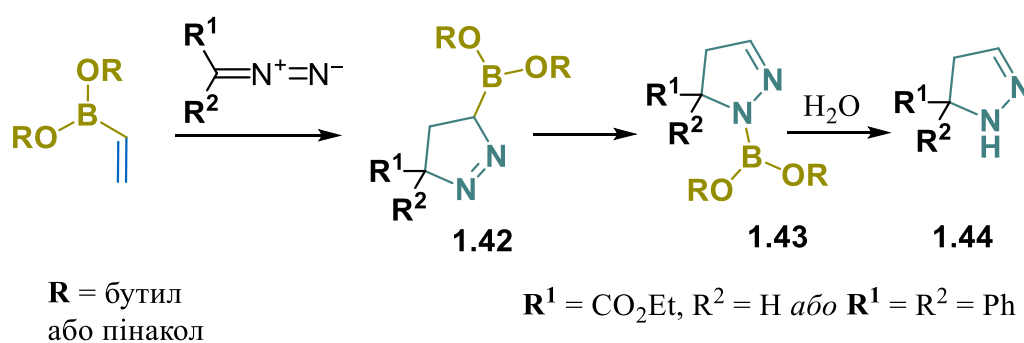


Схема 1.19 Синтез боровмісних піразолінів **1.42** та схема їх подальшого протодеборилування.

1.3.3. Застосування нітронів

Участь нітронів у циклоприєднанні з ненасиченими боронатами є відносно малодослідженим. В переважній більшості робіт, в даному перетворенні спостерігається утворення 4-боровмісних ізоксазолідинів у вигляді суміші дістереомерів.¹⁰⁰ Деяко винятковою є взаємодія алкенілборонатів **1.28** з нітроном **1.45**, регіоселективність якої є характерною для електродефіцитних алкенів (Схема 1.20).¹⁰¹

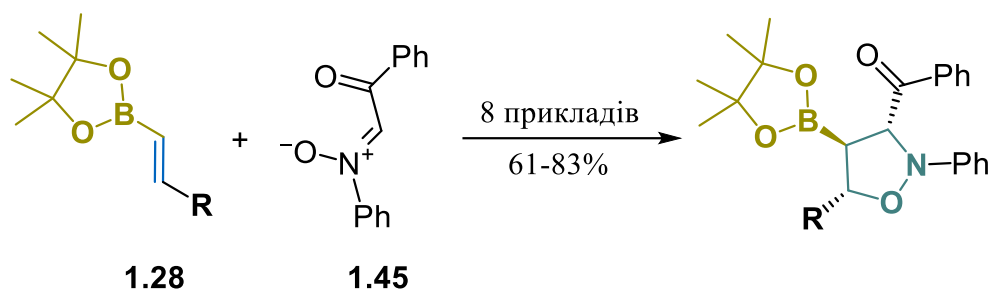


Схема 1.20 Реакція вінілборонатів **1.28** з нітронами **1.45**.

Аналогічно до нітрилоксидів **1.23**, нітрони **1.45** вступають в реакцію циклоприєднання з вініл-діоксабороцином **1.36** за утворенням гідроксиізоксазолідинів **1.46** з відносно невеликими виходами на 2 стадії та помірним енантіомерним надлишком (Схема 1.21).¹⁰²

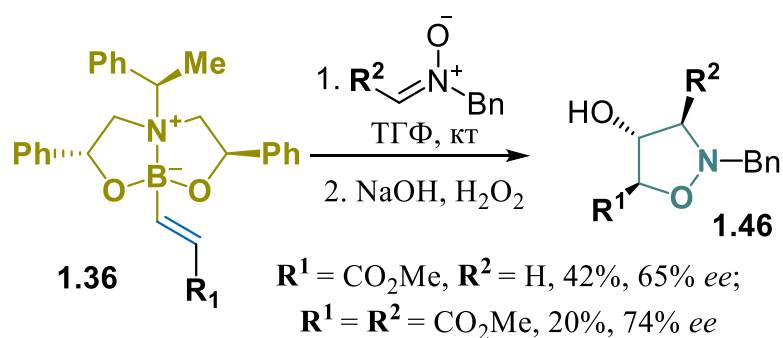


Схема 1.21 Енантіоселективний варіант реакції.

1.3.4. Карбоциклоприєднання

Дещо особливий вид циклоприєднання був представлений Лопезом та співавторами у 2020 році. Використання діазоалкенів **1.47** у поєднанні з каталізатором на основі Ауруму дозволяє генерувати реакційноздатний інтермедіат ілідного типу, що відносно легко реагує з алкенілборонатами **1.28** (Схема 1.22). Продуктом такої взаємодії є високофункціоналізовані циклопентенілборонати **1.48**, причому виходи, регіо- та стереоселективність процесу дозволяють говорити про значний потенціал такого типу перетворень.¹⁰³

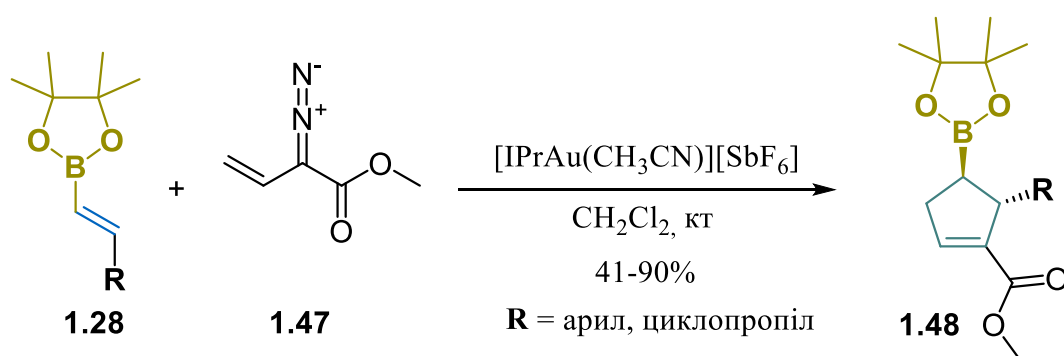


Схема 1.22 Збірка циклопентенового скелету методом [3+2] циклоприєднання.

1.3.5. Застосування азидів

У той час як [3+2] циклоприєднання алкенілборонатів з азидами є фактично невідомим, вивченість реакційної здатності алкінілборонатів у цій реакції важко переоцінити. Так, перша робота, присвячена термічному циклоприєднання ТМС-заміщеного боронату **1.49** з кількома видами азидів (зокрема різноманітними азидами бензильного типу та азидооцтовим естером) показала загалом високу результативність даного процесу як з точки зору виходів цільових продуктів **1.50/1.51** (до 75%), так і регіоселективності циклоприєднання (98:2 для практично всіх досліджуваних об'єктів, Схема 1.23). Крім того, була відмічена важлива особливість, що в подальшому знайде пояснення розрахунковими методами – в той час, як використання неполярних розчинників (толуол, ксилол або мезитилен) сприяло протіканню реакції з

гарними результатами, перехід до полярних (діоксан, нітробензол і ДМФА) погіршував виходи і призводив до утворення значної кількості побічних продуктів.¹⁰⁴

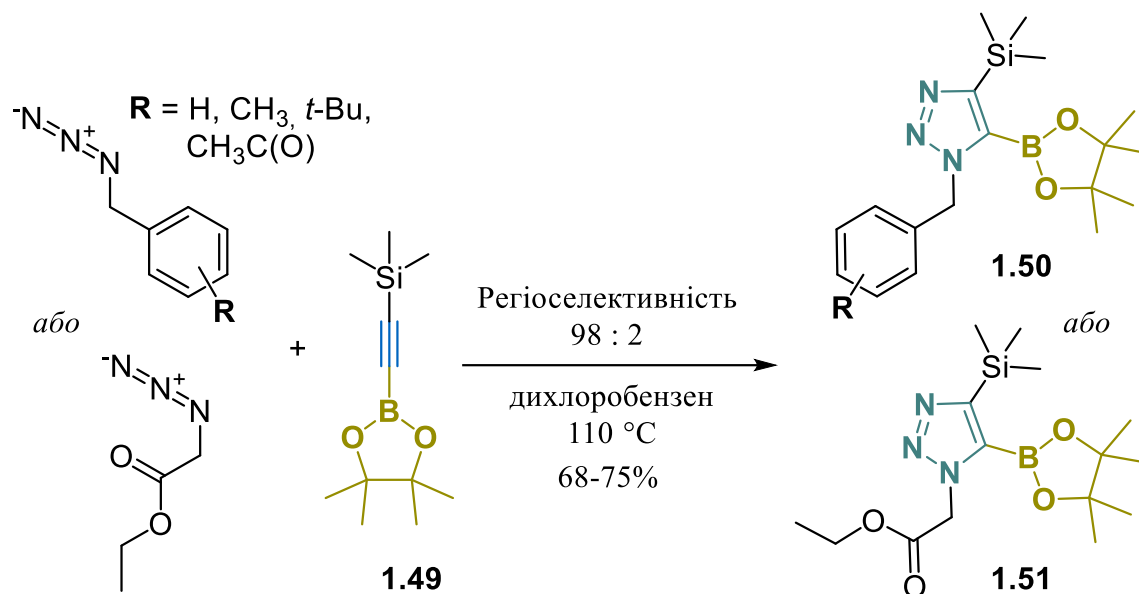


Схема 1.23 Клік-реакція азидів з алкінілборонатом **1.49**.

На жаль, відмінний регіоконтроль реакції виявився прерогативою виключно ТМС-заміщеного алкінілборонату **1.49**. В наступній роботі було показано, що для алкіл- або арилзаміщених алкінів регіоселективність процесу є суттєво нижчою, в більшості випадків утворюється суміш ізомерів 1 : 1 незалежно від природи азиду, хоча і з високими (до 99%) ізольованими виходами (Схема 1.24). З іншого боку, було продемонстровано потенціал цього перетворення у синтезі бібліотек триазолів з використанням стандартних протоколів для збирання малих молекулярних масивів.¹⁰⁵

Важливим етапом розвитку у хімії алкінілборонатів є розробка методів застосування відповідних трифлуороборатних солей із збереженням даної функціональної групи. Поруч із очевидними перевагами такого типу сполук (у переважній більшості випадків трифлуороборати – тверді безбарвні речовини, розчинні у полярних органічних розчинниках та нерозчинні у розчинниках етерного типу, а звідси і простота очистки від органічних продуктів реакцій)

для алкінілборонатів трифлуороборатні солі є найстабільнішими формами серед інших видів боронатів.

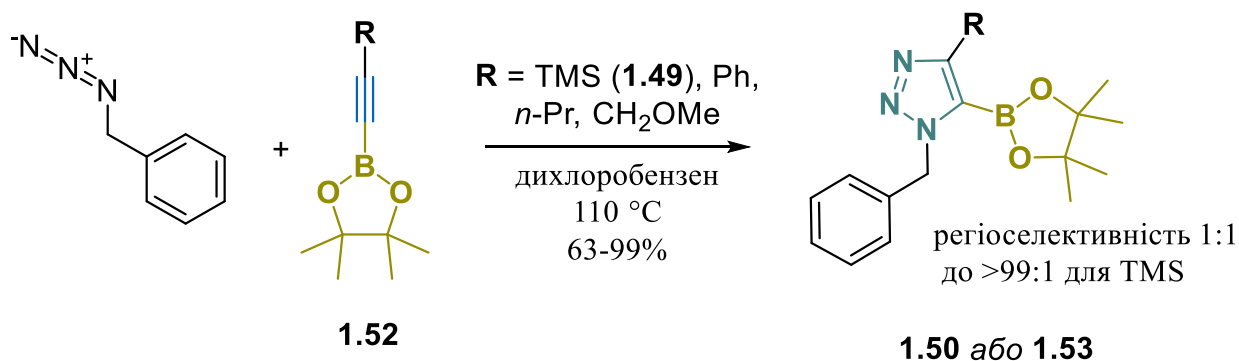


Схема 1.24 Дослідження регіоселективності азид-алкінового кліку для функціоналізованих боронатів.

У наступній роботі було показано, що найпростіший етинілтрифлуороборат **1.54** може виступати у якості диполярофіла у Купрум-каталізованій клік реакції з азидами (CuAAC).¹⁰⁶ У суміші з азидом натрію та органічним електрофілом (алкіл- або арилгалогенідом) відповідні триазоли **1.55** були синтезовані з надзвичайно хорошими виходами (83–96%) та відмінною регіоселективністю (99%) Подальші перетворення показали, що в даному випадку **1.54** є не тільки джерелом відповідних триазолілборонатних похідних, але й може розглядатись як зручний у використанні синтетичний еквівалент ацетилену.¹⁰⁷

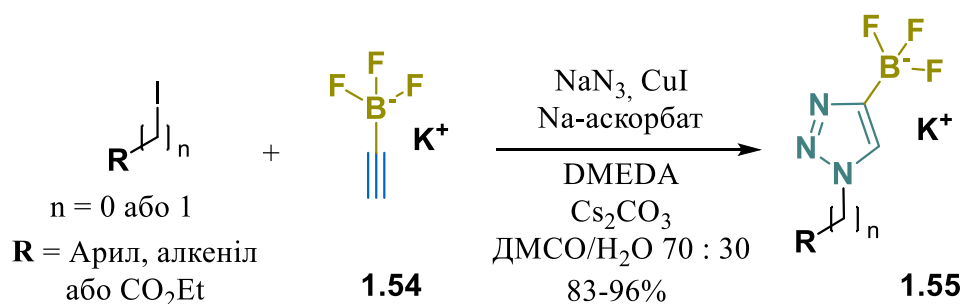


Схема 1.25 Синтез триазолілтрифлуороборатів **1.55**.

Надзвичайно цікавим прикладом циклоприєднання алкінілборонатів з азидами є робота групи Хе, що присвячена BODIPY-подібним похідним органоборонатів (Схема 1.26).¹⁰⁸ В цій роботі представлено першу каталітичну асиметричну дериватизацію Боро-стереогенних сполук **1.56** за допомогою CuAAC реакції з використанням індан-конденсованого бісоксазолінового ліганду з двома великими об'ємними бічними рукавами (також відомого як представника класу BOX лігандів).

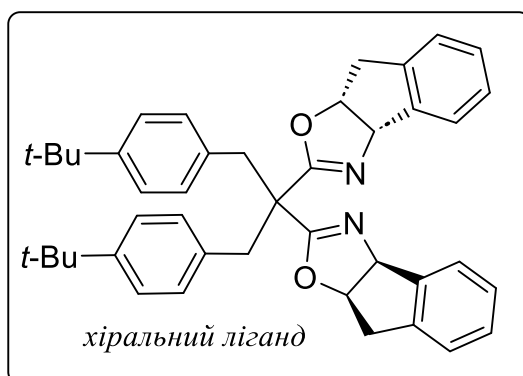
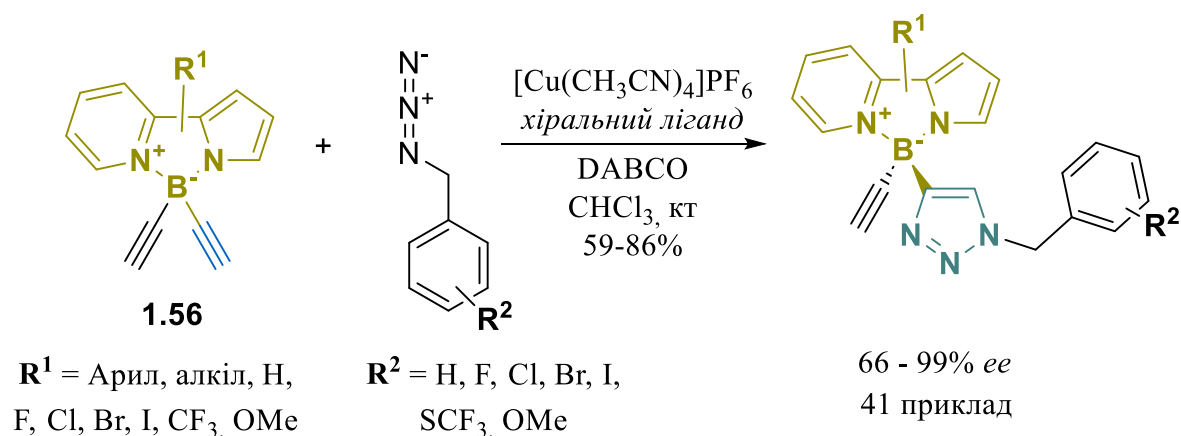


Схема 1.26 Хіральна дериватизація BODIPY-подібних алкінілборонатів **1.56**.

Висока енантіоселективність процесу (в середньому 95% із максимальним значенням у 99%) для різних за своєю природою замісників в обох субстратах підтверджує універсальність методу і може бути в майбутньому використана у найрізноманітніших сферах органічної хімії та матеріалознавства.

1.3.6. Реакція з сиднонами

У наступній роботі було показано, що нагрівання суміші фенілзаміщеного алкінілборонату **1.52a** та *N*-фенілсиднону **1.57a** у мезитилені до кипіння дозволило отримати відповідний піразол **1.58** із хорошим виходом 75% (Схема 1.27); крім того, в реакційній суміші було ідентифіковано лише один регіоізомер. Цікаво, що заміна фенілу у алкінілборонаті на бутил або атом Гідрогену призвела до значно скромніших результатів з точки зору регіоселективності процесу (3 : 2 замість 98 : 2), а використання ТМС-заміщеного алкінілборонату **1.49** призвело до повної інверсії регіоселективності і сполуки **1.59**. В той же час, варіативність замісників на атомі Нітрогену у молекулі сиднону **1.57** мала суттєвий вплив на кінетику досліджуваної реакції.

Так, електронозбагачений *para*-метоксифеніл виявився несприятливим для даного процесу, значно сповільнивши процес утворення продукту, тоді як нітрозаміщений сиднон демонстрував набагато більшу швидкість реакції у порівнянні з базовою молекулою. Автори роботи стверджують, що ці результати можуть свідчити про певні електронодонорні властивості пінаколового естеру борної кислоти у алкінілборонатах, однак такий висновок дещо протирічить всім попереднім уявленням про електронну природу боронатів і очевидно потребує уточнення.^{109,110}

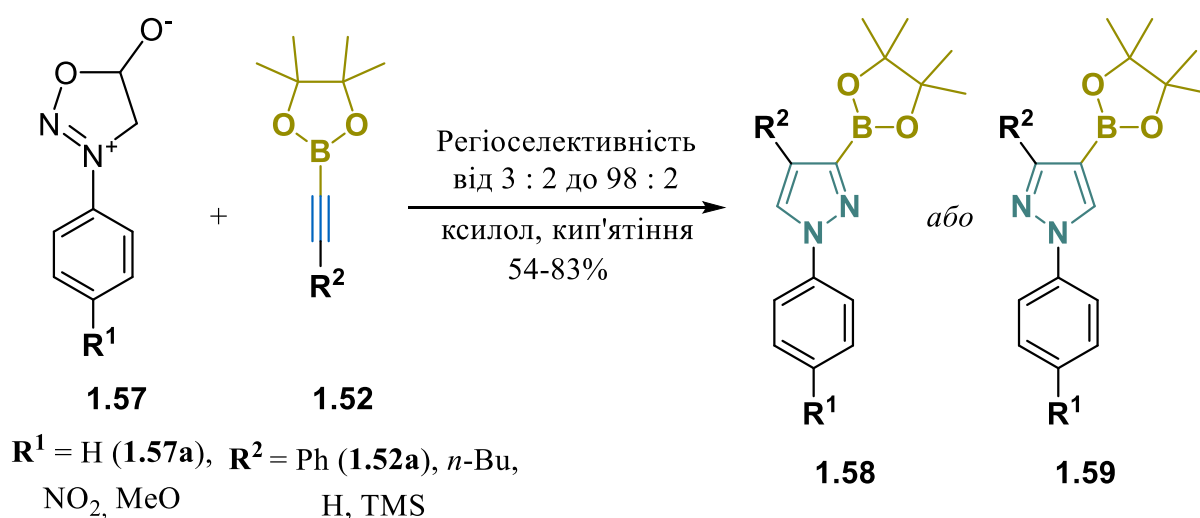


Схема 1.27 Використання сиднонів у синтезі піразолілборонатів **1.58/1.59**.

1.4. Висновки до розділу

На основі вищенаведених даних стає зрозуміло, що ненасичені боронати є чудовою базою для синтезу найрізноманітніших ароматичних та насичених (гетеро)циклічних структур. Тим не менш, ймовірно через гіпотетичну низьку стабільність продуктів або з інших причин сфера застосування даних реагентів у реакціях циклоприєднання є досить малодослідженою, обмежуючись лише ставшим уже класичним набором реакцій з азидами чи нітрилоксидами (для [3+2] циклоприєднань) та обмеженим колом алкенів для [2+2] циклоприєднань. Саме факт такої недооціненості потенціалу ненасичених боронатів спонукав до пошуку нових сфер їх застосування, зокрема до вивчення їх реакції з азометиновим ілідом (на основі попереднього досвіду автора по використанню синтетичних еквівалентів даного реагенту з багатьма іншими типами алкенів) або у синтезі циклобутенів (що на даний момент є практично невідомим, про що мова піде далі).

РОЗДІЛ 2. [3+2] ЦИКЛОПРИЄДНАННЯ АЛКЕНІЛБОРОНАТІВ З *IN SITU* ГЕНЕРОВАНИМ АЗОМЕТИНОВИМ ІЛІДОМ

2.1. Літературні відомості

Відомі на цей час приклади [3+2] циклоприєднання вінілборонатів з азометиновими ілідами (що знані своєю нестабільністю у вільному вигляді)¹¹¹ можуть бути умовно класифіковані за способом генерації іліду. Перший підхід полягає у взаємодії α -амінокислот **2.1** з формальдегідом за підвищених температур та подальшою реакцією утвореного іліду з алкенілборонатами **2.2** (Схема 2.1).^{112,113} Було показано, що область застосування методу обмежена дипольарофілами, що містять додатковий електроноакцепторний замісник (естерний, сульфонільний або амідний фрагмент) або для електронейтральних об'єктів (у випадку найпростішого вінілборонату).

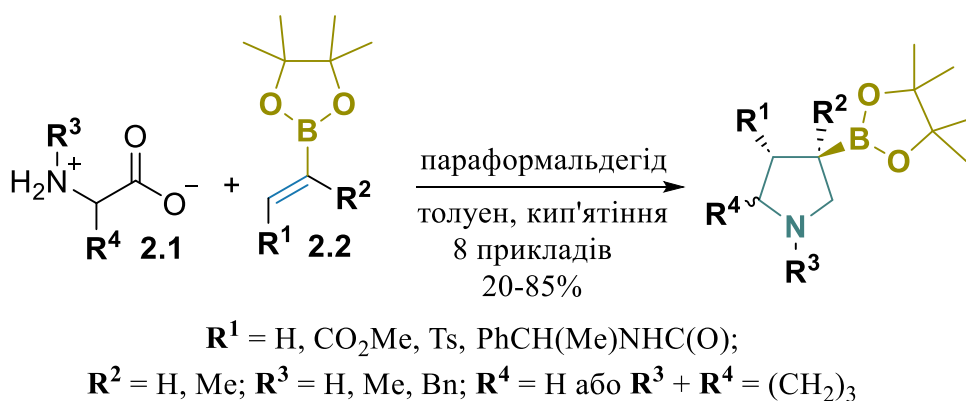


Схема 2.1 Використання азометинових ілідів, генерованих із α -амінокислот **2.1**.

Наступний підхід (Схема 2.2) полягає в каталітичному генеруванні бажаного іліду з алкілімінів α -амінокислот в присутності сильної основи (LiHMDS) та солей Аргентуму (AgOAc) із бідентатними фосфіновими лігандами 1,2-дифенілфосфіноетаном (dppf) або 1,1'-біс(дифенілфосфіно)фероценом (dppf). Відносно жорсткі умови реакції виявились несумісними з найбільш розповсюдженою захисною групою

боронатного фрагменту – пінаколатом, однак більш стійке похідне 1,8-діамінонафталіну **2.3** дозволило отримати цільові продукти з задовільними та гарними виходами (30–98%).¹¹⁴ В той же час, використання альтернативної захисної групи з хіральними замісниками (сполука **2.4**) дозволило провести [3+2] циклоприєднання у асиметричному варіанті із гарними виходами та високою енантіоселективністю (до 98% *ee*).¹¹⁵

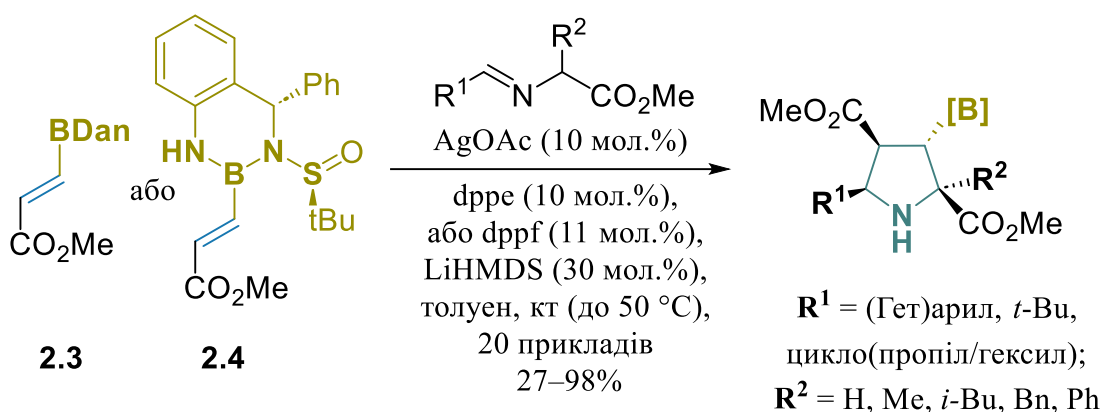


Схема 2.2 Використання імінів амінокислот у якості джерела азометинового іліду.

Варто зазначити, що також відомі методи синтезу 3-борильованих піролідинів шляхом внутрішньомолекулярного амінування біс-боронатів¹¹⁶ або Мідь-каталізованого борилування *N*-Вос-3-бромпіролідину,¹¹⁷ однак розгляд таких способів синтезу виходить за межі даної дисертації.

Багаторічний досвід показує, що *N*-бензил-1-метокси-*N*-(((триметилсиліл)окси)метил)метанамін (**2.5**) заслужено може називатись одним із найефективніших і найрозповсюдженіших синтетичних еквівалентів азометинового іліду **2.6** для синтезу 3(4)-заміщеного піролідинового кільця **2.7**.^{118–121} До цього часу, цей метод генерації іліду застосовувався лише у двох окремих прикладах реакцій з ненасиченими пінаколбороновими естерами **2.8** у якості диполярфілів (Схема 2.3).¹¹³ Крім того, відомий ще один одиничний приклад одноколбового 1,3-диполярного циклоприєднання **2.8** з відповідним азометиновим ілідом та наступним окисним деборилуванням отриманого 3-

борильованого піролідину для отримання оптично чистого (*S*)-1-бензилпіролідин-3-олу.¹¹⁵

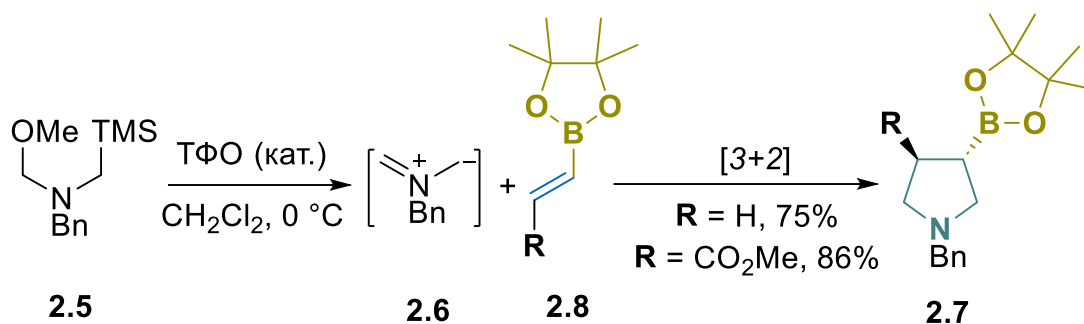


Схема 2.3 Використання комерційно доступного аміну **2.5** як прекурсору азометинового іліду.

Відмічаючи вкрай низьку синтетичну доступність піролідин-3-боронатів та їх значний синтетичний потенціал, у цій частині дисертаційної роботи основну увагу було приділено розробці надійного протоколу для багатограмного синтезу 3-борильованих піролідинів **2.7** на основі реакції генерованого зі сполуки **2.5** азометинового іліду **2.6** з широким діапазоном заміщених алкенілборонатів **2.8**.

2.2. Синтез піролідин-3-боронатів

Як відправну точку для досліджень було обрано дві типові процедури генерації азометинового іліду із аміну **2.5**, а саме використання каталітичних кількостей ТФО в ДХМ при 0 °С або еквівалентних кількостей LiF в ацетонітрилі при 70 °С. У якості модельних об'єктів було обрано три комерційно доступних похідних вінілборонової кислоти – пінаколовий естер **2.8a**, МІДА-боронат **2.9** та трифлуороборат калію **2.10** (Рисунок 2.1). Попри відомі з літератури прецеденти,^[43] використання ТФО-каталізованого методу генерації іліду не дало бажаних результатів для жодного з трьох досліджуваних об'єктів. В той же час, застосування LiF у якості промотора утворення іліду виявилось успішним, і піролідин-3-боронат **2.5a** був отриманий з виходом 77% (за даними ¹H ЯМР). Варто зазначити, що за даних умов МІДА-боронат **2.9** та

трифлуороборат **2.10** виявились нереакційноздатними – після повтору експерименту лише вихідні боронати та продукти деструкції аміну **2.5** були ідентифіковані методами ЯМР спектроскопії та РХМС аналізу. Ці результати узгоджуються з добре відомими критеріями полярності диполів та диполярофілів у реакціях [3+2] циклоприєднання з одного боку,¹²² та електронними властивостями замісників BPin, BMIDA та BF₃⁻K⁺, з іншого.¹²³ Крім того, була відмічена помітно низька розчинність МІДА-боронату **2.9** та трифлуороборату **2.10** у використаних розчинниках, що також може бути причиною невдалих попередніх експериментів.

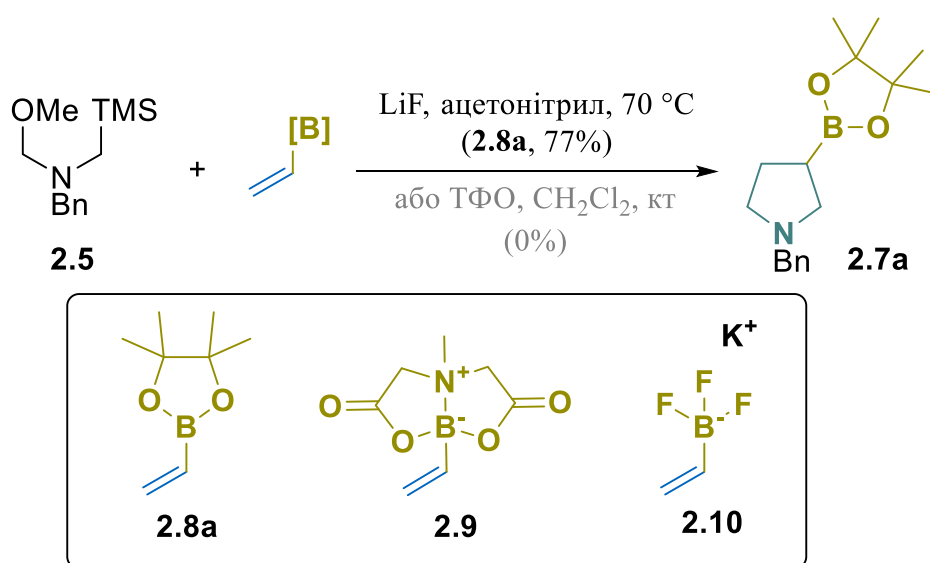


Рисунок 2.1 Підбір умов для синтезу піролідинборонату **2.7a**.

Перевірка отриманих первинних результатів на більш складних об'єктах, зокрема, моно-, ди- та тризаміщених боронатах виявила значні обмеження даного способу отримання піролідин-3-боронатів. Так, лише проп-2-еніл (**2.8b**), β-акрил (**2.8c**) і β-стирилборонат (**2.8d**) продемонстрували гарні результати, з коефіцієнтом конверсії понад 90%. Помірну реакційну здатність демонстрували борильовані метиленциклоалкани або їх гетероаналоги (**2.8e–i**) із конверсією 30–70%, тоді як просторово утруднені ди- (**2.8j,k**) або триметил- (**2.8l**) та *t*-Bu- (**2.8m**) заміщені алкени, а також (1,3-діоксолан-2-іл)циклогексан

2.8n і похідні *N*-Вос піперидину **2.8o** виявились інертними до генерованого іліду **2.6** (Рисунок 2.2).

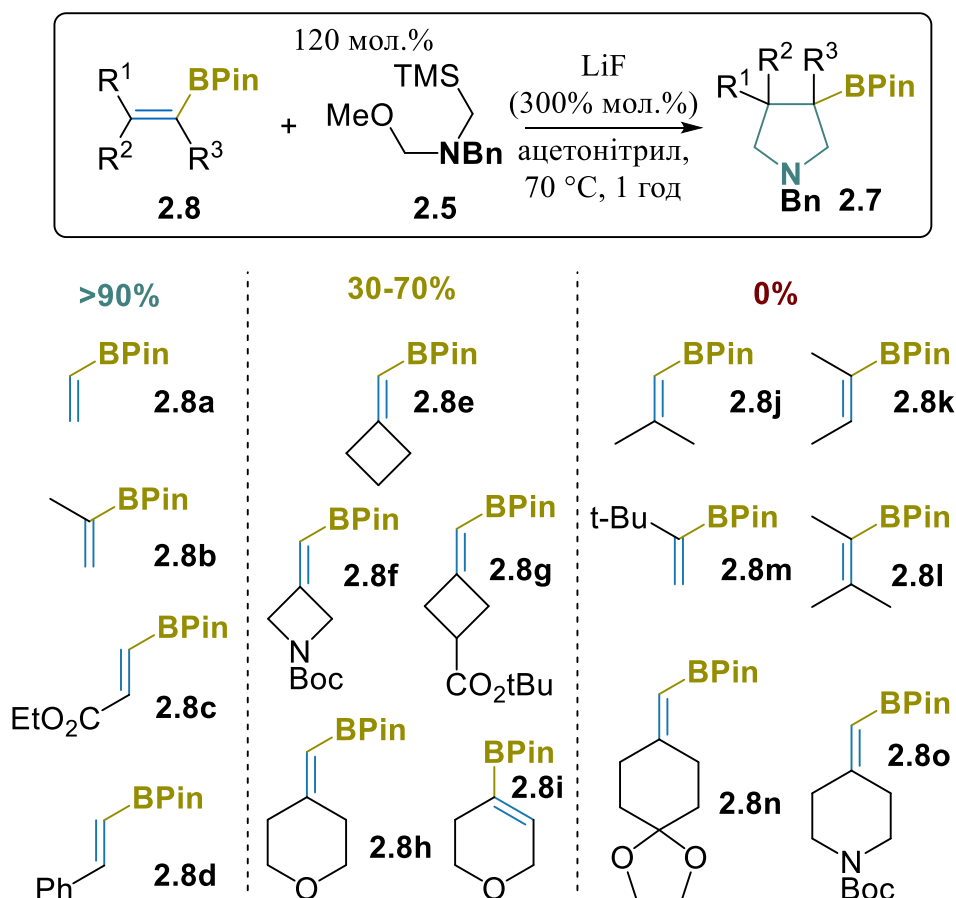


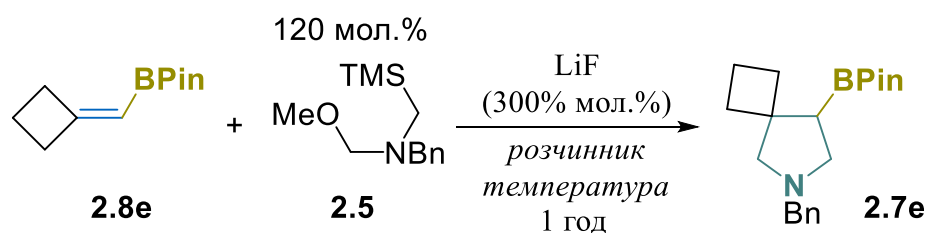
Рисунок 2.2 Перевірка кола застосовуваності визначеної методики для проведення реакції циклоприєднання.

