

双环[1.1.1]戊烷衍生物的合成研究进展

黄雨, 张寅生*

(正大天晴药业集团股份有限公司, 江苏省抗病毒靶向药物研究重点实验室, 南京 211100)

摘要 双环[1.1.1]戊烷(BCP)是一种具有三维立体结构的桥环骨架,其作为苯环、叔丁基和炔烃的生物电子等排体,已经在药物化学领域得到广泛的应用。随着BCP应用范围的扩大,BCP及其衍生物的合成日益成为研究的热点。本文对BCP衍生物的主要合成策略和方法进行总结,旨在为新药研发人员提供参考。

关键词 双环[1.1.1]戊烷;合成方法;进展

中图分类号 R914 文献标志码 A 文章编号 1000-5048(2022)02-0137-09

doi: 10.11665/j.issn.1000-5048.20220202

引用本文 黄雨,张寅生.双环[1.1.1]戊烷衍生物的合成研究进展[J].中国药科大学学报,2022,53(2):137-145.

Cite this article as: HUANG Yu, ZHANG Yinsheng. Advances in the synthetic methods of bicyclo[1.1.1]pentane derivatives [J]. J China Pharm Univ, 2022, 53(2): 137 - 145.

Advances in the synthetic methods of bicyclo[1.1.1]pentane derivatives

HUANG Yu, ZHANG Yinsheng*

Jiangsu Key Laboratory of Targeted Antiviral Research, Chia Tai Tianqing Pharmaceutical Group, Nanjing 211100, China

Abstract Bicyclo[1.1.1]pentane (BCP) is a kind of bridged ring skeleton with a three-dimensional structure. As a bioisostere of benzene ring, tert-butyl and alkyne, it has been widely used in the field of medicinal chemistry. With the expansion of its application, the synthesis of BCP and its derivatives has become an increasingly attractive research hotspot for scientists. Based on this, the present article summarizes the main synthetic strategies and methods of BCP derivatives, in the hope of providing some reference for drug discovery researchers and some insight for new synthetic methods of such compounds.

Key words bicyclo[1.1.1]pentane (BCP); synthetic methods; advances

This study was supported by the Program of Jiangsu Key Laboratory of Targeted Antiviral Research ([2019] No. 1627)

双环[1.1.1]戊烷(BCP)是一种具有三维立体结构的桥环骨架,其作为苯环、叔丁基和炔烃的生物电子等排体,已经在药物化学领域得到广泛的应用^[1]。一般而言,将BCP基团引入到类药分子当中,会极大的改善它们的理化性质,例如水溶性、细胞膜渗透性和代谢稳定性等^[2]。随着BCP结构应用范围的不断扩展,其合成方法的研究也受到了人们的持续关注。

自1964年,Wiberg等^[3]首次合成BCP衍生物

以来,人们已经开发出了多种构建BCP骨架的方法。其中比较具有实用价值和扩展性的方法有两类:一类是双环[1.1.0]丁烷的插碳反应,另一类是[1.1.1]螺浆烷的开环反应。此外,近两年来,人们又发展了一些其他新颖的方法来构建手性或者多取代的BCP衍生物。这些方法的应用,极大地丰富了BCP化合物的多样性。本文对上述BCP主要的合成方法和策略进行总结,期望能够为新药研发人员提供参考。

收稿日期 2021-11-01 *通信作者 Tel:025-69594028 E-mail: zys@cttq.com

基金项目 江苏省抗病毒靶向药物研究重点实验室资助项目([2019]No. 1627)

1 双环[1.1.0]丁烷的插碳反应

双环[1.1.0]丁烷的插碳反应是合成BCP衍生物最早的方法之一,由Wiberg等^[4]于1965年完成(图1)。他们发现亚甲基卡宾可以与双环[1.1.0]丁烷(**1**)发生插碳反应生成BCP化合物**2**。

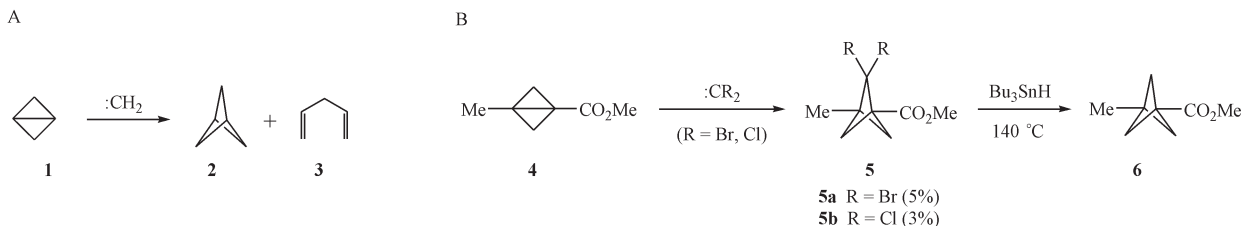


Figure 1 Synthetic route of compound **2** (A) and compound **6** (B)

目前,该方法主要应用于2-取代BCP衍生物的合成当中。例如, Ma等^[6]和 Bychek等^[7]分别以三甲基甲硅烷基2-氟磺酰基-2,2-二氟乙酸酯和三

但是该反应收率较低,仅有1%。随后,Applequist等^[5]对该反应条件进行优化,通过二卤卡宾与双环[1.1.0]丁酯(**4**)反应,能以较好的收率得到BCP衍生物**6**。然而,由于合成化合物**4**的路线较长,该方法的应用受到了限制。

