

Київський національний університет імені Тараса Шевченка

Хімічний факультет

Кафедра органічної хімії



Одержання 2-борильованих бензоксазолів та бензотіазолів

Кваліфікаційна робота бакалавра

студента IV курсу

Мазуренка Івана Володимировича

Науковий керівник

канд. хім. наук,

Горічко Мар'ян Віталійович

Допустити до захисту:

завідувач кафедри органічної хімії

доктор хім. наук, професор

Хиля В. П.

"___" червня 2021 р.

Київ – 2021

Зміст

Вступ	3
РОЗДІЛ 1: ЛІТЕРАТУРНИЙ ОГЛЯД	4
1.1 Поширення та значення бензоксазолів, бензотіазолів та їх похідних	4
1.2 Підходи до синтезу бензоксазолів та бензотіазолів.	5
1.3 2-Борильовані азоли	7
1.3а 2-борильовані оксазоли та тіазоли	8
1.3б 2-борильовані бензоксазоли та бензотіазоли	10
1.4 Форміл МІДА боронат	12
1.5 Висновки з огляду літератури	12
РОЗДІЛ 2: РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕНЬ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ	13
2.1 Планування синтезу та підбір умов	13
2.2 Одержання гідроксиметил МІДА боронату	14
2.3 МІДА - 2 – борильовані бензоксазоли	15
2.4 МІДА - 2 – борильовані бензотіазоли	17
2.5 Приклад сполучення Сузукі – Міяури	18
2.6 Висновки	19
РОЗДІЛ 3: ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНА ЧАСТИНА	20
ПОСИЛАННЯ НА ВИКОРИСТАНУ ЛІТЕРАТУРУ	31

Вступ

За останні десятиріччя хімія борорганічних сполук привернула значну увагу наукової спільноти. Після того, як у 1979 році Сузукі та Міяурою було опубліковано роботу з паладій-каталізованого сполучення боронових кислот з органічними галогенідами - увага хіміків до боронових кислот зростала в геометричній прогресії з кожним роком.

Прості боронати, що містять аліфатичні, (гетеро)ароматичні, алкенільні та алкінільні замісники, на сьогоднішній день, це гарно вивчені сполуки, що широко використовуються в якості універсальних будівельних блоків для органічного синтезу. Вони застосовуються в реакціях утворення зв'язків С-С та С-гетероатом завдяки нуклеофільності карбону, безпосередньо зв'язаного з атомом бору. В той час, як методи одержання простих боронатів є відомими та добре відпрацьованими, отримання більш складних, поліфункціональних боровамісних будівельних блоків все ще має великий простір для роботи та творчості, адже містить у собі суттєві прогалини.

Метою даної роботи є заповнити одну з таких прогалин, а саме вперше одержати та описати борильовані за другим положенням азоли (такі як бензімідазоли та бензотіазоли) та навести приклад їх С-С сполучення у реакції Сузукі – Міяури.

Робота складається з трьох розділів. Перший розділ, літературний огляд, включає розгляд актуальності бензоксазолів та бензотіазолів, а також підходів до їх синтезу. У другому розділі, представлено опис та обговорення результатів досліджень. Експериментальна частина даної роботи представлена в третьому розділі.

РОЗДІЛ 1: ЛІТЕРАТУРНИЙ ОГЛЯД

1.1. Поширення та значення бензоксазолів, бензотіазолів та їх похідних.

Бензотіазол та бензоксазол - це усім відомі біциклічні кільцеві системи. Завдяки їх потужній біологічній активності вони мають велике фармацевтичне значення; отже, синтез цих сполук представляє значний інтерес для хіміків. В основному, 2-заміщені бензо - азолі використовуються як основні структури в різноманітних терапевтичних дослідженнях. Наприклад, як протиракові агенти [1][2] були досліджені такі структури як 2,6-дихлор-N-(2-(циклопропанкарбоксамідо)бензо[d]тіазол-6-іл) бензамід **1** або N-(4-(бензо[d]оксазол-2-іл)феніл)-2-(4-метилпіперазин-1-іл) ацетамід **2** та багато інших, також як протитуберкульозні агенти [3] - 3-(2-бензоксазолілсульфанілметил) бензотіоамід **3**, проти хвороби Альцгеймера [4] - 4-гідрокси-2-(4-[11C]метиламінофеніл)-1,3-бензотіазол **4** (рис.1).

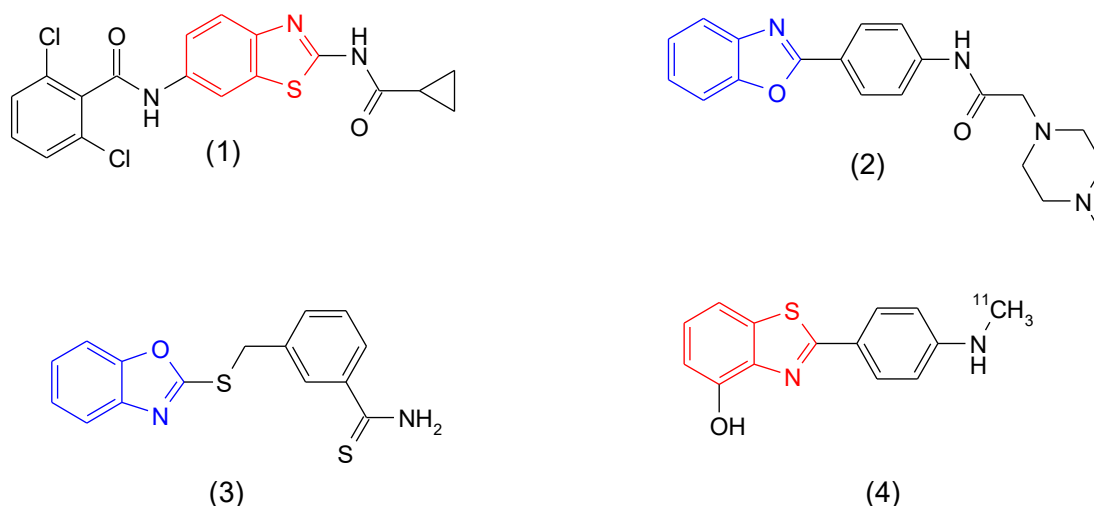


Рис. 1

Наведені вище приклади, а також багато інших, зацікавили нас зайнятися даною темою.

1.2 Підходи до синтезу бензоксазолів та бензотіазолів.

Є декілька підходів до синтезу бензо – азолів та їх похідних:

- 1) Конденсація похідних 2-амінофенолу або 2-амінотіофенолу (5) з органічними кислотами та галогенангідритами (рис. 2) . [5][6].

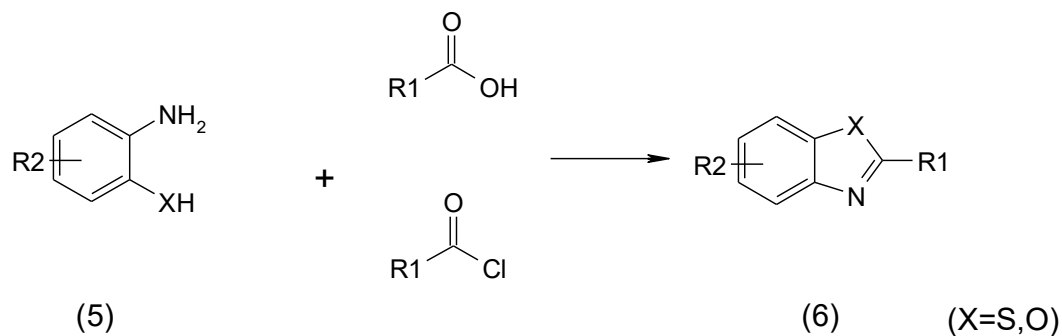


Рис. 2

- 2) Сполучення сполук типу 5 з альдегідами, та подальше окиснення N,O-ацеталів/імінів (рис.3)[7][8].

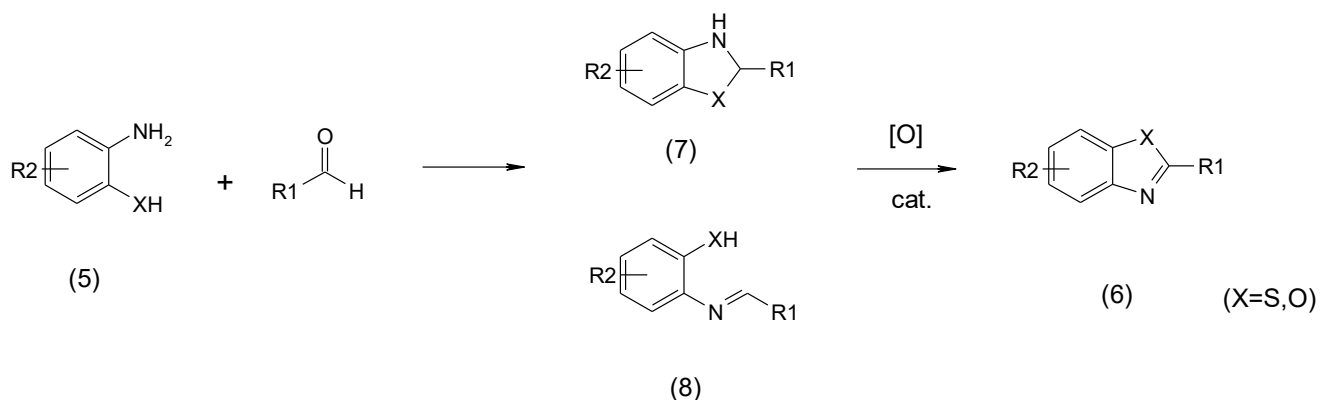


Рис. 3

- 3) Метал – каталізоване C-H арилювання бензоксазолів або бензотіазолів з трифлатами арилтриметиламмонію з відщепленням C-H / C-N [9], або з трет – бутиловими естерами з відщепленням естерної групи (рис.4) [10] .

