

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 551 916**

51 Int. Cl.:

**C07D 307/80** (2006.01)

**C07F 5/02** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **08.11.2007 E 07844994 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **05.08.2015 EP 2181103**

54 Título: **Sistema para controlar la reactividad de los ácidos borónicos**

30 Prioridad:

**23.07.2007 US 951405 P**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:

**24.11.2015**

73 Titular/es:

**THE BOARD OF TRUSTEES OF THE UNIVERSITY  
OF ILLINOIS (100.0%)  
352 HENRY ADMINISTRATION BUILDING 506  
SOUTH WRIGHT STREET  
URBANA, IL 68101, US**

72 Inventor/es:

**GILLIS, ERIC, P.;  
LEE, SUK, JOONG;  
GRAY, KAITLYN;  
BURKE, MARTIN, D. y  
KNAPP, DAVID, M.**

74 Agente/Representante:

**PONTI SALES, Adelaida**

**ES 2 551 916 T3**

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

## DESCRIPCIÓN

Sistema para controlar la reactividad de los ácidos borónicos.

## 5 ANTECEDENTES

**[0001]** La reacción de Suzuki-Miyaura es un acoplamiento cruzado catalizado con níquel palladiumor entre un ácido borónico o un éster borónico y un organohaluro o un organo-pseudohaluro. (Miyaura, A. Chem. Rev., 1995) Esta transformación de acoplamiento cruzado es un poderoso procedimiento para la formación de enlaces C-C en la  
10 síntesis de moléculas complejas. La reacción es tolerante de grupos funcionales, y se ha vuelto muy general y extendida en su uso para el acoplamiento de compuestos orgánicos.

(Barder, 2005; Billingsley, 2007; Littke, 2000; Nicolaou, 2005)

**[0002]** Los ácidos borónicos son notoriamente sensibles a muchos reactivos comunes. (Hall, 2005; Tyrell, 2003) Por lo tanto, es típico introducir el grupo funcional ácido bórico durante la última etapa de una síntesis de unidades estructurales. Sin embargo, muchos de los procedimientos para hacerlo (hidroboración, atrapando reactivos organometálicos con borato de trimetilo, etc.) son intolerantes a una variedad de grupos funcionales comunes, tales como alcoholes, aldehídos, cetonas, alquinos y olefinas. Esto hace que la síntesis de unidades  
20 estructurales de ácido bórico estructuralmente complejas sea bastante difícil. En contraste, los organoestannanos son notablemente tolerantes para una gran variedad de estados de reacción y se llevan habitualmente a cabo a través de múltiples pasos para parejas de acoplamiento estructuralmente complejas. Como resultado, los organoestannanos han logrado un amplio uso en la síntesis de moléculas complejas (De Souza, MVN, 2006; Pattenden, G., 2002; Hong, B.-C., 2006) a pesar de sus inconvenientes bien conocidos que incluyen toxicidad, alto  
25 peso molecular y subproductos que son difíciles de eliminar. La capacidad de transportar de forma similar ácidos bóricos protegidos a través de secuencias sintéticas de varios pasos podría aumentar sustancialmente su utilidad y ampliar el alcance de su aplicabilidad.

**[0003]** Un área de investigación sobre la reacción de Suzuki-Miyaura es el desarrollo de grupos protectores para el grupo funcional del ácido borónico. Un compuesto que incluye un ácido borónico protegido y otro grupo funcional puede someterse a las transformaciones químicas del otro grupo funcional sin transformar químicamente el boro. La eliminación del grupo protector (desprotección) proporciona entonces el ácido borónico libre, que puede experimentar una reacción de Suzuki-Miyaura para el acoplamiento cruzado del compuesto con un organohaluro o un organo-pseudohaluro.  
35

**[0004]** En un ejemplo de un grupo protector de ácido borónico, cada uno de los dos grupos B-OH se convierte en un grupo borónico éster ( $>B-O-R$ ) o un grupo amida borónico ( $>B-NH-R$ ), donde R es un grupo orgánico. El grupo orgánico puede ser eliminado por hidrólisis para proporcionar el ácido borónico libre. Los datos actuales sugieren que la transmetalación entre los ácidos bórico y el Pd(II) requiere la formación de un completo 'ato' de boro aniónico electrónicamente activado y/o un intermediario de Pd(II)-organoboronato ligado- $\mu_2$  hidroxido. Ambos mecanismos requieren un orbital p de boro libre que es el ácido de Lewis. Los ligandos bidentados que contienen heteroátomos fuertemente donadores de electrones son conocidos por inhibir el acoplamiento cruzado de compuestos de organoboro, presumiblemente por la reducción de la acidez de Lewis del centro de boro  $sp^2$ -hibridado. Aprovechando este efecto, recientemente se ha informado de la existencia de acoplamientos cruzados selectivos con organoboranos de boro-protegido que contienen halógenos. (Deng, 2002; Hohn, 2004; Holmes, 2006; Noguchi, 2007) Los ejemplos de grupos protectores usados en estas reacciones selectivas incluyen ésteres de pinacol (éster borónico) y 1,8-diamino-naftaleno (amida borónico). Sin embargo, los enlaces de heteroátomo-boro en estos compuestos protegidos tienden a ser muy fuertes. Las condiciones relativamente duras requeridas para escindir estos ligandos normalmente son incompatibles con la síntesis de moléculas complejas.  
40  
45  
50

**[0005]** En otro ejemplo de un ácido borónico protegido, el compuesto que contiene boro se convierte en un anión tetracoordinado, tal como  $[R-BF_3^-]$ , donde R representa un grupo orgánico. Los compuestos que contienen estos grupos protectores están presentes como sales con un contraión, tales como  $K^+$  o  $Na^+$ . Se informa de que estos compuestos aniónicos son eficaces para inhibir la reacción de boro durante transformaciones químicas tales como sustitución nucleofílica, cicloadición 1,3-dipolar, intercambio de metal-halógeno, oxidación, epoxidación, dihidroxilación, carbonilación y alquienación (reacciones de Wittig o de Horner Wadsworth-Emmons). (Molander, 2007) El boro en sí mismo no está protegido de la reacción de Suzuki-Miyaura, pero se puede utilizar directamente  
55

en la transformación de acoplamiento. Se ha informado de la existencia de otra clase de aniones de boro tetracoordinado,  $[R-B(OH)_3]$  en el contexto de la purificación de ácidos borónicos para su uso en la reacción de Suzuki-Miyaura. (Cambridge, 2006) Como con el anión trifluoroborato, el anión trihidroxiborato es reactivo en la reacción de Suzuki-Miyaura.

5

**[0006]** Todas estas estrategias de protección típicas para los ácidos bóricos tienen algunas desventajas. Los ésteres borónicos y las amidas borónicas pueden proteger el boro a partir de una amplia variedad de condiciones de reacción, incluyendo las condiciones de reacción de Suzuki-Miyaura. Sin embargo, las duras condiciones requeridas para la desprotección de ésteres borónicos y amidas borónicas pueden causar reacciones secundarias no deseadas con otros grupos funcionales. Los aniones de trifluoroborato también son no reactivos en una gran cantidad de estados de reacción. Sin embargo, esta estrategia de protección no está permitida para las reacciones de Suzuki-Miyaura selectivas, ya que tanto los átomos de boro protegidos como los no protegidos se eliminarán en la transformación de acoplamiento.

10

**[0007]** Sería deseable proteger los grupos de ácido borónico en una gran variedad de reacciones de síntesis, incluyendo la reacción de Suzuki-Miyaura. Idealmente, ácidos borónicos protegidos se someterían a la desprotección en condiciones suaves con altos rendimientos. Dicho sistema para el control de la reactividad de los ácidos borónicos podría ampliar en gran medida la versatilidad de la reacción de Suzuki-Miyaura o de otras reacciones de ácidos borónicos.

20

**[0008]** Gillis, E.P. y Burke, M.D.; La Revista de la Sociedad Americana de Química, 2007, 129, 21, 6716-6717 describe los procedimientos para hacer pequeñas moléculas a través del acoplamiento iterativo de Suzuki-Miyaura de unidades estructurales de ácido haloborónico bifuncionales que incorporan el ligando trivalente ácido N-metiliminodiacético.

25

#### RESUMEN

**[0009]** En una forma, la invención proporciona un procedimiento para realizar una reacción química que comprende:

30

poner en contacto un ácido organoborónico protegido y un organohaluro con un catalizador de paladio en presencia de una base acuosa, el ácido organoborónico protegido que incluye un boro que tiene una hibridación  $sp^3$ , un grupo protector constitucionalmente rígido unido al boro y un grupo orgánico unido al boro a través un enlace boro-carbono, para proporcionar un producto de acoplamiento cruzado, en donde el ácido organoborónico protegido está representado por la fórmula (II):

35



en la que:  $R^1$  representa el grupo orgánico, y comprende al menos un grupo seleccionado del grupo que consiste en un grupo alquilo, un grupo heteroalquilo, un grupo alquenoilo, un grupo heteroalquenoilo, un grupo alquinilo, un grupo heteroalquinilo, un grupo arilo y un grupo heteroarilo,

40

T representa un grupo protector constitucionalmente rígido trivalente; y

B representa el boro que tiene hibridación  $sp^3$ .

**[0010]** Las siguientes definiciones se incluyen para proporcionar una comprensión clara y consistente de la Divulgación y las reivindicaciones.

45

**[0011]** El término "ácido organoborónico" significa un compuesto representado por la fórmula (I):

50



donde  $R^1$  es un grupo orgánico que está unido al boro a través de un enlace de boro-carbono.

**[0012]** El término "grupo" se refiere a una colección de átomos ligados o un solo átomo dentro de una entidad molecular, donde una entidad molecular es cualquier átomo, molécula, ion, par iónico, radical, ion radical, complejo, conformero, etc., constitucionalmente o isotópicamente distinto, identificable como una entidad distinguible separada. La descripción de un grupo como "formado por" una transformación química particular, no implica que

55

esta transformación química esté implicada en la fabricación de la entidad molecular que incluye el grupo.

**[0013]** El término "grupo orgánico" significa un grupo que contiene al menos un átomo de carbono.

5 **[0014]** El término "ácido organoborónico protegido" significa una sustancia química transformada de un ácido organoborónico, en la que el boro tiene una reactividad química más baja que la del ácido organoborónico original.

**[0015]** El término "sustancia química transformada" de una sustancia significa un producto de una transformación química de la sustancia, donde el producto tiene una estructura química diferente de la de la  
10 sustancia.

**[0016]** El término "transformación química" significa la conversión de una sustancia en un producto, independientemente de los reactivos o mecanismos implicados.

15 **[0017]** El término "hibridación sp<sup>3</sup>" significa que un átomo está unido y/o coordinado en una configuración que tiene un carácter tetraédrico de al menos el 50%. Para átomos de boro tetracoordinado, el carácter tetraédrico del átomo de boro se calcula por el procedimiento de Hopfl, H., J. Organomet. Chem. 581, 129-149, 1999. En este procedimiento, el carácter tetraédrico se define como:

$$\text{THC}_{\text{DA}} [\%] = 100 \times [ 1 - ( \sum_{n=1-6} |109.5 - \theta_n|^\circ / 90^\circ ) ]$$

20

donde  $\theta_n$  es uno de los seis ángulos de enlace del átomo de boro.

**[0018]** El término "grupo protector" significa un grupo orgánico unido a al menos un átomo, donde el átomo  
25 tiene una actividad química más baja que cuando no está unido al grupo protector. Para compuestos que contienen boro, el término excluye a los grupos no orgánicos utilizados para bajar la actividad química del boro, como los ligandos F<sup>-</sup> y OH<sup>-</sup> del -BF<sub>3</sub> y -B(OH)<sub>3</sub>.

**[0019]** El término "grupo protector constitucionalmente rígido" significa un grupo protector orgánico que,  
30 cuando está unido a un átomo de boro, se determina que es constitucionalmente rígido mediante la "prueba de rigidez constitucional".

**[0020]** El término "grupo alquilo" significa un grupo formado mediante la eliminación de un hidrógeno de un  
35 carbono de un alcano, donde un alcano es un compuesto acíclico o cíclico formado enteramente por átomos de hidrógeno y átomos de carbono saturados. Un grupo alquilo puede incluir uno o más grupos sustituyentes.

**[0021]** El término "grupo heteroalquilo" significa un grupo formado mediante la eliminación de un hidrógeno  
40 de un carbono de un heteroalcano, donde un heteroalcano es un compuesto acíclico o cíclico formado enteramente por átomos de hidrógeno, átomos de carbono saturados y uno o más heteroátomos. Un grupo heteroalquilo puede incluir uno o más grupos sustituyentes.

**[0022]** El término "grupo alquenilo" significa un grupo formado mediante la eliminación de un hidrógeno de un  
45 carbono de un alqueno, donde un alqueno es un compuesto acíclico o cíclico formado enteramente por átomos de hidrógeno y átomos de carbono, y que incluye al menos un doble enlace carbono-carbono. Un grupo alquenilo puede incluir uno o más grupos sustituyentes.

**[0023]** El término "grupo heteroalquenilo" significa un grupo formado mediante la eliminación de un hidrógeno  
50 de un carbono de un heteroalqueno, donde un heteroalqueno es un compuesto acíclico o cíclico formado enteramente por átomos de hidrógeno, átomos de carbono y uno o más heteroátomos, y que incluye al menos un doble enlace carbono-carbono. Un grupo heteroalquenilo puede incluir uno o más grupos sustituyentes.

**[0024]** El término "grupo alquinilo" significa un grupo formado mediante la eliminación de un hidrógeno de un  
carbono de un alquino, donde un alquino es un compuesto acíclico o cíclico formado enteramente por átomos de hidrógeno y átomos de carbono, y que incluye al menos un enlace carbono-carbono triple. Un grupo alquinilo puede

incluir uno o más grupos sustituyentes.

**[0025]** El término "grupo heteroalquinilo" significa un grupo formado mediante la eliminación de un hidrógeno de un carbono de un heteroalquino, donde un heteroalquino es un compuesto acíclico o cíclico formado enteramente por átomos de hidrógeno, átomos de carbono y uno o más heteroátomos, y que incluye al menos un enlace carbono-carbono triple. Un grupo heteroalquinilo puede incluir uno o más grupos sustituyentes.

**[0026]** El término "grupo arilo" significa un grupo formado mediante la eliminación de un hidrógeno de un átomo de carbono del anillo de un hidrocarburo aromático. Un grupo arilo puede ser monocíclico o policíclico y puede incluir uno o más grupos sustituyentes.

**[0027]** El término "grupo heteroarilo" significa un grupo formado mediante la sustitución de uno o más grupos metino (-C =) y/o vinileno (-CH = CH-) en un grupo arilo con un heteroátomo trivalente o divalente, respectivamente. Un grupo heteroarilo puede ser monocíclico o policíclico y puede incluir uno o más grupos sustituyentes.

**[0028]** El término "grupo sustituyente" significa un grupo que reemplaza uno o más átomos de hidrógeno en una entidad molecular.

**[0029]** El término "grupo halógeno" significa -F, -Cl, -Br o -I.

**[0030]** El término "organohaluro" significa un compuesto orgánico que incluye al menos un grupo halógeno.

**[0031]** El término "ácido haloorganoborónico" significa un ácido organoborónico en el que el grupo orgánico unido al boro a través de un enlace de boro-carbono incluye un grupo halógeno o un grupo pseudohalógeno.

**[0032]** El término "grupo pseudohalógeno" significa un grupo que tiene una reactividad química similar a la de un grupo halógeno. Los ejemplos de grupos pseudohalógenos incluyen triflato (-OS(=O)<sub>2</sub>-CF<sub>3</sub>), metanosulfonato (-OS(=O)<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>), cianato (-C≡N), azida (N<sub>3</sub>), tiocianato (-N=C=S), tioéter (-SR), anhídrido (-C(=O)-OC(=O)-R) y seleniuro de fenilo (-SeC<sub>6</sub>H<sub>5</sub>).

**[0033]** El término "organo-pseudohaluro" significa un compuesto orgánico que incluye al menos un grupo pseudohalógeno.

#### BREVE DESCRIPCIÓN DE LOS DIBUJOS

**[0034]** La invención se puede entender mejor con referencia a los siguientes dibujos y descripciones. Los dibujos no están necesariamente a escala, más bien se pone el énfasis en ilustrar los principios de la invención.

La figura 1 representa un procedimiento de formación de un ácido organoborónico protegido.

La figura 2A representa un procedimiento de realizar una reacción química.

La figura 2B representa un procedimiento de realizar una reacción química.

La figura 3 representa una estructura cristalina de rayos X de un ejemplo de un ácido organoborónico protegido.

La figura 4 representa estructuras químicas, esquemas de reacción y proporciones de productos para un ejemplo de una reacción de ácidos organoborónicos protegidos y no protegidos en una transformación de Suzuki-Miyaura.

La figura 5 representa las estructuras químicas, esquemas de reacción y rendimientos de reacción para ejemplos de la preparación de ácidos haloorganoborónicos protegidos.

La figura 6 representa estructuras químicas, esquemas de reacción y rendimientos de reacción para (a) la reacción de ejemplos de ácidos organoborónicos protegidos que tienen grupos de halógeno con ácidos borónicos no protegidos y (b) la desprotección de los compuestos biarilo acoplados.

La figura 7A representa una variedad de transformaciones químicas del grupo orgánico de los ácidos

organoborónicos protegidos.

La figura 7B representa las estructuras químicas, esquemas de reacción y rendimientos de reacción para el tratamiento de un ácido borónico libre, y de una variedad de sus análogos protegidos, con "reactivos de Jones".

5

La figura 8 representa un ejemplo de una reacción de un ácido organoborónico protegido en la transformación de Suzuki-Miyaura bajo condiciones básicas acuosas. La figura 9 representa un esquema de ejemplo para la fragmentación retrosintética de ratanhina.

10 La figura 10 representa las etapas sintéticas en un ejemplo de una síntesis total de ratanhina. La figura 11 representa un esquema de un ejemplo de la síntesis de polienos.

La figura 12 representa un ejemplo de una reacción de ácidos organoborónicos alquenilo protegidos y no protegidos en una transformación de Suzuki-Miyaura.

15

La figura 13 representa un ejemplo de la formación de un ácido haloorganoborónico protegido. La figura 14 representa un ejemplo de la formación de un ácido haloorganoborónico protegido. La figura 15 representa un ejemplo de una síntesis de polieno iterativo utilizando ácidos haloorganoborónicos protegidos. La figura 16 representa un ejemplo de la formación de un ácido haloorganoborónico protegido.

20

La figura 17 representa una variedad de transformaciones químicas del grupo orgánico de un ejemplo de un ácido haloorganoborónico protegido. La figura 18 representa un ejemplo de la síntesis de polieno usando un ácido haloorganoborónico protegido.

25 La figura 19 representa estructuras químicas, esquemas de reacción y rendimientos de reacción para las etapas sintéticas en un ejemplo de la síntesis total de todo-trans-retinal. La figura 20 representa las estructuras y esquemas de reacción para la síntesis de la mitad del esqueleto de AmB.

La figura 21 representa las estructuras y esquemas de reacción para la síntesis de ácido  $\beta$ -parinámico. La figura 22

30 representa las estructuras químicas, esquemas de reacción y rendimientos de reacción para el acoplamiento cruzado in situ de los ácidos organoborónicos protegidos con un haluro de arilo.

La figura 23 representa las estructuras y esquemas de reacción para la preparación de ácidos organoborónicos protegidos sin la formación del ácido borónico libre correspondiente. La figura 24 representa las estructuras y esquemas de reacción para una reacción de acoplamiento cruzado de tres componentes separados, llevados a cabo en una sola mezcla de reacción. Las figuras 25A-B representan ejemplos de unidades estructurales de ácido haloorganoborónico protegidas. La figura 26 representa un ejemplo de unidades estructurales de bis-boronato.

35

Las figuras 27A-B representan ejemplos de unidades estructurales de ácido organoborónico protegidas en las que el grupo orgánico incluye un grupo funcional. La figura 28 representa un ejemplo de unidades estructurales de ácido organoborónico protegidas.

40

## DESCRIPCIÓN DETALLADA

45 **[0035]** La presente invención hace uso del descubrimiento de que los ácidos organoborónicos pueden ser protegidos de una gran variedad de reacciones químicas mediante transformación en un ácido organoborónico protegido que incluye un boro que tiene una hibridación  $sp^3$  y un grupo protector constitucionalmente rígido unido al boro. Un ácido organoborónico protegido que incluye un boro con hibridación  $sp^3$  y un grupo protector constitucionalmente rígido unido al boro puede ser protegido del acoplamiento cruzado con un organohaluro o un organo-pseudohaluro a través de la transformación de Suzuki-Miyaura. Por otra parte, el ácido organoborónico protegido se puede desproteger en condiciones de reacción suaves, con altos rendimientos, para proporcionar el ácido organoborónico libre.

50

**[0036]** Un ácido organoborónico protegido incluye un boro que tiene hibridación  $sp^3$ , un grupo protector constitucionalmente rígido unido al boro y un grupo orgánico. El grupo orgánico está unido al boro a través de un enlace boro-carbono (B-C). El grupo protector puede ser un grupo trivalente. Preferiblemente, el grupo orgánico puede sufrir una transformación química sin transformar químicamente el boro.

55

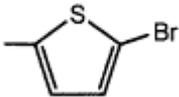
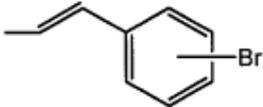
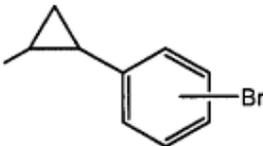
**[0037]** La figura 1 representa un procedimiento de formación de un ácido organoborónico protegido, donde el ácido organoborónico **100**, que tiene una hibridación  $sp^2$ , sufre una transformación de protección para formar el ácido organoborónico protegido **120**, que tiene una hibridación  $sp^3$ . Como se muestra en la figura 1, el ácido organoborónico protegido **120** puede sufrir una transformación de desprotección para formar ácido organoborónico **100**, que incluye un grupo de ácido borónico libre. En contraste con un ácido organoborónico protegido que incluye un boro con hibridación  $sp^3$  y un grupo protector constitucionalmente rígido unido al boro, los ácidos organoborónicos protegidos convencionales incluyen ya sea un boro con hibridación  $sp^2$ , un boro presente en un compuesto aniónico o un boro unido a un grupo protector que no es constitucionalmente rígido.

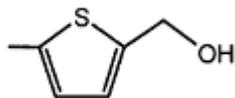
10

**[0038]** En un ejemplo, un ácido organoborónico protegido puede ser representado por la fórmula (II):  $R^1-BT(II)$ , donde  $R^1$  representa un grupo orgánico unido al boro través de un enlace B-C, B representa un boro con hibridación  $sp^3$  y T representa un grupo protector constitucionalmente rígido. El grupo  $R^1$  puede ser un grupo alquilo, un grupo heteroalquilo, un grupo alqueno, un grupo heteroalqueno, un grupo alquino, un grupo heteroalquino, un grupo arilo, un grupo heteroarilo, o una combinación de al menos dos de estos grupos. Además,  $R^1$  puede incluir uno o más grupos sustituyentes, que puede incluir un heteroátomo unido a un carbono de los grupos alquilo, heteroalquilo, alqueno, heteroalqueno, alquino, heteroalquino, arilo, y/o heteroarilo.

**[0039]** El grupo  $R^1$  puede incluir uno o más grupos funcionales. Preferiblemente,  $R^1$  incluye uno o más otros grupos funcionales que pueden sufrir una transformación química sin transformar químicamente el boro. Entre los ejemplos de grupos funcionales que pueden estar presentes como parte de  $R^1$  se incluyen el halógeno o pseudohalógeno (-X), el alcohol (-OH), el aldehído (-CH=O), la cetona (>C(=O)), el ácido carboxílico (-C(=O)OH), el tiol (-SH), la sulfona, el sulfóxido, la amina, la fosfina, el fosfito, el fosfato y combinaciones de éstos. Por otra parte, los ejemplos de grupos funcionales que pueden estar presentes como parte de  $R^1$  incluyen grupos que contienen metales, tales como grupos que contienen metales tales como el estaño (Sn), el zinc (Zn), el silicio (Si), el boro y combinaciones de éstos. Los ejemplos de grupos orgánicos que incluyen grupos funcionales y que pueden estar presentes en un ácido organoborónico protegido se enumeran en la Tabla 1:

30 Tabla 1 Los grupos orgánicos que contienen otros grupos funcionales en ácidos organoborónicos protegidos seleccionados

|   |  |
|---|--|
| <i>R<sup>1</sup> es un grupo alquilo,</i>   |  |
| -(CH <sub>2</sub> ) <sub>6</sub> -OH  |  |
| <i>R<sup>1</sup> es un grupo alqueno *</i>  |  |
| -CH=CH(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -OH   | -CH=CH-CH=CH-Cl  |
| -CH=CH-Br   | -CH=CH-CH=C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> -Cl   |
| -CH=C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> -Br  | -CH=CH-C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> -CH-Cl   |
| -C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> =CH-Br  | -(CH=CH) <sub>3</sub> -Cl  |
| -C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> =C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> -Br                                 | -C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> =CH-(CH=CH) <sub>2</sub> -Cl -C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> =C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> -Cl |
| -C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> =CH-CH=CH-C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> -CH-Cl                     |  |
| <i>R<sup>1</sup> es un grupo arilo</i>  |  |
| -C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -F   | -C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -CH(=O)   |
| -C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -Cl  | -C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -C(=O)OH  |
| -C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -Br  |  |
| <i>R<sup>1</sup> es un grupo heteroarilo</i>  |  |
| <i>R<sup>1</sup> es un grupo alqueno *</i>  |  |
|                      |  |
| <i>R<sup>1</sup> es una combinación de un grupo alquilo o alqueno, con un grupo arilo o heteroarilo</i> |  |
| -C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -CH <sub>2</sub> -OH   |  |
| -C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -CH=CH-I*  |  |
| -C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -CH <sub>2</sub> -I  |  |
|                    |  |
|                    |  |



\* Puede ser isómero cis- o trans- (o E- o Z-).

Los ejemplos adicionales de grupos orgánicos que incluyen grupos funcionales que pueden estar presentes en un ácido organoborónico protegido se ilustran o describen a lo largo de la presente solicitud.

- 5 **[0040]** Entre los ejemplos de grupos funcionales que pueden estar presentes como parte de R<sup>1</sup> se incluyen alcoholes protegidos, tales como alcoholes protegidos como éteres de sililo, por ejemplo éter de trimetilsililo (TMS), éter de t-butildifenilsililo (TBDPS), éter de t-butildimetilsililo (TBDMS), éter de triisopropilsililo (TIPS), alcoholes protegidos como éteres de alquilo, por ejemplo éter de metoximetilo (MOM), éter de metoxietoximetilo (MEM), éter de p-metoxibencilo (PMB), éter de tetrahidropirano (THP), éter de metiltiometilo, alcoholes protegidos como grupos
- 10 carbonilo, tales como acetato o pivaloylato. Entre los ejemplos de grupos funcionales que pueden estar presentes como parte de R<sup>1</sup> se incluyen ácidos carboxílicos protegidos, tales como ácidos carboxílicos protegidos como ésteres, por ejemplo éster metílico, éster t-butílico, éster bencilico y éster de sililo. Entre los ejemplos de grupos funcionales que pueden estar presentes como parte de R<sup>1</sup> se incluyen aminas protegidas, tales como aminas protegidas como carbamatos, por ejemplo N-(trimetilsililo)etoxicarbamato (Teoc), carbamato de 9-fluorenilmetilo
- 15 (Fmoc), bencilcarbamato (CBZ), t-butoxicarbamato (t-BOC) y aminas protegidas como bencilaminas.

**[0041]** En otro ejemplo, un ácido organoborónico protegido puede ser representado por la fórmula (II), donde el grupo R<sup>1</sup> está representado por la fórmula (III):



donde Y representa un grupo halógeno o un grupo pseudohalógeno; R<sup>2</sup> representa un grupo arilo o un grupo heteroarilo; R<sup>3</sup> representa un grupo alquilo, un grupo heteroalquilo, un grupo alqueno, un grupo heteroalqueno, un grupo alquino, un grupo heteroalquino, un grupo arilo, un grupo heteroarilo o una combinación de al menos dos de

25 estos grupos; y m es 0 o 1. R<sup>2</sup> puede ser, por ejemplo, un grupo heteroarilo. Además, R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> independientemente pueden incluir uno o más grupos sustituyentes, que puede incluir un heteroátomo unido a un carbono del grupo R<sup>2</sup> o R<sup>3</sup>. Los grupos R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> independientemente también pueden incluir uno o más grupos funcionales, como se describió anteriormente para R<sup>1</sup>.

30 **[0042]** En este ejemplo, el ácido organoborónico protegido es un ácido haloorganoborónico protegido. El grupo Y puede someterse a un acoplamiento cruzado de Suzuki-Miyaura con un compuesto que incluye un ácido borónico libre, sin reacción del boro del ácido organoborónico protegido. La desprotección del boro proporciona el ácido borónico libre, que entonces puede someterse a un acoplamiento cruzado de Suzuki-Miyaura con un compuesto que incluye un grupo halógeno o un grupo pseudohalógeno. Estos ácidos haloorganoborónicos

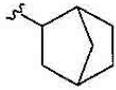
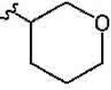
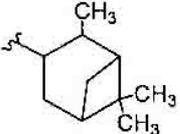
35 protegidos pueden utilizarse así como unidades estructurales bifuncionales para la síntesis iterativa a través de transformaciones de Suzuki-Miyaura selectivas.

**[0043]** En un ejemplo, un ácido organoborónico protegido puede incluir un boro con hibridación sp<sup>3</sup>, un grupo protector constitucionalmente rígido unido al boro y un grupo orgánico unido al boro a través de un enlace de boro-carbono (B-C), donde el grupo orgánico no es ninguno de los grupos que figuran en la Tabla 2, a continuación. El grupo protector puede ser un grupo trivalente.

40

Tabla 2-Grupos orgánicos en ácidos organoborónicos protegidos seleccionados

|               |  |   |
|---------------|--|---|
| ciclopentilo; |  | -C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> ;                                    |
|               |  | -C(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> |

|   |   |   |
|---|---|---|
| norbornilo;                             |  | -C <sub>6</sub> H <sub>5</sub><br>-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -CH <sub>3</sub><br>-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -OCH <sub>3</sub> |
| tetrahidropiraniolo;                    |  | -C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -CHO<br>-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -F  |
| 2,4,4-trimetilbicyclo[3.1.1]heptaniolo; |  | -C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -Cl<br>-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -Br<br>-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -CF <sub>3</sub>           |
|   |   | -C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -NO <sub>2</sub>   |

**[0044]** En otro ejemplo, un ácido organoborónico protegido puede incluir un boro con hibridación sp<sup>3</sup>, un grupo protector constitucionalmente rígido unido al boro y un grupo orgánico unido al boro a través de un enlace boro-carbono (B-C), donde el grupo orgánico no es ninguno de los grupos que figuran en la Tabla 2 o en la Tabla 3, a 5 continuación. El grupo protector puede ser un grupo trivalente.

