НАЦІОНАЛЬНА АКАДЕМІЯ НАУК УКРАЇНИ
ІНСТИТУТ ОРГАНІЧНОЇ ХІМІЇ

Кваліфікаційна наукова
праця на правах рукопису

Клебан Ігор Михайлович

УДК 547.1’127 + 547.72 + 547.74

ДИСЕРТАЦІЯ

ГЕТЕРОАЛІФАТИЧНІ *ендо*- ТА *екзо*-ЦИКЛІЧНІ ВІНІЛБОРОНАТИ

(спеціальність 102 «Хімія», галузь знань – 10 «Природничі науки»)

Подається на здобуття наукового ступеня
доктора філософії

Дисертація містить результати власних досліджень. Використання ідей, результатів і текстів інших авторів мають посилання на відповідне джерело

_____ Клебан І.М.

Науковий керівник:
Рассукана Юлія Вікторівна
доктор хімічних наук, ст.н.с.

Київ – 2022

ЗМІСТ

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ 16

ВСТУП 19

РОЗДІЛ 1. СУЧАСНІ МЕТОДИ БОРИЛЮВАННЯ НАСИЧЕНИХ ТА ЧАСТКОВО НАСИЧЕНИХ ГЕТЕРОЦИКЛІЧНИХ СИСТЕМ 23

1.1 Трансметалювання 24

1.2 С-Н борилювання 26

1.3 Борилювання за рахунок заміщення інших функціональних груп 31

1.3.1 Pd-каталізоване борилювання алкенілгалогенідів та сульфонатів 32

1.3.2 Борилювання алкілгалогенідів, що каталізується перехідними металами 35

1.3.3 Борилювання галогенідів без каталізу перехідними металами 38

1.3.4 Бородекарбоксилювання 40

1.4 Гідроборилювання 41

1.4.1 Класичне гідроборилювання алкенів боранами 41

1.4.2 Гідроборилювання алкенів діалкоксиборанами 43

1.4.3 $B_2(OH)_4$ та його похідні в гідроборилюванні алкенів 44

1.5 Карбоборилювання 47

1.6 Окси-/аміно-/тіоборилювання 51

РОЗДІЛ 2. 53

СИНТЕЗ ГЕТЕРОАЛІФАТИЧНИХ *ендо*- ТА *екзо*-ЦИКЛІЧНИХ ВІНІЛБОРОНАТІВ 53

2.1 Синтез *ендо*-циклічних вінілборопінаколатів 55

2.1.1 Синтез *ендо*-циклічних вінілборопінаколатів за допомогою реакції метатезису 55

2.1.2. Синтез похідних алкенілборонових α-амінокислот 59

2.2 Синтез *екзо*-циклічних вінілборопінаколатів 63

олефінуванням кетонів за допомогою реакції боро-Віттіга 63
2.3 Бородекарбоксилювання в синтезі циклопропілборопінаколатів 69
РОЗДІЛ.3 74
ГЕТЕРОЦИКЛІЧНІ ПОХІДНІ ВІНІЛБОРОНАТІВ 74
В СИНТЕЗІ БІЦИКЛІЧНИХ СПОЛУК 74
3.1 Циклопропанування гетероциклічних вінілборопінаколатів та трифтороборатів 74
3.2 Гетероциклічні циклопропілборонати в реакції Сузукі-Міяури..... 78
РОЗДІЛ 4. ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНА ЧАСТИНА 85
ВИСНОВКИ..... 125
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ 127

АНОТАЦІЯ

Клебан І. М. Гетероаліфатичні *ендо*- та *екзо*-циклічні вінілборонати. – Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня доктора філософії за спеціальністю 102 «Хімія». – Інститут органічної хімії Національної академії наук України, Київ, 2022.

Дисертаційна робота присвячена розробці зручних синтетичних підходів до гетероаліфатичних похідних *екзо*- та *ендо*-циклічних вінілборонових кислот та досліджено їх циклопропанування з наступним залученням до реакції Сузукі-Міяурі.

Розроблено метод синтезу несиметричних циклічних вінілборонатів, що базується на реакції метатезису. Ненасичені спирти та аміни проалкілували дибромопропіленом в присутності основи, а потім одержані вінілброміди введено в реакцію літіювання-борилювання. Встановлено, що метод є ефективним для одержання грамових кількостей вінілпінаколатів.

На основі гідроборилювання єнінів в присутності мідного каталізатора гетероаліфатичні циклічні вінілборопінаколати можна одержати в дві стадії: послідовним алкілуванням пропаргілбромідом ненасичених спиртів і Boc-захищених амінів, що мають різну кількість метиленових ланок, та аллілмеркаптану в присутності основи з наступним мідь каталізованим гідроборонуванням. Встановлено, що взаємодія з біс(пінаколато)дибораном відбувається регіоселективно в присутності CuCl та тритретбутилфосфіну і приводить до утворення гетероаліфатичних похідних ациклічних вінілборонових кислот.

Отриманні ациклічні кисне-, азото- та сірковсісні вінілборопінаколати були досліджені в реакції метатезису з використанням каталізатора Грабса другого покоління. Знайдено, що замикання в п’яти- та шестичленне кільце відбувається в присутності 5 мольних відсотків каталізатора в хлористому

метилені при кімнатній температурі, тоді як утворення семичленного циклу потребує кип'ятіння в толуолі.

Виявлено, що сірковмісний ациклічний олефін в цих умовах не піддається метатезису, тоді як замикання сірковмісного циклу легко відбувається при використання каталізатору Ховейди-Грабсса.

Розроблені нами умови мідь-каталізованого гідроборилювання єнінів були застосовані для одержання енантіомерно чистих α-амінокислот. Даний підхід передбачає алкілювання (*S*)- або (*R*)-метил 2-амінопент-4-єноату при використанні гідроксиду літію та молекулярних сит з наступним введенням захисної групи. Виявлено, що регіоселективність мідь-каталізованого гіроборилювання для (*R*)-метил-2-((трет-бутоксикарбоніл)(проп-2-ін-1-іл)аміно)пент-4-єноат падає в порівнянні з раніше дослідженими субстратами. В цьому випадку утворюється суміш регіоізомерів у співвідношенні 80:20, яку, можна розділити за допомогою колонкової хроматографії. Реакцією метатезису з каталізатором Граббса другого покоління було одержано (*S*)- та (*R*)-1-трет-бутил 2-метил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)-2,3-дигідропіридин-1,2(6H)-дикарбоксилати, які містять фрагмент α-амінокислоти як частину циклу з виходами 89% та енантіомерними надлишкоми 95-96%.

Встановлено, що зручним підходом до одержання екзо-циклічних вінілпінаколатів є реакція *гем*-диборилметану з карбонільними сполуками. При взаємодії біс(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)метан із циклічними кетонами реакція відбувається з високою конверсією, що дозволило отримати ряд гетероциклічних боропінаколатів з високими виходами. Для несиметричних кетонів досліджено регіоселективінсть реакції боро-Віттіга. Встановлено, що продукти олефінізації (Z)-трет-бутил 3-((4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)метилен)піперидин-1-карбоксилат і (Z)-2-((дигідрофуран-3(2H)-іліден)метил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан утворюються з високою стереоселективністю, тоді як трет-бутил 3-((4,4,5,5- тетраметил -1,3,2-діоксаборолан-2-іл)метилен)піролідин-1-карбоксилат виділений у вигляді суміші *E*- та *Z*-ізомерів у співвідношенні 1:1. Такий стереохімічний результат

найімовірніше пов’язаний з координацією фрагменту боропінаколату з відповідними кисневмісними групами в перехідних станах.

Розроблено зручний метод синтезу циклопропілборопінаколатів, що грунтується на реакції бородекарбоксилювання відповідних циклопропілкарбонових кислот. Знайдено, що оптимальними умовами бородекарбоксилювання є нагрівання в етилацетаті *N*-гідроксифталімідних естерів із требутиловим естером ізонікотинової кислоти при температурі 85°С протягом 16 годин. В цьому випадку спостерігалися найкращі виходи, які практично не змінювалися при масштабуванні. В результаті було отримано низку циклопропілпінаколатів, що містять алкіл-, арил-, гетарил-, фтор- або циано- групу в тричленному кільці.

Показано, що незалежно від стереохімії вихідного субстрату (*цис*-, *транс*- чи суміш стереоізомерів) бородекарбоксилювання приводить до утворення виключно *транс*-ізомеру. При бородекарбокилюванні *цис*-2-ціаноциклопропанкарбонової кислоти спостерігалося аналогічне явище. Так, виходячи з *цис*-2-ціаноциклопропанкарбонової кислоти був одержаний виключно транс-пінаколат. З оптично чистої фенілциклопропанкарбонової кислоти було синтезовано боропінаколат у вигляді окремого енантіомеру, що встановлено за допомогою хіральної хроматографії.

Показано, що гетероаліфатичні *ендо*- та *екзо*- циклічні вінілборонати вступають в реакцію циклопропанування. Знайдено, що взаємодія *ендо*-циклічних вінілборонатів з діазометаном відбувається в присутності ацетату паладію і приводить до анелювання циклопропільного кільця до п’яти-, шести- та семичленних кисне- та азотовмісних гетероциклів.

Встановлено, що азотовмісні *екзо*-циклічні вінілборопінаколати є малоактивними в реакції циклопропанування, проте, для кисневмісних гетероциклічних систем реакція відбувається гладко і приводить до утворення спіроциклічних циклопропілборопінаколатів. В результаті з високими виходами отримані насичені біциклічні системи, які в вузловому або в периферійному положенні містять боропінаколатну функцію.

Виявлено, що одержані гетероаліфатичні насичені біциклічні боронати вступають в реакції кросс-каплінгу Сузукі-Міяурі. Знайдено, що оптимальними умовами реакції є використання трифтороборатів, 10-ти відстокового надлишку арилброміду, 5 мол.% каталізатору (cataCXium-A-Pd-G3або Xphos Pd G3) та 4-х еквівалентів карбонату цезію, при цьому конверсія сягає до 100%.

Наукова новизна одержаних результатів.

Розроблені нові синтетичні підходи до гетероаліфатичних похідних *ендо*- та *екзо*-циклічних вінілборонових кислот, що дозволяє одержувати із високими виходами кисне-, сірко- і азотовмісних вінілборопінаколати з різним розміром кільця, включаючи енантіомерночисті вінілборопінаколати із α-амінокислотним фрагментом.

Знайдено, що за допомогою реакції бородекарбоксилювання можна одержувати різноманітні похідні циклопропанборонових кислот із різноманітними замісниками в кільці. З'ясована стереохімія бородекарбокислювання циклопропанових кислот і показано, що процес відбувається селективно з утворенням виключно *транс*-ізомерів.

Досліджено реакційну здатність ряду гетероаліфатичних ендо- та екзо-циклічних вінілборопінаколатів у реакції циклопропанування із діазометаном, що позволяє одержувати біциклічні насичені похідні боронових кислот.

Практичне значення одержаних результатів.

Розроблено та оптимізовано методики синтезу широкого ряду гетероаліфатичних похідних *ендо*- та *екзо*-циклічних вінілборонових кислот, які можуть бути легко маштабовані.

На основі реакції циклопропанування аліфатичних гетероциклічних вінілборонатів одержано ряд насичених біциклічних систем, які містять боропінаколатну функцію у периферійному або у вузловому положенні. Для останніх розроблено та оптимізовано методики реакції кросс-каплінгу Сузукі-Міяурі, яка полягає у використанні трифтороборатів, арилбромідів, cataCXium-A-Pd-G3 або Xphos Pd G3 та карбонату цезію. Розроблений підхід є

перспективним для наробки бібліотек потенційних лікарських препаратів чи клінічних кандидатів.

Ключові слова: боропінаколати; гетероаліфатичні; вінілборонові кислоти; насичені біциклічні системи; бородекарбоксилювання; мідь-каталізоване гідроборування; циклопропанування; метатезис; каплінг.

Список публікацій.

1. **Kleban I.,** Radchenko,D., Tymtsunik A., Shuvakin S., Konovets, A.I., Rassukana, Y.V., Grygorenko O.O. Cyclopropyl boronic derivatives in parallel synthesis of sp ^{3}-enriched compound libraries. *Monatshefte fur Chemie*, **2020**, 151(6), 953–962 . DOI: 10.1007/s00706-020-02619-0.

2. **Kleban I.,** Krokhmaliuk Y., Reut S., Shuvakin S., Pendyukh V., Khyzhan O., Yarmoliuk D., Tymtsunik A., Rassukana, Y.V., Grygorenko, O.O. Multigram Synthesis of Heterabicyclo[n.1.0]alkan-1-yl Trifluoroborates *European Journal of Organic Chemistry*, **2021**, 47, 6551-6560. DOI:10.1002/ejoc.202000977.

3. Kovalenko M., Yarmoliuk D., Serhiichuk D., Chernenko D., Smyrnov V., Breslavskyi 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. *European Journal of Organic Chemistry*, **2019**, 33, 5624–5635. DOI:10.1002/ejoc.201900648.

4. Grygorenko O., Moskvina V., **Kleban I.,** Hryshchyk O. Synthesis of saturated and partially saturated heterocyclic boronic derivatives. *Tetrahedron*, **2022**, 104,132605. DOI: 10.1016/j.tet.2021.132605.

5. **Клебан І.М.,** Тимцунік А.В., Рассукана Ю.В ,Григоренко О.О Синтез циклічних алкенілборонатів з використанням реакції метатезису та їх

циклопропанування . X Всеукраїнська наукова конференція студентів та аспірантів «Хімічні Каразінські читання – 2018» 2018. м. Харків, Україна.

6. **Клебан І.М.,** Тимцунік А.В., Рассукана Ю.В ,Григоренко О.О. Синтез біциклічних трифторборатів та дослідження їх потенціалу в реакції Сузукі-Міяури . Ювілейна XXV Українська конференція з органічної та біоорганічної хімії, присвячена 80-річчю ІОХ НАН України. 2019 р. Луцьк. Україна.

7. Реут С.С., **Клебан І.М.,** Тимцунік А. В., Григоренко О.О. Синтез алкенілборонових похідних α-амінокислот. XXII Міжнародна конференція студентів та аспірантів « Сучасні проблеми хімії». 2021. м. Київ Україна

8. **Клебан І.М.,** Крохмалюк Є.В., Рассукана Ю.В. Бородекарбоксилювання циклопропанкарбонових кислот. «Всеукраїнська конференція наукових дослідників 2021». 2021. м. Львів. Україна

SUMMARY

Kleban I. M. Heteroaliphatic endo- and exo-cyclic vinylboronates. – Qualification scientific work on the right of manuscript .

Thesis for Doctor of Philosophy degree by specialty 102 "Chemistry". Institute of Organic Chemistry of the National Academy of Sciences of Ukraine, Kyiv, 2022.

The dissertation is devoted to the development of convenient synthetic approaches to heteroaliphatic derivatives of *exo*- and *endo*-cyclic vinylboronic acids and their cyclopropanation with subsequent involvement in the Suzuki-Miyauri reaction is investigated.

A method for the synthesis of asymmetric cyclic vinyl boronates based on the metathesis reaction was developed. Unsaturated alcohols and amines were alkylated with dibromopropylene in the presence of a base, and then the obtained vinyl bromides were involved into the lithiation-borylation reaction. It was shown that the method is effective for obtaining gram-scale quantities of vinyl pinacolates.

Based on hydroborylation of enynes in the presence of a copper catalyst, heteroaliphatic cyclic vinylboropinacolates can be obtained in two steps: alkylation with propargyl bromide of unsaturated alcohols and Boc-protected amines having a various number of methylene units, and allyl mercaptan in the presence of a base followed by copper-catalyzed hydroboration. It was found that interaction with bis(pinacolato)diborane occurs regioselectively in the presence of CuCl and tri-tert-butylphosphine and leads to the formation of heteroaliphatic derivatives of acyclic vinylboronic acids.

The obtained acyclic vinylboropinacolates containing different heteroatoms were invastigated in the metathesis reaction using the second generation Grubbs catalyst. It was established that the closure of the five- and six-membered ring occurs

in the presence of 5 mol.% of the catalyst in methylene chloride at room temperature, while the formation of the seven-membered ring requires refluxing in toluene.

It was found that the sulfur-containing acyclic olefin under these conditions does not undergo metathesis, while in presence of the Hoveid-Grabss catalyst formation of the sulfur-containing ring easily occurs.

The developed conditions of copper-catalyzed hyroborylation of enynes were applied for the synthesis of enantiomerically pure α-amino acids. This approach involves the alkylation of (*S*)- or (*R*)-methyl 2-aminopent-4-enoate using lithium hydroxide and molecular sieves followed by the introduction of a protecting group. It was found that the regioselectivity of copper-catalyzed hyroborylation for (*R*)-methyl-2-((tert-butoxycarbonyl)(prop-2-yn-1-yl)amino)pent-4-yenoate decreases compared with previously used substrates. In this case, a mixture of regioisomers in the ratio of 80:20 was formed, he regioisomers can be separated using column chromatography. (*S*)- and (*R*)-1-tert-butyl 2-methyl-5-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan- 2-yl)-2,3-dihydropyridine-1,2(6H)-dicarboxylates containing an α-amino acid fragment as part of the ring were obtained in metathesis reaction with yields of 89% and enantiomeric excesses of 95-96%.

It was found that the interaction of *gem*-diborylmethane with carbonyl compounds appeared to be a convenient approach to obtaining exo-cyclic vinyl pinacolates. The interaction of bis(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)methane with cyclic ketones occurs with high conversion, which made it possible to obtain a series of heterocyclic boropinacolates with high yields. The regioselectivity of the boro-Wittig reaction was investigated for unsymmetrical ketones. It was confirmed that the products of olefination (Z)-tert-butyl 3-((4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)methylene)piperidine-1-carboxylate and (Z)- 2-((dihydrofuran-3(2H)-ylidene)methyl)-4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolane are formed with high stereoselectivity, whereas tert-butyl 3-((4,4 ,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)methylene)pyrrolidine-1-carboxylate was obtained as a mixture of E- and Z-isomers in a ratio of 1:1. The obtained stereochemical result can be

explained by the coordination of the boropinacolate fragment with the corresponding oxygen-containing groups in the transition states.

A convenient method for the synthesis of cyclopropylboropinacolates based on the borodecarboxylation reaction of the corresponding cyclopropylcarboxylic acids was developed. It was found that the optimal condition for borodecarboxylation is heating at the temperature of 85°C in ethyl acetate of N-hydroxyphthalimide esters with terbutyl ester of isonicotinic acid for 16 hours. In this case, the best yields were observed, which practically did not change when scaling. As a result, a series of cyclopropyl pinacolates containing alkyl-, aryl-, hetaryl-, fluorine-, or cyano- groups in a three-membered ring were obtained.

It was shown that despite the stereochemistry of the original substrate (*cis*-, *trans*-, or a mixture of stereoisomers), borodecarboxylation leads to the formation of the single trans-isomer. A similar result was observed for the reaction of the borodecarboxylation of *cis*-2-cyanocyclopropanecarboxylic acid. Thus, when starting from *cis*-2-cyanocyclopropanecarboxylic acid, only *trans*-pinacolate was obtained. The borodecarboxylation of optically pure phenylcyclopropanecarboxylic acid resulted in the formation of a single enantiomer, which was confirmed by chiral chromatography.

It was shown that heteroaliphatic *endo*- and *exo*-cyclic vinylboronates are active in the cyclopropanation reaction. It was found that the reaction of endocyclic vinylboronates with diazomethane takes place in the presence of palladium acetate and leads to the annealing of the cyclopropyl ring to five-, six-, and seven-membered oxygen- and nitrogen-containing heterocycles.

It was revealed that nitrogen-containing *exo*-cyclic vinylboropinacolates have low activity in the cyclopropanation reaction, however, for oxygen-containing heterocyclic systems, the reaction proceeds smoothly and leads to the formation of spirocyclic cyclopropylboropinacolates. As a result, saturated bicyclic systems containing the boropinacolate group in the nodal and peripheral positions were obtained with high yields.

It was found that the obtained heteroaliphatic saturated bicyclic boronates undergo cross-coupling reaction Suzuki Miyauri. The optimal conditions for this reaction include using trifluoroborates, 10 percent excess of aryl bromide, and 5 mol.% catalyst (cataCXium-A-Pd-G3 or Xphos Pd G3) and 4 equivalents of cesium carbonate, while the conversion reaches 100%.

Scientific novelty and originality of the results.

New approaches to the synthesis of heteroaliphatic derivatives of *endo*- and *exo*-cyclic vinylboronic acids was developed, which allows obtaining a series of oxygen-, sulfur- and nitrogen-containing vinylboropinacolates with different ring size, including enantiomerically pure vinylboropinacolates with an α-amino acid fragment in high yields.

It was found that various derivatives of cyclopropaneboronic acids with different substituents in the ring can be obtained by means of the borodecarboxylation reaction. The stereochemistry of borodecarboxylation of cyclopropanoic acids was investigated and it was shown that only *trans*- isomers are formed in this reaction.

The reactivity of heteroaliphatic endo- and exo-cyclic vinylboropinacolates in the reaction of cyclopropanation with diazomethane was studied, which allows obtaining bicyclic saturated derivatives of corresponding boronic acids.

The practical significance of the results.

Methods for the synthesis of a wide range of heteroaliphatic derivatives of *endo*- and *exo*-cyclic vinylboronic acids, were developed and optimized for easy scaling.

Based on the cyclopropanation reaction of aliphatic heterocyclic vinylboronates, a number of saturated bicyclic systems containing the boropinacolate function in a peripheral or nodal position were obtained. For the latter, the conditions of the Suzuki-Miyauri cross-coupling reaction, which consists in the use of trifluoroborates, aryl bromides, cataCXium-A-Pd-G3 or Xphos Pd G3 and cesium

carbonate, were developed and optimized. The developed approach is promising for the design of the libraries of potential drugs or candidates for clinical studies.

Keywords: heteroaliphatic; vinyl boronic acids; saturated bicyclic systems; borodecarboxylation; copper-catalyzed hydroboration; cyclopropanation; metathesis; coupling.

List of publications

1. **Kleban I.,** Radchenko,D., Tymtsunik A., Shuvakin S., Konovets, A.I., Rassukana, Y.V., Grygorenko O.O. Cyclopropyl boronic derivatives in parallel synthesis of sp ^{3}-enriched compound libraries. *Monatshefte fur Chemie*, **2020**, 151(6), 953–962 . DOI: 10.1007/s00706-020-02619-0.

2. **Kleban I.,** Krokhmaliuk Y., Reut S., Shuvakin S., Pendyukh V., Khyzhan O., Yarmoliuk D., Tymtsunik A., Rassukana, Y.V., Grygorenko, O.O. Multigram Synthesis of Heterabicyclo[n.1.0]alkan-1-yl Trifluoroborates *European Journal of Organic Chemistry*, **2021**, 47, 6551-6560. DOI:10.1002/ejoc.202000977.

3. Kovalenko M., Yarmoliuk D., Serhiichuk D., Chernenko D., Smyrnov V., Breslavskyi 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. *European Journal of Organic Chemistry*, **2019**, 33, 5624–5635. DOI:10.1002/ejoc.201900648.

4. Grygorenko O., Moskvina V., **Kleban I.,** Hryshchyk O. Synthesis of saturated and partially saturated heterocyclic boronic derivatives. *Tetrahedron*, **2022**, 104,132605. DOI: 10.1016/j.tet.2021.132605.

5. **Клебан І.М.,** Тимцунік А.В., Рассукана Ю.В ,Григоренко О.О Синтез циклічних алкенілборонатів з використанням реакції метатезису та їх циклопропанування . X Всеукраїнська наукова конференція студентів та аспірантів «Хімічні Каразінські читання – 2018» 2018. м. Харків, Україна.

6. **Клебан І.М.,** Тимцунік А.В., Рассукана Ю.В ,Григоренко О.О. Синтез біциклічних трифторборатів та дослідження їх потенціалу в реакції Сузукі-Міяури . Ювілейна XXV Українська конференція з органічної та біоорганічної хімії, присвячена 80-річчю ІОХ НАН України. 2019 р. Луцьк. Україна.

7. Реут С.С., **Клебан І.М.,** Тимцунік А. В., Григоренко О.О. Синтез алкенілборонових похідних α-амінокислот. XXII Міжнародна конференція студентів та аспірантів « Сучасні проблеми хімії». 2021. м. Київ Україна

8. **Клебан І.М.,** Крохмалюк Є.В., Рассукана Ю.В. Бородекарбоксилювання циклопропанкарбонових кислот. «Всеукраїнська конференція наукових дослідників 2021». 2021. м. Львів. Україна

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ

Спектр ЯМР ^{1}H	Спектр ядерного магнітного резонансу на ядрах ^{1}H
Спектр ЯМР ^{13}C	Спектр ядерного магнітного резонансу на ядрах ^{13}C
Спектр ЯМР ^{19}F	Спектр ядерного магнітного резонансу на ядрах ^{19}F
DMSO-d6	Дейтерований диметилсульфоксид
$CDCl_3$	Дейтерований хлороформ
м.ч.	Мільйонна частка
Гц	Герц
δ	Хімічний зсув
J	Константа спін-спінової взаємодії
Ar	Арил
B_2Pin_2	Біс(пінаколато)диборан
Bn	Бензил
Boc	трет-Бутилоксикарбонільна захисна група
Bu	Бутил
Cbz	Бензилоксикарбонільна захисна група
DCC	1,3-Дициклогексилкарбодиимид
DIPEA	N,N-Діізопропілетиламін
DMAP	4-Диметиламінопіридин
DCM	Дихлорметан
DMF	Диметилформамід
DMSO	Диметилсульфоксид

ESI-MS	Мас-спектрометрія з іонізацією частинок розпиленням в електричному полі
EtOAc	Етилацетат
Et	Етил
HMDS	Гексаметилдисилазан
KHMDS	Гексаметилдисилазид калію
LCMS	Рідинна хроматографія з мас-спектрометричною детекцією
LDA	Диізопропіламід літію
LiTMP	2,2,6,6-Тетраметилпіперидид літію
m-CPBA	3-Хлоробензен-карбонадкислота
Me	Метил
MeCN	Ацетонітрил
nBuLi	н-Бутил літій
NHPI	N-гідроксифталімід
Pin	Пінаколова група
Py	Піридин
Ph	Феніл
sec-BuLi	втор-Бутил літій
t-Bu	трет-Бутил
t-BuLi	трет-Бутил літій
THF	Тетрагідрофуран
TMEDA	тетраметилетилендиамін

TMS	Триметилсиліл
Ts	Тозил

ВСТУП

Актуальність теми.

Протягом останніх двох десятиліть боронові кислоти, борани та трифтороборати міцно затвердили свою позицію як одного з найважливіших класів будівельних блоків та проміжних продуктів в органічній та медичній хімії. З розвитком ефективного методу C-C, C-N крос-сполучення (реакції Сузукі - Міяури або Чан - Лама [1,2,2]), тому було докладено багато зусиль для розробки зручних підходів до органоборанів [4]. Однак, ранні методи каплінгу обмежувалися C(sp^2)–B похідними (в більшості, ароматичними), їх насичені аналоги стали популярними, за деякими винятками, відносно недавно.

Водночас насичені та частково насичені структури (особливо ті, що містять гетероатоми) викликають значний інтерес у хіміків-синтетиків, оскільки відповідають критеріям лід-подібності, загальноприйнятим для медичної хімії (тобто мають значну частку sp^3-гібридизованих атомів вуглецю, зменшену гідрофільність та низьку молекулярну масу) [4,6,6].

Таким чином, дослідження, пов'язані з пошуком зручних синтетичних підходів до насичених гетероциклічних похідних боронових кислот та виявленню їх хімічних властивостей, є актуальною задачею.

Наукові плани у відповідності з якими виконувалась дисертаційна робота. Дисертаційна робота виконувалась в рамках бюджетних науково-дослідних тем відділу хімії елементоорганічних сполук Інституту органічної хімії НАН України "Елементозаміщені ненасичені системи в синтезі біоперспективних похідних амінофосфонових та амінокарбонових кислот" (2013–2017 рр., № держреєстрації 0112U007385) та "Розробка наукових засад для створення елементозаміщених реакційноздатних синтонів, як базових структур в синтезі сполук з практично корисними властивостями" (2018–2022 рр., № держреєстрації 017U003841).

Мета і завдання дослідження. Мета дисертаційної роботи полягає в розробці синтетичних підходів до гетероаліфатичних похідних *екзо*- та *ендо*-

циклічних вінілборонових кислот, чотири-, п'яти-, шести- та семичленних, азото-, кисне- та сіркомісних; дослідженню отриманого ряду вінілпінаколатів в реакції циклопропанування і встановленню синтетичного потенціалу циклопропілборонатів як субстратів для реакції крос-сполучення Сузукі-Міяурі.

Об'єкт дослідження. Гетероаліфатичні циклічні похідні вінілборонових кислот, 1,2-заміщені циклопропілборонати, насичены біциклічні похідні боронових кислот.

Предмет дослідження. Синтез ряду гетероаліфатичних вінілборопінаколатів, використовуючи реакції мідь-каталізованого гідроборилювання та метатезису. Дослідження хімічної поведінки вінілборонатів в реакції циклопропанування. Вивчення можливостей використання одержаних біциклічних боронатів у реакції кросс-каплінгу Сузукі-Міяури. Одержання похідних циклопропілборонових кислот шляхом реакції бородекарбоксилювання.

Методи дослідження – органічний синтез, спектроскопія ЯМР на ядрах ^{1}H, ^{13}C та ^{19}F, двовимірний ЯМР (COSY, NOESY, HMBC); тонкошарова хроматографія, газова хроматографія/мас-спектрометрія, колонкова хроматографія.

Наукова новизна одержаних результатів.

Розроблені нові підходи до гетероаліфатичних похідних *ендо*- та *екзо*-циклічних вінілборонових кислот, що дозволяє одержувати з високими виходами ряд кисне-, сірко- і азотовмісних вінілборопінаколатів із різним розміром кільця, включаючи енантіомерночисті вінілборопінаколати із α-амінокислотним фрагментом.

Знайдено, що за допомогою реакції бородекарбоксилювання можна одержувати різноманітні похідні циклопропанборонових кислот із різними функціональними групами в кільці. З'ясована стереохімія бородекарбокислювання циклопропанових кислот і показано, що процес відбувається селективно з утворенням виключно *транс*-ізомерів.

Досліджено реакційну здатність ряду гетероаліфатичних *ендо*- та *екзо*-циклічних вінілборопінаколатів у реакції циклопропанування із діазометаном, що відкриває шлях до біциклічних насичених похідниз боронових кислот.

Практичне значення одержаних результатів.

Розроблено та оптимізовано методи синтезу широкого кола гетероаліфатичних похідних *ендо*- та *екзо*-циклічних вінілборонових кислот, які можуть бути легко маштабовані.

На основі реакції циклопропанування аліфатичних гетероциклічних вінілборонатів одержано ряд насичених біциклічних систем, які містять боропінаколатну функцію у периферійному або у вузловому положенні. Для останніх розроблено та оптимізовано методики реакції кросс-каплінгу Сузукі-Міяурі, яка полягає у використанні трифторобораті в, арилбромідів, cataCXium-A-Pd-G3 або Xphos Pd G3 та карбонату цезію. Розроблений підхід є перспективним для наробки бібліотек потенційних лікарських препаратів чи клінічних кандидатів.

Публікації за темою дисертації. За темою дисертації опубліковано 4 статті в міжнародних фахових журналах та 4 тези доповідей на конференціях.

Апробація результатів дисертації. Результати дисертації було представлено на всеукраїнських та міжнародних конференціях: X Всеукраїнська наукова конференція студентів та аспірантів «Хімічні Каразінські читання – 2018» (ХКЧ'18) (Харків, Україна, 2018), Ювілейна XXV Українська конференція з органічної та біоорганічної хімії, присвячена 80-річчю ІОХ НАН України (Луцьк, Україна, 2019), XXII Міжнародна конференція студентів та аспірантів «Сучасні проблеми хімії» (Київ, Україна, 2021), «Всеукраїнська конференція наукових дослідників 2021» (Львів, Україна, 2021).

Особистий внесок здобувача. Пошук та аналіз літературних джерел, основний обсяг експериментальної роботи, аналіз результатів експериментальних досліджень, систематизація та оформлення всіх одержаних результатів, встановлення будови одержаних сполук та дослідження механізмів

реакцій, формулювання висновків дисертаційної роботи було виконано особисто здобувачем. Постановка задачі та обговорення результатів здійснювалися спільно з науковим керівником д.х.н. Рассуканою Ю.В., д.х.н., проф. Григоренком О.О та д.х.н., проф. А.О. Толмачовим А.О. Обговорення отриманих експериментальних результатів здіснено в співпраці з д.х.н. Рассуканою Ю.В. та к.х.н. Тимцуніком А.В. Дослідження реакції боро-Віттіга для насичених гетероциклічних альдегідів виконувались здобувачем у співпраці з к.х.н. Грищуком О.В. Дослідження реакції циклопропанування з діазометаном проведено в співпраці із к.х.н. Хижаном О.І. Окремі етапи дослідження, пов‘язані з встановленням будови отриманих сполук, виконані спільно з к.х.н. Радченко Д.С., к.х.н. Коновець А.І. та Москвіна В.С. Наробка віихідних речовин здійснена в співпраці зі студентами Крохмалюком Є.В., Реут С.С., Коваленком М.О., Сергійчуком Д.І., Черненко Д.В., Смірновим В.О., Кучковська Ю.О. та аспірантами Пендюхом В.В., Ярмолюком Д.В., Бреславським А.Я., Шувакіним С.М.

Структура і обсяг роботи. Дисертаційна робота викладена на 156 сторінках машинописного тексту, складається зі вступу, 4 розділів, загальних висновків та списку використаних джерел (237 найменувань). Робота ілюстрована 80 схемами, 12 таблицями та 8 рисунками. Перший розділ (літературний огляд) присвячено сучасним методам борилювання насичених та частково насичених гетероциклічних систем. У другому розділі розглянуто синтез гетероаліфатичних ендо- та екзо-циклічних вінілборонатів, похідних алкенілборонових α-амінокислот та синтез циклопропілборопінаколатів за допомогою реакції бородекарбоксилювання. Третій розділ присвячений дослідженню гетероциклічних похідних вінілборонатів у реакції циклопропанування та вивченню властивостей одержаних біциклічних сполук у реакції кросс-сполученні Сузукі-Міяури Четвертий розділ є експериментальною частиною дисертаційної роботи та містить фізико-хімічні характеристики усіх одержаних сполук.

РОЗДІЛ 1. СУЧАСНІ МЕТОДИ БОРИЛЮВАННЯ НАСИЧЕНИХ ТА ЧАСТКОВО НАСИЧЕНИХ ГЕТЕРОЦИКЛІЧНИХ СИСТЕМ

(Літературний огляд)

Насичені гетероциклічні похідні бору протягом останніх десятиліть часто використовувалися як реагенти в реакціях кросс-каплінгу. Особливо це стосується алкенілборонатів **1.1–1.3**, а також їх насичених аналогів **1.4** та **1.5** (Рис. 1.1); деякі приклади сполук, що мають відношення до медичної хімії, показані на Рис. 1.2 [7,8]. З іншого боку, похідні боронових кислот останнім часом привернули велику увагу як потенційні молекули-кандидати в лікарські засоби [10, 11, 12,14,14,15,17,18]. Серед насичених гетероциклічних сполук хорошим прикладом є похідні боропроліну загальної формули **1.6**, наразі два препарати знаходяться на етапі дослідження як інгібітори дипептидилпептидази – талабостат [19] та дутогліплін [20] (Рис. 1.1).

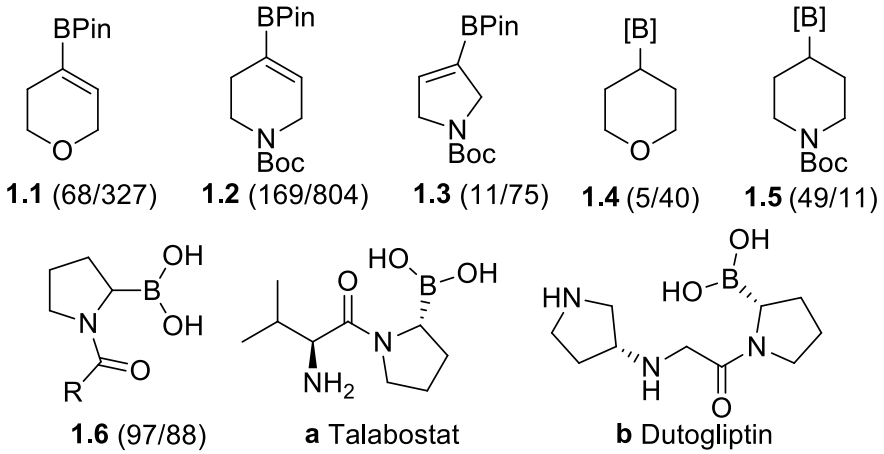


Рис. 1.1 Найбільш популярні насичені гетероциклічні боропохідні 1.1–1.6 за даними Reaxys® Database. Номери в дужках відповідають цитованим документам/патентам (станом на червень 2021 р.). BPin - боропінаколат, [B] = BPin або BF_3^-K

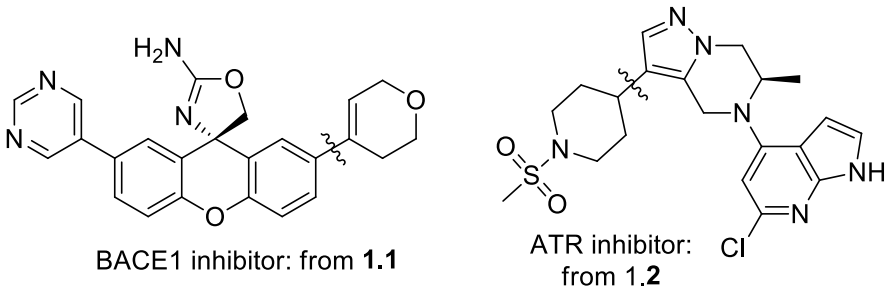


Рис. 1.2 Приклади біологічно активних сполук, отриманих з використанням насичених гетероциклічних боронатів (BACE1- фермент, що розщеплює білок-

амілоїд-попередник бета-сайту [7]; ATR-атаксія телеангіектазія та білок, що зв'язується з Rad3 [8]

Нещодавно було опубліковано ряд загальних та спеціалізованих оглядових публікацій, що стосуються органоборонових сполук [21,22,23,24,25,26.27,28,29], включаючи оглядову статтю, що побачила світ в 2021 році [30]. Однак, у жодній з цих робіт не було сфокусовано увагу на насичених та частково насичених гетероциклічних похідних. Зважаючи на значний інтерес до цих сполук в органічній та медичній хімії, а також численні специфічні особливості, пов'язані з їх синтезом, у даному огляді представлено сучасні синтетичні підходи, що ґрунтуються на введенні боровмісного фрагменту в (частково)насичений гетероцикл.

1.1 Трансметалювання

Трансметалювання літійорганічних або магнійорганічних сполук естерами боронових кислот є класичним методом синтезу боронових похідних, який широко використовується для арильних, гетероциклічних та алілових субстратів. Однак, такий метод відносно рідко застосовували для sp^3-насичених гетероциклічних боронатів. Вперше він був використаний для боронових похідних проліну. Так, α-металювання N-Boc-піролідину (**1.7**) з sec-BuLi-TMEDA з подальшою реакцією з $B(OMe)_3$ або $B(OEt)_3$ та кислотною обробкою дає рацемічну боронову кислоту **1.8** з виходом 76–81% (Схема 1.1) [**Помилка! Джерело посилання не знайдено.**,32,33]. Синтез енантіомерно чистого **1.8** був досягнутий шляхом розділення діастереомерних естерів пінандіолу **1.9** [34,35,36]. Даний метод також прийнятний для синтезу боронових похідних 4-гідроксипроліну, виходячи з енантіочистого (*S*)-піролідин-3-олу [39].

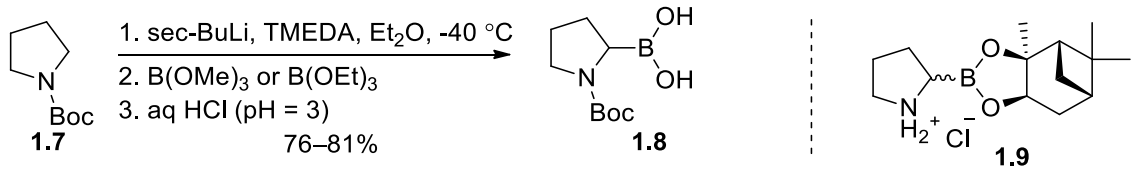


Схема 1.1

Цей підхід виявився успішним і для синтезу інших енантіомерно чистих гетероциклічних боронатів. Так, було розроблено діастереоселективне

борилювання похідних цитизину **1.10** (Схема 1.2) [40] та N-Boc захищених вторинних амінів, включаючи синтез похідних піперидину **1.13a** та тетрагідрохіноліну **1.13b** (Схема 1.3).

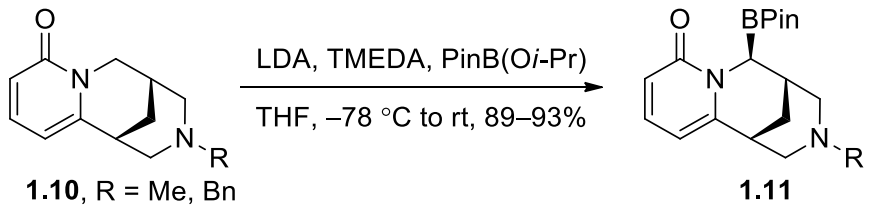


Схема 1.2

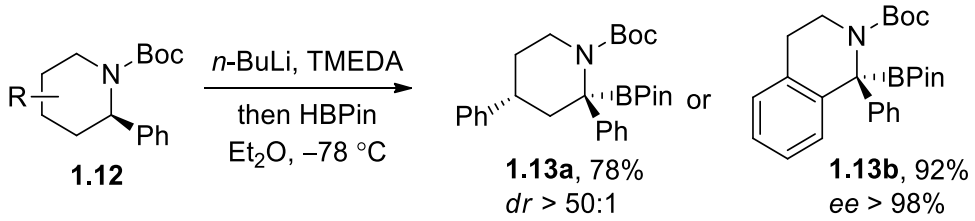


Схема 1.3

Літіюванням азетидину **1.14** в присутності хірального діаміну норборнену **1.16** вдалося отримати боропінаколат **1.15** (схема 1.4) [41].

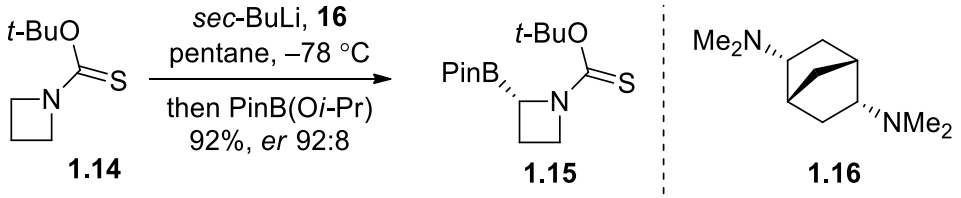


Схема 1.4

Після послідовного металювання, елімінування і борилювання проміжні тризопропілборати **1.18** були залучені до реакції Сузукі-Міяури, що привело до 3,4-дизаміщених 2-азетинів **1.19** (Схема 1.5) [42,43].

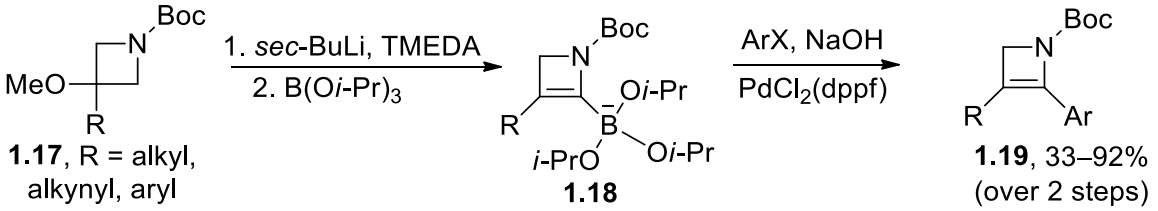


Схема 1.5

D-Глюкалборопінаколат **1.20** також був отриманий за допомогою C-H літіювання-борилювання відповідного похідного дигідропірану **1.19** (Схема 1.6); метод був використаний для синтезу кількох боропінаколатів на основі

сахаридів [44, 45]. З іншого боку, боропінаколат **1.22** отримали за допомогою заміни брому на літій на першій стадії [46].

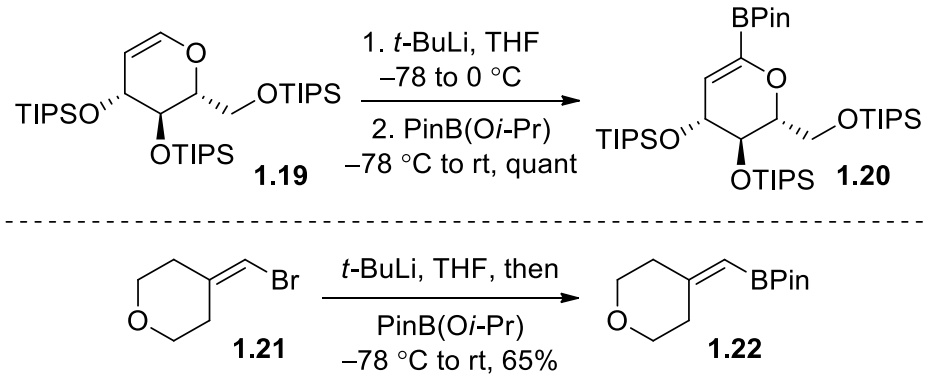


Схема 1.6

Для одержання боронової кислоти **1.26** перед літіюванням нітроксильний фрагмент було захищено ацетильною групою [47, 48], тоді як карбоксиметилзаміщений аналог **1.28** одержали прямим металюванням естеру **1.27**, хоч і з низьким виходом (11%) [49] (Схема 1.7).

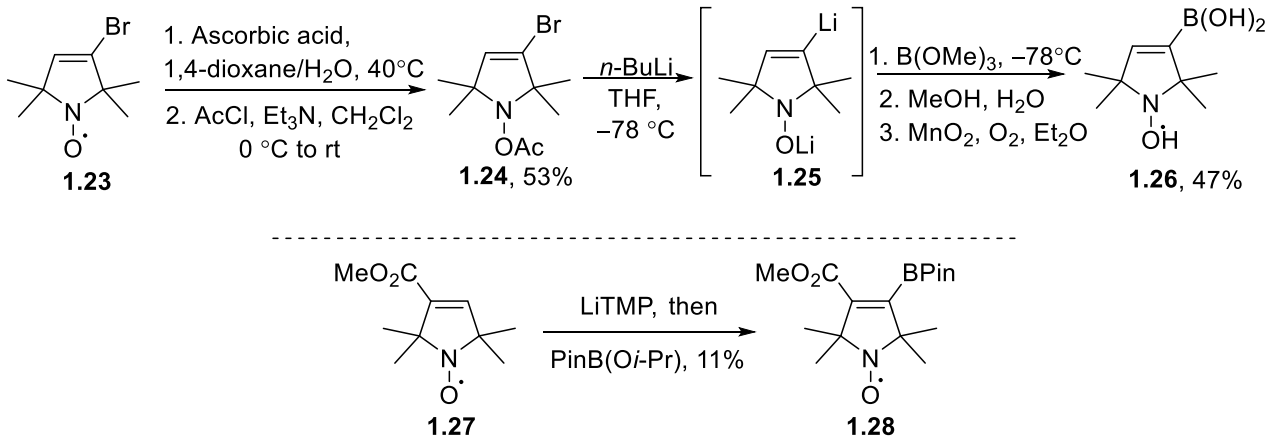


Схема 1.7

1.2 C-H борилювання

У попередньому підрозділі обговорювалися реакції борилювання C-H зв'язку, використовуючи попереднє металювання. Пряме борилювання C-H є дуже перспективною альтернативою; проте лише порівняно недавно такий підхід став надійним синтетичним методом. В ряду гетероциклів, які містять насичений sp^3-гібридизований атом вуглецю, найкращу ефективність показав метод C-H борилювання з використанням каталізу платиноїдними (Ir, Rh, Ru,

Pd) перехідними металами. Варто зазначити, що відомо кілька загальних оглядів цієї хімії [4, 50, 51].

Багато прикладів прямого борилювання базується на хелат-спрямованій активації C-H зв'язків у α-положенні насичених азотовмісних гетероциклів. Так, 2-піридинові та споріднені їм похідні типу стали зручними субстратами для борилювання з B_2Pin_2, використовуючи каталізатори на основі Ru-[52], Rh-[53, 54, 55, 56, 57, 58] та Ir [59].

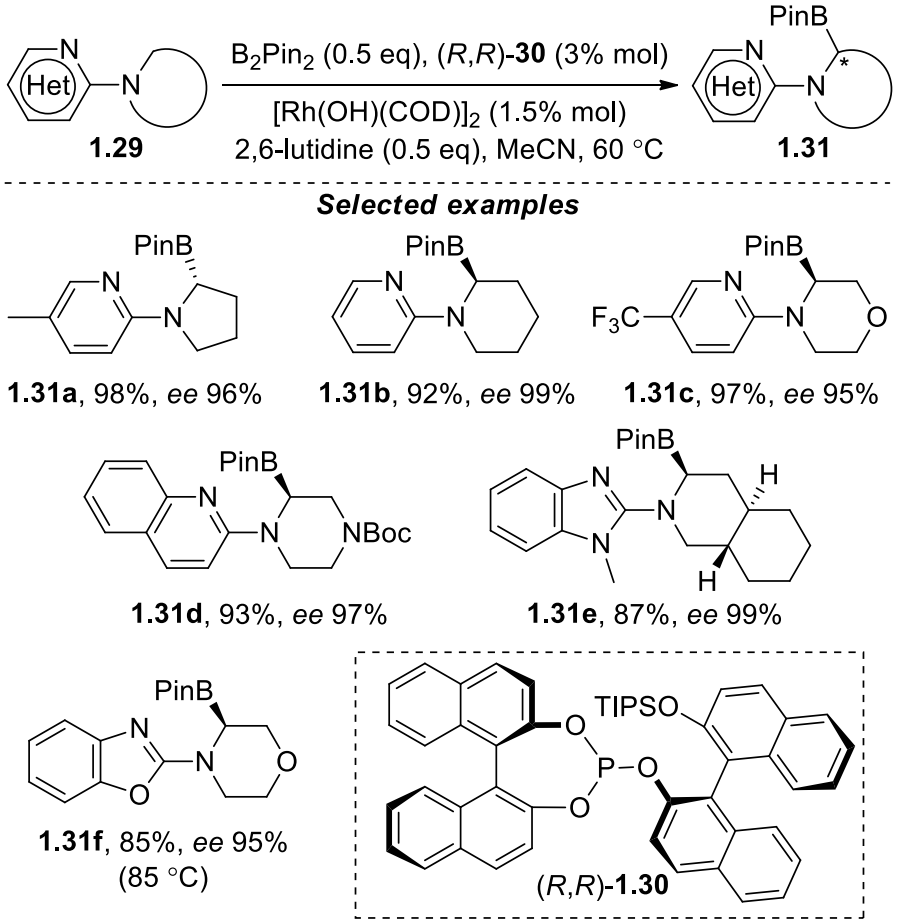


Схема 1.8

Варто відзначити енантіоселективний метод цього підходу, описаний Савамурою та співробітниками у 2020 році [58]. Автори повідомили про асиметричне Rh-каталізоване борилювання гетероциклічних похідних **1.29** з B_2Pin_2 із використанням хірального фосфітного ліганду *(R,R)*-**1.30** (Схема 1.8).

Крім того, ендоциклічні CH_3- та CH_2- групи біля атомів азоту третинних амідів або сечовин, селективно борилюються за використання B_2Pin_2 та

каталізаторів на основі Ru- [60], Rh-[56,61] та Ir [62]. Так, насичені гетероциклічні карбамати **1.32** енантіоселективно борилюються в присутності іридієвого каталізатора за різних лігандів **1.33** [**Помилка! Джерело посилання не знайдено.**] (Схема 1.9).