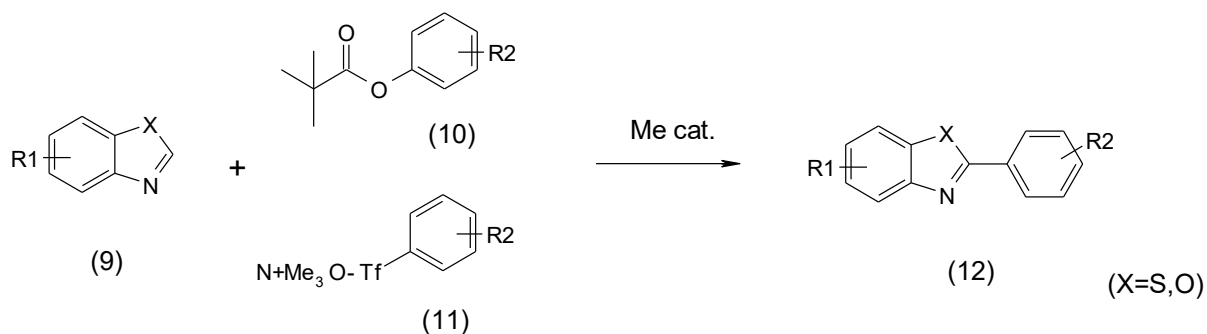


Рис. 4

4) Каталізований паладієм синтез бензоксазолів та бензотіазолів шляхом реакції розщеплення вуглець – вуглець потрійного зв'язку алкінів з *орто*-амінофенолом та *орто*-амінотіофенолом (рис. 5)[11].

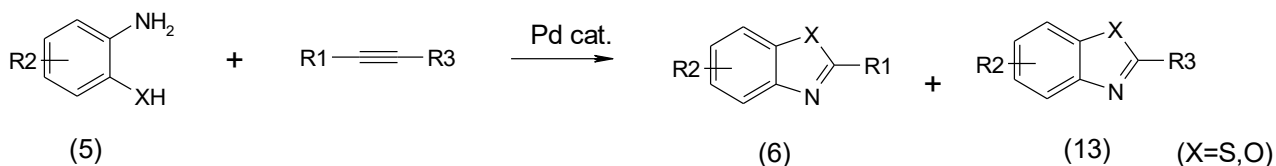


Рис. 5

5) Мультикомпонентні процеси, як от каталізоване паладієм сполучення арилгалогеніду, ізоціаніду та *орто*-амінофенолу (рис.6) [12].

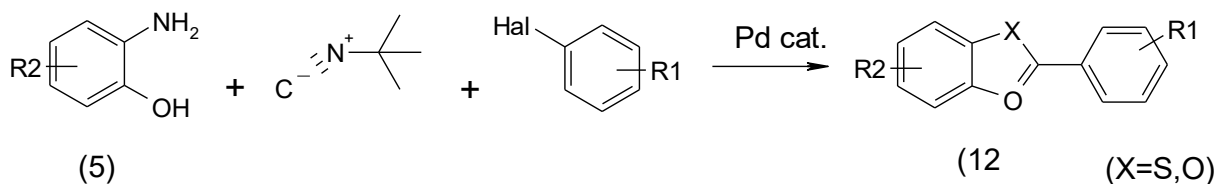


Рис.6

1.3 2-Борильовані азоли.

Після огляду методів, які наведено в минулому пункті, можна побачити, що існує багато методів одержання похідних бензотіазолів та бензоксазолів, але умовно їх можна поділити на 2 групи: 1) коли азольне кільце «збирають» з аміно-фенолу чи тіофенолу та різних електрофілів; 2) коли бензо – азольне кільце уже існує, і у нього вводяться нові замісники.

Хоч і є багато прикладів метал – каталізованого сполучення бензотіазолів та бензоксазолів за другим положенням шляхом депротонування або сполучення з галоген - похідними, але прикладів, мабуть, найбільш класичного – паладій-каталізованого сполучення, реакції Сузукі – Міяури [13] з 2-борильованими азолами було знайдено мізерну кількість.

Подальший огляд показав, що причиною тому є невелика кількість 2-борильованих азолів, а це в свою чергу є причиною низької стабільності даних сполук та їх схильністю до протодоборильовання (на зразок 2-борильованих піридинів, наприклад **14** [14] (рис.7) .

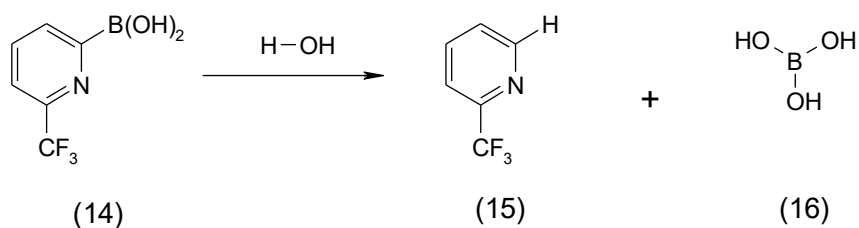


Рис.7

Далі розгляну уже відомі 2-борильовані азоли (до уваги бралися виключно спектрально – описані сполуки) та їх методи синтезу.

1.3а 2-борильовані оксазоли та тіазоли.

На пальцях однієї руки можна перерахувати відомі сполуки даного класу. Нижче буде наведено усі відомі представники.

У 2012 році Дастином Чефало та співробітниками був отриманий 2-літій *три*-ізопропокси-борил -тіазол **18** шляхом депротонування тіазолу **17** та додавання до нього *три*-ізопропокси борану (рис.8)[15].

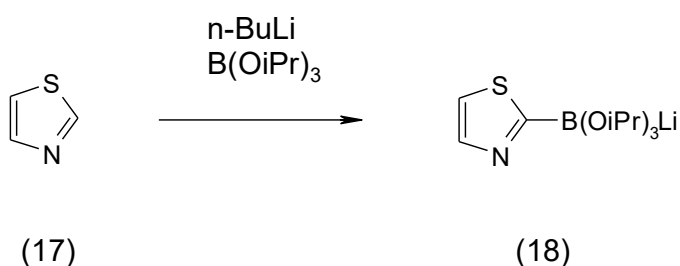


Рис.8

Також було проведено сполучення Сузукі – Міяури для сполуки **18** (рис.9)[15].

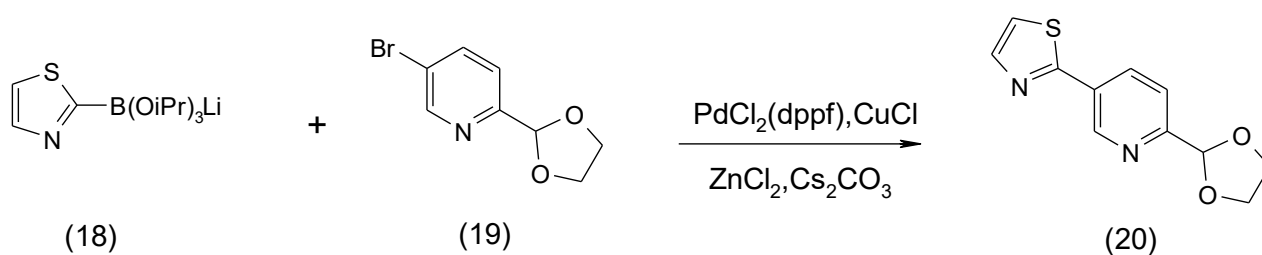


Рис.9

Таким же методом, як наведено вище, було синтезовано 2-літій *три*-ізопропокси борил-4-метилтіазол **21** (рис.10)[16].

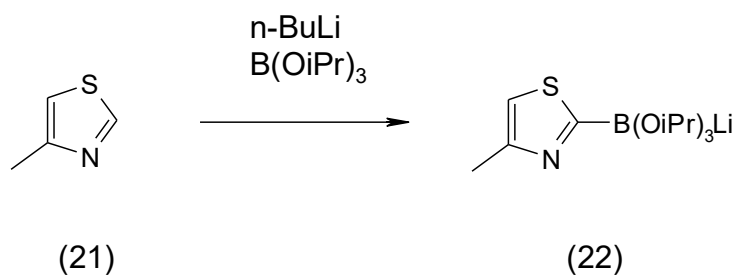


Рис.10

Також у 2019 році Юдіним та співробітниками було синтезовано 2-МІДА борил-5-метилоксазол **26** шляхом хімічних перетворень, наведених на (рис.11)[17], та проведено паладієві сполучення з ним. Ця публікація показує, що використання стійкої N-метилімінодіацетильної групи (MIDA) є шляхом до вирішення проблеми протодоборилування і на етапі одержання сполук, і на етапі сполучення.

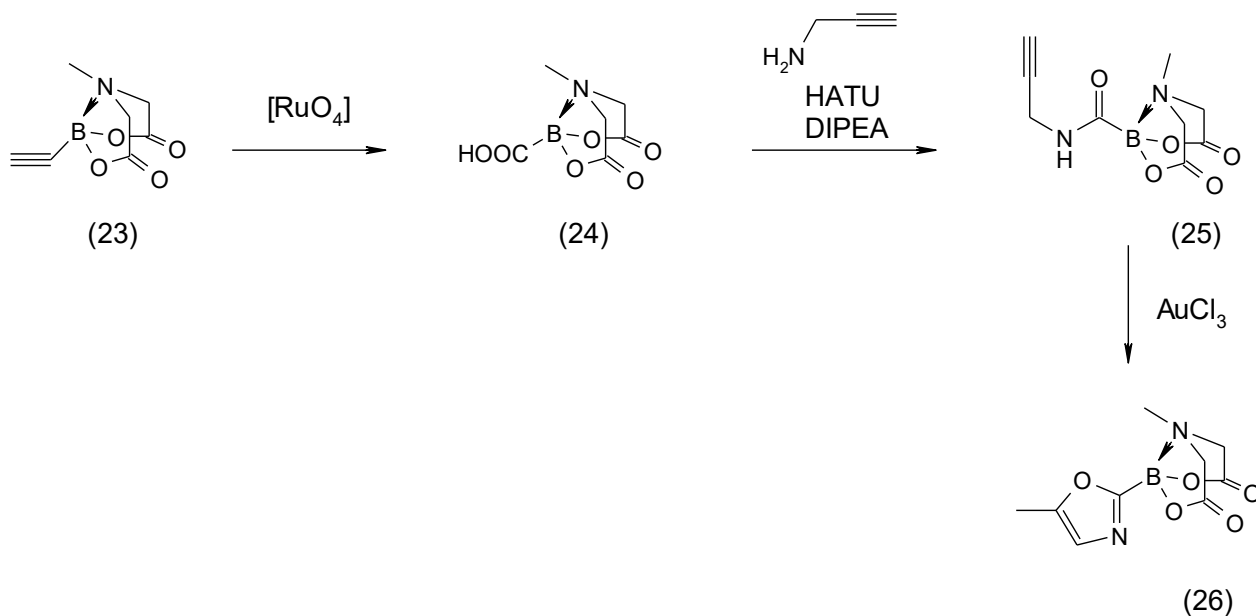


Рис.11

1.36 2-борильвані бензоксазоли та бензотіазоли.

