МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ І НАУКИ УКРАЇНИ київський національний університет імені тараса шевченка

> О.О. ГРИГОРЕНКО В. С. МОСКВІНА

# НАСИЧЕНІ БОРОНОВІ ПОХІДНІ – ІНСТРУМЕНТИ СТВОРЕННЯ НОВИХ ЗВ'ЯЗКІВ

Навчальний посібник для студентів хімічного факультету



#### Рецензенти:

д-р хім. наук, проф. В. С. Броварець (Інститут біоорганічної хімії та нафтохімії НАН України ім. В. П. Кухаря), д-р хім. наук, старш. наук. співроб. А. А. Кирильчук (Інститут органічної хімії НАН України),

Рекомендовано до друку вченою радою хімічного факультету (протокол № 14 від 24 листопада 2021 року)

П Насичені боронові похідні – інструменти створення нових зв'язків: навч. посіб. для студ. хім. ф-ту / О. О. Григоренко, В. С. Москвіна. – К. : ВПЦ "Київський університет", 2022. – 67 с.

Розглянуто сучасні аспекти розвитку хімії насичених боронових похідних – боронових кислот, боронатів та трифлуороборатів – реагентів для побудови С(*sp*<sup>3</sup>)–С(*sp*<sup>2</sup>) та С(*sp*<sup>3</sup>)–гетероатомних зв'язків. Наведено приклади застосування реакцій Сузукі-Мійяури, Чена-Лема, Мініші, Гізе, приєднання насичених боронових похідних до зв'язків С=О та C=N, олефінування за Цвейфелем, метало- та органокаталітичних фотохімічних реакцій. Представлений матеріал є частиною навчальної програми дисциплін "Методологія органічного синтезу", "Синтез *sp*<sup>3</sup>-збагачених циклічних систем", "Сучасна хімія природних сполук", що вивчаються студентами ОС "Магістр" хімічного факультету.

Для студентів та аспірантів природничих факультетів закладів вищої освіти.

УДК 547:546.27

© Григоренко О.О., Москвіна В. С., 2022 © Київський національний університет імені Тараса Шевченка, ВПЦ "Київський національний університет", 2022

## ВСТУПНЕ СЛОВО АВТОРІВ

Навчальний посібник "Насичені боронові похідні – інструменти створення нових зв'язків" призначений для поглибленого вивчення студентами, а також аспірантами хімічних факультетів ЗВО та профільних інститутів НАН України окремих розділів дисциплін "Методологія органічного синтезу", "Синтез *sp*<sup>3</sup>-збагачених циклічних систем", "Сучасна хімія природних сполук", а також "Принципи тонкого органічного синтезу", "Гетероатомна хімія", "Природні елементоорганічні сполуки" тощо.

Хімія борорганічних сполук – це окремий розділ органічної хімії, що вивчає речовини, які містять зв'язки бор – карбон у своїй структурі. Борорганічні сполуки є важливими реагентами в сучасній органічній хімії, та забезпечують значну кількість реакцій та трансформацій. Свій внесок у цю сферу хімії зробили й науковці кафедри органічної хімії хімічного факультету Київського національного університету імені Тараса Шевченка. Одним із сучасних наукових напрямів на кафедрі органічної хімії є синтез боровмісних будівельних блоків, орієнтованих на створення лікарських засобів. Окремі значущі результати, поряд із базовою інформацією й останніми світовими досягненнями в хімії борорганічних сполук, використано в цьому навчальному посібнику.

В посібнику викладено ключові відомості щодо застосування насичених боронових похідних – боронових кислот, боронатів та трифлуороборатів для побудови  $C(sp^3)$ – $C(sp^2)$  та  $C(sp^3)$ – гетероатомних зв'язків. Наведено також приклади застосування реакцій Сузукі-Мійяури, Чена-Лема, Мініші, Гізе, приєднання насичених боронових похідних до зв'язків C=O та C=N, олефінування за Цвейфелем, метало- та органокаталітичних фотохімічних реакцій.

Автори висловлюють глибоку вдячність колегам, завдяки плідній співпраці з якими у галузі хімії борорганічних сполук стало можливим створення цього посібника, зокрема доктору хімічних наук, професору Волочнюку Дмитру Михайловичу.

#### ВСТУП

В останні кілька десятиліть спостерігається значне зростання кількості науквих публікацій, що охоплюють різні хімічні та біологічні аспекти насичених боронових кислот, боронатів і трифлуороборатів. Варто зазначити декілька головних причин, які обумовлюють важливість борорганічних сполук для синтетичної органічної хімії та медичної хімії. По-перше, були досягнуті вагомі успіхи при дослідженні реакцій кроссполучення, в яких похідні насичених боронових кислот стали незамінним синтетичним інструментом для створення C(sp<sup>3</sup>)- $C(sp^{2})$  та  $C(sp^{3})$  – гетероатомних зв'язків. Передумовами таких досліджень стали видатні відкриття в хімії борорганічних сполук [1-8], що включають класичні перетворення, відзначені двома Нобелівськими преміями, а саме, гідроборування, яке дозволяє одночасно створювати зв'язки С-Н та С-ОН (Браун, 1979 р.), та паладій-каталізовані реакції С-С крос-сполучення (Сузукі, 2010 р.), а також нещодавні роботи щодо сполучення Чена-Лема як зручного синтетичного методу створення С-N та С-О зв'язків [3]. З іншого боку, були докладені значні зусилля щодо розробки та дослідження борорганічних лікарських препаратів. Так, за останні 15 років було затверджено п'ять нових боровмісних лікарських препаратів (рисунок 1).





Іксазоміб



Таваборол (X = F) Крисаборол (X = 4-NCOC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>)

Рисунок 1. Лікарські засоби – борорганічні сполуки

Слід зазначити, що нещодавно було опубліковано низку оглядів, присвячених різноманітним аспектам борорганічних сполук [2–8] (див. також подальші посилання в тексті). У даному навчальному посібнику робиться акцент саме на *насичених* боронових кислотах, боронатах та трифлуороборатах, а також приділяється особлива увага науковим публікаціям в цій галузі, що дуже швидко розвивається [1], опублікованим в останні декілька років. Оскільки кількість таких публікацій навіть за таких обмежень все ще є дуже великою, у посібнику подано узагальнені, репрезентативні та/або найбільш значимі приклади застосування насичених боронових похідних в органічному синтезі. Також на схемах наведені лише обрані ілюстративні приклади одержаних продуктів.

# НАСИЧЕНІ БОРОНОВІ ПОХІДНІ – ІНСТРУМЕНТИ СТВОРЕННЯ НОВИХ ЗВ'ЯЗКІВ С–С

Реакція Сузукі-Мійяури. Реакція Сузукі-Мійяури у варіанті  $C(sp^2)-C(sp^2)$  крос-сполучення стала найважливішим синтетичним інструментом для проведення досліджень щодо встановлення залежності структура – активність (structure – activity relationship, SAR) на початкових етапах створення лікарських засобів [9]. Саме тому переважна більшість проблем, пов'язаних засоопв [9]. Саме тому переважна оплышеть проолем, пов'язаних із синтезом та реакціями крос-сполучення (гет)арильних похідних боронових кислот, на сьогодні є вирішеними. Для багатьох їх насичених відповідників, а також деяких інших класів (наприклад, вінільних похідних, а також гетероциклічних з азиновим атомом нітрогену в α-положенні) важливим питанням стає помірна стабільність таких сполук в умовах реакції або навіть при зберіганні [10]. Існує два основних шляхи розкладу боронових кислот в умовах реакції Сузукі-Мійяури, а саме, окиснення і протодеборилювання. Реакції окиснення, як саме, окиснення і протодеоорилювання. Реакції окиснення, як правило, починаються з генерування гідропероксидів в етерних розчинниках у присутності атмосферного кисню. Такі процеси відбуваються дуже швидко, наприклад, в свіжоперегнаних тетрагідрофурані або 1,4-діоксані за відсутності радикальних інгібіторів. У водних осно́вних розчинах, які зазвичай використовують для проведення класичної реакції Сузукі-Мійяури, такі гідропероксиди легко окиснюють боронові кислоти (R–B(OH)<sub>2</sub>) до боратів R–OB(OH)<sub>2</sub>, подальший гідроліз кислоги (К-В(ОН)2) до обратів К-ОВ(ОН)2, подальший гідроліз яких завершуються утворенням відповідних спиртів чи фенолів ROH. Альтернативний шлях аеробного окиснення передбачає реакцію гомосполучення за участю О<sub>2</sub> (2R–B(OH)<sub>2</sub> до R–R). Згаданих окиснювальних процесів можна легко уникнути шляхом модифікації синтетичної процедури. Так, проведення

Згаданих окиснювальних процесів можна легко уникнути шляхом модифікації синтетичної процедури. Так, проведення реакції крос-сполучення в інертній атмосфері або при гасінні реагенту дозволяє зменшити кількість або уникнути утворення гідропероксидів, присутніх в розчиннику. На жаль, інший шлях розкладу боронових кислот – протодеборилювання – усунути набагато важче. Окремі вихідні сполуки (наприклад, піридин-2ілборонові або тіазол-5-ілборонові кислоти) мають дуже короткий час напіврозкладу ( $t_{1/2} \sim 30$  с), що є несумісним з умовами проведення реакції крос-сполучення (схема 1) [11, 12]. Загальний підхід до вирішення такої проблеми ґрунтується на методології «повільного вивільнення» [13]. Така стратегія є високоефективною і передбачає використання стабільного синтетичного еквівалента, що виступає джерелом нестабільної боронової кислоти, яка повільно вивільнюється в умовах реакції крос-сполучення.



В даний час найбільш популярними є два типи синтетичних еквівалентів боронових кислот для «повільного вивільнення»: МІDА-боронати, запропоновані групою Бурке (МІDA – *N*-метилімідодіоцтова кислота) [14] та трифлуороборати калію (солі Моландера) [15] (схема 2).

Схема 2  $R - B - F - K^{+}$  Fтрифлуороборат реакція kpoc- Cполучення R - B - OH R - R' R - R' R - R'R - R'

Обидва згадані типи реагентів мають як свої переваги, так і недоліки [16]. Так, трифлуороборати калію є легкодоступними та можуть бути використані як вихідні сполуки для

взаємоперетворень різних захищених похідних боронових кислот [17]. Вони є толерантними до багатьох поширених перетворень, що можуть проходити зі збереженням ВF<sub>3</sub><sup>-</sup>-групи [18], а також більш атом-економними, аніж МІDA-боронати. Однак швидкість гідролізу трифлуороборатів досить сильно змінюється залежно від їх будови (схема 3) [19].

Схема 3



Однак у випадку найбільш нестабільних боронових кислот солі Моландера є менш ефективними синтетичними еквівалентами, ніж відповідні МІDА-боронати, оскільки останні є суттєво більш стійкими. Для синтезу МІDА-боронатів 2 із нестабільних боронових кислот Бурке з колегами розробили ефективну методику, що використовує відповідні броміди як вихідні сполуки і передбачає пряму взаємодію триалкоксиборатних солей 1 з *N*-метилімінодіацетооцтовою кислотою при нагріванні (схема 4) [20]. Не зважаючи на стабільність МІDА-боронатів, їх гідроліз в умовах реакції крос-сполучення проходить із прийнятною швидкістю. Так, для більшості субстратів він відбувається за кілька хвилин у 0,3 М водному розчині NaOH у THF за кімнатної температури або за кілька годин – у 0,5 М водному розчині К<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> в THF при 55 °C [21].