Для подальшої оптимізації було обрано субстрат помірної активності, а саме циклобутанвмісний боронат **2.8e**. Спочатку було перевірено можливість проходження реакції за жорстких умов – шляхом нагрівання суміші реагентів у присутності флуориду літію без розчинника за 140 °C (Таблиця 2.1, Запис №2).¹¹⁹ На жаль, за даних умов бажаного циклоприєднання не спостерігалось і вихідний алкен був виділений без видимих спектральних змін, але з помірним збереженням маси. Заміна ацетонітрилу на пропіонітрил та відповідне підвищення температури проведення реакції до 97 °C покращило конверсію вихідного боронату у цільовий продукт – до 35% (Запис №3). Кип'ятіння

суміші реагентів у ацетоні, ТГФ, метанолі або толуолі не призвело до утворення цільового циклоаддукту **2.7e** – у всіх випадках лише непрореагований вихідний алкен **2.8e** був ідентифікований у реакційній суміші методом ^1H ЯМР спектроскопії (Записи №4–7). Подальший перебір умов проведення реакції дозволив ідентифікувати ДМСО як оптимальний розчинник для задовільного протікання бажаного перетворення (Записи №8–10). Було показано, що реакція починає відбуватись при 75 °С (Запис №10), а оптимальна ступінь перетворення може бути досягнута при 110 °С (Запис №12). Варто відмітити, що подальше підвищення температури реакції не надавало жодних переваг у конверсії, причому спостерігалось утворення неідентифікованих речовин високомолекулярної природи (Записи №13 і №14). Варіювання часу реакції в визначених оптимальних умовах показало, що 45% конверсії субстрату спостерігається через 20 хв від початку реакції, 75% – через 40 хв і не менше 95% – через 60 хв (Запис №12).

Визначивши оптимальні умови для проведення реакції (LiF, ДМСО, 110 °С, 1 год), було проведено аналогічні експерименти для ряду заміщених алкенілборонатів **2.8** (Рисунок 2.3). Виявилось, що розроблений метод є достатньо універсальним і відносно малочутливим до палітри замісників алкенілборонатів та/або захисних груп у бокових ланцюгах. Так, високі (до 92%) виходи спостерігались для α -, β -метил-, α,β -ді- та α,β,β -триметил-, β,β -(гетера)циклоалкіліден-, та акрилборонатів (продукти **2.7b,c-e,f,i,j,r-t,v-ac**).

Більш вибагливими виявились (гет)арил заміщені вінілборонати: в той час, як електронейтральні та електродефіцитні замісники біля подвійного зв'язку не заважають реакції циклоприєднання (такі як феніл **2.7k** та **2.11k**, p -FC₆H₄ **2.11l**, піридин-2-іл **2.11o** та тіен-3-іл **2.7p** у відповідних їм продуктах), електронозбагачені ароматичні кільця (як от p -MeOC₆H₄ у **2.11m**, p -Me₂NC₆H₄ у **2.11n** і піразол-4-іл у **2.7q** або **2.11q**, відповідно) унеможливають проходження бажаного процесу.

Таблиця 2.1 Оптимізація умов перетворення на прикладі боронату **2.8e**.

Експеримент	Розчинник	Температура, °С	Конверсія 2.8e % ^[a]
1	ацетонітрил	82	30
2	Б/р	140	0
3	пропіонітрил	97	35
4	ацетон	56	0
5	ТГФ	75	0
6	метанол	65	0
7	толуен	110	0
8	ДМСО	25	0
9	ДМСО	50	0
10	ДМСО	75	15
11	ДМСО	100	40
12	ДМСО	110	95 (45 ^[б] , 75 ^[в])
13	ДМСО	125	95
14	ДМСО	145	95

^[a] За спектрами ¹Н ЯМР; ^[б] Через 20 хв.; ^[в] Через 40 хв.

Варто зазначити, що реакція відбувається діастереоселективно зі збереженням конфігурації вихідних алкенілборонатів **2.8**. Якщо вихідною сполукою була суміш *E/Z*-ізомерів, то відповідне співвідношення *цис* : *транс* ізомерів у продукті залишалось незмінним (наприклад, у продуктах **2.7s** та **2.11h**). У всіх випадках чисті *транс*-дизаміщені піролідини **2.7** були утворені виключно з (*E*)-алкенів **2.8**, а *цис*-дизаміщений піролідин **2.7j** був отриманий з відповідного (*Z*)-ізомерного алкену **2.8p**.

Цікаві результати були отримані у випадку флуороованих алкенів **2.8q** і **2.8r**. За оптимізованих умов реакції циклоадукт **2.7d** зазнавав швидкої реакції деборилювання із подальшим утворенням великої кількості неідентифікованих продуктів. На щастя, використання більш м'яких, класичних умов (ацетонітрил, 70 °C) дозволило отримати бажаний продукт із посереднім (51%) виходом. У разі використання 2,2-дифлуоровінілборонату **2.8r** відповідний піролідін **2.7u** було отримано із високими показниками конверсії та виходами за ¹H ЯМР спектрами. Однак, отримати речовину або аналітичний зразок у чистому вигляді не вдалось – при спробах провести очистку сирого продукту переважно відбувалось швидке елімінування HF з утворенням флуоропіроліну **2.12**, що може бути виділений з відносно низьким виходом. Для характеристики і підтвердження синтезу сполуки **2.7u**, було проведено окисне деборилювання за допомогою NaBO₃·4H₂O та було отримано відповідний спирт **2.13u** із високим сумарним виходом (83%).

Також було показано повну сумісність розробленого протоколу із функціоналізованими субстратами – такими, що містять естери карбонових кислот (**2.7i,j,x**), захищені карбонільну групу (**2.7y**) або *N*-Вос захищені вторинні аміни (**2.7v,z-ab**).

З точки зору спектральних особливостей, вигляд ¹H та ¹³C ЯМР спектрів є повністю відповідним до очікуваного (Спектр 2.1 Спектр 2.2). Атом Гідрогену піролідинового кільця у α -положенні до боронату є найбільш сильнопольним і має характерний хімічний зсув 1.65–1.70 м.ч., в той час як інші спінові системи в цілому повністю відповідають 3-заміщеним піролідинам. В той же час, квадрупольність ядра ¹¹B призводить до значного уширення сигналу α -C у спектрі ¹³C ЯМР (може бути зайдений у районі 20 м.ч.), і в подальшому для решти сполук нерідкою була ситуація, коли даний сигнал взагалі не спостерігався.

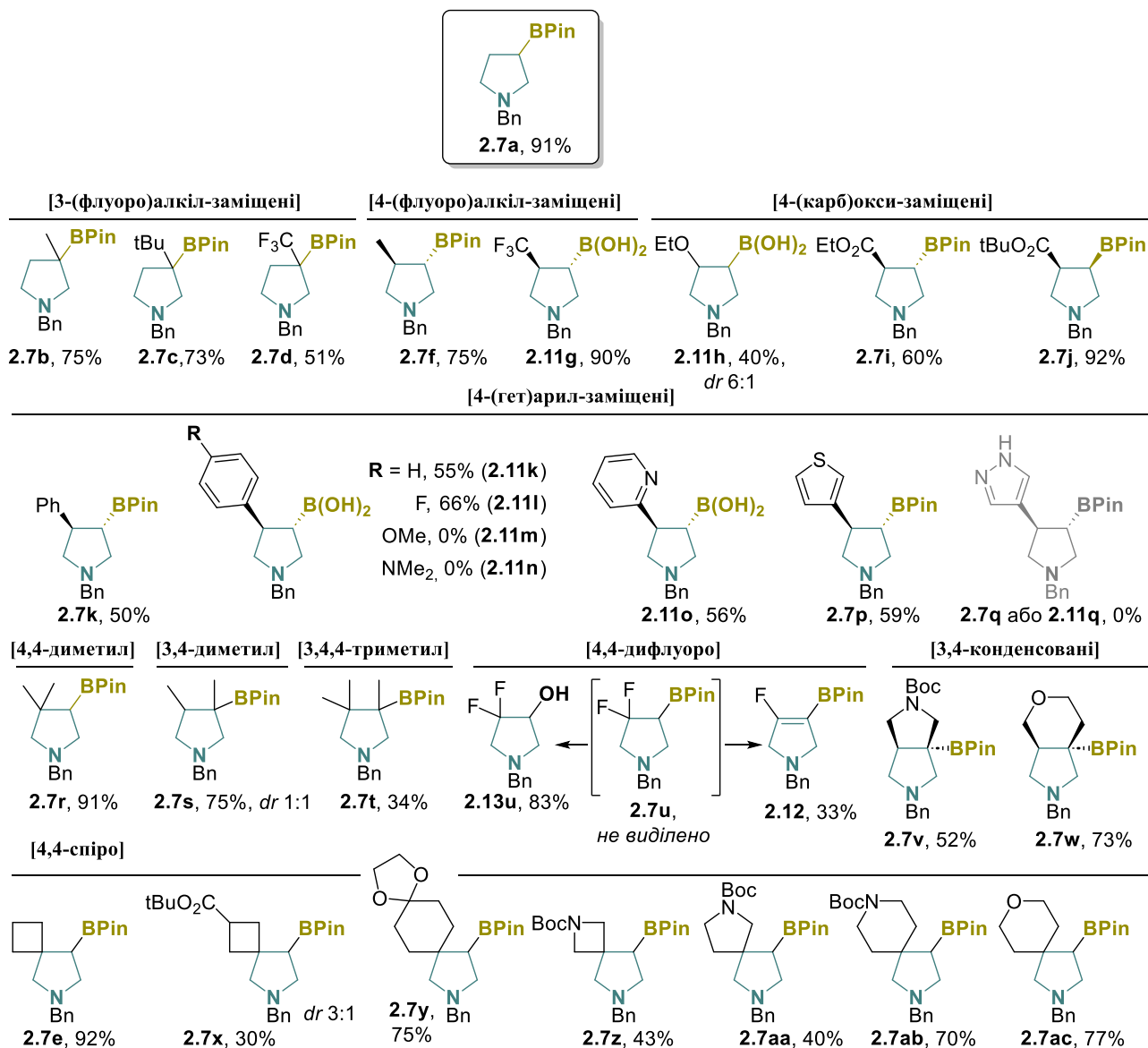
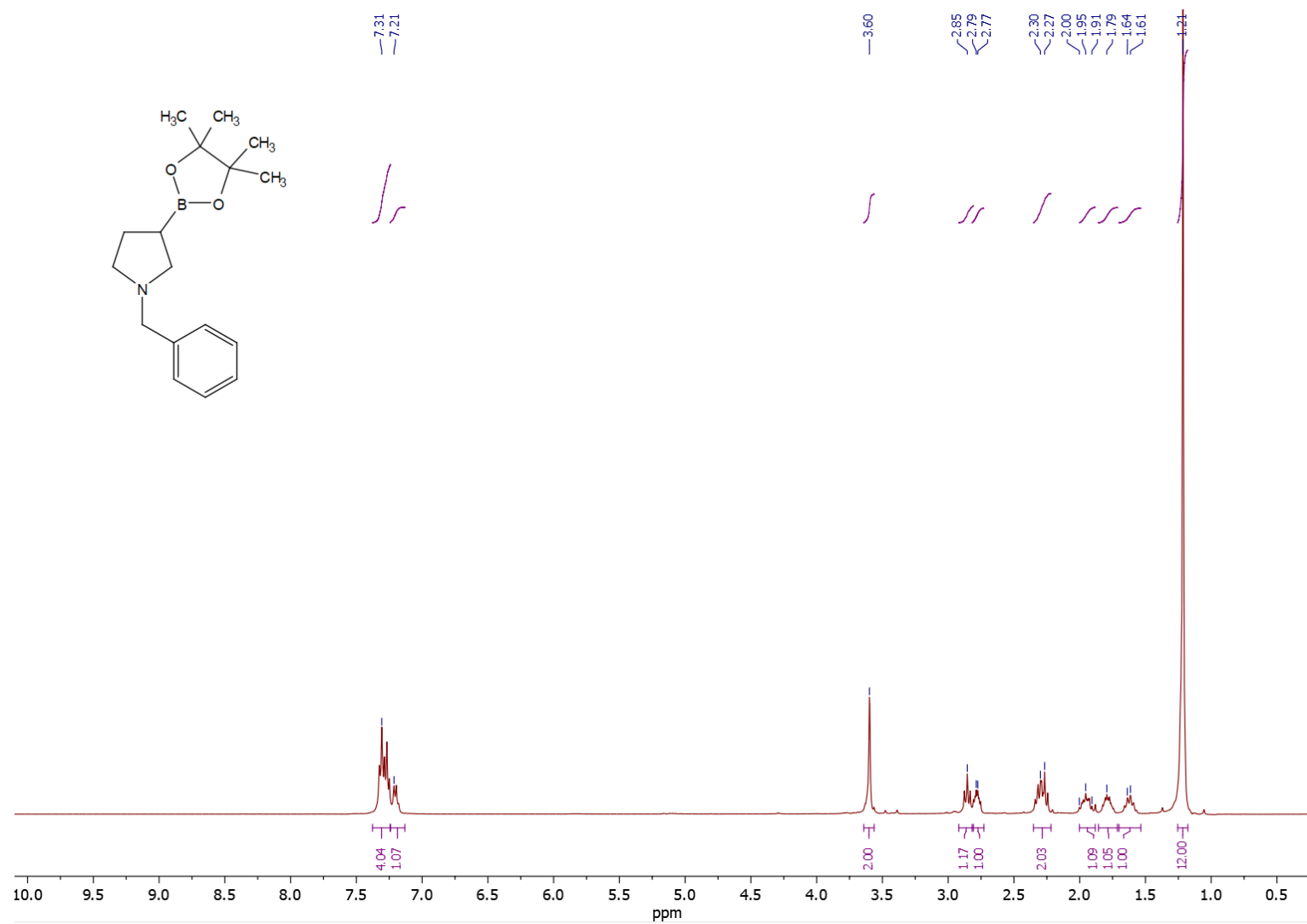


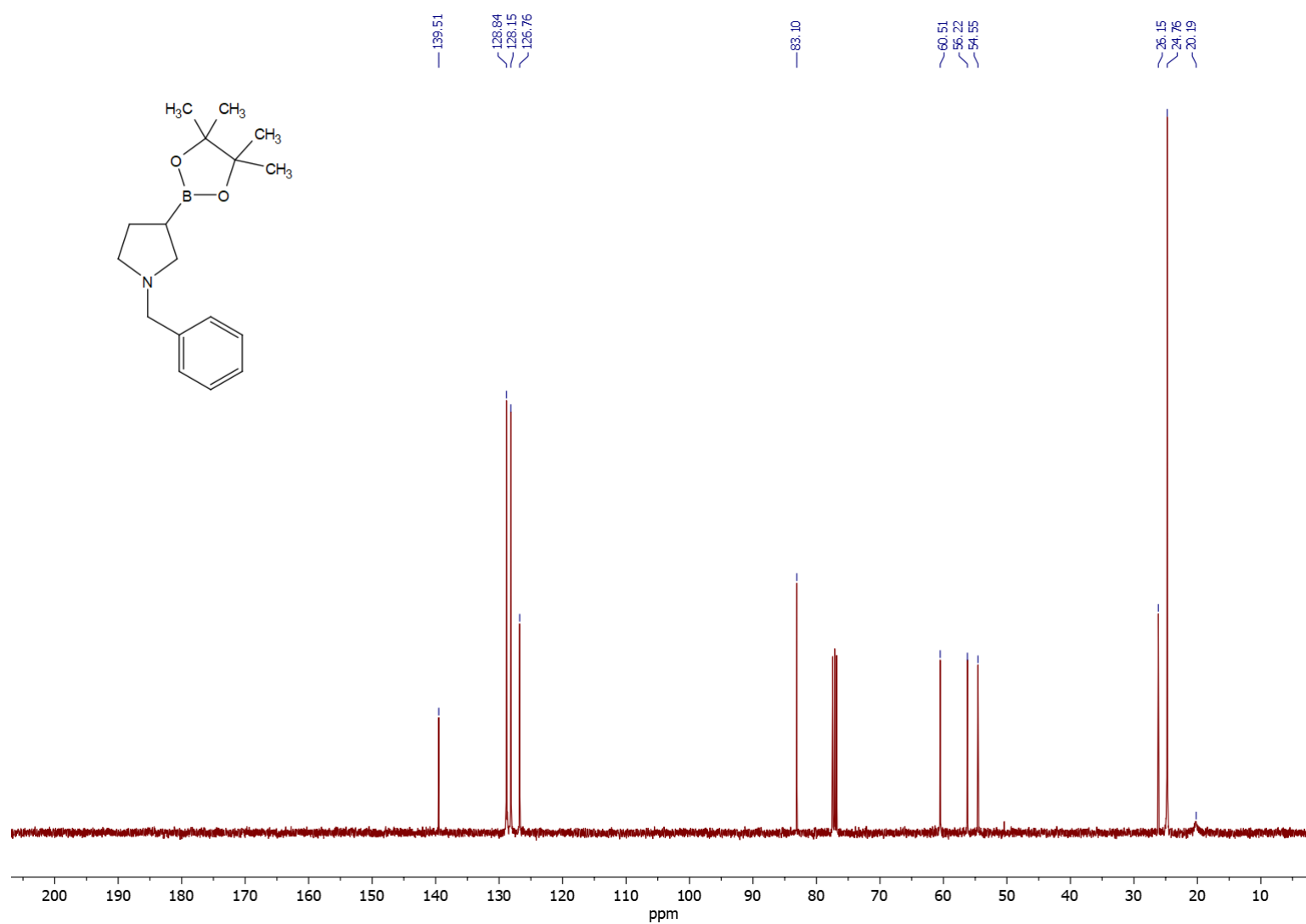
Рисунок 2.3 Продукти циклоприєднання **2.7** та **2.11**, що були отримані у ході дослідження.

2.3. Розробка протоколів виділення та очистки

Однією із найбільших труднощів даної роботи полягала у очистці цільових продуктів від небажаних домішок. Найпростіша обробка реакційної суміші (розбавлення водою та екстракція продукту *трет*-бутилметиловим етером) дозволяла отримати продукт посередньої чистоти, що придатний для подальшого використання, але не придатний до характеристики.



Спектр 2.1 1-Бензил-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)піролідін (**2.5a**) ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃).



Спектр 2.2 1-Бензил-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)піролідін (**2.5a**) ^{13}C ЯМР (101 МГц, CDCl_3).

Початкові спроби очистки ґрунтувалися на нормально-фазовій хроматографії (використовуючи ТМС-модифікований, дезактивований або звичайний силікагель, основний або нейтральний оксид алюмінію у якості нерухомої фази, тощо). На жаль, усі спроби такої очистки приводили лише до повної втрати органічної матерії, що ймовірно спричинено наявністю одночасно нуклеофільних (третинний атом Нітрогену у піролідині) та електрофільних (атом Бору) центрів у синтезованій молекулі.

Подальші експерименти покладалися на кислотну-основну екстракцію, включаючи перетворення сполук **2.7** у гідрохлориди слабким водним розчином HCl (5%) та подальшу обробку водним NaHCO₃, K₂CO₃ або NaOH із екстракцією в органічний розчинник. На жаль, продукти виявилися нетолерантними до таких маніпуляцій і були втрачені у ході обробки.

Однак, після ряду експериментів було виявлено, що додавання 30% водного розчину HOAc до розчину сирого **2.7** в гексані у об'ємному співвідношенні 1:1 (тобто співвідношенні HOAc : H₂O : гексан = 3:7:10) з подальшою екстракцією водно-оцтового шару за допомогою метил-*трет*-бутилового етеру дозволяло майже повністю відділити залишки вихідного боронату та побічних продуктів, що утворюються при непродуктивному розкладі аміну **2.5**. У свою чергу, екстракція залишкового водно-оцтового розчину за допомогою CHCl₃ із подальшою нейтралізацією органічного шару насиченим водним розчином NaHCO₃ дозволяла отримати цільові піролідини **2.7** із чистотою понад 85%. Варто зазначити, що концентрація оцтової кислоти на рівні 30 об'ємних % є критичною для успіху такої очистки: при меншому вмісті кислоти спостерігалось неповне розділення домішок та цільового продукту, тоді як при більш високих концентраціях поділ фаз був ускладнений через емульгування водно-органічних фаз.

Тим не менш, чистота отриманого продукту все ще залишалась недостатньою. З метою розробки раціонального підходу до очистки сирової матерії, було ретельно проаналізовано склад суміші методом ¹H ЯМР

спектроскопії для циклобутанвмісного продукту **2.7e**. Було виявлено, що основними побічними продуктами даної реакції є *N*-бензілоксазолідин **2.14** та *N*-бензилметиламін **2.15**, що ймовірно утворюються у ході розкладу вихідного аміну **5** у присутності слідів H₂O в реакційній суміші (Рисунок 2.4).¹²⁴ Крім того, в мінімальних кількостях було ідентифіковано продукти гідролізу пінаколового естеру боронової кислоти **2.11e** та продукт протодоборилування **2.16**.

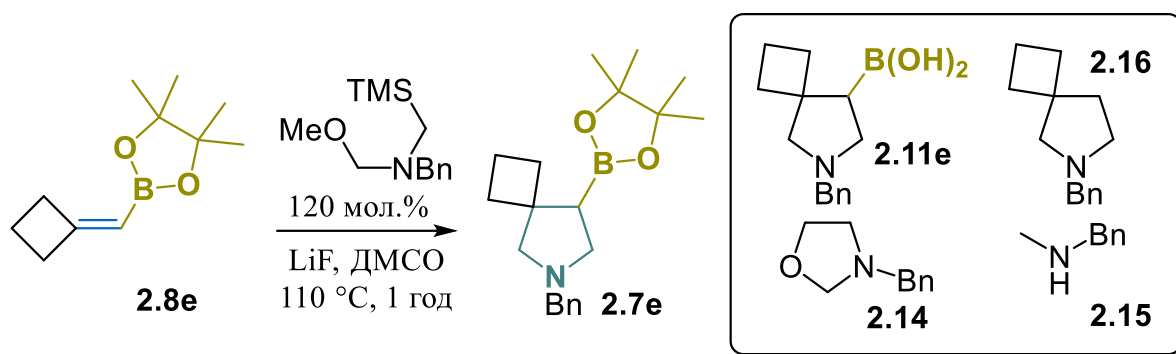


Рисунок 2.4 Побічні продукти, що спостерігаються при генеруванні азометинового іліду та продукти розкладу сполуки **2.7e** (за спектрами ¹H ЯМР).

Зважаючи на високу ліпофільність піролідинборонатів **2.7** (що не в останню чергу зумовлена наявністю пінаколового фрагменту) та найбільшу молекулярну масу серед ідентифікованих продуктів, було запропоновано та протестовано наступний метод очистки.

Реакційну гетерогенну суміш відфільтровують (флуорид літію є обмежено розчинним у ДМСО), та кілька разів екстрагують за допомогою еквівалентної кількості пентану (як правило, після другої промивки ступінь екстракції продукту наближався до кількісного). Об'єднані пентанові фракції випарюють у вакуумі, органічний залишок піддається висушуванню у вакуумі (0.1 мм рт. ст.) при 160 °C протягом 2 годин. Залишок у колбі перерозчиняють у пентані, додатково промивають мінімальними кількостями ДМСО та насиченого сольового розчину, сушать над Na₂SO₄ та упарюють у вакуумі,

отримуючи таким чином практично чистий продукт, що у багатьох випадках був схильний до спонтанної кристалізації.

Нарешті, аналітичні зразки для деяких продуктів (це стосується **2.11k,l,o** і **12**) були отримані за допомогою препаративної обернено-фазової ВЕРХ, виконаної після етапу високотемпературної очистки. За умов очистки (низьке значення pH та наявність значної кількості води) відбувався швидкий гідроліз боронового естеру, тому замість бажаного продукту **2.7** були виділені та охарактеризовані відповідні борні кислоти **2.11**. Варто зазначити, що спроби очистити аналогічним способом необроблені сирі продукти **2.7** зазнавали невдачі, тому попередня очистка сирової матерії екстрактивними методами є критично важливою для отримання аналітичних зразків.

2.4. Експерименти по масштабованому синтезу

Для оптимізації умов мультиграмового синтезу піролідин-3-боронатів було обрано три об'єкти – базовий вінілборонат **2.8a** (масштаб 130 г), β,β -диметилзаміщений вінілборонат **2.8j** (масштаб 100 г) і циклобутиліденборонат **2.8e** (масштаб 90 г). Було виявлено, що коли сполуки **2.8a** і **2.5** змішують при кімнатній температурі і поступово нагрівають до 110 °С у масляній бані, цільовий циклоадукт **2.7a** утворюється з суттєво меншим виходом (44%) порівняно з аналогічним експериментом на малому масштабі (91%). Крім того, той самий експеримент з алкенілборонатом **2.8e** взагалі не дав цільового піролідину **2.7e**, незважаючи на високі виходи, що спостерігалися на малому масштабі.

Проблему було вирішено шляхом розміщення реакційної ємності з усіма компонентами безпосередньо в попередньо нагріту до 120–130 °С масляну баню. У цьому випадку було відмічено швидкий нагрів реакційної суміші до 110 °С (приблизно за 10 хв) і таким чином забезпечено більш повне відтворення оригінальних умов проходження реакції. Ця технічна модифікація забезпечила збільшення виходу цільових циклоадуктів у мультиграмовому масштабі до 50–92%, що є порівнюваними з початковими даними для малого масштабу

реакції. Використовуючи модифікований протокол, сполуки **2.7a-c,e,f,i,k,r,w,ac** були отримані з виходом 50–92% у масштабі 20–90 г.

2.5. Подальша модифікація отриманих піролідинборонатів

Подальша модифікація синтезованих *N*-бензилпіролідинів **2.7** шляхом каталітичного гідрогенлізу у вигляді вільних основ виявився безрезультатною через швидке псування отриманого продукту. З іншого боку, відповідні гідрохлориди **2.7** HCl (отримані при обробці HCl – MeOH) були успішно гідрогенізовані з використанням каталізатора Перлмана (Pd(OH)₂) в автоклаві під тиском H₂ (70 бар) при 70 °C з утворенням незахищених піролідинів **2.17** у масштабі 10–130 г (Рисунок 2.5). Для трьох об'єктів відповідні *N*-Boc-захищені похідні **2.18a**, **2.18i** і **2.18e** також були отримані з високими ізольованими виходами після простої кристалізації.

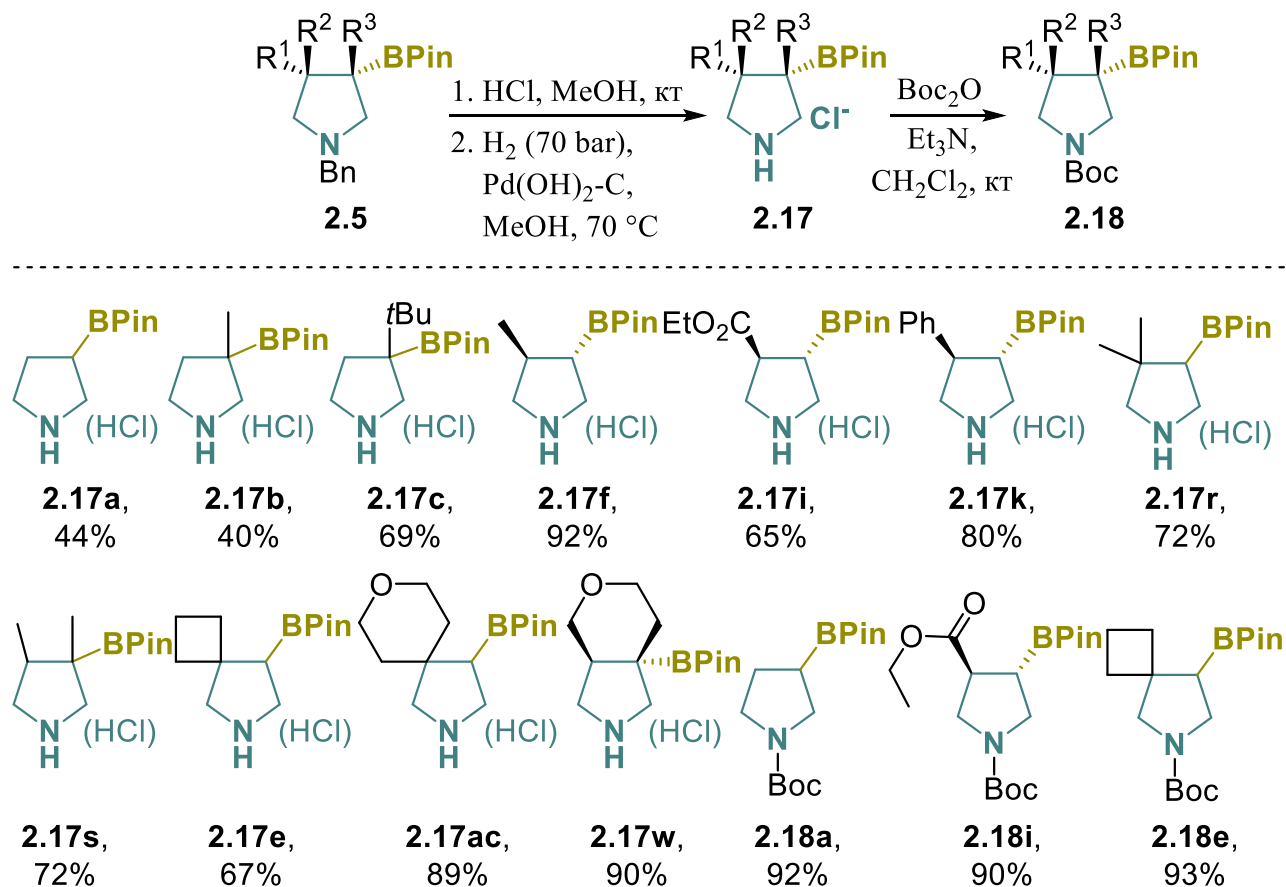


Рисунок 2.5 Зміна захисту ключових функціональних груп.

покращеної ілюстративності додаткові перетворення було проведено зі спіроциклічним субстратом **2.18e**.

В першу чергу, було проведено окисне деборилювання за допомогою $\text{NaBO}_3 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ з отриманням спирту **2.13e** з виходом 96% (Схема 2.4). Одержану сполуку було перетворено в *N*-Вос захищений аміноспирт **2.22** з виходом 71% на 2 стадії.

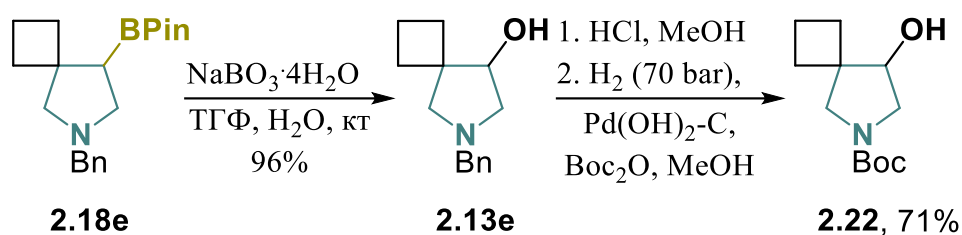


Схема 2.4 Синтез аміноспиртів **2.13e** і **2.22**.

Для демонстрації можливості $\text{C}(sp^3)\text{-C}(sp^2)$ крос-сполучення було проведено реакцію Цвейфеля – Агарвала, використовуючи 2-фуриллітій у якості нуклеофільного фрагменту. Продукт 1,2-металатного перегрупування **2.23** було отримано із виходом 70 % після хроматографічної очистки (Схема 2.5).^{127,130}

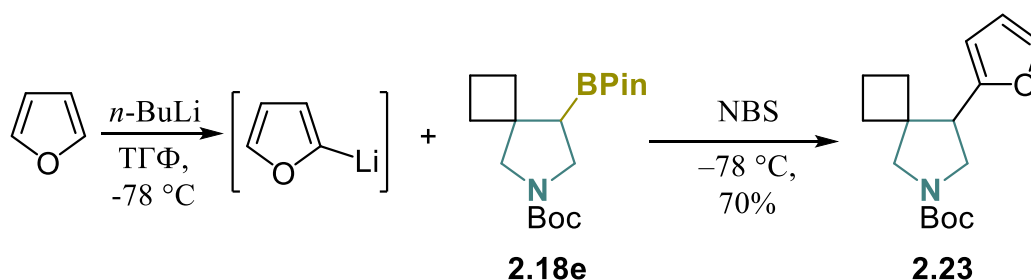


Схема 2.5 $\text{C}(sp^3)\text{-C}(sp^2)$ кроссполучення боропінаколату **2.18e** за Цвейфелем.

На цьому етапі роботи було проведено експериментальне вивчення відносної конфігурації отриманих продуктів і доведення фактів по селективності циклоприєднання, викладених вище. Для кількох обраних

структур (2.17i, 2.20i, 2.7j) було проведено експеримент з вимірювання ядерного ефекту Оверхаузера, за результатами експерименту було однозначно доведено відносну конфігурацію замісників для цих діастереомерно чистих сполук (Рисунок 2.7).

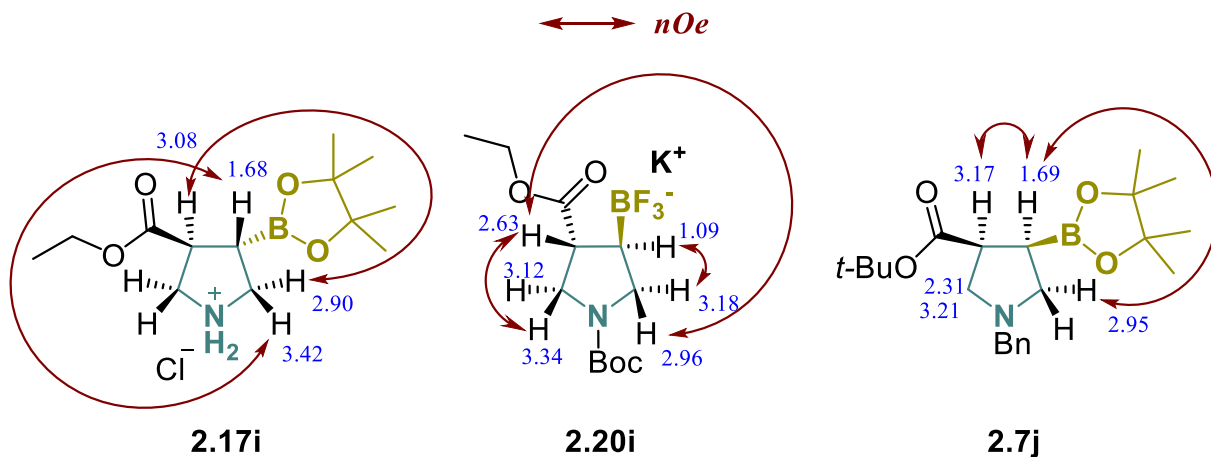


Рисунок 2.7 Ключові кореляції, що спостерігались у експерименті ЯЕО для визначення структури кінцевих продуктів.

2.6. Висновки до розділу

У даній частині дисертаційного дослідження було проведено розробку методу синтезу піролідин-3-боронатів шляхом 1,3-диполярного циклоприєднання азометинового іліду до алкенілборонатів **2.8**. В оптимізованих умовах реакції (LiF, ДМСО, 110 °С) було отримано ряд заміщених піролідинів, включаючи моно-, ди- та триалкіл заміщені, а також спіро- та біциклічні похідні. Для ароматичних замісників спостерігалась кореляція між виходом реакції та природою ароматичного ядра – в той час, як електронейтральні та електроакцепторні замісники сприяли проходженню реакції, електронозбагачені фрагменти повністю її інгібували. Також було показано, що дане перетворення проходить діастереоселективно із збереженням конфігурації вихідного алкену.

