FORMACIÓN ITERATIVA DE ENLACES CC MÁS RÁPIDA Y AUTOMATIZADA

SOLICITUDES RELACIONADAS

Esta solicitud reivindica el beneficio de prioridad de la solicitud de patente provisional de EE. UU. N.° 63/533,412, presentada el 18 de agosto de 2023; y la solicitud de patente provisional de EE. UU. N.° 63/673,311, presentada el 19 de julio de 2024.

APOYO DEL GOBIERNO

Esta invención se realizó con el apoyo gubernamental bajo la licencia 2019897 otorgada por la National Science Foundation. El gobierno tiene ciertos derechos sobre la invención.

ANTECEDENTES DE LA INVENCIÓN

La síntesis iterativa automatizada de moléculas pequeñas tiene el potencial de avanzar y democratizar el descubrimiento de nuevos medicamentos, materiales y muchas otras clases de materia química funcional. Pero hasta la fecha, este enfoque ha estado limitado por el requisito de aproximadamente un día de tiempo por cada paso de formación de enlace CC. Por consiguiente, existe una necesidad de métodos que acorten el tiempo para cada paso de formación de enlaces CC.

COMPENDIO DE LA INVENCIÓN

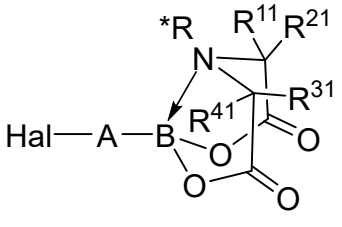
En algunas modalidades, la presente divulgación se refiere a un método para la formación iterativa de enlaces carbono-carbono, que comprende un ciclo que comprende las siguientes etapas:

(a) combinar un primer éster borónico, un primer silanolato, un precatalizador de paladio y un reagente halogenado en condiciones suficientes para producir un producto de acoplamiento cruzado;

(b) purificar el producto de acoplamiento cruzado, generando así un producto purificado;

(c) combinar el producto purificado, un segundo silanolato y un diol en condiciones suficientes para producir un segundo éster borónico, en donde

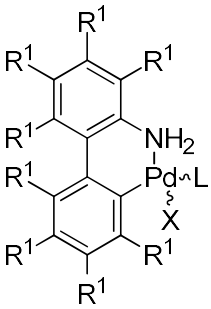
el reagente halogenado está representado por la fórmula estructural (I):



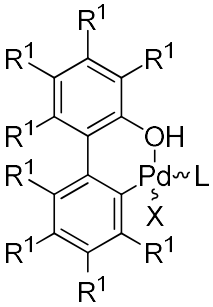
(I);

el primer éster borónico es un compuesto de fórmula R^5-B(OR^6)(OR^7); y

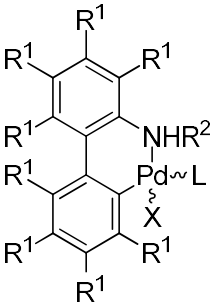
el precatalizador de paladio está representado por la fórmula estructural (II), (III), (IV) o (V):



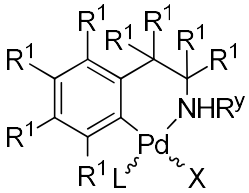
(II),



(III),



(IV),



(V),

en donde

Hal es F, Cl, Br o I;

A se selecciona del grupo que consiste en alquileno, alquenileno, alquinileno, cicloalquileno, cicloalquenileno, cicloalquinileno, heteroalquileno, heteroalquenileno, heteroalquinileno, heterociclileno, arileno y heteroarileno;

R^*, R^{11}, R^{21}, R^{31} y R^{41} son cada uno independientemente alquilo;

R^5 se selecciona del grupo que consiste en alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, cicloalquinilo, heteroalquilo, heteroalquinilo, heterociclilo, arilo y heteroarilo;

R^6 y R^7 son cada uno independientemente alquilo, o

R^6 y R^7 junto con los átomos de oxígeno a los que están unidos y el átomo de boro forman heterociclilo; y

X es un anión no coordinante;

cada R^1 es independientemente H, alquilo, haloalquilo, hidroxi, alcoxi, ariloxi, arilo o halógeno;

L es una trialquilfosfina, triarilfosfina, dialquilarilfosfina, alquildiarilfosfina, bis(fosfina), fosforamida, amina, bis(amina) o carbeno N-heterocíclico; y

cada R^2 es independientemente alquilo, haloalquilo o arilo; y

cada R^y es independientemente H, alquilo, haloalquilo o arilo.

En algunas modalidades, la presente divulgación se refiere a un sintetizador automatizado para la formación iterativa de enlaces carbono-carbono (por ejemplo, de acuerdo con un método de la divulgación), que comprende:

un módulo de reacción; un módulo de purificación; un módulo de desprotección;

al menos una bomba que pueda mover líquido de un módulo a otro; y

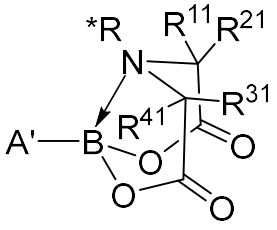
una computadora equipada con software;

en donde todos los módulos están bajo el control de la computadora; el módulo de reacción está en comunicación fluida con el módulo de purificación; y el módulo de purificación está en comunicación fluida con el módulo de desprotección.

En algunas modalidades, la presente divulgación se refiere a un método para producir un reagente de boronato activado, el método comprende la siguiente etapa:

(a) combinar un primer reagente de boronato y un cuarto silanolato en condiciones suficientes para producir un reagente de boronato activado; en donde

el primer reagente boronato está representado por la fórmula estructural (I):



(II);

en donde

A' se selecciona del grupo que consiste en alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, cicloalquinilo, heteroalquilo, heteroalquinilo, heterociclilo, arilo y heteroarilo opcionalmente sustituido; y

R^*, R^{11}, R^{21}, R^{31} y R^{41} son cada uno independientemente alquilo.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LAS FIGURAS

La Figura 1A muestra una comparación del tiempo de ciclo para una iteración de desprotección, acoplamiento y purificación entre sintetizadores iterativos automatizados para diferentes clases de moléculas.

La Figura 1B representa un esquema sintético que demuestra el ciclo iterativo de acoplamiento cruzado informado previamente[22] basado en boronatos de ácido N-metiliminodiacético (MIDA) y ácidos borónicos.

La Figura 1C representa un esquema sintético que demuestra el ciclo iterativo de acoplamiento cruzado según la presente divulgación basado en boronatos de ácido tetrametil-N-metiliminodiacético (TIDA) y ésters borónicos pinacol.

La Figura 2A representa un esquema sintético que demuestra una reacción de boronatos de MIDA y TIDA con trimetilsilanolato de potasio (TMSOK; también conocido como trimetilsilóxido de potasio) (2 equiv., monitoreado por ^{1}H NMR).

La Figura 2B muestra un esquema sintético que demuestra un acoplamiento cruzado rápido y homogéneo promovido por TMSOK en presencia de un boronato TIDA.

La Figura 2C muestra un esquema sintético y alcance de sustrato para acoplamiento cruzado rápido iterativo promovido por TMSOK en presencia de un boronato TIDA. Se aíslan los rendimientos; ^{a}50 °C; ^{b}60 °C.

La Figura 3A muestra un esquema sintético que demuestra la inestabilidad de los boronatos TIDA a TMSOK a 60 °C.

La Figura 3B muestra un esquema sintético que demuestra la inestabilidad de los boronatos TIDA a TMSOK a 60 °C.

La Figura 3C muestra un esquema sintético que demuestra una desprotección rápida de los boronatos de TIDA a ésteres borónicos de pinacol a temperatura ambiente mediada por pinacol y TMSOK.

La Figura 3D representa un esquema sintético que demuestra la desprotección de un boronato TIDA dímero a un éster borónico de pinacol y su competencia en el acoplamiento cruzado Suzuki-Miyaura (SMC) iterativo posterior.

La Figura 4A muestra fotografías del sintetizador rápido de moléculas pequeñas de próxima generación descrito en la presente divulgación.

La Figura 4B muestra un esquema sintético que demuestra que el acoplamiento cruzado automatizado seguido de una purificación automatizada produce productos de boronato TIDA de alto rendimiento y alta pureza.

La Figura 4C muestra un esquema sintético que demuestra que la desprotección automatizada seguida de un acoplamiento automatizado produce alta conversión a productos de boronato TIDA.

La Figura 4D muestra un esquema sintético y alcance de sustrato para acoplamiento cruzado rápido iterativo automatizado. Se aíslan los rendimientos.

La Figura 5A muestra un esquema sintético que demuestra que el calentamiento de boronatos TIDA con TMSOK conduce a la formación de una especie de boronato desconocida que es altamente reactiva.

La Figura 5B representa un esquema sintético que demuestra que el intermedio formado a partir de la activación de TIDA con TMSOK es un socio de acoplamiento cruzado altamente reagente.

La Figura 6 muestra ejemplos de acoplamiento de TIDA de alquilo con sustratos que no contienen TIDA.

La Figura 7 representa el acoplamiento de *n*-butil BTIDA a *m*-bromofenil BTIDA, lo que condujo a la formación de un producto secundario.

La Figura 8A representa una pantalla de ácido de Lewis para el acoplamiento alquilo BTIDA.

La Figura 8B muestra ejemplos de acoplamiento iterativo de alquilo BTIDA.

La Figura 9 muestra un análisis de NMR de flúor y boro del experimento TIDA/TMSOK.

La Figura 10 muestra un análisis de NMR de flúor de un boronato TIDA en presencia de cantidades variables de TMSOK.

La Figura 11 muestra un NMR de flúor crudo de un boronato de TIDA y una mezcla de un boronato de TIDA y un éster borónico en presencia de TMSOK.

La Figura 12 muestra un NMR de flúor del boronato TIDA recuperado.

La Figura 13 muestra un gráfico que compara la concentración de boronato TIDA frente al tiempo posterior al tratamiento con distintas cantidades de TMSOK.

La Figura 14 muestra un gráfico que compara 1/[BTIDA] frente al tiempo posterior al tratamiento con 3 equivalentes de TMSOK.

La Figura 15 muestra un gráfico que compara 1/[BTIDA] frente al tiempo posterior al tratamiento con 4,5 equivalentes de TMSOK.

La Figura 16 muestra un gráfico que compara 1/[BTIDA] frente al tiempo posterior al tratamiento con 6 equivalentes de TMSOK.

La Figura 17 muestra un gráfico que compara 1/[BTIDA] frente al tiempo posterior al tratamiento con 7,5 equivalentes de TMSOK.

La Figura 18 muestra un gráfico que compara 1/[BTIDA] frente al tiempo posterior al tratamiento con 9 equivalentes de TMSOK.

La Figura 19 muestra un gráfico que compara $k^{0,5}$ frente a [TMSOK].

La Figura 20 muestra un gráfico que compara la concentración de TIDA frente al tiempo en presencia de diferentes cantidades de pinacol.

La Figura 21 representa una NMR de un dímero de éster borónico de pinacol.

La Figura 22 muestra un esquema de una máquina de síntesis de próxima generación para un acoplamiento cruzado más rápido.

La Figura 23 muestra un evaporador rotatorio automatizado.

La Figura 24 muestra el diseño del módulo de desprotección automatizada.

La Figura 25 muestra el diseño del módulo de acoplamiento cruzado automatizado.

La Figura 26 muestra el diseño del módulo de purificación automatizado.

La Figura 27 muestra una vista ampliada del diseño del módulo de desprotección automatizada mostrado en la Figura 26.

La Figura 28 muestra una NMR que demuestra los resultados de la desprotección automatizada del boronato de 4-fluorofenilo TIDA.

La Figura 29 muestra un análisis de NMR de una secuencia de desprotección/acoplamiento cruzado automatizado.

La Figura 30 muestra una vista ampliada del análisis de NMR de una secuencia de desprotección/acoplamiento cruzado automatizado mostrado en la Figura 29.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCIÓN

La síntesis automatizada de oligopéptidos[1] y oligonucleótidos[2] ha transformado la ciencia, la medicina y la tecnología,[3-5] y ha permitido la creación de nuevos campos como la proteómica, la genómica y la biología sintética[6-9]. Después de décadas de optimización, los sintetizadores automatizados correspondientes ahora son generales, eficientes y rápidos. El acceso a demanda y ampliamente disponible resultante a las biomoléculas correspondientes ha desplazado el cuello de botella del descubrimiento científico del proceso de síntesis a la generación y prueba de hipótesis cada vez más sofisticadas[10,11]. Más recientemente se han logrado avances sustanciales en estas mismas direcciones con el problema más complejo de la síntesis automatizada de oligosacáridos[12].

Todos estos enfoques aprovechan las fortalezas inherentes del ensamblaje iterativo modular, donde los bloques de construcción bifuncionales prefabricados se ensamblan bajo un proceso unificado que consiste en pasos repetidos de desprotección, acoplamiento y

purificación. Este enfoque trivializa la planificación de la síntesis y requiere la optimización de solo un tipo de reacción química formadora de enlaces. Décadas de esfuerzo concentrado en mejorar y generalizar estas plataformas a través de avances tanto en la química (por ejemplo, reagentes que minimizan las reacciones secundarias como PyBop[13]) como en la ingeniería (por ejemplo, flujo[14], microondas[15], termociclado[16]) han producido sintetizadores capaces de producir compuestos objetivo incluso muy grandes en menos de un día[14], una hazaña que requiere tiempos de ciclo del orden de minutos (**Figura 1A**).

Por el contrario, las moléculas pequeñas, una clase de materia química que comprende la mayoría de los medicamentos conocidos[17], los componentes centrales de los materiales orgánicos con innumerables aplicaciones y muchos otros tipos de moléculas funcionales, todavía se sintetizan en gran medida de forma manual utilizando estrategias personalizadas, incluso cuando cuentan con la ayuda de la automatización.[18] En 2007, se informó sobre una estrategia general para la síntesis de moléculas pequeñas que se basa en la formación iterativa de enlaces CC a través del acoplamiento cruzado de Suzuki-Miyaura (SMC) de bloques de construcción de ácido halo-N-metiliminodiacético (MIDA) bifuncional[19-21]. En 2015, se informó sobre un sintetizador de moléculas pequeñas totalmente automatizado que emplea esta estrategia[22], y en los años transcurridos desde entonces se ha ampliado su capacidad para automatizar la formación iterativa de enlaces Csp^3-C, se ha ampliado[23] su utilidad en el descubrimiento de materiales[23,24] y se ha demostrado[25] su integración con motores de descubrimiento de circuito cerrado guiados por IA. En 2022, se informó que los boronatos TIDA eran significativamente más estables que sus contrapartes MIDA, lo que permitió por primera vez la formación iterativa automatizada del enlace[26] Csp^3. A pesar de estos avances, una limitación clave de la plataforma es el largo tiempo de ciclo (más de un día) por paso de formación de enlaces CC, debido principalmente a la cinética lenta y variable del SMC. Esto es al menos un orden de magnitud más lento que los sintetizadores de péptidos, oligonucleótidos y oligosacáridos análogos de última generación. La presente divulgación describe una revisión significativa de la plataforma donde cada paso del ciclo iterativo ha sido reimaginado y reoptimizado para lograr velocidad, eficiencia y generalidad. Los avances clave incluyen el descubrimiento de que la SMC rápida en condiciones homogéneas[27-29], si bien no es tolerada por los boronatos MIDA, es totalmente compatible con sus contrapartes de boronato TIDA más estables[26], el desarrollo de un nuevo cartucho para la purificación rápida de captura y liberación,

y la adaptación de las condiciones de reacción generales generadas por IA para el acoplamiento cruzado de liberación in situ de los boronatos MIDA[25] para permitir el acoplamiento directo que ahorra el paso de desprotección final de los penúltimos intermedios de boronato TIDA. En conjunto, estos avances han producido una aceleración de la tasa de orden de magnitud por cada paso de formación de enlaces CC automatizados (**Figura 1A**).

Resultados y discusión

Los componentes principales de un ciclo SMC iterativo se pueden dividir en desprotección (D), acoplamiento (C) y purificación (P). En el diseño anterior[22,26] (**Figura 1B**), la desprotección ocurre a través de la escisión del grupo protector de boro utilizando una base acuosa para proporcionar un ácido borónico reagente que luego se seca rigurosamente utilizando sulfato de magnesio seguido de tamices moleculares (4 horas). Posteriormente, el acoplamiento se produce en condiciones de SMC anhidro mediante la adición lenta del ácido borónico recién preparado durante 4 horas, seguido de 12 horas de tiempo de reacción con calentamiento moderado (55 °C, 16 horas en total). Finalmente, la purificación se produce aprovechando la notable capacidad de los boronatos de MIDA de experimentar captura y liberación en gel de sílice mediante "captura" con éter dietílico/metanol y luego "liberación" del producto boronato con tetrahidrofurano (4 horas) seguido de concentración mediante burbujeo de argón (6 horas). Al implementar esta tecnología en contextos aplicados, se han observado algunas fallas dependientes de la estructura causadas por protodesborilación, conversión incompleta y/o insolubilidad. Se ha planteado la hipótesis de que muchos de estos desafíos surgieron de la sensibilidad de los intermediarios de ácido borónico correspondientes, que son especies inestables que a menudo no se prestan al almacenamiento o aislamiento[30,31], con la propensión a formar zwitteriones insolubles[32,33] y que requieren una adición lenta como soluciones diluidas. Para superar estos desafíos, se han empleado intermedios más estables, en particular los ésteres borónicos de pinacol[34] y los boronatos de ácido tetrametil-N-metiliminodiacético (TIDA)[26]. Inesperadamente, se han descubierto procesos iterativos de desprotección, acoplamiento y purificación sustancialmente más rápidos y de amplia aplicación, que se llevan a cabo en ausencia de agua y a través de intermediarios estables y aislables (**Figura 1C**).

Acoplamiento cruzado Suzuki-Miyaura iterativo rápido y homogéneo

El primer objetivo fue desarrollar condiciones SMC rápidas y ampliamente aplicables que

pudieran automatizarse e iterarse, ya que este paso representaba aproximadamente dos tercios del tiempo total del ciclo. Para estos fines, se requirieron condiciones de reacción que avanzaran rápidamente sin degradar el motivo boronato TIDA. El SMC, usando bases inorgánicas débiles e insolubles como carbonatos y fosfatos avanzó lentamente (horas) pero preservó el boronato, mientras que bases más fuertes como hidróxidos y alcóxidos avanzó más rápido pero degradó rápidamente el boronato a temperaturas elevadas (>40 °C).[26] A raíz de informes recientes del grupo de Dinamarca de que la base soluble trimetilsilanolato de potasio (TMSOK; también conocido como trimetilsilóxido de potasio) proporciona una cinética de SMC rápida a temperaturas suaves[27-29], se investigó la compatibilidad de los boronatos MIDA y TIDA con esta base. Cuando se sometió a TMSOK a temperatura ambiente, se observó una degradación casi instantánea del boronato MIDA, mientras que el boronato TIDA correspondiente apareció sin cambios después de 12 horas (**Figura 2A**). Sorprendentemente, el modelo SMC entre el éster neopentílico de 4-fluorofenilo y el boronato *de m*-bromofenilo TIDA utilizando TMSOK procedió a una conversión completa y un rendimiento aislado del 95 % en 5 minutos (**Figura 2B**). Estas condiciones de SMC también funcionaron bien cuando se aplicaron a un conjunto diverso de nucleófilos y electrófilos de arilo, heteroarilo y vinilo, proporcionando un rendimiento aislado promedio del 84 % en 26 sustratos, y todas las reacciones se completaron en 5 a 15 minutos (**Figura 2C**). Los heteroarenos básicos de Lewis requirieron un calentamiento suave (50-60 °C) pero aún así lograron una conversión completa en 5 minutos. En particular, los grupos funcionales que envenenan el catalizador de paladio, como los tioéteres[35,] fueron bien tolerados. Los donadores de enlaces de hidrógeno comunes, como los grupos hidroxilos y las amidas, se acoplan de manera efectiva. El uso de ésteres de pinacol en lugar de ésteres de neopentilo mostró un rendimiento similar al aumentar la temperatura a 60 °C y extender el tiempo de reacción a 10 min. Dos fármacos borilados (trazodona y loratadina) se acoplaron sin problemas.

Desprotección rápida y homogénea del boronato TIDA

El siguiente objetivo fue desarrollar una desprotección suave y rápida de los boronatos TIDA a ésteres borónicos de pinacol. Se ha demostrado previamente que esta reactividad se puede lograr mediante la acción de hidróxido de sodio y pinacol[26], pero esto requiere un calentamiento moderado (45 °C) y tiempos de reacción largos (6 horas). Si bien estas condiciones eran compatibles con arenos simples y boronatos Csp^3 (que, si bien son menos

reagentes, también son menos propensos a la protodesboronación), cuando se aplicaron a estructuras de oligoareno, se observó protodesboronación. Además, las condiciones utilizadas para desproteger los boronatos de polieno MIDA a ésteres borónicos de pinacol no condujeron a ninguna conversión. Por lo tanto, se necesitaba un método suave y rápido para desproteger los boronatos TIDA en sus ésteres borónicos pinacol correspondientes. Al explorar la reactividad de TMSOK con boronatos de TIDA, se observó sorprendentemente que la base sola podía desproteger los boronatos de TIDA a 60 °C en 30 minutos, a pesar de que esto no ocurrió durante la reacción de SMC a la misma temperatura (**Figura 3A**). Se ha planteado la hipótesis de que el orbital p vacante del socio de acoplamiento del éster borónico durante SMC secuestra la base de silanolato, lo que impide la degradación del boronato TIDA. Como experimento de control, se calentó una mezcla de boronato de 4-fluorofenilo TIDA, éster de 4-fluorofenilo neopentílico y TMSOK a 60 °C durante 30 minutos, lo que no produjo productos de degradación de TIDA y se recuperó exitosamente el 89% del boronato de TIDA con una pureza >95% (**Figura 3B**). Se ha descubierto que la combinación de pinacol y TMSOK desprotege de forma rápida y limpia los boronatos de TIDA en ésteres de pinacol, alcanzando la conversión completa en una hora a temperatura ambiente (**Figura 3C**). La mezcla de reacción resultante se puede enfriar con una variedad de reagentes (por ejemplo, $HCl_{(ac)}$, TMSCl, gel de sílice); sin embargo, en este caso se emplea preferentemente cloruro de calcio tamponado con bicarbonato de sodio, ya que es bien tolerado incluso por ésteres borónicos de polieno sensibles[36].

Experimentos posteriores revelaron que se requieren tres equivalentes de TMSOK y pinacol para desproteger completamente un equivalente de boronato TIDA. En consecuencia, se planteó la hipótesis de que la reacción produce un equivalente de sal dipotásica de TIDA, dos equivalentes de trimetilsilanol, pinacol residual y un boronato de pinacol unido a TMSOK. Convenientemente, el tratamiento con cloruro de calcio resolvió la solución de reacción en éster borónico de pinacol monomérico limpio y aislado en un rendimiento casi cuantitativo, presumiblemente mediante la eliminación de dioles y silanoles (**Figura 3C**). Los estudios de cinética utilizando NMR de ^{19}F revelaron que esta reacción es de segundo orden con respecto a la base de silanolato y de orden cero con respecto al diol, lo que sugiere algún tipo de papel dual interesante para TMSOK en el paso de determinación de la velocidad. Si bien una interacción específica entre la jaula de boronato TIDA y TMSOK antes de la desprotección podría explicar la dependencia de la velocidad de segundo orden de la base (por ejemplo, la

unión a la parte trasera de la jaula de boronato[37]), dicha interacción no es visible en la escala de tiempo de NMR a temperatura ambiente (^{1}H, ^{13}C, ^{19}F, ^{11}B, ^{29}Si). Se descubrió que los ésteres borónicos de aril pinacol eran inestables a la base de silanolato superestequiométrica, pero que la adición de un exceso de pinacol podría hacerlos más estables. Por lo tanto, en este trabajo se utilizan de 3 a 5 equivalentes de ambos reagentes para lograr una estabilidad del sustrato y un tiempo de reacción óptimos. La prueba de la reactividad de otras bases orgánicas solubles (acetato de potasio, isopropóxido de litio, fenóxido de potasio, trietilsilanolato de potasio y dimetilvinil silanolato de potasio) con boronatos TIDA en presencia de pinacol reveló que solo los silanolatos produjeron el producto éster de pinacol mientras que los otros no produjeron ninguna reacción, lo que sugiere que esta reactividad es exclusiva de esta clase de bases. Se utilizó TMSOK durante el resto del estudio debido a su deseable solubilidad, reactividad y amplia disponibilidad comercial.

Plataforma robótica para acoplamiento cruzado iterativo rápido

La optimización del acoplamiento y la desprotección trasladó el cuello de botella del proceso a la purificación automatizada de captura y liberación (anteriormente 4 horas), que podría acelerarse mediante reingeniería. Al mismo tiempo, se podría mejorar la robustez del procedimiento reduciendo los casos de comportamiento físico no deseado, como obstrucción, insolubilidad y transferencia de masa variable. Para lograr estos objetivos, se rediseñó el proceso de manera tal que la precipitación del producto de boronato TIDA se produce directamente en el recipiente de reacción de acoplamiento después del SMC, y la purificación posterior se produce en línea a través de un cartucho de captura y liberación ampliamente prototipado que utiliza filtración al vacío. Este diseño elimina las transferencias lentas con bomba de jeringa y los enjuagues/lavados, al tiempo que desacopla la solubilidad del producto del proceso de purificación. Un evaporador rotatorio para el sistema, de modo que los boronatos TIDA purificados puedan eluirse usando acetona sin afectar la química posterior. En conjunto, estas mejoras dan como resultado un aislamiento casi cuantitativo de productos de boronato TIDA purificados y acoplados de una manera rápida y totalmente automatizada (1 hora).

Finalmente, se planteó la hipótesis de que el boronato TIDA podría utilizarse como socio de acoplamiento directo en el último paso de una secuencia automatizada, ahorrando más tiempo al realizar simultáneamente los pasos de desprotección y acoplamiento. Para lograr este acoplamiento cruzado de liberación in situ, se descubrió que las condiciones generales de

reacción optimizadas por IA informadas recientemente que emplean boronatos MIDA[25] también son compatibles con los boronatos TIDA, y que el tiempo de reacción necesario es corto (1 hora). La implementación de esta química requirió mejorar el diseño del colector inerte utilizado en instrumentos anteriores, de modo que se pudieran acomodar simultáneamente solventes secos y húmedos. Con cada paso elemental optimizado para la velocidad, se construyó y probó un sintetizador de moléculas pequeñas de próxima generación que incorpora estos avances (**Figura 4A**). La traducción de la química a la plataforma automatizada requirió principalmente concentraciones más diluidas para garantizar una mezcla adecuada y una alta transferencia de masa entre los módulos, además de utilizar diclorometano como solvente de transferencia, ya que solubiliza uniformemente los boronatos TIDA y es compatible con el procedimiento de desprotección y secado. La SMC automatizada rápida seguida de una purificación automatizada proporciona boronatos TIDA limpios con alta pureza y rendimiento (**Figura 4B**), y la desprotección automatizada rápida proporciona ésteres de pinacol limpios que funcionan de manera competente en la SMC automatizada posterior (**Figura 4C**). Finalmente, para establecer una comparación directa con la plataforma anterior, [22] se seleccionaron tres oligómeros representativos: un derivado de un producto natural, un material electrónico orgánico y un producto farmacéutico, donde la plataforma automatizada informada aquí sintetizó uniformemente estas moléculas con una eficiencia similar al informe anterior pero en un tiempo total significativamente menor (3 horas frente a 60 horas antes, **Figura 4D**). Cada una de estas moléculas se sintetizó a través de una secuencia más rápida y totalmente automatizada de acoplamiento, purificación y acoplamiento de desprotección in situ.

En conclusión, se ha desarrollado una plataforma de acoplamiento cruzado iterativo automatizada rápida que utiliza bloques de construcción de boronato TIDA estables e intermediarios de éster de pinacol aislables para lograr una disminución del orden de magnitud en el tiempo de ciclo en comparación con el estado del arte anterior. Este es un paso significativo para la síntesis iterativa automatizada de moléculas pequeñas[17, 26, 38, 39] en su camino hacia el logro de una eficiencia e impactos sociales similares a los de la síntesis iterativa de biomoléculas. Se espera que el proceso automatizado informado aquí sea susceptible de mayor miniaturización y paralelización debido a su rápida cinética y homogeneidad. Esta tecnología está teniendo un impacto positivo mensurable en las campañas de descubrimiento molecular en curso, en particular aquellas que incluyen diseño asistido por computadora, sobre

lo que se informará en breve.

Activación de boronatos TIDA

Calentar un boronato TIDA en presencia de 3 equivalentes de TMSOK produce una especie intermedia altamente reactiva (**Figura 5A**). Este protocolo de activación puede realizarse en presencia de un diol (como pinacol) para lograr una desprotección eficiente de los boronatos TIDA. Sin embargo, si este mismo protocolo de hiperactivación se realiza en ausencia de un diol, el intermedio hiperactivo correspondiente puede servir como un socio de acoplamiento cruzado altamente reagente para los boronatos Csp2 (**Figura 5B**) y Csp3 (**Figura 6**).

Este método de activación-acoplamiento funciona con buena eficiencia para compuestos de arilo y vinilo simples, pero está limitado a sustratos que no son sensibles a la protodesboronación (**Figura 5B**). Afortunadamente, aunque los boros alquílicos son significativamente menos reagentes que sus contrapartes Csp^2, también son menos propensos a la protodesboronación. Además, el uso de boronatos TIDA en lugar de ésteres borónicos presenta varios beneficios. En primer lugar, los boronatos TIDA son sólidos estables en columna y (generalmente) cristalinos, por lo que son significativamente más fáciles de pesar y manipular. En segundo lugar, los boronatos TIDA son bastante fáciles de preparar y purificar, ya sea mediante purificación por captura y liberación o cristalización, por lo que acceder a los boronatos TIDA es bastante trivial.

Se desarrolló por primera vez un alcance para el acoplamiento Csp^3-Csp^2 de boronatos de alquilo primarios TIDA (**Figura 6**). Al intentar realizar el método de activación-acoplamiento utilizando *n*-butil BTIDA, se encontró que el acoplamiento se realizó rápidamente en tolueno utilizando RuPhos-Pd-G4 para sustratos que no contenían TIDA. Además, el 4-buteno-1-BTIDA se acopló sin problemas, lo que es importante porque el acoplamiento umpolung habría llevado a la eliminación de grandes cantidades de β-hidruro, lo que es problemático ya que el motivo es común en los PUFA, lo que demuestra aún más la necesidad de ambos acoplamientos. Es importante destacar que, en el caso de un haluro de vinilo *cis* y *trans* no activado, el acoplamiento se realizó con una estereoespecificidad excelente. Además, una mezcla 90:10 Z:E de bromuro de estirenilo acoplada con una estereoespecificidad bastante buena a pesar de la propensión de los bromuros de Z-estirenilo a sufrir isomerización de Z a E.

Desafortunadamente, al intentar acoplar *n*-butil BTIDA a *m*-bromofenil BTIDA, se observó

un producto secundario importante (**Figura 7**). Este producto secundario se deriva de la desprotección posterior al acoplamiento Csp^3-Csp^2, seguido del acoplamiento Csp^2-Csp^2. Curiosamente, al utilizar SPhos como ligando, no se observó acoplamiento, pero no hubo ningún producto secundario de homoacoplamiento presente en la mezcla cruda. Esto sugiere que TIDA es estable a las especies de boronato, pero después de la transmetalación, TMSOK libre puede desproteger TIDA, lo que lleva a la formación de un socio de acoplamiento competente. Inspirado por el acoplamiento heteroaril-heteroarilo del grupo de Dinamarca[29], se planteó la hipótesis de que un ácido de Lewis podría usarse para secuestrar TMSOK libre (**Figura 8A**). Los intentos de utilizar $B(OTMS)_3$ en tolueno no produjeron ninguna disminución en el nivel de homoacoplamiento. $B(OMe)_3$ condujo a una mezcla de acoplamiento y protodeshalogenación. $B(OiPr)_3$ condujo a una protodeshalogenación cuantitativa en < 1 hora. Esto sugiere que sólo se podrían utilizar boratos sin β-hidruros junto al oxígeno. Al reexaminar $B(OTMS)_3$, se planteó la hipótesis de que en un solvente no polar como el tolueno, la formación de $KB(OTMS)_4$ era desfavorable. La reacción se realizó en THF, lo que condujo a una mejora significativa en la formación del producto homoacoplado. Con esto, el *n*-butilo se acopló a 5-bromotiofeno-2-BTIDA y *m*-bromofenil BTIDA con buenos rendimientos (**Figura 8B**).

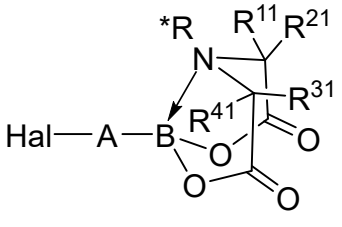
Por consiguiente, la presente divulgación se refiere a un método para la formación iterativa de enlaces carbono-carbono, que comprende un ciclo que comprende las siguientes etapas:

(a) combinar un primer éster borónico, un primer silanolato, un precatalizador de paladio (Pd) y un reagente halogenado en condiciones suficientes para producir un producto de acoplamiento cruzado;

(b) purificar el producto de acoplamiento cruzado, generando así un producto purificado;

(c) combinar el producto purificado, un segundo silanolato y un diol en condiciones suficientes para producir un segundo éster borónico, en donde

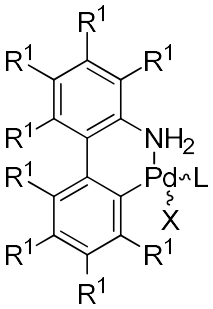
el reagente halogenado está representado por la fórmula estructural (I):

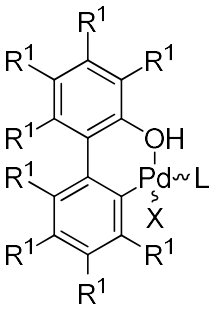


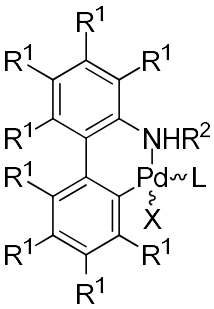
(I);

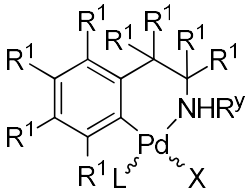
El primer éster borónico es un compuesto de fórmula R^5-B(OR^6)(OR^7); y

El precatalizador de paladio está representado por la fórmula estructural (II), (III), (IV) o (V):



(II),


(III),


(IV),


(V),

en donde

Hal es F, Cl, Br o I;

A se selecciona del grupo que consiste en alquileno, alquenileno, alquinileno, cicloalquileno, cicloalquenileno, cicloalquinileno, heteroalquileno, heteroalquenileno, heteroalquinileno, heterociclileno, arileno y heteroarileno;

R^*, R^{11}, R^{21}, R^{31} y R^{41} son cada uno independientemente alquilo;

R^5 se selecciona del grupo que consiste en alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, cicloalquinilo, heteroalquilo, heteroalquinilo, heterociclilo, arilo y heteroarilo;

R^6 y R^7 son cada uno independientemente alquilo, o

R^6 y R^7 junto con los átomos de oxígeno a los que están unidos y el átomo de boro forman heterociclilo; y

X es un anión no coordinante;

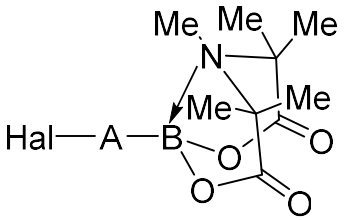
cada R^1 es independientemente H, alquilo, haloalquilo, hidroxi, alcoxi, ariloxi, arilo o halógeno;

L es una trialquilfosfina, triarilfosfina, dialquilarilfosfina, alquildiarilfosfina, bis(fosfina), fosforamida, amina, bis(amina) o carbeno N-heterocíclico; y

cada R^2 es independientemente alquilo, haloalquilo o arilo; y

cada R^y es independientemente H, alquilo, haloalquilo o arilo.