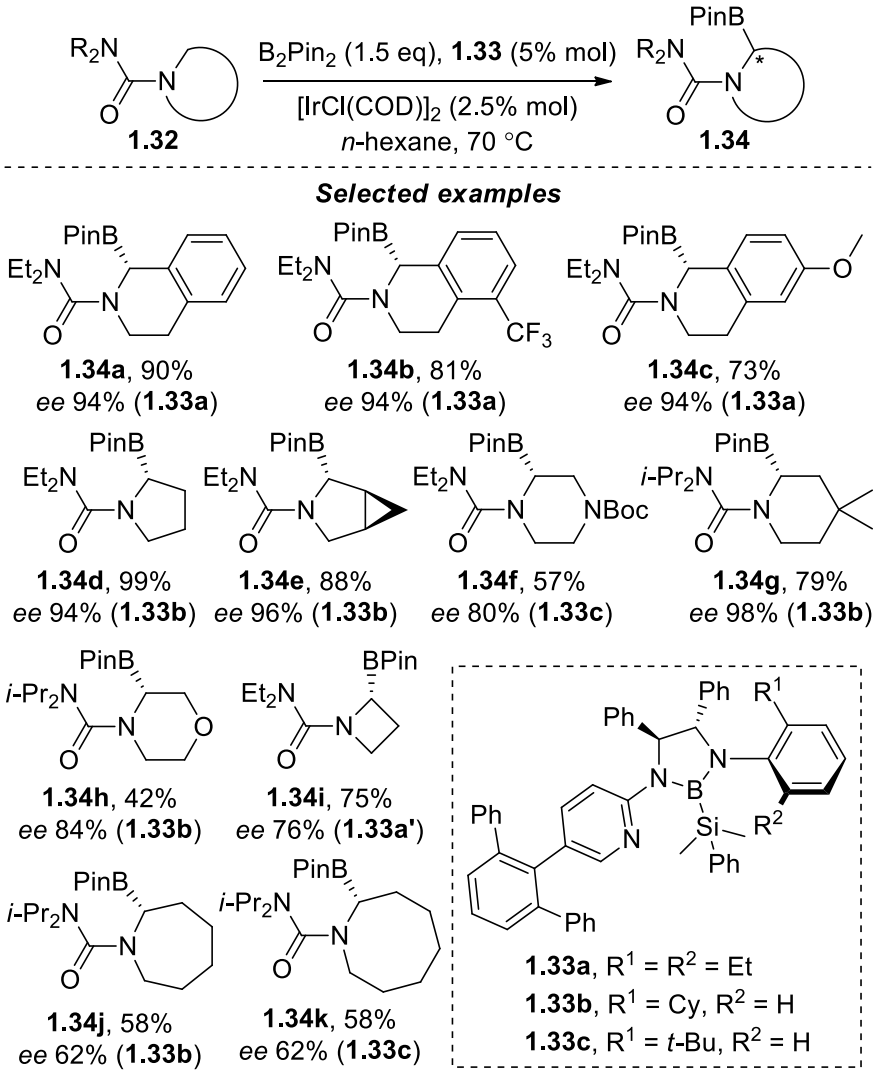


Схема 1.9

Інші приклади спрямованого борилювання насичених гетероциклічних субстратів включають Pd-каталізовану реакцію біциклічних амідів **1.38** [64] (Схема 1.10).

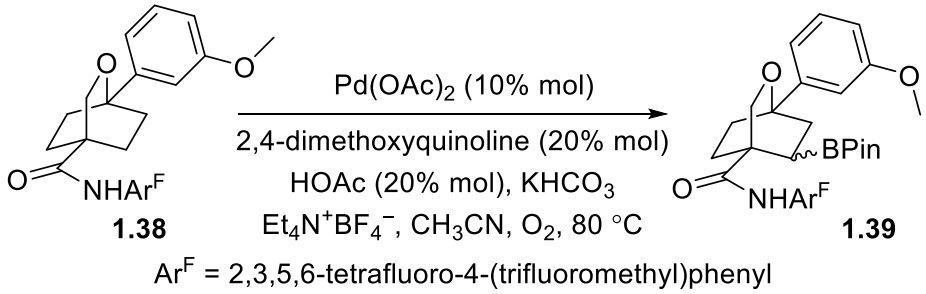


Схема 1.10

На відміну від азотовмісних гетероциклів, введення борного фрагмента в α-положення до атома кисню є більш складним. Зокрема, Ir-каталізоване борилювання циклічних вінілових етерів **1.40** з B_2Pin_2 відбувається у α- та/або β- положення подвійного зв'язку [65]. З 2,5-дигідрофураном та 3,4-дигідро-*2H*-піраном реакція не була селективною або мала помірну α-регіоселективність (α:β ~ 1:1 та 3:1 відповідно). Проте цей процес є чутливим до стеричних факторів, тому цільові α-боронові циклічні етери можна отримувати у переважній більшості випадків (Схема 1.11).

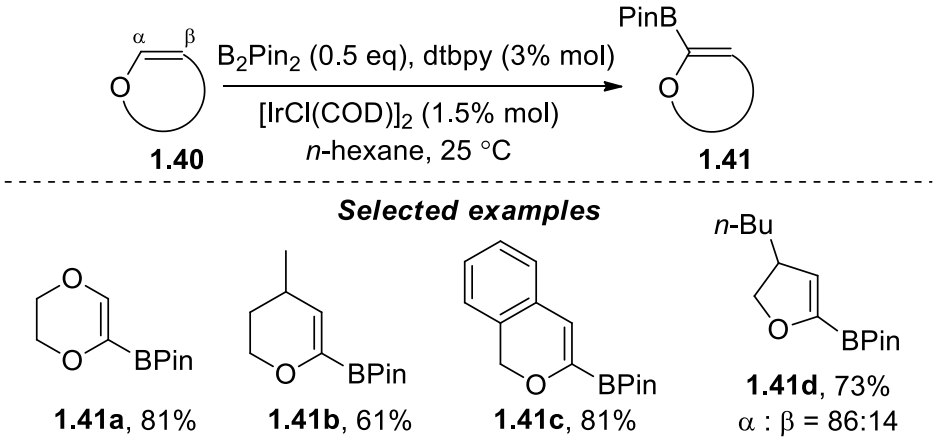


Схема 1.11

Значного прогресу у розвитку даного методу досягла група Хартвіга. Зокрема, насичені циклічні етери **1.42** можуть бути введені в Ir-каталізовану реакцію борилювання по формально неактивованому β-положенню (Схема 1.12) [66].

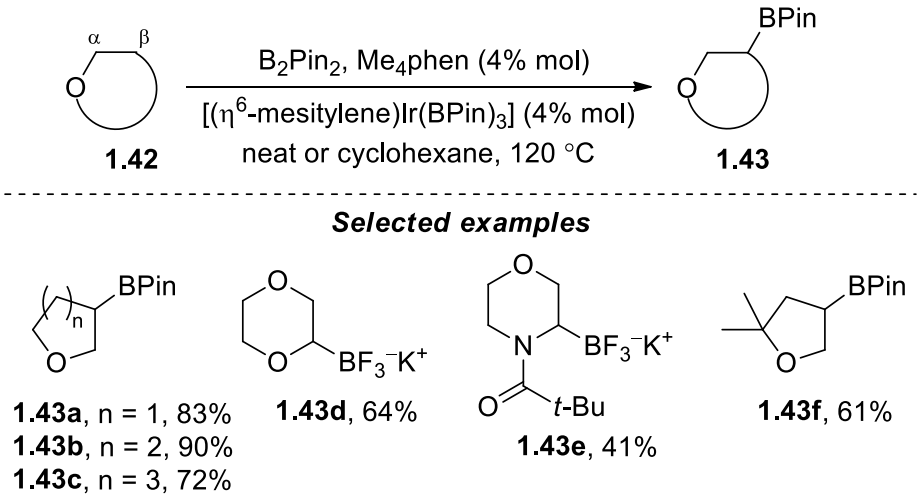


Схема 1.12

У разі вищих гомологів (наприклад, **1.42b** та **1.42c**) також відбувається побічна реакція по γ-положенню, але незначною мірою (β:γ = 9:1 до 10:1). [67]. Ліганд також має значний вплив на швидкість реакції, тому 3,4,7,8-тетраметил-1,10-фенантролін (Me4phen) був кращим за 4,4′-ди-трет-бутил-2,2-біпіридин (dtbpy) через більш тривалий час життя [68]. Крім того, було виявлено значний електронний ефект замісників ліганду [70], а також, встановлено, що додавання t-BuOK значно прискорює процес [71].

Раніше спостережувана β-регіоселективність пояснювалась координацією атома кисню з однією з частин BPin до Ir каталізатора. У пізніших дослідженнях було виявлено, що останній ефект має менше значення. Натомість сприятлива взаємодія β-C–H з атомом бору, а також додаткові взаємодії C–H···O виявились більш значущими [72]. Крім того, на регіоселективність реакції впливав стеричний фактор (див., наприклад, продукт **1.43f**).

У 2020 році було повідомлено про подальше вдосконалення методології, включаючи використання 2-метілфенантроліну (2-Mephen) в якості ліганду [73]. Хоча цей метод був розроблений насамперед для борилювання неактивованих CH_3 груп (наприклад, реакція протікала на кінцевому атомі вуглецю *n*-Bu_2O), це також дозволило розширити сферу застосування методу, включивши N-захищені насичені азотовмісні гетероцикли **1.44** (схема 1.13).

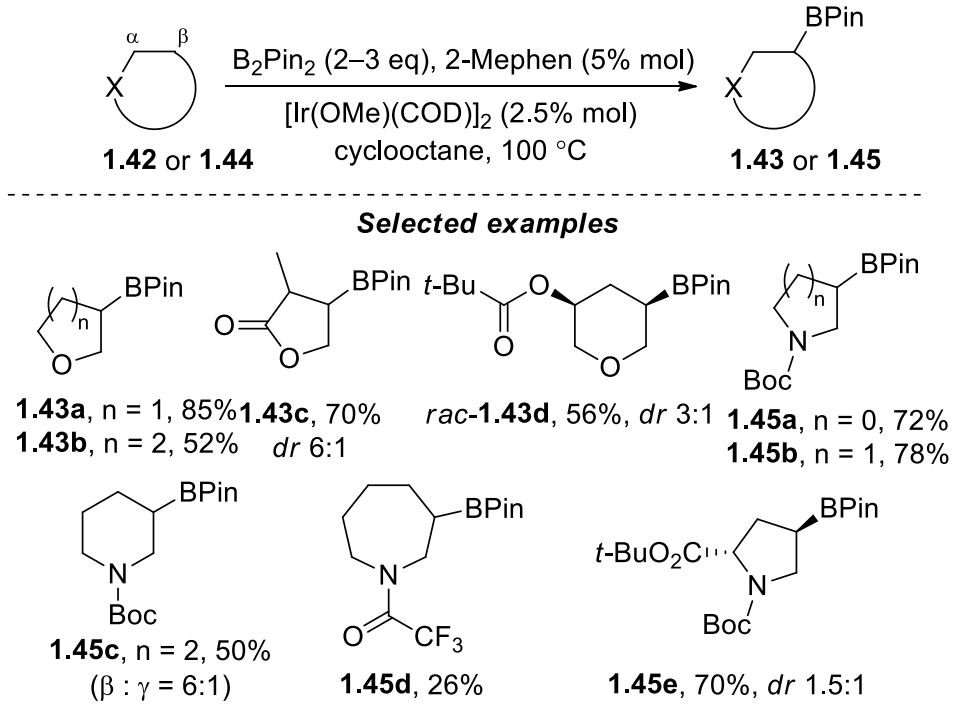


Схема 1.13

Варто відзначити, при порівнянні іридій-каталізованих методів, показаних на схемах 1.9 і 1.13, стає зрозуміло, що природа та спосіб координації використаного ліганду (тобто N, B або N, N) можуть мати вирішальний вплив на регіоселективність реакції.

1.3 Борилювання за рахунок заміщення інших функціональних груп

Борилювання галогенідів та сульфонатів є одним з найбільш широко використовуваних підходів до синтезу (частково) насичених гетероциклічних боронових похідних (та боронових похідних вцілому). Значна частина відомих методів спирається на каталіз перехідними металами (Pd, Cu, Ni, Fe тощо). Загальний механізм метал-каталізованого борилювання галогенідів та сульфонатів (Схема 1.14) показує, що каталізатори на основі Pd є одними з найменш реакційноздатними для насичених субстратів, отже, можна використовувати лише первинні алкільні похідні [30].

Водночас, оскільки алкенілгалогеніди та трифлати є загальними субстратами для реакцій Pd-каталізованого кросс-сполучення, то частково насичені алкенільні гетероциклічні похідні також використовуються для отримання відповідних боронатів (розділ 1.3.1). Тим не менш, інші перехідні метали (особливо Cu) підходять для вторинних і навіть третинних алкільних

похідних і тому можуть бути використані для насичених гетероциклів (розділ 1.3.3).

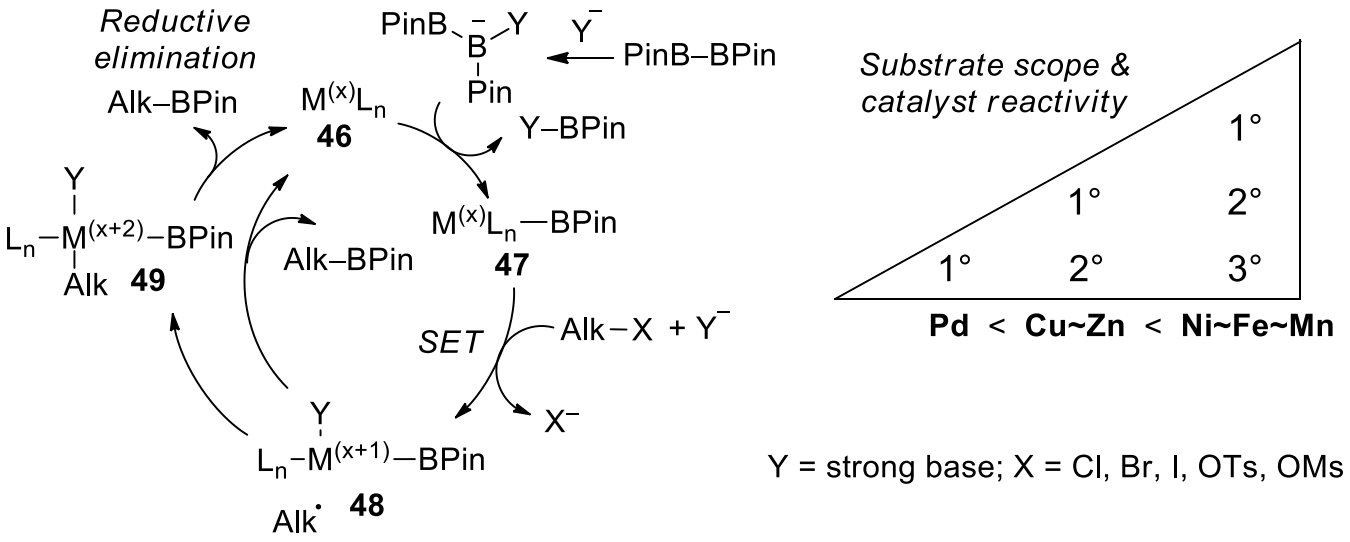
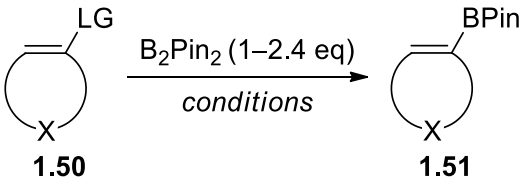


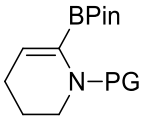
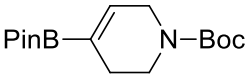
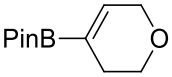
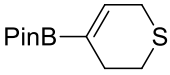
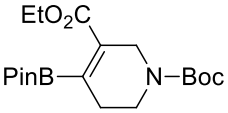
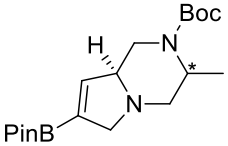
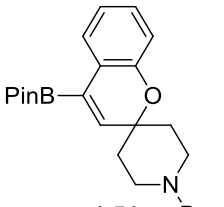
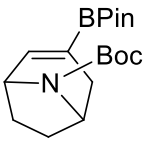
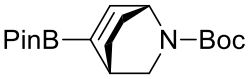
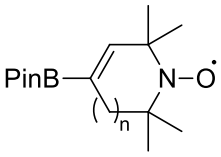
Схема 1.14

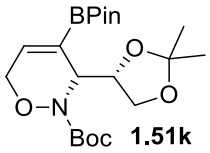
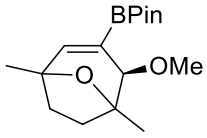
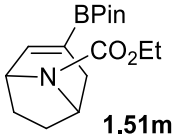
1.3.1 Pd-каталізоване борилювання алкенілгалогенідів та сульфонатів

Як згадувалося вище, Pd-каталізовані реакції алкенілгалогенідів та сульфонатів (тобто трифлатів) зазвичай використовуються для отримання відповідних частково насичених (C(sp^2)-B) гетероциклічних боронатів. Ця методологія грунтується на оригінальній роботі Міяури та його співробітників, розробленій для арилборонатів ще у 1995 році [75] та поширеній на алкенові аналоги у 2002 році [76]. Методика ґрунтується на використанні B_2Pin_2 як джерело боронату. У таблиці 1.1 узагальнено застосування методу Міяури до гетероциклічних субстратів, що містять sp^3-гібридизований атом вуглецю. Варто зазначити, що методика була відмасштабованою до 7.9 кг продукту **1.51e** (№5) [77]. Основна спостережувана побічна реакція включала утворення продукту гомодимеризації, що пояснюється реакцією продукту кросс-каплінгу **1.51** та вихідного матеріалу **1.50**.

Таблиця 1.1



#	LG	Product **51**	Conditions	Yield, %	Ref.
1	OTf	 **1.51a**, PG = Boc, Cbz, Ts	$(Ph_3P)_2PdCl_2$ (3% mol), Ph_3P (6% mol).	81–85	[78,79]
2	OTf	 **1.51b**	$PdCl_2$(dppf).	57–80	[80,81]
3	Br	 **1.51c**	$PdCl_2$(dppf) (10% mol).	66	[82]
4	OTf	 **1.51d**	$PdCl_2$(dppf).	N/A	[83]
5	OTf	 **1.51e**	$PdCl_2$(dppf).	75	[77]
6	OTf	 **1.51f**, (3*R*) or (3*S*)	$Pd(PPh_3)_2Cl_2$, PPh_3.	N/A	[84]
7	OTf	 **1.51g**	$PdCl_2$(dppf) (3% mol).	96	[85]
8	OTf	 **1.51h**	$PdCl_2$(dppf) (2% mol), dppf (2% mol).	67–77	[86,87]
9	OTf	 **1.51i**	$PdCl_2$(dppf) (7% mol).	N/A	[88]
10	I	 **1.51j**, n = 0, 1	$PdCl_2$(dppf) (5% mol).	28–30	[89,90]

11	ONf[a]	 **1.51k**	$PdCl_2(PPh_3)_2$ (5% mol), Ph_3P (10% mol).	70	[91]
12	ONf[a]	 **1.51l**	$Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (3% mol), PPh_3.	68	[92]
13		 **1.51m**		78	

Цікаві результати були отримані при використанні HBPin як борилюючого реагенту замість B_2Pin_2. Ще у 2000 році було повідомлено, що за цих умов алкенілборопінаколат **1.1** був мінорним продуктом, утвореним із трифлату **1.52a** (вихід 14%), а мажорним продуктом був алілборопінаколат *rac*-**1.53**a (вихід 58%, схема 1.15) [93].

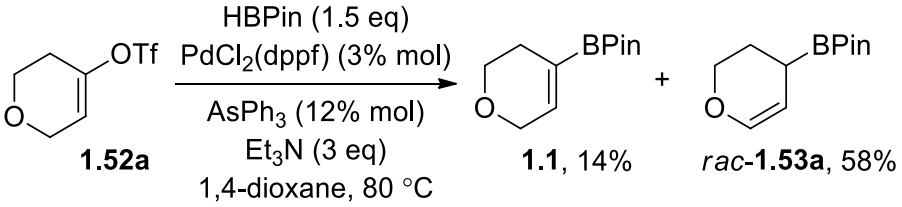


Схема 1.15

Пізніше цю методологію використали для енантіоселективного синтезу гетероциклічних алілборопінаколатів **1.53a-c** (Схема 1.16) [94,95,96,97]. Оскільки продукти **1.53** були утворені разом з їх регіоізомерами типу **1.1** або **1.2**, то їх використовували в наступній стадії без очищення.

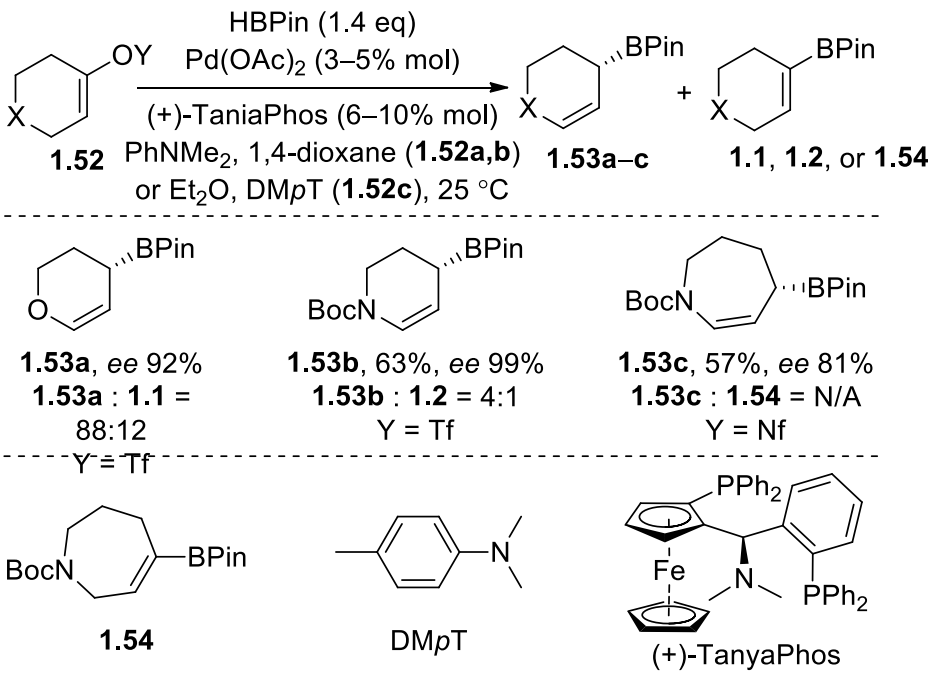


Схема 1.16

1.3.2 Борилювання алкілгалогенідів, що каталізується перехідними металами

Як вже було сказано вище, для борилювання насичених гетероциклічних галогенідів та сульфонатів необхідні більш реакційноздатні каталізатори. З цією точки зору, особливо популярними є сполуки міді (I); вони недорогі і зазвичай для них використовують легкодоступний ліганд Ph_3P (або взагалі не потребують лігандів) (Таблиця 1.1, №1-5). Реакцію проводять у присутності основ або t-BuOLi, або MeOLi [98,99].

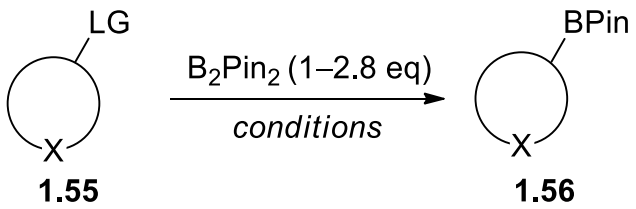
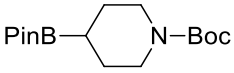
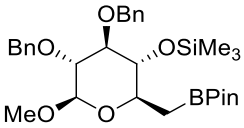
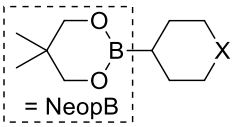
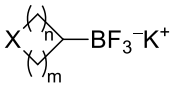
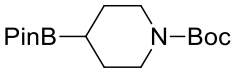
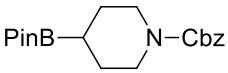
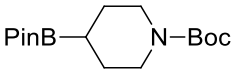
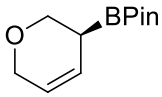
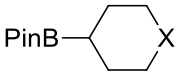
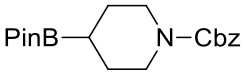
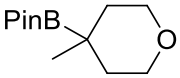
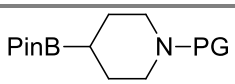
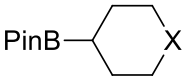
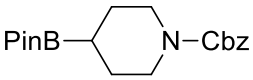


Схема 1.17

Таблиця 1.2

№	LG	Product **1.56**	Conditions	Yield, %	Ref.

1	Br	 **1.56a**	CuI (10% mol), Ph_3P (13% mol).	61	[98]
2	Br	 **1.56d**	CuI (10% mol), Ph_3P (13% mol).	61	[102]
3	Br[a]	 **1.57**, X = O, NBoc, NTs	CuBr (10% mol), Ph_3P (13% mol).	51–61	[103]
4	Br,	 **1.58**, X = O or NBoc, n, m = 1 or 2 (8 examples)	CuI (10% mol), polymer-supported Ph_3P (13% mol).	27–72	[99]
5	Br	 **1.56a**	Cu nanoparticles (15% mol).	75	[104]
6	Br	 **1.56e**	Fe-DOPA-Cu.	64	[105]
7	Br	 **1.56a**	$CuCl_2$ (1% mol), **1.59** (1% mol),[d]	81	[106]
8	Br[d]	 **1.56f**	$Cu(NO_3)_2{\cdot}3H_2O$ (1% mol), **1.60** (1.5% mol)[d]	80	[107]
9	Br	 **1.56g**, X = NTs **1.56h**, X = O	$NiBr_2$·diglyme (4% mol), **1.61** (5% mol)[e]	33–55	[108]
10	Br	 **1.56e**	$NiBr_2$·diglyme (5–10% mol), **1.62** (6.6–13% mol)[e]	80	[109]
11		 **1.56i**		72	

12	Br	 **1.56a**, PG = Boc **1.56e**, PG = Cbz	*t*-BuLi (2.8 eq),[f] $FeBr_2$ (15% mol), $MgBr_2$ (20% mol).	70–71	[110]
13	Br	 **1.56e**, X = Cbz **1.56h**, X = O	EtMgBr (4.5 eq),[f] $Fe(acac)_2$ (20% mol).	41–67	[111]
14	Br	 **1.56e**	$Co(PPh_3)_2Cl$ (2% mol), ICy (4% mol)[e]	54	[112]

[b]

Подальші модифікації методу включали використання наночастинок міді [104,105] та гетероциклічних карбенів як лігандів [106]. Крім того, описано S_N2 алільне борилювання з використанням хірального гуанідинового комплексу із міддю **1.60** для ряду циклічних субстратів, що містять sp^3-гібридизований атом карбону, а також один приклад гетероциклічного субстрату (*rac*-**1.55f**) (Таблиця 1.2, №8; Схема 1.17) [107].

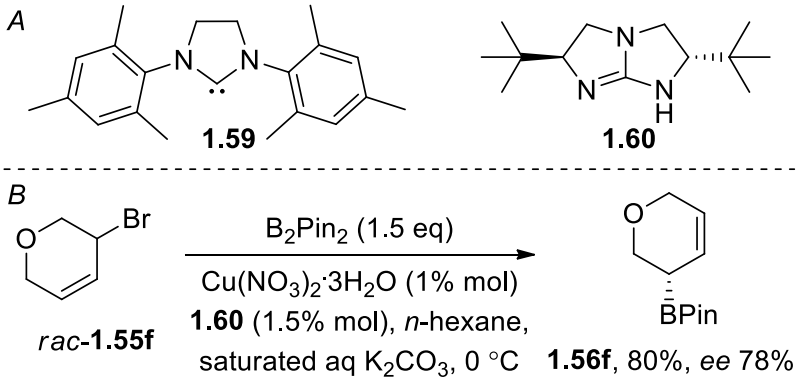


Схема 1.17

Окрім загально використовуваних каталітичних систем на основі міді, для борилювання насичених гетероциклічних галогенідів також застосовуються більш реакційноздатні комплекси Ni, Fe та Co [108,109,110,111,112]. Очевидним недоліком цих методів є використання або відносно складних лігандів (Рис.1.3), або агресивних металоорганічних реагентів.

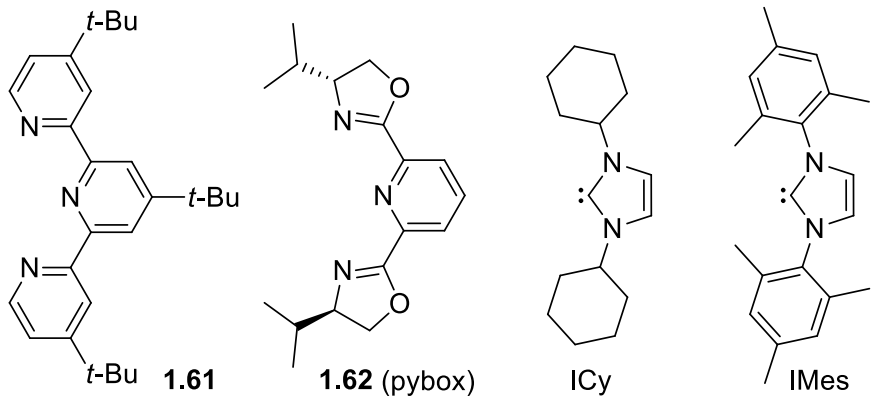
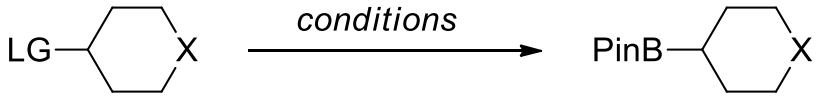


Рис.1.3 Структури лігандів **1.61**,**1.62**, ICy та IMes

1.3.3 Борилювання галогенідів без каталізу перехідними металами

В останні роки було опубліковано декілька методів борилювання алкілгалогенідів без використання каталізу перехідними металами. До цих пір вони рідко застосовувалися для гетероциклічних субстратів, що містять sp^3-гібридизований атом вуглецю, і досліджувані приклади включали найпростіші представники, такі як **1.56a** або **1.56h**. Було описано новий варіант методу, який грунтувався на використанні Zn-вмісних сполук, як каталізатора. Така модифікація може бути подібна до інших методів, каталізованих металом, обговорюваних у попередньому розділі (Таблиця 1.3, № 1) [113].



№	LG	X	Conditions	Yield, %	Ref.
1	Br	O, NBoc, NCbz	B_2Pin_2 (1.2 eq), $ZnCl_2$ (15% mol), IMes (15% mol),[a] *t*-BuOK (1.2 eq), *t*-BuOMe, rt	77–86	[113]
2	I	O	B_2Cat_2 (4 eq), *t*-BuOLi (2 eq), MeOH, 80 °C, then pinacol (8 eq), Et_3N (8 eq), rt	55	[114]
3	I	O, NBoc	B_2Cat_2 (2 eq), DMF, blue LED, rt, then pinacol (8 eq), Et_3N, rt	62–65	[115]
4	Br	O, NBoc	B_2Cat_2 (3 eq), MeONa (3 eq), 4-phenylpyridine (0.2 eq), CH_3CN, blue LED, rt, then pinacol (8 eq), Et_3N, rt	62–64	[116]

Таблиця 1.3

У 2019 році Мо та його співробітники описали радикальне борилювання вторинних алкіл йодидів з B_2Cat_2 (Cat-катехолат) у присутності t-BuOLi, який взагалі не потребував додаткових металовмісних каталізаторів (Запис 2) [114].

Запропонований механізм реакції передбачав ініціювання шляхом прямого одноелектронного переносу з комплексу **1.63** до алкілгалогеніду з подальшим подовженням ланцюга (Схема 1.18). Роком раніше, Студер та співробітники запропонували інший метод, який навіть не вимагав наявності сильної основи-замість цього в якості нуклеофіла виступала ДМФ; однак у цьому випадку була необхідна фотоактивація [115].

Схожий метод, запропонований Цзяо та його співробітниками у 2019 році, дозволив поширити область реакції на алкіл броміди. В таких реакціях, для як активації B_2Cat_2 використовували 4-фенілпіридин та MeONa [116].

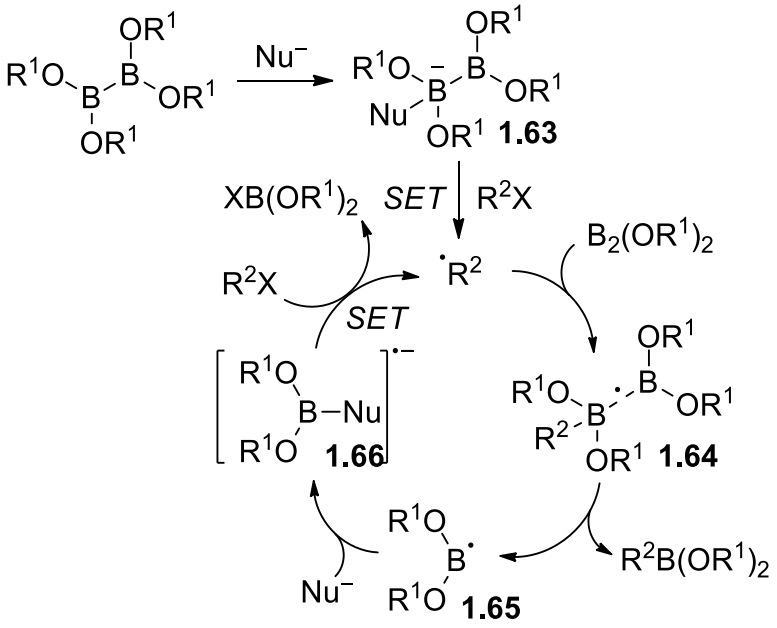


Схема 1.18

Борилювання алкеніл галогенідів здійснено використовуючи $PhMe_2Si$ – BPin (включаючи окремий приклад частково насиченого гетероциклічного субстрату (**1.66**), Схема 1.19) [117]. Очевидним недоліком цих методів є використання або відносно складних лігандів (Рис.1.3), або агресивних металоорганічних реагентів.

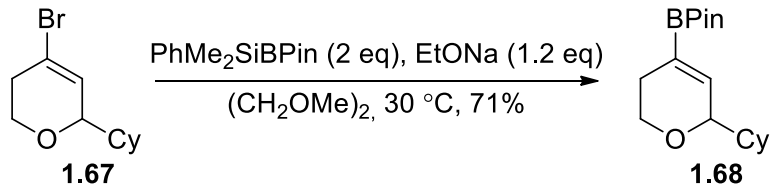
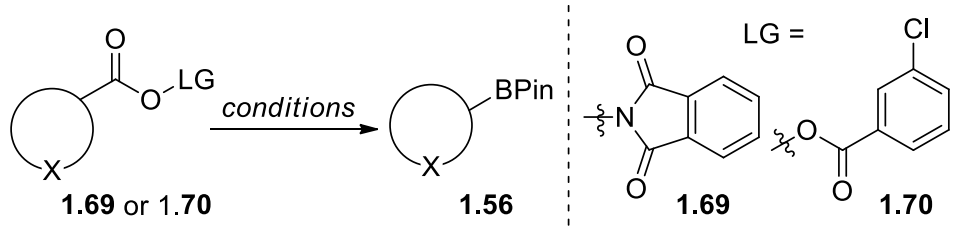
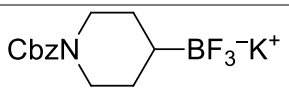
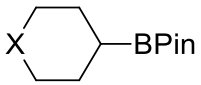
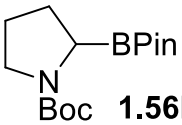
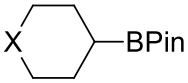
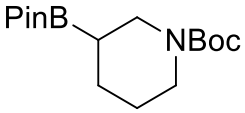


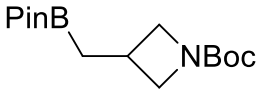
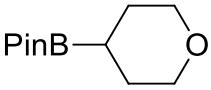
Схема 1.19

1.3.4 Бородекарбоксилювання

Ще один цікавий метод - це реакції радикального заміщення, які були використані для отримання боронових похідних з карбонових кислот шляхом їх декарбоксилювання. У більшості випадків карбонову кислоту трансформували в естери фталіміду 79; також використовувалася активація за допомогою mCPBA. У таблиці 1.4 узагальнено застосування бородекарбоксилювання для синтезу насичених гетероциклічних боронатів. Для бородекарбоксилювання **1.69** використовували фотоактивацію [126,127] та каталіз металами [128,129]. З похідними **1.70** реакція протікала в м'яких умовах і не потребувала додаткової активації [130].



#	Product	Conditions [a]	Yield, %	Ref.
1	 **1.58a**	$B_2(OH)_4$ (3 eq), $[Ir(ppy)_2dtbpy]PF_6$ (1% mol), DMF, 45 W CFL, rt, then KHF_2 [b]	83	[126]
2	 **1.56a**, X = NBoc **1.56h**, X = O	B_2Cat_2 (1.25 eq), DMA, blue LED, then pinacol, Et_3N	32–87	[127]
3	 **1.56k**	B_2pin_2 (3.3 eq), MeLi (3.0 eq),[c] $NiCl_2{\cdot}6H_2O$ (10% mol), dtbpy[d] (13% mol), $MgBr_2{\cdot}OEt_2$ (1.5 eq), THF, 0°C to rt	66	[128]
4	 **1.56a**, X = NBoc **1.56g**, X = NTs **1.56h**, X = O	B_2pin_2 (3.0 eq), $Cu(acac)_2$ (30% mol), $LiOH{\cdot}H_2O$ (15 eq), $MgCl_2$ (1.5 eq), 1,4-dioxane – DMF, rt	66–68	[129]
5	 **1.56l**		62	

6	 **1.56m**		56	
7	 **1.56h**	B_2Cat_2 (1.3 eq), DMF, rt, then pinacol (4 eq), Et_3N	55	[130]

Таблиця 1.4

1.4 Гідроборилювання

Гідроборилювання алкенів - це класичний підхід до синтезу бороорганічних сполук, який приніс Нобелівську премію своєму винахіднику Х.К. Брауну в 1979 році [131].

Хоч боран та його алкільні похідні легко реагують по подвійним зв’язкам, їх гідроборування з діалкоксиборанами ($HB(OR)_2$) є більш складним процесом і, як правило, вимагає каталізу металами. Такі перетворення відносно рідко застосовували до гетероциклічних субстратів. Водночас широко використовують Cu-каталізоване гідроборилювання з тетрагідроксидибораном або його похідними ($B_2(OR)_4$), особливо з електроннодефіцитними алкенами. Слід зазначити, що каталізоване металами гідроборилювання було докладно розглянуто [132,133,134].

1.4.1 Класичне гідроборилювання алкенів боранами

Як згадувалося вище, борани легко вступають в реакції гідроборилювання по подвійним зв'язкам C=C, а продукти можуть легко трансформуватися в боронові кислоти або їх похідні. Цей двоетапний підхід був використаний Брауном та його співробітниками для отримання оптично активних насичених гетероциклічних боронатів **1.72**, які також були перетворені на діетаноламін або похідні іміноцтової кислоти (Схема 1.20) [135,136,137,138].

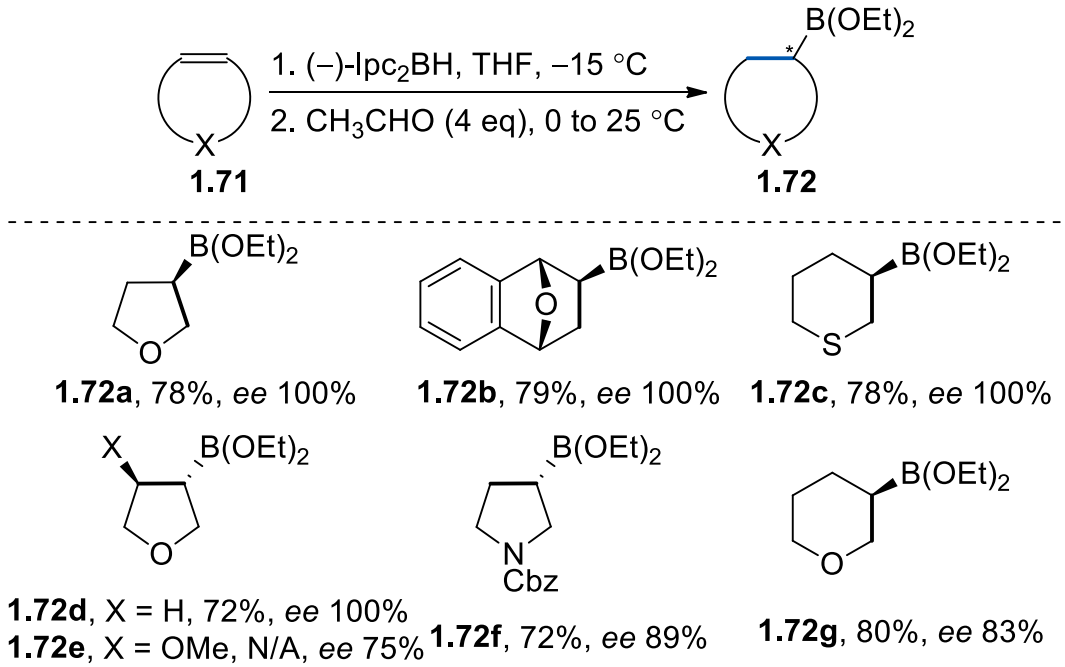


Схема 1.20

Рацемічні амінборонові кислоти **1.74a** та **1.74b**,**c** були отримані за подібною методологією, а саме гідроборилюванням відповідних N-силільних похідних **1.73** та їх подальшим гідролізом (Схема 1.21) [139].

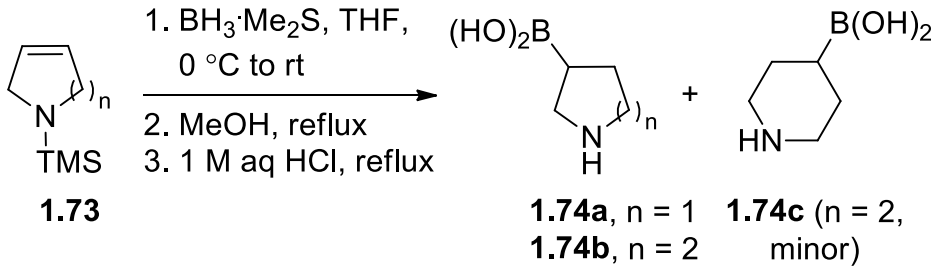


Схема 1.21

Аналогічно, була синтезована D-glucal боронова кислота **1.76** та ряд її естерів (Схема 1.22) [140].

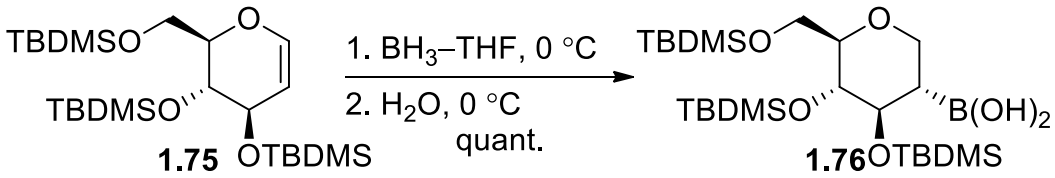


Схема 1.22

1.4.2 Гідроборилювання алкенів діалкоксиборанами

Дослідженням метал-каталізованої реакції 3,4-дигідрофурану з HBPin під підвищеним тиском [141] встановлено, що вихідні сполуки при 12.5 кбар перетворюються на α-регіоізомерний продукт гідроборилювання **1.77** з виходом 11-25%. Крім того, реакція супроводжувалася розкриттям гетероциклічного кільця. Тим не менш, у присутності каталізатора Вількінсона ($Rh(PPh_3)_3Cl$) ця побічна реакція була зменшена, так що була отримана суміш продуктів **1.77** і **1.43a** (Схема 1.23).

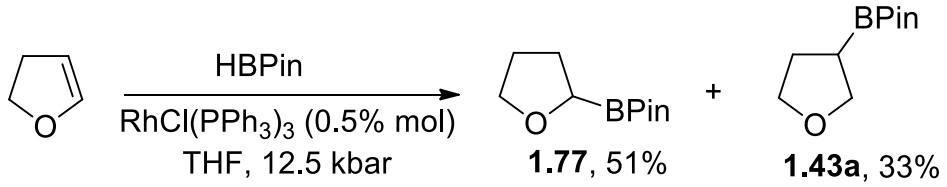


Схема 1.23

У 2015 році описано метод гідроборилювання 3,4-дигідро-2H-пірану з HBPin, при каталізі $(PPh_3)_3CoH$ (N_2) (Схема 1.24) [142]. Знову ж таки, борилювання відбувалося переважно в α-положення гетероциклу, що давало продукт **1.77** з виходом 54%.

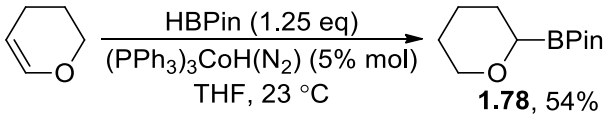


Схема 1.24

При енантіоселективному Rh-каталізоване гідроборилювання біциклічної сполуки **1.79** катехолборонат **1.80** не виділяли, а піддавали подальшому окисленню або гомологізації (схема 1.25) [143].

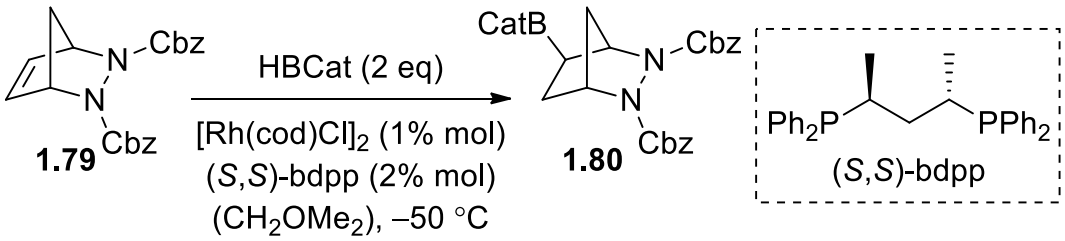


Схема 1.25

1.4.3 $B_2(OH)_4$ та його похідні в гідроборилюванні алкенів

Як згадувалося вище, мідь-каталізоване гідроборування з $B_2(OH)_4$ або з його похідними, такими як B_2Pin_2 є широко використовуваним синтетичним методом. Проте реакція має свої обмеження щодо субстратів. Типові умови реакції включають використання солі Cu(I), ліганду, сильної основи, такої як t-BuONa, та стехіометричної кількості спирту, такого як MeOH. Вважається, що процес протікає через початкове утворення проміжного продукту **1.85**, який приєднується подвійного зв'язку субстрату **1.86**, що призводить до утворення мідьорганічної сполуки **1.87** (Схема 1.28). Подальший протоноліз **1.87** дає можливість отримати цільовий продукт **1.88** та комплекс міді **1.89**, які далі реагують з $B_2(OR)_2$, таким чином завершуючи каталітичний цикл.

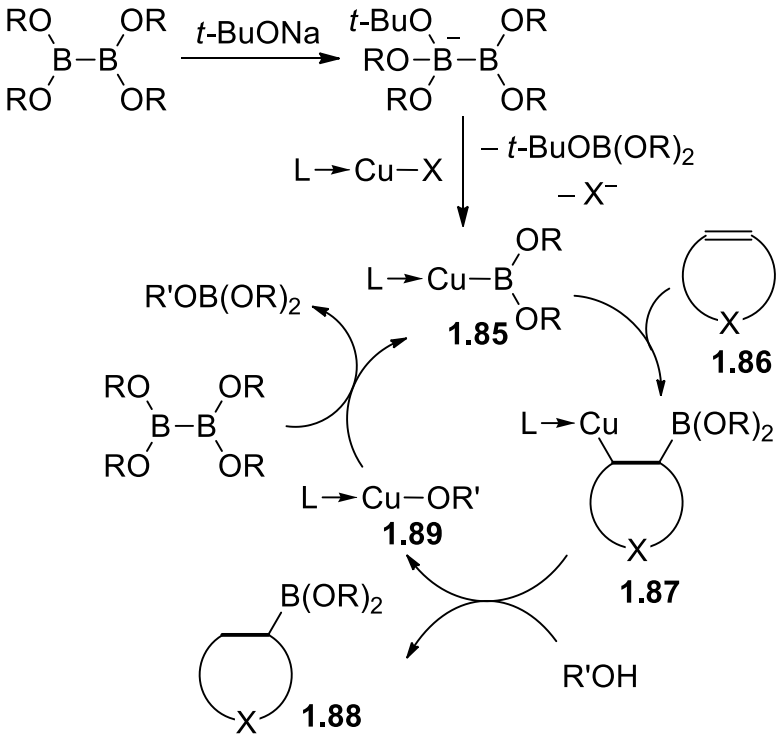
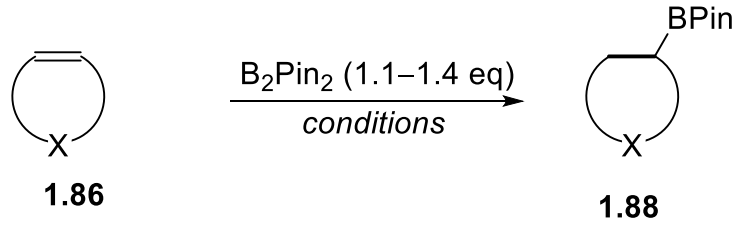
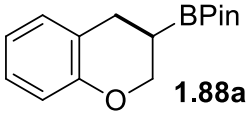
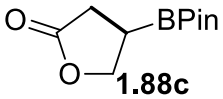
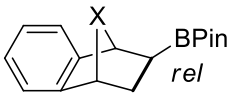
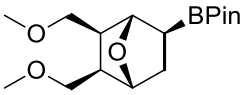
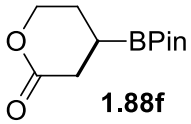
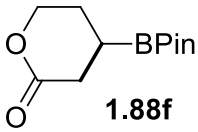
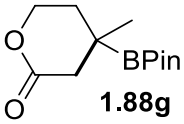
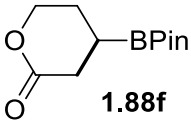


Схема 1.28

Оскільки приєднання **1.85** до **1.86** відбувається ефективно, коли негативний заряд у перехідному стані достатньо стабілізується, метод є найбільш надійним із субстратами, що містять електроноакцепторну групу біля подвійного зв'язку (принаймні, з ароматичним кільцем), або з напруженими алкенами, подібними до похідних норборнену. Таблиця1.5 узагальнює відомі приклади не енантіоселективного гідроборування частково насичених

гетероциклічних алкенів з $B_2(OR)_2$ та показує різноманіття використаних субстратів. Таким чином, типовими каталізаторами реакції є комплекси Cu(I) з N-гетероциклічними карбенами [148,149] або фосфінами [146,151], хоча є приклади без використання ліганду [155,156] або навіть без каталізу металами [156,157].



#	Product	Conditions	Yield, %	Ref.
1	 **1.88a**	CuCl(IMes) (1% mol),[a] *t*-BuONa (5% mol), MeOH (2 eq), THF, 22 °C	>98	[148]
4	 **1.88c**	$B_2(OH)_4$ (1.2 eq),[c] CuCl (2% mol), CyJohnPhos (2% mol),[b] *t*-BuONa (0.3 eq), EtOH, rt, then KHF_2, aq MeOH	82	[151]
6	 **1.88d**, X = O, NTs	CuCl (10% mol), Xantphos (10 mol%),[b] *t*-BuONa (0.5 eq), MeOH (4 eq), THF, rt	50–54	[146]
7	 **1.88e**		65	
10	 **1.88f**	$Cu(OH)_x$-Fe_3O_4 (2.5% mol), K_2CO_3 (0.9 eq), MeOH (2 eq), PhMe, 60 °C	93	[155]
11	 **1.88f**	$ICyH^+BF_4^-$ (2.5% mol), *t*-BuONa (2.5% mol), THF, 22 °C	95	[156]
12	 **1.88g**		44	
13	 **1.88f**	PCy_3 (4% mol), MeOH, 70 °C	88	[157]

Таблиця 1.5

Як і слід було очікувати, були розроблені асиметричні модифікації вище згаданої реакції гідроборилювання. Значний внесок у цю область зробила група Ховейди. Примітно, що деякі роботи включали поодиноких представників частково насичених гетероциклів серед багатьох інших досліджених субстратів [148,158,159,160,161]. Однак, були й інші статті присвячені саме синтезу енантіозбагачених гетероциклічних боронатів. Так, у 2019 році Хоу та співробітники повідомили про енантіоселективну реакцію гідроборування 2H-хроменів **1.92** з використанням (S,R) -DuanPhos як ліганду (Схема 1.29) [162].

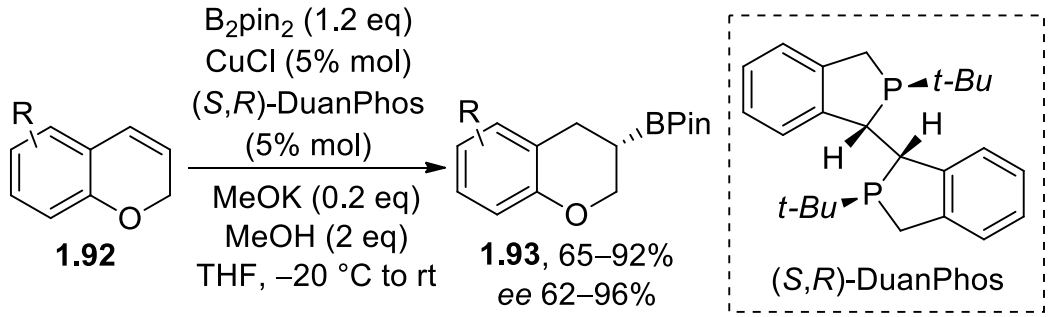


Схема 1.29

Ця ж група розробила енантіоселективний синтез тетрагідрохінолінів **1.95**. У цьому випадку було виявлено, що (R, R)-Quinox P* є оптимальним дифосфіновим лігандом (Схема 1.30) [163].

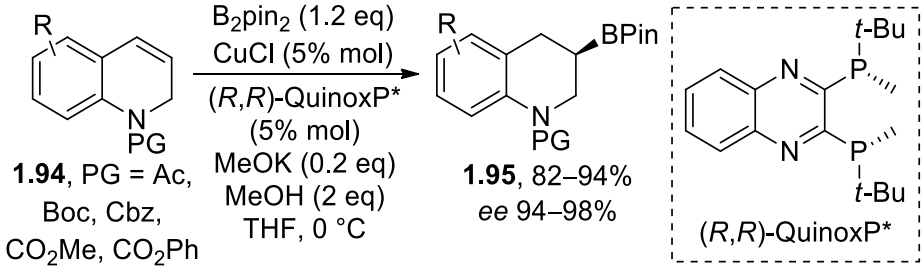


Схема 1.30

Версію останньої методики використали для кінетичного розділення дигідрохінолінів *rac*-**1.96**, що вже мають хіральний центр у α-положенні до гетероатома(Схема 1.31) [50].