Цікавою експериментальною знахідкою було очищення цільових продуктів екстракцією в трикомпонентній системі НОАс – Н₂О – гексан (3:7:10)

або комбінацією термічної очистки з екстракцією в безводній системі ДМСО – гексан.

Було продемонстровано, що з мінімальними технічними модифікаціями розроблений метод є застосовуваним для мультиграмового синтезу цільових сполук **2.7**.

Вибіркові модифікації реакційноздатних фрагментів отриманих сполук (зокрема, *N*-дебензилювання, зміна захисної групи на атомі Бору та перетворення зв'язку С – В) продемонстрували широкий спектр потенційного застосування таких об'єктів у створенні складних органічних структур.

РОЗДІЛ 3. [3+2] ЦИКЛОПРИЄДНАННЯ АЛКІНІЛБОРОНАТІВ З *IN SITU* ГЕНЕРОВАНИМ АЗОМЕТИНОВИМ ІЛІДОМ

3.1. Відомості з літературних джерел

За останні десятиліття в медичній хімії все очевидніше спостерігається відхід від виключно «плоскої» форми молекул лікарських засобів (тобто переважання ароматичних фрагментів у структурі молекули препарату) до структур із істотним вкладом тривимірних компонентів. Чисельною оцінкою такого вкладу використовується значення $F(sp^3)$ – відсоткового вкладу атомів Карбону із sp^3 -гібридизацією. Було неодноразово показано, що такі фрагменти суттєво покращують або модулюють у потрібний бік існуючі фармакологічні показники (такі як фізико-хімічні властивості, метаболічну стабільність, внутрішній кліренс та багато інших) досліджуваних біологічно активних сполук.^{47,48,131–135}

Для Нітроген-вмісних насичених гетероциклів (зокрема, піролідину та його біциклічних аналогів) застосування даної концепції уже принесло свої плоди у вигляді ряду схвалених препаратів, більшість з яких пройшли сертифікацію лише останніми роками.^{136,137} (Рисунок 3.1).

Один із потенційних прекурсорів до такого структурного типу, Δ^3 -піролін-3-боронат **3.1** та його похідні на сьогодні мало представлені в літературі. Відомі підходи до цих сполук поділяються на три різні категорії – міжмолекулярне подвійне нуклеофільне заміщення,¹³⁸ утворення зв'язку C–B шляхом борилювання за Сузукі-Міяурою відповідного енолтрифлату¹³⁹ або замикання кільця шляхом реакції внутрішньомолекулярного метатезису алкенів (RCM) (Рисунок 3.2, А – В).¹⁴⁰

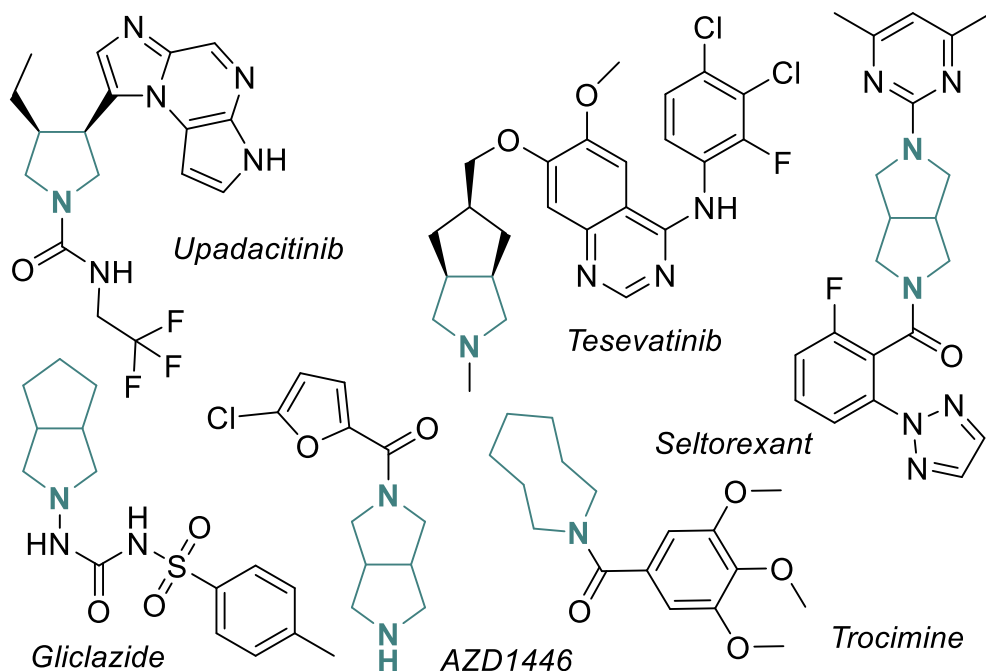


Рисунок 3.1 Експериментальні або комерційні лікарські засоби, що містять піролідинове ядро або його біциклічні аналоги.

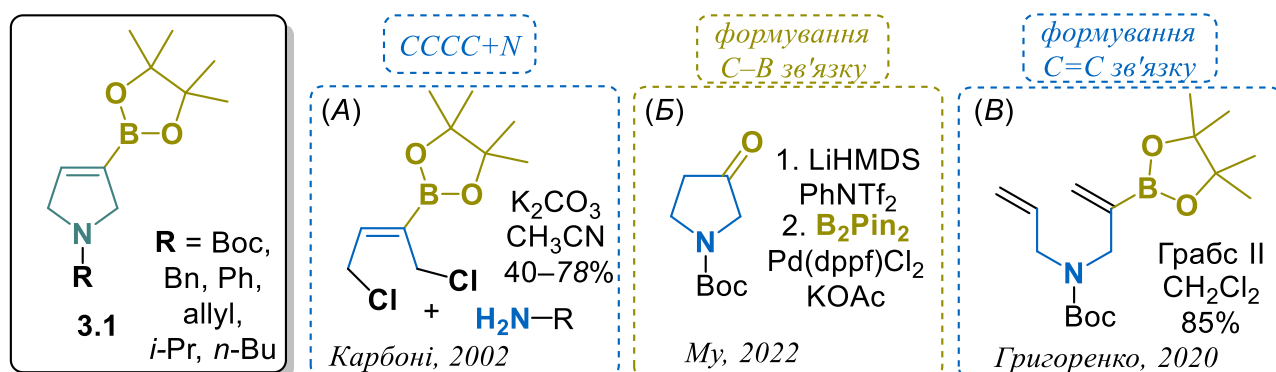


Рисунок 3.2 Відомі методи синтезу похідних Δ^3 -піролін-3-боронату 3.1.

Як уже було вказано вище, *N*-бензил-1-метокси-*N*-(((триметилсиліл)окси)метил)метанамін 3.2 (сполука 2.5 попереднього розділу) є одним із найкращих синтетичних еквівалентів азометинового іліду для побудови піролідинового ядра.^{118, 120,121,141} Хоча сполуку 3.2 широко використовували в реакціях з похідними електрозбіднених алкенів для утворення 3-заміщених піролідинів, її реакційна здатність щодо потрійних зв'язків залишається лише обмежено дослідженою (Рисунок 3.3).^{118,142–147}

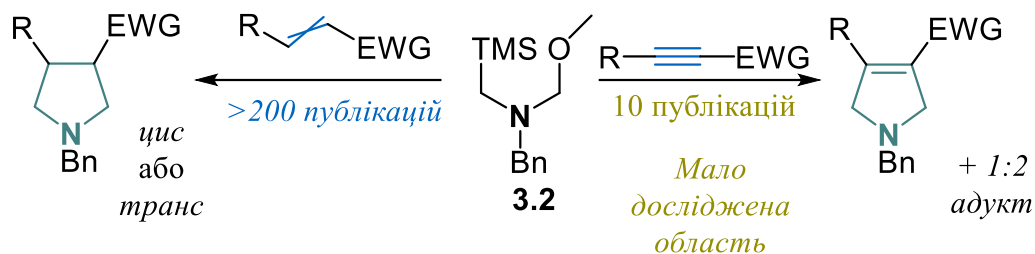


Рисунок 3.3 Порівняння дослідженості реакції циклоприєднання прекурсорю азометинового іліду **3.2** з алкенам (зліва) та похідними ацетилену (справа).

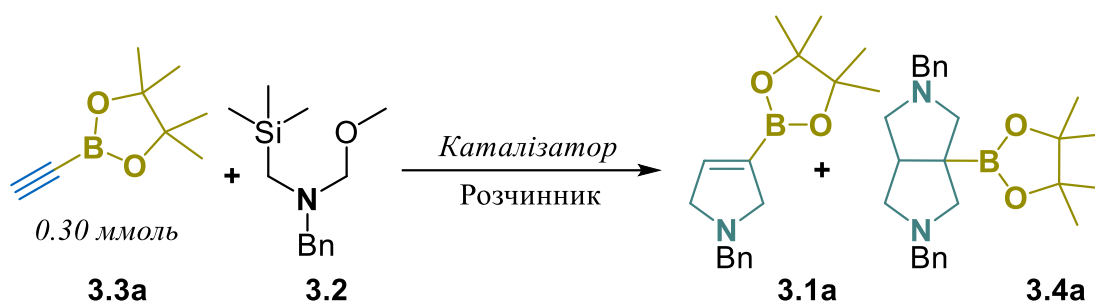
У попередньому розділі дисертаційної роботи було розкрито потенціал аміну **3.2** у реакціях з алкенілборонатами у синтезі повністю насичених піролідин-3-боронатів.¹⁴² Враховуючи значно більш ефективні способи модифікації зв'язку C(sp²)-B у порівнянні з C(sp³)-B (а внаслідок цього, і вищу синтетичну привабливість відповідних частково ненасичених будівельних блоків) та низьку дослідженість реакційної здатності алкінів у реакціях 1,3-диполярного циклоприєднання з азометиновими ілідами, наступна частина дисертаційної роботи присвячена вивченню реакції [3+2] циклоприєднання алкінілборонатів з прекурсором іліду аміном **3.2**.

3.2. Оптимізація умов циклоприєднання

Першочергово, було перевірено реакцію алкінілборонату **3.3a** та аміну **3.2** за умов, що були протестовані у попередній частині роботи для аналогічних перетворень алкенілборонатів (Таблиця 3.1, Записи 1 і 2).¹⁴² На жаль, утворення бажаного продукту виявлено не було, спостерігався лише повний розклад вихідних сполук. Подальші комплексні оптимізаційні дослідження, включаючи зміну розчинника, концентрацію та співвідношення реагентів, температуру, каталізатор та його кількість, добавку та боронатний фрагмент у вихідному диполярофілі (38 експериментів, див. Таблиці 2.1–2.5 у Додатку) показали, що використання 20 мол.% надлишку реагенту **3.2** і малої кількості ТФО як каталізатора (5 мол.%) при зниженій температурі (–10 °C) (Таблиця 3.1, Запис 3) було важливим для отримання бажаного піроліну **3.3a** з прийнятною

чистотою. Водночас при застосуванні 2,5-кратного надлишку аміну **3.2** спостерігалось повне витрачання вихідного алкіну **3.3a** та майже чисте утворення продукту подвійного приєднання **3.4a** (Таблиця 3.1, Запис 4).

Таблиця 3.1 Вибрані дані з оптимізаційних досліджень для реакції прекурсора азометину **3.2** та алкінілборонату **3.3a**.



№	Кількість 3.2 , ммоль	Каталізатор, мол.%	Розчинник	T, °C	3.1a/3.4a/3.3a ^[a]
1	0.33	LiF	ДМСО	120	0/0/0
2	0.33	LiF	CH ₃ CN	80	0/0/75
3	0.36	CF ₃ COOH	CH ₂ Cl ₂	-10	80/6/10
4	0.75	CF ₃ COOH	CH ₂ Cl ₂	-10	0/83/0

^[a] Виходи продукту розраховували за спектрами ¹H ЯМР.

3.3. Синтез Δ^3 -піролін- та біспіролідинборонатів

Визначивши оптимальні умови, було вивчено область застосування розробленого методу. Так, реакція добре працювала для (цикло)алкілзаміщених алкінілборонатів, даючи заміщені Δ^3 -піроліни **3.1a–d** з хорошими або чудовими виходами (Рисунок 3.4). Реакції ТМС-заміщеного алкіну **3.3e**, а також алкінів з етерними фрагментами (**3.3f** та **3.3g**) також призвели до отримання поліфункціональних Δ^3 -піролінів **3.1e–g** з високою ефективністю (вихід 60, 75 та 70% відповідно). Алкін **3.3h**, що містить ацетальний фрагмент, легко реагує

з азометиновим ілідом, однак обмежена стабільність продукту **3.1h** призвела до значно нижчого виходу цільового продукту після очистки (35%). В той же час, фенілзаміщений алкінілборонат **3.3i** дає складні суміші неідентифікованих продуктів без жодних слідів бажаної сполуки. Такі ж результати були отримані для інших арилзаміщених алкінілборонатів **3.3j–m** (Рисунок 3.4).

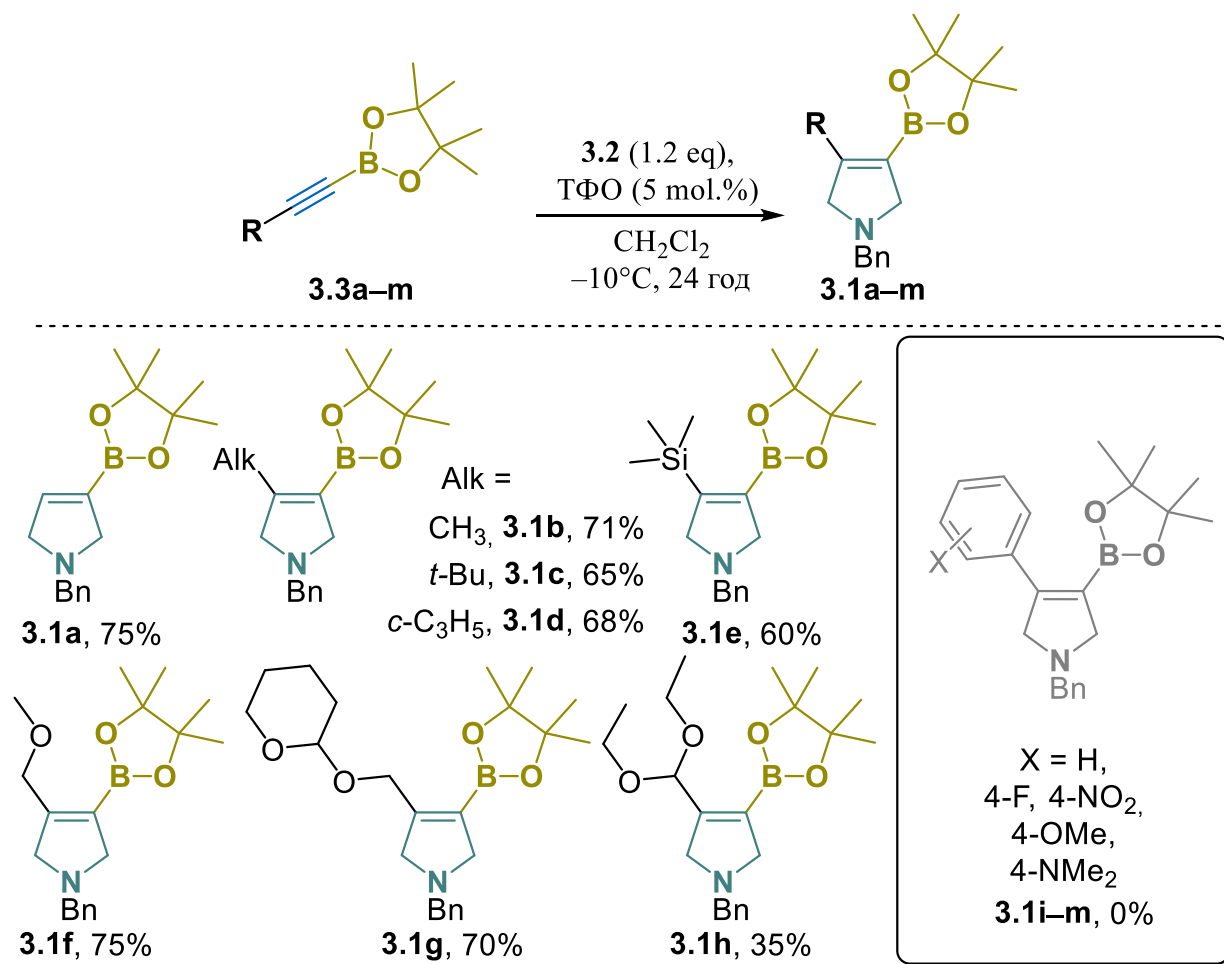
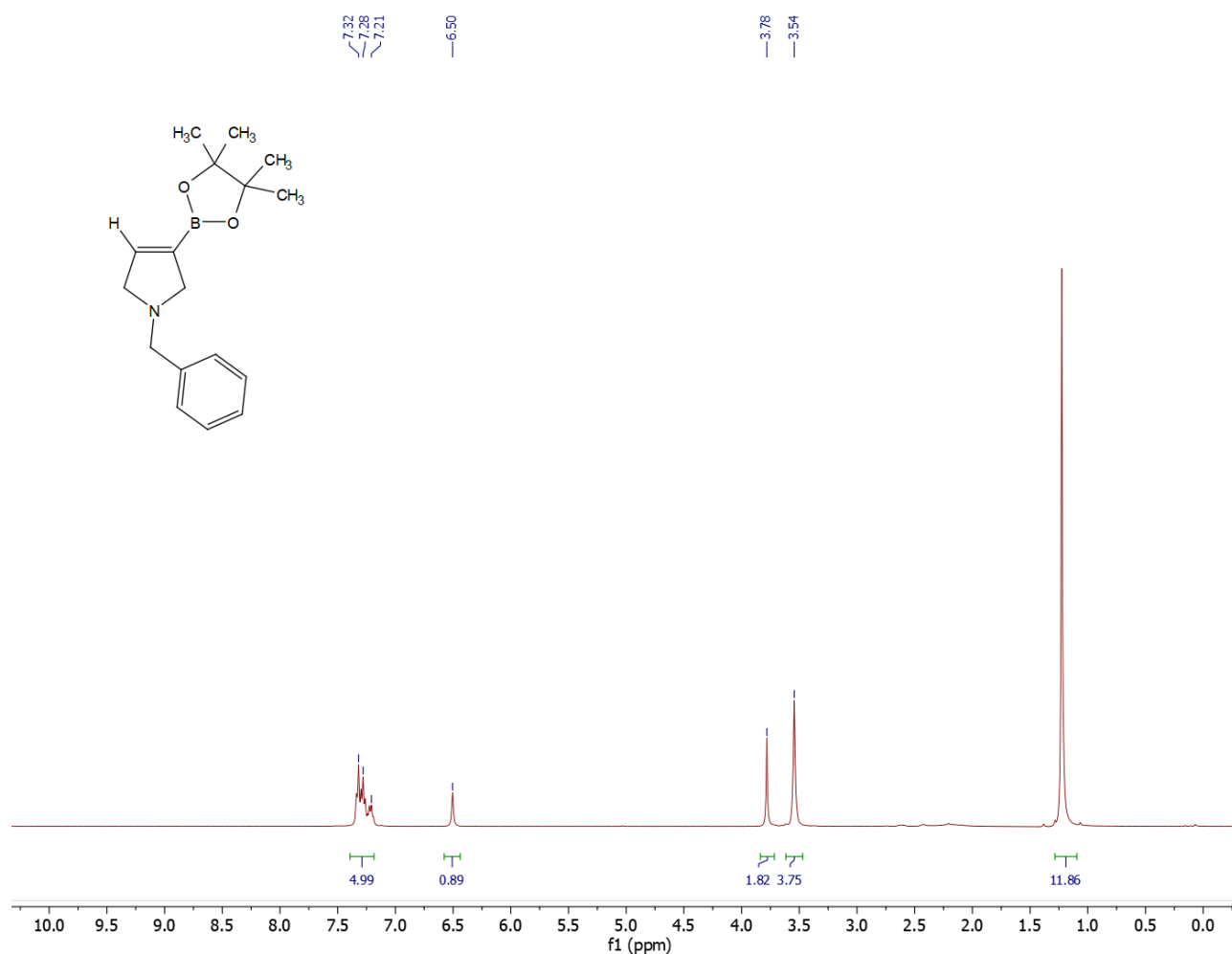


Рисунок 3.4 Продукти моноприєднання азометинового іліду до алкінілборонатів **3.3a–m**. Сірим вказано неуспішні експерименти.

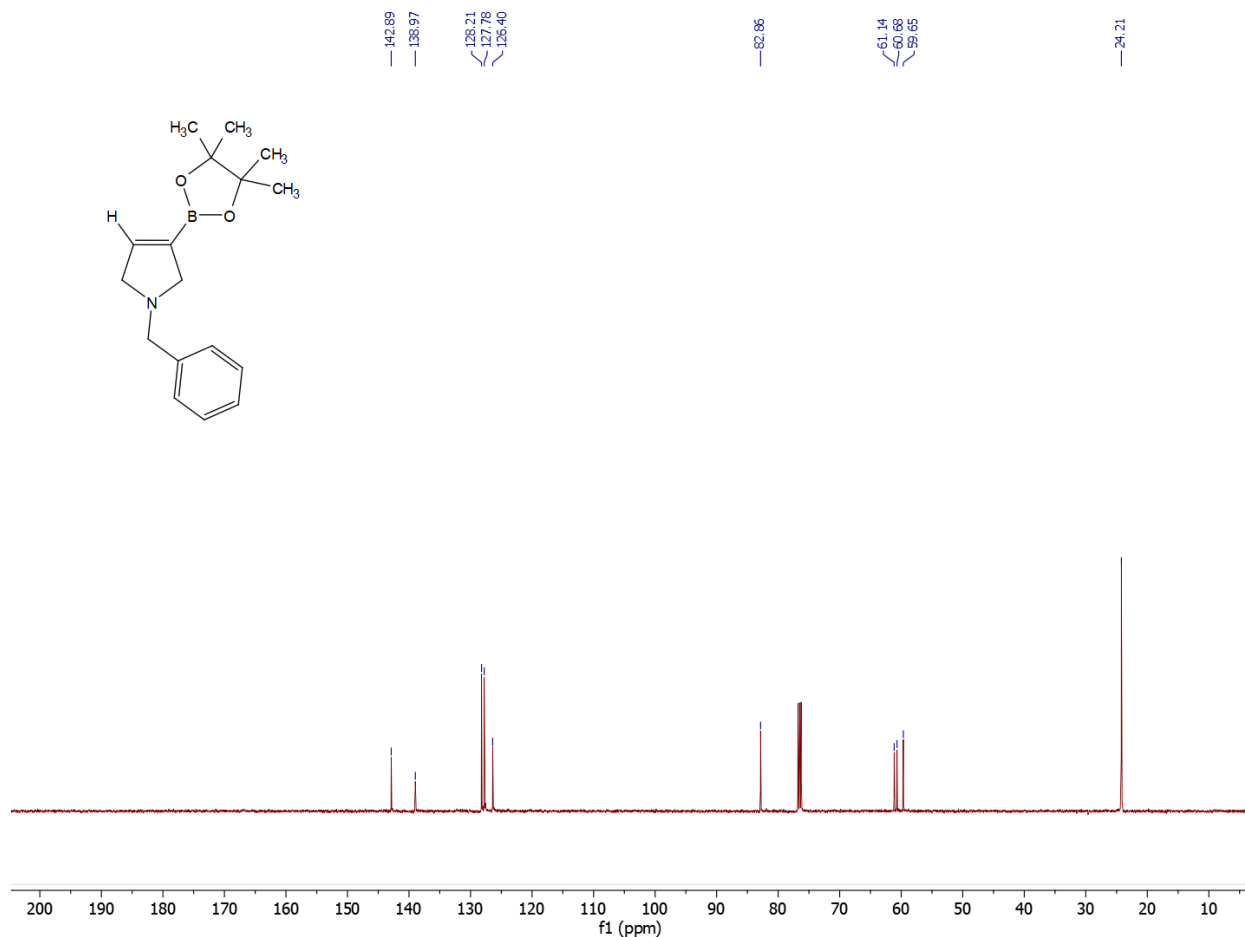
Спектральний патерн отриманих сполук представлено на прикладі базової молекули **3.1a** (Спектр 3.1 та Спектр 3.2). Хімічні зсуви сигналів протонів Δ^3 -піролінового кільця відповідають класичним областям для бензил- або аліламінів (3.60–3.70 м.ч.). В той же час, хімічний зсув протону алкенової області (6.50 м.ч.) свідчить про значний електроакцепторний характер

боронатного замісника або про інші можливі ефекти, для точного визначення яких потрібні додаткові дослідження.



Спектр 3.1. 1-Бензил-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)-2,5-дигідро-1*H*-пірол **3.3a**, ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃).

Спектр ¹³C ЯМР також свідчить про наявність акцепторного замісника біля подвійного зв'язку; крім того, як уже було сказано у попередньому розділі, квадрупольні властивості ядра ¹¹B призводять до суттєвого уширення сигналу α-атома Карбону, аж до повного його злиття з базовою лінією.



Спектр 3.2. 1-Бензил-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)-2,5-дигідро-1*H*-пірол **3.3a**, ^{13}C ЯМР (126 МГц, CDCl_3).

Аннелювання другого піролідинового кільця з використанням надлишку джерела азометинового іліду **3.2** виявилось ще більш вимогливим і сильно залежало від замісника у вихідному алкіні (Рисунок 3.5). Дійсно, реакція пройшла гладко з найпростішим алкіном **3.3a** (продукт **3.4a**, 80%), а також з ТМС- (**3.3e**, 71%), CH_2OMe - (**3.3f**, 70%) і CH_2OTHP - (**3.3g**, 68%) заміщеними боронатами. Біциклічний боронат **3.4h**, що містить ацетальний фрагмент, було отримано з помірним виділеним виходом (29%), з тих же причини, що і для сполуки **3.1h**. Стерично утруднені (цикло)алкілзаміщені боронати **3.3b–d** не реагували з надлишком азометиніліду і давали лише 1:1 аддукти **3.1b–d**. Як і очікувалось, арилзаміщені алкіни **3.3i–m** також не дали цільових 1:2 аддуктів за описаних умов (Рисунок 3.5).

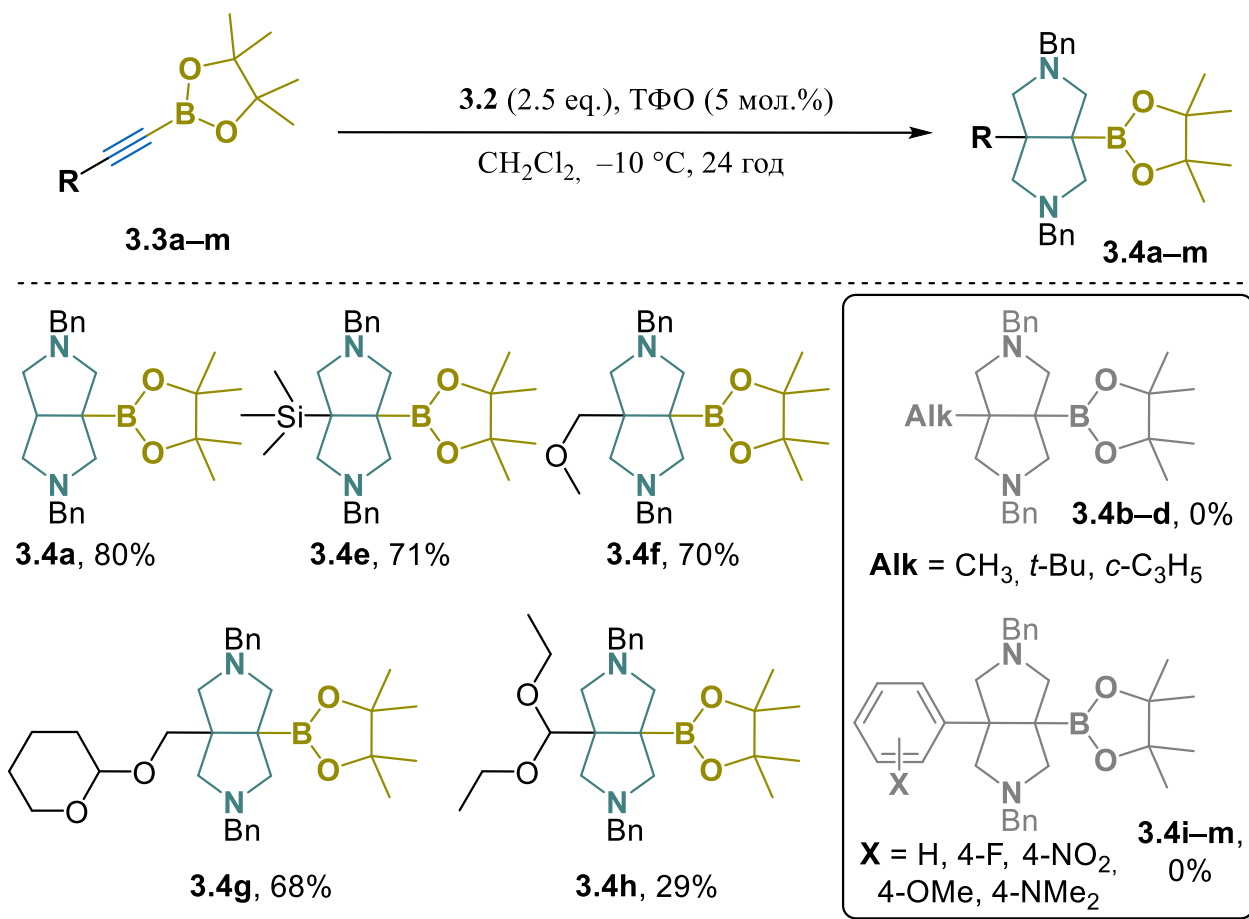


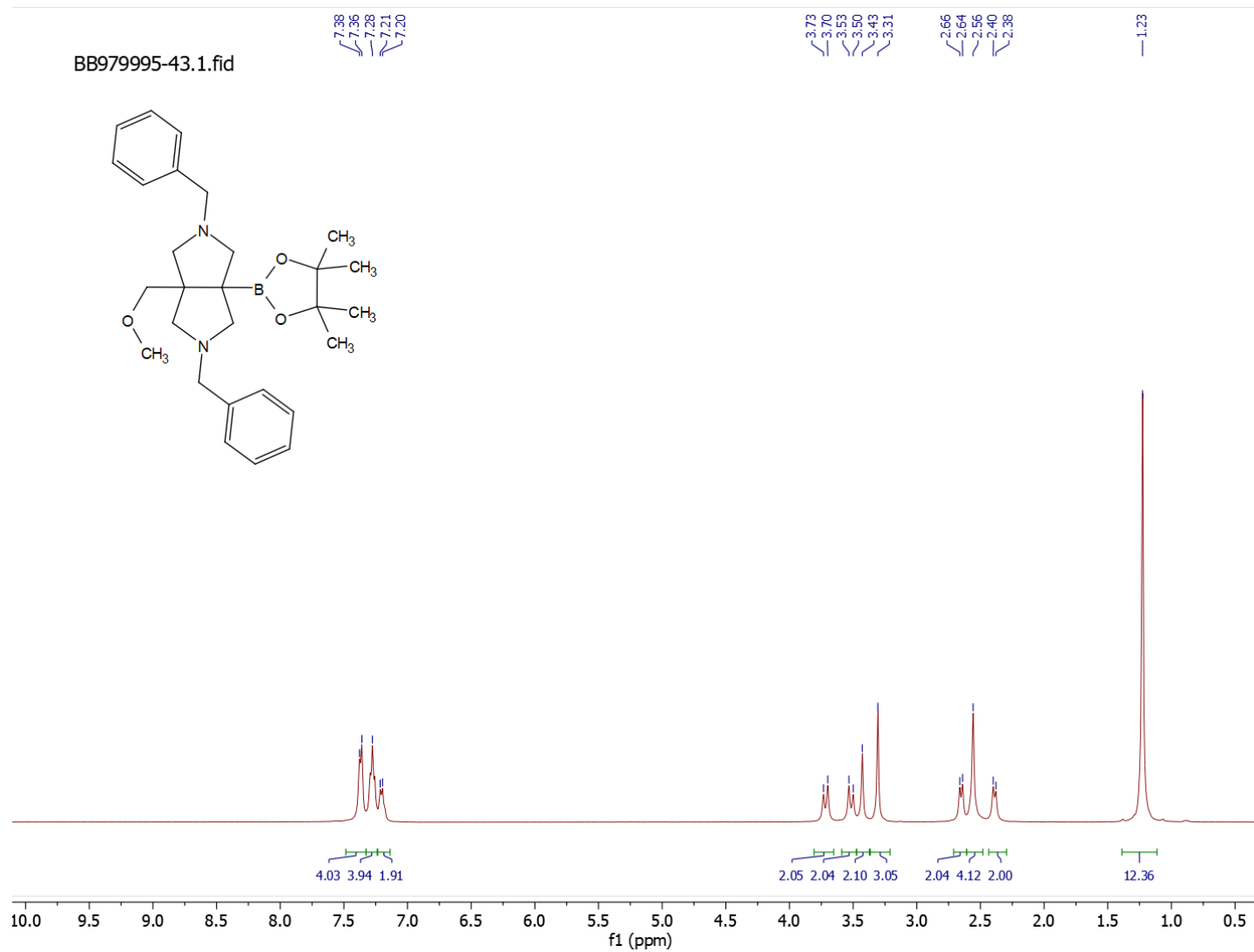
Рисунок 3.5 Продукти подвійного циклоприєднання азометинового іліду до алкінілборонатів **3.4a–m**. Сірим вказано неуспішні експерименти.

Як і у випадку з піролідин-3-боронатами,¹⁴² обмежена стабільність синтезованих сполук **3.1** і **3.4** до водної обробки або хроматографічної очистки суттєво ускладнила процес отримання аналітичних зразків. Однак, застосування процедур, розроблених у попередній роботі по [3+2] циклоприєднанню до алкенілборонатів, із подальшою кристалізацією у основній формі (**3.1a**, **3.1c**, **3.1g**, **3.1h**, **3.4a** та **3.4f–h**) або у вигляді гідрохлоридів (**3.1b**, **3.1d–f** та **3.4e**) дозволило отримати бажані сполуки з мінімальними втратами.

