

КИЇВСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

ІМЕНІ ТАРАСА ШЕВЧЕНКА

Інститут високих технологій

Завідувач кафедри супрамолекулярної хімії

д.х.н., професор Ігор Володимирович Комаров

Протокол №____ засідання кафедри

Від «__»_____2021 року

СИНТЕЗ НОВИХ ГЕТЕРОЦИКЛІЧНИХ БОРОНПІНАКОЛАТІВ

Кваліфікаційна робота магістра

денної форми навчання

за спеціальністю 102 «Хімія»

ОП «Високі технології (Хімія та наноматеріали)»

Півовара Артура Вікторовича

Науковий керівник від кафедри: д.х.н.

Комаров Ігор Володимирович

Оцінка захисту роботи

Київ – 2021р.

АНОТАЦІЯ

В даній роботі, на основі класичних методів, були синтезовані нові гетероциклічні боронпінаколати. Отримані сполуки є важливими та корисними для медичної хімії білдинг блоками, можуть бути використані для пошуку кандидатів на роль лікарських засобів.

В данной работе на основе классических методов были синтезированы новые гетероциклические боронпинаколаты. Полученные соединения являются важными и полезными строительными блоками для медицинской химии, могут быть использованы для поиска кандидатов на роль лекарств.

In this work, based on classical methods, new heterocyclic boronpinacolates were synthesized. The obtained compounds are important and useful for medical chemistry building blocks, can be used to search for candidates for the role of drugs.

ЗМІСТ

ВСТУП.....	4
РОЗДІЛ 1	5
ЛІТЕРАТУРНИЙ ОГЛЯД	5
Реакція Сузукі-Міяури.....	5
Властивості боронпінаколатів	6
Отримання ефірів боронових кислот	6
<i>Гідроборилювання</i>	6
<i>Борилювання Міяури</i>	7
<i>Радикальне борилювання</i>	8
<i>Електрофільне борилювання аренів</i>	9
<i>Металорганіка</i>	10
Застосування в реакції Сузукі-Міяури.....	10
<i>Крос-сполучення з нестабільними субстратами</i>	10
<i>Вінілювання</i>	11
<i>Синтез природних сполук</i>	12
<i>Синтез лікарських засобів</i>	14
РОЗДІЛ 2	16
МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ.....	16
ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНА ЧАСТИНА	16
РОЗДІЛ 3	31
РЕЗУЛЬТАТИ ТА ОБГОВОРЕННЯ.....	31
ВИСНОВКИ.....	32
ВИКОРИСТАНІ ДЖЕРЕЛА	33

ВСТУП

Боронові кислоти та їх похідні, здобули значного поширення в органічному синтезі як реагенти для утворення зв'язків С-С та С – гетероатом.

Такі перетворення представлені реакцією Сузукі та Чен-Лема.

Класичним у цій галузі є використання ароматичних та гетероароматичних бороорганічних сполук, які є перспективними в якості будівельних блоків для пошуку та створення нових лікарських засобів. Додатковою перевагою використання боронпінаколатів є їхня стійкість при зберіганні за нормальних умов.

Об'єктами дослідження є гетероциклічні боронпінаколати.

Предмет дослідження – синтез гетероциклічних боронпінаколатів.

Методи дослідження – спектроскопія ^1H ЯМР, маспектрометрія.

Наукова новизна роботи полягає у отриманні неописаних раніше білдинг блоків для потреб медичної хімії.

Практичне значення полягає у можливості застосування синтезованих сполук в якості будівельних блоків для створення та пошуку нових лікарських засобів.

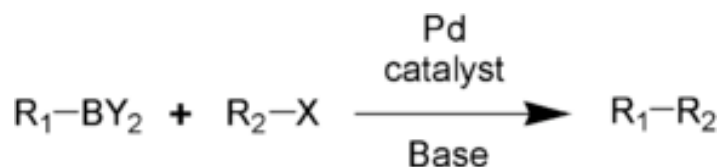
Ключові слова: боронові кислоти та їх похідні, органічний синтез, зв'язки С-С та С – гетероатом.

РОЗДІЛ 1

ЛІТЕРАТУРНИЙ ОГЛЯД

Реакція Сузукі-Міяури

Реакція Сузукі-Міяури - каталізована паладієм реакція крос-сполучення боронових кислот а також їх похідних з арил галогенідами [1][2].



Реакція найкраще відпрацьована для синтезу біарилів, проте нові каталізатори і синтетичні методи значно розширили область застосування цієї реакції; як компоненти можна використовувати не лише арил-, але й алкіл-, алкеніл- та алкінілпохідні. Замість боронових кислот можна використовувати похідні 9-борабіцикло[3.3.1]нонану (BBN), органотрифлуороборатні солі або боронові естери (в першу чергу пінаколати, що просто одержуються в реакції Міяури). Реакція також може проходити з псевдогалогенідами, такими як трифлати (CF_3SO_3^-) або нонафлати ($\text{CF}_3\text{CF}_2\text{CF}_2\text{CF}_2\text{SO}_3^-$) [3]. Реакційна здатність субстратів спадає у ряду $\text{R}_2\text{-I} > \text{R}_2\text{-OTf} > \text{R}_2\text{-Br} \gg \text{R}_2\text{-Cl}$, причому за присутності в будь-якій компоненті атомів хлору, каплінг з використанням йодпохідних проходить селективно. Фториди до реакції Судзукі не вступають. Реакція каталізується фосфіновими або карбеновими комплексами паладію(0). По реакції Судзукі було опубліковано декілька оглядових статей [4][5][6][7]. Реакція широко застосовується при синтезі поліолефінів, стиренів та біарилів. Реакцію вперше опублікували в 1979 році Акіра Судзукі та Норіо Міяура. За відкриття цієї реакції Акіра Судзукі в 2010 році отримав Нобелівську премію з хімії.

Привабливим є використання боронпінаколатів через їх просте отримання та гарну стійкість при зберіганні.

Властивості боронпінаколатів

Найбільш часто використовувані складні ефіри боронової кислоти в реакції Сузукі-Міяури це пінакол, неопентіл- і катехол бороновий складні ефіри. Це пов'язано з поєднанням їх відносної вартості, реакційної здатності, стабільності і простоти приготування в порівнянні з широким рядом інших ефірів боронових кислот.

Завдяки σ -донорській властивості вуглеців, неподілені електронні пари киснів в складних ефірах боронових кислот легше зв'язуються з електрон-дефіцитним бором, що знижує його кислотність по Льюїсу, що зазвичай призводить до того, що боронові ефіри менш реактивні, ніж боронові кислоти. У більшості випадків вони стабільні до колонкової хроматографії, яка допомагає в їх виділенні і очищенні. Крім того, багато хто з них є рідинами при кімнатній температурі і легко піддаються дистиляції.

Боронові ефіри легко розчиняються в неполярних розчинниках і, на відміну від боронових кислот, не є донорами водневих зв'язків, не здатні до олігомеризації, таким чином вони виключно мономерні по своїй природі. [8]

Отримання ефірів боронових кислот

Існує безліч методів отримання ефірів боронових кислот, нижче наведені деякі з найбільш актуальних і цікавих з точки зору застосування в реакції Сузукі-Міяури.

Гідроборилування

Пряме гідроборилування алкінів катехолбораном (HBcat) вимагає умов без розчинників і тривалого часу реакції при підвищених температурах. Однак відкриття гідроборилування, що каталізується перехідними металами,

дозволило за м'яких умов отримувати більш корисні субстрати для кросс-сполучення СМ.

Нот вперше описав селективний приєднання катехолборану до алкенів навіть в присутності карбонільної групи.[9]. За відсутності металевого каталізатора селективність переключалася в сторону гідроборилування карбоніла. Ця робота заклала основу для подальших розробок, в тому числі розширення області застосування субстратів до алкінів. Пінакол боронові складні ефіри отримували за допомогою високо регіо- і стереоселективного каталізу цирконоценом гідроборилування термінальних та внутрішніх алкінів. [10] Методика дає високі виходи боронових ефірів при кімнатній температурі в дихлорметані. Потім Хартвіг показав, що титаноценові комплекси успішно привели до цис-гідроборилування термінальних алкенів та алкінів без значного розкладання катехолборану до його відповідного диборану, схема 1.[11]

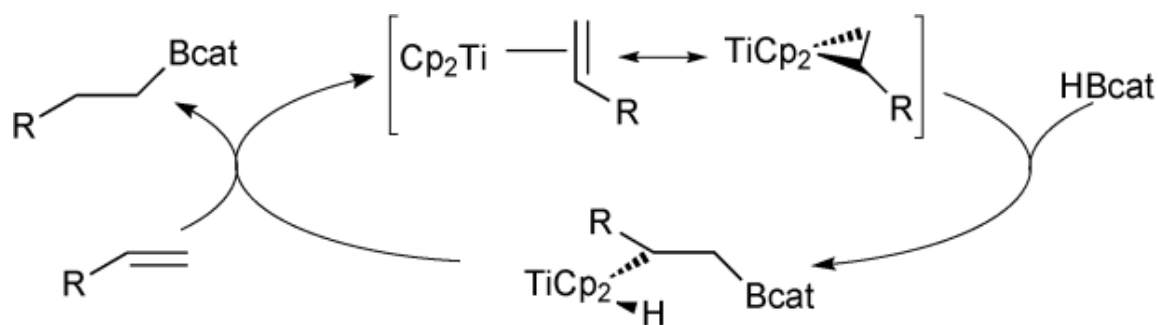


Схема 1. Каталізоване титаноценом цис гідроборилування алкену катехолбораном.

Борилування Міяури

Боронові ефіри можуть бути зручно синтезовані за допомогою борилування Міяури; перетворення арилгалогеніду [12][13], або алкенілгалогеніду [14] до відповідного боронового складного ефіру, що каталізується паладієм. Трансформація є високотолерантною до функціональних групі використовує комерційно доступні вихідні матеріали, що дає доступ до великої різноманітності субстратів.

Механізм перетворення схожий на механізм реакції Сузукі–Міяури, так як він проходить через Pd(0)/Pd(II) окиснювальне приєднання арилгалогеніду і подальшу реакцію з основою, трансметалювання дибороновим реагентом і, нарешті, відновлювальне елімінування, Схема 2.