Tabla 3-Grupos orgánicos en ácidos organoborónicos protegidos seleccionados

|  |  |
|--|--|
| -C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -CH <sub>3</sub>             | -4-bromotiofenilo                              |
| -4-toliltiofenilo  | -ciclopropil-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -Br |
| -ciclopropil-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -CH <sub>3</sub> | -CH=CH-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -Br       |
| -CH=CH-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -CH <sub>3</sub>       | -5-bromo-2-benzofuranilo                       |
| -2-metoximetoxi-4-metoxi   | -5-(1-propenil)-2-benzofuranilo                |
| 5-(5-(1-propenil)-2-benzofuranilo)fenilo   | -2-metoximetoxi-4-metoxi-5-bromofenilo         |

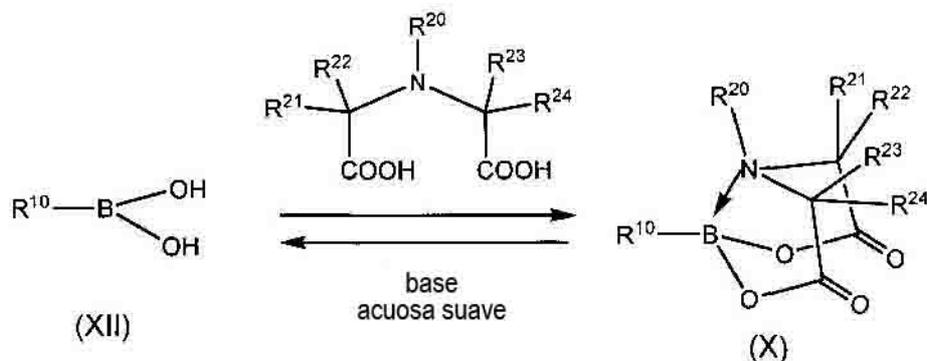
10 **[0045]** En este ejemplo, el ácido organoborónico protegido puede ser representado por la fórmula (IV):



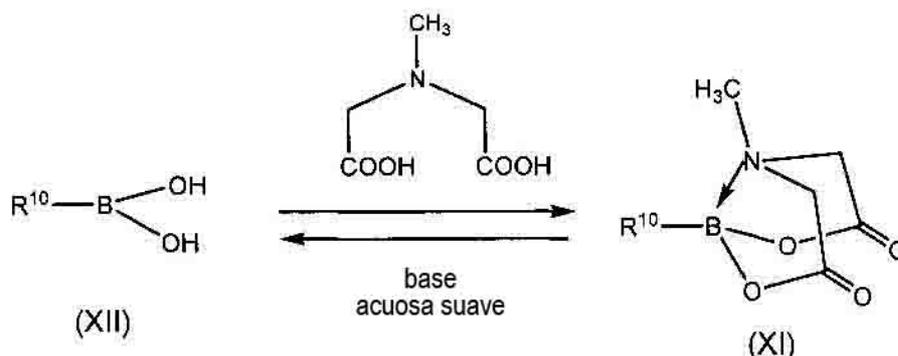
15 donde R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> juntos representan el grupo orgánico, m es 0 o 1, T representa un grupo protector constitucionalmente rígido, y B representa el boro con hibridación sp<sup>3</sup>. Los grupos R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> independientemente pueden ser un grupo alquilo, un grupo heteroalquilo, un grupo alqueno, un grupo heteroalqueno, un grupo alquino, un grupo heteroalquino, un grupo arilo, un grupo heteroarilo, o una combinación de al menos dos de estos grupos. Preferiblemente, en este ejemplo, R<sup>4</sup> no es un grupo arilo que incluye un grupo sustituyente halógeno o un grupo sustituyente pseudohalógeno. Por ejemplo, R<sup>4</sup> puede ser un grupo alquilo, un grupo heteroalquilo, un grupo alqueno, un grupo heteroalqueno, un grupo alquino, un grupo heteroalquino o un grupo heteroarilo, y puede incluir un grupo sustituyente halógeno o un grupo sustituyente pseudohalógeno. Por ejemplo, R<sup>4</sup> puede ser un grupo que no contiene un halógeno o un grupo pseudohalógeno, y puede ser además un grupo arilo.

25 **[0046]** En las fórmulas (II) y (IV), el grupo T representa un grupo protector constitucionalmente rígido unido al boro. La rigidez constitucional de un grupo protector orgánico unido a un átomo de boro se determina mediante la siguiente "prueba de la rigidez constitucional". Una muestra de 10 miligramos (mg) de un compuesto que incluye un átomo de boro y un grupo protector orgánico unido al boro se disuelve en seco d<sub>6</sub>-DMSO y se transfiere a un tubo de RMN. Después se analiza la muestra mediante 1H-RMN a temperaturas que oscilan entre 23 °C a 150 °C. A cada temperatura, la muestra se optimiza, y se obtiene un espectro de 1H-NMR. Si el grupo protector no es 30 constitucionalmente rígido, entonces la separación de los picos para un conjunto de protones diastereotópicos en el espectro de 1H-NMR obtenido a 23 °C se coalescerán en un único pico en el espectro de 1H-NMR obtenido a 100 °C. Si el grupo protector es constitucionalmente rígido, entonces la separación de los picos para un conjunto de protones diastereotópicos en el espectro de RMN 1H obtenido a 23 °C mantendrá la separación y no coalescerá en un único pico en el espectro de RMN-1H obtenido a 90 °C. Un ejemplo de esta prueba se proporciona, a 35 continuación, en la Divulgación de soporte 7.





En un ejemplo específico, los ácidos organoborónicos protegidos de acuerdo con la fórmula (XI) se pueden preparar por reacción del ácido N-metiliminodiacético (MIDA) con el correspondiente ácido borónico sin protección (XII), como se ilustra en el siguiente esquema de reacción:



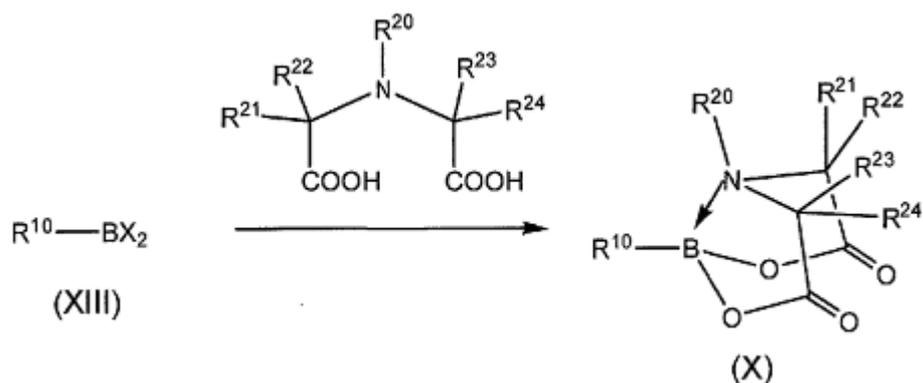
En cada caso, el ácido organoborónico protegido se puede desproteger mediante contacto con una base acuosa suave, para proporcionar el ácido borónico libre (XII).

**[0049]** Los ácidos organoborónicos protegidos de acuerdo con la fórmula (X) también se pueden preparar sin necesidad de utilizar un ácido borónico aislado como reactivo. El ácido bórico se puede formar in situ, justo antes de su conversión para un ácido organoborónico protegido. Los ácidos organoborónicos protegidos también se pueden formar sin tener que formar el ácido borónico libre. La Figura 23 muestra las estructuras y esquemas de reacción para la preparación de ácidos organoborónicos protegidos sin la formación del ácido borónico libre correspondiente. Los detalles experimentales se proporcionan en el Ejemplo 12.

**[0050]** En un ejemplo, el ácido borónico se puede producir in situ, tal como por hidrólisis de un éster de boronato (es decir,  $R^{10}\text{-B(OR')}(OR'')$ ,  $R'$  y  $R''$  son grupos orgánicos). El éster de boronato se puede formar, por ejemplo, mediante la adición de  $\text{HB(OR')}(OR'')$  a través del enlace múltiple C-C de un alqueno o un alquino. (Brown, 1972) El éster de boronato también se puede formar, por ejemplo, por borilización de Miyaura (Miyaura, 1997; Miyaura, JOC, 1995); por reacción de un organohaluro con un reactivo de organolitio, seguido de una reacción con triéster de boronato (es decir,  $\text{B(OR)}_3$ ); o por reacción de un triéster de boronato con un reactivo organometálico (es decir,  $R\text{-Li}$ ,  $R\text{-Mg}$ ,  $R\text{-Zn}$ ; Brown, 1983). En otro ejemplo, el ácido borónico se puede producir in situ, tal como por tratamiento de un borano tri-sustituido (es decir,  $R^{10}\text{-BR'R''}$ ) con acetaldehído ( $R'$  y  $R''$  son grupos orgánicos). El borano tri-sustituido se puede formar, por ejemplo, por hidroborelación de un alqueno o un alquino con  $\text{HBR'R''}$ , para añadir el  $\text{HBR'R''}$  a través del enlace múltiple C-C.

**[0051]** En otro ejemplo, un haluro de borónico (XIII) se puede hacer reaccionar con un diácido o su sal correspondiente para proporcionar un ácido organoborónico protegido (X), como se ilustra en el siguiente esquema

de reacción:



- 5 El haluro de borónico se puede formar por hidroborilización de un alqueno o un alquino con  $\text{HBX}_2$  (Brown, 1984; Brown, 1982) o con  $\text{BX}_3$  (Soundararajan, 1990). El haluro de borónico también se puede formar por tratamiento de un silano tal como  $\text{R}^{10}\text{-SiR}_3$  con  $\text{BBr}_3$ . (Qin, 2002; Qin, 2004)

**[0052]** Los ácidos organoborónicos protegidos incluyendo un grupo protector de éster de boronato MIDA se purifican fácilmente por cromatografía en columna. Esto es inusual para los ácidos borónicos, que son típicamente inestables para técnicas cromatográficas. Estos compuestos también pueden ser altamente cristalinos, lo que facilita la purificación, utilización y almacenamiento. Estos compuestos son extremadamente estables al almacenamiento a largo plazo, incluido el almacenamiento en el banco en el aire. Esto también es inusual, ya que muchos ácidos borónicos son inestables al almacenamiento a largo plazo.

15 **[0053]** Los ácidos organoborónicos protegidos incluyen un boro con hibridación  $\text{sp}^3$ , un grupo protector constitucionalmente rígido unido al boro y un grupo orgánico que pueden ser útiles como unidades estructurales sintéticas. Los ejemplos de unidades estructurales incluyen ácidos haloorganoborónicos protegidos, tales como los que se señalan en la figura 25. Los ejemplos de unidades estructurales incluyen bisboronatos que tienen un primer átomo de boro que tiene una hibridación  $\text{sp}^3$  y un grupo protector constitucionalmente rígido unido al primer átomo de boro, y un segundo átomo de boro que puede estar presente como un ácido bórico o como un tipo diferente de boro protegido. Entre los ejemplos de bis-boronatos se incluyen los enumerados en la Figura 26, y los derivados de estos bis-boronatos en los que el segundo átomo de boro está presente como un ácido bórico, un éster borónico (incluyendo un éster de pinacol),  $-\text{BF}_3$  o  $-\text{B}(\text{OH})_3$ . Los ejemplos de unidades estructurales incluyen ácidos organoborónicos protegidos en los que el grupo orgánico incluye un grupo funcional, tales como los enumerados en la figura 27. Diversos ejemplos de unidades estructurales se enumeran en la figura 28. El grupo protector en cada una de estas unidades estructurales se representa como el éster de boronato MIDA. Las unidades estructurales de ácido organoborónico protegidas también pueden incluir compuestos que tienen uno o más grupos sustituyente en el grupo protector, y/o que tienen un grupo diferente unido al nitrógeno del grupo protector. Por ejemplo, los grupos protectores en estas unidades estructurales pueden ser un grupo protector como se ha descrito para la fórmula (X).

35 **[0054]** Los ácidos organoborónicos protegidos incluyendo un grupo protector del éster de boronato MIDA tienen una serie de propiedades ventajosas. El grupo MIDA es típicamente eficaz en la disminución de la reactividad del ácido borónico a la que se esterifica. Una posible explicación para esta disminución de la reactividad es que un orbital p del boro ácido de Lewis vacante no se encuentra disponible para reaccionar con otras sustancias. Por ejemplo, el boro protegido ya no tiene un orbital p ácido de Lewis vacante para formar complejos con el catalizador de paladio implicado en la transformación de Suzuki-Miyaura. Por lo tanto, esta estrategia de protección debe disminuir la reactividad de cualquier ácido borónico, incluyendo su reactividad hacia la transformación de Suzuki-Miyaura. Además, el grupo éster de boronato MIDA parece ser estable en una gran variedad de estados de reacción, además del acoplamiento cruzado. Esta estabilidad puede facilitar su utilización en la síntesis de unidades estructurales complejas que contienen grupos funcionales de ácido borónico.

40 **[0055]** Aunque estos ésteres de boronato  $\text{sp}^3$ -hibridado que tienen un grupo protector constitucionalmente rígido unido al boro están protegidos del acoplamiento de Suzuki-Miyaura anhidrico incluso a  $80^\circ\text{C}$  durante 28

horas, la desprotección se puede lograr fácilmente a 23 °C utilizando condiciones básicas acuosas extremadamente suaves. Un ejemplo de condiciones de desprotección es el tratamiento con hidróxido de sodio acuoso (NaOH) 1 molar (M) en tetrahidrofurano (THF) durante 10 minutos. Otro ejemplo de condiciones de desprotección es el tratamiento con bicarbonato de sodio acuoso saturado (NaHCO<sub>3</sub>) en metanol (MeOH) durante 6 horas. Estas condiciones suaves están en contraste con los grupos protectores típicos a base de ésteres de boronato, que pueden requerir condiciones de escisión duras.

**[0056]** La Figura 2A representa un procedimiento **200** de realización de una reacción química, incluyendo el contacto de **220** con un ácido organoborónico protegido **204** con un reactivo, en el que el grupo orgánico se transforma químicamente, y el boro no se transforma químicamente. El ácido organoborónico protegido **206** es un producto químico transformado del ácido organoborónico protegido **204** en el que RA se ha transformado en RB, pero el boro no ha sido transformado químicamente. El procedimiento incluye opcionalmente la formación del ácido organoborónico protegido **204** por reacción de **210** un ácido borónico **202** con un reactivo protector. El ácido organoborónico protegido **204** también se puede formar sin la formación y/o aislamiento del ácido borónico **202**. El procedimiento incluye opcionalmente la desprotección de **230** el ácido organoborónico protegido **206** para formar ácido bórico **208**.

**[0057]** La Figura 2B representa un procedimiento **250** de realización de una reacción química, que incluye hacer reaccionar **260** el ácido organoborónico protegido **204** con un organohaluro **252**, para proporcionar el producto de acoplamiento cruzado **254**. La reacción **260** puede incluir el contacto del ácido organoborónico protegido **204** y el organohaluro **252** con un catalizador de paladio en presencia de una base acuosa. El grupo protector puede escindirse in situ, proporcionando el ácido borónico libre (es decir, **202** en la Figura 2A), que puede entonces sufrir acoplamiento cruzado con el organohaluro **252**. Por lo tanto, además de servir como unidades estructurales protegidas durante la síntesis compleja, los ácidos organoborónicos protegidos pueden ser útiles como derivados estables y puros de ácidos borónicos.

**[0058]** El ácido organoborónico protegido **204** incluye un boro con hibridación sp<sup>3</sup>, un grupo protector constitucionalmente rígido y un grupo orgánico R<sup>1</sup> unido al boro través de un enlace B-C. El ácido organoborónico protegido **204** puede ser cualquiera de los ácidos organoborónicos protegidos descritos anteriormente. Preferiblemente, el ácido organoborónico protegido **204** incluye un grupo protector trivalente unido al boro.

**[0059]** El ácido organoborónico protegido **204** puede ser, por ejemplo, representado por la fórmula (II), según se describió anteriormente. Por ejemplo, el ácido organoborónico protegido **204** puede ser representado por la fórmula (II), donde el grupo R<sup>1</sup> está representado por la fórmula (III), según se describió anteriormente. El ácido organoborónico protegido **204** puede ser, por ejemplo, representado por la fórmula (IV), según se describió anteriormente. El ácido organoborónico protegido **204** puede ser, por ejemplo, representado por la fórmula (X) o (XI), según se describió anteriormente.

**[0060]** La Figura 3 es una representación de una estructura cristalina de rayos X de un ejemplo de un ácido organoborónico protegido, (N → B)-tolil-[N-metiliminodiacetato-O,O',N]borano **3a**. En esta estructura, se muestra el boro (B2) a ser hibridado sp<sup>3</sup>, y está en una orientación tetraédrica.

**[0061]** La Figura 4 muestra las estructuras químicas, esquemas de reacción y proporciones de productos para un ejemplo de una reacción de ácidos organoborónicos protegidos y no protegidos en una transformación de Suzuki-Miyaura. Las cantidades estequiométricas de Paran-butilfenil-ácido bórico **2** y (N → B)-tolil-[N-metiliminodiacetato-O,O',N]borano **3a** se hicieron reaccionar con 0,8 equiv. de p-bromobenzaldehído bajo condiciones anhidras Suzuki-Miyaura de Buchwald. (Barder, 2005) Se observó una proporción **24:1** de biarilos **5** y **6**, en consonancia con la fuerte reactividad preferencial del p-bromobenzaldehído con el ácido borónico sp<sup>2</sup>-hibridado **2** (entrada 1). En contraste, el experimento de control con ácido p-tolilborónico **3b** produjo una mezcla 1:1 de los productos (entrada 2). La sustitución de N-alquilo estéricamente voluminosos en el grupo protector se toleró, pero no fue significativamente ventajosa (entrada 3). El aducto N-metilo dietanolamina **3d**, que se sabe que es significativamente menos rígido constitucionalmente que su homólogo de ácido iminodiacético, (Contreras, 1983) no demostró selectividad (entrada 4). Los detalles experimentales para la preparación y uso de estos compuestos se proporcionan en la Divulgación de soporte 1 y en el Ejemplo 1, respectivamente.

**[0062]** La Figura 5 muestra las estructuras químicas, esquemas de reacción y rendimientos de reacción para ejemplos de la preparación de ácidos haloorganoborónicos protegidos. Una variedad de ácidos haloborónicos se

ligaron con MIDA para producir una serie de unidades estructurales bifuncionales B-protegidas. Los tres isómeros posicionales del ácido bromofenilborónico, así como el ácido 5-bromotiofenoborónico heteroaromático, reaccionaron limpiamente para generar **8a-d** con excelentes rendimientos. Las mismas condiciones de complejación produjeron ésteres de boronato de alquilo y vinilo **8f** y **8e**. La naturaleza piramidalizada del (N → B)-vinilo-[N-metiliminodiacetatoO,O',N]borano **8e** se confirmó a través del análisis de la difracción de rayos X de un único cristal. Sorprendentemente, estos ésteres de boronato piramidalizados eran estables para y fácilmente purificables por cromatografía en gel de sílice. Todos los rendimientos mostrados en la Figura 5 representan materiales aislados como sólidos cristalinos incoloros y analíticamente puros después de una sola etapa cromatográfica. Por otra parte, en marcado contraste con los ácidos bóricos correspondientes (Hall, 2005), todos estos ésteres de boronato eran indefinidamente estables en banco en el aire. Los detalles experimentales se proporcionan en la Divulgación de soporte 2.

**[0063]** La Figura 6 muestra las estructuras químicas, esquemas de reacción y rendimientos de reacción para (a) la reacción de los ácidos organoborónicos protegidos que tienen grupos de halógeno con los ácidos bóricos no protegidos y (b) la desprotección de los compuestos biarilo acoplados para proporcionar los ácidos bóricos libres. El potencial del ligando MIDA para permitir acoplamientos cruzados selectivos se determinó mediante la reacción de cada una de las unidades estructurales bifuncionales B-protegida del Ejemplo 1 con ácido p-tolilborónico. Aunque la reactividad del arilo, el heteroarilo, el vinilo y los ácidos alquiloborónicos puede variar drásticamente (Barder, 2005; Billingsley, 2007; Littke, 2000; Nicolaou, 2005), el mismo grupo protector fue eficaz con las cuatro clases de nucleófilos, obteniéndose los productos de acoplamiento cruzado selectivo **9a-9f**. Las cuatro clases de nucleófilos también se desprotegeron de manera eficiente utilizando un conjunto estándar de condiciones básicas acuosas leves de NaOH acuoso 1 molar (M) en THF, a 23 °C, durante 10 minutos. El NaHCO<sub>3</sub> acuoso saturado también fue eficaz (entrada 3). Los detalles experimentales se proporcionan en el Ejemplo 2.

**[0064]** La Figura 7A muestra las estructuras químicas, esquemas de reacción y rendimientos de reacción para una variedad de transformaciones químicas de los ácidos organoborónicos protegidos, donde el grupo orgánico se transforma químicamente, pero el boro no se transforma químicamente. Los ésteres de boronato MIDA fueron notablemente robustos. En un ejemplo, el ácido organoborónico protegido **19**, ácido bórico MIDA-protegido p-hidroximetilo-fenilo se transformó fácilmente en el aldehído correspondiente **20** a través de una oxidación de Swern, y la transformación inversa se logró con borohidruro de sodio.

**[0065]** En otro ejemplo, el tratamiento de **19** con los fuertemente ácidos y oxidantes "reactivos de Jones (CrO<sub>3</sub> y H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> concentrado) produjo inesperadamente ácido benzoico derivado **21** sin ninguna descomposición observable del ácido organoborónico protegido. Esta notable estabilidad en condiciones extremadamente ácidas fue muy sorprendente, y contrasta fuertemente con la labilidad pronunciada del ácido organoborónico protegido basado en MIDA para una base acuosa muy suave, tal como el NaHCO<sub>3</sub> acuoso. Sin embargo, muchas bases no acuosas parecían ser bien toleradas.

**[0066]** La Figura 7B muestra las estructuras químicas, esquemas de reacción y rendimientos de reacción para el tratamiento de un ácido borónico libre, y de una variedad de sus análogos protegidos, con "reactivos de Jones", utilizando condiciones de reacción idénticas a las de la oxidación de **19** a **21**. La reacción del ácido borónico libre **190** proporciona una mezcla de ácido benzoico y ácido p-hidroxibenzoico, con la eliminación completa del boro del grupo orgánico alcohol p-bencilo. El grupo protector para **191** era un grupo éster de pinacol, donde el boro tenía hibridación sp<sup>2</sup>. Un análogo protegido **192** incluyó el boro como parte de un compuesto aniónico, específicamente como un anión R-BF. El grupo protector para **193** era un éster de N-metildietanolamina, que no era un grupo protector constitucionalmente rígido (ver Divulgación de apoyo 7, a continuación). Las reacciones de análogos protegidos **191**, **192** y **193** produjeron cada una de ellas una mezcla de ácido benzoico y ácido p-hidroxibenzoico, con la eliminación completa del boro del grupo orgánico alcohol p-bencilo. Así, el boro del ácido organoborónico protegido **19**, que incluía un grupo protector constitucionalmente rígido unido a un boro con hibridación sp<sup>3</sup> y un grupo orgánico unido al boro a través de un enlace de boro-carbono, era sorprendente e inesperadamente inerte para las condiciones de oxidación y acidez de los "reactivos de Jones".

**[0067]** Haciendo referencia de nuevo a la figura 7A, en otro ejemplo, el ácido organoborónico protegido **19** era compatible con las reacciones de olefinación de aldol de Evans mediada por carbanión y de HWE, dando **22** y **23**, respectivamente. El primero también requería una escisión oxidativa mediada por peróxido del aducto de aldol boroalcoxido formado inicialmente, para la que el complejo MIDA fue de nuevo sorprendentemente estable. En otro ejemplo de una reacción de formación de enlace carbono-carbono diferente, la olefinación Takai también fue

compatible con el ácido organoborónico protegido, proporcionando una nueva manera de acceder a los ácidos haloborónicos B-protegidos, tal como **24**.

**[0068]** En otros ejemplos, algunas transformaciones de grupos funcionales comunes fueron también bien toleradas por el ácido organoborónico protegido. Estas transformaciones incluían silylación (**25**) y desilación de alcohol, p-metoxibencilación con el catalizador extremadamente ácido TfOH (**26**) y yodación (**27**).

**[0069]** Se ha demostrado que un ácido organoborónico protegido, en el que el grupo orgánico incluye un boro que no tiene hibridación  $sp^3$ , puede sufrir una transformación química del boro sin hibridación  $sp^3$  sin transformar químicamente el boro que tiene la hibridación  $sp^3$ . Véase, por ejemplo, la Figura **14**. Por lo tanto, el acoplamiento cruzado selectivo se puede realizar con un reactivo de bis-boronato diferencialmente ligado.

**[0070]** También se ha demostrado que un ácido organoborónico protegido puede someterse a una reacción de transmetalación con un compuesto que contenga dos tipos diferentes de átomos de metal sin transformar químicamente el boro. Véase, por ejemplo, la Figura 15, que muestra un acoplamiento cruzado de Negishi entre un ácido haloorganoborónico protegido y un compuesto de vinilo bis-metalado incluyendo zinc y estaño. Por lo tanto, se puede llevar a cabo una reacción de acoplamiento cruzado en la que la transformación es triplemente selectiva de metal (B, Sn, Zn).

**[0071]** La Figura 8 muestra las estructuras químicas, esquemas de reacción y rendimientos de reacción para la reacción de un ácido organoborónico protegido en la transformación de Suzuki-Miyaura bajo condiciones acuosas básicas. El ácido organoborónico protegido **30** se hace reaccionar con metil p-bromofenil cetona en presencia de un catalizador de paladio, para proporcionar el producto de acoplamiento cruzado **32**. Puesto que la reacción se llevó a cabo en presencia de una base acuosa, el éster de boronato MIDA se escindió in situ, proporcionando el ácido borónico libre. Por lo tanto, además de servir como unidades estructurales protegidas durante la síntesis compleja, los ácidos organoborónicos protegidos pueden ser útiles como derivados estables y puros de ácidos borónicos. Como se señaló anteriormente, los ácidos borónicos pueden ser difíciles de purificar y pueden ser inestables durante el almacenamiento a largo plazo. En contraste, los ácidos organoborónicos protegidos que incluyen un boro con hibridación  $sp^3$  y que tienen un grupo protector constitucionalmente rígido unido al boro se pueden purificar por cristalización y/o cromatografía, y pueden ser estables durante largos períodos de tiempo, incluso en el aire.

**[0072]** Estas reacciones demuestran algunas de las posibles aplicaciones de los ácidos organoborónicos protegidos que incluyen un boro con hibridación  $sp^3$  y que tienen un grupo protector constitucionalmente rígido unido al boro. Estos compuestos se pueden usar para síntesis simples y altamente modulares de moléculas a través de las transformaciones de acoplamiento cruzado de Suzuki-Miyaura iterativas. Estas transformaciones pueden implicar unidades estructurales bifuncionales, tales como ácidos organoborónicos protegidos que incluyen un halógeno o un grupo pseudohalógeno. Para una síntesis dada, todas las unidades estructurales se pueden preparar con los grupos funcionales requeridos preinstalados en el estado de oxidación correcto y con las relaciones estereoquímicas deseadas. Estas unidades estructurales se pueden unir entonces mediante la aplicación recursiva de una reacción leve, tal como la reacción de Suzuki-Miyaura. Además de ser muy simple, eficiente y potencialmente susceptible de automatización, esta estrategia es inherentemente modular y por lo tanto muy adecuada para la fabricación de colecciones de derivados estructurales.

**[0073]** Esta estrategia de acoplamiento cruzado iterativo puede simplificar drásticamente el procedimiento de síntesis de pequeñas moléculas. Por ejemplo, el producto natural ratanhina se ha preparado usando iterativamente la reacción de Suzuki-Miyaura suave para reunir una colección de unidades estructurales fácilmente sintetizadas, purificadas y muy robustas. La síntesis fue breve y altamente modular, por lo que una gran variedad de derivados debe estar fácilmente disponible simplemente mediante la sustitución de las unidades estructurales modificadas en la misma vía.

**[0074]** La figura 9 muestra un esquema para la fragmentación retrosintética de ratanhina **11** en cuatro unidades estructurales más simples **12-15** a través de la aplicación recursiva de tres transformaciones de Suzuki-Miyaura. El producto natural ratanhina es el miembro más complejo de una gran familia de neolignanais aislados de la planta medicinal *Ratanhiae radix*. (Arnone, 1990) Hubo varios retos asociados con este plan que proporcionaron pruebas rigurosas para los ácidos organoborónicos protegidos. Por ejemplo, el acoplamiento cruzado de ácidos arilborónicos tiende a ser más fácil que el de sus homólogos de vinilo (Barder, 2005), haciendo que el acoplamiento cruzado selectivo entre el ácido borónico de vinilo **12** y el bromoarilboronato **13** no sea seguro. Además, los ácidos

borónicos heteroaromáticos, tales como la versión desprotegida de **13**, pueden ser muy sensibles a la descomposición. (Tyrell, 2003) Por otra parte, se esperaba que el acoplamiento cruzado con el bromuro de arilo altamente rico en electrones y estéricamente cargado **14** requiriera temperaturas elevadas y/o tiempos de reacción largos que pondría a prueba los límites de estabilidad para el ligando MIDA.

5

**[0075]** La Figura 10 muestra las estructuras químicas, esquemas de reacción y rendimientos de reacción para los pasos sintéticos en la síntesis total de ratanhina. Los detalles experimentales se proporcionan en las Memorias descriptivas de soporte 4 a 8 y el Ejemplo 3. Una vez que las unidades estructurales **13-15** se prepararon (ver Memorias descriptivas 4-6, respectivamente), la síntesis comenzó con un acoplamiento cruzado selectivo exitoso entre el ácido borónico de vinilo **12** y el bromoarilboronato **13** para lograr el intermedio **16**. Sorprendentemente, los benzofuranilboronatos **13** y **16** eran estables en banco en el aire durante al menos un mes. En contraste, el ácido borónico 2-benzofuranilo que resultó de la desprotección de **16** descompuesto rápidamente en el transcurso de unos pocos días. Este reto fue superado sólo por desprotección de **16** justo antes del acoplamiento cruzado con **14**. Como era de esperar, este bromuro de arilo **14** rico en electrones y estéricamente voluminoso requiere tanto una temperatura elevada (80 °C, tubo sellado) y tiempo de reacción prolongado (28 horas). Sorprendentemente, el grupo protector MIDA se encontró que era completamente estable para estas condiciones de forzamiento, produciendo el intermedio avanzado **17**. Una secuencia final de B-desprotección, acoplamiento cruzado con **15** y escisión de los dos éteres MOM completó la primera síntesis total de ratanhina. Esta síntesis implicó 7 pasos en la secuencia lineal más larga. Todos los datos espectrales del producto final coinciden con los indicados en Arnone (1990).

10

**[0076]** La clase de pequeñas moléculas referidas colectivamente como "productos naturales poliénicos" son notablemente diferentes en origen, siendo sintetizada por bacterias, hongos, limo moldes, plantas, una amplia gama de especies acuáticas e incluso animales. Estos compuestos también representan una extraordinaria diversidad de estructuras y funciones, y pueden incluir una amplia variedad de dobles enlaces, tales como olefinas E- y Z-1,2-disustituidos, trisustituidos y tetrasustituidos. Las actividades de estos compuestos incluyen propiedades antifúngicas, antibacterianas y antitumorales, y muchos estudios muestran que las modificaciones sutiles de estas estructuras pueden tener efectos dramáticos sobre sus actividades. Sin lugar a dudas, los productos naturales polienos tienen un sustancial potencial sin explotar para mejorar la salud humana y el acceso sintético sin restricciones a estos compuestos y sus derivados es de suma importancia para la realización de este potencial. Los ácidos organoborónicos protegidos y su uso en procedimientos sintéticos pueden proporcionar un montaje sencillo y modular de una amplia gama de estos objetivos a través del acoplamiento cruzado iterativo.