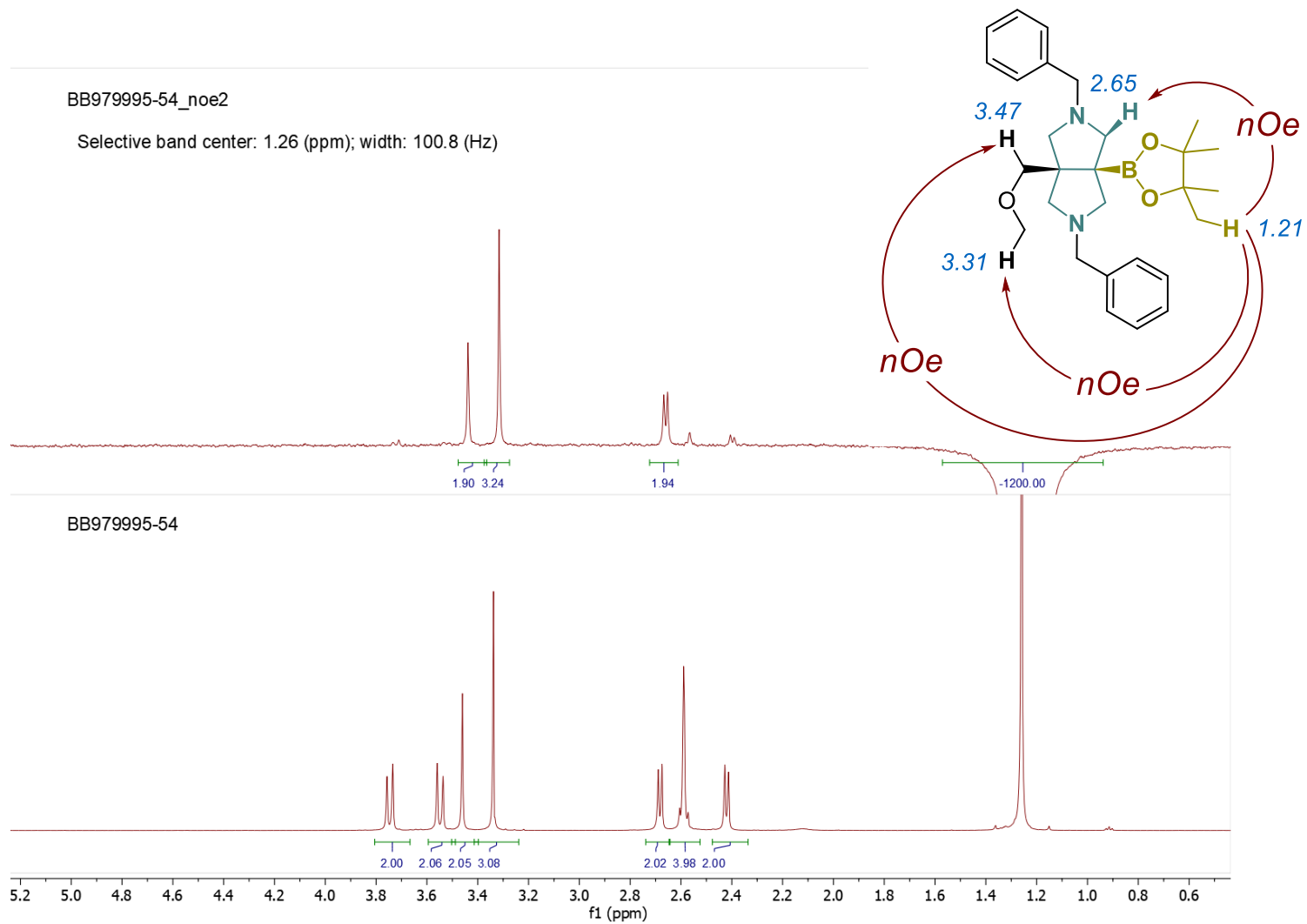
Також було проведено дослідження можливості мультиграмового синтезу за запропонованою методикою. Так, реакція алкіну **3.3a** (32.0 г, 0.21 моль) з надлишком аміну призвело до утворення біциклічного продукту **3.4a** з виходом 82% після перекристалізації. Варто зазначити, що збільшення масштабу

практично не вплинуло на вихід цільового продукту (82% проти 80%, що спостерігається при масштабі 0.30 ммоль).

Отримані біциклічні продукти відрізняються високою симетричністю спектральної картини, що опосередковано вказує на їх відносну *цис*-конфігурацію (Спектр 3.3). В той же час, хімічні зсуви сигналів протонів відповідних структурних елементів знаходяться на очікуваних для них місцях (3.6 м.ч. для бензильних протонів, район 2.5 м.ч. – для сигналів піролідину). З метою підтвердження відносної конфігурації замісників було проведено експеримент ядерного ефекту Оверхаузера із селективним збудженням, результати якого однозначно підтверджують попередні інтуїтивні висновки (Спектр 3.4).



Спектр 3.3. 2,5-Дибензил-3a-(метоксиметил)-6a-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)-октагідропіроло[3,4-с]пірол
3.4f, ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3).



Спектр 3.4. Експеримент ЯЕО для визначення будови продуктів подвійного циклоприсоединення. 2,5-Дибензил-3*a*-(метоксиметил)-6*a*-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)-октагідропіроло[3,4-*c*]пірол **3.4f**, SelNOESY

3.4. Подальші перетворення отриманих боронатів

3.4.1. Перетворення Δ^3 -піролінборонату

Щоб продемонструвати синтетичну корисність отриманих циклоадуктів, було проведено декілька типових для кожної з функціональних груп перетворень.

По-перше, шляхом окиснення зв'язку C–B у боронаті **3.1a** за допомогою $\text{NaBO}_3 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ було синтезовано кетон **3.5** з високим виходом (93%) (Схема 3.1). Обробка вихідного алкену **3.1a** за допомогою KHF_2 дала відповідний трифлуороборат **3.6** з виходом 91%.^{143,144} Гетероциклічний *N*-бензильний фрагмент був перетворений у більш синтетично зручну *N*-Вос-захищений амін за допомогою модифікованого протоколу Янга¹⁴⁵ з використанням хлоретилхлорформіату як дебензильюючого реагенту. Подальша реакція неочищеного продукту з MeOH , а потім – Boc_2O в основних умовах призвела до отримання продукту **7** із хорошим виходом (69%) за три стадії.

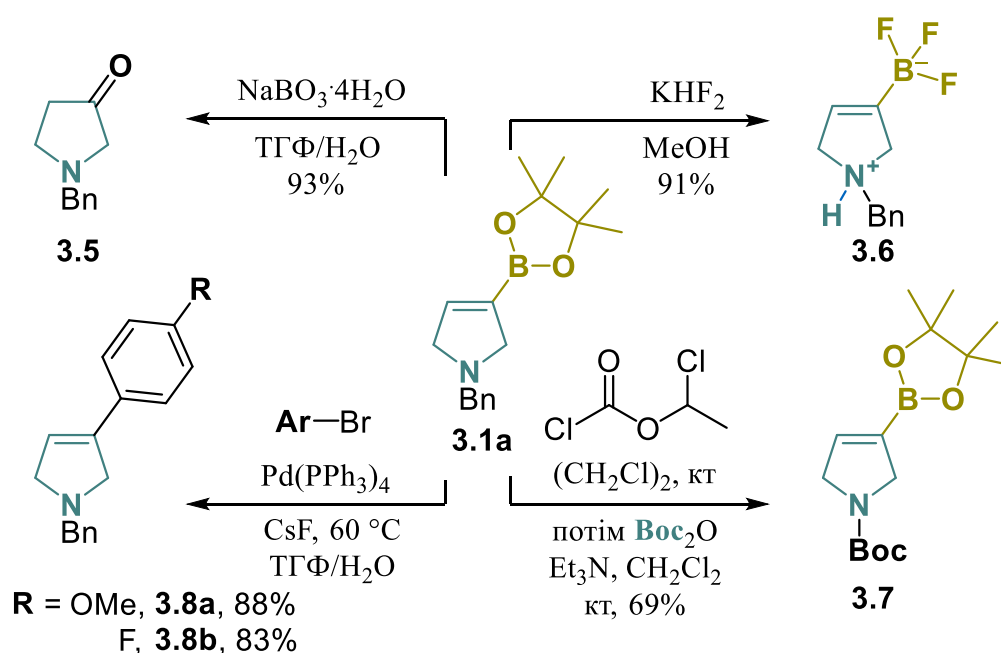


Схема 3.1. Деякі типові перетворення піролін боронату **3.1a**.

Крім того, після деяких додаткових експериментів було успішно проведено Паладій-каталізоване крос-сполучення Сузукі з електрозбагаченим та електродефіцитним арилбромідами, утворюючи арилзаміщені піроліни **3.8a** і **3.8b** з виходами 88 і 83% відповідно.

На жаль, будь-які спроби ввести алкенілборонат **3.1a** та *N*-бензилмалеїмід **3.9** у фотохімічне [2+2] циклоприєднання під дією УФ-опромінення⁶⁸ були безрезультатними – очікуваний продукт **3.10**¹⁴⁶ не було виявлено за жодних застосованих умов (Схема 3.2). Замість цього спостерігався процес фотоіндукованого міжмолекулярного переносу атома Гідрогену (НАТ),¹⁴⁷ утворюючи відповідний піролборонат **3.11**¹³⁸ з виходом 89% та *N*-бензилсукцинімід як єдиний побічний продукт.

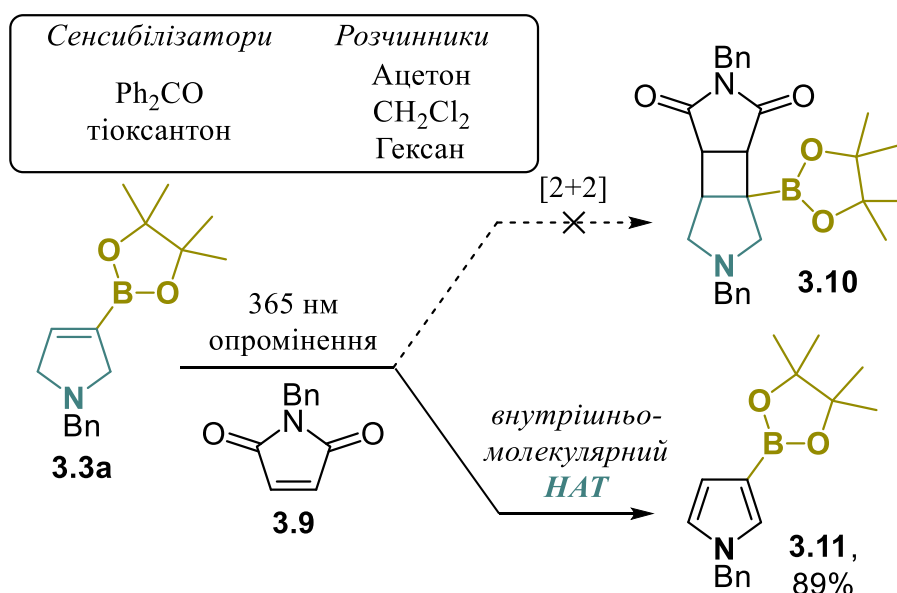


Схема 3.2. Фотохімічні перетворення сполуки 1a.

Далі, обробка вихідного алкенілборонату **3.1a** ефірним розчином діазометану призвела до отримання біциклічного боронату **3.12** із чудовим виходом (90%) після простої кристалізації (Схема 3.3). Подальша реакція з KHF₂ дала трифлуороборат **3.13** з виходом 92%. Слід зазначити, що отриманий каркас 3-азабіцикло[3.1.0]гексану міститься в експериментальних лікарських засобах біцифадин,¹⁴⁸ амітіфадин¹⁴⁹ і центанафадин,¹⁵⁰ а їх синтез може бути

проведено починаючи з отриманої сполуки **3.13**, використовуючи описану раніше процедуру $C_{sp^3} - C_{sp^2}$ крос-сполучення.¹⁵¹

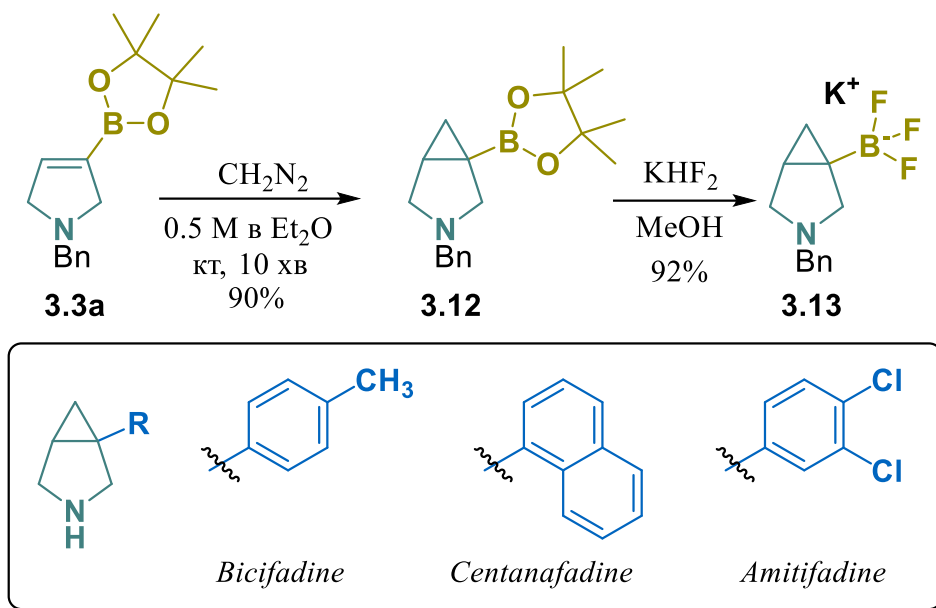


Схема 3.3. Синтез циклопропілвмісних боронатів **3.12**, **3.13** та структури 3-азабіцкло[3.1.0]гексан-вмісних експериментальних лікарських засобів.

Каталітичне відновлення подвійного зв'язку в гідрохлориді **3.3b** HCl за відносно м'яких умов легко давала діастереомерно чистий *цис*-3-борильований 4-метилпіролідин **3.14** з виходом 80 % (Схема 3.4).¹⁴² Слід зазначити, що моноциклічні *цис*-ізомерні 3,4-дизаміщені борильовані піролідини хоч і доступні шляхом прямого [3+2] циклоприєднання *цис*-1,2-дизаміщених алкенілборонатів,¹⁴² але низька доступність відповідних дипольарофілів робить двостадійну схему ([3+2] циклоприєднання алкінілборонатів з наступним каталітичним гідруванням) цінним альтернативним підходом.

3.4.2. Перетворення біциклічних боронатів

Аналогічно до моноциклічного боронату **3.1a**, було проведено ряд модифікацій біциклічного боронату **3.4a**. Так, взаємодією з KHF₂ отримано відповідний трифлуороборат **3.15** з виходом 90% (Схема 3.5).

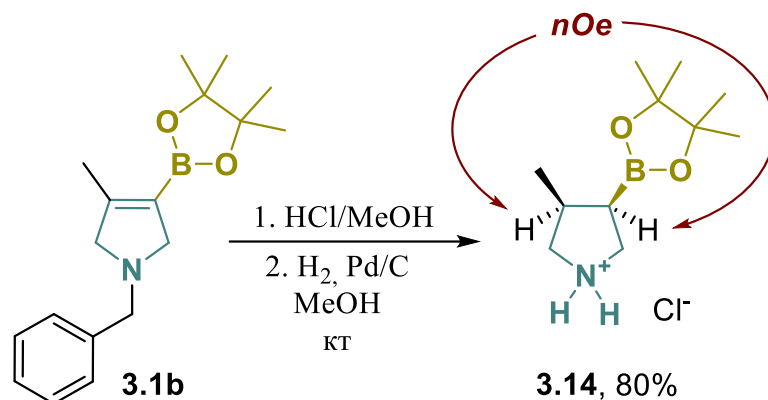


Схема 3.4. Синтез *цис*-3,4-дизаміщеного піролідинборонату **3.14**.

Відновне дебензилювання **3.4a** (у вигляді дигідрохлориду) у атмосфері H_2 та присутності Pd/C давало нестабільний за нормальних умов діамін **3.16**, що після обробки Boc_2O в основних умовах було перетворено на захищений ди-*N*-Boc захищений діамін **3.17** (вихід 78 % за три стадії).

Реакція з 2-фуриллітієм з використанням протоколу Цвейфеля-Аггарвала^{127,130} дозволила отримати сполуку **3.18** з виходом 23%. У той же час, усі спроби здійснити амінування зв'язку C–B за відомими протоколами^{35,152,153} виявилися неуспішними. У всіх спробах було виділено лише продукт протодоборилювання **3.19**, хоча із високим (80%) ізольованим виходом. Нарешті, окиснення зв'язку C–B за допомогою $\text{NaBO}_3 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ призвело до кількісного утворення сполуки **3.20**, яка була далі перетворена на діаміноспирт **3.21** з виходом 80%.

Примітно, що наведені вище синтетичні перетворення, використані для отримання будівельних блоків **3.17** і **3.21**, легко піддавалися масштабуванню та могли бути проведені без очистки проміжних продуктів, починаючи безпосередньо з алкіну **3.2a** (Схема 3.6). Таким чином, 43.2 г спирту **3.21** може бути отримано з 53.5 г вихідного алкінілборонату **3.3a** за один прохід синтетичної схеми (загальний вихід 61 % за чотири стадії).

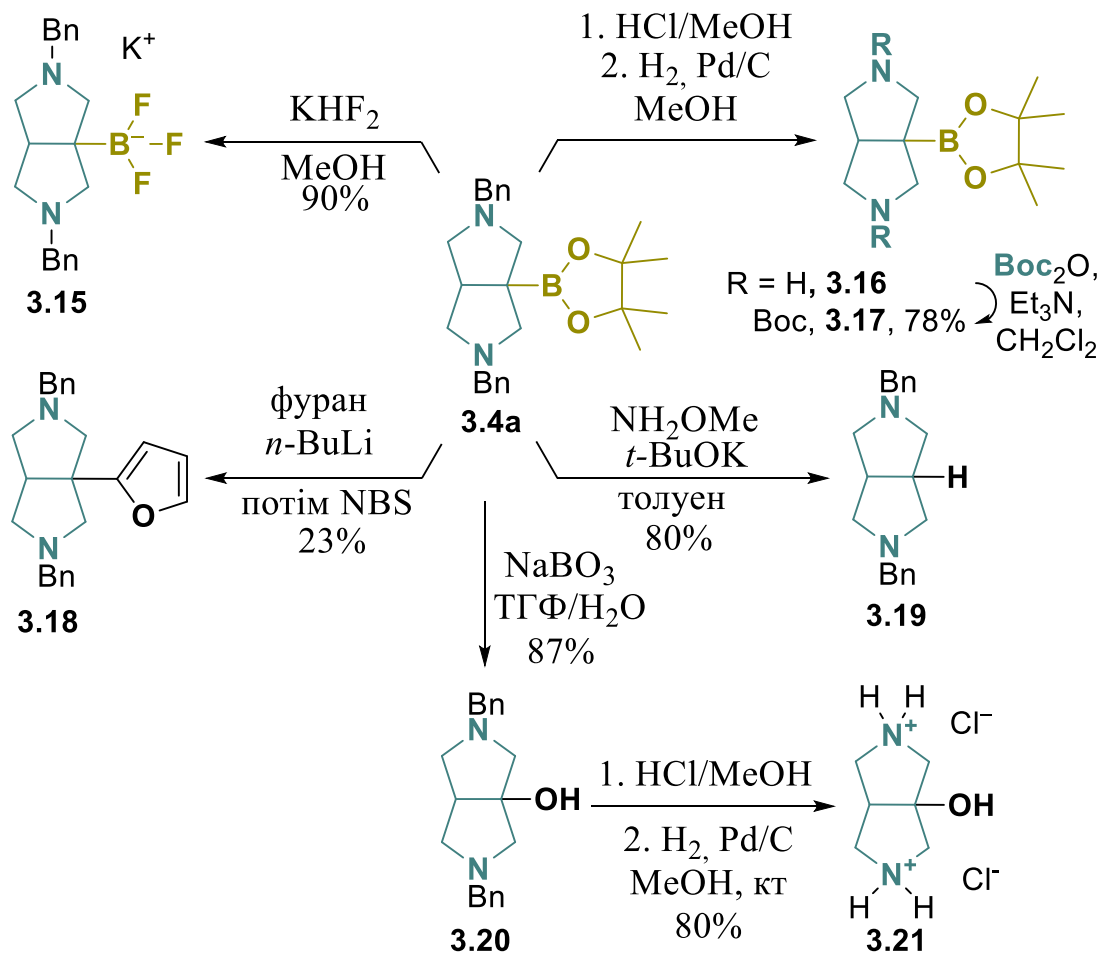


Схема 3.5. Перетворення біциклічного боронату **3.4a**.

3.5. Висновки до розділу

В цій частині дисертаційної роботи було запропоновано уніфікований підхід до піроліно- та 3,7-діазабіцикло[3.3.0]октанборонатів, заснований на [3+2] циклоприєднанні алкінілборонатів та *in situ* генерованого азометинового іліду. Ретельна оптимізація умов реакції дозволила здійснити контрольований синтез вищевказаних 1:1 і 1:2 аддуктів з хорошими виходами. Було продемонстровано, що перший акт [3+2] циклоприєднання є сумісним з (цикло)алкілзаміщеними та функціоналізованими алкінами (TMS, етерні та ацетальна групи), але не з арилзаміщеними субстратами. Циклоприєднання другої молекули іліду було ще більш вимогливим до електронних та/або стеричних ефектів замісника – в цьому випадку обмеження стосувались і (цикло)алкілзаміщених субстратів.

Корисність розробленого протоколу була продемонстрована на низці звичайних органічних перетворень, включаючи синтез захищених та вільних (ди)аміноборонатів та їх похідних – спиртів та кетонів. Крім того, проведені крос-сполучення Сузукі та Цвейфеля–Агарвала, а також Паладій-каталізоване гідрування та циклопропанування проілюстрували застосовність синтезованих циклоадуктів для створення складних органічних молекул.

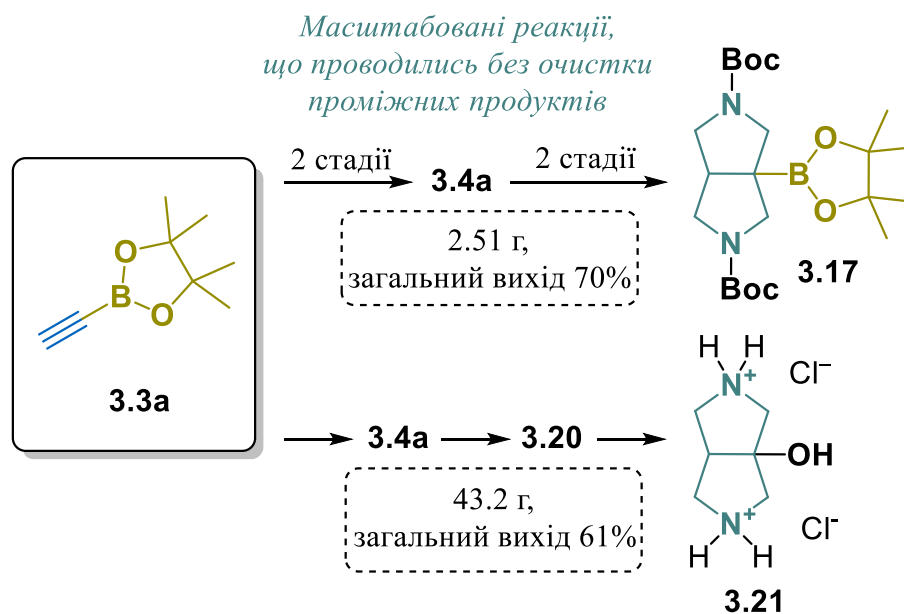


Схема 3.6. Прямі багатостадійні синтети цілєвих сполук **3.17** і **3.21** без виділення та очистки проміжних сполук.

РОЗДІЛ 4. ФОТОХІМІЧНЕ [2+2] ЦИКЛОПРИЄДНАННЯ АЛКІНІЛБОРОНАТІВ ДО МАЛЕЇНІМІДУ ТА ЙОГО ПОХІДНИХ

4.1. Літературні дані

На сьогоднішній день, на відміну від циклобутилборонатів,^{78,154–162} синтез та застосування циклобутенборонатів є лише обмежено відомими в літературних джерелах.

Так, літіювання заміщеного йодо- (**4.1a**)¹⁶³ або бромциклобутену (**4.1b**)^{164,165} та подальша обробка триалкоксиборатами призвели до тетразміщеного боронату **4.2a**¹⁶³ або після переетерифікації до неопентил-захищеного боронату **4.2b**^{164,165} відповідно (Схема 4.1). Така ж стратегія була використана для отримання найпростішої похідної циклобутену **4.2c**, хоча й із помірним загальним виходом.⁷⁶

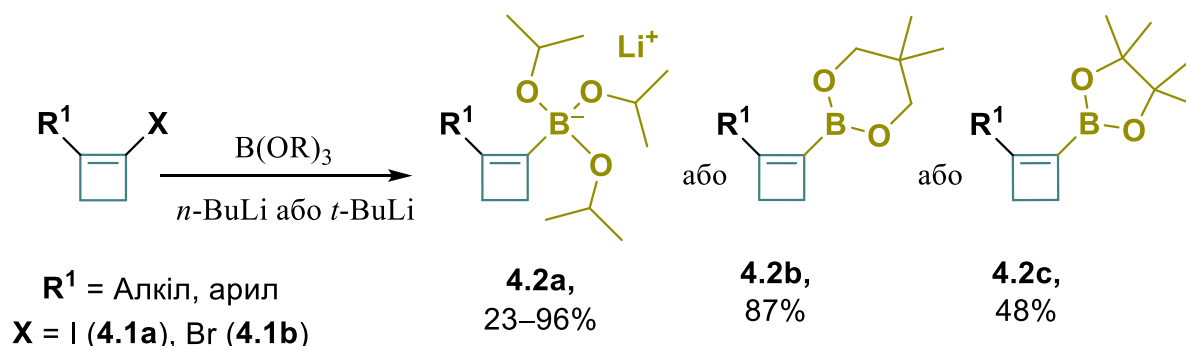


Схема 4.1 Синтез циклобутенборонатів шляхом послідовності літіювання-борилювання.

Синтез трифлату із відповідного кетону та подальшим борилюванням за протоколом Сузукі-Міяури було використано для отримання боронатів **4.3a** і **4.3b** (Схема 4.2).¹⁶⁶

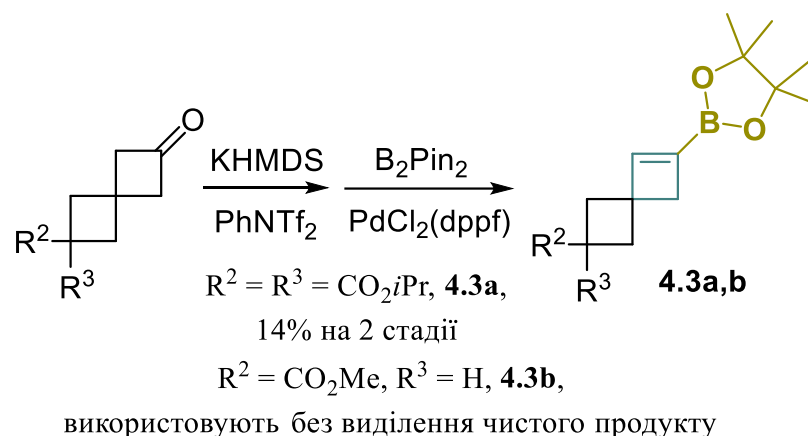


Схема 4.2 Синтез циклобутенборонатів за реакцією Сузукі – Міяури

Крім того, в реакції стерично перевантаженого боронату **4.4a** з карбеном Фішера **4.5** спостерігалось утворення циклобутенілборонатного ядра як небажаного побічного продукту (Схема 4.3).^{167,168}

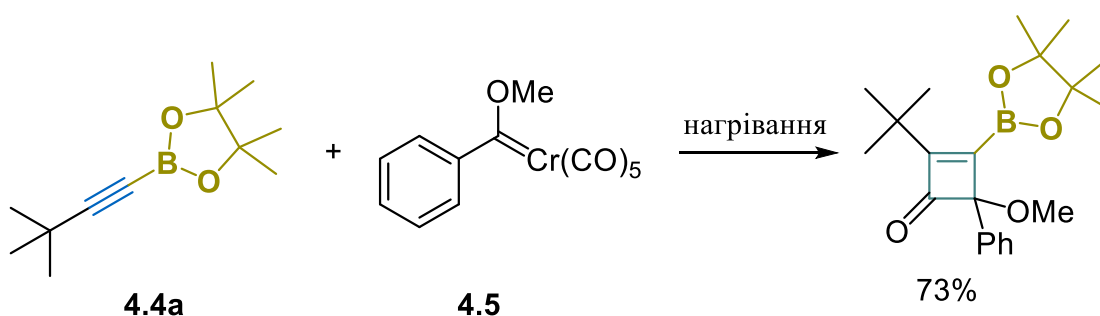


Схема 4.3 Циклопрієднання алкінілборонату **4.4a** та карбену Фішера **4.5**.

Що цікаво, збірка чотиричленного кільця через фотоіндуковане або метало-каталізоване [2+2] циклопрієднання,^{169–171} які зазвичай використовують для синтезу циклобутанів,^{70,172,173} є практично невідомою для боронатвмісних циклобутенів. Унікальним прикладом такого перетворення є реакція циклопропілетинілборонату **4.4b** з етиленом у присутності каталізатора на основі Co(I), що призводить до двозаміщеного циклобутену **4.6** (Схема 4.4).¹⁷⁴

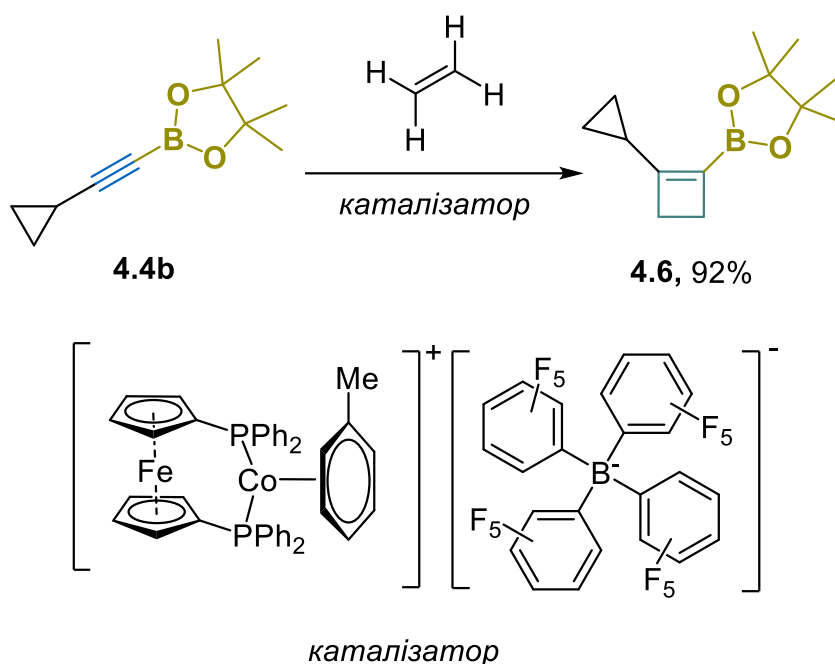


Схема 4.4 Реакція алкінілборонату **4.4b** з етиленом.

Базуючись на попередньому досвіді фотоциклопрієднання алкенілборонатів⁶⁸ та встановлену активність малеїнімідів у фотохімічних [2+2] реакціях циклопрієднання,^{68,175} ця частина роботи була присвячена розробці методу синтезу циклобутенборонатів та їх похідних. Крім підбору умов та встановленню обмежень такого перетворення, було висвітлено деякі структурні особливості Карбонового скелету синтезованого скафолду, а також обговорено механістичні особливості даної реакції.

4.2. Розробка та оптимізація умов циклопрієднання

Дослідження було розпочате з модельної реакції найпростішого алкінілборонату **4.4c** з *N*-метилмалеїмідом **4.7a** (Таблиця 4.1). Першочергово були застосовані умови для аналогічного перетворення алкенілборонатів (молярне співвідношення реагентів 1:1, бензофенон як фотосенсибілізатор, CH₃CN як розчинник, λ = 350 нм, кт, 24 год) (Запис 1).⁶⁸ У цьому випадку було отримано суміш потрібного циклобутена **4.8a**, продукту подвійного циклопрієднання **4.9a** і димеру малеїніміду **4.10a** (24%, 16% та 13% за даними ¹H ЯМР спектроскопії,

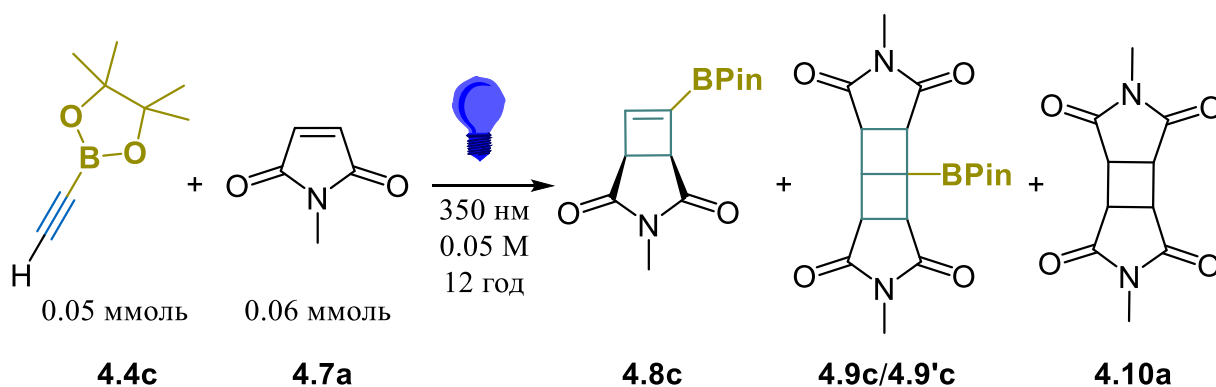
відповідно) разом зі значними кількостями вихідного алкінілборонату **4.4c** (20% від вихідної кількості). Заміна фотосенсибілізатора на тіоксантон (ТХ) не призвела до суттєвої зміни результату реакції (Запис 2), однак значно спростила процедуру виділення та очистки продукту завдяки нижчій розчинності останнього у неполярних органічних розчинниках. Навпаки, заміна розчинника на CH_2Cl_2 підвищила конверсію алкіну та вихід продукту до 41% (Запис 3). Нарешті, збільшивши кількість алкінілборонату **4.4c** до 200 мол.% надлишку (Запис 4) або використовуючи *n*-гексан як розчинник (Запис 5), бажаний продукт **4.8a** було отримано з виходом 78 і 85% та лише з 14 і 11% домішкою побічного продукту **4.10a** відповідно. Спостережене підвищення хемоселективності можна пояснити поганою розчинністю циклобутену **4.8a** в *n*-гексані, що призводить до виведення його з реакційної суміші одразу при утворенні та перешкоджає повторному циклоприєднанню (Повний спектр оптимізаційних експериментів наведено у Додатку, Таблиці 3.1–3.4).

Крім того, було перевірено можливість використання фотокаталізаторів видимого світла у досліджуваному синтезі. Дійсно, використовуючи $\text{Ir}(d\text{Fppy})_3$ та опромінення з довжиною хвилі 440 нм, бажаний продукт **4.8a** був отриманий з 90% виходом за даними ^1H ЯМР з мінімальними кількостями побічного продукту **4.9a** і повною конверсією малеїміду **4.7a** (Запис 6).

Однак подальші експерименти (Таблиця 3.5 у Додатках) виявили досить суттєві недоліки такого підходу. Перш за все, недостатня потужність опромінення (наявне у лабораторії джерело видимого світла заданої довжини хвилі Kessil lamp має обмежену фактичну потужність) та ймовірний низький квантовий вихід реакції призвели до значного сповільнення реакції та, відповідно, неможливості провести її на препаративному масштабі. Крім того, було помічено значно нижчу стабільність алкінілборонатів **4.4** в присутності каталізаторів на основі перехідних металів (навіть без опромінення втрачалось до 20% початкової речовини впродовж 8 годин), тому було вирішено продовжити вивчення реакції

циклоприєднання за умов використання короткохвильового УФ опромінення (350 нм) та використання фотосенсибілізаторів органічної природи.