甲基(三氟甲基)硅烷作为二氟卡宾的来源,与双环[1.1.0]丁烷(**8**)进行插碳反应,合成了系列2,2-双氟取代的BCP衍生物(图2)。

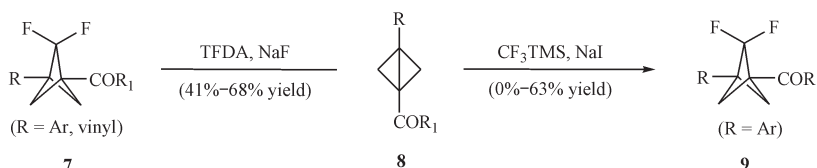


Figure 2 Synthesis of difluoro-substituted bicyclo [1.1.1]pentanes

2 [1.1.1]螺桨烷的开环反应

[1.1.1]螺桨烷的开环反应是合成BCP衍生物应用最为广泛的方法。[1.1.1]螺桨烷具有很大的环张力^[8],其桥头C1-C3中心键的距离只有1.59 Å。基于其特有的结构特征,[1.1.1]螺桨烷也展现出了非常全面的反应性,即无论是自由基、亲核试剂或者亲电试剂,均可以和[1.1.1]螺桨烷发生开环反应^[9],这为BCP衍生物的合成提供了广阔的空间。

2.1 [1.1.1]螺桨烷的合成

1982年Wiberg等^[10]以1,3-二溴双环[1.1.1]戊烷(**11**)为原料,经分子内偶联反应首次对[1.1.1]螺桨烷(**10**)进行了合成。然而其收率很低,难于大规模的制备。1985年,Semmler等^[11]以商品化的1,1-二溴-2,2-二(氯甲基)环丙烷(**12**)为底物,在甲基锂的作用下,成功地将[1.1.1]螺桨烷的合成收率提高到70%(图3)。值得关注的是,[1.1.1]螺桨烷的稳定性差,在使用它的时候一般需要现制现用。

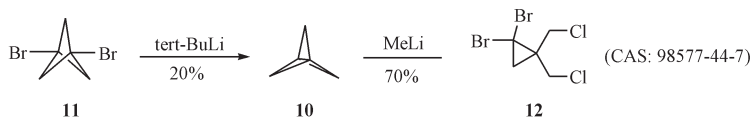


Figure 3 Synthetic route of [1.1.1]propellane

2.2 自由基介导的开环反应

自由基介导的[1.1.1]螺桨烷开环反应一直以来是人们研究的热点。相关研究表明^[12], [1.1.1]螺桨烷中的电荷转移键(中心键)在自由

基引发剂的作用下生成双环戊基自由基(具有良好的热力学和动力学稳定性),然后在各种自由基捕获剂的存在下可以得到结构多样的BCP衍生物。

2.2.1 三乙基硼烷介导下的自由基反应 2018 年, Caputo 等^[13]报道了三乙基硼烷引发的[1.1.1]螺桨烷与卤代烷的原子转移自由基加成开环反应(图 4), 成功合成系列 BCP 卤化物。随后, 作者以

BCP 碘代物为原料, 先将其锂化, 然后成功地进行多种官能团的转化, 这为复杂结构 BCP 衍生物的构建奠定了基础。

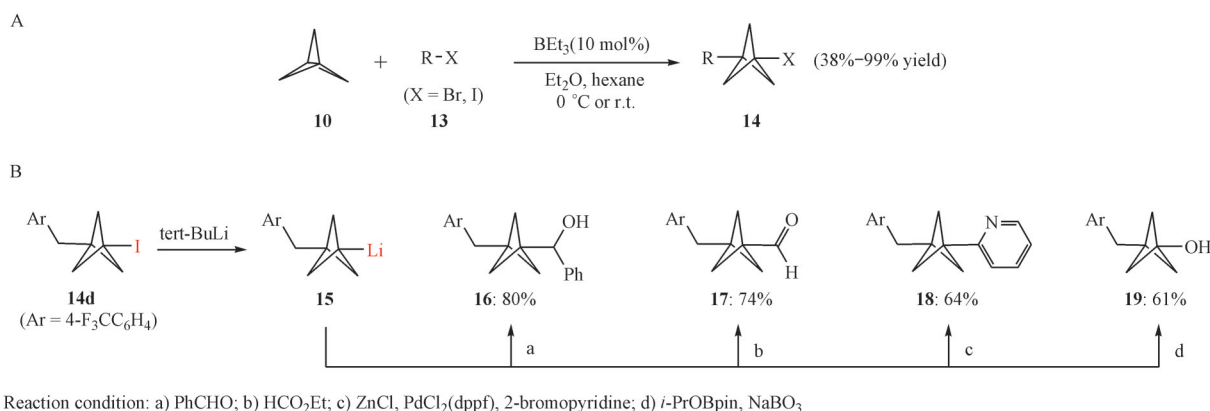


Figure 4 Synthesis of BCP analogues via triethylborane-initiated radical addition

A: Synthesis of highly functionalized 1-halo 3-substituted BCP derivatives; B: BCP iodide functionalization

2.2.2 可见光参与的自由基反应 2019 年, Nugent 等^[14]首次报道了可见光催化下[1.1.1]螺桨烷与有机卤代烷烃的自由基开环反应。该反应以 $\text{fac-Ir}(\text{ppy})_3$ 作为光催化剂, 新戊腈作为溶剂, 在蓝光照射下得到多种碘代 BCP 衍生物。该反应条

件温和, 收率高, 底物适用性广, 非常适用于化合物的后期修饰。在此基础上, 该课题组^[15]发现 BCP 碘代物在铁的催化下, 可以直接与芳基或杂芳基格氏试剂发生熊田交叉耦合反应, 从而高效地制备 1,3-双碳基取代的 BCP 衍生物(图 5)。

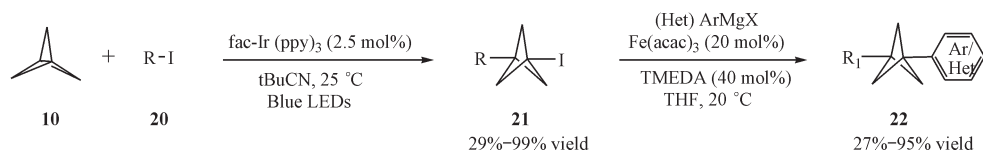


Figure 5 Photoredox-catalyzed radical reaction of organic halides with [1.1.1]propellane