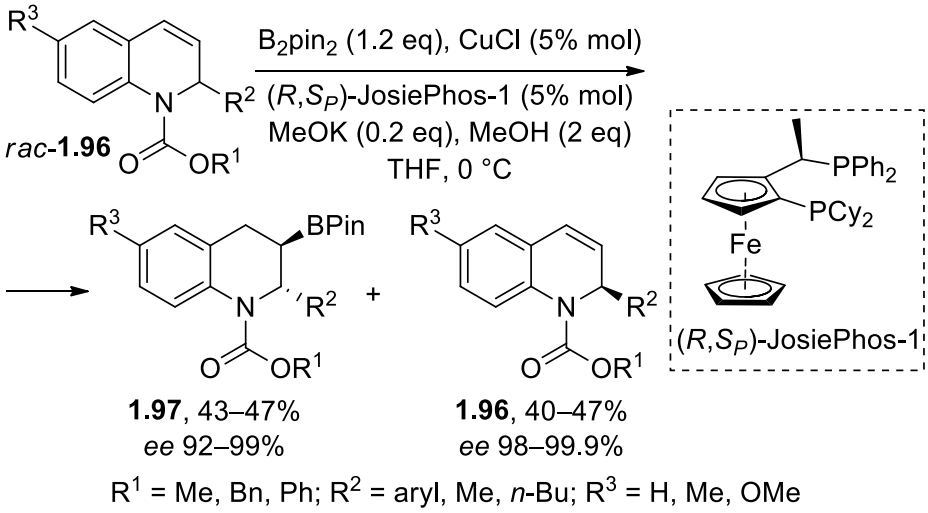


Схема 1.31

Також, було описано високо енантіоселективне Cu-каталізоване гідроборилювання напружених алкенів **1.98** з B_2Pin_2 у присутності ліганду (+)-TanyaPhos (Схема 1.32) [145]. Цікаво, що використання HBPin як борилюючого реагента з тим самим каталізатором дало протилежний енантіомер продукту **1.99**.

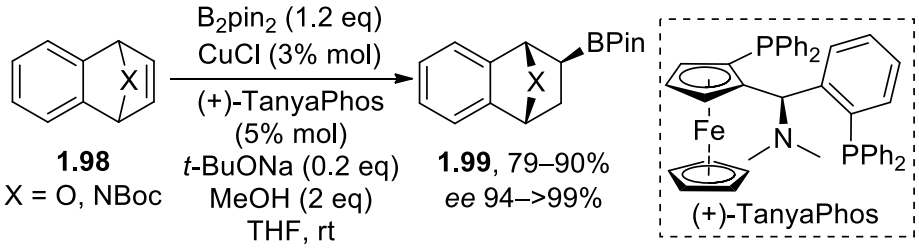


Схема 1.32

1.5 Карбоборилювання

У розділі **1.4.3** обговорювалося Cu-каталізоване гідроборилювання алкенів за допомогою B_2Pin_2 або інших боровмісних реагентів. При цьому протонування мідьорганічного проміжного продукту **1.87** спиртом відбувається на одній із стадій каталітичного циклу (Схема 1.28). На даній стадії атом водню вводиться в молекулу разом з боровмісним фрагментом. Якщо ж джерело протонів (тобто спирт) замінити на С-електрофільний реагент, результатом буде реакція карбоборилювання (Схема 1.33).

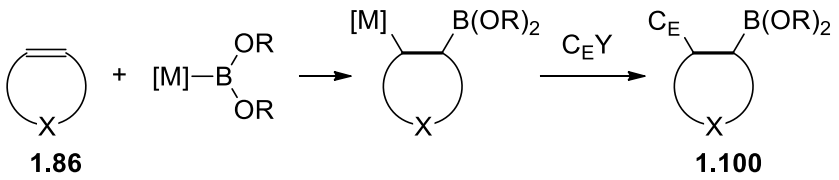


Схема 1.33

Слід зазначити, що каталізована міддю борилююча дифункціоналізація різних π-систем (включаючи карбоборилювання алкенів та аміноборилювання) нещодавно була досліджена Лаутенсом та співробітниками [165], також відомі більш детальніші огляди[166].

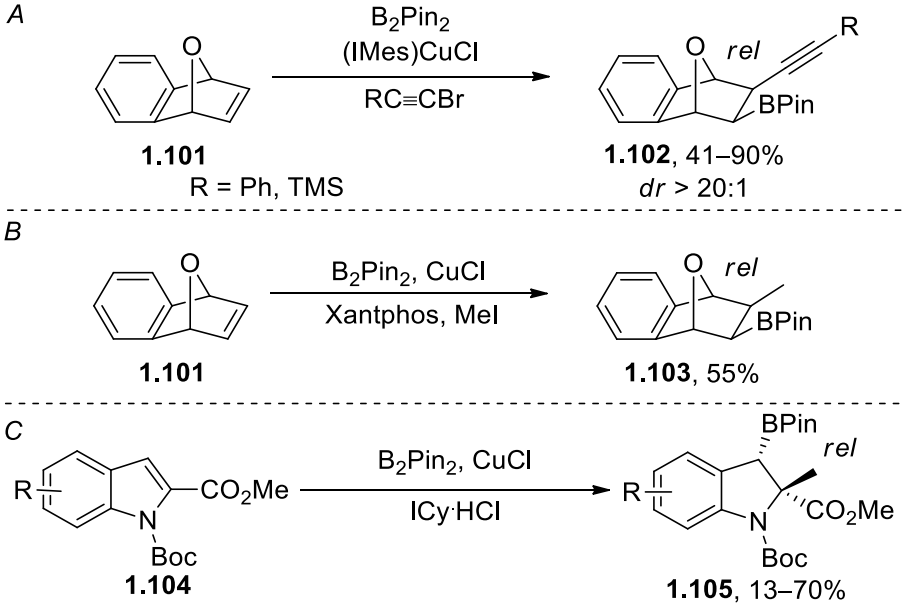


Схема 1.34

Приклади Cu-каталізованого карбоборилювання включають бороалкінування (Схема 1.34, A) або борометилювання (B)[146] похідного норборнену **1.101** та борометилювання індолів **1.104** (C)[167]. Також було описано асиметричний варіант останнього методу з використанням хірального N-гетероциклічного карбенового ліганду замість ICy [167].

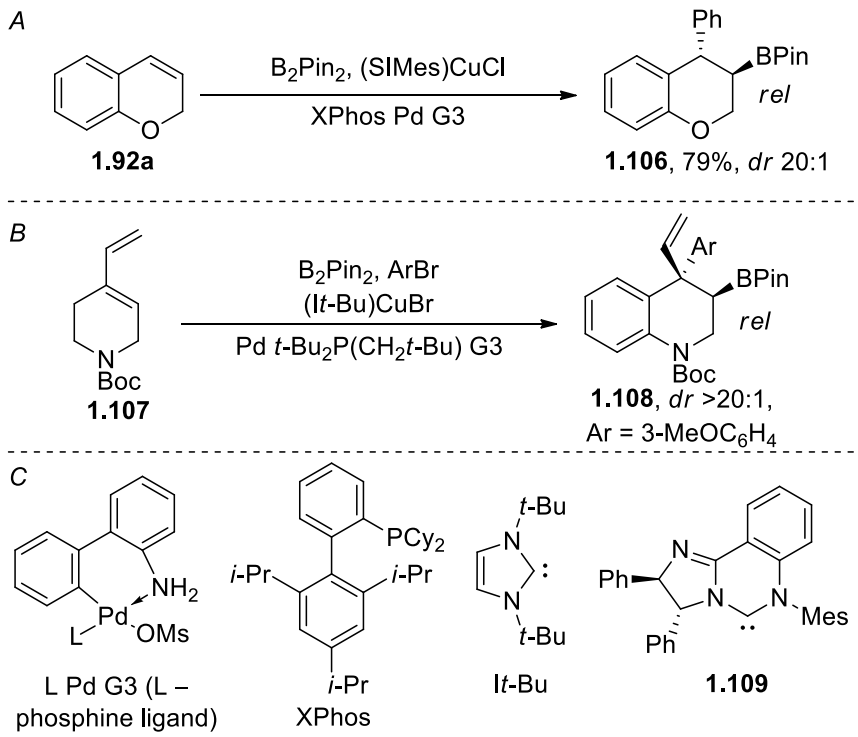


Схема 1.35

Крім того, було показано, що каталіз міддю не є обов'язковим для реакцій бороарилювання. Наприклад, каталітичні системи, засновані виключно на Pd, також є ефективними.

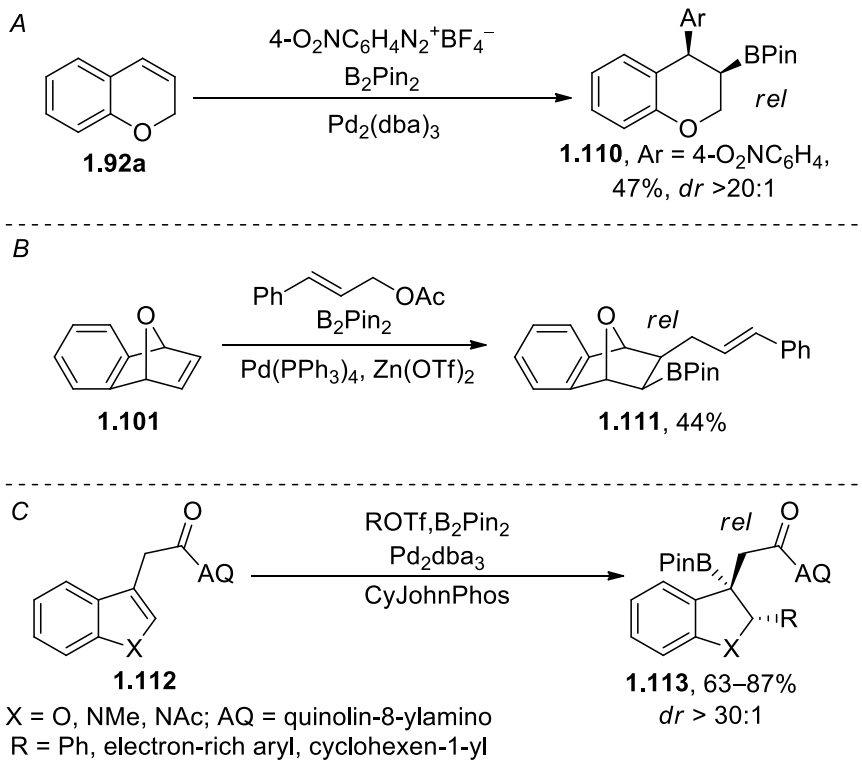


Схема 1.36

Приклади субстратів включають 2Н-хромен **1.92a** (з діазонієвою сіллю як електрофіл), [168] напружений алкен **1.101** (з коричним ацетатом),[169] та індоли або бензофурани **1.112**, що містять направляючу 8-амінохінолінамідну групу (з арил- або алкеніл- трифлатами)[170] (Схема 1.36).

Майже в усіх прикладах, які обговорюються в цьому розділі, була необхідною активація субстрату електроноакцепторною групою, що обмежувало сферу застосування методу. У 2018 році М. К. Браун описав метод Ni-каталізованого арилборування, який не потребував додаткової активації подвійних зв’язків[171]. Подальше розширення масштабу реакції показало, що арилборилювання можна застосувати до великої кількості азотовмісних гетероциклів **1.114** з ендоциклічним подвійним зв'язоком (Схема 1.37, A) [172]; більше того, навіть четвертинні хіральні центри можна генерувати з високою діастереоселективністю (B).

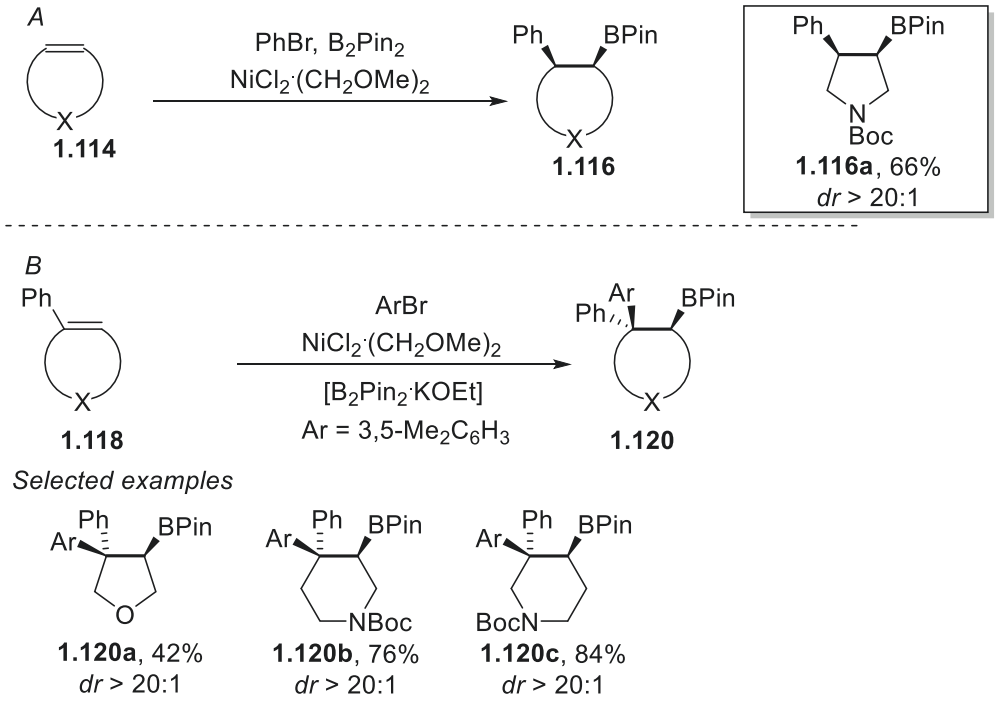


Схема 1.37

Протилежну регіоселективність спостерігали, коли іміни **1.121**, що містять електроноакцепторну групу (наприклад, CO_2Et) біля подвійного зв’язку, вводили в Cu-каталізовану реакцію карбоборування (Схема 1.38, A)[184]. У цьому випадку були отримані похідні *цис*-тетрагідрохіноліну **1.122**. Цікаво, що

різну діастереоселективність спостерігали, коли було розроблено асиметричне варіювання цієї реакції з використанням JosiPhos як хірального ліганду при одержанні енантіозбагачених тетрагідрохінолінів **1.123** (B)[185]. Інші зміни умов реакції включали заміну трет-бутанолу на пентанол, а *t*-BuOLi – на *t*-BuONa.

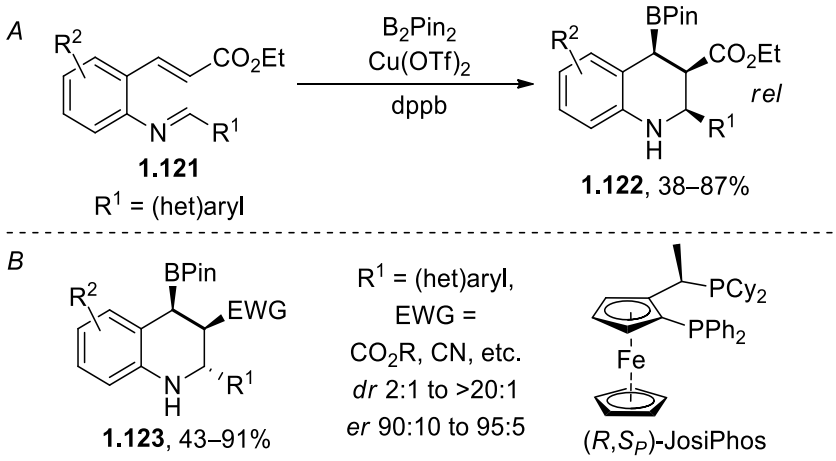


Схема 1.38

1.6 Окси-/аміно-/тіоборилювання

Аналогічно до гідроборилювання (розділ 1.4) і карбоборилювання (розділ 1.5), також можливе одноетапне введення боровмісної частини та гетероатома (O, N, S) до подвійного зв'язку C=C. Міжмолекулярні реакції, що використовуються для отримання збагачених sp^3-гетероциклічних боронатів, були обмежені Cu-каталізованими аміноборуваннями, де для введення атома азоту використовувався електрофільний амінний еквівалент, а як джерело бору – B_2Pin_2.

Прикладом використання N,N-діалкіл-O-бензоїлгідроксиламінів як джерела електрофільного атома азоту є діастереоселективне Cu-каталізоване аміноборування алкенів **1.124** (Схема 1.39).149187]

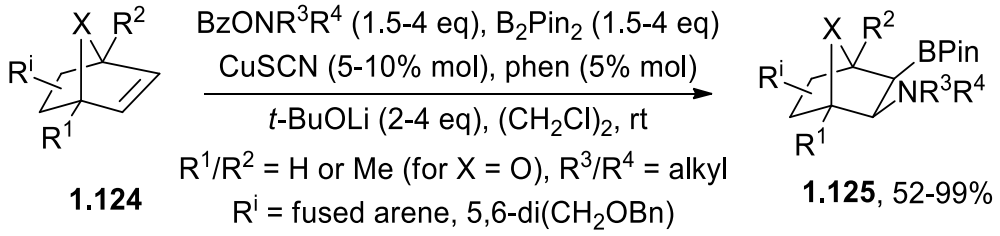


Схема 1.39.

Альтернативний підхід включає борилювальні гетероциклізації відповідних ω-ненасичених сульфаніламідів або тіолів (нуклеофільних компонентів), промотованих BCl_3 як електрофільної компоненти (Схема 1.40).

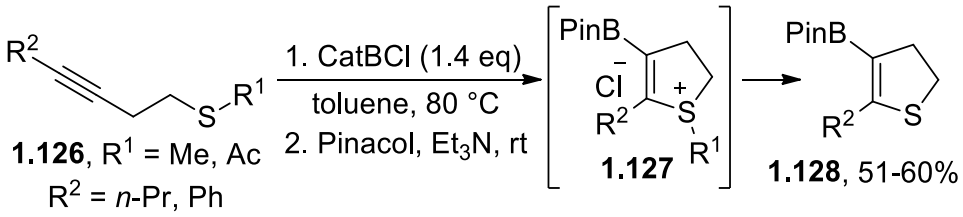


Схема 1.40

Реакцію успішно застосували для побудови п'яти- або шестичленних насичених азот- [188] та/або сірковмісних [189] гетероциклів (А, Б); метод також працював із функціоналізованими аленами як вихідними субстратами (С). [190]

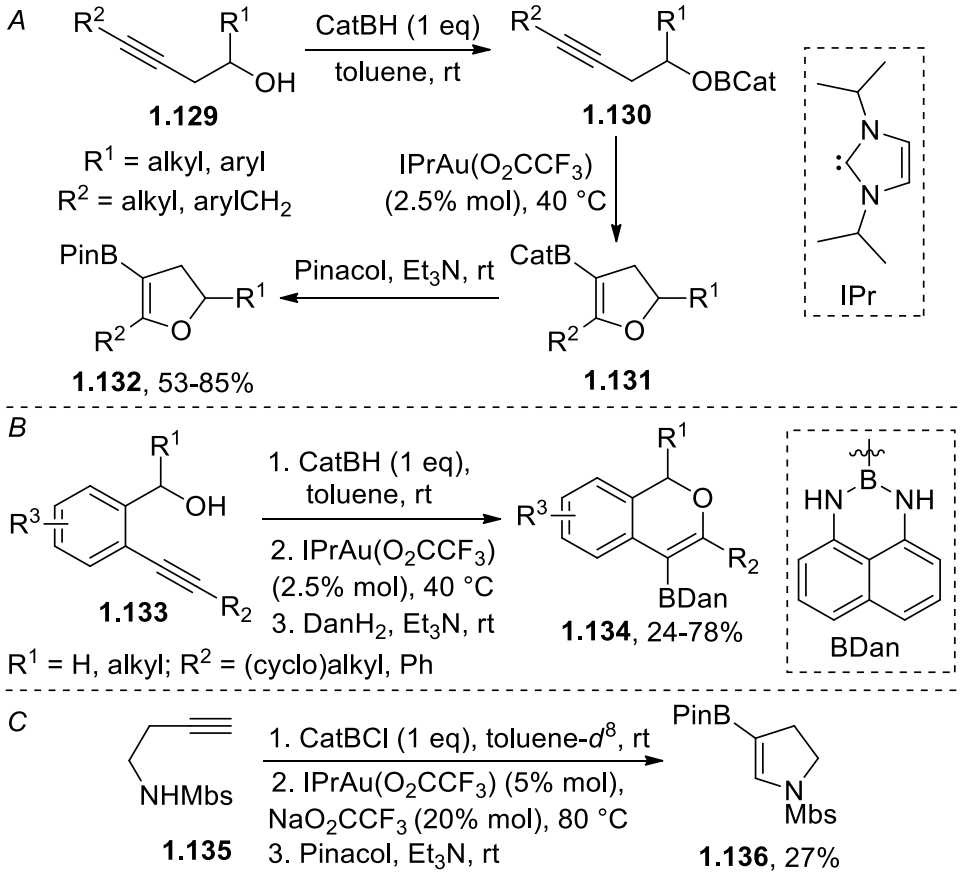


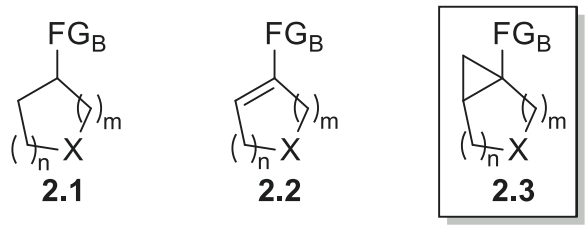
Схема 1.41

Таким чином, пошук зручних синтетичних підходів до насичених гетероциклічних похідних боронових кислот лишається актуальною задачею і вимагає подальших досліджень.

РОЗДІЛ 2.
СИНТЕЗ ГЕТЕРОАЛІФАТИЧНИХ *ендо*- ТА *екзо*-ЦИКЛІЧНИХ ВІНІЛБОРОНАТІВ

Насичені гетероцикли відіграють важливу роль в хімії, фармакології і є значно поширеними у природі, тому інтерес до цих сполук невпинно зростає. Як видно з літературного огляду, не зважаючи на те, що існує досить багато методів синтезу насичених гетероциклічних сполук, в останні роки набувають розвитку нові альтернативні підходи до цих систем, які засновані на використанні субстратів, що вже містять гетероциклічний фрагмент.

З цієї точки зору, насичені гетероциклічні похідні боронових кислот типу **2.1** могли б бути зручними субстратами для реакцій крос-каплінгу, якби не їх доволі низька реакційна здатність. Водночас, частково ненасичені структури типу **2.2** є значно більш реакційноздатними реагентами в реакціях Сузукі-Міяури, і тому широко використовуються. Однак, введення подвійного зв'язку в структуру молекули істотно змінює як хімічні властивості одержуваних продуктів, так і може спричинювати негативний вплив на їх біологічну активність.



X = O, NPG, S; FG_B = Bpin, $BF_3^-K^+$ etc.
m = 1, 2; n = 1, 2, 3

Рис. 2.1

Вирішенням даної дилеми може бути використання замість олефінового фрагменту циклопропільного кільця, як ізостеру подвійного зв'язку. Тому не дивно, що циклопропілборонові кислоти та їх похідні останнім часом привертають все більшу увагу науковців.

До того ж, в літературі відомо декілька прикладів біологічно активних сполук, які містять такий біциклічний фрагмент (див. рисунок 2.2). На даний

момент вони проходять клічні дослідження щодо лікування синдрому дефіциту уваги, наркозалежності, а також можуть використовуватися як антидепресанти і знеболюючі засоби.

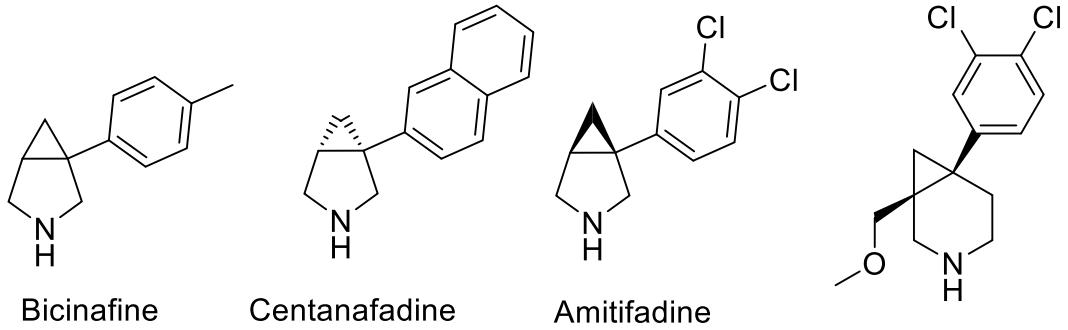


Рис.2.2

Підхід до циклопропанвмісних біциклічних систем може включати циклопропанування вінілборопінаколатів з наступним введенням одержаних вінілборонатів в реакції крос-сполучення за реакцією Сузукі-Міяури (рисунок 2.3).

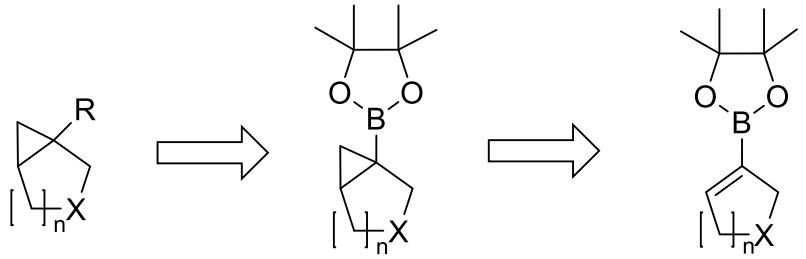


Рис.2.3

Однак, існуючі в літературі приклади синтезу гетероциклічних вінілборопінаколатів мають обмежений характер, вирізняються багатостадійністю та наявністю суттєвих недоліків, і як результат, низькі виходи продуктів, які ще більше погіршуються при спробі масштабування.

Тому, мета нашої роботи полягала в розробці синтетичних підходів до гетероаліфатичних похідних *екзо*- та *ендо*-циклічних вінілборонових кислот, чотири-, п’яти-, шести- та семичленних, азото-, кисне- та сіркомісних; розробці методів циклопропанування отриманого ряду вінілпінаколатів і встановленню синтетичного потенціалу циклопропілборонатів як субстратів для реакції крос-сполучення Сузукі-Міяурі

2.1 Синтез *ендо*-циклічних вінілборопінаколатів

2.1.1 Синтез *ендо*-циклічних вінілборопінаколатів за допомогою реакції метатезису

Pd-Каталізовані реакції широко використовуються як зручний інструмент для одержання ненасичених похідних боронових кислот, тому, найочевиднішим методом синтезу гетероциклічних вінілборопінаколатів також видається підхід з використанням саме Pd-каталізованих реакцій.

Дійсно, даний спосіб описано у літературі як для кисневмісного гетроциклу **2.8** [191], так і для його азотовмісного аналогу **2.9** [192]. Так, пінаколонові естери **2.8** та **2.9** було одержано в дві стадії, починаючи з відповідних симетричних кетонів **2.4** та **2.5**, які були перетворені у трифлати **2.6**, **2.7**, а паладій-каталізована реакція останніх з біс(пінаколато)дибораном, яка відбувається в присутності [1,1′-біс(дифенілфосфіно)ферроцен]-дихлорпаладія (II) [Pd(dppf)Cl_2] і ацетату калія як основи, і приводить до утворення боропінаколатів **2.8 та 2.9** (схема 2.1).

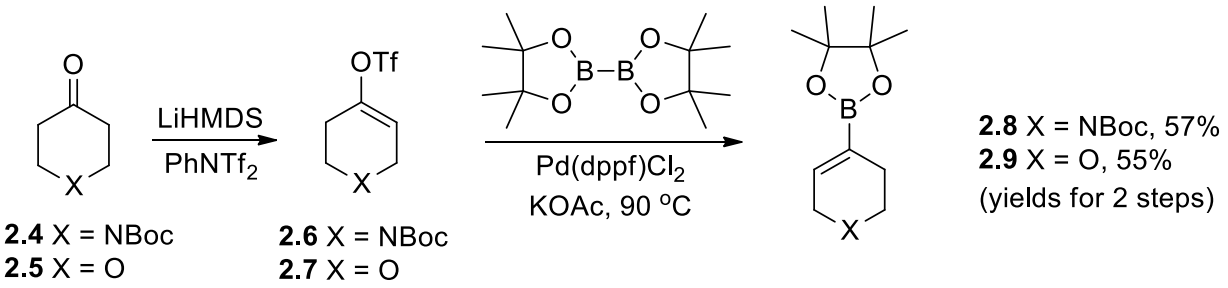


Схема 2.1

Однак, метод виявився неефективним для одержання несиметричних боропінаколатів через проблему регіоселективності, що виникає вже на етапі синтезу трифлата.

Тому в основі синтезу N- та O-заміщених циклічних вінілборонатів **2.28 - 2.33** було покладено альтернативний метод [193], що базується на реакції метатезису для замикання кільця ациклічних олефінових боропінаколатів. Даний спосіб було використано авторами статты [193] для синтезу сполук **2.31**, **2.28** та **2.29** у кількості близько 100 мг. Ми відтворили даний підхід, оптимізувавши умови і масштабувавши загрузки.

Так, ненасичені спирти **2.10**, **2.11** та **2.12** спочатку алкілували дибромопропіленом в ефірі в присутності гідриду натрію, що дозволило одержати вінілброміди **2.13 – 2.15** з виходами 60-80%. Одержані таким шляхом вінілброміди в подальшому ввели в реакцію літіювання-борилювання відповідним пінаколатом в присутности трет-бутилату літію, що приводить до утворення ациклічних вінілборопінаколатів **2.16-2.18,** які містять різну кількість метиленових ланок між термінальним олефіновим зв‘язком і атомом кисню (схема 2.2).

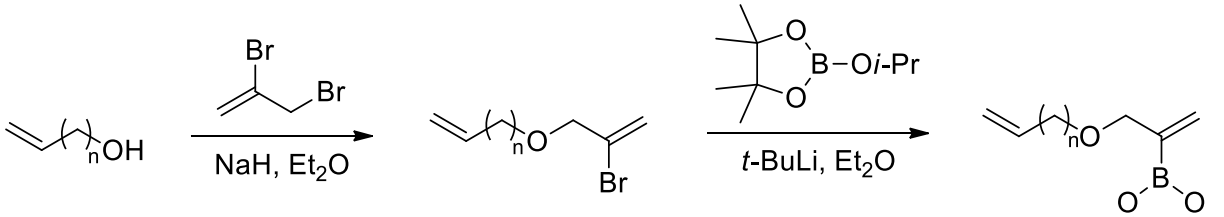


Схема 2.2

Виходячи з ненасичених амінів **2.19**, **2.20** та **2.21** за аналогічною схемою були синтезовані азотовмісні боропінаколати **2.25 – 2.27**. Однак, в цьому випадку стадії літіювання-борилювання передувала ще стадія «захисту» амінофукції за допомогою ди-*трет*-бутилдикарбонату (Схема 2.3).

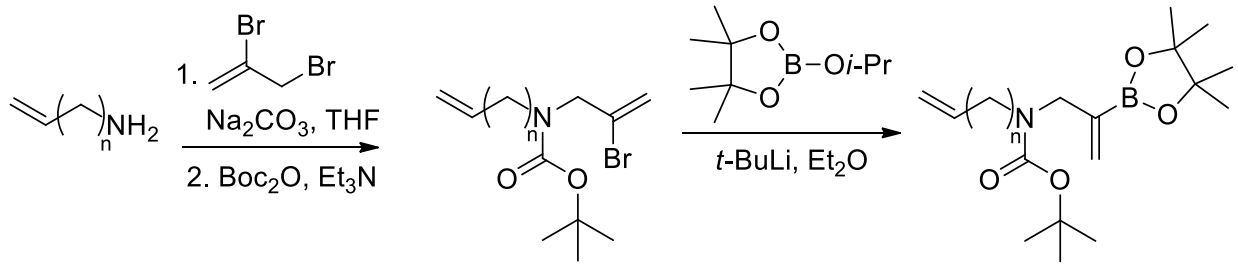


Схема 2.3

З метою забезпечення масштабування циклічних боропінаколатів стардатні умови реакції метатезису було оптимізовано. Зокрема, бензол замінили менш токсичними розчинниками – дихлорометаном або толуолом, і

застосували більш стабільний каталізатор Граббса другого покоління, а концентрацію субстрату збільшили з 0.004–0.05 М до 0.33 М, щоб мінімізувати витрату розчинника. За знайдених нами оптимізованих умов субстрати **2.28 – 2.33** вдається отримати з виходом від 60 до 85% у кількостях 7.2–17.6 грам (Схема 2.4).

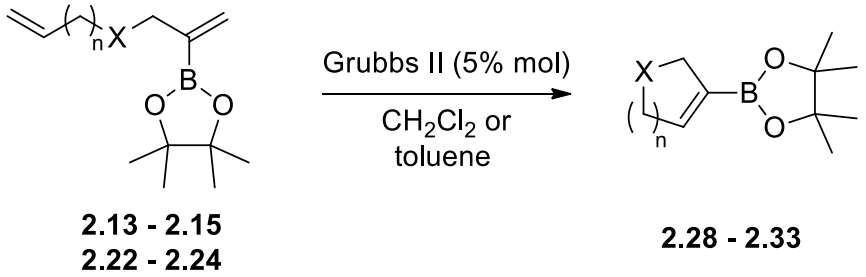


Схема 2.4

#	X	n	Вихід	Вихід	Вихід
1	NBoc	1	**2.22** (44%)	**2.25** (45%)	**2.31** (84%)
2	NBoc	2	**2.23** (48%)	**2.26** (52%)	**2.32** (72%)
3	O	1	**2.13** (76%)	**2.16** (65%)	**2.28**(85%)
4	O	2	**2.14** (60%)	**2.17** (75%)	**2.29** (81%)
5	NBoc	3	**2.24** (52%)	**2.27** (58%)	**2.33** (70%)[a]
6	O	3	**2.15** (80%)	**2.18** (55%)	**2.30** (60%)[a]

Таблиця 2.1

[a] – реакція проводилася в толуені при кип’ятінні

На жаль, подальше масштабування виявилось неуспішним, оскільки на стадії літіювання - борилювання спостерігалось суттєве зменшення виходу (до 16%) при спробі отримання з використанням розроблених процедур сполуки **2.17** з **2.14**, взятої в кількості 80 г. Більше того, метод виявився не ефективним для отримання сірковмісних боронатів **2.44** та **2.45**, оскільки відповідні синтетичні проміжні сполуки **2.42**, **2.43** не вдається отримати згідно із запропонованою схемою.

Тому було випробувано альтернативний підхід, що ґрунтувався на гідроборилюванні єнінів **2.34 – 2.41** в присутності мідного каталізатора. З цією метою, алкілуванням відповідних O-, N- чи S-вмісних нуклеофілів

пропаргілбромідом одержали єніни **2.34 – 2.41** (табл. 2.2). Умови реакції борилювання були подібні до тих, що застосовувалися в синтезі інших пропаргілових похідних (біс(пінаколато)дибoран, CuCl, *t*-$Bu_3P{\cdot}HBF_4$, *t*-BuONa, MeOH в толуолі) [**Помилка! Джерело посилання не знайдено.**]. Даний метод добре спрацював для всіх субстратів типу **2.34 – 2.41** і виявився не менш ефективним при масштабуванні. Так, виявлено, що цей спосіб дозволяє отримати до 236 г (**2.17**) цільових продуктів типу **2.16-2.18**.

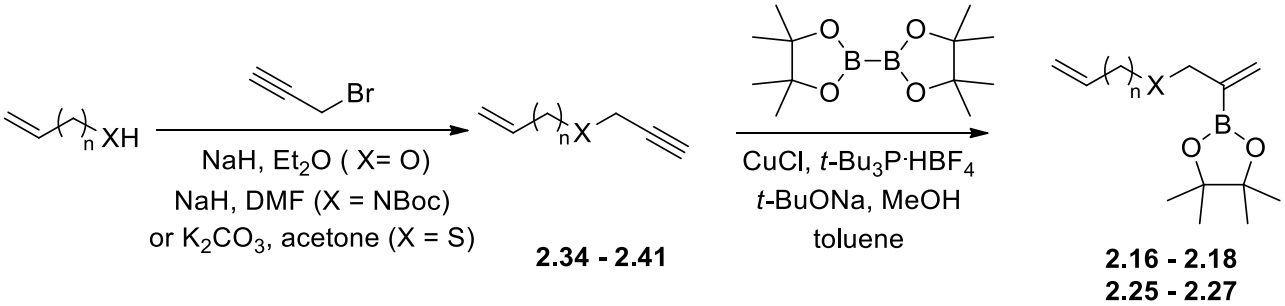
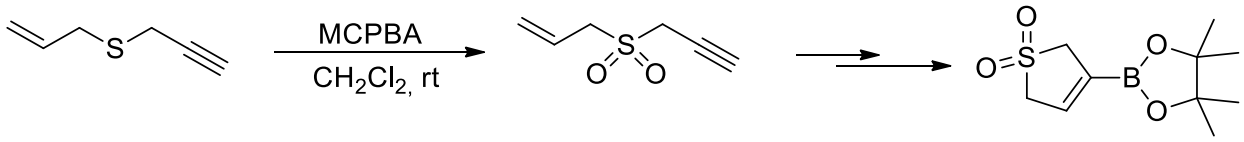


Схема 2.5

#	X	n	Вихід	Вихід	Вихід
1	NBoc	1	**2.34** (87%)	**2.25** (82%)	**2.31** (85%)
2	NBoc	2	**2.35** (92%)	**2.26** (86%)	**2.32** (72%)
3	O	1	**2.36**[a]	**2.16** (48%)[b]	**2.28** (85%)
4	S	1	**2.37**[a]	**2.42** (46%)[b]	**2.44** (86%)[c]
5	SO_2	2	**2.38** (91%)[c]	**2.43** (71%)	**2.45** (88%)
6	O	2	**2.39** (74%)	**2.17** (73%)	**2.29** (81%)
7	NBoc	3	**2.40** (94%)	**2.27** (77%)	**2.33** (72%)[d]
8	O	3	**2.41** (80%)	**2.18** (60%)	**2.30** (60%)[d]

Таблиця 2.2

Варто зазначити, що не зважаючи на те, що для одержання циклічного вінілборонату **2.45** передбачалося використання методу хемоселективного окислення сполуки **2.44** з MCPBA, після численних спроб з різними варіаціями умов, на жаль, цільовий продукт не вдалося отримати. Натомість окислення **2.37** було виконано стандартним методом (MCPBA (2 екв.), CH_2Cl_2, к.т) (схема 2.6).



2.37 **2.38** **2.45**

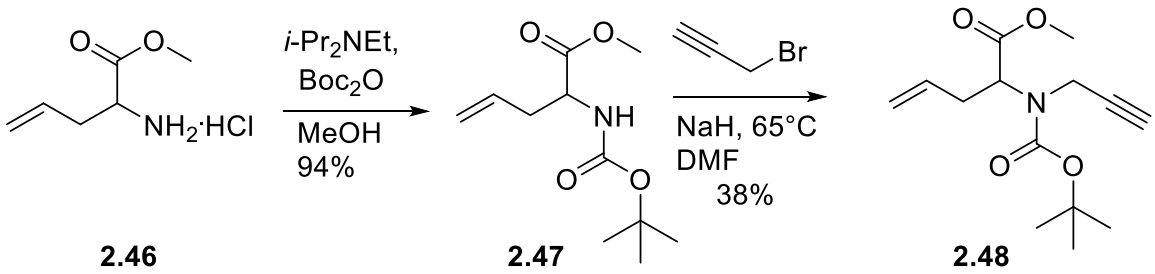
Схема 2.6

Отриманий продукт **2.38** (вихід 91%) перевели у цільову похідну сульфолену **2.45**, використовуючи загальну послідовність реакцій, описану вище, загальний вихід склав 62%. Так, спочатку сульфон **2.38** ввели в реакцію мідь-каталізованого гідроборування одержавши ациклічний боропінаколат **2.43**, який за допомогою реакції метатезису перетворили у цільовий продукт **2.45**.

2.1.2. Синтез похідних алкенілборонових α-амінокислот

Гетероциклічні боропінаколати, які містять фрагмент *α*-амінокислоти, є особливо перспективними з біологічної точки зору, однак, через відсутність зручних методів синтезу залишаються мало дослідженими. Тому, розробка синтетичного підходу до таких типів циклічних амінокислот є актуальною задачею.

Як вихідний субстрат було обрано комерційно доступний амінокарбоксилат **2.46**, амінофункцію якого спочатку «захистили» бокуванням. Подальше алкілування Boc-похідної **2.47** надлишком пропаргілброміду в присутності гідриду натрію як основи приводить до утвореннння N-пропаргіламінокарбоксилату **2.48**, який був виділений в індивідуальному стані з виходом 38% (Схема 2.7).



2.46 **2.47** **2.48**

Схема 2.7

Запропонований підхід (схема 2.7) може бути з успіхом застосований для отримання рацемічного N-пропаргіламінокарбоксилату **2.48**. Водночас, як нами пізніше було встановлено, для одержання енантіомерно чистих сполук

використання цієї схеми (схема 2.7) є неприйнятним, оскільки в присутності гідриду натрію відбувається рацемізації утвореного продукту.

Тому нами була розроблена альтернативна схема з більш м'якими умовами, яка передбачає спочатку алкілування амінокарбоксилату **2.46** з наступним бокуванням (Схема 2.8). Скринінг умов алкілування (таблиця 2.3) показав, що при використанні гідроксиду літію як основи та молекулярних сит як водовіднімаючого агенту алкілування аміну **2.46** відбувається гладко і з високим виходом приводить до N-пропаргіламінокарбоксилату **2.49**, який в подальшому піддали бокуванню, в результаті чого виділили карбамат **2.28** з виходом 92%.

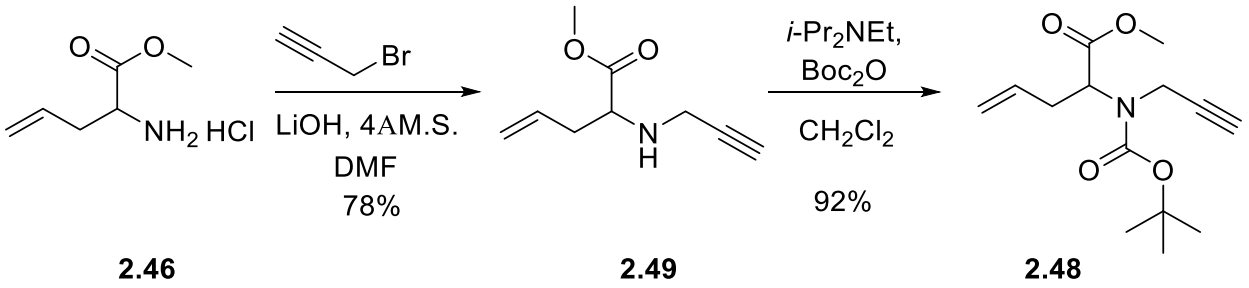


Схема 2.8

№	Base	Solvent	T°C	Result
1	DIPEA	THF	0°C – r.t	No product
2	DIPEA	CH_2Cl_2	r.t	No product
3	Cs_2CO_3	MeCN	0°C – 60°C	No product
4	Cs_2CO_3	DMF	0°C – 60°C	No product
5	LiOH, 4A M.S.	DMF	r.t	Product

Таблиця 2.3

Розроблені нами раніше умови мідь-каталізованого приєднання бісборопінаколату були застосовані для борилювання N-пропаргіламінокарбоксилату **2.48**. Встановлено, що реакція останнього з бісборопінаколатом відбувається при кімнатній температурі в присутності CuCl, *t*-$Bu_3P{\cdot}HBF_4$, *t*-BuONa, MeOH в толуолі і приводить до вінілборонату **2.50**, виділеного в індивідуальному стані з виходом 78% (Схема 2.10).

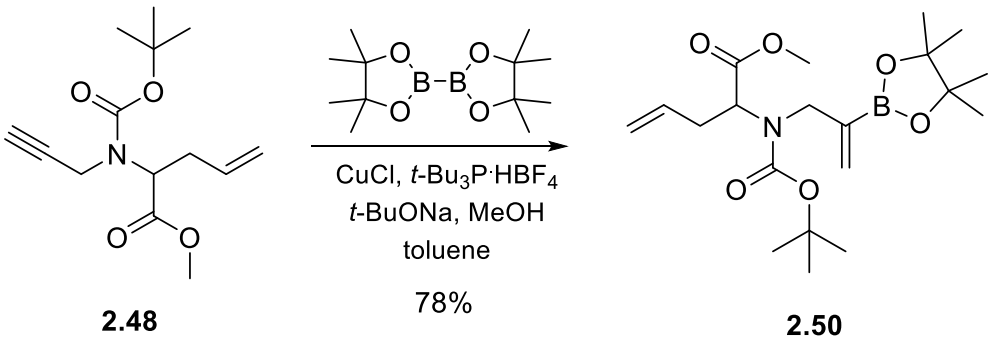


Схема 2.10

Варто відзначити, що регіоселективність даної реакції падає в порівнянні з субстратами **2.34 – 2.41.** В цьому випадку, утворюється суміш регіоізомерів у співвідношенні 80:20, яку, однак, вдалося розділити за допомогою колонкової хроматографії. Таке зменшення регіоселективності пояснюється наявністю карбоксильної групи в α-положенні до гетероатома, що взагальному збільшує акцепторність фрагменту молекули

Особливістю цієї стадії є також те, що для досягнення задовільних виходів вихідний аміноестер **2.48** має бути ретельно очищеним від домішок хроматографічно. При спробі провести дану реакцію без попередньої хроматографічної очистки за аналогічних умов цільова сполука утворюється лише з виходом 15%.

Після хроматографічної очистки боропінаколат **2.50** піддали реакції метатезиса на каталізаторі Граббса і перетворили в циклічний боропінаколат **2.51**, який містить фрагмент α-амінокислоти як частину циклу (Схема 2.11). В результаті, пінаколат **2.51** був отриманий в індивідуальному стані з виходом 89%.

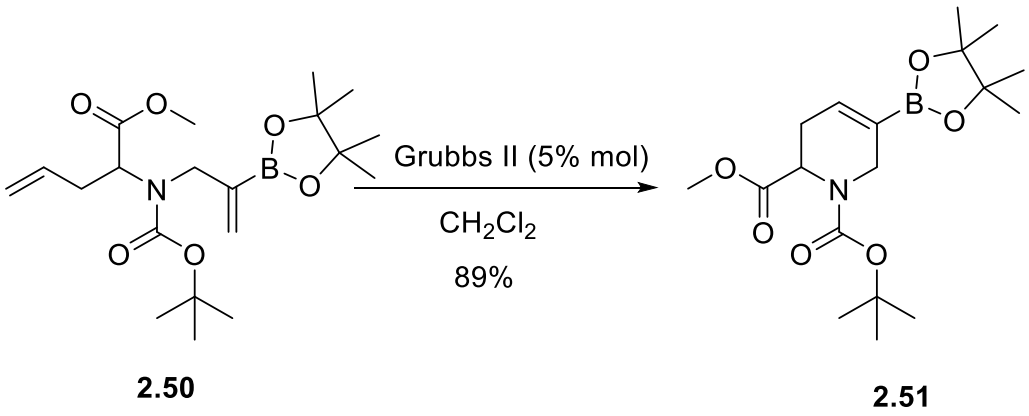


Схема 2.11

Зважаючи на те, що в сучасній медичній хімії важливо отримувати хіральні сполуки в оптично чистій формі, розроблені нами умови були застосовані для одержання обох енантіомерів пінаколату **2.51**.

Зауважимо, що більш м'які умови схеми 2.8 з використанням гідроксиду літію та молекулярних сит дозволяють одержувати енантіомерно чисті N-пропаргіламінокарбоксилати типу **2.56, 2.57**.

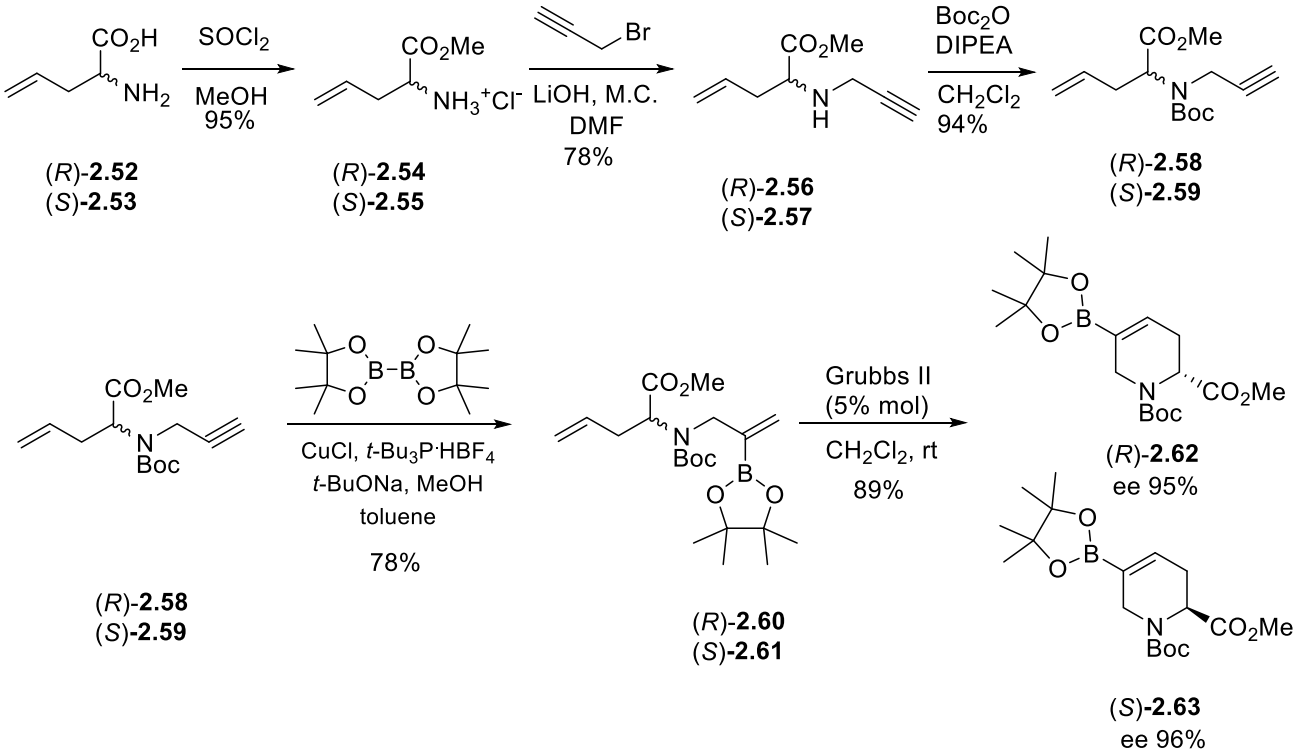


Схема 2.12

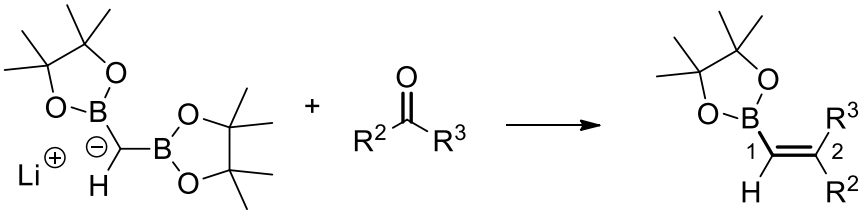
Так, енантіомерно чисті амінокислоти *R*-**2.52** та *S*-**2.53** перетворили на відповідні естери, які були залучені до вище зазначеної низки перетворень, що дало змогу отримати *R*-**2.62** та *S*-**2.63** з високою енантіочистотою (Схема 2.12).

Одержані енантіочисті амінокислоти *R*-**2.62** та *S*-**2.63** є перспективними білдінг блоками у синтезі пептидів. Синтезовані пептиди, які містять ці амінокислоти, виглядають цікавими для дослідження об’єктами, в першу чергу, через наявність вінілборпінаколатного фрагменту. Це відкриває додаткові синтетичні можливості, оскільки дозволяє залучати їх до реакцій кросс-каплінгу Сузукі або фото-редокс реакцій, модифікуючи таким чином вже синтезований пептид. І завдяки цьому з‘являється перспектива варіювати властивості уже отриманих пептидів, не синтезуючи при цьому нові, що значно значно спростить подальші дослідження та надасть можливість отримувати широке коло пептидів.

Таким чином, за допомогою борилювання ацетиленів з наступною реакцією метатезісу, як ключих стадій, був розроблений зручний препаративний метод синтезу ряду азото-, кисне- та сірковмісних гетероциклічних вінілборопінаколатів, які містять ендоциклічний олефіновий зв'язок, і є перспективними субстратами для подальшого циклопропанування.

2.2 Синтез *екзо*-циклічних вінілборопінаколатів олефінуванням кетонів за допомогою реакції боро-Віттіга

Не зважаючи на те, що в літературі відомі численні методи синтезу алкіл- та алкенілборонатів [195], деякі недавно описані підходи можуть бути більш ефективними та розширити сферу застосування відповідних субстратів. [196] Одним із таких нових підходів є застосування *гем*-диборилалканів, які є стабільними, доступними реагентами для різних реакцій кросс-каплінгу з утворенням C–C зв’язків [197,198], в тому числі, при взаємодії з карбонільними сполуками [199–204] (Схема 2.13).