Таблиця 4.1 Скринінг умов реакції для синтезу циклобутенборонату **4.8a**

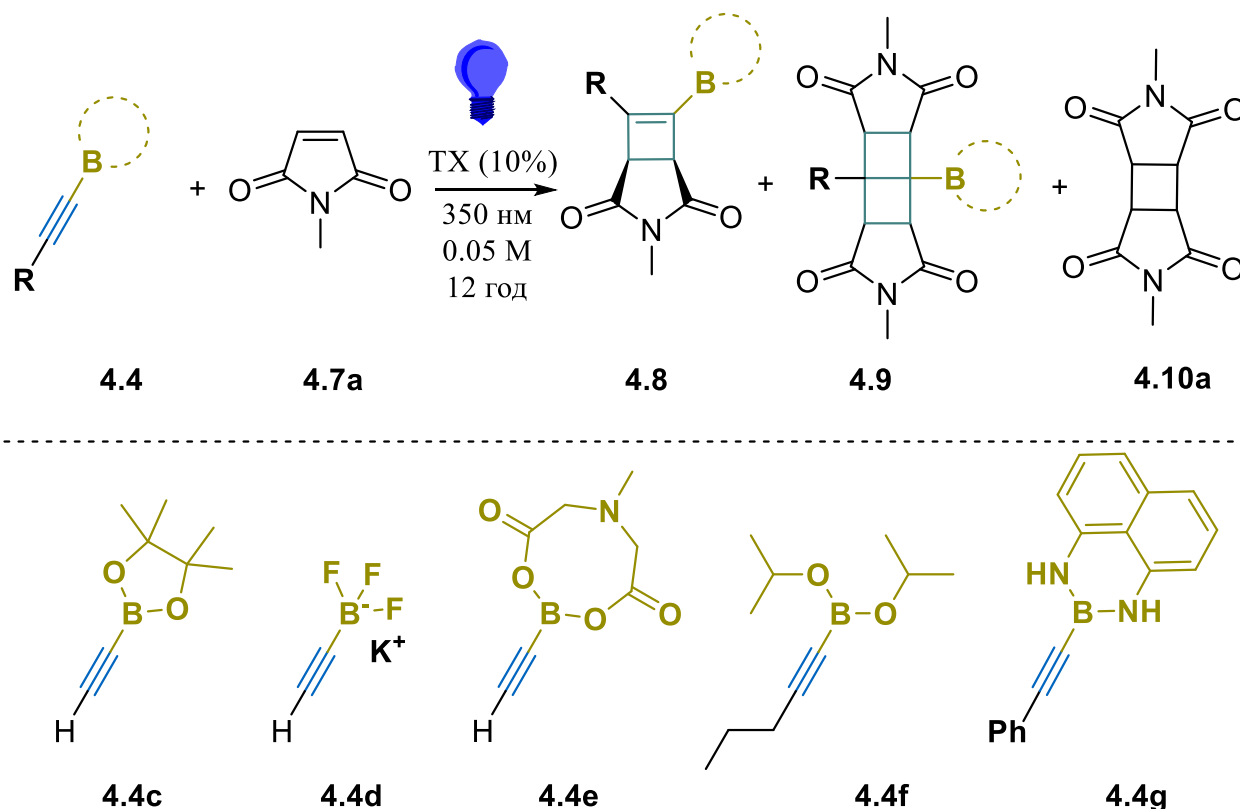


№	Розчинник	Сенсибілізатор ^[a]	4.8a:4.9a:4.10a ^[б]	Конверсія 4.4c , %
1	CH ₃ CN	BP (10%)	24:16:13	53
2	CH ₃ CN	TX (10%)	28:15:16	54
3	CH ₂ Cl ₂	TX (10%)	41:17:14	100
4 ^[в]	CH ₂ Cl ₂	TX (10%)	78:6:14	31
5	<i>n</i> -гексан	TX (10%)	85:<1:11	100
6 ^[г]	CH ₂ Cl ₂	Ir(dFppy) ₃ (5%)	90:0:5	100

^[a] BP = бензофенон, TX = тіоксантон. ^[б] Співвідношення визначали за спектрами ¹H ЯМР з використанням 1,3,5-триметоксибензолу як стандарту. ^[в] 3 екв. алкіну. ^[г] Довжина хвилі опромінення 440 нм.

Врахувавши вищевказані результати, було проведено ряд експериментів з різними формами боронатної функціональної групи. Було виявлено, що алкінілтрифлуороборат **4.4d** та алкініл МІДА-боронат **4.4e** також сумісні з умовами проведення реакції, демонструючи подібні або навіть дещо кращі результати, ніж відповідні їм пінаколові естри борних кислот (на відміну від **4.4f** та **4.4g**, що виявились нестійкими в умовах проведення реакції).

Таблиця 4.2 Пошук оптимальної захисної групи боронової кислоти для досліджуваної реакції.



№	Боронат	Розчинник	4.8:4.9:4.10a ^[a]	Конверсія 4.4 , %
1	4.4c	CH ₃ CN	24:16:13	53
2	4.4d	ацетон	29:20:7	56
3	4.4e	CH ₃ CN	20:22:22	50
4	4.4f	CH ₃ CN	деструкція	100
5	4.4g	CH ₃ CN	0:0:100	0

^[a] Співвідношення визначали за спектрами ¹H ЯМР з використанням 1,3,5-триметокси-бензену як стандарту.

Більше того, тестовий експеримент з використанням найпростішого етинілтрифлуороборату калію **4.4d** і *N*-метилмалеїміду **4.7a** (Рисунок 4.1) показав дуже цікавий результат – цільовий циклобутен **4.8d** майже кількісно закристалізувався з реакційної суміші у ході реакції з виходом 60% і чистотою

97%. Однак, для більш складних об'єктів (алкінілборонатів **4.4h–l** та відповідних їм продуктів **4.8h–l**) всі спроби відокремити потрібні циклобутенілтрифлуороборати **4.8h–l** від їх суміші з продуктами подвійного циклоприєднання **4.10h–l** або вихідних алкінів **4.4h–l** були невдалими, тому подальші дослідження було вирішено проводити з алкінілборпінаколатами.

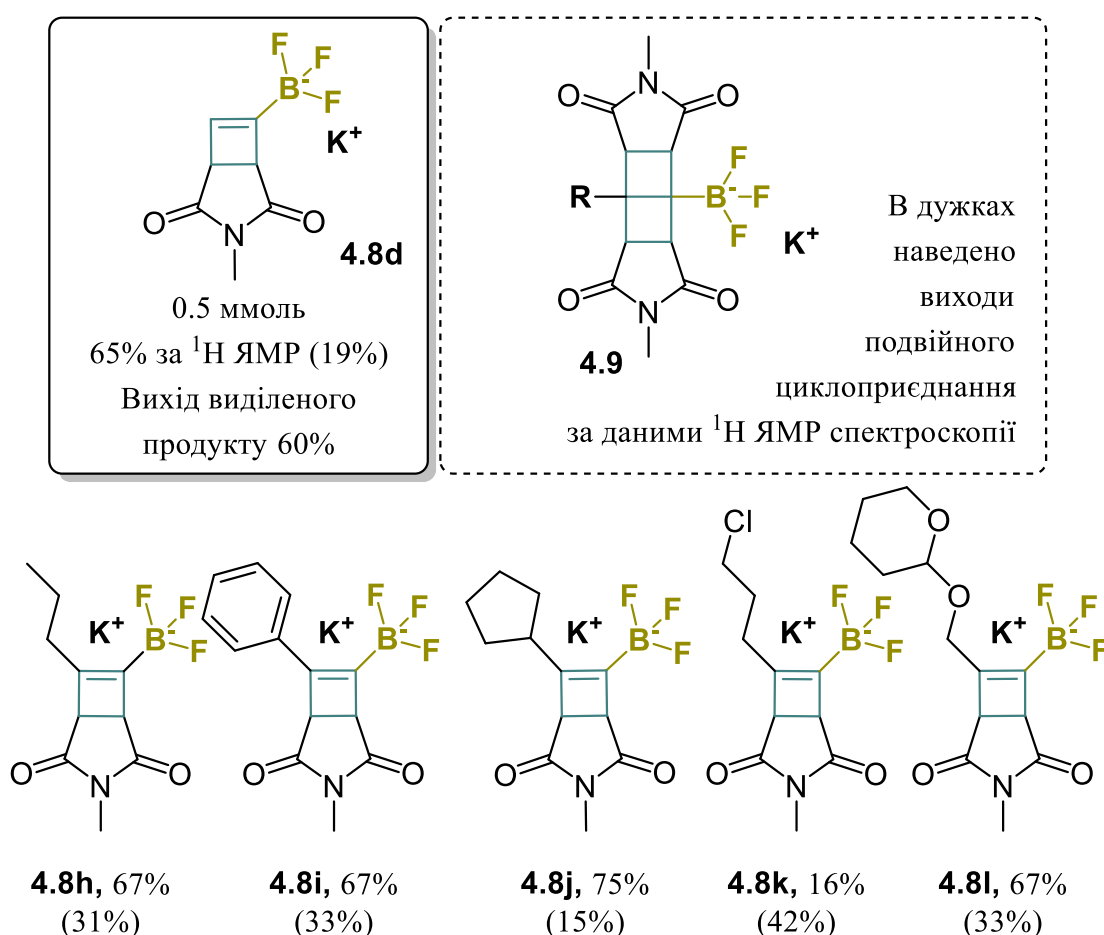


Рисунок 4.1. Приклади продуктів, отриманих прямою фотохімічною реакцією відповідних алкінілтрифлуороборатів і *N*-метилмалеїміду **4.7a**.

Дослідивши та оптимізувавши умови реакції, було перевірено область застосування методу (Рисунок 4.2).

Було знайдено, що розроблений протокол ефективний для широкого ряду заміщених малеїмідів, включаючи незаміщені (продукт **4.8m**), *N*-алкіл- (**4.8c,n**) і

N-арилмалеїміди (**4.8o,p**). Примітно, що *N*-арильний замісник у малеїміді значно сповільнював реакцію (до 72 годин для повної конверсії замість

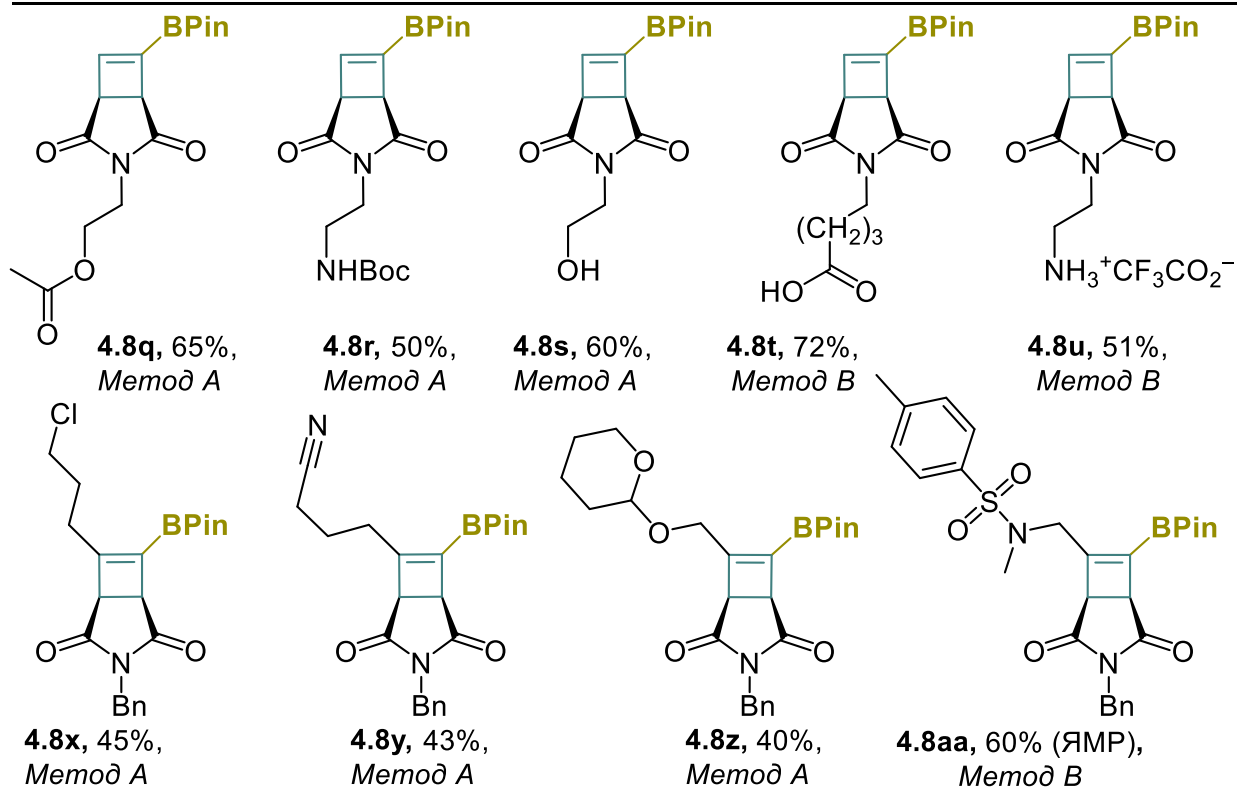
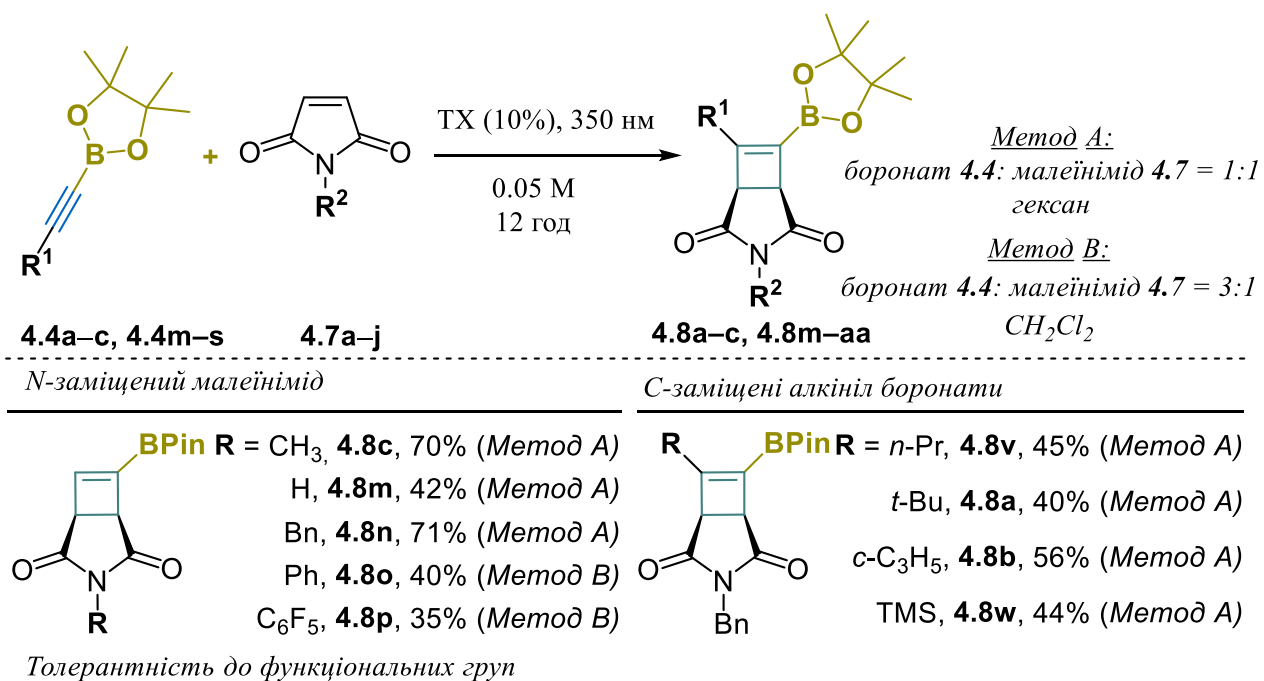


Рисунок 4.2. Продукти фотохімічного [2+2] циклопрієднання, досліджуваного в даній роботі. Наведено відносні конфігурації, усі сполуки є рацемічними

сумішами *cis*-заміщених циклобутенів. Зазначені виходи стосуються чистого боронату, виділеного після перекристалізації.

класичних 8 годин), що узгоджується з попередніми дослідженнями [2+2] циклоприєднання малеїмідів.^{68,176,177} Крім того, реакція була успішною в присутності естеру карбонової кислоти (**4.8q**) або *N*-Вос захищеного аміну (**4.8r**) і в той же час, допускала наявність вільної гідроксильної групи (**4.8s**), карбоксилу (**4.8t**) або протонованого аміну (**4.8u**).

Обмеження у замісниках алкінільних компонентів реакції було додатково досліджено з використанням синтетично привабливого *N*-бензилмалеїмиду **4.7c** як модельного субстрату. У цьому випадку реакція протікала гладко з алкіл-, циклоалкіл- і ТМС-заміщеними алкінілборонатами з утворенням продуктів **4.8a,b,v,w**, відповідно. Крім того, умови реакції допускали наявність галогену (**4.8x**) або нітрильної (**4.8y**) групи, а також захищених пропаргілових гідрокси- (**4.8z**) і амінозаміщених (**4.8aa**) боронатів.

У випадку *C*-заміщених малеїнімідів, реакція монометил-заміщеного похідного **4.7k** призвела до нероздільної звичайними методами суміші циклобутенілборонатів **4.8ab** і **4.8ab'**, тоді як 1,2-диметил-заміщений аналог **4.7l** взагалі не показав жодної активності в даному перетворенні (в реакційній суміші методом ¹H ЯМР спектроскопії було ідентифіковано лише вихідні сполуки із незначними домішками димеру малеїнімиду **4.7l**).

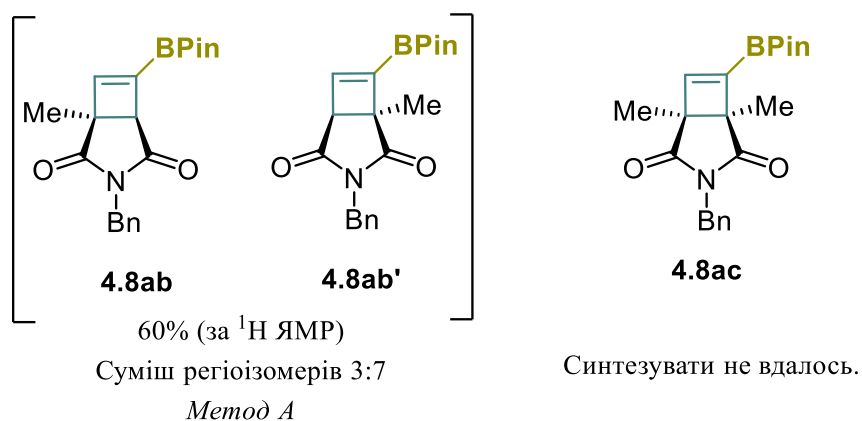
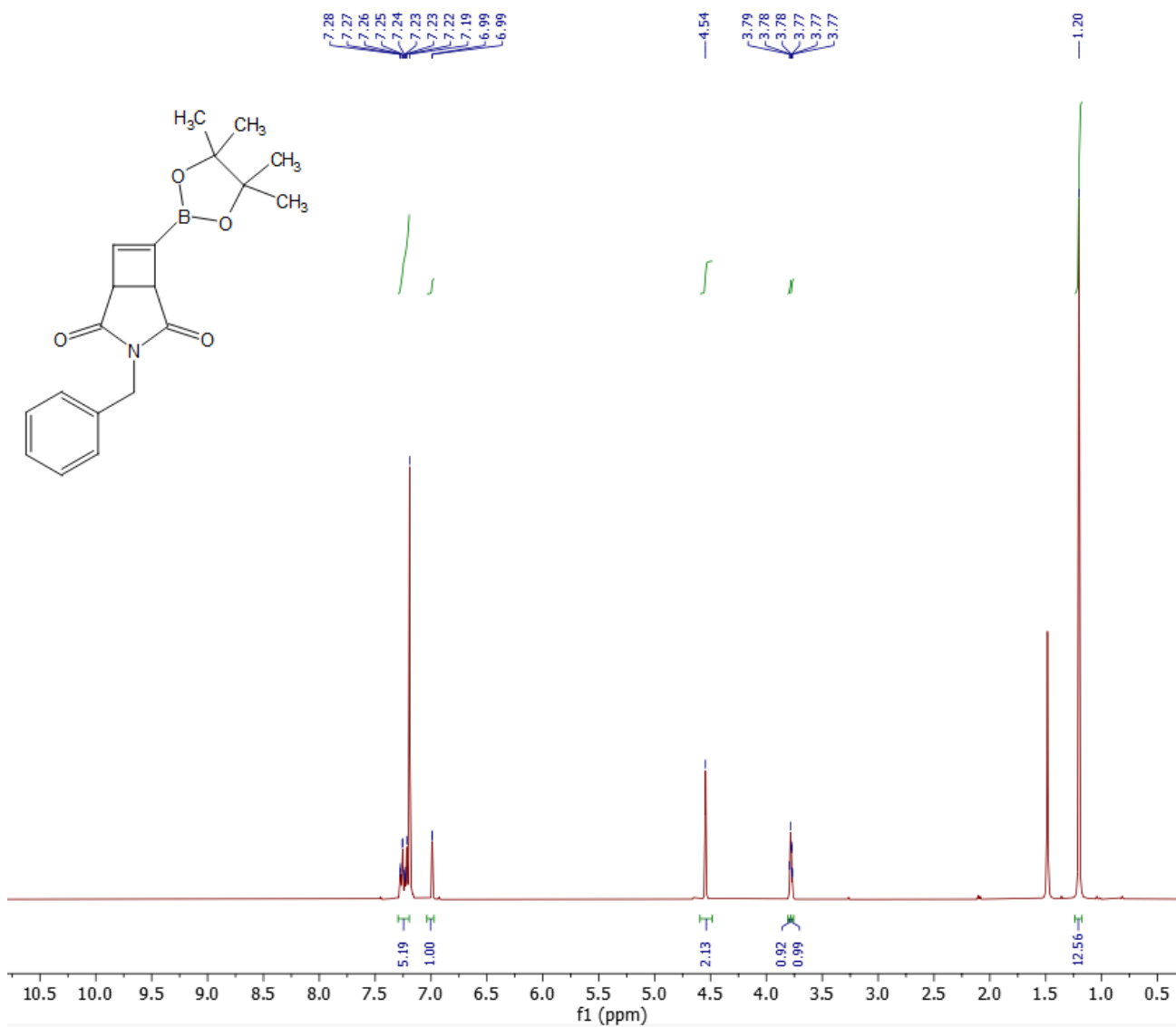
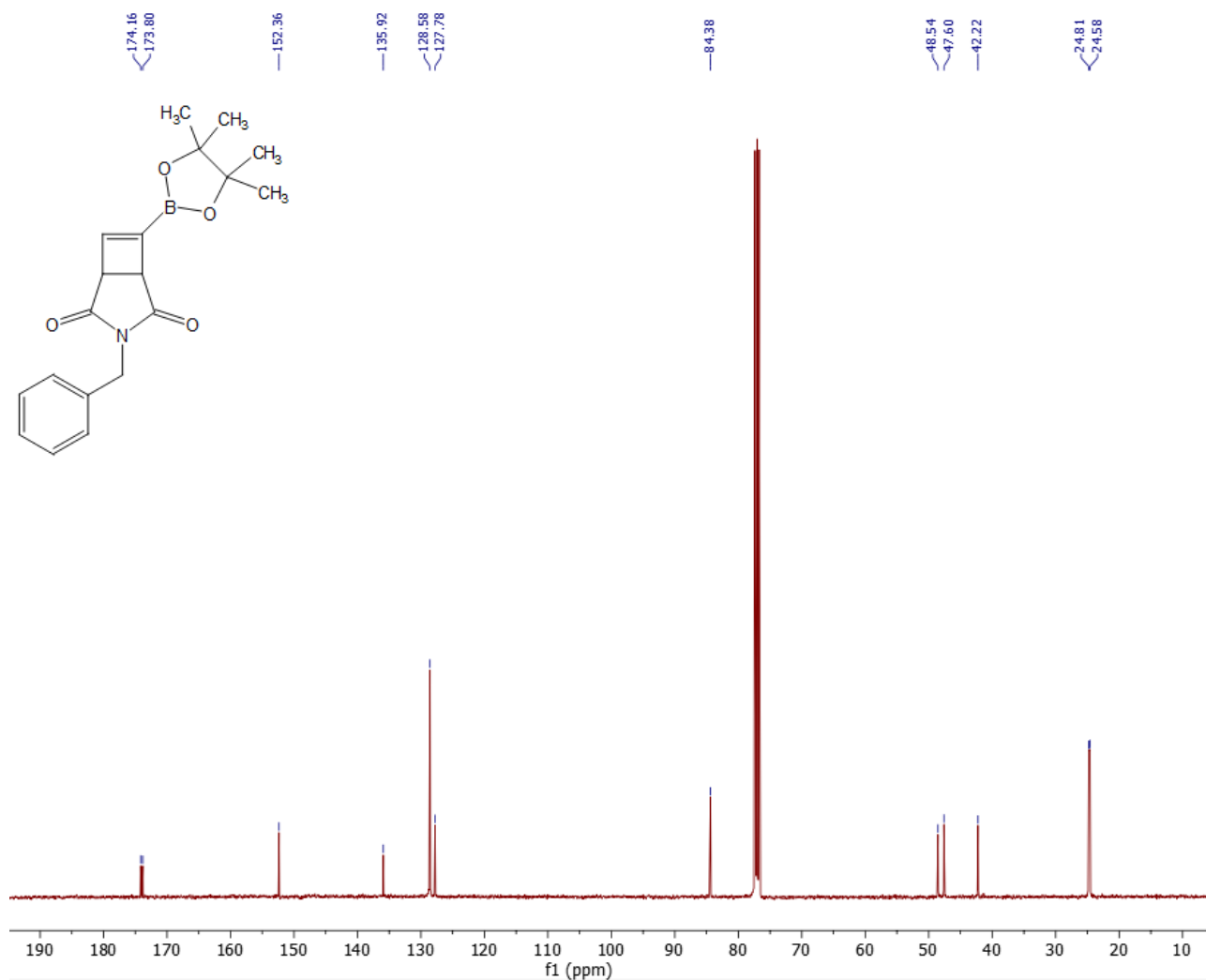


Рисунок 4.3 Дослідження регіоселективності реакції у випадку несиметричного малеїніміду (зліва) та демонстрація обмежень для дизамічених субстратів (справа).

Спектральні характеристики отриманих сполук, розглянуті на прикладі базового циклобутену **4.8n**, вчергове свідчать про значний $-I$ ефект боронатного естеру (Спектр 4.1). Так, сигнал алкенільного протону у циклобутені **4.8n** знаходиться у районі 6.90 м.ч., що значно більше ніж у незаміщеного циклобутену (5.95 м.ч.) і порівнювано з відповідним сигналом циклобутенкарбонової кислоти та її естерів (6.75 – 6.80 м.ч.). В свою чергу, спектр ^{13}C ЯМР знову відображає суттєвий вплив ядра ^{11}B на сигнал прилягаючого до нього ядра атома Карбону (Спектр 4.2).



Спектр 4.1. 3-Бензил-6-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)-3-азабіцикло[3.2.0]гепт-6-ен-2,4-діон **4.8c**, ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3).



Спектр 4.2. 3-Бензил-6-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)-3-азабікло[3.2.0]гепт-6-ен-2,4-діон **4.8c**, ^{13}C ЯМР (101 МГц, CDCl_3).

На відміну від своїх алкілзаміщених аналогів, реакція арилзаміщених алкінілборонатів **4.4t-ab** з *N*-бензилмалеїдом **7c** призвела виключно до продуктів подвійного циклоприєднання **4.9a-e** та **4.9'a-e**, що можуть бути представлені як похідні 2-ладерану (Рисунок 4.4).¹⁷⁸ Зміна умов реакції (а саме співвідношення реагентів, розчинника, фотосенсибілізатора) жодним чином не змогла покращити результати реакції в плані синтезу арилзаміщених циклобутенборонатів (Таблиця 3.6 у Додатку).

Крім того, було показано, що ефективність циклоприєднання та спостережувані побічні реакції (тобто протодеборування або повна деструкція вихідних сполук) сильно залежать від природи (гет)арильного фрагмента. Дійсно,

електроноакцепторні замісники в арильному фрагменті сприяли утворенню боронатвмісних аддуктів **4.9a–d** і **4.9'a–d**, тоді як електронозбагачені субстрати зазвичай піддавалися розкладу в умовах реакції (до продуктів протобедорилування **4.9e** і **4.9'e** або до суміші неідентифікованих продуктів).

Слід зазначити, що другий етап циклоприєднання відбувався діастереоселективно – спостерігалось утворення суміші *екзо-ендо* та *екзо-екзо* діастереомерів **4.9a–e** та **4.9'a–e** у пропорції приблизно 1:3 відповідно. Цікаво, що на відміну від інших класів боронатвмісних органічних сполук, що вивчались впродовж дисертаційного дослідження (а саме, піролідин-3-боронатів, Δ^3 -піролін-3-боронатів, 3,7-діазабіцикло[3.3.0]октанборонатів та циклобутенборонатів) боронати типу **4.9** легко піддавалися хроматографічній очистці без жодних ознак розкладу та втрат речовини.

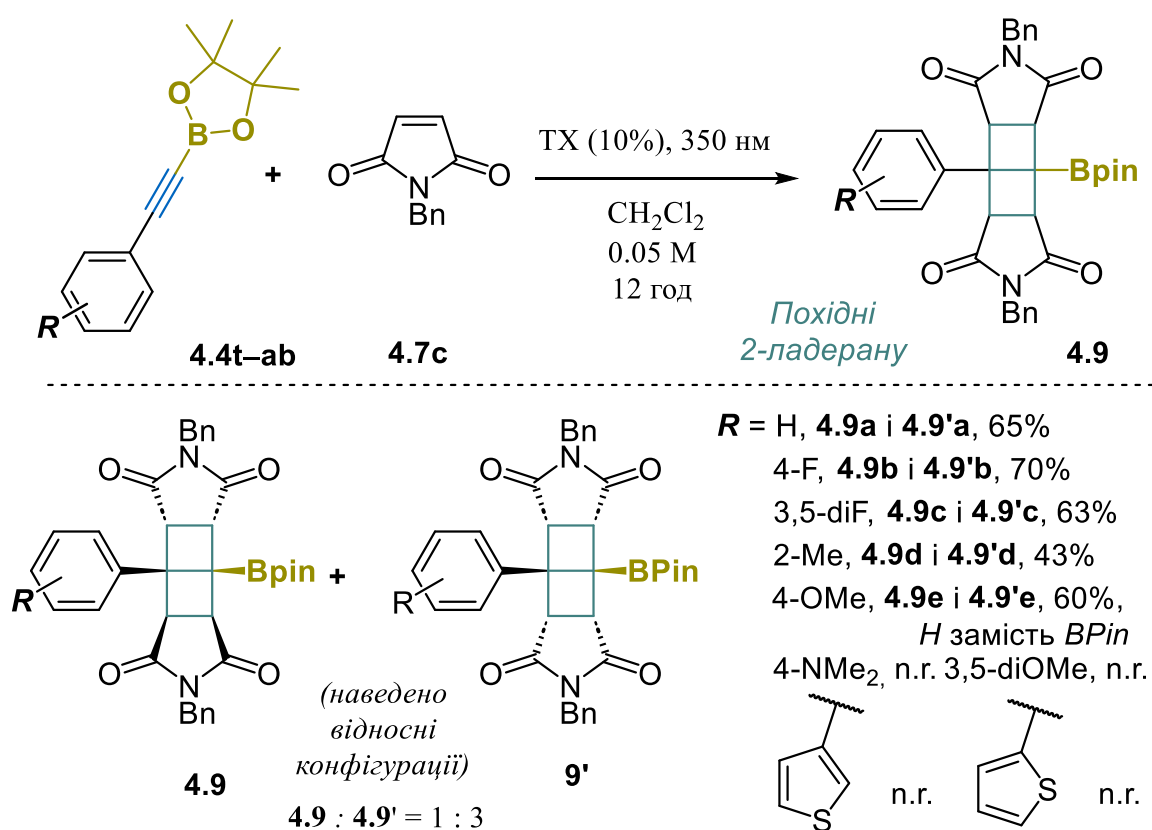
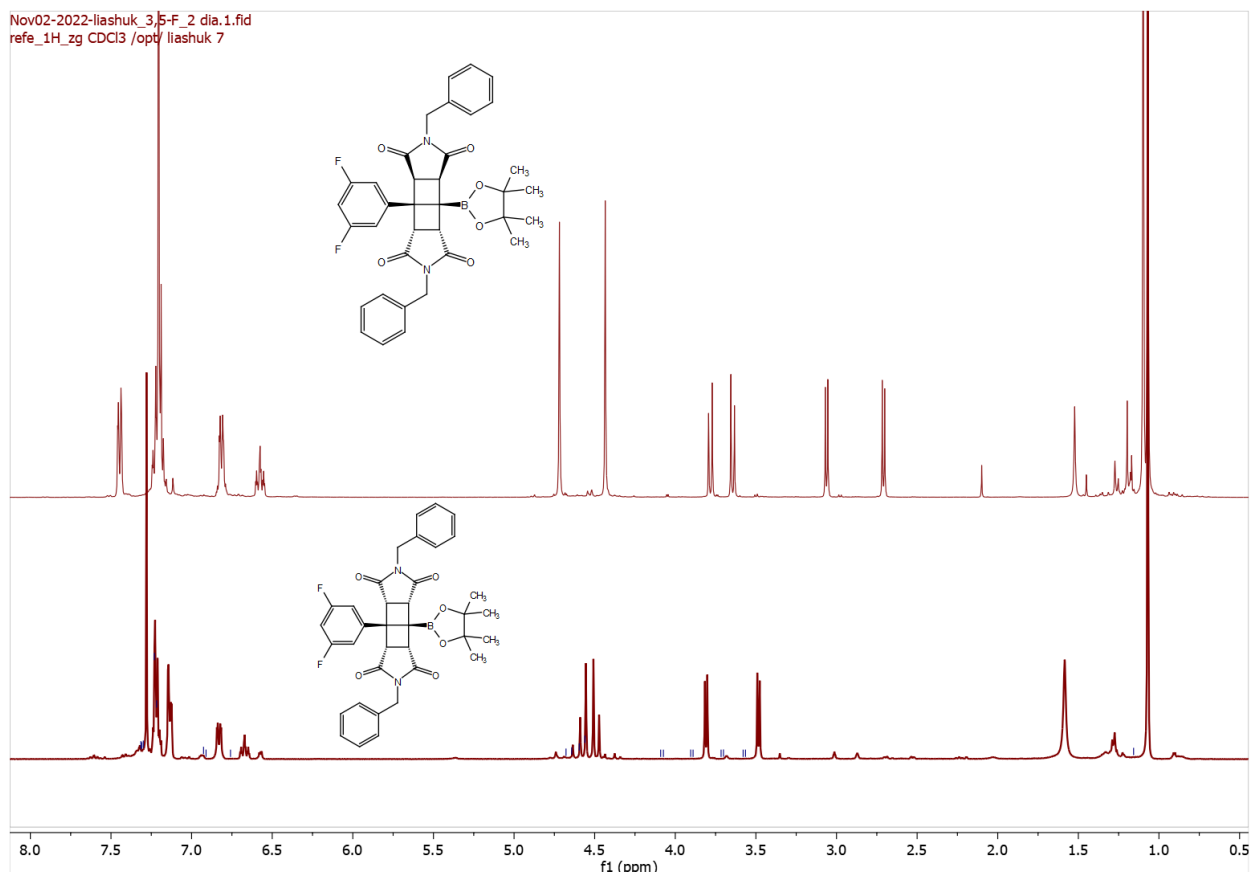


Рисунок 4.4 Продукти циклоприєднання у випадку використання арил-заміщених боронатів **4.4t–ab**.

Аналіз отриманих сполук було проведено за допомогою ^1H ЯМР спектроскопії (Спектр 4.3). З огляду на симетрію спектрів та теоретично отриманих сполук, логічним є наступний розподіл за ізомерами – зверху на спектрі представлено мінорний *ендо-екзо* ізомер **4.9с**, знизу показано мажорний **4.9с'**.



Спектр 4.3. 4,10-Дибензил-1-(3,5-дифлуорофеніл)-7-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)-4,10-діазатетрацикло[5.5.0.0².6.0⁸.1²]додекан-3,5,9,11-тетрон **4.9с** (*зверху*) та **4.9с'** (*знизу*), ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3).