En determinadas modalidades preferidas, R^* es metilo. En algunas modalidades preferidas, R^{11}, R^{21}, R^{31} y R^{41} son cada uno metilo. En determinadas modalidades, A es un arileno, un heteroarileno o un alquenileno. En algunas modalidades, Hal es Br. En determinadas modalidades, el reagente halogenado está representado por la fórmula estructural (Ia):

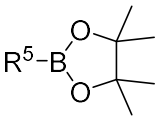


(Ia).

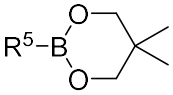
En algunas modalidades, el primer silanolato y el segundo silanolato se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en silanolato de trialquilo de litio, silanolato de trialquilo de sodio y silanolato de trialquilo de potasio. En determinadas modalidades, el primer silanolato y el segundo silanolato se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en silanolato de trimetilo de litio, silanolato de trimetilo de sodio y silanolato de trimetilo de potasio (TMSOK). En algunas modalidades, el primer silanolato y el segundo silanolato son el mismo. En algunas modalidades preferidas, el primer silanolato y el segundo silanolato son ambos TMSOK.

En determinadas modalidades, R^6 y R^7 junto con los átomos de oxígeno a los que están unidos y el átomo de boro forman heterociclilo. En algunas modalidades, R^5 es arilo, heteroarilo o vinilo.

En determinadas modalidades, el primer éster borónico está representado por la siguiente fórmula estructural:

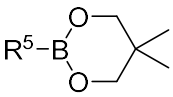


o

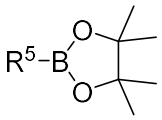


;

en donde cada R^5 es independientemente arilo, heteroarilo o alquenilo. En algunas modalidades, el primer éster borónico está representado por la siguiente fórmula estructural:



. En otras modalidades, el primer éster borónico está representado por la siguiente fórmula estructural:



.

En determinadas modalidades, la etapa (a) comprende combinar el primer éster borónico, el primer silanolato, el precatalizador de paladio y el reagente halogenado a una primera temperatura de aproximadamente 25 °C a aproximadamente 70 °C durante un primer período de tiempo, generando de este modo el producto de acoplamiento cruzado. En algunas modalidades, la primera temperatura es de aproximadamente 45 °C a aproximadamente 65 °C. En algunas modalidades, el primer período de tiempo es de aproximadamente 2 minutos a aproximadamente 15 minutos, o de aproximadamente 5 minutos a aproximadamente 10 minutos. En determinadas modalidades, el producto de acoplamiento cruzado se genera con un rendimiento de aproximadamente el 70 % a aproximadamente el 100 %, o de aproximadamente el 85 % a aproximadamente el 95 %.

En algunas modalidades, los métodos divulgados en este documento comprenden las siguientes etapas:

la etapa (a) comprende combinar en un recipiente el primer éster borónico, el primer silanolato, el precatalizador de paladio y el reagente halogenado, y

la etapa (b) comprende añadir al recipiente un disolvente precipitante, generando así un producto precipitado.

En algunas modalidades, la etapa (b) comprende además:

(i) disolver el producto precipitado en un primer disolvente, formando así una primera solución;

(ii) pasar la primera solución a través de un sorbente, depositando así el producto precipitado sobre el sorbente; y

(iii) pasar un segundo disolvente a través del sorbente, eluyendo así una segunda solución que comprende el producto purificado.

En determinadas modalidades, el primer solvente comprende metanol. En algunas modalidades, el primer solvente comprende metanol y éter dietílico. En algunas modalidades, el segundo disolvente comprende tetrahidrofurano. En determinadas modalidades, el sorbente es gel de sílice.

En algunas modalidades, la etapa (c) comprende combinar el producto purificado, el segundo silanolato y el diol a una segunda temperatura de aproximadamente 15 °C a

aproximadamente 30 °C durante un segundo período de tiempo.

En determinadas modalidades, el diol es 2,3-dimetil-2,3-butanodiol o 2,2-dimetilpropano-1,3-diol. En algunas modalidades, el diol es 2,3-dimetil-2,3-butanodiol. En otras modalidades, el diol es 2,2-dimetilpropano-1,3-diol.

En determinadas modalidades, la segunda temperatura es aproximadamente 25 °C. En algunas modalidades, el segundo período de tiempo es de aproximadamente 20 minutos a aproximadamente 90 minutos, o de aproximadamente 60 minutos. En algunas modalidades, el producto purificado y el segundo silanolato están presentes en una proporción molar de aproximadamente 1:2 a aproximadamente 1:5. En determinadas modalidades, el producto purificado y el diol están presentes en una proporción molar de aproximadamente 1:2 a aproximadamente 1:5. En determinadas modalidades, el producto purificado, el segundo silanolato y el diol están presentes en una proporción molar de aproximadamente 1:3:3.

En algunas modalidades, el método comprende al menos un primer ciclo y un segundo ciclo, en donde:

el segundo éster borónico del primer ciclo es el mismo que el primer éster borónico del segundo ciclo, y

el reagente halogenado del primer ciclo es el mismo o diferente del reagente halogenado del primer ciclo.

En algunas modalidades, el reagente halogenado del primer ciclo es diferente del reagente halogenado del primer ciclo. En determinadas modalidades, las condiciones suficientes para producir un producto de acoplamiento cruzado comprenden disolver el primer éster borónico, el primer silanolato, el precatalizador de paladio y el reagente halogenado en un disolvente de reacción, generando así una mezcla homogénea. En algunas modalidades, la reacción disolvente es tetrahidrofurano.

En determinadas modalidades, los métodos divulgados en este documento comprenden además la siguiente etapa:

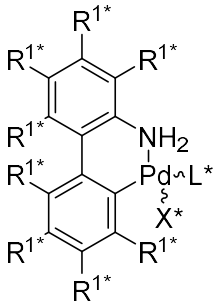
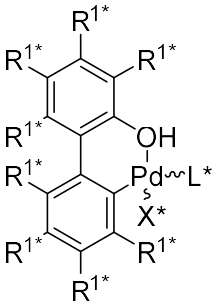
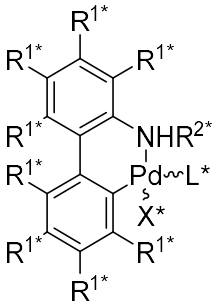
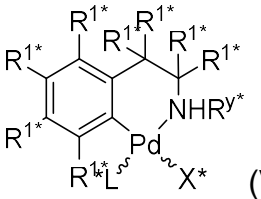
combinar el segundo éster borónico, un tercer silanolato, un segundo precatalizador de paladio y un segundo reagente halogenado en condiciones suficientes para producir un segundo producto de acoplamiento cruzado, en donde

el segundo éster borónico es un compuesto de fórmula R^5-A-B(OR^{6*})(OR^{7*});

el reagente halogenado es haluro de alquilo, haluro de alquenilo, haluro de alquinilo,

haluro de cicloalquilo, haluro de cicloalquenilo, haluro de cicloalquinilo, haluro de heteroalquilo, haluro de heteroalquenilo, haluro de heteroalquinilo, haluro de heterociclilo, haluro de arilo y haluro de heteroarilo;

el segundo precatalizador de paladio está representado por la fórmula estructural (II*), (III*), (IV*) o (V*):


(II*),

(III*),

(IV*),

(V*),

en donde

R^{6*} y R^{7*} son cada uno independientemente alquilo, o

R^{6*} y R^{7*} junto con los átomos de oxígeno a los que están unidos y el átomo de boro forman heterociclilo; y

X* es un anión no coordinante;

cada R^{1*} es independientemente H, alquilo, haloalquilo, hidroxi, alcoxi, ariloxi, arilo o halógeno;

L* es una trialquilfosfina, triarilfosfina, dialquilarilfosfina, alquildiarilfosfina, bis(fosfina), fosforamida, amina, bis(amina) o carbeno N-heterocíclico; y

cada R^{2*} es independientemente alquilo, haloalquilo o arilo; y

cada R^{y*} es independientemente H, alquilo, haloalquilo o arilo.

En algunos aspectos, la presente divulgación se refiere a un sintetizador automatizado para la formación iterativa de enlaces carbono-carbono (por ejemplo, de acuerdo con los métodos divulgados en el presente), que comprende:

un módulo de reacción; un módulo de purificación; un módulo de desprotección;

al menos una bomba que pueda mover líquido de un módulo a otro; y

una computadora equipada con software;

en donde todos los módulos están bajo el control de la computadora; el módulo de reacción está en comunicación fluida con el módulo de purificación; y el módulo de purificación está en comunicación fluida con el módulo de desprotección.

En algunas modalidades, un primer éster borónico, un primer silanolato y un reagente halogenado se combinan en el módulo de reacción. En determinadas modalidades, un producto purificado, un segundo silanolato y un diol se combinan en el módulo de desprotección.

En algunas modalidades, el sintetizador automatizado divulgado en este documento comprende:

una pluralidad de conjuntos de módulos;

cada conjunto de módilos comprende un módulo de reacción, un módulo de purificación y un módulo de desprotección;

al menos una bomba que pueda mover líquido de un módulo a otro; y

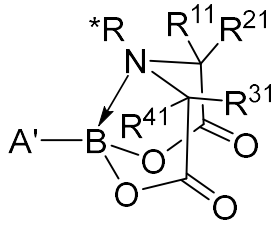
una computadora equipada con software;

en donde los módulos están bajo el control de la computadora; y dentro de cada conjunto de módulos el módulo de reacción está en comunicación fluida con el módulo de purificación; y el módulo de purificación está en comunicación fluida con el módulo de desprotección.

En algunos aspectos, la presente divulgación se refiere a un método para producir un reagente de boronato activado, el método comprende la siguiente etapa:

(a) combinar un primer reagente de boronato y un cuarto silanolato en condiciones suficientes para producir un reagente de boronato activado; en donde

el primer reagente boronato está representado por la fórmula estructural (I):



(II);

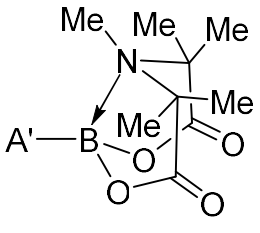
en donde

A' se selecciona del grupo que consiste en alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, cicloalquinilo, heteroalquilo, heteroalquinilo, heterociclilo, arilo y heteroarilo opcionalmente sustituido; y

R^*, R^{11}, R^{21}, R^{31} y R^{41} son cada uno independientemente alquilo.

En algunas modalidades preferidas, R^* es metilo. En determinadas modalidades preferidas, R^{11}, R^{21}, R^{31} y R^{41} son cada uno metilo. En algunas modalidades, A' es alquilo,

cicloalquilo, arilo, heteroarilo o alquenilo opcionalmente sustituido. En algunas modalidades, el primer reagente boronato está representado por la fórmula estructural (IIa):



(IIa).

En determinadas modalidades, el cuarto silanolato se seleccionan del grupo que consiste en silanolato de trialquilo de litio, silanolato de trialquilo de sodio y silanolato de trialquilo de potasio. En algunas modalidades, el cuarto silanolato se seleccionan del grupo que consiste en silanolato de trimetilo de litio, silanolato de trimetilo de sodio y silanolato de trimetilo de potasio (TMSOK). En algunas modalidades preferidas, el cuarto silanolato es trimetilsilanolato de potasio (TMSOK).

En determinadas modalidades, la etapa (a) comprende combinar el primer reagente de boronato y el cuarto silanolato a una tercera temperatura de aproximadamente 25 °C a aproximadamente 100 °C durante un tercer período de tiempo, generando de este modo el reagente activado de boronato. En algunas modalidades, la tercera temperatura es de aproximadamente 70 °C. En determinadas modalidades, el tercer período de tiempo es de aproximadamente 10 minutos a aproximadamente 50 minutos. En otras modalidades, el tercer período de tiempo es de aproximadamente 30 minutos.

En algunas modalidades, el primer reagente de boronato y el cuarto silanolato están presentes en una proporción molar de aproximadamente 1:1 a 1:5. En ciertas realizaciones, el primer reagente de boronato y el cuarto silanolato están presentes en una proporción molar de aproximadamente 1:3.

En algunas modalidades, la conversión del primer reagente de boronato en el reagente de boronato activado se evalúa mediante NMR de ^{11}B. En algunas modalidades preferidas, el desplazamiento químico de NMR de ^{11}B del reagente de boronato activado se desplaza hacia arriba en comparación con el del primer reagente de boronato. En otras modalidades preferidas, el desplazamiento químico de NMR de ^{11}B del reagente de boronato activado se desplaza hacia abajo en comparación con el del primer reagente de boronato.

En determinadas modalidades, las condiciones suficientes para producir un reagente

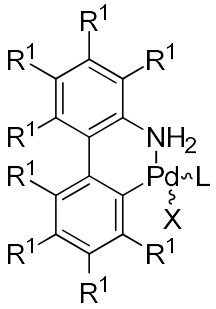
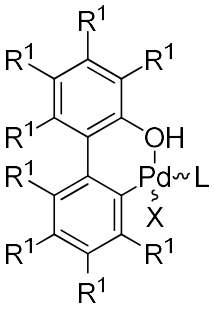
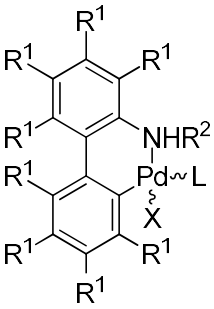
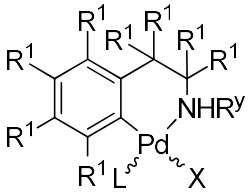
activado de boronato comprenden disolver el primer reagente de boronato y el cuarto silanolato en un segundo disolvente de reacción, generando así una mezcla homogénea. En algunas modalidades, la segunda reacción disolvente es tetrahidrofurano o tolueno.

En determinadas modalidades, el método comprende además la siguiente etapa:

(b) combinar el reagente de boronato activado, un tercer reagente halogenado y un tercer precatalizador de paladio en condiciones suficientes para producir un producto de acoplamiento cruzado, en donde

el tercer reagente halogenado es un haluro de alquilo, haluro de alquenilo, haluro de alquinilo, haluro de cicloalquilo, haluro de cicloalquenilo, haluro de cicloalquinilo, haluro de heteroalquilo, haluro de heteroalquenilo, haluro de heteroalquinilo, haluro de heterociclilo, haluro de arilo o haluro de heteroarilo; y

el tercer precatalizador de paladio está representado por la fórmula estructural (II), (III), (IV) o (V):


(II),

(III),

(IV),

(V),

en donde

cada R^1 es independientemente H, alquilo, haloalquilo, hidroxi, alcoxi, ariloxi, arilo o halógeno;

L es una trialquilfosfina, triarilfosfina, dialquilarilfosfina, alquildiarilfosfina, bis(fosfina), fosforamida, amina, bis(amina) o carbeno N-heterocíclico; y

cada R^2 es independientemente alquilo, haloalquilo o arilo; y

cada R^y es independientemente H, alquilo, haloalquilo o arilo.

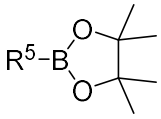
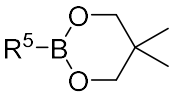
En determinadas modalidades, la etapa (b) comprende combinar el reagente de boronato activado, el tercer precatalizador de paladio y el tercer reagente halogenado a una cuarta temperatura de aproximadamente 25 °C a aproximadamente 90 °C durante un cuarto período de tiempo, generando de este modo el producto de acoplamiento cruzado. En algunas modalidades, la cuarta temperatura es de aproximadamente 55 °C a aproximadamente 75 °C.

En determinadas modalidades, la cuarta temperatura es de alrededor de 60 °C o alrededor de 70 °C. En algunas modalidades, el cuarto período de tiempo es de aproximadamente 10 minutos a aproximadamente 120 minutos. En otras modalidades, el cuarto período de tiempo es de aproximadamente 30 minutos.

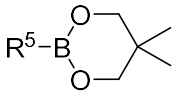
En determinadas modalidades, la etapa (b) comprende además combinar el reagente de boronato activado, el tercer precatalizador de paladio, el tercer reagente halogenado y un ácido de Lewis a la cuarta temperatura de aproximadamente 25 °C a aproximadamente 90 °C durante el cuarto período de tiempo, generando de este modo el producto de acoplamiento cruzado. En algunas modalidades, el ácido de Lewis se selecciona del grupo que consiste en $AlCl_3$, BF_3, BF_3•OEt_2, BF_3•THF, $B(OTMS)_3$, $B(OMe)_3$, y $B(OiPr)_3$. En algunas modalidades preferidas, el ácido de Lewis es $B(OTMS)_3$.

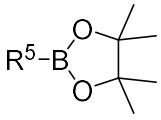
En determinadas modalidades, el método comprende además la siguiente etapa:

(d) combinando el reagente de boronato activado y un segundo diol en condiciones suficientes para producir un tercer éster borónico. En algunas modalidades, el diol es 2,3-dimetil-2,3-butanodiol o 2,2-dimetilpropano-1,3-diol. En determinadas modalidades, el diol es 2,3-dimetil-2,3-butanodiol. En otras modalidades, el diol es 2,2-dimetilpropano-1,3-diol. En determinadas modalidades, el tercer éster borónico está representado por la siguiente fórmula estructural:


o

;

en donde R^5 es arilo, heteroarilo o alquenilo. En algunas modalidades, el tercer éster borónico está representado por la siguiente fórmula estructural:


. En otras modalidades, el tercer éster borónico está representado por la siguiente fórmula estructural:


.

Definiciones

Los artículos "un" y "una" se usan en la presente para hacer referencia a uno o a más de uno (es decir, al menos a uno) de los objetos gramaticales del artículo. A modo de ejemplo, “un

elemento” se refiere a un elemento o más de un elemento.

El término "heteroátomo", se reconoce en la técnica y se refiere a un átomo de cualquier elemento que no sea carbono o hidrógeno. Los heteroátomos ilustrativos incluyen boro, nitrógeno, oxígeno, fósforo, azufre y selenio, y alternativamente oxígeno, nitrógeno o azufre.

El término “alquilo” tal como se usa en el presente documento es un término de la técnica y se refiere a grupos alifáticos saturados, que incluyen grupos alquilo de cadena recta, grupos alquilo de cadena ramificada, grupos cicloalquilo, grupos cicloalquilo sustituidos con alquilo y grupos (cicloalquil)alquilo. En determinadas modalidades, un alquilo de cadena recta o cadena ramificada tiene 30 o menos átomos de carbono en su cadena principal (por ejemplo, C_1-C_{30} para cadenas rectas, C_3-C_{30} para cadenas ramificadas) y, más preferentemente, alrededor de 20 o menos, o 10 o menos. En ciertas modalidades, el término “alquilo” se refiere a un grupo alquilo C_1-C_{10}. En ciertas modalidades, el término “alquilo” se refiere a un grupo alquilo C_1-C_6, por ejemplo, un grupo alquilo de cadena recta C_1-C_6. En ciertas modalidades, el término “alquilo” se refiere a un grupo alquilo de cadena ramificada C_3-C_{12}. En ciertas modalidades, el término “alquilo” se refiere a un grupo alquilo de cadena ramificada C_3-C_8. Los ejemplos representativos de alquilo incluyen, de modo no taxativo, metilo, etilo, n-propilo, iso-propilo, n-butilo, sec-butilo, iso-butilo, terc-butilo, n-pentilo, isopentilo, neopentilo y n-hexilo.

El término “cicloalquilo” significa anillos carbocíclicos saturados o mono- o bicíclicos, cada uno de los cuales tiene de 3 a 12 átomos de carbono. Ciertos cicloalquilos tienen 5-12 átomos de carbono en su estructura del anillo, y más preferentemente, tienen 6-10 carbonos en la estructura del anillo. Preferiblemente, cicloalquilo es cicloalquilo (C_3-C_7), que representa un anillo carbocíclico saturado monocíclico, que tiene de 3 a 7 átomos de carbono. Los ejemplos de cicloalquilos monocíclicos incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclopentenilo, ciclohexilo, ciclohexenilo, cicloheptilo y ciclooctilo. Los sistemas de anillos de cicloalquilo bicíclicos incluyen anillos monocíclicos puenteados y anillos bicíclicos fusionados. Los anillos monocíclicos puenteados contienen un anillo cicloalquilo monocíclico donde dos átomos de carbono no adyacentes del anillo monocíclico están enlazados por un puente alquileno de entre uno y tres átomos de carbono adicionales (es decir, un grupo puente de la forma $-(CH_2)_w-$, donde w es 1, 2 o 3). Los ejemplos representativos de sistemas de anillos bicíclicos incluyen, entre otros, biciclo[3.1.1]heptano, biciclo[2.2.1]heptano, biciclo[2.2.2]octano, biciclo[3.2.2]nonano, biciclo[3.3.1]nonano y biciclo[4.2.1]nonano. Los sistemas de anillos de cicloalquilo bicíclicos

fusionados contienen un anillo de cicloalquilo monocíclico fusionado con un fenilo, un cicloalquilo monocíclico, un cicloalquenilo monocíclico, un heterocicloalquilo monocíclico, un heterocicloalquenilo monocíclico o un heteroarilo monocíclico. El cicloalquilo bicíclico puenteado o fusionado está unido a la fracción molecular original a través de cualquier átomo de carbono contenido dentro del anillo de cicloalquilo monocíclico. En ciertas modalidades, el cicloalquilo bicíclico fusionado es un anillo de cicloalquilo monocíclico de 5 o 6 miembros fusionado con un anillo de fenilo, un cicloalquilo monocíclico de 5 o 6 miembros, un cicloalquenilo monocíclico de 5 o 6 miembros, un heterocicloalquilo monocíclico de 5 o 6 miembros, un heterocicloalquenilo monocíclico de 5 o 6 miembros o un heteroarilo monocíclico de 5 o 6 miembros, en donde el cicloalquilo bicíclico fusionado está opcionalmente sustituido.

El término "espirocicloalquilo", tal como se utiliza en este documento, se refiere a un sistema de anillos cicloalquilo bicíclico en el que ambos anillos están unidos por un átomo común, como un átomo de carbono cuaternario. El espirocicloalquilo está unido a la molécula progenitora a través de cualquier átomo de carbono contenido en el sistema de anillos espirocicloalquilo. Los grupos espirocicloalquilo adecuados incluyen, pero no se limitan a, espiro[2.2]pentano, espiro[3.3]heptano, espiro[4.4.]nonano, espiro[2.3]hexano y espiro[3.4]octano.

El término “cicloalquileno” como se utiliza en este documento se refiere a un grupo cicloalquilo divalente. En algunas modalidades, un cicloalquileno puede estar fusionado a un grupo arileno o heteroarileno; es decir, un cicloalquileno puede estar unido en dos posiciones adyacentes a un grupo arileno o heteroarileno. En dichas modalidades, el cicloalquileno está saturado en todos los átomos excepto en los átomos que están fusionados al grupo arileno.

El término “(cicloalquil)alquilo”, tal como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo alquilo sustituido con uno o más grupos cicloalquilo. Un ejemplo de cicloalquilalquilo es el un grupo ciclohexilmetilo.

El término “cicloalquenilo” como se utiliza en este documento se refiere a un grupo cicloalquilo como se definió anteriormente que además contiene al menos un doble enlace carbono-carbono. En determinadas modalidades, el cicloalquenilo es un anillo carbocíclico mono o bicíclico que tiene al menos un doble enlace carbono-carbono y que contiene de 3 a 12 átomos de carbono. Para evitar dudas, un grupo cicloalquenilo no es aromático.

El término “cicloalquinilo” como se utiliza en este documento se refiere a un grupo

cicloalquilo como se definió anteriormente que además contiene al menos un triple enlace carbono-carbono. En determinadas modalidades, el cicloalquinilo es un anillo carbocíclico mono o bicíclico que tiene al menos un triple enlace carbono-carbono y que contiene de 3 a 12 átomos de carbono. Para evitar dudas, un grupo cicloalquinilo no es aromático.

El término “cicloalquenileno” como se utiliza en este documento se refiere a un grupo cicloalquenilo divalente. En algunas modalidades, un cicloalquenileno puede estar fusionado a un grupo arileno o heteroarileno; es decir, un cicloalquenileno puede estar unido en dos posiciones adyacentes a un grupo arileno o heteroarileno. En dichas modalidades, el cicloalquenileno contiene al menos un átomo de carbono saturado y al menos un doble enlace carbono-carbono además de los átomos que están fusionados al grupo arileno.

El término “heterocicloalquilo” tal como se usa en el presente documento se refiere a un radical de un sistema de anillo no aromático, que incluye, pero no se limita a, anillos monocíclicos, bicíclicos y tricíclicos, que pueden estar completamente saturados o que pueden contener una o más unidades de insaturación, en donde para evitar dudas, el grado de insaturación no da como resultado un sistema de anillo aromático, y que tiene de 3 a 12 átomos que incluyen al menos un heteroátomo, tal como nitrógeno, oxígeno o azufre. A modo de ejemplo, que no debe interpretarse como una limitación del alcance de la presente invención, los siguientes son ejemplos de anillos heterocíclicos: aziridinilo, azirinilo, oxiranilo, tiiranilo, tiirenilo, dioxiranilo, diazirinilo, diazepanilo, 1,3-dioxanilo, 1,3-dioxolanilo, 1,3-ditiolanilo, 1,3-ditianilo, imidazolidinilo, isotiazolinilo, isotiazolidinilo, isoxazolinilo, isoxazolidinilo, azetilo, oxetanilo, oxetilo, tietanilo, tietilo, diazetidinilo, dioxetanilo, dioxetenilo, ditietanilo, ditietilo, dioxalanilo, oxazolilo, tiazolilo, triazinilo, isotiazolilo, isoxazolilo, azepinas, azetidinilo, morfolinilo, oxadiazolinilo, oxadiazolidinilo, oxazolinilo, oxazolidinilo, oxopiperidinilo, oxopirrolidinilo, piperazinilo, piperidinilo, piranilo, pirazolinilo, pirazolidinilo, pirrolinilo, pirrolidinilo, quinuclidinilo, tiomorfolinilo, tetrahidropiranilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidrotienilo, tiadiazolinilo, tiadiazolidinilo, tiazolinilo, tiazolidinilo, tiomorfolinilo, 1,1-dioxidotiomorfolinilo (tiomorfolina sulfona), tiopiranilo, tritianilo y 2-azobiciclo[3.1.0]hexano. Un grupo heterocicloalquilo puede estar opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes tal como se describirá más adelante.

El término "espiroheterocicloalquilo", tal como se utiliza en este documento, se refiere a un sistema de anillos heterocicloalquilo bicíclico en el que ambos anillos están unidos por un

átomo común, como un átomo de carbono cuaternario. El espiroheterocicloalquilo está unido a la molécula progenitora a través de cualquier átomo de carbono contenido en el sistema de anillos espiroheterocicloalquilo.

El término “heterocicloalquileno” como se utiliza en este documento se refiere a un grupo heterocicloalquilo divalente. En algunas modalidades, un heterocicloalquileno puede estar fusionado a un grupo arileno o heteroarileno; es decir, un heterocicloalquileno puede estar unido en dos posiciones adyacentes a un grupo arileno o heteroarileno. En dichas modalidades, el heterocicloalquileno está saturado en todos los átomos excepto en los átomos que están fusionados al grupo arileno.

El término “(heterocicloalquil)alquilo”, tal como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo alquilo sustituido con uno o más grupos heterocicloalquilo (es decir, heterociclilo).

El término “heterocicloalquenilo” como se utiliza en este documento se refiere a un grupo heterocicloalquilo como se definió anteriormente que además contiene al menos un doble enlace carbono-carbono. Para evitar dudas, un grupo heterocicloalquenilo no es aromático.

El término “heterocicloalquinilo” como se utiliza en este documento se refiere a un grupo heterocicloalquilo como se definió anteriormente que además contiene al menos un triple enlace carbono-carbono. Para evitar dudas, un grupo heterocicloalquinilo no es aromático.

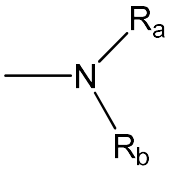
El término “heterocicloalquenileno” como se utiliza en este documento se refiere a un grupo heterocicloalquenilo divalente. En algunas modalidades, un heterocicloalquenileno puede estar fusionado a un grupo arileno o heteroarileno; es decir, un heterocicloalquenileno puede estar unido en dos posiciones adyacentes a un grupo arileno o heteroarileno. En dichas modalidades, el heterocicloalquenileno contiene al menos un doble enlace carbono-carbono además de los átomos que están fusionados al grupo arileno.

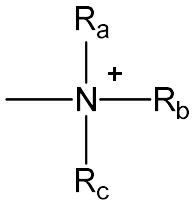
El término “alquenilo” tal como se usa en el presente documento significa un radical hidrocarburo de cadena recta o ramificada que contiene de 2 a 10 carbonos y que contiene al menos un doble enlace carbono-carbono formado mediante la eliminación de dos hidrógenos. Los ejemplos representativos de alquenilo incluyen, entre otros, etenilo, 2-propenilo, 2-metil-2-propenilo, 3-butenilo, 4-pentenilo, 5-hexenilo, 2-heptenilo, 2-metil-1-heptenilo y 3-decenilo. Los enlaces insaturados del grupo alquenilo pueden estar ubicados en cualquier parte de la fracción y pueden tener la configuración (Z) o (E) con respecto a los enlaces dobles.

El término “alquinilo” tal como se usa en el presente documento significa un radical hidrocarburo de cadena recta o ramificada que contiene de 2 a 10 átomos de carbono y que contiene al menos un triple enlace carbono-carbono. Los ejemplos representativos de alquinilo incluyen, pero no se limitan a, acetilenilo, 1-propinilo, 2-propinilo, 3-butinilo, 2-pentinilo y 1-butinilo.

El término “alquileno” está reconocido en la técnica y, tal como se usa en el presente documento, se refiere a un dirradical obtenido al eliminar dos átomos de hidrógeno de un grupo alquilo, tal como se definió anteriormente. En una modalidad, un alquileno se refiere a un alcano disustituido, es decir, un alcano sustituido en dos posiciones con sustituyentes tales como los que se describen a continuación. Es decir, en una modalidad, un “alquilo sustituido” es un “alquileno”.

El término “amino” es un término de la técnica y tal como se usa en el presente documento se refiere a aminas no sustituidas y sustituidas, por ejemplo, un resto que puede representarse mediante las fórmulas generales:



y


,

en donde R_a, R_b y R_c representan cada uno independientemente un hidrógeno, $-(CH_2)_x-R_d$, -C(O)-alquilo, -C(O)-alquenilo, donde el alquilo o alquenilo puede estar opcionalmente sustituido, o alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, heteroarilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, heterocicloalquilo, heterocicloalquenilo, (cicloalquil)alquilo, (heterocicloalquil)alquilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, alcoxialquilo o haloalquilo opcionalmente sustituidos, o R_a y R_b, tomados junto con el átomo de N al que están unidos forman un heterociclo que tiene de 4 a 8 átomos en la estructura del anillo, que puede estar opcionalmente sustituido; R_d representa arilo, heteroarilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, heterocicloalquilo o policiclilo opcionalmente sustituidos; y x es cero o un número entero en el rango de 1 a 8. En determinadas modalidades, solo uno de R_a o R_b contiene un carbonilo adyacente al átomo de N, por ejemplo, R_a, R_b y el nitrógeno juntos no forman una imida. En otras modalidades, R_a y R_b (y opcionalmente R_c) representan cada uno independientemente hidrógeno, alquilo opcionalmente sustituido, alquenilo opcionalmente sustituido o $-(CH_2)_x-R_d$. En determinadas modalidades, el término “amino” se refiere a $–NH_2$.

En ciertas modalidades, el término “alquilamino” se refiere a- NH(alquilo).

En ciertas modalidades, el término “dialquilamino” se refiere a- N(alquilo)$_2$.

El término “amido”, tal como se usa en el presente documento, significa -NHC(=O)-, en donde el grupo amido está unido al resto molecular original a través del nitrógeno. Los ejemplos de amido incluyen alquilamido tal como $CH_3C(=O)N(H)$- y $CH_3CH_2C(=O)N(H)$-.

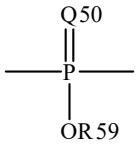
El término “acilo” es un término de la técnica y tal como se usa en el presente documento se refiere a cualquier grupo o radical de la forma RC(O)-, donde R es cualquier grupo orgánico, por ejemplo, alquilo, arilo, heteroarilo, arialquilo y heteroarialquilo. Los grupos acilo representativos incluyen acetilo, benzoilo y malonilo.

El término “aminoalquilo”, tal como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo alquilo sustituido con uno o más grupos amino. En una modalidad, el término “aminoalquilo” se refiere a un grupo aminometilo, es decir, $-CH_2NH_2$.

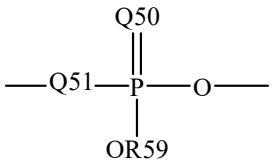
El término “aminoacilo” es un término de la técnica y, tal como se usa en el presente documento, se refiere a grupo acilo sustituido con uno o más grupos amino.

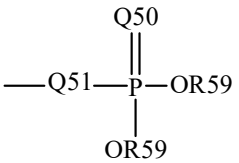
El término “tionilo” es un término de la técnica y tal como se usa en el presente documento se refiere a cualquier grupo o radical de la forma RC(S)-, en donde R es cualquier grupo orgánico, por ejemplo, alquilo, arilo, heteroarilo, arialquilo y heteroarialquilo.

El término “fosforilo” es un término de la técnica y, tal como se usa en el presente documento, en general puede representarse mediante la fórmula:



donde Q50 representa S u O, y R59 representa hidrógeno, alquilo(C_1-C_6) opcionalmente sustituido o arilo opcionalmente sustituido; por ejemplo, -P(O)(OMe)- o -P(O)(OH)$_2$. Cuando se utiliza para sustituir, por ejemplo, un alquilo, el grupo fosforilo del fosforilalquilo puede representarse mediante las fórmulas generales:





en donde Q50 y R59, cada uno independientemente, se definieron anteriormente, y Q51 representa O, S o N; por ejemplo, -OP(O)(OH)OMe o -NH-P(O)(OH)$_2$. Cuando Q50 es S, el

resto fosforilo es un “fosforotioato”.