2021 年, Shin 等^[16]发现在可见光催化下, 以 *N*-氨基吡啶盐为原料, 可以向螺桨烷中同时引入氨基和吡啶环两种官能团(图 6)。在该反应过程中, *N*-氨基吡啶盐优先与乙酸根阴离子形成一个电子供体-受体复合物, 从而在无需光催化剂的作用下,

可以顺利地与[1.1.1]螺桨烷进行自由基开环反应。虽然该方法存在一定的局限性, 例如 BCP 基团一般处于吡啶氮原子的对位, 但是此通用方法极大地拓展了 BCP 的应用场景, 具有非常重要的应用价值。

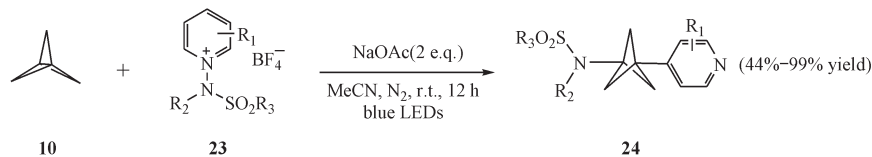


Figure 6 Strain-release aminopyridylation of [1.1.1]propellane

2021 年, Wong 等^[17]报道了多催化体系下对[1.1.1]螺桨烷的不对称自由基开环反应, 成功合成了一系列 α -手性 BCP 衍生物(图 7)。该反应依

次经历了光催化、有机催化和还原性氢原子转移催化过程, 实现了在自由基开环过程中对于 BCP 的 α 位立体中心构型的控制。

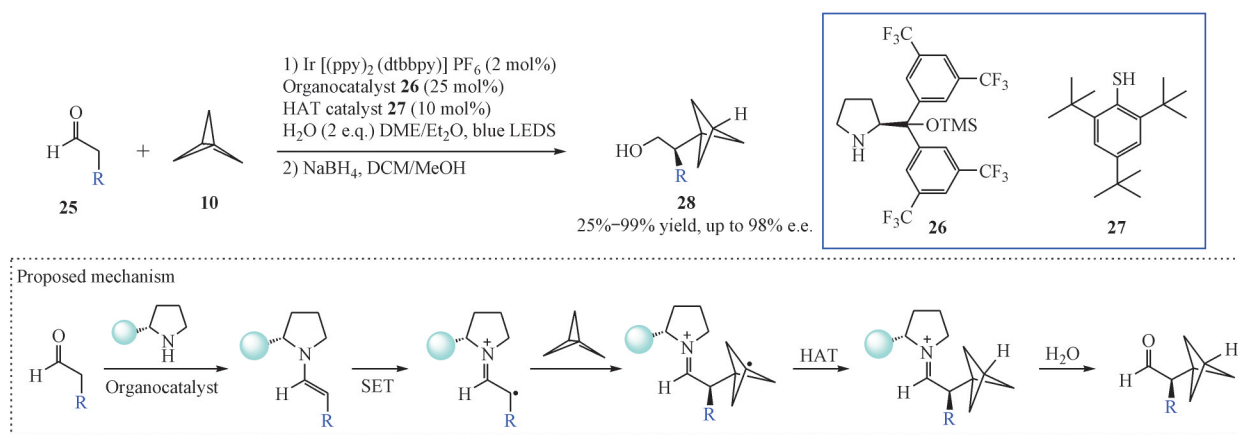


Figure 7 Catalytic asymmetric synthesis of α -chiral BCPs

2.2.3 硅自由基参与的自由基反应 2020年, Kondo等^[18]报道了硅自由基参与的[1.1.1]螺桨烷的开环反应,并首次向BCP骨架中同时引入含硅官能团和含硼官能团(图8)。在光照条件下,作者以80%的收率得到硅硼化BCP衍生物**30**。随后通

过该化合物中C-Si键或(和)C-B键的转化,合成了结构多样的BCP衍生物。不过,鉴于有关C-Si键转化的反应有限,所以该合成砌块在药物化学领域的应用会受到一定的限制。

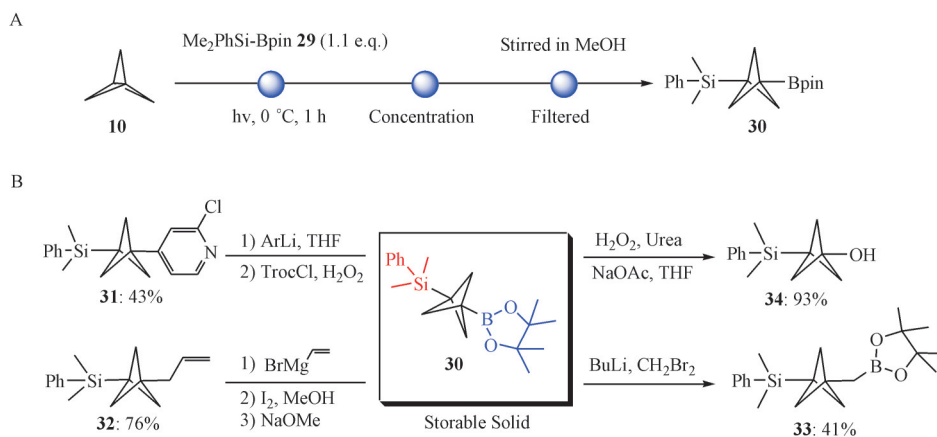


Figure 8 UV-initiated silaboration of [1.1.1]propellane and further applications

A: UV-initiated silaboration of [1.1.1]propellane; B: Transformation of C-B bond on BCP scaffold