2-Борильваних бензо – азолів відомо більше, ніж їх моноциклічних аналогів, мабуть тому, що всім відомо, що бензо - азоли стабільніші.

У 2016 році хіміками з університету Пердью з низьким виходом було синтезовано трифторборил бензо[d]оксазол-2-ілборонат калію **28** (рис.12) [18].

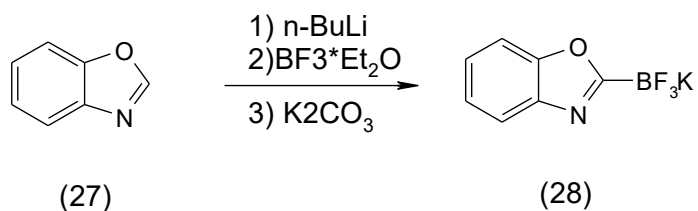


Рис.12

У зовсім свіжій публікації китайських хіміків, опублікованій в лютому 2021 року [19], отримано (рис.13б) ряд комплексів 2-борильованих бензотіазолів з N-гетероциклічними карбенами (NHC) (рис.13а).

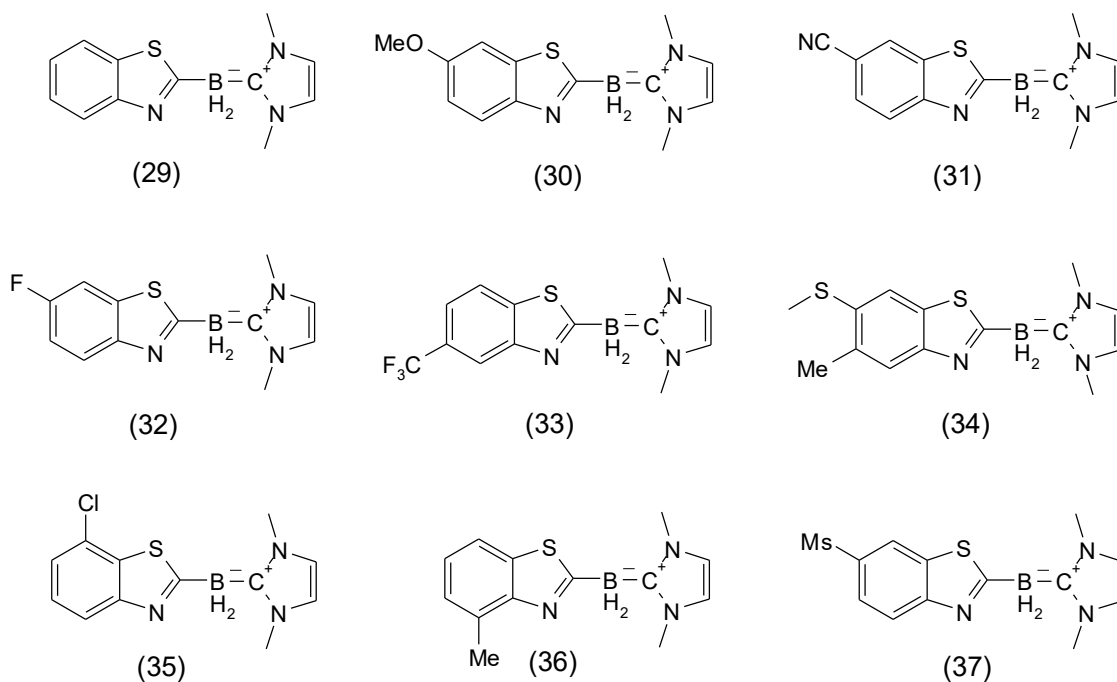


Рис. 13а

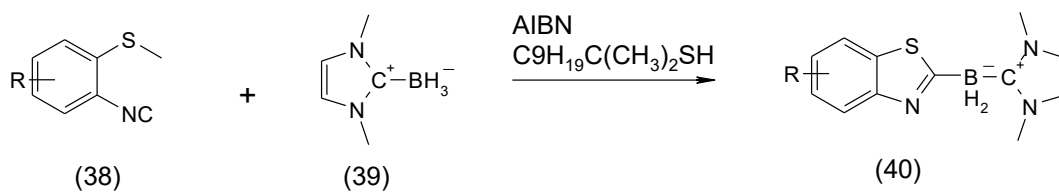


Рис. 136

Окрім оксазолу **26**, Юдіним та співробітниками було синтезовано MIDA бензо[d]тіазол-2-ілборонат **42** [17] (рис.14) та проведено сполучення Сузукі з ним (рис.15).

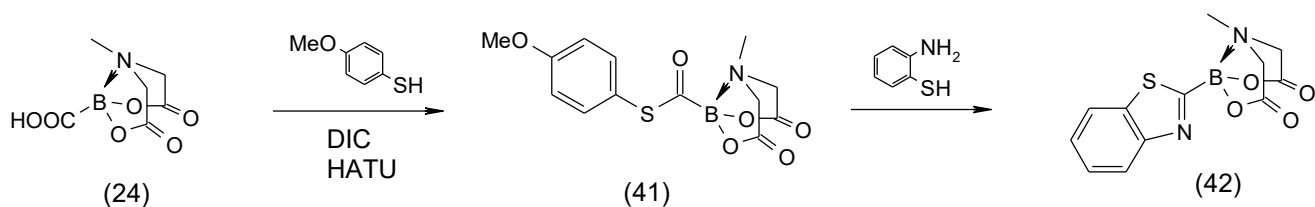


Рис. 14

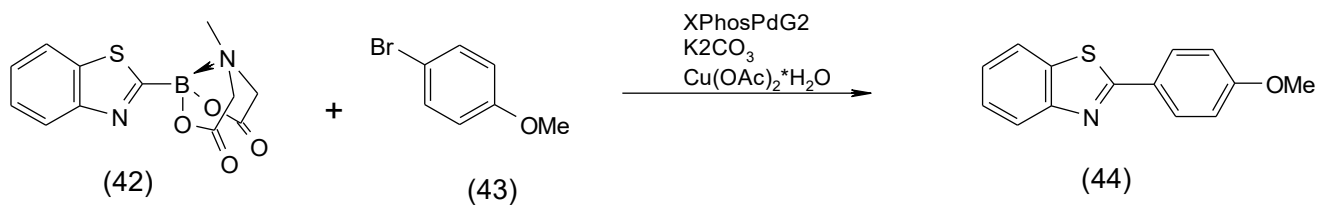


Рис. 15

1.4 Форміл МІДА – боронат.

Нещодавно в нашій науковій групі було опубліковано дослідження про форміл МІДА боронат **47** [20], що до цього не був описаний та отриманий. Ми його синтезували та дослідили можливість приєднання до його карбонільної групи широкого кола C- та гетероатомних мононуклеофілів (рис.16).

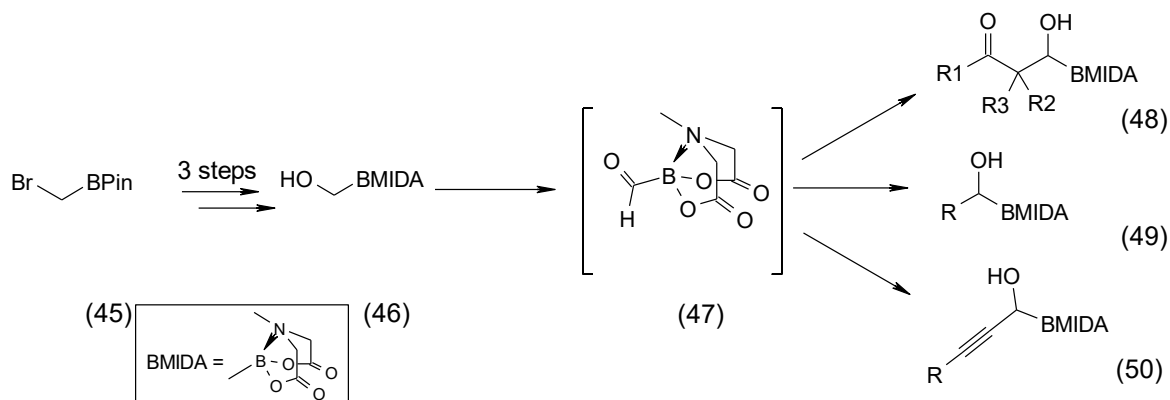


Рис.16

1.5 Висновки з огляду літератури

Зі сказаного вище можна зробити висновок про те, що бензотіазоли та бензоксазоли це важливі сполуки, що займають важливе значення в медичній хімії. Також, можна помітити значну прогалину в 2-борильованих азолах, адже вище наведено усі відомі сполуки даного класу, і як ми можемо бачити це, зазвичай, одиничні випадки синтезу певної сполуки, а не розроблені методи для широкого кола субстратів. Хоч і NHC – захищені 2 борил бензотіазоли і були отримані, але це не перекреслює успіху, про який сказано нижче, адже ці сполуки не вступають в реакції паладій каталізованих сполучень, тому мають радше фундаментальне значення, ніж практичне. Базуючись на успішному приєднанні мононуклеофілів до форміл боронату, ми вважаємо доцільним дослідити приєднання динуклеофілів, з метою одержання 2-борильованих бензо-азолів, що і стало основою даної роботи.

РОЗДІЛ 2: РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕНЬ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

2.1 Планування синтезу та підбір умов.

Оскільки в минулій роботі ми дослідили реакції форміл МІДА боронату з моновуклеофілами [20], то тепер вирішили розширити нашу роботу, та провести реакції з динуклеофілами.

В результаті проведення літературного пошуку, ми зупинилися на методі отримання бензо-2-азолів описаному в публікації [8], тобто на окиснюванні ацеталю **52** ацетокси похідною йодоокси-бензену (рис.17).

