

<https://doi.org/10.15407/dopovidi2020.05.061>

УДК 547.513+547.539+661.718.4

**О.В. Грищук<sup>1,2</sup>, А.В. Тимцунік<sup>2,3</sup>,  
В.С. Москвіна<sup>1</sup>, О.О. Григоренко<sup>1,2</sup>**

<sup>1</sup> Київський національний університет ім. Тараса Шевченка

<sup>2</sup> ТОВ НВП “Єнамін”

<sup>3</sup> НТУ України “Київський політехнічний інститут ім. Ігоря Сікорського”

E-mail: gregor@univ.kiev.ua

## **Перспективи введення арильних замісників у 1,3-функціоналізований циклобутановий цикл за реакціями С–С крос-сполучення трифлуороборатів**

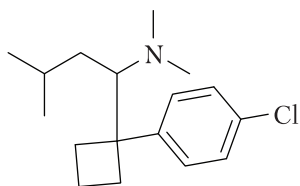
*Представлено членом-кореспондентом НАН України В.П. Хилею*

*Розроблено препаративні методики синтезу 1,3-функціоналізованих циклобутановмісних трифлуороборатів із захищеною аміно- та карбоксильною групою. На прикладі сполучення з бромобенzenом показано, що одержані похідні не вступають у реакцію Сузукі–Міяури навіть у разі використання високоактивних паладієвих каталізаторів на основі ди(1-адамантил)(н-бутил)фосфіну. Проте можливим є фоторедокс-сполучення за участі подвійного нікель-іридієвого каталізатора, що після зняття захисних груп дає відповідні продукти з виходами 32–43 % (за дві стадії). Показано, що, на відміну від 1,2-дифункціональних похідних циклобутану, у випадку 1,3-ізомерів процес С–С сполучення проходить без жодної діастереоселективності.*

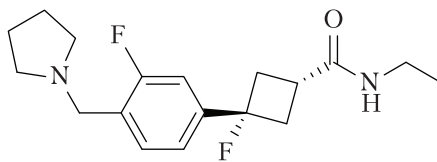
**Ключові слова:** *циклобутан, малі карбоцикли, бороорганічні сполуки, трифлуороборати, реакція Сузукі – Міяури, фоторедокс-сполучення.*

В останні десятиліття увагу дослідників, що працюють на стику органічної та медичної хімії, привертають невеликі за розміром насичені конформаційно обмежені функціоналізовані молекули, що є перспективними як будівельні блоки для створення лікарських засобів у рамках концепції лідер-орієнтованого синтезу [1]. З цієї точки зору функціоналізовані похідні малих карбоциклів є особливо привабливими, оскільки відповідають усім переліченим вище критеріям. Сполуки ряду циклопропану широко використовуються в дизайні біологічно активних сполук, однак через частково ненасичений характер тричленного циклу їх реакційна здатність і фізико-хімічні характеристики можуть істотно відрізнятись від відповідних властивостей ациклічних аналогів. Похідні циклобутану фактично позбавлені цьо-

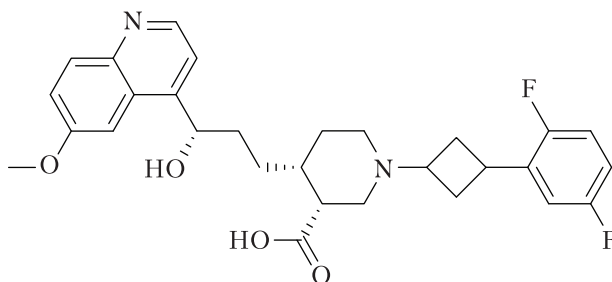
Цитування: Грищук О.В., Тимцунік А.В., Москвіна В.С., Григоренко О.О. Перспективи введення арильних замісників у 1,3-функціоналізований циклобутановий цикл за реакціями С–С крос-сполучення трифлуороборатів. *Допов. Нац. акад. наук Укр.* 2020. № 5. С. 61–69. <https://doi.org/10.15407/dopovidi2020.05.061>



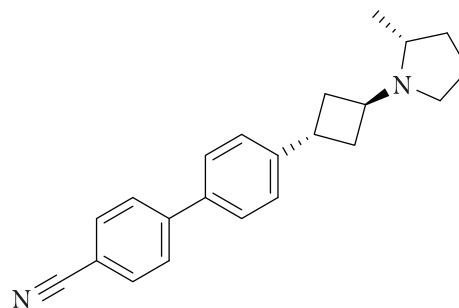
Сибульграмін (1),  
засіб для зниження апетиту



PF-0868087 (2),  
протиалергенний засіб



Протибактеріальний засіб (3),  
*S. aureus* MIC<sub>90</sub> = 0,25 мг/л



Антагоніст гістамінового рецептора H<sub>3</sub> (4),  
K<sub>i</sub> = 0,17 нМ

#### Приклади біологічно активних арилциклобутанів

го недоліку і тому викликають особливий інтерес для дизайну сполук з корисними властивостями, однак проблемою постають дещо обмежені синтетичні можливості їх спрямованого утворення або модифікації.