El término “aminofosforilo” como se utiliza en este documento se refiere a un grupo fosforilo sustituido con al menos un grupo amino, como se define en este documento; por ejemplo, $-P(O)(OH)NMe_2$.

El término “azida” o “azido”, como se utiliza en este documento, significa un grupo $–N_3$.

El término “carbonilo” como se utiliza aquí se refiere a -C(=O)-.

El término “tiocarbonilo” como se utiliza aquí se refiere a -C(=S)-.

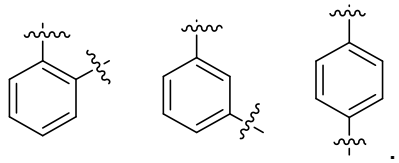
El término “alquilofosforilo” como se utiliza en este documento se refiere a un grupo alquilosustituido con al menos un grupo amino, como se define en este documento; por ejemplo, -P(O)(OH)Me.

El término “alquiltio” como se utiliza en este documento se refiere a alquil-S-. El término “(alquiltio)alquilo” se refiere a un grupo alquilo sustituido por un grupo alquiltio.

El término “carboxi”, como se utiliza en este documento, significa un grupo $-CO_2H$.

El término “arilo” es un término técnico y tal como se utiliza en este documento se refiere a grupos de hidrocarburos aromáticos monocíclicos, bicíclicos y policíclicos, por ejemplo, benceno, naftaleno, antraceno y pireno. Normalmente, un grupo arilo contiene 6-10 átomos de carbono en el anillo (es decir, arilo(C_6-C_{10})). El anillo aromático puede estar opcionalmente sustituido en una o más posiciones del anillo con uno o más sustituyentes como se describe a continuación. El término “arilo” también incluye sistemas de anillos policíclicos que tienen dos o más anillos cíclicos en los que dos o más carbonos son comunes a dos anillos adyacentes (los anillos son “anillos fusionados”) en donde al menos uno de los anillos es un hidrocarburo aromático, por ejemplo, los otros anillos cíclicos pueden ser cicloalquilos, cicloalquenilos, cicloalquinilos, arilos, heteroarilos, heterociclilos, heterocicloalquenilos y/o heterocicloalquinilos. En determinadas modalidades, el término “arilo” se refiere a un grupo fenilo.

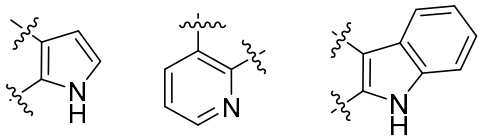
El término “arileno”, tal como se usa en el presente documento, se refiere a un dirradical obtenido al eliminar dos átomos de hidrógeno de un grupo arilo, tal como se definió anteriormente. El arileno incluye, entre otros, 1,2-fenileno, 1,3-fenileno y 1,4-fenileno, como se muestra a continuación:



Los grupos arileno pueden estar opcionalmente sustituido en una o más posiciones del anillo con uno o más sustituyentes, que permita la valencia, como los sustituyentes ilustrativos descritos a continuación.

El término “heteroarilo” es un término de la técnica y tal como se usa en el presente documento se refiere a un grupo aromático monocíclico, bicíclico y policíclico que tiene de 3 a 12 átomos en total, incluidos uno o más heteroátomos tales como nitrógeno, oxígeno o azufre en la estructura del anillo. Los ejemplos de grupos heteroarilo incluyen azaindolilo, benzo(b)tienilo, bencimidazolilo, benzofuranilo, benzoxazolilo, benzotiazolilo, benzotiadiazolilo, benzotriazolilo, benzoxadiazolilo, furanilo, 1,3-dihidro-2H-imidazol-2-ona, imidazolilo, imidazopiridinilo, indolilo, indolinilo, indazolilo, isoindolinilo, isoxazolilo, isotiazolilo, isoquinolinilo, oxadiazolilo, oxazolilo, purinilo, piranilo, pirazinilo, pirazolilo, piridinilo, pirimidinilo, pirrolilo, pirrolo[2,3-d]pirimidinilo, pirazolo[3,4-d]pirimidinilo, quinolinilo, quinazolinilo, triazolilo, tiazolilo, tiofenilo, tetrahidroindolilo, tetrazolilo, tiadiazolilo, tienilo, tiomorfolinilo, triazolilo o tropanilo y similares. El "heteroarilo" puede estar opcionalmente sustituido en una o más posiciones del anillo con uno o más sustituyentes como se describe a continuación. El término “heteroarilo” también incluye sistemas de anillos policíclicos que tienen dos o más anillos cíclicos en los que dos o más carbonos son comunes a dos anillos adyacentes (los anillos son “anillos fusionados”) en donde al menos uno de los anillos es un grupo aromático que tiene uno o más heteroátomos en la estructura del anillo, por ejemplo, los otros anillos cíclicos pueden ser cicloalquilos, cicloalquenilos, cicloalquinilos, arilos, heteroarilos, heterocloalquilos, heterocicloalquenilos y/o heterocicloalquinilos.

El término “heteroarileno”, tal como se usa en el presente documento, se refiere a un dirradical obtenido al eliminar dos átomos de hidrógeno de un grupo heteroarilo, tal como se definió anteriormente. El heteroarileno incluye, entre otros, los grupos heteroarileno divalentes que se muestran a continuación:



.

Los grupos heterorileno pueden estar opcionalmente sustituido en una o más posiciones del anillo con uno o más sustituyentes, que permita la valencia, como los sustituyentes ilustrativos descritos a continuación.

El término “aralquilo” o “arilalquilo” es un término de la técnica y tal como se usa en el presente documento se refiere a un grupo alquilo sustituido con un grupo arilo, en donde el resto se anexa a la molécula original a través del grupo alquilo.

El término “heteroaralquilo” o “heteroarilalquilo” es un término de la técnica y tal como se usa en el presente documento se refiere a un grupo alquilo, como se define en el presente, sustituido con un grupo heteroarilo, como se define en el presente, en donde el resto está anexado al resto molecular original a través del grupo alquilo.

Los términos “heteroalquilo”, “heteroalquenilo” y “heteroalquinilo” como se utilizan en este documento se refieren a un grupo alquilo, alquenilo o alquinilo, respectivamente, que tiene de 3 a 12 átomos pesados que incluyen al menos un heteroátomo, como nitrógeno, oxígeno o azufre. A modo de ejemplo, que no debe interpretarse como una limitación del alcance de los términos, los siguientes son ejemplos de un heteroalquilo: 3-metoxipropilo, N-etilamino-2-etilo; los siguientes son ejemplos de un heteroalquenilo: 3-aliloxipropenilo, 2-N-etilaminobutenilo; y los siguientes son ejemplos de un heteroalquinilo: 3-metoxipropinilo, 2-N-propilaminobutinilo.

El término “alcoxi” tal como se usa en el presente documento se refiere un grupo alquilo, tal como se define en el presente documento, anexado al resto molecular original a través de un átomo de oxígeno. Los ejemplos representativos de alcoxi incluyen, pero no se limitan a, metoxi, etoxi, propoxi, 2-propoxi, butoxi, terc-butoxi, pentiloxi y hexiloxi.

El término “haloalcoxi”, tal como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo alcoxi, tal como se define en el presente documento, en donde parte o la totalidad de los hidrógenos del grupo alquilo se reemplazan con átomos de halógeno, como se definen en el presente. Los ejemplos representativos de haloalcoxi incluyen, entre otros, $-OCF_3$.

El término “alcoxialquilo” como se usa en el presente, se refiere a un grupo alquilo como se define en el presente, sustituido por un grupo alcoxi como se define en el presente.

El término “alcoxicarbonilo” como se usa en el presente significa un grupo alcoxi, tal como se define en el presente documento, anexado al resto molecular original a través de un grupo carbonilo, representado por -C(=O)-, tal como se define en el presente documento. Ejemplos representativos de alcoxicarbonilo incluyen, entre otros, metoxicarbonilo, etoxicarbonilo y *terc*-butoxicarbonilo.

El término “alquilcarbonilo” como se usa en el presente significa un grupo alquilo, tal como se define en el presente documento, anexado al resto molecular original a través de un

grupo carbonilo, representado por –C(=O)–, tal como se define en el presente documento. Los ejemplos representativos de alquilcarbonilo incluyen, pero no se limitan a, acetilo, 1-oxopropilo, 2,2-dimetil-1-oxopropilo, 1-oxobutilo y 1-oxopentilo.

El término “arilcarbonilo” como se usa en el presente significa un grupo arilo, tal como se define en el presente documento, anexado al resto molecular original a través de un grupo carbonilo, representado por –C(=O)–, tal como se define en el presente documento. Los ejemplos representativos de arilcarbonilo incluyen, pero no se limitan a, benzoílo y (2-piridinil)carbonilo.

El término "alquilcarboniloxi" y "arilcarboniloxi" tal como se usa en el presente, significa un grupo alquilcarbonilo o arilcarbonilo, tal como se define en el presente documento, anexado al resto molecular original a través de un átomo de oxígeno. Ejemplos representativos de alquilcarboniloxi incluyen, entre otros, acetiloxi, etilcarboniloxi y *terc*-butilcarboniloxi. Los ejemplos representativos de arilcarboniloxi incluyen, entre otros, fenilcarboniloxi.

El término "alquenoxi" o "alquenoxil" significa un grupo alquenilo, tal como se define en el presente documento, anexado al resto molecular original a través de un átomo de oxígeno. Los ejemplos representativos de alquenoxilo incluyen, entre otros, 2-propen-1-oxilo (es decir, CH_2=CH-CH_2-O-) y viniloxilo (es decir, CH_2=CH-O-).

El término “ariloxi” tal como se usa en el presente documento significa un grupo arilo, tal como se define en el presente documento, anexado al resto molecular original a través de un átomo de oxígeno.

El término “heteroariloxi” tal como se usa en el presente documento significa un grupo heteroarilo, tal como se define en el presente documento, anexado al resto molecular original a través de un átomo de oxígeno.

El término "carbociclilo" como se usa en este documento significa un radical hidrocarburo monocíclico o multicíclico (por ejemplo, bicíclico, tricíclico, etc.) que contiene de 3 a 12 átomos de carbono que está completamente saturado o tiene uno o más enlaces insaturados y, para evitar dudas, el grado de insaturación no da como resultado un sistema de anillo aromático (por ejemplo, fenilo). Los ejemplos de grupos carbociclilo incluyen 1-ciclopropilo, 1-ciclobutilo, 2-ciclopentilo, 1-ciclopentenilo, 3-ciclohexilo, 1-ciclohexenilo y 2-ciclopentenilmetilo.

El término “ciano” es un término de la técnica y tal como se usa en el presente documento se refiere a –CN.

El término “halo” es un término de la técnica y tal como se usa en el presente documento se refiere a –F, –Cl, –Br o –I.

El término “haloalquilo”, tal como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo alquilo, tal como se define en el presente documento, en donde parte o la totalidad de los hidrógenos se reemplazan con átomos de halógeno, como se define en el presente. Los ejemplos representativos de haloalquilo incluyen, entre otros, trifluorometil y fluoroetilo.

El término “hidroxi” es un término de la técnica y tal como se usa en el presente documento se refiere a –OH.

El término “hidroxialquilo”, tal como se usa en el presente documento, significa al menos un grupo hidroxi, tal como se define en el presente documento, se anexa al resto molecular original a través de un grupo alquilo, tal como se define en el presente documento. Los ejemplos representativos de hidroxialquilo incluyen, pero no se limitan a, hidroximetilo, 2-hidroxietilo, 3-hidroxipropilo, 2,3-dihidroxipentilo y 2-etil-4-hidroxiheptilo.

El término “sililo”, tal como se usa en el presente documento, incluye derivados de hidrocarbilo del grupo sililo (H_3Si-) (es decir, (hidrocarbilo)$_3$Si–), en donde los grupos hidrocarbilo son grupos univalentes formados al eliminar un átomo de hidrógeno de un hidrocarburo, por ejemplo, etilo, fenilo. Los grupos hidrocarbilo pueden ser combinaciones de diferentes grupos que pueden variarse para proporcionar un número de grupos sililo, tales como trimetilsililo (TMS), terc-butildifenilsililo (TBDPS), terc-butildimetilsililo (TBS/TBDMS), triisopropilsililo (TIPS) y [2-(trimetilsilil)etoxi]metilo (SEM).

El término “sililoxi”, tal como se usa en el presente documento, significa que un grupo sililo, tal como se define en el presente documento, se añade a la molécula original a través de un átomo de oxígeno.

Determinados compuestos contenidos en las composiciones de la presente invención pueden existir en formas geométricas o estereoisoméricas particulares. Además, los compuestos de la presente invención también pueden ser ópticamente activos. La presente invención contempla todos estos compuestos, incluidos los isómeros *cis* y *trans*, enantiómeros (*R*) y (*S*), diastereoisómeros, isómeros (D), isómeros (L), las mezclas racémicas de estos y otras mezclas de los estos, que se encuentran dentro del alcance de la invención. Pueden estar presentes átomos de carbono asimétricos adicionales en un sustituyente tal como un grupo alquilo. Se pretende que todos estos isómeros, así como mezclas de estos, estén incluidos en

la presente invención.

Si, por ejemplo, se desea un enantiómero particular de un compuesto de la presente invención, puede prepararse mediante síntesis asimétrica, o mediante derivación con un auxiliar quiral, donde la mezcla diastereomérica resultante se separa y el grupo auxiliar se escinde para proporcionar los enantiómeros deseados puros. De manera alternativa, cuando la molécula contiene un grupo funcional básico, tal como amino, o un grupo funcional ácido, tal como carboxilo, se forman sales diastereoméricas con un ácido o base ópticamente activos adecuados, seguido de resolución de los diastereómeros formados de esta manera mediante cristalización fraccionaria o medios cromatográficos conocidos en la técnica, y la posterior recuperación de los enantiómeros puros.

Se entenderá que “sustitución” o “sustituido/a con” incluye la condición implícita de que dicha sustitución sea de acuerdo con la valencia permitida del átomo sustituido y del sustituyente, y que la sustitución dé como resultado un compuesto estable, por ejemplo, que no experimente espontáneamente una transformación tal como mediante reordenamiento, fragmentación, descomposición, ciclación, eliminación u otra reacción.

El término “sustituido” también incluye todos los sustituyentes permisibles de compuestos orgánicos. En un aspecto amplio, los sustituyentes permitidos incluyen sustituyentes acíclicos y cíclicos, ramificados y no ramificados, carbocíclicos y heterocíclicos, aromáticos y no aromáticos de compuestos orgánicos. Los sustituyentes ilustrativos incluyen, por ejemplo, aquellos descritos en el presente documento. Los sustituyentes permisibles pueden ser uno o más e iguales o diferentes para los compuestos orgánicos apropiados. Para los fines de esta invención, los heteroátomos tales como nitrógeno pueden tener sustituyentes de hidrógeno y/o cualquier sustituyente permitido de compuestos orgánicos descritos en la presente que satisfacen las valencias de los heteroátomos. No se pretende que la presente invención se limite de manera alguna a los sustituyentes permisibles de los compuestos orgánicos.

En determinadas modalidades, los sustituyentes opcionales contemplados en esta invención incluyen halógeno, azida, alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, cicloalquinilo, (cicloalquil)alquilo, heterocicloalquilo, heterocicloalquenilo, heterocicloalquinilo, (heterocicloalquil)alquilo, hidroxilo, alcoxi, amino, aminoalquilo, nitro, sulfhidrilo, imino, amido, fosfonato, fosfinato, carbonilo, carboxilo, carboxilalquilo (p. ej., -alquileno-(COOH)), sililo, éter (p. ej., -alquileno-O(alquilo)), alquiltio,

sulfonilo (p. ej., -S(O)$_2$alquilo), sulfonamido, Boc (-C(O)-OC(CH_3)$_3$), cetona (p. ej., -CO(alquilo)), aldehído (-C(O)H), éster (por ejemplo, -COO(alquilo)), haloalquilo, hidroxialquilo, alcoxialquilo, haloalcoxi, haloalcoxialquilo y ciano.

Tal como se utiliza en el presente documento, el término “opcionalmente sustituido” o “sustituido o no sustituido” cuando precede a una lista de fracciones químicas significa que la lista de fracciones químicas que sigue están sustituidas o no sustituidas. Por ejemplo, “arilo, heteroarilo y cicloalquilo sustituidos o no sustituidos” o “arilo, heteroarilo y cicloalquilo opcionalmente sustituidos” significa arilo sustituido o no sustituido, heteroarilo sustituido o no sustituido y cicloalquilo sustituido o no sustituido.

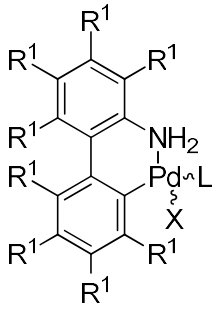
La frase “grupo protector”, como se utiliza en este documento, significa sustituyentes temporales que protegen a un grupo funcional potencialmente reagente de transformaciones químicas no deseadas. Los ejemplos de dichos grupos protectores incluyen ésteres de ácidos carboxílicos, éteres silílicos de alcoholes y acetales y cetales de aldehídos y cetonas, respectivamente. Se ha revisado el campo de la química de grupos protectores (Greene, TW; Wuts, P.G.M. *Grupos protectores en síntesis orgánica*, 2ª ed.; Wiley: Nueva York, 1991). Las formas protegidas de los compuestos inventivos están incluidas dentro del alcance de esta invención.

Para los fines de la presente invención, los elementos químicos se identifican de acuerdo con la tabla periódica de elementos, versión CAS, Handbook of Chemistry and Physics, 67.ª ed., 1986-87, cubierta interior.

Otros términos químicos en la presente se utilizan de acuerdo con el uso convencional en la técnica, como se ejemplifica en The McGraw-Hill Dictionary of Chemical Terms (ed. Parker S., 1985), McGraw-Hill, San Francisco, incorporado al presente mediante referencia). A menos que se definan de otro modo, todos los términos técnicos y científicos utilizados en el presente documento tienen el mismo significado que los que comúnmente entienden las personas expertas en la técnica a la que pertenece la presente invención.

Precatalizadores de Pd

En determinadas modalidades, el precatalizador de paladio está representado por la fórmula **II**



II

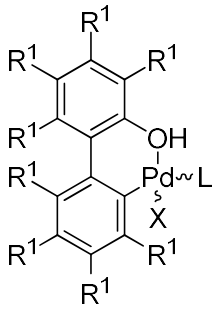
en donde, independientemente de cada ocurrencia,

X es un anión no coordinante;

cada R^1 es independientemente H, alquilo, haloalquilo, hidroxi, alcoxi, ariloxi, arilo o halo; y

L es una trialquilfosfina, triarilfosfina, dialquilarilfosfina, alquildiarilfosfina, bis(fosfina), fosforamida, amina, bis(amina) o carbeno N-heterocíclico.

En determinadas modalidades, el precatalizador de paladio está representado por la fórmula **III**



III

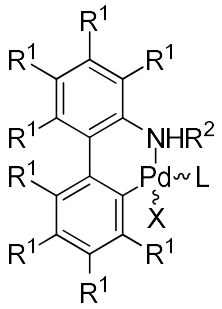
en donde, independientemente de cada ocurrencia,

X es un anión no coordinante;

cada R^1 es independientemente H, alquilo, haloalquilo, hidroxi, alcoxi, ariloxi, arilo o halo; y

L es una trialquilfosfina, triarilfosfina, dialquilarilfosfina, alquildiarilfosfina, bis(fosfina), fosforamida, amina, bis(amina) o carbeno N-heterocíclico.

En determinadas modalidades, el precatalizador de paladio está representado por la fórmula **IV**



IV

en donde, independientemente de cada ocurrencia,

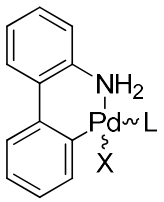
X es un anión no coordinante;

cada R^1 es independientemente H, alquilo, haloalquilo, hidroxi, alcoxi, ariloxi, arilo o halo;

L es una trialquilfosfina, triarilfosfina, dialquilarilfosfina, alquildiarilfosfina, bis(fosfina), fosforamida, amina, bis(amina) o carbeno N-heterocíclico; y

cada R^2 es independientemente alquilo, haloalquilo o arilo.

En determinadas modalidades, el precatalizador de paladio está representado por la fórmula **IVa**



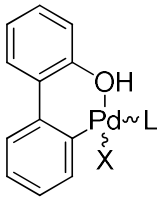
IVa

en donde, independientemente de cada ocurrencia,

X es un anión no coordinante; y

L es una trialquilfosfina, triarilfosfina, dialquilarilfosfina, alquildiarilfosfina, bis(fosfina), fosforamida, amina, bis(amina) o carbeno N-heterocíclico.

En determinadas modalidades, el precatalizador de paladio está representado por la fórmula **Va**



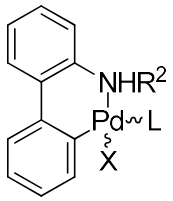
Va

en donde, independientemente de cada ocurrencia,

X es un anión no coordinante; y

L es una trialquilfosfina, triarilfosfina, dialquilarilfosfina, alquildiarilfosfina, bis(fosfina), fosforamida, amina, bis(amina) o carbeno N-heterocíclico.

En determinadas modalidades, el precatalizador de paladio está representado por la fórmula **VI:**



VI

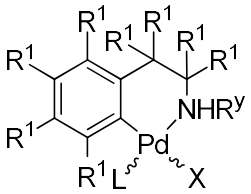
en donde, independientemente de cada ocurrencia,

X es un anión no coordinante;

L es una trialquilfosfina, triarilfosfina, dialquilarilfosfina, alquildiarilfosfina, bis(fosfina), fosforamida, amina, bis(amina) o carbeno N-heterocíclico; y

cada R^2 es independientemente alquilo, haloalquilo o arilo.

En determinadas modalidades, el precatalizador de paladio está representado por la fórmula **V**



V

en donde, independientemente de cada ocurrencia,

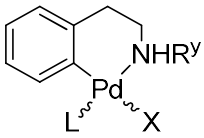
X es un anión no coordinante;

cada R^1 es independientemente H, alquilo, haloalquilo, hidroxi, alcoxi, ariloxi, arilo o halo;

L es una trialquilfosfina, triarilfosfina, dialquilarilfosfina, alquildiarilfosfina, bis(fosfina), fosforamida, amina, bis(amina) o carbeno N-heterocíclico; y

cada R^y es independientemente H, alquilo, haloalquilo o arilo.

En determinadas modalidades, el precatalizador de paladio está representado por la fórmula **VIII**



VIII

en donde, independientemente de cada ocurrencia,

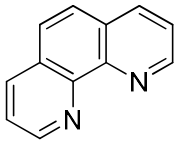
X es un anión no coordinante;

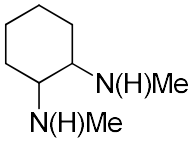
L es una trialquilfosfina, triarilfosfina, dialquilarilfosfina, alquildiarilfosfina, bis(fosfina), fosforamida, amina, bis(amina) o carbeno N-heterocíclico; y

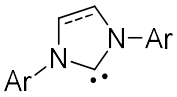
cada R^y es independientemente H, alquilo, haloalquilo o arilo.

En determinadas modalidades, el precatalizador de paladio está representado por cualquiera de las fórmulas **II**, **III**, **IV**, **V**, **IVa**, **Va**, **VI**, **VII** o **VIII**, en donde L es un ligando descrito en la Patente de EE. UU. N.° 7,858,784, que se incorpora al presente documento como referencia en su totalidad.

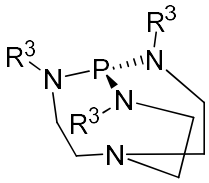
En determinadas modalidades, el precatalizador de paladio está representado por cualquiera de las fórmulas **II**, **III**, **IV**, **V**, **IVa**, **Va**, **VI**, **VII** o **VIII**, en donde L es un ligando descrito en la Publicación de Solicitud de Patente de EE. UU. N.° 2011/0015401, que se incorpora al presente documento como referencia en su totalidad.

En determinadas modalidades, el precatalizador de paladio está representado por cualquiera de las fórmulas **II**, **III**, **IV**, **V**, **IVa**, **Va**, **VI**, **VII** o **VIII**, en donde L se selecciona del grupo que consiste en 

, 

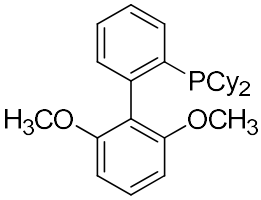
, 

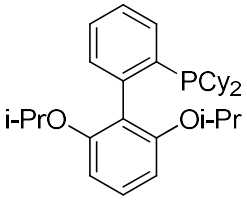
y tetrametiletilendiamina (TMEDA).

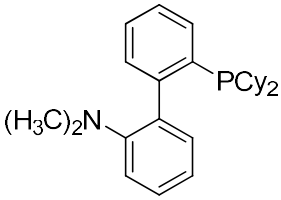
En determinadas modalidades, el precatalizador de paladio está representado por cualquiera de las fórmulas **II**, **III**, **IV**, **V**, **IVa**, **Va**, **VI**, **VII** o **VIII**, en donde L es 

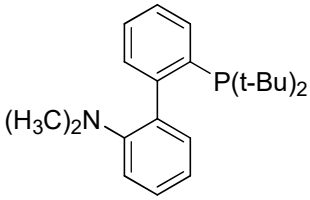
; y R^3 es H o alquilo.

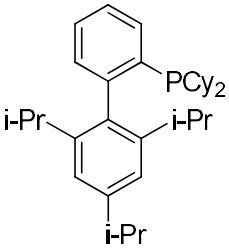
En determinadas modalidades, el método utiliza cualquiera de los precatalizadores de paladio mencionados anteriormente, donde L se selecciona del grupo que consiste en PPh_3, $Ph_2P\text{-}CH_3$, $PhP(CH_3)_2$, P(*o*-tol)$_3$, PCy_3, P(tBu)$_3$, BINAP, dppb, dppe, dppf, dppp,

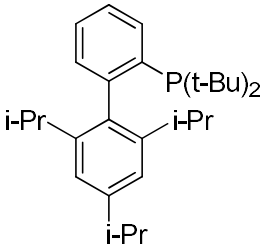


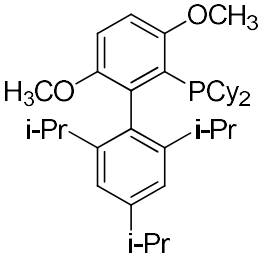
,


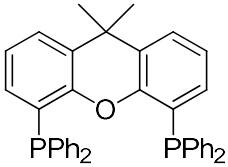
,


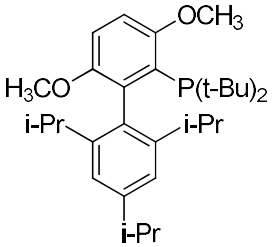
,


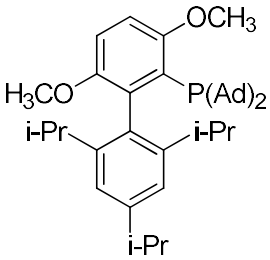
,


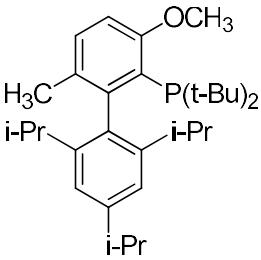
,


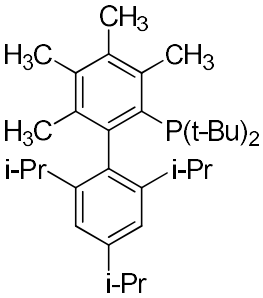
,


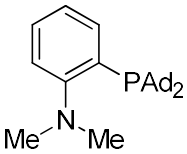
,


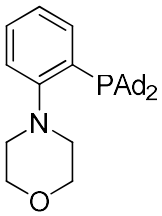
,


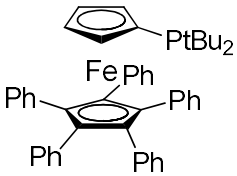
,


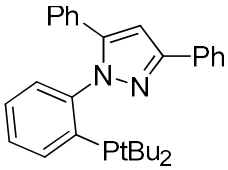
,


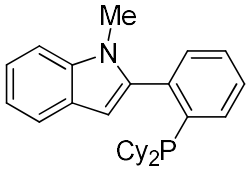
,


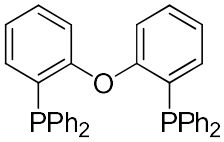
,


,


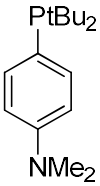
,


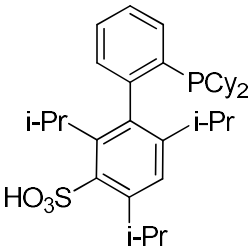
,


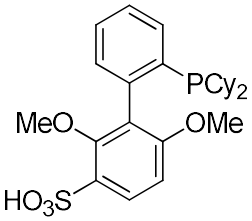
, ,


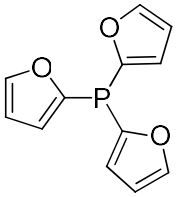
,


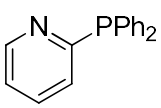
,

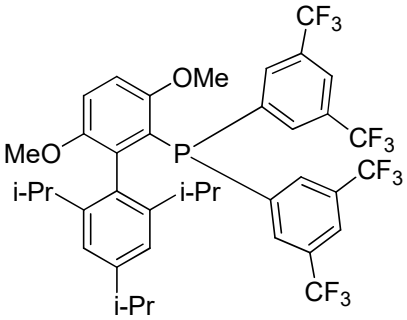
,


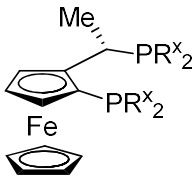
,


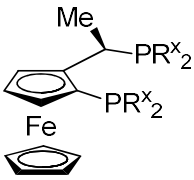
o su sal,


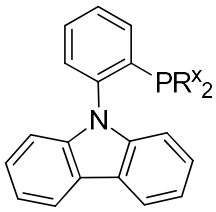
o su sal,


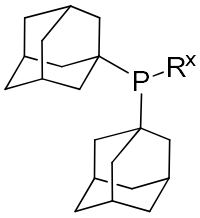
,


,


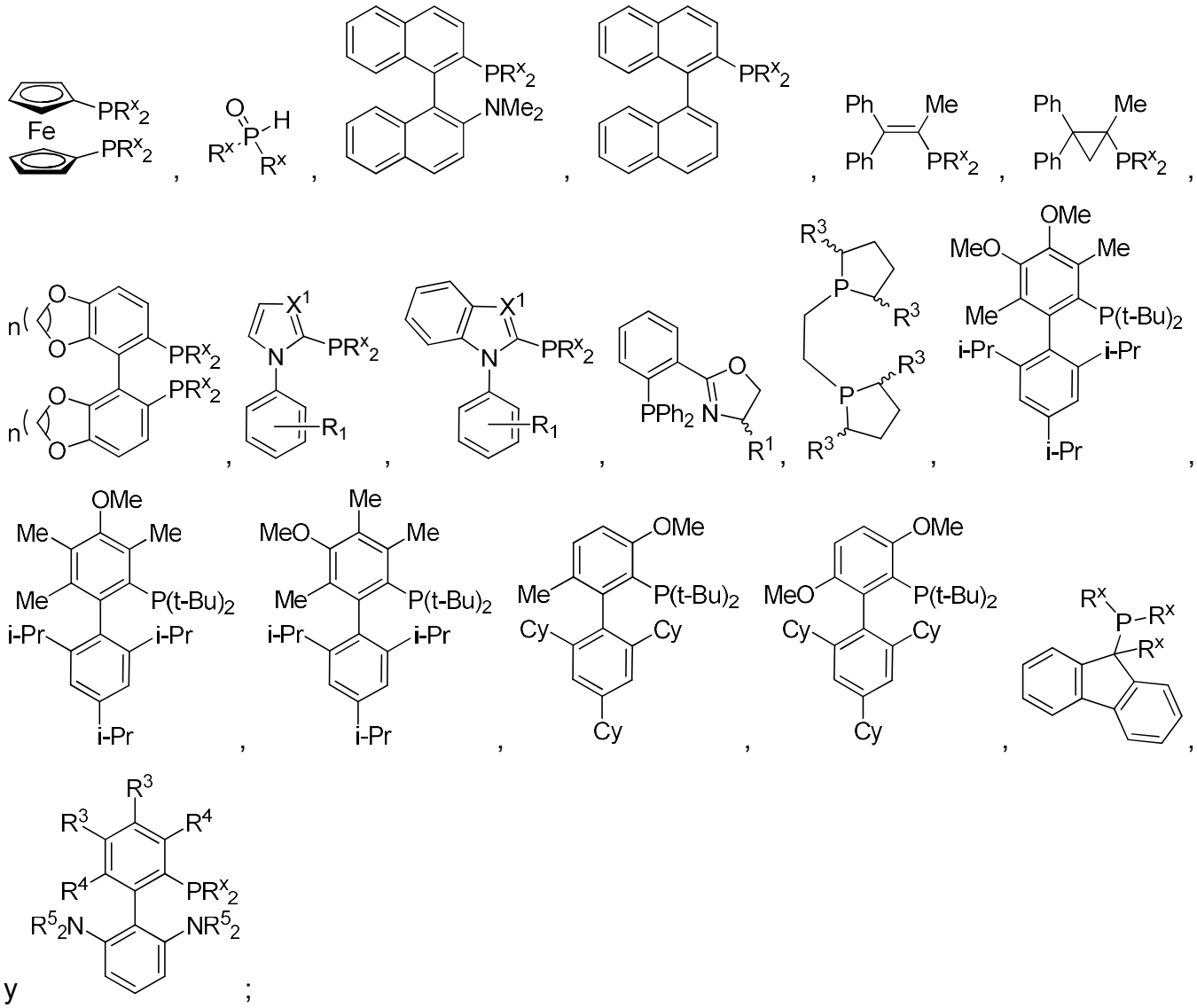
,


,


,


,


,



y ;

cada R^x es independientemente alquilo, aralquilo, cicloalquilo o arilo;

cada X^1 es independientemente CH o N;

cada R^3 es independientemente H o alquilo;

cada R^4 es independientemente H, alcoxi o alquilo;

cada R^5 es independientemente alquilo o arilo; y

n es 1, 2, 3 o 4.