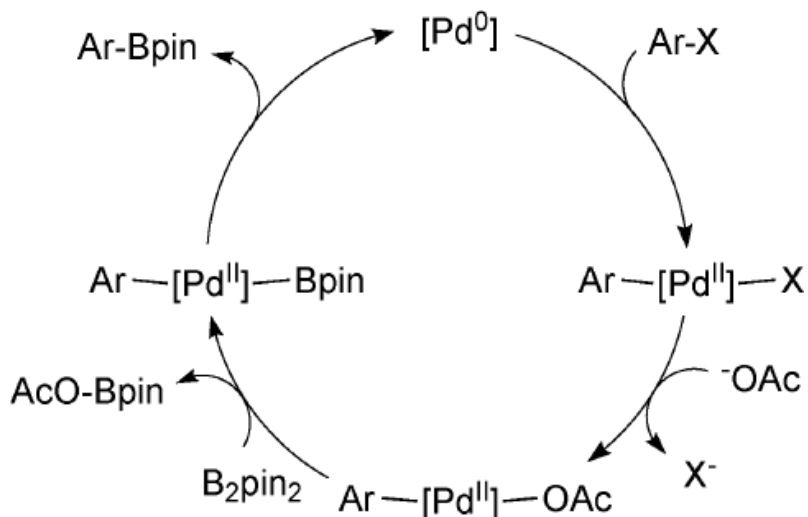


Схема 2. Механізм борилування Міяури арилгалогеніду.

Можлива конкуруюча реакція Сузукі – Міяури між отриманим ефіром боронової кислоти і арилгалогенідом на останніх стадіях реакції, коли частка боронового ефіру висока. Однак вибір правильної основи має вирішальне значення для придушення побічної реакції, добре підійдуть такі сильні основи Льюїса, як ацетат калію або феноксид калію [14].

Радикальне борилування

Ефіри бору можна приготувати з ариламинів з використанням нещодавно розробленої методології, заснованої на реакції Зандмеєра, яка зазвичай перетворює аміни у відповідні арилгалогеніди. Борилування може відбуватися з додавання B_2pin_2 до проміжної діазонієвої солі, яка утворюється при додаванні трет-бутил нітрити (t-BuONO) до вихідного аніліну, схема 3. [15]

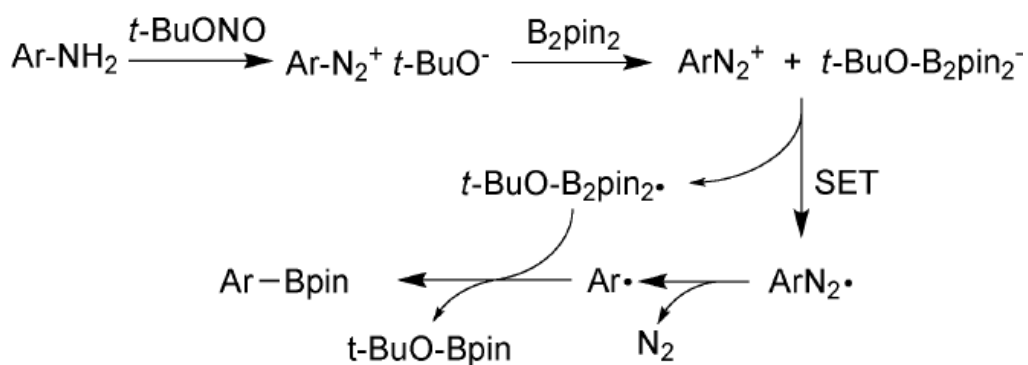


Схема 3. Борилування анілінів радикальним механізмом

Електрофільне борилування аренів

Пряме електрофільне борилування аренів здатне давати катехол та пінаколефіри бору, використовуючи методологію, подібну до електрофільного ароматичного заміщення. [16] За наявності сильної основи Льюїса, В-хлорокатехолборан (CatBCl) утворює електрофільний катіон боренію, який може бути лігровано нейтральним аміном. Цей катіон існує в рівновазі з нейтральними амінами, але при наявності арена може брати участь у трансформації, подібній до Фріделя – Крафтса, схема 4.

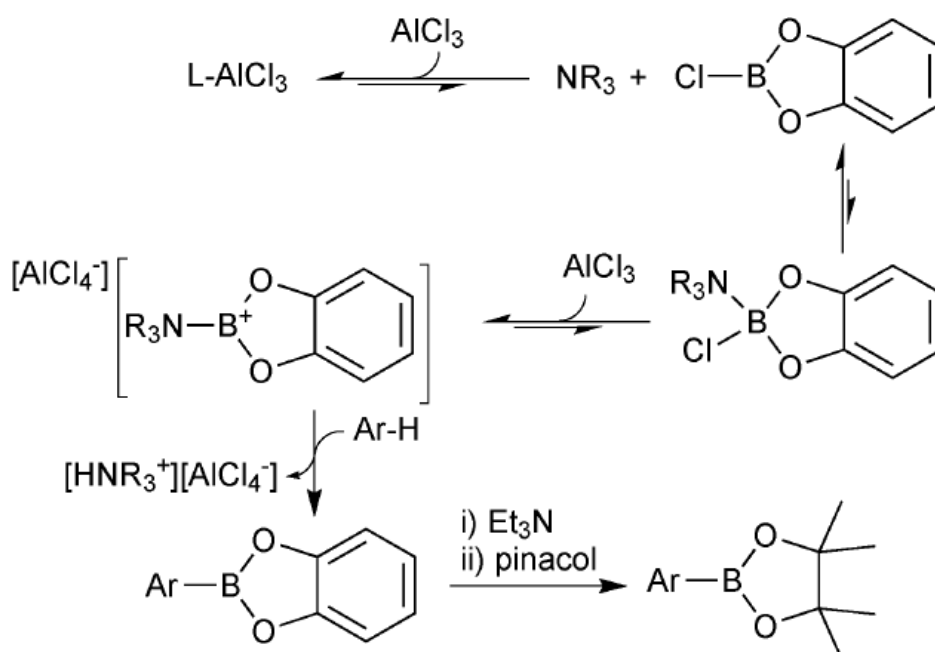


Схема 4. Електрофільнеборилуванняаренів за участі основи Льюїса

Металорганіка

Гриньяр абоорганолітєві реагенти можуть бути корисними для одержання похідних бору. Цей процес проходить з утворенням тетраедричного боронату, який може зазнати інгібування гідролізу при додаванні основи з утворенням складного ефіру.

Однак ступінь інгібування гідролізуважко контролювати, а отже, ця методологія рідко застосовується для цього класу реагентів.

Є приклад його використання при приготуванні алкінілборонового складного ефіру, [17] де *n*-бутиллітїдепротонує термінальний алкін перед тим, як додавали триізопропілборат для утворення проміжний аніонноборонату. Відповідний складний ефір утворювався після додавання безводного HCl в діетиловому ефірі (схема 5).

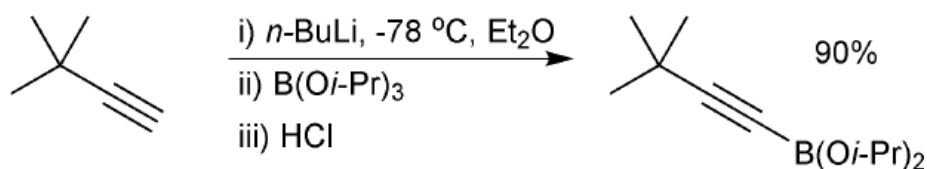


Схема 5. Електрофільнеборилуванняаренів за участі основи Льюїса

Застосування в реакції Сузукі-Міяури

Крос-сполучення з нестабільними субстратами

Завдяки своїй високій стабільності, боронпінаколати та боронові ефіри можуть використовуватись в реакції Сузукі-Міяури як заміна нестабільним бороновим

кислотам. Один з найбільш відомих прикладів – 2-піридил боронова кислота, яка дуже швидко гідроборилується, на відміну від стабільного 2-піридил пінаколату, тому для болилювання альфа положень гетероароматичних сполук, слід зупинити вибір на пінаколатах (Схема 6) та боронових ефірах, які можуть бути довгий час можуть бути стабільними на повітрі, що допоможе отримати гарні виходи. [18]

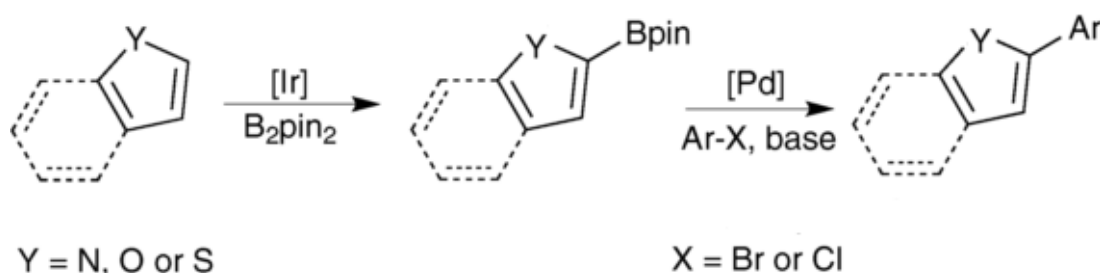


Схема 6. Приклад С-Н борилування та подальшого крос-сполучення з альфа-пінаколовим похідним

Вінілювання

Ефір гексиленгліколю вінілборону може вибірково вступати в реакцію Сузукі-Міяури [19] або реакцію Хека [20] залежно від умов реакції. Було встановлено, що він що він має переваги через невисокі температурні умови проходження реакції, легкість очищення та хорошу реакційну здатність. Коли змагався з відповідним пінаколатом за умов реакції Хека, більш утруднений ефір гексиленгліколю показував нижчі виходи, схема 7.

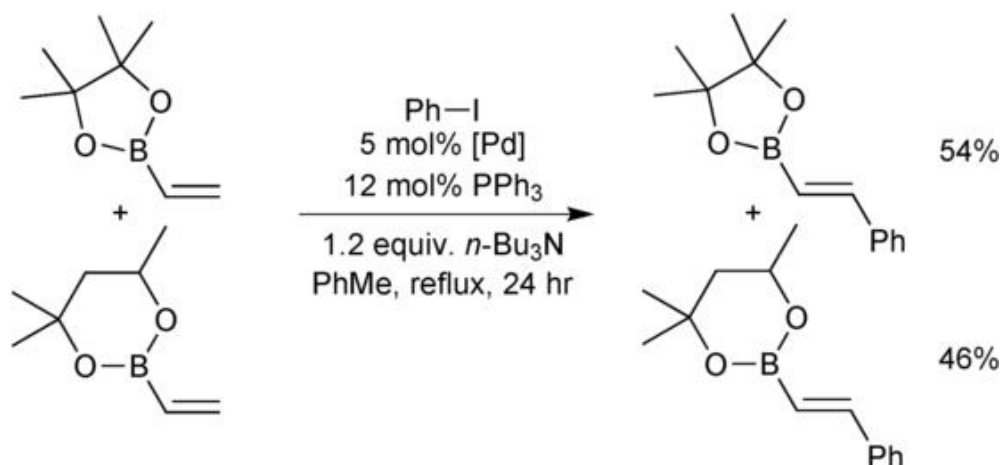


Схема 7. Порівняння пінаколового та гексиленгліколевого вініл боронату в реакції Хека з феніл йодидом.