25

**[0077]** La síntesis de polienos se hace difícil por la sensibilidad de los marcos de doble enlace conjugado para muchos reactivos sintéticos comunes. El control de la geometría de cada doble enlace es también un tema crítico. Se han desarrollado muchos procedimientos valiosos, pero las estrategias sintéticas basadas en el acoplamiento cruzado mediada por paladio son particularmente atractivas debido a la naturaleza suave y estereoespecífica de estas reacciones. En este sentido se ha informado de una gran variedad de procedimientos basados en reactivos de eje central bis-metalados (Lhermitte, 1996; Lipshutz 1997; Pihko, 1999; Babudri, 1998; Murakami, 2004; Denmark, 2005; Lipshutz, 2005; Coleman, 2005; Coleman, 2007) o bis-halogenados (Organ, 2000; Antunes, 2003; Organ, 2004). En estos enfoques, tres fragmentos se unen mediante dos reacciones de acoplamiento cruzado para enganchar el término ortogonalmente reactivo del eje central. Una ventaja importante de la estrategia de acoplamiento cruzado iterativo utilizando ácidos organoborónicos que incluyen un boro con hibridación  $sp^3$  y que tienen un grupo protector constitucionalmente rígido unido al boro es el potencial inherente para la iteración ilimitada. Es decir, todas las unidades estructurales necesarias se pueden, en teoría, unir a través de la aplicación recursiva de una sola reacción leve. Esto puede simplificar considerablemente el procedimiento de síntesis, y puede permitir fácilmente la preparación análoga. El uso de una sola reacción también puede ayudar a minimizar la posibilidad de incompatibilidades entre los grupos funcionales unidos a las unidades estructurales y las condiciones de reacción utilizadas para acoplarlas. Además, el uso de ácidos haloorganoborónicos bifuncionales puede evitar metales tóxicos tales como organoestannos, que se emplean con frecuencia en los reactivos de tipo eje central bis-metalados. Finalmente, los ácidos haloorganoborónicos protegidos tienden a ser sólidos cristalinos que fluyen libremente y que pueden ser fácilmente purificados mediante cromatografía en gel de sílice y/o recristalización y almacenados indefinidamente en el banco en el aire.

35

40

**[0078]** La figura 11 muestra un esquema de un ejemplo de la aplicación general de la estrategia de acoplamiento cruzado iterativo para la síntesis de polienos, incluyendo productos naturales de polieno. Un polieno es un compuesto que incluye al menos dos dobles enlaces alternos carbono-carbono. El acoplamiento cruzado del ácido haloorganoborónico protegido **54** con ácido borónico **55** a través de la reacción de Suzuki-Miyaura proporciona

55

ácido organoborónico protegido **56**. La desprotección de **56** proporciona el ácido bórico libre que puede sufrir acoplamiento cruzado con un organohaluro o un organopseudohaluro. Si el organohaluro o el organopseudohaluro incluyen un ácido organoborónico protegido, la cadena de polieno se puede alargar de forma iterativa. En el ejemplo de la Figura 11, la adición del organohaluro **57** después de la desprotección proporciona el producto de polieno **58**.

5

**[0079]** La Figura 12 muestra las estructuras químicas, esquemas de reacción y proporciones de productos para un ejemplo de una reacción de ácidos alquenilborónicos protegidos y no protegidos en una transformación de Suzuki-Miyaura. El ácido N-metiliminodiacético se compleja con el ácido borónico 1-hexenilo para generar el previamente desconocido (N → B)-(1-hexenilo)-[N-metiliminodiacetatoO,N]borano **54d**. Este ácido organoborónico protegido fue estudiado por su dependencia de la temperatura <sup>1</sup>H RMN (Mancilia, 2005), y se encontró que el enlace N → B era estable hasta al menos 110 °C. Las cantidades estequiométricas del ácido borónico 1-propileno **50** y del (N → B)-(1-hexenilo)-[N-metiliminodiacetato-O,O',N]borano **54d** se hicieron reaccionar con 0,8 equiv. de β-bromoestireno en condiciones de acoplamiento cruzado de Suzuki-Miyaura. Se observó una mezcla 75:1 de los productos **51** y **52**, consistente con una selectividad muy alta para el acoplamiento del ácido borónico de vinilo desprotegido **50**.

**[0080]** Las figuras 13-18 muestran las estructuras químicas, esquemas de reacción y rendimientos de reacción para la preparación de ácidos haloorganoborónicos protegidos **54a**, **54b** y **54c**, y para las reacciones posteriores con **54a** y **54c**. Haciendo referencia a la Figura 13, complejación del (E)-dibromo(2-bromovinilo)borano **59** con olefina bifuncional generada de manera eficiente de MIDA **54a**. Esta reacción fue reproducida en una escala de 75 mmol para producir 12 g de **54a** como un sólido de flujo libre que es estable al almacenamiento indefinido en el aire. Los detalles experimentales se proporcionan en la Divulgación de soporte 8.

**[0081]** Aunque las borilizaciones de Miyaura con haluros de 1,2-disustituido-vinilo son raras, **54a** se convirtió sin problemas en la nueva olefina bis-borilizada **61** (Figura 14). Una estructura de rayos X de **61** confirmó inequívocamente las hibridaciones sp<sup>2</sup> y sp<sup>3</sup> de los grupos protectores del éster de boronato de pinacol y MIDA, respectivamente. Un acoplamiento cruzado de Suzuki-Miyaura doblemente selectivo (metal y halógeno) posterior entre **61** y (E)-1-yodo-2-cloroetileno **62** produjo el dieno específico **54b**. Esta reacción demostró un acoplamiento cruzado selectivo con un reactivo de bis-boronato diferencialmente ligado. Los detalles experimentales se proporcionan en el Ejemplo 4.

**[0082]** Haciendo referencia a la Figura 15, acoplamiento cruzado de Negishi entre **54a** y el zinc de vinilo bis-metalado **63** produjo el dieno de boronilo/ estannilo **64**. Esta reacción demostró una reacción de acoplamiento cruzado selectiva triplemente de metal (B, Sn, Zn). El ácido borónico halotrienilo B-prottegido específico **54c** se preparó con el posterior acoplamiento cruzado selectivo de un halógeno y un metal entre **64** y **62**. Los detalles experimentales se proporcionan en el Ejemplo 5.

**[0083]** Aunque esta vía fue efectiva, los organoestannanos son tóxicos y sería preferible preparar **54c** sin el uso de productos intermedios que contengan estaño. Por lo tanto, haciendo referencia a la Figura 16, el dieno bis-borilizado **66** se sintetizará como una alternativa sin estaño intermedio para la síntesis de unidades estructurales de trienilcloruro a través de un acoplamiento de tipo Heck entre **54a** y el éster de vinilopinacolborónico **65** o a través de la borilización de Miyaura de **54b**.

**[0084]** Haciendo referencia a la Figura 17, el ácido haloalquenilborónico **54a** protegido ha sufrido 45 acoplamientos selectivos de Suzuki-Miyaura, Stille, Heck y Sonogashira para generar los productos **68**, **70**, **72** y **74**, respectivamente. El ácido organoborónico protegido **80** fue el producto del acoplamiento cruzado de Suzuki-Miyaura. Los detalles experimentales se proporcionan en el Ejemplo 6.

**[0085]** Haciendo referencia a la Figura 18, aunque los acoplamientos cruzados con los cloruros de vinilo son relativamente raros, el uso de ligandos de fosfina de Buchwald ricos en electrones y estéricamente voluminosos **4c** ha proporcionado un acoplamiento muy eficaz entre el trienilcloruro **54c** y el ácido vinilborónico **55**. Los detalles experimentales se proporcionan en el Ejemplo 7.

**[0086]** La Figura 19 muestra las estructuras químicas, esquemas de reacción y rendimientos de reacción para los pasos sintéticos en la síntesis total de todo-trans-retinal. El ácido trienilborónico conocido **83** (Uenishi, 2003) se acopló selectivamente con la unidad estructural bifuncional **54a** para producir éster de tetraenilboronato éster **84**. Sorprendentemente, aunque el ácido borónico **83** es inestable a la concentración y el almacenamiento, se aisló el

boronato MIDA más avanzado **84** como un sólido cristalino mediante cromatografía en gel de sílice y resultó ser muy estable al almacenamiento. Una secuencia final de desprotección del ácido borónico y de acoplamiento cruzado con aldehído **85** (Romo, 1998) produjo el producto natural. Los detalles experimentales se proporcionan en el Ejemplo 8.

5 **[0087]** En contraste con la mayoría de los antibióticos que funcionan a través de la inhibición de dianas macromoleculares mutables y son por lo tanto muy susceptibles a la resistencia microbiana, el agente antimicótico anfotericina B (AmB) opera a través del auto-ensamblaje con ergosterol en las membranas lipídicas de los hongos para formar canales iónicos permeabilizantes. Debido a esta falta de una proteína diana mutable, la resistencia a este agente antifúngico de amplio espectro es extremadamente rara a pesar de las más de cuatro décadas de uso  
10 clínico generalizado. Sin embargo, debido al auto-ensamblaje competitivo con el colesterol para formar canales relacionados en las células humanas, la AmB también es muy tóxica lo que a menudo limita su eficacia clínica. La primera, y en la actualidad única, síntesis total de la AmB de la que se tiene información fue realizada por K.C. Nicolaou y sus compañeros de trabajo en 1986. (Nicolaou, 1987; Nicolaou, 1988) Esta síntesis requiere 59 pasos en la secuencia lineal más larga, y algunas de las transformaciones de las etapas más tardías avanzan con un  
15 rendimiento muy bajo. Además de estas deficiencias, la falta de modularidad y flexibilidad suficiente impiden el uso de esta síntesis para la preparación práctica de los derivados estructurales de la AmB.

**[0088]** La Figura 20 muestra las estructuras y esquemas de reacción para la síntesis de la mitad del esqueleto de la AmB. La reacción del ácido borónico 1,3-hept-2-eno **90** con **BB<sub>3</sub>** produjo ácido organoborónico protegido **91**, en el que el grupo orgánico es un polieno. La desprotección de **91** con hidróxido de sodio produce el ácido borónico libre, que se hace reaccionar con **BB<sub>4</sub>** a través de una reacción de acoplamiento cruzado de Suzuki-Miyaura, obteniéndose el polieno **92**. Este producto corresponde a la mitad del esqueleto de la AmB. Los detalles experimentales se proporcionan en el Ejemplo 9.

25 **[0089]** Otro polieno interesante, el ácido  $\beta$ -parinámico **96**, se ha utilizado durante más de tres décadas como una sonda fluorescente para las propiedades de la membrana. Además, los ácidos tetraenoicos relacionados muestran comportamientos de agregación notables, incluyendo la formación de agregados quirales antipodales a partir de un único enantiómero. La utilidad de **96** y/o sus análogos se beneficiaría de un acceso sintético modular y más eficiente a esta clase de compuestos.

30 **[0090]** La Figura 21 muestra las estructuras y esquemas de reacción para la síntesis del ácido  $\beta$ -parinámico **96**. El ácido clorodienilborónico protegido **54b** fue empleado en una síntesis modular de tres pasos del ácido  $\beta$ -parinámico a partir de materiales de partida fácilmente disponibles. Específicamente, utilizando una modificación de las condiciones recién identificadas para el acoplamiento cruzado del polienilcloruro, un apareamiento selectivo entre  
35 el dienilcloruro bifuncional **54b** y el ácido (E)-1-butenilborónico **93** produjo el boronato de trienilo todo-trans **94**. Este ácido organoborónico protegido era estable para la purificación por cromatografía en columna. La desprotección de **94** se alcanzó bajo condiciones básicas acuosas suaves, y el posterior acoplamiento cruzado con yoduro de vinilo **95** dando el ácido  $\beta$ -parinámico **96** como un sólido fluorescente. Los detalles experimentales se proporcionan en el Ejemplo 10.

40 **[0091]** La Figura 22 muestra las estructuras químicas, esquemas de reacción y rendimientos de reacción para el acoplamiento cruzado in situ de los ácidos organoborónicos protegidos con un haluro de arilo. En este ejemplo, los ácidos organoborónicos protegidos funcionan como sustitutos de los ácidos borónicos correspondientes. El ácido borónico correspondiente es difícil de purificar. Los detalles experimentales se proporcionan en el Ejemplo 11.

45 **[0092]** Los siguientes ejemplos se proporcionan para ilustrar una o más realizaciones preferidas de la invención. Se pueden hacer numerosas variaciones para los siguientes ejemplos que se encuentran dentro del alcance de la invención.

## 50 **DIVULGACIONES DE APOYO Y EJEMPLOS**

### Procedimientos generales

55 **[0093]** Los reactivos comerciales se adquirieron de Sigma-Aldrich (St. Louis, MO), Fisher Scientific (Waltham, MA), Alfa Aesar / Lancaster Synthesis (Ward Hill, MA) o Frontier Scientific (Logan, UT), y se usaron sin purificación adicional a menos que se indique lo contrario. El ácido N-bromosuccinimida y 4-butilfenilborónico se recrystalizaron en agua caliente antes de su uso. Los disolventes se purificaron mediante su paso a través de columnas de relleno

como describen Pangborn y sus colaboradores (Pangborn, 1996) (THF, Et<sub>2</sub>O, CH<sub>3</sub>cN, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>: alúmina neutra seca; hexano, benceno y tolueno, alúmina neutra seca y reactante Q5; DMSO, DMF: tamices moleculares activados). El agua se destiló doblemente. La trietilamina, la diisopropilamina, la dietilamina, la piridina y la 2,6-lutidina estaban recién destiladas en una atmósfera de nitrógeno a partir de CaH<sub>2</sub>. Las soluciones de n-butil-litio se valoraron de acuerdo con el procedimiento de Hoye y sus colaboradores (Hoye, T. R., 2004).

**[0094]** Los siguientes compuestos se prepararon de acuerdo con la literatura precedente: ácido N-isopropiliminodiacético (Stein, A., 1995; Dubé, C. E., 2005), ácido (E)-3-bromoestirilborónico (Perner, RJ, 2005), ácido 5-bromo-2-benzofuranilborónico (Friedman, M. R., 2001), 2-bromo-5-metoxifenol (Albert, J. S., 2002), ácido 4-(metoximetoxi)benzoico (Lampe, JW, 2002), (E)-(2-bromoetenil)dibromoborano (**59**) (Hyuga, S., 1987), (E)-1-cloro-2-iodoetileno (**62**) (Negishi, E. I., 1984; Organ, M. G., 2004), (1E,3E)-2-metil-4-(2,6,6-trimetilciclohex-1-enil)buta-1,3-ácido dienilborónico (**83**) (Uenishi, 2003), (E)-3-bromobut-2-enal (**85**) (Romo, 1998), (E)-2-(tributylestannilo) de cloruro de vinilozinc (**63**) (Pihko, 1999), (E)-metil 10-iododec-9-enoato (Zhang, 2006), diol CH<sub>3</sub>-CH(OH)-CH(CH<sub>3</sub>)-CH(OH)-CH(CH<sub>3</sub>)-CH<sub>2</sub>-O-CH<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>5</sub> (Paterson, 2001), y éster de diclorometilpinacolborónico (Wuts, 1982; Raheem, 2004).

**[0095]** Las reacciones de acoplamiento cruzado de Suzuki-Miyaura se llevaron a cabo habitualmente en una atmósfera de argón en horno o en viales de I-Chem o Wheaton secado a fuego sellados con tapas de plástico revestidas de poli(tetrafluoroetileno). Todas las demás reacciones se realizaron en hornos o en matraces de destilación secado a fuego o en matraces de Schlenk modificados equipados con septos de caucho bajo una presión positiva de argón o nitrógeno a menos que se indique lo contrario. Las soluciones orgánicas se concentraron mediante evaporación rotatoria a presión reducida. Las reacciones se controlaron mediante cromatografía en capa fina analítica (TLC) y se realizaron utilizando el disolvente indicado en E. Placas F254 60 de gel de sílice Merck (0,25 mm). Los compuestos se visualizaron por exposición a una lámpara UV ( $\lambda = 254$  nm), una cámara de vidrio que contiene yodo, y/o una solución de KMnO<sub>4</sub>, una solución ácida de p-anisaldehído, o una solución de molibdato de amonio cérico (CAM) seguido de un breve calentamiento usando una pistola de calor Varitemp. La cromatografía ultrarrápida en columna se realizó como se describieron Still y sus colaboradores (Still, WC, 1978) utilizando gel de sílice Merck EM 60 (malla 230-400).

**[0096]** Los espectros RMN 1H se registraron a 23 °C en uno de los siguientes instrumentos: Varian Unity 400, Varian Unity 500, Varian Unity Inova 500NB. Los desplazamientos químicos ( $\delta$ ) se indican en partes por millón (ppm) a partir del tetrametilsilano y se hace referencia a un protio residual en el disolvente de RMN (CHCl<sub>3</sub>,  $\delta = 7,26$ ; CD<sub>2</sub>HCN,  $\delta = 1,93$ , línea central) o para el tetrametilsilano añadido ( $\delta = 0,00$ ). Los datos se proporcionan como sigue: desplazamiento químico, multiplicidad (s = singlete, d = doblete, t = triplete, q = cuarteto, sept = septeto, m = multiplete, b = ancho, app = aparente), constante de acoplamiento (J) en Hertz (Hz), y la integración.

**[0097]** Los RMN 1H espectros se registraron a 23 °C en uno de los siguientes instrumentos: Varian Unity 500 o Varian Unity Inova 500NB. Los desplazamientos químicos ( $\delta$ ) se indicaron en ppm a partir del tetrametilsilano y se hace referencia a las resonancias de carbono en el disolvente de RMN (CDCl<sub>3</sub>,  $\delta = 77,0$ , línea central; CD<sub>3</sub>CN,  $\delta = 1,30$ , línea central) o tetrametilsilano añadido ( $\delta = 0,00$ ). No se observaron los carbonos que llevan sustituyentes del boro (relajación cuadrípolar).

**[0098]** <sup>11</sup>B RMN se registraron usando un instrumento de General Electric GN300WB y se hace referencia a un estándar externo de (BF<sub>3</sub> • Et<sub>2</sub>O). Los espectros de masas de alta resolución (HRMS) fueron realizados por Furong Sun y el Dr. Steve Mullen en la Universidad de Illinois School of Chemical Sciences Mass Spectrometry Laboratory, los espectros se obtuvieron de una película fina sobre las placas de NaCl en un espectrómetro Mattson Galaxy Series FTIR 5000 con referencia interna. Los máximos de absorción ( $\nu_{max}$ ) se indican en números de onda (cm<sup>-1</sup>). El análisis cristalográfico de rayos X fue realizado por el Dr. Scott Wilson en la Universidad de Illinois George L. Instalación Clark X-Ray.

Divulgación de soporte 1: Preparación de Ácidos organoborónicos protegidos que tienen grupos trivalentes

**[0099]** Para formar el ácido organoborónico protegido **3a**, un matraz de 500 ml se cargó con ácido p-tolilborónico (3,00 g, 22,1 mmol, 1 equiv.), ácido N-metiliminodiacético (3,25 g, 22,1 mmol, 1 equiv.), benceno (360 ml) y DMSO (40 ml). El matraz se equipó con una trampa Dean-Stark y un condensador de reflujo, y la mezcla se mantuvo a reflujo con agitación durante 16 h seguido de concentración al vacío. El producto bruto resultante se adsorbió sobre gel Florisil a partir de una solución de MeCN. El polvo resultante se cargó en seco encima de una

columna de gel de sílice en suspensión con EtOAc. El producto se eluyó usando un gradiente (EtOAc → EtOAc:MeCN 2:1) para producir éster de boronato **3a** como un sólido cristalino incoloro (5,05 g, 93%). Una estructura de rayos x de **3a** se muestra en la Figura 3.

5 **[0100]** Para formar el ácido organoborónico protegido **3c**, un matraz de destilación de 250 ml se cargó con ácido p-tolilborónico (7,36 mmol, 1,00 g), ácido N-isopropiliminodiacético (7,36 mmol, 1,29 g), benceno (150 ml) y DMSO (15 ml). El matraz se equipó con una trampa Dean-Stark y un condensador de reflujo, y la mezcla se mantuvo a reflujo con agitación durante 14 h y después se concentró al vacío. La purificación por cromatografía flash (Et<sub>2</sub>O → Et<sub>2</sub>O:MeCN 1:2) proporcionó el éster de boronato **3c** como un sólido cristalino incoloro (747 mg, 37%).

10

**[0101]** Para formar el ácido organoborónico protegido **3d**, un matraz de destilación de 100 ml se cargó con ácido p-tolilborónico (3,68 mmol, 500 mg), N-metildietanolamina (3,68 mmol, 422 ml) y tolueno (70 ml). El matraz se equipó con una trampa Dean-Stark y un condensador de reflujo, y la solución se mantuvo a reflujo con agitación durante 8 h y después se dejó enfriar a 23 °C. El CaCl<sub>2</sub> (app. 200 mg, un polvo fino) y el NaHCO<sub>3</sub> (app. 200 mg) se añadieron entonces, y la mezcla resultante se agitó durante 15 min. y luego se filtró. El filtrado se concentró al vacío y el disolvente residual se eliminó mediante co-evaporación con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> para producir el éster de boronato **3d** como un sólido cristalino incoloro (399 mg, 50%).

#### 20 **Ejemplo 1: Estudios de reactividad de ácidos organoborónicos desprotegidos y ácidos organoborónicos protegidos que tienen grupos trivalentes**

**[0102]** Los estudios de reactividad de los compuestos de la Divulgación de soporte 1 se llevaron a cabo como sigue. En una cámara de manipulación con guantes, a un vial equipado con una pequeña barra de agitación y que contiene el ligando 2-(di-terc-butilfosfino)bifenilo se le añadió una solución 0,02 M de Pd(OAc)<sub>2</sub> en THF en un volumen suficiente para producir una solución 0,04 M con respecto al ligando de fosfina. El vial se selló con una tapa revestida de PTFE, se retiró de la cámara de manipulación con guantes y se mantuvo a 65 °C con agitación durante 30 min para proporcionar la solución madre del catalizador.

**[0103]** En una cámara de manipulación con guantes, un vial de vidrio equipado con una pequeña barra de agitación se cargó con éster de boronato **3** (0,06 mmol) y K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> anhidro en forma de polvo finamente molido (32 mg, 0,15 mmol). A este vial se añadieron entonces 250 ml de una solución THF de ácido 4-butilfenilborónico (0,24 M, 0,06 mmol), 4-bromobenzaldehído (0,20 M, 0,05 mmol) y bifenilo (0,08 M, std interna para el análisis de HPLC). Por último, a este mismo vial se le añadieron 50 ml de la solución madre del catalizador descrita anteriormente. El vial se selló con una tapa revestida de PTFE, se retiró de la cámara de manipulación con guantes, y se mantuvo en un baño de aceite a 65 °C con agitación durante 12 h. A continuación, la solución de reacción se dejó enfriar a 23 °C y se filtró a través de un tapón de gel de sílice, eluyendo con MeCN:THF 1:1. El filtrado se analizó por HPLC.

**[0104]** La relación de los productos **5** y **6** se determinó usando un sistema de HPLC (Agilent Technologies) equipado con una columna Waters SunFire Prep C18 de 5 μm (10 x 250 mm, N° Lot 156-160331) con un caudal de 4 ml/min y un gradiente de MeCN:H<sub>2</sub>O 5:95 → 95:5 durante 23 min, con detección UV a 268 nm (4-bromobenzaldehído, t<sub>R</sub>=14,66 min.; bifenilo, t<sub>R</sub>=21,80 min.) y 293 nm (**5**, t<sub>R</sub>=25,79 min.; **6**, t<sub>R</sub>=20,50 min.; se determinó que los coeficientes de absorción para **5** y **6** a 293 nm eran idénticos dentro de los límites del error experimental).

45 **[0105]** La reacción y la caracterización se llevaron a cabo para los ácidos organoborónicos protegidos **3a**, **3b**, **3c** y **3d**. Para cada especie, la concentración inicial del ácido organoborónico protegido era 0,06 mmol. La reacción se llevó a cabo 3 veces, y las relaciones de productos se promediaron. La reacción de **3a** produjo una relación 24:1,0 de **5:6**. La reacción de **3b** produjo una relación 1,0:1,0 de **5:6**. La reacción de **3c** produjo una relación 26:1,0 de **5:6**. La reacción de **3d** produjo una relación 1,0:1,0 de **5:6**. Estos resultados se resumen en la Figura 4.

50

Divulgación de soporte 2: Preparación de los ácidos organoborónicos protegidos funcionalizados de halógeno

**[0106]** El procedimiento general para la síntesis de ácidos haloorganoborónicos protegidos fue como sigue. Un matraz de destilación equipado con una barra de agitación se cargó con ácido haloborónico (1 equiv.), ácido N-metiliminodiacético (1-1,5 equiv.) y benceno:DMSO (10:1). El matraz se equipó con una trampa Dean-Stark y un condensador de reflujo, y la mezcla se mantuvo a reflujo con agitación durante 12-18 horas. La solución de reacción se dejó enfriar a 23 °C y el disolvente se eliminó al vacío. El sólido bruto resultante se absorbió sobre gel de Florisil a

55

partir de una solución MeCN. El polvo resultante se cargó en seco encima de una columna de gel de sílice en suspensión con Et<sub>2</sub>O. La columna se lavó abundantemente con un volumen abundante de Et<sub>2</sub>O; a continuación, el producto se eluyó con una mezcla de Et<sub>2</sub>O:MeCN. Todos los productos así obtenidos eran sólidos cristalinos, incoloros y analíticamente puros que eran indefinidamente estables en el banco a 23 °C en el aire. Los rendimientos se indican a continuación y en la figura 5.

**[0107]** Para el ácido haloorganoborónico protegido **8a**, se siguió el procedimiento general utilizando ácido 4-bromofenilborónico (1,00 g, 4,98 mmol, 1 equiv.), ácido N-metiliminodiacético (733 mg, 4,98 mmol), benceno (150 ml) y DMSO (15 ml). La mezcla se mantuvo a reflujo durante 12 horas. El producto se eluyó usando un gradiente; Et<sub>2</sub>O → Et<sub>2</sub>O:CH<sub>3</sub>CN 1:1. El compuesto **8a** se aisló como un sólido cristalino, incoloro, analíticamente puro (1,53 g, 98 %).

**[0108]** Para el ácido haloorganoborónico protegido **8b**, se siguió el procedimiento general utilizando ácido 3-bromofenilborónico (2,00 g, 9,96 mmol), ácido N-metiliminodiacético (1,47 g, 9,96 mmol), benceno (300 ml) y DMSO (30 ml). La mezcla se mantuvo a reflujo durante 18 horas. El producto se eluyó con Et<sub>2</sub>O:CH<sub>3</sub>CN 1:1. El compuesto **8b** se aisló como un sólido cristalino, incoloro, analíticamente puro (2,89 g, 93 %).

**[0109]** Para el ácido haloorganoborónico protegido **8c**, se siguió el procedimiento general utilizando ácido 2-bromofenilborónico (2,00 g, 9,96 mmol), ácido N-metiliminodiacético (1,47 g, 9,96 mmol), benceno (300 ml) y DMSO (30 ml). La mezcla se mantuvo a reflujo durante 13 horas. El producto se eluyó con Et<sub>2</sub>O:MeCN 1:1. El compuesto **8c** se aisló como un sólido cristalino, incoloro y analíticamente puro (3,01 g, 97%).

**[0110]** Para el ácido haloorganoborónico protegido **8c**, se siguió el procedimiento general utilizando ácido 4-bromotiofeno-2borónico (281 mg, 1,36 mmol), ácido N-metiliminodiacético (240 mg, 1,63 mmol), benceno (50 ml) y DMSO (5 ml). La mezcla se mantuvo a reflujo durante 13 horas. El producto se eluyó con Et<sub>2</sub>O:MeCN 3:1. El compuesto **8c** se aisló como un sólido cristalino, incoloro y analíticamente puro (429 mg, 99%).

**[0111]** Para el ácido haloorganoborónico protegido, se siguió el procedimiento general utilizando ácido 2-(3-bromofenil)etenilborónico (227 mg, 1,0 mmol), ácido N-metiliminodiacético (147 mg, 1,0 mmol), benceno (50 ml) y DMSO (5 ml). La mezcla se mantuvo a reflujo durante 11 horas. El producto se eluyó con Et<sub>2</sub>O:MeCN 5:1. El compuesto **8e** se aisló como un sólido cristalino, incoloro y analíticamente puro (334 mg, 99%).

**[0112]** Para el ácido haloorganoborónico protegido **8f**, el ácido borónico desprotegido inicial, ácido 2-(3-bromofenil)ciclopropilborónico, se formó a partir del compuesto **8e**. A una solución agitada de **8e** (1,21 g, 3,59 mmol) y Pd(OAc)<sub>2</sub> (0,0239 g, 0,11 mmol) en THF (24 ml) a 0 °C en un matraz Schlenk de 250 ml se le añadió una solución etérea recién preparada de diazometano (35 ml de una solución 0,25 M, 8,8 mmol) gota a gota durante 20 minutos. A continuación se añadió el Pd(OAc)<sub>2</sub> adicional (0,0239 g, 0,11 mmol) como una solución en THF (1 ml) seguido de la adición gota a gota durante 20 min de 35 ml adicionales de diazometano en éter 0,25 M (8,8 mmol). La reacción se dejó calentar a 23 °C y el exceso de diazometano se eliminó bajo una corriente de N<sub>2</sub>. La mezcla de reacción bruta se vertió entonces en 120 ml de tampón fosfato de sodio de pH 7 0,5 M y se extrajo con THF:Et<sub>2</sub>O 1:1 (3 x 120 ml). Las fracciones orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, y se concentraron al vacío. La purificación por cromatografía ultrarrápida en columna (SiO<sub>2</sub>, Et<sub>2</sub>O → Et<sub>2</sub>O:CH<sub>3</sub>CN 1:1) produjo **8f** (1,21 g, 96%). A una solución agitada de **8f** (0,513 g, 1,46 mmol) en THF (20 ml) se añadió una solución acuosa 1M de NaOH (4,37 ml, 4,37 mmol) y la mezcla resultante se agitó a 23 °C durante 20 minutos. Después, la reacción se inactivó con la adición del tampón fosfato 0,5 M pH 7 (20 ml) y se diluyó con Et<sub>2</sub>O (20 ml). Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con THF:Et<sub>2</sub>O 1:1 (40 ml). Las fracciones orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO<sub>4</sub> y se concentraron al vacío para producir el ácido 2-(3-bromofenil)ciclopropilborónico deseado como un sólido incoloro (0,339 g, 97%).

**[0113]** Aunque **8f** se formó como un intermedio para el ácido 2-(3-bromofenil)ciclopropilborónico, el compuesto también podría estar formado por la reacción del ácido 2-(3-bromofenil)ciclopropilborónico con el ácido N-metiliminodiacético. En este caso, se siguió el procedimiento general, utilizando ácido 2-(3-bromofenil)ciclopropilborónico (316 mg, 1,31 mmol), ácido N-metiliminodiacético (232 mg, 1,58 mmol), benceno (50 ml) y DMSO (5 ml). La mezcla se mantuvo a reflujo durante 6 horas. El producto se eluyó con MeCN: Et<sub>2</sub>O 5:1. El compuesto **8f** se aisló como un sólido incoloro y analíticamente puro (408 mg, 88%).