En determinadas modalidades, el método utiliza cualquiera de los precatalizadores de Pd mencionados anteriormente, donde X se selecciona del grupo que consiste en tetrafluoruro de boro, tetraarilboratos (tales como $B(C_6F_5)_4^-$ y $(B[3,5\text{-}(CF_3)_2C_6H_3]_4)^-$), hexafluoroantimoniato, tetrafluoruro de fósforo, hexafluoruro de fósforo, alquilsulfonato, haloalquilsulfonato,

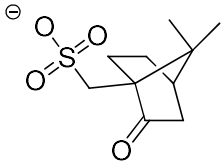
arilsulfonato, perclorato, bis(alquilsulfonil)amida, bis(fluoroalquilsulfonil)amida, bis(arilsulfonil)amida, (fluoroalquilsulfonil)(fluoroalquilcarbonil)amida, nitrato, nitrito, sulfato, hidrogenosulfato, sulfato de alquilo, sulfato de arilo, carbonato, bicarbonato, carboxilato, fosfato, hidrogenofosfato, fosfato de dihidrogeno, fosfinato e hipoclorito.

En determinadas modalidades, el método utiliza cualquiera de los precatalizadores de Pd mencionados anteriormente, donde X es alquilsulfonato; y el alquilo es alquilo sustituido. En determinadas modalidades, el método utiliza cualquiera de los precatalizadores de Pd mencionados anteriormente, donde X es alquilsulfonato; y el alquilo es alquilo no sustituido.

En determinadas modalidades, el método utiliza cualquiera de los precatalizadores de Pd mencionados anteriormente, donde X es alquilsulfonato; y el alquilo es metilo, etilo, propilo o butilo. En determinadas modalidades, el método utiliza cualquiera de los precatalizadores de Pd mencionados anteriormente, donde X es alquilsulfonato; y el alquilo es metilo o etilo.

En determinadas modalidades, el método utiliza cualquiera de los precatalizadores de Pd mencionados anteriormente, donde X es haloalquilsulfonato. En determinadas modalidades, el método utiliza cualquiera de los precatalizadores de Pd mencionados anteriormente, donde X es fluoroalquilsulfonato.

En determinadas modalidades, el método utiliza cualquiera de los precatalizadores de Pd mencionados anteriormente, donde X es fluorometilsulfonato. En determinadas modalidades, el método utiliza cualquiera de los precatalizadores de Pd mencionados anteriormente, donde X es trifluorometilsulfonato.

En determinadas modalidades, el método utiliza cualquiera de los precatalizadores de Pd mencionados anteriormente, donde X es cicloalquilsulfonato.  En determinadas modalidades, el método utiliza cualquiera de los precatalizadores de Pd mencionados anteriormente, donde X es o su enantiómero.

En determinadas modalidades, la invención se refiere a cualquiera de los precatalizadores de Pd mencionados anteriormente, donde X es arilsulfonato; y el arilo es arilo sustituido. En determinadas modalidades, el método utiliza cualquiera de los precatalizadores de Pd mencionados anteriormente, donde X es arilsulfonato; y el arilo es arilo no sustituido.

En determinadas modalidades, el método utiliza cualquiera de los precatalizadores de

Pd mencionados anteriormente, donde X es fenilsulfonato. En determinadas modalidades, el método utiliza cualquiera de los precatalizadores de Pd mencionados anteriormente, donde X es metilfenilsulfonato. En determinadas modalidades, el método utiliza cualquiera de los precatalizadores de Pd mencionados anteriormente, donde X es p-toluensulfonato.

En determinadas modalidades, el método utiliza cualquiera de los precatalizadores de Pd mencionados anteriormente, en donde R^1 es H o alquilo. En determinadas modalidades, el método utiliza cualquiera de los precatalizadores de Pd mencionados anteriormente, en donde R^1 es H.

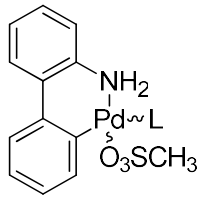
En determinadas modalidades, el método utiliza cualquiera de los precatalizadores de Pd mencionados anteriormente, donde R^2 es alquilo sustituido. En determinadas modalidades, el método utiliza cualquiera de los precatalizadores de Pd mencionados anteriormente, donde R^2 es alquilo no sustituido.

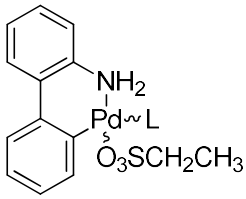
En determinadas modalidades, el método utiliza cualquiera de los precatalizadores de Pd mencionados anteriormente, donde R^2 es metilo, etilo, propilo o butilo.

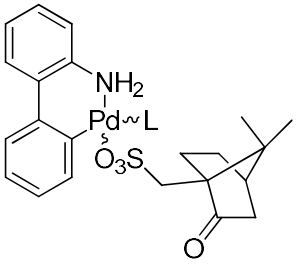
En determinadas modalidades, el método utiliza cualquiera de los precatalizadores de Pd mencionados anteriormente, en donde R^2 es arilo sustituido. En determinadas modalidades, el método utiliza cualquiera de los precatalizadores de Pd mencionados anteriormente, en donde R^2 es arilo no sustituido.

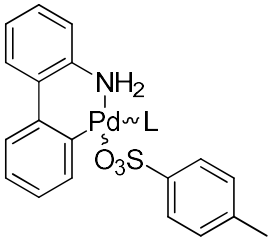
En determinadas modalidades, el método utiliza cualquiera de los precatalizadores de Pd mencionados anteriormente, en donde R^2 es fenilo.

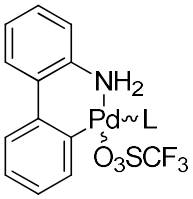
En determinadas modalidades, el método utiliza un precatalizador de Pd seleccionado del grupo que consiste en:



,


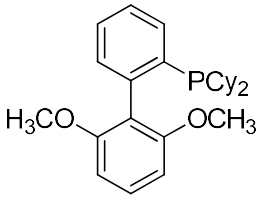
,


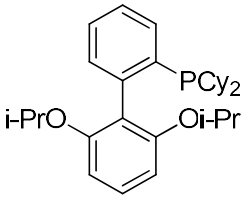
,


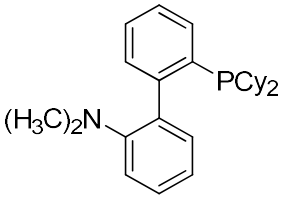
y


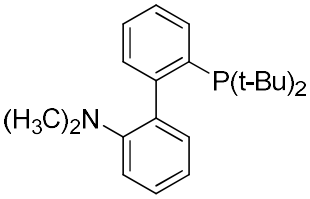
,

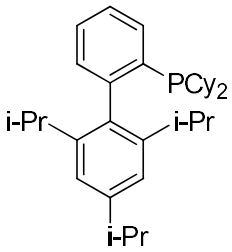
en donde L se selecciona del grupo que consiste en PPh_3, $P(o\text{-tol})_3$, PCy_3, $P(tBu)_3$, BINAP, dppf,

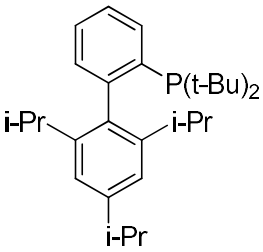
dppp, 

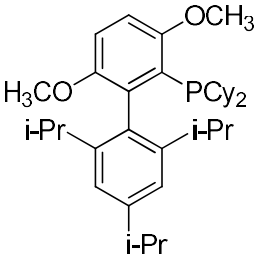
, 

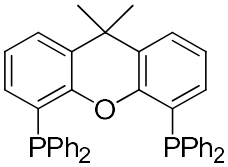
, 

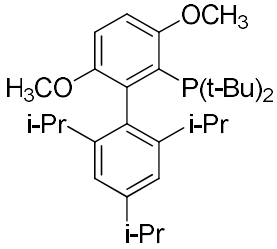
, 

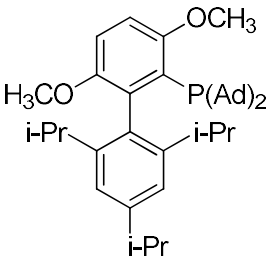
, 

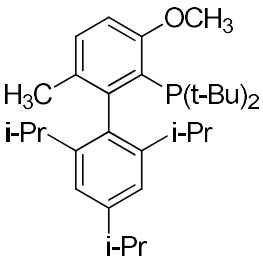
, 

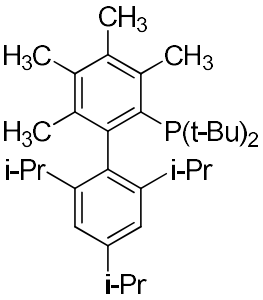
, 

, 

, 

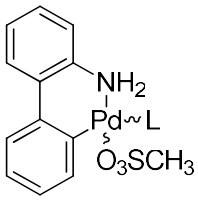
, 

, 

, y 

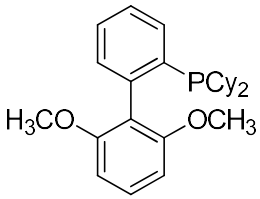
.

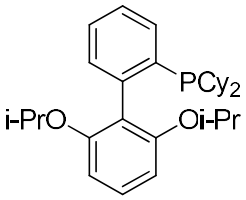
En determinadas modalidades, el método utiliza un precatalizador de Pd de la siguiente estructura:

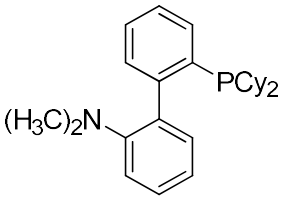


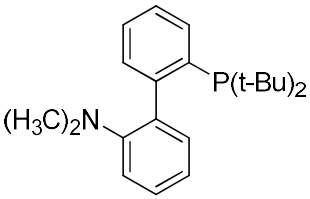
,

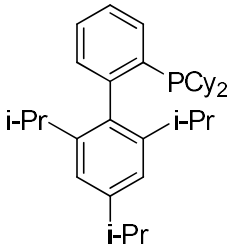
en donde L se selecciona del grupo que consiste en PPh_3, $P(o\text{-tol})_3$, PCy_3, $P(tBu)_3$, BINAP, dppf,

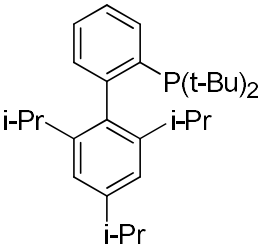
dppp, 

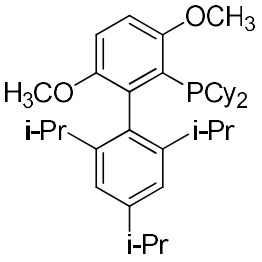
, 

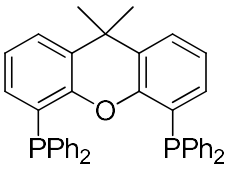
, 

, 

, 

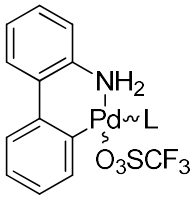
, 

, 

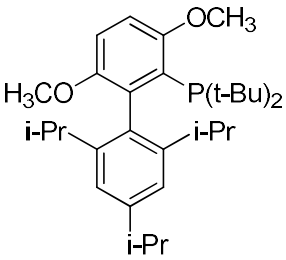
, y 

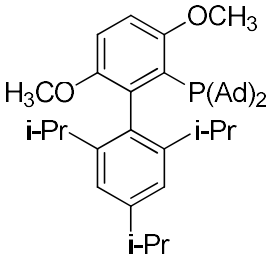
.

En determinadas modalidades, el método utiliza un precatalizador de Pd de la siguiente estructura:

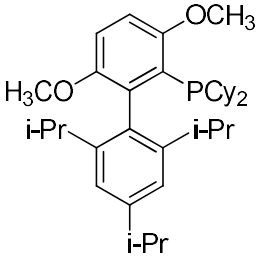


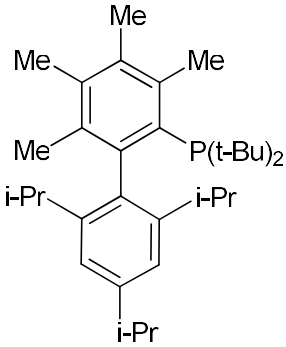
,

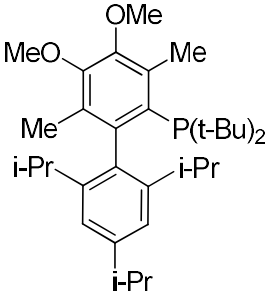
en donde L se selecciona del grupo que consiste en 

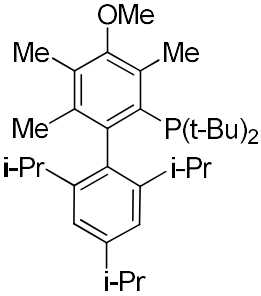
, 

,

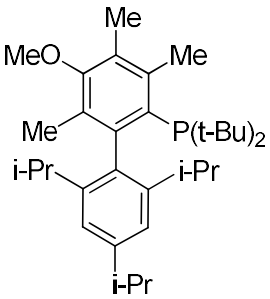


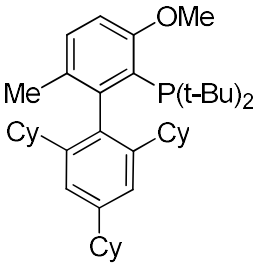
, 

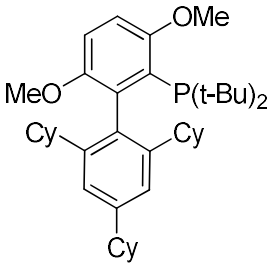
, 

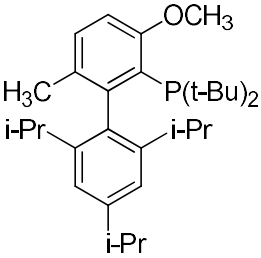
, 

,



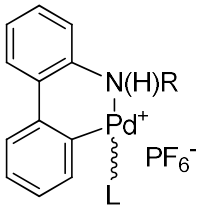
, 

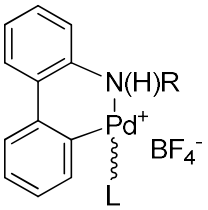
, 

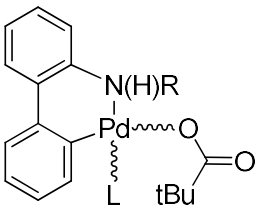
, y 

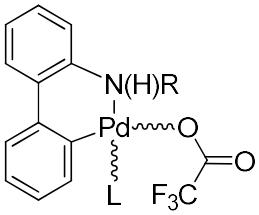
.

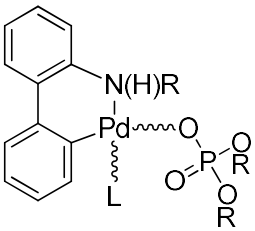
En determinadas modalidades, el método utiliza un precatalizador de Pd de cualquiera de las siguientes estructuras:



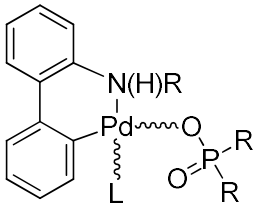
, 

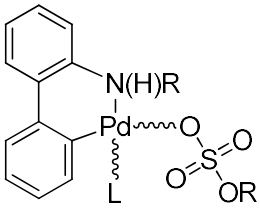
, 

, 

, 

,



o


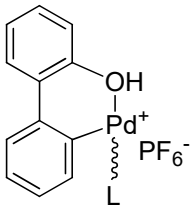
,

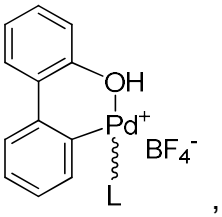
en donde

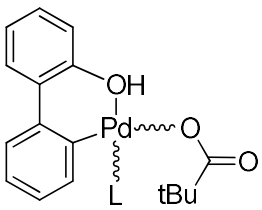
cada R es independientemente H, alquilo o arilo; y

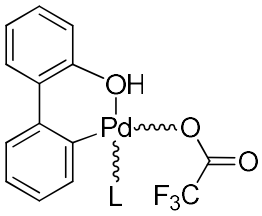
L es cualquiera de los ligandos mencionados anteriormente.

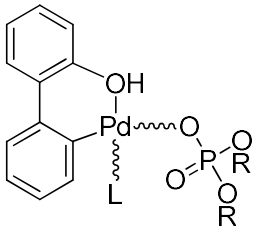
En determinadas modalidades, el método utiliza un precatalizador de Pd de cualquiera de las siguientes estructuras:



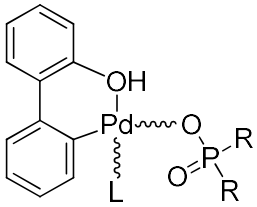
,


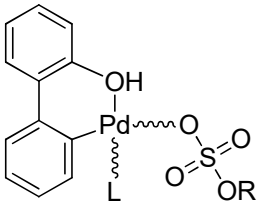
,


,


,


,



o


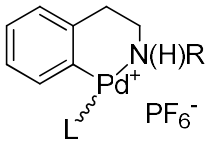
,

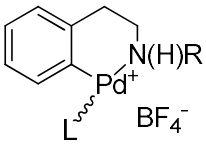
en donde

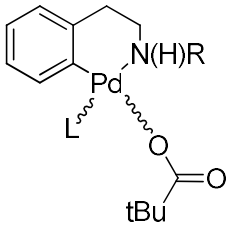
cada R es independientemente H, alquilo o arilo; y

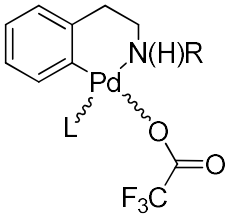
L es cualquiera de los ligandos mencionados anteriormente.

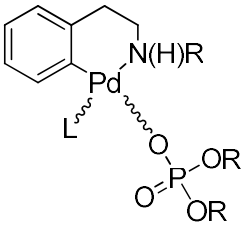
En determinadas modalidades, el método utiliza un precatalizador de Pd de cualquiera de las siguientes estructuras:



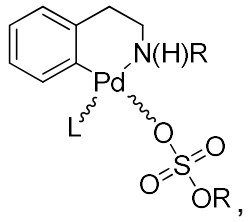
,


,


,


,


, o



en donde

cada R es independientemente H, alquilo o arilo; y

L es cualquiera de los ligandos mencionados anteriormente.

Referencias citadas

1 Merrifield, R. B. Automated Synthesis of Peptides. *Science* **150**, 178-185 (1965).

2 Caruthers, M. H. Gene Synthesis Machines: DNA Chemistry and Its Uses. *Science* **230**, 281-285 (1985).

3 Mitchell, A. R. Bruce Merrifield and solid-phase peptide synthesis: A historical assessment. *Peptide Science* **90**, 175-184 (2008).

4 Tian, J., Li, Y., Ma, B., Tan, Z. & Shang, S. Automated Peptide Synthesizers and Glycoprotein Synthesis. *Frontiers in Chemistry* **10** (2022).

5 Wang, L. *et al.* Therapeutic peptides: current applications and future directions. *Signal Transduction and Targeted Therapy* **7**, 48 (2022).

6 Trevino, V., Falciani, F. & Barrera-Saldaña, H. A. DNA Microarrays: a Powerful Genomic Tool for Biomedical and Clinical Research. *Molecular Medicine* **13**, 527-541 (2007).

7 Gibson, D. G. *et al.* Creation of a Bacterial Cell Controlled by a Chemically Synthesized Genome. *Science* **329**, 52-56 (2010).

8 Khorana, H. G. Total Synthesis of a Gene. *Science* **203**, 614-625 (1979).

9 Kent, S. B. H. Total chemical synthesis of proteins. *Chemical Society Reviews* **38**, 338-351 (2009).

10 Gigoux, M. *et al.* Calreticulin mutant myeloproliferative neoplasms induce MHC-I skewing, which can be overcome by an optimized peptide cancer vaccine. *Science Translational Medicine* **14**, eaba4380 (2022).

11 Kwon, P. S. *et al.* Designer DNA architecture offers precise and multivalent spatial pattern-recognition for viral sensing and inhibition. *Nature Chemistry* **12**, 26-35 (2020).

12 Plante, O. J., Palmacci, E. R. & Seeberger, P. H. Automated Solid-Phase Synthesis of Oligosaccharides. *Science* **291**, 1523-1527 (2001).

13 Coste, J., Le-Nguyen, D. & Castro, B. PyBOP®: A new peptide coupling reagent devoid of toxic by-product. *Tetrahedron Letters* **31**, 205-208 (1990).

14 Saebi, A. *et al.* Rapid Single-Shot Synthesis of the 214 Amino Acid-Long N-Terminal Domain of Pyocin S2. *ACS Chemical Biology* **18**, 518-527 (2023).

15 Pedersen, S. L., Tofteng, A. P., Malik, L. & Jensen, K. J. Microwave heating in solid-phase peptide synthesis. *Chemical Society Reviews* **41**, 1826-1844 (2012).

16 Danglad-Flores, J. *et al.* Microwave-Assisted Automated Glycan Assembly. *Journal of the American Chemical Society* **143**, 8893-8901 (2021).

17 Beck, H., Härter, M., Haß, B., Schmeck, C. & Baerfacker, L. Small molecules and their impact in drug discovery: A perspective on the occasion of the 125th anniversary of the Bayer Chemical Research Laboratory. *Drug Discovery Today* **27**, 1560-1574 (2022).

18 Trobe, M. & Burke, M. D. The Molecular Industrial Revolution: Automated Synthesis of Small Molecules. *Angewandte Chemie International Edition* **57**, 4192-4214 (2018).

19 Gillis, E. P. & Burke, M. D. A Simple and Modular Strategy for Small Molecule Synthesis: Iterative Suzuki−Miyaura Coupling of B-Protected Haloboronic Acid Building Blocks. *Journal of the American Chemical Society* **129**, 6716-6717 (2007).

20 Li, J., Grillo, A. S. & Burke, M. D. From Synthesis to Function via Iterative Assembly of N-Methyliminodiacetic Acid Boronate Building Blocks. *Accounts of Chemical Research* **48**, 2297-2307 (2015).

21 Lehmann, J. W., Blair, D. J. & Burke, M. D. Towards the generalized iterative synthesis of small molecules. *Nature Reviews Chemistry* **2**, 0115 (2018).

22 Li, J. *et al.* Synthesis of many different types of organic small molecules using one automated process. *Science* **347**, 1221-1226 (2015).

23 Li, S. *et al.* Using automated synthesis to understand the role of side chains on molecular charge transport. *Nature Communications* **13**, 2102 (2022).

24 Wu, T. C. *et al.* A Materials Acceleration Platform for Organic Laser Discovery. *Advanced Materials* **35**, 2207070 (2023).

25 Angello, N. H. *et al.* Closed-loop optimization of general reaction conditions for heteroaryl Suzuki-Miyaura coupling. *Science* **378**, 399-405 (2022).

26 Blair, D. J. *et al.* Automated iterative Csp3–C bond formation. *Nature* **604**, 92-97 (2022).

27 Delaney, C. P., Kassel, V. M. & Denmark, S. E. Potassium Trimethylsilanolate Enables

Rapid, Homogeneous Suzuki−Miyaura Cross-Coupling of Boronic Esters. *ACS Catalysis* **10**, 73-80 (2020).

28 Delaney, C. P., Marron, D. P., Shved, A. S., Zare, R. N., Waymouth, R. M. & Denmark, S. E. Potassium Trimethylsilanolate-Promoted, Anhydrous Suzuki–Miyaura Cross-Coupling Reaction Proceeds via the "Boronate Mechanism": Evidence for the Alternative Fork in the Trail. *Journal of the American Chemical Society* **144**, 4345-4364 (2022).

29 Kassel, V. M., Hanneman, C. M., Delaney, C. P. & Denmark, S. E. Heteroaryl–Heteroaryl, Suzuki–Miyaura, Anhydrous Cross-Coupling Reactions Enabled by Trimethyl Borate. *Journal of the American Chemical Society* **143**, 13845-13853 (2021).

30 Roush, W. R. & Brown, B. B. Application of the steric directing group strategy to the stereoselective synthesis of the octahydronaphthalene substructure of kijanolide and tetronolide. *Journal of the American Chemical Society* **115**, 2268-2278 (1993).

31 Cox, P. A., Reid, M., Leach, A. G., Campbell, A. D., King, E. J. & Lloyd-Jones, G. C. Base-Catalyzed Aryl-B(OH)2 Protodeboronation Revisited: From Concerted Proton Transfer to Liberation of a Transient Aryl Anion. *Journal of the American Chemical Society* **139**, 13156-13165 (2017).

32 Fischer, F. C. & Havinga, E. Thermal and photoinduced deboronations of some pyridine- and benzeneboronate anions. *Recueil des Travaux Chimiques des Pays-Bas* **93**, 21-24 (1974).

33 Dreos, R., Nardin, G., Randaccio, L., Siega, P., Tauzher, G. & Vrdoljak, V. A Molecular Box Derived from Cobaloxime Units Held Together by 4-Pyridinylboronic Acid Residues. *Inorganic Chemistry* **40**, 5536-5540 (2001).

34 Hayes, H. L. D. *et al.* Protodeboronation of (Hetero)Arylboronic Esters: Direct versus Prehydrolytic Pathways and Self-/Auto-Catalysis. *Journal of the American Chemical Society* **143**, 14814-14826 (2021).

35 Li, S. *et al.* Transition between Nonresonant and Resonant Charge Transport in Molecular Junctions. *Nano Letters* **21**, 8340-8347 (2021).

36 Woerly, E. M., Roy, J. & Burke, M. D. Synthesis of most polyene natural product motifs using just 12 building blocks and one coupling reaction. *Nature Chemistry* **6**, 484-491 (2014).

37 Lee, C. F. *et al.* Amine hemilability enables boron to mechanistically resemble either

hydride or proton. *Nature Chemistry* **10**, 1062-1070 (2018).

38 Fasano, V., Mykura, R. C., Fordham, J. M., Rogers, J. J., Banecki, B., Noble, A., Aggarwal, V. K. Automated stereocontrolled assembly-line synthesis of organic molecules. *Nature Synthesis* **1**, 902-907 (2022).

39 Wang, G., Ang, H. T., Dubbaka, S. R., O'Neill, P. & Wu, J. Multistep automated synthesis of pharmaceuticals. *Trends in Chemistry* **5**, 432-445 (2023)

EJEMPLOS

Ya habiéndose descrito la invención en términos generales, se entenderá más fácilmente por referencia a los siguientes ejemplos que se incluyen meramente con fines ilustrativos de ciertos aspectos y modalidades de la presente invención, y no se pretende que limiten la invención.

Ejemplo 1: **Ejemplos de materiales y métodos**

Las mezclas de reacción se agitaron magnéticamente. Se llevaron a cabo reacciones sensibles al aire y a la humedad en material de vidrio secado a la llama bajo atmósfera de nitrógeno utilizando técnicas de colector Schlenk estándar. Los productos químicos finos se adquirieron de Acros Organics, Alfa Aesar, Frontier Scientific, Combi-Blocks o Sigma Aldrich y se utilizaron tal como se recibieron, a menos que se indique lo contrario. El THF anhidro,el CH_2Cl_2, el tolueno, el hexano, el acetonitrilo y el Et_2O se secaron haciéndolos pasar a través de un sistema Grubbs modificado de columnas de alúmina, fabricado por Anhydrous Engineering, y se transfirieron bajo nitrógeno mediante una jeringa. Los espectros de resonancia magnética nuclear (NMR) de ^1H se registraron en $CDCl_3$ a 400 o 500 MHz en un espectrómetro Varian Unity 400, Varian Unity 500, Varian Unity Inova 500NB o Bruker de 500 MHz con CryoProbe de banda ancha. Los desplazamientos químicos (δ_H) se expresan en partes por millón (ppm) y se refieren a las señales de disolvente residual de proporción $CHCl_3$ (7,27 ppm) o acetona-d_6 (2,05 ppm). Las constantes de acoplamiento de ^1H NMR se expresan en hercios y se refieren a multiplicidades aparentes. Los datos se informan de la siguiente manera: desplazamiento químico, multiplicidad (s = singulete, br.s = singulete amplio, d = doblete, t = triplete, q = cuarteto, quin = quinteto, sext = sexteto, sept = septeto, m = multiplete, dd = doblete, etc.), constante de acoplamiento integración y designación. Los espectros de ^{13}C NMR se registraron a 126 MHz. Los desplazamientos químicos (δ_C) se expresan en ppm y se refieren a $CHCl_3$ (77,0 ppm) o acetona (29,8 ppm). Los espectros de ^{11}B NMR se midieron a 161 MHz con desacoplamiento

completo de protones. Los espectros de 19F NMR se registraron a 471 MHz. Los espectros de masas fueron registrados por Furong Sun en el Laboratorio de Espectrometría de Masas de la Facultad de Ciencias Químicas de la Universidad de Illinois utilizando técnicas de ionización por impacto de electrones (EI), ionización química (CI) o ionización por electrospray (ESI) para espectros de masas de alta resolución. La EI y la CI de HRMS se realizaron en un espectrómetro de masas VG Analytical Autospec a 70 eV. La ESI HRMS se realizó en un Bruker Daltonics Apex IV, 7-Tesla FT-ICR o microTOF II.

Síntesis de ésteres borónicos

Se agregaron ácido borónico (1 equiv.) y neopentilglicol o pinacol (1,05 equiv.) a un vial de 7 mL equipado con una barra agitadora magnética. Se añadió Et_2O anhidro (1 mL) seguido de $MgSO_4$ (2 equiv.). El vial se selló con un tapón de rosca y la mezcla se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla se diluyó con Et_2O (3 mL), se dejó que los sólidos sedimentaran y la solución se extrajo con una jeringa de plástico descartable de 6 mL utilizando una aguja descartable de 1” 22G. Se retiró la aguja, se sustituyó por un filtro de jeringa Whatman y la solución se dispensó en un vial de 40 mL. El vial de reacción se enjuagó con una porción adicional de Et_2O (5 mL), que también se pasó por un filtro de jeringa. El filtrado combinado se concentró al vacío. Se agregaron $NaHCO_3$ (5 equiv.), $CaCl_2$ (5 equiv.), Et_2O anhidro (5 mL) y una barra agitadora magnética al residuo y se agitó durante 1 h a temperatura ambiente. Se detuvo la agitación, se dejó reposar la mezcla, se extrajo con una jeringa desechable de 6 mL y se pasó a través de un filtro de jeringa. El filtrado se concentró al vacío para obtener el producto de éster neopentílico deseado. Para obtener detalles experimentales completos, los espectros de ^{1}H NMR y ^{13}C NMR, consulte Métodos suplementarios.

Síntesis de boronatos de TIDA

Se suspendieron ácido borónico (2 mmol, 1 equiv.) y TIDA (406 mg, 2 mmol, 1 equiv.) en benceno/DMSO 2:1 (45 mL). Se conectó un aparato Dean-Stark equipado con un condensador de reflujo y la mezcla se calentó a reflujo durante 3 h, drenando periódicamente la trampa de recolección un total de 3 veces. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con EtOAc (200 mL), se transfirió a un embudo de decantación, se lavó con salmuera (5 x 20 mL), se secó sobre Na_2SO_4, se filtró a través de algodón y se concentró al vacío. El residuo se suspendió en acetona (5 mL) y se agregó hexanos/Et_2O 1:1 (200 mL) provocando la precipitación del producto boronato TIDA que se recogió por filtración al vacío en un embudo

fritado de porosidad media. Para obtener detalles experimentales completos, los espectros de ^{1}H NMR y ^{13}C NMR, consulte Métodos suplementarios.

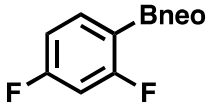
Acoplamiento cruzado de ésteres borónicos con bifuncionales de boronato TIDA

En una caja de guantes llena de argón, un vial de 7 mL secado al horno equipado con una barra agitadora se cargó con boronato de halo-TIDA (1 equiv.), éster de neopentilo (1,2 equiv.), trimetilsilanolato de potasio (1,5 equiv.) y precatalizador Pd-P(tBu)$_3$-G3 (Sigma Aldrich n.° 804851, CAS 1445086-17-8) (0,10 equiv.). El vial se selló con una tapa de septo de PTFE, se sacó de la caja de guantes y se agregó THF anhidro (1 mL) mediante una jeringa. *Si el éster de neopentilo era un líquido, se agregaba en este punto mediante una jeringa a través de la tapa del tabique de PTFE.* El vial se colocó en un bloque calefactor de aluminio preequilibrado a la temperatura de reacción deseada (ta, 50 °C o 60 °C) y se agitó a 500 rpm durante 5 minutos. El vial se retiró del bloque calefactor, se enfrió a temperatura ambiente y se purificó.

Ejemplo 2: **Síntesis de ésteres borónicos**

Procedimiento general 1 (GP1) Síntesis de ésteres borónicos de neopentilo

Se agregaron ácido borónico (1 equiv.) y neopentilglicol (1,05 equiv.) a un vial de 7 mL equipado con una barra agitadora magnética. Se añadió Et_2O anhidro (1 mL) seguido de $MgSO_4$ (2 equiv.). El vial se selló con un tapón de rosca y la mezcla se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla se diluyó con Et_2O (3 mL), se dejó que los sólidos sedimentaran y la solución se extrajo con una jeringa de plástico descartable de 6 mL utilizando una aguja descartable de 1” 22G. Se retiró la aguja, se sustituyó por un filtro de jeringa Whatman y la solución se dispensó en un vial de 40 mL. El vial de reacción se enjuagó con una porción adicional de Et_2O (5 mL), que también se pasó por un filtro de jeringa. El filtrado combinado se concentró al vacío. Se agregaron $NaHCO_3$ (5 equiv.), $CaCl_2$ (5 equiv.), Et_2O anhidro (5 mL) y una barra agitadora magnética al residuo y se agitó durante 1 h a temperatura ambiente. Se detuvo la agitación, se dejó reposar la mezcla, se extrajo con una jeringa desechable de 6 mL y se pasó a través de un filtro de jeringa. El filtrado se concentró al vacío para obtener el producto de éster neopentílico deseado.



Éster neopentílico del ácido (2,4-difluorofenil)borónico (SI-1)

Preparado de acuerdo con **GP1** utilizando ácido (2,4-fluorofenil)borónico (158 mg, 1

mmol) con un rendimiento del 75 % (168 mg).

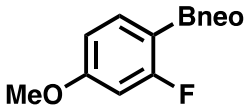
^{1}H NMR (500 MHz, Cloroformo-*d*) δ 1,04 (s, 6H), 3,79 (s, 4H), 6,74 (td, *J* = 9,7, 2,4 Hz, 1H), 6,84 (td, *J* = 8,4, 2,4 Hz, 1H), 7,71 (q, *J* = 7,6 Hz, 1H).

^{13}C NMR (126 MHz, Cloroformo-*d*) δ 22,0, 32,0, 72,6, 103,8 (dd, *J* = 28,7, 24,1 Hz), 111,0 (dd, *J* = 19,9, 3,6 Hz), 137,6 (dd, *J* = 10,0 Hz), 165,2 (dd, *J* = 251,5, 12,6 Hz), 167,9 (dd, *J* = 252,9, 11,7 Hz).

^{11}B NMR (161 MHz, Cloroformo-*d*) δ 25,9.