Так, біологічно активні арилциклобутани представлені, зокрема, засобом для зниження апетиту сибульграміном (1), експериментальним препаратом проти алергічного риніту PF-0868087 (2), протибактеріальним засобом 3 [2] і антагоністом гістамінового рецептора 4 із субнаномольною активністю [3] (рисунок).

Незважаючи на істотну кількість відомих на сьогодні біологічно активних похідних (гет)арилциклобутанів, варіативність методів їх синтезу є досить обмеженою. У більшості випадків проводиться побудова циклобутанового кільця в синтетичних попередниках, що вже містять (гет)арильний фрагмент, зокрема, за реакціями подвійного алкілювання C<sub>1</sub>-бінуклеофілів 1,3-біелектрофільними агентами або ж [2+2] циклоприєднання [4]. Проте привабливою виглядає альтернативна стратегія — безпосереднє введення (гет)арильного фрагмента в циклобутановий цикл за рахунок реакцій C—C крос-сполучення (особливо з огляду на можливість використання такого роду методології для синтезу бібліотек сполук). З цієї точки зору особливо перспективними є бороорганічні похідні циклобутану. Слід зазначити, що більшість відомих з літератури прикладів C—C сполучення такого типу використовувалися для введення в (гетеро)ароматичне ядро незаміщеного циклобутильного замісника [5–10]. Вони переважно ґрунтувалися на застосуванні паладій-каталізованої реакції Сузукі—Міяури. Єдиний приклад використання в подібних перетвореннях функціоналізованих похідних циклобутану було описано зовсім нещодавно (у 2019 р.) [11]. Він стосувався фоторедокс-сполучення 1,2-дизаміщеної похідної циклобутану 5 з (гет)арилбромідами, що каталізувалося комплексами нікелю(II) та іридію(III) (схема 1). Реакція

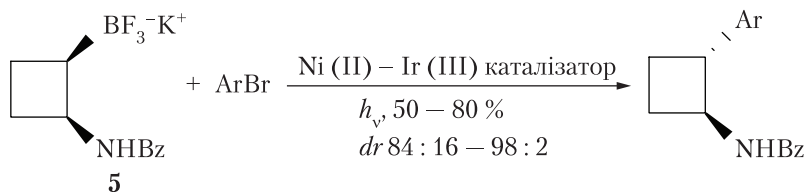


Схема 1

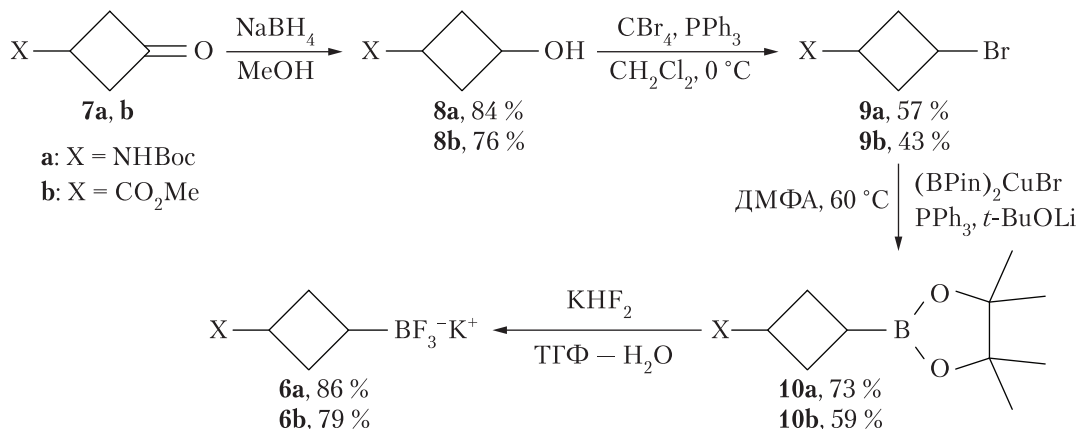


Схема 2

проходила з непоганими виходами (50–80 %) і *trans*-діастереоселективністю (співвідношення діастереомерів *dr* 84 : 16–98 : 2).

З огляду на результати попередніх досліджень ми ставили за мету виявлення перспектив введення арильних замісників у 1,3-діфункціоналізований циклобутановий цикл за реакціями C–C крос-сполучення відповідних трифлуороборатів. Як ключові об'єкти дослідження вибрано трифлуороборати **6a** та **6b**, які планувалося синтезувати із 1,3-діфункціоналізованих похідних циклобутанону **7a** та **7b** відповідно (схема 2). Спосіб одержання обох цих вихідних сполук описано в літературі [12, 13].

Синтез трифлуороборатів **6** розпочинався відновленням кетонів **7** борогідридом натрію в метанолі, що давало відповідні вторинні спирти **8a** та **8b** з виходами 84 та 76 % відповідно. Отримані спирти було введено в реакцію Апеля (тетрабромометан – трифенілфосфін) для синтезу бромідів **9a** та **9b** з виходами 57 та 43 %. Для перетворення останніх на боронові естри було використано методику, що ґрунтується на взаємодії з пінаколдибораном (BPin)<sub>2</sub> за участі трифенілфосфінового комплексу купруму(I). За цією методикою отримано сполуки **10a** та **10b** з виходами 73 та 59 % відповідно. Надалі перехід з речовин **10a** і **10b** у цільові продукти **6a** і **6b** проведено за реакцією з KHF<sub>2</sub> з виходами 86 та 79 %.