**Ejemplo 2:** Reacción de los ácidos organoborónicos protegidos que contienen grupos halógenos en la

**reacción de Suzuki-Miyaura**

- [0114]** Los estudios de reactividad de los compuestos de la Divulgación de soporte 2 se llevaron a cabo como sigue. En una cámara de manipulación con guantes, a un vial equipado con una barra de agitación se le añadió el ligando de fosfina. A continuación, al vial se le añadió una solución 0,02 M de Pd (OAc)<sub>2</sub> en THF en un volumen suficiente para producir una solución 0,04 M con respecto al ligando de fosfina. El vial se selló con una tapa revestida de PTFE, se retiró de la cámara de manipulación con guantes y se mantuvo a 65 °C con agitación durante 30 min para proporcionar la solución madre del catalizador.
- 10 **[0115]** A un vial de 40 ml equipado con una barra de agitación se le añadió el éster de haloboronato de la Divulgación de soporte 2 (1,0 mmol) y el ácido borónico (típicamente 1,2-1,5 mmol). El vial se puso en la cámara de manipulación con guantes. Al vial se le añadió K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (3,0 mmol, 636,8 mg, un polvo finamente molido), THF (9,0 ml), y luego la solución madre de catalizador (1,0 ml). El vial se tapó con una tapa revestida de PTFE, se retiró de la cámara de manipulación con guantes, y colocó en un baño de aceite a 65 °C con agitación durante 12 h. La mezcla  
15 de reacción se dejó enfriar a 23 °C y luego se filtró a través de un relleno muy fino de gel de sílice cubierto con arena y luego con celita, eluyéndola con un volumen abundante de MeCN. A la solución resultante se le añadió gel de Florisil (app. 25 mg/ml de solución), y después el disolvente se retiró al vacío. El polvo resultante se cargó en seco encima de una columna de gel de sílice en suspensión con Et<sub>2</sub>O. La columna se lavó abundantemente con un volumen copioso de Et<sub>2</sub>O; a continuación, el producto se eluyó con Et<sub>2</sub>O:MeCN. Los rendimientos de reacción se  
20 enumeran en la Figura 6.
- [0116]** Para el ácido organoborónico protegido **9a**, se siguió el procedimiento general, utilizando **8a** (312 mg, 1,00 mmol), ácido toliborónico (163 mg, 1,20 mmol), y 2-(diciclohexilfosfino)bifenilo. El producto se eluyó con Et<sub>2</sub>O:MeCN 1:1. El compuesto **9a** se aisló como un sólido incoloro (280 mg, 87%). Esta misma reacción también se  
25 creó utilizando técnicas estándar de Schlenk sin el uso de una cámara de manipulación con guantes. Un matraz de Schlenk de 25 ml secado a fuego equipado con una barra de agitación se evacuó y se purgó con argón 3 veces. Este matraz se cargó con 2-(diciclohexilfosfino)bifenilo (14,1 mg, 0,04 mmol) Pd (OAc)<sub>2</sub> (4,4 mg, 0,02 mmol) y THF (10 ml). El matraz se equipó con un condensador de reflujo y la solución amarilla se calentó a reflujo durante 5 minutos dando como resultado la decoloración. Otro matraz de Schlenk de 25 ml secado a fuego equipado con una  
30 barra de agitación se evacuó y se purgó con argón 3 veces. Este matraz se cargó con éster de haloboronato **8a** (312,1 mg, 1,00 mmol), ácido toliborónico (163,2 mg, 1,20 mmol) y K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> anhidro recién molido (637,2 mg, 3,00 mmol). Después, este matraz se equipó con un condensador de reflujo. A continuación, la solución de catalizador se transfirió mediante una cánula al matraz que contenía las parejas de acoplamiento y la base. La mezcla resultante se calentó a reflujo durante 12 horas. La reacción se trató como se describe en el procedimiento general anterior. El  
35 producto se eluyó con Et<sub>2</sub>O: MeCN 3:1 → 1:1. El compuesto **9a** se aisló como un sólido casi incoloro (279,6 mg, 87%).
- [0117]** Para el ácido organoborónico protegido **9b**, se siguió el procedimiento general, utilizando **8b** (312 mg, 1,00 mmol), ácido toliborónico (163 mg, 1,20 mmol) y 2-(diciclohexilfosfino)bifenilo. El producto se eluyó con  
40 Et<sub>2</sub>O:MeCN 1:1. El compuesto **9b** se aisló como un sólido cristalino incoloro (276 mg, 85%).
- [0118]** Para el ácido organoborónico protegido **9c**, se siguió el procedimiento general, utilizando **8c** (312 mg, 1,00 mmol), ácido toliborónico (172 mg, 2,00 mmol) y 2-(diciclohexilfosfino)bifenilo. El producto se eluyó con un  
45 gradiente de Et<sub>2</sub>O:MeCN 5:1 → 1:1. El compuesto **9c** se aisló como un sólido amarillo pálido (257 mg, 80%).
- [0119]** Para el ácido organoborónico protegido **9d**, se siguió el procedimiento general utilizando **8c** (318 mg, 1,00 mmol), ácido toliborónico (204 mg, 1,50 mmol), K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (415 mg, 3,00 mmol,) y 2-(diciclohexilfosfino)-2',4',6'-triisopropil-1,1'-bifenilo. El producto se eluyó usando un gradiente de Et<sub>2</sub>O: MeCN 5:1 → 3:1. El compuesto **9d** se aisló  
50 como un sólido amarillo pálido (266 mg, 81%).
- [0120]** Para el ácido organoborónico protegido **9e**, se siguió el procedimiento general utilizando **8e** (338 mg, 1,00 mmol), ácido toliborónico (163 mg, 1,20 mmol) y 2-(diciclohexilfosfino)bifenilo. El producto se eluyó con  
Et<sub>2</sub>O:MeCN 5:1. El compuesto **9e** se aisló como un sólido de color blanquecino (282 mg, 82%).
- 55 **[0121]** Para el ácido organoborónico protegido **9f**, se siguió el procedimiento general utilizando **8f** (237 mg, 0,674 mmol), ácido toliborónico (109 mg, 0,808 mmol), K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (429 mg, 2,02 mmol), solución madre de catalizador que contiene 2-(diciclohexilfosfino)bifenilo (674 ml) y THF 6,06 ml. El producto se eluyó con Et<sub>2</sub>O: MeCN (1:1). El

compuesto **9f** se aisló como un sólido cristalino blanco (229 mg, 94%).

Divulgación de soporte 3: Desprotección de los ácidos organoborónicos protegidos

5 **[0122]** El procedimiento general para la desprotección de los ácidos organoborónicos protegidos del Ejemplo 2 fue como sigue. Un matraz de destilación equipado con una barra de agitación se cargó con el éster de boronato (1 equiv.), THF (10 ml) y solución acuosa de NaOH (3 equiv.) 1 M y la mezcla resultante se agitó vigorosamente a 23 ° C durante 10 minutos. La mezcla de reacción se diluyó con un tampón acuoso de fosfato de sodio (0,5 M, pH 7,0, 10 ml) y Et<sub>2</sub>O (10 ml), las capas se separaron, y la fase acuosa se extrajo una vez con THF:Et<sub>2</sub>O 1:1 (20 ml). (En  
10 algunas ocasiones las sales de fosfato se precipitaron durante el procedimiento de extracción y se redisolvieron mediante la adición de agua. Las fracciones orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO<sub>4</sub> y se concentraron al vacío. El disolvente residual se co-evaporó con MeCN. Los rendimientos de reacción se enumeran en la Figura 6

**[0123]** Para el ácido organoborónico **10a**, se siguió el procedimiento general utilizando **9a** (261 mg, 0,806 mmol) y una solución acuosa de NaOH (2,42 ml, 2,42 mmol) 1 M. El compuesto **10a** se aisló como un sólido blanco (147,4 mg, 86%).

**[0124]** Para el ácido organoborónico **10b**, se siguió el procedimiento general utilizando **9b** (268 mg, 0,830 mmol) y una solución acuosa de NaOH (2,49 ml, 2,49 mmol) 1 M. El compuesto **10b** se aisló como un sólido blanco  
20 (161 mg, 92%).

**[0125]** Para el ácido organoborónico **10c**, se siguió el procedimiento general utilizando **9c** (236 mg, 0,729 mmol) y una solución acuosa de NaOH (2,19 ml, 2,19 mmol) 1 M. El compuesto **10c** se aisló como un sólido blanco (150 mg, 97%). En otro enfoque, se realizó la hidrólisis con NaHCO<sub>3</sub> en lugar de NaOH. Esta desprotección se llevó  
25 a cabo como sigue. A un vial de I-Chem de 40 ml equipado con una barra de agitación y que contiene **8c** (0,672 mmol, 217 mg) se añadió MeOH (7 ml) y una solución acuosa saturada de NaHCO<sub>3</sub> (3,5 ml). La mezcla se agitó vigorosamente durante 6 horas a 23 °C. Después, la mezcla se diluyó con una solución acuosa saturada de NH<sub>4</sub>Cl (7 ml) y Et<sub>2</sub>O (14 ml) y se separaron las fases. La fase acuosa se extrajo dos veces con Et<sub>2</sub>O (14 ml), y los orgánicos combinados se secaron sobre MgSO<sub>4</sub> y se concentró al vacío. El residuo se suspendió dos veces en MeCN seguido  
30 de concentración al vacío y después se disolvió en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> y se concentró al vacío para producir **10c** como un sólido cristalino incoloro (121 mg, 85%).

**[0126]** Para el ácido organoborónico **10d**, se siguió el procedimiento general utilizando **9d** (226 mg, 0,686 mmol) y una solución acuosa de NaOH (2,06 ml, 2,06 mmol) 1 M. El compuesto **10d** se aisló como un sólido verde  
35 pálido (131 mg, 88%).

**[0127]** Para el ácido organoborónico **10e**, se siguió el procedimiento general utilizando **9e** (243 mg, 0,696 mmol) y una solución acuosa de NaOH (2,09 ml, 2,09 mmol) 1 M. El compuesto **10e** se aisló como un sólido de color blanquecino (138 mg, 83%). Para el ácido organoborónico **10f**, se siguió el procedimiento general utilizando **9f** (202 mg, 0,56 mmol) y una solución acuosa de NaOH (1,67 ml, 1,67 mmol) 1 M. El compuesto **10f** se aisló como un sólido  
40 de color blanquecino (127 mg, 91%).

Divulgación de soporte 4: Preparación de ácido organoborónico protegido para uso en la síntesis total de ratanhina

45 **[0128]** El ácido haloorganoborónico protegido **13** se sintetizó por el procedimiento general de la Divulgación de soporte 2, usando ácido 5-bromo-2-benzofuranilborónico (Friedman, M. R., 2001) (1,33 g, 5,50 mmol), ácido N-metiliminodiacético (970 mg, 6,60 mmol), benceno (80 ml) y DMSO (8 ml). La mezcla se mantuvo a reflujo durante 13 horas. El producto se eluyó usando un gradiente de Et<sub>2</sub>O: MeCN 1:1 → 1:2. El compuesto **13** se aisló como un sólido cristalino de color blanco y analíticamente puro (1,73 g, 90%).  
50

Divulgación de soporte 5: Preparación de ácido organoborónico protegido para su uso en la síntesis total de ratanhina

**[0129]** El ácido haloorganoborónico protegido **14** se sintetizó por un procedimiento de múltiples pasos. A una  
55 mezcla agitada de 2-bromo5-metoxifenol (Albert, 2002) (2,19 g, 10,8 mmol) y K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (4,46 g, 32,3 mmol) en acetona (55 ml) se añadió éter de clorometil metil (1,63 ml, 21,5 mmol). La mezcla se calentó a reflujo durante 3 h y después se dejó enfriar a 23 °C. La mezcla se filtró y el filtrado se concentró al vacío. El producto bruto se purificó por

cromatografía ultrarrápida (SiO<sub>2</sub>, hexanos:EtOAc 95:5) para proporcionar 2-bromo-5-metoxi-1-metoximetoxibenzeno como un líquido incoloro (2,43 g, 92%).

5 **[0130]** A una solución agitada de 2-bromo-5-metoxi-1-metoximetoxibenzeno (1,04 g, 4,23 mmol) en THF (13 ml) a -95 °C (hexanos/N<sub>2</sub>) se añadió n-BuLi (1,6 M en hexanos, 2,91 ml, 4,65 mmol) y la solución resultante se agitó durante 5 min. A esta solución se le añadió entonces con una jeringa una solución de I<sub>2</sub> (1,28 g, 5,07 mmol) en THF (8,5 ml) hasta que persistió un color amarillo. Después, la solución se dejó calentar a 23 °C y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (SiO<sub>2</sub>, éter de petróleo: Et<sub>2</sub>O 8:1) para proporcionar 2-yodo-5-metoxi-1-metoximetoxibenzeno como un aceite naranja pálido (1,04 g, 84%). Ver también Tsukayama, M., 1.997.

10 **[0131]** A una solución agitada de 2-yodo-5-metoxi-1-metoximetoxibenzeno (5,24 g, 17,8 mmol) en MeCN (55 ml) se le añadió gel de sílice (1,32 g), 2,6-di-terc-butil-4- hidroxitolueno (60 mg) y luego N-bromosuccinimida (3,17 g, 17,8 mmol). La mezcla se agitó a 23 °C durante 1 hora y luego se filtró. El filtrado se concentró al vacío y el residuo se disolvió en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (100 ml). A esta solución se le añadió agua (100 ml) y la mezcla resultante se agitó  
15 vigorosamente durante 5 min. Las capas se separaron y la fase acuosa se extrajo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2 x 100 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre MgSO<sub>4</sub> y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida en columna (SiO<sub>2</sub>, éter de petróleo: Et<sub>2</sub>O 8:1) para proporcionar 2-yodo-4-bromo-5-metoxi-1-metoximetoxibenzeno como un aceite amarillo (5,05 g, 76%).

20 **[0132]** En una cámara manipulación con guantes, a un vial I-Chem de 40 ml equipado con una barra de agitación y que contiene 2-yodo-4-bromo-5-metoxi-1-metoximetoxibenzeno (500 mg, 1,34 mmol) se le añadió acetato de potasio (395 mg, 4,02 mmol), bis(neopentilglicolato)diboro (363 mg, 1,61 mmol) y PdCl<sub>2</sub> (dppf) (33 mg, 0,040 mmol). El vial se selló con una tapa de septo y luego se retiró de la cámara de manipulación con guantes. Luego al vial se le añadió DMSO (11 ml) y la mezcla resultante se selló a una atmósfera de argón y se agitó a 80 °C durante  
25 13 h. La mezcla se dejó enfriar a 23 °C y se añadió una solución acuosa de NaOH (0,9 ml, 0,9 mmol) 1 M. La mezcla se agitó a 23 °C durante 10 minutos y después se diluyó con una solución acuosa saturada NH<sub>4</sub>Cl (50 ml), agua (50 ml) y Et<sub>2</sub>O (100 ml). Las capas se separaron y la fase orgánica se lavó con agua (3 x 100 ml), se secó sobre MgSO<sub>4</sub> y se concentraron al vacío. Se disolvió el residuo tres veces en MeCN y se concentró al vacío para proporcionar una muestra cruda de ácido 2-metoximetoxi-4-metoxi-5-bromofenil borónico como un sólido marrón claro (343 mg): TLC (EtOAc) R<sub>f</sub> = 0,50, manchado por KMnO<sub>4</sub>; <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,97 (s, 1H), 6,75 (s, 1H), 5,97 (s, 2H), 5,29 (s, 2H), 3,91 (s, 3H), 3,52 (s, 3H). Para este ácido borónico crudo disuelto en benceno: DMSO (10:1) se añadió ácido N-metiliminodiacético (210 mg, 1,43 mmol). El matraz se equipó con una trampa Dean-Stark y un condensador de reflujo y la mezcla se mantuvo a reflujo con agitación durante 11 h seguido de concentración al vacío. El producto  
30 bruto resultante se adsorbió sobre gel Florisil a partir de una solución de MeCN. El polvo resultante se cargó en seco encima de una columna de gel de sílice en suspensión con Et<sub>2</sub>O. La columna se lavó abundantemente con un volumen copioso de Et<sub>2</sub>O y después el producto se eluyó con Et<sub>2</sub>O:MeCN 1:1 para producir la unidad estructural **14** como un sólido de color blanquecino (365 mg, rendimiento del 68% en dos etapas).

Divulgación de soporte 6: Preparación de compuesto haloorgánico para su uso en la síntesis total de ratanhina

40 **[0133]** El compuesto haloorgánico **15** se sintetizó mediante un procedimiento de múltiples pasos. A una mezcla de bromuro de metiltrifenilfosfonio (14,08 g, 39,4 mmol) en tolueno a 23 °C se le añadió una solución de terc-butóxido potásico (4,47 g, 39,8 mmol) en THF (60 ml) gota a gota mediante una cánula, y la mezcla resultante se agitó a 23 °C durante 4 horas. La mezcla amarilla resultante se enfrió a -78 °C y se añadió una solución de 4-yodo-salicilaldehído (4,35 g, 17,5 mmol) en tolueno (40 ml) gota a gota mediante una cánula. La mezcla resultante se dejó  
45 calentar lentamente a 23 °C y se agitó a esa temperatura durante 12 horas. Después, la reacción se inactivó con la adición de una solución acuosa saturada de cloruro de amonio (100 ml). Después, la mezcla resultante se diluyó con agua (200 ml) y se extrajo con Et<sub>2</sub>O (3 x 100 ml). Las fracciones orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (100 ml), se secaron sobre sulfato de magnesio, y se concentraron al vacío. La purificación por cromatografía ultrarrápida (SiO<sub>2</sub>, hexanos:acetato de etilo 7:1 → 1:1) produciendo 2-hidroxi-5-iodoestireno como un sólido incoloro  
50 (4,0 g, 98%). Ver también Gligorich, K. M., 2006.

**[0134]** A una solución agitada de 2-hidroxi-5-iodoestireno, 4-(metoximetoxi)benzoico y DCC en cloruro de metileno a 23 °C se le añadió DMAP, y la mezcla resultante se agitó a 23 °C durante 21 horas. La mezcla de  
55 reacción se filtró sobre celite y se concentró al vacío. La purificación por cromatografía ultrarrápida (SiO<sub>2</sub>, hexanos:acetato de etilo 5:1) proporcionó (2-vinil-4-yodofenil)-4-metoximetoxibenzoato como un sólido incoloro (4,6 g, 79%).

- [0135]** A una solución agitada de (2-vinil-4-yodofenil)-4-metoximetoxibenzoato (secado azeotrópicamente con 2 x 50 ml de benceno) en cloruro de metileno a 0 °C se le añadió gota a gota bromo mediante una jeringa durante 5 minutos. La solución resultante se agitó a 0 °C durante 5 minutos más y después se concentró al vacío a 0 °C durante 30 min. El bromo residual se eliminó mediante co-evaporación con 3 x 15 ml de cloruro de metileno a 0 °C. La mezcla de producto bruto resultante se purificó por cromatografía ultrarrápida (SiO<sub>2</sub>, hexanos:acetato de etilo 5:1 → 2:1) para producir (2-(1,2-dibromoetil)-4-iodofenil)-4-metoximetoxibenzoato como un sólido incoloro (3,7 g, 59%).
- 10 **[0136]** A una solución agitada de (2-(1,2-dibromoetil)-4-yodofenil)-4-metoximetoxibenzoato (3,61 g, 6,33 mmol, secada azeotrópicamente con acetonitrilo) en acetonitrilo (75 ml) a 23 °C se le añadió DBU (1,928 g, 12,7 mmol, 2,0 eq.) gota a gota mediante una jeringa durante 2 minutos. La mezcla de reacción se agitó a 23 °C durante 25 min. Después, la reacción se inactivó con la adición de una solución acuosa de HCl (200 ml) 1 M y la mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo (1 x 200 ml y 2 x 125 ml). Las fracciones orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (100 ml), se secaron sobre sulfato de magnesio y se concentraron al vacío. La cromatografía ultrarrápida (SiO<sub>2</sub>, éter de petróleo:Et<sub>2</sub>O 3:1) produjo (2-(1-bromoetenil)-4-yodofenil)-4-metoximetoxibenzoato como un aceite incoloro (3,01 g, 97%).
- 20 **[0137]** En una cámara de manipulación con guantes, a un vial I-Chem de 40 ml equipado con una barra de agitación y que contiene (2-(1-bromoetenil)-4-yodofenil)-4-metoximetoxibenzoato (0,8695 g, 1,78 mmol; secado azeotrópicamente con 3 X 5 ml de benceno) se le añadió K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (0,7548 g, 3,56 mmol), ácido propenilborónico (0,183 g, 2,13 mmol) como una solución en THF (3,6 ml) y PdCl<sub>2</sub>dppf (72,6 mg, 0,09 mmol) como un sólido. Se añadieron 6,8 ml de THF y la mezcla resultante se selló con una tapa revestida de PTFE y se mantuvo a 65 °C con agitación durante 15 horas. La mezcla de reacción se dejó enfriar a 23 °C, se inactivó con la adición de tampón de fosfato 1 M pH 7 (60 ml) y se extrajo con éter dietílico (3 X 60 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua (20 ml) y salmuera (40 ml), se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentraron al vacío. La cromatografía ultrarrápida (SiO<sub>2</sub>, tolueno) proporcionó el compuesto haloorgánico **15** como un aceite incoloro (0,4994 g, 1,24 mmol, 70%).
- 25 **[0138]** En una cámara de manipulación con guantes, a un vial I-Chem de 40 ml equipado con una barra de agitación y que contiene (2-(1-bromoetenil)-4-yodofenil)-4-metoximetoxibenzoato (0,8695 g, 1,78 mmol; secado azeotrópicamente con 3 X 5 ml de benceno) se le añadió K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (0,7548 g, 3,56 mmol), ácido propenilborónico (0,183 g, 2,13 mmol) como una solución en THF (3,6 ml) y PdCl<sub>2</sub>dppf (72,6 mg, 0,09 mmol) como un sólido. Se añadieron 6,8 ml de THF y la mezcla resultante se selló con una tapa revestida de PTFE y se mantuvo a 65 °C con agitación durante 15 horas. La mezcla de reacción se dejó enfriar a 23 °C, se inactivó con la adición de tampón de fosfato 1 M pH 7 (60 ml) y se extrajo con éter dietílico (3 X 60 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua (20 ml) y salmuera (40 ml), se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentraron al vacío. La cromatografía ultrarrápida (SiO<sub>2</sub>, tolueno) proporcionó el compuesto haloorgánico **15** como un aceite incoloro (0,4994 g, 1,24 mmol, 70%).
- 30 **Ejemplo 3: Síntesis total de ratanhina usando reacciones de Suzuki-Miyaura iterativas**
- [0138]** Las reacciones de acoplamiento de Suzuki-Miyaura se realizaron con **15** y con los ácidos haloorganoborónicos protegidos **13** y **14**, usando el procedimiento general del Ejemplo 2. El esquema de reacción y los rendimientos se incluyen en la figura 10. En la primera etapa, los reactivos fueron **13** (352 mg, 1,00 mmol) y ácido (E)-1-propenilborónico (144 mg, 2,00 mmol). El producto se eluyó usando un gradiente de Et<sub>2</sub>O:MeCN 10:1 → 1:1. El producto deseado **16** se aisló como un sólido cristalino incoloro (251 mg, 80%).
- 35 **[0139]** Se siguió el procedimiento general para la desprotección de ésteres de boronato de la Divulgación de soporte 3 usando **16** (313 mg, 1,00 mmol) y una solución acuosa de NaOH (3,0 ml, 3,0 mmol) 1 M para dar el ácido borónico libre como un sólido de color blanquecino (188 mg, 93%); TLC: (EtOAc) R<sub>f</sub> = 0,2, visualizado por UV; HRMS (EI<sup>+</sup>): Calculado para C<sub>11</sub>H<sub>11</sub>O<sub>3</sub>B (M)<sup>+</sup> 202,0801, Se encontraron 202,0805. Se vio que el ácido borónico libre es muy sensible a la descomposición durante el almacenamiento y por lo tanto se usó inmediatamente en la siguiente reacción. En una cámara de manipulación con guantes, a un vial I-Chem de 40 ml que contiene **14** (141 mg, 0,351 mmol) se le añadió el ácido borónico libre (106 mg, 0,526 mmol) como una solución en THF (3,15 ml) seguido de K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> sólido (145 mg, 1,05 mmol). A continuación, al vial se le añadieron 350 ml de una solución madre de catalizador de THF que contiene 2-(diciclohexilfosfina)bifenilo (0,04 M) y Pd<sub>2</sub>dba<sub>3</sub> (0,01 M), que se preincubó a 65 °C durante 30 min. con agitación. El vial se selló con una tapa revestida de PTFE, se retiró de la cámara de manipulación con guantes y se mantuvo a 80 °C con agitación durante 28 h. La mezcla de reacción se dejó enfriar a 23 °C y luego se pasó a través de un relleno fino de gel de sílice cubierto con Celite, eluyéndola con un volumen abundante de Et<sub>2</sub>O. El filtrado se concentró al vacío y el producto bruto resultante se adsorbió sobre gel Florisil a partir de una solución de MeCN. El polvo resultante se cargó en seco encima de una columna de gel de sílice en suspensión con Et<sub>2</sub>O. La columna se lavó abundantemente con un volumen copioso de Et<sub>2</sub>O; a continuación, el producto se eluyó con Et<sub>2</sub>O:MeCN 3:1 para dar el ácido organoborónico protegido **17** como un sólido de color blanquecino (123 mg, 73%).
- 40 **[0139]** Se siguió el procedimiento general para la desprotección de ésteres de boronato de la Divulgación de soporte 3 usando **16** (313 mg, 1,00 mmol) y una solución acuosa de NaOH (3,0 ml, 3,0 mmol) 1 M para dar el ácido borónico libre como un sólido de color blanquecino (188 mg, 93%); TLC: (EtOAc) R<sub>f</sub> = 0,2, visualizado por UV; HRMS (EI<sup>+</sup>): Calculado para C<sub>11</sub>H<sub>11</sub>O<sub>3</sub>B (M)<sup>+</sup> 202,0801, Se encontraron 202,0805. Se vio que el ácido borónico libre es muy sensible a la descomposición durante el almacenamiento y por lo tanto se usó inmediatamente en la siguiente reacción. En una cámara de manipulación con guantes, a un vial I-Chem de 40 ml que contiene **14** (141 mg, 0,351 mmol) se le añadió el ácido borónico libre (106 mg, 0,526 mmol) como una solución en THF (3,15 ml) seguido de K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> sólido (145 mg, 1,05 mmol). A continuación, al vial se le añadieron 350 ml de una solución madre de catalizador de THF que contiene 2-(diciclohexilfosfina)bifenilo (0,04 M) y Pd<sub>2</sub>dba<sub>3</sub> (0,01 M), que se preincubó a 65 °C durante 30 min. con agitación. El vial se selló con una tapa revestida de PTFE, se retiró de la cámara de manipulación con guantes y se mantuvo a 80 °C con agitación durante 28 h. La mezcla de reacción se dejó enfriar a 23 °C y luego se pasó a través de un relleno fino de gel de sílice cubierto con Celite, eluyéndola con un volumen abundante de Et<sub>2</sub>O. El filtrado se concentró al vacío y el producto bruto resultante se adsorbió sobre gel Florisil a partir de una solución de MeCN. El polvo resultante se cargó en seco encima de una columna de gel de sílice en suspensión con Et<sub>2</sub>O. La columna se lavó abundantemente con un volumen copioso de Et<sub>2</sub>O; a continuación, el producto se eluyó con Et<sub>2</sub>O:MeCN 3:1 para dar el ácido organoborónico protegido **17** como un sólido de color blanquecino (123 mg, 73%).
- 45 **[0140]** Un vial 6 ml equipado con una barra de agitación se cargó con ácido organoborónico protegido **17** (51 mg, 0,106 mmol), THF (1,0 ml) y solución acuosa de NaOH (0,32 ml, 0,32 mmol) 1 M. La mezcla resultante se agitó
- 50 **[0140]** Un vial 6 ml equipado con una barra de agitación se cargó con ácido organoborónico protegido **17** (51 mg, 0,106 mmol), THF (1,0 ml) y solución acuosa de NaOH (0,32 ml, 0,32 mmol) 1 M. La mezcla resultante se agitó
- 55

vigorosamente durante 10 min, después se diluyó con tampón de fosfato 0,5 M pH 7 (2,0 ml) y Et<sub>2</sub>O (1,0 ml). Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo una vez con THF:Et<sub>2</sub>O 1:1 (2,0 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtraron y después se concentraron al vacío. El disolvente residual se eliminó mediante coevaporación con PhMe, seguido de MeCN (2X), y luego CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2X) (la temperatura del baño se mantuvo a < 30 °C) para dar el ácido borónico libre en forma de sólido de color blanco (39,2 mg, 99%): TLC (EtOAc) R<sub>f</sub> = 0,53, visualizado por UV; <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,49 (s, 1 H), 7,49 (s, 1 H), 7,42 (d, J = 8 Hz, 1 H), 7,26 (m, 1H), 7,17 (s, 1 H), 6,84 (s, 1H), 6,49 (d, J = 16 Hz, 1 H), 6,20 (dq, J = 16, 6,4 Hz, 1 H), 5,77 (s, 2H), 5,35 (s, 2H), 4,03 (s, 3H), 3,55 (s, 3H), 1,90 (d, J = 6,4 Hz, 3H); HRMS (TOF ES +): Calculado para C<sub>20</sub>H<sub>22</sub>O<sub>6</sub>B (M+H)<sup>+</sup> 369,1509, Se encontraron 369,1515.

10

**[0141]** A continuación, este ácido borónico libre se transfirió cuantitativamente como una solución en THF a un vial de 6 ml que contenía **15** (28,5 mg, 0,071 mmol) y el disolvente se eliminó al vacío. En la cámara de manipulación con guantes, a este vial se le añadió K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> sólido (39,2 mg, 0,28 mmol), y una solución de THF recién preparado (1,06 ml) de 2-(diciclohexilfosfino)bifenilo (0,008 M) y Pd<sub>2</sub>dba<sub>3</sub> (0,002 M). Se añadió una barra de agitación y el vial se selló con una tapa revestida de PTFE, se retiró de la cámara de manipulación con guante, y se mantuvo a 65 °C con agitación durante 20 h. La mezcla de reacción se dejó enfriar a 23 °C y se hizo pasar a través de un relleno fino de gel de sílice cubierto con Celite, eluyéndola con un volumen abundante de EtOAc. El filtrado se concentró al vacío y el producto bruto resultante se adsorbió sobre gel Florisil a partir de una solución de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. El polvo seco resultante se cargó en la parte superior de una columna de gel de sílice en suspensión densa llena con hexanos:EtOAc 10:1. La columna se eluyó con hexanos:EtOAc 10:1 → 3:1 para producir ratanhina protegida **18** como un aceite amarillo viscoso (37,0 mg, 81%).

15

20

**[0142]** En un procedimiento no optimizado, un vial de 6 ml equipado con una barra de agitación se cargó con **18** (27 mg, 0,042 mmol), THF (0,3 ml), MeOH (0,6 ml) y HCl concentrado (12 μl). El vial se selló con una tapa revestida de PTFE y se mantuvo a 65 °C con agitación durante 1 h. La solución se dejó enfriar a 23 °C y se diluyó con H<sub>2</sub>O (1 ml), THF (1 ml) y Et<sub>2</sub>O (2 ml). Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo repetidamente con EtOAc. Los orgánicos combinados se concentraron al vacío y el producto bruto resultante se purificó por HPLC preparativa (Waters SunFire Prep C18 OBD columna de 30 x 150 mm, Lote n° 1681161701, 25 ml/min, H<sub>2</sub>O:MeCN 95:5 → 5:95 durante 20 min, a continuación H<sub>2</sub>O: MeCN 5:95 durante 15 min.; t<sub>R</sub> = 24,84 min con detección UV a 325 y 218 nm) para producir **11** (9,6 mg, 41%) [El análisis <sup>1</sup>H RMN demostró que esta muestra contenía una pequeña cantidad (~ 5-10%) de una impureza no identificada]. Posteriormente se desarrolló un procedimiento de HPLC preparativa optimizado (Waters SunFire Prep C18 OBD columna de 30 x 150 mm, Lote n° 1681161701, 33 ml/min, H<sub>2</sub>O isocráticas: MeCN 20:80; t<sub>R</sub> = 21,72 min. con detección UV a 325 y 218 nm) que proporcionó el producto natural puro. Los análisis <sup>1</sup>H RMN, <sup>13</sup>C RMN, HRMS e IR de **11** sintética resultaron plenamente coherentes con los datos indicados para el producto natural ratanhina aislado, confirmando así la estructura original propuesta por Arnone y sus colaboradores (Arnone, 1990).