Синтез природних сполук

Повний синтез природної сполуки фострієцину, методами, отриманими як мінімум з чотирьох Нобелівських премій (асиметричне дигідроксилування, алкенметатезис, гідроборування та Сузукі – Міяура), є прикладом застосування реакції Сузукі-Міяури з ефіром бору в сучасному загальному синтезі, Схема 8.[21]

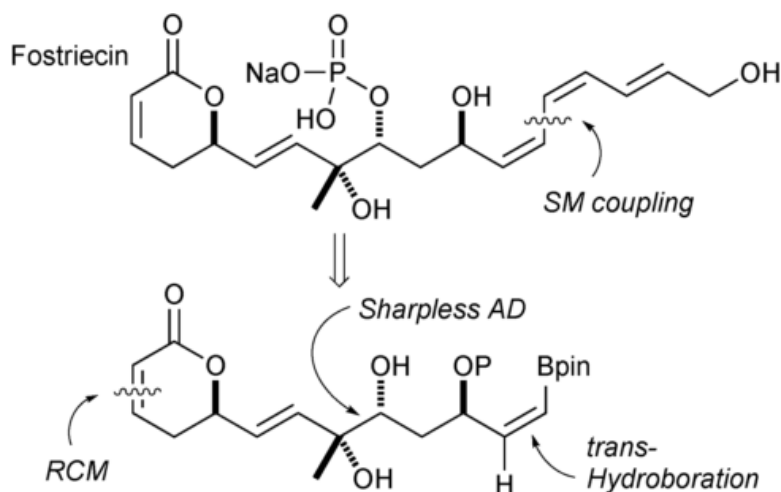


Схема 8. Ретросинтетичний аналіз фострієцину

Пінаколовий Z-алкенілбороновий естер був синтезований через каталізоване родієм гідроборилування, з катехолбораном, після чого його було легко перетворено в пінаколовий ефір шляхом переестерифікації.

Цей фрагмент тоді витримав низку маніпуляцій, включаючи відновлення, окислення, алілювання та метатезис, перш ніж вступити в каплінг.

Врешті-решт, реакція з Z-алкеніліодидом протікала з чудовим виходом і збереженням стереохімії.

Фострієцин є відомим потужним та селективним інгібітором білків серин / треонін фосфатаз, а також ДНК-топоізомерази II. [22][23][24][25] Завдяки своїй активності проти білкових фосфатаз PP2A та PP4 (IC50 1,5 нМ та 3,0 нМ відповідно), які відіграють життєво важливу роль у зростанні клітин, їх поділі та передачі сигналів, фострієцин вивчався щодо його протипухлинної активності *in vivo* та демонструвався *in vitro* активність проти лейкемії, раку легенів, раку молочної залози та раку яєчників. [23][24][26][27] Вважається, що ця активність зумовлена прийнятною роллю PP2A у регуляції апоптозу клітин шляхом активації цитотоксичних Т-лімфоцитів та природних клітин-кілерів, що беруть участь у спостереженні за пухлинами, а також транскрипції та реплікації вірусу імунодефіциту людини [28][29][30][31].

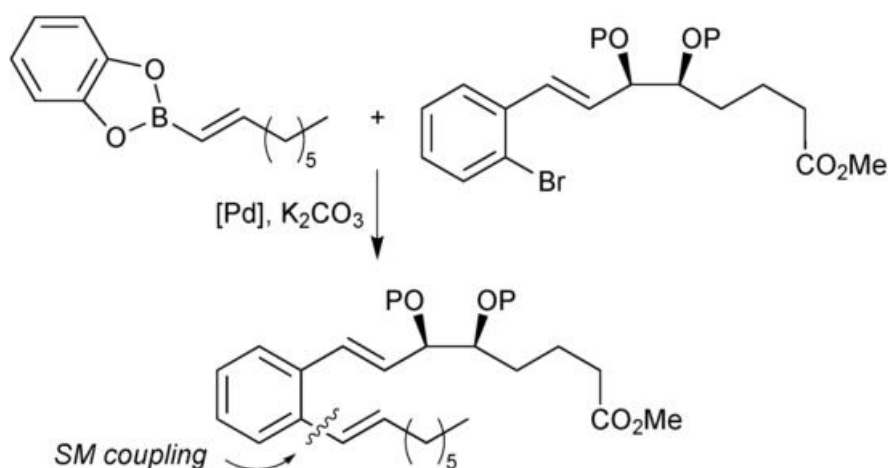


Схема 9. Реакція Сузукі-Міяури в синтезі фармацевтичного засобу

Катехолу бор похідну використовували у конвергентному синтезі, в реакції Сузукі-Міяури для одержання нових типів бензоліпоксину, схема 9 [32]. Встановлено, що ці аналоги виявляють потужні протизапальні властивості.

Синтез лікарських засобів

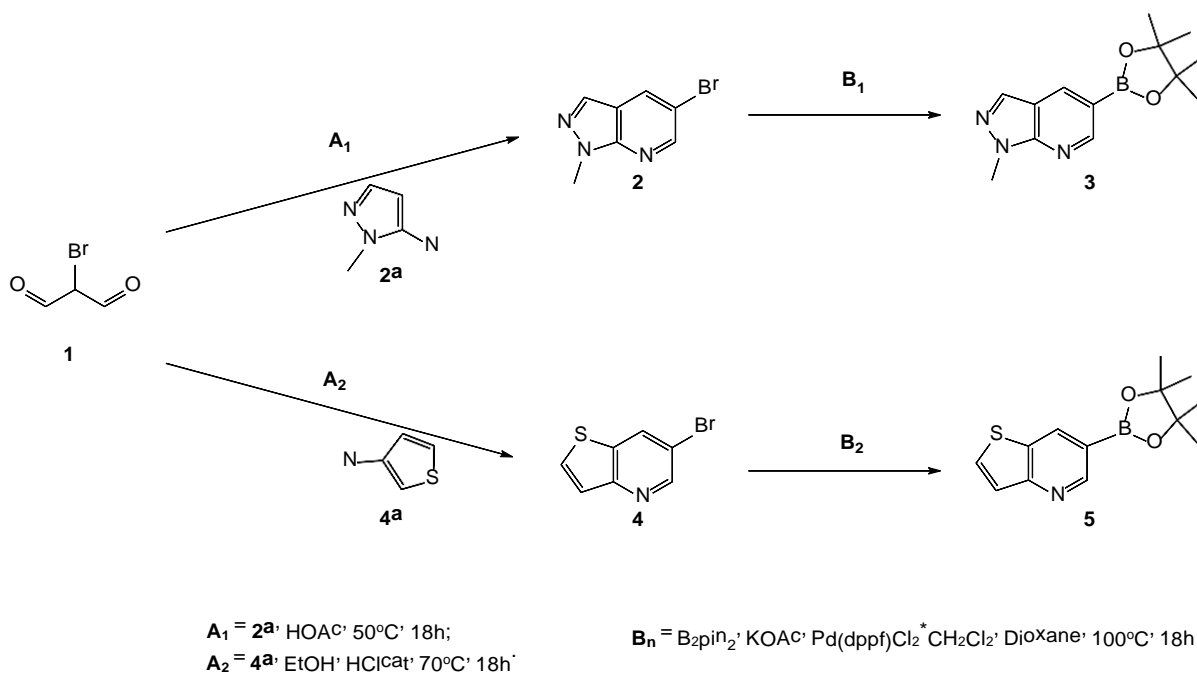


Схема 10. Схема синтезу боронпінаколатів **3** та **5**

Відтворені мною речовини **3** та **5** (схема10) описані в патентах [33] [34] лікарських засобів і використовувались там для синтезу сполук-кандидатів на роль ліків.

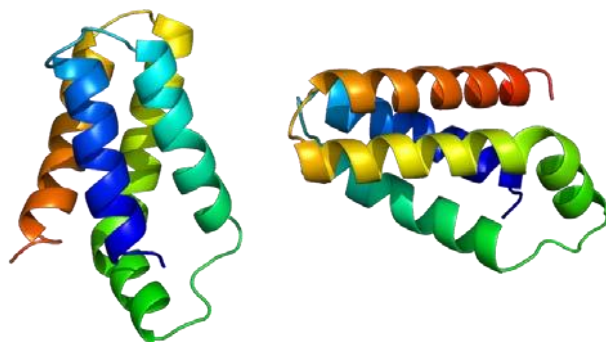


Рисунок 1. Структура **MTOR**

Конкретніше, сполука **5** використовувалась в пошуку інгібіторів **MTOR** (рисунок 1) (оригінальна назва англ. *mammalian target of rapamycin*), білка який є ключовим компонентом сигнального шляху, який регулює базові аспекти поведінки клітини, такі як ріст (збільшення маси) і проліферація (поділ), в залежності від її енергетичного статусу, наявності/браку амінокислот, сигналів від факторів росту та інших зовнішніх і внутрішніх факторів.

Дерегуляція шляху mTOR спостерігається у ряді захворювань людини, в тому числі нейродегенеративних, онкологічних, під час ожиріння та цукрового діабету другого типу . [35]

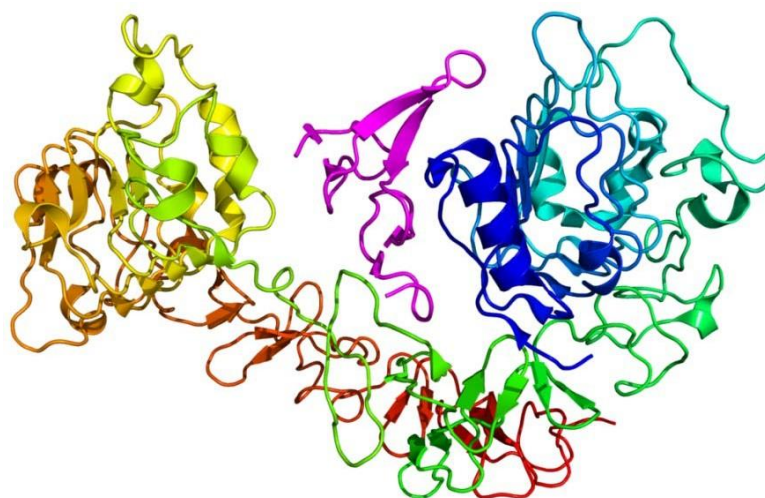


Рисунок 2 Структура EGFR

Сполука **3** використовувалась для пошуку інгібіторів EGFR (рисунок 2) – трансмембранного рецептора, мутації якого можуть призводити до онкологічних захворювань.[36]

На основі цього можу припустити що синтезовані мною, гетероциклічні боронпінаколати можуть бути використані в цій галузі медичної хімії для створення нових, або покращення існуючих на сьогоднішній день, лікарських препаратів, так як вони є аналогами, а деякі навіть і біоізостерами сполук **3, 5**.