2.2.4 多组分自由基开环反应 2017年, Kanazawa等^[19]在密度泛函理论(DFT)计算的指导下,利用酰肼作为自由基前体,偶氮二甲酸二叔丁酯作为自由基受体,实现了首例铁催化[1.1.1]螺桨烷的

自由基多组分碳胺化反应(图9)。所得产物经过简单的官能团转换,可以转变为3-取代BCP氨基类化合物。

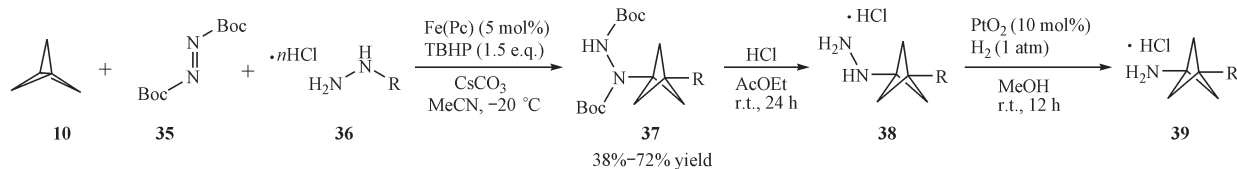


Figure 9 Iron(II)-catalyzed multicomponent carboamination of [1.1.1]propellane

2020年, Kim等^[20]首次报道了以氮自由基引发的[1.1.1]螺桨烷三组分胺化反应(图10)。作者推测该三组分反应经历了3个过程:首先,在光催化剂的作用下,产生酰胺基自由基。随后,酰胺基自由基与[1.1.1]螺桨烷发生自由开环反应,生成BCP自由基。最后,3-酰胺化的BCP自由基可以和多种试剂发生原子/基团转移反应,从而产生

一系列结构新颖的BCP衍生物。

2020年, Zhang等^[21]利用光催化下产生的烷基自由基先对[1.1.1]螺桨烷进行开环, 然后所产生的BCP自由基中间体在铜催化剂作用下与各种亲核试剂进行偶联反应(图11)。该方法条件温和, 适用于不同类型的烷基自由基前体和多种*N,P,S*-亲核试剂。

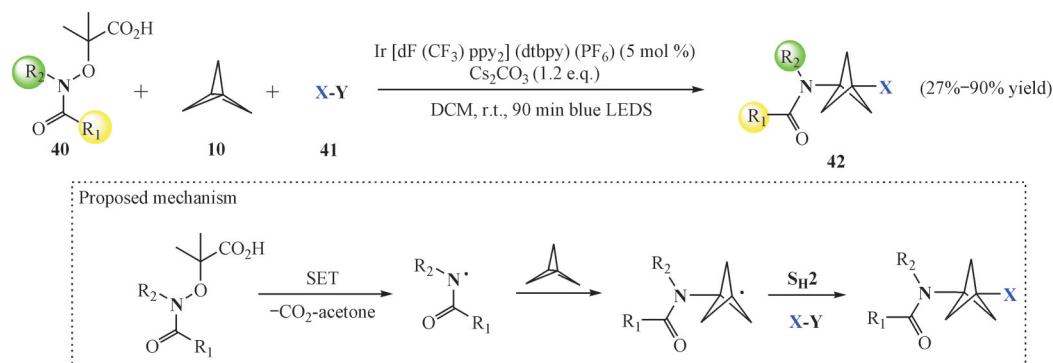


Figure 10 Visible-light-mediated strain-release multicomponent reaction of [1.1.1]propellane with electrophilic nitrogen-radicals

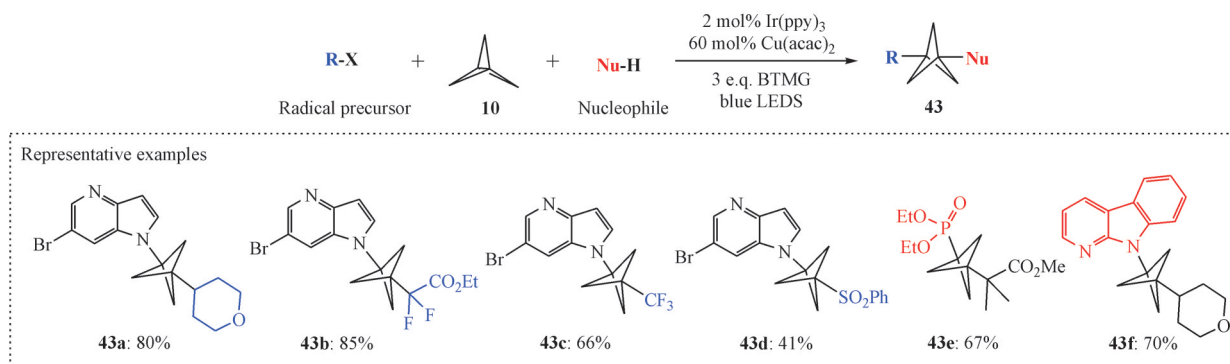


Figure 11 Dual photoredox/coppercatalyzed three-component radical coupling of [1.1.1]propellane

虽然在大多数的情况下, [1.1.1]螺桨烷的自由基开环反应都可以得到理想的反应结果, 但是该方法仍存在着一些局限性, 例如反应条件要求严格, 为了避免产生低聚物, 需要严格控制反应的温度和浓度^[3]。又如, 在一些情况下, 需要对[1.1.1]螺桨烷进行进一步纯化才能得到目标产物。此外, 自由基开环反应可控性较差, 有时候并不能得到预期的产物。例如 Wiberg等^[22]发现, 底物结构的微小改变会极大影响反应的结果(图12)。