2.64 **2.65** **2.66**

Схема 2.13

Однак, на відміну від більш класичної реакції боро-Віттіга для моноборильованих похідних, яка нагадує олефінізації Віттіга та Петерсона [205], перетворення гемодиборильованих сполук ще далеко не всебічно вивчені. Повідомлення про препаративні варіанти цього методу з'явилися лише в останнє десятиліття і включали реакції альдегідів як з незаміщеними, так і з монозаміщеними біс[(пінаколато)борил]метанами, що дозволило отримати відповідно 1,2-дизаміщені та 1,1,2-тризаміщені олефіни. [202] Натомість виходячи з кетонів відомим є синтез лише тетразаміщених алкенів [199–201,203], а в єдиній роботі, що описує реакцію боро-Віттіга біс[(пінаколато)борил]метану **2.64** з кетонами, відповідні продукти **2.66** не були виділені та охарактеризовані [204].

Це спонукало нас спробувати розширити залучення комерційно доступного біс[(пінаколато)бор-іл]метану **2.64** до реакцію боро-Віттіга для отримання 1,2,2-тризаміщених похідних алкенів і зясувати можливість застосування цього підходу в синтезі гетероциклоалкіліденметилборонатів, які б містили екзоциклічний подвійний зв'язок.

Для початку зусилля були спрямовані на синтез серії гетероциклоалкіліденметилборонатів **2.78 – 2.88** (табл. 2.4), для чого була використана дещо змінена процедура, розроблена раніше для альдегідів [202].

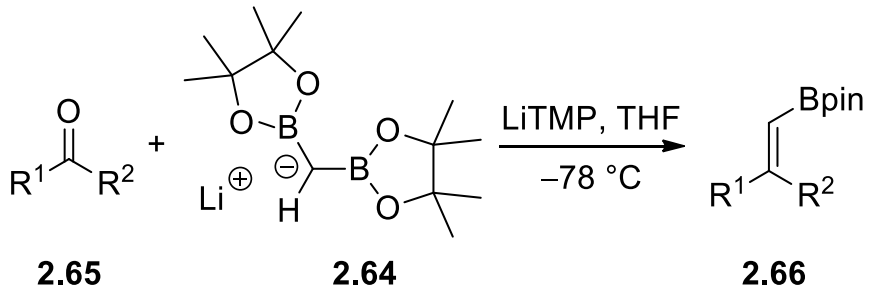
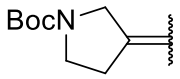
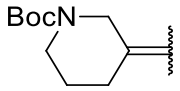
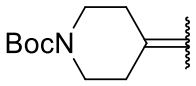
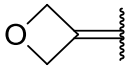
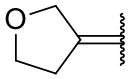
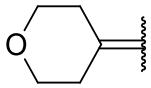
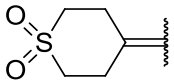
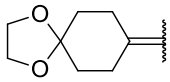
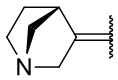


Схема 2.14

Так, до аніону **2.64** (згенерованого дією LiTMP) в ТГФ при –78 °C додавали по краплинам розчин 1.5-3-кратного надлишку кетону, після відігрівання суміші до кімнатної температури її залишили при кімнатній температурі на ніч. Подальша обробка реакційної суміші з наступною очисткою кінцевих продуктів колонковою хроматографією дозволила отримати ряд

гетероциклічних боропінаколатів **2.66** (схема 2.14). За цих умов Boc-захищені ендоциклічні аміни **2.78 – 2.81** були одержані з виходами 48–80%, циклічні етери **2.82 – 2.84** – з виходом 23–65%, а похідні **2.85** та **2.86**, що містять сульфонові та циклічні кетальні фрагменти, синтезовано з виходами 67 % та 79 % відповідно (табл. 2.4).

Entry	R^1 / R^2	Кетон	Продукт	Вихід, % (*E* : *Z*)
1		**2.67**	**2.78**	72
2		**2.68**	**2.79**	48 (50 : 50)
3		**2.69**	**2.80**	50 (0 : 100)
4		**2.70**	**2.81**	80
5		**2.71**	**2.82**	23
6		**2.72**	**2.83**	74 (5 : 95)
7		**2.73**	**2.84**	65
8		**2.74**	**2.85**	67
9		**2.75**	**2.86**	79
10		**2.76**	**2.87**	71
11		**2.77**	**2.88**	0

Таблиця 2.4

Разом з тим, для похідного оксетану **2.89** спостерігався найнижчий вихід (23%), що, очевидно, пов'язано з обмеженою стабільністю відповідного

пінаколату бору **2.82**. Тому вінілоксетан був виділений у вигляді трифторoборату **2.89** (схема 2.15).

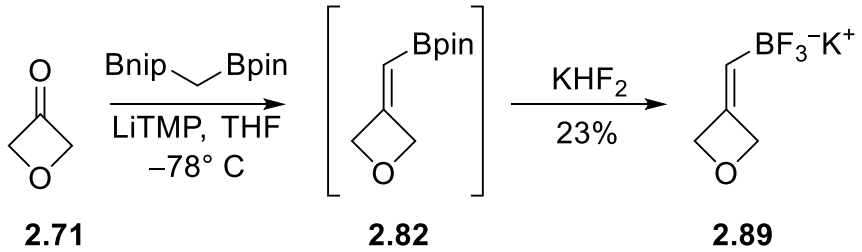


Схема 2.15

Крім того, до реакції боро-Віттіга в аналогічних умовах залучили біциклічні кетони **2.76** і **2.77.** В результаті, боропінаколат **2.87** було отримано з виходом 71%. Однак, синтезувати сполуку **2.88** не вдалося навіть при використанні 10-кратного надлишку депротонованого реагенту, можливо, через значні стеричні перешкоди від метиленового містка в α-положенні до карбонільної групи.

Окремої уваги заслуговує стереохімія реакції боро-Віттіга, яка спостерігалася для несиметричних кетонів **2.68**, **2.69**, **2.72**. Встановлено, що продукти **2.80**, **2.83** утворюються з високою стереоселективністю, тоді як сполука **2.79** утворюється у вигляді суміші *E*- і *Z*-ізомерів у співвідношенні 1:1.

Такий стереохімічний результат може бути пов'язаний з координацією фрагменту боропінаколату з відповідними кисневмісними групами в перехідних станах **2.90** та **2.91** (схема 2.16). У випадку **2.92** така координація неможлива через майже площинну геометрію карбаматного фрагмента, а отже, і віддаленого розташування групи CO_2t-Bu від боропінаколатного фрагмента. Варто зазначити, що подібні перетворення ациклічних субстратів, де стереоселективність індукується фрагментами CH_2NMe_2 або CH_2OMe, були відомі і раніше[199].

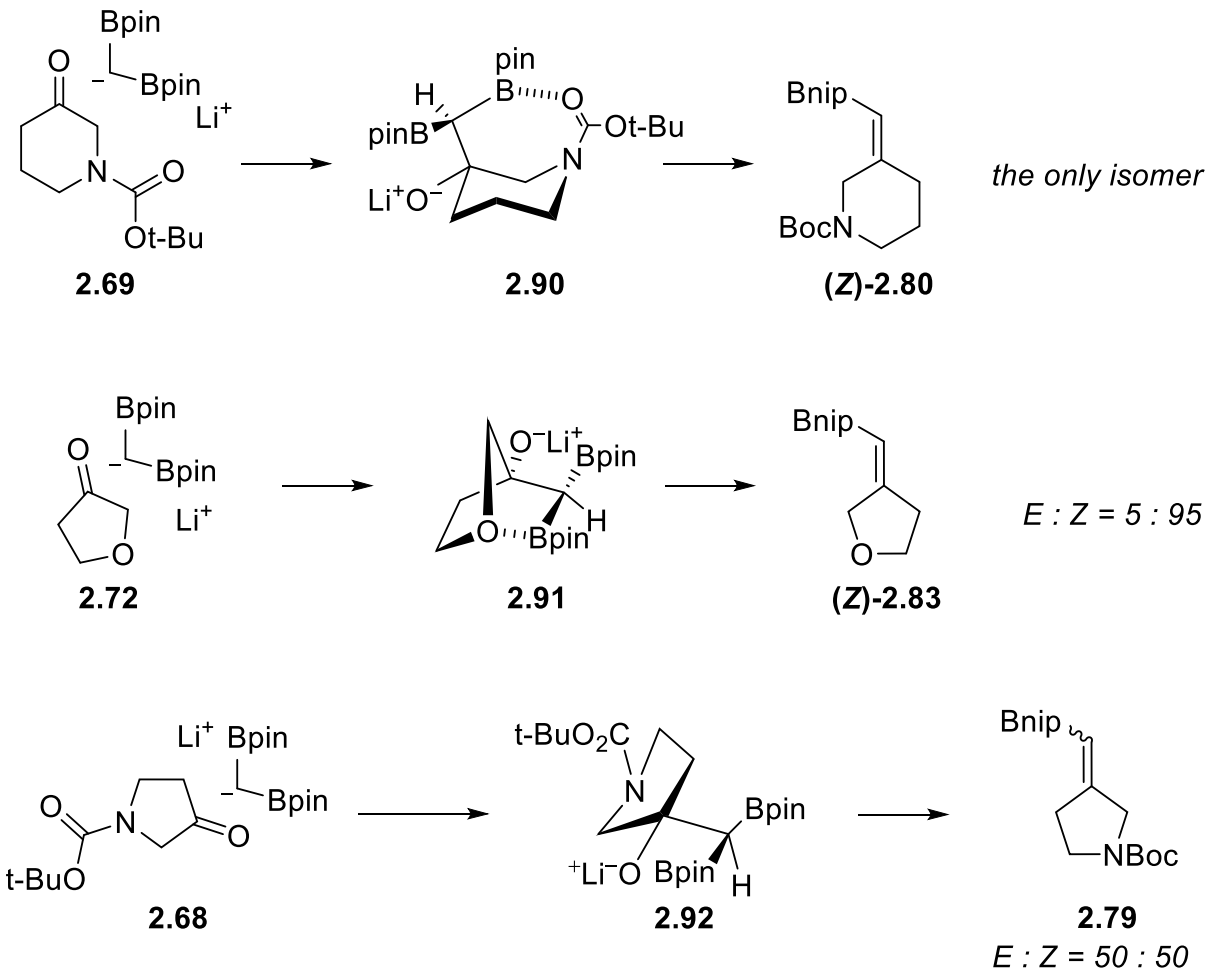


Схема 2.16

Стереоселективність олефінування за допомого реакції боро-Віттіга також дослідили для взаємодії кетонів **2.69** та **2.72** із заміщеним біс[(пінаколато)борил]метаном **2.93**, який синтезували за раніше відомою процедурою [206].

Встановлено, що олефін **2.94** утворюється у вигляді лише одного стереоізомеру в (*E*)-конфігурації, з карбаматним і боропінаколатним фрагментами по одну сторону подвійного зв’язку з виходом 48% (схема 2.17).

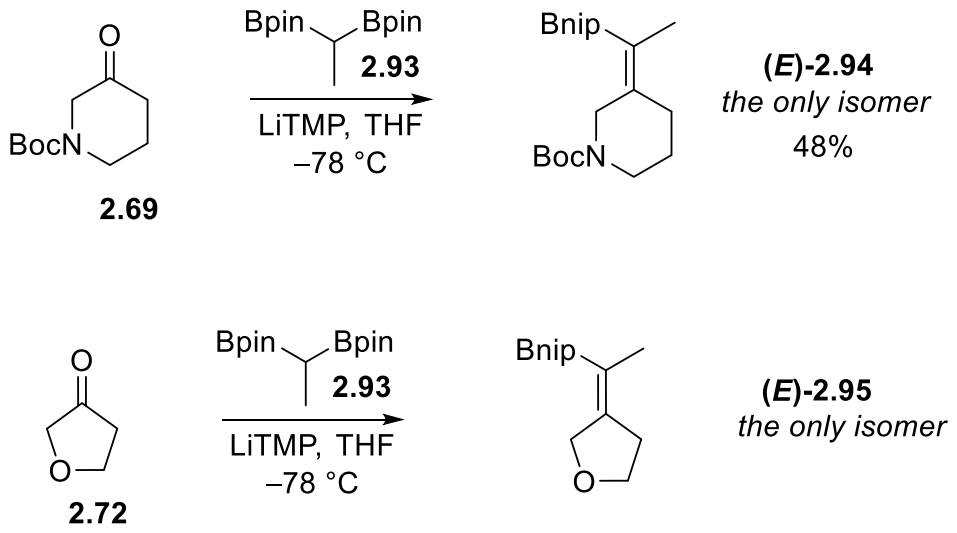


Схема 2.17

Аналогічно, реакція **2.72** з **2.87** також привела до утворення одного ізомеру (*E*)**-2.95**, конфігурація якого була доведена експериментом NOE сирого продукту (~20 мол.% домішок), оскільки очистити його стандартними методами, нажаль, не вдалося.

Подальші перетворення гетероциклоалкіліденметилборонатів, отриманих олефінуванням бор-Віттіга, включали зняття захисту з аміногрупи і подальше відновлення подвійного зв'язку (схема 2.18).

Зокрема, обробка **2.79**, **2.80**, **2.81** HCl давала аміни **2.96**, **2.97**, **2.98** у вигляді гідрохлоридів з виходом 95–97%. В той же час, поетапним гідруванням сполук **2.78 – 2.81** з наступним видаленням захисної групи, вдалося отримати боропінаколати **2.103 – 2.106** з виходом 68–86%.

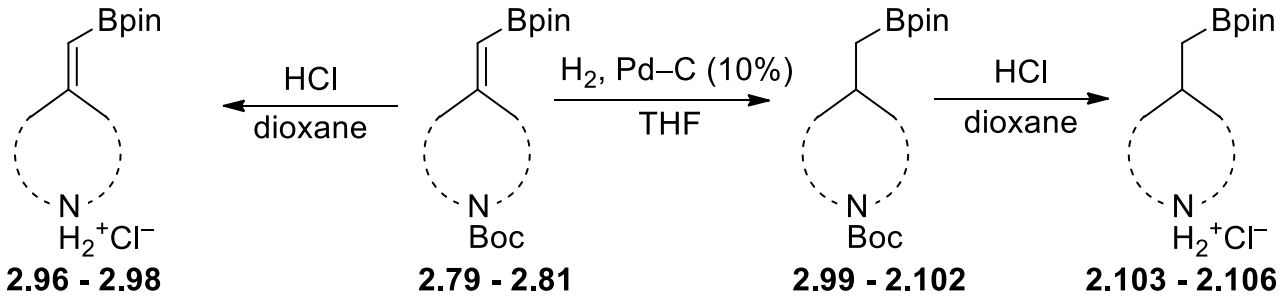


Схема 2.18

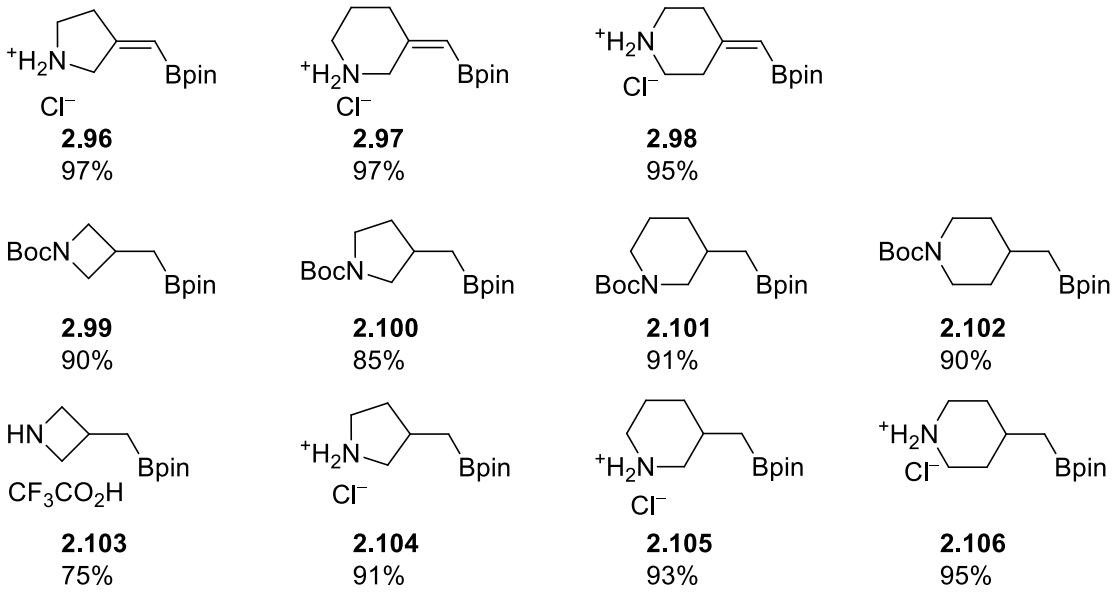


Рисунок 2.4

Таким чином, олефінування за допомогою реакції боро-Віттіга може бути успішно застосоване для отримання sp^3-збагачених гетероциклоалкіліденметилборонатів, що містять екзоциклічний подвійний зв'язок, а також їх повністю насичених похідних, які можна розглядати як перспективні будівельні блоки для органічного синтезу, зокрема, для комбінаторної хімії на основі кросс-каплінгу Сузукі-Міяури.

2.3 Бородекарбоксилювання в синтезі циклопропілборопінаколатів

Зважаючи на цінність похідних боронових кислот як синтетичних інструментів органічної хімії, пошук нових методів конструювання зв’язку C-B невпинно продовжуються. Одним з перспективних напрямів в цій області виглядають дослідження пов’язані з розробкою методів синтезу боропінаколатів з відповідних карбонових кислот. У даній галузі проводяться дуже активні пошуки, і за останні п’ять років було опубліковано низку робіт, присвячених реакції бородекарбоксилювання (тобто заміни групи COOH на боровмісний залишок). Майже всі вони покладалися на використання дорогих металовмісних каталізаторів та/або порівняно менш доступного диборокатехолу (Схема 2.19).[207,208,209]

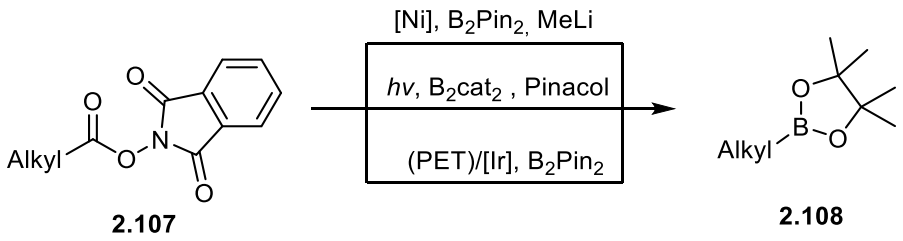


Схема 2.19

Нещодавно також було запропоновано альтернативний метод, що покладався на застосуванні органокаталізу. Спершу як каталізатор використовувався піридин [208], але надалі цей метод був удосконалений використанням *трет*-бутил ізонікотинату (Схема 2.20).[210] Реакція проходить при фотохімічній чи термічній активації і досі була відома лише для ароматичних та алкенільних субстратів.

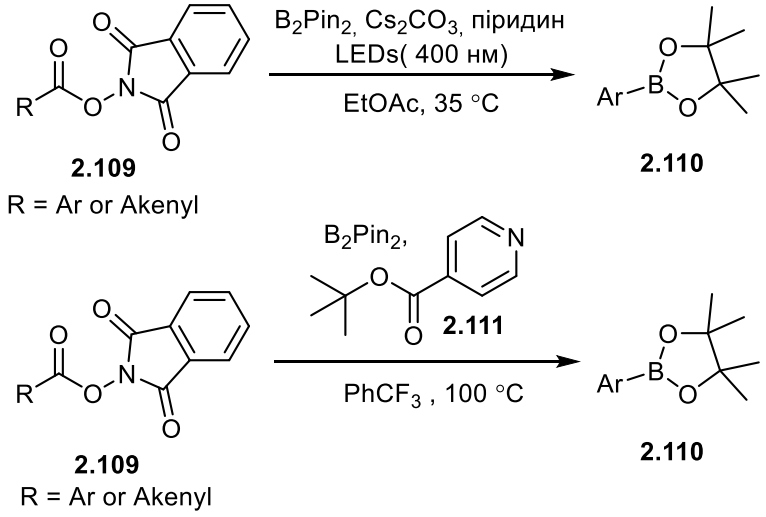


Схема 2.20

На нашу думку, цей підхід є досить перспективним і може стати основою для розробки препаративних методів синтезу біоізостерів вінілборонатів – їх циклопропільних аналогів, які володіють значним синтетичним потенціалом.

На першому етапі роботи з ряду циклопропілкарбонових кислот за стандартними процедурами було синтезовано *N*-гідроксифталімідні естери **2.113a-j**, які без попередньої очистки вводили в реакцію бородекарбоксилювання (Схема 2.23).

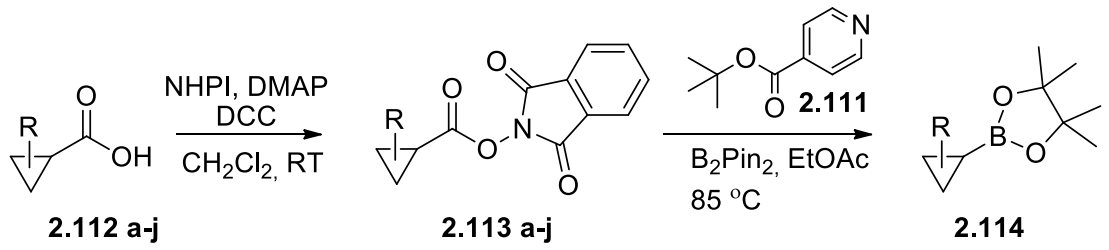


Схема 2.23

Встановлено, що оптимальними умовами бородекарбоксилювання є нагрівання в етилацетаті при температурі 85°C протягом 16 годин. За цих умов спостерігалися найкращі виходи реакції, які практично не змінювалися при масштабуванні. В результаті було отримано сполуки **2.115 – 2.122** (рисунок 2.5).

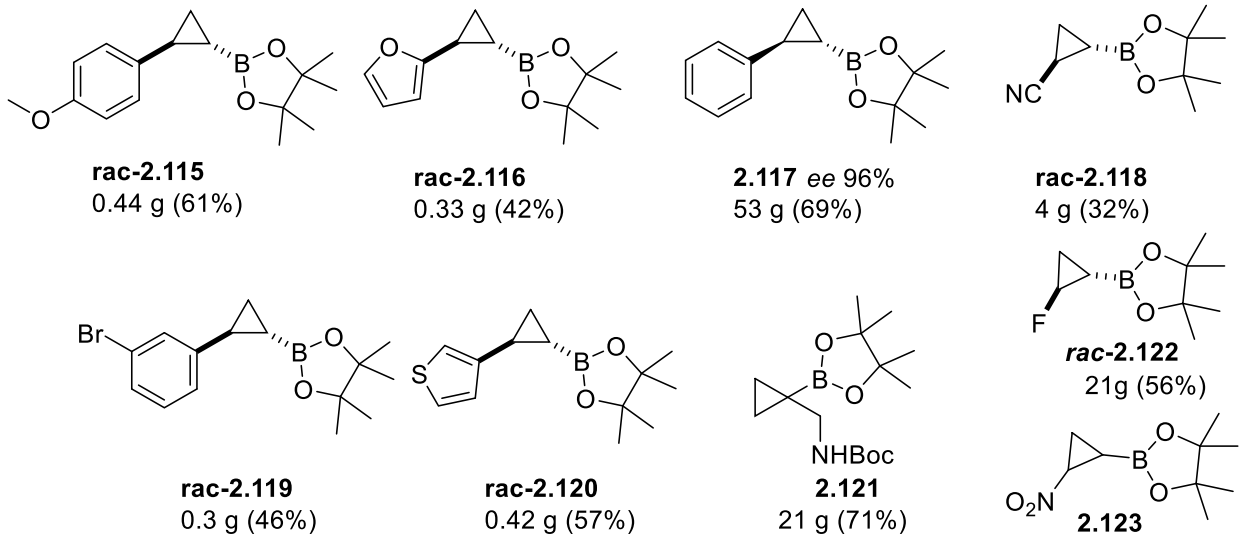


Рисунок 2.5

Виходячи з оптично чистої циклопропанкарбонової кислоти **2.112** було синтезовано борпінаколат **2.117** у вигляді окремого енантіомеру, що сторго встановлено за допомогою хіральної хроматографії. У випадку сполуки **2.119** конверсія декарбоксилювання становила 70%, а також паралельно проходила реакція Міяури заміна брому на боропінаколатний залишок, тому сполуку **2.119** очищали колонковою хроматографією.

Для сполук **2.121** та **2.122** в якості оранокаталізатора використовували етил ізонікотинат. Разом з тим, спроби отримати сполуку **2.123** таким методом виявилися невдалими, що може бути пояснено несумісністю окиснювальних властивостей нітро-замісника з відновним середовищем реакції.

Синтезовані за схемою **2.23** боропінаколати **2.117** та **2.122** були перетворені у відповідні трифторoборати дією фторидом калію в присутності винної кислоти (схема 2.24).

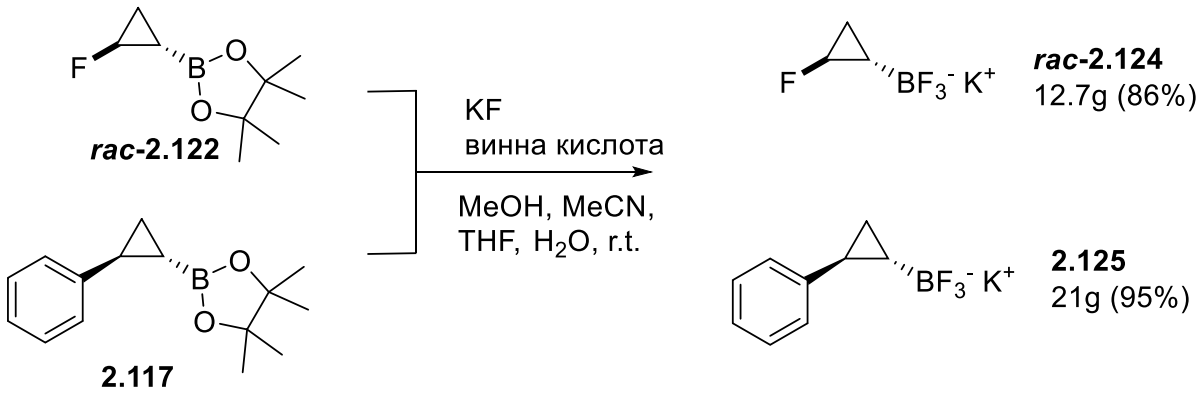


Схема 2.24

Цікаві результати було отримано при бородекарбоксилюванні 2-фторо-циклопропанкарбонових кислот **2.112h, 2.126** та **2.127** (схема 2.26).

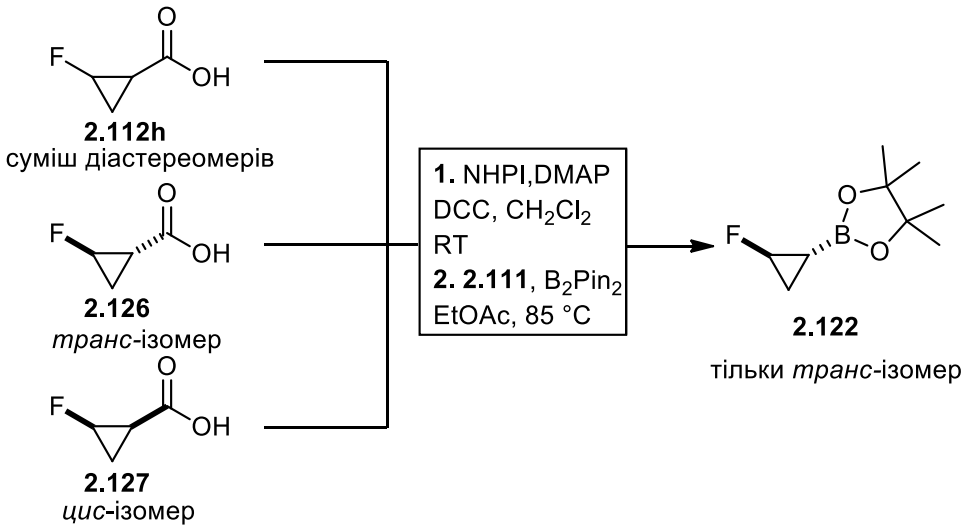


Схема 2.26

Знайдено, що незалежно від стереохімії вихідного субстрату (*цис*-, *транс*- чи суміш стереоізомерів) бородекарбоксилювання приводить до утворення виключно *транс*-ізомеру продукту **2.122** (Схема 2.26).

Варто зазначити, що при бородекарбокилюванні *цис*-2-ціаноциклопропанкарбонової кислоти **2.112d** спостерігалося аналогічне явище. Так, виходяи з *цис*-2-ціаноциклопропанкарбонової кислоти був одержаний виключно транс-пінаколат **2.118** (Схема 2.27)

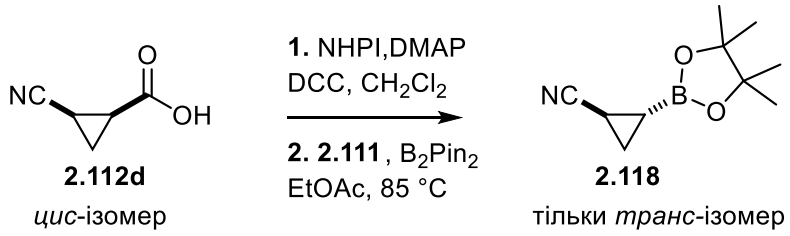


Схема 2.27

Дослідження бородекарбоксилювання на стерично навантажених заміщених циклопропанкарбонових кислотах показали хоршу діастереоселективність для **2.112a, 2.112e** та **2.112b, 2.112f**, а також енантіоселективність для *транс*-2-фенілциклопропанкарбонової кислоти **2.112c**.

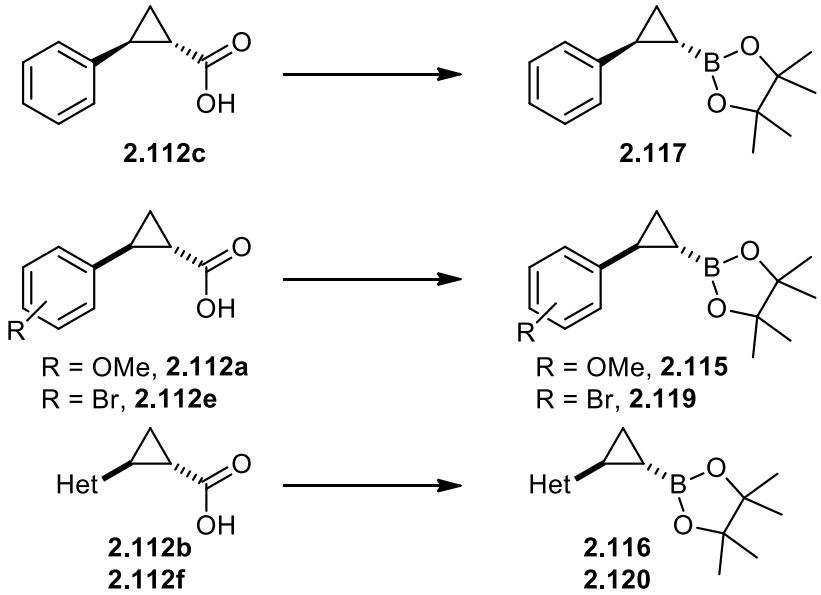


Схема 2.28

Це можна пояснити стеричними факторами, а також низькою енергію інверсії CH-*σ*-радикалу циклопропану, що свідчить про утворення більш термодинамічно стабільного продукту.

Таким чином, на основі реакції бородекарбоксилювання розроблено зручний препаративний метод синтезу циклопропілборопінаколатів з відповідних карбонових кислот, що легко масштабується, а також встановили закономірності стереоселективності стадії бородекарбоксилювання.

РОЗДІЛ.3
ГЕТЕРОЦИКЛІЧНІ ПОХІДНІ ВІНІЛБОРОНАТІВ В СИНТЕЗІ БІЦИКЛІЧНИХ СПОЛУК

3.1 Циклопропанування гетероциклічних вінілборопінаколатів та трифтороборатів

Гетероциклічні боропінаколати та трифтороборати з ендо- та екзоциклічним олефіновим зв'язком є перспективними об'єктами для конструювання на їх основі циклопропанового цикла, результатом якого буде утворення біциклічних похідних боронових кислот.

Для початку умови циклопропанування були вивчені на прикладі субстрату **2.8** (на основі реакції Сіммонса - Сміта) [211]. На жаль, вихід цільового продукту **3.2** не був задовільним, менше 50 %, а головне, потребував очистки за допомогою колонкової хроматографії. До того ж, описані умови даної реакції передбачали використання 8-кратного надлишку розчину диетилцинку, який є досить небезпечним, а також 16-кратного надлишку дийодметану. Крім того, в реакції використовують трифтороцтову кислоту для збільшення активності карбену, внаслідок чого із субстрату видаляється Boc-захисна група. Отже, це спонукало до пошуку альтернативного способу циклопропанування.

Водночас, недавня публікація [212], де автори описали метод циклопропанування діазометаном із застосуванням проточного реактора на прикладі різних стиролборонових естерів у кількості до 2.4 ммоль, привернула нашу увагу. Не зважаючи на певні занепокоєння щодо використання цього небезпечного реагенту, нещодавні процедури безпечного отримання та поводження з розчинами діазоалкану [213,214,215] спонукали нас розглянути цей підхід для циклопропанування субстратів типу **2.8**, **2.9**, **2.28 – 2.33** та **2.44**, **2.45**.

Покзано, що реакція боропінаколату **2.8** з діазометаном у t-BuOMe у присутності $Pd(OAc)_2$ (5% мольних) реалізується ефективно вже при 0ºC і

приводить до утворення цільового продукту **3.2** із виходом 73% масою 58.9 г (схема 3.1, таблиця 3.1).

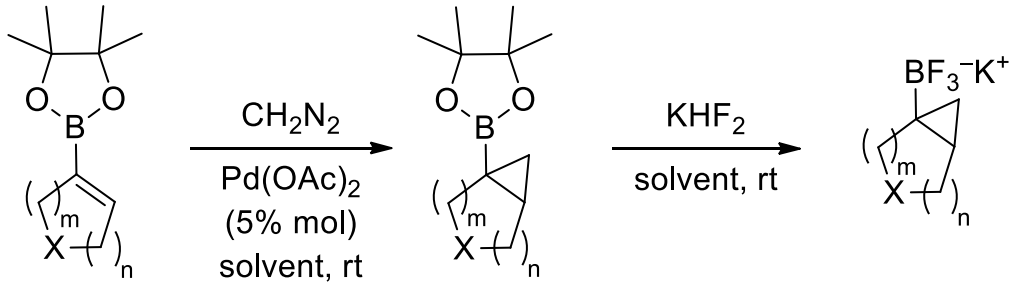


Схема 3.1

#	X	n	m	Вихідна сполука	Вихід	Вихід	Загальний вихід **4**[a]
1	NBoc	1	1	**2.31**	**3.1** (64%)	**3.11** (94%)	11.2 г, 36%
2	NBoc	1	2	**2.8**	**3.2** (73%)	**3.12** (99%)	53.5 г 41%
3	NBoc	2	1	**2.32**	**3.3** (63%)	**3.13** (92%)	35.1 г, 33%
4	O	1	1	**2.28**	**3.4** (51%)	**3.14** (98%)	12.3 г, 20%
5	S	1	1	**2.44**	**3.5** (0)	–	–
6	SO_2	1	1	**2.45**	**3.6** (0)	–	–
7	O	1	2	**2.9**	**3.7** (58%)	**3.15** (96%)	20.5 г, 31%
6	O	2	1	**2.29**	**3.8** (50%)	**3.16** (95%)	26.4 г, 21%
7	NBoc	3	1	**2.33**	**3.9** (40%)	**3.17**(94%)	6.81 г, 20%
8	O	3	1	**2.30**	**3.10** (38%)	**3.18** (95%)	5.48 г, 10%

Таблиця 3.1

Метод також виявився ефективним для отримання інших біциклічних боронатів **3.1**, **3.3**, **3.4** та **3.7** – **3.10** (продукти було отримано з виходами 38–64% та масою 6.87–39.5 г), однак не спрацював у випадку **3.5** та **3.6**.

У випадку **2.28** процедуру необхідно було повторити з неочищеним продуктом, отриманим після першого циклу (тобто для даного субстрату виявилась необхідність використання більшого надлишку діазометану).

Поясненням пасивності **2.44** та **2.45** у реакціях з карбеноїдом у вищезазначених умовах, може бути «отруєння» каталізаторів та ефект

сульфонового замісника. Останнє твердження також частково підкріпляється тим фактом, що для сполуки **2.28** також спостерігається зниження реакційної здатності.

Отримані боронати **3.1** – **3.10** було переведено у відповідні трифтороборати **3.11** – **3.18** (які є більш придатними субстратами для реакцій каплінгу C–C та C–N зв'язків [211,216,217]) за стандартною методикою (вихід склав 94–98%, маси продуктів – до 50 г). [218]

До циклопропанування в присутності ацетату паладію були також залучені вінілборопінаколатів **2.82 – 2.84**, які містять екзоциклічний олефіновий зв'язок. Знайдено, що для оксовмісних гетероциклічних систем реакція відбувається гладко і приводить до утворення спіроциклічних циклопропілборопінаколатів **3.19 – 3.21** (схема 3.2).

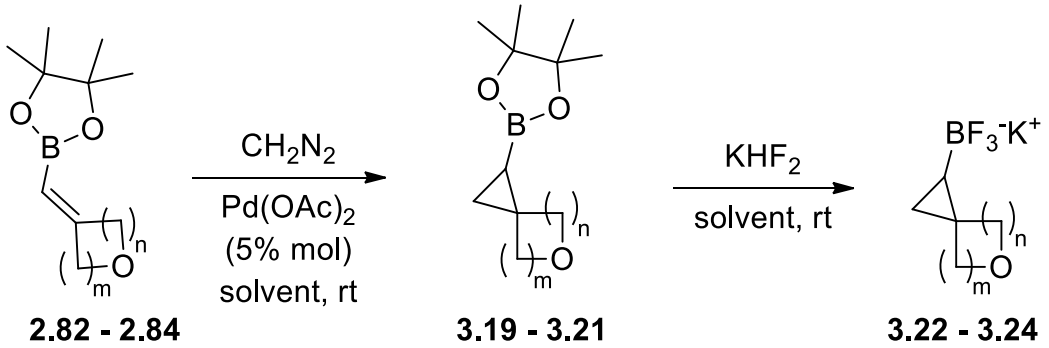


Схема 3.2

#	X	n	m	Вихідна сполука **2.82-2.84**	Продукт **3.19-3.21** (конверіся,%)	Загальний вихід **3.22-3.24**
1	O	1	1	**2.82**	**3.19** (100)	1.2 г, 35%
2	O	1	2	**2.83**	**3.20** (55)	23.4 г, 58%
3	O	2	2	**2.84**	**3.21** (100)	41.2 г, 77%

Таблиця 3.2

Отримані пінаколати **3.19** – **3.21** були конвертовані у оксабіцикло[n.1.0]алкан-1-іл трифторборати **3.22** – **3.24** у кількості до 50 г за один цикл перетворень.

Однак, вінілборопінаколат **2.82** та продукт його циклопропанування виявилися нестійкими при зберіганні, тому циклопропілборопінаколат **3.19** також був переведений у стабільний трифтороборат **3.22** (схема 3.3).

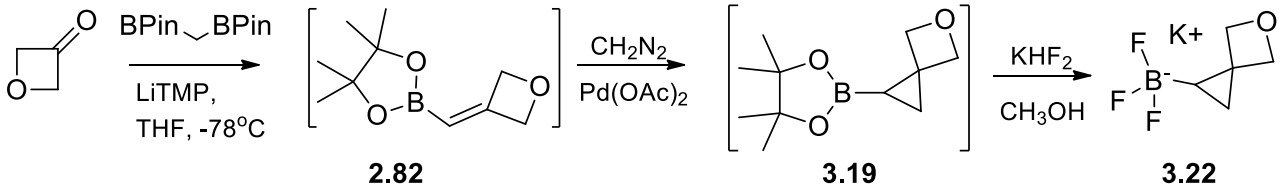


Схема 3.3

Водночас, встановлено, що азотовмісні вінілпінаколати **2.78 – 2.80** є малоактивними в реакції циклопропанування за умови каталізу $Pd(OAc)_2$ та охолодженні до -40°C, а підвищення температури реакції до 0°C для вінілпіролідина **2.79** приводить до утворення продукту циклопропанування **3.25** з конверсією лише в 35% (схема 3.4).

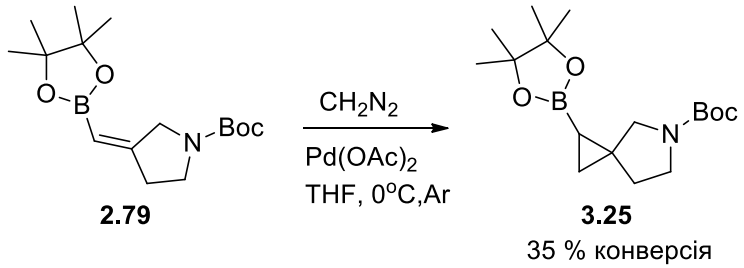


Схема 3.4

Для чотиричленних вінілборопінаколатів **2.78**, **2.80** температурний режим реакції мало впливав на вихід цільового продукту, тому для циклопропанування вінілазетидину **2.78** було задіяно інші умови. Знайдено, що при використанні $Pd_2(dba)_3$ як каталізатора, і при повільному додаванні п'ятикратного надлишку діазометану в THF за даними спектрального моніторингу ^{1}H ЯМР реакційної суміші в цих умовах вдається досягти 30% конверсії в азетидин **3.26** (схема 3.5).

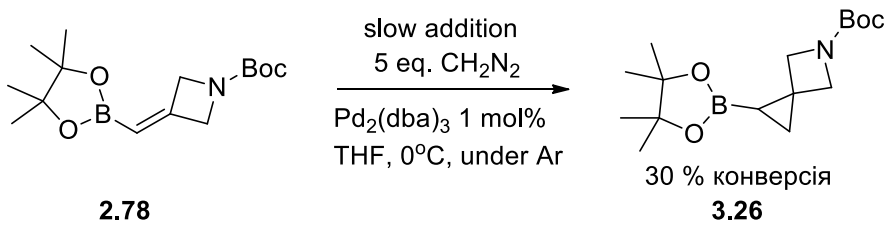


Схема 3.5

Така ж конверсія спостерігалася і для піперидину **2.80**. Так, при використанні розчину діазометану в хлористому метилені при –10°С і з застосуванням каталіза трифлатом міді (II) ступінь конверсії також склала 30% (схема 3.6).

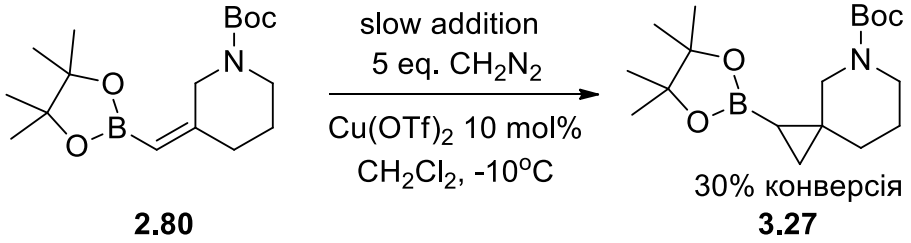


Схема 3.6

Продукти **3.25** – **3.27** одержали в суміші з відповідними вінілборопінаколатами та виділені в індивідуальному вигляді не були.

Загалом, аналізуючи одержані результати привертають до себе увагу субстрати **2.78 – 2.80** та **3.28**, які не піддаються циклопропануванню за класичних м'яких умов (-40°С, MTBE, $Pd(OAc)_2$), всі вони мають у структурі спільний фрагмент, що виділений червоним кольором (схема 3.7).

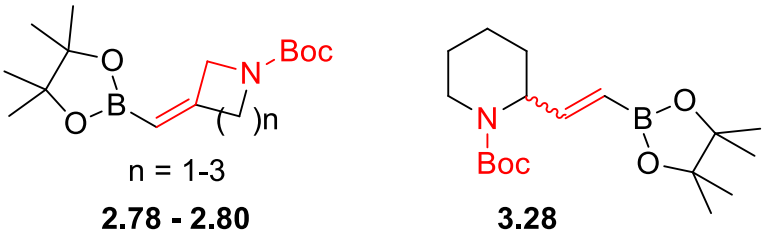


Схема 3.7

Цілком імовірно, що причина низької реакційної здатності азотовмісних вінілборопінаколатів в реакціях метал-каталізованого циклопропанування криється у стеричних перешкодах, спричинених навністю об'ємного трет-бутилкарбаматного фрагменту.

3.2 Гетероциклічні циклопропілборонати в реакції Сузукі-Міяури

Похідні циклопропілборонових кислот є перспективними субстратами для реакції Сузукі – Міяура, оскільки завдяки частково ненасиченій природі тричленного кільця мають проявляти підвищену реакційну здатність у реакції Сузукі – Міяура в порівнянні з іншими алкілбороновими кислотами. Однак,

незважаючи на багато літературних прецедентів [211,217,219-227], корисність похідних циклопропілборонової кислоти та область їх застосування не були продемонстровані достатньою мірою.

Для початку нами були апробовані умови реакції Сузукі – Міяура, які були описані для 1-заміщених похідних 3-азабіцикло[3.1.0]гексану [211] з модельними похідними циклопропілборонової кислоти **3.29, 3.30** і *пара*-метоксифенілгалогенідами **3.31, 3.32** (схема 3.8, табл.3.3)

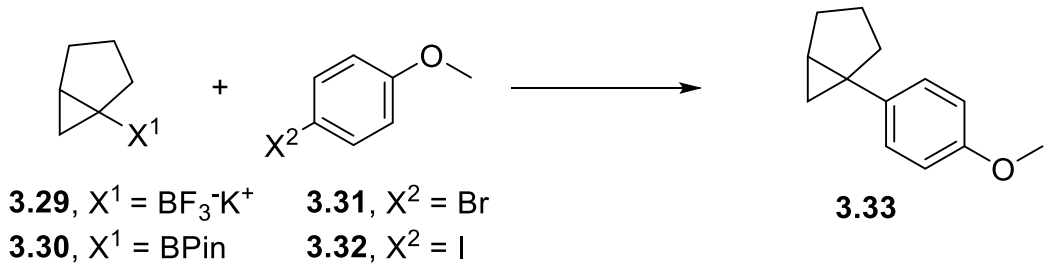


Схема 3.8

Встановлено, що залучення до цієї реакції трифторборату **3.29** дає трохи вищу конверсію в цільовий продукт **3.33** в порівнянні з відповідним пінаколатом (табл. 3.3, записи 1–4), що цілком узгоджується з літературними даними [211].

Водночас, зменшення надлишку арилброміду **2.165** з 2 екв. до 1.1 екв. хоч і дещо погіршило результат реакції, але спростило очищення після синтезу продуктів від вихідних матеріалів.

Варіювання часу перебігу реакції показало, що оптимальні результати досягаються через 14 годин, оскільки при зменшенні часу до 5–7 годин спостерігалося неповне перетворення, тоді як більший час реакції (24 години) не покращував суттєво результат реакції (№№ 5-7).

№	Субстрат	X^2	год.	К, % мол.	основа	розчинник	t, °C	3.31-3.32, екв	конверсія, %
1	**3.29**	Br	14	**K1**, 5%	Cs_2CO_3	Толуен - H_2O (10:1)	100	1.1	82
2	**3.29**	Br	14	**K1**, 5%	Cs_2CO_3	Толуен - H_2O (10:1)	100	2	95

3	**3.30**	Br	14	**K1**, 5%	Cs_2CO_3	толуен–H_2O (10:1)	100	1.1	22
4	**3.30**	Br	14	**K1**, 5%	Cs_2CO_3	толуен–H_2O (10:1)	100	2	44
5	**3.29**	Br	5	**K1**, 5%	Cs_2CO_3	толуен -H_2O (10:1)	100	1.1	73
6	**3.29**	Br	7	**K1**, 5%	Cs_2CO_3	толуен -H_2O (10:1)	100	1.1	75
7	**3.29**	Br	24	**K1**, 5%	Cs_2CO_3	толуен -H_2O (10:1)	100	1.1	84
8	**3.29**	I	14	**K1**, 5%	Cs_2CO_3	толуен -H_2O (10:1)	100	1.1	67
9	**3.30**	I	14	**K1**, 5%	Cs_2CO_3	толуен -H_2O (10:1)	100	1.1	0
10	**3.29**	Br	14	**K1**, 5%	Cs_2CO_3	1,4-діоксан -H_2O (10:1)	100	1.1	88
11	**3.29**	Br	14	**K1**, 5%	Cs_2CO_3	DMF	100	1.1	47
12	**3.29**	Br	14	**K4**, 5%	Cs_2CO_3	1,4-діоксан -H_2O (10:1)	100	1.1	58
13	**3.29**	Br	14	**K3**, 5%	Cs_2CO_3	1,4-діоксан -H_2O (10:1)	100	1.1	74
14	**3.29**	Br	14	**K2**, 5%	Cs_2CO_3	1,4-діоксан -H_2O (10:1)	100	1.1	87
15	**3.29**	Br	14	**K1**, 10%	Cs_2CO_3	1,4-діоксан -H_2O (10:1)	100	1.1	90
16	**3.29**	Br	14	**K1**, 2%	Cs_2CO_3	1,4-діоксан -H_2O (10:1)	100	1.1	81
17	**3.29**	Br	14	**K1**, 5%	Na_2CO_3	1,4-діоксан -H_2O (10:1)	100	1.1	6
18	**3.29**	Br	14	**K1**, 5%	K_3PO_4	1,4-діоксан -H_2O (10:1)	100	1.1	27
19	**3.29**	Br	14	**K1**, 5%	Cs_2CO_3	1,4-діоксан -H_2O (10:1)	80	1.1	77
20	**3.29**	Br	14	**K1**, 5%	Cs_2CO_3	1,4-діоксан -H_2O (10:1)	120	1.1	80

Таблиця 3.3

Варто зазначити, що за стандартних умов (каталізу) трифтороборат **3.29** дає помірний вихід продукту в реакції з арилйодидом **3.32**, тоді як відповідний пінаколат **3.30** взагалі не дає цільової сполуки (№№ 8 і 9). Тому (гет)арилйодиди були виключені з подальшого дослідження.

Окрім того, оскільки багато (гет)арилгалогенідів, що містять полярні групи, мають низьку розчинність в толуолі, була досліджена можливість заміни його більш полярним 1,4-діоксаном і ДМФА. Виявлено, що перша з цих замін спрацювала добре, а спостережуване конверсія навіть трохи покращилося (№№ 10 і 11). Подальші оптимізації, включаючи зміну попереднього каталізатора (№№ 12–14, рисунок 3.1) або його завантаження (№№ 15 і 16), основи (№№ 17 і 18) і температури (№№ 19 і 20), не призвели до збільшення конверсії субстрату (за винятком використання мол.10% прекаталізатора Cataxium Pd G3, що не завжди є доцільним через його вартість).

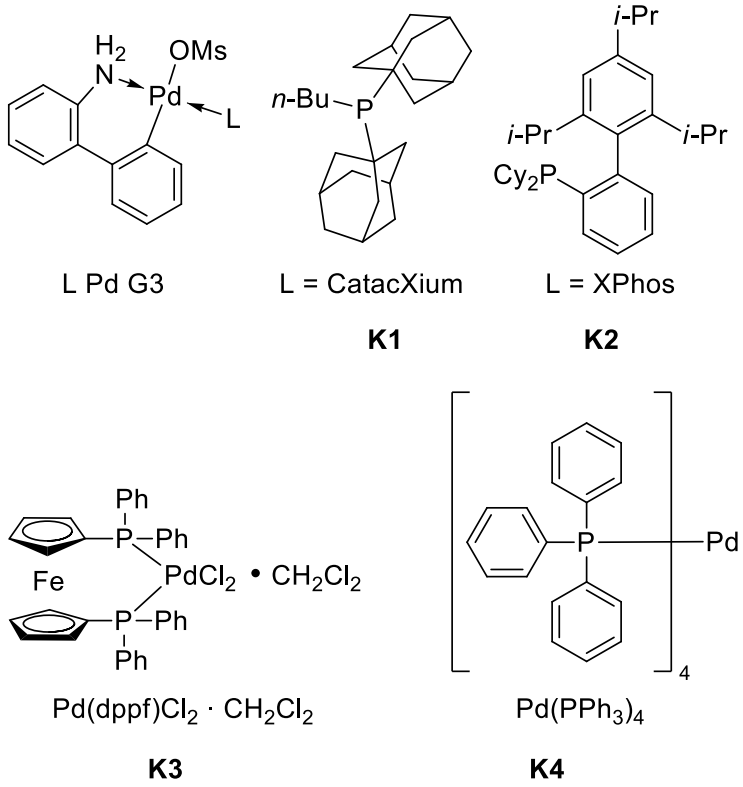


Рисунок 3.1

Оптимізовані умови (трифторборат **3.29** (1 екв.), бромід **3.31** (1,1 екв.), каталізатор Cataxium Pd G3 (5% мол.), Cs_2CO_3 (4 екв.), 1,4-діоксан – H_2O (10:1), 100 °C, 14 год) застосовували для введення в реакцію Сузукі-Міяурі гетероциклічних трифтороборатів **3.12 – 3.16**.