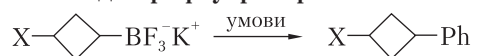
C–C сполучення одержаних трифлуороборатів **6a** і **6b** вивчено на прикладі взаємодії з бромобенzenом (таблиця). Використавши класичний каталізатор реакції Сузукі–Міяури – Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (10 мол. %) у присутності Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (2,5 екв) як основи в суміші діоксан–вода (9 : 1) за температури 100 °C, виділили лише вихідні сполуки. У результаті переходу від Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> до більш реакційноздатного каталізатора на основі системи ди(1-адамантил-*n*-бутил)фосфін (що відомий під торговою назвою Cataxium® A) – Pd(OAc)<sub>2</sub> [5] одержано складну суміш неідентифікованих сполук, що, найімовірніше, є наслідком β-елімінування

з відповідних паладієвих органічних інтермедіатів. Вдалих результатів вдалося досягти в умовах фоторедокс-сполучення, що передбачали використання комплексу іридію з 3,5-дифлуоро-2-[5-(трифлуорометил)-2-піридиніл]фенільним ( $dF(CF_3)ppy$ ) і 4,4'-ди-*трет*-бутил-2,2'-дипіридинільним ( $dtbpy$ ) лігандами складу  $[Ir\{dF(CF_3)ppy\}_2(dtbpy)]PF_6$  (2,5 мол. %) та комплексу нікелю з  $dtbpy$  (5 мол. %) у присутності карбонату цезію і за освітлення флуоресцентною лампою [11]. Після подальшого зняття захисних груп було одержано сполуки **11a** та **11b** з помірними виходами (43 та 32 % за дві стадії відповідно). Важливо відзначити, що хоча трифлуороборати **6a** та **6b** було синтезовано з помірно діастереоселективністю ( $dr$  від 2 : 1 до 3 : 1), у цільових продуктах **11a** та **11b** спостерігалася повна епімеризація псевдохірального центру біля фенільного замісника. Таким чином, крос-сполучення за участі трифлуороборатів **6a** та **6b** відбувалося без жодної діастереоселективності.

Таким чином, внаслідок проведеного дослідження розроблено зручні препаративні методи синтезу 1,3-функціоналізованих циклобутановмісних трифлуороборатів із захищеною аміно- та карбоксильною групою. На прикладі взаємодії з бромобенzenом показано, що одержані похідні не вступають у реакцію Сузукі—Міяури; натомість бажані продукти крос-сполучення утворюються з помірними виходами за умов фотохімічної реакції, каталізованої нікель-іридієвою системою. Дана реакція проходить з повною епімеризацією псевдохірального центру біля атома бору, а отже, не є діастереоселективною.

**Експериментальна частина.** Контроль за проходженням реакції, чистотою та індивідуальністю одержаних продуктів здійснено методом тонкошарової хроматографії на пластинках Polychrom SI F254. Температуру топлення виміряно з використанням автоматичної системи MPA100 OptiMelt. Спектри ЯМР зареєстровані на приладах Bruker 170 Avance 500 та Varian Unity Plus 400. Дані елементного аналізу, що отримані за допомогою приладу “Vario Micro Cube”, відповідають розрахованим. Мас-спектри зареєстровано на приладах Agilent 1100 LCMSD SL (хімічна іонізація (XI)) та Agilent 5890 Series II 5972 GCMS (іонізація електронним ударом (ЕУ)). Використані розчинники очищували й осушували стандартними методами.

#### Взаємодія трифлуороборатів **6a** та **6b** з бромобенzenом



Трифлуороборат	Умови реакції	Вихід, %
<b>6a</b>	Pd(PPh <sub>3</sub> ) <sub>4</sub> , Cs <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	0
<b>6b</b>	Pd(PPh <sub>3</sub> ) <sub>4</sub> , Cs <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	0
<b>6a</b>	Cataxium <sup>®</sup> A, Pd(OAc) <sub>2</sub> , Cs <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	0
<b>6b</b>	Cataxium <sup>®</sup> A, Pd(OAc) <sub>2</sub> , Cs <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	0
<b>6a</b>	$[Ir\{dF(CF_3)ppy\}_2(dtbpy)]PF_6$ , NiCl <sub>2</sub> ·(CH <sub>2</sub> OMe) <sub>2</sub> , dtbpy, Cs <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> , hv, потім HCl, MeOH	43*
<b>6b</b>	$[Ir\{dF(CF_3)ppy\}_2(dtbpy)]PF_6$ , NiCl <sub>2</sub> ·(CH <sub>2</sub> OMe) <sub>2</sub> , dtbpy, Cs <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> , hv, потім NaOH, MeOH	32*

Примітка. Співвідношення діастереомерів  $dr = 1 : 1^*$ . За дві стадії.

*трет-Бутил (3-оксоциклобутил)карбамат (7a)* [13] і *метил 3-оксоциклобутанкарбоксилат (7b)* [12] отримано від ТОВ НВП “УкрОргСинтез”.