З метою однозначного підтвердження структури було проведено ряд двовимірних експериментів ЯМР, включаючи COSY, HSQC, HMBC та NOESY спектроскопію. За результатами цих експериментів попередні висновки про відносну конфігурацію були підтвержені за рядом безсумнівних ознак (Рисунок 4.5). Для даних об'єктів спектральна картинка є відносно тривіальною, однак

достатньо цікавою є взаємозв'язок структурних характеристик ізомерів, розподілу цих сполук при синтезі та їх фізичні властивості.

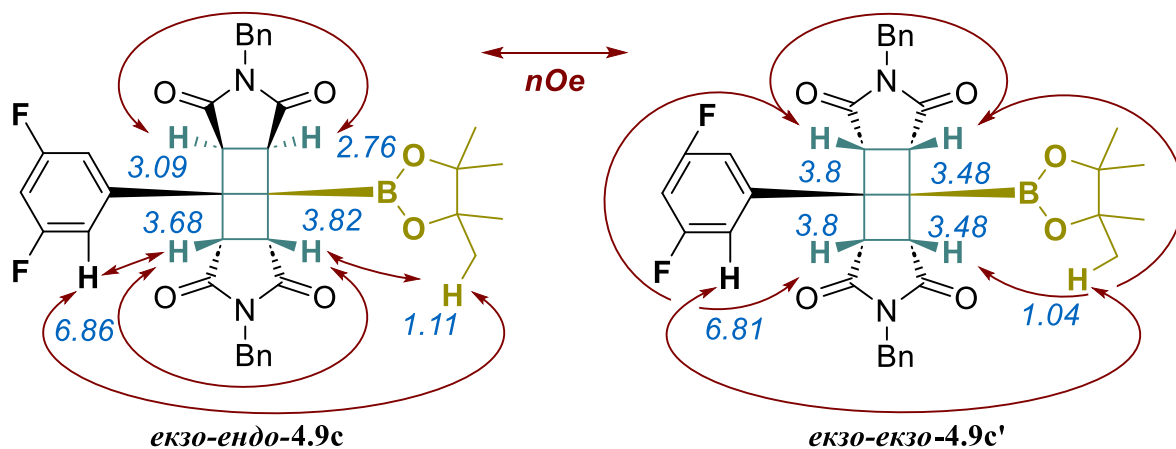


Рисунок 4.5. Ілюстрація типових кореляцій ЯЕО для *екзо-ендо* та *ендо-ендо* ізомерів (на прикладі **4.9с** і **4.9с'**)

Такий розподіл *ендо*- та *екзо*- ізомерів повністю корелює з концепцією стеричного відштовхування при координації партнерів реакції перед циклоприєднанням.

Варто зазначити, що було виявлено разючу відмінність у поведінці цих сполук при хроматографічній очистці. Так, *ендо-екзо* ізомер **4.9** мав оптимальні значення R_f в системі середньої полярності (пентан/ Et_2O), тоді як провести елюювання *ендо-ендо* ізомеру **4.9'** з поверхні сорбенту виявилось можливим лише системою із високим вмістом сильного елюента (CH_2Cl_2 /ацетонітрил).

Пояснення цього може бути знайдено при більш детальному розгляді отриманих об'ємних структур у перпендикулярній проекції. Дійсно, для сполуки **4.9** результуючий дипольний момент є відносно малим, через взаємну компенсацію відповідних значень диполів малеїнімідних фрагментів, через що понижується загальна полярність молекули (Рисунок 4.6, зліва). В той же час, співнапрямленість цих фрагментів у сполуці **4.9'** призводить до значного зростання сумарного дипольного моменту, а отже і підвищення загальної

полярності сполуки (Рисунок 4.6, справа). Така поведінка виявилась властивою для усіх синтезованих похідних 2-ладеранборонату **4.9a–e** та **4.9'a–e**.

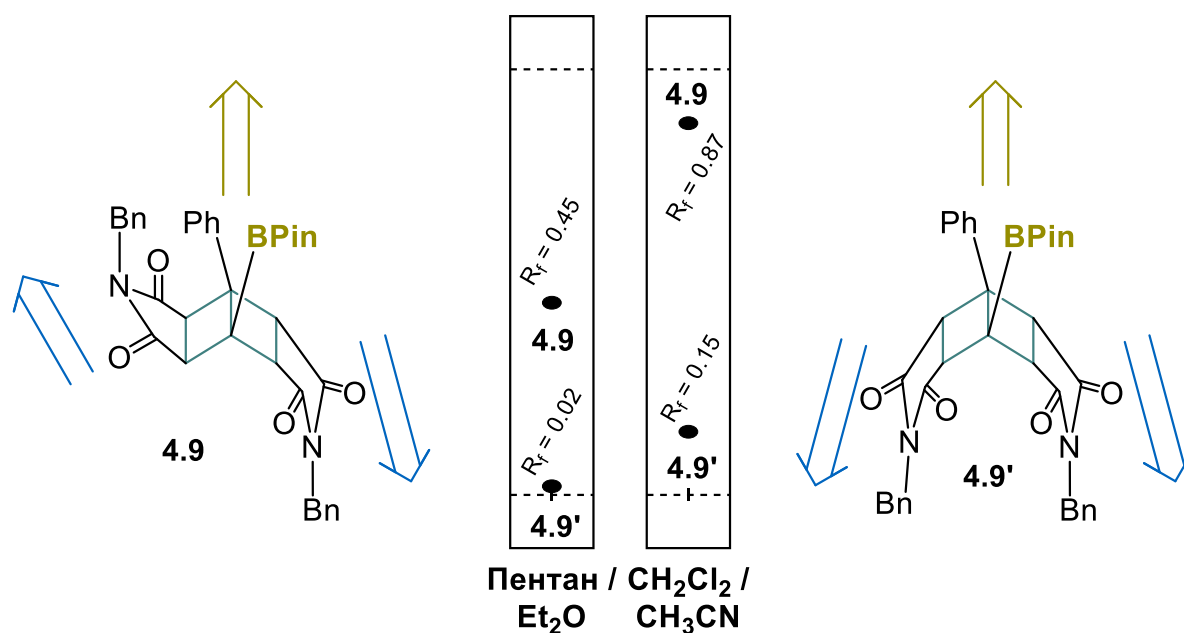


Рисунок 4.6 Схематичне зображення спостережуваних ТШХ при підборі умов хроматографічної очистки сполук **4.9a** і **4.9a'** та теоретичне обґрунтування результатів.

Крім того, було перевірено можливість застосування немалеїнімідних партнерів для фотохімічного циклоприєднання (Рисунок 4.7). На жаль, ні використання електродефіцитних, ні електрозбагачених об'єктів не дало бажаного результату, що свідчить про певні критичні особливості малеїніміду.

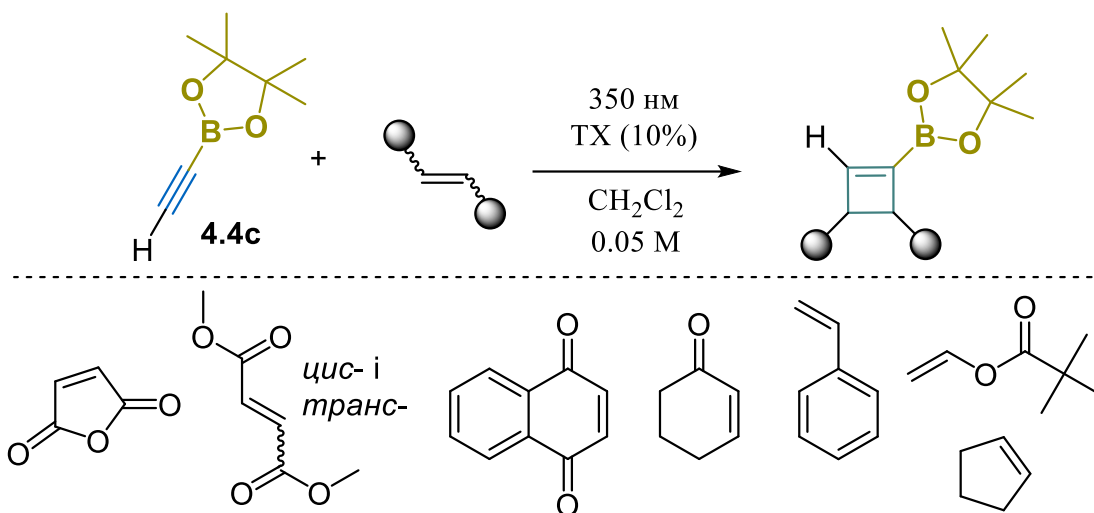


Рисунок 4.7. Субстрати, які не зазнають фотохімічного [2+2] циклопрієднання з алкінілборонатом **4.4c** в розроблених умовах.

4.3. Подальші модифікації отриманих продуктів

Щоб продемонструвати синтетичну привабливість отриманих циклоадуктів, було протестовано ряд простих органічних перетворень. По-перше, реакція Сузукі боронату **4.8c** з *para*-толілбромідом у відносно м'яких умовах дозволила отримати циклобутен **4.11a** з виходом 60% (Рисунок 4.8). Крім того, було показано що дану реакцію крос-сполучення також можна проводити з неочищеними сирими [2+2] аддуктами **4.8c**, **4.8z**, **4.8aa** і **4.8ab**, щоб отримати продукти **4.11a–d** із загальним виходом 30–51%.

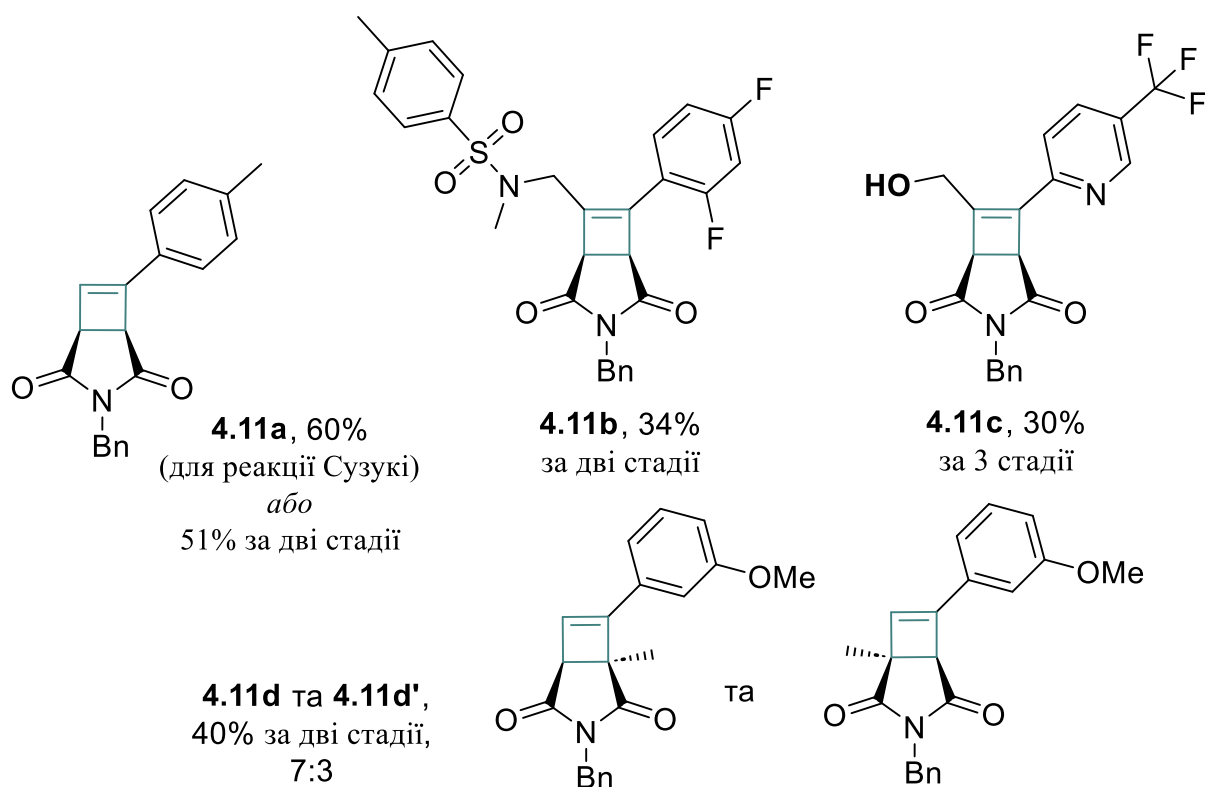
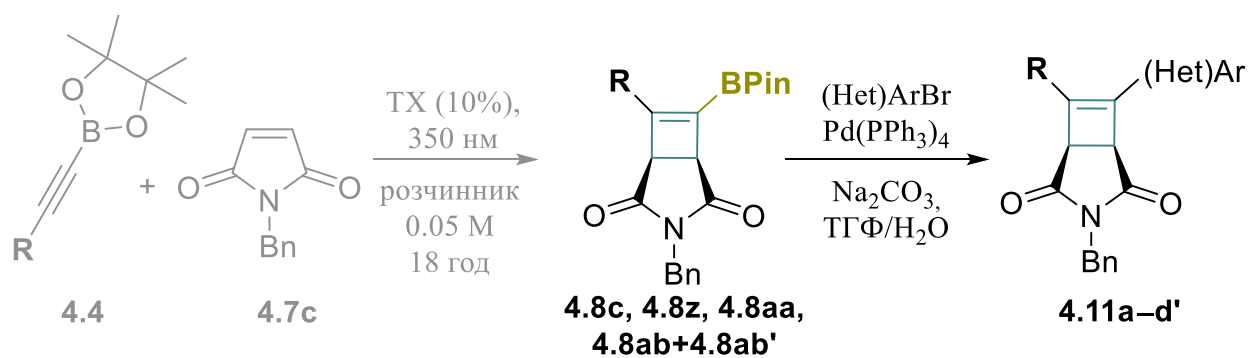


Рисунок 4.8. Репрезентативні приклади реакції Сузукі синтезованих циклобутенборонатів.

Каталітичне гідрування **4.8c** дало чистий *ендо*-ізомер **4.12**, який уже був отриманий шляхом [2+2] циклоприєднання алкенілборонатів як побічний продукт, що ніколи не був виділений у чистому вигляді (Рисунок 4.9).⁶⁸ Відновлення амідних груп у **4.8c** за допомогою LiAlH_4 з наступною обробкою KNF_2 призвело до отримання мононенасиченого біциклічного боронату **4.13** з виходом 59%. Окислення перборатом натрію дало продукт розкриття циклобутенового кільця **4.14** з майже кількісним виходом. Кип'ятіння зі

зворотним холодильником протягом ночі в концентрованій соляній кислоті дозволило отримати протодоборильований продукт **4.15** з виходом 50%. [3+2] циклоприєднання біциклічного аддукту **4.8c** з попередником азометинового іліду **4.16** призвело до отримання продукту **4.17** з виходом 55–61% з використанням ТФО-¹⁴¹ або LiF-каталізованого¹⁴² генерування іліду. Реакція або чистого, або неочищеного боронату **4.8c** з KNF_2 за класичних умов¹⁷⁹ дозволила отримати трифлуороборат **4.8ad** з виходом 87 і 71% (за дві стадії), відповідно. Реакція отриманого трифлуороборату **4.8ad** з реактивом Ланглуа^{117,180} дала продукт **4.18**, який утворився в результаті розкриття циклобутенового кільця з виходом 20% (разом з **4.14** і його метиловим естером як основними побічними продуктами). У той же час додавання свіжоприготовленого розчину диметилдиоксирану (ДМДО)¹⁸¹ до **4.8ad** призвело до синтезу частково насиченого аналога «фурану Дьюара» **4.19**¹⁸², що містить систему конденсованих трьох-, чотирьох і п'ятичленних циклів (приблизно 3:1 діастереомерна суміш) з чудовим виходом 96%.

4.4. Фізико-хімічні та структурні властивості.

Щоб додатково висвітлити потенціал розробленого підходу та доступних за цим методом сполук, було синтезовано боровмісний циклобутеновий аналог Талідоміду (**4.8ae**, суміш діастереомерів з приблизним співвідношенням 1:1 за даними ^1H ЯМР) (Рисунок 4.10).

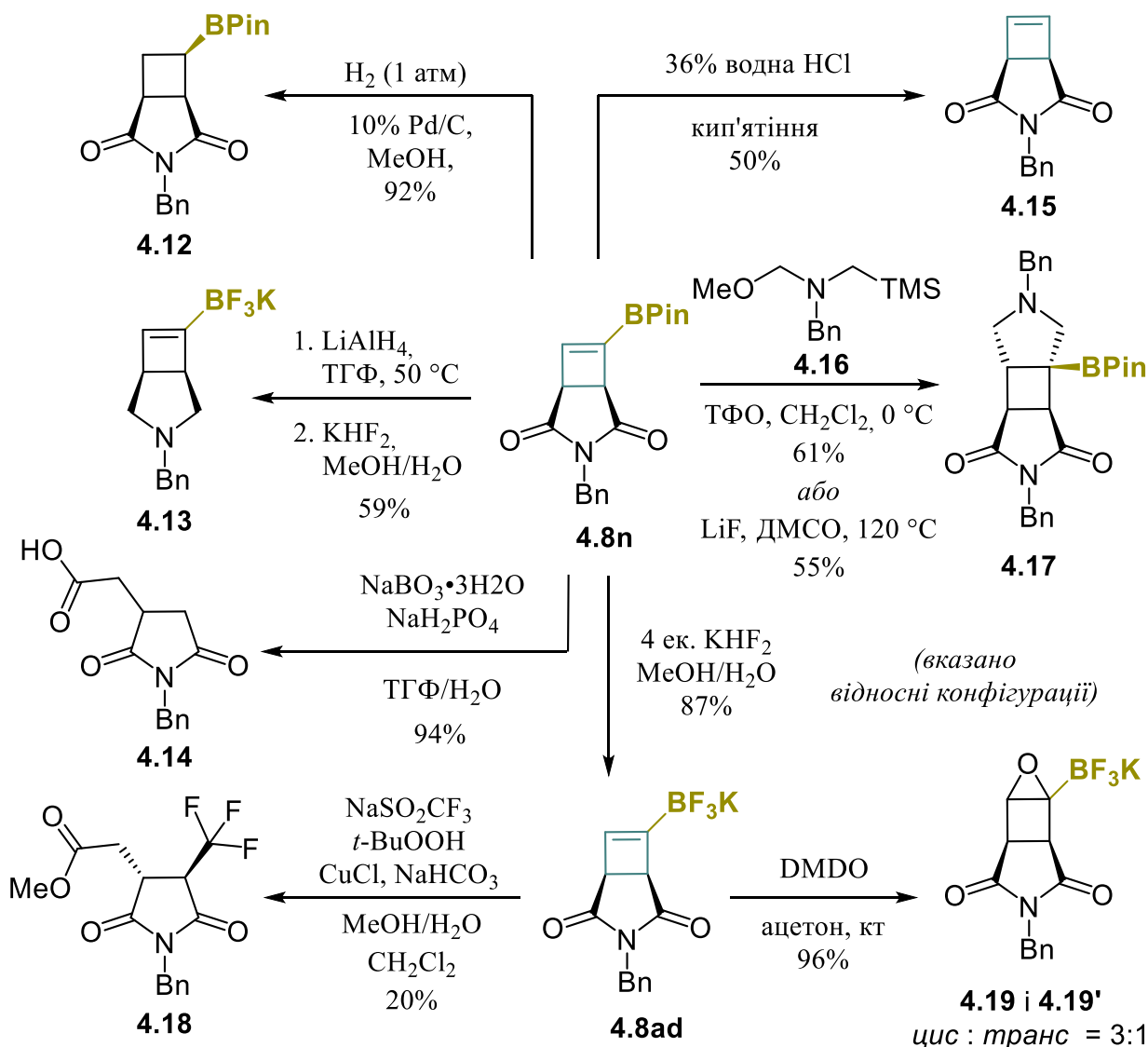


Рисунок 4.9. Інші перетворення сполуки **4.8с**.

Талідомід вперше був представлений як седативний препарат і став сумно відомим через тератогенний ефект.¹⁸³ Пізніше він був схвалений як протипухлинний засіб і нещодавно знайшов широке застосування в дизайні химер вибіркового протеолізу пептидів (PROTAC).¹⁸⁴

Розраховані фізико-хімічні властивості (за допомогою програми Instant JChem) Талідоміду, а також його ізостеричних аналогів циклобутену (скафолду **4.8ae**) та циклобутану **4.21** показали, що останні заміни мають призвести до значного підвищення гідрофільності сполуки $s\text{Log}P$ та розчинності у воді $s\text{Log}S_w$ (Рисунок 4.10).

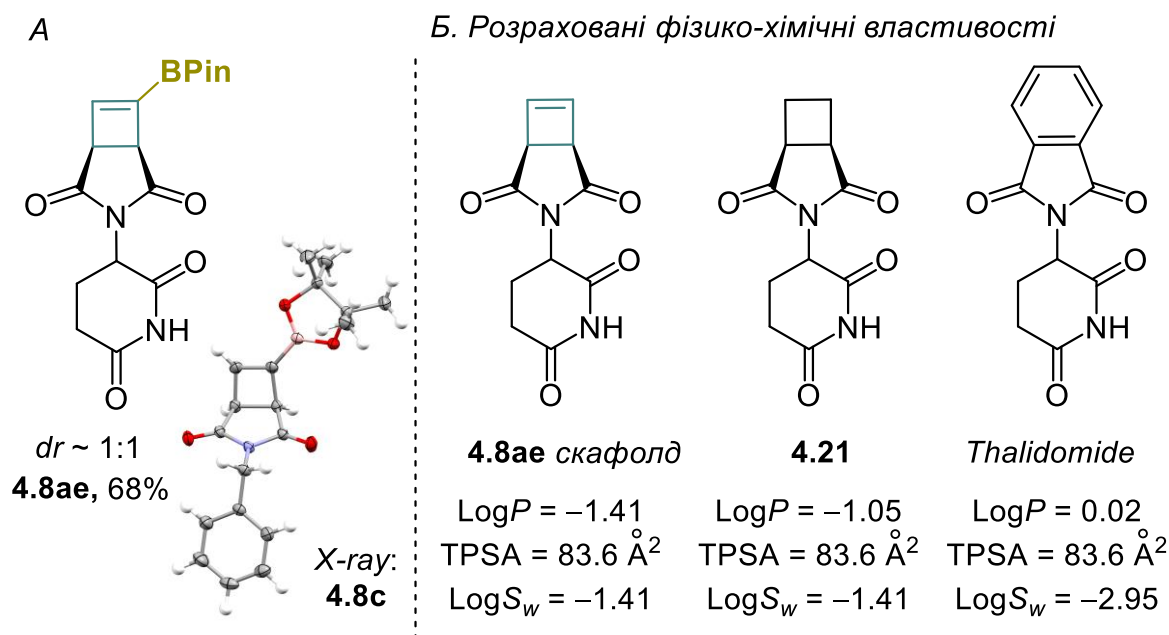


Рисунок 4.10 Талідомід і його циклобута(е)нвмісні аналоги **4.8ae** і **4.21** (А, Б): розраховані фізико-хімічні властивості ($c\text{Log}P$), площа полярної поверхні (TPSA), розчинність у воді ($c\text{Log}S_w$).

Для порівняння просторової будови обговорюваних біциклічних похідних, відповідні скафолди були проаналізовані за допомогою графіку вихідних векторів (EVP).¹⁸⁵¹⁸⁶ Цей підхід базується на моделюванні замісників, приєднаних до каркасу як вихідних векторів (Рисунок 4.11). Далі для опису їх відносної просторової орієнтації вводяться чотири геометричні параметри – відстань r між початковими точками векторів, двогранний кут між векторами θ , а також кути φ_1 та φ_2 . На основі даних дослідження сполуки **4.8c** методом дифракції рентгенівського випромінювання, а також відповідних літературних даних для талідоміду та насиченого біцикло[3.2.0]гептан-2,4-діонового похідного **4.21**¹⁸⁷ було встановлено, що 3,6-дизаміщений каркас азабіцикло[3.2.0]гепт-6-ен-2,4-діону та його гідрогенізований аналог (з *ендо*- конфігурацією, як у сполуки **4.12**) мають дещо менший розмір порівняно з обома похідними талідоміду ($r = 3,21/3,33 \text{ \AA}$ проти $3,66/4,62 \text{ \AA}$). Кутові параметри φ_1/φ_2 , а також θ демонструють подібність досліджуваного біциклічного скелета, отриманого з циклобутену та циклобутану

до 4-заміщеного Талідоміду, причому найбільші відхилення виявлені для значень кута φ_2 (-20° та 23° , відповідно). Ці результати показують, що отримані сполуки можна розглядати як sp^3 -збагачені ізостери 2,4-дизаміщеного фталімідного фрагмента Талідоміду та інших споріднених молекул.

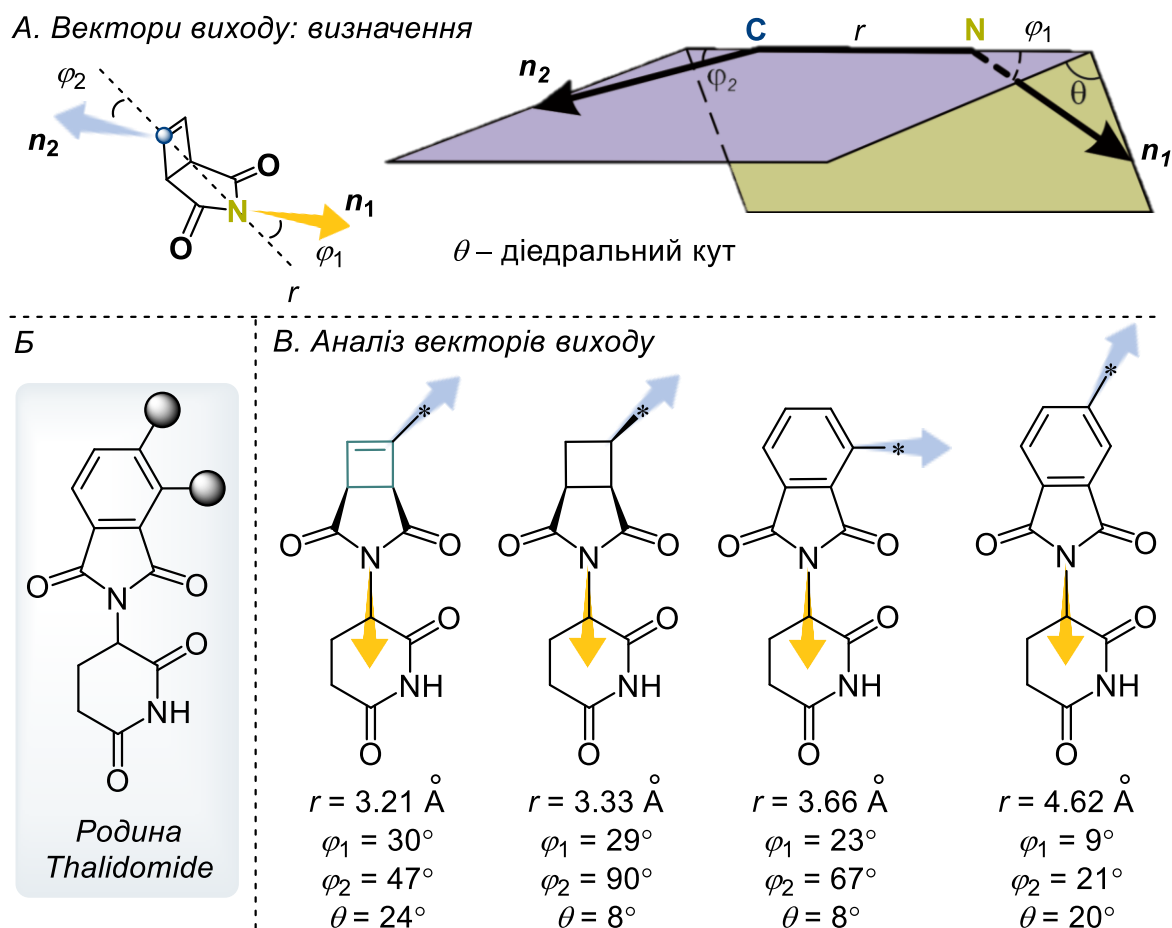


Рисунок 4.11. Схематичне зображення визначення вихідних векторів (А).
Різновиди похідних Талідоміду (Б) і векторний аналіз вищевказаних сполук (В).

4.5. Механістичні дослідження.

Враховуючи суттєвий вплив малеїнімідного фрагменту на можливість проходження реакції циклоприєднання, було вирішено провести додаткове дослідження механістичних деталей даного процесу.

Спочатку було протестовано реакцію *N*-бензилмалеїміду **4.7c** з двома боронатами **4.4c** і **4.4t** у присутності триплетних $(\text{Ni}(\text{acac})_2)$ і радикальних

гасників (кисень і TEMPO). У всіх випадках спостерігалось значне падіння виходу реакції (до 0% у випадку гасника триплетного стану Ni(acac)₂, та 9–47% для гасників радикалів), що відповідає властивостям процесу триплет-триплетного переносу енергії (EnT) і може розглядатися як підтримка гіпотези по участі радикалів у механізмі реакції.

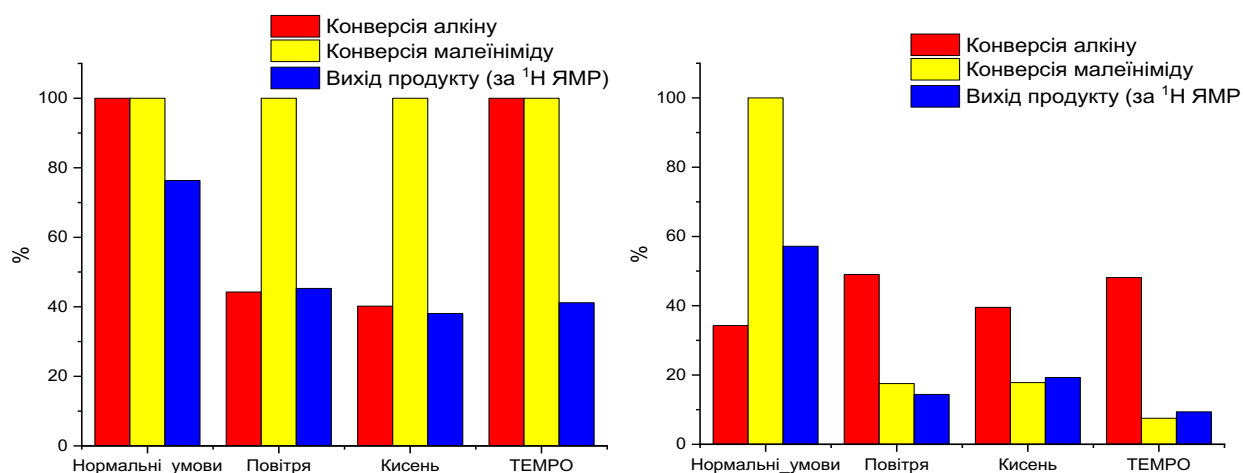


Рисунок 4.12. Залежність виходу та конверсій вихідних сполук від наявності гасників активних інтермедіатів для алкінілборонату **4.4c** (зліва) та **4.4t** (справа)

Далі було проведено ту саму трансформацію в присутності кількох фотокаталізаторів на основі перехідних металів (Ir(*d*Fppy)₃, *fac*-Ir(ppp)₃ та Ru(bpp)₃) та одного органічної природи (3CzCIPn). Отримані результати добре узгоджувалися з триплетними енергіями відповідних каталізаторів, та не співпадали з їхніми окислювально-відновними потенціалами, що теж свідчило на користь механізму EnT, а не одноелектронного переносу (SET).

Додаткові вимірювання UV-Vis спектрів поглинання та флуоресценції не показали ані утворення електронних донорно-акцепторних комплексів (EDA), ані ексиплексів (Рисунки 3.3 та 3.4 у Додатку), що в поєднанні з попередніми даними свідчить про те, що циклоприєднання відбувається через триплет-триплет EnT від фотокаталізатора до субстратів.^{176,177,188–190}

Відомо, що *N*-алкілмалеїміди мають ненульовий квантовий вихід триплетного стану, що дозволяє їм безпосередньо бути збудженими під час опромінення ультрафіолетом та брати участь у реакціях фотоциклоприєднання.¹⁷³

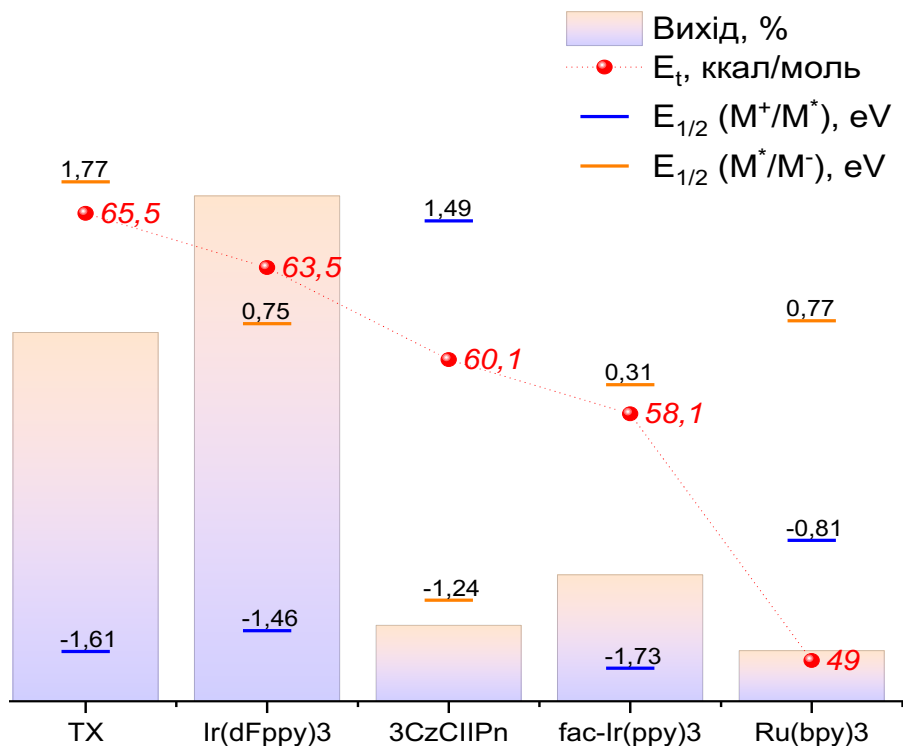


Рисунок 4.13. Графічне представлення спостережуваної кореляції між виходом реакції, триплетною енергією E_t та окисно-відновними потенціалами $E_{1/2}$ використаних фотокаталізаторів.