25

30

35

#### Divulgación de soporte 7: Determinación de la rigidez constitucional de los grupos protectores

40

**[0143]** La rigidez constitucional de los grupos protectores orgánicos de los compuestos **19** y **193** se determinó mediante la "prueba de rigidez constitucional". Una muestra de **193** (aproximadamente 10 mg) se disolvió en d<sub>6</sub>-DMSO seco y se transfirió a un tubo de RMN de 5 mm. La muestra se analizó en un espectrómetro RMN Varian Unity de 500 MHz. En primer lugar, se obtuvo una RMN 1H a 23 °C. A continuación, la temperatura de la muestra se aumentó gradualmente a 30 °C, 35 °C, 40 °C, 45 °C, 50 °C, 55 °C, 60 °C y 70 °C. A cada temperatura la muestra se optimizó y se obtuvo un espectro de RMN 1H. Después de enfriar a 23 °C, se obtuvo un espectro de RMN 1H-RMN que era idéntico al que se había obtenido previamente a esta temperatura. Una muestra de **19** (aproximadamente 10 mg) se disolvió en d<sub>6</sub>-DMSO seco y se transfirió a un tubo de RMN de 5 mm. Esta muestra se analizó de la misma manera, excepto que los espectros de RMN 1H se obtuvieron a 23 °C, 60 °C, 80 °C, 110 °C, 150 °C y luego de nuevo a 23 °C.

50

**[0144]** Para **193**, había doce picos en el espectro NMR 1H correspondientes a protones de metileno diastereotópicos desde 3,833 a 3,932 a 23 °C. Como se elevó la temperatura, estos picos comenzaron a fundirse a temperaturas tan bajas como 40 °C. Los picos se habían unido completamente en un solo pico a 3,921 a 70 °C. Por lo tanto, el grupo protector de **193** no era constitucionalmente rígido.

55

**[0145]** Para **19**, había cuatro picos en el espectro NMR 1H correspondientes a protones de metileno diastereotópicos desde 3,992 a 4,236 a 23 °C. Al elevar la temperatura, los picos siguieron divididos en cuatro picos

inequívocos. No se observó coalescencia, incluso en el espectro obtenido a 150 °C. Por lo tanto, el grupo protector de **19** era constitucionalmente rígido.

#### Divulgación de soporte 8: Síntesis de ácido haloalquenilborónico protegido **54a**

5

**[0146]** El (E)-(2-bromoetenil)dibromoborano (**59**) se sintetizó de acuerdo con un procedimiento de la bibliografía (Hyuga, S., 1987). Se llevó a cabo una reacción posterior con **59** en un entorno de luz tenue en un matraz de destilación de tres bocas de 500 ml secado en horno equipado con una barra de agitación magnética. A una mezcla agitada de ácido N-metiliminodiacético (MIDA, **1**) (16,93 g, 113,9 mmol, 1,50 eq.) y 2,6-lutidina (17,69 ml, 151,86 mmol, 2,0 eq.) en DMSO (250 ml) a 0 °C en atmósfera de nitrógeno se le añadió **59** recién destilado (21,00 g, 75,93 mmol) gota a gota mediante una jeringa durante 15 min. La mezcla de reacción se dejó calentar a 23 °C y después se agitó a 23 °C durante 48 h. La mezcla amarilla resultante se trató con agua (300 ml) y se extrajo con THF:éter dietílico 1:1 (3 x 500 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (3 x 350 ml), se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentraron al vacío para proporcionar un sólido de color amarillo claro. El producto bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (EtOAc:éter de petróleo 1:1 → EtOAc → EtOAc:MeCN 9:1) para producir **54a** como un sólido cristalino incoloro (11,98 g, 45,75 mmol, 60%). Los cristales adecuados para el análisis de cristalografía de rayos X se hicieron crecer por evaporación lenta a partir de acetato de etilo a 23 °C. Este material se almacenó al aire a 23 °C durante un año y seis meses sin descomposición.

#### 20 **Ejemplo 4: Síntesis de olefina bis-borilizada y su uso en el acoplamiento cruzado selectivo**

##### *Síntesis del éster (E)-(2-pinacoletenil)boronato (**61**)*

**[0147]** Una solución de catalizador se preparó como sigue: Un vial de Wheaton de 20 ml equipado con una barra de agitación magnética se cargó con PdCl<sub>2</sub>(CH<sub>3</sub>CN)<sub>2</sub> (7,9 mg, 0,030 mmol, 1,0 eq.) y 2-diciclohexilfosfino-2',6'-dimetoxi-1,1'bifenil (**4d**) (38,0 mg, 0,090 mmol, 3,0 eq.). Se añadió tolueno (3,00 ml) y el vial se selló con una tapa de plástico revestida de PTFE. La mezcla resultante se agitó a 23 °C durante 30 min produciendo una solución de color amarillo claro Pd/catalizador **4d**.

**[0148]** A continuación, esta solución de catalizador se utilizó en el siguiente procedimiento: Un vial de Wheaton de 30 ml equipado con una barra de agitación magnética se cargó con **54a** (0,262 g, 1,00 mmol, 1,0 eq.), bis(pinacolato)diboro (**60**) (0,324 g, 1,25 mmol, 1,25 eq.), acetato de potasio (0,297 g, 3,00 mmol, 3,0 eq.), tolueno (5,0 ml) y solución de catalizador (3,0 ml, 3,0 mol% Pd). El vial se selló con una tapa de plástico revestida de PTFE, y la mezcla de reacción se agitó durante 36 h a 45 °C. La mezcla heterogénea resultante se diluyó con acetato de etilo (5,0 ml) y se filtró a través de un relleno pequeño de Celite. La concentración del filtrado al vacío proporcionó un sólido de color amarillo claro. Este producto bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (EtOAc:éter de petróleo 1:1 → EtOAc → EtOAc:MeCN 15:1) para producir éster de (E)-(2-pinacoletenil)boronato **61** como un sólido cristalino incoloro (0,219 g, 0,710 mmol, 71%). Los cristales adecuados para el análisis de cristalografía de rayos X se hicieron crecer por evaporación lenta a partir de EtOAc a 23 °C. Este material se almacenó al aire a 23 °C durante un año y seis meses sin descomposición.

##### *Síntesis de (E,E)-1,3-butadienil-(4-cloro)boronato (**54b**)*

**[0149]** A un vial de I-Chem de 20 ml equipado con una barra de agitación se le añadió **61** (320 mg, 1,05 mmol, 1,0 eq.), K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> anhidro finamente molido (669 mg, 3,15 mmol, 3,0 eq.), PdCl<sub>2</sub>dppf•CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (26 mg, 0,32 mmol, 3% en moles) y (E)-1-cloro-2-yodoetileno (**62**) (396 mg, 2,10 mmol, 2,0 eq.). El vial se selló con una tapa revestida de PTFE y se añadió DMSO (8,4 ml) mediante una jeringa. La mezcla de reacción se agitó a 23 °C durante 9 horas. La reacción se inactivó con la adición de tampón de fosfato 0,5 M pH 7 (8 ml) y la mezcla resultante se extrajo con THF:Et<sub>2</sub>O 1:1 (4 x 15 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (25 ml), se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentraron al vacío. El residuo resultante se diluyó con acetona (15 ml) y se concentró en Florisil®. El polvo resultante se cargó en seco encima de una columna de gel de sílice y se realizó cromatografía ultrarrápida (hexanos:EtOAc 1:1 → EtOAc → EtOAc:MeCN 9:1) para producir **54b** como un sólido cristalino incoloro (139 mg, 0,571 mmol, 54%).

#### 55 **Ejemplo 5: Síntesis de olefina bis-metalizada y su uso en el acoplamiento cruzado selectivo**

##### *Éster de (E,E)-1,3-butadienilo-4-(tributylestannil)boronato (**64**)*

**[0150]** Una solución de catalizador se preparó como sigue: A un vial de 4 ml equipado con una barra agitadora magnética y que contiene 2-diciclohexilfosfino-2',6'-dimetoxi-1,1'-bifenil (**4d**) (15,2 mg, 0,037 mmol, 2,0 eq.) se añadió una solución de Pd(OAc)<sub>2</sub> en THF (0,095 M, 0,19 ml, 0,018 mmol, 1,0 eq.). El vial se selló con una tapa 5 revestida de PTFE y se mantuvo a 23 °C con agitación durante 15 min. produciendo una solución de color amarillo claro de Pd/catalizador **4d**.

**[0151]** A continuación, esta solución de catalizador se utilizó en el siguiente procedimiento: El (E)-2-(tributylestannil)vinilzinc cloruro (**63**) se preparó de acuerdo con la literatura precedente (Pihko, 1999). Durante la 10 formación del reactivo de Negishi **63**, a una suspensión densa de **54a** (50 mg, 0,191 mmol, 1,0 eq.) en THF (0,2 ml) a 23 °C se añadió la solución madre de catalizador descrita anteriormente (0,10 ml, 0,0095 mmol Pd, 5 mol% Pd) y la suspensión resultante se agitó durante 30 min antes de enfriarla a 0 °C. A continuación, el reactivo de Negishi **63** se canuló en la solución de **54a** durante 5 min. Después de 2 horas a 0 °C, la reacción se diluyó con EtOAc (10 ml) y después se concentró al vacío. El aceite rojo resultante se disolvió en EtOAc y se filtró a través de un relleno 15 pequeño de gel de sílice con una copiosa cantidad de EtOAc y el filtrado se concentró al vacío. El producto bruto resultante se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (EtOAc:hexanos 1:1 → EtOAc) para producir **64** como una espuma de color amarillo pálido (62,2 mg, 0,125 mmol, 66%).

*Éster de (E,E,E)-(6-cloro)-1,3,5-hexatrienilboronato (54c)*

**[0152]** Un vial de Wheaton de 30 ml equipado con una barra de agitación magnética se cargó con Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (0,021 g, 0,023 mmol, 1,5 mol%), Ph<sub>3</sub>As (0,014 g, 0,046 mmol, 3,0 mol%), **64** (0,760 g, 1,53 mmol, 1,0 eq.) como una solución en DMF (5,0 ml) y, finalmente, (E)-1-cloro-2-yodoetileno (0,575 g, 3,05 mmol, 2,0 eq.). El vial se selló con una tapa de plástico revestida de PTFE y la mezcla de reacción se agitó a 23 °C durante 3,5 h. Después, a la 25 mezcla de color rojizo oscuro resultante se le añadió una solución acuosa saturada de Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub> (50 ml) y la mezcla resultante se extrajo con EtOAc (3 X 85 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (3 X 50 ml), se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentraron al vacío para proporcionar un sólido naranja. Este producto bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida en Florisil® (éter de petróleo:EtOAc 1:1 → EtOAc → EtOAc:MeCN 9:1) para producir **54c** como un sólido amarillo claro (0,297 g, 1,10 mmol, 72%).

**Ejemplo 6: Acoplamiento selectivos usando ácido haloalquenilborónico protegido 54a**

*Síntesis de acoplamiento de Suzuki-Miyaura del éster de (E,E)-1,3-heptadienilboronato (68)*

**[0153]** Una solución de catalizador se preparó como sigue: Un vial de Wheaton secado en horno equipado con una barra de agitación magnética se cargó con Pd(OAc)<sub>2</sub> (5,60 mg, 0,025 mmol, 1,0 eq.) y 2-diciclohexilfosfino-2',6'-dimetoxi-1,1'-bifenil (**4d**) (20,5 mg, 0,050 mmol, 2,0 eq.). Se añadió tolueno (3,00 ml) y el vial se selló con una 35 tapa de plástico revestida de PTFE. La mezcla de reacción se agitó a 23 °C durante 45 min. dando como resultado una solución amarilla de Pd/catalizador **4d** (0,00833 N Pd en tolueno).

**[0154]** A continuación, esta solución de catalizador se utilizó en el siguiente procedimiento: Un vial de Wheaton de secado en horno equipado con una barra de agitación magnética se cargó con **54a** (0,262 g, 1,00 mmol, 1,0 eq.), ácido (E)-1-pentenilborónico **55** (0,171 g, 1,50 mmol, 1,5 eq.), KF (0,116 g, 2,00 mmol, 2,0 eq.), tolueno (7,0 ml) y la solución de catalizador (1,20 ml, 0,01 mmol, 1,0 mol% Pd). Luego el vial se selló con tapa de plástico 45 revestida con PTFE y la mezcla de reacción se agitó a 23 °C durante 36 h. La mezcla heterogénea de color amarillo claro resultante se diluyó con acetonitrilo (10,0 ml) y se filtró a través de un relleno pequeño de Celite. El filtrante se concentró en el vacío. Después, el producto bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (éter de petróleo:EtOAc 1:1 → EtOAc → EtOAc:MeCN 9:1) para producir **68** como un sólido cristalino incoloro (0,241 g, 0,959 mmol, 96%).

*Síntesis de acoplamiento de Suzuki-Miyaura del éster (E,E)-1,3-butadienil-(4-fenil)boronato (80)*

**[0155]** Una solución de catalizador se preparó como sigue: Un vial de Wheaton de 20 ml equipado con una barra de agitación magnética se cargó con Pd(OAc)<sub>2</sub> (5,60 mg, 0,025 mmol, 1,0 eq.) y 2-diciclohexilfosfino-2',6'- 55 dimetoxi-1,1'-bifenil (**4d**) (20,5 mg, 0,050 mmol, 2,0 eq.). Se añadió tolueno (3,00 ml) y el vial se selló con una tapa de plástico revestida de PTFE. La mezcla de reacción se agitó a 23 °C durante 45 min. dando como resultado una solución amarilla de Pd/catalizador **4d** (0,00833 N Pd en tolueno).

**[0156]** A continuación, esta solución de catalizador se utilizó en el siguiente procedimiento: Un vial de Wheaton de 30 ml equipado con una barra de agitación magnética se cargó con **54a** (0,262 g, 1,00 mmol, 1,0 eq.), ácido trans-2-fenilvinilborónico (0,229 g, 1,50 mmol, 1,5 eq.), KF (0,116 g, 2,00 mmol, 2,0 eq.; basado en **54a**), 5 tolueno (7,0 ml) y la solución de catalizador (1,20 ml, 0,01 mmol, 1,0 mol% Pd). El vial se selló con una tapa de plástico revestida de PTFE y la mezcla de reacción se agitó durante 24 horas a 23 °C. La mezcla amarilla heterogénea resultante se diluyó con acetonitrilo (10,0 ml), se filtró a través de un relleno pequeño de Celite usando acetonitrilo (100 ml) y se concentró al vacío. El producto bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (EtOAc:éter de petróleo 1:1 → EtOAc → EtOAc:MeCN 2:1) para dar **80** como un sólido cristalino incoloro 10 (0,263 g, 0,922 mmol, 92%).

*Síntesis de acoplamiento de Stille del éster (E,E)-1,3-butadienil-boronato (70)*

**[0157]** Un vial de Wheaton de 30 ml equipado con una barra de agitación magnética se cargó con **54a** (0,262 g, 1,00 mmol, 1,0 eq.), Pd<sub>2</sub>dba<sub>3</sub> (0,037 g, 0,040 mmol, 4,0 mol% Pd), Fur<sub>3</sub>P (0,021 g, 0,090 mmol, 9,0 mol%), DMF (8,0 ml) y tributil(vinil)estaño (**69**) (0,346 ml, 1,15 mmol, 1,15 eq.). Después el vial se selló con una tapa de plástico revestida de PTFE y la mezcla de reacción se agitó durante 12 h a 45 °C. La mezcla de color rojizo resultante se diluyó con salmuera (50 ml) y después se extrajo con acetato de etilo (3 X 100 ml). Las fracciones orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentraron al vacío. El producto bruto se purificó 20 por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (EtOAc: éter de petróleo 1: 1 → EtOAc → EtOAc:MeCN 15:1) para dar **70** como un sólido cristalino incoloro (0,190 g, 0,909 mmol, 91%).

*Síntesis de acoplamiento de Heck del éster de (E,E)-1,3-butadienil-(4-metiléster)boronato (72)*

25 **[0158]** Un vial de Wheaton de 30 ml equipado con una barra de agitación magnética se cargó con **54a** (0,262 g, 1,00 mmol, 1,0 eq.), PPh<sub>3</sub> (0,0159 g, 0,060 mmol, 6,0 mol%), Pd(OAc)<sub>2</sub> (0,0067 g, 0,030 mmol, 3,0 mol% Pd), Et<sub>3</sub>N (0,279 ml, 2,00 mmol, 2,0 eq.; basado en **54a**), acrilato de metilo (**71**) (0,136 ml, 1,50 mmol, 1,5 eq.) y DMF (7,0 ml). El vial se selló con una tapa de plástico revestida de PTFE y la mezcla de reacción se agitó a 45 °C durante 12 h. La mezcla resultante se diluyó con salmuera (50 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 X 100 ml). Las fases 30 orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentraron en el vacío. El producto bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (EtOAc:éter de petróleo 1:1 → EtOAc → EtOAc:MeCN 15:1) para dar **72** como un sólido amarillo claro (0,240 g, 0,898 mmol, 90%).

*Síntesis de acoplamiento de Sonogashira del éster (E)-2-trimetilsililetilenoboronato (74)*

35 **[0159]** Un vial de Wheaton de 30 ml equipado con una barra de agitación magnética se cargó con **54a** (0,262 g, 1,00 mmol, 1,0 eq.), Pd(PPh)<sub>4</sub> (0,058 g, 0,050 mmol, 5,0 mol%), CuI (0,019 g, 0,100 mmol, 10,0% mol%), piperidina (0,227 ml, 2,30 mmol, 3,0 eq.), THF (5,0 ml) y trimetilsililacetileno (**73**) (0,166 ml, 1,15 mmol, 1,5 eq.). El vial se selló con una tapa de plástico revestida de PTFE y la mezcla de reacción se agitó a 23 °C durante 3 h. La 40 mezcla resultante se diluyó con EtOAc (5,0 ml) y se filtró a través de un relleno pequeño de gel de sílice usando EtOAc (100 ml). El filtrado se concentró al vacío y el producto bruto resultante se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (EtOAc: éter de petróleo 1:1 → EtOAc) para dar **74** como un sólido cristalino incoloro (0,203 g, 0,728 mmol, 73%).

45 **Ejemplos 7: Acoplamiento cruzado entre un trienilcloruro y un ácido vinilborónico**

**[0160]** Una solución del catalizador de paladio se preparó como sigue: A un vial de 4 ml equipado con una barra de agitación y que contiene 2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-tri-iso-propil-1,1'-bifenil (**4c**) (3,0 mg, 0,0063 mmol, 2,0 eq.) en THF (0,577 ml) se añadió una solución de Pd(OAc)<sub>2</sub> en THF (0,00547 M, 0,577 ml, 0,0032 mmol, 1,0 eq.). El 50 vial se selló con una tapa revestida con PTFE y se agitó a 23 °C durante 15 min.

**[0161]** A continuación, esta solución de catalizador se utilizó en el siguiente procedimiento: A un vial de 7 ml equipado con una barra de agitación magnética y que contiene **54c** (11,0 mg, 0,0408 mmol, 1,0 eq.) se le añadió ácido (E)-1-penten-1-ilborónico (**55**) (7,0 mg, 0,0612 mmol, 1,5 eq.), Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (39,9 mg, 0,122 mmol, 3,0 eq.), THF 55 (0,835 ml) y la solución de catalizador (0,298 ml, 2 mol% Pd). La mezcla resultante se selló con una tapa de plástico revestida con PTFE y se agitó a 45 °C durante 24 h. (**54c** y el producto **75** se separan mejor en placas de TLC eluyendo dos veces con EtOAc). La mezcla heterogénea resultante se diluyó con acetato de etilo (~1,0 ml) y se filtró

a través de un relleno fino de Florisil® con cantidades copiosas de EtOAc. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida en Florisil® (éter de petróleo:EtOAc 1:1 → EtOAc → EtOAc:MeCN 15:1) para dar éster de (E,E,E,E)-1,3,5,7-undecatetraenolboronato **75** como un sólido amarillo (7,9 mg, 0,0261 mmol, 64%).

### 5 **Ejemplo 8: Síntesis total de todo-trans-retinal usando reacciones iterativas de Suzuki-Miyaura**

*Primera síntesis de acoplamiento del éster tetraenilboronato (84)*

**[0162]** Una solución de catalizador se preparó como sigue: A un vial de 4 ml equipado con una barra de agitación y que contiene 2-diciclohexilfosfino-2',6'-dimetoxi-1,1'-bifenil (**4d**) (23,1 mg, 0,056 mmol, 2,0 eq.) se añadió una solución de Pd(OAc)<sub>2</sub> en tolueno (0,038 M, 0,740 ml, 0,028 mmol, 1,0 eq.). El vial se selló con una tapa revestida de PTFE y se mantuvo a 65 °C con agitación durante 15 min.

**[0163]** A continuación, esta solución de catalizador se utilizó en el siguiente procedimiento: A un vial de 15 Chem de 40 ml equipado con una barra de agitación magnética y que contiene una solución de **83** en tolueno (estimado 0,17 M, 11,5 ml, 1,96 mmol, 1,5 eq.) se añadió K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> anhidro como un polvo finamente molido (0,833 g, 3,92 mmol, 3,0 eq.), **54a** (0,342 g, 1,30 mmol, 1,0 eq.) y la solución de catalizador (0,688 ml, 0,026 mmol Pd, 2 mol% Pd). La mezcla resultante se selló con una tapa revestida con PTFE y se agitó a 23 °C durante 60 h. Después, la mezcla se filtró a través de un relleno de gel de sílice con cantidades copiosas de acetonitrilo. A la solución resultante se añadió Florisil® y el disolvente se eliminó al vacío. El polvo resultante se cargó en seco encima de una columna de gel de sílice y se realizó cromatografía ultrarrápida (hexanos: EtOAc 1:1 → EtOAc → EtOAc:MeCN 9:1) para producir éster de tetraenilboronato protegido **84** como un polvo amarillo (0,377 g, 1,02 mmol, 78%).

*Segunda síntesis de acoplamiento de todo-trans-retinal (49)*

**[0164]** El boronato MIDA **84** se convirtió en su correspondiente ácido borónico mediante el procedimiento siguiente: En un vial de Wheaton de 7 ml, a una solución agitada de **84** (35,9 mg, 0,101 mmol, 1,0 eq) en THF (1,44 ml) a 23 °C se le añadió una solución acuosa de NaOH (0,30 ml, 0,30 mmol, 3,0 eq.) 1 M y la mezcla resultante se agitó durante 15 min. Después, la reacción se inactivó con la adición de tampón fosfato 0,5 M pH 7 (1,5 ml) y se diluyó con Et<sub>2</sub>O (1,5 ml). Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con THF:Et<sub>2</sub>O 1:1 (3 x 3 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO<sub>4</sub> y se concentraron al vacío hasta que quedó una pequeña cantidad de THF (~1 ml), produciendo una solución del ácido borónico; TLC: (EtOAc) R<sub>f</sub> = 0,70, visualizado por KMnO<sub>4</sub>.

**[0165]** Una solución del catalizador de paladio se preparó como sigue: A un vial 1,5 ml equipado con una barra de agitación magnética y que contiene 2-diciclohexilfosfino-2',6'-dimetoxi-1,1'-bifenil (**4d**) (3,6 mg, 0,0088 mmol, 2,0 eq.) se añadió una solución de Pd(OAc)<sub>2</sub> en tolueno (0,038 M, 0,115 ml, 0,0044 mmol, 1,0 eq.). El vial se selló con una tapa revestida con PTFE y se mantuvo a 65 °C con agitación durante 15 min.

**[0166]** A continuación, esta solución de catalizador se utilizó en el siguiente procedimiento: A un vial de 4 ml equipado con una barra agitadora magnética y que contiene enal **85** (10 mg, 0,067 mmol, 1,0 eq.) se le añadió el ácido borónico (correspondiente a boronato **84**; véase más arriba) como una solución en THF (estimado 0,101 M, 1 ml, 0,101 mmol, 1,5 eq.), K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> anhidro como un polvo finamente molido (42,6 mg, 0,201 mmol, 3,0 eq.), y la solución madre de catalizador descrita anteriormente (0,035 ml, 0,0013 mmol Pd, 2 mol% Pd). La mezcla resultante se selló con una tapa revestida con PTFE y se agitó a 23 °C durante 5 h. Después, la reacción se inactivó con la adición de NaHCO<sub>3</sub> acuoso saturado (2 ml). Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con Et<sub>2</sub>O (3 x 5 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentraron al vacío. El material bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida (hexanos:EtOAc 32:1) para dar todo-trans-retinal (**49**) como un sólido amarillo brillante (12,6 mg, 0,044 mmol, 66%). Los análisis RMN <sup>1</sup>H, RMN <sup>13</sup>C, HRMS e IR de **49** sintético fueron plenamente coherentes con los datos indicados para el producto natural aislado.

### **Ejemplo 9: Síntesis de medio esqueleto de la anfotericina B macrólida**

*Síntesis de BB<sub>4</sub>*

**[0167]** Un matraz de recuperación de 200 ml se cargó con diol CH<sub>3</sub>-CH(OH)-CH(CH<sub>3</sub>)-CH(OH)-CH(CH<sub>3</sub>)-CH<sub>2</sub>-O-CH<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>5</sub> (Paterson, 2001) (1,18 g, 4,69 mmol, 1,0 eq.), lipasa PS (295 mg, 0,25 eq masa) y hexanos (115 ml) y la suspensión resultante se agitó a 50 °C durante 15 min. A continuación se añadió acetato de vinilo (4,33 ml, 47,0

mmol, 10,0 eq) y la mezcla de reacción se agitó a 50 °C durante 40 h. La mezcla resultante se enfrió a 23 °C y se filtró, y la enzima residual se lavó abundantemente con Et<sub>2</sub>O. El filtrado se concentró al vacío y el aceite resultante viscoso y de color amarillo claro se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (hexanos:EtOAc 15:1 → 1:1) para proporcionar monoacetato CH<sub>3</sub>-CH(OAc)-CH(CH<sub>3</sub>)-CH(OH)-CH(CH<sub>3</sub>)-CH<sub>2</sub>-O-CH<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>5</sub> como un aceite amarillo

5 pálido (1,05 g, 3,57 mmol, 76%).

**[0168]** A una solución agitada de este monoacetato (5,98 g, 20,31 mmol, 1,0 eq.) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (230 ml) a 0 °C se le añadió 2,6-lutidina (7,84 ml, 67,35 mmol, 3,3 eq.) y la solución resultante se enfrió a -78 °C. Entonces se le añadió trietilsilil trifluorometanosulfonato (7,11 ml, 31,43 mmol, 1,5 eq.) gota a gota y la solución resultante se agitó a

10 -78 °C durante 1 h. Después, la reacción se inactivó con la adición de NaHCO<sub>3</sub> acuoso saturado (115 ml) y se dejó calentar a 23 °C. Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con Et<sub>2</sub>O (3 x 200 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre MgSO<sub>4</sub> y se concentraron al vacío para dar un aceite de color amarillo. La purificación por cromatografía ultrarrápida (hexanos:EtOAc 7:1 → 1:1) proporcionó el éter de sililo de trietilo CH<sub>3</sub>-CH(OAc)-

15 CH(CH<sub>3</sub>)-CH(OTES)-CH(CH<sub>3</sub>)-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-O-C<sub>6</sub>H<sub>5</sub> como un aceite amarillo (7,34 g, 17,96 mmol, 88%).

**[0169]** A un matraz de destilación de tres bocas de 25 ml equipado con una barra agitadora magnética se añadió negro de paladio (17,3 mg, 0,163 mmol, 0,6 eq.). Atención: el negro de paladio es pirofórico y debe mantenerse bajo una atmósfera inerte en todo momento. Para esta reacción, EtOH y EtOAc estaban recién destilados sobre tamices moleculares 4A activados. Después a este matraz se le añadió mediante una cánula una

20 solución del éter de sililo de trietilo (ver más arriba; 111,0 mg, 0,271 mmol, 1,0 eq.) en EtOH:EtOAc 2:1 (4,65ml). El matraz de reacción se purgó con H<sub>2</sub> (globo) y se agitó a 23 °C durante 25 h bajo una presión positiva de H<sub>2</sub> (globo). Después, la mezcla resultante se filtró a la presión de N<sub>2</sub> a través de una columna corta de Celite, lavándola con cantidades copiosas de EtOH (los residuos de Pd se mantienen bajo el disolvente en todo momento). La purificación por cromatografía ultrarrápida (hexanos:EtOAc 12:1 → 4:1) produjo alcohol primario CH<sub>3</sub>-CH(OAc)-CH(CH<sub>3</sub>)-

25 CH(OTES)-CH(CH<sub>3</sub>)-CH<sub>2</sub>-OH como un aceite amarillo pálido ( 79,1 mg, 0,248 mmol, 91%).

**[0170]** A una solución agitada de cloruro de oxalilo (3,44 ml, 40,1 mmol, 5,0 eq.) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (20 ml) a -78 °C se añadió gota a gota DMSO (5,70 ml, 80,2 mmol, 10,0 eq.) y la solución resultante se agitó a -78 °C durante 30 min. Entonces a la reacción se le añadió mediante una cánula una solución del alcohol primario (véase más arriba; 2,56

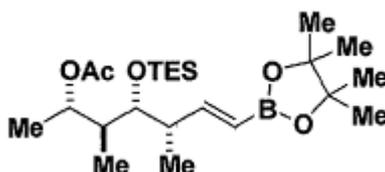
30 g, 8,02 mmol, 1,0 eq.) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (55,7 ml) y la solución resultante se agitó a -78 °C durante 1,5 h. A continuación se añadió trietilamina (28 ml, 201 mmol, 25,0 eq.) y la mezcla resultante se dejó calentar a -15 °C durante 40 min. Después, la reacción se inactivó con la adición de NH<sub>4</sub>Cl acuoso saturado (50 ml). Las capas se separaron y la fase acuosa se extrajo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 x 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (50 ml), se secaron sobre MgSO<sub>4</sub> y se concentraron al vacío para dar el aldehído CH<sub>3</sub>-CH(OAc)-CH(CH<sub>3</sub>)-CH(OTES)-CH(CH<sub>3</sub>)-

35 **CH=O** como un aceite amarillo (2,36 g, 7,46 mmol, 93%).

**[0171]** A una suspensión agitada de CrCl<sub>2</sub> (0,204 g, 1,66 mmol, 18,0 eq.) en THF (2 ml) a 23 °C se añadió una solución de este aldehído (29,2 mg, 0,0923 mmol, 1,0 eq.) y éster de diclometilpinacolborónico (Wuts , 1982; Raheem, 2004; 0,117 g, 0,554 mmol, 6,0 eq.) en THF (0,18 ml). A continuación se añadió una solución de Lil (0,149

40 g, 1,11 mmol, 12,0 eq.) en THF (0,3 ml) y la suspensión resultante se agitó a 23 °C durante 7 h. La reacción se vertió entonces en agua con hielo (2 ml) y se extrajo con Et<sub>2</sub>O (2 x 5 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtraron a través de Celite y se concentraron a vacío. El material en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida en Florisil® (hexanos:EtOAc 35:1 → 3:1) para proporcionar el éster pinacolborónico se muestra a continuación como un aceite amarillo pálido (25,7 mg, 0,58 mmol, 63%).