РОЗДІЛ 2

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ

Розчинники були очищені згідно стандартних процедур. Реакції борилювання Міяури були проведені у середовищі інертного газу – аргону, всі інші – на повітрі. Вихідні сполуки надані «Enamine LTD». ЯМР спектри були записані на спектрометрах Mercury (Varian) 400 (400 МГц) Хімічні зсуви наведені у м.ч. відносно TMS (1H) в якості внутрішнього стандарту. Мас-спектри були отримані на спектрометрі Agilent 1100 LCMSD SL.

ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНА ЧАСТИНА

Синтез боронпінаколатів відбувався типово в дві стадії, спочатку N-C-C або N-C-N гетероциклізація 2-бромпропаноальдегіду з відповідним аміном, далі борилювання Міяури з гетарил броміду у відповідний гетероциклічний борон пінаколат.

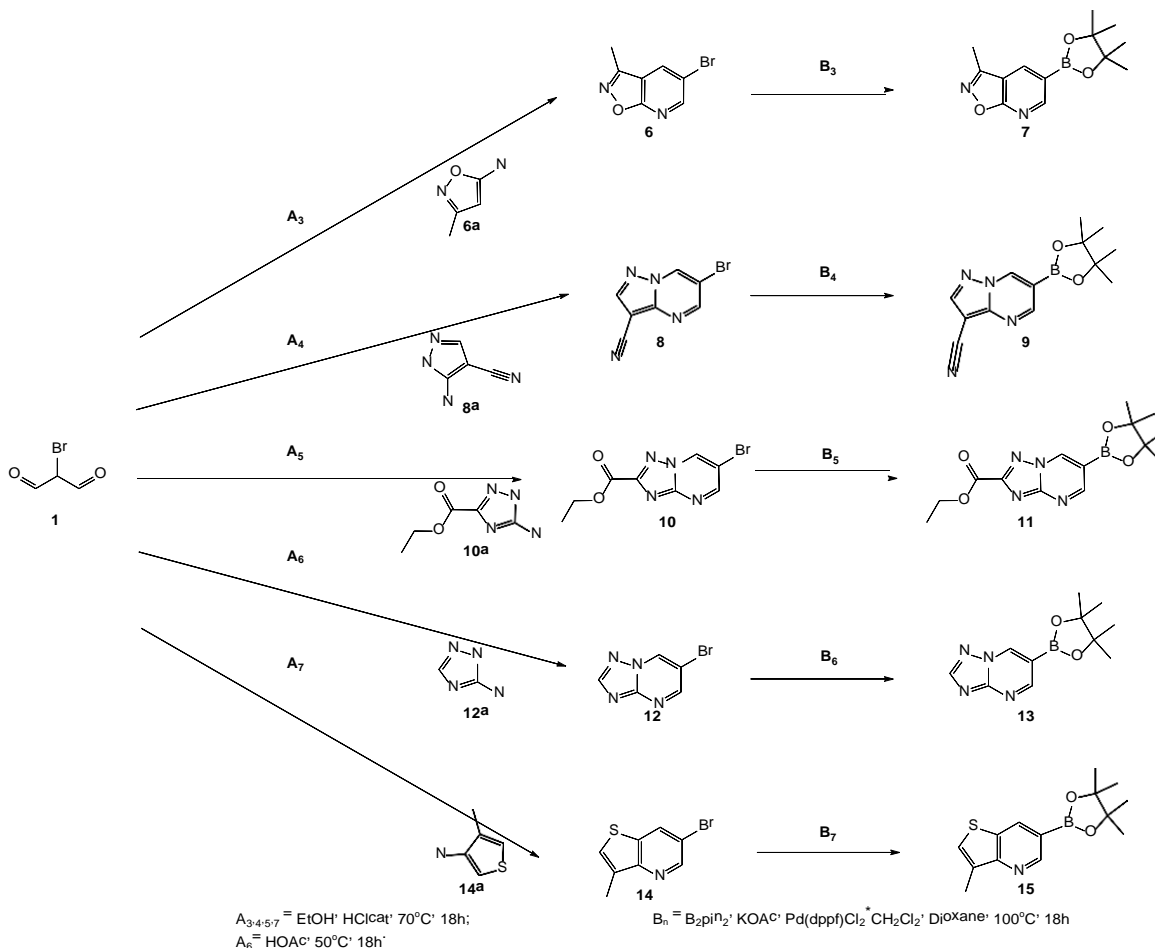
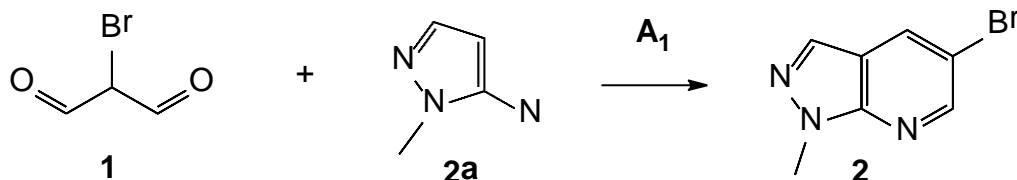


Схема 11. Загальна схема синтезу

Стадія A₁

5-бром-1-метил-1Н-піразоло[3,4-*b*]піридин (2)

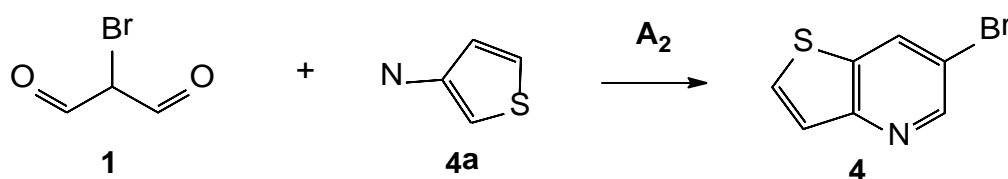


Водногорлому реакторі з дефлегматором дорозчину 2-бромпропаноальдегіду (1)(73.44 г, 486.52 ммоль, 1.05екв) в оцтовій кислоті (800мл) при кімнатній температурі додали однією порцією 1-метил-1Н-піразол-5-амін (2а)(45.0 г, 463.35 ммоль, 1екв) після чого реакційну суміш гріли при температурі 54°C протягом 18 годин. Далі нагрів вимикали, реактор доводили до кімнатної температури та розчин концентрували на роторному упарювачі. Залишок обробляли водою а потім н-гексаном, фільтрували, сушили на повітрі та отримували 5-бром-1-метил-1Н-піразоло[3,4-*b*]піридин(2) (40.5 г, 95.0% ¹HNMR, 39.2% вихід) у вигляді світло-жовтого кристалічного порошку.

¹HNMR (400 MHz, DMSO):δ8.59 (s, 1H); δ8.49 (s, 1H); δ8.10 (s, 1H); δ4.03 (s, 3H).

Стадія A₂

бромотієно[3,2-*b*]піридин(4)

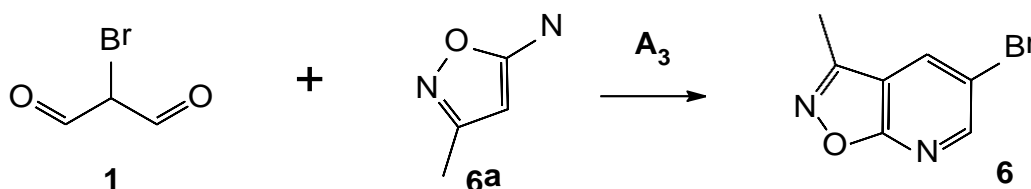


Водногорлому реакторі з дефлегматором дорозчину 2-бромпропаноциальдегіду (**1**)(95.92г, 635.37ммоль, 1.05екв) в етанолі (2000мл) при кімнатній температурі додали однією порцією 4-метилтіофен-3-амін (**14a**)(60.0 г, 605.12 ммоль, 1екв) та пару капель концентрованої соляної кислоти, після чого реакційну суміш кип'ятили 18 годин. Далі нагрів вимикали, реактор доводили до кімнатної температури та розчин концентрували на роторному упарювачі. Залишок був очищений за допомогою нормальнофазової хроматографії (силікагель, система 2%MeOH : 98%DCM) та бувотриманийбромотієно[3,2-*b*]піридин(**4**) (8.0 г, 95.0% ¹HNMR, 5.9% вихід) у вигляді бежевого кристалічного порошку.

¹HNMR (400 MHz, DMSO): δ8.80 (s, 1H); δ8.69 (s, 1H); δ8.13 (d, 1H); δ7.53 (d, 1H).

Стадія A₃

3-бром-5-метилізоксазоло[5,4-*b*]піридин(**6**)

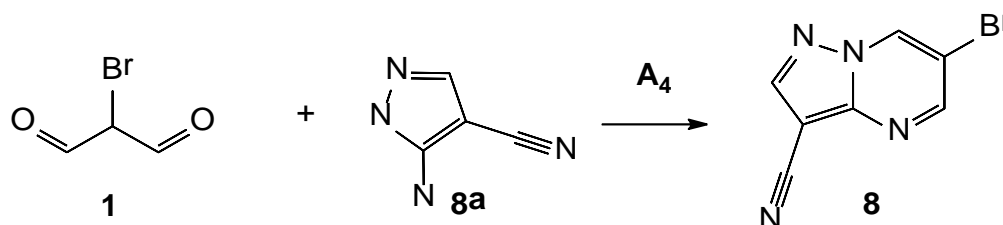


В одногорлому реакторі з дефлегматором до розчину 2-бромпропаноциальдегіду (**1**)(111.48 г, 738.5 ммоль, 1.05екв) в етанолі (1000мл) при кімнатній температурі додали однією порцією 3-метилізоксазол-5-амін (**6a**)(69г, 703 ммоль, 1екв) та пару капель концентрованої соляної кислоти, після чого реакційну суміш кип'ятили 6 годин. Далі нагрів вимикали, реактор доводили до кімнатної температури та розчин концентрували на роторному упарювачі. Залишок обробляли н-гексаном, фільтрували, сушили на повітрі та отримували 3-бром-5-метилізоксазоло [5,4-*b*] піридин (**6**)(40г, 95% ¹HNMR, 26.8% вихід) у вигляді світло-жовтого кристалічного порошку.