2.3 亲核试剂介导的开环反应

2.3.1 有机锂试剂介导的开环反应

1990年, Della等^[23]发现1-溴双环[1.1.1]戊烷(44)在叔丁

基锂的作用下, 通入二氧化碳可以得到化合物46。其反应机制为1-溴双环[1.1.1]戊烷先发生消除反应生成[1.1.1]螺桨烷, 然后[1.1.1]螺桨烷在叔丁基锂的作用下开环生成叔丁基双环[1.1.1]戊基锂中间体45, 最后在二氧化碳的存在下生成BCP羧酸化合物(图13)。此外, 4,4'-叔丁基联苯锂(LiDBB)和联苯基锂^[24]均可以和[1.1.1]螺桨烷发生类似的开环反应。然而有趣的是, 很少有报道以苯基锂或者甲基锂对[1.1.1]螺桨烷进行开环反应^[25]。

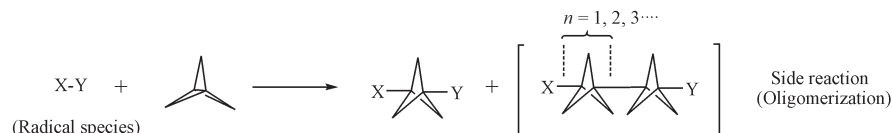
2.3.2 格氏试剂介导的开环反应

格氏试剂介导的[1.1.1]螺桨烷的开环反应相比有机锂试剂而言较为困难。2000年, Messner等^[25]发现在35℃

条件下,以乙醚为溶剂,反应3~7 d,才能够以较高的收率得到3-芳基取代的BCP溴化镁中间体。在此基础上,Makarov等^[26]将反应温度提高至100 °C,成功地在保持收率的同时将反应时间缩短至3 h

之内(图14)。值得一提的是,3-芳基取代的BCP格氏试剂是一种重要的中间体,通过金属催化反应可以构建结构复杂的1,3-二取代的BCP衍生物^[25-27]。

Side reaction in the reactions of [1.1.1]propellane with free radicals ;



Example showing difficulties in controlling radical-induced ring-opening reactions of [1.1.1]propellane

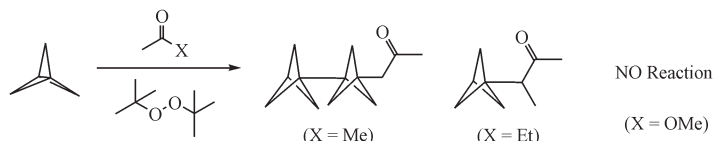


Figure 12 Side reaction in the reactions of [1.1.1]propellane with free radicals

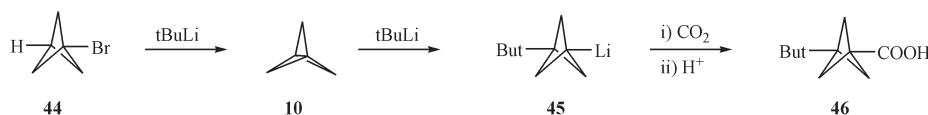


Figure 13 Addition of *t*-butyllithium to [1.1.1]propellane

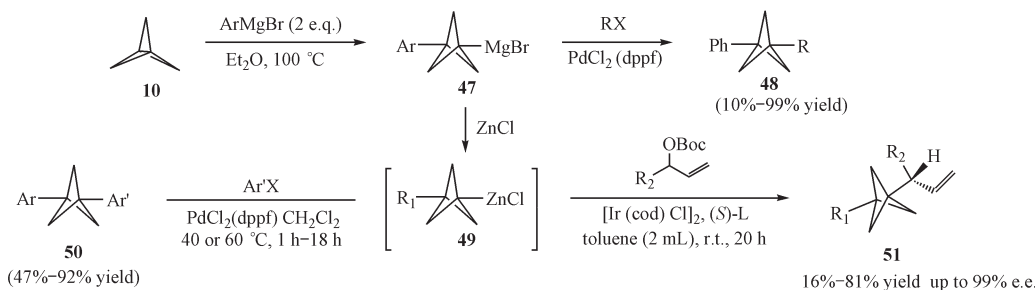


Figure 14 Addition of Grignard reagents to [1.1.1]propellane

2.3.3 涡轮酰胺介导的开环反应 2016年, Baran课题组^[28]发现,仲胺在*i*-PrMgCl·LiCl的作用下先生成相应的“涡轮酰胺”亲核试剂,然后再对[1.1.1]螺桨烷进行开环加成反应,能够以较高的

收率得到含有BCP结构的叔胺类化合物(图15)。利用该方法,可以大规模地制备重要合成砌块双环[1.1.1]戊烷-1-胺(**53**)。

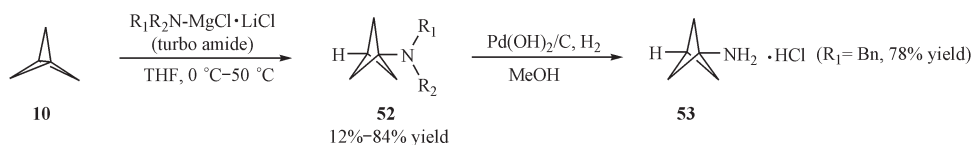


Figure 15 Turbo-amide enabled ring opening of [1.1.1]propellane to access mono-substituted bicyclo [1.1.1]pentylamines