45



**[0172]** Un matraz de destilación de 15 ml equipado con una barra de agitación se cargó con este éster borónico pinacol (126,9 mg, 0,288 mmol, 1,5 eq.). Después, a este matraz se le añadió una solución de (E)-1-cloro-

50 2-yodoetileno (**62**) (36,2 mg, 0,192 mmol, 1,0 eq.) y Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (16,6 mg, 0,0144 mmol, 5 mol%) como una solución en THF (4,5 ml) seguido de NaOH acuoso 3 M (0,192 ml, 0,576 mmol, 2,0 eq.). La mezcla resultante se agitó a 23

°C durante 17 h y después la reacción se inactivó con NH<sub>4</sub>Cl acuoso saturado (5 ml). La mezcla resultante se diluyó con éter dietílico (5 ml) y se separaron las capas. La capa acuosa se extrajo con éter dietílico (3 x 5 ml) y las capas orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO<sub>4</sub> y se concentraron al vacío. La purificación del residuo resultante por cromatografía ultrarrápida (hexanos:EtOAc 35:1 → 5:1 con 1% Et<sub>3</sub>N (v/v) añadido a todos los eluyentes) proporcionó 5 dienilcloruro **BB**<sub>4</sub> como un aceite amarillo (51,0 mg, 0,136 mmol, 71%) .

*Éster (E,E,E,E,E)-1,3,5,7,9-decapentenil-(10-propil) boronato (91)*

**[0173]** El boronato MIDA **68** (véase el Ejemplo 6) se convirtió en ácido borónico (E,E)-1,3-heptadienilo **90** a través del siguiente procedimiento: A una mezcla agitada de **68** (25,6 mg, 0,102 mmol, 1,0 eq.) en THF (1,0 ml) a 23 °C se le añadió NaOH 1 N (acuosa) (0,306 ml, 0,306 mmol, 3,0 eq.) mediante una jeringa. La mezcla de reacción se agitó a 23 °C durante 15 min. La mezcla resultante se trató con solución tampón de fosfato 1,0 N (pH 7, 0,5 ml) y se diluyó con Et<sub>2</sub>O (1,0 ml). La capa orgánica se separó y la capa acuosa se extrajo con THF:Et<sub>2</sub>O 1:1 (3 X 1,50 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro. Después de la filtración, la solución incolora resultante se concentró a ~ 0.50 ml de volumen de THF al vacío. Se añadió THF (5,0 ml) y se concentró de nuevo a ~ 0.25 ml de volumen de THF al vacío. El rendimiento aislado de ácido borónico **90** se supone que es del 90% basado en **68**, y una solución 0,1836 N de ácido borónico **90** en THF (0,0918 mmol/0,50 ml de THF) se preparó usando un 1,0 ml (v/v) vial volumétrico. Esta solución se usó inmediatamente en la siguiente reacción sin purificación adicional. El TLC (EtOAc) R<sub>f</sub> = 0,88, visualizado por lámpara UV (λ = 254 nm) o con KMnO<sub>4</sub>.

**[0174]** Una solución de catalizador se preparó como sigue: Un vial de Wheaton de 20 ml equipado con una barra de agitación magnética se cargó con Pd(OAc)<sub>2</sub> (5,60 mg, 0,025 mmol, 1,0 eq.) y 2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-tri-iso-propil-1,1'-bifenilo (**4c**) (24,5 mg, 0,050 mmol, 2,0 eq.). Se añadió tolueno (3,0 ml) y el vial se selló con una tapa de plástico revestida con PTFE. La mezcla resultante se agitó a 23 °C durante 1 h para dar una solución de color rojizo de Pd/catalizador **4c** (0,00833 N Pd en tolueno).

**[0175]** A continuación, esta solución de catalizador se utilizó en el siguiente procedimiento: Un vial de Wheaton de 10 ml equipado con una barra de agitación magnética se cargó con **BB**<sub>3</sub> (16,5 mg, 0,0612 mmol, 1,0 eq), Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (40,0 mg, 0,1224 mmol, 2,0 eq), el ácido bórico 0,1836 N en solución de THF (0,0918 mmol, 0,50 ml) y la solución de catalizador (0,110 ml, 1,5 mol% Pd). A continuación se añadió tolueno (1,64 ml) y el vial se selló con una tapa de plástico revestida con PTFE y se agitó durante 18 h a 45 °C. La mezcla naranja intenso resultante se diluyó con EtOAc (5,0 ml) y se filtró a través de un relleno pequeño de Florisil®. El filtrado se concentró al vacío para proporcionar un sólido naranja. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida en Florisil® (éter de petróleo:EtOAc 1:1 → EtOAc → EtOAc:MeCN 9:1) para dar **91** como un sólido amarillo claro (8,40 mg, 0,0255 mmol, 35 42%).

*Media de la anfotericina B macrólida (92)*

**[0176]** Una solución de catalizador se preparó como sigue: Un vial Wheaton secado en horno equipado con una barra de agitación magnética se cargó con Pd(OAc)<sub>2</sub> (5,60 mg, 0,025 mmol, 1,0 eq.) y 2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-tri-iso-propil-1,1'-bifenilo (**4c**) (24,5 mg, 0,050 mmol, 2,0 eq.). Se añadió tolueno (3,0 ml) y el vial se selló con una tapa de plástico revestida con PTFE. La mezcla resultante se agitó a 23 °C durante 1 h para dar una solución de color rojizo de Pd/catalizador **4c** (0,00833 N Pd en tolueno).

**[0177]** A continuación, esta solución de catalizador se utilizó en el siguiente procedimiento: Un vial de Wheaton secado en horno equipado con una barra de agitación magnética se cargó con **BB**<sub>4</sub> (7,0 mg, 0,0187 mmol, 1,0 eq.), **91** (14,0 mg, 0,0421 mmol, 2,25 eq.), la solución de catalizador (0,034 ml, 1,5 mol% Pd) y THF (1,50 ml), y el vial se selló con una tapa de plástico revestida con PTFE. El desgasificado 1N NaOH (acuoso) (0,211 ml, 0,211 mmol, 5,00 eq. sobre la base de **91**) se añadió al vial mediante una jeringa. La mezcla de reacción amarilla se agitó durante 15 minutos a 23 °C y después se agitó a 45 °C durante 16 hr. La mezcla heterogénea resultante de color rojizo intenso se diluyó con acetato de etilo (5,0 ml) y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. La solución de color naranja se filtró a través de un relleno pequeño de Florisil® y el filtrado se concentró al vacío para proporcionar un sólido naranja. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida en Florisil® (éter de petróleo:EtOAc 60:1) para dar **92** como un sólido amarillo (4,60 mg, 0,0090 mmol, 48%).

**Ejemplo 10: Síntesis del ácido β-parinámico**

*Ácido (E)-1-Butenilborónico (23)*

**[0178]** Un matraz de bomba de 150 ml equipado con una barra de agitación magnética se cargó con  $\text{BH}_3\cdot\text{SMe}_2$  (1,8 ml, 19,4 mmol, 1,0 eq.) y THF (11 ml). La solución se enfrió a 0 °C y el (+)- $\alpha$ -pineno (6,3 ml, 39,7 mmol, 2,0 eq.) se añadió gota a gota. La solución se agitó a 0 °C durante 10 min y después se calentó a 23 °C y se agitó a 23 °C durante 2 h, tiempo durante el cual formó un precipitado blanco. La solución se volvió a enfriar a 0 °C y un exceso de 1-butino se condensó en la reacción a través de un globo dando como resultado una solución transparente e incolora. El matraz se selló con un tapón de rosca de teflón y se agitó a 0 °C durante 30 min, se calentó a 23 °C y se agitó a 23 °C durante 1,5 h. La solución se volvió a enfriar a 0 °C y se añadió acetaldehído (10,4 ml, 185 mmol, 9,5 eq.). El matraz de bomba se volvió a cerrar con el tapón de rosca de teflón y la reacción se agitó a 40 °C durante 14 h. La reacción se dejó enfriar a 23 °C y se añadió agua (5 ml). Después de agitar durante 3 h a 23 °C, la solución se diluyó con EtOAc (50 ml), se secó sobre  $\text{MgSO}_4$  y se concentró al vacío. El residuo resultante se recogió en hexanos (50 ml) y la mezcla resultante se extrajo con 10% NaOH acuoso (2 x 10 ml). Las extracciones acuosas combinadas se lavaron con hexanos (2 x 20 ml) y después se acidificó a pH 2-3 con ácido clorhídrico concentrado. La capa acuosa acidificada se extrajo con EtOAc (3 x 30 ml), y los extractos orgánicos combinados se lavaron con solución acuosa saturada  $\text{NaHCO}_3$  (50 ml), se secó sobre  $\text{MgSO}_4$  y se concentró al vacío para dar el compuesto del título **93** como un sólido incoloro (0,928 g, 9,3 mmol, 48%).

*Éster (E,E,E)-1,3,5-octatrienilboronato (94)*

**[0179]** Una solución del catalizador de paladio se preparó como sigue: A un vial de 4 ml equipado con una barra de agitación magnética y que contiene 2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-tri-iso-propil-1,1'-bifenilo (**4c**) (17,3 mg, 0,036 mmol, 2,0 eq.) se le añadió una solución de  $\text{Pd}(\text{OAc})_2$  en THF (0,0109 M, 1,664 ml, 0,018 mmol, 1,0 eq.). El vial se selló con una tapa revestida con PTFE y se agitó a 23 °C durante 30 min.

**[0180]** A continuación, esta solución de catalizador se utilizó en el siguiente procedimiento: A un vial de I-Chem de 20 ml equipado con una barra de agitación y que contiene ácido (E)-1-butenilborónico (**93**) (113 mg, 1,13 mmol, 2,0 eq.) se añadió **54b** (138 mg, 0,521 mmol, 1,0 eq.),  $\text{K}_3\text{PO}_4$  anhidro como un polvo finamente molido (301 mg, 1,42 mmol, 2,5 eq.), THF (7,9 ml) y la solución de catalizador (0,780 ml, 0,0085 mmol Pd, 1,5 mol% Pd). La mezcla resultante se selló con una tapa revestida con PTFE y se agitó a 45 °C durante 23 h. (**54b** y el producto **94** se separan mejor en placas de TLC eluyendo tres veces con hexanos:EtOAc 2:3). Después, la mezcla se filtró a través de un relleno de gel de sílice con cantidades copiosas de acetonitrilo. A la solución resultante se le añadió gel Florisil® y después el disolvente se eliminó al vacío. El polvo resultante se cargó en seco encima de una columna de gel de sílice y se llevó a cabo cromatografía ultrarrápida ( $\text{Et}_2\text{O} \rightarrow \text{Et}_2\text{O}:\text{MeCN}$  4:1) para dar **94** como un polvo amarillo (120 mg, 0,456 mmol, 88%).

*Ácido 10-yodo-9-decenoico (95)*

**[0181]** A una suspensión de  $\text{CrCl}_2$  (454 mg, 3,75 mmol, 7,0 eq.) en THF (1,5 ml) a 23 °C se le añadió gota a gota una solución de (E)-metil-10-yododec-9-enoato (100 mg, 0,537 mmol, 1,0 eq.) y yodoformo (422 mg, 1,07 mmol, 2,0 eq.) en dioxano (9,2 ml). Después de agitar durante 12 h, la mezcla de reacción se diluyó con  $\text{Et}_2\text{O}$  (10 ml) y se vertió en agua (10 ml). Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con  $\text{Et}_2\text{O}$  (3 x 15 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (10 ml), se secaron sobre  $\text{MgSO}_4$  y se concentraron al vacío. La purificación del producto bruto por cromatografía ultrarrápida (hexanos  $\rightarrow$  hexanos:EtOAc 9:1) proporcionó éster metílico de 10-yodo-9-decenoato como un aceite amarillo (105 mg, 0,337 mmol, 63%). RMN  $^1\text{H}$  indicó una relación E:Z de 10:1.

**[0182]** A una solución agitada de este éster de metilo 10-yodo-9-decenoato (51,0 mg, 0,164 mmol, 1,0 eq.) en THF:H<sub>2</sub>O 3:1 (3,3 ml) se le añadió LiOH (69,0 mg, 1,64 mmol, 10,0 eq.). La reacción se agitó a 50 °C durante 4 h antes de diluirla con  $\text{Et}_2\text{O}$  (5 ml) y se vertió en HCl acuoso 1 M (5 ml). Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con  $\text{Et}_2\text{O}$  (3 x 5 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (5 ml), se secaron sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  y se concentraron al vacío. La purificación del producto bruto mediante cromatografía ultrarrápida (hexanos:EtOAc 5:1  $\rightarrow$  EtOAc) proporcionó **95** como un sólido amarillo pálido (44,0 mg, 0,149 mmol, 91%). RMN  $^1\text{H}$  indicó una relación E:Z de 10:1.

*Ácido  $\beta$ -parinámico (96)*

**[0183]** El boronato MIDA **94** se convirtió en su correspondiente ácido borónico mediante el procedimiento siguiente: A una mezcla agitada de **94** (24,7 mg, 0,094 mmol, 1,0 eq.) en THF (1,0 ml) a 23 °C se le añadió una solución acuosa de NaOH (0,28 ml, 0,28 mmol, 3,0 eq.) 1 M y la mezcla resultante se agitó a 23 °C durante 15 minutos. Después, la reacción se inactivó con la adición de tampón fosfato 0,5 M pH 7 (1,5 ml) y se diluyó con Et<sub>2</sub>O (1,5 ml). Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con THF:Et<sub>2</sub>O 1:1 (3 x 3 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO<sub>4</sub> y se concentraron al vacío hasta que quedó una pequeña cantidad de THF (~3,7 ml), produciendo una solución del ácido borónico; TLC (EtOAc): R<sub>f</sub> = 0,63, visualizado con KMnO<sub>4</sub>.

**[0184]** Una solución del catalizador de paladio se preparó como sigue: A un vial de 4 ml equipado con una barra de agitación magnética y que contiene ligando 2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-tri-iso-propil-1,1'-bifenilo (**4c**) (2,1 mg, 0,0044 mmol, 2,0 eq.) se añadió una solución de Pd(OAc)<sub>2</sub> en THF (0,004 M, 0,545 ml, 0,0022 mmol, 1,0 eq.). El vial se selló con una tapa revestida con PTFE y se agitó a 23 °C durante 30 min.

**[0185]** A continuación, esta solución de catalizador se utilizó en el siguiente procedimiento: A un vial de 15 Chem de 20 ml equipado con una barra de agitación magnética y que contiene **95** (18,5 mg, 0,062 mmol, 1,0 eq.; E:Z 7:1 por RMN 1H) se le añadió el ácido borónico correspondiente a boronato **94** (ver más arriba; 3,7 ml, 0,094 mmol estimada, 1,5 eq.) y la solución de catalizador descrita anteriormente (0,31 ml, 0,0013 mmol Pd, 2 mol% Pd). La mezcla resultante se selló con una tapa de septo recubierta de teflón y se añadió solución acuosa de NaOH 1 M (0,19 ml, 0,190 mmol, 3,0 eq.). La reacción se agitó a 23 °C durante 40 min y después se inactivó con la adición de 20 NH<sub>4</sub>Cl acuoso saturado (3 ml). Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con Et<sub>2</sub>O (3 x 5 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentraron al vacío. El producto en bruto resultante se purificó por cromatografía ultrarrápida (hexanos:Et<sub>2</sub>O 4:1 → Et<sub>2</sub>O) para producir ácido β-parinámico **96** como un sólido fluorescente (14,8 mg, 0,054 mmol, 86%). RMN <sup>1</sup>H indicó una mezcla 7:1 de ácido β-parinámico:9-(Z) ácido parinámico (derivado de la mezcla 7:1 E:Z del material de partida **95**). Los análisis RMN <sup>1</sup>H y RMN <sup>13</sup>C de **96** 25 sintético fueron plenamente coherentes con los datos reportados previamente para el ácido β-parinámico.

### **Ejemplo 11: Acoplamiento cruzado in situ de ácidos organoborónicos protegidos con un haluro de arilo**

#### *Reacción de 3-metoxifenil MIDA-boronato (300)*

**[0186]** A un matraz de destilación de 50 ml equipado con una barra de agitación se le añadió ácido 3-metoxifenilborónico (6,591 mmol, 1,002 g) y ácido N-metiliminodiacético (6,27 mmol, 922 mg). Al matraz se le añadió tolueno (6 ml) y DMSO (2 ml). El matraz se equipó con una trampa Dean-Stark llena de tolueno. La mezcla se mantuvo a reflujo durante 2,5 horas. La solución se concentró al vacío (1 Torr, 90-100 °C). El aceite amarillo viscoso 35 resultante se congeló a -78 °C, y luego se colocó en un liofilizador durante 12 h. El aceite de color amarillo casi sólido se suspendió en acetona (3 ml). A la mezcla se le añadió Et<sub>2</sub>O (6 ml). La mezcla se agitó abundantemente. La solución amarilla se decantó del sólido blanquecino. El sólido se colocó al vacío (1 Torr) con calefacción (app. 80 °C) durante 30 min. para proporcionar el producto deseado como un sólido grisáceo de flujo libre, 1,562 g (95%).

**[0187]** A un vial de 20 ml equipado con una barra de agitación con revestimiento de teflón se le añadió 4-bromoacetofenona (0,200 g, 1,005 mmol), 3-metoxifenil MIDA-boronato (0,397 g, 1,509 mmol) e hidróxido de sodio (0,302 g, 7,550 mmol). El vial fue llevado sin demora en una cámara de manipulación con guantes y se le añadió tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) (0,023 g, 0,020 mmol) y THF (10 ml). El vial se selló con una tapa de septo y se sacó de la cámara de manipulación con guantes. El H<sub>2</sub>O (2 ml) se desgasificó durante 20 min por burbujeo con argón y se 45 añadió al vial con una jeringa. La reacción se mantuvo a 60 °C con vigorosa agitación durante 24 h. Después de enfriar a temperatura ambiente, la reacción se vertió en 10 ml de NaOH acuoso 1M. La capa acuosa se separó y se extrajo con éter 3 x 10 ml. Las fracciones orgánicas combinadas se lavaron con 10 ml de NaHCO<sub>3</sub> acuoso saturado y 10 ml de salmuera y se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>. El disolvente se eliminó al vacío (~20 Torr y 30 °C) para proporcionar el producto bruto en forma de un aceite amarillo. El producto en bruto se purificó por cromatografía en 50 columna (50:45:5 hexano/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/EtOAc) para producir un líquido incoloro transparente que cristalizó en el vacío (0,220 g, 97%). Esta reacción puede llevarse a cabo a una concentración total de 0,33 M (2 ml de THF, 1 ml de H<sub>2</sub>O) en un rendimiento del 96%. La reacción concentrada se ejecutó en un vial del mismo tamaño. Una agitación muy eficaz puede ser importante, ya que algunos componentes de la reacción no son totalmente solubles durante todo el curso de la reacción.

**[0188]** *Reacción de 4-piridil MIDA-boronato (302)*

**[0188]** A un matraz de destilación de 50 ml equipado con una barra de agitación se le añadió ácido 4-piridilborónico (8,160 mmol, 1,002 g; sólido púrpura como el recibido de Frontier Scientific) y de ácido N-metiliminodiacético (7,728 mmol, 1,136 g). Al matraz se añadió tolueno (6 ml) y DMSO (8 ml). El matraz se equipó con una trampa Dean-Stark llena de tolueno. La mezcla se mantuvo a reflujo durante 2 horas. A medida que  
5 avanzaba la reacción, un sólido oscuro se acumuló en las paredes del matraz. Este material no era soluble en acetona y se disolvió en agua para formar una solución de color azul/púrpura. Este material fue atribuido a la impureza del material de partida. La mezcla se filtró a través de un relleno fino de Celite. El relleno de Celite se lavó con acetona (2 x 10 ml). La solución se concentró al vacío (1 Torr, 90-100 °C). El residuo de color púrpura oscuro se suspendió en MeCN (5 ml). La mezcla se agitó. A la mezcla se le añadió Et<sub>2</sub>O (10 ml). La mezcla se agitó y después  
10 la solución púrpura se decantó del sólido púrpura. El sólido se lavó con Et<sub>2</sub>O (5 ml). El disolvente residual se eliminó al vacío para proporcionar el producto deseado en forma de sólido de color púrpura de flujo libre, 1,341 g (74%). Este material estaba contaminado con DMSO (estimado 5%), que fue retirado mediante trituración, en la que el material sólido se suspendió en MeCN (5 ml) y la suspensión se hizo girar en un evaporador rotatorio a 40 °C durante 5 min. para facilitar la mezcla. A la mezcla se le añadió Et<sub>2</sub>O (10 ml) y la mezcla se agitó. La solución se  
15 decantó del sólido de color púrpura. El disolvente residual se eliminó al vacío para proporcionar el producto deseado en forma de sólido de color púrpura de flujo libre, 1,235 g (68%).

**[0189]** A un vial de 20 ml equipado con una barra de agitación con revestimiento de teflón se le añadió 4-bromoacetofenona (0,200 g, 1,005 mmol), 4-piridilo MIDA-boronato (0,353 g, 1,508 mmol) y K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1,043 g, 7,55  
20 mmol). El vial fue llevado sin demora en una cámara de manipulación con guantes y se le añadió tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0) (0,024 g, 0,021 mmol) y dioxano (10 ml). El vial se selló con una tapa de septo y se sacó de la cámara de manipulación con guantes. El H<sub>2</sub>O (2 ml) se desgasificó durante 20 min por burbujeo con argón y se añadió al vial con una jeringa. La reacción se mantuvo a 100 °C con vigorosa agitación durante 12 h. Después de enfriar a temperatura ambiente, la reacción se vertió en 10 ml de éter y 10 ml de NaOH 1M (acuosa). La  
25 capa acuosa se separó y se extrajo con éter 3 x 10 ml. Las fracciones orgánicas combinadas se lavaron con 10 ml de NaHCO<sub>3</sub> saturado (acuosa) y 10 ml de salmuera y se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>. El disolvente se eliminó al vacío (~20 Torr y 30 °C) para proporcionar el producto bruto en forma de un sólido amarillo. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna (100% EtOAc) para producir un sólido cristalino incoloro (0,188 g, 95%). Esta reacción puede llevarse a cabo a una concentración total de 0,33 M (2 ml de dioxano, 1 ml de H<sub>2</sub>O) en un  
30 rendimiento del 96%. La reacción concentrada se ejecutó en un vial del mismo tamaño. Una agitación muy eficaz puede ser importante, ya que algunos componentes de la reacción no son totalmente solubles durante todo el curso de la reacción.

**Ejemplo 12: Preparación de ácidos organoborónicos protegidos sin la formación del ácido borónico libre correspondiente**  
35

*Fenil-MIDA-boronato (304)*

**[0190]** A un matraz de Schlenk de 100 ml seco equipado con una barra de agitación y con un septo de  
40 caucho, y colocado en atmósfera de Ar, se le añadió THF (25 ml), bromobenceno (2,0 ml, 19 mmol) y borato de triisopropilo (5,3 ml, 23 mmol). La solución agitada se enfrió a -78 °C. A la solución se le añadió n-BuLi (9,1 ml, 2,5 M, 23 mmol). La solución naranja pálido se agitó durante 15 min. La solución se dejó calentar a temperatura ambiente con agitación durante 30 min. A la solución se le añadió DMSO (15 ml) y ácido N-metiliminodiacético (8,39 g, 57,1 mmol). El matraz se equipó con un aparato de destilación. La mezcla se llevó a reflujo y se destiló como  
45 disolvente, el recipiente de destilación se cargó con tolueno periódicamente para mantener un volumen constante. La mezcla de reacción bruta se concentró al vacío para proporcionar un sólido de color blanquecino. Al matraz se le añadió acetona (200 ml). La suspensión resultante se filtró a través de un relleno fino de celite. El filtrante se concentró en el vacío. El residuo resultante se adsorbió sobre gel de Florisil. Este polvo se cargó en seco en una columna de gel de sílice rellena de suspensión densa en Et<sub>2</sub>O. La columna se lavó con Et<sub>2</sub>O (aproximadamente 400  
50 ml), después se eluyó con Et<sub>2</sub>O: MeCN (5: 1) para dar **304** como un sólido incoloro, 3,592 g (81%).

*Vinilo-MIDA-boronato (306)*

**[0191]** A un vial seco de 6 ml con una tapa de septo, equipado con una barra de agitación y colocado en una  
55 atmósfera de Ar se le añadió BBr<sub>3</sub> en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (1,3 ml, 1,0 M, 1,3 mmol). A la solución agitada se le añadió viniltrimetilsilano (140 ml, 0,983 mmol). La solución se agitó a temperatura ambiente durante 13 h. Por separado, un matraz de destilación seco de 25 ml equipado con una barra de agitación y con un septo de goma, se colocó en una

atmósfera de Ar. y se cargó con N-metiliminodiacetato de sodio (478 mg, 2,50 mmol) y DMSO (4 ml). A esta suspensión agitada se le añadió gota a gota mediante una jeringa la solución en bruto de dibromuro de viniloboro. La mezcla se agitó durante 5 min. La mezcla se concentró al vacío. El residuo se adsorbió sobre gel de Florisil a partir de una suspensión de acetona. El polvo resultante se cargó en seco en una columna de gel de sílice rellena de suspensión densa en Et<sub>2</sub>O. La columna se lavó con Et<sub>2</sub>O (app. 200 ml), después se eluyó con Et<sub>2</sub>O MeCN (3: 1) para dar **306** como un sólido incoloro, 88 mg (48%).

### **Ejemplo 13: Acoplamiento de tres componentes en una sola mezcla de reacción**

10 **[0192]** La Figura 24 muestra las estructuras y esquemas de reacción para una reacción de acoplamiento cruzado de tres componentes separados, llevada a cabo en una sola mezcla de reacción. A un vial de 7 ml secado a fuego se le añadió 4-bromofenil-MIDA-boronato (**8a**, 0,0625 g, 0,200 mmol, 1,00 eq.) y ácido p-tolilborónico (0,0410 g, 0,3016, 1,50 eq). El vial se tapó con un Kimwipe® y se colocó inmediatamente en una cámara de manipulación con guantes, agregando entonces fosfato de potasio finamente molido (0,2975 g, 1,40 mmol, 7,00 eq.) y tetrakis(trifenilfosfina) paladio(II) (0,0116 g, 0,0100 mmol, 0,05 eq.). Se añadieron una barra de agitación magnética y dioxano (2,0 ml), y el vial se selló con un tapón de rosca revestido con PTFE. Fuera de la cámara de manipulación con guantes, la reacción se mantuvo con agitación a 100 °C durante 12 h. El vial se dejó enfriar a 23 °C, y se colocó de nuevo en una cámara de manipulación con guantes, tomando entonces una alícuota de 20 ml para el análisis de RMN-<sup>1</sup>H. Se añadió 4-bromoacetofenona (0,0797 g, 0,400 mmol, 2,0 eq) como una solución en dioxano (1,0 ml). El vial se selló con un tapón de rosca revestido con PTFE. Fuera de la cámara de manipulación con guantes se le añadió agua (0,60 ml) al vial con una jeringa. La reacción se mantuvo con agitación a 100 °C durante 12h más.

**[0193]** Después de enfriar a 23 °C, la reacción, que consistía en una suspensión blanca en la fase orgánica superior y una fase acuosa inferior incolora y transparente, se vertió en una mezcla de NaOH 1 M acuoso (10 ml) y Et<sub>2</sub>O (10 ml). La fase orgánica, que incluía un precipitado blanco insoluble, se aisló, y la fase acuosa se extrajo con Et<sub>2</sub>O (3 X 10 ml). Las fracciones orgánicas combinadas se lavaron con una solución acuosa saturada de NaHCO<sub>3</sub> (1 X 10 ml) y salmuera (1 X 10 ml). El precipitado blanco se separó por filtración y la solución restante se concentró al vacío. El análisis por RMN <sup>1</sup>H reveló que el residuo blanco era una mezcla 1:1 de los productos de **308** y **310**. El análisis por RMN <sup>1</sup>H reveló que el precipitado blanco aislado era exclusivamente el compuesto deseado **308**. El análisis por RMN <sup>1</sup>H de la alícuota tomada a las 12 h indicó la conversión completa de **8a**.

### BIBLIOGRAFÍA

#### **[0194]**

- 35 1. Barder, T.E., et al. J. Am. Chem. Soc. 2005, 127, 4685-4696.
2. Billingsley, K.; Buchwald, S.L. J. Am. Chem. Soc. 2007, 129, 3358-3366.
- 40 3. Littke, A.F.; Dai, C.; Fu, G.C. J. Am. Chem. Soc. 2000, 122, 4020-4028.
4. Miyaura, N.; Suzuki, A. Chem. Rev. 1995, 95, 2457-2483.
5. Miyaura et al. J. Org. Chem. 60, 7508-7510, 1995.
- 45 6. Miyaura et al. Tet. Lett. 38, 3447-3450, 1997.
7. Nicolaou, K.C., et al. Angew. Chem. Int. Ed. 2005, 44, 4442-4489.
- 50 8. Deng, X.; Mayeux, A.; Cai, C. J. Org. Chem. 2002, 67, 5279-5283.
9. Hohn, E.; Pietruszka, J. Adv. Synth. Catal. 2004, 346, 863-866.
10. Holmes, D., et al. Org. Lett. 2006, 8, 1407-1410.
- 55 11. Noguchi, H.; Hojo, K.; Suginome, M. J. Am. Chem. Soc. 2007, 129, 758-759.

12. Molander, G.A; Ellis, N. *Acc. Chem. Res.* 2007, 40, 275-286.
13. Cammidge, A.N. et al. *Organic Letters* 2006, 8, 4071-4074.
- 5 14. Hall, D.G. *Boronic Acids*, Wiley-VCH, Germany, 2005, pp. 3-14.
15. Matteson, D.S. *Stereodirected Synthesis with Organoboranes*, Springer, Berlin, 1995, pp. 1-20.
16. Contreras, R., et al. *J. Organomet. Chem.* 1983, 246, 213-217.
- 10 17. Arnone, A. et al. *Gazzetta Chimica Italiana*, 1990, 120, 397.
18. Tyrell, E.; Brookes, P. *Synthesis*, 2003, 4, 469-483.
- 15 19. Pangborn, A.B, et al. *Organometallics* 1996, 15, 1518-1520.
20. Stein, A.; Gregor, H.P.; Spoerri, P.E. *J. Am. Chem. Soc.* 1955, 77, 191-192.
21. Dubé, C. E., et al., *Inorg. Chem.*, 2005, 44, 5161-5175.
- 20 22. Perner, R.J. et al. *Biorg. Med. Chem. Lett.* 2005, 15, 2803-2807.
23. Friedman, M. R. et al. *J. Mater. Chem.*, 2001, 11, 2759-2772.
- 25 24. Albert, J. S, et al. *J. Med. Chem.*, 2002, 45, 3972-3983.
25. Lampe, J.W. et al. *J. Med. Chem.* 2002, 45, 2624-2643.
26. Hoye, T. R.; Eklov, B. M.; Voloshin, M. *Org. Lett.*, 2004, 6, 2567-2570.
- 30 27. Still, W.C.; Kahn, M.; Mitra, A.; *J. Org. Chem.* 1978, 43, 2923-2925.
28. Tsukayama, M. et al. *Heterocycles*, 1997, 45, 1131-1142.
- 35 29. Gligorich, K. M., et al. *J. Am. Chem. Soc.* 2006; 128, 2794-2795.
30. De Souza, M.V.N. *Curr. Org. Synth.* 2006, 3, 313-326.
31. Pattenden, G.; Sinclair, D.J. *J. Organomet. Chem.* 2002, 653, 261-268.
- 40 32. Hong, B.-C.; Nimje, R.Y. *Curr. Org. Chem.* 2006, 10, 2191-2225.
33. Lhermitte, F. et al. *Synlett* 1996, 377-379.
- 45 34. Lipshutz, B.H. et al. *J. Am. Chem. Soc.* 1997, 119, 4555-4556.
35. Pihko, P.M. et al. *Synlett* 1999, 12, 1966-1968.
36. Babudri, F. et al. *Tetrahedron* 1998, 54, 1085-1094.
- 50 37. Murakami, M. et al. *Synthesis* 2004, 9, 1522-1526.
38. Denmark, S. E. *J. Am. Chem. Soc.* 2005, 127, 8004-8005.
- 55 39. Lipshutz, B.H. et al. *Org. Lett.* 2005, 7, 4561-4564.
40. Coleman, R.S. et al. *Org. Lett.* 2005, 7, 2289-2291.