^{19}F NMR (471 MHz, Cloroformo-*d*) δ -106,71 (p, *J* = 8,8 Hz), -100,63 (td, *J* = 10,2, 7,4 Hz).

HRMS ESI (M+H^{+}) $C_{11}H_{13}O_2BF_2$ calculado 226,0977 Encontrado 226,0980.



Éster neopentílico del ácido (2-fluoro-4-metoxifenil)borónico (SI-2)

Preparado de acuerdo con **GP1** utilizando ácido (2-fluoro-4-metoxifenil)borónico (170 mg, 1 mmol) con un rendimiento del 84% (200 mg).

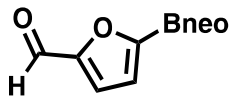
^{1}H NMR (500 MHz, Cloroformo-*d*) δ 1,03 (s, 6H), 3,78 (s, 4H), 3,81 (s, 3H), 6,55 (dd, *J* = 11,7, 2,3 Hz, 1H), 6,67 (dd, *J* = 8,4, 2,3 Hz, 1H), 7,64 (t, *J* = 8,0 Hz, 1H).

^{13}C NMR (126 MHz, Cloroformo-*d*) δ 22,0, 32,0, 55,6, 72,5, 101,3 (d, *J* = 28,5 Hz), 109,9 (d, *J* = 2,8 Hz), 137,2 (d, *J* = 10,4 Hz), 163,4 (d, *J* = 11,7 Hz), 168,6 (d, *J* = 250,1 Hz).

^{11}B NMR (161 MHz, Cloroformo-*d*) δ 26,0.

^{19}F NMR (471 MHz, Cloroformo-*d*) δ -116,17 (dd, *J* = 12,3, 9,3 Hz).

HRMS ESI (M^{+}) $C_{12}H_{16}O_3BF$ calculado 238,1177 Encontrado 238,1181.



Éster de neopentilglicol del ácido (5-formilfuran2-il)borónico (SI-3)

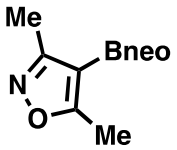
Preparado de acuerdo con **GP1** usando ácido 4-formilfuranborónico (1 g, 7,15 mmol, 1 equiv.) y neopentilglicol (759 mg, 7,29 mmol, 1,02 equiv.) con un rendimiento del 92 % (1,37 g).

^{1}H NMR (400 MHz, Cloroformo-*d*) δ 1,03 (s, 6H), 3,78 (s, 4H), 7,05 (d, *J* = 3,5 Hz, 1H), 7,23 (d, *J* = 3,5 Hz, 1H), 9,78 (s, 1H).

^{13}C NMR (126 MHz, Cloroformo-*d*) δ 22,0, 32,3, 72,6, 119,1, 122,9, 155,9, 179,2.

^{11}B NMR (161 MHz, Cloroformo-*d*) δ 23,1.

HRMS ESI (M^{+}) $C_{10}H_{14}O_4B$ calculado 209,0985 Encontrado 209,0983.



Éster neopentílico del ácido (3,5-dimetilisoxazol-4-il)borónico (SI-4)

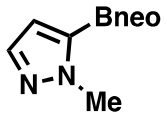
Preparado de acuerdo con **GP1** utilizando ácido (3,5-dimetilisoxazol-4-il)borónico (141 mg, 1 mmol) con un rendimiento del 84% (176 mg).

^{1}H NMR (500 MHz, Cloroformo-*d*) δ 1,01 (s, 6H), 2,30 (s, 3H), 2,47 (s, 3H), 3,71 (s, 4H).

^{13}C NMR (126 MHz, Cloroformo-*d*) δ 12,1, 13,0, 22,0, 32,0, 72,2, 164,0, 177,1.

^{11}B NMR (161 MHz, Cloroformo-*d*) δ 25,8.

HRMS ESI (M+H^{+}) $C_{10}H_{17}NO_3B$ calculado 210,1301 Encontrado 210,1303.



Éster neopentílico del ácido (1-metil-1*H*-pirazol-5-il)borónico (SI-5)

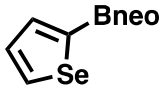
Preparado de acuerdo con **GP1** utilizando ácido (1-metil-1*H*-pirazol-5-il)borónico (126 mg, 1 mmol) con un rendimiento del 80% (154 mg).

^{1}H NMR (500 MHz, Cloroformo-*d*) δ 1,00 (s, 6H), 3,70 (s, 4H), 3,90 (s, 3H), 7,56 (s, 1H), 7,70 (s, 1H).

^{13}C NMR (126 MHz, Cloroformo-*d*) δ 22,1, 32,2, 38,7, 72,2, 136,3, 145,1.

^{11}B NMR (161 MHz, Cloroformo-*d*) δ 25,8.

HRMS ESI (M+H^{+}) $C_9H_{16}N_2O_2B$ calculado 195,1305 Encontrado 195,1301.



Éster neopentílico del ácido selenofén-2-ilborónico (SI-6)

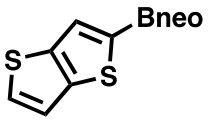
Preparado de acuerdo con **GP1** utilizando ácido selenofen-2-ilborónico (175 mg, 1 mmol) con un rendimiento del 86% (209 mg).

^{1}H NMR (500 MHz, Cloroformo-*d*) δ 1,03 (s, 6H), 3,76 (s, 4H), 7,43 (dd, *J* = 5,1, 3,7 Hz, 1H), 7,87 (d, *J* = 3,6 Hz, 1H), 8,29 (d, *J* = 5,2 Hz, 1H).

^{13}C NMR (126 MHz, Cloroformo-*d*) δ 22,1, 32,2, 72,6, 131,1, 136,6, 138,0.

^{11}B NMR (161 MHz, Cloroformo-*d*) δ 25,7.

HRMS ESI (M+H^{+}) $C_9H_{13}O_2BSe$ calculado 244,0174 Encontrado 244,0176.



Ácido tieno[3,2-*b*]tiofen-2-ilborónico neopentil éster (SI-7)

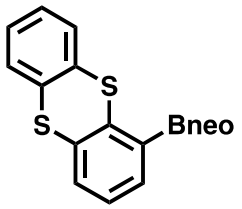
Preparado de acuerdo con **GP1** utilizando ácido tieno[3,2-*b*]tiofen-2-ilborónico (184 mg, 1 mmol) con un rendimiento del 82% (207 mg).

^{1}H NMR (500 MHz, Cloroformo-*d*) δ 1,04 (s, 6H), 3,78 (s, 4H), 7,27 (d, *J* = 5,6 Hz, 1H), 7,45 (d, *J* = 5,2 Hz, 1H), 7,70 (s, 1H).

^{13}C NMR (126 MHz, Cloroformo-*d*) δ 22,1, 32,3, 72,6, 119,7, 127,6, 129,5, 140,9, 145,0.

^{11}B NMR (161 MHz, Cloroformo-*d*) δ 25,1.

HRMS ESI (M+H^{+}) $C_{11}H_{13}O_2BS_2$ calculado 252,0450 Encontrado 252,0453.



Éster neopentílico del ácido tiantren-1-ilborónico (SI-8)

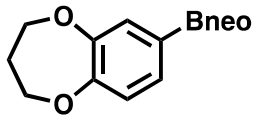
Preparado de acuerdo con **GP1** usando ácido tianthren-1-ilborónico (262 mg, 1 mmol) con un rendimiento del 86 % (286 mg). [*Se añadieron 2 mL de THF durante la formación de complejos con neopentilglicol para solubilizar el ácido borónico*].

^{1}H NMR (500 MHz, Cloroformo-*d*) δ 1,11 (s, 6H), 3,85 (s, 4H), 7,16 – 7,24 (m, 3H), 7,43 – 7,53 (m, 3H), 7,56 (m, 1H).

^{13}C NMR (126 MHz, Cloroformo-*d*) δ 22,1, 32,0, 72,7, 126,7, 127,5, 127,6, 128,5, 128,9, 130,7, 133,3, 134,4, 136,3, 136,6, 141,5.

^{11}B NMR (161 MHz, Cloroformo-*d*) δ 26,9.

HRMS ESI (M+Na^{+}) $C_{17}H_{17}O_2BS_2Na$ calculado 351,0661 Encontrado 351,0664.



Éster neopentílico del ácido (3,4-dihidro-2*H*-benzo[*b*][1,4]dioxepin-7-il)borónico (SI-9)

Preparado de acuerdo con **GP1** usando ácido (3,4-dihidro-2*H*-benzo[*b*][1,4]dioxepin-7-il)borónico (95 mg, 0,49 mmol) con un rendimiento >95 % (124 mg).

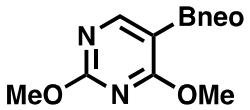
^{1}H NMR (500 MHz, Cloroformo-*d*) δ 1,01 (s, 6H), 2,19 (h, *J* = 5,7 Hz, 2H), 3,74 (s, 4H), 4,21 (dt,

J = 18,9, 5,6 Hz, 6H), 6,94 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 7,36 (m, 1H), 7,41 (s, 1H).

^{13}C NMR (126 MHz, Cloroformo-*d*) δ 21,9, 31,7, 31,9, 70,4, 72,3, 120,8, 127,1, 129,3, 150,5, 153,5.

^{11}B NMR (161 MHz, Cloroformo-*d*) δ 26,2.

HRMS ESI (M+H$^+$) $C_{14}H_{19}O_4B$ calculado 262,1376 Encontrado 262,1377.



Éster neopentílico del ácido (2,4-dimetoxipirimidin-5-il)borónico (SI-10)

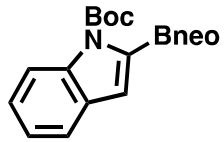
Preparado de acuerdo con **GP1** utilizando ácido (2,4-dimetoxipirimidin-5-il)borónico (183 mg, 1 mmol) con un rendimiento del 77% (195 mg).

^{1}H NMR (500 MHz, Cloroformo-*d*) δ 1,02 (s, 6H), 3,76 (s, 4H), 4,00 (s, 6H), 8,57 (s, 1H).

^{13}C NMR (126 MHz, Cloroformo-*d*) δ 22,0, 32,0, 54,3, 54,8, 72,6, 166,7, 167,0, 174,8.

^{11}B NMR (161 MHz, Cloroformo-*d*) δ 26,2.

HRMS ESI (M+H$^+$) $C_{11}H_{17}N_2O_4B$ calculado 253,1360 Encontrado 253,1351.



Éster neopentílico del ácido (1-(*terc*-butoxicarbonil)-1*H*-indol-2-il)borónico (SI-11)

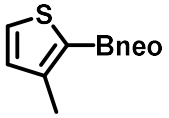
Preparado de acuerdo con **GP1** usando ácido ((1-(*terc*-butoxicarbonil)-1*H*-indol-2-il)borónico (261 mg, 1 mmol, 1 equiv.) y neopentilglicol (109 mg, 1,05 mmol 1,05 equiv.) con un rendimiento del 85 % (280 mg).

^{1}H NMR (500 MHz, Acetona-d_6) δ 1,09 (s, 6H), 1,68 (s, 9H), 3,78 (s, 4H), 6,76 (d, *J* = 0,9 Hz, 1H), 7,19 (td, *J* = 7,5, 1,0 Hz, 1H), 7,29 (ddd, *J* = 8,3, 7,1, 1,3 Hz, 1H), 7,56 (dt, *J* = 7,8, 1,0 Hz, 1H), 8,07 (dd, *J* = 8,3, 1,0 Hz, 1H).

^{13}C NMR (126 MHz, Acetona-d_6) δ 22,2, 28,5, 32,7, 73,1, 84,6, 114,8, 114,9, 115,8, 115,9, 121,8, 123,5, 125,3, 131,9, 137,9, 151,7.

^{11}B NMR (161 MHz, Acetona-d_6) δ 30,8.

HRMS EI (M$^+$) $C_{18}H_{24}NO_4B$ calculado 329,1798 Encontrado 329,1806.



Ácido (3-metiltiofen-2-il)borónico (SI-12)

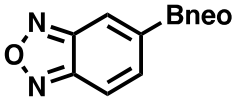
Preparado de acuerdo con **GP1** usando ácido (3-metiltiofen-2-il)borónico (1 g, 7,04 mmol, 1 equiv.) y neopentilglicol (748,22 mg, 7,12 mmol, 1,02 equiv.) con un rendimiento del 46%.

^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 1,03 (s, 6H), 3,76 (s, 4H), 6,95 (d, *J* = 4,6 Hz, 1H), 7,42 (d, *J* = 4,7 Hz, 1H).

^{13}C NMR (126 MHz, $CDCl_3$) δ 15,9, 21,9, 31,9, 72,3, 130,0, 131,7, 147,5.

^{11}B NMR (161 MHz, $CDCl_3$) δ 25,6.

HRMS ESI (M+) $C_{10}H_{16}BO_2S$ calculado 211,0964 Encontrado 211,0964



Éster neopentílico del ácido benzo[*c*][1,2,5]oxadiazol-5-ilborónico (SI-13)

Preparado de acuerdo con **GP1** usando éster neopentílico del ácido benzo[*c*][1,2,5]oxadiazol-5-ilborónico (1 mmol) con un rendimiento >95 % (230 mg) *[se usó THF como solvente].*

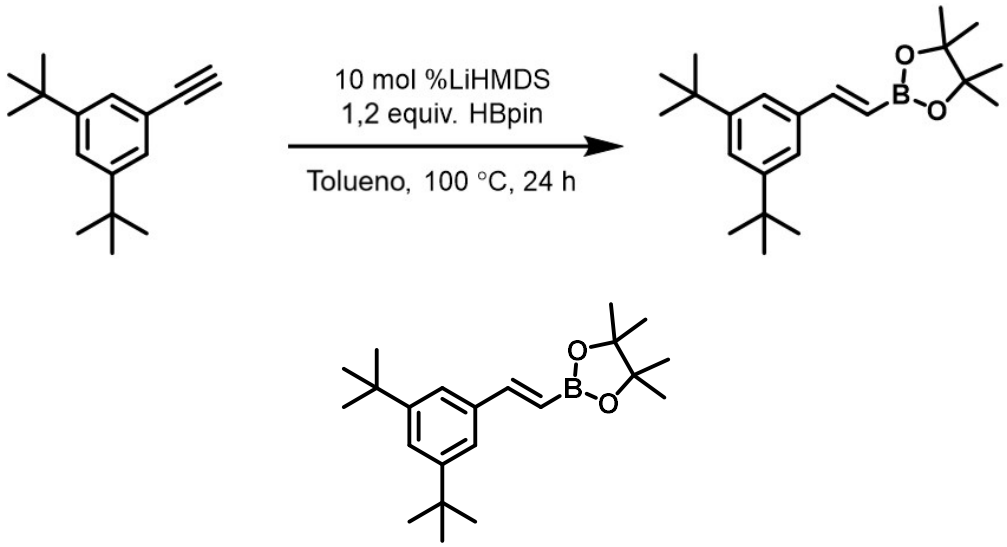
^{1}H NMR (500 MHz, Cloroformo-*d*) δ 1,05 (s, 6H), 3,81 (s, 4H), 7,75 (d, *J* = 1,0 Hz, 2H), 8,32 (s, 1H).

^{13}C NMR (126 MHz, Cloroformo-*d*) δ 22,0, 32,1, 72,7, 114,9, 123,6, 135,1, 149,4, 149,9.

^{11}B NMR (161 MHz, Cloroformo-*d*) δ 25,9.

HRMS ESI (M+) $C_{11}H_{13}BN_2O_3$ calculado 232,1019 Encontrado 232,1025.

Síntesis de SI-14



Éster de pinacol del ácido (E)-(3,5-di-terc-butilestiril)borónico (SI-14)

En una caja de guantes, a un vial secado a la llama cargado con una barra agitadora se agregó hexametildisilazida de litio (244 mg, 1,46 mmol, 0,1 equiv.) y pinacol borano (2,2 g, 17,5 mmol, 1,2 equiv.). Se retiró el vial de la caja de guantes y posteriormente se añadió 1,3-di-terc-butil-5-etinilbenceno[1] (3,1251 g, 14,58 mmol) seguido de tolueno (20 mL). La mezcla de reacción se agitó durante 2 días a 100 °C. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se filtró a través de un tapón de sílice eluyendo con Et_2O:Hexano 1:20 para dar el ácido pinacol borónico resultante (3,98 g, rendimiento del 80%)

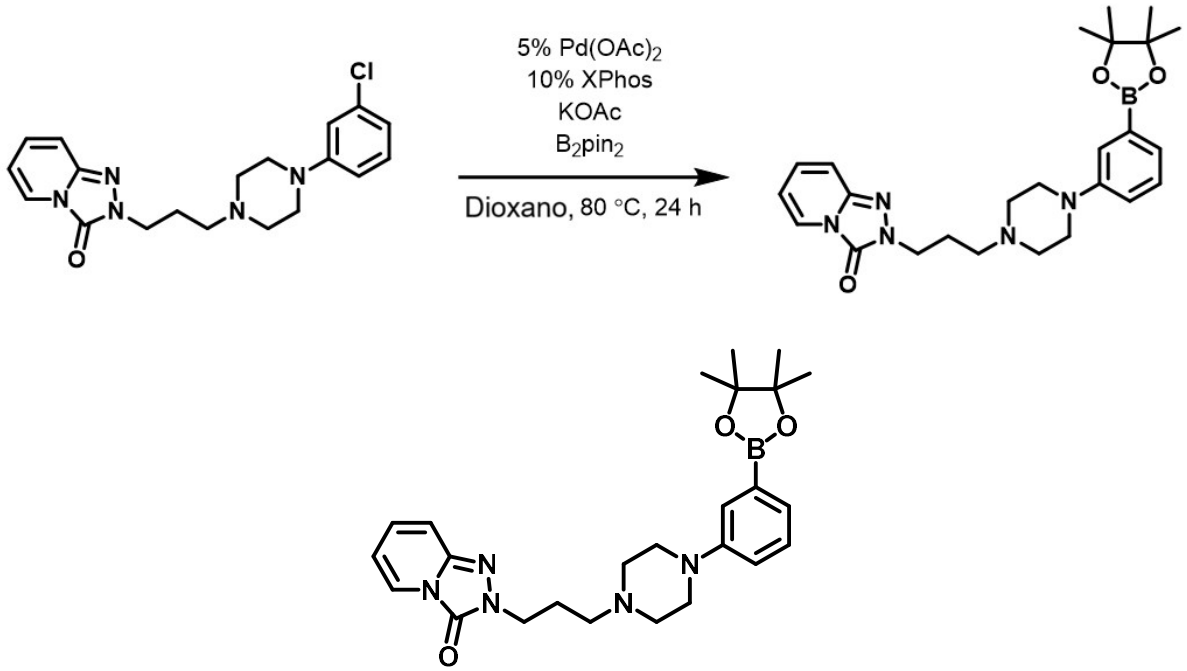
^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 1,19 – 1,23 (m, 30 h), 6,07 (d, *J* = 18,4 Hz, 1 H), 7,24 – 7,29 (m, 3H), 7,33 (d, *J* = 18,4 Hz, 1H)

^{13}C NMR (126 MHz, $CDCl_3$) δ 25,0, 31,5, 35,0, 83,4, 121,6, 123,4, 136,8, 150,8, 151,0.

^{11}B NMR (161 MHz, $CDCl_3$) δ 30,2.

HRMS EI (M^+) $C_{22}H_{35}O_2B$ calculado 342,27302 Encontrado 342,27320

Síntesis de SI-15



Éster de pinacol del ácido (3-(4-(3-(3-oxo-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-2(3H)-il)propil)piperazin-1-il)fenil)borónico (SI-15)

Adaptado de Billingsley et al.[3] a un vial de 40 mL secado al horno equipado con una barra agitadora se le añadió $Pd(OAc)_2$ (31,7 mg, 0,14 mmol, 0,05 equiv.), XPhos (134,6 mg, 0,28 mmol, 0,1 equiv.), B_2pin_2 (860,42, 3,39 mmol, 1,2 equiv.) y KOAc (554,2 mg, 5,65 mmol, 2

equiv.). El vial se selló con un tapón septa y se sacó de la caja de guantes. Se añadió una solución de trazodona (1,05 g, 2,82 mmol, 1 equiv.) en 6 mL de dioxano a la mezcla de reacción. La reacción se agitó a 80 °C durante 24 h. Luego, la reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con acetato de etilo (50 mL) y se lavó con salmuera (2 x 50 mL). La salmuera se extrajo con acetato de etilo (2 x 50 mL), se secó con Na_2SO_4 y se concentró al vacío. La mezcla cruda se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (hexano:acetato de etilo 1:1) para obtener el producto como un aceite amarillo con un rendimiento del 84 % (1,10 g).

^{1}H NMR (500 MHz, Acetona) δ 1,32 (s, 12H), 2,00 (p, *J* = 6,8 Hz, 2H), 2,46 (t, *J* = 6,7 Hz, 2H), 2,53 – 2,59 (m, 4H), 3,02 – 3,24 (m, 4H), 4,03 (t, *J* = 6,8 Hz, 2H), 6,57 (ddd, *J* = 7,2, 6,1, 1,2 Hz, 1H), 7,04 (ddd, *J* = 8,0, 2,8, 1,4 Hz, 1H), 7,10 – 7,25 (m, 4H), 7,29 (d, *J* = 2,7 Hz, 1H), 7,64 – 7,82 (m, 1H).

^{13}C NMR (126 MHz, Acetona) δ 20,5, 24,9, 25,2, 26,7, 44,8, 49,9, 54,0, 56,3, 82,6, 84,4, 111,1, 116,1, 119,7, 122,6, 124,6, 126,4, 129,2, 130,6, 142,1, 149,3, 152,0, 171,9.

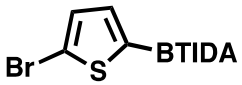
^{11}B NMR (161 MHz, Acetona) δ 31,1.

HRMS ESI ($M+H^+$) $C_{25}H_{35}BN_5O_3$ calculado 464,2833 Encontrado 464,2844.

Síntesis de Boronatos de TIDA

Procedimiento general 2 (GP2) − Síntesis de boronatos TIDA a partir de ácidos borónicos

Se suspendieron ácido borónico (2 mmol, 1 equiv.) y TIDA (406 mg, 2 mmol, 1 equiv.) en benceno/DMSO 2:1 (45 mL). Se conectó un aparato Dean-Stark equipado con un condensador de reflujo y la mezcla se calentó a reflujo durante 3 h, drenando periódicamente la trampa de recolección un total de 3 veces. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con EtOAc (200 mL), se transfirió a un embudo de decantación, se lavó con salmuera (5 x 20 mL), se secó sobre Na_2SO_4, se filtró a través de algodón y se concentró al vacío. El residuo se suspendió en acetona (5 mL) y se agregó hexanos/Et_2O 1:1 (200 mL) provocando la precipitación del producto boronato TIDA que se recogió por filtración al vacío en un embudo fritado de porosidad media.



Éster TIDA del ácido (5-bromotiofen-2-il)borónico (SI-16)

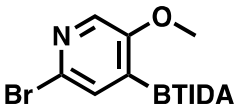
Preparado de acuerdo con GP2 usando ácido (5-bromotiofen-2-il)borónico (414 mg, 2 mmol, 1 equiv.) con un rendimiento del 60 % (450 mg).

^{1}H NMR (500 MHz, Cloroformo-*d*) δ 1,61 (s, 6H), 1,78 (s, 6H), 2,59 (s, 3H), 7,05 (d, *J* = 3,6 Hz, 1H), 7,08 (d, *J* = 3,7 Hz, 1H).

^{13}C NMR (126 MHz, Cloroformo-*d*) δ 37,61, 116,84, 131,15, 135,29, 174,07.

^{11}B NMR (161 MHz, Cloroformo-*d*) δ 8,38.

HRMS ESI (M+H^{+}) $C_{13}H_{18}BNO_4S^{79}Br$ calculado 374,0233 Encontrado 374,0241.



Éster TIDA del ácido (2-bromo-5-metoxipiridin-4-il)borónico (SI-17)

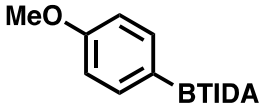
Preparado de acuerdo con **GP2** usando ácido (2-Bromo-5-metoxipiridin-4-il)borónico (464 mg, 2 mmol, 1 equiv.) con un rendimiento del 27% (214 mg).

^{1}H NMR (500 MHz, Cloroformo-*d*) δ 1,59 (s, 6H), 1,77 (s, 6H), 2,62 (s, 3H), 3,89 (s, 3H), 7,60 (s, 1H), 8,02 (s, 1H).

^{13}C NMR (126 MHz, Cloroformo-*d*) δ 37., 57,3, 133,6, 134,1, 135,1, 158., 174,0.

^{11}B NMR (161 MHz, Cloroformo-*d*) δ 8,6.

HRMS ESI (M+H^{+}) $C_{15}H_{21}BN_2O_5^{79}Br$ calculado 399,0727 Encontrado 399,0725.



Éster TIDA del ácido (4-metoxifenil)borónico (SI-18)

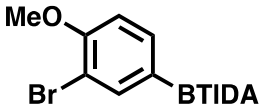
Preparado de acuerdo con **GP2** usando ácido (4-metoxifenil)borónico (2,00 g, 13,2 mmol, 1 equiv.) y TIDA (2,67 g, 13,2 mmol, 1 equiv.) con un rendimiento del 73 % (3,1 g).

^{1}H NMR (500 MHz, Cloroformo-*d*) δ 1,54 (s, 6H), 1,78 (s, 6H), 2,46 (s, 3H), 3,81 (s, 3H), 6,88 (d, *J* = 8,2 Hz, 2H), 7,47 (d, *J* = 8,2 Hz, 2H).

^{13}C NMR (126 MHz, Cloroformo-*d*) δ 37,3, 55,1, 113,4, 135,4, 160,5, 174,8.

^{11}B NMR (161 MHz, Cloroformo-*d*) δ 9,6.

HRMS ESI (M+H^{+}) $C_{16}H_{23}BNO_5$ calculado 320,1669 Encontrado 320,1659.



Éster TIDA del ácido (3-bromo-4-metoxifenil)borónico (SI-19)

Se suspendieron SI-1 (319 mg, 1 mmol, 1 equiv.) y NBS (182 mg, 1,02 mmol, 1,02 equiv.) en acetona (4 mL) y se agitaron vigorosamente a temperatura ambiente. Se añadió

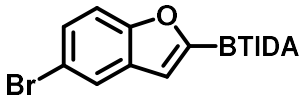
HCl(ac) 1 M (10 mL) y la mezcla de reacción se agitó durante 30 min a temperatura ambiente. Se añadió una porción adicional de NBS (10 mg, aprox. 0,1 equiv.) y la mezcla de reacción se agitó durante 5 min. La mezcla de reacción se concentró al vacío y el residuo se trituró con Et2O (3 x 20 mL) mediante sonicación, conservando el sólido. El secado del sólido resultante al vacío proporcionó **17** como un sólido blanco (73 %, 291 mg).

^{1}H NMR (500 MHz, Cloroformo-*d*) δ 1,55 (s, 6H), 1,79 (s, 6H), 2,49 (s, 3H), 3,90 (s, 3H), 6,88 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 7,46 (dd, *J* = 8,3, 1,9 Hz, 1H), 7,69 (d, *J* = 1,8 Hz, 1H).

^{13}C NMR (126 MHz, Cloroformo-*d*) δ 37,4, 56,3, 111,6, 111,9, 134,5, 138,8, 156,0, 174,6.

^{11}B NMR (161 MHz, Cloroformo-*d*) δ 9,23.

HRMS ESI (M+H^{+}) $C_{16}H_{22}BNO_5{}^{79}Br$ calculado 398,0774 Encontrado 398,0765.



Éster TIDA del ácido (5-bromobenzofuran-2-il)borónico (SI-20)

Preparado de acuerdo con **GP2** usando ácido (5-bromobenzofuran-2-il)borónico (1,03 g, 4,28 mmol, 1 equiv.) y TIDA (869 mg, 4,28 mmol, 1 equiv.) con un rendimiento del 79 % (1,75 g).

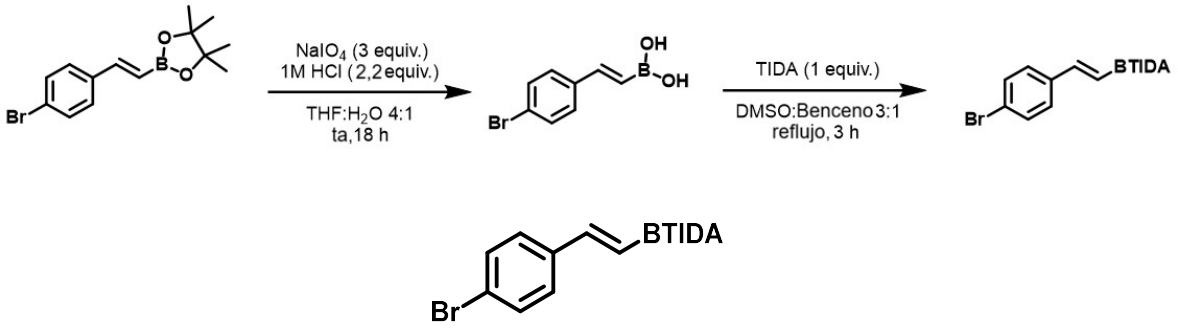
^{1}H NMR (500 MHz, Cloroformo-*d*) δ 1,66 (s, 6H), 1,80 (s, 6H), 2,62 (s, 3H), 7,09 (d, *J* = 0,9 Hz, 1H), 7,29 – 7,42 (m, 2H), 7,70 (d, *J* = 1,8 Hz, 1H).

^{13}C NMR (126 MHz, Cloroformo-*d*) δ 37,1, 40,9, 112,8, 115,6 (d, *J* = 5,5 Hz), 123,8, 127,5, 129,9, 156,0, 173,9.

^{11}B NMR (161 MHz, Cloroformo-*d*) δ 7,1.

HRMS ESI (M+H^{+}) $C_{17}H_{20}NO_5BrB$ calculado 408,0618 encontrado 408,0616

Síntesis de SI-20



Éster TIDA del ácido (E)-(4-bromostiril)borónico (SI-21)

A un matraz cargado con una barra agitadora, se añadieron el éster de pinacol del ácido

(E)-(4-bromostiril)borónico[2] (1,9 g, 6,12 mmol, 1 equiv.) y peryodato de sodio (3,9 g, 18,37 mmol, 3 equiv.) y se disolvieron en una mezcla 4:1 de THF:H_2O (24 mL) y se agitó. Después de 10 minutos, se añadió gota a gota HCl acuoso 1,0 M (2,78 mL, 2,78 mmol, 2,2 equiv.) y la solución se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. La mezcla de reacción se diluyó con 100 mL de agua y se lavó con Et_2O (3 x 100 mL) y se secó con Na_2SO_4. Se agregaron 20 mL de DMSO a la solución de éter de ácido borónico y el éter se concentró por evaporación rotatoria para obtener una solución 0,3 M del ácido borónico en DMSO. A la solución de ácido borónico se añadieron 60 mL de benceno y ácido tetrametil N-metiliminodiacético (1,25 g, 6,13 mmol, 1 equiv.). El matraz se equipó con una trampa Dean Starke y un condensador de reflujo lleno de benceno, y la solución se calentó a reflujo con agitación durante 3 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó en 100 mL de acetato de etilo, se transfirió a un embudo de decantación, se lavó con salmuera (3 x 100 mL), y se secó sobre Na_2SO_4. El disolvente se evaporó a presión reducida y el sólido se trituró con Et_2O y se filtró para dar **(18**) como un sólido blanco (1,32 g, rendimiento del 55 % en 2 etapas)

^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 1,62 (s, 6H), 1,77 (s, 6H), 2,57 (s, 3H), 6,18 (d, *J* = 18,1 Hz, 1H), 7,01 (d, *J* = 18,0 Hz, 1H), 7,30 (d, *J* = 8,5 Hz, 2H), 7,45 (d, *J* = 8,5 Hz, 2H).

^{13}C NMR (126 MHz, $CDCl_3$) δ 36,8, 122,3, 128,3, 131,8, 136,8, 142,5, 174,4.

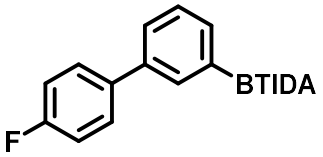
^{11}B NMR (161 MHz, $CDCl_3$) δ 9,2.

HRMS ESI ($M+H^+$) $C_{17}H_{22}NO_4{}^{79}BrB$ calculado 394,0825 Encontrado 394,0824

Ejemplo 3: **Reacciones de acoplamiento cruzado con boronatos TIDA**

Procedimiento general 3 (GP3) Acoplamiento cruzado rápido

En una caja de guantes llena de argón, un vial de 7 mL secado al horno equipado con una barra agitadora se cargó con boronato de halo-TIDA (1 equiv.), éster de neopentilo (1,2 equiv.), trimetilsilanolato de potasio (1,5 equiv.) y precatalizador Pd-P(tBu)$_3$-G3 (Sigma Aldrich n.° 804851, CAS 1445086-17-8) (0,10 equiv.). El vial se selló con una tapa de septo de PTFE, se sacó de la caja de guantes y se agregó THF anhidro (1 mL) mediante una jeringa. *Si el éster de neopentilo era un líquido, se agregaba en este punto mediante una jeringa a través de la tapa del tabique de PTFE.* El vial se colocó en un bloque calefactor de aluminio preequilibrado a la temperatura de reacción deseada (ta, 50 °C o 60 °C) y se agitó a 500 rpm durante 5 minutos. El vial se retiró del bloque calefactor, se enfrió a temperatura ambiente y se purificó como se especificó.



Éster TIDA del ácido (4'-fluoro-[1,1'-bifenil]-3-il)borónico (1)

Preparado de acuerdo con **GP3** a temperatura ambiente, éster TIDA de ácido (3-bromofenil)borónico[4] (73,6 mg, 0,2 mmol, 1 equiv.) y éster neopentílico de ácido (4-fluorofenil)borónico (49,9 mg, 0,24 mmol, 1,2 equiv.) con un rendimiento del 94 % (76,4 mg). La reacción se purificó transfiriéndola a un vial de 40 mL usando acetato de etilo (20 mL) y lavando con $NaOH_{ac}$ 1 M (2 x 10 mL) y solución sat. NH_4Cl_{ac} (10 mL). La mezcla de reacción se secó con Na_2SO_4, se filtró y se concentró *al vacío*. Las impurezas adicionales se purgaron *mediante* trituración con Et_2O (5-10 mL).

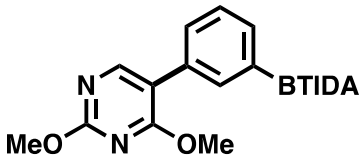
^{1}H NMR (500 MHz, Cloroformo-*d*) δ 1,57 (s, 6H), 1,81 (s, 6H), 2,53 (s, 3H), 7,12 (t, *J* = 8,7 Hz, 2H), 7,42 (t, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,50 – 7,57 (m, 4H), 7,70 (d, *J* = 1,7 Hz, 1H).