2.3.4 有机阴离子介导的开环反应 2018年, Shelp等^[29]发现原位生成的2-氮杂烯丙基阴离子在室温条件下能够快速地和[1.1.1]螺桨烷发生开

环加成反应,从而以良好的收率得到BCP苄基亚胺类化合物(图16)。随后,该课题组又发现在上述反应过程中添加频哪醇硼酸酯,可以顺利地得

到 BCP 苄亚胺频哪醇硼酸酯^[30]。在此基础上,研究人员以醋酸钯为催化剂,实现了 BCP 硼酸酯与

卤代芳烃或杂芳烃的交叉偶联反应,这为芳基取代 BCP 衍生物的合成开辟了新的途径。

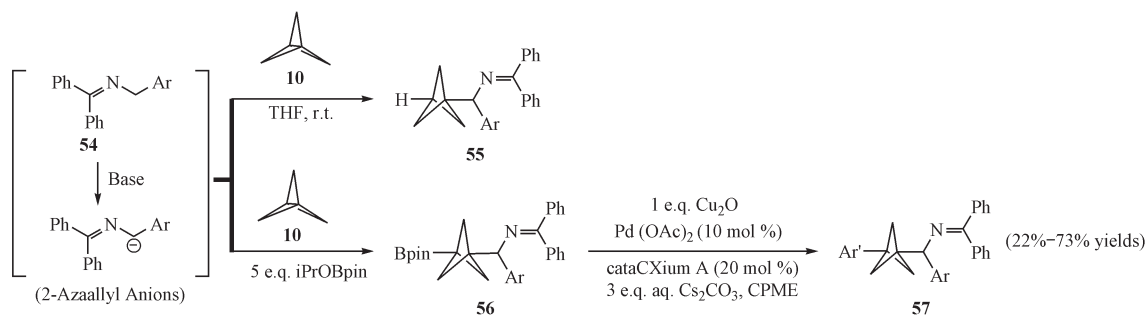


Figure 16 Reactions of 2-aryl-1,3-dithianes and [1.1.1]propellane

2.4 亲电试剂介导的开环反应

亲电试剂与[1.1.1]螺桨烷的反应特别的迅速,一般会生成四元开环产物。这是因为 BCP 阳

离子中间体不稳定,很容易发生重排反应。但是,Wiberg 等^[31]发现 3-碘取代的 BCP 阳离子却相对稳定,可以相继和一些亲核试剂反应(图 17)。

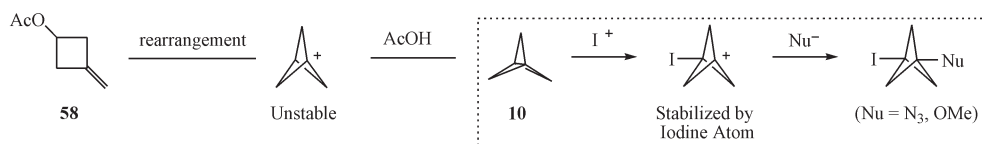


Figure 17 Reactions of [1.1.1]propellane with cationic species

3 其他合成方法

3.1 铑催化的 BCP 桥头 C-H 键官能团化

2020 年,Garlets 等^[32]报道了通过双铑手性催

化剂 $\text{Rh}_2(\text{S-TCPTAD})_4$ 合成 α -手性 BCP 分子的创新方法(图 18)。研究表明,在该反应体系中,双铑催化剂可以选择性地活化 3 位的碳氢键,从而对其进行官能团化。

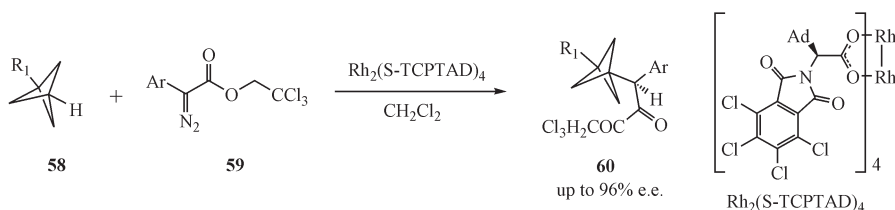


Figure 18 Enantioselective C-H functionalization of bicyclo[1.1.1]pentanes

3.2 2-亚甲基取代[1.1.1]螺桨烷的开环反应

2020 年,Zhao 等^[33]以 1,3-二氯丙酮为起始原料,经过 4 步反应得到了 2-亚甲基侧链取代的[1.1.1]螺桨烷中间体 63(图 19-A)。该化合物的中心键和[1.1.1]螺桨烷类似,也具有非常大的张力。基于该中间体,研究人员合成了多个极具应用价值的合成砌块,并成功地将其应用到药物化学之中。Ma 等^[34]基于相似的中间体,以“涡轮酰胺”亲核试剂对其进行开环,合成了系列 1-二烷基氨基-2-烷基双环-[1.1.1]戊烷衍生物(图 19-B)。

虽然此类方法有些冗长,但是这为 1,2-或者 1,2,3-取代的 BCP 衍生物的合成提供了一条非常行之有效的策略,相信在不久的将来会得到广泛的应用。

3.3 分子内偶联环化反应

2021 年,Yang 等^[35]通过分子内偶联环化的策略,成功地合成了多种具有挑战性的 2-亚甲基取代的 BCP 硼酸酯衍生物(图 20-A)。值得一提的是,通过硼酸酯的简单转化,可以得到许多复杂的 2-亚甲基取代的 BCP 衍生物(图 20-B)。

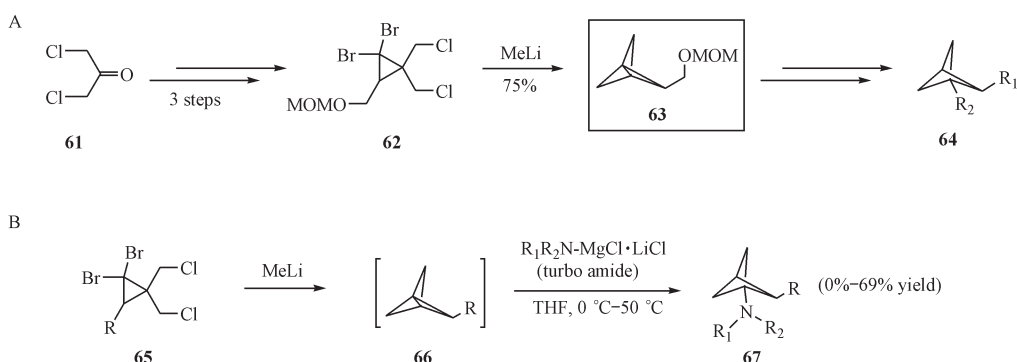


Figure 19 Synthesis of 1,2-difunctionalized bicyclo [1.1.1]pentanes

A: Preparation of diverse 1,2-difunctionalized bicyclo [1.1.1]pentane building block; B: Preparation of 1-dialkylamino-2-alkylbicyclo-[1.1.1]pentanes