**Загальна методика одержання бромідів 9.** Кетон **7** (50 ммоль) розчинили у метанолі (50 мл) і порціями обережно додали борогідрид натрію (2,85 г, 75 ммоль). Після цього суміш залишили ніч. Отриманий розчин випарували, розчинили в 100 мл води проекстрагували етилацетатом (3 × 100 мл), органічні екстракти висушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> і випарували за зниженого тиску.

Утворений спирт **8** розчинили у CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (100 мл). Отриманий розчин охолодили до 0 °С і додали трифенілфосфін (15,1 г, 57 ммоль). До цього розчину порціями додали CBr<sub>4</sub> (19,0 г, 57 ммоль), підтримуючи температуру всередині реактора в діапазоні 0–8 °С. Після цього охолоджувальну баню прибрали і отриману суміш залишили на ніч. Розчинник випарували у вакуумі, а утворене темно-коричневе масло очистили колонковою хроматографією на силікагелі (гексан—етилацетат (2 : 1) як елюент). Продукт одержано у вигляді безбарвного або жовтуватої олії.

*трет-Бутил (3-бromoциклобутил)карбамат (9a)*. Вихід 57 %. Суміш *цис*- та *транс*-ізомерів (*dr* 2 : 1). C<sub>9</sub>H<sub>16</sub>BrNO<sub>2</sub>. Спектр <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>), δ, м. ч.: 4,76 (ушир. с, 0,36 × 1H), 4,71 (ушир. с, 0,35 × 1H), 4,51 (ушир. с, 0,35 × 1H), 4,49–4,39 (м, 0,35 × 1H), 4,08 (квінт, *J* = 7,9 Гц, 0,65 × 1H), 3,98 (ушир. с, 0,65 × 1H), 3,13–3,00 (м, 0,65 × 2H), 2,77–2,67 (м, 0,35 × 2H), 2,65–2,54 (м, 0,35 × 2H), 2,39–2,27 (м, 0,65 × 2H), 1,42 (с, 9H). Мас-спектр (ЕУ), *m/z*: 193/195 (M<sup>+</sup>–C<sub>4</sub>H<sub>8</sub>), 133/135 (M<sup>+</sup>–NH<sub>2</sub>), 114 (M<sup>+</sup>–C<sub>4</sub>H<sub>8</sub>–Br).

*Метил 3-бromoциклобутанкарбоксилат (9b)*. Вихід 43 %. Суміш *цис*- та *транс*-ізомерів (*dr* 3 : 1). C<sub>6</sub>H<sub>9</sub>BrO<sub>2</sub>. Спектр <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>), δ, м. ч.: 4,70–4,60 (м, 0,75 × 1H), 4,38 (тт, *J* = 8,9, 7,4 Гц, 0,25 × 1H), 3,70 (с, 3H), 3,04–2,92 (м, 0,25 × 1H), 3,44–3,32 (м, 0,75 × 1H), 2,97–2,80 (м, 2H), 2,82–2,63 (м, 2H). Мас-спектр (ЕУ), *m/z*: 192/194 (M<sup>+</sup>), 161/163 (M<sup>+</sup>–OCH<sub>3</sub>), 133/135 (M<sup>+</sup>–CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 113 (M<sup>+</sup>–Br), 57 (*t*-Bu<sup>+</sup>).

**Загальна методика одержання трифлуороборатів 6.** Розчин броміду **9** (25 ммоль) у ДМФА (55 мл) додали по краплях за перемішування до суміші CuBr (2,5 ммоль), PPh<sub>3</sub> (3,3 ммоль), *t*-BuOLi (51 ммоль) та (BPin)<sub>2</sub> (38 ммоль) в атмосфері аргону таким чином, щоб температура всередині реактора не перевищувала 60 °С (*обережно*: екзотермічна реакція!). Утворену суміш перемішували за кімнатної температури протягом 12 год. Після цього її розвели етилацетатом (120 мл) і профільтрували крізь шар силікагелю. Фільтрат промили водою (3 × 40 мл), висушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> та випарували за зниженого тиску.

Утворений таким чином пінаколат **10** розчинили в суміші ТГФ – H<sub>2</sub>O (5 : 1) (25 мл); до розчину додали KHF<sub>2</sub> (8,80 г, 0,113 моль). Розчинник випарували досуха у вакуумі, а залишок перекристалізували із суміші ацетон—діетиловий етер. Продукт **6** одержано у вигляді безбарвної кристалічної речовини.

*(3-((трет-Бутоксикарбоніл)аміно)циклобутил)трифлуороборат калію (6a)*. Вихід 63 %. Суміш *цис*- та *транс*-ізомерів (*dr* 3 : 1). C<sub>9</sub>H<sub>16</sub>BF<sub>3</sub>KNO<sub>2</sub>. *T*<sub>пл</sub> > 200 °С (розкл.). Спектр <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>), δ, м. ч.: 6,62 (ушир. с, 1H), 3,92 (кв, *J* = 8,4 Гц, 0,25 × 1H), 3,69 (кв, *J* = 8,4 Гц, 0,75 × 1H), 1,93–1,75 (м, 2H), 1,64 (дд, *J* = 9,7, 8,7 Гц, 0,25 × 2H), 1,48 (кв, *J* = 9,7 Hz, 0,75 × 2H), 1,33 (с, 9H), 0,79–0,55 (м, 1H). Спектр <sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H} ЯМР (101 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>), δ, м. ч., основний діастереомер: 154,9, 77,3, 45,8, 45,3, 33,0, 28,8, 15,0. Спектр <sup>19</sup>F{<sup>1</sup>H} ЯМР (376 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>), δ, м. ч.: –143,1, –144,1.