^{13}C NMR (126 MHz, Cloroformo-*d*) δ 37,6, 115,7 (d, *J* = 21,3 Hz), 128,3 (d, *J* = 33,0 Hz), 128,9 (d, *J* = 7,9 Hz), 132,9 (d, *J* = 54,7 Hz), 137,5 (d, *J* = 3,3 Hz), 139,8, 162,6 (d, *J* = 246,3 Hz), 174,8.

^{19}F NMR (471 MHz, Cloroformo-*d*) δ -115,78 (m).

^{11}B NMR (161 MHz, Cloroformo-*d*) δ 9,4.

HRMS ESI ($M+H^+$) $C_{21}H_{24}BNO_4F$ calculado 384,1782 Encontrado 384,1781



Éster TIDA del ácido (3-(2,4-dimetoxipirimidin-5-il)fenil)borónico (2)

Preparado de acuerdo con **GP3** a 50 °C, éster TIDA de ácido (3-bromofenil)borónico (73,6 mg, 0,2 mmol, 1 equiv.) y **SI-10** (60,5 mg, 0,24 mmol, 1,2 equiv.) con un rendimiento del 92% (78,6 mg). La reacción se purificó transfiriéndola a un vial de 40 mL usando acetato de etilo (20 mL) y lavando con $NaOH_{ac}$ 1 M (2 x 10 mL) y solución sat. $NH_4Cl_{ac.}$ (10 mL). La mezcla de reacción se secó con Na_2SO_4, se filtró y se concentró *al vacío*. Las impurezas adicionales se purgaron *mediante* trituración con Et_2O (5-10 mL).

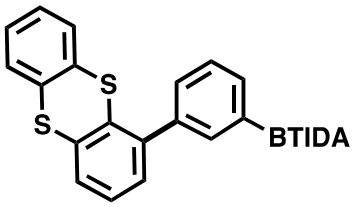
^{1}H NMR (500 MHz, Acetona-d_6) δ 1,59 (s, 6H), 1,80 (s, 6H), 2,77 (s, 3H), 3,96 (s, 3H), 3,97 (s, 3H), 7,42 (t, *J* = 7,5 Hz, 1H), 7,53 (dt, *J* = 7,7, 1,5 Hz, 1H), 7,57 (dt, *J* = 7,4, 1,4 Hz, 1H), 7,73 (s,

1H), 8,30 (s, 1H).

^{13}C NMR (126 MHz, Acetona-*d*$_6$) δ 38,2, 54,4, 55,1, 117,2, 128,6, 130,3, 133,6, 134,1, 135,6, 158,7, 165,7, 169,1, 175,7.

^{11}B NMR (161 MHz, Acetona-*d*$_6$) δ 9,1.

HRMS ESI (M+H$^+$) $C_{21}H_{27}BN_3O_6$ calculado 428,1993 Encontrado 428,2005.



Éster TIDA del ácido (3-(tiantren-1-il)fenil)borónico (3)

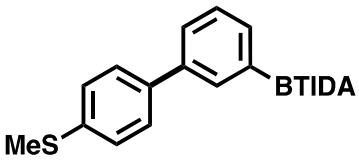
Preparado de acuerdo con **GP3** a ta, éster TIDA de ácido (3-bromofenil)borónico (73,6 mg, 0,2 mmol, 1 equiv.) y **SI-8** (78,8 mg, 0,24 mmol, 1,2 equiv.) con un rendimiento del >95% (96 mg). La reacción se purificó transfiriéndola a un vial de 40 mL usando acetato de etilo (20 mL) y lavando con $NaOH_{ac}$ 1 M (2 x 10 mL) y solución sat. NH_4Cl_{ac} (10 mL). La mezcla de reacción se secó con Na_2SO_4, se filtró y se concentró *al vacío*. Las impurezas adicionales se purgaron *mediante* trituración con Et_2O (5-10 mL).

^{1}H NMR (500 MHz, Cloroformo-*d*) δ 1,61 (s, 6H), 1,82 (s, 6H), 2,62 (s, 3H), 7,17 (t, *J* = 7,4 Hz, 1H), 7,21 – 7,25 (m, 2H), 7,27 – 7,33 (m, 2H), 7,40 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H), 7,47 (t, *J* = 7,5 Hz, 1H), 7,51 (t, *J* = 8,6 Hz, 2H), 7,59 (s, 1H), 7,65 (d, *J* = 7,4 Hz, 1H).

^{13}C NMR (126 MHz, Cloroformo-*d*) δ 37,7, 127,3, 127,7, 127,9, 128,0, 128,4, 128,8, 128,9, 129,5, 130,2, 133,5, 135,0, 135,2, 135,4, 135,9, 136,6, 139,8, 142,7, 174,7.

^{11}B NMR (161 MHz, Cloroformo-*d*) δ 9,4.

HRMS ESI (M+H$^+$) $C_{27}H_{27}BNO_4S_2$ calculado 504,1475 Encontrado 504,1478.



Éster TIDA del ácido (4'-(metiltio)-[1,1'-bifenil]-3-il)borónico (4)

Preparado de acuerdo con **GP3** a temperatura ambiente, éster TIDA de ácido (3-bromofenil)borónico (73,6 mg, 0,2 mmol, 1 equiv.) y éster neopentílico de ácido (4-(metiltio)fenil)borónico (56,7 mg, 0,24 mmol, 1,2 equiv.) con un rendimiento del 82% (67,6 mg). La reacción se purificó transfiriéndola a un vial de 40 mL usando acetato de etilo (20 mL) y

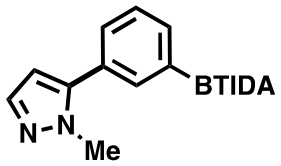
lavando con $NaOH_{ac}$ 1 M (2 x 10 mL) y solución sat. NH_4Cl_{ac} (10 mL). La mezcla de reacción se secó con Na_2SO_4, se filtró y se concentró *al vacío*. Las impurezas adicionales se purgaron *mediante* trituración con Et_2O (5-10 mL).

^{1}H NMR (500 MHz, Cloroformo-*d*) δ 1,56 (s, 6H), 1,81 (s, 6H), 2,52 (s, 6H), 7,32 (d, *J* = 8,2 Hz, 2H), 7,41 (t, *J* = 7,5 Hz, 1H), 7,52 – 7,57 (m, 4H), 7,73 (d, *J* = 1,5 Hz, 1H).

^{13}C NMR (126 MHz, Cloroformo-*d*) δ 16,1, 37,6, 127,1, 127,7, 128,0, 128,4, 132,5, 133,0, 137,8, 138,2, 140,1, 174,8.

^{11}B NMR (161 MHz, Cloroformo-*d*) δ 9,4.

HRMS ESI ($M+H^+$) $C_{22}H_{27}BNO_4S$ calculado 412,1754 Encontrado 412,1753.



Éster TIDA de ácido (3-(1-metil-1H-pirazol-5-il)fenil)borónico (5)

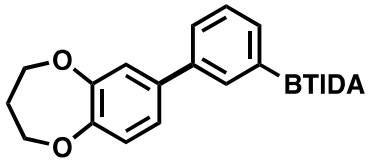
Preparado de acuerdo con **GP3** a 50 °C, éster TIDA de ácido (3-bromofenil)borónico (73,6 mg, 0,2 mmol, 1 equiv.) y **SI-5** (46,6 mg, 0,24 mmol, 1,2 equiv.) con un rendimiento del 86% (63,5 mg). La reacción se purificó transfiriéndola a un vial de 40 mL usando acetato de etilo (20 mL) y lavando con $NaOH_{ac}$ 1 M (2 x 10 mL) y solución sat. NH_4Cl_{ac} (10 mL). La mezcla de reacción se secó con Na_2SO_4, se filtró y se concentró *al vacío*. Las impurezas adicionales se purgaron *mediante* trituración con Et_2O (5-10 mL).

^{1}H NMR (500 MHz, Cloroformo-*d*) δ 1,57 (s, 6H), 1,81 (s, 6H), 2,52 (s, 3H), 3,95 (s, 3H), 7,34 (t, *J* = 7,5 Hz, 1H), 7,44 (dd, *J* = 7,8 Hz, 2H), 7,63 (d, *J* = 4,8 Hz, 2H), 7,74 (s, 1H).

^{13}C NMR (126 MHz, Cloroformo-*d*) δ 37,6, 39,2, 123,4, 126,7, 127,3, 128,5, 131,2, 132,2, 136,8, 174,8.

^{11}B NMR (161 MHz, Cloroformo-*d*) δ 9,5.

HRMS ESI ($M+H^+$) $C_{19}H_{25}BN_3O_4$ calculado 370,1938 Encontrado 370,1942.



Éster TIDA de ácido (3-(3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]dioxepin-7-il)fenil)borónico (6)

Preparado de acuerdo con **GP3** a ta, éster TIDA de ácido (3-bromofenil)borónico (73,6

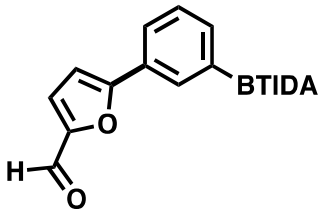
mg, 0,2 mmol, 1 equiv.) y **SI-9** (62,9 mg, 0,24 mmol, 1,2 equiv.) con un rendimiento del 94% (82,4 mg). La reacción se purificó transfiriéndola a un vial de 40 mL usando acetato de etilo (20 mL) y lavando con $NaOH_{ac}$ 1 M (2 x 10 mL) y solución sat. NH_4Cl_{ac} (10 mL). La mezcla de reacción se secó con Na_2SO_4, se filtró y se concentró *al vacío*. Las impurezas adicionales se purgaron *mediante* trituración con Et_2O (5-10 mL).

^{1}H NMR (500 MHz, Cloroformo-*d*) δ 1,56 (s, 6H), 1,81 (s, 6H), 2,22 (p, *J* = 5,6 Hz, 2H), 2,52 (s, 3H), 4,25 (q, *J* = 6,0 Hz, 4H), 7,03 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 7,14 (dd, *J* = 8,3, 2,3 Hz, 1H), 7,20 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 7,39 (t, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,52 (t, *J* = 7,3 Hz, 2H), 7,70 (s, 1H).

^{13}C NMR (126 MHz, Cloroformo-*d*) δ 32,0, 37,6, 70,8, 120,4, 122,0, 122,2, 128,0, 128,4, 132,5, 132,9, 136,8, 139,8, 150,8, 151,4, 174,8.

^{11}B NMR (161 MHz, Cloroformo-*d*) δ 9,5.

HRMS ESI ($M+H^+$) $C_{24}H_{29}BNO_6$ calculado 438,2088 Encontrado 438,2081.



Éster TIDA del ácido (3-(5-formilfuran-2-il)fenil)borónico (7)

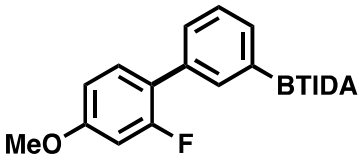
Preparado de acuerdo con **GP3** a ta, éster TIDA de ácido (3-bromofenil)borónico (73,6 mg, 0,2 mmol, 1 equiv.) y **SI-3** (49,9 mg, 0,24 mmol, 1,2 equiv.) con un rendimiento del 88% (66,5 mg). La reacción se purificó transfiriéndola a un vial de 40 mL usando acetato de etilo (20 mL) y lavando con $NaOH_{ac}$ 1 M (2 x 10 mL) y solución sat. NH_4Cl_{ac} (10 mL). La mezcla de reacción se secó con Na_2SO_4, se filtró y se concentró *al vacío*. Las impurezas adicionales se purgaron *mediante* trituración con Et_2O (5-10 mL).

^{1}H NMR (500 MHz, Cloroformo-*d*) δ 1,57 (s, 6H), 1,81 (s, 6H), 2,55 (s, 3H), 6,87 (d, *J* = 3,7 Hz, 1H), 7,32 (d, *J* = 3,7 Hz, 1H), 7,44 (t, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,61 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H), 7,84 (d, *J* = 7,7 Hz, 1H), 7,94 (s, 1H), 9,67 (s, 1H).

^{13}C NMR (126 MHz, Cloroformo-*d*) δ 37,5, 108,1, 126,5, 128,7, 128,8, 130,7, 135,4, 152,3, 159,7, 174,6, 177,5.

^{11}B NMR (161 MHz, Cloroformo-*d*) δ 9,2.

HRMS ESI ($M+H^+$) $C_{20}H_{23}BNO_6$ calculado 384,1618 Encontrado 384,1617.



Éster TIDA del ácido (2'-fluoro-4'-metoxi-[1,1'-bifenil]-3-il)borónico (8)

Preparado de acuerdo con **GP3** a ta, éster TIDA de ácido (3-bromofenil)borónico (73,6 mg, 0,24 mmol, 1 equiv.) y **SI-2** (57,1 mg, 0,24 mmol, 1,2 equiv.) con un rendimiento del 89% (74,0 mg). La reacción se purificó transfiriéndola a un vial de 40 mL usando acetato de etilo (20 mL) y lavando con $NaOH_{ac}$ 1 M (2 x 10 mL) y solución sat. NH_4Cl_{ac} (10 mL). La mezcla de reacción se secó con Na_2SO_4, se filtró y se concentró *al vacío*. Las impurezas adicionales se purgaron *mediante* trituración con Et_2O (5-10 mL).

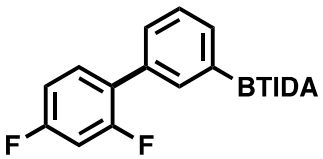
^{1}H NMR (500 MHz, Cloroformo-*d*) δ 1,57 (s, 6H), 1,80 (s, 6H), 2,53 (s, 3H), 3,84 (s, 3H), 6,69 (dd, *J* = 12,4, 2,5 Hz, 1H), 6,77 (dd, *J* = 8,6, 2,5 Hz, 1H), 7,34 (t, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,40 (t, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,49 (dd, *J* = 7,7, 1,7 Hz, 1H), 7,54 (dd, *J* = 7,4, 1,3 Hz, 1H), 7,66 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H).

^{13}C NMR (126 MHz, Cloroformo-*d*) δ 37,6, 55,8, 102,2 (d, *J* = 26,6 Hz), 110,3 (d, *J* = 3,0 Hz), 121,7 (d, *J* = 13,7 Hz), 128,1, 129,9 (d, *J* = 2,6 Hz), 131,3 (d, *J* = 5,3 Hz), 132,9, 134,7 (d, *J* = 2,5 Hz), 135,2, 159,4, 160,4 (d, *J* = 11,1 Hz), 161,4, 174,8.

^{11}B NMR (161 MHz, Cloroformo-*d*) δ 9,4.

^{19}F NMR (471 MHz, Cloroformo-*d*) δ -116,17 (dd, *J* = 12,3, 9,3 Hz).

HRMS ESI ($M+H^+$) $C_{22}H_{26}BNO_5F$ calculado 414,1888 Encontrado 414,1886.



Éster TIDA del ácido (2',4'-fluoro-[1,1'-bifenil]-3-il)borónico (9)

Preparado de acuerdo con **GP3** a ta, éster TIDA de ácido (3-bromofenil)borónico (73,6 mg, 0,2 mmol, 1 equiv.) y **SI-1** (54,2 mg, 0,24 mmol, 1,2 equiv.) con un rendimiento del >95% (76,2 mg). La reacción se purificó transfiriéndola a un vial de 40 mL usando acetato de etilo (20 mL) y lavando con $NaOH_{ac}$ 1 M (2 x 10 mL) y solución sat. NH_4Cl_{ac} (10 mL). La mezcla de reacción se secó con Na_2SO_4, se filtró y se concentró *al vacío*. Las impurezas adicionales se purgaron *mediante* trituración con Et_2O (5-10 mL).

^{1}H NMR (500 MHz, Cloroformo-*d*) δ 1,57 (s, 6H), 1,81 (s, 6H), 2,53 (s, 3H), 6,89 (ddd, *J* = 11,1, 8,8, 2,6 Hz, 1H), 6,95 (td, *J* = 8,3, 2,5 Hz, 1H), 7,36 – 7,45 (m, 2H), 7,48 (d, *J* = 7,7 Hz, 1H), 7,58

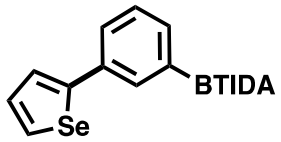
(d, *J* = 7,3 Hz, 1H), 7,65 (s, 1H).

^{13}C NMR (126 MHz, Cloroformo-*d*) δ 37,6, 104,4 (dd, *J* = 26,7, 25,4 Hz), 111,8 (dd, *J* = 21,0, 3,8 Hz), 125,6 (dd, *J* = 13,8, 3,8 Hz), 128,2, 129,9 (d, *J* = 2,4 Hz), 131,7 (dd, *J* = 9,4, 4,9 Hz), 133,5, 134,5, 134,7 (d, *J* = 2,6 Hz), 159,8 (dd, *J* = 249,4, 11,8 Hz), 162,4 (dd, *J* = 248,9, 11,8 Hz), 174,8.

^{11}B NMR (161 MHz, Cloroformo-*d*) δ 9,4.

^{19}F NMR (471 MHz, Cloroformo-*d*) δ -114,09 (q, *J* = 8,9 Hz), -111,43 (p, *J* = 7,6 Hz).

HRMS ESI (M+H$^+$) $C_{21}H_{23}BNO_4F_2$ calculado 402,1688 Encontrado 402,1687.



Éster TIDA del ácido (3-(selenofen-2-il)fenil)borónico (10)

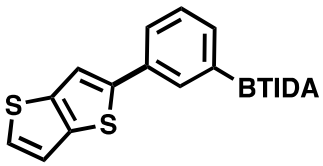
Preparado de acuerdo con **GP3** a ta, éster TIDA de ácido (3-bromofenil)borónico (73,6 mg, 0,2 mmol, 1 equiv.) y **SI-6** (58,3 mg, 1,2 mmol, 0,24 equiv.) con un rendimiento del 79% (66,1 mg). La reacción se purificó transfiriéndola a un vial de 40 mL usando acetato de etilo (20 mL) y lavando con $NaOH_{ac}$ 1 M (2 x 10 mL) y solución sat. NH_4Cl_{ac} (10 mL). La mezcla de reacción se secó con Na_2SO_4, se filtró y se concentró *al vacío*. Las impurezas adicionales se purgaron *mediante* trituración con Et_2O (5-10 mL).

^{1}H NMR (500 MHz, Cloroformo-*d*) δ 1,57 (s, 6H), 1,81 (s, 6H), 2,52 (s, 3H), 7,31 (dd, *J* = 5,5, 3,8 Hz, 1H), 7,35 (t, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,46 (d, *J* = 3,8 Hz, 1H), 7,49 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,55 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,94 (d, *J* = 5,5 Hz, 1H).

^{13}C NMR (126 MHz, Cloroformo-*d*) δ 37,6, 125,5, 127,7, 128,6, 130,2, 130,7, 131,8, 133,4, 136,0, 151,0, 174,7.

^{11}B NMR (161 MHz, Cloroformo-*d*) δ 9,3.

HRMS ESI (M+H$^+$) $C_{19}H_{23}BNO_4Se$ calculado 420,0885 Encontrado 420,0886.



Éster TIDA del ácido (3-(tieno[3,2-b]tiofen-2-il)fenil)borónico (11)

Preparado de acuerdo con **GP3** a ta, éster TIDA de ácido (3-bromofenil)borónico (73,6 mg, 0,2 mmol, 1 equiv.) y **SI-7** (60,5 mg, 0,24 mmol, 1,2 equiv.) con un rendimiento del 92% (78,7 mg). La reacción se purificó transfiriéndola a un vial de 40 mL usando acetato de etilo (20

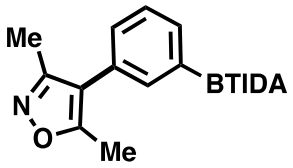
mL) y lavando con $NaOH_{ac}$ 1 M (2 x 10 mL) y solución sat. NH_4Cl_{ac} (10 mL). La mezcla de reacción se secó con Na_2SO_4, se filtró y se concentró *al vacío*. Las impurezas adicionales se purgaron *mediante* trituración con Et_2O (5-10 mL).

^{1}H NMR (500 MHz, Cloroformo-*d*) δ 1,58 (s, 6H), 1,82 (s, 6H), 2,53 (s, 3H), 7,23 – 7,26 (m, 1H), 7,36 (d, *J* = 5,2 Hz, 1H), 7,39 (t, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,50 – 7,53 (m, 2H), 7,62 (dd, *J* = 7,8, 1,8 Hz, 1H), 7,80 (s, 1H).

^{13}C NMR (126 MHz, Cloroformo-*d*) δ 37,6, 115,6, 119,7, 127,0, 127,1, 128,6, 131,4, 133,6, 134,5, 138,6, 140,2, 146,5, 174,7.

^{11}B NMR (161 MHz, Cloroformo-*d*) δ 9,3.

HRMS ESI ($M+H^+$) $C_{21}H_{23}BNO_4S_2$ calculado 428,1162 Encontrado 428,1165.



Éster TIDA del ácido (3-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)fenil)borónico (12)

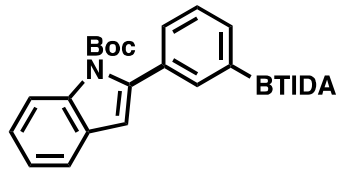
Preparado de acuerdo con **GP3** a 50 °C, éster TIDA de ácido (3-bromofenil)borónico (73,6 mg, 0,2 mmol, 1 equiv.) y **SI-4** (50,2 mg, 0,24 mmol, 1,2 equiv.) con un rendimiento del 89% (68,5 mg). La reacción se purificó transfiriéndola a un vial de 40 mL usando acetato de etilo (20 mL) y lavando con $NaOH_{ac}$ 1 M (2 x 10 mL) y solución sat. NH_4Cl_{ac} (10 mL). La mezcla de reacción se secó con Na_2SO_4, se filtró y se concentró *al vacío*. Las impurezas adicionales se purgaron *mediante* trituración con Et_2O (5-10 mL).

^{1}H NMR (500 MHz, Cloroformo-*d*) δ 1,57 (s, 6H), 1,81 (s, 6H), 2,25 (s, 3H), 2,39 (s, 3H), 2,54 (s, 3H), 7,20 – 7,27 (m, 1H), 7,39 – 7,47 (m, 2H), 7,55 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H).

^{13}C NMR (126 MHz, Cloroformo-*d*) δ 11,1, 11,8, 37,5, 116,8, 128,4, 130,1, 133,3, 134,7, 158,7, 165,3, 174,6.

^{11}B NMR (161 MHz, Cloroformo-*d*) δ 9,3.

HRMS ESI ($M+H^+$) $C_{20}H_{26}BN_2O_5$ calculado 385,1935 Encontrado 385,1935.



Éster TIDA de ácido (3-(1-(terc-butoxicarbonil)-1H-indol-2-il)fenil)borónico (13)

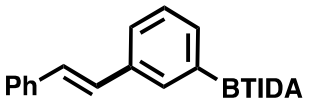
Preparado de acuerdo con **GP3** a 50 °C, éster TIDA de ácido (3-bromofenil)borónico (73,6 mg, 0,2 mmol, 1 equiv.) y **SI-11** (92 mg, 0,28 mmol, 1,4 equiv.) con un rendimiento del 77% (77,7 mg). La reacción se purificó transfiriéndola a un vial de 40 mL usando acetato de etilo (20 mL) y lavando con $NaOH_{ac}$ 1 M (2 x 10 mL) y solución sat. NH_4Cl_{ac} (10 mL). La mezcla de reacción se secó con Na_2SO_4, se filtró y se concentró *al vacío*. Las impurezas adicionales se purgaron *mediante* trituración con Et_2O (5-10 mL).

^{1}H NMR (500 MHz, Cloroformo-*d*) δ 1,34 (s, 9H), 1,56 (s, 6H), 1,80 (s, 6H), 2,53 (s, 3H), 6,54 (s, 1H), 7,24 (m, 1H), 7,33 (m, 1H), 7,39 (t, *J* = 7,4 Hz, 1H), 7,44 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,55 (dd, *J* = 10,6, 7,7 Hz, 2H), 7,61 (d, *J* = 1,7 Hz, 1H), 8,21 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H).

^{13}C NMR (126 MHz, Cloroformo-*d*) δ 27,6, 37,4, 83,6, 110,1, 115,4, 120,4, 122,9, 124,3, 127,3, 129,2, 129,5, 133,1, 134,3, 134,4, 137,4, 140,7, 150,2, 174,6.

^{11}B NMR (161 MHz, Cloroformo-*d*) δ 9,4.

HRMS ESI (M+H$^+$) $C_{28}H_{34}BN_2O_6$ calculado 505,2510 Encontrado 505,2505.



Éster TIDA del ácido (*E*)-(3-estirilfenil)borónico (14)

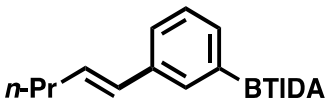
Preparado de acuerdo con **GP3** a temperatura ambiente, éster TIDA de ácido (3-bromofenil)borónico (73,6 mg, 0,2 mmol, 1 equiv.) y éster neopentílico de ácido (*E*)-estirilborónico (51,9 mg, 0,24 mmol, 1,2 equiv.) con un rendimiento del 95% (99,1 mg). La reacción se purificó transfiriéndola a un vial de 40 mL usando acetato de etilo (20 mL) y lavando con $NaOH_{ac}$ 1 M (2 x 10 mL) y solución sat. NH_4Cl_{ac} (10 mL). La mezcla de reacción se secó con Na_2SO_4, se filtró y se concentró *al vacío*. Las impurezas adicionales se purgaron *mediante* trituración con Et_2O (5-10 mL).

^{1}H NMR (500 MHz, Acetona-d_6) δ 1,58 (s, 6H), 1,80 (s, 6H), 2,75 (s, 3H), 7,21 – 7,31 (m, 3H), 7,36 (t, *J* = 7,6 Hz, 3H), 7,51 (m, 1H), 7,57 – 7,67 (m, 3H), 7,80 (s, 1H).

^{13}C NMR (126 MHz, Acetona-d_6) δ 38,2, 127,5, 127,7, 128,5, 128,9, 129,4, 129,7, 130,1, 133,7, 134,4, 137,6, 138,7, 175,7.

^{11}B NMR (161 MHz, Acetona-d_6) δ 9,1.

HRMS ESI (M+H$^+$) $C_{23}H_{27}BNO_4$ calculado 392,2033 Encontrado 392,2034.



Éster TIDA del ácido (*E*)-(3-(pent-1-en-1-il)fenil)borónico (15)

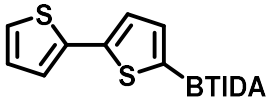
Preparado de acuerdo con **GP3** a temperatura ambiente, éster TIDA de ácido (3-bromofenil)borónico (73,6 mg, 0,2 mmol, 1 equiv.) y éster neopentílico de ácido (*E*)-pent-1-en-1-ilborónico (43,7 mg, 0,24 mmol, 1,2 equiv.) con un rendimiento del 84% (60,0 mg). La reacción se purificó transfiriéndola a un vial de 40 mL usando acetato de etilo (20 mL) y lavando con $NaOH_{ac}$ 1 M (2 x 10 mL) y solución sat. NH_4Cl_{ac} (10 mL). La mezcla de reacción se secó con Na_2SO_4, se filtró y se concentró *al vacío*. Las impurezas adicionales se purgaron *mediante* trituración con Et_2O (5-10 mL).

^{1}H NMR (500 MHz, Cloroformo-*d*) δ 0,95 (t, *J* = 7,4 Hz, 3H), 1,44 – 1,59 (m, 8H), 1,80 (s, 6H), 2,14 – 2,25 (m, 2H), 2,49 (s, 3H), 6,22 (dt, *J* = 15,8, 6,9 Hz, 1H), 6,38 (d, *J* = 15,8 Hz, 1H), 7,28 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,35 – 7,41 (m, 2H), 7,49 (s, 1H).

^{13}C NMR (126 MHz, Cloroformo-*d*) δ 13,9, 22,6, 35,3, 37,6, 126,7, 128,1, 130,1, 131,2, 131,9, 132,6, 137,4, 174,9.

^{11}B NMR (161 MHz, Cloroformo-*d*) δ 9,5.

HRMS ESI (M+H$^+$) $C_{20}H_{28}BNO_4$ calculado 358,2182 Encontrado 358,2184.



Éster TIDA del ácido [2,2'-bitiofen]-5-ilborónico (16)

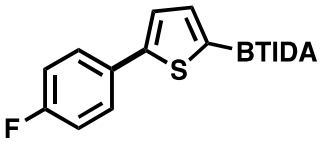
Preparado de acuerdo con **GP3** a ta, **SI-15** (74,8 mg, 0,2 mmol, 1 equiv.) y éster neopentílico de ácido (2-tiofeno borónico (47,1 mg, 0,24 mmol, 1,2 equiv.) con un rendimiento del 83% (62,6 mg). La reacción se purificó transfiriéndola a un vial de 40 mL usando acetato de etilo (20 mL) y lavando con $NaOH_{ac}$ 1 M (2 x 10 mL) y solución sat. NH_4Cl_{ac} (10 mL). La mezcla de reacción se secó con Na_2SO_4, se filtró y se concentró *al vacío*. Las impurezas adicionales se purgaron *mediante* trituración con Et_2O (5-10 mL).

^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 1,6 (s, 6H), 1,8 (s, 6H), 2,6 (s, 3H), 7,0 (dd, *J* = 5,1, 3,6 Hz, 1H), 7,2 (d, *J* = 3,5 Hz, 2H), 7,2 – 7,2 (m, 2H).

^{13}C NMR (126 MHz, $CDCl_3$) δ 37,6, 123,8, 123,9, 124,4, 124,6, 124,6, 127,8, 127,9, 135,5, 137,3, 142,1, 174,2.

^{11}B NMR (161 MHz, $CDCl_3$) δ 8,6.

HRMS ESI (M+H$^+$) $C_{17}H_{20}BNO_4S_2$ calculado 377,0927 Encontrado 377,0931



Éster TIDA del ácido (5-(4-fluorofenil)tiofen-2-il)borónico (17)

Preparado de acuerdo con **GP3** a ta, **SI-15** (74,8 mg, 0,2 mmol, 1 equiv.) y éster neopentílico de ácido (4-fluorofenil)borónico (49,9 mg, 0,24 mmol, 1,2 equiv.) con un rendimiento del 83% (62,3 mg). La reacción se purificó transfiriéndola a un vial de 40 mL usando acetato de etilo (20 mL) y lavando con $NaOH_{ac}$ 1 M (2 x 10 mL) y solución sat. NH_4Cl_{ac} (10 mL). La mezcla de reacción se secó con Na_2SO_4, se filtró y se concentró *al vacío*. Las impurezas adicionales se purgaron *mediante* trituración con Et_2O (5-10 mL).

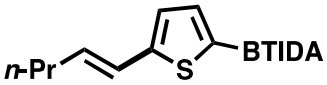
^{1}H NMR (500 MHz, Cloroformo-*d*) δ 1,65 (s, 6H), 1,80 (s, 6H), 2,64 (s, 3H), 7,06 (t, *J* = 8,7 Hz, 2H), 7,24 (d, *J* = 3,5 Hz, 1H), 7,29 (d, *J* = 3,6 Hz, 1H), 7,56 (ddt, *J* = 8,3, 5,1, 2,5 Hz, 2H).

^{13}C NMR (126 MHz, Cloroformo-*d*) δ 37,7, 115,9, 116,1, 124,2, 127,6, 127,7, 130,7, 136,0, 148,2, 174,3.

^{11}B NMR (161 MHz, Cloroformo-*d*) δ 8,5.

^{19}F NMR (471 MHz, Cloroformo-*d*) δ -118,5 (m).

HRMS ESI ($M+H^+$) $C_{19}H_{22}NO_4FSB$ calculado 390,1347 Encontrado 390,1335.



Éster TIDA del ácido (*E*)-(5-(pent-1-en-1-il)tiofenil-2-il)borónico (18)

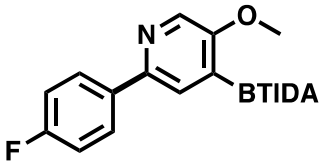
Preparado de acuerdo con **GP3** a ta, **SI-15** (74,8 mg, 0,2 mmol, 1 equiv.) y éster neopentílico de ácido (*E*)-pent-1-en-1-ilborónico (43,7 mg, 0,24 mmol, 1,2 equiv.) con un rendimiento del 69% (50,1 mg). La reacción se purificó transfiriéndola a un vial de 40 mL usando acetato de etilo (20 mL) y lavando con $NaOH_{ac}$ 1 M (2 x 10 mL) y solución sat. NH_4Cl_{ac} (10 mL). La mezcla de reacción se secó con Na_2SO_4, se filtró y se concentró *al vacío*. Las impurezas adicionales se purgaron *mediante* trituración con Et_2O (5-10 mL).

^{1}H NMR (500 MHz, Cloroformo-*d*) δ 0,94 (t, *J* = 7,4 Hz, 3H), 1,47 (h, *J* = 7,5 Hz, 2H), 1,62 (s, 6H), 1,78 (s, 6H), 2,15 (qd, *J* = 7,2, 1,4 Hz, 2H), 2,60 (s, 3H), 6,09 (dt, *J* = 15,5, 7,0 Hz, 1H), 6,50 (m, 1H), 6,86 (d, *J* = 3,4 Hz, 1H), 7,15 (d, *J* = 3,5 Hz, 1H).

^{13}C NMR (126 MHz, Cloroformo-*d*) δ 13,8, 22,6, 35,1, 37,7, 123,2, 125,3, 132,0, 135,2, 148,1, 174,4.

^{11}B NMR (161 MHz, Cloroformo-*d*) δ 8,6.

HRMS ESI (M+H$^+$) $C_{18}H_{26}BNO_4S$ calculado 364,1754 Encontrado 364,1770.



Éster TIDA del ácido (2-(4-fluorofenil)-5-metoxipiridin-4-il)borónico (19)

Preparado de acuerdo con **GP3** a 60 °C, **SI-16** (79,8 mg, 0,2 mmol, 1 equiv.) y éster neopentílico de ácido (4-fluorofenil)borónico (49,9 mg, 0,24 mmol, 1,2 equiv.) con un rendimiento del 92% (71,9 mg). La reacción se purificó transfiriéndola a un vial de 40 mL usando acetato de etilo (20 mL) y lavando con $NaOH_{ac}$ 1 M (2 x 10 mL) y solución sat. NH_4Cl_{ac} (10 mL). La mezcla de reacción se secó con Na_2SO_4, se filtró y se concentró *al vacío*. Las impurezas adicionales se purgaron *mediante* trituración con Et_2O (5-10 mL).