Справді, контрольний експеримент показав значне перетворення суміші вихідних речовин у продукт циклоприєднання **4.8c** (46%) за відсутності фотосенсибілізатора. Нарешті, використовуючи лампу Kessil (440 нм) замість лампи 350 нм і тіоксантон як фотосенсибілізатор, отримано циклобутен **4.8c** з виходом 63%. На цій довжині хвилі не спостерігалось жодного продукту за відсутності тіоксантону (Таблиця 3.5 у Додатку). Таким чином, досліджуване циклоприєднання потенційно починається як через пряме збудження малеїніміду, так і через триплет-триплет E_nT від фотосенсибілізатора до малеїніміду при опроміненні ультрафіолетом, тоді як при опроміненні видимим світлом

бути пояснена зниженою енергією НВМО подвійного зв'язку у відповідному циклобутеновому проміжному продукті через додаткову кон'югацію з ароматичним замісником¹⁹¹ або стабілізації відповідних 1,4-бірадикальних проміжних сполук **4.23'** завдяки утворенню бензильних радикалів, що призводить до ефективного повторного акту циклоприєднання в цьому класі субстратів.¹⁹²

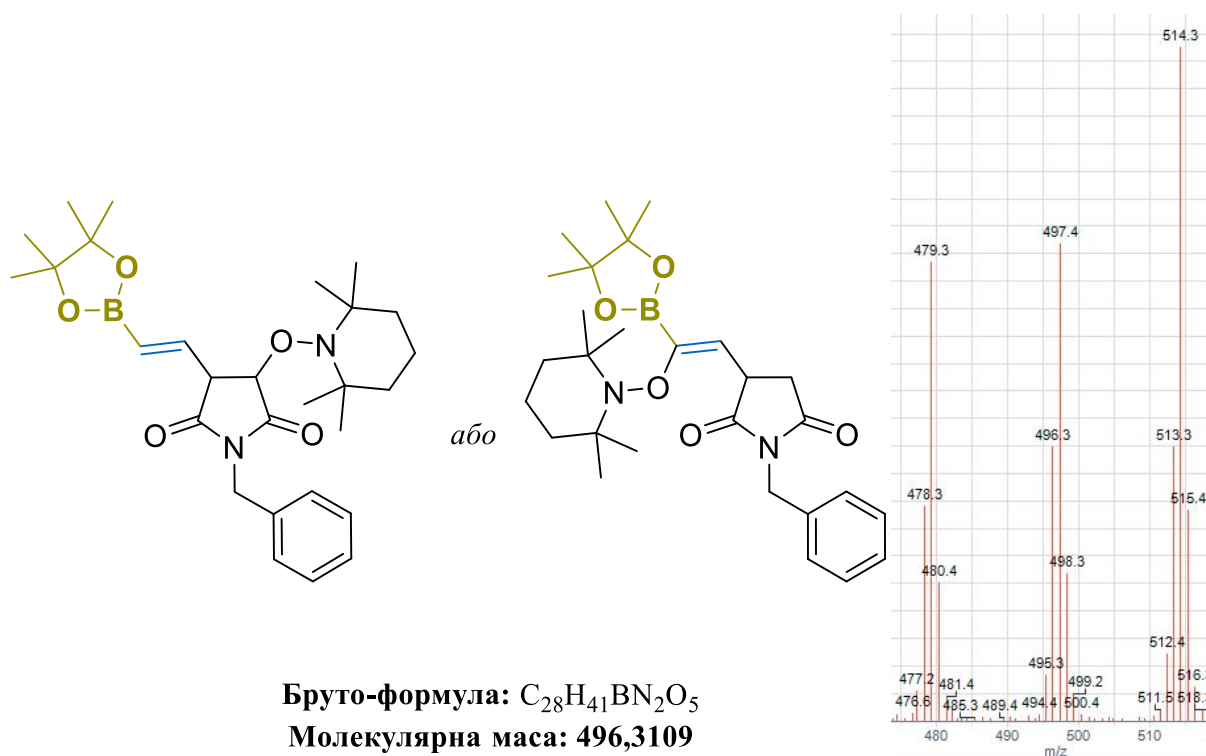


Рисунок 4.14. Гіпотетичні продукти перехоплення проміжних радикалів за допомогою TEMPO (зліва) та фрагмент мас-спектру реакційної суміші (справа).

На основі вищезазначених результатів було запропоновано спрощений механізм спостережуваних перетворень, який узагальнено на Схема 4.6 Вірогідний механізм реакції [2+2] фотохімічного циклоприєднання алкінілборонатів **4.4** та малеїнімідів **4.7**. Схема 4.6. Перш за все, триплетний стан малеїніміду **7** утворюється через триплет-триплетний перенос енергії від збудженого стану фотосенсибілізатора до малеїніміду **7** (пряме збудження якого також можливо, але менш імовірно у присутності фотосенсибілізатора). Далі малеїмід у триплетному стані ³[**4.7**]* реагує з алкінілборонатом **4.4** з утворенням

1,4-бірадикального інтермедіату **4.22**. Останній зазнає швидкого внутрішнього спінового переходу (ISC) і радикальній рекомбінації, утворюючи циклобутенборонат **4.8**. У випадку арилзаміщених алкінілборонатів продукт **4.8** реагує з малеїмідом ³[**4.7**]* у збудженому стані аналогічним чином через 1,4-бірадикальний проміжний продукт **4.23** та/або **4.23'**, утворюючи продукт подвійного циклоприєднання **4.9**.

4.6. Висновки до розділу

У цій частині дисертаційного дослідження було вивчено фотохімічне [2+2] циклоприєднання алкінілборонатів. Дане перетворення показало себе як ефективний метод синтезу похідних циклобутенборонатів, що було продемонстровано для ряду заміщених (алкіл, арил та додатково функціоналізованих) алкінілборонатів та малеїнімідів. Метод демонстрував чудову сумісність з переважною більшістю основних функціональних груп (включаючи незахищені) та застосовуваність у масштабуванні (до 10 ммоль за один синтетичний підхід).

Було показано, що природа замісників, безпосередньо приєднаних до реакційних центрів, сильно впливає на результат реакції. На відміну від алкілзаміщених, з арилзаміщеними алкінілборонатами отримано переважно продукти подвійного [2+2] циклоприєднання. Було продемонстровано синтетичну корисність підготовлених будівельних блоків для ряду перетворень, включаючи крос-сполучення Сузукі, каталітичне або метал-гідридне відновлення, окиснення та реакції циклоприєднання.

За допомогою розробленого протоколу в одну стадію був отриманий циклобутенвмісний аналог Талідоміду. Аналіз прогнозованих фізико-хімічних і структурних властивостей цих похідних виявив потенціал азабіцикло[3.2.0]гепт-6-ен-2,4-діонового скелета для ізостеричних замінів Талідоміду для потреб медичної хімії.

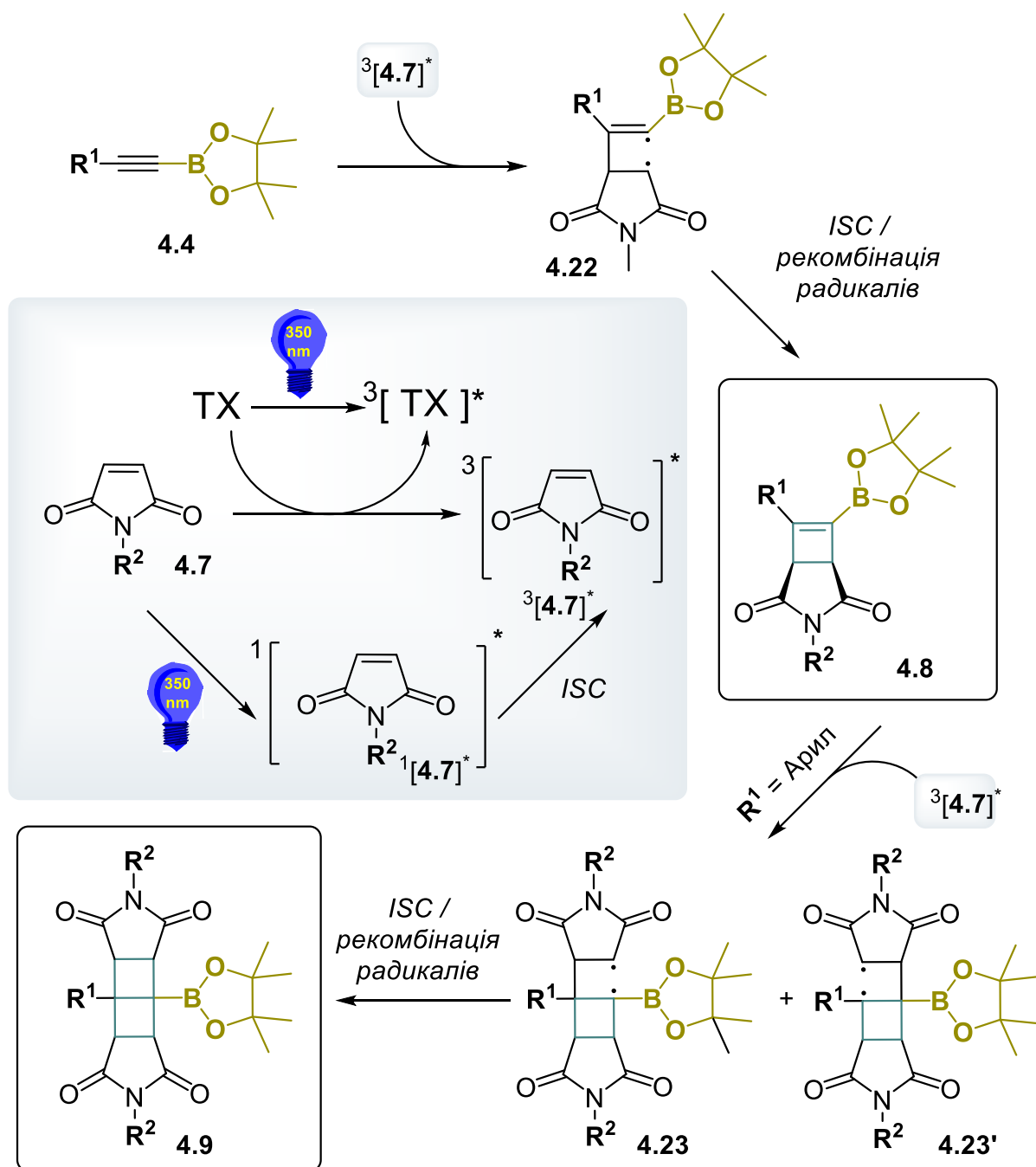


Схема 4.6 Вірогідний механізм реакції [2+2] фотохімічного циклопрیدнання алкінілборонатів **4.4** та малеїнімідів **4.7**.

ВИСНОВКИ

У результаті виконання дисертаційного дослідження було показано, що реакції [2+2] та [3+2] циклоприєднання за участі комерційно та синтетично доступних алкеніл та алкінілборонатів є новими ефективними підходами до синтезу насичених та частково ненасичених (гетеро)циклічних боронатів.

- Визначено та оптимізовано синтетичні процедури для синтезу піролідин-3-боронатів та їх мононенасичених аналогів Δ^3 -піролін-3-боронатів, що містять додаткові центри функціоналізації.^{202,203}
- Розроблено новий метод високотемпературної реакції [3+2] циклоприєднання для комерційно доступного синтетичного еквіваленту азометинового ілїду. Використання сильно полярного та висококиплячого розчинника виявилось критичним для успішного синтезу багатьох досліджуваних об'єктів; такий підхід може суттєво розширити область застосування вищевказаного реагенту як CNS синтону.
- Показано, що запропоновані методи є ефективними для моно-, ди- та тризамішених алкенілборонатів та заміщених алкінілборонатів, при чому толерантність зберігається і для таких функціональних груп як естера, ТМС, захищені карбонільна чи аміногрупи тощо.
- Розроблено новий метод синтезу циклобутенборонатів на основі фотохімічного [2+2] циклоприєднання малеїнімїдів та алкінілборонатів у присутності фотосенсибілізатора.²⁰⁴ Показано, що селективність процесу і вихід продукту моно- або подвійного циклоприєднання залежать переважно від електронних ефектів замісників алкінілборонатів. Так, оптимізація умов реакції дозволила селективно отримувати продукти моноприєднання для алкіл-заміщених боронатів, тоді як арил-заміщені алкінілборонати давали виключно продукти подвійного циклоприєднання.
- Синтезовано циклобутен-вмісний аналог лікарського засобу Талідомід та проведено порівняльний аналіз структурних особливостей нового

скафолду із уже відомим циклобутильним аналогом і власне лікарським засобом.

- Для усіх нових структурних типів було показано потенціал додаткової функціоналізації шляхом проведення ряду додаткових трансформацій, включно зі зміною захисту ключових функціональних груп, реакціями по зв'язку С–В (окиснення, амінування, реакції Сузукі та Цвейфеля) та перетвореннями інших функціоналізованих фрагментів.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

- (1) Fyfe, J. W. B.; Watson, A. J. B. Recent Developments in Organoboron Chemistry: Old Dogs, New Tricks. *Chem* **2017**, *3*, 31–55.
- (2) Hall, D. G. *Boronic Acids: Preparation and Applications in Organic Synthesis, Medicine and Materials, 1&2, Second Edition*; Hall, D. G., Ed.; Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA: Weinheim, Germany, 2011.
- (3) Littke, A. F.; Fu, G. C. Palladium-Catalyzed Coupling Reactions of Aryl Chlorides. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 4176–4211.
- (4) Barbeyron, R.; Benedetti, E.; Cossy, J.; Vasseur, J.-J.; Arseniyadis, S.; Smietana, M. Recent Developments in Alkyne Borylations. *Tetrahedron* **2014**, *70*, 8431–8452.
- (5) Ishiyama, T.; Miyaura, N. Metal-Catalyzed Reactions of Diborons for Synthesis of Organoboron Compounds. *Chem. Rec.* **2004**, *3*, 271–280.
- (6) Farhang, M.; Akbarzadeh, A. R.; Rabbani, M.; Ghadiri, A. M. A Retrospective-Prospective Review of Suzuki–Miyaura Reaction: From Cross-Coupling Reaction to Pharmaceutical Industry Applications. *Polyhedron* **2022**, *227*, 116124.
- (7) Seath, C. P.; Fyfe, J. W. B.; Molloy, J. J.; Watson, A. J. B. Tandem Chemoselective Suzuki–Miyaura Cross-Coupling Enabled by Nucleophile Speciation Control. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 9976–9979.
- (8) Blair, D. J.; Chitti, S.; Trobe, M.; Kostyra, D. M.; Haley, H. M. S.; Hansen, R. L.; Ballmer, S. G.; Woods, T. J.; Wang, W.; Mubayi, V.; Schmidt, M. J.; Pipal, R. W.; Morehouse, G. F.; Palazzolo Ray, A. M. E.; Gray, D. L.; Gill, A. L.; Burke, M. D. Automated Iterative C(sp^3)–C Bond Formation. *Nature* **2022**, *604*, 92–97.
- (9) Li, J.; Ballmer, S. G.; Gillis, E. P.; Fujii, S.; Schmidt, M. J. J.; Palazzolo, A. M. E.; Lehmann, J. W.; Morehouse, G. F.; Burke, M. D. Synthesis of Many Different Types of Organic Small Molecules Using One Automated Process. *Science* **2015**, *347*, 1221–1226.

- (10) Trobe, M.; Burke, M. D. The Molecular Industrial Revolution: Automated Synthesis of Small Molecules. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2018**, *57*, 4192–4214.
- (11) Baviskar, B. A.; Ajmire, P. V.; Chumbhale, D. S.; Khan, M. S.; Kuchake, V. G.; Singupuram, M.; Laddha, P. R. Recent Advances in Nickel Catalyzed Suzuki-Miyaura Cross Coupling Reaction *via* C-O&C-N Bond Activation. *Sustain. Chem. Pharm.* **2023**, *32*, 100953.
- (12) Islam, K.; Arora, V.; Vikas; Nag, B.; Kumar, A. Nickel Bromide Catalyzed Ligand-Free and Activator-Less Suzuki Coupling Reactions. *ChemCatChem* **2022**, *14*, e202200440.
- (13) Tailor, S. B.; Manzotti, M.; Smith, G. J.; Davis, S. A.; Bedford, R. B. Cobalt-Catalyzed Coupling of Aryl Chlorides with Aryl Boron Esters Activated by Alkoxides. *ACS Catal.* **2021**, *11*, 3856–3866.
- (14) Wong, A. S.; Zhang, B.; Li, B.; Neidig, M. L.; Byers, J. A. Air-Stable Iron-Based Precatalysts for Suzuki–Miyaura Cross-Coupling Reactions between Alkyl Halides and Aryl Boronic Esters. *Org. Process Res. Dev.* **2021**, *25*, 2461–2472.
- (15) Schäfer, P.; Palacin, T.; Sidera, M.; Fletcher, S. P. Asymmetric Suzuki-Miyaura Coupling of Heterocycles *via* Rhodium-Catalysed Allylic Arylation of Racemates. *Nat. Commun.* **2017**, *8*, 15762.
- (16) Li, X.; Zou, G. Acylative Suzuki Coupling of Amides: Acyl-Nitrogen Activation *via* Synergy of Independently Modifiable Activating Groups. *Chem. Commun.* **2015**, *51*, 5089–5092.
- (17) Shi, S.; Meng, G.; Szostak, M. Synthesis of Biaryls through Nickel-Catalyzed Suzuki–Miyaura Coupling of Amides by Carbon–Nitrogen Bond Cleavage. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, *55*, 6959–6963.
- (18) Chen, X.; Engle, K. M.; Wang, D.-H.; Yu, J.-Q. Palladium(II)-Catalyzed C-H Activation/C-C Cross-Coupling Reactions: Versatility and Practicality. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 5094–5115.
- (19) Vantourout, J. C.; Law, R. P.; Isidro-Llobet, A.; Atkinson, S. J.; Watson, A. J. B. Chan–Evans–Lam Amination of Boronic Acid Pinacol (BPin) Esters:

- Overcoming the Aryl Amine Problem. *J. Org. Chem.* **2016**, *81*, 3942–3950.
- (20) Grayson, J. D.; Dennis, F. M.; Robertson, C. C.; Partridge, B. M. Chan–Lam Amination of Secondary and Tertiary Benzylic Boronic Esters. *J. Org. Chem.* **2021**, *86*, 9883–9897.
- (21) Halford-McGuff, J. M.; Israel, E. M.; West, M. J.; Vantourout, J. C.; Watson, A. J. B. Direct Chan–Lam Amination and Etherification of Aryl BMIDA Reagents. *Eur. J. Org. Chem.* **2022**, *2022*, e202200993.
- (22) Chen, J.; Li, J.; Dong, Z. A Review on the Latest Progress of Chan-Lam Coupling Reaction. *Adv. Synth. Catal.* **2020**, *362*, 3311–3331.
- (23) Munir, I.; Zahoor, A. F.; Rasool, N.; Naqvi, S. A. R.; Zia, K. M.; Ahmad, R. Synthetic Applications and Methodology Development of Chan–Lam Coupling: A Review. *Mol. Divers.* **2019**, *23*, 215–259.
- (24) Primer, D. N.; Molander, G. A. Enabling the Cross-Coupling of Tertiary Organoboron Nucleophiles through Radical-Mediated Alkyl Transfer. *J. Am. Chem. Soc.* **2017**, *139*, 9847–9850.
- (25) Cabrera-Afonso, M. J.; Sookezian, A.; Badir, S. O.; El Khatib, M.; Molander, G. A. Photoinduced 1,2-Dicarbonylation of Alkenes with Organotrifluoroborate Nucleophiles via Radical/Polar Crossover. *Chem. Sci.* **2021**, *12*, 9189–9195.
- (26) Huang, W.; Keess, S.; Molander, G. A. Dicarbonylation of [1.1.1]Propellane Enabled by Nickel/Photoredox Dual Catalysis: One-Step Multicomponent Strategy for the Synthesis of BCP-Aryl Derivatives. *J. Am. Chem. Soc.* **2022**, *144*, 12961–12969.
- (27) Karakaya, I.; Primer, D. N.; Molander, G. A. Photoredox Cross-Coupling: Ir/Ni Dual Catalysis for the Synthesis of Benzylic Ethers. *Org. Lett.* **2015**, *17*, 3294–3297.
- (28) Matsui, J. K. K.; Lang, S. B.; Heitz, D. R.; Molander, G. A. Photoredox-Mediated Routes to Radicals: The Value of Catalytic Radical Generation in Synthetic Methods Development. *ACS Catal.* **2017**, *7*, 2563–2575.
- (29) Pillitteri, S.; Ranjan, P.; Van der Eycken, E. V.; Sharma, U. K. Uncovering the

- Potential of Boronic Acid and Derivatives as Radical Source in Photo(Electro)Chemical Reactions. *Adv. Synth. Catal.* **2022**, *364*, 1643–1665.
- (30) Jiang, X.; Liu, X.; Chen, A.; Zou, X.; Ge, J.; Gao, D. 1,2-Boryl Migration Enables Efficient Access to Versatile Functionalized Boronates. *Eur. J. Org. Chem.* **2022**, *2022*, 34–43.
- (31) Volochnyuk, D. M.; Gorlova, A. O.; Grygorenko, O. O. Saturated Boronic Acids, Boronates, and Trifluoroborates: An Update on Their Synthetic and Medicinal Chemistry. *Chem. Eur. J.* **2021**, *27*, 15277–15326.
- (32) Fernández, N. L. G.; Medina, R. E.; Vallejos, M. M. Ability of Boron to Act as a Nucleophile and an Electrophile in Boryl Shift Reactions Unveiled by Electron Density Distribution Analysis. *J. Org. Chem.* **2022**, *87*, 4680–4691.
- (33) Webb, K. S.; Levy, D. A Facile Oxidation of Boronic Acids and Boronic Esters. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 5117–5118.
- (34) Li, C.; Zhao, P.; Li, R.; Zhang, B.; Zhao, W. Oxidation of Alkynyl Boronates to Carboxylic Acids, Esters, and Amides. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2020**, *59*, 10913–10917.
- (35) Edelstein, E. K.; Grote A.C.; Palkowitz, M. D.; Morken, J. P. A Protocol for Direct Stereospecific Amination of Primary, Secondary, and Tertiary Alkylboronic Esters. *Synlett* **2018**, *29*, 1749–1752.
- (36) Roscales, S.; Csáky, A. G. How to Make C–N Bonds Using Boronic Acids and Their Derivatives without Transition Metals. *Chem. Soc. Rev.* **2020**, *49*, 5159–5177.
- (37) Mlynarski, S. N.; Karns, A. S.; Morken, J. P. Direct Stereospecific Amination of Alkyl and Aryl Pinacol Boronates. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 16449–16451.
- (38) Hong, S. Y.; Radosevich, A. T. Chemoselective Primary Amination of Aryl Boronic Acids by P^{III}/P^V=O-Catalysis: Synthetic Capture of the Transient Nef Intermediate HNO. *J. Am. Chem. Soc.* **2022**, *144*, 8902–8907.
- (39) Matteson, D. S.; Collins, B. S. L.; Aggarwal, V. K.; Ciganek, E. The Matteson Reaction. In *Organic Reactions*; 2021; pp 427–860.

- (40) Armstrong, R. J.; Aggarwal, V. K. 50 Years of Zweifel Olefination: A Transition-Metal-Free Coupling. *Synthesis* **2017**, *49*, 3323–3336.
- (41) Armstrong, R. J.; Niwetmarin, W.; Aggarwal, V. K. Synthesis of Functionalized Alkenes by a Transition-Metal-Free Zweifel Coupling. *Org. Lett.* **2017**, *19*, 2762–2765.
- (42) Grygorenko, O. O.; Moskvina, V. S.; Kleban, I.; Hryshchuk, O. V. Synthesis of Saturated and Partially Saturated Heterocyclic Boronic Derivatives. *Tetrahedron* **2022**, *104*, 132605.
- (43) António, J. P. M.; Russo, R.; Carvalho, C. P.; Cal, P. M. S. D.; Gois, P. M. P. Boronic Acids as Building Blocks for the Construction of Therapeutically Useful Bioconjugates. *Chem. Soc. Rev.* **2019**, *48*, 3513–3536.
- (44) Friese, F. W.; Studer, A. New Avenues for C–B Bond Formation *via* Radical Intermediates. *Chem. Sci.* **2019**, *10*, 8503–8518.
- (45) Tan, J.; Yudin, A. K. Borylated Reagents for Multicomponent Reactions. *Drug Discovery Today: Technologies*. Elsevier Ltd November 2018, pp 51–60.
- (46) Grygorenko, O. O.; Volochnyuk, D. M.; Vashchenko, B. V. Emerging Building Blocks for Medicinal Chemistry: Recent Synthetic Advances. *Eur. J. Org. Chem.* **2021**, 6478–6510.
- (47) Aldeghi, M.; Malhotra, S.; Selwood, D. L.; Chan, A. W. E. Two- and Three-Dimensional Rings in Drugs. *Chem. Biol. Drug Des.* **2014**, *83*, 450–461.
- (48) Lovering, F.; Bikker, J.; Humblet, C. Escape from Flatland: Increasing Saturation as an Approach to Improving Clinical Success. *J. Med. Chem.* **2009**, *52*, 6752–6756.
- (49) Campbell, P.; Jamieson, C.; Simpson, I.; Watson, A. Practical Synthesis of Pharmaceutically Relevant Molecules Enriched in sp^3 Character. *Chem. Commun.* **2018**, *54*, 46–49.
- (50) Hanby, A. R.; Troelsen, N. S.; Osberger, T. J.; Kidd, S. L.; Mortensen, K. T.; Spring, D. R. F(sp^3)-Rich and Diverse Fragments Inspired by Natural Products as a Collection to Enhance Fragment-Based Drug Discovery. *Chem. Commun.* **2020**, *56*, 2280–2283.

- (51) Wei, W.; Cherukupalli, S.; Jing, L.; Liu, X.; Zhan, P. $F(sp^3)$: A New Parameter for Drug-Likeness. *Drug Discov. Today* **2020**, *25*, 1839–1845.
- (52) Stotani, S.; Lorenz, C.; Winkler, M.; Medda, F.; Picazo, E.; Ortega Martinez, R.; Karawajczyk, A.; Sanchez-Quesada, J.; Giordanetto, F. Design and Synthesis of $F(sp^3)$ -Rich, Bis-Spirocyclic-Based Compound Libraries for Biological Screening. *ACS Comb. Sci.* **2016**, *18*, 330–336.
- (53) Pettersson, F.; Pontén, H.; Waters, N.; Waters, S.; Sonesson, C. Synthesis and Evaluation of a Set of 4-Phenylpiperidines and 4-Phenylpiperazines as D2 Receptor Ligands and the Discovery of the Dopaminergic Stabilizer 4-[3-(Methylsulfonyl)Phenyl]-1-Propylpiperidine (Huntexil, Pridopidine, ACR16). *J. Med. Chem.* **2010**, *53*, 2510–2520.
- (54) DeFrancesco, H.; Dudley, J.; Coca, A. Boron Chemistry: An Overview. In *Boron Reagents in Synthesis*; ACS Symposium Series; American Chemical Society, **2016**; Vol. 1236, p 1.
- (55) Kobayashi, S.; Jørgensen, K. A. *Cycloaddition Reactions in Organic Synthesis*; Kobayashi, S., Jørgensen, K. A.; Wiley-VCH Verlag GmbH, 2001.
- (56) Hryshchuk, O. V.; Yurov, Y.; Tymtsunik, A. V.; Kovtunencko, V. O.; Komarov, I. V.; Grygorenko, O. O. Multigram Synthesis and C–C/C–N Couplings of Functionalized 1,2-Disubstituted Cyclopropyltrifluoroborates. *Adv. Synth. Catal.* **2019**, *361*, 5428–5439.
- (57) Grygorenko, O. O.; Hryshchuk, O. V. Cyclopropylation of Heterocyclic Cores Using Cyclopropylboronic Derivatives (Microreview). *Chem. Heterocycl. Compd.* **2020**, *56*, 39–41.
- (58) Hryshchuk, O. V.; Varenyk, A. O.; Yurov, Y.; Kuchkovska, Y. O.; Tymtsunik, A. V.; Grygorenko, O. O. *gem*-Difluorocyclopropanation of Alkenyl Trifluoroborates with the CF_3SiMe_3 -NaI System. *Eur. J. Org. Chem.* **2020**, No. 15, 2217–2224.
- (59) Gutiérrez-Bonet, Á.; Popov, S.; Emmert, M. H.; Hughes, J. M. E.; Nolting, A. F.; Ruccolo, S.; Wang, Y. Asymmetric Synthesis of Tertiary and Secondary Cyclopropyl Boronates *via* Cyclopropanation of Enantioenriched Alkenyl

- Boronic Esters. *Org. Lett.* **2022**, *24*, 3455–3460.
- (60) Kim, G.; Kim, M.; Ryu, C.; Choi, J.; Cho, S. H. Anion-Mediated, Stereospecific Synthesis of Secondary and Tertiary Cyclopropylboronates from Chiral Epoxides and *gem*-Diborylalkanes. *Org. Lett.* **2023**, *25*, 4130–4134.
- (61) Delaney, P. M.; Huang, J.; Macdonald, S. J. F.; Harrity, J. P. A. A [4+2] Cycloaddition Strategy to Pyridine Boronic Ester Derivatives. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 781–783.
- (62) Feng, C.; Wang, H.; Xu, L.; Li, P. N–B Dative Bond-Induced [3.3.0] Bicyclic Boronate-Tethered Exo-Selective Intramolecular Diels–Alder Reaction. *Org. Biomol. Chem.* **2015**, *13*, 7136–7139.
- (63) Batey, R. A.; Thadani, A. N.; Lough, A. J. Alkenylboronate Tethered Intramolecular Diels–Alder Reactions. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 450–451.
- (64) Hilt, G.; Smolko, K. I. Alkynylboronic Esters as Efficient Dienophiles in Cobalt-Catalyzed Diels–Alder Reactions. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 2795–2797.
- (65) Redondo, M. C.; Veguillas, M.; Ribagorda, M.; Carreño, M. C. Control of the Regio- and Stereoselectivity in Diels–Alder Reactions with Quinone Boronic Acids. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 370–374.
- (66) Grimblat, N.; Pellegrinet, S. C. Theoretical Investigation of the Diels–Alder Reactions of Unsaturated Boronates. *Org. Biomol. Chem.* **2013**, *11*, 3733–3741.
- (67) Trammel, G. L.; Kannangara, P. B.; Vasko, D.; Datsenko, O.; Mykhailiuk, P.; Brown, M. K. Arylboration of Encarbamates for the Synthesis of Borylated Saturated *N*-Heterocycles. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2022**, *61*, e202212117.
- (68) Demchuk, O. P.; Hryshchuk, O. V.; Vashchenko, B. V.; Kozytskiy, A. V.; Tymtsunik, A. V.; Komarov, I. V.; Grygorenko, O. O. Photochemical [2+2] Cycloaddition of Alkenyl Boronic Derivatives: An Entry into 3-Azabicyclo[3.2.0]Heptane Scaffold. *J. Org. Chem.* **2020**, *85*, 5927–5940.
- (69) Nandy, S.; Paul, S.; Das, K. K.; Kumar, P.; Ghorai, D.; Panda, S. Synthesis and Reactivity of Alkynyl Boron Compounds. *Org. Biomol. Chem.* **2021**, *19*, 7276–7297.

- (70) Poplata, S.; Tröster, A.; Zou, Y.-Q.; Bach, T. Recent Advances in the Synthesis of Cyclobutanes by Olefin [2 + 2] Photocycloaddition Reactions. *Chem. Rev.* **2016**, *116*, 9748–9815.
- (71) Fish, R. H. The Cycloaddition of Diphenylketene to 2-Vinyl-4,4,6-Trimethyl-1,3,2-Dioxaborinane. *J. Org. Chem.* **1969**, *34*, 1127–1128.
- (72) Conner, M. L.; Brown, M. K. Synthesis of 1,3-Substituted Cyclobutanes by Allenolate-Alkene [2+2] Cycloaddition. *J. Org. Chem.* **2016**, *81*, 8050–8060.
- (73) Hollis, W. G.; Lappenbusch, W. C.; Everberg, K. A.; Woleben, C. M. The Use of Alkenylboronate Esters in [2+2] Enone-Olefin Photocycloadditions. *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 7517–7520.
- (74) O. Scholz, S.; B. Kidd, J.; Capaldo, L.; E. Flikweert, N.; M. Littlefield, R.; P. Yoon, T. Construction of Complex Cyclobutane Building Blocks by Photosensitized [2+2] Cycloaddition of Vinyl Boronate Esters. *Org. Lett.* **2021**, *23*, 3496–3501.
- (75) Rigotti, T.; Bach, T. Bicyclo[2.1.1]Hexanes by Visible Light-Driven Intramolecular Crossed [2+2] Photocycloadditions. *Org. Lett.* **2022**, *24*, 8821–8825.
- (76) Liu, Y.; Ni, D.; Brown, K.; Brown, M. K. Boronic Ester Enabled [2+2]-Cycloadditions by Temporary Coordination: Synthesis of Artochamin J and Piperarborenine B. *J. Am. Chem. Soc.* **2022**, *144*, 18790–18796.
- (77) Liu, Y.; Ni, D.; Stevenson, B. G.; Tripathy, V.; Braley, S. E.; Raghavachari, K.; Swierk, J. R.; Brown, M. K. Photosensitized [2+2]-Cycloadditions of Alkenylboronates and Alkenes. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2022**, *61*, e202200725.
- (78) Coote, S. C.; Bach, T. Enantioselective Intermolecular [2+2] Photocycloadditions of Isoquinolone Mediated by a Chiral Hydrogen-Bonding Template. *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 14948–14951.
- (79) D’Auria, M. The Paternò-Büchi Reaction – a Comprehensive Review. *Photochem. Photobiol. Sci.* **2019**, *18*, 2297–2362.
- (80) D’Annibale, A.; D’Auria, M.; Prati, F.; Romagnoli, C.; Stoia, S.; Racioppi, R.; Viggiani, L. Paternò-Büchi Reaction versus Hydrogen Abstraction in the

- Photochemical Reactivity of Alkenyl Boronates with Benzophenone. *Tetrahedron* **2013**, *69*, 3782–3795.
- (81) Hilt, G.; Bolze, P. Boron-Substituted Building Blocks in Diels-Alder and Other Cycloaddition Reactions. *Synthesis* **2005**, *2005*, 2091–2115.
- (82) Bianchi, G.; Cocoli, A.; Grünanger, P. 5-isoxazoleboronic acids. *J. Organometal. Chem.* **1966**, No. 6, 598–602.
- (83) Wallace, R. H.; Zong, K. K. Preparation and 1-Carbon Homologation of Boronic Ester Substituted Δ^2 -Isoxazolines: The 1,3 Dipolar Cycloaddition of Nitrile Oxides to Vinyl Boronic Esters. *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 6941–6944.
- (84) Wallace, R. H.; Liu, J. A Facile Method for the Preparation of 4-Hydroxy- Δ^2 -Isoxazolines *via* a Cycloaddition/Oxidation Procedure Employing Nitrile Oxides and Vinylboronic Esters. *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 7493–7496.
- (85) Baba, S.; Carboni, B. 1,3-Dipolar Cycloadditions to Unsaturated Boronic Esters. Synthesis of Borylated 2-Isoxazolines. *J. Organomet. Chem.* **1995**, *498*, 229–235.
- (86) Wallace, R. H.; Zong, K. K. The preparation of optically active boronic ester substituted Δ^2 -isoxazolines. *J. Organometal. Chem.* **1999**, *581*, 87–91.
- (87) Zhang, A.; Kan, Y.; Zhao, G.-L.; Jiang, B. 1,3-Dipolar Cycloaddition of Chirally Modified Vinylboronic Ester with Nitrile Oxides. *Tetrahedron* **2000**, *56*, 965–970.
- (88) Wallace, R. H.; Liu, J.; Zong, K. K.; Eddings, A. An Efficient Method for the Preparation of Optically Active 4-Hydroxy- Δ^2 -Isoxazolines. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 6791–6794.
- (89) Liu, J.; Eddings, A.; Wallace, R. H. Sodium percarbonate: A multifunctional reagent for the preparation of optically active 4-hydroxy- Δ^2 -isoxazolines. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 6795–6798.
- (90) Liu, J.; Eddings, A.; Wallace, R. H. Preparation of optically active 4-hydroxy- Δ^2 -isoxazolines. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *37*, 6795–6798.
- (91) Davies, C. D.; Marsden, S. P.; Stokes, E. S. Chiral Vinyl Dioxazaborocines in Synthesis: Asymmetric Synthesis of 5-Substituted Δ^2 -Isoxazolines *via* Nitrile

- Oxide Cycloaddition. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 8513–8516.
- (92) Davies, M. W.; Wybrow, R. A. J.; Harrity, J. P. A.; Johnson, C. N. A Regioselective Cycloaddition Route to Isoxazoleboronic Esters. *Chem. Commun.* **2001**, No. 17, 1558–1559.
- (93) Moore, J. E.; Davies, M. W.; Goodenough, K. M.; Wybrow, R. A. J.; York, M.; Johnson, C. N.; Harrity, J. P. A. Investigation of the Scope of a [3+2] Cycloaddition Approach to Isoxazole Boronic Esters. *Tetrahedron* **2005**, *61*, 6707–6714.
- (94) Moore, J. E.; Goodenough, K. M.; Spinks, D.; Harrity, J. P. Synthesis of 3-Haloisoxazole Boronic Esters: Novel Heterocyclic Synthetic Intermediates Containing Independently Variable Functionality. *Synlett* **2002**, No. 12, 2071–2073.
- (95) Lin, B.; Yu, P.; He, C. Q.; Houk, K. N. Origins of Regioselectivity in 1,3-Dipolar Cycloadditions of Nitrile Oxides with Alkynylboronates. *Bioorg. Med. Chem.* **2016**, *24*, 4787–4790.
- (96) Grob, J. E.; Nunez, J.; Dechantsreiter, M. A.; Hamann, L. G. Regioselective Synthesis and Slow-Release Suzuki–Miyaura Cross-Coupling of MIDA Boronate-Functionalized Isoxazoles and Triazoles. *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 10241–10248.
- (97) Woods, W. G.; Bengelsdorf, I. S. 2-Vinyl-4,4,6-Trimethyl-1,3,2-Dioxaborinane. *J. Org. Chem.* **1966**, *31*, 2769–2772.
- (98) Matteson, D. S. Cycloaddition of Diazo Compounds to Ethyleneboronic and Acetyleneboronio Esters. *J. Org. Chem.* **1962**, *27*, 4293–4300.
- (99) Jazouli, M.; Carboni, B.; Carrie, R.; Soufiaoui, M.; Toupet, L. 1,3-Dipolar Cycloaddition of Diazocompounds to 1-Alkenylboronic Esters. *Heteroat. Chem.* **1994**, *5*, 513–518.
- (100) Davies, C. D.; Marsden, S. P.; Stokes, E. Enhanced Asymmetric Induction in Cycloadditions to Bridgehead-Chiral Vinyl Dioxazaborocines. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 4229–4233.
- (101) Carboni, B.; Ollivault, M.; Bouguenec, F. L. Le; Carrié, R.; Jazouli, M. 1,3-

- Dipolar Cycloadditions to Unsaturated Organoboranes. III - Regio- and Stereocontrolled Access to Boronic Ester Substituted Isoxazolidines. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 6665–6668.
- (102) Davies, C. D.; Marsden, S. P.; Stokes, E. Enhanced Asymmetric Induction in Cycloadditions to Bridgehead-Chiral Vinyl Dioxaborocines. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 4229–4233.
- (103) Yamamoto, K.; López, E.; Barrio, P.; Borge, J.; López, L. A. Gold-Catalyzed [3+2] Carbocycloaddition Reaction of Pinacol Alkenylboronates: Stereospecific Synthesis of Boryl-Functionalized Cyclopentene Derivatives. *Chem. Eur. J.* **2020**, *26*, 6999–7003.
- (104) Huang, J.; Macdonald, S. J. F.; Harrity, J. P. A. A Cycloaddition Route to Novel Triazole Boronic Esters. *Chem. Commun.* **2009**, No. 4, 436–438.
- (105) Huang, J.; Macdonald, S. J. F.; Cooper, A. W. J.; Fisher, G.; Harrity, J. P. A. A Direct Route to Triazole Boronic Esters and Their Application in the Synthesis of Small Molecule Arrays. *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 5539–5541.
- (106) Haldón, E.; Nicasio, M. C.; Pérez, P. J. Copper-Catalysed Azide–Alkyne Cycloadditions (CuAAC): An Update. *Org. Biomol. Chem.* **2015**, *13*, 9528–9550.
- (107) Kim, T.; Song, J. H.; Jeong, K. H.; Lee, S.; Ham, J. Potassium (1-Organo-1*H*-1,2,3-Triazol-4-yl)Trifluoroborates from Ethynyltrifluoroborate through a Regioselective One-Pot Cu-Catalyzed Azide–Alkyne Cycloaddition Reaction. *Eur. J. Org. Chem.* **2013**, *2013*, 3992–3996.
- (108) Zu, B.; Guo, Y.; He, C. Catalytic Enantioselective Construction of Chiroptical Boron-Stereogenic Compounds. *J. Am. Chem. Soc.* **2021**, *143*, 16302–16310.
- (109) Browne, D. L.; Helm, M. D.; Plant, A.; Harrity, J. P. A. A Sydnone Cycloaddition Route to Pyrazole Boronic Esters. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 8656–8658.
- (110) Browne, D. L.; Vivat, J. F.; Plant, A.; Gomez-Bengoa, E.; Harrity, J. P. A. Investigation of the Scope and Regiochemistry of Alkynylboronate Cycloadditions with Sydnones. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 7762–7769.