((3-Метоксикарбоніл)циклобутил)трифлуороборат калію (**6b**). Вихід 47 %. Суміш *цис*- та *транс*-ізомерів (*dr* 2 : 1).  $C_6H_9BF_3KO_2$ .  $T_{пл} > 200$  °С (розкл.). Спектр  $^1H$  ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$ , м. ч.: 3,52 (с, 0,65  $\times$  3H), 3,51 (с, 0,35  $\times$  3H), 3,01 (квінт,  $J = 9,4$  Гц, 0,65  $\times$  1H), 2,97 (квінт,  $J = 9,4$  Гц, 0,35  $\times$  1H), 1,96 (кв,  $J = 9,8$  Гц, 0,65  $\times$  2H), 1,88–1,73 (м, 0,35  $\times$  2H+2H), 1,16–1,00 (м, 0,35  $\times$  1H), 0,99–0,87 (м, 0,65  $\times$  1H). Спектр  $^{19}F\{^1H\}$  ЯМР (376 МГц, ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$ , м. ч.: –144,4, –145,4.

**Загальна методика одержання продуктів 11.** У реактор з магнітним якорем додали 4,4'-ди-*трет*-бутил-2,2'-біпіридил (232 мг, 0,866 ммоль),  $NiCl_2 \cdot (CH_2OMe)_2$  (190 мг, 0,866 ммоль) і ТГФ (10 мл). Отриману суспензію нагріли до отримання прозорого світло-зеленого розчину. Після цього розчин випарували за зниженого тиску. До утвореного комплексу нікелю додали розчин бромобензену (2,72 г, 17,3 ммоль) у 1,4-діоксані, трифлуороборат **6** (17,3 ммоль),  $[Ir\{dF(CF_3)ppy\}_2(dtbbpy)]PF_6$  (486 мг, 0,433 ммоль) і карбонат цезію (8,46 г, 25,98 ммоль). Реактор було дегазовано і заповнено аргоном, після чого додали 1,4-діоксан (80 мл), суміш опромінювали 26-ватною флуоресцентною лампою протягом 5 год. Отриману суміш профільтрували через шар целіту, осад промили етилацетатом, фільтрат випарували та очистили за допомогою флеш-хроматографії.

У випадку **11a** залишок після флеш-хроматографії розчинили у MeOH (20 мл), після чого додали 2 М розчин HCl у MeOH (85 мл). Утворену суміш залишили на ніч, після чого випарували за зниженого тиску, до залишку додали  $CCl_4$  та знову випарували за зниженого тиску. Залишок висушили у вакуумі масляного насоса.

У випадку **11b** залишок після флеш-хроматографії розчинили в метанолі (20 мл); до утвореного розчину додали NaOH (4,07 г, 86,5 ммоль) і залишили його на ніч. Отриманий розчин випарували за зниженого тиску і додали порціями 1 М водний розчин  $NaHSO_4$  до pH = 3. Суміш тричі проекстрагували EtOAc, об'єднані органічні екстракти промили ропою, висушили над  $Na_2SO_4$  і випарували за зниженого тиску.

3-Фенілциклобутанаміну гідрохлорид (**11a**). Вихід 43 %. Суміш *цис*- та *транс*-ізомерів (*dr* 1 : 1).  $C_{10}H_{14}NCl$ .  $T_{пл}$  160–164 °С (розкл.). Спектр  $^1H$  ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$ , м. ч.: 8,40 (с, 3H), 7,38–7,25 (м, 4H), 7,25–7,16 (м, 1H), 3,87–3,72 (м, 1H), 3,73–3,57 (м, 0,5  $\times$  1H), 3,30–3,17 (м, 0,5  $\times$  1H), 2,65–2,48 (м, 2H), 2,47–2,36 (м, 0,5  $\times$  2H), 2,34–2,20 (м, 0,5  $\times$  2H). Мас-спектр (XI),  $m/z$ : 148 (M–Cl $^-$ ); 131 (M–Cl $^-$ –NH $_3$ ).

3-Фенілциклобутанкарбонова кислота (**11b**). Вихід 32 %. Суміш *цис*- та *транс*-ізомерів (*dr* 1 : 1).  $C_{11}H_{12}O_2$ . Спектр  $^1H$  ЯМР (500 МГц,  $CDCl_3$ ),  $\delta$ , м. ч.: 11,33 (ушир. с, 1H), 7,33 (т,  $J = 7,1$  Гц, 2H), 7,30–7,18 (м, 3H), 3,81 (квінт,  $J = 8,7$  Гц, 0,5  $\times$  1H), 3,49 (квінт,  $J = 9,1$  Гц, 0,5  $\times$  1H), 3,25–3,12 (м, 1H), 2,79–2,71 (м, 0,5  $\times$  1H), 2,71–2,62 (м, 0,5  $\times$  2H), 2,55–2,42 (м, 0,5  $\times$  3H). Мас-спектр (XI),  $m/z$ : 159 (MH $^+$ –H $_2$ O).