^1H NMR (400 MHz, DMSO): δ 8.74 (s, 2H); δ 2.55 (s, 3H).

Стадія А₄

6-бромопіразоло[1,5-а]піримідин-3-карбонітрил(8)

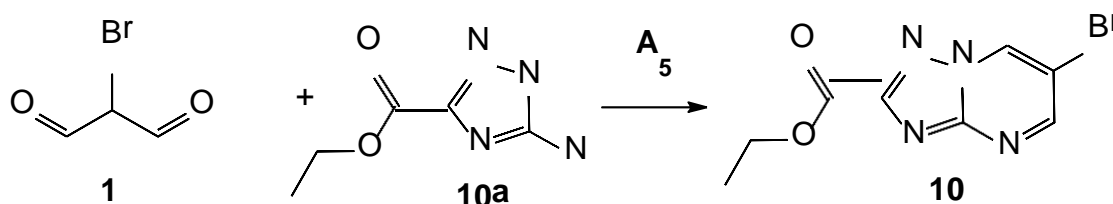


Водногорлому реакторі з дефлегматором дорозчину 2-бромпропаноциальдегіду (1)(74.05 г, 490.51 ммоль, 1.05екв) в етанолі (1000мл) при кімнатній температурі додали однією порцією 5-аміно-1H-піразол-4-карбонітрил (8a) (50.5 г, 467.15 ммоль, 1екв) та пару крапель концентрованої соляної кислоти, після чого реакційну суміш кип'ятили 6 годин. Далі нагрів вимикали, реактор доводили до кімнатної температури та розчин концентрували на роторному упарювачі. Залишок обробляли н-гексаном, фільтрували, сушили на повітрі та отримували 6-бромопіразоло[1,5-а]піримідин-3-карбонітрил (8) (99.5 г, 95.0% ^1H NMR, 423.82 ммоль, 90.7% вихід) у вигляді світло-жовтого кристалічного порошку.

^1H NMR (400 MHz, DMSO): δ 9.86 (s, 1H); δ 8.95 (s, 1H); δ 8.81 (s, 1H).

Стадія А₅

6-бromo- [1,2,4]триазоло[1,5-а]піримідин-2-карбоксилат(10)

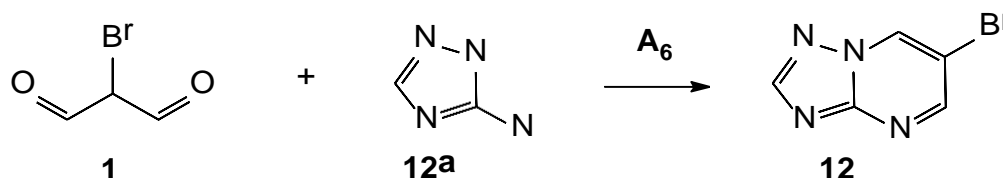


Водногорлому реакторі з дефлегматором дорозчину 2-бромпропаноциальдегіду (**1**)(81.21 г, 537.97 ммоль, 1.05екв) в етанолі (1100мл) при кімнатній температурі додали однією порцією етил 5-аміно-1H-1,2,4-триазол-3-карбоксілат(**10a**)(80.0 г, 512.35 ммоль, 1екв) та пару капель концентрованої соляної кислоти, після чого реакційну суміш кип'ятили 3 години. Далі нагрів вимикали, реактор доводили до кімнатної температури та розчин концентрували на роторному упарювачі. Залишок обробляли н-гексаном, фільтрували, сушили на повітрі та отримували 6-бromo-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піримідин-2-карбоксілат(**10**)(80.0 г, 95.0% ¹HNMR, 54.7% вихід) у вигляді бежевого кристалічного порошку.

¹HNMR (400 MHz, DMSO): δ9.97 (s, 1H); δ9.09 (s, 1H); δ4.41 (q, 2H); δ1.34 (t, 3H).

Стадія А₆

6-бromo-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піримідин (**12**)

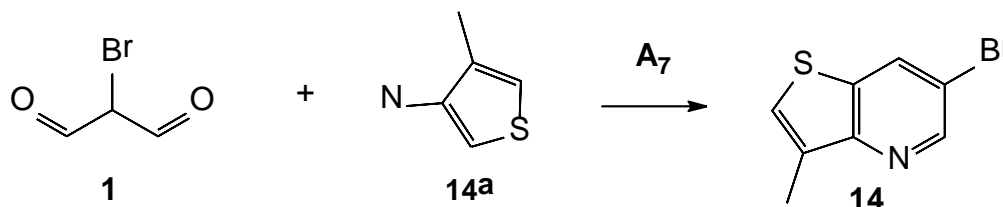


Водногорлому реакторі з дефлегматором дорозчину 2-бромпропаноциальдегіду (**1**) (94.26 г, 624.41 ммоль, 1.05екв) в оцтовій кислоті (1000мл) при кімнатній температурі додали однією порцією 1H-1,2,4-триазол-5-амін (**12a**)(50.0 г, 594.67 ммоль, 1екв)після чого реакційну суміш гріли при температурі 54°C протягом 18 годин. Далі нагрів вимикали, реактор доводили до кімнатної температури та розчин концентрували на роторному упарювачі. Залишок обробляли водою а потім н-гексаном, фільтрували, сушили на повітрі та отримували 6-бromo-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піримідин(**12**) (33.0 г, 95.0% ¹HNMR, 26.5% вихід) у вигляді світло-жовтого кристалічного порошку.

^1H NMR (400 MHz, DMSO): δ 9.91(s, 1H) , δ 8.99 (s, 1H), δ 8.69 (s, 1H).

Стадія А₇

6-бром-3-метилтієно[3,2-*b*]піридин (14)

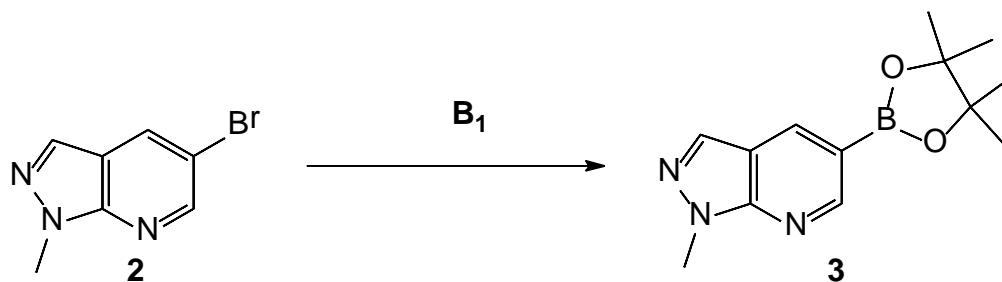


Водногорлому реакторі з дефлегматором дорозчину 2-бромпропаноциальдегіду (1) (29.41 г, 194.82 ммоль) в (2000мл) при кімнатній температурі додали однією порцією 4-метилтієфен-3-амін (14а) (21.0 г, 185.54 ммоль) та пару капель концентрованої соляної кислоти, після чого реакційну суміш кип'ятили 18 годин. Далі нагрів вимикали, реактор доводили до кімнатної температури та розчин концентрували на роторному упарювачі. Залишок обробляли н-гексаном, фільтрували, сушили на повітрі та отримували 6-бром-3-метилтієно[3,2-*b*]піридин(14)(38.0 г, 95.0% ^1H NMR, 85.3% вихід) у вигляді бежевого кристалічного порошку.

^1H NMR (400 MHz, DMSO): δ 8.75 (s, 1H); δ 8.70 (s, 1H); δ 7.77 (s, 1H); δ 2.33 (s, 3H).

СтадіяВ₁

1-метил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)-1Н-піразоло[3,4-*b*]піридин(3)



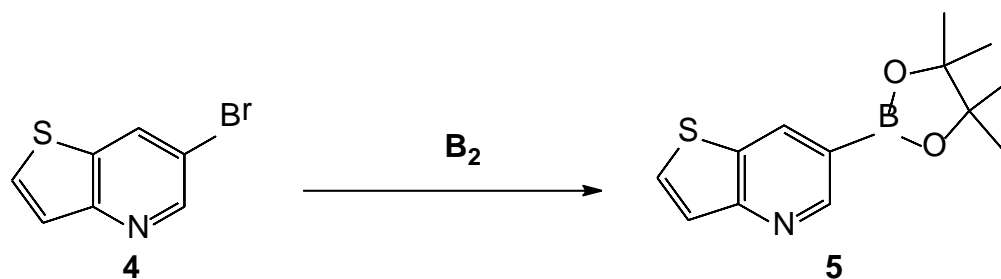
Пропускаючи аргон у трьохгорлому реакторі з дефлегматором та термопарою, до розчину 5-бром-1-метил-1H-піразоло[3,4-b]піридину(2)(40.5 г, 191.0 ммоль, 1екв) в діоксані (1100мл) при активному перемішуванні, однією порцією по черзі додали біс(пінаколато)диборон (50.93 г, 200.54 ммоль, 1.05екв), свіжевисушений(при нагріванні з вакуумом) ацетат калію (56.23 г, 572.98 ммоль, 3 екв) та [1,1'-Біс(дифенілфосфіно)ферроцен]дихлорпалладій(II), комплекс з дихлорметаном(7.8 г, 9.55 ммоль, 0.05 екв). Далі реакційну суміш гріли 18 годин при температурі 100°C, після чого нагрів вимикали а реактор доводили до кімнатної температури, вміст реактору фільтрували, фільтрат концентрували на роторному уварювачі. Потім, до залишку додавали 1л н-гексану та активно перемішували отриману суспензію проягом 20 хвилин, фільтрували через тонкий шар силікагелю та сульфату натрію щоб позбутися від залишків каталізатору. Фільтрат концентрували на роторі та кристалічний залишок обробляли невеликою кількістю (100мл) крижаного н-гексану, фільтрували, промиваючи невеликою кількістю (100мл) крижаного н-гексану, висушували на повітрі та отримували 1-метил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)-1H-піразоло[3,4-b]піридин(3)(29.0 г, 100% GCMS, 58.6% вихід) у вигляді бежевого кристалічного порошку.

GCMS(CH₃CN): RT=10.23, m/z 259;

¹HNMR (400 MHz, CDCl₃): δ8.84 (s, 1H); δ8.47 (s, 1H); δ7.97 (s, 1H); δ 4.14 (s, 3H); δ 1.34(s, 12H).