- (111) Katayama, K.; Konishi, A.; Horii, K.; Yasuda, M.; Kitamura, C.; Nishida, J.; Kawase, T. Isolation and Characterisation of a Stable 2-Azaphenalenyl Azomethine Ylide. *Commun. Chem.* **2019**, *2*, 136.
- (112) Belfaitah, A.; Isly, M.; Carboni, B. 1,3-Dipolar Cycloadditions of Azomethine Ylides to Alkenylboronic Esters. Access to Substituted Boron Analogues of β -Proline and 3-Hydroxypyrrolidines. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 1969–1972.
- (113) Zong, K. 1,3-Dipolar Cycloaddition of Azomethine Ylides to Alkenylboronates: Synthesis of Boronic Ester Substituted Pyrrolidine Derivatives and Asymmetric Approaches. *Bull. Korean Chem. Soc.* **2005**, *26*, 717–718.
- (114) López-Pérez, A.; Segler, M.; Adrio, J.; Carretero, J. C. Silver-Catalyzed 1,3-Dipolar Cycloaddition of Azomethine Ylides with β -Boryl Acrylates. *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 1945–1948.
- (115) Zhang, M.; Xu, P.; Vendola, A. J.; Allais, C.; Dechert Schmitt, A.-M.; Singer, R. A.; Morken, J. P. Stereocontrolled Pericyclic and Radical Cycloaddition Reactions of Readily Accessible Chiral Alkenyl Diazaborolidines. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2022**, *61*, e202205454.
- (116) Xu, P.; Zhang, M.; Ingoglia, B.; Allais, C.; Dechert-Schmitt, A.-M. R.; Singer, R. A.; Morken, J. P. Construction of Azacycles by Intramolecular Amination of Organoboronates and Organobis(Boronates). *Org. Lett.* **2021**, *23*, 3379–3383.
- (117) Presset, M.; Fleury-Brégeot, N.; Oehlrich, D.; Rombouts, F.; Molander, G. A. Synthesis and Minisci Reactions of Organotrifluoroborato Building Blocks. *J. Org. Chem.* **2013**, *78*, 4615–4619.
- (118) Sokolenko, Y. M.; Yurov, Y. Y.; Vashchenko, B. V.; Hryshchuk, O. V.; Filimonova, Y.; Ostapchuk, E. N.; Artemenko, A.; Zaremba, O. V.; Grygorenko, O. O. Far Away from Flatland. Synthesis and Molecular Structure of Dihetera[3.3.*n*]Propellanes and Trihetera[3.3.*n*]Propellanes: Advanced Analogues of Morpholine/Piperazine. *J. Org. Chem.* **2019**, *84*, 13908–13921.
- (119) Savych, V. I.; Mykhalchuk, V. L.; Melnychuk, P. V.; Isakov, A. O.; Savchuk, T.; Timoshenko, V. M.; Siry, S. A.; Pavlenko, S. O.; Kovalenko, D. V.;

- Hryshchuk, O. V.; Reznik, V. A.; Chalyk, B. A.; Yarmolchuk, V. S.; Rusanov, E. B.; Mykhailiuk, P. K. Bicyclic Pyrrolidines for Medicinal Chemistry *via* [3+2]-Cycloaddition. *J. Org. Chem.* **2021**, *86*, 13289–13309.
- (120) Mykhalchuk, V. L.; Yarmolchuk, V. S.; Doroschuk, R. O.; Tolmachev, A. A.; Grygorenko, O. O. [3+2] Cycloaddition of an Azomethyne Ylide and Vinyl Sulfonyl Fluorides – an Approach to Pyrrolidine-3-Sulfonyl Fluorides. *Eur. J. Org. Chem.* **2018**, *22*, 2870–2876.
- (121) Yarmolchuk, V. S.; Mukan, I. L.; Grygorenko, O. O.; Tolmachev, A. A.; Shishkina, S. V.; Shishkin, O. V.; Komarov, I. V. An Entry into Hexahydro-2*H*-Thieno[2,3-*c*]Pyrrole 1,1-Dioxide Derivatives. *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 7010–7016.
- (122) Coldham, I.; Hufton, R. Intramolecular Dipolar Cycloaddition Reactions of Azomethine Ylides. *Chem. Rev.* **2005**, *105*, 2765–2810.
- (123) Taniguchi, T. Substituent Effects of Tetracoordinate Boron in Organic Synthesis. *Chem. Eur. J.* **2022**, *28*, e202104333.
- (124) Padwa, A.; Dent, W. Use of *N*-[(Trimethylsilyl)Methyl]Amino Ethers as Capped Azomethine Ylide Equivalents. *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 235–244.
- (125) Dombrowski, A. W.; Gesmundo, N. J.; Aguirre, A. L.; Sarris, K. A.; Young, J. M.; Bogdan, A. R.; Martin, M. C.; Gedeon, S.; Wang, Y. Expanding the Medicinal Chemist Toolbox: Comparing Seven C(*sp*²)-C(*sp*³) Cross-Coupling Methods by Library Synthesis. *ACS Med. Chem. Lett.* **2020**, *11*, 597–604.
- (126) Amani, J.; Alam, R.; Badir, S.; Molander, G. A. Synergistic Visible-Light Photoredox/Nickel-Catalyzed Synthesis of Aliphatic Ketones *via* N–C Cleavage of Imides. *Org. Lett.* **2017**, *19*, 2426–2429.
- (127) Oeschger, R.; Su, B.; Yu, I.; Ehinger, C.; Romero, E.; He, S.; Hartwig, J. Diverse Functionalization of Strong Alkyl C–H Bonds by Undirected Borylation. *Science* **2020**, *368*, 736–741.
- (128) Heitz, D. R.; Rizwan, K.; Molander, G. A. Visible-Light-Mediated Alkenylation, Allylation, and Cyanation of Potassium Alkyltrifluoroborates with Organic Photoredox Catalysts. *J. Org. Chem.* **2016**, *81*, 7308–7313.

- (129) Amani, J.; Molander, G. A. Synergistic Photoredox/Nickel Coupling of Acyl Chlorides with Secondary Alkyltrifluoroborates: Dialkyl Ketone Synthesis. *J. Org. Chem.* **2017**, *82*, 1856–1863.
- (130) Bonet, A.; Odachowski, M.; Leonori, D.; Essafi, S.; Aggarwal, V. K. Enantiospecific sp^2 – sp^3 Coupling of Secondary and Tertiary Boronic Esters. *Nat. Chem.* **2014**, *6*, 584–589.
- (131) Degorce, S. L.; Bodnarchuk, M. S.; Cumming, I. A.; Scott, J. S. Lowering Lipophilicity by Adding Carbon: One-Carbon Bridges of Morpholines and Piperazines. *J. Med. Chem.* **2018**, *61*, 8934–8943.
- (132) Meyers, J.; Carter, M.; Mok, N. Y.; Brown, N. On the Origins of Three-Dimensionality in Drug-Like Molecules. *Future Med. Chem.* **2016**, *8*, 1753–1767.
- (133) Fang, Z.; Song, Y.; Zhan, P.; Zhang, Q.; Liu, X. Conformational Restriction: An Effective Tactic in 'Follow-on'-Based Drug Discovery. *Future Med. Chem.* **2014**, *6*, 885–901.
- (134) Mann, A. Conformational Restriction and/or Steric Hindrance in Medicinal Chemistry. In *The Practice of Medicinal Chemistry*; Elsevier, 2008; pp 363–379.
- (135) Lovering, F. Escape from Flatland 2: Complexity and Promiscuity. *Med. Chem. Commun.* **2013**, *4*, 515–519.
- (136) Vitaku, E.; Smith, D. T.; Njardarson, J. T. Analysis of the Structural Diversity, Substitution Patterns, and Frequency of Nitrogen Heterocycles among U.S. FDA Approved Pharmaceuticals. *J. Med. Chem.* **2014**, *57*, 10257–10274.
- (137) Matcha, K.; Huygaerts, A.; Moens, L.; Peeters, M.; Gala, D.; Depré, D. Exploratory Process Development of a High-Temperature Thermal [3+2] Cycloaddition in Continuous Flow for the Synthesis of Seltorexant. *Org. Process Res. Dev.* **2023**, DOI: 10.1021/acs.oprd.3c00113.
- (138) Hercouet A.; Neu, A.; Peyronel, J.-F.; Carboni, B. Suzuki Coupling Reactions in Heterocyclic Chemistry: Synthesis of 3-Substituted Pyrrolines and Pyrroles. *Synlett* **2002**, 2002, 829–831.

- (139) Zhou, S.; Mao, W.; Su, Y.; Zheng, X.; Qian, W.; Shen, M.; Shan, N.; Li, Y.; Wang, D.; Wu, S.; Sun, T.; Mu, L. Identification of TUL01101: A Novel Potent and Selective JAK1 Inhibitor for the Treatment of Rheumatoid Arthritis. *J. Med. Chem.* **2022**, *65*, 16716–16740.
- (140) Kleban, I.; Krokmaluk, Y.; Reut, S.; Shuvakin, S.; Pendyukh, V. V.; Khyzhan, O. I.; Yarmoliuk, D. S.; Tymtsunik, A. V.; Rassukana, Y. V.; Grygorenko, O. O. Multigram Synthesis of Heterabicyclo[*n*.1.0]Alkan-1-yl Trifluoroborates. *Eur. J. Org. Chem.* **2021**, *2021*, 6551–6560.
- (141) Savych, V. I.; Mykhalchuk, V. L.; Melnychuk, P. V.; Isakov, A. O.; Savchuk, T.; Timoshenko, V. M.; Siry, S. A.; Pavlenko, S. O.; Kovalenko, D. V.; Hryshchuk, O. V.; Reznik, V. A.; Chalyk, B. A.; Yarmolchuk, V. S.; Rusanov, E. B.; Mykhailiuk, P. K. Bicyclic Pyrrolidines for Medicinal Chemistry *via* [3+2]-Cycloaddition. *J. Org. Chem.* **2021**, *86*, 13289–13309.
- (142) Smedley, C. J.; Li, G.; Barrow, A. S.; Gialelis, T. L.; Giel, M.-C.; Ottonello, A.; Cheng, Y.; Kitamura, S.; Wolan, D. W.; Sharpless, K. B.; Moses, J. E. Diversity Oriented Clicking (DOC): Divergent Synthesis of SuFExable Pharmacophores from 2-Substituted-Alkynyl-1-Sulfonyl Fluoride (SASF) Hubs. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2020**, *59*, 12460–12469.
- (143) Dolbier, W. R.; Zheng, Z. Use of 1,3-Dipolar Reactions for the Preparation of SF₅-Substituted Five-Membered Ring Heterocycles. Pyrroles and Thiophenes. *J. Fluor. Chem.* **2011**, *132*, 389–393.
- (144) Tran, G.; Meier, R.; Harris, L.; Browne, D. L.; Ley, S. V. Synthesis and Use of a Trifluoromethylated Azomethine Ylide Precursor. *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 11071–11078.
- (145) Terao, Y.; Kotaki, H.; Imai, N.; Achiwa, K. Trifluoroacetic Acid-Catalyzed 1, 3-Cycloaddition of the Simplest Iminium Ylide Leading to 3- or 3,4-Substituted Pyrrolidines and 2, 5-Dihydropyrroles. *Chem. Pharm. Bull.* **1985**, *33*, 2762–2766.
- (146) Belyk, K. M.; Beguin, C. D.; Palucki, M.; Grinberg, N.; DaSilva, J.; Askin, D.; Yasuda, N. A Rapid Catalytic Asymmetric Synthesis of 1,3,4-Trisubstituted

- Pyrrolidines. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 3265–3268.
- (147) Yarmolchuk, V. S.; Shishkin, O. V.; Starova, V. S.; Zaporozhets, O. A.; Kravchuk, O.; Zozulya, S.; Komarov, I. V.; Mykhailiuk, P. K. Synthesis and Characterization of β -Trifluoromethyl-Substituted Pyrrolidines. *Eur. J. Org. Chem.* **2013**, *2013*, 3086–3093.
- (148) Liashuk, O. S.; Ryzhov, I. A.; Hryshchuk, O. V.; Vashchenko, B. V.; Melnychuk, P. V.; Volovenko, Y. M.; Grygorenko, O. O. Synthesis of 3-Borylated Pyrrolidines by 1,3-Dipolar Cycloaddition of Alkenyl Boronates and Azomethine Ylide. *Chem. Eur. J.* **2022**, *28*, e202202117.
- (149) Vedejs, E.; Chapman, R. W.; Fields, S. C.; Lin, S.; Schrimpf, M. R. Conversion of Arylboronic Acids into Potassium Aryltrifluoroborates: Convenient Precursors of Arylboron Difluoride Lewis Acids. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 3020–3027.
- (150) Molander, G. A.; Sandrock, D. L. Potassium Trifluoroborate Salts as Convenient, Stable Reagents for Difficult Alkyl Transfers. *Curr. Opin. Drug Discov. Devel.* **2009**, *12*, 811–823.
- (151) Yang Dawn; Li, Jiancheng, B. V. O. Mild and Selective Debenzylation of Tertiary Amines Using α -Chloroethyl Chloroformate. *Synlett* **1993**, *1993*, 195–196.
- (152) Liashuk, O. S.; Grygorenko, O. O.; Volovenko, Y. M.; Waser, J. Photochemical [2+2] Cycloaddition of Alkynyl Boronates. *Chem. Eur. J.* **2023**, *29*, e202301650.
- (153) Cao, H.; Tang, X.; Tang, H.; Yuan, Y.; Wu, J. Photoinduced Intermolecular Hydrogen Atom Transfer Reactions in Organic Synthesis. *Chem Catal.* **2021**, *1*, 523–598.
- (154) Wang, R.; Johnson, R.; Lee, J.; Waite, E. The Oral Analgesic Efficacy of Bicycladine Hydrochloride in Postoperative Pain. *J. Clin. Pharmacol.* **1982**, *22*, 160–164.
- (155) Skolnick, P.; Popik, P.; Janowsky, A.; Beer, B.; Lippa, A. S. Antidepressant-like Actions of DOV 21,947: A “Triple” Reuptake Inhibitor. *Eur. J. Pharmacol.*

- 2003**, *461*, 99–104.
- (156) Bymaster, F. P.; Golembiowska, K.; Kowalska, M.; Choi, Y. K.; Tarazi, F. I. Pharmacological Characterization of the Norepinephrine and Dopamine Reuptake Inhibitor EB-1020: Implications for Treatment of Attention-Deficit Hyperactivity Disorder. *Synapse* **2012**, *66*, 522–532.
- (157) Harris, M. R.; Li, Q.; Lian, Y.; Xiao, J.; Londregan, A. T. Construction of 1-Heteroaryl-3-Azabicyclo[3.1.0]Hexanes by sp^3 – sp^2 Suzuki–Miyaura and Chan–Evans–Lam Coupling Reactions of Tertiary Trifluoroborates. *Org. Lett.* **2017**, *19*, 2450–2453.
- (158) Hoffmann, R. W.; Hölzer, B.; Knopff, O. Amination of Grignard Reagents with Retention of Configuration. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 1945–1948.
- (159) Brown, H. C.; Kim, K. W.; Cole, T. E.; Singaram, B. Chiral Synthesis *via* Organoboranes. 8. Synthetic Utility of Boronic Esters of Essentially 100% Optical Purity. Synthesis of Primary Amines of Very High Enantiomeric Purities. *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 6761–6764.
- (160) Man, H.-W.; Hiscox, W.; Matteson, D. A Highly Enantioselective and Diastereoselective Synthesis of Cyclobutanes *via* Boronic Esters. *Org. Lett.* **1999**, *1*, 379–382.
- (161) Plunkett, S.; Flanagan, K.; Twamley, B.; Senge, M. Highly Strained Tertiary sp^3 Scaffolds: Synthesis of Functionalized Cubanes and Exploration of Their Reactivity under Pd(II) Catalysis. *Organometallics* **2015**, *34*, 1408–1414.
- (162) Kumar Bose, S.; Brand, S.; Oluwatola Omoregie, H.; Haehnel, M.; Maier, J.; Bringmann, G.; Marder, T. Highly Efficient Synthesis of Alkylboronate Esters *via* Cu(II)-Catalyzed Borylation of Unactivated Alkyl Bromides and Chlorides in Air. *ACS Catal.* **2016**, *6*, 8332–8335.
- (163) He, J.; Jiang, H.; Takise, R.; Zhu, R.-Y.; Chen, G.; Dai, H.-X.; Dhar, T. G. M.; Shi, J.; Zhang, H.; Cheng, P. T. W.; Yu, J.-Q. Ligand-Promoted Borylation of C(sp^3)–H Bonds with Palladium(II) Catalysts. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, *55*, 785–789.
- (164) Guisán-Ceinos, M.; Parra, A.; Martín-Heras, V.; Tortosa, M. Enantioselective

- Synthesis of Cyclobutylboronates *via* a Copper-Catalyzed Desymmetrization Approach. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, *55*, 6969–6972.
- (165) He, J.; Shao, Q.; Wu, Q.; Yu, J.-Q. Pd(II)-Catalyzed Enantioselective C(*sp*³)-H Borylation. *J. Am. Chem. Soc.* **2017**, *139*, 3344–3347.
- (166) Hu, D.; Wang, L.; Li, P. Decarboxylative Borylation of Aliphatic Esters under Visible-Light Photoredox Conditions. *Org. Lett.* **2017**, *19*, 2770–2773.
- (167) Fawcett, A.; Pradeilles, J.; Wang, Y.; Mutsuga, T.; Myers, E. L.; Aggarwal, V. K. Photoinduced Decarboxylative Borylation of Carboxylic Acids. *Science* **2017**, *357*, 283–286.
- (168) Li, C.; Wang, J.; Barton, L. M.; Yu, S.; Tian, M.; Peters, D. S.; Kumar, M.; Yu, A. W.; Johnson, K. A.; Chatterjee, A. K.; Yan, M.; Baran, P. S. Decarboxylative Borylation. *Science* **2017**, *356*.
- (169) Baumann, A. N.; Eisold, M.; Music, A.; Didier, D. One-Pot Preparation of Stable Organoboronate Reagents for the Functionalization of Unsaturated Four- and Five-Membered Carbo- and Heterocycles. *Synthesis* **2018**, *50*, 3149–3160.
- (170) Polák, P.; Tobrman, T. Novel Selective Approach to Terminally Substituted [*n*]Dendralenes. *Eur. J. Org. Chem.* **2019**, *2019*, 957–968.
- (171) Edlová, T.; Dvořáková, H.; Eigner, V.; Tobrman, T. Substrate-Controlled Regioselective Bromination of 1,2-Disubstituted Cyclobutenes: An Application in the Synthesis of 2,3-Disubstituted Cyclobutenones. *J. Org. Chem.* **2021**, *86*, 5820–5831.
- (172) Swidorski, J. J.; Jenkins, S.; Hanumegowda, U.; Parker, D. D.; Beno, B. R.; Protack, T.; Ng, A.; Gupta, A.; Shanmugam, Y.; Dicker, I. B.; Krystal, M.; Meanwell, N. A.; Regueiro-Ren, A. Design and Exploration of C-3 Benzoic Acid Bioisosteres and Alkyl Replacements in the Context of GSK3532795 (BMS-955176) That Exhibit Broad Spectrum HIV-1 Maturation Inhibition. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2021**, *36*, 127823.
- (173) W. Davies, M.; P. A. Harrity, J.; N. Johnson, C. A Novel and Highly Regioselective Cr-Mediated Route to Functionalised Quinone Boronic Ester Derivatives. *Chem. Commun.* **1999**, *20*, 2107–2108.

- (174) W. Davies, M.; N. Johnson, C.; P. A. Harrity, J. Synthesis of Novel Quinone Boronic Ester Derivatives *via* a Highly Regioselective Cr-Mediated Benzannulation Reaction and Their Application in Pd-Catalyzed Coupling Processes. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 3525–3532.
- (175) Xu, Y.; Conner, M. L.; Brown, M. K. Cyclobutane and Cyclobutene Synthesis: Catalytic Enantioselective [2+2] Cycloadditions. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 11918–11928.
- (176) Didier, D.; Reiners, F. Uncommon Four-Membered Building Blocks – Cyclobutenes, Azetines and Thietes. *Chem. Rec.* **2021**, *21*, 1144–1160.
- (177) Parsutkar, M. M.; Pagar, V. V.; RajanBabu, T. V. Catalytic Enantioselective Synthesis of Cyclobutenes from Alkynes and Alkenyl Derivatives. *J. Am. Chem. Soc.* **2019**, *141*, 15367–15377.
- (178) Sarkar, D.; Bera, N.; Ghosh, S. [2+2] Photochemical Cycloaddition in Organic Synthesis. *Eur. J. Org. Chem.* **2020**, *2020*, 1310–1326.
- (179) Yang, P.; Jia, Q.; Song, S.; Huang, X. [2+2]-Cycloaddition-Derived Cyclobutane Natural Products: Structural Diversity, Sources, Bioactivities, and Biomimetic Syntheses. *Nat. Prod. Rep.* **2023**, *40*, 1094–1129.
- (180) Farmer, M. E.; Eehalt, L. E.; Pabst, T. P.; Tudge, M. T.; Chirik, P. J. Well-Defined Cationic Cobalt(I) Precatalyst for Olefin-Alkyne [2+2] Cycloaddition and Olefin-Diene Hydrovinylation Reactions: Experimental Evidence for Metallacycle Intermediates. *Organometallics* **2021**, *40*, 3599–3607.
- (181) Skalenko, Y. A.; Druzhenko, T. V.; Denisenko, A. V.; Samoilenko, M. V.; Dacenko, O. P.; Trofymchuk, S. A.; Grygorenko, O. O.; Tolmachev, A. A.; Mykhailiuk, P. K. [2+2]-Photocycloaddition of *N*-Benzylmaleimide to Alkenes As an Approach to Functional 3-Azabicyclo[3.2.0]Heptanes. *J. Org. Chem.* **2018**, *83*, 6275–6289.
- (182) Triandafillidi, I.; Nikitas, N. F.; Gkizis, P. L.; Spiliopoulou, N.; Kokotos, C. G. Hexafluoroisopropanol-Promoted or Brønsted Acid-Mediated Photochemical [2+2] Cycloadditions of Alkynes with Maleimides. *ChemSusChem* **2022**, *15*, e202102441.

- (183) Ha, S.; Lee, Y.; Kwak, Y.; Mishra, A.; Yu, E.; Ryou, B.; Park, C.-M. Alkyne–Alkene [2 + 2] Cycloaddition Based on Visible Light Photocatalysis. *Nat. Commun.* **2020**, *11*, 2509.
- (184) Hopf, H.; Liebman, J. F.; Perks, H. M. Cubanes, Fenestranes, Ladderanes, Prismanes, Staffanes and Other Oligocyclobutanoids. In *Patai's Chemistry of Functional Groups*; 2009.
- (185) Kovalenko, M.; Yarmoliuk, D.; Serhiichuk, D.; Chernenko, D.; Smyrnov, V.; Breslavskiy, A.; Hryshchuk, O.; Kleban, I.; Rassukana, Y.; Tymtsunik, A.; Tolmachev, A.; Kuchkovska, Y.; Grygorenko, O. The Boron-Wittig Olefination of Aldehydes and Ketones with Bis[(Pinacolato)Boryl]Methane: An Extended Reaction Scope. *Eur. J. Org. Chem.* **2019**, *2019*, 5624–5635.
- (186) Dubbaka, S. R.; Salla, M.; Bolisetti, R.; Nizalapur, S. Copper-Mediated Trifluoromethylation of Aryl-, Heteroaryl-, and Vinyltrifluoroborates with Langlois' Reagent. *RSC Adv.* **2014**, *4*, 6496–6499.
- (187) Molander, G. A.; Ribagorda, M. Expanding Organoboron Chemistry: Epoxidation of Potassium Organotrifluoroborates. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 11148–11149.
- (188) G. Pitt, I.; A. Russell, R.; N. Warrener, R. Dewar Furan. Its Generation and Trapping with Isobenzofuran. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *107*, 7176–7178.
- (189) Vargesson, N. Thalidomide-Induced Teratogenesis: History and Mechanisms. *Birth Defects Res. C. Embryo Today* **2015**, *105*, 140–156.
- (190) Yang, X.; Wang, Z.; Pei, Y.; Song, N.; Xu, L.; Feng, B.; Wang, H.; Luo, X.; Hu, X.; Qiu, X.; Feng, H.; Yang, Y.; Zhou, Y.; Li, J.; Zhou, B. Discovery of Thalidomide-Based PROTAC Small Molecules as the Highly Efficient SHP2 Degraders. *Eur. J. Med. Chem.* **2021**, *218*, 113341.
- (191) Grygorenko, O. O.; Babenko, P.; Volochnyuk, D. M.; Raievskiy, O.; Komarov, I. V. Following Ramachandran: Exit Vector Plots (EVP) as a Tool to Navigate Chemical Space Covered by 3D Bifunctional Scaffolds. The Case of Cycloalkanes. *RSC Adv.* **2016**, *6*, 17595–17605.
- (192) Grygorenko, O. O.; Demenko, D.; Volochnyuk, D. M.; Komarov, I. V.

- Following Ramachandran 2: Exit Vector Plot (EVP) Analysis of Disubstituted Saturated Rings. *New J. Chem.* **2018**, *42*, 8355–8365.
- (193) Benjamin, E.; Hijji, Y. M. A Novel Green Synthesis of Thalidomide and Analogs. *J. Chem.* **2017**, *2017*, 6436185.
- (194) Skolia, E.; G. Kokotos, C. Photochemical [2+2] Cycloaddition of Alkenes with Maleimides: Highlighting the Differences between *N*-Alkyl vs *N*-Aryl Maleimides. **2022**, *3*, 96–103.
- (195) He Qiang, J. L. Highly Efficient Visible-Light-Driven [2+2] Cycloaddition of Maleimides to Alkenes and Alkynes for the Synthesis of 3-Aza-bicyclo[3.2.0]Heptane-Fused Scaffolds. *Synthesis* **2021**, *54*, 925–942.
- (196) Ahuja, S.; Jockusch, S.; Ugrinov, A.; Sivaguru, J. Energy Transfer Catalysis by Visible Light: Atrop- and Regio-Selective Intermolecular [2+2]-Photocycloaddition of Maleimide with Alkenes. *Eur. J. Org. Chem.* **2020**, *2020*, 1478–1481.
- (197) Fleming, I. *Molecular Orbitals and Organic Chemical Reactions*; Wiley, 2010.
- (198) Hioe, J.; Zipse, H. Radical Stability and Its Role in Synthesis and Catalysis. *Org. Biomol. Chem.* **2010**, *8*, 3609–3617.
- (199) Armarego, W. L. F.; Chai, C. *Purification of Laboratory Chemicals*, 5th ed.; Elsevier: Oxford, **2003**.
- (200) Labes, R.; Battilocchio, C.; Mateos, C.; Cumming, G. R.; de Frutos, O.; Rincón, J. A.; Binder, K.; Ley, S. V. Chemoselective Continuous Ru-Catalyzed Hydrogen-Transfer Oppenauer-Type Oxidation of Secondary Alcohols. *Org. Process Res. Dev.* **2017**, *21*, 1419–1422.
- (201) Douglass, F. T.; DeMatteo, P. W., Hassan, R. A. Simplified Preparation of Dimethyldioxirane (DMDO). *Org. Synth.* **2013**, *90*, 350–357.
- (202) Liashuk, O. S.; Ryzhov, I. A.; Hryshchuk, O. V.; Vashchenko, B. V.; Melnychuk, P. V.; Volovenko, Y. M.; Grygorenko, O. O. Synthesis of 3-Borylated Pyrrolidines by 1,3-Dipolar Cycloaddition of Alkenyl Boronates and Azomethine Ylide. *Chem. Eur. J.* **2022**, *28*, e202202117. DOI: 10.1002/chem.202202117.

(203) Liashuk, O. S.; Grygorenko, O. O.; Volovenko, Y. M.; Waser, J. Photochemical [2+2] Cycloaddition of Alkynyl Boronates. *Chem. Eur. J.* **2023**, *29*, e202301650. DOI: 10.1002/chem.202301650.

(204) Liashuk, O. S.; Ryzhov, I. A.; Hryshchuk, O. V.; Volovenko, Y. M.; Grygorenko, O. O. [3+2] Cycloaddition of Alkynyl Boronates and *in situ* Generated Azomethine Ylide. *Chem. Eur. J.* **2023**, *30*, e202303504. DOI: 10.1002/chem.202303504.

ДОДАТКИ

Статті в іноземних фахових періодичних виданнях за темою дисертації^[1-3]

1. **O. S. Liashuk**, I. A. Ryzhov, O. V. Hryshchuk, B. V. Vashchenko, P. V. Melnychuk, Y. M. Volovenko, O. O. Grygorenko. Synthesis of 3-Borylated Pyrrolidines by 1,3-Dipolar Cycloaddition of Alkenyl Boronates and Azomethine Ylide. *Chem. Eur. J.* **2022**, 28, e202202117. DOI: 10.1002/chem.202202117.

Особистий внесок здобувача: збір літературних даних, проведення експериментальних досліджень, встановлення будови отриманих сполук, написання статті.

2. **O. S. Liashuk**; O. O. Grygorenko; Y. M. Volovenko; J. Waser. Photochemical [2+2] Cycloaddition of Alkynyl Boronates. *Chem. Eur. J.* **2023**, 29, e202301650. DOI: 10.1002/chem.202301650.

Особистий внесок здобувача: збір літературних даних, проведення експериментальних досліджень, встановлення будови отриманих сполук, написання статті.

3. **O. S. Liashuk**, I. A. Ryzhov, O. V. Hryshchuk, Y. M. Volovenko, O. O. Grygorenko. [3+2] Cycloaddition of Alkynyl Boronates and *in situ* Generated Azomethine Ylide. *Chem. Eur. J.* **2023**, 30, e202303504. DOI: 10.1002/chem.202303504.

Особистий внесок здобувача: збір літературних даних, проведення експериментальних досліджень, встановлення будови отриманих сполук, написання статті.

Тези наукових доповідей за темою дисертації:

1. Реакція [3+2] циклоприєднання заміщених алкінілборонатів з *in situ* генерованим азометиновим ілідом / **Ляшук О.С.**, Гришук О.В., Григоренко О.О., Воловенко Ю.М. // XIX наукова конференція “Львівські хімічні читання – 2023”, 29–31 травня 2023 р. – Львів, 2023. – С. 35.

2. [2+2] cycloaddition of alkynyl boronates / **Liashuk O.**; Grygorenko O.; Volovenko Y.; Waser J. // 4th Swiss Industrial Chemistry Symposium, Basel, Switzerland, 27 January 2023. – <https://sics23.scg.ch/posters>
3. Синтез борильованих піролідинів при 1,3-циклоприєднанні алкенілборонатів до азометинових ілідів / Рижов І.А., **Ляшук О.С.**, Москвіна В.С., Грищук О.В., Григоренко О.О. // XXIV Міжнародна конференція студентів, аспірантів та молодих вчених «Сучасні проблеми хімії», 17–19 травня 2023 р. – Київ, 2023. – С. 113.
4. Реакція [3+2] циклоприєднання заміщених вінілборонатів з *in situ* генерованим азометиновим ілідом / **Ляшук О.С.**, Грищук О.В., Григоренко О.О., Воловенко Ю.М. // Всеукраїнська конференція наукових дослідників, 19–25 вересня 2021 р. – Львів, 2021. – С. 42.
5. Реакції циклоприєднання у синтезі нових бороорганічних будівельних блоків / Грищук О., **Ляшук О.**, Юров Є., Демчук О., Григоренко О. // XVIII наукова конференція «Львівські хімічні читання – 2021», 31 травня – 2 червня 2021 р. – Львів, 2021. – П4.