Встановлено, що трифтороборати **3.12** та **3.15** із 1-бром-4-метоксибензолом в оптимальних умовах дають конверсію 96-97%. Так, при взаємодії **3.15** із бромбензолом було виділено в індивідуальному стані продукт

крос-сполучення арилпіперидин **3.36** з виходом 89%, конверсією 100% та в кількості 40 грам.

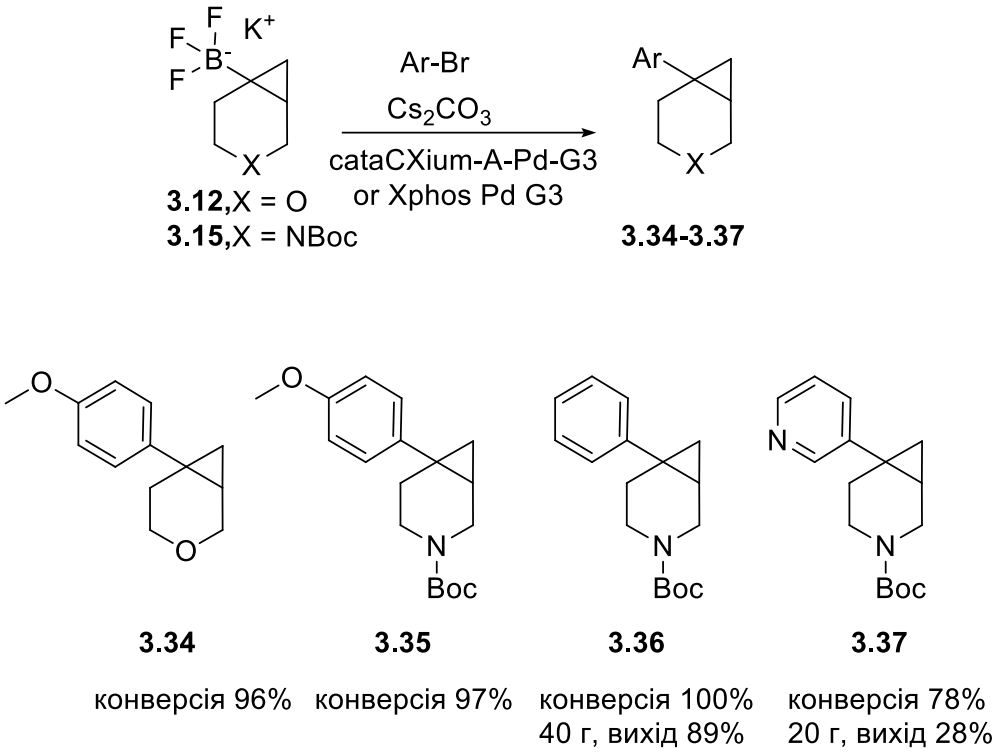


Схема 3.9

Дещо гірша конверсія спостерігалась при заміні бромбензолу на 3-бромопіридин, яка становила в цьому випадку 78%. В результаті циклопропілпіридин **3.37** був виділений з помірним виходом 28% (схема 3.9).

Також в реакцію Сузукі-Міяури було введено біциклічні трифтороборати **3.13**, **3.14** та **3.16**, які містять боровмісне угрупування в β-положенні до гетероатома в гетероциклі.

Знайдено, що взаємодія із 1-бром-4-метоксибензолом в оптимальних умовах приводить до утворення продуктів крос-сполучення **3.38** та **3.39** із конверсією 81-98%, а конверсія трифторборату **3.14** становила 100% (схема 3.10).

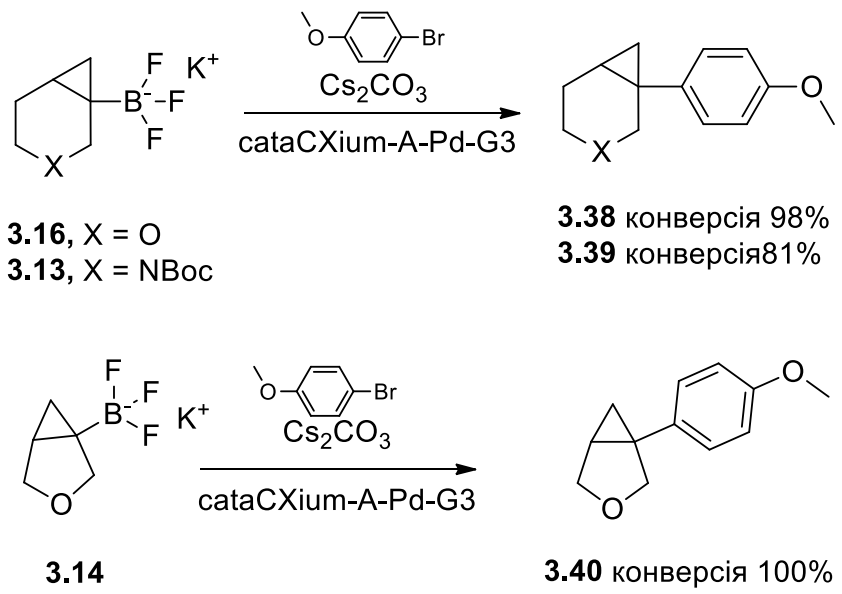


Схема 3.10

З одержаних піперидинів **3.36** та **3.37** видалили «захисну» функцію з атома азоту при взаємоії із HCl в діоксані, що дало змогу отримати відповідні давали гідрохлориди **3.41** з виходом 84% та дигідрохлорид **3.42** з виходом 82% (схема 3.11).

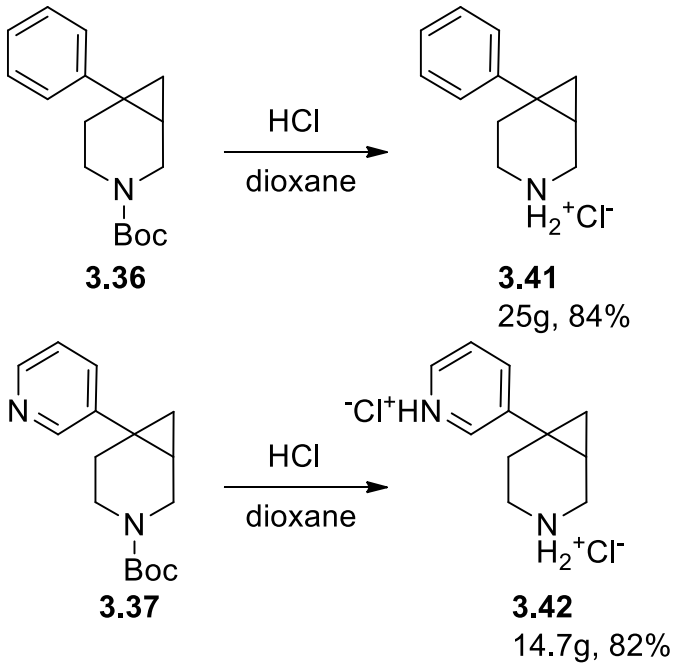


Схема 3.11

Таким чином, біциклічні трифтороборати виявились зручними субстрами для реакцій кросс-сполучення з арилбромідами по типу Сузукі-Міяури, а використання як основи карбонату цезію та 5 мол.% каталізатора

(cataCXium-A-Pd-G3або Xphos Pd G3) дозволяють провести процес з високою конверсією.

РОЗДІЛ 4. ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНА ЧАСТИНА

Спектри ЯМР записували на спектрометрах Varian VXR-300 (^{1}H), Bruker Avance DRX-400 (^{1}H, ^{13}C) та Bruker Avance DRX-500 (^{1}H, ^{13}C) з робочими частотами 299.94, 400 та 500.07 МГц відповідно з використанням тетраметилсилану як внутрішнього стандарту (δ_H = 0.0 м.ч.). Спектри ЯМР ^{19}F (376.5, 470.3 МГц) та ^{31}P (202 МГц) реєструвалися на приладах Varian Gemini-200 та Varian VXR-300. Хімічні зсуви приведені відносно внутрішнього стандарту – фреону $CFCl_3$ (^{19}F, δ_F = 0.0 м.ч.). ІЧ спектри реєстрували на приладі Bruker Vertex 70 FTIR. Елементний аналіз проводили в аналітичній лабораторії Інституту органічної хімії НАНУ. Усі розчинники були підготовлені у відповідності до стандартних процедур.

Загальна процедура для синтезу сполук 2.13, 2.14 2.15. NaH (27.7 г, 60% у мінеральній олії, 0.692 моль) промили гексаном (3×250 мл) в потоці аргону. Далі розбавили Et_2O (700 мл) і до реакційної суміші докапали відповідний алкенол (0.694 моль) при перемішуванні (УВАГА! Спостерігалося інтенсивне виділення газу та загущення реакційної суміші). Після цього реакційнй суміш гріли при 30°C протягом 1 години і далі 2,3-дибромпропен (124.7 g, 0.624 моль) докапали при кімнатній температурі. Реакційну суміш кип'ятили ніч (проходження реакції контролювали за допомогою ^{1}H ЯМР спектроскопії), після охолодження оборежно докапали H_2O (400 мл). Органічний шар відділили, сушили (Na_2SO_4), фільтрували і випаровували при зниженому тиску.

3-(Алілокси)-2-бромопроп-1-ен 2.13. Вихід коричневої рідини 35.3 г (76%) із алілового спирту (15.2 г, 0.262 моль). ^{1}H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$): δ = 5.99–5.86 (м, 2H), 5.63 (с, 1H), 5.32 (дт, *J* = 17.2, 1.9 Hz, 1H), 5.23 (дт, *J* = 10.9, 1.9 Гц, 1H), 4.11 (d, *J* = 1.9 Гц, 2H), 4.05 (дт, *J* = 5.5, 1.9 Гц, 2H) м.ч. Інші спектральні та фізичні дані відповідні до літературних.[230]

4-((2-Бромоаліл)окси)бут-1-ен 2.14. Вихід коричневої рідини 79.5 г (60%) із бут-3-ен-1-ол (50.0 г, 0.624 моль). ^{1}H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$): δ = 5.92 (с, 1H),

5.90–5.78 (м, 1H), 5.61 (с, 1H), 5.12 (д, *J* = 17.3 Гц, 1H), 5.07 (д, *J* = 10.3 Гц, 1H), 4.11 (с, 2H), 3.54 (т, *J* = 6.7 Гц, 2H), 2.38 (кв, *J* = 6.7 Гц, 2H) м.ч. ^{13}C ЯМР (126 МГц, $CDCl_3$): δ = 134.9, 129.6, 117.3, 116.6, 74.9, 69.8, 34.1 м.ч. HRMS: Обчислено для $C_7H_{11}BrONa$ $[M+Na]^+$ 212.9891. Знайдено: 212.9894

5-((2-Бромоаліл)окси)пент-1-не 2.15. Вихід коричневої рідини 75.8 г (80%) із пент-а-ен-1-ол (39.7 г, 0.462 моль). ^{1}H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$): δ = 5.90 (кв, *J* = 1.7 Гц, 1H), 5.87–5.75 (м, 1H), 5.60 (д, *J* = 1.7 Гц, 1H), 5.03 (дкв, *J* = 17.1, 1.7 Гц, 1H), 4.97 (дд, *J* = 10.4, 1.7 Hz, 1H), 4.07 (с, 2H), 3.48 (т, *J* = 6.7 Гц, 2H), 2.15 (кв, *J* = 6.7 Гц, 2H), 1.70 (квінт, *J* = 6.7 Гц, 2H) м.ч. ^{13}C ЯМР (126 МГц, $CDCl_3$): δ = 138.1, 129.9, 117.2, 114.9, 74.9, 69.8, 30.2, 28.8 м.ч. HRMS: Обчислено для $C_8H_{13}BrONa$ $[M+Na]^+$ 227.0047. Знайдено: 227.0041.

Загальна процедура синтезу боронатів 2.16 – 2.18 та 2.25 – 2.27 з дієнів 2.13 – 2.15 та 2.22 – 2.24. До розчину відповідного дієну (82.0 ммоль) в Et_2O (200 мл) додавали по краплях розчин *t*-BuLi (104 мл, 1.7 М у пентані, 0.177 моль) при –78°C. Реакційну суміш перемішували при –78°C протягом 1 год., а потім по краплях додавали 2-ізопропокси-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан (31.2 г, 0.167 моль) при тій же температурі. Реакційній суміші давали нагрітися до кімнатної температури і потім перемішували протягом 1.5 години. Після того по краплях додавали 4 М водний HCl до pH = 6–7, потім додавали H_2O (300 мл). Утворений осад відфільтровували та промивали Et_2O (100 мл). Органічну фазу відокремлюють від фільтрату, сушать над Na_2SO_4 і випарюють у вакуумі.

2-(3-(Алілокси)проп-1-ен-2-іл)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан 2.16. Вихід 78.1 г (48%, за дві стадії) з алілового спирту (42.1 г, 0.726 моль). Жовта рідина; ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$): δ = 6.00–5.82 (м, 3H), 5.28 (д, *J* = 17.3 Гц, 1H), 5.15 (д, *J* = 10.3 Гц, 1H), 4.09 (с, 2H), 4.00 (д, *J* = 5.6 Гц, 2H), 1.25 (с, 12H) м.ч. Інші спектральні та фізичні дані відповідали літературі. [193]

2-(3-(Бут-3-ен-1-ілокси)проп-1-ен-2-іл)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан 2.17. Вихід 236 г (73%) з сполуки **2.39** (149 г, 1.36 моль). Жовта рідина. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$): δ = 5.97–5.73 (м, 3H), 5.06 (д, *J* = 17.2 Гц, 1H), 4.99 (д, *J* = 10.2 Гц, 1H), 4.09–4.04 (м, 2H), 3.46 (кварт, *J* = 6.7 Гц, 2H), 2.33 (кварт, *J* = 6.7 Гц, 2H), 1.24 (с, 12H) м.ч. Інші спектральні та фізичні дані відповідали літературі.[193]

4,4,5,5-Тетраметил-2-(3-(пент-4-ен-1-ілокси)проп-1-ен-2-іл)-1,3,2-діоксаборолан 2.18. Продукт очищали флеш-хроматографією (гексан – EtOAc (10:1) як елюент). Вихід 63.7 г (60%) з сполуки **2.41** (52.2 г, 0.421 моль). Жовта рідина; ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$): δ = 5.88 (с, 2H), 5.80 (ддт, *J* = 17.0, 10.2, 6.9 Гц, 1H), 4.99 (дт, *J* = 17.0, 2.1 Гц, 1H), 4.92 (дд, *J* = 10.2, 2.1 Гц, 1H), 4.04 (с, 2H), 3.43 (т, *J* = 6.9 Гц, 2H), 2.11 (кварт, *J* = 6.9 Гц, 2H), 1.66 (кварт квінт, *J* = 6.9 Гц, 2H), 1.24 (с, 12H) м.ч.; ^{13}C{^{1}H} ЯМР (126 МГц, $CDCl_3$): δ = 138.5, 129.1, 114.5, 83.5, 72.3, 69.8, 30.4, 29.0, 24.8, 24.3 (с) м.ч.; HRMS (ESI) *m*/*z* Обчислено для $C_{14}H_{26}BO_3$ $[M+H]^+$ 253.1975; Знайдено: 253.1975.

Загальна процедура синтезу сполук 2.22, 2.23 та 2.24.

До розчину відповідного аміну (0.350 mol) в ТГФ (700 мл) докапували 2,3-дибромпропен (63.0 грам, 0.315 моль) і реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 2 годин. Після цього триетиламін (88 мл, 0.630 моль) та Boc_2O (75.5 грам, 0.345 моль) додали до реакційної суміші і перемішували цілу ніч при кімнатній температурі. Органічний розчинник випаровували у вакуумі, далі одержаний сухий залишок розчиняли в EtOAc (700 мл), органічний шар промивали 1M водним розчином KH_2PO_4 (500 мл), водою (500 мл) та водним розчином NaCl (500 мл). Органічний шар сушили (Na_2SO_4), фільтрували, і випаровували при зниженому тиску.

Трет-бутил аліл(2-бромоаліл)карбамат 2.22. Вихід безбарвної рідини 42.5 г (44%) із аліламіну (20.0 грам, 0.350 моль). Сполука існує у вигляді суміші ротомерів. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$): δ = 5.84–5.61 (м, 2H), 5.56 (с, 1H), 5.22–

5.02 (м, 2H), 4.07 (с, 1H), 4.01 (с, 1H), 3.89 (с, 1H), 3.82 (с, 1H), 1.53 (с, 2H) та 1.46 (с, 7H) м.ч. HRMS: Обчислено для $C_{11}H_{18}BrNO_2Na$ $[M+Na]^+$ 298.0418. Знайдено: 298.0414. Інші спектральні та фізичні дані відповідні до літературних.[230]

Трет-бутил (2-бромоаліл)(бут-3-ен-1-іл)карбамат 2.23. Вихід червоної рідини 18.2 г (48%) із гомоаліламіну (9.28 грам, 0.131 моль). Сполука існує у вигляді суміші ротомерів. ^{1}H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$): δ = 5.86–5.74 (м, 1H), 5.71 (д, *J* = 11.0 Гц, 1H), 5.56 (с, 1H), 5.08 (д, *J* = 18.2 Гц, 1H), 5.04 (д, *J* = 11.0Гц, 1H), 4.09 і 4.02 (с, 2H), 3.32 і 3.27 (т, *J* = 7.8Гц, 2H), 2.30 (т, *J* = 7.8 Гц, 2H), 1.48 і 1.46 (с, 9H) м.ч. ^{13}C ЯМР (126 МГц, $CDCl_3$): δ = 155.3 і 155.0, 135.2, 129.9 і 129.7, 117.0 і 116.7, 116.3, 80.1, 55.0 і 54.5, 46.5 і 46.4, 33.0 і 32.5, 28.3 м.ч. HRMS: Обчислено для $C_{12}H_{20}BrNO_2Na$ $[M+Na]^+$ 312.0575; Знайдено: 312.0570.

Трет-бутил (2-бромоаліл)(пент-4-єн-1-іл)карбамат 2.24. Продукт очищали колонковою хроматографією на силікагелі (гексан-етилацетат 12:1). Вихід жовтої рідини 21.3 г (52%) із пент-4-єн-1-аміну (11.4 грам, 0.135 моль). Сполука існує у вигляді суміші ротомерів. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$): δ = 5.77 (ддт, *J* = 17.2, 10.3, 6.6 Гц, 1H), 5.70–5.60 (м, 1H), 5.52 (с, 1H), 5.00 (д, *J* = 17.2 Гц, 2H), 4.95 (д, *J* = 10.6 Гц, 1H), 4.05 і 3.98 (с, 2H), 3.21 (дд, *J* = 17.2, 7.5 Гц, 2H), 2.02 (кв, *J* = 7.5 Гц, 2H), 1.60 (м, *J* = 7.5 Гц, 2H), 1.43 (с, 9H) м.ч. ^{13}C ЯМР (101 МГц, $CDCl_3$): δ = 155.4 і 155.0, 137.8, 129.9, 116.9 і 116.3, 115.0, 80.0, 54.8 і 54.3, 46.4, 31.0, 28.3, 27.4 і 27.2 м.ч. HRMS: Обчислено для $C_{13}H_{22}BrNO_2Na$ $[M+Na]^+$ 326.0732. Знайдено: 326.0729.

Трет-бутилаліл(2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)аліл)-карбамат 2.25. [193] Продукт очищали флеш-хроматографією (гексан – EtOAc (20:1) як елюент). Вихід 103 г (82%) з сполуки **2.34** (74.4 г, 0.381 моль). Жовта рідина; сполука існує як суміш ротамерів; ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$): δ = 5.87 (с, 1H), 5.77 (с, 1H), 5.63 (с, 1H), 5.09 (д, *J* = 12.7 Гц, 2H), 3.96 і 3.95 (с, 2H), 3.84 і 3.75 (с, 2H), 1.44 (с, 9H), 1.26 (с, 12H) м.ч. ^{13}C{^{1}H} ЯМР (126 МГц, $CDCl_3$): δ =

155.7 і 155.4, 148.5, 134.1 і 133.8, 128.7 і 128.4, 116.2 і 115.7, 83.5 і 83.2, 79.6 і 79.2, 49.5 і 48.8, 28.3, 24.7, 24.6 (с) м.ч. HRMS (ESI) *m/z* Обчислено для $C_{17}H_{31}BNO_4$ $[M+H]^+$ 324.2346; Знайдено: 324.2347.

Трет-бутилбут-3-ен-1-іл(2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)аліл)карбамат 2.26. Продукт очищали флеш-хроматографією (гексан – EtOAc (18:1) як елюент). Вихід 54.3 г (86%) з сполуки **2.35** (39.1 г, 0.187 моль). Жовта рідина; сполука існує як суміш ротамерів; ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$): δ = 5.87 (д, *J* = 2.8 Гц, 1H), 5.83–5.66 (m, 1H), 5.61 (с, 1H), 5.05(д, *J* = 18.0Гц, 1H), 5.00 (д, *J* = 10.7 Гц, 1H), 3.96 і 3.90 (с, 2H), 3.26 і 3.19 (т, *J* = 7.4 Гц, 2H), 2.26 (кварт, *J* = 7.4Гц, 2H), 1.46 і 1.44 і 1.41 (м, 9H), 1.26 (с, 12H) м.ч.; $^{13}C\{^1H\}$ ЯМР (126 МГц, $CDCl_3$): δ = 155.7 і 155.5, 135.7, 128.5 і 128.3, 116.3, 83.5, 79.1, 50.4 і 50.1, 46.6 і 46.5, 33.2 і 32.6, 28.4, 24.8, 24.6 (с) м.ч.; MS (EI): *m/z* = 237 $[M–C_4H_8–CO_2]^+$; HRMS (ESI) *m/z* Обчислено для $C_{18}H_{33}BNO_4$ $[M+H]^+$ 338.2503; Знайдено: 338.2506.

Трет-бутилпент-4-ен-1-іл(2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)аліл)карбамат 2.27. Продукт очищали флеш-хроматографією (гексан – EtOAc (6:1) як елюент). Вихід 57.6 г (77%) з сполуки **2.40** (47.5 г, 0.213 моль). Жовта рідина. Сполука існує як суміш ротамерів; ^{1}H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$): δ = 5.87 (д, *J* = 3.0 Гц, 1H), 5.81 (дкварт, *J* = 16.9, 7.4 Гц, 1H), 5.61 (с, 1H), 5.02 (д, *J* = 16.9 Гц, 1H), 4.95 (д, *J* = 10.2 Гц, 1H), 3.96 і 3.90 (с, 2H), 3.20 і 3.13 (т, 7.4 Гц, 2H), 2.03 (кварт, *J* = 7.4 Гц, 2H), 1.61 (кварт квінт, *J* = 7.4 Гц, 2H), 1.47 і 1.42 (с, 9H), 1.27 (с, 12H) м.ч.; $^{13}C\{^1H\}$ ЯМР (126 МГц, $CDCl_3$): δ = 155.8, 138.2, 128.4 і 128.2, 114.6, 83.5, 79.0, 50.2 і 49.9, 46.5, 31.1, 28.4, 27.7 і 27.3, 24.8, 24.0 (с) м.ч.; HRMS (ESI) *m/z* Обчислено для $C_{19}H_{35}BNO_4$ $[M+H]^+$ 352.2659; Знайдено: 352.2669; *m/z* Обчислено для $C_{19}H_{34}BNO_4Na$ $[M+Na]^+$ 374.2478; Знайдено: 374.2482.

Загальна процедура великомасштабного синтезу боронатів 2.28, 2.29 та 2.31, 2.32. Розчин відповіного ациклічного боронату (1.00 моль) у CH_2Cl_2 (3 л)

кип'ятили зі зворотним холодильником у потоці аргону протягом 1 години, потім охолоджували до кімнатної температури та обережно додавали каталізатор Граббса 2-го покоління (41.1 г, 0.05 моль). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі (контролювали за допомогою ^{1}H ЯМР-спектрів). Після завершення реакції суміш фільтрували через SiO_2 (500 г), осад промивали EtOAc (1 л) і об'єднані фільтрати випарювали у вакуумі.

2-(2,5-Дигідрофуран-3-іл)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан 2.28.[193] Продукт очищали флеш-хроматографією (елюенти гексани – EtOAc (10:1)). Вихід 82.2 г (85%) з сполуки **2.16** (110 г, 0.493 моль). Жовте масло; ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$): δ = 6.52 (т, *J* = 2.6 Гц, 1H), 4.77–4.69 (м, 2H), 4.69–4.61 (м, 2H), 1.25 (с, 12H) м.ч. ^{13}C{^{1}H} ЯМР (126 МГц, $CDCl_3$): δ = 141.1, 83.5, 78.0, 76.4, 24.7, 24.5 (с) м.ч.; MS (EI): *m/z* = 196 $[M]^+$; HRMS (ESI) *m/z* Обчислено для $C_{10}H_{18}BO_3$ $[M+H]^+$ 197.1349; Знайдено: 197.1343.

2-(5,6-Дигідро-2H-піран-3-іл)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан 2.29.[193] Продукт очищали флеш-хроматографією (гексан – EtOAc (8:1) як елюент). Вихід 188 г (81%) з сполуки **2.17** (263 г, 1.10 моль). Коричневі кристали; т. пл. 115–117°C; ^{1}H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$): δ = 6.77–6.65 (м, 1H), 3.87–3.82 (м, 2H), 3.82–3.78 (м, 2H), 1.28 (с, 12H) м.ч. ^{13}C{^{1}H} ЯМР (126 МГц, $CDCl_3$): δ = 137.2, 84.5, 57.4, 56.9, 24.7, 24.6 м.ч.; MS (EI): *m/z* = 180 $[M–CO_2]^+$; HRMS (ESI) *m/z* Обчислено для $C_{11}H_{20}BO_3$ $[M+H]^+$ 211.1506; Знайдено: 211.1500.

Трет-бутил 3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)-2,5-дигідро-1H-пірол-1-карбоксилат 2.31.[193] Продукт очищали флеш-хроматографією (гексан – EtOAc (5:1) як елюент). Вихід 74.8 г (85%) з сполуки **2.25** (96.4 г, 0.298 моль). Жовте масло. Сполука існує як суміш ротамерів; ^{1}H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$): δ = 6.46 і 6.41 (с, 1H), 4.31–4.02 (м, 4H), 1.45 (с, 9H), 1.26 (с, 12H) м.ч. ^{13}C{^{1}H} ЯМР (126 МГц, $CDCl_3$): δ = 153.6, 141.6 і 141.1, 130.0 і 123.3, 83.9,

79.6 і 78.9, 55.6 і 55.3, 54.9 і 54.8, 28.6, 25.0 м.ч.; MS (EI): *m/z* = 239 $[M–C_4H_8]^+$; HRMS (ESI) *m/z* Обчислено для $C_{15}H_{26}BNO_4Na$ $[M+Na]^+$ 318.1852; Знайдено: 318.1848.

Трет-бутилбут-3-ен-1-іл(2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)аліл)карбамат 2.32. Продукт очищали флеш-хроматографією (гексан – EtOAc (5:1) як елюент). Вихід 61.3 г (72%) з сполуки **2.26** (92.8 г, 0.276 моль). Безбарвні кристали, т.пл. 104–106°C; сполука існує як суміш ротамерів; ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$): δ = 6.61 (с, 1H), 3.96 (с, 2H), 3.44 (т, *J* = 5.8 Гц, 2H), 2.17 (с, 2H), 1.45 (с, 9H), 1.23 (с, 12H) м.ч.; $^{13}C\{^1H\}$ ЯМР (101 МГц, $CDCl_3$): δ = 154.9, 140.5 і 139.8, 127.8 і 127.1, 83.3, 79.3, 44.5, 40.1 і 39.0, 28.5, 26.4, 24.7 м.ч.; MS (EI): *m/z* = 252 $[M–C_4H_8]^+$; HRMS (ESI) *m/z* Обчислено для $C_{16}H_{28}BNO_4Na$ $[M+H]^+$ 332.2009; Знайдено: 332.2005.

Загальна процедура великомасштабного синтезу боронатів 2.30 і 2.33. Розчин сполуки **2.18** або **2.27** (0.238 моль) у толуолі (715 мл) кип'ятили із зворотним холодильником у потоці аргону протягом 1 год, потім охолоджували до кімнатної температури та обережно додавали каталізатор Граббса 2-го покоління (9.78 г, 11.9 ммоль). Реакційну суміш кип'ятили зі зворотним холодильником протягом ночі (контролювали за допомогою 1H ЯМР-спектрів). Після завершення реакції суміш фільтрували через SiO_2 (200 г), осад промивали EtOAc (250 л) і об'єднані фільтрати випарювали у вакуумі.

4,4,5,5-Тетраметил-2-(2,5,6,7-тетрагідрооксепін-3-іл)-1,3,2-діоксабо-ролан 2.30. Продукт очищали флеш-хроматографією (гексан – EtOAc (11:1) як елюент). Вихід 32.0 г (60%) з сполуки **2.18** (60.0 г, 0.238 моль). Безбарвна рідина; ^{1}H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$): δ = 6.80–6.68 (м, 1H), 4.27 (с, 2H), 3.83 (тд, *J* = 5.7, 2.4 Гц, 2H), 2.46–2.33 (м, 2H), 1.80 (тд, *J* = 5.7, 2.4 Гц, 2H), 1.22 (с, 12H) м.ч. $^{13}C\{^1H\}$ ЯМР (126 МГц, $CDCl_3$): δ = 148.2, 83.3, 72.6, 69.4, 29.0, 28.6, 24.7, 24.5 м.ч.; MS (EI): *m/z* = 224 $[M]^+$; HRMS (ESI) *m/z* Обчислено для $C_{12}H_{22}BO_3$ $[M+H]^+$ 225.1662; Знайдено: 225.1662.

Трет-бутил-6-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)-2,3,4,7-тетрагідро-1Н-азепін-1-карбоксилат 2.33. Продукт очищали флеш-хроматографією (гексан – EtOAc (4:1) як елюент). Вихід 11.3 г (72%) з сполуки **2.27** (17.0 г, 48.6 ммоль). Коричневе масло; ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$): δ = 6.60 (с, 1H), 3.95 (с, 2H), 3.51 (с, 2H), 2.27 (кварт, *J* = 6.0 Гц, 2H), 1.78 (кварт, *J* = 6.0 Гц, 2H), 1.40 (с, 9H), 1.23 (с, 12H) м.ч. ^{13}C{^{1}H} ЯМР (101 МГц, $CDCl_3$): δ = 155.7, 147.6, 83.3, 78.9, 47.6, 45.7, 28.9, 28.4, 25.8, 24.8, 24.7 м.ч.; MS (EI): *m/z* = 267 $[M–C_4H_8]^+$; HRMS (ESI) *m/z* Обчислено для $C_{17}H_{31}BNO_4$ $[M+H]^+$ 324.2346; Знайдено: 324.2347; *m/z* Обчислено для $C_{17}H_{30}BNO_4Na$ $[M+Na]^+$ 346.2166; Знайдено: 346.2167.

Загальна процедура синтезу 2.34, 2.35 та 2.40. До суспензії NaH (54.0 г, 60% у мінеральному маслі, 1.35 моль) в ДМФА (1.3 л) докапали розчин відповідного N-Boc-аміну (0.900 моль) в ДМФА (200 мл) при –10°C і реакційну суміш перемішували при 0°C протягом 30 хв. Після цього докапали пропаргілбромід (215 г, 1.80 моль) при 0°C і залишили на ніч при кімнатній температурі (проходження реакції контролювали за допомогою ^{1}H ЯМР спектроскопії). H_2O (200 мл) обережно докапали до реакційної суміші, після цього додатково додали ще H_2O (2.5 л). Одержану суміш екстрагували *t*-BuOMe (3×700 мл). Об'єднаний органічний шар промили розчином NaCl (1 л), сушили (Na_2SO_4), фільтрували і випаровували при зниженому тиску.

Трет-бутилаліл(проп-2-ін-1-іл)карбамат 2.34. Вихід коричневої рідини 153 г (87%) з трет-бутилалілкарбамату (141 г, 0.900 моль). Сполука існує у вигляді суміші ротомерів. ^{1}H ЯМР (600 МГц, $CDCl_3$): δ = 5.75 (ддкв, *J* = 16.6, 11.3, 5.9 Гц, 1H), 5.22–5.09 (м, 2H), 4.15–3.93 (м, 2H), 3.91 (с, 2H), 2.16 (с, 1H), 1.44 (с, 9H) м.ч. Інші спектральні та фізичні дані відповідні до літературних.[231]

Трет-бутилбут-3-ен-1-іл(про-2-ін-1-іл)карбамат 2.35. Вихід коричневої рідини 65.0 г (92%) із трет-бутил бут-3-ен-1-ілкарбамат (53.2 г, 0.311 моль). ^{1}H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$): δ = 6.04–5.88 (м, 1H), 5.58 (д, *J* = 7.6 Гц, 1H), 5.56 (д, *J* =

2.8 Гц, 1H), 3.93 (дд, *J* = 7.6, 2.8 Гц, 2H), 3.84 (д, *J* = 3.3 Гц, 2H), 2.54 (д, *J* = 3.3 Гц, 1H) м.ч. Інші спектральні та фізичні дані відповідні до літературних.[232]

Трет-бутилпент-4-ен-1-іл(проп-2-ін-1-іл)карбамат 2.40. Продукт очищали колонковою хроматографією на силікагелі (гексан-етилацетат 15:1). Вихід коричневої рідини 59.6 г (94%) із трет-бутил пент-4-ен-1-ілкарбамат (52.6 г, 0.284 моль). ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$): δ = 5.91–5.67 (м, 1H), 5.08–4.87 (м, 2H), 4.14–3.85 (м, 2H), 3.29 (кв, *J* = 7.0 Гц, 2H), 2.17 and 2.15 (т, *J* = 2.6 Гц, 1H), 2.03 (квінт, *J* = 7.0 Гц, 2H), 1.64 (септ, *J* = 7.0 Гц, 2H), 1.45 and 1.43 (с, 9H) м.ч. ^{13}C ЯМР (126 МГц, $CDCl_3$): δ = 155.1, 137.9, 114.9, 80.1 and 79.9, 76.0, 71.2, 46.1, 36.5 and 36.0, 30.9, 28.4, 27.2 м.ч. HRMS: Обчислено для $C_{13}H_{21}NO_2Na$ $[M+Na]^+$ 246.1470. Знайдено: 246.1462.

Загальна процедура синтезу 2.36, 2.39 та 2.41. NaH (80.0 г, 60% у мінеральному маслі, 1.99 моль) промили гексаном (3×500 мл) в потоці аргону. Et_2O (1.5 л) і докапали відповідний алкенол (1.66 моль) (Увага! Спостерігали бурхливе виділення газу та згущення реакційної суміші). Після закінчення докапування реакційну суміш нагрівали до 30°C протягом 1 години. Після цього пропаргіл бромід (237 г, 1.99 моль) було додано при кімнатній температурі. Реакційну суміш кип'ятили зі зворотним холодильником цілу ніч (проходження реакції контролювали за допомогою ^{1}H ЯМР-спектрів), потім охолоджували і обережно по краплях додавали H_2O (700 мл).). Органічний шар відділили, сушили (Na_2SO_4), фільтрували і випаровували при зниженому тиску.

3-(Проп-2-ін-1-ілокси)проп-1-ен 2.36, з алілового спирту (42.1 г, 0.726 моль). Сполуку не виділяли в чистому вигляді, а використовували на наступному етапі як розчин в Et_2O. Спектральні дані відповідали літературним[233].

4-(Проп-2-ін-1-ілокси)бут-1-ен 2.39. Вихід 136 г (74%) з бут-3-ен-1-ол (120 г, 1.67 моль). Коричнева рідина; ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$): δ = 5.90–5.70 (м, 1H), 5.09 (д, *J* = 17.2 Гц, 1H), 5.04 (д, *J* = 10.2 Гц, 1H), 4.14 (д, *J* = 2.5Гц, 2H), 3.57 (т, *J* = 6.6Гц, 2H), 2.40 (т, *J* = 2.5Гц, 1H), 2.35 (кв, *J* = 6.6 Гц 2H) м.ч. ^{13}C ЯМР (101

МГц, $CDCl_3$): δ = 134.9, 116.5, 79.8, 74.2, 69.3, 58.1, 33.9 м.ч. Інші спектральні та фізичні дані відповідні до літературних.[233]

Алліл(проп-2-ін-1-іл)сульфен 2.37. До розчину алілмеркаптану (50.0 г, 0.674 моль) в ацетоні (750 мл) додали K_2CO_3 (186 г, 1.35 моль) з наступним додаванням по краплях пропаргілброміду (57.0 мл, 0.741 моль) при кімнатній температурі. Реакційну суміш кип'ятили зі зворотним холодильником протягом ночі (контролювали за допомогою ^{1}H ЯМР-спектрів), потім фільтрували. Осад промивали ацетоном (500 мл) і розчинник відганяли з об'єднаних фільтратів при атмосферному тиску до прибл. 40% її об'єму. Залишок розбавляли H_2O (500 мл) та екстрагували пентаном (3×300 мл). Об'єднані органічні екстракти сушили над Na_2SO_4 і випарювали при атмосферному тиску. Вихід 46.9 г. коричнева рідина; використовується на наступному етапі без додаткового очищення. Спектральні та фізичні дані відповідали літературі.[234]

4-(Проп-2-ін-1-ілсульфоніл)бут-1-ен 2.38.[235] До розчину **2.37** (45.4 г, 0.405 моль) у CH_2Cl_2 (800 мл) порціями додавали MCPBA (140 г, 0.810 моль) при 0°C. Отриману суміш залишали перемішуватися при кімнатній температурі протягом ночі. Потім додавали 10% водний K_2CO_3 (500 мл), органічну фазу відокремлювали, промивали H_2O (500 мл), сушили над Na_2SO_4 та випарювали у вакуумі. Вихід 53.0 г (91%). Коричнева рідина. Спектральні та фізичні дані відповідали літературі.[235,236].

Загальна процедура синтезу боронатів 2.16 – 2.18 та 2.25 – 2.27 енінів 2.34 – 2.41. До розчину відповідного еніну (1.36 моль) у толуолі (4 л), CuCl (13.5 г, 0.136 моль), B_2Pin_2 (380 г, 1.50 моль), (t- Bu)$_3$P×HBF_4 (47.4 г, 0.163 моль), NaOt-Bu (39.2 г, 0.408 моль) додавали при кімнатній температурі в атмосфері аргону. Потім порціями при кімнатній температурі додавали MeOH (110 мл, 2.69 моль) (УВАГА! Бурхлива реакція: за кілька хвилин температура реакційної суміші підвищилася приблизно до 80°C). Отриману суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 2 год (контролювали за допомогою ^{1}H ЯМР).

Потім суміш фільтрували через SiO_2 (500 г), осад промивали EtOAc (1 л) і об'єднані екстракти випарювали у вакуумі.

2-(3-(Аллілтіо)проп-1-ен-2-іл)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан 2.42. Продукт очищали флеш-хроматографією (гексан – EtOAc (40:1) як елюент). Вихід 74.4 г (46%, за дві стадії) з алілмеркаптану (50.0 г, 0.674 моль). Безбарвна рідина. ^{1}H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$): δ = 5.84 (д, *J* = 2.7 Гц, 1H), 5.82–5.72 (м, 1H), 5.63 (д, *J* = 2.7Гц, 1H), 5.10 (д, *J* = 3.7 Гц, 1H), 5.08 (с, 1H), 3.20 (с, 2H), 3.06 (д, *J* = 7.2 Гц, 2H), 1.29 (с, 12H) м.ч.; ^{13}C{^{1}H} ЯМР (126 МГц, $CDCl_3$): δ = 134.6, 130.1, 116.9, 83.7, 34.7, 33.5, 24.7, 24.5 (с) м.ч.; HRMS (ESI) *m/z* Обчислено для $C_{12}H_{22}BO_2C$ $[M+H]^+$ 241.1434; Знайдено: 241.1434.

2-(3-(Аллілсульфоніл)проп-1-ен-2-іл)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан 2.43. Продукт очищали флеш-хроматографією (гексан – EtOAc (4:1) як елюент). Вихід 75.2 г (71%) з сполуки **2.38** (61.5 г, 0.389 моль). Коричнева рідина; ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$): δ = 6.21 (д, *J* = 2.5 Гц, 1H), 6.00 (с, 1H), 5.92 (дкварт, *J* = 17.3, 7.5 Гц, 1H), 5.47 (д, *J* = 10.2 Гц, 1H), 5.42 (д, *J* = 17.3 Гц, 1H), 3.79 (с, 2H), 3.67 (д, *J* = 7.5 Гц, 2H), 1.26 (с, 12H) м.ч.; ^{13}C{^{1}H} ЯМР (126 МГц, $CDCl_3$): δ = 138.5, 125.0, 124.6, 84.4, 56.7, 56.2, 24.7, 24.4 (с) м.ч.; HRMS (ESI) *m/z* Обчислено для $C_{12}H_{25}BNO_4C$ $[M+NH_4]^+$ 290.1597; Знайдено: 290.1598.

2-(2,5-Дигідротіофен-3-іл)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан 2.44. Вихід 9.66 г (86%) з сполуки **2.42** (12.7 г, 53.0 ммоль). Використовували каталізатор Ховейда – Граббса 2-го покоління (1.33 г, 2.12 mмоль) замість каталізатора Граббса 2-го покоління. Бежевий порошок, т.пл. 78–80°C; ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$): δ = 6.60–6.42 (м, 1H), 3.92–3.73 (м, 4H), 1.25 (с, 12H) м.ч. ^{13}C{^{1}H} ЯМР (126 МГц, $CDCl_3$): δ = 143.5, 83.7, 41.6, 41.5, 24.8. 22.2 (с) м.ч.; MS (EI): *m/z* = 212 $[M]^+$; HRMS (ESI) *m/z* Обчислено для $C_{10}H_{18}BO_2C$ $[M+H]^+$ 213.1120; Знайдено: 213.1119.

3-(4,4,5,5-Тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)-2,5-дигідротіофен 1,1-діоксид 2.45. Продукт очищали флеш-хроматографією (гексан – EtOAc (2:1) як елюент). Вихід 32.0 г (88%) з сполуки **2.43** (40.5 г, 0.149 моль). Коричневі кристали, т. пл. 115–117°C; ^{1}H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$): δ = 6.77–6.65 (м, 1H), 3.87–3.82 (м, 2H), 3.82–3.78 (м, 2H), 1.28 (с, 12H) м.ч. $^{13}C\{^1H\}$ ЯМР (126 МГц, $CDCl_3$): δ = 137.2, 84.5, 57.4, 56.9, 24.7, 24.6 м.ч.; MS (EI): *m/z* = 180 $[M–CO_2]^+$; HRMS (ESI) *m/z* Обчислено для $C_{10}H_{17}BO_4CNa$ $[M+Na]^+$ 267.0838; Знайдено: 267.0847.

Метил-2-((*трет*-бутоксикарбоніл)аміно)пент-4-еноат 2.47. До розчину сполуки **2.46** (7 г, 42.2 ммоль) в метиловому спирті (100 мл) доливали диізопропілетиламін (18.5 мл, 106 ммоль) при кімнатній температурі. Реакційна суміш перемішувалась 5 хвилин і докапували ди-*трет*-бутилдикарбамат (10.1 г, 46.2 ммоль) при кімнатній температурі, залишали перемішуватись на ніч. Після цього випарювали при зниженому тиску, доливали етилацетат (100 мл) і насичений розчин гідросульфату натрію (70 мл), екстрагували, органічний шар промивали розсолом, сушили над Na_2SO_4 і видаляли розчинник при пониженому тиску. Вихід 9.1 г (94%) сполуки **2.47**; безбарвне масло. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 5.65 (ддт, *J* = 14.5, 9.5, 7.2 Гц, 1H), 5.14 – 5.05 (м, 2H), 5.02 (д, *J* = 6.6 Гц, 1H), 4.34 (кв, *J* = 6.2 Гц, 1H), 3.70 (с, 3H), 2.47 (дтд, *J* = 27.9, 13.8, 6.5 Гц, 2H), 1.40 (с, 9H).

Метил-2-((*трет*-бутоксікарбоніл)(проп-2-ін-1-іл)аміно)пент-4-еноат 2.48. До *N*,*N*-диметилформаміду (35 мл) при 0 °C досипали натрій гідрид (1.39 г, 60% у мінеральному маслі, 34.7 ммоль). Потім при 0°C докапували розчин сполуки **2.47** (4 г, 17.4 ммоль) в *N*,*N*-диметилформаміді (10 мл). Реакційна суміш премішувалась 45 хвилин при температурі 5°C. Потім охолоджували реакційну суміш до 0°C і докапували пропаргіл бромід (4 мл, 52.8 ммоль). Перемішувалось 15 хвилин при 0°C, а потім при 70°C протягом 16 годин. Реакційну суміш охолодили до кімнатної температури, докапували воду (60

мл), додавали метил трет-бутиловий етер (100 мл), і отриману суміш екстрагували , після чого органічні шари відокремлювали, сушили над Na_2SO_4 і концентрували при зниженому тиску. Продукт очищували флеш-хроматографією (гексан – EtOAc (5:1) як елюент). Вихід 1.8 г (38%) сполуки **2.48**; жовта рідина. ^{1}H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$) δ 5.81 (с, 1H), 5.10 (дд, *J* = 34.4, 13.3 Гц, 2H), 4.69 (с, 0H), 4.25 (с, 0H), 4.13 (с, 1H), 4.07 – 3.91 (м, 1H), 3.70 (с, 3H), 2.70 (д, *J* = 65.1 Гц, 2H), 2.20 (д, *J* = 16.4 Гц, 1H), 1.43 (с, 9H).

Метил-2-(проп-2-ін-1-іламіно)пент-4-еноат 2.49. До *N*,*N*-диметилформаміду (100 мл) при кімнатній температурі досипали молекулярні сита (15 г) та гідроксид літію (3.9 г, 162.8 ммоль). Реакційна суміш перемішувалась 20 хвилин. Потім додавали сполуку **2.46** (7 г, 42.3 ммоль) при кімнатній температурі, суміш перемішувалась 5 хвилин. І докапували пропаргіл бромід (3.2 мл, 42.3 ммоль), залишали перемішуватися на ніч. Потім отриману реакційну суміш фільтрували через фільтр Шотта, промивали сухий залишок метил трет-бутиловим етером (100 мл). Доливали воду (130 мл) і ще МТБЕ (100 мл), екстрагували, органічний шар промивали ще раз водою (80 мл), сушили і концентрували при зниженому тиску. Вихід 5.51 г (78%) сполуки **2.49**; безбарвне масло ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 5.71 (ддт, *J* = 17.2, 10.1, 7.1 Гц, 1H), 5.12 – 5.03 (м, 2H), 3.69 (с, 3H), 3.52 (т, *J* = 6.3 Гц, 1H), 3.47 – 3.32 (м, 2H), 2.41 (тт, *J* = 14.2, 6.6 Гц, 3H), 2.17 (т, *J* = 2.4 Гц, 1H), 1.79 (с, 1H).

Метил-2-((*трет*-бутоксикарбоніл)(проп-2-ін-1-іл)аміно)пент-4-еноат 2.48. До розчину сполуки **2.49** (5 г, 29.9 ммоль) в хлористому метилені (60 мл) доливали диізопропілетиламін (5.7 мл, 32.7 ммоль), і докапували ди-*трет*-бутилдикарбамат (6.5 г, 29.8 ммоль) при кімнатній температурі. Залишали перемішуватись на ніч. Потім до реакційної суміші доливали насичений розчин гідросульфату натрію (50 мл), екстрагували, органічний шар промивали водою (30 мл), сушили і концентрували при зниженому тиску. Продукт очищували флеш-хроматографією (гексан – EtOAc (5:1) як елюент). Вихід 7.35 г (92%)

сполуки **2.48**; жовта рідина. ^{1}H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$) δ 5.81 (с, 1H), 5.10 (дд, *J* = 34.4, 13.3 Гц, 2H), 4.69 (с, 0H), 4.25 (с, 0H), 4.13 (с, 1H), 4.07 – 3.91 (м, 1H), 3.70 (с, 3H), 2.70 (д, *J* = 65.1 Гц, 2H), 2.20 (д, *J* = 16.4 Гц, 1H), 1.43 (с, 9H).

Метил-2-((*трет*-бутоксікарбоніл)(2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксоборолан-2-іл)аліл)аміно)пент-4-еноат 2.50. До толуолу (55 мл) у потоці аргону додавали послідовно пінаколдиборан (4.93 г, 19.41 ммоль), хлорид купруму (I) (0.17 г, 1.71 ммоль), третбутилат натрію (0.5 г, 5.2 ммоль), три-третилбутилфосфін тетрафторборат (0.61 г, 2.1 ммоль), і в кінці додавали речовину **2.48** (4.72 г, 17.66 ммоль), при кімнатній температурі. Доливали метиловий спирт (1.4 мл). Реакційна суміш перемішувалась 2 години, доливали таку ж саму кількість метилового спирту (1.4 мл) і фільтрували через силікагель на фільтрі Шотта. Промивали сілікагель метил трет-бутиловим етером (100 мл), і концентрували речовину при зниженому тиску. Продукт очищували флеш-хроматографією (гексан – EtOAc (5:1) як елюент). Вихід 5.44 г (78%) сполуки **2.50**; жовта рідина.

1-(*трет*-Бутил)-2-метил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксоборолан-2-іл)-3,6-дигідропіридин-1,2(2H)-дикарбоксилат 2.51. Розчин речовини **2.50** (2 г, 5.06 ммоль) у CH_2Cl_2 (40 мл) кип'ятили зі зворотним холодильником у потоці аргону протягом 1 години, потім охолоджували до кімнатної температури та обережно додавали каталізатор Граббса 2-го покоління (0.21 г, 0.24 ммоль). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі (контролювали за допомогою ^{1}H ЯМР-спектрів). Після завершення реакції суміш фільтрували через SiO_2, осад промивали EtOAc (70 мл) і об'єднані фільтрати випарювали у вакуумі. Продукт очищували флеш-хроматографією (гексан – EtOAc (5:1) як елюент). Вихід 1.65 г (89%) сполуки **2.51**; жовте масло. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 6.49 (д, *J* = 20.3 Гц, 1H), 5.12 – 4.77 (м, 1H), 4.33 – 3.71 (м, 2H), 3.66 (с, 3H), 2.77 – 2.46 (м, 2H), 1.46 (д, *J* = 19.5 Гц, 9H), 1.23 (с, 12H).

(R)-**Метил-2-амінопент-4-еноат гідрохлорид** *(R)*-**2.54**. До розчину сполуки *(R)*-**2.52** (10 г, 60.4 ммоль) у метиловому спирті (100 мл) при 0°C повільно докапували тіонілхлорид (6.6 мл, 90.9 ммоль), після чого реакційну суміш перемішувалась протягом 16 годин при кімнатній температурі. Розчинник випарювали при зниженому тиску. Вихід 10.2 г (93%) сполуки *(R)*-**2.54;** біла кристалічна речовина, т.пл. 97°C. ^{1}H ЯМР (500 МГц, ДМСО-$д_6$) δ = 8.68 (с, 3H), 5.76 (ддт, *J* = 14.8, 7.2, 3.7 Гц, 1H), 5.20 – 5.11 (м, 2H), 3.71 (с, 3H), 3.14 (с, 1H), 2.58 (т, *J* = 6.4 Гц, 2H).

(S)- **Метил-2-амінопент-4-еноат гідрохлорид** *(S)*-**2.55.** Вихід 8.4 г (94%) сполуки *(S)*-**2.55;** біла кристалічна речовина, т.пл. 97°C. ^{1}H ЯМР (500 МГц, ДМСО-$д_6$) δ = 8.68 (с, 3H), 5.76 (ддт, *J* = 14.8, 7.2, 3.7 Гц, 1H), 5.20 – 5.11 (м, 2H), 3.71 (с, 3H), 3.14 (с, 1H), 2.58 (т, *J* = 6.4 Гц, 2H).

(R)-**Метил-2-(проп-2-ін-1-іламіно)пент-4-еноат** *(R)*-**2.56**. Вихід 4.2 г (76%) сполуки *(R)*-**2.56**; безбарвне масло ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 5.71 (ддт, *J* = 17.2, 10.1, 7.1 Гц, 1H), 5.12 – 5.03 (м, 2H), 3.69 (с, 3H), 3.52 (т, *J* = 6.3 Гц, 1H), 3.47 – 3.32 (м, 2H), 2.41 (тт, *J* = 14.2, 6.6 Гц, 3H), 2.17 (т, *J* = 2.4 Гц, 1H), 1.79 (с, 1H).

(S)-**Метил-2-(проп-2-ін-1-іламіно)пент-4-еноат** *(S)*-**2.57**. Вихід 4.9 г (78%) сполуки *(S)*-**2.57**; безбарвне масло ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 5.71 (ддт, *J* = 17.2, 10.1, 7.1 Гц, 1H), 5.12 – 5.03 (м, 2H), 3.69 (с, 3H), 3.52 (т, *J* = 6.3 Гц, 1H), 3.47 – 3.32 (м, 2H), 2.41 (тт, *J* = 14.2, 6.6 Гц, 3H), 2.17 (т, *J* = 2.4 Гц, 1H), 1.79 (с, 1H).

(R)-**Метил-2-((*трет*-бутоксикарбоніл)(проп-2-ін-1-іл)аміно)пент-4-еноат** *(R)*-**2.58**. Вихід 7.35 г (94%) сполуки *(R)*-**2.58**; жовта рідина. ^{1}H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$) δ 5.4(с, 1H), 5.10 (дд, *J* = 34.4, 13.3 Гц, 2H), 4.69 (с, 0H), 4.25 (с, 0H), 4.13

(с, 1H), 4.07 – 3.91 (м, 1H), 3.70 (с, 3H), 2.70 (д, *J* = 65.1 Гц, 2H), 2.20 (д, *J* = 16.4 Гц, 1H), 1.43 (с, 9H).