СтадіяВ₂

6-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)тієно[3,2-b]піридин (5)



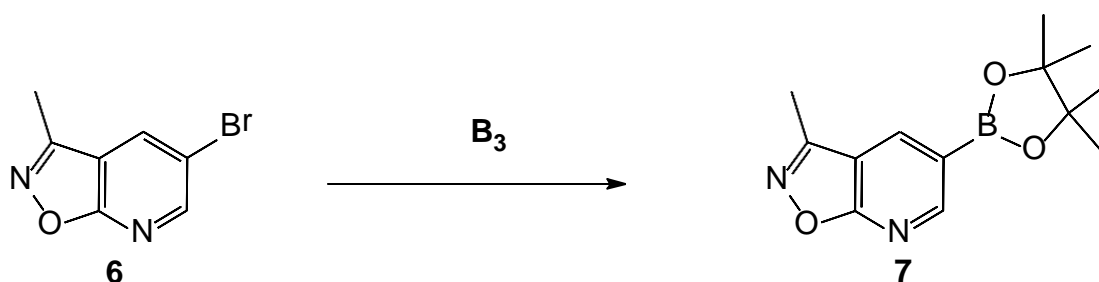
Пропускаючи аргон у трьохгорлому реакторі з дефлегматором та термопарою, до розчину 6-бромтієно[3,2-*b*]піридин(**4**)(8.7 г, 40.64 ммоль, 1екв) в діоксані (200мл) при активному перемішуванні, однією порцією по черзі додали біс(пінаколато)диборон(10.84 г, 42.67 ммоль, 1.05екв), свіжевисушений (при нагріванні з вакуумом) ацетат калію (11.97 г, 121.92 ммоль, 3екв) та [1,1'-Біс(дифенілфосфіно)ферроцен]дихлорпалладій(II), комплекс з дихлорметаном (1.66 г, 2.03 ммоль, 0.05екв) Далі реакційну суміш гріли 18 годин при температурі 100°C, після чого нагрів вимикали а реактор доводили до кімнатної температури, вміст реактору фільтрували, фільтрат концентрували на роторному уварювачі. Потім, до залишку додавали 200мл н-гексану та активно перемішували отриману суспензію проягом 20 хвилин, фільтрували через тонкий шар силікагелю та сульфату натрію щоб позбутися від залишків каталізатору. Фільтрат концентрували на роторі та кристалічний залишок обробляли невеликою кількістю (20мл) крижаного н-гексану, фільтрували, промиваючи невеликою кількістю (20мл) крижаного н-гексану, висушували на повітрі та отримували 6-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)тієно[3,2-*b*]піридин(**5**)(3.0 г, 99.65% GCMS, 28.3% вихід) у вигляді бежевого кристалічного порошку.

GCMS(CH₃CN): RT=10.83, m/z 261;

¹HNMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8.99 (s, 1H); δ 8.63 (s, 1H); δ 7.82 (d, 1H); δ 7.62 (d, 1H); δ 1.36 (s, 12H).

Стадія В₃

5-метил-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)ізоксазоло[5,4-b]піридин (7)



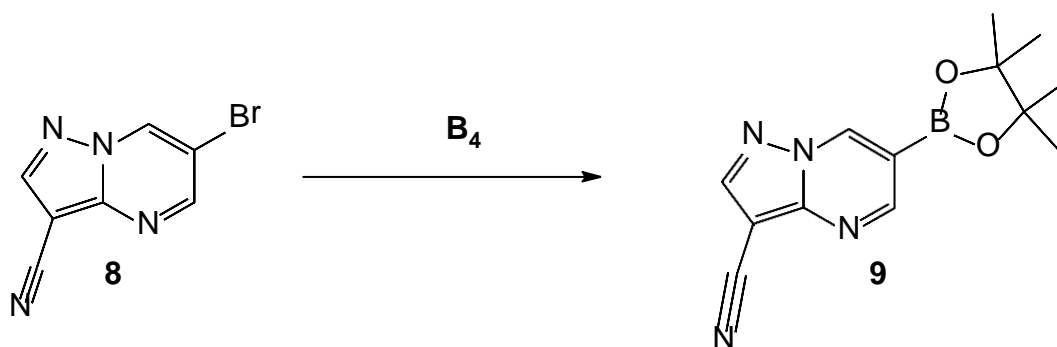
Пропускаючи аргон у трьохгорлому реакторі з дефлегматором та термопарою, до розчину 3-бром-5-метилізоксазоло[5,4-b]піридин(6)(36.1 г, 169.46 ммоль, 1екв) в діоксані (900мл) при активному перемішуванні, однією порцією по черзі додали біс(пінаколато)диборон (45.18 г, 177.93 ммоль, 1.05екв), свіжевисушений (при нагріванні з вакуумом) ацетат калію (49.89 г, 508.38 ммоль, 3 екв) та [1,1'-Біс(дифенілфосфіно)ферроцен]дихлорпалладій(II), комплекс з дихлорметаном(6.92 г, 8.47 ммоль, 0.05 екв). Далі реакційну суміш гріли 18 годин при температурі 100°C, після чого нагрів вимикали а реактор доводили до кімнатної температури, вміст реактору фільтрували, фільтрат концентрували на роторному уварювачі. Потім, до залишку додавали 900мл н-гексану та активно перемішували отриману суспензію проягом 20 хвилин, фільтрували через тонкий шар силікагелю та сульфату натрію щоб позбутися від залишків каталізатору. Фільтрат концентрували на роторі та кристалічний залишок обробляли невеликою кількістю (100мл) крижаного н-гексану, фільтрували, промиваючи невеликою кількістю (100мл) крижаного н-гексану, висушували на повітрі та отримували 5-метил-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)ізоксазоло[5,4-b]піридин (7)(18.0 g, 100% GCMS, 40.8% вихід) у вигляді бежевого кристалічного порошку.

GCMS(CH₃CN): RT=10.07, m/z 260;

¹HNMR (400 MHz, DMSO): δ8.79(s, 1H); δ 8.64 (s, 1H); δ 2.60 (s, 3H); δ 1.34 (s, 12H).

СтадіяВ₄

6-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбонітрил (9)



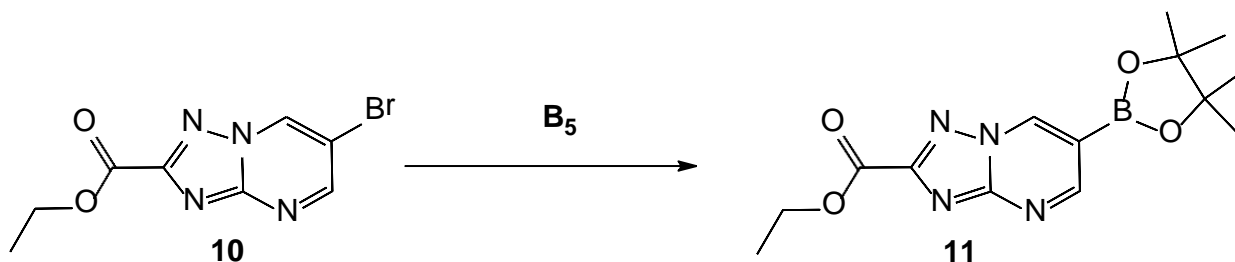
Пропускаючи аргон у трьохгорлому реакторі з дефлегматором та термопарою, до розчину 6-бромопіразоло[1,5-а]піримідин-3-карбонітрилу(8)(99.5 г, 446.13 ммоль, 1 екв) в діоксані (1500мл) при активному перемішуванні, однією порцією по черзі додали біс(пінаколато)диборон (118.95 г, 468.43 ммоль, 1.05 екв), свіжевисушений (при нагріванні з вакуумом) ацетат калію (131.35 г, 1.34 моль, 3 екв) та [1,1'-Біс(дифенілфосфіно)ферроцен]дихлорпалладій(II), комплекс з дихлорметаном (18.22 г, 22.31 ммоль). Далі реакційну суміш гріли 18 годин при температурі 100°C, після чого нагрів вимикали а реактор доводили до кімнатної температури, вміст реактору фільтрували, фільтрат концентрували на роторному уварювачі. Потім, до залишку додавали 1500мл н-гексану та активно перемішували отриману суспензію проягом 20 хвилин, фільтрували через тонкий шар силікагелю та сульфату натрію щоб позбутися від залишків каталізатору. Фільтрат концентрували на роторі та кристалічний залишок обробляли невеликою кількістю (150мл) крижаного н-гексану, фільтрували, промиваючи невеликою кількістю (100мл) крижаного н-гексану, висушували на повітрі та отримували 6-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбонітрил (9)(50.0 г, 99.11% GCMS, 41.5% вихід) у вигляді бежевого кристалічного порошку.

GCMS(CH₃CN): RT=12.30, m/z 270;

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 9.04 (s, 1H); δ 8.93 (s, 1H); δ 8.40(s, 1H); δ 1.38(s, 12H).

Стадія В₅

етилб-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піримідин-2-карбоксилат (11)



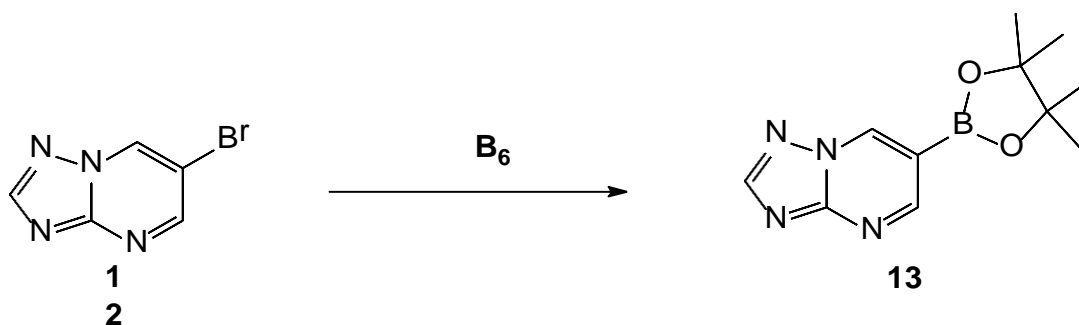
Пропускаючи аргон у трьохгорлому реакторі з дефлегматором та термопарою, до розчину етилб-бromo-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піримідин-2-карбоксилат(10) (78.0 г, 287.75 ммоль, 1екв) в діоксані (1500мл) при активному перемішуванні, однією порцією по черзі додали біс(пінаколато)диборон (76.72 г, 302.14 ммоль, 1.05екв), свіжевисушений (при нагріванні з вакуумом) ацетат калію (84.72 г, 863.24 ммоль) та [1,1'-Біс(дифенілфосфіно)ферроцен]дихлорпалладій(II), комплекс з дихлорметаном (11.75 г, 14.39 ммоль, 0.05екв). Далі реакційну суміш гріли 18 годин при температурі 100°C, після чого нагрів вимикали а реактор доводили до кімнатної температури, вміст реактору фільтрували, фільтрат концентрували на роторному уварювачі. Потім, до залишку додавали 1500мл н-гексану та активно перемішували отриману суспензію проягом 20 хвилин, фільтрували через шар сульфату натрію щоб позбутися від залишків каталізатору. Фільтрат концентрували на роторі та кристалічний залишок обробляли невеликою кількістю (150мл) крижаного н-гексану, фільтрували, промиваючи невеликою кількістю (100мл) крижаного н-гексану, висушували на повітрі та отримували етилб-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піримідин-2-карбоксилат (11) (30.0 г, 99.11% GCMS, 32.8% вихід) у вигляді бежевого кристалічного порошку.