Умови було вирішено підбирати на *орто*-амінофенолі **51** (табл.1), адже він досить доступний та стабільний (в процесі дослідження було виявлено, що *орто*-амінотіофенол має властивість димеризуватися, навіть в різних літературних джерелах температури топлення та ЯМР спектри мали різні значення, тобто десь була описана чиста сполука, а десь димер) .

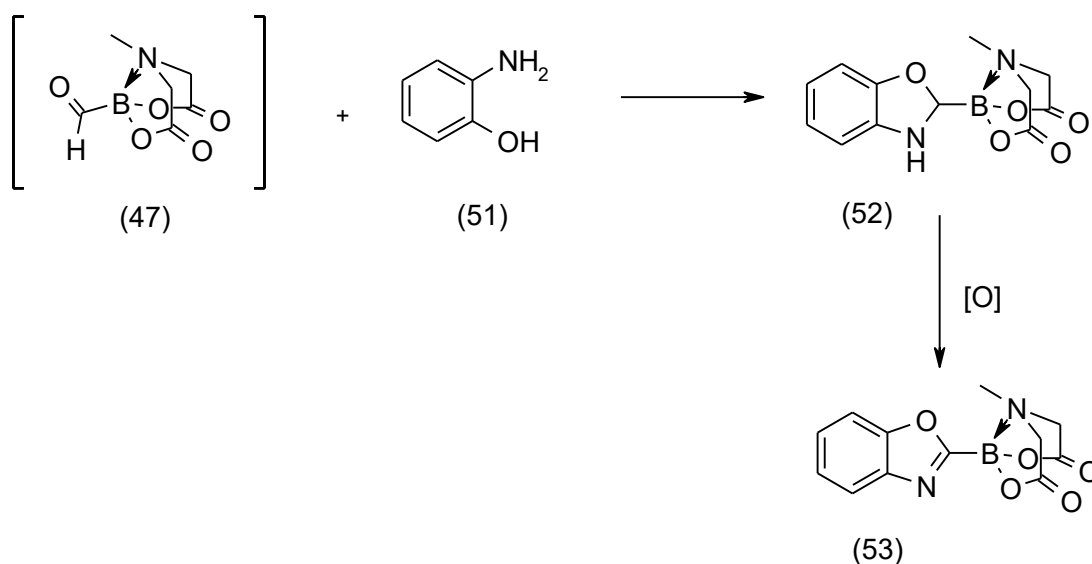
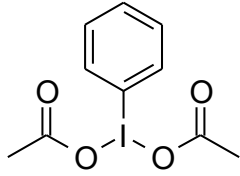
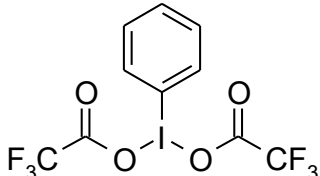
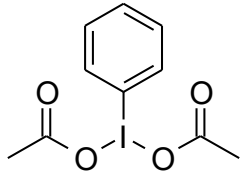


Рис.17

Окисник [O]	Вихід	Додаткові реагенти
 1.2екв	40%	—
 1.2екв	Продукт не виявлено.	—
 4екв	35%	Молекулярні сита 4А Оцтова кислота 0.5екв

Таблиця 1.

Умови з найкращим виходом були підібрані, тому я приступив до нароблення різних представників 2-борильованих бензоксазолів та бензотіазолів, про які розказано нижче.

2.2 Одержання гідроксиметил МІДА боронату.

Гідроксиметил МІДА боронат **56** - це прекурсор для форміл МІДА-боронату **47**. Оскільки **47** генерується, і відразу *in situ* проводяться реакції з ним, то вихідною для усіх реакцій наведених нижче буде **56**, який окиснюється за Сверном в ацетонітрилі та вступає в подальші перетворення [20].

Спирт **56** готується в 3 стадії з комерційно доступного броміду **54** (рис.18) [20].

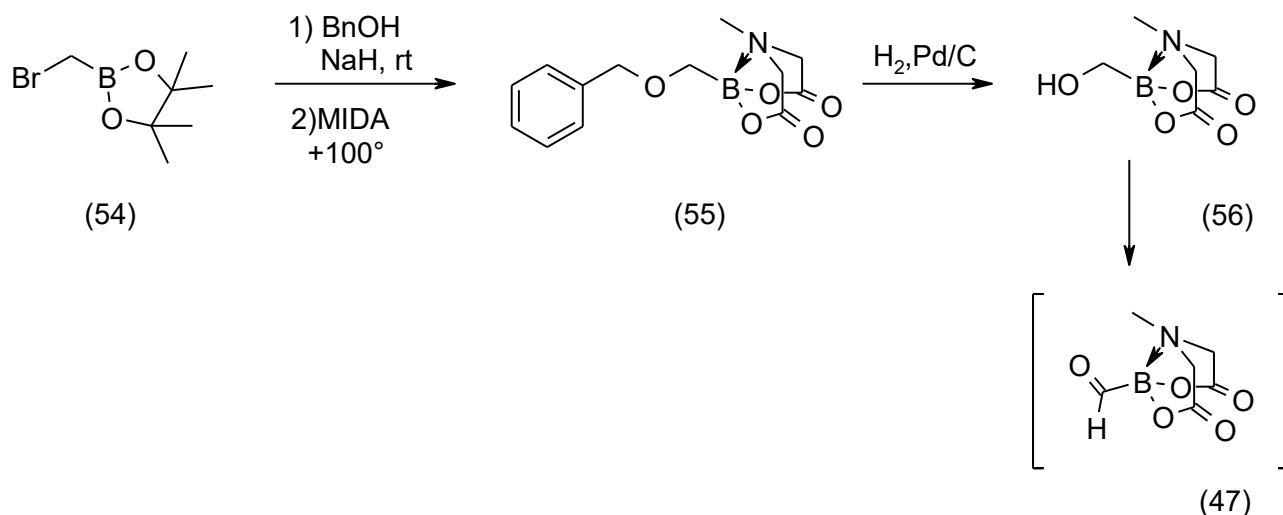


Рис.18

2.3 МІДА - 2 – борильовані бензоксазоли.

Після того, як на *орто*-амінофенолі **51** було підібрано умови, я провів серію реакцій на інших аміно-фенолах та отримав 2-борил бензоксазоли з різними замісниками в фенільному кільці (рис.19). Структура сполук була підтверджена ЯМРспектроскопією на ядрах H¹ та C¹³, а також за допомогою рідинної хроматографії — мас-спектрометрії (LCMS) після очистки. Очистка сполук - це завжди хроматографія, плюс інколи кристалізація. Основні домішки (які вдалося визначити) - це протодеборильований продукт, а також сільфід який залишається, як домішка після реакції Сверна [20].

Стабільність даних сполук, як і очікувалося, не дуже висока, через схильність до протодеборильовання, проте їх можна отримати, та почистити кристалізацією чи хроматографією. При зберіганні сполук при +4°С протягом 2 місяців не відбулося жодних змін, що перевірено за ПМР спектрами.

Виходи помірні: **53** – 40%, **57** – 33%, **58** – 36%, **59** – 48%, але слід зазначити, що раніше такі сполуки були отримані тільки в поодиноких екземплярах, а тут представлено загальний метод отримання цих речовин.

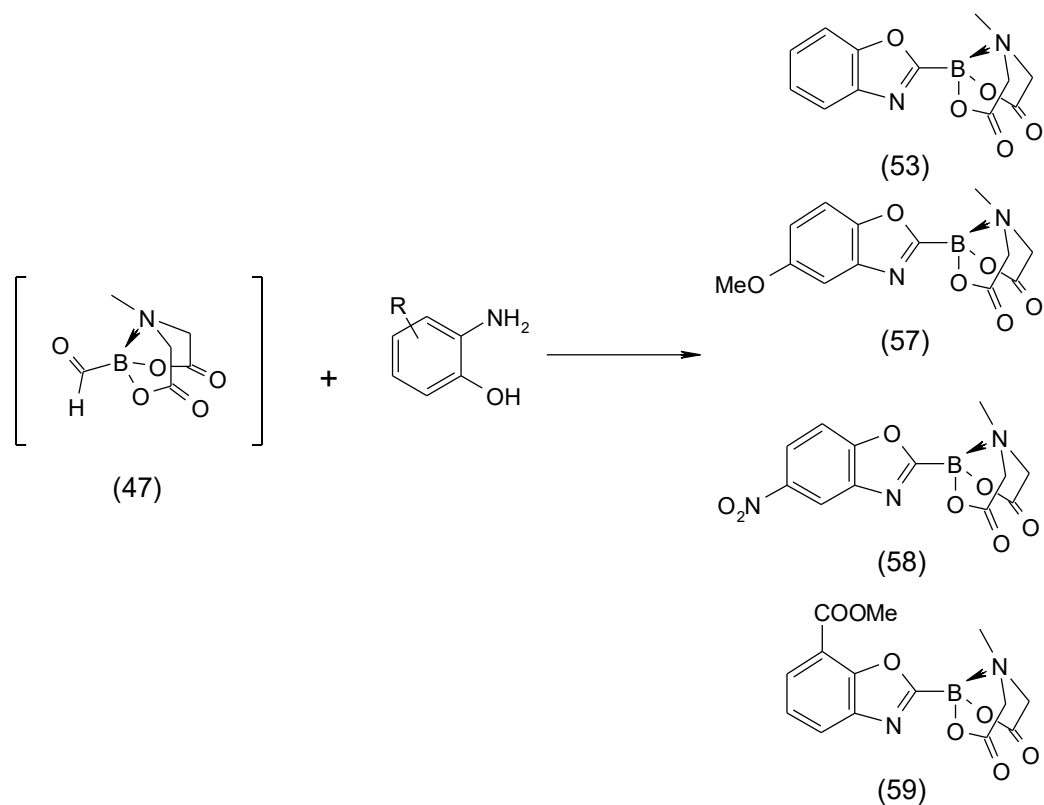


Рис. 19

Також було кілька неуспішних субстратів бром **60** та нітрил **61** заміщені бензоксазоли (рис.20).