Такі фактори, як висока стабільність MIDA-боронатів, а також порівняно м'які умови проведення зняття цієї захисної групи, стали підґрунтям методології під назвою «ітеративне крос-сполучення» (схема 5) [22, 23]. Основна ідея такого підхо-

ду полягає у використанні біфункціональних MIDA-боронатів із покроковим проведенням крос-сполучення та подальшим зняттям захисної групи, за аналогією до того, як це відбувається у випадку *N*-захищених амінокислот у синтезі пептидів. Значний потенціал розробленої методології було продемонстровано на прикладі синтезу серії будівельних блоків лінійної будови, в тому числі полієнових природних сполук.



Аналіз літературних джерел показав, що полієнові фрагменти, присутні у понад 75% природних сполук цього класу, можуть бути отримані з використанням лише 12 МІДА-боронатів як будівельних блоків (приклади яких наведено на схемі 6). І хоча

дана методологія в першу чергу була розроблена для створення  $C(sp^2)-C(sp^2)$  зв'язку, вона може бути розширена до  $sp^3$ -збагачених МІДА-боронатів.



За останні два десятиліття були досягнуті досить великі успіхи у вирішенні ряду проблем для проведення реакцій кроссполучення  $C(sp^3)-C(sp^2)$  та  $C(sp^3)-C(sp^3)$  [24–26], що обумовило значне розширення їх застосування в синтетичній органічній та медичній хімії. Основними перешкодами при проведенні реакцій крос-сполучення насичених боронових похідних, що каталізуються перехідними металами, є значно нижча швидкість реакції переметалювання (схема 7), схильність проміжних металоорганічних продуктів до швидкого елімінування гідрогену в  $\beta$ -положенні (схема 8), а також уже згадана вище обмежена стабільність багатьох  $C(sp^3)$ -боронових кислот (схема 9).

Схема 7



Схема 8







Рисунок 2. Прекаталізатори Бухвальда Рd G1–4 (L – об'ємний фосфіновий ліганд)

Для подолання цих перешкод в реакції Сузукі-Мійяури стерично утруднені електронозбагачені використовуються ліганди (наприклад, Р(t-Bu)<sub>3</sub>), що вперше були застосовані науковими групами Хартвіга та Фу на початку 2000-х років, у поєднанні з методологією «повільного вивільнення» на основі алкілтрифлуороборатів Моландера. Ha ланий час ЛЛЯ проведення реакції доступні каталітичні системи з високою активністю, хемо- та регіоселективністю. Більш детально такі каталітичні системи та особливості проведення реакцій кроссполучення за їх участю розглянуті в оглядових статтях, що були опубліковані в 2008 [27] та 2020 [28] роках. На рисунку 2 наведено прекаталізатори Бухвальда Pd G1-G4, що можуть бути використані для створення каталітичних систем, що особливо ефективні у випадко стерично утруднених лігандів [29, 30].

Завдяки конфігураційній стабільності борорганічних похідних стає можливим проведення стереоконтрольованих реакцій кроссполучення  $C(sp^3)$ –С за Сузукі-Мійяурою. Як правило, такі реакції не завжди стереоспецифічні, оскільки стадія переметалювання може проходити як із збереженням, так і з оберненням конфігурації (схема 10). Перенос алкільної групи із збереженням конфігурації відбувається через циклічний перехідний стан типу S<sub>E</sub>2 (який також є загальним для реакції крос-сполучення  $C(sp^2)$ – $C(sp^2)$ . Переметалювання ж із інверсією конфігурації вимагає залучення меншої долі зв'язуючої орбіталі зв'язку С–В на цій стадії реакції.



Типові каталітичні системи для реакції Сузукі-Мійяури дозволяють перебіг процесу за обома вищезгаданими шляхами, що призводить до утворення суміші стереоізомерів. Тим не менш, стереохімія реакції може успішно контролюватись субстратом Приклади реакцій, та/або лігандом. яких ґрунтуються здійснюється субстратом, контроль на використанні похідних циклопропану (наприклад, 3), які зазвичай реагують із збереженням конфігурації, або ж сполук, що містять додаткові функціональні групи (наприклад, *N*ацетил- $\alpha$ -аміно- або  $\beta$ -кетоборонати 4), які реагують з інверсією конфігурації (схема 11) [31].

Ліганд-контрольовані реакції крос-сполучення білыш детально розглянуто в огляді 2017 року [32]. Приклади таких реакцій наведені в публікаціях наукових груп Біско та Бурке, які незалежно описали умови проведення реакції С–С сполучення трифлуороборатів типу **5** як із збереженням конфігурації, так і з її інверсією (схема 12) [33, 34].

Схема 11



Аналіз літератури з медичної хімії демонструє, що серед насичених боронових кислот, боронатів та трифлуороборатів на перших етапах створення лікарських засобів найчастіше використовувалися похідні циклопропану (пошук в базі SciFinder<sup>®</sup> дає понад 200 публікацій у J. Med. Chem., ACS Med. Chem. Lett., ChemMedChem та Eur. J. Med. Chem.). Це не дивно, 13 оскільки циклопропанові борорганічні сполуки мають частково  $sp^2$ -гібридизовані атоми Карбону, що обумовлює їх більшу реакційну здатність у реакції Сузукі-Мійяури у порівнянні з іншими аліфатичними похідними [35, 36]. Навіть третинні циклопропановмісні трифлуороборати є досить реакційноздатними, що продемонстровано на прикладі взаємодії 3-оксабіцикло[4.1.0]гепт-6-илтрифлуороборату калію (11) з піримідином 12 (схема 13) [37]. Це перетворення було використано науковцями компанії «ГлаксоСмітКляйн» для введення 3-оксабіцикло-[4.1.0]гептанового фрагменту як ізостерної заміни морфоліну при розробці нових інгібіторів сигнального шляху PI3K-AKT-mTOR.



Хіміки компанії «Пфайзер» для синтезу знеболюючих засобів застосовували схожий підхід на основі азабіцикло[n.1.0]трифтороборатів **14** (схема 14) [38]. Слід зазначити, що у наведених прикладах, як і у перетвореннях, досліджених за участі одного з авторів [39], застосування трифлуороборатів давало продукти типу **16** із кращими виходами, аніж використання відповідних боропінаколатів.



На схемі 15 наведено типові приклади використання насичених боронових кислот в реакції Сузукі-Мійяури [40-43].

$Ar-X + Alk-B(OH)_2 \xrightarrow{\text{умови}} Ar-Alk$				
№	Ar– <b>X</b>	Alk–B(OH) <sub>2</sub>	Умови проведення реакції	Літ.
1		цикло-Pr, цикло-Bu	PdCl <sub>2</sub> (dppf), Na <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> , PhMe–H <sub>2</sub> O, 100 °C	[40]
2		Ме, <i>i</i> -Pr, <i>цикло</i> -Pr, тетрагідро- піран-4-іл <sup>*</sup>	Рd <sub>2</sub> (dba) <sub>3</sub> , PCy <sub>3</sub> , Na <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> , 1,4-діоксан, 100 °С	[41]
3	CI N CO <sub>2</sub> Me	Ме, Et, <i>н</i> -Pr, <i>н</i> -Bu	PdCl <sub>2</sub> (dppf), Na <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> , 1,4-діоксан, 140–160 °С, µW	[42]
4		Et	Pd(PPh <sub>3</sub> ) <sub>4</sub> , Na <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> , (CH <sub>2</sub> OMe) <sub>2</sub> , 90 °C	[43]

Схема 15

замість боронових кислот використовували боропінаколати

Слід зазначити, що донедавна широкого застосування алкілборонових похідних як вихідних субстратів в реакції Сузукі-Мійяури на ранніх етапах створення лікарських препаратів не спостерігалось. Вочевидь, однією з причин є те, що типові умови проведення реакцій сполучення  $C(sp^2)-C(sp^2)$ , що найчастіше використовуються медичними хіміками (зокрема, наведені на схемі 15), не дуже добре підходять для цих субстратів. Це обумовило пошук більш ефективних методик проведення реакції Сузукі-Мійяури для створення зв'язку  $C(sp^3)$ – $C(sp^2)$ . Так, у 2016 році було опубліковано роботу, в якій селективну молифікацію полігалогеновмісних злійснено гетероциклічних сполук (наприклад, 2,6-дихлоропіридину) первинними алкілборопінаколатами (схема 16) [44]. Метод також працював з електронозбідненими (але не з електронозбагаченими) арилдихлоридами. якості ліганду та В прекаталізатору використовували (дифенілфосфіно)фероцен (FcPPh<sub>2</sub>) та Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>, відповідно.



У публікації 2017 року повідомляли про розробку ефективної методики крос-сполучення ациклічних первинних та вторинних алкілборопінаколатів з арил- та алкенілзаміщеними трифлатами **18** із використанням об'ємного ліганду **19** (схема 17) [45]. Розроблений метод виявився успішним для отримання серії стерично утруднених ациклічних похідних **20** з високою хемоселективністю.



Нещодавно було повідомлено, що каталітична система на основі індолілфосфінового ліганду WK-phos виявилась досить ефективною для крос-сполучення (гетарил)арилхлоридів з алкіл-

або арилбороновими кислотами навіть при використанні до 10 м.ч. каталізатора (схема 18) [46]. На сьогоднішній день цей перетворення є прикладом проведення реакції крос-сполучення з найнижчим вмістом каталізатора серед монофосфінових лігандів.



Слід відзначити, що в усіх наведених вище прикладах як вихідні сполуки в реакції Сузукі-Мійяури використовували насичені боронові кислоти, боропінаколати, трифлуороборати або MIDA боронати. У 2019 році опубліковано роботу, в якій вивчали вплив природи боронату на швидкість реакції переметалювання для більш широкої серії боронових похідних [47]. Отриманий авторами порядок відносної реакційної здатності наведено на рисунку 3.



Рисунок 3. Реакційна здатність боронових похідних щодо стадії переметалювання

Цікаво, що боропінаколати, які серед естерів боронових кислот використовуються найчастіше, продемонстрували найнижчу швидкість у реакції переметалювання. Боронати з етиленгліколевим фрагментом, хоча і привабливі з кінетичної точки зору, є занадто лабільними. Крім того, у випадку цих похідних спостерігалось конкурентне відновлення арилгалогеніду, ймовірно, внаслідок відщеплення гідрогену в  $\beta$ -положенні гліколевого фрагменту під дією паладієвого каталізатора.



Боронати 22–24 – похідні *цис*-тетрагідрофуран-3,4-діолу, *цис*циклопентан-1,2-діолу та неопентилгліколю відповідно – виявились найбільш активними серед досліджених авторами субстратів. Було показано, що вищезазначені боронові естери із різноманітними (гетеро)ароматичними, метильним та циклопропільним замісниками за використання Pd P(*t*-Bu)<sub>3</sub> G3 як прекаталізатора, триметилсиланоляту калію (TMSOK) як основи та тетрагідрофурану як розчинника були надзвичайно ефективними у реакції Сузукі-Мійяури; застосування інших прекаталізаторів на основі паладію також було успішним (схема 19).