GCMS(CH₃CN): RT=14.68, m/z 318.2;

¹HNMR (400 MHz, CDCl₃): δ 9.14(s, 2H); δ 4.56 (q, 2H); δ 1.49 (t, 3H); δ 1.38 (s, 12H).

СтадіяВ₆

6-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піримідин (13)



Пропускаючи аргон у трьохгорлому реакторі з дефлегматором та термopарою, до розчину 6-бромо- [1,2,4] триазоло [1,5-а] піримідин(12)(33.0 г, 165.82 ммоль, 1екв) в діоксані (1500мл) при активному перемішуванні, однією порцією по черзі додали біс(пінаколато)диборон (44.21 г, 174.11 ммоль, 1.05екв), свіжевисушений (при нагріванні з вакуумом) ацетат калію (48.82 г, 497.46 ммоль, 3 екв) та [1,1'-Біс(дифенілфосфіно)ферроцен]дихлорпалладій(II), комплекс з дихлорметаном (6.77 г, 8.29 ммоль, 0.05екв). Далі реакційну суміш гріли 18 годин при температурі 100°C, після чого нагрів вимикали а реактор доводили до кімнатної температури, вміст реактору фільтрували, фільтрат концентрували на роторному уварювачі. Потім, до залишку додавали 900мл н-гексану та активно перемішували отриману суспензію проягом 20 хвилин, фільтрували через шар сульфату натрію щоб позбутися від залишків каталізатору. Фільтрат концентрували на роторі та кристалічний залишок обробляли невеликою кількістю (100мл) крижаного н-гексану, фільтрували, промиваючи невеликою кількістю (100мл) крижаного н-гексану, висушували на повітрі та отримували 6-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)-

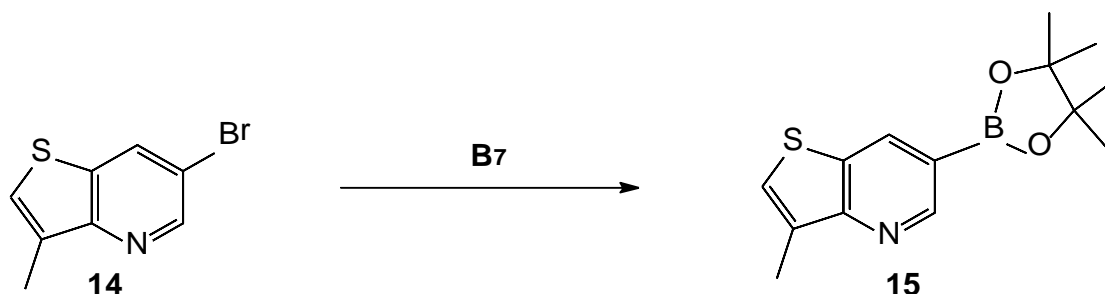
[1,2,4]триазоло[1,5-а]піримідин (**13**)(23.0 г, 100% GCMS, 56.4% вихід) у вигляді білого кристалічного порошку.

GCMS(CH₃CN): RT=10.28, m/z 246;

¹HNMR (400 MHz, CDCl₃): δ 9.14(s, 1H); δ 9.04 (s, 1H); δ 8.51 (s, 1H); δ 1.36 (s, 12H).

Стадія В₇

3-метил-6-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)тієно[3,2-**b**]піридин(**15**)



Пропускаючи аргон у трьохгорлому реакторі з дефлегматором та термопарою, до розчину 6-бром-3-метилтієно[3,2-**b**]піридин(**14**)(38.0 г, 166.59 ммоль, 1екв) в діоксані (1300мл) при активному перемішуванні, однією порцією по черзі додали біс(пінаколато)диборон(44.42 г, 174.91 ммоль, 1.05екв), свіжевисушений (при нагріванні з вакуумом) ацетат калію (49.05 г, 499.76 ммоль, 3 екв) та [1,1'-Біс(дифенілфосфіно)ферроцен]дихлорпалладій(II), комплекс з дихлорметаном (6.8 г, 8.33 ммоль, 0.05екв). Далі реакційну суміш гріли 18 годин при температурі 100°C, після чого нагрів вимикали а реактор доводили до кімнатної температури, вміст реактору фільтрували, фільтрат концентрували на роторному уварювачі. Потім, до залишку додавали 1500мл н-гексану та активно перемішували отриману суспензію проягом 20 хвилин, фільтрували через тонкий шар силікагелю та сульфату натрію щоб позбутися від залишків каталізатору. Фільтрат концентрували на роторі та кристалічний залишок обробляли невеликою кількістю (130мл) крижаного н-гексану,

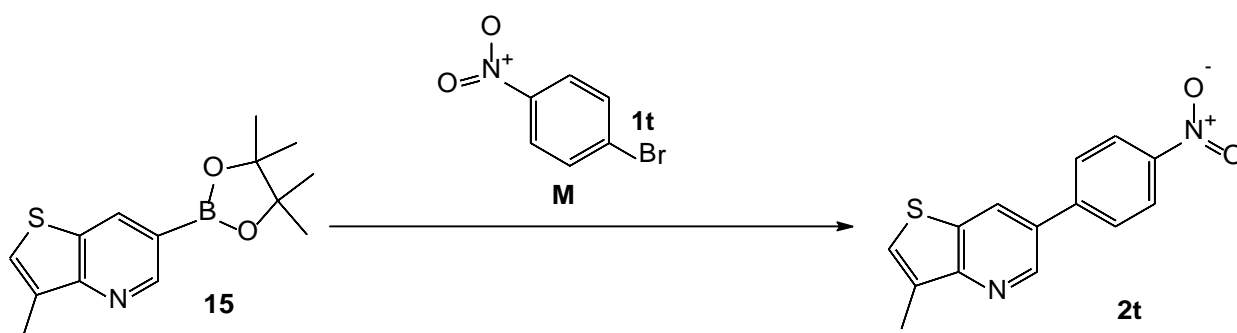
фільтрували, промиваючи невеликою кількістю (100мл) крижаного н-гексану, висушували на повітрі та отримували 3-метил-6-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)тієно[3,2-*b*]піридин(**15**)(20.0 г, 100% GCMS, 43.6% вихід) у вигляді бежевого кристалічного порошку.

GCMS(CH₃CN): RT=11.0, m/z 275;

¹HNMR (400 MHz, CDCl₃): δ 9.00 (s, 1H); δ 8.55 (s, 1H); δ 7.44 (s, 1H); δ 2.52 (s, 3H); δ 1.35 (s, 12H).

Стадія M

3-метил-6-(4-нітрофеніл) тієно [3,2-*b*] піридин (**2t**)



В дегазованій аргоном, запаяній ампулі нагрівали при активному перемішуванні суміш 3-метил-6-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)тієно[3,2-*b*]піридину (**15**)(1г, 3.6ммоль, 1екв), карбонату натрію(0.8г, 8.2ммоль, 2екв),1-бром-4-нітробензолу(**1t**) (0.7г, 3.6ммоль, 1екв) та тетракіс(трифенілфосфін)паладію(0)(0.2г, 0.18ммоль, 0.05екв) в диметилформаміді (25 мл), при 88°C протягом 18 годин, після чого нагрів вимикали а ампулу доводили до кімнатної температури, вміст фільтрували, фільтрат розбавляли водою (200мл) та екстрагували декілька разів етилацетатом (2x50мл). Органічну фазу промивали водою (2x100мл) та насиченим розчином хлориду натрію (100мл), після чого сушили над сульфатом натрію, фільтрували та концентрували на роторному уварювачі.

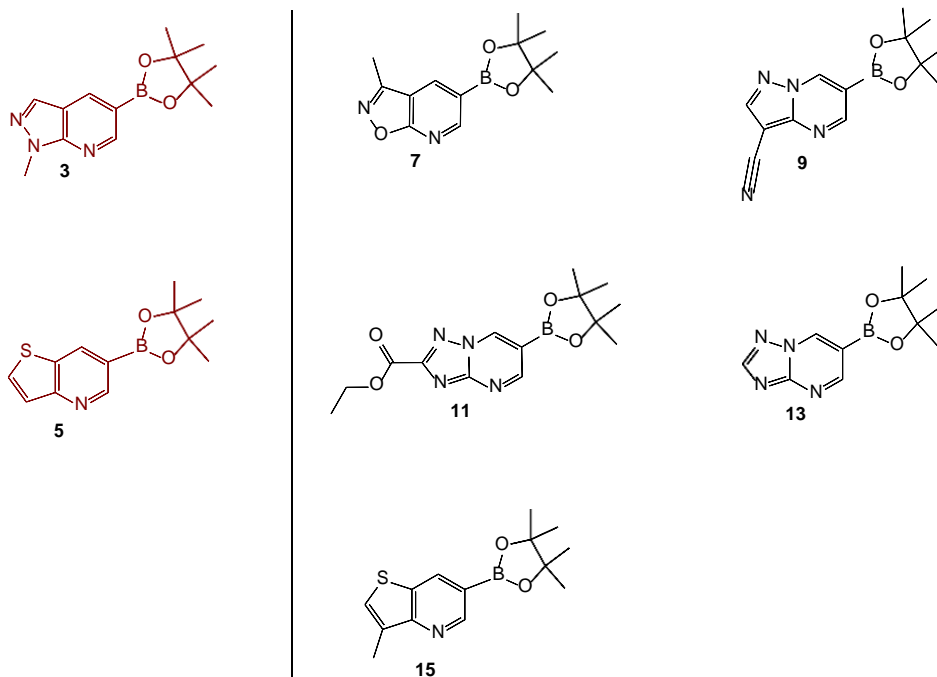
Твердий залишок обробляли н-гексаном (50мл), активно перемішуючи впродовж 20 хвилин, фільтрували, промивали невеликою кількістю н-гексану (25мл) та висушували на повітрі, отримували 3-метил-6-(4-нітрофеніл) тієно [3,2-b] піридин (**2t**) (0.6г, 95% ^1H NMR, 61% вихід) у вигляді коричневого кристалічного порошку.