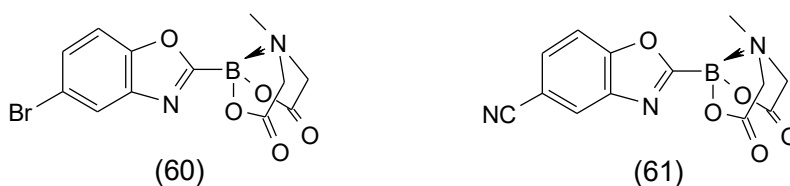


Рис.20

У випадку **60** продукт був отриманий, після хроматографії було отримано ЯМР спектр брудного бензоксазолу, який відповідає очікуваній сполуці, але отримати хоча б аналітичний зразок не вдалося. Вихід склав приблизно 4-5%. У випадку **61** продукт не було виявлено, ні до хроматографії, ні після.

2.4 МІДА - 2 – борильовані бензотіазоли.

По аналогії з орто-амінофенолами було проведено серію реакцій з орто-амінотіофенолами (рис.21). Структура сполук також була підтверджена ямр спектроскопією на ядрах H^1 та C^{13} , а також за допомогою рідинної хроматографії — мас-спектрометрії (LCMS), після очистки, а структура **42** також була доведена мас-спектрометрією високої роздільної здатності (HRMS), що може служити непрямим доказом структури інших сполук, адже вони одержувались одним методом. Очистка сполук - це завжди хроматографія та інколи кристалізація. Основні домішки такі ж як і при одержанні бензоксазолів: це протодеборильований продукт, а також сільфід який залишається як домішка після реакції Сверна [20].

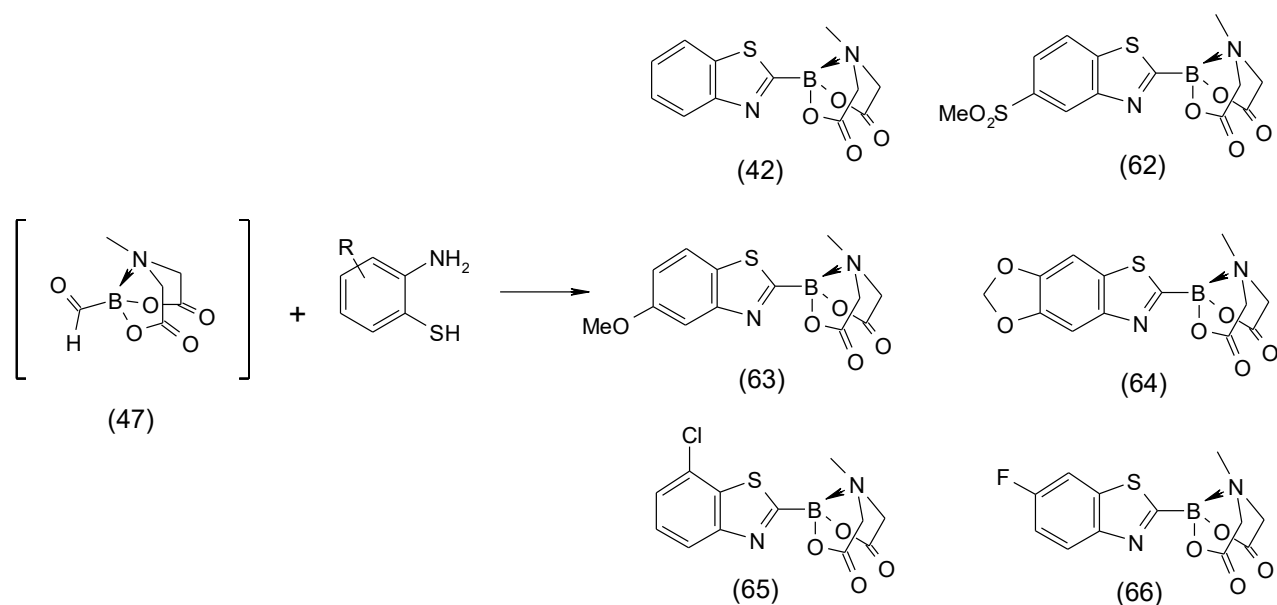


Рис.21

Стабільність даних сполук також залишає бажати кращого, проте як і у випадку бензоксазолів, тривале зберігання ніяк на них не позначилося.

Виходи помірні: **42** – 43%, **62** – 11%, **63** – 38%, **64** – 72%, **65** – 41%, **66** – 39%, але знову хотілось би зазначити, що серія таких сполук, які

потенційно можуть вступати в сполучення Сузукі – Міяури була отримана вперше. Також потрібно враховувати те, що в одній колбі я проводив практично три стадії : 1) окиснення Сверна, 2) сполучення форміл МІДА боронату з аміно-фенолом(тіофенолом), 3) окиснення ацеталю, що утворюється на попередньому кроці, ди-ацетокси йодобенzenом.

2.5 Приклад сполучення Сузукі – Міяури.

Підбір умов було проведено на незаміщеному бензотіазолуі**42**,(рис.22) . В публікації Юдіна [17] уже були підібрані умови для сполучення цієї сполуки, а також описано, в яких умовах продукт не утворюється взагалі. Тому я відразу відкинув неуспішні варіанти, і умови варіював (табл.2) згідно з успішним експериментом, описаним в літературі. Сполучення ставив з паладієвим комплексом PdXPhos третього покоління (G3). завжди в кількостях 0.1 еквіваленту. Модельною сполукою було обрано *пара*-бром ацетофенон **67**, через його доступність та простоту ^1H ЯМР спектрів очікуваного продукту.

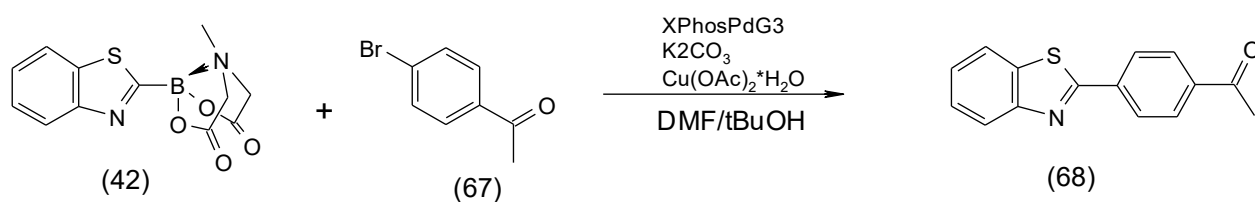


Рис. 22

Розчинник	t°C	Основа	Кільк. екв. бензотіазолу 42	Кільк. екв. броміду 67	Додаткові реагенти	Вихід*
DMF/tBuOH 4:1	100°C	K ₂ CO ₃ 5 екв.	1.5 екв.	1.0 екв.	Cu(OAc) ₂ H ₂ O 1.5 екв.	8%
DIOX/H ₂ O 5:1	60°C	K ₃ PO ₄ 5 екв.	1.5 екв.	1.0 екв.	Cu(OAc) ₂ H ₂ O 1.5 екв. XPhos 0.1 екв.	0%
DMF/tBuOH 4:1	100°C	K ₃ PO ₄ 5 екв.	1.5 екв.	1.0 екв.	Cu(OAc) ₂ H ₂ O 1.5 екв. XPhos 0.1 екв.	15%
DMF	100°C	K ₃ PO ₄ 5 екв.	1.0 екв.	1.5 екв.	Cu(OAc) ₂ H ₂ O 1.5 екв. XPhos 0.1 екв.	40%

*Виходи вказані за мас-спектрами.

Таблиця 2.

Проблема протодоборилування при сполученні не була подолана остаточно і умови є куди оптимізувати, проте продукт сполучення був одержаний, його спектри збігаються з тими, які є в літературі. Тому впевнено можна сказати про можливість паладієвого сполучення для сполук, що були синтезовані в цій роботі.

2.6 Висновки.

Актуальність та наукова новизна одержаних результатів підтверджується нещодавніми дослідженнями в рейтингових журналах, про які сказано вище. Вперше було розроблено загальний метод синтезу 2-борильованих бензоксазолів та бензотіазолів з форміл МІДА боронату та динуклеофілів, а також, була продемонстрована можливість паладій-каталізованого сполучення з ними на прикладі незаміщеного МІДА борил 2-бензотіазолу та *para*-бром ацетофенону.

РОЗДІЛ 3: ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНА ЧАСТИНА.

2-(бензо[d]оксазол-2-іл)-6-метил-1,3,6,2-діоксазаборокан-4,8-діон (53)

В атмосфері аргону до розчину 0.75 г (9.6 ммоль) диметил сульфоксиду в 64 мл абсолютного ацетонітрилу при температурі в діапазоні -30° -40°C прикапують 1.17 г (9.2 ммоль) оксаліл хлориду. Перемішують 20 хвилин у цьому ж температурному діапазоні. Далі при цій же температурі докапують розчин гідроксиметил МІДА-боронату **56** 1.5 г (8 ммоль) в 8 мл абсолютного диметил сульфоксиду. 30 хв перемішують при температурі в діапазоні -30° -40°C , далі при цій же температурі докапують 1.9 г (18.7 ммоль) триетиламіну, протягом 30 хвилин реакційна суміш нагрівається до 0°C . При цій температурі додають 0.88 г (8ммоль) 2-амінофенолу. 15 хв перемішують реакційну суміш при 0°C та при цій же температурі додають 3.1 г (9.6 ммоль) диацетоксийодо-бензену та перемішують ніч при кімнатній температурі. Далі ацетонітрил випарюють на роторі, розчин в ДМСО розбавляють в 4 рази дистильованою водою 32 мл, та екстрагують звідти 3 рази етилацетатом по 40 мл. Об'єднану органічну фазу промивають 1 раз пів-насиченим розчином NaCl у дистильованій воді. Далі органіку сушать над Na_2SO_4 та випарюють. Одержаний продукт затирають МТБЕ, фільтрують та отримують 1.09 г брудного продукту. Отриману суміш хроматографують у системі EtOAc/ CH_3CN 8:1. Продукт **53** був отриманий у вигляді блідо – жовтої піни (0.88 г, 40%) $R_f = 0.35$. $t_{\text{пл}} = 208^{\circ}\text{C}$

^1H ЯМР (500 МГц, ДМСО) δ 7.77 (д, $J = 8$ Гц 1H) , 7.73 (д, $J = 7.5$ Гц 1H), 7.38 (м, 2H), 4.48 (д, $J = 18.5$ Гц 2H), 4.24 (д, $J = 17.5$ Гц 2H), 2.76 (с, 3H).