Реакції фоторедокс-сполучення насичених боронових похідних та (гет)арилгалогенідів. Як уже згадувалося вище, крос-сполучення за Сузукі-Мійяурою з насиченими бороновими похідними може бути проблематичним через повільність стадії переметалювання, здатність до  $\beta$ -гідридного відщеплення тощо. З огляду на це, синтетичні підходи що ґрунтуються на радикальних реакціях, тобто одноелектронного переносу (single-electron transfer, SET), можуть доповнювати реакції, каталізовані паладієм. Одну з наріжних робіт у цій галузі було опубліковано Моландером у 2014 році [48], в якій описано реакцію крос-сполучення алкоксиалкіл- і бензилтрифлуороборатів калію з арилбромідами в присутності фоторедокс-каталізатора на основі іридію – (Ir[dFCF<sub>3</sub>ppy]<sub>2</sub>(bpy)PF<sub>6</sub>) та співкаталізатора на основі нікелю (Ni(COD)<sub>2</sub> – bpy або dtbpy). Реакція проходить в м'яких умовах – при опроміненні видимомим світлом, кімнатній температурі та за відсутності основи. Пізніше, у 2015 році, наукова група під керівництвом Моландера продемонструвала, що умови подвійного іридій-нікелевого фоторедокс-каталізу є ортогональними до умов крос-сполучення на основі паладію [49].

Очевидно, що механізм цієї реакції повинен передбачати два каталітичних цикли (рисунок 4). Так, фоторедокс-цикл включає активацію каталізатора на основі  $Ir^{3+}$  з подальшим одноелектронним переносом на борорганічні похідні та завершується утворенням алкільного радикалу. Цикл крос-сполучення починається з класичного окиснювального приєднання арилброміду до комплексу на основі  $Ni^0$  з подальшим одноелектронним переносом від алкіл-радикала, що супроводжується утворенням комплексу  $Ni^{3+}$ , й відновним елімінуванням та завершується утворенням продукту. Обидва каталітичні цикли замикаються ще одним одноелектронним переносом від  $Ir^{2+}$  до

Ni<sup>+</sup>, що приводить до регенерації каталізаторів в їх активних формах.



Рисунок 4. Крос-сполучення в умовах подвійного іридійнікелевого фоторедокс-каталізу



Рисунок 5. Окисно-відновний потенціал низки насичених боровмісних похідних в умовах одноелектронного окиснення

Серед поширених борорганічних сполук, що були досліджені в якості попередників алкільних радикалів, одними з найбільш ефективних виявились алкілтрифлуороборати (рисунок 5). Так, трикоординовані борорганічні сполуки (боронові кислоти та пінаколати), а також МІDА-боронати досить важко окиснюються в умовах радикальних реакцій. Серед тетракоординованих похідних тріолборати **29** продемонстрували відносно низький окисно-відновний потенціал, однак їх недоліком є занадто швидкий гідроліз до неактивних боронових кислот [50].

Подальші дослідження продемонстрували, що фенілборати 30, що вперше були запропоновані науковою групою Аггарвала, мали дуже низькі окисно-відновні потенціали (+1,0 B, Alk = циклогексил); аналогічно, окисно-відновний потенціал для адукту боропінаколату з NaOMe (2,5 екв.) 31 становив лише +1,3 B (знову ж таки, Alk = циклогексил). Ці значення є значно меншими, ніж для відповідного трифлуороборату (+1,5 B), і демонструють можливість фотоіндукованої гомолітичної активації насичених боропінаколатів в присутності PhLi та NaOMe, що і було підтверджено експериментально [51].

Останні досягнення в області фоторедокс-сполучення були узагальнені Моландером в огляді, що опубліковано в 2019 році [52]. Слід зазначити, що використання цієї методології на перших стадіях створення лікарських препаратів спочатку було дещо ускладнено внаслідок використання обладнання для проведення фотохімічних реакцій та дорогих каталізаторів на основі іридію. Тим не менш, ситуація змінилася, коли відповідні каталізатори стали комерційно доступними по всьому світу, а також були розроблені досить прості методики проведення паралельного синтезу. У 2016 році науковці компанії «Вертекс» запропонували підхід з використанням проточного реактору, який дозволив здійснювати паралельний синтез продуктів кроссполучення за короткий час для порівняного широкого кола субстратів [53]. Через два роки ця ж наукова група запропонувала оптимізований протокол проведення реакції, який був ефективний для вторинних трифлуороборатів (схема 20) [54].

Схема 20



Методика передбачає розчинення арилгалогеніду, нікелевого прекаталізатора, ліганду та фотокаталізатор на основі іридію у диметилацетаміді (DMA) (рисунок 6). Утворений розчин додається до лунок мікропланшету, що містять відповідні алкілтрифлуороборати у твердому стані. Надалі додають розчин 2,6лутидину в 1,4-діоксані. Після цього кожну реакційну суміш за допомогою пристрою для подачі рідини послідовно вводять у проточний реактор, що підсвічується синіми світлодіодами (LED), зі швидкістю потоку 0,5 мл / хв (час реакції 40 хв). Фракції, що містять цільові продукти, збирають, розчинники випаровують, залишки розчиняють у ДМСО та очищають за допомогою автоматизованої хроматографії на оберненій фазі. Розроблена методика була ефективною не лише для вторинних алкілтрифлуороборатів, але й для первинних катехолвмісних силанів.



Рисунок 6. Схема паралельного крос-сполучення в умовах фоторедокс-каталізу

фоторедокс-реакції Ha ланий момент крос-сполучення  $C(sp^3)$ - $C(sp^2)$  постають важливим інструментом в арсеналі хіміка-синтетика. Ця теза підтверджується двома нещодавніми критичними оглядами провідних науковців в галузі синтетичної органічної та медичної хімії – вчених компаній «Мерк» (опублікований у 2018 році) [55] та «Аббві» (опублікований у 2020 році) [56]. Так, у роботі Домбровського з колегами зазначено, що реакція Сузукі-Мійяури дозволяє використовувати широке коло солей BF-3K+ у випадку первинних алкільних субстратів, тоді як вторинні алкілтрифлуороборати проявляють високу реакційну здатність саме vмовах в фоторедокс-сполучення.

Важливий недолік цієї методології пов'язаний з радикальною природою ключового проміжного продукту, що зазвичай призводить до втрати оптичної активності стереозбагачених борорганічних похідних. Тим не менш, останнім часом активного розвитку набувають стереоселективні підходи на основі подвійних фоторедокс-каталітичних процесів [57].

Бороно-реакція Мініші. Інший тип реакцій сполучення  $C(sp^3)$ — $C(sp^2)$  за участі алкілборонових похідних, що супроводжуються одноелектронним переносом, ґрунтується на

класичній реакції Мініші ароматичних гетероциклів з алкільними радикалами [58].



У першій роботі, що була опублікована в 1968 році, Мініші разом з колегами описали реакцію приєднання алкільних

радикалів за 2-м та 4-м положеннями піридинового або хінолінового циклів, що проходила в сильнокислих умовах та завершувалось утворенням відповідних алкільних похідних з високими виходами [59]. Впродовж багатьох років реакція в основному представляла теоретичний інтерес, а хімікисинтетики майже не використовували її в якості практичного методу С–Н функціоналізації. Але ситуація докорінним чином змінилася в останні два десятиліття. Перший узагальнюючий огляд, в якому обговорювалося застосування реакції Мініші в медичній хімії, був опублікований в 2011 році [60].

Використання алкільних радикалів в реакціях типу Мініші за участі алкілборонових похідних як вихідних сполук (тобто бороно-реакція Мініші), вперше було здійснено науковою групою Моландера (схема 21) [61].

В одній із ключових робіт алкілювання гетероциклічних сполук проводили, використовуючи трифлуороборати як джерело радикалів та Mn(OAc)<sub>3</sub> – як окисник (Схема 22, № 1) [61]. В цілому С–Н алкілювання було успішним при використанні піридинів, хінолінів та азолів, а також первинних, вторинних та третинних трифлуороборатів (у т. ч. з похідними, що містили додаткові гетероатоми та подвійні зв'язки). Аналогічну методику застосовували для функціоналізації ВОDIPY барвників [62].

Для промотування бороно-реакції Мініші, окрім Мп(ОАс)<sub>3</sub>, використовували інші окисники. Так, в 2013 році група Моландера повідомила, що для С–Н алкілювання гетероциклів трифлуороборатами ефективною виявилась система AgNO<sub>3</sub> –  $K_2S_2O_8$  (Схема 22, № 2) [63]. У 2016 році Чен, Лю та колеги провели бороно-реакцію Мініші за допомогою BI–OAc – окисника на основі бензйодоксолу – у присутності Ru(bpy)<sub>3</sub>Cl<sub>2</sub> як фоторедокс-каталізатора (Схема 22, № 3) [64]. Розроблена ними методика була ефективною для первинних і вторинних боронових кислот, а також гетероароматичних субстратів. У 2017 році, ці науковці запропонували іншу методику проведення бороно-реакції Мініші, що ґрунтувалася на автоокисненні боронових кислот при 1 атм O<sub>2</sub> та нагріванні до 110 °C (Схема 22, № 4) [65]. Пізніше, в 2020 році, було розроблено фотокаталізований варіант цього методу, що передбачає використання (Ir[dFCF<sub>3</sub>(ppy)]<sub>2</sub>(dtbbpy)PF<sub>6</sub>) як каталізатора [66].

#### Схема 22

	Alk-[B] + Het умови (1-6) Alk	]
№	Умови проведення реакції	Літ.
1	$[B] = BF_3^-K^+: Mn(OAc)_3$ (2,5 ekb.), TFA (1 ekb.),	[61,62]
	AcOH – H <sub>2</sub> O (1:1), 50 °C	
2	$[B] = BF_3^-K^+$ : AgNO <sub>3</sub> (0,2 ekb.), $K_2S_2O_8$ (5 ekb.),	[63]
	TFA (2 екв.), (CH <sub>2</sub> Cl) <sub>2</sub> – H <sub>2</sub> O (1:1), кімн. т.	
3	$[B] = B(OH)_2$ : BI-OAc (2 ekb.), $Ru(bpy)_3Cl_2$ (1%)	[64]
	моль), (CF <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> CHOH, CFL (компактна люмінес-	
	центна лампа), 30 °С	
4	$[B] = B(OH)_2$ : O <sub>2</sub> (1 atm), TFA (2 ekb.), (CH <sub>2</sub> Cl) <sub>2</sub> ,	[65]
	110 °C	
5	$[B] = BF_3^-K^+$ : [MesAcr]ClO <sub>4</sub> (5% мол.), K <sub>2</sub> S <sub>2</sub> O <sub>8</sub>	[67]
	(2 екв.), ТFA (1 екв.), MeCN – H <sub>2</sub> O, 26 BT CFL	
	(компактна люмінесцентна лампа), кімн. т.	
6	[B] = BF <sub>3</sub> <sup>-</sup> K <sup>+</sup> : [MesAcr]ClO <sub>4</sub> (5% мол.), TFA (1	[68]
	екв.), графітовий катод / Рt анод, 2 мА, сині	
	світлодіоди, кімн. т.	