41. Coleman, R.S. et al. *J. Am. Chem. Soc.* 2007, 129, 3826-3827.
42. Organ, M.G. et al. *J. Org. Chem.* 2000, 65, 7959-7970.
- 5  
43. Antunes, L.M. et al. *Tetrahedron Lett.* 2003, 44, 6805-6808.
44. Organ, M.G. et al. *Tetrahedron* 2004, 60, 9453-9461.
- 10 45. Uenishi, J. et al. *Tetrahedron Lett.* 2003, 44, 3093-3096.
46. Romo, D. et al. *J. Am. Chem. Soc.* 1998, 120, 12237-12254.
47. Mancilla, T. et al. *Arkivoc* 2005, 366-376.
- 15 48. Nicolaou, K.C. et al. *J. Am. Chem. Soc.* 1987, 109, 2821-2822.
49. Nicolaou, K.C. et al. *J. Am. Chem. Soc.* 1988, 110, 4696-4705.
- 20 50. Hyuga, S. et al. *Chem. Lett.* 1987, 1757-1760.
51. Negishi, E. I. et al. *J. Org. Chem.* 1984, 49, 2629-2632.
52. Organ, M. G. et al. *J. Org. Chem.* 2004, 69, 695-700.
- 25 53. Zhang, W. et al. *J. Org. Chem.* 2006, 71, 5607.
54. Paterson, I. et al. *J. Am. Chem. Soc.* 2001, 123, 9525-9544.
- 30 55. Wuts, P.G.M. et al. *J. Organomet. Chem.* 1982, 234, 137-141.
56. Raheem, I.T. et al. *J. Am. Chem. Soc.* 2004, 126, 706-707.
57. Brown, H.C. et al. *Organometallics*, 2, 1316-1319, 1983
- 35 58. Brown, *Organometallics*, 3, 1392-1395, 1984.
59. Brown, *J. Org. Chem.* 47, 3808-3810, 1982.
- 40 60. Brown, *JACS*, 94, 4370-4371, 1972.
61. Soundararajan et al. *J. Org. Chem.* 55, 2274-2275, 1990.
62. Y. Qin, *JACS* 124, 12672 12673, 2002.
- 45 63. Y. Qin, *Macromolecules* 37, 7123 7131, 2004.

## REIVINDICACIONES

1. Un procedimiento de realizar una reacción química, que comprende:

5 poner en contacto un ácido organoborónico protegido y un organohaluro con un catalizador de paladio en presencia de una base acuosa, el ácido organoborónico protegido que incluye un boro que tiene una hibridación  $sp^3$ , un grupo protector constitucionalmente rígido unido al boro y un grupo orgánico unido al boro a través de un enlace boroncarbono, para proporcionar un producto de acoplamiento cruzado, en donde el ácido organoborónico protegido está representado por la fórmula (II):

10



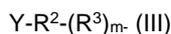
en la que:  $R^1$  representa el grupo orgánico, y comprende al menos un grupo seleccionado del grupo que consiste en un grupo alquilo, un grupo heteroalquilo, un grupo alqueno, un grupo heteroalqueno, un grupo alquino, un grupo heteroalquino, un grupo arilo y un grupo heteroarilo,

T representa un grupo protector constitucionalmente rígido trivalente; y

B representa el boro que tiene hibridación  $sp^3$ .

20

2. El procedimiento de la reivindicación 1, donde  $R^1$  es un grupo representado por la fórmula (III):



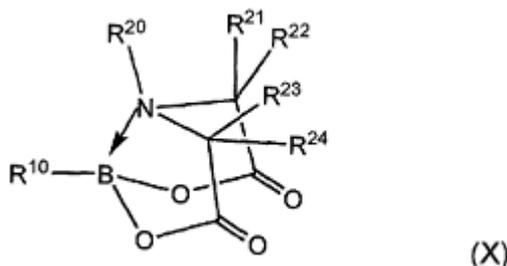
25 en la que: Y representa un grupo halógeno o un grupo pseudohalógeno;

$R^2$  representa un grupo arilo;

$R^3$  comprende al menos un grupo seleccionado entre el grupo compuesto por un grupo alquilo, un grupo heteroalquilo, un grupo alqueno, un grupo heteroalqueno, un grupo alquino, un grupo heteroalquino, un grupo arilo y un grupo heteroarilo; y

30 m es 0 o 1.

3. El procedimiento de la reivindicación 1 o la reivindicación 2, donde el ácido organoborónico protegido está representado por la fórmula (X):



35

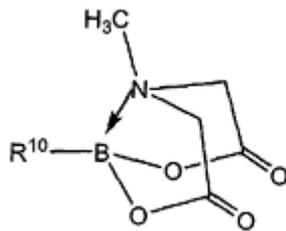
en la que:  $R^{10}$  representa el grupo orgánico,

B representa el boro que tiene hibridación  $sp^3$ , y

40  $R^{20}$ ,  $R^{21}$ ,  $R^{22}$ ,  $R^{23}$  y  $R^{24}$  se seleccionan independientemente entre el grupo compuesto por un grupo hidrógeno y un grupo orgánico.

4. El procedimiento de la reivindicación 3, donde el ácido organoborónico protegido está representado por la fórmula (XI):

45

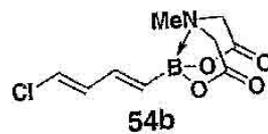
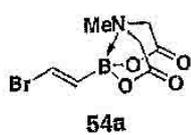
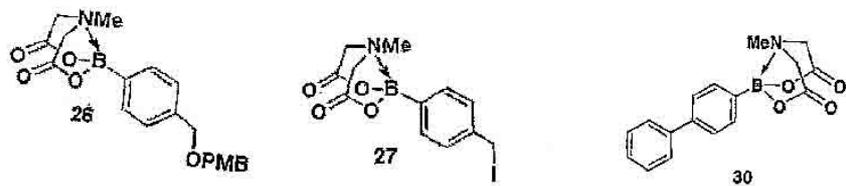
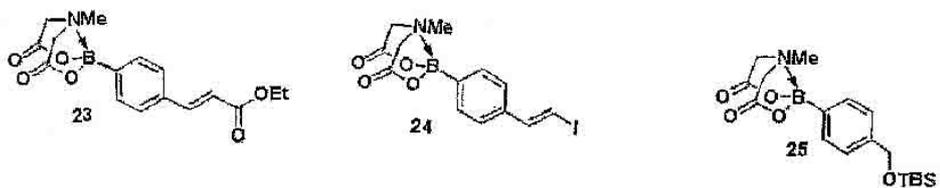
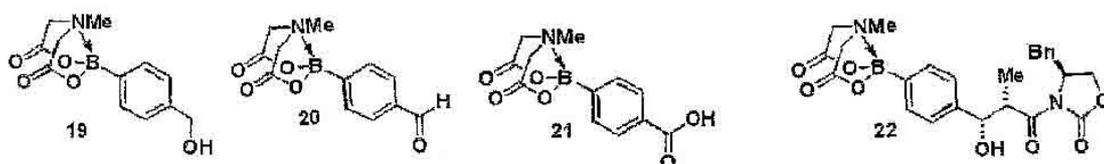
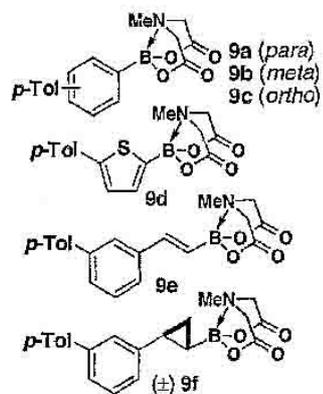


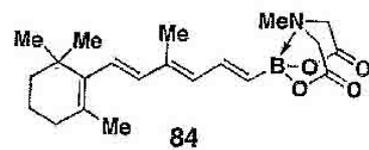
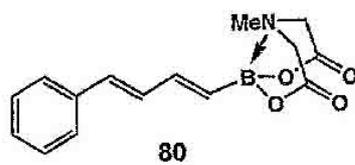
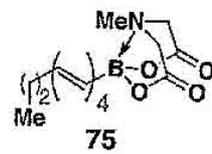
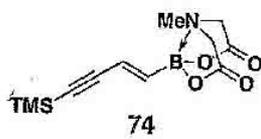
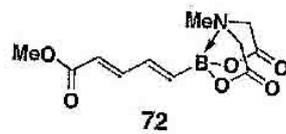
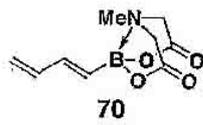
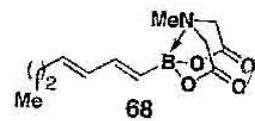
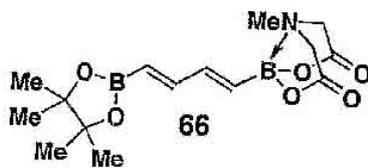
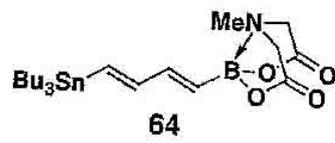
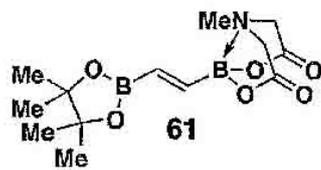
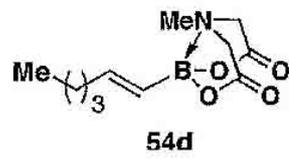
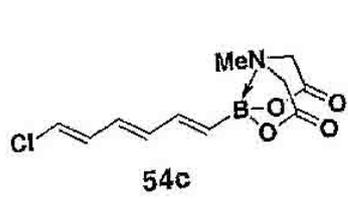
(XI)

en la que: R<sup>10</sup> representa el grupo orgánico, y

5 B representa el boro que tiene hibridación sp<sup>3</sup>.

5. El procedimiento de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, donde el ácido organoborónico protegido se selecciona entre el grupo formado por los ácidos organoborónicos protegidos de la estructura:





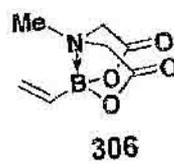
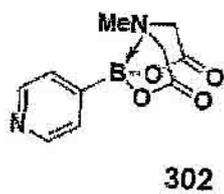
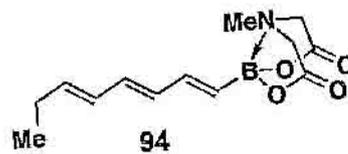
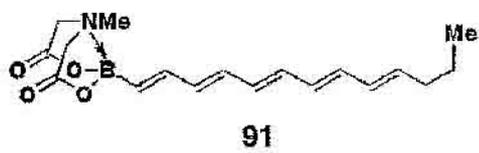




FIG. 1

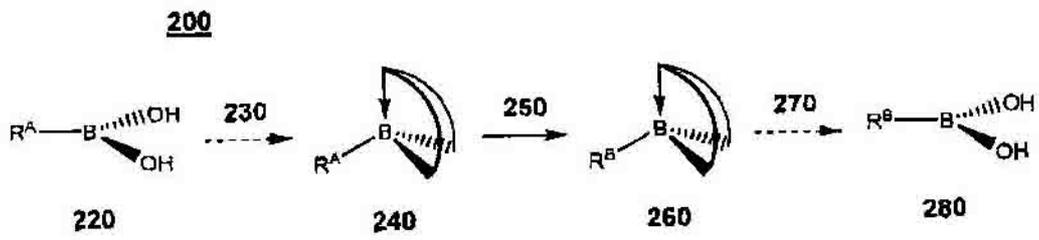


FIG. 2A

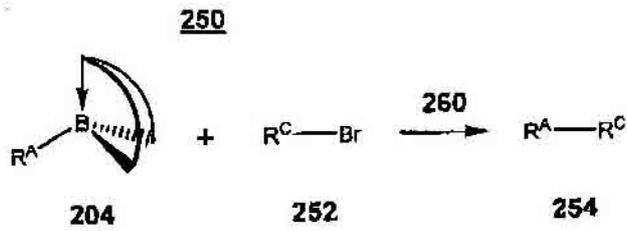


FIG. 2B

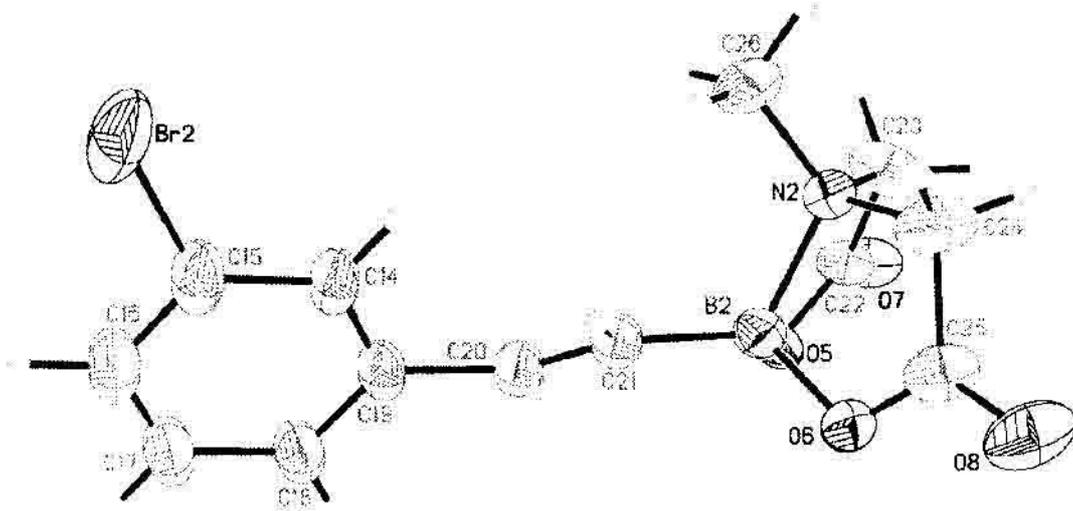


FIG. 3

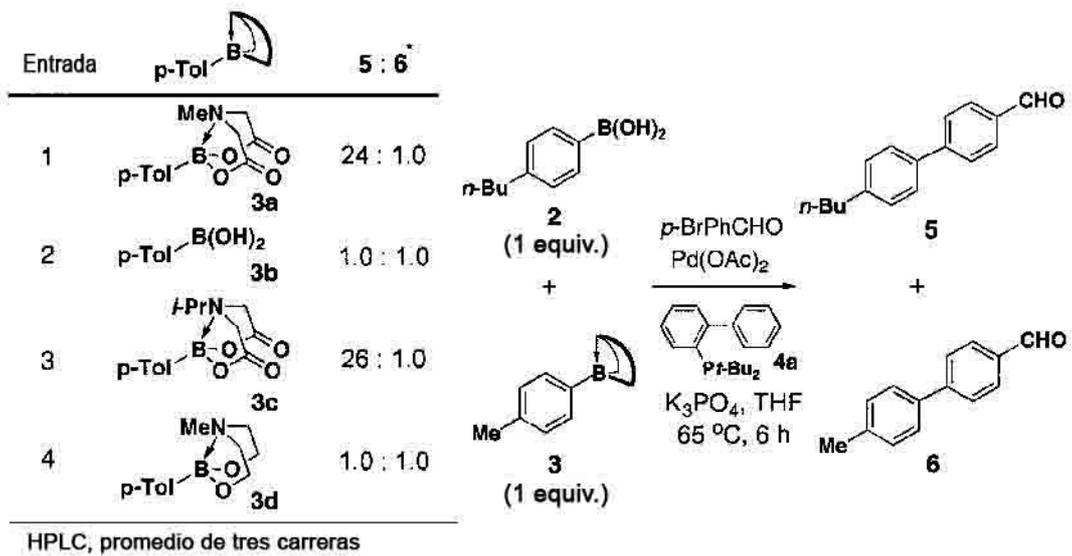
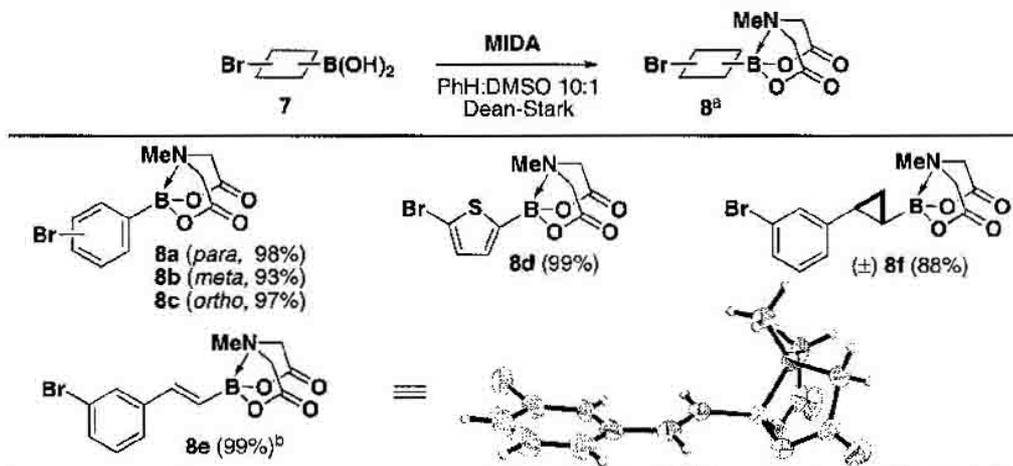


FIG. 4



<sup>a</sup>Los rendimientos se muestran entre paréntesis y se refieren a materias analíticamente puras obtenidas convenientemente mediante cromatografía en gel de sílice. <sup>b</sup>Cristalizado a partir de THF.

FIG. 5

| Entrada        | Producto protegido | Rendimiento %              | Producto desprotegido       | Rendimiento %   |
|----------------|--------------------|----------------------------|-----------------------------|-----------------|
| 1              | <b>8a</b>          | <b>9a</b> ( <i>para</i> )  | <b>10a</b> ( <i>para</i> )  | 86              |
| 2              | <b>8b</b>          | <b>9b</b> ( <i>meta</i> )  | <b>10b</b> ( <i>meta</i> )  | 92              |
| 3              | <b>8c</b>          | <b>9c</b> ( <i>ortho</i> ) | <b>10c</b> ( <i>ortho</i> ) | 97 <sup>b</sup> |
| 4 <sup>c</sup> | <b>8d</b>          | <b>9d</b>                  | <b>10d</b>                  | 88              |
| 5              | <b>8e</b>          | <b>9e</b>                  | <b>10e</b>                  | 83              |
| 6              | <b>8f</b>          | <b>(±) 9f</b>              | <b>(±) 10f</b>              | 91              |

<sup>a</sup>Se observó el mismo rendimiento tanto si la reacción se crea en una caja de guantes como en el aire (SI).

<sup>b</sup>La B-desprotección se logró mediante el tratamiento con solución acuosa saturada NaHCO<sub>3</sub>/MeOH, 23 °C, 6 h, (85%).

<sup>c</sup>El 2-(diciclohexilfosfo)-2',4',6'-triisopropil-1,1'-bifenilo se utilizó en lugar de **4b**.