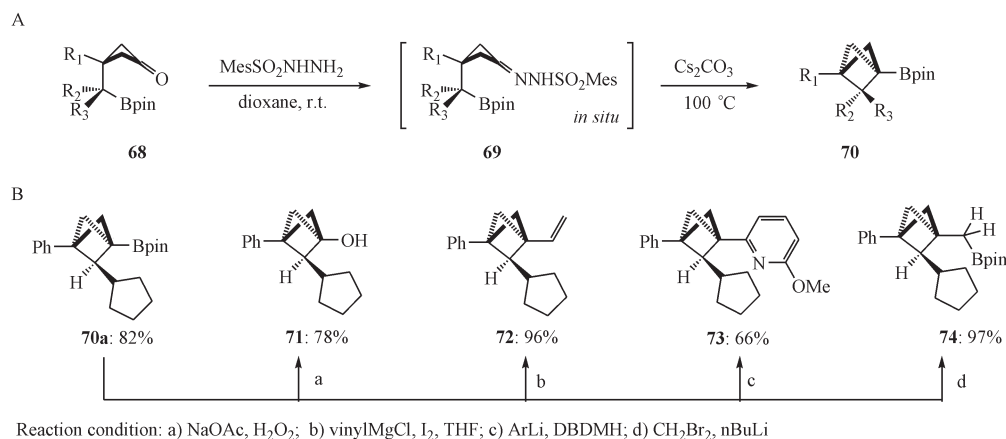


Figure 20 Synthesis of BCP analogues via intramolecular cyclization

A: Intramolecular cyclization to access substituted BCPs; B: Derivatization and synthetic application of BCP Bpins

4 结 语

总之,BCP衍生物的合成已经取得了很大的进展,特别是[1.1.1]螺浆烷开环反应的开发,极大地推动了BCP结构在药物化学中的应用。然而不可否认,目前的合成方法仍然存在着底物适用性差、反应条件苛刻等缺陷。未来,研究人员可以将一些新兴的技术方法(如电化学等)应用到BCP衍生物的合成当中。此外,如何从现有的BCP分子砌块出发,构建结构复杂的BCP衍生物也值得进一步关注。

References

- [1] Huang Y, Zhang YS. Application of bioisostere-bicyclo [1.1.1] pentane (BCP) in drug design [J]. *J China Pharm Univ* (中国药科大学学报), 2022, **53**(1): 1-9.
- [2] Bauer MR, di Fruscia P, Lucas SCC, *et al.* Put a ring on it: application of small aliphatic rings in medicinal chemistry [J]. *RSC Med Chem*, 2021, **12**(4): 448-471.
- [3] Wiberg KB, Connor DS, Lampman GM. The reaction of 3-bromocyclobutane-1-methyl bromide with sodium: bicyclo [1.1.1] pentane [J]. *Tetrahedron Lett*, 1964, **5**(10): 531-534.
- [4] Wiberg KB, Lampman GM, Ciula RP, *et al.* Bicyclo [1.1.0] butane [J]. *Tetrahedron*, 1965, **21**(10): 2749-2769.
- [5] Applequist DE, Renken TL, Wheeler JW. Polar substituent effects in 1,3-disubstituted bicyclo [1.1.1] pentanes [J]. *J Org Chem*, 1982, **47**(25): 4985-4995.
- [6] Ma XS, Sloman DL, Han YX, *et al.* A selective synthesis of 2,2-difluorobicyclo [1.1.1] pentane analogues: "BCP-F 2" [J]. *Org Lett*, 2019, **21**(18): 7199-7203.
- [7] Bychek RM, Hutskalova V, Bas YP, *et al.* Difluoro-substituted bicyclo [1.1.1] pentanes for medicinal chemistry: design, synthesis, and characterization [J]. *J Org Chem*, 2019, **84**(23): 15106-15117.
- [8] Gianatassio R, Lopchuk JM, Wang J, *et al.* Organic chemistry. strain-release amination [J]. *Science*, 2016, **351** (6270):