Описано також декілька методів, що грунтувалися на використанні органофотокаталізаторів. Так, Моландер разом з Мацуї для бороно-реакції Мініші за участі алкілтрифлуороборатів успішно застосували каталізатор Фукузумі — [MesAcr]ClO<sub>4</sub>, використовуючи також K<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>8</sub> як окисник (Схема 22, № 5) [67]. Слід зауважити, що цей підхід дозволяє подолати три основні обмеження попередніх фоторедокс-реакцій Мініші, а саме, необхідність застосування надстехіометричних кількостей вихідних борорганічних сполук, непередбачувану регіоселективність та використання вартісних металовмісних фотокаталізаторів. У 2019 році цю методику, запропоновану групою Моландера, було модифіковано: замість K<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>8</sub> було використано електрохімічне окиснення замість використання (Схема 22, № 6) [68]. Бороно-реакція Гізе. Насичені боронові похідні також використовували в реакціях радикального приєднання за Міхаелем до електронозбіднених алкенів (реакція Гізе). Боронореакція Гізе дещо схожа на бороно-реакцію Мініші, що була розглянута вище. В даному випадку замість протонованого гетероцикла як електрофільний компонент виступає акцептор Міхаеля. При цьому бороно-реакція Гізе є редокс-нейтральною і не вимагає застосування додаткових зовнішніх окисників.

У 2017-2018 роках було розроблено декілька синтетичних бороно-реакції підходів ЛО проведення Гізе. ШО відповідні боропінаколати використовували та полвійній каталітичній системі, що включала основу Льюїса (наприклад, хінуклідин-3-ол) та 4-диметиламінопіридин (DMAP) або фоторедокс-каталізатор – Ir[dFCF3py]2(dtbbpy)PF6 або модифікований каталізатор Фукузумі – MesAcr-4) [69, 70]. Загальну схему цих перетворень наведено на рисунку 7 (на прикладі іридійвмісного фотокаталізатора).



Рисунок 7. Загальна схема бороно-реакції Гізе

В основі механізму даної реакції лежать два каталітичних цикли – стандартний фоторедокс-цикл (порівняйте з рисунком 4) та осно́вний цикл. Їх точка дотику передбачає одноелектронний перенос від збудженої форми фотокаталізатора до боропінаколатного комплексу з осно́вою Льюїса **36**. На наступному етапі катіон-радикал **37**, що утворився, генерує алкіл-радикал, після чого відбувається кон'юговане приєднання до електронозбідненого алкену. Нарешті, у фоторедокс-циклі відбувається відновлення адукту **38** під дією  $Ir^{2+}$  з наступним протонуванням з утворенням продукту **39**.

Було продемонстровано, що вищезгадані системи на основі іридію та органофотокаталізатори мали порівняну ефективність (схема 23) [69, 70].



Більше того, розроблена методика була використана в умовах безперервного потоку, що успішно дозволило масштабувати реакцію та отримати ряд біологічно-активних продуктів **41** – похідних ГАМК (схема 24) [70].

Схема 24



Також нещодавно було розроблено методику «алкіларилювання» *N*-(гет)арилакриламідів **42** алкілбороновими кислотами в умовах опромінення видимим світлом (схема 25) [71]. Як фотокаталізатор використовували Еозин Y, а як зовнішній окисник – BI-OAc. На відміну від класичної реакції Гізе, під час даного перетворення відбувалась внутрішньомолекулярна циклізація проміжних продуктів **43** у біциклічні радикали **44**, окиснення яких завершувалось утворенням 3,3-дизаміщених похідних оксіндолу **45**.

Слід зазначити, що схожа ідея була використана для проведення міжмолекулярної С<sub>2</sub>-функціоналізації олефінів, що стала можливою завдяки поєднанню приєднання за боронореакцією Гізе з подвійним іридій-нікелевим фоторедокс-каталізом [72]. У цьому випадку адукт типу **38** (рисунок 7) вступав у подальше нікель-каталізоване С–С крос-сполучення з арилбромідом (як на рисунку 4).





Реакції  $C(sp^3)-C(sp)$  крос-сполучення за участі насичених боронових похідних. В 2014 році Ченом разом з колегами було описано методику проведення сполучення  $C(sp^3)$ –C(sp) в умовах опромінення видимим світлом (схема 26) [73]. Запропоноване редокс-нейтральна перетворення проходило як реакція, фотокаталітичної покладалося на використаття системи Ru(bpy)<sub>3</sub>(PF<sub>6</sub>)<sub>2</sub> – BI–OH та було успішним для таких вихідних субстратів, як первинні, вторинні, третинні алкілтрифлуороборати або боронові кислоти, а також бензйодоксол-заміщені алкіни 48 (схема 27).

Схема 26



Слід зазначити, що розроблений метод продемонстрував виняткову хемоселективність та толерантність до широкого кола функціональних груп, в т.ч. алкенільних та алкінільних замісників, альдегідної, кето-, нітрильної, азидної, алкільної, арилгалогенідної, спиртової, а також індоловмісної груп, причому утворення будь-яких побічних продуктів в процесі реакції не спостерігалося. Крім того, метод виявився сумісним з амінокислотами, нуклеозидами, олігосахаридами, нуклеїновими кислотами, білками та клітинними екстрактами, що дозволяє розглядати його як біоортогональний, з важливим потенціалом для біомедичних застосувань. Нещодавно було розроблено органокаталітичну реакцію сполучення  $C(sp^3)$ —C(sp) (схема 28) [51]. В якості вихідних субстратів використовували боропінаколати та алкінілфенілсульфони 50, а як фотокаталізатор — 4CzIPN. Для активації боропінаколатних субстратів для проходження реакції сполучення, тобто їх перехід в тетракординований стан, використовували NaOMe або NaOH (див. також рисунок 5). Як і в попередньому прикладі (схема 27), розроблена методика була толерантна до широкого кола функціональних груп.



Реакції фоторедокс-приєднання насичених боронових похідних до зв'язків С=О та С=N. Приєднання насичених боронових похідних до подвійних зв'язків С=О та С=N можна розглядати як альтернативний метод до класичних нуклеофільних реакцій типу Гріньяра за участю літій- або магнійорганічних сполук. Такий радикальний процес дозволяє уникнути використання реагентів, що є сильними нуклеофілами, чутливими до повітря або вологи.

Використання умов фоторедокс-каталізу для проведення таких перетворень вперше було описано лише в 2019 році. Так, було успішно здійснено реакцію крос-сполучення бензилборопінаколатів з ароматичними альдегідами, кетонами та імінами при каталізі іридієм в умовах опромінення видимим світлом (схема 29) [74].



В той же час було розроблено іридій-каталізовану редокснейтральну реакцію Петасіса за участі первинних, вторинних та третинних алкілтрифлуороборати (схема 30) [75]. Варто зазначити, що попереднє утворення проміжних імінів не було необхідним як окрема стадія, оскільки, на відміну від металоорганічних реагентів, алкільні радикали можуть використовуватися і в присутності води. Саме це і забезпечило ефективність запропонованої трикомпонентної процедури, придатної до масштабування.

Також було описано підхід, що грунтувався на приєднанні алкілборонових кислот або трифлуороборатів 54 до  $\alpha$ -кетокислот 55 за рахунок внутрішньо- або міжмолекулярної активації кислотою Льюїса, що не потребував застосування фотокаталізатора (схема 31). Утворення комплексу 56 *in situ* з боронової кислоти та  $\alpha$ -кетокислоти сприяло приєднанню різних алкілборонових кислот до карбонільної групи та завершувалось утворенням продуктів 58.

### Схема 30



Схема 31



 $C(sp^3)-C(sp^2)$  крос-сполучення за Цвейфелем. Інший підхід до створення зв'язку  $C(sp^3)-C(sp^2)$  за участю насичених боронових похідних без застосування перехідних металів

активно досліджувався науковою групою Атгарвала. Ця методологія є розвитком класичної реакції олефінування за Цвейфелем, відомої понад 50 років [76]. Так, взаємодія металорганічного алкену **59** з бороновим естером супроводжується утворенням тетракоординованого комплексу **60** (схема 32). Додавання йоду до подвійного зв'язку утвореного комплексу **60** спричиняє 1,2металатне перегрупування, що призводить до утворення  $\beta$ йодоборонового естеру **61**. При обробці осно́вою естер **61** зазнає *анти*-елімінування з утворенням алкену **62** (метод 1). Подібні реакції також можливі з використанням інших електрофілів, наприклад, PhSeCl. В результаті утворюється адукт **63**, *син*елімінування з якого завершується утворенням стереоізомерного алкену **64** (метод 2).



Формально описаний метод є окиснювальною реакцією кроссполучення, яку можна розглядати як альтернативу реакції Сузукі-Мійяури або фоторедокс-сполучення  $C(sp^3)$ - $C(sp^2)$ . Важливою перевагою стратегії Аґгарвала-Цвейфеля є 100% збереження оптичної чистоти для похідних алкілборонових кислот, чого важко досягти іншими методами, що були розглянуті вище. На основі наведеної вище схеми було розроблено стереодивергентну реакціу  $C(sp^3)-C(sp^2)$  сполучення вінілгалогенідів **65** та естерів боронових кислот в умовах електрофільного йодування або селенування алкенілборонатного комплексу **66** з наступним стереоспецифічним *анти-* або *син-*елімінуванням та утворенням продуктів **67** та **68**, відповідно (схема 33, метод 1 або метод 2) [77]. Розроблена процедура супроводжувалась високою *E-* чи *Z*-стереоселективністю, а для хіральних нерацемічних боронатів відбувалось збереження конфігурації.



Запропонований метод не використовує каталізу перехідними металами і є загальним підходом для проведення

 $C(sp^3)$ – $C(sp^2)$  сполучення між реагентами Гриньяра або літійорганічними сполуками та первинними, вторинними чи третинними алкілборонатами (схема 34) [78].

Дещо ускладненою задачею є проведення реакції С(sp<sup>3</sup>)-С(*sp*<sup>2</sup>) сполучення по типу Цвейфеля у випадку, коли подвійний зв'язок є частиною ароматичної системи. Однак, в 2014 році в роботі наукової групи Аггарвала цю проблему була вирішено із використанням послідовності реакції, що передбачала утворення боратного комплексу 69 з наступною активацією ароматичного циклу під дією електрофіла (NBS), яка стереоспецифічною супроводжувалась 1,2-міграцією, елімінуванням та відновленням ароматичності (схема 35) [79]. Важливо, що розроблена методологія дозволяла використовувати доволі широке коло борорганічних субстратів. На жаль, коло літійорганічних субстратів було обмеженим та включало ароматичні сполуки електронозбагачені відповідними 3 замісниками. Так, у випадку активації *пара*-положення боронату для електрофільної атаки бромом реакція відбувалась досить швидко і цільові продукти були отримані з високими виходами. переважала конкуруюча В іншому випадку реакція електрофільного заміщення (S<sub>E</sub>2), що відбувалась внаслідок атаки бромом алкільного фрагменту боронату.



Додаткова оптимізація умов проведення синтезу дозволила значно розширити коло вихідних субстратів, зокрема, використовувати електронозбагачені гетероциклічні сполуки (рисунок 8) [80].