(S)-**Метил-2-((*трет*-бутоксикарбоніл)(проп-2-ін-1-іл)аміно)пент-4-еноат** *(S)*-**2.59**. Вихід 5.7 г (91%) сполуки *(S)*-**2.59**; жовта рідина. ^{1}H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$) δ 5.81 (с, 1H), 5.10 (дд, *J* = 34.4, 13.3 Гц, 2H), 4.69 (с, 0H), 4.25 (с, 0H), 4.13 (с, 1H), 4.07 – 3.91 (м, 1H), 3.70 (с, 3H), 2.70 (д, *J* = 65.1 Гц, 2H), 2.20 (д, *J* = 16.4 Гц, 1H), 1.43 (с, 9H).

(R)-**Метил-2-((*трет*-бутоксікарбоніл)(2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксоборолан-2-іл)аліл)аміно)пент-4-еноат** *(R)*-**2.60**. Вихід 3.8 г (77%) сполуки *(R)*-**2.60**; жовта рідина. ^{1}H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$) δ 5.98 – 5.68 (м, 3H), 5.18 – 4.90 (м, 2H), 4.24 – 3.88 (м, 2H), 3.82 – 3.71 (м, 1H), 3.65 (с, 3H), 2.80 – 2.59 (м, 1H), 2.51 (м, 1H), 1.41 (с, 9H), 1.22 (с, 12H).

(S)-**Метил-2-((*трет*-бутоксікарбоніл)(2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксоборолан-2-іл)аліл)аміно)пент-4-еноат** *(S)*-**2.61.** Вихід 4.1 г (75%) сполуки *(S)*-**2.61**; жовта рідина. ^{1}H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$) δ 5.98 – 5.68 (м, 3H), 5.18 – 4.90 (м, 2H), 4.24 – 3.88 (м, 2H), 3.82 – 3.71 (м, 1H), 3.65 (с, 3H), 2.80 – 2.59 (м, 1H), 2.51 (м, 1H), 1.41 (с, 9H), 1.22 (с, 12H).

(R)-**1-(*трет*-Бутил)-2-метил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксоборолан-2-іл)-3,6-дигідропіридин-1,2(2H)-дикарбоксилат** *(R)*-**2.62**. Вихід 2.1 г (88%) сполуки *(R)*-**2.62**; жовте масло. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 6.49 (д, *J* = 20.3 Гц, 1H), 5.12 – 4.77 (м, 1H), 4.33 – 3.71 (м, 2H), 3.66 (с, 3H), 2.77 – 2.46 (м, 2H), 1.46 (д, *J* = 19.5 Гц, 9H), 1.23 (с, 12H).

(S)-**1-(*трет*-Бутил)-2-метил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксоборолан-2-іл)-3,6-дигідропіридин-1,2(2H)-дикарбоксилат** *(S)*-**2.63**. Вихід 1.65 г (89%) сполуки *(S)*-**2.63**; жовте масло. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 6.49 (д, *J* = 20.3 Гц,

1H), 5.12 – 4.77 (м, 1H), 4.33 – 3.71 (м, 2H), 3.66 (с, 3H), 2.77 – 2.46 (м, 2H), 1.46 (д, J = 19.5 Гц, 9H), 1.23 (с, 12H).

Загальна методика синтезу сполук 2.78 – 2.81, 2.83 – 2.87. 2,2,6,6-тетраметилпіперидин (85,0 г, 0,60 моль) розчинили в ТГФ (1 л) і охолодили до –30 °C в атмосфері Ar. Додавали по краплях n-BuLi (240 мл 2,5 М розчину в гексані) і реакційну суміш перемішували при тій же температурі протягом 30 хв. Далі реакцію охолоджували до –78 °C і по краплях додавали розчин біс[(пінаколато)борил]метану (1) (134 г, 0,50 моль) у ТГФ (1 л). Після перемішування протягом 30 хв додавали по краплях розчин зазначеної кількості відповідного кетону в ТГФ (2 мл на 1 ммоль) при –78 °C. Реакційній суміші давали повільно нагрітися до кімнатної температури і перемішували протягом ночі. Отриману суміш потім охолоджують до 0 °C і по краплях додавали водний розчин NH_4Cl (250 мл). Після додаткового перемішування протягом 1 години отриману суміш фільтрували і розчинник випарювали при пониженому тиску. До отриманого залишку додавали H_2O (300 мл) і водний шар екстрагували EtOAc (3×400 мл). Об'єднану органічну фазу промивали розчином NaCl (250 мл), сушили над безводним Na_2SO_4 і концентрували під вакуумом. Отриманий неочищений продукт очищали колонковою хроматографією (градієнт гексан – t-BuOMe як елюент).

Трет-бутил 3-((4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)метилен)азетидин-1-карбоксилат 2.78. Вихід: 95.2 г (72%) з 120 г **2.64** і 230 г трет-бутил 3-оксоазетидин-1-карбоксилат **2.67**; безбарвне масло. ^{1}H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$): δ = 5.24 (квінт, J = 2.4 Гц, 1H), 4.55 – 4.52 (м, 2H), 4.44 – 4.41 (м, 2H), 1.37 (с, 9H), 1.16 (с, 12H) м.ч. ^{13}C ЯМР (126 МГц, $CDCl_3$): δ = 156.3, 154.8, 110.9, 83.1, 79.4, 60.6, 59.8, 28.3, 24.7 м.ч. MS (APCI): *м/z* = 196 $[M–C(O)OC(CH_3)_3+H]^+$. Обчислено, % для $C_{15}H_{26}BNO_4$: C 61.03; H 8.88; N 4.75. Знайдено: C 61.38; H 8.66; N 4.56.

Трет-бутил 3-((4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)метилен)-піролідин-1-карбоксилат 2.79. Вихід: 66.5 г (48%) з 120 г **2.64** і 124 г трет-бутил 3-оксопіролідин-1-карбоксилат **2.68**; жовта рідина. Сполуку отримували у вигляді прибл. 1:1 суміші ізомерів E/Z і існує як прибл. суміш ротамерів 2:1. ^{1}H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$): δ = 5.34 – 5.30 (м, 0.5H), 5.30 – 5.26 (м, 0.5H), 4.24 – 4.08 (м, 1H), 4.04 – 3.93 (м, 1H), 3.55 – 3.39 (м, 2H), 2.82 (т, *J* = 7.5 Гц, 1H), 2.64 (т, *J* = 7.5 Гц, 1H), 1.46 (с, 4.5H), 1.44 (с, 4.5H), 1.26 – 1.19 (м, 12H) м.ч. ^{13}C ЯМР (126 МГц, $CDCl_3$): δ = 162.9 і 162.1, 154.6 і 154.6, 110.0, 83.2 і 83.1, 79.4 і 79.3, 52.9 і 50.6, 46.2 і 45.8 і 45.0 і 44.5, 35.4 і 34.7 і 32.0 і 31.4, 28.6, 24.98 і 24.96 м.ч. MS (APCI): *м/*z = 209 $[M–C(O)OC(CH_3)_3+H]^+$. Обчислено, % для $C_{16}H_{28}BNO_4$: C 62.15; H 9.13; N 4.53. Знайдено: C 62.13; H 9.35; N 4.93.

(Z)-трет-бутил 3-((4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)метилен)піперидин-1-карбоксилат 2.80. Вихід: 72.4 г (50%) з 120 г **2.64** і 134 г трет-бутил 3-оксопіперидин-1-карбоксилат **2.69**; жовте масло. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$): δ = 5.10 (с, 1H), 4.26 (с, 2H), 3.40 (т, *J* = 5.6 Гц, 2H), 2.31 – 2.25 (м, 2H), 1.65 – 1.56 (м, 2H), 1.43 (с, 9H), 1.22 (с, 12H) м.ч. ^{13}C ЯМР (101 МГц, $CDCl_3$): δ = 157.8, 154.9, 113.9, 83.0, 79.3, 48.1, 43.4, 36.7, 28.6, 25.9, 24.9 м.ч. MS (EI): *м/*z = 323 $[M]^+$, 266 $[M–C(CH_3)_3]^+$, 209 $[M–CO_2–(CH_3)_2CCH_2]^+$. Обчислено, % для $C_{17}H_{30}BNO_4$: C 63.17; H 9.36; N 4.33. Знайдено: C 62.85; H 9.45; N 4.59.

Трет-бутил 4-((4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)метилен)-піперидин-1-карбоксилат 2.81. Вихід: 96.5 г (80%) з 100 г **2.64** і 112 г трет-бутил 4-оксопіперидин-1-карбоксилат **2.70**; безбарвна тверда речовина, т. пл. 110–112 °C. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$): δ = 5.14 (с, 1H), 3.48 – 3.39 (м, 4H), 2.59 (т, *J* = 5.9 Гц, 2H), 2.24 (т, *J* = 6.1 Гц, 2H), 1.45 (с, 9H), 1.25 (с, 12H) м.ч. ^{13}C ЯМР (126 МГц, $CDCl_3$): δ = 161.5, 154.9, 113.2, 82.9, 79.6, 45.7, 45.1, 38.8, 32.7, 28.6, 25.0 м.ч. MS (EI): *м/*z = 323 $[M]^+$. Обчислено, % для $C_{17}H_{30}BNO_4$: C 63.17; H 9.36; N 4.33. Знайдено: C 62.78; H 9.06; N 4.08.

2-((Дигідрофуран-3(2H)-іліден)метил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан 2.83. Вихід: 46.4 г (74%) з 80.0 г **2.64** і 51.4 г дигідрофуран-3(2H)-он **2.72**; безбарвна тверда речовина, т. пл. 60–63 °C. Сполуку отримували у вигляді прибл. 5:95 суміші стереоізомерів E/Z. Наведено сигнали головного Z-ізомеру. ^{1}H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$): δ = 5.34 (квінт, *J* = 2.1 Гц, 1H), 4.42 (с, 2H), 3.83 (т, *J* = 6.6 Гц, 2H), 2.60 (т, *J* = 6.6 Гц, 2H), 1.21 (с, 12H) м.ч. ^{13}C ЯМР (126 МГц, $CDCl_3$): δ = 165.5, 107.8, 83.1, 71.6, 67.7, 36.1, 24.9 м.ч. MS (EI): *м/z* = 210 $[M]^+$. Обчислено, % для $C_{11}H_{19}BO_3$: C 62.89; H 9.12. Знайдено: C 62.59; H 8.75.

2-((дигідро-2H-піран-4(3H)-іліден)метил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан 2.84. Вихід: 43.5 г (65%) з 80.0 г **2.64** і 59.8 г дигідро-2H-піран-4(3H)-он **2.73**; безбарвне масло. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$): δ = 5.09 (с, 1H), 3.69 (кварт, *J* = 5.9 Гц, 4H), 2.66 (т, *J* = 5.6 Гц, 2H), 2.30 (т, *J* = 5.6 Гц, 2H), 1.24 (с, 12H) м.ч.^{13}C ЯМР (101 МГц, $CDCl_3$): δ = 160.6, 111.8, 82.7, 69.4, 69.3, 39.8, 34.1, 24.8 м.ч. MS (EI): *м/z* = 224 $[M]^+$. Обчислено, % для $C_{12}H_{21}BO_3$: C 64.31; H 9.45. Знайдено: C 64.65; H 9.28.

4-((4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)метилен)тетрагідро-2H-тіопіран 1,1-діоксид 2.85. Вихід: 54.4 г (67%) з 80.0 г **2.64** і 66.3 г дигідро-2H-тіопіран-4(3H)-он 1,1-діоксид **2.74**; безбарвна тверда речовина, т. пл. 155–157 °C. ^{1}H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$): δ = 5.29 (с, 1H), 3.11 – 2.99 (м, 6H), 2.77 – 2.70 (м, 2H), 1.22 (с, 12H) м.ч. ^{13}C ЯМР (126 МГц, $CDCl_3$): δ = 155.1, 118.8, 83.3, 52.5, 52.3, 36.4, 29.2, 24.8 м.ч.. ^{11}B ЯМР (160 МГц, $CDCl_3$): δ = 29.0 м.ч. MS (EI): *м/z* = 272 $[M]^+$. Обчислено, % для $C_{12}H_{21}BO_4C$: C 52.96; H 7.78; C 11.78. Знайдено: C 53.29; H 7.52; C 12.01.

2-(1,4-діоксаспіро[4.5]декан-8-іліденметил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан 2.86. Вихід: 66.1 г (79%) з 80.0 г **2.64** і 69.9 г 1,4-діоксаспіро[4,5]декан-8-он **2.75**; безбарвне масло. ^{1}H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$): δ = 5.09 – 5.04 (м, 1H), 3.93 (с, 4H), 2.68 – 2.61 (м, 2H), 2.36 – 2.30 (м, 2H), 1.74 –

1.65 (м, 4H), 1.22 (с, 12H) м.ч. ^{13}C ЯМР (126 МГц, $CDCl_3$): δ = 163.6, 112.0, 108.4, 82.6, 64.3, 36.6, 36.0, 35.7, 29.4, 24.8 м.ч. ^{11}B ЯМР (160 МГц, $CDCl_3$): δ = 29.7 м.ч. MS (EI): *м/*z = 280 $[M]^+$. Обчислено, % для $C_{15}H_{25}BO_4$: C 64.31; H 8.99. Знайдено: C 64.24; H 8.74.

(1R,5S)-трет-бутил 3-((4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)метилен)-8-азабіцикло[3.2.1]октан-8- карбоксилат 2.87. Вихід: 74.0 г (71%) з 80.0 г **2.64** і 101 г (1R,5S)-трет-бутил 3-оксо-8-азабіцикло[3.2.1]октан-8-карбоксилат **2.76**; безбарвне масло. Сполука існує як бл. суміш ротамерів 1:1. ^{1}H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$): δ = .21 (с, 1H), 4.30 – 4.21 (м, 1H), 4.20 – 4.11 (м, 1H), 2.98 (д, *J* = 14.3 Гц, 1H), 2.70 – 2.48 (м, 0.5H), 2.40 – 2.23 (м, 0.5H), 2.06 (д, *J* = 14.0 Гц, 1H), 1.86 – 1.79 (м, 2H), 1.58 – 1.45 (м, 3H), 1.44 (с, 9H), 1.24 – 1.19 (м, 12H) м.ч. ^{13}C ЯМР (126 МГц, $CDCl_3$): δ = 159.1, 153.7, 117.5, 82.8, 79.3, 54.9 і 54.6, 54.3 і 54.0, 45.3 і 44.7, 39.5 і 38.7, 28.59, 28.58, 28.0, 25.0 і 24.7 м.ч. ^{11}B ЯМР (160 МГц, $CDCl_3$): δ = 29.4 м.ч. MS (EI): *м/*z = 249 $[M–C(O)OC(CH_3)_3+H]^+$. Обчислено, % для $C_{19}H_{32}BNO_4$: C 65.34; H 9.23; N 4.01. Знайдено: C 65.45; H 8.90; N 4.17.

(E)-трет-бутил 3-(1-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)етиліден)піперидин-1-карбоксилат 2.94. Отриманий неочищений продукт чистили колонковою хроматографією (градієнт гексан – EtOAc 20:1 – 9:1 як елюент). Вихід: 3.39 г (48%) з 5.90 г **2.93** і 5.00 г трет-бутил 3-оксопіперидин-1-карбоксилат **2.69**; безбарвне масло. ^{1}H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$): δ = 4.25 (с, 2H), 3.36 (т, *J* = 5.9 Гц, 2H), 2.26 (т, *J* = 6.4 Гц, 2H), 1.64 (с, 3H), 1.62 – 1.56 (м, 2H), 1.41 (с, 9H), 1.23 (с, 12H) м.ч. ^{13}C ЯМР (126 МГц, $CDCl_3$): δ = 155.0, 148.0, 120.4, 83.1, 79.0, 47.8, 43.6, 28.6, 27.9, 24.8, 24.0, 15.8 м.ч. ^{11}B ЯМР (160 МГц, $CDCl_3$): δ = 30.8 м.ч. MS (EI): *м/*z = 337 $[M]^+$. Обчислено, % для $C_{18}H_{32}BNO_4$: C 64.10, H 9.56, N 4.15. Знайдено: C 64.22, H 9.41, N 3.83.

(E)-2-(1-(дигідрофуран-3(2H)-іліден)етил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан 2.95. Вихід 6.03 г з 13.70 г **2.93** і 5.00 г дигідрофуран-3(2H)-он

2.66. Продукт отримували у вигляді суміші з прибл. 20% мол. вихідного 1,1-[біс[(пінаколато)¬борил]етану **2.93** (за даними ^{1}H ЯМР); його очищення колонковою хроматографією виявилося невдалим. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$): δ = 4.38 – 4.35 (м, 2H), 3.80 (т, *J* = 6.9 Гц, 2H), 2.49 – 2.40 (м, 2H), 1.64 (с, 3H), 1.17 (с, 12H) м.ч. ^{13}C ЯМР (101 МГц, $CDCl_3$): δ = 157.0, 116.1, 83.1, 71.8, 67.7, 32.1, 24.9, 17.4 м.ч. ^{11}B ЯМР (160 МГц, $CDCl_3$) δ = 29.9 м.ч.

Трифтор(оксетан-3-іліденметил)борат калію 2.89. 2,2,6,6-Тетраметилпіперидин (105 г, 0,739 моль) розчиняли в ТГФ (1,2 л) і охолоджували до –30 °C в атмосфері Ar. Додавали по краплях n-BuLi (296 мл 2,5 M розчину в гексані) і реакційну суміш перемішували при тій же температурі протягом 30 хв. Далі реакцію охолоджували до –78 °C і по краплях додавали розчин біс[(пінаколато)борил]метану (1) (165 г, 0,616 моль) у ТГФ (1,2 л). Після перемішування протягом 30 хв додавали по краплях розчин оксетан-3-ону **2.65** (160 г, 2,22 моль) у ТГФ (3 л) при -78 °C. Реакційній суміші давали повільно нагрітися до кімнатної температури і перемішували протягом ночі. Отриману суміш потім охолоджують до 0 °C і по краплях додавали водний розчин NH_4Cl (250 мл). Після додаткового перемішування протягом 1 години отриману суміш фільтрували і розчинник випарювалипри пониженому тиску. До отриманого залишку додавали H_2O (300 мл) і водний шар екстрагували EtOAc (3×400 мл). Об'єднану органічну фазу промивали розчином NaCl (250 мл), сушили над безводним Na_2SO_4 і концентрували під вакуумом. Отриманий неочищений продукт розчиняли в ацетоні (2.5 л) і охолоджували до 0 °C. Додавали по краплях розчин KHF_2 (192 г, 2.46 моль) у H_2O (2.5 л) і отриману суміш перемішували протягом 4 год. Розчинник випарювали при пониженому тиску і залишок сушили під вакуумом. Отриману суміш розчиняли в ацетоні (2 л) і розчин кип’ятили зі зворотним холодильником протягом ночі. Потім сіль відфільтровували і промивали гарячим ацетоном (0.5 л). Розчинник випарювали, осад промивали етером (0.5 л) і сушили у вакуумі. Вихід: 24.9 г (23%); безбарвна сіль, т. пл. 227–229 °C. ^{1}H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6): δ = 5.06

– 5.02 (м, 2H), 4.99 – 4.96 (м, 2H), 4.92 (квінт, J = 4.8, 2.5 Гц, 1H) м.ч. ^{13}C ЯМР (126 МГц, DMSO-$д_6$): δ = 138.4 (кварт, J = 4.1 Гц), 125.8, 81.6, 80.5 м.ч. ^{19}F ЯМР (376 МГц, DMSO-$д_6$): δ –135.9 – –136.7 (м) м.ч.. ^{11}B ЯМР (160 МГц, DMSO-$д_6$): δ = 2.3 (кварт, J = 54.3 Гц) м.ч. MS (EI): *м/z* = 118 $[M–KF]^+$. Обчислено, % для $C_4H_5BF_3KO$: C 27.30; H 2.86. Знайдено: C 27.70; H 2.74.

Загальна процедура синтезу сполук 2.96 – 2.98. *N*-Boc амін (0.10 моль) розчиняли в діоксані (100 мл) і додавали 4 М розчин HCl у діоксані (250 мл). Реакційну суміш перемішували протягом 2 год, і розчинник випаровували при пониженому тиску. Залишок затирали з Et_2O (150 мл), осад відфільтровували і сушили у вакуумі.

3-((4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)метилен)піролідину гідрохлорид 2.96. Вихід 17.2 г (97%) з 22.3 г трет-бутил 3-((4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)метилен)піролідин-1-карбоксилат **2.79**; жовта тверда речовина, т. пл. 155–157 °C. Сполуку отримували у вигляді прибл. 1:1 суміші ізомерів E/Z. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$): δ = 9.94 с, 2H), 5.46 (с, 1H), 5.40 (т, J = 2.3 Гц, 1H), 4.09 (с, 0.5H), 3.91 (с, 0.5H), 3.49 – 3.39 (м, 1H), 3.39 – 3.32 (м, 1H), 2.94 (т, J = 7.7 Гц, 1H), 2.76 (т, J = 7.5 Гц, 1H), 1.20 (с, 12H) м.ч. ^{13}C ЯМР (126 МГц, $CDCl_3$): δ = 155.9 і 155.4, 113.6 і 113.2, 83.7 і 83.4, 50.3 і 48.7, 45.9 і 44.8, 33.4 і 30.4, 24.9 м.ч. MS (EI): *м/z* = 209 $[M–HCl]^+$, 194 $[M–HCl–CH_3]^+$. Обчислено, % для $C_{11}H_{21}BClNO_2$: C 53.81; H 8.62; N 5.70; Cl 14.44. Знайдено: C 54.01; H 8.47; N 5.93; Cl 14.08.

(Z)-3-((4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)метилен)піперидину гідрохлорид 2.97. Вихід 19.9 г (97%) з 25.6 г (Z)-трет-бутил 3-((4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)метилен)піперидин-1-карбоксилат **2.80**; безбарвна тверда речовина, т. пл. 230–232 °C. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-$д_6$): δ = 9.44 (с, 2H), 5.30 (с, 1H), 3.87 (с, 2H), 3.11 – 3.02 (м, 2H), 2.36 (т, J = 6.4 Гц, 2H), 1.84 – 1.72 (м, 2H), 1.22 (с, 12H) м.ч. ^{13}C ЯМР (126 МГц, DMSO-$д_6$): δ = 153.1, 117.6, 83.1, 45.7, 42.5, 34.3, 24.6, 23.0 м.ч. MS (EI): *м/z* = 223 $[M–HCl]^+$, 208 [M–

$HCl–CH_3]^+$. Обчислено, % для $C_{12}H_{23}BClNO_2$: C 55.53; H 8.93; N 5.40; Cl 13.66. Знайдено: C 55.64; H 9.17; N 5.22; Cl 13.81.

4-((4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)метилен)піперидину гідрохлорид 2.98. Вихід 23.8 г (97%) з 31.2 г трет-бутил 4-((4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)метилен)піперидин-1-карбоксилат **2.81**; безбарвна тверда речовина, т. пл. 180–182 °C. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$): δ = 9.66 (с, 2H), 5.20 (с, 1H), 3.25 – 3.15 (м, 4H), 2.95 (т, *J* = 6.0 Гц, 2H), 2.58 (т, *J* = 5.9 Гц, 2H), 1.20 (с, 12H) м.ч. ^{13}C ЯМР (126 МГц, $CDCl_3$): δ = 154.8, 116.3, 83.2, 45.3, 45.2, 35.1, 28.9, 24.9 м.ч. MS (APCI): *м/*z = 224 $[M–Cl]^+$. Обчислено, % для $C_{12}H_{23}BClNO_2$: C 55.53; H 8.93; N 5.40; Cl 13.66. Знайдено: C 55.13; H 9.05; N 5.76; Cl 13.70.

Загальна процедура синтезу сполук 2.99 – 2.102. Алкени **2.78 – 2.81** (0.10 моль) розчиняли в ТГФ (100 мл) і додавали 10% Pd–C (1.5 г). Колбу відвакуумували, заповнювали газоподібним воднем з балона і залишали перемішуватися протягом ночі при кімнатній температурі. Реакційну суміш фільтрували, і розчинник випарювали при пониженому тиску.

Трет-бутил-3 - ((4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил) метил) азетидин-1-карбоксилат 2.99.[228] Вихід: 40.4 г (90%) з 44.6 г трет-бутил-3 - ((4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-іл)метилен)азетидин-1-карбоксилат **2.78**; бербарвне масло. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$): δ = 3.98 (т, *J* = 8.3 Гц, 2H), 3.47 (дд, *J* = 8.5, 5.7 Гц, 2H), 2.70 – 2.57 (м, 1H), 1.38 (с, 9H), 1.18 (с, 12H), 1.05 (д, *J* = 7.9 Гц, 2H) м.ч. ^{13}C ЯМР (101 МГц, $CDCl_3$): δ = 156.5, 83.3, 79.0, 56.6, 28.5, 25.3, 24.9, 17.0 м.ч MS (EI): *м/*z = 297 $[M]^+$. Обчислено, % для $C_{15}H_{28}BNO_4$: C 60.62; H 9.50; N 4.71. Знайдено: C 60.96; H 9.81; N 4.96.

Трет-бутил-3 - ((4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил) метил) пирролидин-1-карбоксилат 2.100. Вихід: 25.3 г (85%) з 29.6 г трет-бутил-3 - ((4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил) метилен) пирролидин-1-карбоксилат **2.79**; жовте масло. Сполука існує як прибл. суміш ротамерів 1:1.^{1}H

ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$): δ = 3.62 – 3.55 (м, 0.5H), 3.52 – 3.41 (м, 1H), 3.37 (т, *J* = 8.3 Гц, 0.5H), 3.28 – 3.14 (м, 1H), 2.78 (дт, *J* = 17.0, 9.8 Гц, 1H), 2.32 – 2.20 (м, 1H), 2.02 – 1.94 (м, 1H), 1.49 – 1.43 (м, 1H), 1.43 (с, 9H), 1.25 – 1.20 (м, 12H), 0.93 – 0.79 (м, 2H) м.ч. ^{13}C ЯМР (126 МГц, $CDCl_3$): δ = 154.6, 83.1, 78.7, 53.4 і 52.8, 45.8 і 45.5, 35.0 і 34.2, 34.1 і 33.2, 28.5, 24.8, 15.0 м.ч. MS (APCI): *м/z* = 211 $[M–C(O)OC(CH_3)_3+H]^+$. Обчислено, % для $C_{16}H_{30}BNO_4$: C 61.75; H 9.72; N 4.50. Знайдено: C 62.12; H 10.11; N 4.58.

Трет-бутил 3-((4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)метил)-піперидин-1-карбоксилат 2.101. Вихід: 39.6 г (91%) з 43.2 г (Z)-трет-бутил 3-((4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)метилен)піперидин-1-карбоксилат **2.80**; жовте масло. ^1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$): δ = 3.93 (д, *J* = 12.1 Гц, 2H), 2.61 (т, *J* = 12.6 Гц, 1H), 2.34 (т, *J* = 11.7 Гц, 1H), 1.79 (д, *J* = 13.1 Гц, 1H), 1.65 – 1.51 (м, 2H), 1.41 (с, 9H), 1.38 – 1.33 (м, 1H), 1.21 (с, 12H), 1.09 – 0.95 (м, 1H), 0.74 – 0.58 (м, 2H) м.ч. ^{13}C ЯМР (101 МГц, $CDCl_3$): δ = 154.9, 83.2, 79.1, 51.9, 43.8, 33.5, 32.5, 28.6, 25.4, 24.9, 16.5 м.ч. MS (APCI): *м/z* = 225 $[M–C(O)OC(CH_3)_3+H]^+$. Обчислено, % для $C_{17}H_{32}BNO_4$: C 62.78; H 9.92; N 4.31. Знайдено: C 62.55; H 9.70; N 4.03.

Трет-бутил 4-((4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)метил)-піперидин-1-карбоксилат 2.102.[229] Вихід: 42.3 г (90%) з 46.7 г трет-бутил 4-((4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)метилен)-піперидин-1-карбоксилат **2.81**; безбарвне масло. ^1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$): δ = 4.01 (с, 2H), 2.67 (т, *J* = 12.1 Гц, 2H), 1.67 – 1.57 (м, 3H), 1.43 (с, 9H), 1.22 (с, 12H), 1.17 – 1.01 (м, 2H), 0.75 (д, *J* = 6.7 Гц, 2H) м.ч.^{13}C ЯМР (101 МГц, $CDCl_3$): δ =155.0, 83.1, 79.2, 44.2, 34.6, 32.5, 28.6, 25.0, 19.4 м.ч. MS (EI): *м/z* = 325 $[M]^+$. Обчислено, % для $C_{17}H_{32}BNO_4$: C 62.78; H 9.92; N 4.31. Знайдено: C 62.86; H 10.14; N 4.29.

3-((4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)метил)азетидин 2,2,2-трифторацетат 2.103. Трет-бутил 3-((4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)метил)азетидин-1-карбоксилат **2.99** (39.5 г, 0.133 моль) розчиняли в CH_2Cl_2

(40 мл) і додавали CF_3COOH (40 мл). Реакційну суміш перемішували протягом 2 год і розчинник випарювали при пониженому тиску. Залишок розчиняли у H_2O (200 мл) і водну фазу промивали CH_2Cl_2 (2×250 мл). Водну фазу концентрували при пониженому тиску і сушили у вакуумі (0.09 мбар) при 60 °C. Вихід: 31.0 г (75%);бежева рідина. ^{1}H ЯМР (500 МГц, D_2O): δ = 4.06 (т, *J* = 9.7 Гц, 2H), 3.68 (т, *J* = 9.2 Гц, 2H), 3.06 – 2.94 (м, 1H), 1.10 (с, 12H), 1.07 (д, *J* = 8.0 Гц, 2H) м.ч. ^{13}C ЯМР (126 МГц, D_2O): δ = 162.4 (кварт, *J* = 36.2 Гц), 116.0 (кварт, *J* = 290.9 Гц), 75.6, 53.4, 28.5, 23.7, 18.9 м.ч.^{19}F ЯМР (470 МГц, D_2O): δ = 75.8 м.ч. MS (APCI): *м/*z = 198 $[M–CF_3COO]^+$. Обчислено, % для $C_{12}H_{21}BF_3NO_4$: C 46.33; H 6.80; N 4.50. Знайдено: C 46.72; H 7.19; N 4.44.

Загальна процедура синтезу сполук 2.104 – 2.106. *N*-Boc аміни **2.100 – 2.102** (0.10 моль) розчиняли в діоксані (100 мл) і додавали 4 М розчин HCl у діоксані (250 мл). Реакційну суміш перемішували протягом 2 год, і розчинник випарювали при пониженому тиску. Залишок затирали з Et_2O (150 мл), осад відфільтровували і сушили у вакуумі.

3-((4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)метил)піролідину гідрохлорид 2.104. Вихід: 16.1 г (91%) з 22.3 г трет-бутил 3-((4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)метил)піролідин-1-карбоксилат **2.100**; жовте масло. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$): δ= 9.58 (с, 2H), 3.49 (с, 1H), 3.40 (с, 1H), 3.23 (с, 1H), 2.81 – 2.67 (м, 2H), 2.45 – 2.35 (м, 1H), 2.21 – 2.16 (м, 1H), 1.54 (квінт, *J* = 9.7 Гц, 1H), 1.20 (с, 12H), 0.93 (д, *J* = 7.3 Гц, 2H) м.ч. ^{13}C ЯМР (126 МГц, $CDCl_3$): δ 83.6, 51.3, 44.9, 34.6, 32.7, 24.9, 14.2 м.ч. MS (EI): *м/*z = 212 $[M–Cl]^+$. Обчислено, % для $C_{11}H_{23}BClNO_2$: C 53.37; H 9.36; N 5.66; Cl 14.32. Знайдено: C 53.43; H 9.41; N 6.01; Cl 14.52.

3-((4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)метил)піперидину гідрохлорид 2.105. Вихід: 26.2 г (93%) з 35.0 г трет-бутил 3-((4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)метил)піперидин-1-карбоксилат **2.101**; бежева тверда речовина, т. пл. 173–176 °C. ^{1}H ЯМР (500 МГц, DMSO-$д_6$): δ=

9.35 – 9.29 (м, 1H), 9.22 – 9.11 (м, 1H), 3.14 – 3.03 (м, 2H), 2.64 (кварт, *J* = 11.7 Гц, 1H), 2.41 (кварт, *J* = 11.4 Гц, 1H), 1.86 (с, 1H), 1.75 – 1.58 (м, 3H), 1.17 (с, 12H), 1.10 – 1.00 (м, 1H), 0.69 (дд, *J* = 15.9, 5.9 Гц, 1H), 0.59 (дд, *J* = 15.9, 8.4 Гц, 1H) м.ч.^{13}C ЯМР (126 МГц, DMSO-$д_6$): δ 82.9, 49.3, 42.8, 30.4, 29.3, 24.6, 21.8, 15.8 м.ч. MS (APCI): *м/*z = 226 $[M–Cl]^+$. Обчислено, % для $C_{12}H_{25}BClNO_2$: C 55.10; H 9.63; N 5.35; Cl 13.55. Знайдено: C 55.42; H 9.95; N 5.57; Cl 13.46.

4-((4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)метил)піперидину гідрохлорид 2.106. Вихід: 30.6 г (95%) з 40.0 г трет-бутил 4-((4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)метил)піперидин-1-карбоксилат **2.102**; безбарвна сіль, т. пл. 178–180 °C. ^{1}H ЯМР (500 МГц, DMSO-$д_6$): δ 9.23 (с, 1H), 9.00 (с, 1H), 3.14 (д, *J* = 12.3 Гц, 2H), 2.77 (кварт, *J* = 12.0 Гц, 2H), 1.71 (д, *J* = 13.8 Гц, 2H), 1.69 – 1.58 (м, 1H), 1.41 – 1.29 (м, 2H), 1.16 (с, 12H), 0.66 (д, *J* = 6.9 Гц, 2H) м.ч. ^{13}C ЯМР (126 МГц, DMSO-$д_6$): δ 83.2, 43.5, 30.9, 30.2, 25.1, 19.0 м.ч. MS (EI): *м/*z = 226 $[M–Cl]^+$. Обчислено, % для $C_{12}H_{25}BClNO_2$: C 55.10; H 9.63; N 5.35; Cl 13.55. Знайдено: C 55.28; H 9.98; N 5.62; Cl 13.72.

Загальна процедура синтезу естерів N-гідроксифталіміду. До розчину карбонової кислоти (1 екв), *N*-гідроксифталіміду (1.1 екв) та DMAP (0.1 екв) в CH_2Cl_2 (2 мл/ммол) потрохи досипають DCC (1.1 екв). Залишали реакцію на ніч. Після 12 годин реакційну суміш відфільтровали через фільтр Шотта та промивали насиченим розчином $NaHCO_3$ (1 мл/ммол) та 1M розчином $NaHSO_4$ (1 мл/ммол). Органічний розчинник сушили над Na_2SO_4 та випаровували при пониженому тиску.

1,3-діоксоізоіндолін-2-іл *транс*-2-(4-метоксифеніл)циклопропанкарбоксилат 2.113a. Отримано 0.8 г сполуки **2.113a**, яку використовували в наступній стадії без очистки. ^{1}H NMR (500 МГц, $CDCl_3$) δ = 7.88 (дд, *J*=3.2 Гц, 5.5 Гц, 2H), 7.78 (дд, *J*=3.1 Гц, 5.6 Гц, 2H), 7.09 (м, 2H), 6.85 (м, 2H), 3.79 (д, *J*=1.4 Гц, 3H), 2.73 (м, 1H), 2.13 (м, 1H), 1.77 (дт, *J*=5.2 Гц, 10.0 Гц, 1H), 1.57 (м, 1H).

1,3-діоксоізоіндолін-2-іл *транс*-2-(фуран-2-іл)циклопропанкарбоксилат 2.113b. Отримано 1 г сполуки **2.113b**, яку використовували в наступній стадії без очистки. ^{1}H NMR (500 МГц, $CDCl_3$) δ = 7.89 (дт, *J*=3.5 Гц, 6.9 Гц, 2H), 7.79 (с, 2H), 7.29 (т, *J*=2.8 Гц, 1H), 6.32 (и, 1H), 6.19 (т, *J*=3.5 Гц, 1H), 2.78 (м, 1H), 2.34 (м, 1H), 1.72 (м, 2H).

1,3-діоксоізоіндолін-2-іл (1*S*,2*S*)-2-фенілциклопропанкарбоксилат 2.113c. Отримано 100 г сполуки **2.113c**, яку використовували в наступній стадії без очистки. ^{1}H NMR (500 МГц, $CDCl_3$) δ = 7.89 (дд, *J*=3.1 Гц, 5.4 Гц, 2H), 7.79 (дд, *J*=3.1 Гц, 5.5 Гц, 2H), 7.33 (т, *J*=7.5 Гц, 2H), 7.26 (т, *J*=7.2 Гц, 1H), 7.17 (д, *J*=7.2 Гц, 2H), 2.78 (м, 1H), 2.23 (дт, *J*=4.7 Гц, 8.9 Гц, 1H), 1.83 (дт, *J*=5.1 Гц, 9.7 Гц, 1H), 1.63 (тд, *J*=4.8 Гц, 7.7 Гц, 1H).

1,3-діоксоізоіндолін-2-іл *цис*-2-ціаноциклопропанкарбоксилат 2.113d. Отримано 16.3 г сполуки **2.113d**, яку використовували в наступній стадії без очистки. ^{1}H NMR (500 МГц, $CDCl_3$) δ = 7.89 (дд, *J*=3.1 Гц, 5.5 Гц, 2H), 7.79 (дд, *J*=3.1 Гц, 5.5 Гц, 2H), 2.49 (тд, *J*=6.3 Гц, 8.2 Гц, 1H), 2.15 (м, 1H), 1.82 (м, 1H), 1.71 (тд, *J*=5.5 Гц, 8.6 Гц, 1H).

1,3-діоксоізоіндолін-2-іл *транс*-2-(3-бромофеніл)циклопропанкарбоксилат 2.113e. Отримано 0.8 г сполуки **2.113e**, яку використовували в наступній стадії без очистки. ^{1}H NMR (500 МГц, $CDCl_3$) δ = 7.88 (дд, *J*=3.1 Гц, 5.5 Гц, 2H), 7.78 (дд, *J*=3.0 Гц, 5.5 Гц, 2H), 7.38 (м, 1H), 7.29 (т, *J*=1.9 Гц, 1H), 7.18 (т, *J*=7.8 Гц, 1H), 7.10 (дт, *J*=1.5 Гц, 7.7 Гц, 1H), 2.73 (м, 1H), 2.21 (м, 1H), 1.82 (дт, *J*=5.2 Гц, 9.2 Гц, 1H), 1.60 (м, 1H).

1,3-діоксоізоіндолін-2-іл *транс*-2-(тіофен-3-іл)циклопропанкарбоксилат 2.113f. Отримано 1 г сполуки **2.113f**, яку використовували в наступній стадії без очистки.^{1}H NMR (500 МГц, $CDCl_3$) δ = 7.89 (с, 2H), 7.79 (м, 2H), 7.30 (дд, *J*=3.0 Гц, 5.1 Гц, 1H), 7.07 (д, *J*=3.1 Гц, 1H), 6.91 (д, *J*=5.0 Гц, 1H), 2.80 (м, 1H), 2.19 (м, 1H), 1.79 (м, 1H), 1.58 (м, 1H).

1,3-діоксоізоіндолін-2-іл 1-(((*трет*-бутоксикарбоніл)аміно)метил)циклопропанкарбоксилат 2.113g. Отримано 40 г сполуки **2.113g**, яку використовували в наступній стадії без очистки. ^{1}H NMR (400 МГц, $CDCl_3$) δ = 7.86 (дт, *J*=3.1 Гц, 5.6 Гц, 2H), 7.77 (дт, *J*=3.0 Гц, 5.6 Гц, 2H), 5.21 (с, 1H), 3.42 (дд, *J*=2.8 Гц, 6.5 Гц, 2H), 1.42 (д, *J*=2.8 Гц, 9H), 1.26 (д, *J*=3.4 Гц, 2H), 1.11 (дд, *J*=2.7 Гц, 6.6 Гц, 2H).

1,3-діоксоізоіндолін-2-іл *транс*-2-флуороциклопропанкарбоксилат 2.113h. Отримано 77 г сполуки **2.113h**, яку використовували в наступній стадії без очистки. ^{1}H NMR (400 МГц, $CDCl_3$) δ = 7.87 (дд, *J*=3.1 Гц, 5.5 Гц, 2H), 7.78 (дд, *J*=3.1 Гц, 5.5 Гц, 2H), 4.97 (м, 1H), 2.42 (м, 1H), 1.76 (м, 1H), 1.54 (дд, *J*=6.6 Гц, 13.2 Гц, 1H).

Загальна процедура синтезу синтезу боронатів. До розчину естеру *N*-гідроксифталіміду (1 екв), B_2Pin_2 (2 екв) в EtOAc (5 мл/ммол) доливають *трет*-бутил ізонікотинат **2.111**. Реакційну суміш нагрівали до 85 ºС. Після 12 годин проходження реакції контролювали за допомогою ^{1}H–ЯМР спектроскопії. Після завершення реакції реакційну суміш випаровували при пониженому тиску.

4,4,5,5-тетраметил-2-(*транс*-2-(4-метоксифеніл)циклопропіл)-1,3,2-діоксаборолан 2.115. Продукт очищали флеш-хроматографією (Hex – EtOAc, (7:1) як елюент). Вихід 0.44 г (61%) за 2 стадії ; ^{1}H NMR (600 МГц, $CDCl_3$) δ = 7.02 (д, *J*=8.6 Гц, 2H), 6.80 (д, *J*=8.5 Гц, 2H), 3.77 (с, 3H), 2.07 (дт, *J*=5.5 Гц, 8.1 Гц, 1H), 1.25 (д, *J*=6.3 Гц, 12H), 1.11 (тд, *J*=3.6 Гц, 7.4 Гц, 1H), 0.93 (м, 1H), 0.22 (дт, *J*=6.2 Гц, 9.7 Гц, 1H). ^{13}C NMR (151 МГц, $CDCl_3$) δ = 157.7, 135.3, 126.8, 113.7, 83.1, 55.3, 24.7, 24.7, 21.2, 14.5, 5.2.

4,4,5,5-тетраметил-2-(*транс*-2-(фуран-2-іл)циклопропіл)-1,3,2-діоксаборолан 2.116. Продукт очищали флеш-хроматографією (Hex – EtOAc, (7:1) як елюент). Вихід 0.33 г (42%) за 2 стадії; ^{1}H NMR (600 МГц, $CDCl_3$) δ = 7.21 (д, *J*=1.9 Гц, 1H), 6.24 (т, *J*=2.4 Гц, 1H), 5.96 (д, *J*=3.2 Гц, 1H), 2.10 (дт,

J=5.4 Гц, 8.1 Гц, 1H), 1.23 (д, *J*=3.3 Гц, 12H), 1.06 (м, 2H), 0.35 (дт, *J*=6.2 Гц, 9.9 Гц, 1H). ^{13}C NMR (101 МГц, $CDCl_3$) δ = 156.7, 140.3, 110.2, 103.5, 83.2, 24.7, 15.1, 12.1, 2.8.

4,4,5,5-тетраметил-2-((1*S*,2*S*)-2-фенілциклопропіл)-1,3,2-діоксаборолан 2.117. Продукт очищали флеш-хроматографією (Hex – EtOAc, (7:1) як елюент). Вихід 53 г (69%, ee 96%) за 2 стадії; ^{1}H NMR (600 МГц, $CDCl_3$) δ = 7.24 (т, *J*=7.7 Гц, 2H), 7.13 (т, *J*=7.4 Гц, 1H), 7.09 (м, 2H), 2.11 (м, 1H), 1.26 (д, *J*=6.0 Гц, 12H), 1.17 (тд, *J*=3.8 Гц, 7.3 Гц, 1H), 1.01 (м, 1H), 0.31 (дт, *J*=6.2 Гц, 9.6 Гц, 1H).

***Транс*-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)циклопропанкарбонітрил 2.118**. Продукт очищали флеш-хроматографією (градієнт Hex – EtOAc (15:1) до Hex – EtOAc (2:1), як елюент). Вихід 4 г (32%) за 2 стадії; ^{1}H NMR (600 МГц, $CDCl_3$) δ = 1.47 (дт, *J*=5.3 Гц, 8.2 Гц, 1H), 1.21 (с, 12H), 1.07 (м, 1H), 0.61 (м, 1H). ^{13}C NMR (101 МГц, $CDCl_3$) δ = 122.0, 84.1, 24.6, 11.9, 3.6, 1.7.

4,4,5,5-тетраметил-2-(*транс*-2-(3-бромофеніл)циклопропіл)-1,3,2-діоксаборолан 2.119. Продукт очищали флеш-хроматографією (Hex – EtOAc, (7:1) як елюент). Вихід 0.3 г (46%) за 2 стадії; ^{1}H NMR (600 МГц, $CDCl_3$) δ = 7.25 (д, *J*=7.9 Гц, 1H), 7.22 (с, 1H), 7.09 (т, *J*=7.8 Гц, 1H), 6.98 (д, *J*=7.8 Гц, 1H), 2.06 (м, 1H), 1.24 (д, *J*=5.8 Гц, 12H), 1.17 (м, 1H), 0.99 (дт, *J*=4.5 Гц, 9.4 Гц, 1H), 0.28 (м, 1H). ^{13}C NMR (126 МГц, $CDCl_3$) δ = 145.9, 129.7, 129.0, 128.6, 124.3, 122.4, 83.3, 24.7, 24.7, 21.5, 15.0, 6.1.

4,4,5,5-тетраметил-2-(*транс*-2-(тіофен-3-іл)циклопропіл)-1,3,2-діоксаборолан 2.120. Продукт очищали флеш-хроматографією (Hex – EtOAc, (7:1) як елюент). Вихід 0.42 г (57%) за 2 стадії. ^{1}H NMR (600 МГц, $CDCl_3$) δ = 7.20 (дд, *J*=3.0 Гц, 5.0 Гц, 1H), 6.90 (д, *J*=1.9 Гц, 1H), 6.81 (д, *J*=4.9 Гц, 1H), 2.16 (м, 1H), 1.24 (д, *J*=5.4 Гц, 12H), 1.11 (тд, *J*=3.6 Гц, 7.8 Гц, 1H), 0.95 (м, 1H), 0.26 (дт, *J*=6.3 Гц, 9.7 Гц, 1H). ^{13}C NMR (126 МГц, $CDCl_3$) δ = 144.2, 125.4, 124.9, 117.8, 82.7, 24.3, 24.2, 17.3, 14.0, 4.2.

***Трет*-бутил ((1-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-доксаборолан-2-іл)циклопропіл)метил)карбамат 2.121**. Продукт очищали флеш-хроматографією (градієнт Hex – EtOAc (19:1) до Hex – EtOAc (1:1), як елюент). Вихід 21 г (71%) за 2 стадії; ^{1}H NMR (400 МГц, $CDCl_3$) δ = 4.91 (с, 1H), 2.95 (д, *J*=5.9 Гц, 2H), 1.41 (с, 9H), 1.19 (с, 12H), 0.66 (кв, *J*=3.7 Гц, 2H), 0.48 (с, 2H). ^{13}C NMR (101 МГц, $CDCl_3$) δ = 156.1, 83.3, 46.5, 28.5, 24.7, 10.3, 3.2.

4,4,5,5-тетраметил-2-(*транс*-2-флуороциклопропіл)-1,3,2-діоксаборолан 2.122. Продукт очищали флеш-хроматографією (градієнт пентан до пентан – Et_2O, (1:1) як елюент). Вихід 21 г (56%) за 2 стадії; ^{1}H NMR (600 МГц, $CDCl_3$) δ = 4.67 (м, 1H), 1.21 (д, *J*=7.0 Гц, 12H), 1.13 (м, 1H), 0.72 (м, 1H), 0.41 (м, 1H). ^{13}C NMR (126 МГц, $CDCl_3$) δ = 82.9, 73.8, 72.0, 24.2, 9.8, 9.7.

Загальна процедура отримання трифторборатів *rac*-2.124 та 2.125.
До розчину пінаколового естеру боронової кислоти (1 екв) в метанолі (4 мл/ммол) та ацетонітрилі (4 мл/ммол) доливають суспензію KF (4 екв) у воді (0.4 мл/ммол) та суспензію винної кислоти (2.05 екв) у THF (1.5 мл/ммол) і мішають протягом 2 годин. Реакційну суміш відфільтровують через фільтр Шотта та упарюють при пониженому тиску. Отриману речовину двічі переупарюють з водою 2×(1 мл/ммол) при пониженому тиску.

Калій трифлуоро(*транс*-2-флуороциклопропіл)борат *rac*-2.124. Вихід 12.7 г (86%); білий порошок. ^{1}H NMR (500 МГц, DMSO-d_6) δ = 4.25 (дт, *J*=3.7 Гц, 70.4 Гц, 1H), 0.40 (м, 1H), 0.07 (с, 1H), -0.22 (д, *J*=29.0 Гц, 1H). ^{13}C NMR (151 МГц, DMSO-d_6) δ = 74.3, 72.9, 8.1, 5.5, 5.4. ^{19}F NMR (470 MHz, DMSO-d_6) δ = -140.2, -203.0.

Калій трифлуоро((1*S*,2*S*)-2-фенілциклопропіл)борат 2.125. Вихід 21 г (95,6%, ee 96%); білий порошок. ^{1}H NMR (400 МГц, DMSO-d_6) δ = 7.13 (т, *J*=7.5 Гц, 2H), 6.97 (т, *J*=7.3 Гц, 1H), 6.92 (д, *J*=7.4 Гц, 2H), 1.43 (кв, *J*=5.7 Гц, 1H), 0.61

(м, 1H), 0.34 (д, J=10.0 Гц, 1H), -0.29 (с, 1H). ^{13}C NMR (126 МГц, DMSO-d_6) δ = 148.1, 127.8, 124.7, 123.7, 19.0, 14.8. ^{19}F NMR (376 МГц, DMSO-d_6) δ = -141.1.

Загальна процедура синтезу циклопропанів 3.1 – 3.10. Розчин одного із боронатів **2.28 – 2.33** та **2.44**, **2.45** (0.250 моль) у *t*-BuOMe (500 мл) охолоджували до –10°C і додавали $Pd(OAc)_2$ (2.81 г, 12.5 ммоль). Потім при перемішуванні повільно додавали попередньо приготовлений розчин діазометану в *t*-BuOMe (0.8 моль/л, 600 мл, 0.75 моль), щоб температура залишалася нижче 0°C. (УВАГА! Розчини діазометану є потенційно вибухонебезпечними, і поводитися з ними слід дуже обережно. Використовуваний скляний посуд не повинен містити найменших дефектів, і слід уникати прямого контакту розчину або його парів зі швами матового скла. Також не рекомендується додатково збільшувати масштаб цієї процедури у звичайних (непроточних) реакторах, для отримання більшої кількості продукту необхідно виконати кілька загрузок). Після завершення додавання реакційну суміш перемішували при тій же температурі протягом додаткової 1 години, потім фільтрували через SiO_2 (20 г) і розчинник випарювали у вакуумі.

Приготування розчину діазометану:[237] 50% водний KOH (330 мл) і *t*-BuOMe (700 мл) поміщали в 3-літровий круглодонний реактор. Суміш охолоджували до 5°C і при перемішуванні додавали порціями 113 г (1.10 моль) нітрозометилсечовини. Водну фазу відокремлював, органічну фазу сушили над твердим NaOH і декантували. Отриманий розчин містив 0.8 М діазометану (визначено, як описано в літературі [237]) і був використаний відразу для наступної стадії.

Трет-бутил 1-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)-3-азабіцикло[3.1.0]гексан-3-карбоксилат 3.1.[211] Продукт очищали флеш-хроматографією (градієнт гексан до гексану – *t*-BuOMe (9:1) як елюент). Вихід 14.2 г (64%) з сполуки **2.31** (21.2 г, 71.8 ммоль). Жовті кристали, т. пл. 66–69 °C; сполука існує як суміш ротамерів; ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$): δ = 3.58 (д, J =

10.8 Гц, 1H), 3.44 (д, *J* = 10.8 Гц, 1H), 3.38 (д, *J* = 10.8 Гц, 1H), 3.31 (дд, *J* = 10.8, 4.2 Гц, 1H), 1.60 (дт, *J* = 7.8, 4.2 Гц, 1H), 1.40 (с, 9H), 1.20 (с, 12H), 0.93 (дд, *J* = 7.8, 4.2 Гц, 1H), 0.39 (т, *J* = 4.2 Гц, 1H) м.ч. $^{13}C\{^1H\}$ ЯМР (126 МГц, $CDCl_3$): δ = 155.2 і 155.1, 83.4, 79.0 і 78.9, 49.5 і 49.3, 48.1 і 47.8, 28.5, 24.6, 23.7 і 23.1, 15.2 і 15.1, 11.2 (с) м.ч.; MS (EI): *m/z* = 253 $[M–C_4H_8]^+$; HRMS (ESI) *m/z* Обчислено для $C_{16}H_{28}BNO_4Na$ $[M+Na]^+$ 332.2009; Знайдено: 332.2007.