- 241-246.
- [9] Sterling AJ, Dürr AB, Smith RC, *et al.* Rationalizing the diverse reactivity of [1.1.1]propellane through σ - π -delocalization[J]. *Chem Sci*, 2020, **11**(19):4895-4903.
- [10] Wiberg KB, Walker FH. [1.1.1]propellane[J]. *J Am Chem Soc*, 1982, **104**(19):5239-5240.
- [11] Semmler K, Szeimies G, Belzner J. Tetracyclo[5.1.0.0.1, 6.0.2, 7]octane, a [1.1.1]propellane derivative, and a new route to the parent hydrocarbon[J]. *J Am Chem Soc*, 1985, **107**(22):6410-6411.
- [12] Belzner J, Bunz U, Semmler K, *et al.* Concerning the synthesis of [1.1.1]propellane[J]. *Chem Ber*, 1989, **122**(2):397-398.
- [13] Caputo DFJ, Arroniz C, Dürr AB, *et al.* Synthesis and applications of highly functionalized 1-halo-3-substituted bicyclo [1.1.1]pentanes[J]. *Chem Sci*, 2018, **9**(23):5295-5300.
- [14] Nugent J, Arroniz C, Shire BR, *et al.* A general route to bicyclo [1.1.1]pentanes through photoredox catalysis[J]. *ACS Catal*, 2019, **9**(10):9568-9574.
- [15] Nugent J, Shire BR, Caputo DFJ, *et al.* Synthesis of all-carbon disubstituted bicyclo [1.1.1]pentanes by iron-catalyzed kumada cross-coupling[J]. *Angew Chem Int Ed Engl*, 2020, **59**(29):11866-11870.
- [16] Shin S, Lee S, Choi W, *et al.* Visible-light-induced 1,3-amino-pyridylation of [1.1.1]propellane with *N*-aminopyridinium salts [J]. *Angew Chem Int Ed*, 2021, **60**(14):7873-7879.
- [17] Wong MLJ, Sterling AJ, Mousseau JJ, *et al.* Direct catalytic asymmetric synthesis of α -chiral bicyclo [1.1.1]pentanes[J]. *Nat Commun*, 2021, **12**(1):1644.
- [18] Kondo M, Kanazawa J, Ichikawa T, *et al.* Silaboration of [1.1.1]propellane: a storable feedstock for bicyclo [1.1.1]pentane derivatives[J]. *Angew Chem Int Ed Engl*, 2020, **59**(5):1970-1974.
- [19] Kanazawa J, Maeda K, Uchiyama M. Radical multicomponent carboamination of [1.1.1]propellane [J]. *J Am Chem Soc*, 2017, **139**(49):17791-17794.
- [20] Kim JH, Ruffoni A, Al-Faiyz YSS, *et al.* Divergent strain-release amino-functionalization of [1.1.1]propellane with electrophilic nitrogen-radicals[J]. *Angew Chem Int Ed Engl*, 2020, **59**(21):8225-8231.
- [21] Zhang XH, Smith RT, Le C, *et al.* Copper-mediated synthesis of drug-like bicyclopentanes [J]. *Nature*, 2020, **580** (7802):220-226.
- [22] Wiberg KB, Waddell ST. Reactions of [1.1.1]propellane[J]. *J Am Chem Soc*, 1990, **112**(6):2194-2216.
- [23] Della EW, Taylor DK, Tsanakisidis J. Unusual bridgehead reactivity: formation of [1.1.1]propellane by 1,3-dehydrobromination of 1-bromobicyclo [1.1.1]pentane [J]. *Tetrahedron Lett*, 1990, **31**(36):5219-5220.
- [24] Bunz U, Szeimies G. Reduction of [1.1.1]propellane with lithium 4,4'-di-*t*-butylbiphenyl:bicyclo [1.1.1]pent-1,3-diyl dilithium [J]. *Tetrahedron Lett*, 1990, **31**(5):651-652.
- [25] Messner M, Kozhushkov SI, de Meijere A. Nickel- and palladium-catalyzed cross-coupling reactions at the bridgehead of bicyclo [1.1.1]pentane derivatives — A convenient access to liquid crystalline compounds containing bicyclo [1.1.1]pentane moieties[J]. *Eur J Org Chem*, 2000, **2000**(7):1137-1155.
- [26] Makarov IS, Brocklehurst CE, Karaghiosoff K, *et al.* Synthesis of bicyclo [1.1.1]pentane bioisosteres of internal alkynes and para-disubstituted benzenes from [1.1.1]propellane[J]. *Angew Chem Int Ed Engl*, 2017, **56**(41):12774-12777.
- [27] Yu SJ, Jing CC, Noble A, *et al.* Iridium-catalyzed enantioselective synthesis of α -chiral bicyclo [1.1.1]pentanes by 1,3-difunctionalization of [1.1.1]propellane[J]. *Org Lett*, 2020, **22**(14):5650-5655.
- [28] Lopchuk JM, Fjelbye K, Kawamata Y, *et al.* Strain-release heteroatom functionalization: development, scope, and stereospecificity[J]. *J Am Chem Soc*, 2017, **139**(8):3209-3226.
- [29] Shelp RA, Walsh PJ. Synthesis of BCP benzylamines from 2-azaallyl anions and [1.1.1]propellane[J]. *Angew Chem Int Ed Engl*, 2018, **57**(48):15857-15861.
- [30] Shelp RA, Ciro A, Pu YG, *et al.* Strain-release 2-azaallyl anion addition/borylation of [1.1.1]propellane: synthesis and functionalization of benzylamine bicyclo [1.1.1]pentyl boronates [J]. *Chem Sci*, 2021, **12**(20):7066-7072.
- [31] Wiberg KB, McMurdie N. Formation and reactions of bicyclo [1.1.1]pentyl-1 cations[J]. *J Am Chem Soc*, 1994, **116**(26):11990-11998.
- [32] Garlets ZJ, Sanders JN, Malik H, *et al.* Enantioselective C-H functionalization of bicyclo [1.1.1]pentanes [J]. *Nat Catal*, 2020, **3**(4):351-357.
- [33] Zhao JX, Chang Y, Elleraas J, *et al.* 1,2-Difunctionalized Bicyclo [1.1.1]pentanes: long sought after bioisosteres for ortho/meta-substituted arenes [J]. *ChemRxiv*, 2020. <https://doi.org/10.26434/chemrxiv.13120283.v1>.
- [34] Ma XS, Han YX, Bennett DJ. Selective synthesis of 1-dialkyl-amino-2-alkylbicyclo-[1.1.1]pentanes [J]. *Org Lett*, 2020, **22**(22):9133-9138.
- [35] Yang YY, Tsien J, Hughes J, *et al.* Synthesis of multi-substituted bicycloalkyl boronates: an intramolecular coupling approach to alkyl bioisosteres [J]. *ChemRxiv*, 2021. <https://doi.org/10.26434/CHEMRXIV.13724827.V1>.