Рисунок 8. Приклади продуктів реакції Цвейфеля-Аггарвала



Окрім того, для гетероциклічних субстратів було розроблено метод трикомпонентного алкілювання. Такий підхід ґрунтувався проміжних боратних комплексів атапі типу на 71 електрофільним радикалом, що утворювався в vмовах фоторедокс-реакції (схема 36) [81]. Також цей процес супроводжувався 1,2-зсувом з утворенням дигідроароматичних проміжних продуктів 72, подальше окиснення яких завершувалось утворенням продуктів подвійного алкілювання – сполук 73.



У 2015 році Аґгарвал з колегами розширили межі використання  $C(sp^3)$ — $C(sp^2)$  сполучення по типу Цвейфеля на електронозбіднені гетероароматичні субстрати (піридини, хіноліни, ізохіноліни) [82]. Розроблений підхід ґрунтувався на застосування дещо іншого методу активації проміжного боронатного комплексу. Зокрема, було використано ацилювання гетероциклічного атома нітрогену боратного комплекту 74 під дією TrocCl (Cl<sub>3</sub>CCH<sub>2</sub>OC(O)Cl), яке приводило до утворенням проміжного продукту **75** цвіттеріонної будови та супроводжувалось 1,2-перегрупуванням (схема 37). Наступне окиснення 1,2- або 1,4-дигідропіридинових похідних **76** в системі  $H_2O_2$ – NaOH супроводжувалось переароматизацією з утворенням продуктів **77.** Зазначимо, що розроблений метод ефективний для піридинових, хінолінових та ізохінолінових похідних.

Також було розроблено методологію проведення реакції сполучення для *орто*- та *пара*-літійованих фенолятів. Так, для *пара*-заміщених похідних в умовах двоелектронного окиснення відбувалось 1,2-перегрупування проміжних боратних комплексів **78** з утворенням циклогекса-2,5-дієнонів **79** (схема 38) [83]. Серед всіх окисників, які були вивчені, найкращий результат спостерігався при застосуванні сульфурана Мартіна (Ph<sub>2</sub>S[OC(CF<sub>3)2</sub>Ph]<sub>2</sub>)iPh<sub>3</sub>BiF<sub>2</sub>. Подальше відщеплення боропіна-колатного фрагменту в продукті **79** завершувалось утворенням цільового продукту **80**.



У випадку орто-заміщених фенолів використовували Л-бензотриазолільні естери 81, одержані при взаємолії діарилйодонієвих солей (Ar<sub>2</sub>I<sup>+</sup>OTf<sup>-</sup>) з *N*-гідроксибензотриазолом (HOBt) (схема 39). Слід зазначити, що такі субстрати вже містили відхідну групу та не потребували використання додаткового окисника. Так, орто-літіювання естерів 81 та наступна взаємодія з алкілборопінаколатами супроводжувалась утворенням проміжних продуктів 82, які перегруповувались у циклогекса-2,4-дієнонові похідні 83; нарешті, відщеплення боропінаколатного фрагменту завершувалося утворення цільових продуктів 84. Як і в усіх попередніх прикладах, реакція проходила зі збереженням конфігурації вихідного боропінаколату.



Відомий ще один підхід до отримання продуктів такого типу, який дещо схожий на класичну реакцію вікаріозного нуклеофільного заміщення. Так, схожа методологія згодом була застосована для синтезу *орто-* та *пара-*алкілзаміщених анілінів [84]. Як вихідні субстрати використовували арилгідразини **85** (схема 40). Ацилювання проміжних *пара-*заміщених продуктів **86** здійснювали дією трифлуорооцтовий ангідрид (TFAA), тоді як для *орто-*заміщених похідних **86** більш ефективним ацилюючим реагентом виявився  $\beta$ , $\beta$ , $\beta$ -трихлоро-*трет*-бутоксикарбонілхлорид — Me<sub>2</sub>TrocCl (CCl<sub>3</sub>C(Me)<sub>2</sub>OCOCl. На завершальній стадії після розщеплення зв'язку N–N та відщеплення боропінаколатного фрагменту в проміжних продуктах **87** та **88** утворювалися цільові продукти **89** та **90**, відповідно (схема 41).



Реакція Барлуенги-Вальдеса. Першу публікацію, в якій описано реакцію Барлуенги-Вальдеса – відновне крос-сполучення боронових кислот та тозилгідразонів без застосування каталізу перехідними металами – було опубліковано в 2009 році [85]. Механізм реакції, що був запропонований у цій роботі,

грунтувався на утворенні діазоалкану **91** в осно́вних умовах, з наступним нуклеофільним приєднанням до боронової кислоти та міграцією алкільної групи, що супроводжувалась відщепленням  $N_2$  і утворенням проміжної боронової кислоти **92**, протодеборилювання якої завершувалось утворенням цільових продуктів **93** (схема 42). Авторами було також розглянуто альтернативний механізм перебігу реакції, що ґрунтується на утворенні карбену. Хоча в цій роботі і були використані алкілборонові кислоти в якості вихідних сполук, однак більшість відомих прикладів усе ж передбачали використання їх ароматичних аналогів.



Нещодавно проведено комплексне дослідження реакції  $C(sp^3)-C(sp^3)$  крос-сполучення за Барлуенги-Вальдеса з використанням бензилсульфонілгідразонів (R<sup>1</sup> = (Het)Aryl, R<sup>2</sup> = H) та первинних, вторинних і третинних алкілборонових кислот; на рисунку 9 наведені репрезентативні приклади отриманих продуктів [86]. Також в роботі продемонстровано утворення гідразонів *in situ* з відповідних (гетеро)ароматичних альдегідів. Розроблений авторами метод був успішно використаний для синтезу багатьох сполук, важливих для медичної та фармацевтичної хімії.



Рисунок 9. Приклади продуктів реакції Барлуенги-Вальдеса

Також виявилось, що реакція крос-сполучення Барлуенги-Вальдеса може бути частиною більш складних послідовностей тандемних реакцій. Так, нещодавно опубліковано синтез піролідинів з  $\gamma$ -азидо-N-тозилгідразонів **94** (схема 43). Діастереоселективна циклізація проміжних боронових кислот **95** завершувалась утворенням моно-, бі- та трициклічних продуктів **96**, що подібні до алкалоїдних структур [87].



## НАСИЧЕНІ БОРОНОВІ ПОХІДНІ – ІНСТРУМЕНТИ СТВОРЕННЯ НОВИХ ЗВ'ЯЗКІВ С – ГЕТЕРОАТОМ

Методи утворення зв'язків  $C(sp^3)$  – гетероатом без використання сполук міді. Перетворення насичених борорганічних похідних на відповідні спирти шляхом окиснення відоме та широко використовується вже досить тривалий час, з моменту його відкриття науковою групою Брауна наприкінці 1950-х років [88]. Інші подібні електрофільні реакції (наприклад, або галогенування) амінування також стали базовими органічного синтезу [89]. перетвореннями Важливою особливістю цих методів є збереження стереохімічної конфігурації енантіо- та діастереомерно чистих субстратів. Описані також приклади утворення зв'язків C(sp<sup>3</sup>) – гетероатом, що використовують саме боронові кислоти, боронати та трифлуороборати.

Схема 44



Реакції цього типу за механізмом можна віднести до однієї з трьох категорій: окислювальна міграція алкільної групи, що проходить зі збереженням конфігурації (схема 44, № 1); електрофільне заміщення в боратних комплексах, що проходить із оберненням конфігурації (схема 44, № 2); радикальні процеси, які зазвичай супроводжуються рацемізацією (епімеризацією)

стереомерно чистих боронових похідних (в окремих випадках спостерігається висока діастереоселективність, що обумовлено стеричними факторами) (схема 44, № 3).

Приклади останніх розробок в рамках обговорюваних підходів включають декілька методів. Один з них ґрунтується на проведенні окиснювального деборування при обробці алкілтрифлуороборатів оксоном (схема 45).

> R<sup>1</sup> (\*) BF<sub>3</sub><sup>+</sup>K<sup>-</sup> 2KHSO<sub>5</sub>·KHSO<sub>4</sub>·K<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> R<sup>2</sup> (оксон), ацетон – H<sub>2</sub>O 95–99% збереження конфігурації

В основі ще одного прикладу лежить застосування аеробного окиснення борорганічних похідних пероксидом водню, що утворюється *in situ* (схема 46).

Схема 46

Схема 45



Також запропонований метод синтезу <sup>18</sup>О-мічених спиртів, що використовує комплекс  $H^{18}OF \cdot CH_3CN$  як окисник, у свою чергу отриманий з  $F_2$ ,  $H_2^{18}O$  та  $CH_3CN$  (схема 47) [90].

#### Схема 47

Alk−B(OH)<sub>2</sub> H<sup>18</sup>OF·CH<sub>3</sub>CN (1 екв.) CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, кімн. т. 80–92%
Alk−<sup>18</sup>OH

В останнє десятиліття увагу хіміків-синтетиків привертають методи проведення електрофільного амінування боронових похідних (в тому числі насичених). З цією метою успішно використовували похідні гідроксиламіну або їх аналоги, наприклад, *N*-метилгідроксиламін у комбінації *н*-BuLi [91] або *m*-BuOK [92] (схема 48), MeONH<sub>2</sub>·HCl [93] або NH<sub>2</sub>CN [94] у комбінації з біс(трифлуороацетокси)йодо)бензеном (PIFA) і NBS (схема 49), а також *N*-алкілгідроксиламіни в присутності Cl<sub>3</sub>CCN (схема 50) [95].

Схема 48



Інший підхід до синтезу вторинних амінів **97** грунтувався на застосуванні як реагентів для міжмолекулярного та внутрішньомолекулярного амінування алкілазидів (схема 51; див. також схему 43) [96]. Слід зазначити, що даний метод було адаптовано до методології, що передбачала утворення алкілдигалогеноборанових похідних в якості проміжних продуктів [97, 98].

Схема 51



Також нещодавно було описано методику амінування боропінаколатів взаємодією з H<sub>2</sub>N–DABCO (**98**) (схема 52) [99].



Відомі підходи до отримання заміщених гідразинів **100**, що грунтуються на взаємодії насичених похідних боропінаколатів з азодикарбоксилатами та супроводжуються утворенням боратних комплексів **99** (схема 53) [100, 101]. Слід зазначити, що в даному випадку реакція зазвичай проходила із оберненням конфігурації, а ключовою стадією було електрофільне заміщення (S<sub>E</sub>2). Важливо, що розроблений метод може бути використаний до інших електрофілів, в т.ч. діазонієвими або імінієвими солями.

У статтях, опублікованих в останні декілька років, описано відновне крос-сполучення ароматичних нітросполук з бороновими кислотами, що дозволяє отримати ароматичні вторинні аміни (схема 54). Для успішного проходження реакції в якості каталізатора використовували Et<sub>3</sub>P [102], 1,2,2,3,4,4-гексаметилфосфетан [103–105] та Ph<sub>3</sub>P [106] (разом з каталізатором на основі діоксомолібдену (VI)). Застосування триалкілфосфітів як каталізаторів у трикомпонентній реакції дозволяло проводити синте третинних амінів [107]. Для синтезу нітрогеновмісних гетероциклів використовували внутрішньомолекулярну реакцію крос-сполучення [104, 105].