Трет-бутил 4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)-3,6-дигідропіридин-1(2H)-карбоксилат 3.2.[211] Продукт очищали флеш-хроматографією (градієнт гексан до гексану – *t*-BuOMe (9:1) як елюент). Вихід 58.9 г (73%) з сполуки **2.8** (77.2 г, 0.250 моль). Білий порошок, т. пл. 72–74 °C; ^1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$): δ = 3.83 (д, *J* = 14.1 Гц, 1H), 3.58–3.25 (м, 3H), 2.84 (с, 1H), 2.13–1.98 (м, 1H), 1.62–1.52 (м, 1H), 1.43 (с, 9H), 1.20 (с, 12H), 0.88 (с, 1H), 0.41 (т, *J* = 4.8 Гц, 1H) м.ч. $^{13}C\{^1H\}$ ЯМР (126 МГц, $CDCl_3$): δ = 155.2, 83.2, 79.1, 42.1, 41.3, 40.3, 28.4, 24.7, 23.9, 16.6, 15.9 м.ч.; MS (EI): *m/z* = 267 $[M–C_4H_8]^+$; HRMS (ESI) *m/z* Обчислено для $C_{17}H_{30}BNO_4Na$ $[M+Na]^+$ 346.2166; Знайдено: 346.2165.

Трет-бутил 1-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)-3-азабіцикло[4.1.0]гептан-3-карбоксилат 3.3.[211] Продукт очищали флеш-хроматографією (градієнт гексан до гексану – *t*-BuOMe (9:1) як елюент). Вихід 39.5 г (63%) з сполуки **2.32** (60.0 г, 0.194 моль). Білий порошок, т. пл. 78–81 °C; ^1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$): δ = 3.73 (д, *J* = 13.6 Гц, 1H), 3.55 (д, *J* = 13.6 Гц, 1H), 3.37 (дт, *J* = 12.4, 5.7 Гц, 1H), 2.91 (ддд, *J* = 13.6, 8.8, 5.7 Гц, 1H), 1.91 (дквART, *J* = 12.4, 5.7 Гц, 1H), 1.82–1.69 (м, 2H), 1.43 (с, 9H), 1.20 (с, 12H), 0.84 (дд, *J* = 8.8, 4.2 Гц, 1H), 0.40 (т, *J* = 4.2 Гц, 1H) м.ч.; $^{13}C\{^1H\}$ ЯМР (126 МГц, $CDCl_3$): δ = 155.2, 83.1, 79.0, 43.6, 40.3, 39.7, 28.5, 24.7, 22.1, 14.8, 4.0 (с) м.ч.; MS (EI): *m/z* = 267 $[M–C_4H_8]^+$; HRMS (ESI) *m/z* Обчислено для $C_{17}H_{31}BNO_4$ $[M+H]^+$ 324.2346; Знайдено: 324.2344; *m/z* Обчислено для $C_{17}H_{30}BNO_4Na$ $[M+Na]^+$ 346.2166; Знайдено: 346.2165.

2-(3-оксабіцикло[3.1.0]гексан-1-іл)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксабо-ролан 3.4. Загальну процедуру повторювали з неочищеним продуктом, отриманим після першого запуску (тобто для завершення перетворення було потрібно два повторюваних цикла). Продукт очищали флеш-хроматографією (градієнт гексан до гексану – *t*-BuOMe (4:1) як елюент). Вихід 15.9 г (51%) з сполуки **2.28** (29.1 г, 0.148 моль). Коричнева тверда речовина, т. пл. 57–58°C; ^{1}H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$): δ = 3.83 (д, *J* = 8.3 Гц, 1H), 3.78 (д, *J* = 8.3 Гц, 1H), 3.72 (д, *J* = 8.3 Гц, 1H), 3.62 (дд, *J* = 8.3, 3.4 Гц, 1H), 1.71 (дт, *J* = 7.0, 3.4 Гц, 1H), 1.22 (с, 12H), 0.80 (дд, *J* = 7.0, 3.4 Гц, 1H), 0.56 (т, *J* = 3.4 Гц, 1H) м.ч. ^{13}C{^{1}H} ЯМР (126 МГц, $CDCl_3$): δ = 83.2, 71.1, 69.0, 25.0, 24.7, 24.6, 12.2 м.ч.; HRMS (ESI) *m*/*z* Обчислено для $C_{11}H_{20}BO_3$ $[M+H]^+$ 211.1506; Знайдено: 211.1505.

2-(3-оксабіцикло[4.1.0]гептан-6-іл)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксабо-ролан 3.7. Продукт очищали флеш-хроматографією (градієнт гексан до гексану – *t*-BuOMe (4:1) як елюент). Вихід 22.7 г (58%) з сполуки **2.9** (36.7 г, 0.174 моль). Білий порошок, т. пл. 81–83°C; ^{1}H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$): δ = 3.99 (д, *J* = 11.3 Гц, 1H), 3.82 (дд, *J* = 11.3, 3.1 Гц, 1H), 3.58 (ддд, *J* = 11.3, 5.8, 3.1 Гц, 1H), 3.14 (тд, *J* = 11.3, 5.8 Гц, 1H), 2.01 (ддд, *J* = 14.3, 5.8, 3.1 Гц, 1H), 1.64 (ддд, *J* = 14.3, 11.3, 5.8 Гц, 1H), 1.21 (с, 12H), 1.11–1.02 (м, 1H), 0.93 (дд, *J* = 8.3, 3.1 Гц, 1H), 0.63 (дд, *J* = 5.8, 3.1 Гц, 1H) м.ч.; ^{13}C{^{1}H} ЯМР (126 МГц, $CDCl_3$): δ = 83.1, 65.5, 64.7, 24.7, 24.5, 17.1, 16.1, 1.6 (с) м.ч.; MS (EI): *m/z* = 224 $[M]^+$; HRMS (ESI) *m*/*z* Обчислено для $C_{12}H_{22}BO_3$ $[M+H]^+$ 225.1662; Знайдено: 225.1661.

2-(3-оксабіцикло[4.1.0]гептан-1-іл)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксабо-ролан 3.8. Продукт очищали флеш-хроматографією (градієнт гексан до гексану – *t*-BuOMe (4:1) як елюент). Вихід 28.0 г (50%) з сполуки **2.29** (52.5 г, 0.250 моль). Жовте масло; ^{1}H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$): δ = 4.00 (д, *J* = 11.4 Гц, 1H), 3.81 (д, *J* = 11.4 Гц, 1H), 3.46 (ддд, *J* = 11.4, 5.6, 3.8 Гц, 1H), 3.23 (ддд, *J* = 11.4, 9.2, 5.6 Гц, 1H), 1.94–1.77 (м, 1H), 1.25–1.22 (м, 1H), 1.20 (с, 12H), 0.94–0.82 (м, 2H), 0.64 (дд, *J* = 5.6, 3.8 Гц, 1H) м.ч.; ^{13}C{^{1}H} ЯМР (126 МГц, $CDCl_3$): δ = 83.1, 67.6, 63.5,

24.6, 22.8, 16.5, 14.2, 11.2 (с) м.ч.; HRMS (ESI) *m/z* Обчислено для $C_{12}H_{22}BO_3$ $[M+H]^+$ 225.1662; Знайдено: 225.1661.

Трет-бутил 1-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)-3-азабіцикло[5.1.0]октан-3-карбоксилат 3.9. Продукт очищали флеш-хроматографією (градієнт гексан до гексану – *t*-BuOMe (4:1) як елюент). Вихід 8.57 г (40%) з сполуки **2.33** (20.5 г, 63.6 ммоль). Білий порошок, т. пл. 85–87°C; сполука існує як суміш ротамерів; ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$): δ = 3.79 (д, *J* = 14.5 Гц, 1H), 3.75–3.72 (м, 1H), 3.41 (д, *J* = 14.5 Гц, 1H), 2.80–2.56 (м, 1H), 2.04–1.89 (м, 1H), 1.89–1.74 (м, 1H), 1.67–1.49 (м, 3H), 1.46 (с, 9H), 1.22 (с, 12H), 0.72 (дд, *J* = 8.9, 4.0 Гц, 1H), 0.41 (т, *J* = 5.1 Гц, 1H) м.ч. $^{13}C\{^1H\}$ ЯМР (151 МГц, $CDCl_3$): δ = 155.4 і 155.0, 83.0, 78.8, 49.1, 48.4 і 48.0, 28.4, 27.5 і 26.7, 27.1 і 26.4, 24.7 і 24.4, 20.7 і 20.6, 13.1 і 12.6, 8.8 (с) м.ч.; MS (EI): *m/z* = 281 $[M–C_4H_8]^+$; HRMS (ESI) *m/z* Обчислено для $C_{18}H_{33}BNO_4$ $[M+H]^+$ 338.2503; Знайдено: 338.2496.

2-(3-оксабіцикло[5.1.0]октан-1-іл)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксабо-ролан 3.10. Продукт очищали флеш-хроматографією (градієнт гексан до гексану – *t*-BuOMe (4:1) як елюент). Вихід 6.87 г (38%) з сполуки **2.30** (18.2 г, 76.0 ммоль). Бебарвне масло; ^{1}H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$): δ = 4.19 (д, *J* = 12.2 Гц, 1H), 3.75–3.59 (м, 1H), 3.48 (т, *J* = 12.2 Гц, 1H), 3.31 (д, *J* = 12.2 Гц, 1H), 2.26–2.09 (м, 1H), 1.72–1.65 (м, 1H), 1.63–1.48 (м, 2H), 1.36–1.27 (m, 1H), 1.22 (с, 12H), 0.85 (дд, *J* = 8.1, 3.7 Гц, 1H), 0.72 (дд, *J* = 5.7, 3.7 Гц, 1H) м.ч. $^{13}C\{^1H\}$ ЯМР (126 МГц, $CDCl_3$): δ = 83.0, 75.1, 74.0, 30.8, 29.4, 24.6, 22.4, 17.5, 12.4 (с) м.ч. MS (EI): *m/z* = 238 $[M]^+$; HRMS (ESI) *m/z* Обчислено для $C_{13}H_{24}BO_3$ $[M+H]^+$ 239.1818; Знайдено: 239.1817.

Загальна процедура отримання трифторборатів 3.11 – 3.18. До розчину одного із боронату **3.1 – 3.10** (0.232 моль) у MeOH (930 мл) і MeCN (930 мл) додають розчин KF (53.9 г, 0.928 моль) у H_2O (93 мл), а потім суспензію винної кислоти (66.3). г, 0.475 моль) в ТГФ (350 мл). Реакційну суміш перемішували

при кімнатній температурі протягом 2 год. Осад відфільтровували і промивали MeCN (300 мл). Об'єднані фільтрати випарювали у вакуумі насухо, а залишок затирали з *t*-BuOMe або Et_2O.

(трет-бутил-3-азабіцикло[3.1.0]гексан-3-карбоксилат-1-іл)-трифторборат калію 3.11.[211] Вихід 11.2 г (94%) з сполуки **3.1** (12.7 г, 41.2 ммоль). Білий порошок, т. пл. >200 °C; сполука існує як суміш ротамерів; ^{1}H ЯМР (400 МГц, [D_6]DMSO): δ = 3.31 (с, 1H), 3.20–3.02 (м, 3H), 1.35 (с, 9H), 0.94 (с, 1H), 0.34 (дд, *J* = 7.2, 2.9 Гц, 1H), –0.41 (с, 1H) м.ч. ^{13}C{^{1}H} ЯМР (126 МГц, [D_6]DMSO): δ = 155.1 і 154.9, 78.1 і 78.1, 52.3 і 51.9, 49.7 і 49.4, 28.6, 19.6, 18.8, 13.0 м.ч. ^{19}F{^{1}H} ЯМР (376 МГц, [D_6]DMSO): δ = –142.9 м.ч. HRMS (ESI) *m*/*z* Обчислено для $C_{10}H_{16}BF_3NO_2$ [M–K]$^-$ 250.1226; Знайдено: 250.1239.

(трет-бутил-3-азабіцикло[4.1.0]гептан-3-карбоксилат-6-іл)-трифторборат калію 3.12.[211] Вихід 53.5 г (99%) з сполуки **3.2** (57.5 г, 0.178 моль). Білий порошок, т. пл. 241–243 °C; сполука існує як суміш ротамерів; ^{1}H ЯМР (500 МГц, [D_6]DMSO): δ = 3.56–3.36 (m, 3H), 3.07 (дт, *J* = 12.0, 5.7 Гц, 1H), 2.87 (с, 1H), 1.74 (с, 1H), 1.36 (с, 9H), 1.31–1.17 (м, 1H), 0.58 (с, 1H), 0.22 (дд, *J* = 7.6, 2.8 Гц, 1H), –0.28 (с, 1H) м.ч. ^{13}C{^{1}H} ЯМР (126 МГц, [D_6]DMSO): δ = 154.7, 78.1, 43.3 і 42.6, 41.7, 28.6, 26.1 і 25.6, 25.4, 13.2 і 13.0, 8.7 м.ч. ^{19}F{^{1}H} ЯМР (376 МГц, [D_6]DMSO): δ = –147.2 м.ч. HRMS (ESI) *m*/*z* Обчислено для $C_{11}H_{18}BF_3KNO_2$ [M–K]$^-$ 264.1383; Знайдено: 264.1397.

(трет-бутил-3-азабіцикло[4.1.0]гептан-3-карбоксилат-1-іл)-трифторборат калію 3.13.[211] Вихід 35.1 г (92%) з сполуки **3.3** (40.7 г, 0.126 моль). Білий порошок, т. пл. >200 °C; сполука існує як суміш ротамерів; ^{1}H ЯМР (500 МГц, [D_6]DMSO): δ = 3.58 (с, 1H), 3.28–3.03 (м, 2H), 2.70 (с, 1H), 1.68 (с, 1H), 1.58 (с, 1H), 1.35 (с, 9H), 0.60 (с, 1H), 0.20 (д, *J* = 7.8 Гц, 1H), –0.34 (с, 1H) м.ч.; ^{13}C{^{1}H} ЯМР (126 МГц, [D_6]DMSO): δ = 155.1 і 154.7, 77.9, 45.7, 44.9, 41.5, 28.7, 23.4 і 23.1, 12.1, 11.1 м.ч.; ^{19}F{^{1}H} ЯМР (376 МГц, [D_6]DMSO): δ = –146.2 м.ч.; HRMS (ESI) *m*/*z* Обчислено для $C_{11}H_{18}BF_3NO_2$ [M–K]$^-$ 264.1383; Знайдено: 263.1382.

(3-оксабіцикло[3.1.0]гексан-1-іл)-трифторборат калію 3.14. Вихід 12.3 г (98%) з сполуки **3.4** (13.9 г, 66.0 ммоль). Білий порошок, т. пл. >200 °C; ^{1}H ЯМР (500 МГц, [D$_6$]DMSO): δ = 3.57 (д, *J* = 7.6Гц, 1H), 3.45 (квартд, *J* = 7.6, 2.0 Гц, 2H), 3.40 (дд, *J* = 7.6, 2.9 Гц, 1H), 1.02 (дд, *J* = 6.8, 2.9 Гц, 1H), 0.20 (дд, *J* = 6.8, 2.0 Гц, 1H), –0.23 (с, 1H) м.ч. ^{13}C{^{1}H} ЯМР (101 МГц, [D$_6$]DMSO): δ = 73.5, 69.8, 21.1, 18.4 (с), 10.4 м.ч. ^{19}F{^{1}H} ЯМР (470 МГц, [D$_6$]DMSO): δ = –140.5 м.ч. HRMS (ESI) *m*/*z* Обчислено для $C_5H_7BF_3O$ [M–K]$^-$ 151.0542; Знайдено: 151.0551.

(3-оксабіцикло[4.1.0]гептан-6-іл)трифторборат калію 3.15. Вихід 20.5 г (96%) з сполуки **3.7** (23.7 г, 0.106 моль). Білий порошок, т. пл. >200 °C; ^{1}H ЯМР (400 МГц, [D$_6$]DMSO): δ = 3.73 (д, *J* = 10.7Гц, 1H), 3.65 (дд, *J* = 10.7, 4.5Гц, 1H), 3.33–3.27 (м, 1H), 2.97 (тд, *J* = 10.7, 4.5Гц, 1H), 1.69 (дт, *J* = 14.2, 4.5Гц, 1H), 1.30 (ддд, *J* = 14.2, 10.0, 5.8 Гц, 1H), 0.48 (дт, *J* = 8.7, 4.5Гц, 1H), 0.31–0.22 (м, 1H), –0.10– –0.18 (м, 1H) м.ч. ^{13}C{^{1}H} ЯМР (151 МГц, [D$_6$]DMSO): δ = 66.8, 64.5, 26.7, 14.5, 13.0, 8.1 (с) м.ч. ^{19}F{^{1}H} ЯМР (376 МГц, [D$_6$]DMSO): δ = –147.6 м.ч. HRMS (ESI) *m*/*z* Обчислено для $C_6H_9BF_3O$ [M–K]$^-$ 165.0698; Знайдено: 165.0705.

(3-оксабіцикло[4.1.0]гептан-1-іл)трифторборат калію 3.16. Вихід 26.4 г (95%) з сполуки **3.8** (30.5 г, 0.136 моль). Білий порошок, т. пл. >200 °C; ^{1}H ЯМР (500 МГц, [D$_6$]DMSO): δ = 3.65–3.56 (м, 2H), 3.36 (с, 1H), 2.94 (тд, *J* = 10.6, 5.4 Гц, 1H), 1.68–1.51 (м, 2H), 0.67–0.59 (м, 1H), 0.28 (дд, *J* = 7.8, 1.9 Гц, 1H), –0.12 (д, *J* = 4.3 Гц, 1H) м.ч. ^{13}C{^{1}H} ЯМР (126 МГц, [D$_6$]DMSO): δ = 69.9, 64.0, 24.5, 14.4, 10.9 (с), 10.5 м.ч. ^{19}F{^{1}H} ЯМР (470 МГц, [D$_6$]DMSO): δ = –144.9 м.ч. HRMS (ESI) *m*/*z* Обчислено для $C_6H_9BF_3O$ [M–K]$^-$ 165.0698; Знайдено: 165.0710.

(трет-бутил-3-азабіцикло[5.1.0]октан-3-карбоксилат-1-іл)-трифторборат калію 3.17. Вихід 6.81 г (94%) з сполуки **3.9** (7.68 г, 22.8 ммоль). Білий порошок, т. пл. >200 °C; сполука існує як суміш ротамерів; ^{1}H ЯМР (600 МГц,

[D_6]DMSO): δ = 3.67–3.46 (м, 2H), 3.17 і 3.07 (д, *J* = 13.5 Гц, 1H), 2.81–2.63 (м, 1H), 1.76 (тд, *J* = 9.5, 4.5 Гц, 1H), 1.56–1.45 (м, 1H), 1.45–1.29 (м, 2H), 1.36 (с, 9H), 0.68–0.58 (м, 1H), 0.12–0.04 (м, 1H), –0.35 (с, 1H) м.ч. $^{13}C\{^1H\}$ ЯМР (126 МГц, [D_6]DMSO): δ = 155.5 і 154.8, 77.8, 51.0 і 50.7, 47.5 і 46.5, 28.7, 27.8 і 27.6, 27.4 і 27.0, 25.3, 17.2 і 16.9, 10.9 і 10.6 м.ч. $^{19}F\{^1H\}$ ЯМР (376 МГц, [D_6]DMSO): δ = –145.8 м.ч. HRMS (ESI) *m/z* Обчислено для $C_{12}H_{20}BF_3NO_2$ $[M–K]^–$ 278.1539; Знайдено: 278.1553.

(3-оксабіцикло[5.1.0]октан-1-іл)трифторборат калію 3.18. Вихід 5.48 г (95%) з сполуки **3.10** (6.31 г, 26.5 ммоль). Білий порошок, т. пл. >200 °C; ^1H ЯМР (600 МГц, [D_6]DMSO): δ = 3.66 (д, *J* = 13.0 Гц, 1H), 3.59–3.48 (м, 2H), 2.92 (т, *J* = 10.8 Гц, 1H), 1.83–1.69 (м, 2H), 1.43 (дд, *J* = 13.0, 5.5 Гц, 1H), 1.36–1.25 (м, 0H), 0.71 (дд, *J* = 8.0, 4.4 Гц, 1H), 0.13–0.03 (м, 1H), –0.03 (д, *J* = 8.0 Гц, 1H) м.ч. $^{13}C\{^1H\}$ ЯМР (126 МГц, [D_6]DMSO): δ = 75.5, 73.9, 30.4, 29.1, 25.3, 18.4, 10.7 м.ч. $^{19}F\{^1H\}$ ЯМР (376 МГц, [D_6]DMSO): δ = –144.7 м.ч. HRMS (ESI) *m/z* Обчислено для $C_7H_{11}BF_3O$ $[M–K]^–$ 179.08550; Знайдено: 179.0866.

4,4,5,5-тетраметил-2-(6-оксаспіро[2,5]октан-1-ил)-1,3,2-диоксаборолан (3.21).Вихід 41.2 г (77 %); безбарвна рідина. ^1H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$) δ = 3.76 – 3.63 (м, 4H), 1.68–1.57 (м, 2H), 1,44–1.35 (м, 2H), 1.21 (с, 6H), 1.19 (с, 6H), 0.67–0,63 (м, 2H), -0.20 (т, *J* = 8,0 Гц, 1H) м.ч. ^{13}C ЯМР (126 МГц, $CDCl_3$) δ = 83.00, 67.86, 67.77, 38.15, 32.80, 25.07, 24.80, 24.71, 24.49, 24.30, 17.77 м.ч.. MS (EI): m/z = 223 $[M–CH_3]^+$. Обчислено, % для $C_{13}H_{23}BO_3$: C 65,57; H 9,74.

Трифторо(5-оксаспіро[2,3]гексан-1-ил)борат калію (3.22). Вихід 1.2 г (35 %); біла кристалічна речовина. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ = 4.69–4.67 (м, 1H), 4.52–4.50 (м, 2H), 4.41–4.39 (м, 1H), 0.23–0.16 (м, 2H), -0.55 (м, 1H) м.ч. MS (APCI): m/z = 151 $[M-K]^–$. Обчислено, % для $C_5H_7BF_3OK$: C 31,61; H 3,71.

Трифторо(5-оксаспіро[2,4]гептан-1-ил)борат калію (3.23). Вихід 23.4 г (58 %); біла кристалічна речовина. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ = 3.75 – 3.61 (м, 3H), 3.36 – 3.26 (м, 1H), 1.85–1.78 (м, 1H), 1.52–1.44 (м, 1H), 0.23 (d, *J* = 9.1 Гц,

1H), 0.15 (д, J = 7.6, 1H), -0.37 – -0.41 (м, 1H) м.ч. ^{13}C NMR (126 МГц, DMSO-d_6) δ = 73.22, 67.13, 38.03, 32.71, 24.81, 17.28 м.ч. MS (APCI): m/z = 165 $[M–K]^-$. Обчислено, % для $C_6H_9BF_3OK$: C 35,32; H 4,45.

Трет-бутил 3-(2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)циклопропіл)азетидин-1-карбоксилат (3.26). Вихід 11.7 г (75 %); безбарвне масло. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ = 3.96–3.92 (м, 2H), 3.69–3.60 (м, 2H), 2.19–2.13 (м, 1H), 1.42 (с, 9H), 1.22 (м, 13H), 0.75–0.71 (м, 1H), 0.51–0.47 (м, 1H), -0.32 (дт, J = 9.5, 5.8 Гц, 1H) м.ч. ^{13}C ЯМР (126 МГц, $CDCl_3$) δ = 156.41, 83.06, 79.13, 53.92, 53.42, 33.03, 28.42, 24.67, 20.89, 9.37 м.ч. MS (EI): m/z = 264 $[M–(CH_3)_3C–2H]^+$. Обчислено, % для $C_{17}H_{30}BNO_4$: C 63,17; H 9,35; N 4,33.

Трет-бутил 4-(2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)циклопропіл)піперидин-1-карбоксилат (3.27). Вихід 31.9 г (71 %); безбарвне масло. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ = 4.09 – 4.01 (м, 2H), 2.63 (т, J = 12 Гц, 2H), 1.74 – 1.69 (м, 1H), 1.45 (с, 9H), 1.27–1.22 (м, 3H), 1.21 (с, 12H), 0.82–0.77 (м, 1H), 0.75–0.62 (м, 2H), 0.50–0.41 (м, 1H), -0.34 (дт, J = 10.9, 5.7 Гц, 1H) м.ч. ^{13}C ЯМР (126 МГц, $CDCl_3$) δ = 154.89, 82.85, 79.14, 77.28, 77.03, 76.77, 43.95, 43.91, 41.76, 31.93, 31.84, 28.48, 24.72, 24.64, 24.62, 9.86 м.ч. MS (EI): m/z = 351 $[M]^+$. Обчислено, % для $C_{19}H_{34}BNO_4$: C 64,96; H 9,76; N 3,99.

Загальна процедура синтезу сполук 3.34 – 3.40. Змішували трифторборат (0.3 ммоль), (гет)арилбромід (0.33 ммоль), Cs_2CO_3 (1.2 ммоль) і Cataxium Pd G3 (16.5 μмоль). Реакційний посудину продували аргоном і додавали 1,4-діоксан – H_2O (10:1) (0.5мл). Суміш нагрівали при 100°C протягом 14 год, потім охолоджували до кімнатної температури, фільтрували через SiO_2 і фільтрат випарювали у вакуумі.

6-(4-метоксифеніл)-3-оксабіцикло[4.1.0]гептан 3.34. ^{1}H NMR (500 МГц, $CDCl_3$) δ 7.20 (д, J = 8.6 Гц, 2H), 6.83 (д, J = 148.5, 8.3 Гц, 2H), 4.06 (дд, J = 11.4,

4.7 Гц, 1H), 3.93 (д, *J* = 11.2 Гц, 1H), 3.78 (с, *J* = 2.1 Гц, 3H), 3.55 (дт, *J* = 10.9, 5.2 Гц, 1H), 3.49 – 3.38 (м, 1H), 2.19 – 2.04 (м, 1H), 2.04 – 1.93 (м, 1H), 1.54 (м, 1H), 1.01 (дд, *J* = 9.0, 4.4 Гц, 1H), 0.86 (т, *J* = 5.2 Гц, 1H).

***Rac*-трет-бутил (1R,6S)-6-феніл-3-азабіцикло[4.1.0]гептан-3-карбоксилат 3.36.** ^{1}H NMR (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7.22 (м, *J* = 13.8 Гц, 5H), 3.84 – 3.69 (м, 2H), 3.37 (м, 1H), 3.23 (м, 1H), 2.10 (м, *J* = 8.2, 5.6 Гц, 2H), 1.46 (с, 9H), 1.40 (м, 1H), 0.99 (дд, *J* = 8.9, 5.1 Гц, 1H), 0.83 (т, *J* = 5.3 Гц, 1H).

***Rac*-трет-бутил (1R,6S)-6-(піридин-3-іл)-3-азабіцикло [4.1.0]гептан-3-карбоксилат 3.37.** ^{1}H NMR (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8.66 (д, *J* = 2.4 Гц, 1H), 8.57 – 8.46 (м, 1H), 7.79 (дт, *J* = 8.1, 1.9 Гц, 1H), 7.18 (м, *J* = 4.3, 3.5 Гц, 1H), 3.75 (м, *J* = 2.7 Гц, 1H), 3.50 (м, *J* = 13.4 Гц, 1H), 3.30 (м, *J* = 37.7 Гц, 2H), 2.07 (м, 1H), 1.88 (м, *J* = 7.4 Гц, 1H), 1.64 (м, 1H), 1.50 – 1.31 (с, 9H), 0.87 (м, 1H), 0.70 – 0.50 (м, 1H).

Трет-бутил 1-(4-метоксифеніл)-3-азабіцикло[4.1.0]гептан-3-карбоксилат 3.39. ^{1}H NMR (500 МГц, $CDCl_3$) δ 7.23 – 7.12 (д, 2H), 6.82 (д, *J* = 8.1 Гц, 4H), 4.19 – 4.02 (м, 1H), 3.77 (с,3H), 3.62 (м, 1H), 3.37 (м,1H), 3.04 – 2.85 (м, 1H), 2.04 (м, 3H), 1.45 (с, 9H), 1.25 (м, 1H), 0.95 (дд, *J* = 9.2, 4.8 Гц, 1H), 0.64 (т, *J* = 5.3 Гц, 1H).

1-(4-метоксифеніл)-3-оксабіцикло[3.1.0]гексан 3.40. ^{1}H NMR (500 МГц, $CDCl_3$) δ 7.15 (д, *J* = 2.3 Гц, 2H), 6.85 (д, *J* = 8.7 Гц, 2H), 4.05 (д, *J* = 7.9 Гц, 1H), 3.92 (с, *J* = 1.5 Гц, 2H), 3.87 (д, *J* = 8.0 Гц, 1H), 3.79 (м, 5H), 3.79 (м, *J* = 5.1 Гц, 1H), 1.75 (м, 1H), 0.96 (м, *J* = 5.7 Гц, 1H).

Загальна процедура синтезу сполук 3.41 та **3.42.** *N*-Boc аміни **3.36** та **3.37** (0.10 моль) розчиняли в діоксані (100 мл) і додавали 4 М розчин HCl у діоксані (250 мл). Реакційну суміш перемішували протягом 2 год, і розчинник випарювали при пониженому тиску. Залишок затирали з Et_2O (150 мл), осад відфільтровували і сушили у вакуумі.

***Rac*-(1R,6S)-6-феніл-3-азабіцикло[4.1.0]гептан-3-іум хлорид 3.41.** Вихід 25 г (84%); білий порошок. ^{1}H NMR (400 МГц, DMSO-d_6) δ 9.16 (с, 2H), 7.25 (м, J = 40.9, 7.5 Гц, 5H), 3.55 (м, J = 12.2, 6.1 Гц, 1H), 3.04 (м, J = 8.4, 3.8 Гц, 2H), 2.87 – 2.59 (м, 1H), 2.25 (м, J = 15.7, 10.6, 5.4 Гц, 1H), 2.11 (дт, J = 14.5, 4.5 Гц, 1H), 1.33 (кв, J = 8.2 Гц, 1H), 1.07 (м, J = 14.6, 10.8, 6.1 Гц, 2H). ^{13}C NMR (126 МГц, DMSO-d_6) δ 146.31, 128.76, 128.01, 127.98, 126.70, 41.54, 38.68, 27.26, 22.72, 17.40, 15.02.

***Rac*-(1R,6S)-6-(піридин-3-іл)-3-азабіцикло[4.1.0]гептан-3-іум хлорид 3.42.** Вихід 14.7 г (82%); білий порошок. ^{1}H NMR (400 МГц, DMSO-d_6) δ 9.47 (с, 1H), 9.12 (с, 1H), 9.02 (с, 1H), 8.73 (д, J = 5.6 Гц, 1H), 8.60 (д, J = 8.1 Гц, 1H), 7.93 (дд, J = 8.3, 5.4 Гц, 1H), 3.57 (с, 1H), 3.26 – 2.93 (м, 2H), 2.93 – 2.67 (м, 1H), 2.39 – 2.27 (м, 1H), 2.20 (д, J = 13.3 Гц, 1H), 1.65 – 1.41 (м, 1H), 1.41 – 1.14 (м, 2H). ^{13}C NMR (126 МГц, $CDCl_3$) δ 145.65, 145.58, 142.49, 140.46, 127.20, 41.21, 38.42, 26.51, 20.62, 16.69, 15.26.

ВИСНОВКИ

У дисертаційному дослідженні розроблені зручні синтетичні підходи до гетероаліфатичних похідних *екзо*- та *ендо*-циклічних вінілборонових кислот та досліджено їх циклопропанування з наступним залученням до реакції Сузукі-Міяурі.

1. Знайдено, що гетероаліфатичні вінілборопінаколати одержуються в дві стадії: алкілуванням пропаргілбромідом ненасичених спиртів і карбаматів (з різною кількістю метиленових ланок) та аллілмеркаптану з подальшим мідь-каталізованим гідроборилюванням.
2. Встановлено, що посідовне мідь-каталізоване борилювання N-пропаргіламінокарбоксилату та реакція метатезису в присутності каталізатора Грабсса II приводить до рацемічних або енантіомерно чистих гетероциклічних боропінаколатів, які містять фрагмент α-амінокислоти як частину цикла.
3. Знайдено, що взаємодія гетероциклоалкенілборопінаколатів з діазометаном відбувається в присутності ацетату паладію і приводить до анелювання циклопропільного кільця до п’яти-, шести- та семичленних кисне- та азотовмісних циклів і утворення насичених біциклічних систем з боропінаколатною функцією у вузловому положенні.
4. Виявлено, що реакція боро-Віттіга біс[(пінаколато)бор-іл]метану з гетероциклічними кетонами приводить до гетероциклоалкіліденметил-боронатів з екзоциклічним подвійним зв'язком, циклопропануванням яких одержано спіроциклічні похідних боронових кислот.
5. Розроблено метод синтезу циклопропілборопінаколатів, який полягає в бородекарбоксилюванні *N*-гідроксифталімідних естерів циклопропілкарбонових кислот в присутності *трет*-бутил ізонікотинату як органокаталізатора. Встановлені закономірності стереоселективності при бородекарбоксилюванні 2-фторциклопропанкарбонових кислот, де

незалежно від стереохімії вихідного субстрату (*цис*-, *транс*- чи суміш діастереомерів) утворюється виключно *транс*- ізомер продукту.

6. Розроблено та оптимізовано умови реакцій кросс-каплінгу Сузукі-Міяури біциклічних похідних боронових кислот із різними арил- та гетарил-галогенідами. Знайдено, що оптимальним для каплінгу є використання біциклічних трифтороборатів з 10-відстоковим надлишком арилбромідів, 4х еквівалентів карбонату цезію та 5 мол.% каталізатора (cataCXium-A-Pd-G3або Xphos Pd G3).

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Buskes M. J., Blanco M.J. Impact of Cross-Coupling Reactions in Drug Discovery and Development. *Molecules*. 2020. Vol. 25, P. 3493. DOI: 10.3390/molecules25153493.

2. Lennox A. J. J., Lloyd-Jones G. C. Selection of boron reagents for Suzuki–Miyaura coupling. *Chemical Society Reviews*. 2014. Vol. 43, P. 412–443. DOI: 10.1039/C3CS60197H.

3. Chen J., Li J., Dong Z. A Review on the Latest Progress of Chan-Lam Coupling Reaction. *Advanced Synthesis Catalysis*. 2020. Vol. 362, P. 3311–3331. DOI: 10.1002/adsc.202000495.

4. Hall D. G. Boronic Acids: Preparation and Applications in Organic Synthesis, Medicine and Materials (Volume 1 and 2), Wiley-VCH, 2011, Vol. 1–2.

5. Grygorenko O. O., Volochnyuk D. M., Ryabukhin S. V., Judd D. B. The Symbiotic Relationship Between Drug Discovery and Organic Chemistry. *Chemistry European Journal*. 2020. Vol. 26, P. 1196–1237. DOI: 10.1002/chem.201903232.

6. Nadin A., Hattotuwagama C., Churcher I. Lead-Oriented Synthesis: A New Opportunity for Synthetic Chemistry. *Angewandte Chemie International Edition*. 2012. Vol. 51, P. 1114–1122. DOI: 10.1002/anie.201105840.

7. Goldberg F. W., Kettle J. G., Kogej T., Perry M. W. D., Tomkinson N. P. Designing novel building blocks is an overlooked strategy to improve compound quality. *Drug Discovery Today*. 2015. Vol. 20, P. 11–17. DOI: 10.1016/j.drudis.2014.09.023.

8. Epstein O., C. Bryan M., C. Cheng A., Derakhchan K., A. Dineen T., Hickman D., Hua Z., B. Human J., Kreiman C., E. Marx I., M. Weiss M., C. Wahl R., H. Wen P., A. Whittington D., Wood S., Mei Zheng X., T. Fremeau R., D. White R., F. Patel V. Lead Optimization and Modulation of hERG Activity in a Series of Aminooxazoline Xanthene β-Site Amyloid Precursor Protein Cleaving Enzyme (BACE1) Inhibitors. *Journal of Medicinal Chemistry*. 2014. Vol. 57, P. 9796–9810. DOI: 10.1021/jm501266w.

9. A Barsanti P., J. Aversa R., Jin X., Pan Y., Lu Y., Elling R., Jain R.,

Knapp M., Lan J., Lin X., Rudewicz P., Sim J., Taricani L., Thomas G., Xiao L., Yue Q. Structure-Based Drug Design of Novel Potent and Selective Tetrahydropyrazolo[1,5-a]pyrazines as ATR Inhibitors. *ACS Medicinal Chemistry Letters*. 2014. Vol. 6, P. 37–41. DOI: 10.1021/ml500353p.

10. Silva M. P., Saraiva L., Pinto M., Sousa M. E. Boronic Acids and Their Derivatives in Medicinal Chemistry: Synthesis and Biological Applications. *Molecules*. 2020. Vol. 25, P. 4323. DOI: 10.3390/molecules25184323.

11. Petasis N. A. Expanding Roles for Organoboron Compounds – Versatile and Valuable Molecules for Synthetic, Biological and Medicinal Chemistry. *Australian Journal of Chemistry*. 2007. Vol. 60, P. 795. DOI: 10.1071/CH07360.

12. 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. *Chemical. Society. Reviews.* 2019. Vol. 48, P. 3513–3536. DOI: 10.1039/C9CS00184K.

13. Plescia J., Moitessier N. Design and discovery of boronic acid drugs. *European Journal of Medicinal Chemistry.* 2020. Vol. 195, P. 112270. DOI: 10.1016/j.ejmech.2020.112270.

14. Kahlert J., Austin C. J. D., Kassiou M., Rendina L. M. The fifth element in drug design: boron in medicinal chemistry. *Australian Journal of Chemistry*. 2013. Vol. 66, P. 1118–1123. DOI: 10.1071/CH13256.

15. Mäder P. Boron in Medicinal Chemistry: Powerful, but Neglected. *Chimia*. 2019. Vol. 73, P. 637–638. DOI: 10.2533/chimia.2019.637.

16. Fernandes G. F. S., Denny W. A., Dos Santos J. L. Boron in drug design: Recent advances in the development of new therapeutic agents. *European Journal of Medicinal Chemistry.* 2019. Vol. 179, P. 791–804. DOI: 10.1016/j.ejmech.2019.06.092.

17. Yang F., Zhu M., Zhang J., Zhou H. Synthesis of biologically active boron-containing compounds. *RSC Medicinal Chemistry.* 2018. Vol. 9, P. 201–211. DOI: 10.1039/C7MD00552K.

18. Leśnikowski Z. J. Recent developments with boron as a platform for

novel drug design. *Expert Opinion on Drug Discovery*. 2016. Vol. 11, P. 569–578. DOI: 10.1080/17460441.2016.1174687.

19. Cunningham C. C. Talabostat. *Expert Opinion Investigational Drugs*. 2007. Vol. 16, P. 1459–1465. DOI: 10.1517/13543784.16.9.1459.

20. Johnson K. M. S. *Current Opinion in Investigational Drugs*. 2010. Vol. 11, P. 455–463. DOI: 10.2174/1872213x11307999017.

21. Fyfe J. W. B., Watson A. J. B. Recent Developments in Organoboron Chemistry: Old Dogs, New Tricks. *Chem*. 2017. Vol. 3, P. 31–55. DOI:10.1016/j.chempr.2017.05.008.

22. Hall D. G. Boronic Acids: Preparation and Applications in Organic Synthesis, Medicine and Materials. *Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA*. 2011. P. 1–133.

23. Carreras J., Caballero A., Pérez P. J. Alkenyl Boronates: Synthesis and Applications. *Chemistry An Asian Journal*. 2019. Vol. 14, P. 329–343. DOI: 10.1002/asia.201801559.

24. Molander G. A., Sandrock D. L. Potassium trifluoroborate salts as convenient, stable reagents for difficult alkyl transfers. *Current Opinion in Drug Discovery & Development*. 2009. Vol. 12, P. 811–823.

25. Heravi M. M., Malmir M., Moradi R. Recent Advances in the Applications of the Intramolecular Suzuki Cross-coupling Reaction in Cyclization and Heterocyclization: An Update. *Current Organic Chemistry*. 2020. Vol. 23, P. 2469–2488. DOI:10.2174/1385272823666191023115842.

26. Friese F. W., Studer A. New avenues for C–B bond formation via radical intermediates. *Chemical Science*. 2019. Vol. 10, P. 8503–8518. DOI:10.1039/C9SC03765A.

27. Tan J., Yudin A. K. Borylated reagents for multicomponent reactions. *Drug Discovery Today: Technologies.* 2018. Vol. 29, P. 51–60. DOI:10.1016/j.ddtec.2018.08.002.

28. Miyaura N. Metal-Catalyzed Reactions of Organoboronic Acids and Esters. *Bulletin of the Chemical Society of Japan*. 2008. Vol. 81, P. 1535–1553.

DOI:10.1246/bcsj.81.1535

29. Darses S., Genet J.-P. Potassium Organotrifluoroborates: New Perspectives in Organic Synthesis. *Chemical Reviews*. 2008. Vol. 108, P. 288–325. DOI:10.1021/cr0509758.

30. Volochnyuk D. M., Gorlova A. O., Grygorenko O. O. Frontispiece: Saturated Boronic Acids, Boronates, and Trifluoroborates: An Update on Their Synthetic and Medicinal Chemistry. *Chemistry a European Journal*. 2021. Vol. 27, P. 15277-15326. DOI: 10.1002/chem.202186261.

31. Coutts S. J., Kelly T. A., Snow R. J., Kennedy C. A., Barton R. W., Adams J., Krolikowski D. A., Freeman D. M., Campbell S. J., Ksiazek J. F., Bachovchin W. W. Structure−Activity Relationships of Boronic Acid Inhibitors of Dipeptidyl Peptidase IV. 1. Variation of the P_2 Position of X_{aa}-boroPro Dipeptides. *Journal of Medicinal Chemistry*. 1996. Vol. 39, P. 2087–2094. DOI:10.1021/jm950732f.

32. Gibson F. S., Singh A. K., Soumeillant M. C., Manchand P. S., Humora M., Kronenthal D. R. A Practical Synthesis of l-Valyl-pyrrolidine-(2R)-boronic Acid: Efficient Recycling of the Costly Chiral Auxiliary (+)-Pinanediol. *Organic Process Research & Development*. 2002. Vol. 6, P. 814–816. DOI: 10.1021/op025587b.

33. Han L., Wen Y., Li R., Xu B., Ge Z., Wang X., Cheng T., Cui J., Li R. Synthesis and biological activity of peptide proline-boronic acids as proteasome inhibitors. *Bioorganic Medicinal Chemistry*. 2017. Vol. 25, P. 4031–4044. DOI:10.1016/j.bmc.2017.05.049.

34. Coutts S. J., Kelly T. A., Snow R. J., Kennedy C. A., Barton R. W., Adams J., Krolikowski D. A., Freeman D. M., Campbell S. J., Ksiazek J. F., Bachovchin W. W. Structure−Activity Relationships of Boronic Acid Inhibitors of Dipeptidyl Peptidase IV. 1. Variation of the P_2 Position of X_{aa}-boroPro Dipeptides. *Journal of Medicinal Chemistry*. 1996. Vol. 39, P. 2087–2094. DOI:10.1021/jm950732f.

35. Gibson F. S., Singh A. K., Soumeillant M. C., Manchand P. S., Humora

M., Kronenthal D. R. A Practical Synthesis of l-Valyl-pyrrolidine-(2R)-boronic Acid: Efficient Recycling of the Costly Chiral Auxiliary (+)-Pinanediol. *Organic Process Research & Development*. 2002. Vol. 6, P. 814–816. DOI: 10.1021/op025587b.

36. Han L., Wen Y., Li R., Xu B., Ge Z., Wang X., Cheng T., Cui J., Li R. Synthesis and biological activity of peptide proline-boronic acids as proteasome inhibitors. *Bioorganic Medicinal Chemistry*. 2017. Vol. 25, P. 4031–4044. DOI:10.1016/j.bmc.2017.05.049.

37. Batsanov A. S., Grosjean C., Schütz T., Whiting A. A (−)-Sparteine-Directed Highly Enantioselective Synthesis of Boroproline. Solid- and Solution-State Structure and Properties. *Journal of Organic Chemistry*. 2007. Vol. 72, P. 6276–6279. DOI:10.1021/jo0708792.

38. Clausen F., Kischkewitz M., Bergander K., Studer A. Catalytic protodeboronation of pinacol boronic esters: formal anti-Markovnikov hydromethylation of alkenes. *Chemical Science*. 2019. Vol. 10, P. 6210–6214. DOI:10.1039/C9SC02067E.

39. Wu W., Liu Y., Milo L. J., Shu Y., Zhao P., Li Y., Woznica I., Yu G., Sanford D. G., Zhou Y., Poplawski S. E., Connolly B. A., Sudmeier J. L., Bachovchin W. W., Lai J. H. 4-Substituted boro-proline dipeptides: Synthesis, characterization, and dipeptidyl peptidase IV, 8, and 9 activities. *Bioorganic Medicinal Chemistry Letters*. 2012. Vol. 22, P. 5536–5540. DOI:10.1016/j.bmcl.2012.07.033.

40. Niwetmarin W., Rego Campello H., Sparkes H. A., Aggarwal V. K., Gallagher T. (−)-Cytisine: Access to a stereochemically defined and functionally flexible piperidine scaffold. *Organic Biomolecular Chemistry*. 2018. Vol. 16, P. 5823–5832. DOI:10.1039/C8OB01456F.

41. K. Delany P., M. Hodgson D. Synthesis and Homologation of an Azetidin-2-yl Boronic Ester with α-Lithioalkyl Triisopropylbenzoates. *Organic Letters*. 2019. Vol. 21, P. 9981–9984. DOI:10.1021/acs.orglett.9b03901.

42. Baumann A. N., Eisold M., Music A., Haas G., Kiw Y. M., Didier D.

Methods for the Synthesis of Substituted Azetines. *Organic Letters*. 2017. Vol. 19, P. 5681–5684. DOI:10.1021/acs.orglett.7b02847.

43. 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. Vol. 50, P. 3149–3160. DOI:10.1055/s-0036-1592004.

44. Sakamaki S., Kawanishi E., Nomura S., Ishikawa T. Aryl-β-C-glucosidation using glucal boronate: application to the synthesis of tri-O-methylnorbergenin. *Tetrahedron*. 2012. Vol. 68, P. 5744–5753. DOI:10.1016/j.tet.2012.05.035.

45. Parkan K., Pohl R., Kotora M. Cross-Coupling Reaction of Saccharide-Based Alkenyl Boronic Acids with Aryl Halides: The Synthesis of Bergenin. *Chemistry a European Journal*. 2014. Vol. 20, P. 4414–4419. DOI:10.1002/chem.201304304.

46. Moir M., Boyd R., Gunosewoyo H., Montgomery A. P., Connor M., Kassiou M. Synthesis and evaluation of various heteroaromatic benzamides as analogues of –ylidene-benzamide cannabinoid type 2 receptor agonists. *Tetrahedron Lett*ers. 2019. Vol. 60, P. 151019. DOI:10.1016/j.tetlet.2019.151019.

47. Kálai T., Jeko J., Hideg K. Synthesis of a paramagnetic boronic acid as a useful synthetic building block and carbohydrate affinity spin probe. *Tetrahedron Letters*. 2004. Vol. 45, P. 8395–8398. DOI:10.1016/j.tetlet.2004.09.044.

48. Kálai T., Jeko J., Berente Z., Hideg K. Palladium-Catalyzed Cross-Coupling Reactions of Paramagnetic Vinyl Bromides and Paramagnetic Boronic Acids. *Synthesis*. 2006. Vol. 3, P. 439–446. DOI: 10.1055/s-2006-926279.

49. Úr G., Kálai T., Hideg K. Facile syntheses of 3,4-disubstituted pyrroline nitroxides and their further synthetic applications. *Tetrahedron Letters*. 2016. Vol. 57, P. 778–780. DOI: 10.1016/j.tetlet.2016.01.012.

50. Mkhalid I. A. I., Barnard J. H., Marder T. B., Murphy J. M., Hartwig J. F. C-H activation for the construction of C-B bonds. *Chemical Reviews.* 2010. Vol. 110, P. 890–931. DOI: 10.1021/cr900206p

51. Hartwig J. F. Regioselectivity of the borylation of alkanes and arenes. *Chemical Society Reviews*. 2011. Vol. 40, P. 1992–2002. DOI: doi.org/10.1039/C0CS00156B

52. Sarkar S. De, Kumar N. Y. P., Ackermann L. Ruthenium(II) Biscarboxylate-Catalyzed Borylations of C(sp2)−H and C(sp3)−H Bonds. *Chemistry—A European Journal.* 2017. Vol. 23, P. 84–87. DOI:10.1002/chem.201604943

53. Thongpaen J., Manguin R., Dorcet V., Vives T., Duhayon C., Mauduit M., Baslé O. Visible Light Induced Rhodium(I)-Catalyzed C-H Borylation. *Angewandte Chemie International Edition.* 2019. Vol. 58, P. 15244–15248. DOI:10.1002/anie.201905924

54. Iwai T., Harada T., Hara K., Sawamura M. Threefold Cross-Linked Polystyrene–Triphenylphosphane Hybrids: Mono-P-Ligating Behavior and Catalytic Applications for Aryl Chloride Cross-Coupling and C(sp^3)-H Borylation. *Angewandte Chemie International Edition*. 2013. Vol. 125, P. 12548–12552. DOI: 10.1002/ange.201306769.

55. Iwai T., Murakami R., Harada T., Kawamorita S., Sawamura M. Silica-Supported Tripod Triarylphosphane: Application to Transition Metal-Catalyzed C(sp^3)-H Borylations. *Advanced Synthesis and Catalysis*. 2014. Vol. 356, P. 1563–1570. DOI:10.1002/adsc.201301147.

56. Kawamorita S., Miyazaki T., Iwai T., Ohmiya H., Sawamura M. Rh-Catalyzed Borylation of N-Adjacent C(sp3)–H Bonds with a Silica-Supported Triarylphosphine Ligand. *Journal of the American Chemical Society*. 2012. Vol. 134, P. 12924–12927. DOI: 10.1021/ja305694r

57. Reyes R. L., Harada T., Taniguchi T., Monde K., Iwai T., Sawamura M. Enantioselective Rh- or Ir-catalyzed Directed C(sp^3)–H Borylation with Phosphoramidite Chiral Ligands. *Chemistry Letters*. 2017. Vol. 46, P. 1747–1750. DOI: 10.1246/cl.170853

58. L. Reyes R., Sato M., Iwai T., Sawamura M. Asymmetric Synthesis of α-Aminoboronates via Rhodium-Catalyzed Enantioselective C(sp^3)–H Borylation.

Journal of the American Chemical Society. 2019. Vol. 142, P. 589–597. DOI: 10.1021/jacs.9b12013

59. Wang G., Liu L., Wang H., Ding Y.-S., Zhou J., Mao S., Li P. N,B-Bidentate Boryl Ligand-Supported Iridium Catalyst for Efficient Functional-Group-Directed C–H Borylation. *Journal of the American Chemical Society*. 2016. Vol. 139, P. 91–94. DOI: 10.1021/jacs.6b11867

60. Yao W., Yang J., Hao F. Ru-Catalyzed Selective C(sp^3)−H Monoborylation of Amides and Esters. *ChemSusChem*. 2020. Vol. 13, P. 121–125. DOI: 10.1002/cssc.201902448

61. Iwai T., Murakami R., Harada T., Kawamorita S., Sawamura M. Silica-Supported Tripod Triarylphosphane: Application to Transition Metal Catalyzed C(sp^3)–H Borylations. *Advanced Synthesis and Catalysis*. 2014. Vol. 356, P. 1563–1570. . DOI: DOI: 10.1002/adsc.201301147

62. Chen L., Yang Y., Liu L., Gao Q., Xu S. Iridium-Catalyzed Enantioselective α-C(sp^3)–H Borylation of Azacycles. *Journal of the American Chemical Society*. 2020. Vol. 142, P. 12062–12068. DOI: 10.1021/jacs.0c06756

63. Chen L., Yang Y., Liu L., Gao Q., Xu S. Iridium-Catalyzed Enantioselective α-C(sp^3)–H Borylation of Azacycles. *Journal of the American Chemical Society*. 2020. Vol. 142, P. 12062–12068. DOI: 10.1021/jacs.0c06756

64. 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(sp3)–H Bonds with Pd(II) Catalysts. *Angewandte Chemie International Edition*. 2016. Vol. 55, P. 785–789. DOI: 10.1002/anie.201509996

65. Kikuchi T., Takagi J., Ishiyama T., Miyaura N. Iridium-catalyzed Vinylic C–H Borylation of Cyclic Vinyl Ethers by Bis(pinacolato)diboron. *Chemistry Letters*. 2008. Vol. 37, P. 664–665. DOI: 10.1246/cl.2008.664

66. Liskey C. W., Hartwig J. F. Iridium-catalyzed borylation of secondary C–H bonds in cyclic ethers. *Journal of the American Chemical Society*. 2012. Vol. 134, P. 12422–12425. DOI: 10.1021/ja305596v

67. Ohmura T., Torigoe T., Suginome M. Iridium-catalysed borylation of

sterically hindered C (sp 3)–H bonds: remarkable rate acceleration by a catalytic amount of potassium tert-butoxide. *Chemical Communications*. 2014. Vol. 50, P. 6333–6336. DOI: 10.1039/b000000x

68. Liskey C. W., Hartwig J. F. Iridium-catalyzed borylation of secondary C–H bonds in cyclic ethers. *Journal of the American Chemical Society*. 2012. Vol. 134, P. 12422–12425. DOI: 10.1021/ja305596v

69. J. Oeschger R., A. Larsen M., Bismuto A., F. Hartwig J. Origin of the Difference in Reactivity between Ir Catalysts for the Borylation of C–H Bonds. *Journal of the American Chemical Society*. 2019. Vol. 141, P. 16479–16485. DOI: 10.1021/jacs.9b08920

70. A. Larsen M., J. Oeschger R., F. Hartwig J. Effect of Ligand Structure on the Electron Density and Activity of Iridium Catalysts for the Borylation of Alkanes. *ACS Catalysis*. 2020. Vol. 10, P. 3415–3424. DOI: 10.1021/acscatal.0c00152

71. Ohmura T., Torigoe T., Suginome M. Iridium-catalysed borylation of sterically hindered C (sp 3)–H bonds: remarkable rate acceleration by a catalytic amount of potassium tert-butoxide. *Chemical Communications*. 2014. Vol. 50, P. 6333–6336. DOI: 10.1039/b000000x

72. Li Q., Liskey C. W., Hartwig J. F. Regioselective Borylation of the C–H Bonds in Alkylamines and Alkyl Ethers. Observation and Origin of High Reactivity of Primary C–H Bonds Beta to Nitrogen and Oxygen. *Journal of the American Chemical Society*. 2014. Vol. 136, P. 8755–8765. DOI: 10.1021/ja503676d

73. 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. Vol. 368, P. 736 LP – 741. DOI: 10.1126/science.aba6146

74. Das K. K., Paul S., Panda S. Transition metal-free synthesis of alkyl pinacol boronates. *Organic and Biomolecular Chemistry*. 2020. Vol. 18, P. 8939–8974. DOI: 10.1039/D0OB01721C

75. Ishiyama T., Murata M., Miyaura N. Palladium(0)-Catalyzed Cross-Coupling Reaction of Alkoxydiboron with Haloarenes: A Direct Procedure for Arylboronic Esters. *Journal of Organic Chemistry*. 1995. Vol. 60, P. 7508–7510.