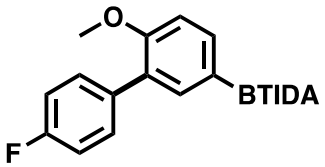
^{1}H NMR (500 MHz, Acetona-d_6) δ 1,59 (s, 6H), 1,79 (s, 6H), 2,84 (s, 3H), 3,95 (s, 3H), 7,21 (t, *J* = 8,8 Hz, 2H), 7,89 (s, 1H), 8,06 (dd, *J* = 8,7, 5,6 Hz, 2H), 8,40 (s, 1H).

^{13}C NMR (126 MHz, Acetona-d_6) δ 38,0, 57,1, 116,3 (d, *J* = 21,6 Hz), 126,3, 129,2 (d, *J* = 8,2 Hz), 135,5, 137,0 (d, *J* = 3,2 Hz), 149,5, 159,6, 164,0 (d, *J* = 245,3 Hz), 175,3.

^{11}B NMR (161 MHz, Acetona-d_6) δ 8,7.

^{19}F NMR (471 MHz, Acetona-d_6) δ -116,51 (ddd, *J* = 14,7, 9,3, 5,3 Hz).

HRMS ESI (M+H$^+$) $C_{21}H_{25}N_2O_5FB$ calculado 415,1841 Encontrado 415,1848.



Éster TIDA del ácido (4'-fluoro-6-metoxi-[1,1'-bifenil]-3-il)borónico (20)

Preparado según **GP3** a 60 °C. **SI-18** (79,6 mg, 0,2 mmol, 1 equiv.) y éster neopentílico de ácido (4-fluorofenil)borónico (49,9 mg, 0,12 mmol, 1,2 equiv.) con un rendimiento del 74% (64,0 mg). La reacción se purificó transfiriéndola a un vial de 40 mL usando acetato de etilo (20 mL) y lavando con $NaOH_{ac}$ 1 M (2 x 10 mL) y solución sat. NH_4Cl_{ac} (10 mL). La mezcla de reacción se secó con Na_2SO_4, se filtró y se concentró *al vacío*. Las impurezas adicionales se purgaron *mediante* trituración con Et_2O (5-10 mL).

^{1}H NMR (500 MHz, Cloroformo-*d*) δ 1,57 (s, 6H), 1,80 (s, 6H), 2,51 (s, 3H), 3,82 (s, 3H), 6,96

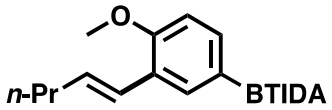
(d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 7,08 (t, *J* = 8,6 Hz, 2H), 7,40 – 7,48 (m, 3H), 7,52 (dd, *J* = 8,3, 1,9 Hz, 1H).

^{13}C NMR (126 MHz, Cloroformo-*d*) δ 37,5, 55,6, 110,8, 115,0 (d, *J* = 21,2 Hz), 129,2, 131,3 (d, *J* = 7,9 Hz), 134,5 (d, *J* = 3,4 Hz), 135,0, 136,5, 157,5, 162,1 (d, *J* = 246,0 Hz), 174,9.

^{11}B NMR (161 MHz, Cloroformo-*d*) δ 9,3.

^{19}F NMR (471 MHz, Cloroformo-*d*) δ -115,8 (ddd, *J* = 14,0, 8,8, 5,3 Hz).

HRMS ESI (M+H$^+$) $C_{22}H_{25}BFNO_5$ calculado 414,1888 Encontrado 414,1885.



Éster TIDA del ácido (*E*)-(4-metoxi-3-(pent-1-en-1-il)fenil)borónico (21)

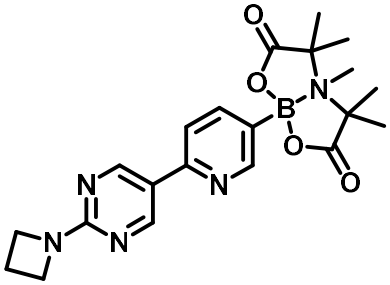
Preparado según **GP3** a 60 °C. **SI-18** (79,6 mg, 0,2 mmol, 1 equiv.) y éster neopentílico de ácido (*E*)-pent-1-en-1-ilborónico (43,7 mg, 0,24 mmol, 1,2 equiv.) con un rendimiento del 86% (66,7 mg). La reacción se purificó transfiriéndola a un vial de 40 mL usando acetato de etilo (20 mL) y lavando con $NaOH_{ac}$ 1 M (2 x 10 mL) y solución sat. NH_4Cl_{ac} (10 mL). La mezcla de reacción se secó con Na_2SO_4, se filtró y se concentró *al vacío*. Las impurezas adicionales se purgaron *mediante* trituración con Et_2O (5-10 mL).

^{1}H NMR (500 MHz, Cloroformo-*d*) δ 0,88 (t, *J* = 7,3 Hz, 3H), 1,37 – 1,63 (m, 8H), 1,72 (s, 6H), 2,12 (q, *J* = 7,2 Hz, 3H), 2,41 (s, 3H), 3,77 (s, 3H), 6,14 (dt, *J* = 15,8, 6,9 Hz, 1H), 6,59 (d, *J* = 15,9 Hz, 1H), 6,76 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 7,30 (dd, *J* = 8,2, 1,8 Hz, 1H), 7,47 (d, *J* = 1,8 Hz, 1H).

^{13}C NMR (126 MHz, Cloroformo-*d*) δ 14,0, 22,8, 35,8, 37,5, 55,5, 110,3, 124,6, 126,5, 132,2, 132,4, 134,0, 157,5, 175,0.

^{11}B NMR (161 MHz, Cloroformo-*d*) δ 9,4.

HRMS ESI (M+H$^+$) $C_{21}H_{31}BNO_5$ calculado 388,2295 Encontrado 388,2296.



Éster TIDA del ácido (6-(2-(azetidin-1-il)pirimidin-5-il)piridin-3-il)borónico (22)

Preparado de acuerdo con **GP3** a 60 °C. Éster TIDA de ácido (6-bromofenil-3-il)borónico (73,8 mg, 0,2 mmol, 1 equiv.) y éster neopentílico de ácido (2-(azetidin-1-il)pirimidin-5-

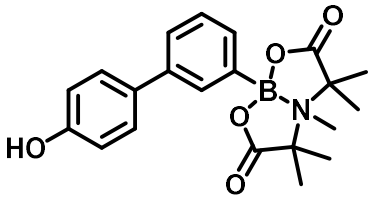
il)borónico (74,1 mg, 0,24 mmol, 1,2 equiv.) con un rendimiento del 57% (48,5 mg). La reacción se purificó diluyendo con hexano (30 mL) y filtrando la mezcla a través de un tapón de sílice. Luego se eluyó el tapón con abundantes cantidades de 98,5:1,5 Et_2O:MeOH y EtOAc para eliminar todas las impurezas. Luego se eluyó la acetona a través del tapón de sílice y se concentró al vacío. Las impurezas adicionales se trituraron con Et_2O.

^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 1,56 (s, 6H), 1,82 (s, 7H), 2,44 (p, *J* = 7,6 Hz, 2H), 2,54 (s, 3H), 4,02 – 4,48 (m, 4H), 7,58 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,95 (dd, *J* = 8,2, 2,0 Hz, 1H), 8,78 (dd, *J* = 2,0, 0,9 Hz, 1H), 8,97 (s, 2H).

^{13}C NMR (126 MHz, $CDCl_3$) δ 16,4, 37,3, 50,5, 174,0.

^{11}B NMR (161 MHz, $CDCl_3$) δ 8,8.

HRMS ESI ($M+H^+$) $C_{21}H_{27}BN_5O_4$ calculado 424,2156 Encontrado 424,2165.



Éster TIDA del ácido (4'-hidroxi-[1,1'-bifenil]-3-il)borónico (23)

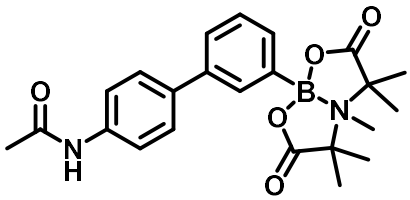
Preparado de acuerdo con **GP3** a temperatura ambiente, éster TIDA de ácido (3-bromofenil)borónico (73,8 mg, 0,2 mmol, 1 equiv.) y éster neopentílico de ácido (4-hidroxifenil)borónico (49,5 mg, 0,24 mmol, 1,2 equiv.) con un rendimiento del 73% (55,7 mg). La reacción se purificó diluyendo con hexano (30 mL) y filtrando la mezcla a través de un tapón de sílice. Luego se eluyó el tapón con abundantes cantidades de 98,5:1,5 Et_2O:MeOH para eliminar todas las impurezas. Luego se eluyó la acetona a través del tapón de sílice y se concentró al vacío. Las impurezas adicionales se trituraron con Et_2O.

^{1}H NMR (500 MHz, Acetona) δ 1,59 (s, 6H), 1,80 (s, 6H), 2,77 (s, 3H), 6,91 (d, *J* = 8,6 Hz, 2H), 7,39 (t, *J* = 7,5 Hz, 1H), 7,45 – 7,52 (m, 3H), 7,56 (dt, *J* = 7,6, 1,6 Hz, 1H), 7,78 (d, *J* = 1,8 Hz, 1H), 8,40 (s, 1H).

^{13}C NMR (126 MHz, Acetona) δ 38,0, 116,5, 127,7, 128,8, 129,0, 132,8, 133,0, 133,6, 140,9, 157,9, 175,6.

^{11}B NMR (161 MHz, Acetona) δ 9,3.

HRMS ESI ($M+H^+$) $C_{21}H_{25}BNO_5$ calculado 382,1826 Encontrado 382,1820.



Éster TIDA del ácido (4'-acetamido-[1,1'-bifenil]-3-il)borónico (24)

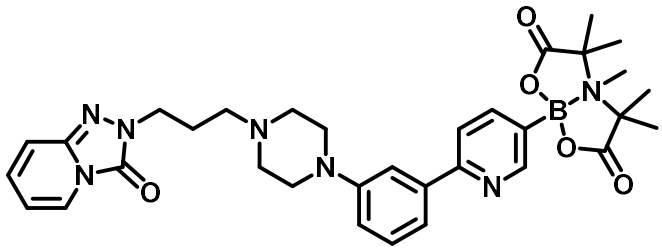
Preparado de acuerdo con **GP3** a 50 °C, éster TIDA de ácido (3-bromofenil)borónico (73,8 mg, 0,2 mmol, 1 equiv.) y éster neopentílico de ácido (4-acetamidofenil)borónico (59,3 mg, 0,24 mmol, 1,2 equiv.) con un rendimiento del 77% (58,6 mg). La reacción se purificó diluyendo con hexano (30 mL) y filtrando la mezcla a través de un tapón de sílice. Luego se eluyó el tapón con abundantes cantidades de 98,5:1,5 Et_2O:MeOH para eliminar todas las impurezas. Luego se eluyó la acetona a través del tapón de sílice y se concentró al vacío. Las impurezas adicionales se trituraron con Et_2O.

^{1}H NMR (500 MHz, Acetona) δ 1,48 (s, 6H), 1,69 (s, 6H), 2,65 – 2,68 (m, 6H), 7,31 (t, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,43 (dt, *J* = 7,5, 1,3 Hz, 1H), 7,46 – 7,49 (m, 2H), 7,50 (dt, *J* = 8,0, 1,5 Hz, 1H), 7,60 – 7,65 (m, 2H), 7,72 (t, *J* = 1,7 Hz, 1H), 9,10 (s, 1H).

^{13}C NMR (126 MHz, Acetona) δ 24,3, 26,2, 38,0, 55,0, 68,1, 120,2, 127,9, 128,0, 128,9, 133,0, 133,5, 136,9, 139,9, 140,6, 168,8, 175,6.

^{11}B NMR (161 MHz, Acetona) δ 9,2.

HRMS ESI ($M+H^+$) $C_{23}H_{28}BN_2O_5$ calculado 423,2091 Encontrado 423,2091.



Éster de TIDA del ácido (6-(3-(4-(3-(3-oxo-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-2(3H)-il)propil)piperazin-1-il)fenil)piridin-3-il)borónico (25)

Preparado según **GP3** a 60 °C y agitado durante 10 minutos. Éster TIDA del ácido (6-bromopiridin-3-il)borónico (36,9 mg, 0,1 mmol, 1 equiv.) y **(SI-15)** (69,5 mg, 0,15 mmol, 1,5 equiv.) con un rendimiento del 83 % (52,2 mg). La reacción se purificó diluyendo con hexano (30 mL) y filtrando la mezcla a través de un tapón de sílice. Luego se eluyó el tapón con abundantes cantidades de 98,5:1,5 Et_2O:MeOH y EtOAc para eliminar todas las impurezas.

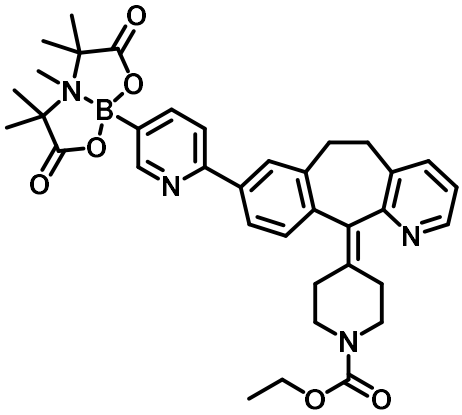
Luego se eluyó la acetona a través del tapón de sílice y se concentró al vacío. Las impurezas adicionales se trituraron con Et_2O.

^{1}H NMR (500 MHz, Acetona) δ 1,60 (t, *J* = 6,4 Hz, 6H), 1,81 (s, 6H), 2,01 (p, *J* = 6,8, 5,7 Hz, 2H), 2,47 (t, *J* = 6,6 Hz, 2H), 2,56 – 2,61 (m, 4H), 2,80 (s, 3H), 3,19 (dd, *J* = 6,2, 3,8 Hz, 4H), 4,04 (t, *J* = 6,8 Hz, 2H), 6,57 (ddd, *J* = 7,2, 6,0, 1,3 Hz, 1H), 7,00 (dd, *J* = 8,2, 2,5 Hz, 1H), 7,10 – 7,20 (m, 2H), 7,32 (t, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,52 – 7,59 (m, 1H), 7,72 – 7,77 (m, 2H), 7,88 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 7,97 (dd, *J* = 8,0, 2,1 Hz, 1H), 8,79 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H).

^{13}C NMR (126 MHz, Acetona) δ 25,2, 26,7, 37,8, 44,8, 49,8, 54,0, 56,3, 109,6, 111,1, 114,9, 116,1, 117,4, 118,5, 119,6, 120,0, 120,9, 124,6, 126,5, 130,0, 130,7, 140,8, 142,1, 143,2, 149,3, 152,9, 155,5, 158,2, 175,3.

^{11}B NMR (161 MHz, Acetona) δ 9,1.

HRMS ESI (M+H$^+$) $C_{33}H_{41}BN_7O_5$ calculado 626,3262 Encontrado 626,3271.



Éster TIDA del ácido (6-(11-(1-(etoxicarbonil)piperidin-4-ilideno)-6,11-dihidro-5H-benzo[5,6]ciclohepta[1,2-b]piridin-8-il)piridin-3-il)borónico (26)

Preparado según **GP3** a 60 °C y agitado durante 10 minutos. Éster TIDA del ácido (6-bromopiridin-3-il)borónico (36,9 mg, 0,1 mmol, 1 equiv.) y éster pinacol del ácido (11-(1-(etoxicarbonil)piperidin-4-ilideno)-6,11-dihidro-5H- benzo [5,6]ciclohepta[1,2-b]piridin-8-il)borónico[5] (69,5 mg, 0,15 mmol, 1,5 equiv.) con un rendimiento del 71 % (45,0 mg). La reacción se purificó diluyendo con hexano (30 mL) y filtrando la mezcla a través de un tapón de sílice. Luego se eluyó el tapón con abundantes cantidades de 98,5:1,5 Et_2O:MeOH y EtOAc para eliminar todas las impurezas. Luego se eluyó la acetona a través del tapón de sílice y se concentró al vacío. Las impurezas adicionales se trituraron con Et_2O.

^{1}H NMR (500 MHz, Acetona) δ 1,16 – 1,26 (m, 3H), 1,54 – 1,66 (m, 6H), 1,80 (d, *J* = 5,4 Hz,

6H), 2,31 (dddd, *J* = 30,1, 13,8, 6,3, 4,0 Hz, 2H), 2,39 – 2,51 (m, 2H), 2,79 (s, 3H), 2,95 (dddd, *J* = 20,3, 15,8, 8,7, 4,7 Hz, 2H), 3,33 (dd, *J* = 21,6, 9,5 Hz, 2H), 3,40 – 3,58 (m, 2H), 3,64 – 3,74 (m, 2H), 4,09 (q, *J* = 7,1 Hz, 2H), 7,17 (dd, *J* = 7,7, 4,7 Hz, 1H), 7,26 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,57 (ddd, *J* = 8,0, 4,1, 1,3 Hz, 1H), 7,88 (dd, *J* = 8,1, 1,0 Hz, 1H), 7,97 (ddd, *J* = 12,9, 8,0, 2,0 Hz, 2H), 8,03 (d, *J* = 1,9 Hz, 1H), 8,38 (dd, *J* = 4,8, 1,7 Hz, 1H), 8,72 – 8,89 (m, 1H).

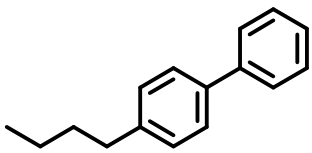
^{13}C NMR (126 MHz, Acetona) δ 14,3, 15,0, 23,3, 32,3, 32,7, 37,7, 37,8, 45,7, 45,8, 61,5, 119,8, 123,0, 125,0, 128,2, 128,4, 130,4, 133,8, 134,7, 136,0, 137,4, 138,1, 139,1, 139,3, 141,3, 143,3, 145,3, 147,3, 155,6, 155,8, 157,4, 158,5, 175,3.

^{11}B NMR (161 MHz, Acetona) δ 8,9.

HRMS ESI (M+H$^+$) $C_{36}H_{42}BN_4O_6$ calculado 637,3197 Encontrado 637,3202.

Ejemplo 4: **Procedimiento general 3 (GP3) Acoplamiento cruzado de boronatos de TIDA de alquilo primario con haluros de arilo y vinilo que no contienen TIDA**

En una caja de guantes llena de argón, un vial de 7 mL secado al horno equipado con una barra agitadora se cargó con boronato de alquilo TIDA (2,00 equiv.) y TMSOK (6,5 equiv.). En un vial separado de 7 mL secado al horno equipado con una barra agitadora se cargó con haluro de arilo o vinilo (1,00 equiv.) y Pd-RuPhos-G4 (10 mol%). Ambos viales se sellaron con un tapón septum PTFE y se sacó de la caja de guantes. Se añadió tolueno anhidro (0,1 M con respecto al haluro) al vial TIDA y TMSOK y el vial se colocó en un bloque de aluminio preequilibrado y se calentó a 70 °C durante 30 minutos. Después de agitar durante 30 minutos, la solución de tolueno TIDA-TMSOK se añadió directamente al vial que contenía el haluro de arilo o vinilo y Pd-RuPhos-G4 y la reacción se agitó a 70 °C durante 20 minutos (haluro de arilo) o 90 minutos (haluro de vinilo). Una vez finalizada la reacción, la reacción se enfrió a temperatura ambiente, se cargó en seco sobre celite y se purificó mediante cromatografía en columna.

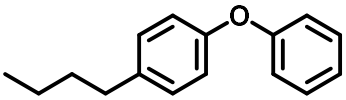


4-butil-1,1'-bifenilo

Preparado utilizando **GP3** con 4-yodo-1-fenilbenceno (28 mg, 0,1 mmol), éster TIDA de ácido *n*-butilborónico (54 mg, 0,2 mmol), TMSOK (78,3 mg, 0,61 mmol) y Pd-RuPhos-G4 (8,5 mg, 0,01 mmol). El producto se purificó mediante cromatografía en columna (hexanos) para

obtener el producto (19,2 mg, rendimiento del 91%). La NMR fue consistente con los valores de la literatura.

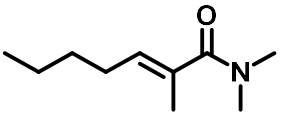
^{1}H NMR (499 MHz, $CDCl_3$) δ 0,95 (td, *J* = 7,3, 1,2 Hz, 3H), 1,39 (h, *J* = 7,5 Hz, 2H), 1,64 (tt, *J* = 8,6, 6,8 Hz, 2H), 2,54 – 2,94 (m, 2H), 7,25 (d, *J* = 6,0 Hz, 2H), 7,32 (td, *J* = 7,3, 1,3 Hz, 1H), 7,43 (td, *J* = 7,7, 1,3 Hz, 2H), 7,47 – 7,55 (m, 2H), 7,55 – 7,61 (m, 2H).



1-butil-4-fenoxibenceno

Preparado utilizando **GP3** con 1-bromo-4-fenoxibenceno (25 mg, 0,1 mmol), éster TIDA de ácido *n*-butilborónico (54 mg, 0,2 mmol), TMSOK (78,3 mg, 0,61 mmol) y Pd-RuPhos-G4 (8,5 mg, 0,01 mmol). El producto se purificó mediante cromatografía en columna (hexanos) para obtener el producto (20,5 mg, rendimiento del 91%). La NMR fue consistente con los valores de la literatura.

^{1}H NMR (499 MHz, $CDCl_3$) δ 0,95 (t, *J* = 7,4 Hz, 3H), 1,38 (dq, *J* = 14,6, 7,4 Hz, 2H), 1,58 – 1,71 (m, 2H), 2,32 – 3,22 (m, 2H), 6,93 – 6,97 (m, 2H), 6,98 – 7,05 (m, 2H), 7,09 (tt, *J* = 7,4, 1,2 Hz, 1H), 7,13 – 7,19 (m, 2H), 7,31 – 7,38 (m, 2H).

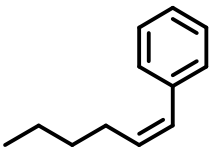


(E)-N,N,2-trimetilhept-2-enamida

Preparado utilizando **GP3** con (E)-3-bromo-N,N,2-trimetilacrilamida (15,7 mg, 0,082 mmol), éster TIDA de ácido *n*-butilborónico (44 mg, 0,16 mmol), TMSOK (64 mg, 0,61 mmol) y Pd-RuPhos-G4 (7,0 mg, 0,0082 mmol). El producto se purificó mediante cromatografía en columna (hexanos -> acetato de etilo) para obtener el producto (7,9 mg, rendimiento del 57%).

^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 0,91 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H), 1,29 – 1,41 (m, 4H), 1,82 (d, *J* = 1,6 Hz, 3H), 2,10 (q, *J* = 7,1 Hz, 2H), 2,98 (s, 6H), 5,53 (tt, *J* = 7,3, 1,6 Hz, 1H).

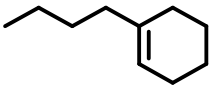
^{13}C NMR (126 MHz, $CDCl_3$) δ 14,1, 14,3, 22,6, 27,4, 29,8, 31,2, 131,5 (d, *J* = 30,7 Hz), 174,1.



(Z)-hex-1-en-1-ilbenceno

Preparado utilizando **GP3** con esterenilbromuro (18,3 mg, 0,1 mmol), éster TIDA de ácido *n*-butilborónico (54 mg, 0,2 mmol), TMSOK (78,3 mg, 0,61 mmol) y Pd-RuPhos-G4 (8,5 mg, 0,01 mmol). El producto se purificó mediante cromatografía en columna (hexanos) para obtener el producto (7,0 mg, rendimiento del 44%, 86:14 Z:E).

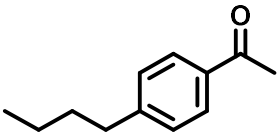
^{1}H NMR (499 MHz, $CDCl_3$) δ 0,90 (t, *J* = 7,3 Hz, 3H), 1,29 – 1,49 (m, 4H), 2,33 (qd, *J* = 7,3, 1,9 Hz, 2H), 5,67 (dt, *J* = 11,6, 7,3 Hz, 1H), 6,34 – 6,47 (m, 1H), 7,19 – 7,24 (m, 1H), 7,27 – 7,30 (m, 2H), 7,33 (dd, *J* = 8,5, 6,6 Hz, 2H).



1-butilciclohex-1-eno

Preparado utilizando **GP3** con bromociclohexeno (16,1 mg, 0,1 mmol), éster TIDA de ácido *n*-butilborónico (54 mg, 0,2 mmol), TMSOK (78,3 mg, 0,61 mmol) y Pd-RuPhos-G4 (8,5 mg, 0,01 mmol). El producto se purificó mediante cromatografía en columna (hexanos) para obtener el producto (10,0 mg, rendimiento del 72%).

^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 0,89 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H), 1,16 – 1,47 (m, 4H), 1,50 – 1,75 (m, 4H), 1,91 (q, *J* = 6,5, 5,1 Hz, 4H), 1,97 (ddt, *J* = 6,1, 4,1, 2,0 Hz, 2H), 5,38 (tt, *J* = 3,7, 1,7 Hz, 1H).



1-(4-butilfenil)etan-1-ona

Preparado utilizando **GP3** con 4-bromoacetofenona (19,9 mg, 0,1 mmol), éster TIDA de ácido *n*-butilborónico (54 mg, 0,2 mmol), TMSOK (78,3 mg, 0,61 mmol) y Pd-RuPhos-G4 (8,5 mg, 0,01 mmol). El producto se purificó mediante cromatografía en columna (hexanos -> 90:10 acetato de etilo:hexano) para obtener el producto (9,5 mg, rendimiento del 54%). La NMR fue consistente con los valores de la literatura.

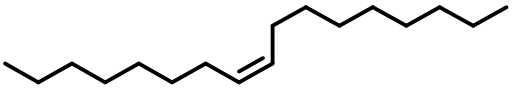
^{1}H NMR (499 MHz, $CDCl_3$) δ 0,93 (t, *J* = 7,4 Hz, 3H), 1,29 – 1,45 (m, 2H), 1,58 – 1,69 (m, 2H), 2,58 (s, 3H), 2,63 – 2,76 (m, 2H), 7,25 – 7,31 (m, 2H), 7,84 – 7,92 (m, 2H).

(E)-pentadec-7-eno

Preparado utilizando **GP3** con (E)-1-bromonon-1-eno (20,5 mg, 0,1 mmol), éster TIDA de ácido *n*-heptilborónico (62 mg, 0,2 mmol), TMSOK (78,3 mg, 0,61 mmol) y Pd-RuPhos-G4 (8,5

mg, 0,01 mmol). El producto se purificó mediante cromatografía en columna (hexanos) para obtener el producto (14,4 mg, rendimiento del 64%).

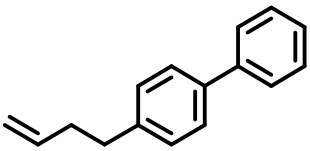
^{1}H NMR (499 MHz, $CDCl_3$) δ 0,88 (t, *J* = 6,8 Hz, 6H), 1,13 – 1,46 (m, 18H), 1,76 – 2,24 (m, 4H), 5,39 (td, *J* = 3,7, 1,8 Hz, 2H).



(Z)-heptadec-8-eno

Preparado utilizando **GP3** con (z)-1-bromodec-1-eno (22 mg, 0,1 mmol), éster TIDA de ácido *n*-heptilborónico (62 mg, 0,2 mmol), TMSOK (78,3 mg, 0,61 mmol) y Pd-RuPhos-G4 (8,5 mg, 0,01 mmol). El producto se purificó mediante cromatografía en columna (hexanos) para obtener el producto (22,4 mg, rendimiento del >95%).

^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 0,88 (t, *J* = 6,7 Hz, 6H), 1,30 (dq, *J* = 22,2, 6,8 Hz, 22H), 2,01 (q, *J* = 6,5 Hz, 4H), 5,35 (t, *J* = 4,9 Hz, 2H).



4-(but-3-en-1-il)-1,1'-bifenilo

Preparado utilizando **GP3** con bifenilbromuro (22 mg, 0,1 mmol), éster TIDA de ácido but-3-en-1-ilborónico (53 mg, 0,2 mmol), TMSOK (78,3 mg, 0,61 mmol) y Pd-RuPhos-G4 (8,5 mg, 0,01 mmol). El producto se purificó mediante cromatografía en columna (hexanos) para obtener el producto (15,6 mg, rendimiento del 75%).

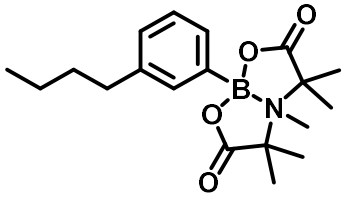
^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 2,42 (tdt, *J* = 7,9, 6,6, 1,4 Hz, 2H), 2,76 (dd, *J* = 9,0, 6,7 Hz, 2H), 4,87 – 5,52 (m, 2H), 5,90 (ddt, *J* = 16,9, 10,2, 6,5 Hz, 1H), 7,27 (d, *J* = 7,0 Hz, 2H), 7,30 – 7,35 (m, 1H), 7,43 (t, *J* = 7,7 Hz, 2H), 7,52 (d, *J* = 8,1 Hz, 2H), 7,55 – 7,62 (m, 2H).

^{13}C NMR (126 MHz, $CDCl_3$) δ 35,1, 35,6, 115,2, 127,1, 127,2, 128,9, 129,0, 138,2, 138,9, 141,1, 141,2.

Ejemplo 5**: Procedimiento general 4 (GP4) Acoplamiento cruzado de boronatos de TIDA de alquilo primario con haluros de arilo que contienen TIDA**

En una caja de guantes llena de argón, un vial de 7 mL secado al horno equipado con una barra agitadora se cargó con boronato de alquilo TIDA (2,00 equiv.) y TMSOK (6,5 equiv.). En un vial separado de 7 mL secado al horno equipado con una barra agitadora se cargó con

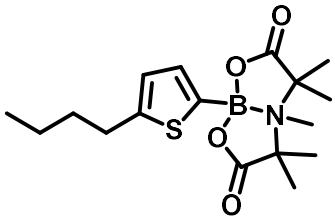
haluro de arilo o vinilo (1,00 equiv.) y Pd-RuPhos-G4 (10 mol%). Ambos viales se sellaron con un tapón septum PTFE y se sacó de la caja de guantes. Se añadió $B(OTMS)_3$ (6 equiv.) al vial que contenía TIDA y catalizador y THF anhidro (0,1 M con respecto al haluro) al vial TIDA y TMSOK. El vial TIDA-TMSOK se colocó en un bloque de aluminio preequilibrado y se calentó a 70 °C durante 30 minutos. Después de agitar durante 30 minutos, la solución de THF TIDA-TMSOK se añadió directamente al vial que contenía haluro de arilo, $B(OTMS)_3$ y Pd-RuPhos-G4 y la reacción se agitó a 70 °C durante 24 horas. Una vez finalizada la reacción, la reacción se enfrió a temperatura ambiente, se cargó en seco sobre celite y se purificó mediante cromatografía en columna.



Éster TIDA del ácido (3-butilfenil)borónico

Preparado utilizando **GP4** con éster TIDA de ácido 3-bromofenilborónico (36,8 mg, 0,1 mmol), éster TIDA de ácido *n*-butilborónico (54 mg, 0,2 mmol), TMSOK (78,3 mg, 0,61 mmol), $B(OTMS)_3$ (0,1 mL, 0,3 mmol) y Pd-RuPhos-G4 (8,5 mg, 0,01 mmol). El producto se purificó mediante cromatografía en columna (hexanos -> acetato de etilo) para obtener el producto (26,6 mg, rendimiento del 77%).

^{1}H NMR (499 MHz, $CDCl_3$) δ 0,91 (t, *J* = 7,3 Hz, 3H), 1,33 (q, *J* = 7,4 Hz, 2H), 1,55 (d, *J* = 9,7 Hz, 8H), 1,80 (s, 6H), 2,48 (s, 3H), 2,55 – 2,62 (m, 2H), 7,17 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,25 (d, *J* = 11,2 Hz, 1H), 7,36 (s, 2H).



Éster TIDA del ácido (5-butiltiofen-2-il)borónico

Preparado utilizando **GP4** con éster TIDA de ácido 5-bromotiofen-2-borónico (37,4 mg, 0,1 mmol), éster TIDA de ácido *n*-butilborónico (54 mg, 0,2 mmol), TMSOK (78,3 mg, 0,61 mmol), $B(OTMS)_3$ (0,1 mL, 0,3 mmol) y Pd-RuPhos-G4 (8,5 mg, 0,01 mmol). El producto se purificó mediante cromatografía en columna (hexanos -> acetato de etilo) para obtener el

producto (28,8 mg, rendimiento del 82%).

^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 0,92 (t, *J* = 7,4 Hz, 3H), 1,33 – 1,42 (m, 2H), 1,60 – 1,71 (m, 8H), 1,77 (s, 6H), 2,59 (d, *J* = 2,2 Hz, 3H), 2,75 – 2,88 (m, 2H), 6,77 (dd, *J* = 3,3, 1,0 Hz, 1H), 7,13 (d, *J* = 3,4 Hz, 1H).

^{13}C NMR (126 MHz, $CDCl_3$) δ 14,0, 22,4, 29,9, 33,9, 37,7, 125,3, 134,9, 151,3, 174,5.

^{11}B NMR (161 MHz, $CDCl_3$) δ 8,7.

Ejemplo 6: **Procedimientos automatizados ilustrativos**

Procedimiento de acoplamiento automatizado

En un vial I-Chem de 40 mL se cargó TIDA bifuncional, éster borónico, TMSOK y Pd-P(tBu)$_3$-G3. El vial se colocó en el bloque calefactor de aluminio del módulo de acoplamiento ajustado a 45 °C. Se realizó un procedimiento automatizado de línea Schlenk[3] seguido de la adición de 4 mL de THF a través de la bomba principal. La reacción se calentó y se agitó durante el tiempo de reacción indicado.

Procedimiento de purificación automatizado

A la mezcla de reacción cruda se le agregaron heptanos (30 mL) a través de la bomba auxiliar para precipitar el boronato TIDA. Para minimizar la sobrepresurización, se aplicó un vacío suave durante el paso de adición de solvente mediante el evaporador rotatorio. Luego, el heptano se purgó a través del filtro y el cartucho de purificación mediante una bomba de vacío de diafragma (5 minutos). Luego se agregó una solución de MTBE:MeOH 98,5:1,5 (30 mL) al vial de reacción y se purgó a través del filtro y el cartucho de purificación (5 minutos). Luego se eluyó la acetona de manera inversa (3x15 mL) y se concentró mediante evaporación rotatoria automatizada (5 minutos), seguido de un tapón de aire (15 mL) para asegurar la elución completa de la acetona y una evaporación rotatoria automatizada (10 minutos). Finalmente, para asegurar la eliminación completa de acetona, se agregaron 5 mL de DCM a través de la bomba principal y se concentró mediante evaporación rotatoria automatizada (5 minutos). Luego al vial de reacción se agregó DCM (3x5 mL). Luego, la solución DCM de boronato TIDA purificado se filtró a través de celite para eliminar cualquier impureza salina restante en un vial de aislamiento tarado (para análisis estructural) o en un cartucho de desprotección (para una síntesis iterativa automatizada adicional).