Ar-NO <sub>2</sub> + Alk–B(OH) <sub>2</sub>	умови реакції	R - N
$AI - INO_2 + AIK - B(OII)_2$	-	Ar <sup>^</sup> Alk

N⁰	Умови реакції	R	Вихід	Літ.
			продуктів,%	
1	Et <sub>3</sub> P, <i>м</i> -ксилен, 120 °C	Н	33–52	[102]
2	1,2,2,3,4,4-гексаметил- фосфетан-1-оксид (15% моль), Ph <sub>2</sub> SiH <sub>2</sub> (2 екв.), ксилен, 120 °С	Н	50–71	[103]
3	Рh <sub>3</sub> P (2.4 екв.), MoO <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> (DMF) <sub>2</sub> – bpy (5% мол.), толуен, 100 °С	Н	56–85	[106]
4	(RO) <sub>3</sub> P, ксилен, 160 °С	Me, Et, <i>i</i> -Pr, CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> Cl	63–82	[107]

Також описана однореакторна багатоступенева методика отримання азидів 103, що грунтувалася на проведенні радикаль-

49

ного азидування катехолборанів **102** при взаємодії бензенсульфонілазидів з ди-*трет*-бутилгіпонітрилом (DTBHN) як ініціатором радикальної реакції (схема 55) [108]. при енантіоселективному гідроборуванні тризаміщених алкенів **101** *in situ* отримували проміжні боронати **102**, які було введено у взаємодію з ацетальдегідом, а потім – катехолом. Слід зазначити, що внаслідок радикального характеру цього методу утворення продуктів було енантіоселективним, але не завжди діастереоселективним. Важливо, що на останній стадії синтезу замість азидного угрупування можуть бути введені інші замісники (наприклад, SPh, CN і навіть алільне угрупування) [109].



Впродовж останнього десятиліття активно досліджувалися реакції галогенодеборилювання насичених боронових похідних. Так, хлородеборилювання алкілтрифлуороборатів проводили дією трихлорізоціанурової кислоти (TCCA) [110]. На схемі 56 наведений підхід з оберненням конфігурації, який може бути використаний для TCCA, I<sub>2</sub>, *N*-бромо- та *N*-йодосукцінімідів [101], а також Selectfluor II [111] як електрофільних реагентів.





Розроблено метод радикального флуородеборилювання з використанням системи Селектфлуор – AgNO<sub>3</sub> у присутності сильної кислоти (TFA, H<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>) (схема 57) [112].



Також для галогенування був застосований підхід, що грунтувався на реакції радикального деборилювання, яку було вище наведено на схемі 53 [109]. Як джерело галогену використовували сульфонілгалогеніди (X = Cl, Br, I), а вихідні катехолборани отримували *in situ* шляхом перестерифікації відповідних боропінаколатів (схема 58).

Схема 58



На схемі 59 наведено приклади інших радикальних реакцій, які дозволили замість атома бору насичених боронових похідних ввести сульфонові, дифлуорометоксильні та трифлуорометоксильні групи [113–115].



N⁰	[B]	Х	Умови	Літ.
			DABSO, R'CH=CHEWG,	[113]
1	$BF_3{}^-K^+$	$SO_2R$	[MesAcr]ClO <sub>4</sub> (5% моль), сині	
			LED, (CH <sub>2</sub> Cl) <sub>2</sub> , кімн. т.	
			TsOCF <sub>3</sub> (3 екв.), AgOTf (0,3 екв.),	[114]
C	$\mathbf{D}\mathbf{\Gamma} - \mathbf{V}^+$	OCE	3,4,7,8-Me4phen (0.3 екв.),	
2	DF3 K	OCF3	Селектфлуор (1 екв.), КГ (3 екв.),	
			[18]-краун-6 (3 екв.), анізол, 30 °С	
			PhSO <sub>2</sub> SCHF <sub>2</sub> , AgNO <sub>3</sub> (0.3 екв.),	[115]
3	$B(OH)_2$	$SCHF_2$	додецилсульфат натрію (SDS) (0.2	
			екв.), K <sub>2</sub> S <sub>2</sub> O <sub>8</sub> (1 екв.), H <sub>2</sub> O, 50 ° C	

Реакція Чена-Лема та пов'язані з нею методи. Як вже було зауважено вище, реакція Чена-Лема – Cu<sup>2+</sup>-каталізована реакція крос-сполучення боронових похідних з нуклеофільними реагентами в присутності слабкої основи – впродовж двох останніх десятиліть стала важливим інструментом створення зв'язків С – гетероатом. В нещодавніх оглядових публікаціях [116–118] узагальнені досягнення та перспективи застосування цієї реакції, тому коротко розглянемо основні закономірності та наведемо окремі репрезентативні приклади.



Рисунок 10. Загальний механізм реакції Чена-Лема.

Важливим уточненням щодо реакції Чена-Лема є той факт, що зазвичай процеси проходять в присутності O<sub>2</sub> (наприклад, з повітря), хоча в методиках про це не завжди наголошують. Вважається, що каталітичний цикл реакції включає реакції переметалювання, диспропорціонування Cu(II) (з утворенням Cu(III) та Cu(I)), відновного елімінування та окисненні Cu(I) під 53 дією О<sub>2</sub> (рисунок 10); у літературних джерелах також можна знайти деякі інші варіанти механізму, наприклад, у роботі [119].

Як і у випадку реакції Сузукі-Мійяури, реакція Чена–Лема грунтовно досліджена для (гетеро)ароматичних похідних; реакції із застосуванням аліфатичних субстратів менш вивчені. Як нуклеофільні реагенти, що використовували в реакції Чена-Лема з насиченими бороновими похідними, слід відзначити азоли [36, 38, 120–122], первинні та вторинні аміди [123–125], аніліни [126], ди-*трет*-бутилазодикарбоксилат [127], сульфоксіміни [128], феноли [121, 126], карбонові кислоти [129], тіофеноли [130] та ін. Знову ж таки, як і у випадку реакції Сузукі-Мійяури, більшість цих перетворень проводили з використанням циклопропілборонових або метилборонової похідних як субстратів.

Схема 60

	Nu–H + Alk–[B] → Alk <b>=</b> Nu				
N₂	Nu– <mark>H</mark>	Alk–[B]	Умови реакції	Літ.	
	X	BF <sub>3</sub> <sup>−</sup> K <sup>+</sup>	Cu(OAc) <sub>2</sub> (1.2 екв.),		
1	Ň	K	phen·H <sub>2</sub> O (1.2 екв.),	[38]	
	Ň		водн. K <sub>3</sub> PO <sub>4</sub> (3 екв.),	[30]	
	п	Boc	(CH <sub>2</sub> Cl) <sub>2</sub> , 80 °C		
			Cu(OAc) <sub>2</sub> (0.25 екв.),		
		BF₃ <sup>−</sup> K <sup>+</sup>	phen (0.125 екв.),		
2		λŬ	K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> (2 екв.),	[121]	
		$\bigtriangleup$	толуен – $H_2O$ ,		
			О <sub>2</sub> (1 атм), 70 °С		
	0	551	Cu(OAc) <sub>2</sub> (1 екв.), ру		
3	$R^1 \xrightarrow{H} N^2$	BPin	$(3 \text{ ekb.}), Cs_2CO_3 (0.5)$	[122]	
5		$\land$	екв.), толуен, сухе	[123]	
			повітря, 110 °С		
			Си(ОАс) <sub>2</sub> (1.5 екв.), ру		
4		MeB(OH) <sub>2</sub>	(2.4 екв.), 1,4-діоксан,	[128]	
	HN I NHBoc		100 °C		
	0		CuCO <sub>3</sub> ·Cu(OH) <sub>2</sub> , (0.1		
5	Ú, and the second secon	MeB(OH) <sub>2</sub>	екв.), ру (3.5 екв.),	[129]	
	R´ `OH		(MeO) <sub>2</sub> C=O, 90 °C		

На схемі 60 наведено приклади таких реакцій. У випадку циклопропілборонових похідних реакція Чана-Лема є особливо важливою, оскільки продукти, що можуть бути отримані, в умовах звичайного алкілювання за механізмом  $S_N2$  не утворюються. Цікаво, що в цій реакції успішним було застосування третинних циклопропілтрифлуороборатів [38]; також були отримані біцикло[1.1.1]пент-1-ильні похідні [122].

Цікавим з точки зору практичного використання є метод, що покладається на реакції *N*-алкілювання первинних амідів первинними або вторинними боропінаколатами [124, 125]. Оптимізована методика передбачала використання дикетоімінових комплексів на основі міді (**107** або **108** для первинних та вторинних боропінаколатів відповідно) як каталізаторів та ди*трет*-бутилпероксиду як окисника (схема 61) [126].

![](_page_54_Figure_2.jpeg)

Інший підхід ґрунтувався на реакції трифлуоротіометоксилювання первинних та вторинних алкілборонових кислот дією електрофільного реагенту **110** за умов каталізу сполуками на основі Cu<sup>+</sup> (схема 62) [131].

Схема 62

![](_page_55_Figure_1.jpeg)

Також нещодавно було описано методику проведення реакції Чена-Лема первинних, вторинних та третинних бензилборонатів з ароматичними амінами (схема 63) [132]. Виявилось, що розроблений метод був ефективним при застосуванні первинних (гетеро)ароматичних амінів, однак малоефективним у випадку аліфатичних амінів як вихідних субстратів. Варто зазначити, що реакцію проводили в інертній атмосфері. На думку авторів роботи, механізм реакції грунтувався на одноелектронному переносі з утворенням проміжних радикальних продуктів, що передбачало рацемізацію у випадку використання енантіомерно чистих боропінаколатів.

![](_page_55_Figure_3.jpeg)

Нарешті, було описано методику введення ціаногрупи у сполуки насиченого ряду взаємодією алкілборопінаколатів та CuCN [133].

#### ПЕРЕЛІК ЛІТЕРАТУРНИХ ДЖЕРЕЛ

- D. M. Volochnyuk, A. Gorlova, O. O. Grygorenko. *Chem. Eur.* J. 2021, 27, 15277–15326.
- 2. J. W. B. Fyfe, A. J. B. Watson, Chem. Rev. 2017, 3, 31–55.
- 3. D. G. Hall, Boronic Acids: Preparation and Applications in Organic Synthesis, Medicine and Materials, Wiley-VCH, 2011.
- 4. J. Carreras, A. Caballero, P. J. Pérez, *Chem. Asian J.* **2019**, *14*, 329–343.
- 5. G. A. Molander, D. L. Sandrock, *Curr. Opin. Drug Discov. Dev.* **2009**, *12*, 811–823.
- 6. M. M. Heravi, M. Malmir, R. Moradi, *Curr. Org. Chem.* **2020**, *23*, 2469–2488.
- 7. F. W. Friese, A. Studer, Chem. Sci. 2019, 10, 8503-8518.
- 8. J. Tan, A. K. Yudin, Drug Discov. Today Technol. 2018, 29, 51–60.
- 9. M. J. Buskes, M.-J. Blanco, *Molecules* **2020**, *25*, 3493.
- 10. G. R. Dick, E. M. Woerly, M. D. Burke, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 2667–2672.
- 11. P. A. Cox, A. G. Leach, A. D. Campbell, G. C. Lloyd-Jones, J. Am. Chem. Soc. 2016, 138, 9145–9157.
- P. A. Cox, M. Reid, A. G. Leach, A. D. Campbell, E. J. King, G. C. Lloyd-Jones, J. Am. Chem. Soc. 2017, 139, 13156–13165.
- 13. A. J. J. Lennox, G. C. Lloyd-Jones, *Isr. J. Chem.* **2010**, *50*, 664–674.
- 14. D. M. Knapp, E. P. Gillis, M. D. Burke, J. Am. Chem. Soc. 2009, 131, 6961–6963.
- 15. G. A. Molander, B. Canturk, Angew. Chem. Int. Ed. 2009, 48, 9240–9261.
- 16. A. J. J. Lennox, G. C. Lloyd-Jones, *Chem. Soc. Rev.* **2014**, *43*, 412–443.
- 17. Q. I. Churches, J. F. Hooper, C. A. Hutton, *J. Org. Chem.* **2015**, 80, 5428–5435.
- G. Berionni, V. Morozova, M. Heininger, P. Mayer, P. Knochel, H. Mayr, J. Am. Chem. Soc. 2013, 135, 6317–6324.
- 19. A. J. J. Lennox, G. C. Lloyd-Jones, J. Am. Chem. Soc. 2012, 134, 7431–7441.