Публікація містить результати досліджень, проведених за підтримки ТОВ НВП «Єна-мін» та Міністерства освіти і науки України (проект 19БФ037-03).

#### ЦИТОВАНА ЛІТЕРАТУРА

1. Grygorenko O.O., Volochnyuk D.M., Ryabukhin S. V., Judd D.B. The symbiotic relationship between drug discovery and organic chemistry. *Chem. Eur. J.* 2020. **26**, № 6. P. 1196–1237. <https://doi.org/10.1002/chem.201903232>
2. Mitton-Fry M.J., Brickner S.J., Hamel J.C., Brennan L., Casavant J.M., Chen M., Chen T., Ding X., Driscoll J., Hardink J., Hoang T., Hua E., Huband M.D., Maloney M., Marfat A., McCurdy S.P., McLeod D.,

- Plotkin M., Reilly U., Robinson S., Schafer J., Shepard R.M., Smith J.F., Stone G.G., Subramanyam C., Yoon K., Yuan W., Zaniewski R.P., Zook C. Novel quinoline derivatives as inhibitors of bacterial DNA gyrase and topoisomerase IV. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2013. **23**, № 10. P. 2955–2961. <https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2013.03.047>
3. Łażewska D., Kaleta M., Schwed J.S., Karcz T., Mogilski S., Latacz G., Olejarz A., Siwek A., Kubacka M., Lubelska A., Honkisz E., Handzlik J., Filipek B., Stark H., Kieć-Kononowicz K. Biphenyloxy-alkyl-piperidine and azepane derivatives as histamine H<sub>3</sub> receptor ligands. *Bioorg. Med. Chem.* 2017. **25**, № 20. P. 5341–5354. <https://doi.org/10.1016/j.bmc.2017.07.058>
4. Demchuk O.P., Hryshchuk O.V., Vashchenko B.V., Radchenko D.S., Kovtunenکو V.O., Komarov I. V., Grygorenko O.O. Robust and scalable approach to 1,3-disubstituted pyridylcyclobutanes. *Eur. J. Org. Chem.* 2019. № 34. P. 5937–5949. <https://doi.org/10.1002/ejoc.201901001>
5. Molander G.A., Gormisky P.E. Cross-coupling of cyclopropyl- and cyclobutyltrifluoroborates with aryl and heteroaryl chlorides. *J. Org. Chem.* 2008. **73**, № 19. P. 7481–7485. <https://doi.org/10.1021/jo801269m>
6. Molander G.A., Colombel V., Braz V.A. Direct alkylation of heteroaryls using potassium alkyl- and alkoxyethyltrifluoroborates. *Org. Lett.* 2011. **13**, № 7. P. 1852–1855. <https://doi.org/10.1021/ol2003572>
7. Lennox A.J.J., Lloyd-Jones G.C. Organotrifluoroborate hydrolysis: Boronic acid release mechanism and an acid-base paradox in cross-coupling. *J. Am. Chem. Soc.* 2012. **134**, № 17. P. 7431–7441. <https://doi.org/10.1021/ja300236k>
8. Primer D.N., Karakaya I., Tellis J.C., Molander G.A. Single-electron transmetalation: an enabling technology for secondary alkylboron cross-coupling. *J. Am. Chem. Soc.* 2015. **137**, № 6. P. 2195–2198. <https://doi.org/10.1021/ja512946e>
9. DeLano T.J., Bandarage U.K., Palaychuk N., Green J., Boyd M.J. Application of the photoredox coupling of trifluoroborates and aryl bromides to analog generation using continuous flow. *J. Org. Chem.* 2016. **81**, № 24. P. 12525–12531. <https://doi.org/10.1021/acs.joc.6b02408>
10. Li G.-X., Morales-Rivera C.A., Wang Y., Gao F., He G., Liu P., Chen G. Photoredox-mediated Minisci C–H alkylation of *N*-heteroarenes using boronic acids and hypervalent iodine. *Chem. Sci.* 2016. **7**, № 10. P. 6407–6412. <https://doi.org/10.1039/C6SC02653B>
11. Giustra Z.X., Yang X., Chen M., Bettinger H.F., Liu S.Y. Accessing 1,2-substituted cyclobutanes through 1,2-azaborine photoisomerization. *Angew. Chem. Int. Ed.* 2019. **58**, № 52. P. 18918–18922. <https://doi.org/10.1002/anie.201912132>
12. Sun X., Rai R., Deschamps J.R., Mackerell A.D., Faden A.I., Xue F. Boc-protected 1-(3-oxocycloalkyl)ureas via a one-step Curtius rearrangement: mechanism and scope. *Tetrahedron Lett.* 2014. **55**, № 4. P. 842–844. <https://doi.org/10.1016/j.tetlet.2013.12.021>
13. Radchenko D.S., Pavlenko S.O., Grygorenko O.O., Volochnyuk D.M., Shishkina S. V., Shishkin O. V., Komarov I. V. Cyclobutane-derived diamines: synthesis and molecular structure. *J. Org. Chem.* 2010. **75**, № 17. P. 5941–5952. <https://doi.org/10.1021/jo101271h>