DOI: 10.1021/jo00128a024

76. Takagi J., Takahashi K., Ishiyama T., Miyaura N. Palladium-Catalyzed Cross-Coupling Reaction of Bis(pinacolato)diboron with 1-Alkenyl Halides or Triflates: Convenient Synthesis of Unsymmetrical 1,3-Dienes via the Borylation-Coupling Sequence. *Journal of the American Chemical Society*. 2002. Vol. 124, P. 8001–8006. DOI: 10.1021/ja0202255

77. Campeau L. C., Dolman S. J., Gauvreau D., Corley E., Liu J., Guidry E. N., Ouellet S. G., Steinhuebel D., Weisel M., O'Shea P. D. Convergent Kilo-Scale Synthesis of a Potent Renin Inhibitor for the Treatment of Hypertension. *Organic Process Research & Development.* 2011. Vol. 15, P. 1138–1148. DOI: 10.1021/op2001063.

78. Occhiato E. G., Lo Galbo F., Guarna A. Preparation and Suzuki-Miyaura coupling reactions of tetrahydropyridine-2-boronic acid pinacol esters. *Journal of Organic Chemistry*. 2005. Vol. 70, P. 7324–7330. DOI: 10.1021/jo050995+

79. Ferrali A., Guarna A., Lo Galbo F., Occhiato E. G. A lactam-derived vinyl boronate as a stable and crystalline reagent for the synthesis of 2-substituted piperidines by Pd-catalyzed coupling reactions. *Tetrahedron Letters*. 2004. Vol. 45, P. 5271–5274. DOI: 10.1016/j.tetlet.2004.05.015

80. Gerfaud T., Martin C., Bouquet K., Talano S., Millois-Barbuis C., Musicki B., Boiteau J. G., Cardinaud I. Process Development and Good Manufacturing Practice Production of a Tyrosinase Inhibitor via Titanium-Mediated Coupling between Unprotected Resorcinols and Ketones. *Organic Process Research and Development*. 2017. Vol. 21, P. 631–640. DOI: 10.1021/acs.oprd.7b00036

81. Kim E., Park C. S., Han T., Bae M. H., Chong W., Lee C. H., Shin Y. A., Ahn B. N., Kim M. K., Shin C. Y., Son M. H., Kim J. K., Moon H. S., Shim H. J., Kim E. J., Kim S. H., Lim J. I., Lee C. H. Design, synthesis, and evaluation of novel aryl-tetrahydropyridine PPARα/γ dual agonists. *Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters*. 2008. Vol. 18, P. 4993–4996. DOI: 10.1016/j.bmcl.2008.08.020

82. Xue F., Zhu Y., Li C. G. Development of an Efficient Process for 3,6-Dihydro-2H-pyran-4-boronic Acid Pinacol Ester. *Heterocycles*. 2015. Vol. 91, P.

1654–1659. DOI: 10.3987/COM-15-13255

83. Richardson T. I., Frank S. A., Wang M., Clarke C. A., Jones S. A., Ying B. P., Kohlman D. T., Wallace O. B., Shepherd T. A., Dally R. D., Palkowitz A. D., Geiser A. G., Bryant H. U., Henck J. W., Cohen I. R., Rudmann D. G., McCann D. J., Coutant D. E., Oldham S. W., Hummel C. W., Fong K. C., Hinklin R., Lewis G., Tian H., Dodge J. A. Structure-activity relationships of SERMs optimized for uterine antagonism and ovarian safety. *Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters*. 2007. Vol. 17, P. 3544–3549. DOI: 10.1016/j.bmcl.2007.04.044

84. Zhu B., Marinelli B. A., Goldschmidt R., Foleno B. D., Hilliard J. J., Bush K., Macielag M. J. Synthesis and antibacterial activity of 7-(1,2,3,4-tetrahydropyrrolo[1,2-a]pyrazin-7-yl) quinolones. *Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters*. 2009. Vol. 19, P. 4933–4936. DOI: 10.1016/j.bmcl.2009.07.087

85. Le Bourdonnec B., Windh R. T., Leister L. K., Zhou Q. J., Ajello C. W., Gu M., Chu G. H., Tuthill P. A., Barker W. M., Koblish M., Wiant D. D., Graczyk T. M., Belanger S., Cassel J. A., Feschenko M. S., Brogdon B. L., Smith S. A., Derelanko M. J., Kutz S., Little P. J., Dehaven R. N., DeHaven-Hudkins D. L., Dolle R. E. Spirocyclic delta opioid receptor agonists for the treatment of pain: discovery of N,N-diethyl-3-hydroxy-4-(spiro[chromene-2,4'-piperidine]-4-yl) benzamide (ADL5747). *Journal of Medicinal Chemistry.* 2009. Vol. 52, P. 5685–5702. DOI: 10.1021/jm900773n

86. Ghosh S., Kinney W. A., Gauthier D. A., Lawson E. C., Hudlicky T., Maryanoff B. E. Convenient preparation of aryl-substituted nortropanes by Suzuki–Miyaura methodology. *Canadian Journal of Chemistry*. 2006. Vol. 84, P. 555–560. DOI: 10.1139/V06-045

87. Takahashi B., Funami H., Iwaki T., Maruoka H., Shibata M., Koyama M., Nagahira A., Kamiide Y., Kanki S., Igawa Y., Muto T. Orally active ghrelin receptor inverse agonists and their actions on a rat obesity model. *Bioorganic and Medicinal Chemistry*. 2015. Vol. 23, P. 4792–4803. DOI: 10.1016/j.bmc.2015.05.047

88. Pero J. E., Rossi M. A., Kelly M. J., Lehman H. D. G. F., Layton M. E., Garbaccio R. M., O'Brien J. A., Magliaro B. C., Uslaner J. M., Huszar S. L.,

Fillgrove K. L., Tang C., Kuo Y., Joyce L. A., Sherer E. C., Jacobson M. A. Optimization of Novel Aza-benzimidazolone mGluR2 PAMs with Respect to LLE and PK Properties and Mitigation of CYP TDI. *ACS Medicinal Chemistry Letters.* 2016. Vol. 7, P. 312–317. DOI: 10.1021/acsmedchemlett.5b00459

89. Kálai T., Jeko J., Berente Z., Hideg K. *Synthesis*. Palladium-Catalyzed Cross-Coupling Reactions of Paramagnetic Vinyl Bromides and Paramagnetic Boronic Acids. *Synthesis*. 2006. Vol. 3, P. 439–446. DOI: 10.1055/s-2006-926279.

90. Kálai T., Bognár B., Jeko J., Hideg K. Synthesis of New, Paramagnetically Modified Heterocycles *Synthesis*. 2006. Vol. 15, P. 2573–2579. DOI: 10.1055/s-2006-942439.

91. Moinizadeh N., Klemme R., Kansy M., Zimmer R., Reissig H. U. Convenient Syntheses of Enantiopure 1,2-Oxazin-4-yl Nonaflates and Phosphates and Their Palladium-Catalyzed Cross-Couplings. *Synthesis*. 2013. Vol. 45, P. 2752–2762. DOI: 10.1055/s-0033-1339509

92. Högermeier J., Reissig H. U. Suzuki Couplings of New Bicyclic Boronic Esters Derived from 8-Heterobicyclo[3.2.1]octenyl Nonaflates and Application to the Synthesis of an Epibatidine-Atropine Hybrid. *Synlett*. 2006. Vol. 17, P. 2759–2762. DOI: 10.1055/s-2006-950257

93. Murata M., Oyama T., Watanabe S., Masuda Y. Synthesis of Alkenylboronates via Palladium-Catalyzed Borylation of Alkenyl Triflates (or Iodides) with Pinacolborane. *Synthesis*. 2000. Vol. 6, P. 778–780. DOI: 10.1055/s-2000-6274

94. Lessard S., Peng F., Hall D. G. α-Hydroxyalkyl Heterocycles via Chiral Allylic Boronates: Pd-Catalyzed Borylation Leading to a Formal Enantioselective Isomerization of Allylic Ether and Amine. *Journal of the American Chemical Society*. 2009. Vol. 131, P. 9612–9613. DOI: 10.1021/ja903946f

95. Ding J., Hall D. G. Concise Synthesis and Antimalarial Activity of All Four Mefloquine Stereoisomers Using a Highly Enantioselective Catalytic Borylative Alkene Isomerization. *Angewandte Chemie International Edition*. 2013. Vol. 52, P. 8069–8073. DOI: doi.org/10.1002/anie.201303931

96. Kim Y.-R., Hall D. G. Optimization and Multigram Scalability of a Catalytic Enantioselective Borylative Migration for the Synthesis of Functionalized Chiral Piperidines. *Organic and Biomolecular Chemistry*. 2016. Vol. 14, P. 4739–4748. DOI: 10.1039/c6ob00685j

97. Clement H. A., Hall D. G. Synthesis of α-hydroxyalkyl dehydroazepanes via catalytic enantioselective borylative migration of an enol nonaflate. *Tetrahedron Letters*. 2018. Vol. 59, P. 4334–4339. DOI: 10.1016/j.tetlet.2018.10.053

98. Yang C. T., Zhang Z. Q., Tajuddin H., Wu C. C., Liang J., Liu J. H., Fu Y., Czyzewska M., Steel P. G., Marder T. B., Liu L. Alkylboronic esters from copper-catalyzed borylation of primary and secondary alkyl halides and pseudohalides. *Angewandte Chemie International Edition*. 2012. Vol. 51, P. 528–532. DOI: 10.1002/anie.201106299

99. Presset M., Fleury-Brégeot N., Oehlrich D., Rombouts F., Molander G. A. Synthesis and Minisci Reactions of Organotrifluoroborato Building Blocks. *Journal of Organic Chemistry*. 2013. Vol. 78, P. 4615–4619. DOI: 10.1021/jo4005519

100. Georgiou I., Whiting A. Enantioselective Synthesis of (R)-Homoboroproline from (S)-Proline Using a Borylation Approach. *European Journal of Organic Chemistry*. 2012. Vol. 22, P. 4110–4113. DOI: 10.1002/ejoc.201200652

101. Karella S., Raghavan S. Efforts toward the synthesis of (+)-Lyconadin A. *Journal of Chemical Sciences*. 2020. Vol. 132, P. 1–14. DOI: 10.1007/s12039-020-01771-8

102. Imperio D., Del Grosso E., Fallarini S., Lombardi G., Panza L. Synthesis of Sugar–Boronic Acid Derivatives: A Class of Potential Agents for Boron Neutron Capture Therapy. *Organic Letters*. 2017. Vol. 19, P. 1678–1681. DOI: 10.1021/acs.orglett.7b00382

103. Lou X., Zhang Z. Q., Liu J. H., Lu X. Y. Copper-catalyzed Borylation of Primary and Secondary Alkyl Halides with Bis(neopentyl glycolate) Diboron at Room Temperature. *Chemistry Letters*. 2016. Vol. 45, P. 200–202. DOI: 10.1246/cl.150881

104. Kim J. H., Chung Y. K. Copper nanoparticle-catalyzed borylation of alkyl bromides with an organodiboron compound. *RSC Advances*. 2014. Vol. 4, P. 39755–39758. DOI: 10.1039/c4ra05999a

105. Shegavi M. L., Agarwal A., Bose S. K. Efficient synthesis of alkylboronic esters via magnetically recoverable copper nanoparticles-catalyzed borylation of alkyl chlorides and bromides. *Green Chemistry*. 2020. Vol. 22, P. 2799–2803. DOI: 10.1039/D0GC00677G

106. Bose S. K., Brand S., Omoregie H. O., Haehnel M., Maier J., Bringmann G., Marder T. B. Highly Efficient Synthesis of Alkylboronate Esters via Cu(II)-Catalyzed Borylation of Unactivated Alkyl Bromides and Chlorides in Air. *ACS Catalysis*. 2016. Vol. 6, P. 8332–8335. DOI: 10.1021/acscatal.6b02918

107. Ge Y., Cui X. Y., Tan S. M., Jiang H., Ren J., Lee N., Lee R., Tan C. H. Guanidine-Copper Complex Catalyzed Allylic Borylation for the Enantioconvergent Synthesis of Tertiary Cyclic Allylboronates. *Angewandte Chemie International Edition*. 2019. Vol. 58, P. 2382–2386. DOI: 10.1002/anie.201813490

108. Yi J., Liu J. H., Liang J., Dai J. J., Yang C. T., Fu Y., Liu L. Alkylboronic Esters from Palladium- and Nickel-Catalyzed Borylation of Primary and Secondary Alkyl Bromides. *Advanced Synthesis & Catalysis*. 2012. Vol. 354, P. 1685–1691. DOI: 10.1002/adsc.201200136.

109. Dudnik A. S., Fu G. C. Nickel-Catalyzed Coupling Reactions of Alkyl Electrophiles, Including Unactivated Tertiary Halides, To Generate Carbon–Boron Bonds. *Journal of the American Chemical Society*. 2012. Vol. 134, P. 10693–10697. DOI: 10.1021/ja304068t

110. Bedford R. B., Brenner P. B., Carter E., Gallagher T., Murphy D. M., Pye D. R. Iron-Catalyzed Borylation of Alkyl, Allyl, and Aryl Halides: Isolation of an Iron(I) Boryl Complex. *Organometallics*. 2014. Vol. 33, P. 5940–5943. DOI: 10.1021/om500847j

111. Atack T. C., Lecker R. M., Cook S. P. Iron-Catalyzed Borylation of Alkyl Electrophiles. *Journal of the American Chemical Society*. 2014. Vol. 136, P. 9521–9523. DOI: 10.1021/ja505199u

112. Verma P. K., Prasad K. S., Varghese D., Geetharani K. Cobalt(I)-Catalyzed Borylation of Unactivated Alkyl Bromides and Chlorides. *Organic Letters*. 2020. Vol. 22, P. 1431–1436. DOI: 10.1021/acs.orglett.0c00038

113. Bose S. K., Fucke K., Liu L., Steel P. G., Marder T. B. Zinc-catalyzed borylation of primary, secondary and tertiary alkyl halides with alkoxy diboron reagents at room temperature. *Angewandte Chemie International Edition*. 2014. Vol. 53, P. 1799–1803. DOI: 10.1002/anie.201308855

114. Liu Q., Hong J., Sun B., Bai G., Li F., Liu G., Yang Y., Mo F. Transition-Metal-Free Borylation of Alkyl Iodides via a Radical Mechanism. *Organic Letters*. 2019. Vol. 21, P. 6597–6602. DOI: 10.1021/acs.orglett.9b01951

115. Cheng Y., Mück-Lichtenfeld C., Studer A. Metal-Free Radical Borylation of Alkyl and Aryl Iodides. *Angewandte Chemie International Edition*. 2018. Vol. 57, P. 16832–16836. DOI: 10.1002/anie.201810782

116. Zhang L., Wu Z. Q., Jiao L. Photoinduced Radical Borylation of Alkyl Bromides Catalyzed by 4-Phenylpyridine. *Angewandte Chemie International Edition*. 2020. Vol. 59, P. 2095–2099. DOI: 10.1002/anie.201912564

117. Yamamoto E., Ukigai S., Ito H. Boryl substitution of functionalized aryl-, heteroaryl- and alkenyl halides with silylborane and an alkoxy base: expanded scope and mechanistic studies. *Chemical Science*. 2015. Vol. 6, P. 2943–2951. DOI: 10.1039/C5SC00384A

118. Lu X., Zhang Z. Q., Yu L., Zhang B., Wang B., Gong T. J., Tian C. L., Xiao B., Fu Y. Free Radical Pathway Cleavage of C—O Bonds for the Synthesis of Alkylboron Compounds. *Chinese Journal of Chemistry*. 2019. Vol. 37, P. 11–18. DOI: 10.1002/cjoc.201800500

119. Mu X., Axtell J. C., Bernier N. A., Kirlikovali K. O., Jung D., Umanzor A., Qian K., Chen X., Bay K. L., Kirollos M., Rheingold A. L., Houk K. N., Spokoyny A. M. Sterically Unprotected Nucleophilic Boron Cluster Reagents. *Chem*. 2019. Vol. 5, P. 2461–2469. DOI: 10.1016/j.chempr.2019.07.018

120. Friese F. W., Studer A. Deoxygenative Borylation of Secondary and Tertiary Alcohols. *Angewandte Chemie International Edition*. 2019. Vol. 58, P.

9561–9564. DOI: 10.1002/anie.201904028

121. Wu J., Bär R. M., Guo L., Noble A., Aggarwal V. K. Photoinduced Deoxygenative Borylations of Aliphatic Alcohols. *Angewandte Chemie International Edition*. 2019. Vol. 58, P. 18830–18834. DOI: 10.1002/anie.201910051

122. Ma G., Chen C., Talukdar S., Zhao X., Lei C., Gong H. Metal catalyst-free photo-induced alkyl C–O bond borylation. *Chemical Communications*. 2020. Vol. 56, P. 10219–10222. DOI: 10.1039/D0CC04776G

123. Hu J., Wang G., Li S., Shi Z. Selective C−N Borylation of Alkyl Amines Promoted by Lewis Base. *Angewandte Chemie International Edition*. 2018. Vol. 57, P. 15227–15231. DOI: 10.1002/anie.201809608

124. Wu J., He L., Noble A., K. Aggarwal V. Photoinduced Deaminative Borylation of Alkylamines. *Journal of the American Chemical Society*. 2018. Vol. 140, P. 10700–10704. DOI: 10.1021/jacs.8b07103

125. Sandfort F., Strieth-Kalthoff F., Klauck F. J. R., James M. J., Glorius F. Deaminative Borylation of Aliphatic Amines Enabled by Visible Light Excitation of an Electron Donor–Acceptor Complex. *Chemistry—A European Journal*. 2018. Vol. 24, P. 17210–17214. DOI: 10.1002/chem.201804246

126. Hu D., Wang L., Li P. Decarboxylative Borylation of Aliphatic Esters under Visible-Light Photoredox Conditions. *Organic Letters*. 2017. Vol. 19, P. 2770–2773. DOI: 10.1021/acs.orglett.7b01181

127. Fawcett A., Pradeilles J., Wang Y., Mutsuga T., Myers E. L., Varinder K., Aggarwal V. K. Photoinduced decarboxylative borylation of carboxylic acids. *Science*. 2017. Vol. 357, P. 283–286. DOI: 10.1126/science.aan3679

128. 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. Vol. 356, P. 7355. DOI: 10.1126/science.aam7355

129. Wang J., Shang M., Lundberg H., S. Feu K., J. Hecker S., Qin T., G. Blackmond D., S. Baran P. Cu-Catalyzed Decarboxylative Borylation. *ACS Catalysis*. 2018. Vol. 8, P. 9537–9542. DOI: 10.1021/acscatal.8b02928

130. Wei D., Liu T.-M., Zhou B., Han B. Decarboxylative Borylation of

mCPBA-Activated Aliphatic Acids. *Organic Letters*. 2019. Vol. 22, P. 234–238. DOI: 10.1021/acs.orglett.9b04218

131. Brown H. C., Subba Rao B. C. A New Technique for the Conversion of Olefins into Organoboranes and Related Alcohols. *Journal of the American Chemical Society*. 1956. Vol. 78, P. 5694–5695. DOI: 10.1021/ja01602a063

132. Burgess K., J. Ohlmeyer M. Transition-metal promoted hydroborations of alkenes, emerging methodology for organic transformations. *Chemical Reviews*. 1991. Vol. 91, P. 1179–1191. DOI: 10.1021/cr00006a003

133. Vogels C., Westcott S. Recent Advances in Organic Synthesis Using Transition Metal-Catalyzed Hydroborations. *Current Organic Chemistry*. 2005. Vol. 9, P. 687–699. DOI: 10.2174/1385272053765060

134. Beletskaya I. P., Nájera C., Yus M. Catalysis and regioselectivity in hydrofunctionalization reactions of unsaturated carbon bonds. Part I. *Russian Chemical Reviews*. 2020. Vol. 89, P. 250–274. DOI: 10.1070/RCR4916

135. Brown H. C., Sharp R. L. Hydroboration. XXVII. The hydroboration of 1-butenyl and related vinyl derivatives containing representative substituents. An unusually powerful directive influence of the ethoxy substituent. *Journal of the American Chemical Society*. 1968. Vol. 90, P. 2915–2927. DOI: 10.1021/ja01013a032

136. Brown H. C., Vara Prasad J. V. N. Chiral synthesis via organoboranes. 6. Hydroboration. 74. Asymmetric hydroboration of representative heterocyclic olefins with diisopinocampheylborane. Synthesis of heterocyclic boronates and heterocyclic alcohols of very high enantiomeric purity. *Journal of the American Chemical Society*. 1986. Vol. 108, P. 2049–2054. DOI: 10.1021/ja00268a053

137. Brown H. C., Gupta A. K. Chiral synthesis via organoboranes: XVI. Boroxazolidones derived from α-amino acids and borinic or boronic esters. A simple procedure for upgrading borinates and boronates to materials of high optical purity. *Journal of Organometallic Chemistry*. 1988. Vol. 341, P. 73–81. DOI: 10.1016/0022-328X(88)89064-8

138. Brown H. C., Murali D., Singaram B. Chiral synthesis via

organoboranes. 45. Asymmetric hydroboration of 1-cyclopentenol derivatives using diisopinocampheylborane. Synthesis of optically active cyclopentane-1,2-diol derivatives of high optical purity. *Journal of Organometallic Chemistry*. 1999. Vol. 581, P. 116–121. DOI: 10.1016/S0022-328X(99)00047-9

139. Dicko A., Montury M., Baboulene M. New Preparation of Aminoboronic Acids. *Synthetic Communications*. 1988. Vol. 18, P. 459–463. DOI: 10.1080/00397918808060736

140. Itoh T., Tamura K., Ueda H., Tanaka T., Sato K., Kuroda R., Aoki S. Design and synthesis of boron containing monosaccharides by the hydroboration of d-glucal for use in boron neutron capture therapy (BNCT). *Bioorganic and Medicinal Chemistry*. 2018. Vol. 26, P. 5922–5933. DOI: 10.1016/j.bmc.2018.10.041

141. Colin S., Vaysse-Ludot L., Lecouvé J. P., Maddaluno J. Combining high pressure and catalysis: pinacol- or catecholborane hydroboration of functionalized olefins. *Journal of the Chemical Society, Perkin Transactions 1*. 2000. Vol. 24, P. 4505–4511. DOI: 10.1039/B004275G

142. Scheuermann M. L., Johnson E. J., Chirik P. J. Alkene Isomerization–Hydroboration Promoted by Phosphine-Ligated Cobalt Catalysts. *Organic Letters*. 2015. Vol. 17, P. 2716–2719. DOI: 10.1021/acs.orglett.5b01135

143. Bournaud C., Lecourt T., Micouin L., Méliet C., Agbossou-Niedercorn F. Desymmetrization of meso-Bicyclic Hydrazines by Rhodium-Catalyzed Enantioselective Hydroformylation. *European Journal of Organic Chemistry*. 2008. Vol. 13, P. 2298–2302. DOI: 10.1002/ejoc.200800116

144. Bai X. Y., Zhao W., Sun X., Li B. J. Rhodium-Catalyzed Regiodivergent and Enantioselective Hydroboration of Enamides. *Journal of the American Chemical Society*. 2019. Vol. 141, P. 19870–19878. DOI: 10.1021/jacs.9b10578

145. Lee H., Lee B. Y., Yun J. Copper(I)–Taniaphos Catalyzed Enantiodivergent Hydroboration of Bicyclic Alkenes. *Organic Letters*. 2015. Vol. 17, P. 764–766. DOI: 10.1021/ol503598w

146. Parra A., López A., Díaz-Tendero S., Amenós L., Ruano J. L. G., Tortosa M. Insight into the Copper-Catalyzed Borylation of Strained Alkenes.

Synlett. 2015. Vol. 26, P. 494–500. DOI: 10.1055/s-0034-1379882

147. Gao D. W., Xiao Y., Liu M., Liu Z., Karunananda M. K., Chen J. S., Engle K. M. Catalytic, Enantioselective Synthesis of Allenyl Boronates. *ACS Catalysis*. 2018. Vol. 8, P. 3650–3654. DOI: 10.1021/acscatal.8b00626

148. Lee Y., H. Hoveyda A. Efficient Boron−Copper Additions to Aryl-Substituted Alkenes Promoted by NHC−Based Catalysts. Enantioselective Cu-Catalyzed Hydroboration Reactions. *Journal of the American Chemical Society*. 2009. Vol. 131, P. 3160–3161. DOI: 10.1021/ja809382c

149. Contreira M. E., Lüdtke D. S., Moro A. V. Copper-catalyzed hydroboration of alkenyl oxindoles. *Tetrahedron Letters*. 2018. Vol. 59, P. 2784–2787. DOI: 10.1016/j.tetlet.2018.06.009

150. Roy S., Spilling C. D. Synthesis of the C(18)−C(34) Fragment of Amphidinolide C and the C(18)−C(29) Fragment of Amphidinolide F. *Organic letters*. 2010. Vol. 12, P. 5326–5329. DOI: 10.1021/ol102345v

151. Molander G. A., McKee S. A. Copper-Catalyzed β-Boration of α,β-Unsaturated Carbonyl Compounds with Tetrahydroxydiborane. *Organic letters*. 2011. Vol. 13, P. 4684–4687. DOI: 10.1021/ol201900d

152. Murafuji H., Sugawara H., Goto M., Oyama Y., Sakai H., Imajo S., Tomoo T., Muto T. Structure-based drug design to overcome species differences in kallikrein 7 inhibition of 1,3,6-trisubstituted 1,4-diazepan-7-ones. *Bioorganic and Medicinal Chemistry*. 2018. Vol. 26, P. 3639–3653. DOI: 10.1016/j.bmc.2018.05.044

153. Stavber G., Časar Z. Basic CuCO3/ligand as a new catalyst for 'on water' borylation of Michael acceptors, alkenes and alkynes: application to the efficient asymmetric synthesis of β-alcohol type sitagliptin side chain. *Applied Organometallic Chemistry*. 2013. Vol. 27, P. 159–165. DOI: 10.1002/aoc.2957

154. Imai K., Takayama Y., Murayama H., Ohmiya H., Shimizu Y., Sawamura M. Asymmetric Synthesis of α-Alkylidene-β-Lactams through Copper Catalysis with a Prolinol-Phosphine Chiral Ligand. *Organic Letters*. 2019. Vol. 21, P. 1717–1721. DOI: 10.1021/acs.orglett.9b00276

155. Cano R., Ramón D. J., Yus M. Impregnated Copper on Magnetite as

Recyclable Catalyst for the Addition of Alkoxy Diboron Reagents to C-C Double Bonds. *Journal of Organic Chemistry*. 2010. Vol. 75, P. 3458–3460. DOI: 10.1021/jo100325e

156. Lee K. S., Zhugralin A. R., Hoveyda A. H. Efficient C-B bond formation promoted by N-heterocyclic carbenes: synthesis of tertiary and quaternary B-substituted carbons through metal-free catalytic boron conjugate additions to cyclic and acyclic alpha,beta-unsaturated carbonyls. *Journal of the American Chemical Society*. 2009. Vol. 131, P. 7253–7255. DOI: 10.1021/ja902889s

157. Pubill-Ulldemolins C., Bonet A., Gulyás H., Bo C., Fernández E. Essential role of phosphines in organocatalytic β-boration reaction. *Organic and Biomolecular Chemistry*. 2012. Vol. 10, P. 9677–9682. DOI: 10.1039/C2OB26899J

158. Corberán R., Mszar N. W., Hoveyda A. H. NHC-Cu-Catalyzed Enantioselective Hydroboration of Acyclic and Exocyclic 1,1-Disubstituted Aryl Alkenes. *Angewandte Chemie International Edition*. 2011. Vol. 50, P. 7079–7082. DOI: 10.1002/anie.201102398

159. Feng X., Yun J. Catalytic enantioselective boron conjugate addition to cyclic carbonyl compounds: a new approach to cyclic β-hydroxy carbonyls. *Chemical Communications*. 2009. Vol. 43, P. 6577–6579. DOI: 10.1039/B914207J

160. Jang H., Jung B., Hoveyda A. H. Catalytic Enantioselective Protoboration of Disubstituted Allenes. Access to Alkenylboron Compounds in High Enantiomeric Purity. *Organic Letters*. 2014. Vol. 16, P. 4658–4661. DOI: 10.1021/ol5022417

161. Kitanosono T., Xu P., Kobayashi S. Heterogeneous versus Homogeneous Copper(II) Catalysis in Enantioselective Conjugate-Addition Reactions of Boron in Water. *Chemistry: An Asian Journal*. 2014. Vol. 9, P. 179–188. DOI: 10.1002/asia.201300997

162. Li X., Wang C., Song J., Yang Z., Zi G., Hou G. Copper-Catalyzed Asymmetric Hydroboration of 2H-Chromenes Using a Chiral Diphosphine Ligand. *Journal of Organic Chemistry*. 2019. Vol. 84, P. 8638–8645. DOI: 10.1021/acs.joc.9b01109

163. Kong D., Han S., Zi G., Hou G., Zhang J. Enantioselective Synthesis of Boryl Tetrahydroquinolines via Cu-Catalyzed Hydroboration. *Journal of Organic Chemistry*. 2018. Vol. 83, P. 1924–1932. DOI: 10.1021/acs.joc.7b02860

164. Kong D., Han S., Wang R., Li M., Zi G., Hou G. Kinetic resolution of racemic 2-substituted 1,2-dihydroquinolines via asymmetric Cu-catalyzed borylation. *Chemical Science*. 2017. Vol. 8, P. 4558–4564. DOI:10.1039/C7SC01556A.

165. Whyte A., Torelli A., Mirabi B., Zhang A., Lautens M. Copper-Catalyzed Borylative Difunctionalization of π-Systems. *ACS Catalysis*. 2020. Vol. 10, P. 11578–11622. DOI:10.1021/acscatal.0c02758.

166. Liu Z., Gao Y., Zeng T., Engle K. M. Transition-Metal-Catalyzed 1,2-Carboboration of Alkenes: Strategies, Mechanisms, and Stereocontrol. *Israel Journal of Chemistry*. 2020. Vol. 60, P. 219–229. DOI:10.1002/ijch.201900087.

167. Hayama K., Kubota K., Iwamoto H., Ito H. Copper(I)-catalyzed Diastereoselective Dearomative Carboborylation of Indoles. *Chemistry Letters*. 2017. Vol. 46, P. 1800–1802. DOI:10.1246/cl.170825.

168. Zhang P., Xing M., Guan Q., Zhang J., Zhao Q., Zhang C. Pd-Catalyzed Stereoselective 1,2-Aryboration of Alkenylarenes. *Organic Letters*. 2019. Vol. 21, P. 8106–8109. DOI: 10.1021/acs.orglett.9b03114.

169. Li Z., Zheng J., Li C., Wu W., Jiang H. Palladium-Catalyzed Three-Component Coupling Reaction of Allyl Carboxylates, Norbornenes and Diboronates Involving Sequential Olefins Insertion and Borylation Reaction. *Chinese Journal of Chemistry*. 2019. Vol. 37, P. 140–147. DOI:10.1002/cjoc.201800536.

170. Liu Z., Chen J., Lu H.-X., Li X., Gao Y., Coombs J. R., Goldfogel M. J., Engle K. M. Palladium(0)-Catalyzed Directed syn-1,2-Carboboration and -Silylation: Alkene Scope, Applications in Dearomatization, and Stereocontrol by a Chiral Auxiliary. *Angewandte Chemie International Edition*. 2019. Vol. 58, P. 17068–17073. DOI:10.1002/anie.201910304.

171. M. Logan K., R. Sardini S., D. White S., Kevin Brown M. Nickel-Catalyzed Stereoselective Arylboration of Unactivated Alkenes. *Journal of the American Chemical Society*. 2017. Vol. 140, P. 159–162. DOI:10.1021/jacs.7b12160.

172. Sardini S., R., L. Lambright A., L. Trammel G., M. Omer H., Liu P., Brown M. K. Ni-Catalyzed Arylboration of Unactivated Alkenes: Scope and Mechanistic Studies. *Journal of the American Chemical Society*. 2019. Vol. 141, P. 9391–9400. DOI: 10.1021/jacs.9b03991.

173. Liang R.-X., Chen R.-Y., Zhong C., Zhu J.-W., Cao Z.-Y., Jia Y.-X. 3,3′-Disubstituted Oxindoles Formation via Copper-Catalyzed Arylboration and Arylsilylation of Alkenes. *Organic Letters*. 2020. Vol. 22, P. 3215–3218. DOI: 10.1021/acs.orglett.0c00999.

174. Whyte A., Burton K. I., Zhang J., Lautens M. Enantioselective Intramolecular Copper-Catalyzed Borylacylation. *Angewandte Chemie International Edition*. 2018. Vol. 57, P. 13927–13930. DOI:10.1002/anie.201808460.

175. Iwamoto H., Akiyama S., Hayama K., Ito H. Copper(I)-Catalyzed Stereo- and Chemoselective Borylative Radical Cyclization of Alkyl Halides Bearing an Alkene Moiety. *Organic Letters*. 2017. Vol. 19, P. 2614–2617. DOI:10.1021/acs.orglett.7b00940.

176. Vachhani D. D., Butani H. H., Sharma N., Bhoya U. C., Shah A. K., Eycken E. V. Van der. Domino Heck/borylation sequence towards indolinone-3-methyl boronic esters: trapping of the σ-alkylpalladium intermediate with boron. *Chemical Communications*. 2015. Vol. 51, P. 14862–14865. DOI: 10.1039/C5CC05193B.

177. Yoon H., Jang Y. J., Lautens M. Diastereoselective Pd-Catalyzed Domino Heck/Arylborylation Sequence Forming Borylated Chromans. *Synthesis*. 2016. Vol. 48, P. 1483–1490. DOI: 10.1055/s-0035-1561567.

178. Shen C., Zeidan N., Wu Q., Breuers C. B. J., Liu R.-R., Jia Y.-X., Lautens M. Pd-catalyzed dearomative arylborylation of indoles. *Chemical Science*. 2019. Vol. 10, P. 3118–3122. DOI: 10.1039/C8SC05737K.

179. Jiang Z., Hou L., Ni C., Chen J., Wang D., Tong X. Enantioselective construction of quaternary tetrahydropyridines by palladium-catalyzed vinylborylation of alkenes. *Chemical Communications*. 2017. Vol. 53, P. 4270–4273. DOI: 10.1039/C7CC01488K.

180. Liu W., Tong X. Pd(0)-Catalyzed Cyclizative Carboboration of n-Iodo-1,6-diene (n = 1 or 2): Access to Structurally Complex Allylboronates and Alkylboronates. *Organic Letters*. 2019. Vol. 21, P. 9396–9400. DOI:10.1021/acs.orglett.9b03621.

181. Wang H.-M., Zhou H., Xu Q.-S., Liu T.-S., Zhuang C.-L., Shen M.-H., Xu H.-D. Copper-Catalyzed Borylative Cyclization of Substituted N-(2-Vinylaryl)benzaldimines. *Organic Letters*. 2018. Vol. 20, P. 1777–1780. DOI:10.1021/acs.orglett.8b00213.

182. Li D., Kim J., Yang J. W., Yun J. Copper-Catalyzed Asymmetric Synthesis of Borylated cis-Disubstituted Indolines. *Chemistry An Asian Journal*. 2018. Vol. 13, P. 2365–2368. . DOI: 10.1002/asia.201800121.

183. Zhang G., Cang A., Wang Y., Li Y., Xu G., Zhang Q., Xiong T., Zhang Q. Copper-Catalyzed Diastereo- and Enantioselective Borylative Cyclization: Synthesis of Enantioenriched 2,3-Disubstituted Indolines. *Organic Letters*. 2018. Vol. 20, P. 1798–1801. DOI:10.1021/acs.orglett.8b00246.

184. Bi Y.-P., Wang H.-M., Qu H.-Y., Liang X.-C., Zhou Y., Li X.-Y., Xu D., Shen M.-H., Xu H.-D. Stereoselective synthesis of all-cis boryl tetrahydroquinolines via copper-catalyzed regioselective addition/cyclization of o-aldiminyl cinnamate with B_2Pin_2. *Organic Biomolecular Chemictry*. 2019. Vol. 17, P. 1542–1546. DOI:10.1039/C8OB03195A.

185. Larin E. M., Loup J., Polishchuk I., Ross R. J., Whyte A., Lautens M. Enantio- and diastereoselective conjugate borylation/Mannich cyclization. *Chemical Science*. 2020. Vol. 11, P. 5716–5723. DOI:10.1039/D0SC02421J.

186. Li D., Park Y., Yun J. Copper-Catalyzed Regioselective and Diastereoselective Synthesis of Borylated 1-Benzo[b]azepines. *Organic Letters*. 2018. Vol. 20, P. 7526–7529. DOI:10.1021/acs.orglett.8b03286.

187. Sakae R., Hirano K., Satoh T., Miura M. Copper-Catalyzed Stereoselective Aminoboration of Bicyclic Alkenes. *Angewandte Chemie International Edition*. 2015. Vol. 54, P. 613–617. DOI:10.1002/anie.201409104.

188. Yang C.-H., Zhang Y.-S., Fan W.-W., Liu G.-Q., Li Y.-M.

Intramolecular Aminoboration of Unfunctionalized Olefins. *Angewandte Chemie International Edition*. 2015. Vol. 54, P. 12636–12639. DOI:10.1002/anie.201505489.

189. Yang Z., Yang C.-H., Chen S., Chen X., Zhang L., Ren H. Catalyst free annulative thioboration of unfunctionalized olefins. *Chemical Communications*. 2017. Vol. 53, P. 12092–12095. DOI: 10.1039/C7CC06800J.

190. Yang C.-H., Han M., Li W., Zhu N., Sun Z., Wang J., Yang Z., Li Y.-M. Direct Intramolecular Aminoboration of Allenes. *Organic Letters*. 2020. Vol. 22, P. 5090–5093. DOI: 10.1021/acs.orglett.0c01685.

191. T. J. Kohn, X. Du, S. Lai, Y. Xiong, R. Komorowski, M. Veniant, Z. Fu, X. Jiao, V. Pattaropong, D. Chow, M. Cardozo, L. Jin, M. Conn, W. E. DeWolf, C. F. Kraser, R. J. Hinklin, M. L. Boys, J. C. Medina, J. Houze, P. Dransfield, P. Coward. 5-Alkyl-2-urea-Substituted Pyridines: Identification of Efficacious Glucokinase Activators with Improved Properties. *ACS Medicinal Chemistry Letters.* 2016. Vol. 7, P. 666–670. DOI:10.1021/acsmedchemlett.6b00145.

192. P. R. Eastwood. A versatile synthesis of 4-aryl tetrahydropyridines via palladium mediated Suzuki cross-coupling with cyclic vinyl boronates. *Tetrahedron Letters.* 2000. Vol. 41, P. 3705–3708. DOI:10.1016/S0040-4039(00)00447-0.

193. J. Renaud, S. G. Ouellet. Novel Synthesis of Cyclic Alkenylboronates via Ring-Closing Metathesis. *Journal of the American Chemical Society.* 1998. Vol. 120, P. 7995–7996. DOI: 10.1021/ja980958i.

194. A. L. Moure, P. Mauleón, R. Gómez Arrayás, J. C. Carretero. Regiocontrolled CuI-Catalyzed Borylation of Propargylic-Functionalized Internal Alkynes. *Journal of the American Chemical Society.* 2012. Vol. 134(17), P. 7219–7222. DOI: 10.1021/ja300627s.

195. D. G. Hall. Boronic Acids : Preparation and Applications in Organic Synthesis, Medicine and Materials. *Wiley-VCH*. 2011. DOI:10.1002/9783527639328

196. J. W. B. Fyfe, A. J. B. Watson. Recent Developments in Organoboron Chemistry: Old Dogs, New Tricks. *Chem.* 2017. Vol. 3, P. 31–55. DOI: 10.1016/j.chempr.2017.05.008.

197. R. Nallagonda, K. Padala, A. Masarwa. gem-Diborylalkanes: recent advances in their preparation, transformation and application. *Organic Biomolecular Chemestry.* 2018. Vol. 16, P. 1050–1064. DOI:10.1039/C7OB02978K.

198. Y. Hu, W. Sun, C. Liu. Deoxygenative Transformation of Carbonyl and Carboxyl Compounds Using gem-Diborylalkanes. *Synlett.* 2019. Vol. 30(10), P. 1105-1110. DOI:10.1055/s-0037-1611728.

199. K. Endo, M. Hirokami, T. Shibata. Stereoselective Synthesis of Tetrasubstituted Alkenylboronates via 1,1-Organodiboronates. *Journal of Organic Chemistry.* 2010. Vol. 75, P. 3469–3472. DOI: 10.1021/jo1003407.

200. K. Endo, A. Sakamoto, T. Ohkubo, T. Shibata. Stereoselective Synthesis of Allylsilanes Bearing Tetrasubstituted Olefin via 2,2-Diborylethylsilane. *Chemistry Letters.* 2011. Vol. 40, P. 1440–1442. DOI: 10.1246/cl.2011.1440.

201. S. H. Cho, J. F. Hartwig. Iridium-catalyzed diborylation of benzylic C–H bonds directed by a hydrosilyl group: synthesis of 1,1-benzyldiboronate esters. *Chemical Science.* 2014. Vol. 5, P. 694–698. DOI:10.1039/C3SC52824C.

202. J. R. Coombs, L. Zhang, J. P. Morken. Synthesis of Vinyl Boronates from Aldehydes by a Practical Boron–Wittig Reaction. *Organic Letters.* 2015. Vol. 17, P. 1708–1711. DOI:10.1021/acs.orglett.5b00480.

203. E. La Cascia, A. B. Cuenca, E. Fernández. Opportune gem-Silylborylation of Carbonyl Compounds: A Modular and Stereocontrolled Entry to Tetrasubstituted Olefins. *Chemistry A European Journal.* 2016. Vol. 22, P. 18737–18741. DOI:10.1002/chem.201604782.

204. T. C. Stephens, G. Pattison. Transition-Metal-Free Homologative Cross-

Coupling of Aldehydes and Ketones with Geminal Bis(boron) Compounds. *Organic Letters.* 2017. Vol. 19, P. 3498–3501. DOI:10.1021/acs.orglett.7b01474.

205. P. R. Blakemore. *Comprehensive Organic Synthesis II*. Elsevier. 2014. P. 516–608. ISBN: 9780080977430.

206. E. Edelstein, A. Grote, M. Palkowitz, J. Morken. A Protocol for Direct Stereospecific Amination of Primary, Secondary, and Tertiary Alkylboronic Esters. *Synlett*. 2018. Vol. 29, P. 1749–1752. DOI:10.1055/s-0037-1610172.

207. C. Li, J. Wang, P.S. Baran. Decarboxylative borylation. *Science*. 2017. Vol. 356, P. 7355. DOI:10.1126/science.aam7355.

208. A. Fawcett, J. Pradeilles, Y. Wang, T. Mutsuga, E. L. Myers, V. K. Aggarwal. Photoinduced decarboxylative borylation of carboxylic acids. *Science.* 2017. Vol. 357, P. 283–286. DOI:10.1126/science.aan3679.

209. D. Hu, L. Wang, P. Li. Decarboxylative Borylation of Aliphatic Esters under Visible-Light Photoredox Conditions. *Organic Letters.* 2017. Vol. 19, P. 2770–2773. DOI:10.1021/acs.orglett.7b01181.

210. L. Candish, M. Teders, F. Glorius. Transition-Metal-Free, Visible-Light-Enabled Decarboxylative Borylation of Aryl N-Hydroxyphthalimide Esters. *Journal of the American Chemical Society.* 2017. Vol. 139, P. 7440. DOI:10.1021/jacs.7b03127.

211. M. R. Harris, Q. Li, Y. Lian, J. Xiao, A. T. Londregan. Construction of 1-Heteroaryl-3-azabicyclo[3.1.0]hexanes by sp3–sp2 Suzuki–Miyaura and Chan–Evans–Lam Coupling Reactions of Tertiary Trifluoroborates. *Organic Letters.* 2017. Vol. 19, P. 2450–2453. DOI:10.1021/acs.orglett.7b01097.

212. H. F. Koolman, S. Kantor, A. R. Bogdan, Y. Wang, J. Y. Pan, S. W. Djuric. Automated library synthesis of cyclopropyl boronic esters employing diazomethane in a tube-in-tube flow reactor. *Organic Biomolecular Chemistry.* 2016. Vol. 14, P. 6591–6595. DOI:10.1039/C6OB00715E.

213. P. K. Mykhailiuk, R. M. Koenigs. Difluorodiazoethane (CF_2HCHN_2): A New Reagent for the Introduction of the Difluoromethyl Group. *Chemistry A*

European Journal. 2019. Vol. 25, P. 6053–6063. DOI:10.1002/chem.201804953.

214. P. K. Mykhailiuk. New Life for Diazoacetonitrile (N_2CHCN): in situ Generation and Practical Synthesis of CN-Pyrazoles. *European Journal of Organic Chemistry.* 2015. Vol. 33, P. 7235–7239. DOI:10.1002/ejoc.201501027.

215. O. O. Grygorenko, O. S. Artamonov, I. V. Komarov, P. K. Mykhailiuk. Trifluoromethyl-substituted cyclopropanes. *Tetrahedron.* 2011. Vol. 67, P. 803–823. DOI:10.1016/j.tet.2010.11.068.

216. I. Kleban, D. S. Radchenko, A. V. Tymtsunik, S. Shuvakin, A. I. Konovets, Y. Rassukana, O. O. Grygorenko. Cyclopropyl boronic derivatives in parallel synthesis of sp3 -enriched compound libraries. *Monatshefte für Chemie.* 2020. Vol. 151(6), P. 953-962. DOI:10.1007/s00706-020-02619-0.

217. O. O. Grygorenko, O. V Hryshchuk. Cyclopropylation of heterocyclic cores using cyclopropylboronic derivatives. *Chemistry of Heterocyclic Compounds.* 2020. Vol. 56, P. 39–41. DOI: 10.1007/s10593-020-02619-2.

218. Q. I. Churches, J. F. Hooper, C. A. Hutton. A General Method for Interconversion of Boronic Acid Protecting Groups: Trifluoroborates as Common Intermediates. *Journal of Organic Chemistry.* 2015. Vol. 80, P. 5428–5435. DOI: 10.1021/acs.joc.5b00182.

219. Ma H.R., Wang X.H., Deng M.Z. Palladium Catalyzed Cross-Coupling Reaction of Stereodefined Cyclopropylboronic Acids with N-Heterocycl Bromides. *Synthetic Communications.*1999. Vol. 29, P. 2477–2485. DOI: 10.1080/00397919908086254.

220. Yao M.L., Deng M.Z. A practical approach to stereodefined cyclopropyl-substituted heteroarenes using a Suzuki-type reaction. *New Journal of Chemistry*. 2001. Vol. 24, P. 425–428. DOI: 10.1039/B001051K.

221. Molander G.A., Gormisky P.E . Cross-Coupling of Cyclopropyl- and

Cyclobutyltrifluoroborates with Aryl and Heteroaryl Chlorides. *Journal of Organic Chemistry*. 2008. Vol. 73, P. 7481–7485. DOI: 10.1021/jo801269m.

222. Wallace D.J, Chen C . Cyclopropylboronic acid: synthesis and Suzuki cross-coupling reactions. *Tetrahedron Letters.* 2002. Vol. 43, P. 6987–6990. DOI:10.1016/S0040-4039(02)01606-4.

223. Löhr S, De Meijere A. 2-(Bicyclopropylidenyl)- and 2-(trans-2′-Cyclopropylcyclopropyl)-4,4,5,5-tetramethyl-1,3-dioxa-2-borolane and Their Palladium-Catalyzed Cross-Coupling Reactions. *Synlett.* 2001. Vol. 4, P. 489–492. DOI: 10.1055/s-2001-12320.

224. Duncton M.J., Singh R. Synthesis of trans-2-(Trifluoromethyl)cyclopropanes via Suzuki Reactions with an N-Methyliminodiacetic Acid Boronate. *Organic Letters.* 2013. Vol. 15, P. 4284–4287. DOI: 10.1021/ol401636d.

225. Duncton MAJ, Ayala L, Kaub C, Janagani S, Edwards WT, Orike N, Ramamoorthy K, Kincaid J, Kelly M.G.(2010). Dibutyl 2-(trifluoromethyl)cyclopropylboronate as a useful (trifluoromethyl)cyclopropyl donor: application to antagonists of TRPV1. *Tetrahedron Letters*. 2010. Vol. 51, P. 1009–1011. DOI: 10.1016/j.tetlet.2009.12.073.

226. Benoit G, Charette A.B. Diastereoselective Borocyclopropanation of Allylic Ethers Using a Boromethylzinc Carbenoid. *Journal of the American Chemical Society.* 2017. Vol. 139, P. 1364–1367. DOI: 10.1021/jacs.6b09090.

227. Hryschuk O V., Yurov Y, Tymtsunik A V., Kovtunenko VO, Komarov I V., Grygorenko OO. Multigram Synthesis and C−C/C−N Couplings of Functionalized 1,2-Disubstituted Cyclopropyltrifluoroborates. *Advanced Synthesis and Catalysis*. 2019. Vol. 361, P. 5428–5439. DOI: 10.1002/adsc.201900879.

228. Wang, M. Shang, H. Lundberg, K. S. Feu, S. J. Hecker, T. Qin, D. G. Blackmond, P. S. Baran. Cu-Catalyzed Decarboxylative Borylation. *ACS Catalysis.*

2018. Vol. *8*, P. 9537–9542. . DOI: 10.1021/acscatal.8b02928.

229. F. Sandfort, F. Strieth-Kalthoff, F. J. R. Klauck, M. J. James, F. Glorius. Deaminative Borylation of Aliphatic Amines Enabled by Visible Light Excitation of an Electron Donor–Acceptor Complex. *Chemistry A European Journal.* 2018. Vol. *24*, P. 17210–17214. DOI: 10.1002/chem.201804246.

230. L. Bhat, A. G. Steinig, R. Appelbe, A. de Meijere. Convenient Synthesis of Heterobicycles by Domino Heck−Diels−Alder Reactions. *European Journal of Organic Chemistry.* 2001.Vol. 9, P. 1673–1680. DOI: 10.1002/1099-0690(200105)2001:9<1673::AID-EJOC1673>3.0.CO;2-G.

231. F. Yan, H. Liang, B. Ai, W. Liang, L. Jiao, S. Yao, P. Zhao, Q. Liu, Y. Dong, H. Liu. Palladium-catalyzed intermolecular [4 + 2] formal cycloaddition with (Z)-3-iodo allylic nucleophiles and allenamides. *Organic Biomolecular Chemistry.* 2019. Vol. 17, P. 2651–2656. DOI:10.1039/C8OB03072C.

232. T. Imahori, H. Ojima, Y. Yoshimura, H. Takahata. Acceleration Effect of an Allylic Hydroxy Group on Ring-Closing Enyne Metathesis of Terminal Alkynes: Scope, Application, and Mechanistic Insights. *Chemistry a European Journal.* 2008. Vol. *14*, P. 10762–10771. DOI: 10.1002/chem.200801439.

233. D. B. Huple, B. D. Mokar, R.-S. Liu. Alkene-Directed N-Attack Chemoselectivity in the Gold-Catalyzed [2+2+1]-Annulations of 1,6-Enynes with N-Hydroxyanilines. *Angewandte Chemie International Edition.* 2015. Vol. *54*, P. 14924–14928. DOI: 10.1002/anie.201507946.

234. S. B. Wagh, R. R. Singh, R. L. Sahani, R. S. Liu. Gold-Catalyzed Oxidative Hydrative Alkenylations of Propargyl Aryl Thioethers with Quinoline N-Oxides Involving a 1,3-Sulfur Migration. *Organic Letters.* 2019. Vol. *21*, P. 2755–2758. DOI: 10.1021/acs.orglett.9b00705.

235. L. Skattebøl, B. Boulette, S. Solomon. Thiopyran 1,1-dioxide derivatives from addition of amines to propargyl sulfone. *Journal of Organic Chemistry.* 1968.

Vol. *33*, P. 548–552. DOI: 10.1021/jo01266a016.

236. A. Stikute, J. Lugiņina, M. Turks. Synthesis of allyl sulfones from potassium allyltrifluoroborates. *Tetrahedron Letters.* 2017. Vol. *58*, P. 2727–2731. DOI: 10.1016/j.tetlet.2017.05.097.

237. F. Arndt. Diazmethane. *Organic Syntheses.* 1935. Vol. *15*, P. 3. DOI: 10.15227/orgsyn.015.0003