FIG. 6

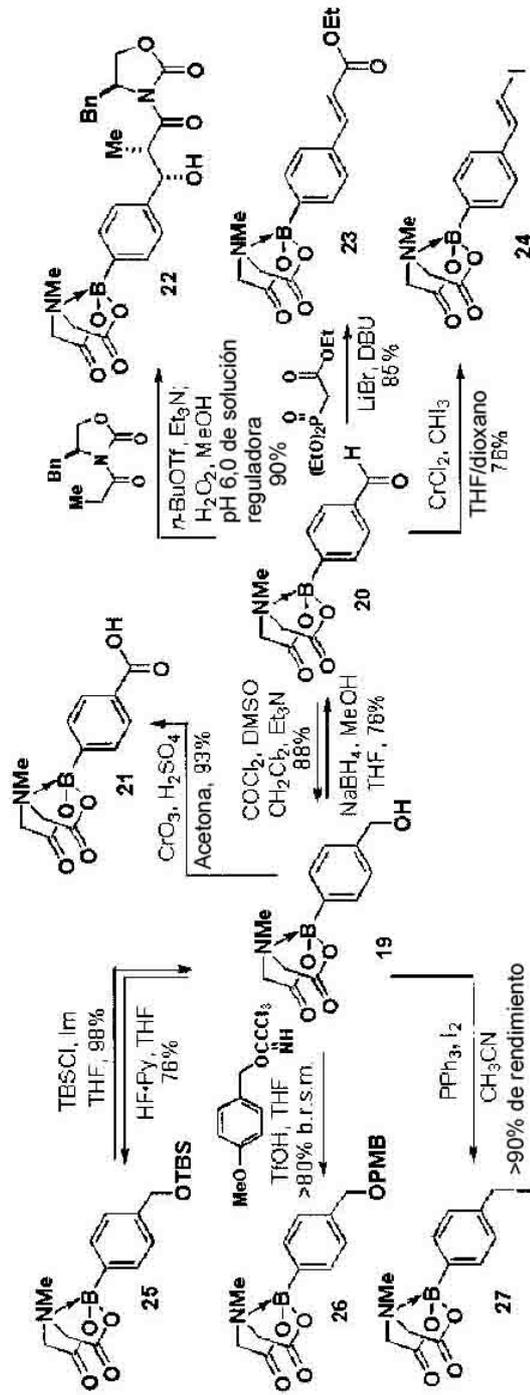


FIG. 7A

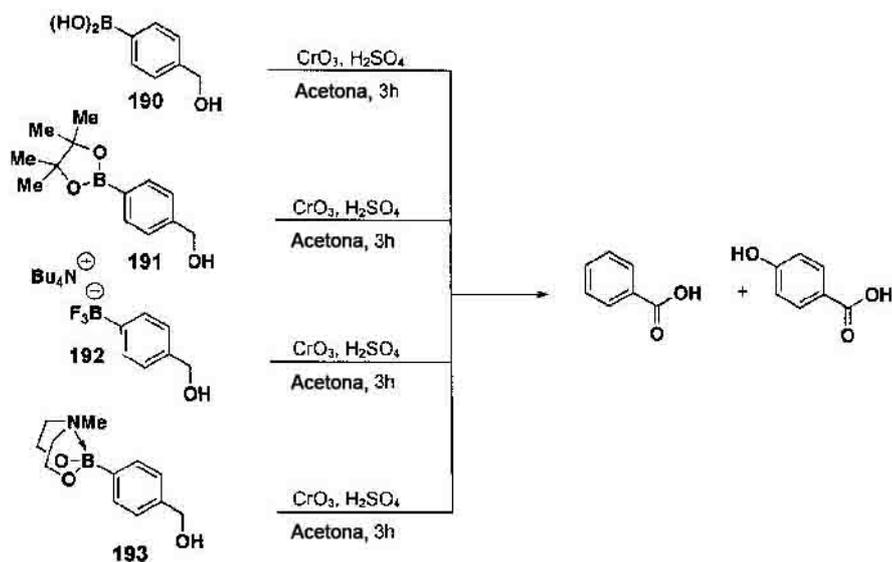


FIG. 7B

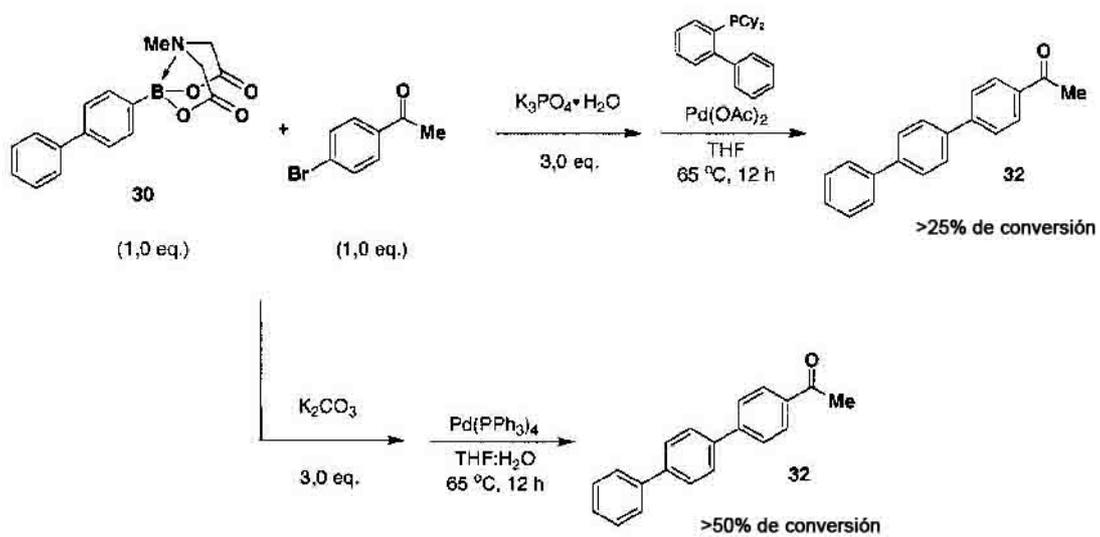


FIG. 8

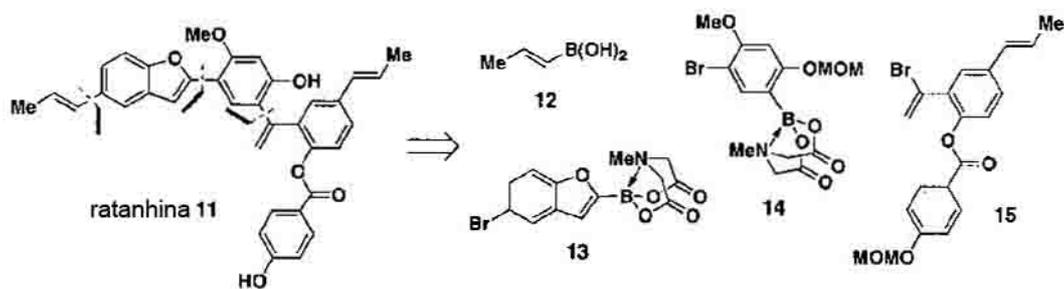


FIG. 9

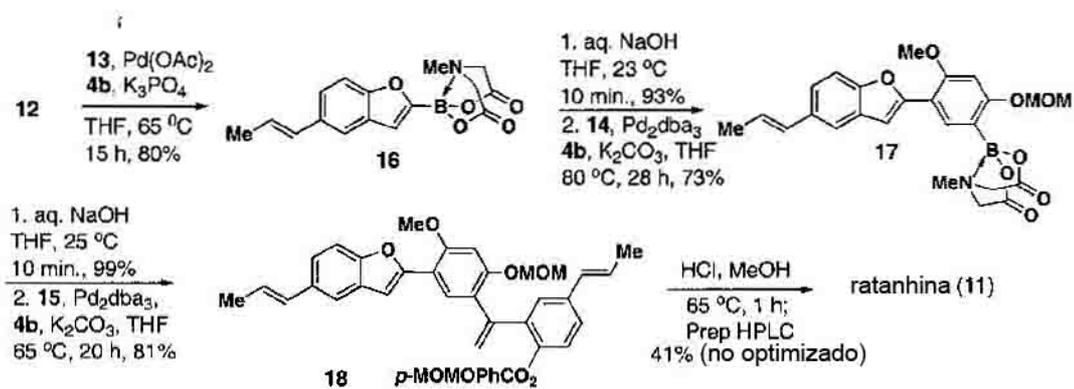


FIG. 10

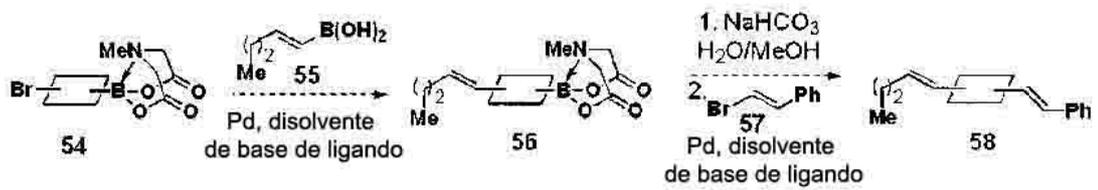


FIG. 11

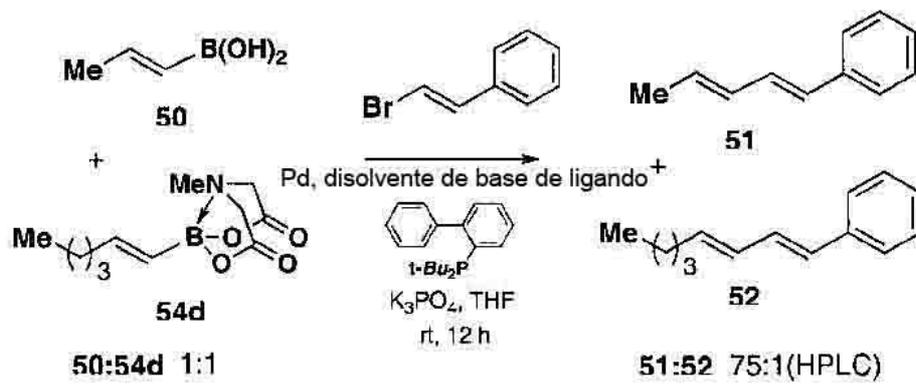


FIG. 12

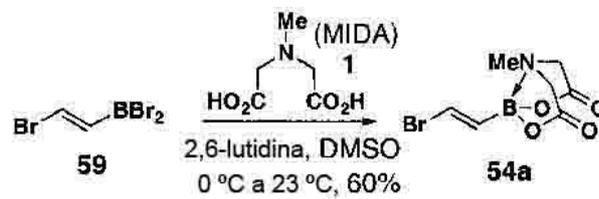


FIG. 13

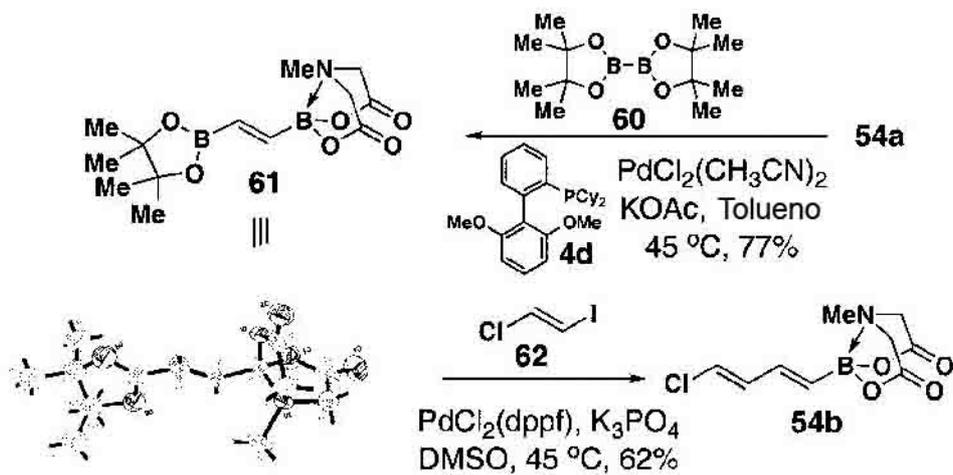


FIG. 14

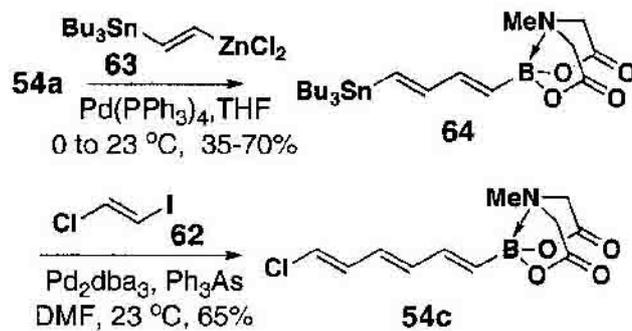


FIG. 15



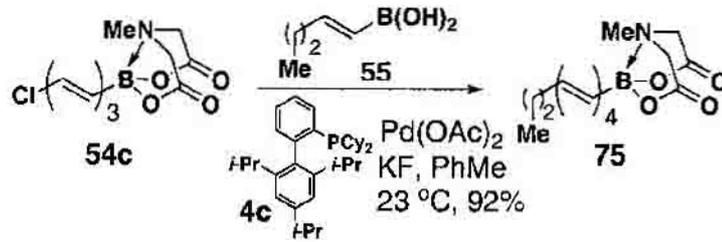


FIG. 18

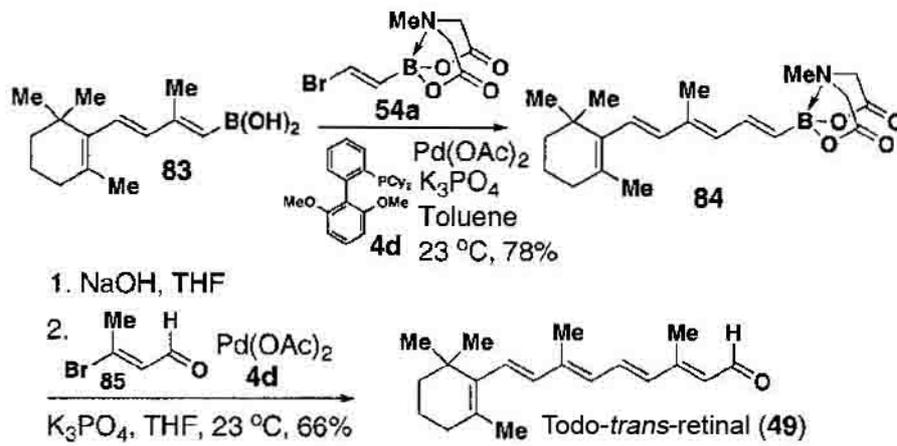


FIG. 19

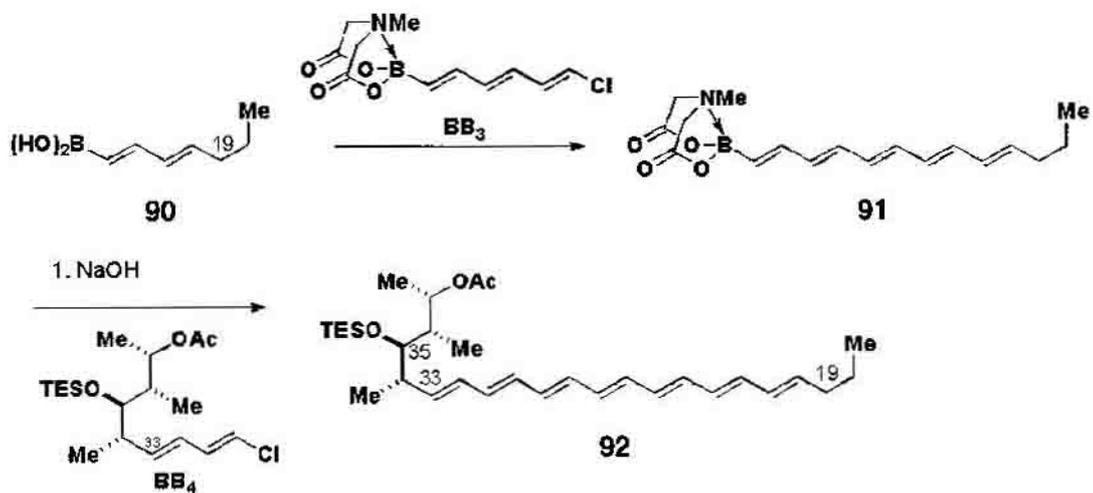


FIG. 20

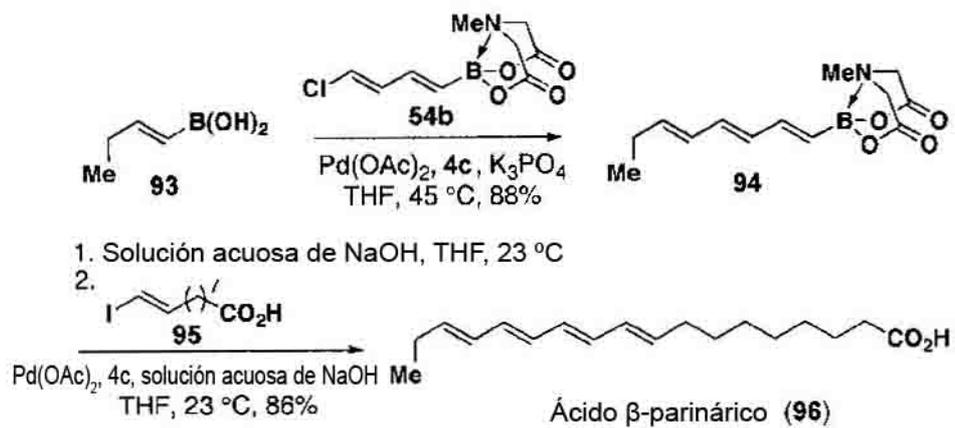
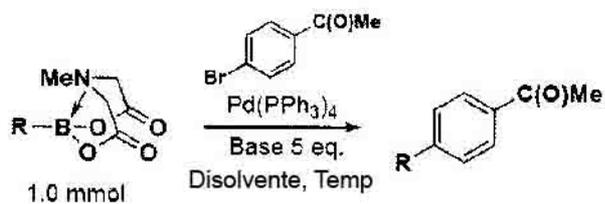


FIG. 21



| Entrada | R | conc.<br>M | Base                           | Disolvente                   | Temperatura<br>en °C | Rendimiento<br>aislado |
|---------|---|------------|--------------------------------|------------------------------|----------------------|------------------------|
| 1       |   | 0.08       | NaOH                           | THF:H <sub>2</sub> O 5:1     | 60                   | 97%                    |
| 2       |   | 0.33       | NaOH                           | THF:H <sub>2</sub> O 5:1     | 60                   | 96%                    |
| 3       |   | 0.08       | K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> | dioxane:H <sub>2</sub> O 5:1 | 100                  | 95%                    |
| 4       |   | 0.33       | K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> | dioxane:H <sub>2</sub> O 5:1 | 100                  | 96%                    |

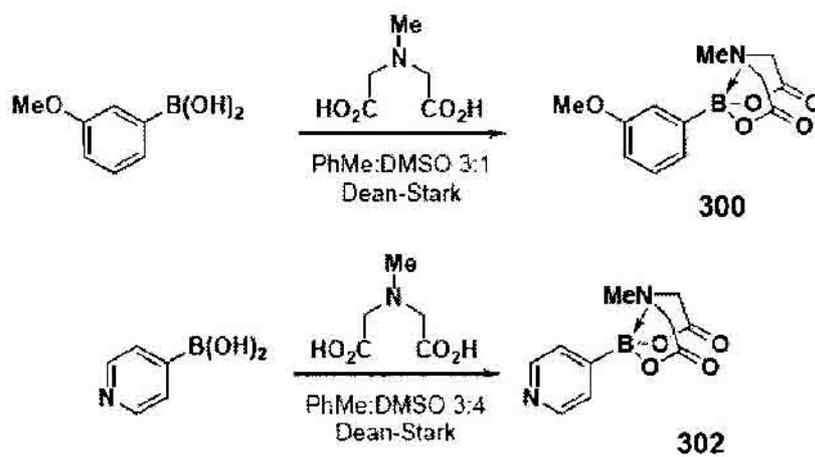


FIG. 22

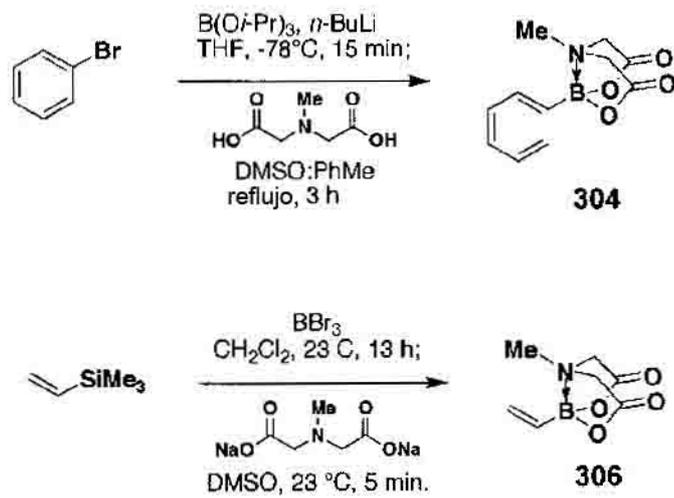


FIG. 23

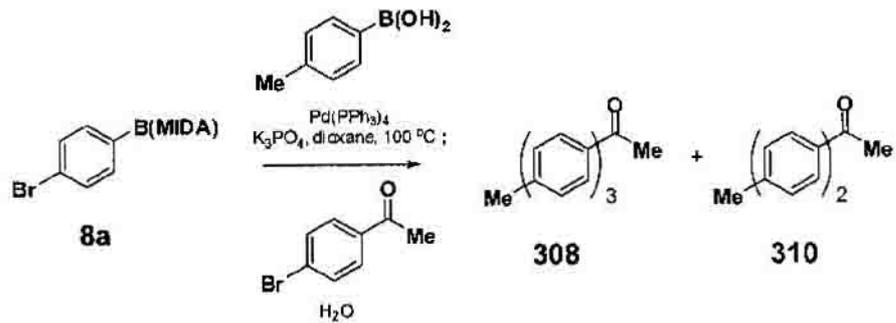


FIG. 24

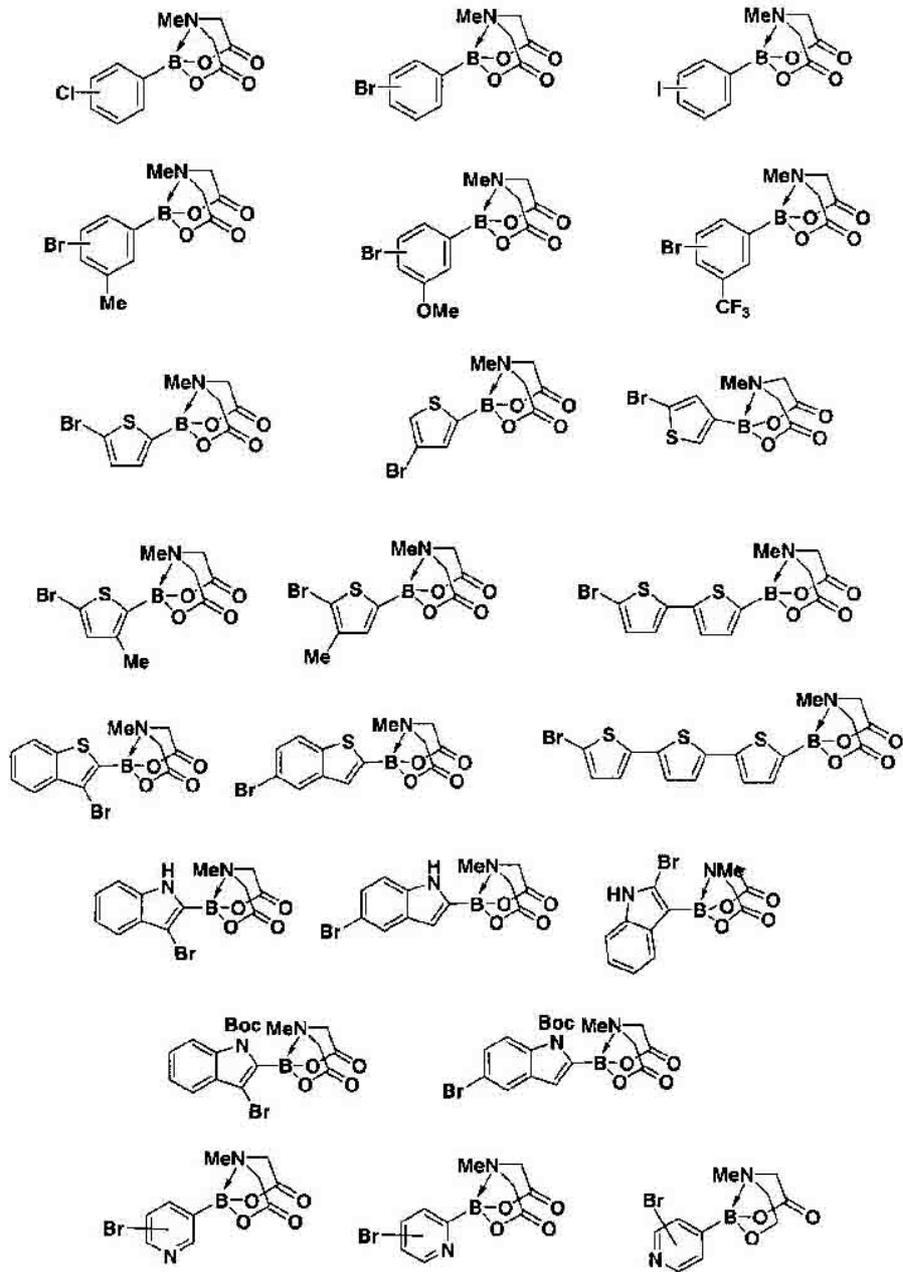


FIG. 25A

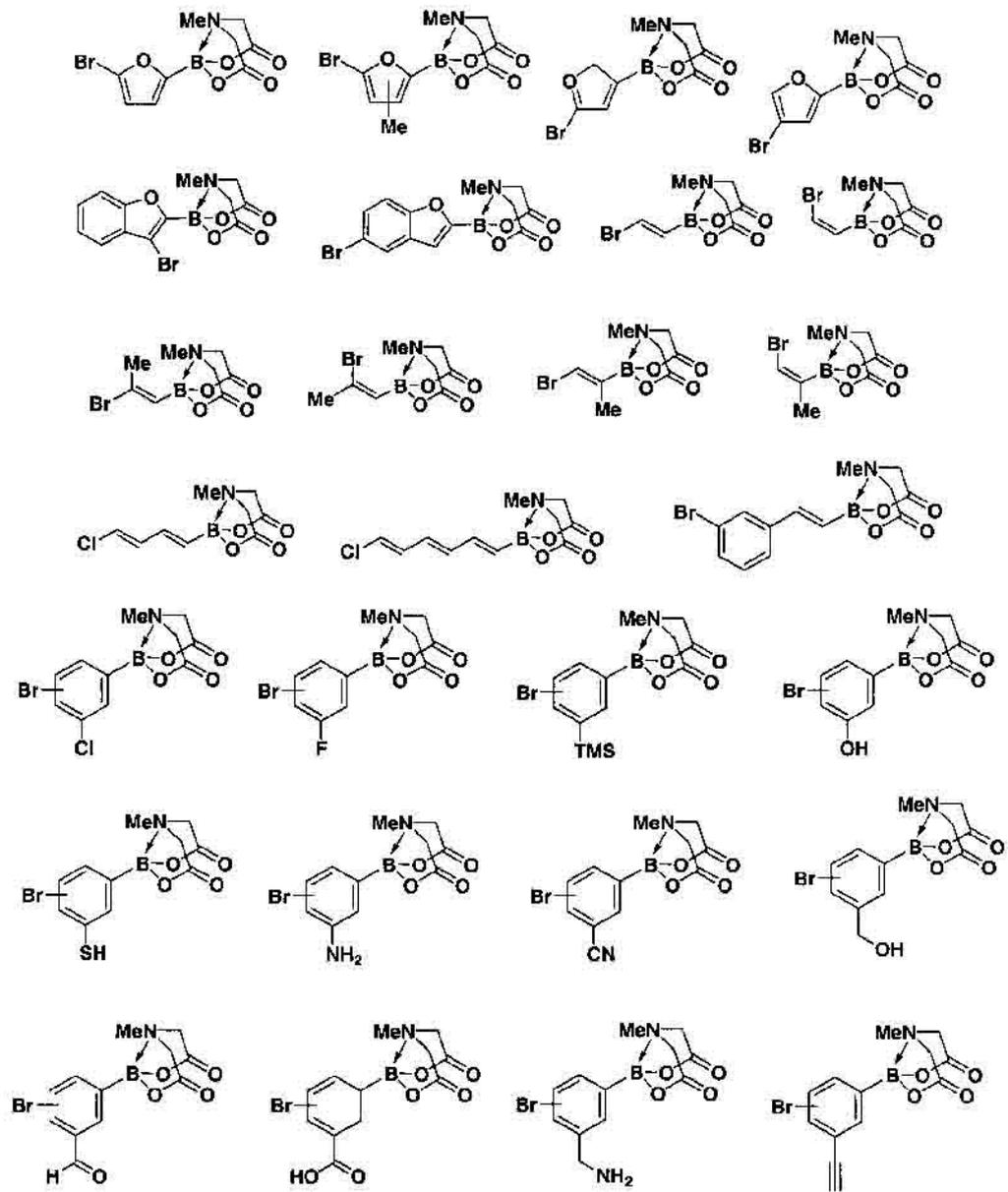


FIG. 25B

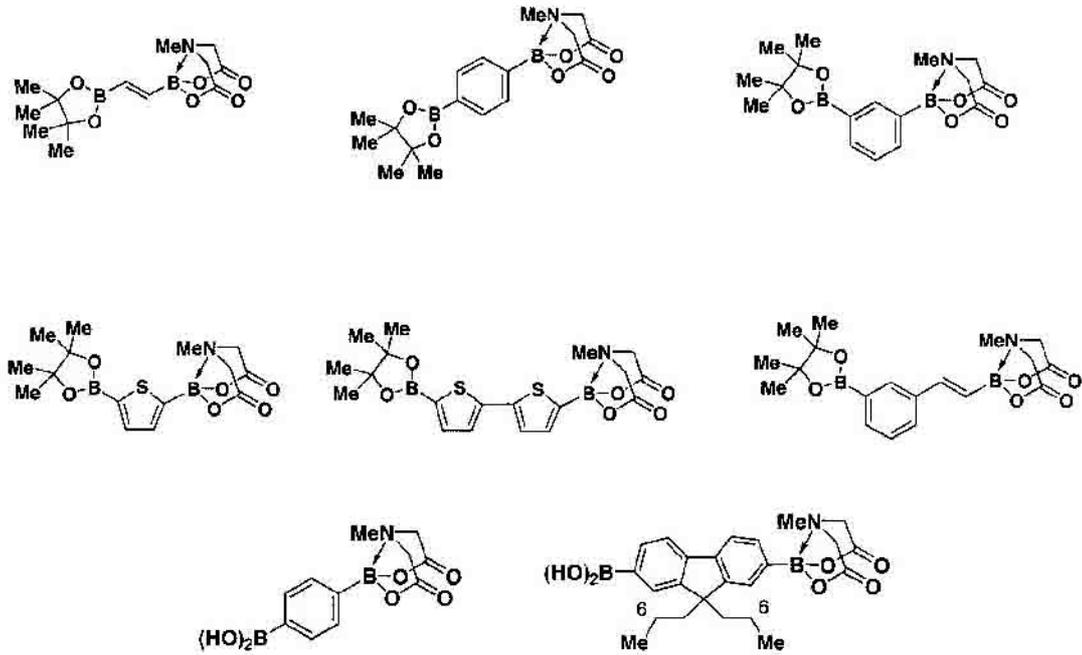


FIG. 26

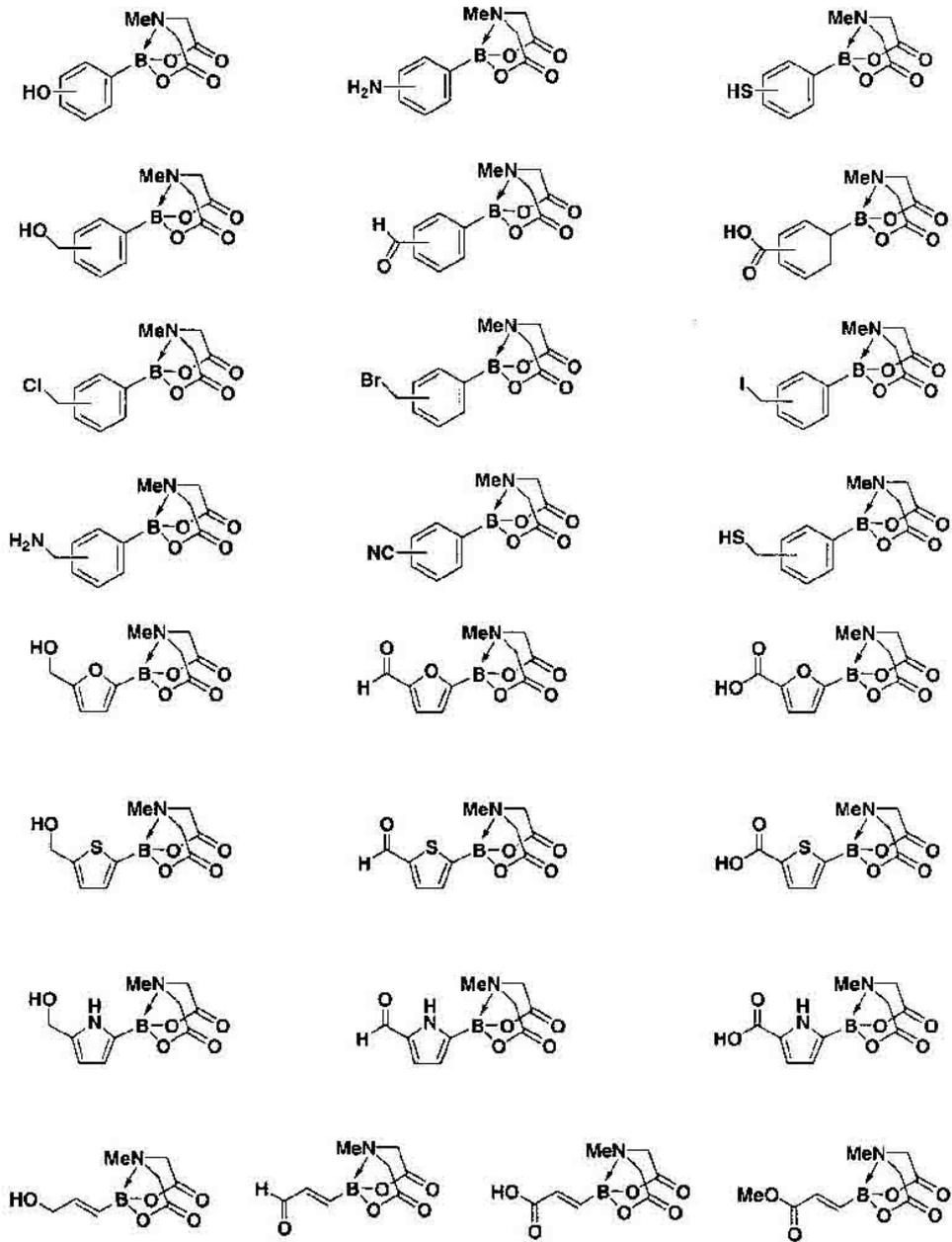


FIG. 27A

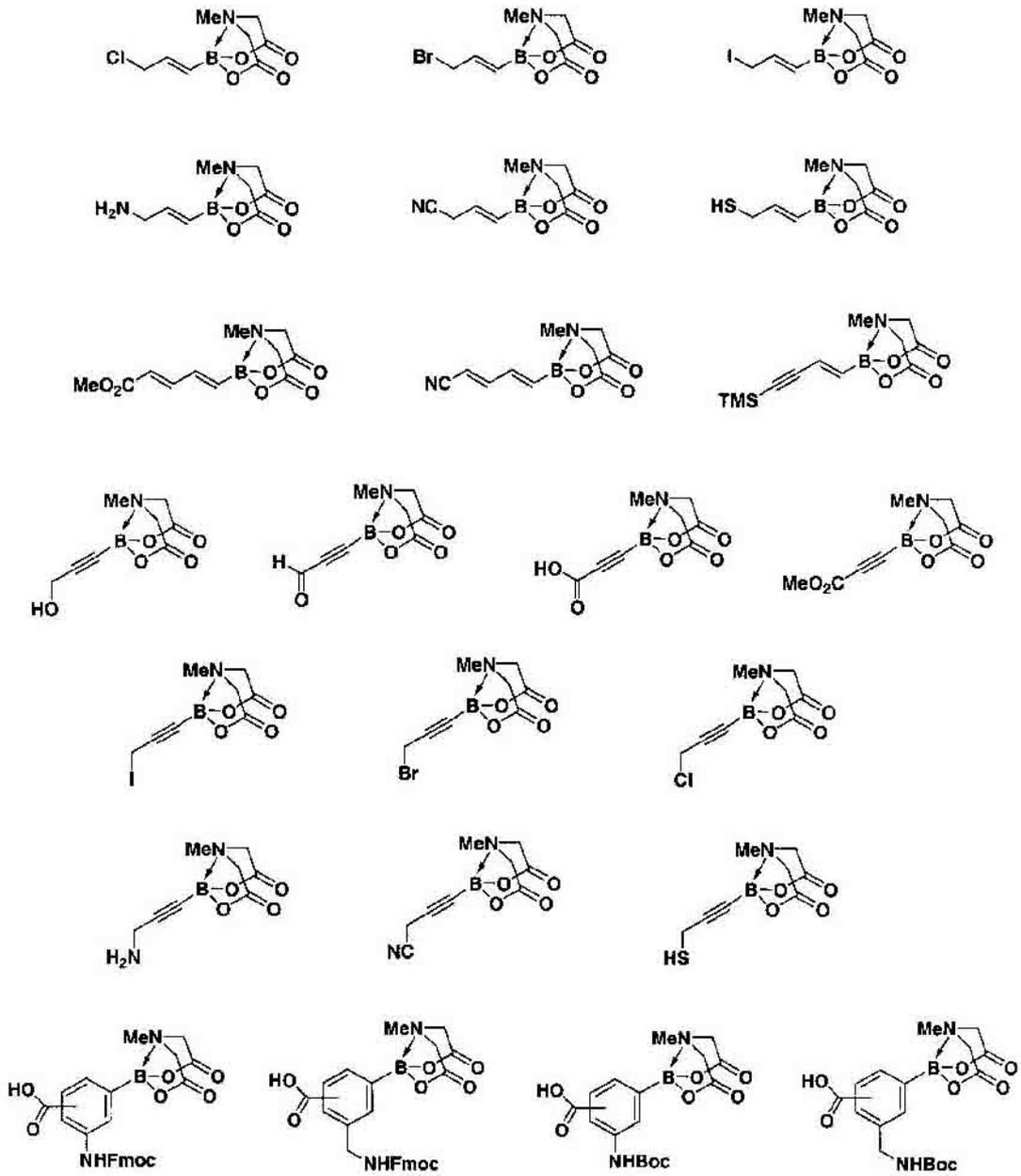


FIG. 27B

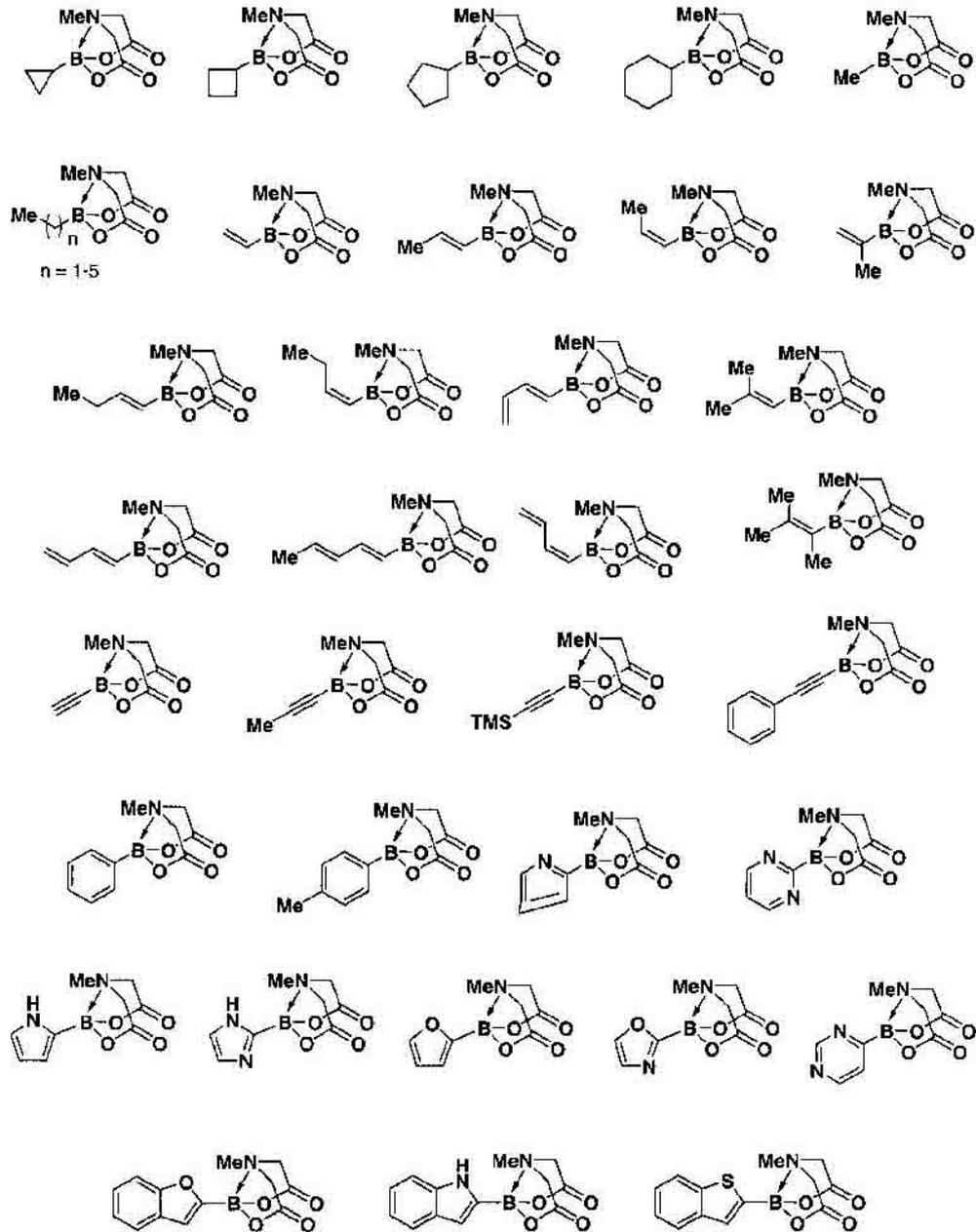


FIG. 28