Надійшло до редакції 16.03.2020

## REFERENCES

1. Grygorenko, O. O., Volochnyuk, D. M., Ryabukhin, S. V. & Judd, D. B. (2020). The Symbiotic relationship between drug discovery and organic chemistry. *Chem. Eur. J.*, 26, No. 6, pp. 1196-1237. <https://doi.org/10.1002/chem.201903232>
2. Mitton-Fry, M. J., Brickner, S. J., Hamel, J. C., Brennan, L., Casavant, J. M., Chen, M., Chen, T., Ding, X., Driscoll, J., Hardink, J., Hoang, T., Hua, E., Huband, M. D., Maloney, M., Marfat, A., McCurdy, S. P., McLeod, D., Plotkin, M., Reilly, U., Robinson, S., Schafer, J., Shepard, R. M., Smith, J. F., Stone, G. G., Subramanyam, C., Yoon, K., Yuan, W., Zaniewski, R. P. & Zook, C. (2013). Novel quinoline derivatives as inhibitors of bacterial DNA gyrase and topoisomerase IV. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 23, No. 10, pp. 2955-2961. <https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2013.03.047>
3. Łażewska, D., Kaleta, M., Schwed, J. S., Karcz, T., Mogilski, S., Latacz, G., Olejarz, A., Siwek, A., Kubacka, M., Lubelska, A., Honkisz, E., Handzlik, J., Filipek, B., Stark, H. & Kieć-Kononowicz, K. (2017). Biphenyloxy-alkyl-piperidine and azepane derivatives as histamine H<sub>3</sub> receptor ligands. *Bioorg. Med. Chem.*, 25, No. 20, pp. 5341-5354. <https://doi.org/10.1016/j.bmc.2017.07.058>

- Demchuk, O. P., Hryshchuk, O. V., Vashchenko, B. V., Radchenko, D. S., Kovtunencko, V. O., Komarov, I. V. & Grygorenko, O. O. (2019). Robust and scalable approach to 1,3-disubstituted pyridylcyclobutanes. *Eur. J. Org. Chem.*, No. 34, pp. 5937-5949. <https://doi.org/10.1002/ejoc.201901001>
- Molander, G. A. & Gormisky, P. E. (2008). Cross-coupling of cyclopropyl- and cyclobutyltrifluoroborates with aryl and heteroaryl chlorides. *J. Org. Chem.*, 73, No. 19, pp. 7481-7485. <https://doi.org/10.1021/jo801269m>
- Molander, G. A., Colombel, V. & Braz, V. A. (2011). Direct alkylation of heteroaryls using potassium alkyl- and alkoxyethyltrifluoroborates. *Org. Lett.*, 13, No. 7, pp. 1852-1855. <https://doi.org/10.1021/ol2003572>
- Lennox, A. J. J. & Lloyd-Jones, G. C. (2012). Organotrifluoroborate hydrolysis: Boronic acid release mechanism and an acid-base paradox in cross-coupling. *J. Am. Chem. Soc.*, 134, No. 17, pp. 7431-7441. <https://doi.org/10.1021/ja300236k>
- Primer, D. N., Karakaya, I., Tellis, J. C. & Molander, G. A. (2015). Single-electron transmetalation: an enabling technology for secondary alkylboron cross-coupling. *J. Am. Chem. Soc.*, 137, No. 6, pp. 2195-2198. <https://doi.org/10.1021/ja512946e>
- DeLano, T. J., Bandarage, U. K., Palaychuk, N., Green, J. & Boyd, M. J. (2016). Application of the photoredox coupling of trifluoroborates and aryl bromides to analog generation using continuous flow. *J. Org. Chem.*, 81, No. 24, pp. 12525-12531. <https://doi.org/10.1021/acs.joc.6b02408>
- Li, G.-X., Morales-Rivera, C. A., Wang, Y., Gao, F., He, G., Liu, P. & Chen, G. (2016). Photoredox-mediated Minisci C—H alkylation of *N*-heteroarenes using boronic acids and hypervalent iodine. *Chem. Sci.*, 7, No. 10, pp. 6407-6412. <https://doi.org/10.1039/C6SC02653B>
- Giustra, Z.X., Yang, X., Chen, M., Bettinger, H.F. & Liu, S.Y. (2019). Accessing 1,2-substituted cyclobutanes through 1,2-azaborine photoisomerization. *Angew. Chem. Int. Ed.*, 58, No. 52, pp. 18918-18922. <https://doi.org/10.1002/anie.201912132>
- Sun, X., Rai, R., Deschamps, J. R., Mackerell, A. D., Faden, A. I. & Xue, F. (2014). Boc-protected 1-(3-oxocycloalkyl)ureas via a one-step Curtius rearrangement: mechanism and scope. *Tetrahedron Lett.*, 55, No. 4, pp. 842-844. <https://doi.org/10.1016/j.tetlet.2013.12.021>
- Radchenko, D.S., Pavlenko, S.O., Grygorenko, O.O., Volochnyuk, D.M., Shishkina, S. V., Shishkin, O. V. & Komarov, I. V. (2010). Cyclobutane-derived diamines: synthesis and molecular structure. *J. Org. Chem.*, 75, No. 17, pp. 5941-5952. <https://doi.org/10.1021/jo101271h>