^{13}C ЯМР (151 МГц, ДМСО) δ 169.2, 151.2, 141.4, 126.1, 124.7, 120.6, 111.6, 62.3, 47.9.

МС (XI) m/z : 275 ($[\text{M}+\text{H}]^+$ 100%)

2-(5-метоксибензо[d]оксазол-2-іл) -6-метил-1,3,6,2-діоксазаборокан-4,8-діон (57)

В атмосфері аргону до розчину 0.5 г (6.4 ммоль) диметил сульфоксиду в 40 мл абсолютного ацетонітрилу при температурі в діапазоні -30° -40°C прикапують 0.78 г (6.2 ммоль) оксаліл хлориду. Перемішують 20 хвилин у цьому ж температурному діапазоні. Далі при цій же температурі докапують розчин гідроксиметил МІДА-боронату **56** 1 г (5.3 ммоль) в 5 мл абсолютного диметил сульфоксиду. 30 хв перемішують при температурі в діапазоні -30° -40°C , далі при цій же температурі докапують 1.2 г (12.3 ммоль) триетиламіну, протягом 30 хвилин реакційна суміш нагрівається до 0°C . При цій температурі додають 0.74 г (5.3 ммоль) 2-аміно-4-метоксифенолу. 15 хв перемішують реакційну суміш при 0°C , та при цій же температурі додають 2.1 г (6.5 ммоль) диацетоксидо-бензену та перемішують ніч при кімнатній температурі. Далі ацетонітрил випарюють на роторі, розчин в ДМСО розбавляють в 4 рази пів-насиченим розчином NaCl у дистильованій воді 20 мл, та екстрагують звідти 2 рази етилацетатом по 30 мл. Далі органіку сушать над Na_2SO_4 та випарюють. Одержаний продукт затирають МТБЕ, фільтрують та отримують 0.66 г брудного продукту. Отриману суміш хроматографують у системі EtOAc/ CH_3CN 8:1. Продукт **57** був отриманий у вигляді білих кристалів (0.54 г, 33%) $R_f = 0.35$. $t_{\text{пл}} = 225^{\circ}$ -228°C

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 7.63 (д, $J = 8.4$ Гц 1H), 7.31 (с, 1H), 7.01 (д, $J = 8.8$ Гц 1H), 4.52 (д, $J = 18.5$ Гц 2H), 4.22 (д, $J = 17.5$ Гц 2H), 3.80 (с, 3H), 2.77 (с, 3H).

^{13}C ЯМР (101 МГц, ДМСО) δ 169.2, 157.3, 145.9, 142.3, 114.6, 111.7, 103.4, 62.3, 56.3, 47.9.

МС (XII) m/z : 305 ($[\text{M}+\text{H}]^+$ 100%), 150 ($[\text{M}-\text{BMIDA}]^+$ 20%).

6-метил-2-(5-нітробензо[d]оксазол-2-іл)-1,3,6,2-діоксазаборокан-4,8-діон (58)

В атмосфері аргону до розчину 0.5 г (6.4 ммоль) диметил сульфоксиду в 40 мл абсолютного ацетонітрилу при температурі в діапазоні -30° -40°C прикапують 0.78 г (6.2 ммоль) оксаліл хлориду. Перемішують 20 хвилин у цьому ж температурному діапазоні. Далі при цій же температурі докапують розчин гідроксиметил МІДА-боронату **56** 1 г (5.3 ммоль) в 5 мл абсолютного диметил сульфоксиду. 30 хв перемішують при температурі в діапазоні -30° -40°C , далі при цій же температурі докапують 1.2 г (12.3 ммоль) триетиламіну, протягом 30 хвилин реакційна суміш нагрівається до 0°C . При цій температурі додають 0.82 г (5.3 ммоль) 2-аміно-4-нітрофенолу. 15 хв перемішують реакційну суміш при 0°C , та при цій же температурі додають 2.1 г (6.5 ммоль) диацетоксидо-бензену та перемішують ніч при кімнатній температурі. Далі ацетонітрил випарюють на роторі, розчин в ДМСО розбавляють в 4 рази пів-насиченим розчином NaCl у дистильованій воді 20 мл – випадає осад 0,49 г (брудний продукт **58**), з води + ДМСО екстрагують 2 рази етилацетатом по 30 мл. Далі органіку сушать над Na_2SO_4 та випарюють. Одержаний продукт затирають МТБЕ, фільтрують та отримують 0.82 г брудного продукту. Дві порції продукту змішують та кристалізують. Продукт **58** був отриманий у вигляді прозорих кристалів (0.61 г, 36%). $t_{\text{пл}} > 250^{\circ}\text{C}$

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 8.73 (с, 1H), 8.30 (д, $J = 8.8$ Гц 1H), 8.04 (д, $J = 8.8$ Гц 1H), 4.52 (д, $J = 18.5$ Гц 2H), 4.27 (д, $J = 17.5$ Гц 2H), 2.82 (с, 3H).

^{13}C ЯМР (126 МГц, ДМСО) δ 169.0, 150.6, 146.5, 145.7, 62.4, 48.0.

МС (ХІ) m/z : 320 ($[\text{M}+\text{H}]^+$ 60%), 157 ($[\text{BMIDA}]^+$ 100%) .

Метил-2-(6-метил-4,8-діоксо-1,3,6,2-діоксазаборокан-2-іл)бензо[d]оксазол-7-карбоксилат (59)

В атмосфері аргону до розчину 0.56 г (7.2 ммоль) диметил сульфоксиду в 48 мл абсолютного ацетонітрилу при температурі в діапазоні -30° -40°C прикапують 0.87 г (6.9 ммоль) оксаліл хлориду. Перемішують 20 хвилин у цьому ж температурному діапазоні. Далі при цій же температурі докапують розчин гідроксиметил МІДА-боронату **56** 1.12 г (6 ммоль) в 6 мл абсолютного диметил сульфоксиду. 30 хв перемішують при температурі в діапазоні -30° -40°C , далі при цій же температурі докапують 1.38 г (13.6 ммоль) триетиламіну, протягом 30 хвилин реакційна суміш нагрівається до 0°C . При цій температурі додають 1 г (6 ммоль) метил 3-аміно-2-гідроксибензоату. 15 хв перемішують реакційну суміш при 0°C , та при цій же температурі додають 2.3 г (7.1 ммоль) диацетоксидо-бензену та перемішують ніч при кімнатній температурі. Далі ацетонітрил випарюють на роторі, розчин в ДМСО розбавляють в 4 рази насиченим розчином NaCl у дистильованій воді 24 мл, та екстрагують звідти 3 рази етилацетатом по 40 мл. Об'єднану органічну фазу промивають 1 раз пів-насиченим розчином NaCl у дистильованій воді. Далі органіку сушать над Na_2SO_4 та випарюють. Одержаний продукт затирають МТБЕ, фільтрують та отримують 1.18 г брудного продукту. Отриману суміш хроматографують у системі EtOAc/ CH_3CN 8:1. Продукт **59** був отриманий у вигляді білої піни (0.96 г, 48%) $R_f = 0.51$. $t_{\text{пл}} > 250^{\circ}\text{C}$

^1H ЯМР (500 МГц, ДМСО) δ 8.08 (д, $J = 7$ Гц 1H), 7.94 (д, $J = 8$ Гц 1H), 7.50 (т, $J = 14$; 7 Гц 1H), 4.49 (д, $J = 18.5$ Гц 2H), 4.26 (д, $J = 17.5$ Гц 2H), 3.91 (с, 3H), 2.82 (с, 3H).

^{13}C ЯМР (126 MHz, ДМСО) δ 169.1, 164.4, 149.9, 142.9, 127.7, 125.8, 124.8, 62.4, 52.8, 48.0.

МС (XII) m/z : 333 ($[\text{M}+\text{H}]^+$ 100%), 157 ($[\text{BMIDA}]^+$ 40%).

2-(бензо[d]тіазол-2-іл)-6-метил-1,3,6,2-діоксазаборокан-4,8-діон (42)

В атмосфері аргону до розчину 1.51 г (19.3 ммоль) диметил сульфоксиду в 130 мл абсолютного ацетонітрилу при температурі в діапазоні -30° -40°C прикапують 2.34 г (18.4 ммоль) оксаліл хлориду. Перемішують 20 хвилин у цьому ж температурному діапазоні. Далі при цій же температурі докапують розчин гідроксиметил МІДА-боронату **56** 3 г (16 ммоль) в 16 мл абсолютного диметил сульфоксиду. 30 хв перемішують при температурі в діапазоні -30° -40°C , далі при цій же температурі докапують 3.73 г (37 ммоль) триетиламіну, протягом 30 хвилин реакційна суміш нагрівається до 0°C . При цій температурі додають 5.97 г (47.8 ммоль) 2-амінобензентіол. 15 хв перемішують реакційну суміш при 0°C , та при цій же температурі додають 6.15 г (19.1 ммоль) диацетоксидо-бензену та перемішують ніч при кімнатній температурі. Далі ацетонітрил випарюють на роторі, розчин в ДМСО розбавляють в 4 рази насиченим розчином NaCl у дистильованій воді 64 мл, та екстрагують звідти 2 рази етилацетатом по 80 мл. Об'єднану органічну фазу промивають 1 раз пів-насиченим розчином NaHCO_3 у дистильованій воді. Далі органіку сушать над Na_2SO_4 та випарюють. Одержаний продукт затирають МТБЕ, фільтрують та отримують 3.84 г брудного продукту. Отриману суміш хроматографують у системі EtOAc/ CH_3CN 8:1. Продукт **42** був отриманий у вигляді блідо-жовтої піни (2г, 43%) $R_f = 0.53$. $t_{\text{пл}} = 213^{\circ}$ -214°C

^1H ЯМР(400 МГц, ДМСО) δ 8.18 (д, $J = 8$ Гц 1H), 8.12 (д, $J = 8$ Гц 1H), 7.52 (м, 2H), 4.48 (д, $J = 17.2$ Гц 2H), 4.25 (д, $J = 18.8$ Гц 2H), 2.73 (с, 3H).

^{13}C ЯМР (151 МГц, ДМСО) δ 169.2, 156.0, 135.7, 126.5, 125.8, 123.5, 122.8, 62.5, 48.0.

МС (XI) m/z : 291 ($[\text{M}+\text{H}]^+$ 100%).