- G. R. Dick, D. M. Knapp, E. P. Gillis, M. D. Burke, Org. Lett. 2010, 12, 2314–2317.
- J. A. Gonzalez, O. M. Ogba, G. F. Morehouse, N. Rosson, K. N. Houk, A. G. Leach, P. H. Y. Cheong, M. D. Burke, G. C. Lloyd-Jones, *Nat. Chem.* 2016, 8, 1067–1075.
- 22. J. Li, A. S. Grillo, M. D. Burke, Acc. Chem. Res. 2015, 48, 2297–2307.
- 23. J. W. Lehmann, D. J. Blair, M. D. Burke, *Nat. Rev. Chem.* **2018**, 2, 0115.
- 24. J. Choi, G. C. Fu, Science 2017, 356, eaaf7230.
- 25. G. Manolikakes, in *Comprehensive Organic Synthesis: Second Edition*, Elsevier Ltd., **2014**, pp. 392–464.
- 26. R. Jana, T. P. Pathak, M. S. Sigman, *Chem. Rev.* **2011**, *111*, 1417–1492.
- 27. H. Doucet, European J. Org. Chem. 2008, 2008, 2013–2030.
- J. El-Maiss, T. Mohy El Dine, C.-S. Lu, I. Karamé, A. Kanj, K. Polychronopoulou, J. Shaya, *Catalysts* 2020, 10, 296.
- 29. K. H. Shaughnessy, Isr. J. Chem. 2020, 60, 180–194.
- 30. P. Ruiz-Castillo, S. L. Buchwald, *Chem. Rev.* **2016**, *116*, 12564–12649.
- X. Ma, B. Murray, M. R. Biscoe, *Nat. Rev. Chem.* 2020, 4, 584– 599.
- 32. J. P. G. Rygus, C. M. Crudden, J. Am. Chem. Soc. 2017, 139, 18124–18137.
- S. Zhao, T. Gensch, B. Murray, Z. L. Niemeyer, M. S. Sigman, M. R. Biscoe, *Science* 2018, *362*, 670–674.
- J. W. Lehmann, I. T. Crouch, D. J. Blair, M. Trobe, P. Wang, J. Li, M. D. Burke, *Nat. Commun.* 2019, *10*, 1–9.
- 35. D. J. Wallace, C. Chen, *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 6987–6990.
- O. O. Grygorenko, O. V Hryshchuk, *Chem. Heterocycl. Compd.* 2020, 56, 39–41.
- H. Hobbs, G. Bravi, I. Campbell, M. Convery, H. Davies, G. Inglis, S. Pal, S. Peace, J. Redmond, D. Summers, *J. Med. Chem.* 2019, 62, 6972–6984.
- M. R. Harris, Q. Li, Y. Lian, J. Xiao, A. T. Londregan, Org. Lett. 2017, 19, 2450–2453.
- 39. I. Kleban, D. S. Radchenko, A. V. Tymtsunik, S. Shuvakin, A. I.

Konovets, Y. Rassukana, O. O. Grygorenko, *Monatsh. Chem.* **2020**, *151*, 953–962.

- A. P. Crew, K. Raina, H. Dong, Y. Qian, J. Wang, D. Vigil, Y. V. Serebrenik, B. D. Hamman, A. Morgan, C. Ferraro, K. Siu, T. K. Neklesa, J. D. Winkler, K. G. Coleman, C. M. Crews, *J. Med. Chem.* 2018, *61*, 583–598.
- C. Qin, Y. Hu, B. Zhou, E. Fernandez-Salas, C. Y. Yang, L. Liu, D. McEachern, S. Przybranowski, M. Wang, J. Stuckey, J. Meagher, L. Bai, Z. Chen, M. Lin, J. Yang, D. N. Ziazadeh, F. Xu, J. Hu, W. Xiang, L. Huang, S. Li, B. Wen, D. Sun, S. Wang, J. Med. Chem. 2018, 61, 6685–6704.
- 42. H. Nakano, T. Hasegawa, H. Kojima, T. Okabe, T. Nagano, ACS Med. Chem. Lett. 2017, 8, 504–509.
- K. J. Hodgetts, P. Ge, T. Yoon, S. De Lombaert, R. Brodbeck, M. Gulianello, A. Kieltyka, R. F. Horvath, J. H. Kehne, J. E. Krause, G. D. Maynard, D. Hoffman, Y. Lee, L. Fung, D. Doller, *J. Med. Chem.* 2011, 54, 4187–4206.
- 44. S. Laulhé, J. Miles Blackburn, J. L. Roizen, *Org. Lett.* **2016**, *18*, 4440–4443.
- 45. T. Si, B. Li, W. Xiong, B. Xu, W. Tang, Org. Biomol. Chem. 2017, 15, 9903–9909.
- 46. P. Y. Choy, O. Y. Yuen, M. P. Leung, W. K. Chow, F. Y. Kwong, *European J. Org. Chem.* **2020**, 2846–2853.
- 47. C. P. Delaney, V. M. Kassel, S. E. Denmark, ACS Catal. 2019, 73–80.
- 48. J. C. Tellis, D. N. Primer, G. A. Molander, *Science* **2014**, *345*, 433–436.
- 49. Y. Yamashita, J. C. Tellis, G. A. Molander, *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* **2015**, *112*, 12026–12029.
- 50. J. K. Matsui, D. N. Primer, G. A. Molander, *Chem. Sci.* **2017**, *8*, 3512–3522.
- 51. D. Shi, C. Xia, C. Liu, CCS Chem. 2020, 2, 1718–1728.
- 52. J. A. Milligan, J. P. Phelan, S. O. Badir, G. A. Molander, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2019**, *58*, 6152–6163.
- 53. T. J. DeLano, U. K. Bandarage, N. Palaychuk, J. Green, M. J. Boyd, *J. Org. Chem.* **2016**, *81*, 12525–12531.
- 54. K. D. Raynor, G. D. May, U. K. Bandarage, M. J. Boyd, J. Org.

Chem. 2018, 83, 1551–1557.

- 55. R. Zhang, G. Li, M. Wismer, P. Vachal, S. L. Colletti, Z. C. Shi, *ACS Med. Chem. Lett.* **2018**, *9*, 773–777.
- A. W. Dombrowski, N. J. Gesmundo, A. L. Aguirre, K. A. Sarris, J. M. Young, A. R. Bogdan, M. C. Martin, S. Gedeon, Y. Wang, ACS Med. Chem. Lett. 2020, 11, 597–604.
- 57. A. Lipp, S. O. Badir, G. A. Molander, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2021**, *60*, 1714–1726.
- 58. R. S. J. Proctor, R. J. Phipps, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2019**, *58*, 13666–13699.
- 59. F. Minisci, R. Galli, M. Cecere, V. Malatesta, T. Caronna, *Tetrahedron Lett.* **1968**, *9*, 5609–5612.
- 60. M. A. J. Duncton, Med. Chem. Commun. 2011, 2, 1135–1161.
- 61. G. A. Molander, V. Colombel, V. A. Braz, *Org. Lett.* **2011**, *13*, 1852–1855.
- 62. B. Verbelen, L. Cunha Dias Rezende, S. Boodts, J. Jacobs, L. Van Meervelt, J. Hofkens, W. Dehaen, *Chem. Eur. J.* **2015**, *21*, 12667–12675.
- M. Presset, N. Fleury-Brégeot, D. Oehlrich, F. Rombouts, G. A. Molander, J. Org. Chem. 2013, 78, 4615–4619.
- 64. Guo-Xing Li, C. A. Morales-Rivera, Y. Wang, F. Gao, G. He, P. Liu, G. Chen, *Chem. Sci.* **2016**, *7*, 6407–6412.
- 65. L. Zhang, Z. Q. Liu, Org. Lett. 2017, 19, 6594–6597.
- 66. J. Dong, F. Yue, H. Song, Y. Liu, Q. Wang, *Chem. Commun.* **2020**, *56*, 12652–12655.
- 67. J. K. Matsui, G. A. Molander, Org. Lett. 2017, 19, 950–953.
- H. Yan, Z. Hou, H. Xu, Angew. Chem. Int. Ed. 2019, 58, 4592– 4595.
- F. Lima, U. K. Sharma, L. Grunenberg, D. Saha, S. Johannsen, J. Sedelmeier, E. V. Van der Eycken, S. V. Ley, *Angew. Chem. Int. Ed.* 2017, *56*, 15136–15140.
- F. Lima, L. Grunenberg, H. B. A. Rahman, R. Labes, J. Sedelmeier, S. V. Ley, *Chem. Commun.* 2018, 54, 5606–5609.
- X. Li, M. Y. Han, B. Wang, L. Wang, M. Wang, Org. Biomol. Chem. 2019, 17, 6612–6619.
- 72. M. W. Campbell, J. S. Compton, C. B. Kelly, G. A. Molander, J. *Am. Chem. Soc.* **2019**, *141*, 20069–20078.