Received 16.03.2020

А.В. Гришук<sup>1,2</sup>, А.В. Тымциуник<sup>2,3</sup>  
В.С. Москвина<sup>1</sup>, А.О. Григоренко<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> Киевский национальный университет им. Тараса Шевченко

<sup>2</sup> ООО НПП “Енамин”

<sup>3</sup> НТУ Украины “Киевский политехнический институт им. Игоря Сикорского”

E-mail: gregor@univ.kiev.ua

#### ПЕРСПЕКТИВЫ ВВЕДЕНИЯ АРИЛЬНЫХ ЗАМЕСТИТЕЛЕЙ В 1,3-ФУНКЦИОНАЛИЗИРОВАННЫЙ ЦИКЛОБУТАНОВЫЙ ЦИКЛ РЕАКЦИЯМИ С—С КРОСС-СОЧЕТАНИЯ ТРИФТОРБОРАТОВ

Разработаны препаративные методики синтеза 1,3-функционализированных циклобутансодержащих трифторборатов с защищённой amino- или карбоксильной группой. На примере сочетания с бромбензолом показано, что полученные производные не вступают в реакцию Сузуки—Мияуры даже при использовании высокоактивных палладиевых катализаторов на основе ди(1-адамантил)(*n*-бутил)фосфина. Тем не менее возможным является фоторедокс-сочетание при участии двойного никель-иридиевого катализатора, что после снятия защитных групп даёт целевые продукты с выходами 32—43 % (за две стадии). Показано, что, в отличие от 1,2-бифункциональных производных циклобутана, в случае 1,3-изомеров процесс С—С сочетания происходит без какой-либо диастереоселективности.

**Ключевые слова:** циклобутан, малые карбоциклы, борорганические соединения, трифторбораты, реакция Сузуки—Мияуры, фоторедокс-сочетание.



O.V. Hryshchuk<sup>1,2</sup>, A.V. Tymtsunik<sup>2,3</sup>,  
V.S. Moskvina<sup>1</sup>, O.O. Grygorenko<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> Taras Shevchenko National University of Kyiv

<sup>2</sup> Enamine Ltd.

<sup>3</sup> NTU of Ukraine "Igor Sikorsky Kyiv Polytechnic Institute"

E-mail: gregor@univ.kiev.ua

PERSPECTIVES OF INTRODUCING ARYL SUBSTITUENTS  
INTO 1,3-FUNCTIONALIZED CYCLOBUTANE RING  
BY C—C CROSS-COUPLING REACTIONS OF TRIFLUOROBORATES

Preparative procedures for the synthesis of 1,3-functionalized cyclobutane-containing trifluoroborates bearing a protected amino- or carboxylic group are developed. The method included the reduction of the corresponding 3-functionalized cyclobutanones (*i.e.* *tert*-butyl (3-oxocyclobutyl)carbamate and methyl 3-oxocyclobutanecarboxylate) with sodium borohydride in methanol, giving the corresponding secondary alcohols. Their further Appel reaction with tetrabromomethane and triphenylphosphine provides 1,3-functionalized cyclobutane-derived bromides (57 and 43 % for two steps, respectively). The reaction of these bromides with bis(pinacolato)diboron in the presence of copper (I) bromide – triphenylphosphine complex and lithium *tert*-butylate, followed by treatment with potassium hydrofluoride gives the target trifluoroborates (63 and 47 % for two steps, respectively). These products are obtained with moderate diastereoselectivity ( $dr = 2 : 1$  to  $3 : 1$ ). For the case of coupling with bromobenzene, it is shown that the obtained derivatives do not undergo the Suzuki–Miyaura reaction neither with classical tetrakis(triphenylphosphino)palladium (no reaction occurs) nor even upon the application of highly active palladium catalysts based on di(1-adamantyl)(*n*-butyl)phosphine (CataXCium<sup>®</sup> A) (a complex mixture of products is formed, presumably due to the  $\beta$ -elimination in intermediate palladium complexes). Nevertheless, the photoredox coupling is possible in the presence of dual nickel-iridium catalyst (namely, iridium complex with the 3,5-difluoro-2-[5-(trifluoromethyl)-2-pyridinyl]phenyl (dF(CF<sub>3</sub>)ppy) and 4,4'-di-*tert*-butyl-2,2'-dipyridyl (dtbpy) ligands, [Ir{dF(CF<sub>3</sub>)ppy}<sub>2</sub>(dtbpy)]PF<sub>6</sub>, as well as nickel complex, Ni(1,2-dimethoxyethane)Cl<sub>2</sub> – dtbpy) in the presence of cesium carbonate upon irradiation with a fluorescent lamp, which gives the target products after the removal of the protective groups in 32–43 % yield (per two steps). It is shown that, unlike for 1,2-difunctionalized cyclobutane derivatives, the C—C coupling in the case of 1,3-isomers occurs without any diastereoselectivity ( $dr = 1 : 1$ ).

**Keywords:** cyclobutane, small carbocycles, organoboron compounds, trifluoroborates, Suzuki–Miyaura reaction, photoredox coupling.