^1H NMR (400 MHz, DMSO): δ 9.07(s, 1H); δ 8.88 (s, 1H); δ 8.33(d, 2H); δ 8.10(d, 2H); δ 2.45(s, 3H).

РОЗДІЛ 3

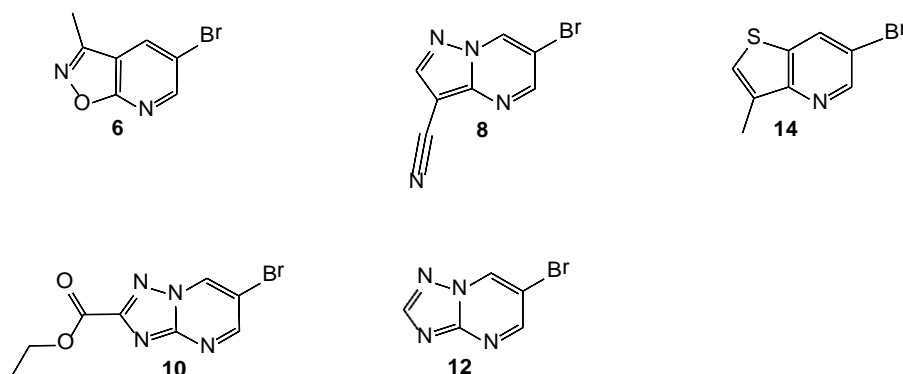
РЕЗУЛЬТАТИ ТА ОБГОВОРЕННЯ

В даній роботі в мультиграмових кількостях з задовільними виходами були синтезовані та дослідженні фізичними методами аналізу приведені нижче сполуки:



Виходи можна було б покращити, якщо очищувати продукти реакцій не перекристалізацією, а за допомогою колонкової хроматографії, проте це потребує більше часу та додаткових економічних затрат.

Також, не можу не додати, що зображені нижче проміжні гетероароматичні броміди можуть бути використані в реакції Сузукі-Міяури та інших реакціях крос-сполучення і також являються корисними та новими білдинг блоками для потреб медичної хімії.



ВИСНОВКИ

- В даній роботі в мультиграмових кількостях з задовільними виходами був синтезований та досліджений фізичними методами аналізу ряд гетероциклічних боронпінаколатів;
- На речовині **15** з хорошим виходом була успішно проведена модельна реакція Сузукі;
- Можливе практичне застосування синтезованих сполук в якості будівельних блоків для створення та пошуку нових лікарських засобів.

ВИКОРИСТАНІ ДЖЕРЕЛА

1. Miyaura, Norio; Yamada, Kinji ; Suzuki, Akira (1979). A new stereospecific cross-coupling by the palladium-catalyzed reaction of 1-alkenylboranes with 1-alkenyl or 1-alkynyl halides. *Tetrahedron Letters* 20 (36): 3437–3440.
2. Miyaura, Norio; Suzuki, Akira (1979). Stereoselective synthesis of arylated (E)-alkenes by the reaction of alk-1-enylboranes with aryl halides in the presence of palladium catalyst. *Chem. Comm.* (19): 866–867.
3. Miyaura, Norio; Suzuki, Akira (2007). First Comprehensive Investigation of Suzuki Couplings of Alkenyl Nonaflates with Aryl and Alkenyl Boronic Acid Derivatives by Using Classical Conditions and Microwave Heating. *Chemistry an European Journal* 13 (8): 2410–2420.
4. Suzuki, A. *Pure Appl. Chem.* 1991, 63, 419—422.
5. Miyaura, Norio; Suzuki, Akira (1979). Palladium-Catalyzed Cross-Coupling Reactions of Organoboron Compounds. *Chemical reviews* 95 (7): 2457–2483.
6. Suzuki, A. *J. Organometallic Chem.* 1999, 576, 147—168.
7. Miyaura, Norio; Suzuki, Akira (1995). Palladium-Catalyzed Cross-Coupling Reactions of Organoboron Compounds. *Chemical Reviews* 95 (7): 2457–2483.
8. Lennox, A. J. J., & Lloyd-Jones, G. C. (2014). *Selection of boron reagents for Suzuki–Miyaura coupling. Chem. Soc. Rev., 43(1), 412–443.*
9. D. Mannig and H. Noth, *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, 1985, 24, 878–879.
10. S. Pereira and M. Srebnik, *Organometallics*, 1995, 14, 3127–3128.
11. X. He and J. F. Hartwig, *J. Am. Chem. Soc.*, 1996, 118, 1696–1702.
12. T. Ishiyama, M. Murata and N. Miyaura, *J. Org. Chem.*, 1995, 60, 7508–7510.
13. T. Ishiyama, K. Ishida and N. Miyaura, *Tetrahedron*, 2001, 57, 9813–9816.
14. J. Takagi, K. Takahashi, T. Ishiyama and N. Miyaura, *J. Am. Chem. Soc.*, 2002, 124, 8001–8006
15. F. Mo, Y. Jiang, D. Qiu, Y. Zhang and J. Wang, *Angew. Chem., Int. Ed.*, 2010, 49, 1846–1849.
16. M. J. Ingleson, *Synlett*, 2012, 1411–1415.

17. H. C. Brown, N. G. Bhat and M. Srebnik, *Tetrahedron Lett.*, 1988, 29, 2631–2634.
18. D. W. Robbins and J. F. Hartwig, *Org. Lett.*, 2012, 14, 4266–4269.
19. A. P. Lightfoot, S. J. R. Twiddle and A. Whiting, *Synlett*, 2005, 529–531.
20. A. P. Lightfoot, G. Maw, C. Thirsk, S. J. R. Twiddle and A. Whiting, *Tetrahedron Lett.*, 2003, 44, 7645–7648.
21. D. Gao and G. A. O'Doherty, *Org. Lett.*, 2010, 12, 3752–3755.
22. Hotz, M. A.; Del Bino, G.; Lassota, P.; Traganos, F.; Darzynkiewicz, Z. (1992). "Cytostatic and cytotoxic effects of fostriecin on human promyelocytic HL-60 and lymphocytic MOLT-4 leukemic cells". *Cancer Research*. 52 (6): 1530–5. PMID 1540962
23. Lewy DS, Gauss CM, Soenen DR, Boger DL (November 2002). "Fostriecin: chemistry and biology". *Current Medicinal Chemistry*. 9 (22): 2005–32. doi:10.2174/0929867023368809. PMID 12369868
24. Walsh AH, Cheng A, Honkanen RE (October 1997). "Fostriecin, an antitumor antibiotic with inhibitory activity against serine/threonine protein phosphatases types 1 (PP1) and 2A (PP2A), is highly selective for PP2A". *FEBS Letters*. 416 (3): 230–4. doi:10.1016/s0014-5793(97)01210-6. PMID 9373158. S2CID 1925360
25. de Jong RS, Mulder NH, Uges DR, Sleijfer DT, Höppener FJ, Groen HJ, Willemse PH, van der Graaf WT, de Vries EG (February 1999). "Phase I and pharmacokinetic study of the topoisomerase II catalytic inhibitor fostriecin". *British Journal of Cancer*. 79 (5–6): 882–7.
26. Palaniappan N, Kim BS, Sekiyama Y, Osada H, Reynolds KA (September 2003). "Enhancement and selective production of phoslactomycin B, a protein phosphatase IIa inhibitor, through identification and engineering of the corresponding biosynthetic gene cluster". *The Journal of Biological Chemistry*. 278 (37): 35552–7.
27. Boger DL, Ichikawa S, Zhong W (May 2001). "Total Synthesis of Fostriecin (CI-920)". *Journal of the American Chemical Society*. 123 (18): 4161–4167.

28. Armstrong SC, Gao W, Lane JR, Ganote CE (January 1998). "Protein phosphatase inhibitors calyculin A and fostriecin protect rabbit cardiomyocytes in late ischemia". *Journal of Molecular and Cellular Cardiology*. 30 (1): 61–73.
29. Weinbrenner C, Baines CP, Liu GS, Armstrong SC, Ganote CE, Walsh AH, Honkanen RE, Cohen MV, Downey JM (September 1998). "Fostriecin, an inhibitor of protein phosphatase 2A, limits myocardial infarct size even when administered after onset of ischemia". *Circulation*. 98 (9): 899–905.
30. Armstrong SC, Kao R, Gao W, Shivell LC, Downey JM, Honkanen RE, Ganote CE (November 1997). "Comparison of in vitro preconditioning responses of isolated pig and rabbit cardiomyocytes: effects of a protein phosphatase inhibitor, fostriecin". *Journal of Molecular and Cellular Cardiology*. 29 (11): 3009–24.
31. Faulkner NE, Lane BR, Bock PJ, Markovitz DM (February 2003). "Protein phosphatase 2A enhances activation of human immunodeficiency virus type 1 by phorbol myristate acetate". *Journal of Virology*. 77 (3): 2276–81.
32. N. A. Petasis, R. Keledjian, Y.-P. Sun, K. C. Nagulapalli, E. Tjonahen, R. Yang and C. N. Serhan, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 2008, 18, 1382–1387.
33. SCHERING CORPORATION; DENG, Yongqi; SUN, Binyuan; ZENG, Hongbo; RICHARDS, Matthew; SHIPPS, Gerald, W., Jr.; CHENG, Cliff, C.; ZHAO, Lianyun; SIDDIQUI, M., Arshad WO2010/118207, 2010, A1
Location in patent: Page/Page column 282
34. SCHERING CORPORATION; DENG, Yongqi; SUN, Binyuan; ZENG, Hongbo; RICHARDS, Matthew; SHIPPS, Gerald, W., Jr.; CHENG, Cliff, C.; ZHAO, Lianyun; SIDDIQUI, M., Arshad WO2010/118207, 2010, A1
Location in patent: Page/Page column 282
35. Laplante M, Sabatini DM (2012). mTOR signaling in growth control and disease. *Cell* 149: 274—93.
36. Zhang H, Berezov A, Wang Q, Zhang G, Drebin J, Murali R, Greene MI (August 2007). "ErbB receptors: from oncogenes to targeted cancer

treatment". *The Journal of Clinical Investigation*. 117 (8): 2051–8.
doi:10.1172/JCI32278