МС ВРЗ (XI) m/z розрахований для $\text{C}_{12}\text{H}_{11}\text{BN}_2\text{O}_4\text{S}$: 289.0569, отриманий: 289.0573.

6-метил-2-(5-(метилсульфоніл)бензо[d]тіазол-2-іл)-1,3,6,2-діоксазаборокан-4,8-діон (62)

В атмосфері аргону до розчину 0.23 г (3 ммоль) диметил сульфоксиду в 25 мл абсолютного ацетонітрилу при температурі в діапазоні -30° -40°C прикапують 0.36 г (2.8 ммоль) оксаліл хлориду. Перемішують 20 хвилин у цьому ж температурному діапазоні. Далі при цій же температурі докапують розчин гідроксиметил МІДА-боронату **56** 0.47 г (2.5 ммоль) в 3 мл абсолютного диметил сульфоксиду. 30 хв перемішують при температурі в діапазоні -30° -40°C, далі при цій же температурі докапують 0.58 г (5.7 ммоль) триетиламіну, протягом 30 хвилин реакційна суміш нагрівається до 0°C. При цій температурі додають 0.51 г (2.5 ммоль) 2-аміно-4-(метилсульфоніл) бензентіолу. 15 хв перемішують реакційну суміш при 0°C, та при цій же температурі додають 0.97 г (3 ммоль) диацетоксидо-бензену та перемішують ніч при кімнатній температурі. Далі ацетонітрил випарюють на роторі, розчин в ДМСО розбавляють в 4 рази насиченим розчином NaCl у дистильованій воді 12 мл, та екстрагують звідти 3 рази етилацетатом по 25 мл. Далі органіку сушать над Na₂SO₄ та випарюють. Одержаний продукт затирають МТБЕ, фільтрують та отримують 0.38 г дуже брудного продукту. Отриману суміш хроматографують у системі EtOAc/CH₃CN 8:1. Продукт **62** був отриманий у вигляді сірих кристалів (0.1 г, 11%) R_f = 0.34. t_{пл} > 250°C

¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО) δ 8.60 (с, 1H), 8.45 (д, J = 9 Гц 1H), 7.99 (д, J = 8.5 Гц 1H), 4.51 (д, J = 17.2 Гц 2H), 4.26 (д, J = 18.8 Гц 2H), 3.30 (с, 3H), 2.76 (с, 3H).

¹³C ЯМР (126 МГц, ДМСО) δ 169.1, 155.3, 141.0, 139.5, 124.2, 123.2, 122.3, 62.6, 48.1, 44.1.

МС (XII) m/z: 369 ([M+H]⁺ 100%).

2-(5-метоксибензо[d]тіазол-2-іл)-6-метил-1,3,6,2-діоксазаборокан-4,8-діон (63)

В атмосфері аргону до розчину 0.24 г (3.1 ммоль) диметил сульфоксиду в 25 мл абсолютного ацетонітрилу при температурі в діапазоні -30° -40°C прикапують 0.39 г (3.1 ммоль) оксаліл хлориду. Перемішують 20 хвилин у цьому ж температурному діапазоні. Далі при цій же температурі докапують розчин гідроксиметил МІДА-боронату **56** 0.49 г (2.6 ммоль) в 3 мл абсолютного диметил сульфоксиду. 30 хв перемішують при температурі в діапазоні -30° -40°C , далі при цій же температурі докапують 0.89 г (8.7 ммоль) триетиламіну, протягом 30 хвилин реакційна суміш нагрівається до 0°C . При цій температурі додають 0.5 г (2.6 ммоль) гідрохлориду 2-аміно-4-метоксибензентіолу. 15 хв перемішують реакційну суміш при 0°C , та при цій же температурі додають 1.01 г (3.1 ммоль) диацетоксийодо-бензену та перемішують ніч при кімнатній температурі. Далі ацетонітрил випарюють на роторі, розчин в ДМСО розбавляють в 4 рази пів-насиченим розчином NaCl у дистильованій воді 15 мл – випадає осад 0.31 г (бруднуватий продукт **63**), з води + ДМСО екстрагують 3 рази етилацетатом по 25 мл. Далі органіку сушать над Na_2SO_4 та випарюють. Одержаний продукт затирають МТБЕ, фільтрують та отримують 0.12 г брудного продукту. Дві порції продукту змішують та хроматографують у системі EtOAc/ CH_3CN 8:1. Продукт **63** був отриманий у вигляді жовтих кристалів (0.32 г, 38%) $R_f = 0.36$. $t_{\text{пл}} > 250^{\circ}\text{C}$

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 8.02 (д, $J = 9.2$ Гц 2H), 7.64 (с, 1H), 7.12 (д, $J = 8.8$ Гц 2H), 4.48 (д, $J = 17.2$ Гц 2H), 4.22 (д, $J = 18.8$ Гц 2H), 3.84 (с, 3H), 2.72 (с, 3H).

^{13}C ЯМР (151 МГц, ДМСО) δ 169.2, 159.0, 157.5, 127.6, 123.0, 116.0, 105.8, 62.4, 55.9, 47.9.

МС (ХІ) m/z : 321 ($[\text{M}+\text{H}]^+$ 100%). 166 ($[\text{M}-\text{BMIDA}]^+$ 80%).

2-([1,3]діоксо[4',5':4,5]бензо[1,2-d]тіазол-6-іл)-6-метил-1,3,6,2-діоксазаборокан-4,8-діон (64)

В атмосфері аргону до розчину 0.26 г (3.4 ммоль) диметил сульфоксиду в 25 мл абсолютного ацетонітрилу при температурі в діапазоні -30° -40°C прикапують 0.42 г (3.3 ммоль) оксаліл хлориду. Перемішують 20 хвилин у цьому ж температурному діапазоні. Далі при цій же температурі докапують розчин гідроксиметил МІДА-боронату **56** 0.53 г (3.4 ммоль) в 3 мл абсолютного диметил сульфоксиду. 30 хв перемішують при температурі в діапазоні -30° -40°C , далі при цій же температурі докапують 0.66 г (6.5 ммоль) триетиламіну, протягом 30 хвилин реакційна суміш нагрівається до 0°C . При цій температурі додають 0.63 г (3.7 ммоль) 6-амінобензо[d][1,3]діоксол-5-тіолу, 15 хв перемішують реакційну суміш при 0°C та при цій же температурі додають 1.1 г (3.4 ммоль) диацетоксидо-бензену та перемішують ніч при кімнатній температурі. Далі ацетонітрил випарюють на роторі, розчин в ДМСО розбавляють в 4 рази насиченим розчином NaCl у дистильованій воді 15 мл – випадає осад 0.43 г (чистий продукт **64**), з води + ДМСО екстрагують 3 рази етилацетатом по 25 мл. Далі органіку сушать над Na_2SO_4 та випарюють. Одержаний продукт затирають МТБЕ, фільтрують та отримують 0.26 г бруднуватого продукту. Продукт **64** був отриманий у вигляді темно сірих кристалів (0.69 г, 72%) . $t_{\text{пл}} > 250^{\circ}\text{C}$

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 7.65 (с, 1H), 7.57 (с, 1H), 6.13 (с, 2H), 4.46 (д, $J = 17.2$ Гц 2H), 4.22 (д, $J = 18.8$ Гц 2H), 2.70 (с, 3H).

^{13}C ЯМР (126 МГц, ДМСО) δ 169.2, 151.3, 148.1, 147.3, 129.2, 102.4, 101.0, 62.4, 47.9.

МС (ХІ) m/z : 335 ($[\text{M}+\text{H}]^+$ 100%).

2-(7-хлоробензо[d]тіазол-2-іл)-6-метил-1,3,6,2-діоксазаборокан-4,8-діон (65)

В атмосфері аргону до розчину 0.53 г (6.8 ммоль) диметил сульфоксиду в 60 мл абсолютного ацетонітрилу при температурі в діапазоні -30° -40°C прикапують 0.83 г (6.5 ммоль) оксаліл хлориду. Перемішують 20 хвилин у цьому ж температурному діапазоні. Далі при цій же температурі докапують розчин гідроксиметил МІДА-боронату **56** 1.05 г (5.6 ммоль) в 7 мл абсолютного диметил сульфоксиду. 30 хв перемішують при температурі в діапазоні -30° -40°C , далі при цій же температурі докапують 1.89 г (18.7 ммоль) триетиламіну, протягом 30 хвилин реакційна суміш нагрівається до 0°C . При цій температурі додають 1.1 г (5.6 ммоль) гідрохлориду 2-аміно-6-хлорбензентіолу. 15 хв перемішують реакційну суміш при 0°C , та при цій же температурі додають 2.17 г (6.7 ммоль) диацетоксидо-бензену та перемішують ніч при кімнатній температурі. Далі ацетонітрил випарюють на роторі, розчин в ДМСО розбавляють в 4 рази пів-насиченим розчином NaHCO_3 у дистильованій воді 28 мл – випадає осад 0.47 г (майже чистий продукт **65**), з води + ДМСО екстрагують 2 рази етилацетатом по 80 мл. Далі органіку сушать над Na_2SO_4 та випарюють. Одержаний продукт затирають МТБЕ, фільтрують та отримують 0.5 г бруднуватого продукту. Дві порції продукту змішують, кристалізують з EtOAc , **65** був отриманий у вигляді білого порошку (0.99 г, 41%). $t_{\text{пл}} > 250^{\circ}\text{C}$

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 8.10 (д, $J = 7.6$ Гц 1H), 7.61 (м, 2H), 4.50 (д, $J = 17.2$ Гц 2H), 4.27 (д, $J = 18.8$ Гц 2H), 2.75 (с, 3H).

^{13}C ЯМР (126 МГц, ДМСО) δ 168.6, 156.2, 135.3, 127.7, 126.1, 125.1, 122.1, 62.1, 47.6.

МС (ХІ) m/z : 333 ($[\text{M}-\text{H}]^+$ 100%).