- 73. H. Huang, G. Zhang, L. Gong, S. Zhang, Y. Chen, J. Am. Chem. Soc. 2014, 136, 2280–2283.
- 74. Y. Chen, O. May, D. C. Blakemore, S. V. Ley, *Org. Lett.* **2019**, *21*, 6140–6144.
- 75. J. Yi, S. O. Badir, R. Alam, G. A. Molander, *Org. Lett.* **2019**, *21*, 4853–4858.
- 76. R. J. Armstrong, V. K. Aggarwal, Synth. 2017, 49, 3323–3336.
- R. J. Armstrong, C. García-Ruiz, E. L. Myers, V. K. Aggarwal, Angew. Chem. Int. Ed. 2017, 56, 786–790.
- R. J. Armstrong, W. Niwetmarin, V. K. Aggarwal, Org. Lett. 2017, 19, 2762–2765.
- A. Bonet, M. Odachowski, D. Leonori, S. Essafi, V. K. Aggarwal, *Nat. Chem.* 2014, *6*, 584–589.
- M. Odachowski, A. Bonet, S. Essafi, P. Conti-Ramsden, J. N. Harvey, D. Leonori, V. K. Aggarwal, J. Am. Chem. Soc. 2016, 138, 9521–9532.
- M. Silvi, R. Schrof, A. Noble, V. K. Aggarwal, *Chem. Eur. J.* 2018, 24, 4279–4282.
- J. Llaveria, D. Leonori, V. K. Aggarwal, J. Am. Chem. Soc. 2015, 137, 10958–10961.
- 83. C. M. Wilson, V. Ganesh, A. Noble, V. K. Aggarwal, Angew. Chem. Int. Ed. 2017, 56, 16318–16322.
- 84. V. Ganesh, A. Noble, V. K. Aggarwal, Org. Lett. 2018, 20, 6144–6147.
- 85. J. Barluenga, M. Tomás-Gamasa, F. Aznar, C. Valdés, *Nat. Chem.* **2009**, *1*, 494–499.
- 86. R. R. Merchant, J. A. Lopez, Org. Lett. 2020, 22, 2271–2275.
- 87. L. Florentino, L. López, R. Barroso, M. Cabal, C. Valdés, *Angew. Chem.* **2021**, *133*, 1293–1300.
- 88. H. C. Brown, G. Zweifel, J. Am. Chem. Soc. 2002, 81, 247–247.
- D. G. Hall, in Boronic Acids: Preparation and Applications in Organic Synthesis, Medicine and Materials, Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, 2011, pp. 1–133.
- 90. J. Gatenyo, I. Vints, S. Rozen, *Chem. Commun.* **2013**, *49*, 7379–7381.
- S. N. Mlynarski, A. S. Karns, J. P. Morken, J. Am. Chem. Soc. 2012, 134, 16449–16451.

- E. K. Edelstein, A. C. Grote, M. D. Palkowitz, J. P. Morken, Synlett 2018, 29, 1749–1752.
- 93. N. Chatterjee, A. Goswami, Org. Biomol. Chem. 2015, 13, 7940–7945.
- N. Chatterjee, M. Arfeen, P. V. Bharatam, A. Goswami, J. Org. Chem. 2016, 81, 5120–5127.
- H.-B. Sun, L. Gong, Y.-B. Tian, J.-G. Wu, X. Zhang, J. Liu, Z. Fu, D. Niu, *Angew. Chem. Int. Ed.* 2018, *57*, 9456–9460.
- V. Bagutski, T. G. Elford, V. K. Aggarwal, Angew. Chem. Int. Ed. 2011, 50, 1080–1083.
- 97. D. S. Matteson, G. Youn Kim, Org. Lett. 2002, 4, 2153-2155.
- 98. B. J. Kim, D. S. Matteson, Angew. Chem. Int. Ed. 2004, 43, 3056–3058.
- X. Liu, Q. Zhu, D. Chen, L. Wang, L. Jin, C. Liu, Angew. Chem. Int. Ed. 2020, 59, 2745–2749.
- 100. M. Kondo, J. Kanazawa, T. Ichikawa, T. Shimokawa, Y. Nagashima, K. Miyamoto, M. Uchiyama, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2020**, *59*, 1970–1974.
- 101. R. Larouche-Gauthier, T. G. Elford, V. K. Aggarwal, J. Am. Chem. Soc. 2011, 133, 16794–16797.
- 102. T. V. Nykaza, J. Yang, A. T. Radosevich, *Tetrahedron* **2019**, *75*, 3248–3252.
- 103. T. V. Nykaza, J. C. Cooper, G. Li, N. Mahieu, A. Ramirez, M. R. Luzung, A. T. Radosevich, J. Am. Chem. Soc. 2018, 140, 15200–15205.
- 104. T. V. Nykaza, A. Ramirez, T. S. Harrison, M. R. Luzung, A. T. Radosevich, J. Am. Chem. Soc. 2018, 140, 3103–3113.
- 105. T. V. Nykaza, G. Li, J. Yang, M. R. Luzung, A. T. Radosevich, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2020**, *59*, 4505–4510.
- 106. S. Suárez-Pantiga, R. Hernández-Ruiz, C. Virumbrales, M. R. Pedrosa, R. Sanz, Angew. Chem. Int. Ed. 2019, 58, 2129–2133.
- 107. S. Roscales, A. G. Csáky, Adv. Synth. Catal. 2020, 362, 111– 117.
- 108. D. Meyer, P. Renaud, Angew. Chem. Int. Ed. 2017, 56, 10858– 10861.
- 109. E. André-Joyaux, A. Kuzovlev, N. D. C. Tappin, P. Renaud, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2020**, *59*, 13859–13864.

- 110. G. A. Molander, L. N. Cavalcanti, J. Org. Chem. 2011, 76, 7195–7203.
- 111. C. Sandford, R. Rasappan, V. K. Aggarwal, J. Am. Chem. Soc. **2015**, *137*, 10100–10103.
- 112. Z. Li, Z. Wang, L. Zhu, X. Tan, C. Li, J. Am. Chem. Soc. 2014, 136, 16439–16443.
- 113. T. Liu, Y. Li, L. Lai, J. Cheng, J. Sun, J. Wu, *Org. Lett.* **2018**, 20, 3605–3608.
- 114. X. Jiang, P. Tang, Org. Lett. 2020, 22, 5135–5139.
- 115. D. Zhu, X. Shao, X. Hong, L. Lu, Q. Shen, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, *55*, 15807–15811.
- 116. I. Munir, A. F. Zahoor, N. Rasool, S. A. R. Naqvi, K. M. Zia, R. Ahmad, *Mol. Divers.* **2019**, *23*, 215–259.
- 117. J. Chen, J. Li, Z. Dong, Adv. Synth. Catal. 2020, 362, 3311– 3331.
- 118. A. Vijayan, D. N. Rao, K. V. Radhakrishnan, P. Y. S. Lam, P. Das, *Synth.* **2020**, *53*, 805–847.
- 119. J. C. Vantourout, H. N. Miras, A. Isidro-Llobet, S. Sproules, A. J. B. Watson, J. Am. Chem. Soc. 2017, 139, 4769–4779.
- 120. O. V. Hryschuk, Y. Yurov, A. V. Tymtsunik, V. O. Kovtunenko,
   I. V. Komarov, O. O. Grygorenko, *Adv. Synth. Catal.* 2019, *361*, 5428–5439.
- 121. J. Derosa, M. L. O'Duill, M. Holcomb, M. N. Boulous, R. L. Patman, F. Wang, M. Tran-Dubé, I. McAlpine, K. M. Engle, J. Org. Chem. 2018, 83, 3417–3425.
- 122. C. Zarate, M. Ardolino, G. J. Morriello, K. M. Logan, W. P. Kaplan, L. Torres, D. Li, M. Chen, H. Li, J. Su, P. Fuller, M. L. Maddess, Z. Jake Song, *Org. Proc. Res. Dev.* **2020**, *25*, 642–647.
- 123. E. Racine, F. Monnier, J. P. Vors, M. Taillefer, *Chem. Commun.* **2013**, *49*, 7412–7414.
- 124. L. M. Mori-Quiroz, K. W. Shimkin, S. Rezazadeh, R. A. Kozlowski, D. A. Watson, *Chem. Eur. J.* **2016**, *22*, 15654– 15658.
- 125. S. A. Rossi, K. W. Shimkin, Q. Xu, L. M. Mori-Quiroz, D. A. Watson, Org. Lett. 2013, 15, 2314–2317.
- 126. S. Sueki, Y. Kuninobu, Org. Lett. 2013, 15, 1544–1547.
- 127. T. Shibue, Y. Fukuda, *Tetrahedron Lett.* **2014**, *55*, 4102–4104.

- 128. S. Gupta, P. Chaudhary, N. Muniyappan, S. Sabiah, J. Kandasamy, Org. Biomol. Chem. 2017, 15, 8493–8498.
- 129. C. E. Jacobson, N. Martinez-Muñoz, D. J. Gorin, *J. Org. Chem.* **2015**, *80*, 7305–7310.
- 130. E. Benoit, A. Fnaiche, A. Gagnon, *Beilstein J. Org. Chem.* 2019, *15*, 1162–1171.
- 131. X. Shao, T. Liu, L. Lu, Q. Shen, Org. Lett. 2014, 16, 4738-4741.
- 132. J. D. Grayson, F. M. Dennis, B. Partridge, J. Org. Chem. 2021, 86, 9883–9897.
- 133. H. B. Chandrashekar, P. Dolui, B. Li, A. Mandal, H. Liu, S. Guin, H. Ge, D. Maiti, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2021**, *60*, 18194–18200.

# СПИСОК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ ТА СКОРОЧЕНЬ

Бенгальський	4,5,6,7-тетрахлоро-2',4',5',7'-тетрайодо-
рожевий	флуоресцеїн
BEPX	високоефективна рідинна хроматографія
водн.	водний (розчин)
ГАМК	ү-аміномасляна кислота
екв.	еквівалент
мол.	мольний
кімн. т.	кімнатна температура
MC	мас-спектрометричний
Ad	адамант-1-ил
Boc	<i>трет</i> -бутоксикарбоніл
BI–OAc	ацетоксибензйодоксол
BI–OH	гідроксибензйодоксол
BODIPY	боро-дипірометеновий
bpy	2,2'-біпіридин
Cbz	карбоксибензил
CuTC	купрум (I) тіофен-2-карбоксилат
CFL	компактна люмінесцентна лампа
dba	дибензиліденацетон
DMAP	4-диметиламінопіридин
DTBHN	ди- <i>трет</i> -бутилгіпонітрил
dtbbpy, dtbpy	4,4'-ди- <i>трет</i> -бутил-2,2'-біпіридил
DTBP	ди- <i>трет</i> -бутилпероксид
ee	енантіомерний надлишок
es	енантіоселективність
FcPPh <sub>2</sub>	(дифенілфосфіно)фероцен
HOBt	N-гідроксибензотриазол
LED	світлодіод(и)

MeCN	ацетонітрил
Me <sub>2</sub> TrocCl	$\beta,\beta,\beta$ -трихлоро- <i>трет</i> -бутоксикарбо-
[MesAcr]ClO <sub>4</sub>	9-мезитил-10-метилакридиній перхлорат
MCPBA	<i>мета</i> -хлоропероксибензойна кислота
MIDA	<i>N</i> -метилімінодіоцтова кислота
MS	молекулярні сита
NBS	<i>N</i> -бромосукцинімід
PIFA	(біс(трифлуороацетокси)йодо)бензен
Pin	пінаколат
phen	1,10-фенантролін
ppm	мільйонна частка, м.ч.
рру	2-(2-піридил)феніл
Py	піридин
SDS	додецилсульфат натрію
S <sub>E</sub> Ar	електрофільне заміщення в ароматичному ряду
SelectFluor,	дитетрафлуороборат 1-флуоро-4-хлоро-
Селектфлуор	метил)-1,4-діазабіцикло[2.2.2]октану
SET	одноелектронний перенос
TCCA	трихлороізоціанурова кислота
TFA	трифлуорооцтова кислота
TFAA	трифлуорооцтовий ангідрид
THF	тетрагідрофуран
TMS	триметилсиліл
TrocCl	трихлороетил хлороформіат, Cl3CCH2OC(O)Cl
μW	мікрохвилі