2-(6-фторбензо[d]тіазол-2-іл)-6-метил-1,3,6,2-діоксазаборокан-4,8-діон (66)

В атмосфері аргону до розчину 0.46 г (5.9 ммоль) диметил сульфоксиду в 40 мл абсолютного ацетонітрилу при температурі в діапазоні -30° -40°C прикапують 0.72 г (5.7 ммоль) оксаліл хлориду. Перемішують 20 хвилин у цьому ж температурному діапазоні. Далі при цій же температурі докапують розчин гідроксиметил МІДА-боронату **56** 0.93 г (5 ммоль) в 5 мл абсолютного диметил сульфоксиду. 30 хв перемішують при температурі в діапазоні -30° -40°C , далі при цій же температурі докапують 1.16 г (11.5 ммоль) триетиламіну, протягом 30 хвилин реакційна суміш нагрівається до 0°C . При цій температурі додають 1.07 г (7.5 ммоль) 2-аміно-5-фторбензентіолу, 15 хв перемішують реакційну суміш при 0°C , та при цій же температурі додають 1.92 г (6 ммоль) диацетоксидо-бензену та перемішують ніч при кімнатній температурі. Далі ацетонітрил випарюють на роторі, розчин в ДМСО розбавляють в 4 рази пів-насиченим розчином NaHCO_3 у дистильованій воді 20 мл, та екстрагують звідти 2 рази етилацетатом по 50 мл. Далі органіку сушать над Na_2SO_4 та випарюють. Одержаний продукт затирають МТБЕ, фільтрують та отримують 1.06 г брудного продукту. Отриману суміш хроматографують у системі $\text{EtOAc}/\text{CH}_3\text{CN}$ 8:1. Продукт **66** був отриманий у вигляді світло-жовтого порошку (0.6 г, 39%) $R_f = 0.44$. $t_{\text{пл}} > 250^{\circ}\text{C}$

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 8.11 (м, 2H), 7.41 (т, $J = 18.4$; 8.8 1H), 4.48 (д, $J = 17.2$ Гц 2H), 4.25 (д, $J = 18.8$ Гц 2H), 2.73 (с, 3H).

^{13}C ЯМР (101 МГц, ДМСО) δ 169.2, 152.9, 137.0, 124.8, 115.3, 109.1, 62.5, 48.0.

МС (ХІ) m/z : 309 ($[\text{M}+\text{H}]^+$ 100%), 331($[\text{M}+\text{Na}]^+$ 10%).

1-(4-(бензо[d]тіазол-2-іл)феніл) етанон (68).

В продукту аргонном колбу шленка в атмосфері аргону засипають 0.05 г (0.06 ммоль) PdXPhos G3, 0.03 г (0.06 ммоль) XPhos, 0.62 г (2.9 ммоль), 0.18 г (0.9 ммоль) Cu(OAc)₂H₂O, 0.18 г (0.9 ммоль) 1-(4-бромфеніл) етанону **67**, до цієї суміші додають розчин 0.17 г (0.59 ммоль) бензотіазолу **42** в 5 мл ДМФ, залишають на ніч перемішуватися при +100°C. Реакційну суміш розбавляють 30 мл EtOAc та тричі промивають дистильованою водою. Органіку сушать над Na₂SO₄, упарюють та отримують 150 мг брудного продукту **68**. Отриману суміш хроматографують в системі Гексан/EtOAc 8:1 та отримують **68** у вигляді білого порошку (0.07 г. 40%).

Rf = 0.28.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8.15 (д, J = 7.6 Гц 2H), 8.08 (д, J = 7.6 Гц 1H), 8.05 (д, J = 8.8 Гц 2H), 7.92 (д, J = 8.4 Гц 1H), 7.50 (т, J = 14.8; 8 1H), 7.40 (т, J = 14.4; 7.2 1H), 2.63 (с, 3H).

¹³C ЯМР (151 МГц, CDCl₃) δ 197.3, 166.4, 154.1, 138.6, 137.5, 135.3, 129.0, 127.7, 126.6, 125.8, 123.6, 121.7, 26.8.

ПОСИЛАННЯ НА ВИКОРИСТАНУ ЛІТЕРАТУРУ

1) Yoshida, M., Hayakawa, I., Hayashi, N., Agatsuma, T., Oda, Y., Tanzawa, F., Sugano, Y. (2005). Synthesis and biological evaluation of benzothiazole derivatives as potent antitumor agents. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 15(14), 3328–3332. doi:10.1016/j.bmcl.2005.05.077

2) A.- Mohsen M.E.Omar, Omaima M.AboulWafa, Mai S.El-Shoukrofy, Mai E.Amr. (2020) Benzoxazole derivatives as new generation of anti-breast cancer agents. *Bioorganic Chemistry* Volume 96, 103593. doi.org/10.1016/j.bioorg.2020.103593

3) Klimešová, V., Kočí, J., Waisser, K., Kaustová, J., & Möllmann, U. (2009). Preparation and in vitro evaluation of benzylsulfanyl benzoxazole derivatives as potential antituberculosis agents. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 44(5), 2286–2293. doi:10.1016/j.ejmech.2008.06.027

4) Serdons, K., Verduyck, T., Vanderghinste, D., Borghgraef, P., Cleynhens, J., Van Leuven, F., ... Verbruggen, A. (2009). 11C-labelled PIB analogues as potential tracer agents for in vivo imaging of amyloid β in Alzheimer's disease. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 44(4), 1415–1426. doi:10.1016/j.ejmech.2008.09.038

5) Johnson, S. M., Connelly, S., Wilson, I. A., & Kelly, J. W. (2008). Biochemical and Structural Evaluation of Highly Selective 2-Arylbenzoxazole-Based Transthyretin Amyloidogenesis Inhibitors. *Journal of Medicinal Chemistry*, 51(2), 260–270. doi:10.1021/jm0708735

6) So, Y.-H., & Heeschen, J. P. (1997). Mechanism of Polyphosphoric Acid and Phosphorus Pentoxide–Methanesulfonic Acid as Synthetic Reagents for Benzoxazole Formation. *The Journal of Organic Chemistry*, 62(11), 3552–3561. doi:10.1021/jo960441u

- 7) Cho, Y.-H., Lee, C.-Y., & Cheon, C.-H. (2013). Cyanide as a powerful catalyst for facile synthesis of benzofused heteroaromatic compounds via aerobic oxidation. *Tetrahedron*, 69(32), 6565–6573. doi:10.1016/j.tet.2013.05.138
- 8) Varma, R. S., Saini, R. K., & Prakash, O. (1997). Hypervalent iodine oxidation of phenolic schiff's bases: Synthesis of 2-arylbenzoxazoles. *Tetrahedron Letters*, 38(15), 2621–2622. doi:10.1016/s0040-4039(97)00444-9
- 9) Zhu, F., Tao, J.-L., & Wang, Z.-X. (2015). Palladium-Catalyzed C–H Arylation of (Benzo)oxazoles or (Benzo)thiazoles with Aryltrimethylammonium Triflates. *Organic Letters*, 17(19), 4926–4929. doi:10.1021/acs.orglett.5b02458
- 10) Muto, K., Yamaguchi, J., & Itami, K. (2011). Nickel-Catalyzed C–H/C–O Coupling of Azoles with Phenol Derivatives. *Journal of the American Chemical Society*, 134(1), 169–172. doi:10.1021/ja210249h
- 11) Xie, H.-Z., Gao, Q., Liang, Y., Wang, H.-S., & Pan, Y.-M. (2014). Palladium-catalyzed synthesis of benzoxazoles by the cleavage reaction of carbon–carbon triple bonds with o-aminophenol. *Green Chemistry*, 16(4), 2132. doi:10.1039/c3gc42499e
- 12) Boissarie, P. J., Hamilton, Z. E., Lang, S., Murphy, J. A., & Suckling, C. J. (2011). A Powerful Palladium-Catalyzed Multicomponent Process for the Preparation of Oxazolines and Benzoxazoles. *Organic Letters*, 13(23), 6256–6259. doi:10.1021/ol202725y
- 13) Miyaura, N., Yamada, K., & Suzuki, A. (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. doi:10.1016/s0040-4039(01)95429-2
- 14) Cox, P. A., Leach, A. G., Campbell, A. D., & Lloyd-Jones, G. C. (2016). Protodeboronation of Heteroaromatic, Vinyl, and Cyclopropyl Boronic Acids: pH–Rate Profiles, Autocatalysis, and Disproportionation. *Journal of the American Chemical Society*, 138(29), 9145–9157. doi:10.1021/jacs.6b03283
- 15) Chen, K., Peterson, R., Math, S. K., LaMunyon, J. B., Testa, C. A., & Cefalo, D. R. (2012). Lithium trihydroxy/triisopropoxy-2-pyridylborate salts

(LTBS): synthesis, isolation, and use in modified Suzuki–Miyaura cross-coupling reactions. *Tetrahedron Letters*, 53(36), 4873–4876. doi:10.1016/j.tetlet.2012.06.145

16) Tong, L., Song, P., Jiang, K., Xu, L., Jin, T., Wang, P., ... Hu, Y. (2019). Discovery of (R)-5-((5-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)-4-(methylamino)pyrimidin-2-yl)amino)-3-(piperidin-3-yloxy)picolinonitrile, a novel CHK1 inhibitor for hematologic malignancies. *European Journal of Medicinal Chemistry*. doi:10.1016/j.ejmech.2019.03.062

17) Yudin, A. K., Holownia, A., Tien, C.-H., Diaz, D. B., & Larson, R. T. (2019). Carboxyboronate: A Versatile C1-Building Block. *Angewandte Chemie International Edition*. doi:10.1002/anie.201907486

18) Ramachandran, P. V., & Mitsunishi, W. (2016). Preparation of potassium fluoroorganotrifluoroborates under non-etching conditions via a Li-K exchange. *Journal of Fluorine Chemistry*, 190, 7–11. doi:10.1016/j.jfluchem.2016.07.023

19) Yao Liu, Ji-Lin Li, Xu-Ge Liu, Jia-Qiang Wu, Zhi-Shu Huang, Qingjiang Li, Honggen Wang (2021) Radical Borylative Cyclization of Isocyanoarenes with N-Heterocyclic Carbene Borane: Synthesis of Borylated Aza-arenes *Organic Letters*, 23, 5, 1891–1897 doi.org/10.1021/acs.orglett.1c00309

20) Ivon, Y. M., Mazurenko, I. V., Kuchkovska, Y. O., Voitenko, Z. V., & Grygorenko, O. O. (2020). Formyl MIDA Boronate: a C1 Building Block Enabling Straightforward Access to α -Functionalized Organoboron Derivatives. *Angewandte Chemie International Edition*. doi:10.1002/anie.202007651