Procedimiento de desprotección automatizada 1

Al cartucho de reacción que contiene 1 equiv. Se añaden 5 mL de DCM al boronato TIDA.

La solución de boronato DCM TIDA se transfiere al cartucho de desprotección que contiene 5 equiv. TMSOK y 5 equiv. Pinacol. Esta secuencia se repite 2 veces más y la reacción se agita durante 1 hora. Una vez finalizada la reacción, la solución se transfiere al cartucho de secado. El cartucho de desprotección se enjuaga con 5 mL adicionales de DCM y se transfiere al cartucho de secado. Luego se enjuaga el segundo cartucho de filtro con 5 mL de DCM seguido de un tapón de aire para garantizar una transferencia completa. Luego, la reacción se agita en el cartucho de secado durante 30 minutos y se transfiere nuevamente al módulo de acoplamiento a un cartucho de reacción conectado al evaporador rotatorio automatizado. El cartucho de secado se enjuaga con 5 mL de DCM y se transfiere al cartucho de reacción. Luego, el cartucho se concentra durante 5 minutos a 45 °C para obtener el éster borónico.

Procedimiento de desprotección automatizada 2

Después del **Procedimiento de purificación automatizado**, el DCM se concentra mediante evaporación rotatoria automatizada. Al boronato TIDA se le añaden 5 mL de tolueno seguido de la adición manual de 5 equiv. TMSOK y 5 equiv. Pinacol. La reacción se agita durante 1 hora y 30 minutos. Una vez finalizada la reacción, la solución se transfiere al cartucho de secado. El cartucho de desprotección se enjuaga con 5 mL adicionales de tolueno y se transfiere al cartucho de secado. Luego se enjuaga el segundo cartucho de filtro con 5 mL de tolueno seguido de un tapón de aire para garantizar una transferencia completa. Luego, la reacción se agita en el cartucho de secado durante 30 minutos y se transfiere nuevamente al módulo de acoplamiento a un cartucho de reacción conectado al evaporador rotatorio automatizado. El cartucho de secado se enjuaga con 5 mL de tolueno y se transfiere al cartucho de reacción. Luego, el cartucho se concentra durante 20 minutos a 60 °C para obtener el éster borónico.

Procedimiento de acoplamiento de desprotección automatizada

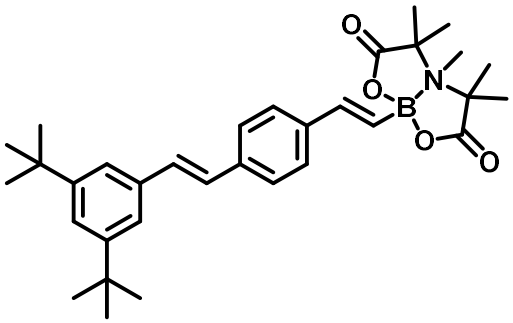
Después del **procedimiento de desprotección automatizado**, se agrega THF seco y desgasificado para disolver el éster borónico concentrado. Luego, la solución de THF de éster borónico se transfiere a un vial que contiene haluro, TMSOK y Pd-P(tBu)$_3$-G3. Luego se agita la reacción al tiempo y temperatura deseados.

Procedimiento de acoplamiento de desprotección automatizada in Situ

Después del **Procedimiento de Purificación Automatizada**, el boronato TIDA, el haluro, Pd XPhos G4 y Na_2CO_3 se disuelven en 4 mL de dioxano:agua desgasificado 5:1. Se

agrega para disolver el éster borónico concentrado. Luego, la solución de THF de éster borónico se transfiere a un vial que contiene haluro, TMSOK y Pd-P(tBu)$_3$-G3. Luego se calienta la reacción a la temperatura deseada y se agita durante el tiempo deseado.

Ejemplo 7: **Síntesis automatizada de dímeros ilustrativos**



Éster TIDA del ácido ((E)-4-((E)-3,5-di-terc-butilestiril)estiril)borónico (29)

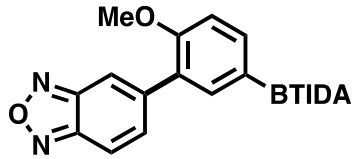
29 se sintetizó siguiendo el **Procedimiento de Acoplamiento Automatizado** con **SI-21** (118,2 mg, 0,3 mmol, 1 equiv.), **SI-14** (154 mg, 0,45 mmol, 1,5 equiv.), TMSOK (65,4 mg, 0,51 mmol, 1,7 equiv.) y Pd-P(tBu)$_3$-G3 (17,6 mg, 0,03 mmol, 0,1 equiv.). La reacción se agitó a 45 °C durante 10 minutos y se purificó mediante **el procedimiento de purificación automatizado**. El producto se obtuvo con un rendimiento del 63% (99,7 mg).

^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 1,36 (s, 18H), 1,64 (s, 6H), 1,77 (s, 6H), 2,59 (s, 3H), 6,19 (d, *J* = 18,0 Hz, 1H), 7,07 (d, *J* = 17,1 Hz, 2H), 7,16 (d, *J* = 16,3 Hz, 1H), 7,36 (q, *J* = 1,7 Hz, 3H), 7,44 (d, *J* = 8,1 Hz, 2H), 7,50 (d, *J* = 8,2 Hz, 2H).

^{13}C NMR (126 MHz, $CDCl_3$) δ 31,6, 35,0, 36,9, 121,0, 122,4, 126,8, 127,2, 127,6, 130,2, 136,5, 137,0, 137,8, 143,5, 151,2, 174,6.

^{11}B NMR (161 MHz, $CDCl_3$) δ 9,5.

HRMS ESI (M^+) $C_{33}H_{44}BNO_4$ calculado 599,3363 Encontrado 599,3372



Éster TIDA del ácido (3-(benzo[*c*][1,2,5]oxadiazol-5-il)-4-metoxifenil)borónico (30)

30 se sintetizó siguiendo el **Procedimiento de Acoplamiento Automatizado** con **SI-19** (119,4 mg, 0,3 mmol, 1 equiv.), **SI-13** (104,4 mg, 0,45 mmol, 1,5 equiv.), TMSOK (65,4 mg, 0,51 mmol, 1,7 equiv.) y Pd-P(tBu)$_3$-G3 (17,6 mg, 0,03 mmol, 0,1 equiv.). La reacción se agitó a 60 °C durante 20 minutos y se purificó mediante **el procedimiento de purificación automatizado**.

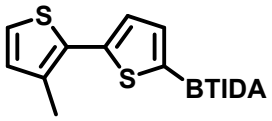
El producto se obtuvo con un rendimiento del 90% (118,1 mg).

^{1}H NMR (500 MHz, Acetona-d_6) δ 1,59 (s, 6H), 1,79 (s, 6H), 2,81 (s, 3H), 3,91 (s, 3H), 7,19 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,61 – 7,72 (m, 2H), 7,78 (dd, J = 9,3, 1,4 Hz, 1H), 7,86 – 7,99 (m, 2H).

^{13}C NMR (126 MHz, Acetona-d_6) δ 38,1, 56,1, 111,9, 115,4, 115,6, 128,4, 136,9, 137,2, 137,5, 144,4, 149,4, 150,7, 158,5, 175,7.

^{11}B NMR (161 MHz, Acetona-d_6) δ 9,1.

HRMS ESI (M+H$^+$) $C_{22}H_{24}BN_3O_6$ calculado 438,1836 Encontrado 438,1835.



Éster TIDA del ácido (3'-metil-[2,2'-bitiofen]-5-il)borónico (31)

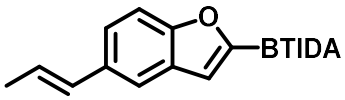
44 se sintetizó siguiendo el **Procedimiento de Acoplamiento Automatizado** con **SI-16** (74,8 mg, 0,2 mmol, 1 equiv.), **SI-12** (63,3 mg, 0,3 mmol, 1,5 equiv.), TMSOK (43,6 mg, 0,34 mmol, 1,7 equiv.) y Pd-P(tBu)$_3$-G3 (11,7 mg, 0,03 mmol, 0,1 equiv.). La reacción se agitó a 45 °C durante 10 minutos y se purificó mediante **el procedimiento de purificación automatizado**. El producto se obtuvo con un rendimiento del 90% (70,4 mg).

^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 1,64 (s, 6H), 1,79 (s, 6H), 2,39 (s, 3H), 2,64 (s, 3H), 6,87 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 7,13 (dd, J = 7,3, 4,3 Hz, 2H), 7,24 – 7,29 (m, 1H).

^{13}C NMR (126 MHz, $CDCl_3$) δ 15,7, 37,7, 123,4, 126,3, 131,2, 131,7, 134,2, 135,3, 141,7, 174,4.

^{11}B NMR (161 MHz, $CDCl_3$) δ 8,7.

HRMS ESI (M+H$^+$) $C_{18}H_{22}BNO_4$ calculado 391,1083 Encontrado 391,1091.



Éster TIDA del ácido (E)-(5-(prop-1-en-1-il)benzofuran-2-il)borónico (32)

45 se sintetizó siguiendo el **Procedimiento de Acoplamiento Automatizado** con **SI-19** (204,03 mg, 0,5 mmol, 1 equiv.), ácido (E)-prop-1-en-1-ilborónico [10] (64,4 mg, 0,75 mmol, 1,5 equiv.), TMSOK (109 mg, 0,85 mmol, 1,7 equiv.) y Pd-P(tBu)$_3$-G3 (29,3 mg, 0,05 mmol, 0,1 equiv.). La reacción se agitó a 60 °C durante 20 minutos y se purificó mediante **el procedimiento de purificación automatizado**. El producto se obtuvo con un rendimiento del 66% (122 mg).

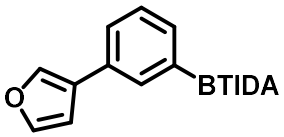
^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 1,66 (s, 6H), 1,80 (s, 6H), 1,89 (dd, J = 6,6, 1,7 Hz, 3H), 2,62 (s,

3H), 6,19 (dq, *J* = 15,7, 6,6 Hz, 1H), 6,48 (dd, *J* = 15,7, 1,9 Hz, 1H), 7,10 (d, *J* = 0,9 Hz, 1H), 7,29 (dd, *J* = 8,6, 1,8 Hz, 1H), 7,35 – 7,44 (m, 1H), 7,49 (d, *J* = 1,8 Hz, 1H).

^{13}C NMR (126 MHz, $CDCl_3$) δ 18,5, 25,6, 37,3, 68,0, 111,4, 116,5, 118,4, 122,9, 124,6, 128,3, 131,0, 133,0, 156,7, 174,2.

^{11}B NMR (161 MHz, $CDCl_3$) δ 7,3.

HRMS ESI ($M+H^+$) $C_{20}H_{25}BNO_5$ calculado 438,1836 Encontrado 438,1835.



Éster TIDA del ácido (3-(furan-3-il)fenil)borónico (33)

33 se sintetizó siguiendo el **Procedimiento de Acoplamiento Automatizado** con **SI-19** (73,6 mg, 0,2 mmol, 1 equiv.), éster neopentilo de ácido furan-3-ilborónico (54,0 mg, 0,3 mmol, 1,5 equiv.), TMSOK (43,6 mg, 0,34 mmol, 1,7 equiv.) y Pd-P(tBu)$_3$-G3 (11,4 mg, 0,02 mmol, 0,1 equiv.). La reacción se agitó a 45 °C durante 10 minutos y se purificó mediante **el procedimiento de purificación automatizado**. El producto se obtuvo con un rendimiento del 75% (55,8 mg).

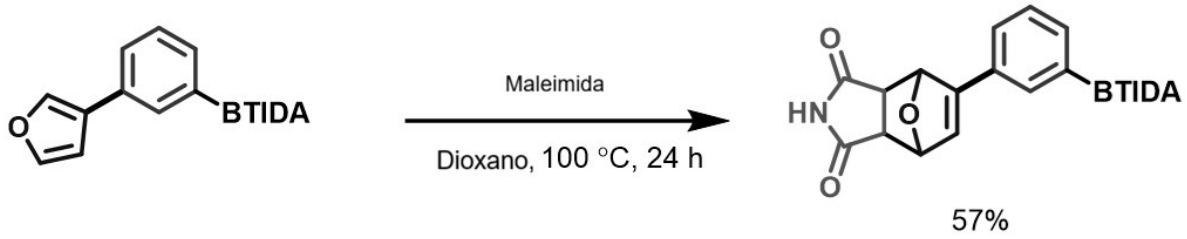
^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 1,57 (s, 6H), 1,81 (s, 6H), 2,52 (s, 3H), 6,70 (dd, *J* = 2,0, 0,9 Hz, 1H), 7,36 (t, *J* = 7,5 Hz, 1H), 7,44 – 7,52 (m, 3H), 7,65 (t, *J* = 1,7 Hz, 1H), 7,73 (t, *J* = 1,2 Hz, 1H).

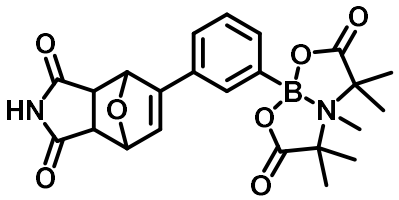
^{13}C NMR (126 MHz, $CDCl_3$) δ 37,6, 109,1, 126,6, 127,1, 128,4, 131,4, 132,0, 132,9, 138,7, 143,8, 174,8.

^{11}B NMR (161 MHz, $CDCl_3$) δ 9,6.

HRMS ESI ($M+H^+$) $C_{19}H_{23}BNO_5$ calculado 356,1669 Encontrado 356,1665.

Reacción de Diels-Alder con 33





5-(3-(éster TIDA)fenil)-3a,4,7,7a-tetrahidro-1H-4,7-epoxiisoindol-1,3(2H)-diona (SI-22)

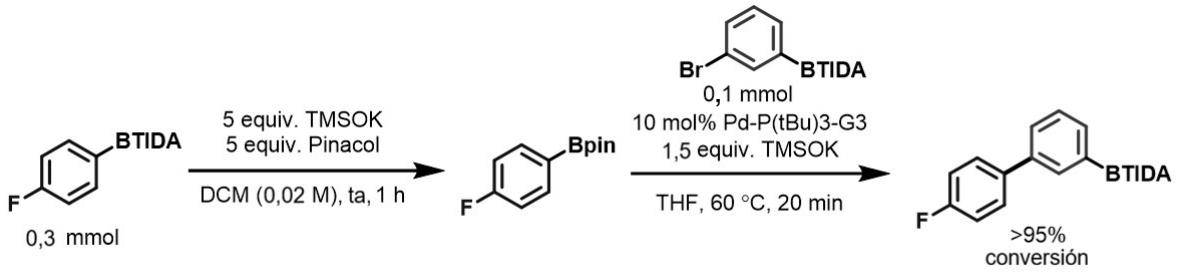
Se cargó un vial de 7 mL secado al horno equipado con una barra agitadora con maleimida (65,6 mg, 0,68 mmol, 3 eq.), **33** (80 mg, 0,23 mmol, 1 eq.) y se añadió dioxano anhidro (3 mL) mediante una jeringa. El vial se colocó en un bloque calefactor preequilibrado a 100 °C y se agitó a 450 rpm durante 20 h. Después del período de reacción, el vial se enfrió a temperatura ambiente y se concentró al vacío. La mezcla cruda se disolvió en CH_2Cl_2 y se cargó en una columna de gel de sílice y se lavó con hexanos (30 mL) y Et_2O (30 mL). Luego, el producto se eluyó a través de la columna de sílice con acetona (5 mL). La solución se concentró al vacío para obtener **34** como un sólido amarillo con un rendimiento del 52 % (53,8 mg).

^{1}H NMR (500 MHz, Acetona) δ 1,56 (s, 6H), 1,79 (s, 6H), 2,76 (s, 3H), 3,01 (d, *J* = 6,5 Hz, 1H), 3,11 (d, *J* = 6,5 Hz, 1H), 5,28 (d, *J* = 1,8 Hz, 1H), 5,64 (s, 1H), 6,86 (d, *J* = 1,9 Hz, 1H), 7,41 (t, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,51 (dt, *J* = 7,7, 1,5 Hz, 1H), 7,56 (dt, *J* = 7,4, 1,4 Hz, 1H), 7,79 (t, *J* = 1,6 Hz, 1H), 10,02 (s, 1H).

^{13}C NMR (126 MHz, Acetona) δ 30,6, 37,9, 49,7, 51,4, 82,3, 83,4, 127,1, 129,0, 129,9, 131,5, 132,1, 135,1, 150,3, 177,6, 177,7.

^{11}B NMR (161 MHz, Acetona) δ 9,1.

HRMS ESI ($M+Na^+$) $C_{23}H_{25}BN_2O_7Na$ calculado 475,1653 Encontrado 475,1650.



Desprotección automatizada de boronato de 4-fluorofenilo TIDA

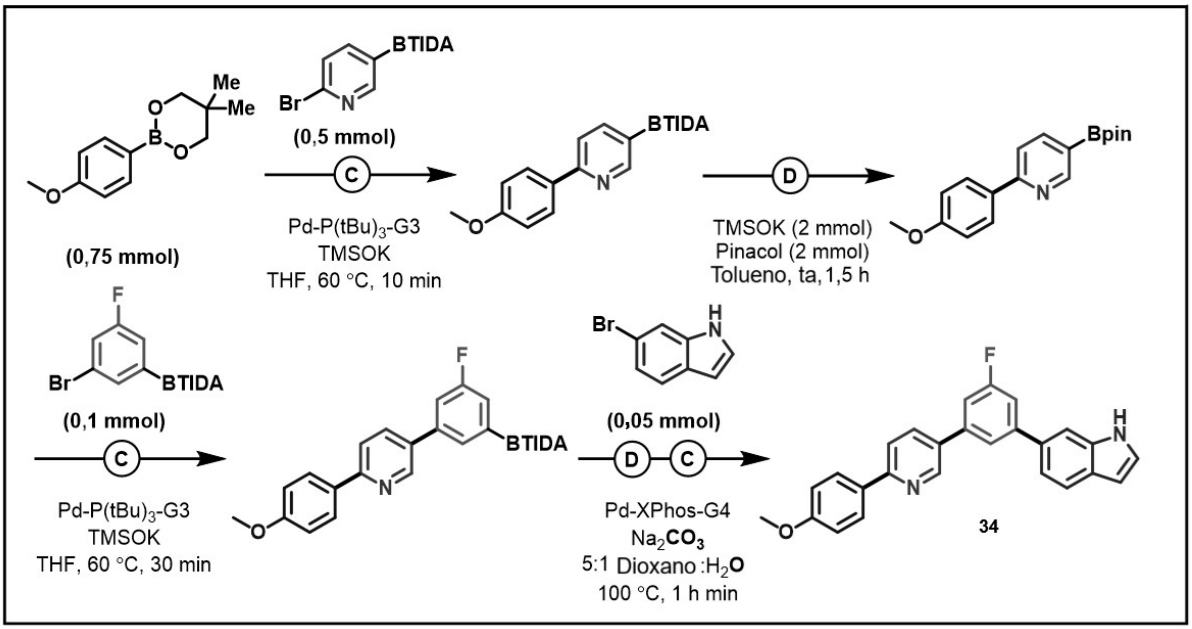
El boronato de 4-fluorofenilo TIDA (61,4 mg, 0,2 mmol, 1 equiv.) se desprotegió mediante **un procedimiento de desprotección automatizado** usando TMSOK (128,3 mg, 1 mmol, 5 equiv.), Pinacol (118,2 mg, 1 mmol, 5 equiv.) para desproteger y $CaCl_2$ (444 mg, 4 mmol, 20

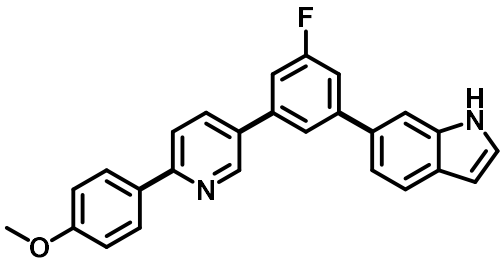
equiv.) y $NaHCO_3$ (336 mg, 4 mmol, 20 equiv.) para producir éster borónico de pinacol de 4-fluorofenilo con una conversión de >95 % y una pureza de >99 %.

Desprotección automatizada: acoplamiento a la síntesis 14

14 se sintetizó a través del **Procedimiento de acoplamiento de desprotección automatizada.** La desprotección se realizó utilizando éster de ácido 4-fluorofenil borónico TIDA (92,1 mg, 0,3 mmol, 3 equiv.), TMSOK (192,5, 15 equiv., 1,5 mmol), Pinacol (177 mg, 15 equiv., 1,5 mmol), $CaCl_2$ (666 mg, 6 mmol, 60 equiv.), $NaHCO_3$ (504 mg, 6 mmol, 60 equiv.). Se realizó el acoplamiento del éster TIDA del ácido 3-bromofenil borónico (36,8 mg, 0,1 mmol, 1 equiv.), TMSOK (21,8 mg, 0,17 mmol, 1,7 equiv.) y Pd-P(tBu)$_3$-G3 (5,82 mg, 0,01 mmol, 0,1 equiv.). La reacción se agitó a 60 °C durante 20 minutos. El análisis de H-NMR reveló que la reacción tuvo una conversión de >95%.

Ejemplo 8**: Síntesis automatizada de tetrámeros ilustrativos**





6-(3-fluoro-5-(6-(4-metoxifenil)piridin-3-il)fenil)-1H-indol (34)

Sintetizado a través de la secuencia de **procedimiento de acoplamiento**

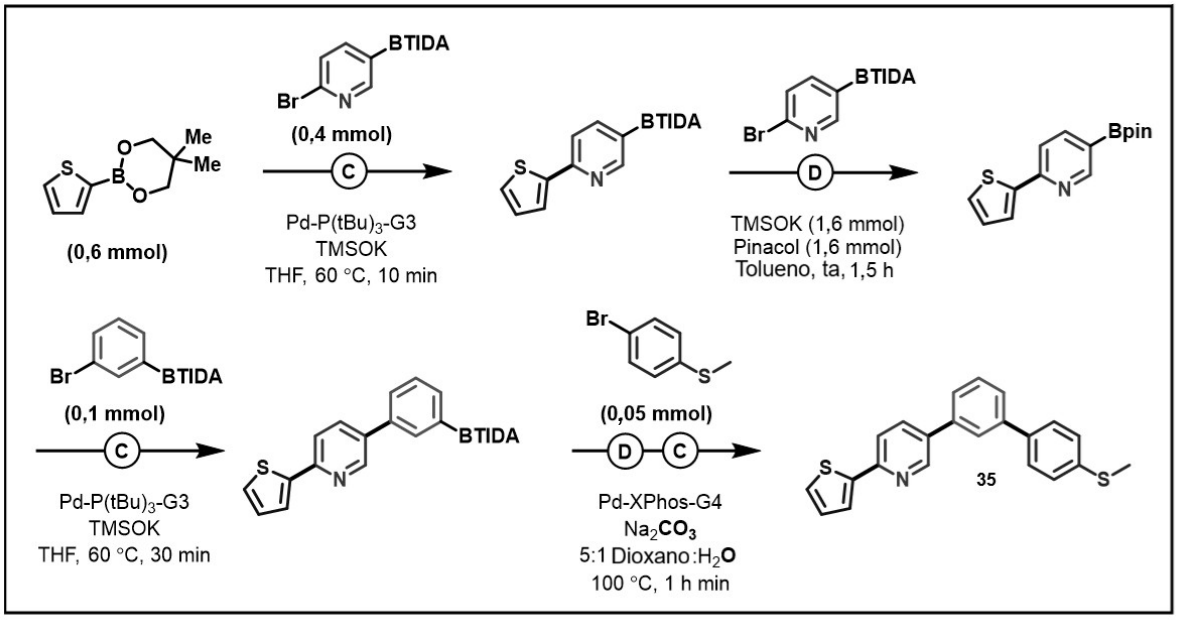
automatizado, procedimiento de purificación automatizada, procedimiento de desprotección automatizada 2, procedimiento de acoplamiento-desprotección automatizada, procedimiento de purificación automatizada y **procedimiento de acoplamiento-desprotección in situ automatizado**. **El procedimiento de acoplamiento automatizado** se realizó con éster TIDA de ácido (6-bromopiridin-3-il)borónico (184,5 mg, 0,5 mmol), éster neopentílico de ácido 4-metoxifenil borónico (165,1 mg, 0,75 mmol), TMSOK (109,0 mg, 0,85 mmol) y Pd-P(tBu)$_3$-G3 (28,6 mg, 0,05 mmol). **El procedimiento de desprotección automatizada 2** se realizó con TMSOK (256,6 mg, 2 mmol) y pinacol (236 mg, 2 mmol). Se realizó un **procedimiento automatizado de desprotección-acoplamiento** con éster TIDA de ácido (3-bromo-5-fluorofenil)borónico (38,6 mg, 0,1 mmol), TMSOK (21,8 mg, 0,17 mmol) y Pd-P(tBu)$_3$-G3 (5,7 mg, 0,01 mmol). Se realizó**un procedimiento automatizado de desprotección-acoplamiento in situ** con 5-bromo-1*H*-indol (9,8 mg, 0,05 mmol), Pd-XPhos-G4 (4,3 mg, 0,005 mmol) y Na_2CO_3 (39,8 mg, 0,375 mmol). El producto se purificó mediante cromatografía en columna (hexanos -> 50% de EtOAc en hexanos) para producir el producto en 59% de rendimiento (11,2 mg).

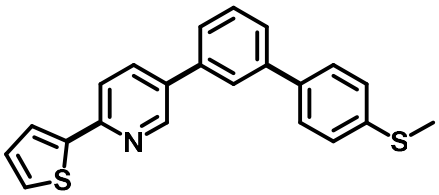
^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 3,89 (s, 4H), 6,65 (t, *J* = 2,8 Hz, 1H), 6,99 – 7,08 (m, 2H), 7,29 (dd, *J* = 3,2, 2,4 Hz, 1H), 7,38 (ddd, *J* = 9,9, 2,4, 1,5 Hz, 1H), 7,48 – 7,53 (m, 2H), 7,68 (t, *J* = 1,6 Hz, 1H), 7,78 (dd, *J* = 8,3, 0,8 Hz, 1H), 7,89 – 7,94 (m, 1H), 7,98 (dd, *J* = 8,2, 2,4 Hz, 1H), 7,99 – 8,06 (m, 2H), 8,25 (s, 1H), 8,95 (dd, *J* = 2,5, 0,8 Hz, 1H).

^{13}C NMR (126 MHz, $CDCl_3$) δ 55,5, 103,4, 111,6, 111,8, 113,7 (d, *J* = 22,0 Hz), 114,4, 119,6, 119,8, 121,8, 125,3, 128,3, 128,6, 131,6, 132,0, 133,5, 135,3, 135,8, 140,3, 145,8, 148,1, 156,5, 160,8, 162,8, 164,7.

^{19}F NMR (471 MHz, $CDCl_3$) δ -112,90 (t, *J* = 9,6 Hz).

HRMS ESI ($M+H^+$) $C_{26}H_{20}N_2OF$ calculado 395,1560 Encontrado 395,1558.





5-(4'-(metiltio)-[1,1'-bifenil]-3-il)-2-(tiofen-2-il)piridina (35)

Sintetizado a través de la secuencia de **procedimiento de acoplamiento automatizado, procedimiento de purificación automatizada, procedimiento de desprotección automatizada 2, procedimiento de acoplamiento-desprotección automatizada, procedimiento de purificación automatizada** y **procedimiento de acoplamiento-desprotección in situ automatizado**. **El procedimiento de acoplamiento automatizado** se realizó con éster TIDA de ácido (6-bromopiridin-3-il)borónico (147,6 mg, 0,4 mmol), éster neopentílico de ácido tiofen-2-borónico (117,6 mg, 0,6 mmol), TMSOK (87,2 mg, 0,68 mmol) y Pd-P(tBu)$_3$-G3 (22,9 mg, 0,04 mmol). **El procedimiento de desprotección automatizada 2** se realizó con TMSOK (205,3 mg, 1,6 mmol) y pinacol (189 mg, 1,6 mmol). Se realizó un **procedimiento automatizado de desprotección-acoplamiento** con éster TIDA de ácido 3-bromofenilborónico (36,8 mg, 0,1 mmol), TMSOK (21,8 mg, 0,17 mmol) y Pd-P(tBu)$_3$-G3 (5,7 mg, 0,01 mmol). Se realizó**un procedimiento automatizado de desprotección-acoplamiento in situ** con 4-bromotioanisol (10,1 mg, 0,05 mmol), Pd-XPhos-G4 (4,3 mg, 0,005 mmol) y Na_2CO_3 (39,8 mg, 0,375 mmol). El producto se purificó mediante cromatografía en

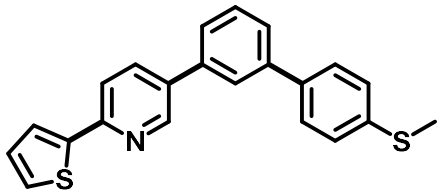
columna (hexanos -> 30% de EtOAc en hexanos) para producir el producto en 33% de rendimiento (6,0 mg).

^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 2,54 (s, 3H), 7,15 (dd, *J* = 5,1, 3,6 Hz, 1H), 7,36 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 7,43 (dd, *J* = 5,1, 1,1 Hz, 1H), 7,52 – 7,68 (m, 6H), 7,70 – 7,81 (m, 2H), 7,94 (dd, *J* = 8,4, 2,3 Hz, 1H), 8,86 (d, *J* = 2,3 Hz, 1H).

^{13}C NMR (126 MHz, $CDCl_3$) δ 29,9, 125,6, 125,9, 126,7, 127,1, 127,7, 127,9, 128,3, 129,8, 134,8, 135,3, 137,7, 138,3, 141,7, 148,2.

HRMS ESI ($M+H^+$) $C_{22}H_{18}NS_2$ calculado 360,0881 Encontrado 360,0878.

Tabla 1: **Desglose automático de la cronología de los pasos para tetrámeros**



Etapa automatizada	Tiempo
Acoplamiento 1	10 min
Purificación	60 min
Concentración	20 min
Desprotección	90 min
Secado por desprotección	30 min
Concentración de desprotección	30 min
Acoplamiento 2	30 min
Purificación 2	60 min
Concentració 2	20 min
Acoplamiento in situ	60 min
Movimientos de bombas y válvulas	70 min
Tiempo total	**480** min

Procedimiento experimental detallado para tetrámeros

Acoplamiento 1: Haluro, catalizador, TMSOK y TIDA bifuncionales se cargan en un cartucho de reacción. Después de 10 ciclos Schlenk automatizados, la bomba de jeringa 1 agrega THF al cartucho de reacción. El cartucho de reacción se agitó a 60 °C durante **10**

minutos.

Purificación 1: Inmediatamente después del primer acoplamiento, la bomba auxiliar agrega 30 mL de hexano. Luego, el hexano se purga mediante filtración al vacío a través del cartucho de purificación durante **5 minutos**. Luego, la bomba auxiliar agrega 98,5:1,5 Et_2O:MeOH a la mezcla de reacción y la solución se purga mediante filtración al vacío a través del cartucho de purificación durante **5 minutos**. Esto se repite una vez más. Finalmente, la bomba auxiliar eluye 10 mL de acetona a través del cartucho de purificación. La acetona se concentra mediante evaporación rotatoria automatizada durante **5 minutos**. Este proceso se repite 3 veces. Finalmente, la bomba auxiliar empuja 15 mL de argón a través del cartucho de purificación y se realiza una evaporación rotatoria durante **10 minutos**. Luego, la bomba de jeringa 1 agrega 5 mL de DCM al cartucho de reacción y se realiza una evaporación rotatoria durante **5 minutos**. Luego, la bomba de jeringa 1 agrega 7 mL de DCM al cartucho de reacción y lo filtra a través de celite hacia un cartucho de aislamiento. Este proceso se repite 3 veces. El tiempo total para la filtración al vacío es de **45 minutos** más aproximadamente **15 minutos** para los movimientos de la válvula y la bomba de jeringa, lo que equivale a un tiempo de purificación de **60 minutos**.

Concentración 1: El cartucho de aislamiento se somete a una evaporación rotatoria automatizada durante **20 minutos** después de la **Purificación 1** para garantizar la eliminación completa de DCM.

Desprotección: después de **la concentración 1**, se agregan TMSOK y Pinacol al cartucho de aislamiento y se agregan 5 mL de tolueno seco a través de la bomba de jeringa 1. Luego, la reacción se agita durante **90 minutos**.

Secado por desprotección: después de la **desprotección**, se añaden 5 mL de tolueno a la bomba de jeringa 1. Luego, la solución se filtra a través de celite en el cartucho de secado que contiene $CaCl_2$ y $NaHCO_3$. Este proceso se repite 2 veces. Luego se enjuaga el celite con tolueno y se agita el cartucho de secado durante **30 minutos**. Una vez finalizada la agitación, la solución se filtra con jeringa en el cartucho de aislamiento 2. Luego se agregan 5 mL de tolueno al cartucho de secado, que luego se filtra con jeringa en el cartucho de aislamiento 2.

Concentración de desprotección: Después **del secado de desprotección**, el cartucho de aislamiento 2 se somete a una evaporación rotatoria automatizada durante **30 minutos**.

Acoplamiento 2: El haluro, el catalizador y el TMSOK se cargan en el cartucho de

reacción 2. Después de 10 ciclos Schlenk, se agrega THF al cartucho de aislamiento 2 para disolver el éster borónico de pinacol correspondiente. A continuación, se añade la solución al cartucho de reacción 2. Luego, el cartucho de reacción 2 se agita durante **30 minutos** a 60 °C.

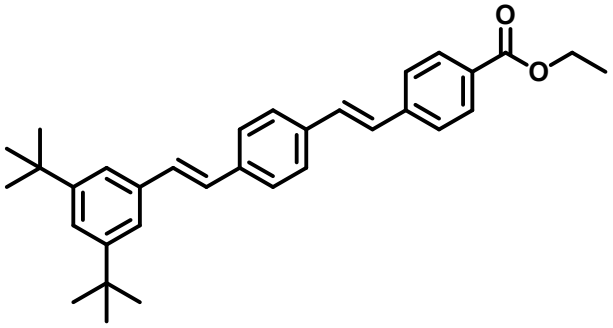
Purificación 2: **La purificación 2** sigue el mismo procedimiento que **la purificación 1** excepto que se realiza en el cartucho de reacción 2 y se filtra en el cartucho de aislamiento 3.

Concentración 2: El Cartucho de Aislamiento 3 se somete a una evaporación rotatoria automatizada durante **20 minutos** después de **la Purificación 2** para garantizar la eliminación completa de DCM.

Acoplamiento in situ: después de **la concentración 2**, la bomba de jeringa 1 agrega dioxano al cartucho de aislamiento 3 para disolver el borato de trímero TIDA. Luego, la solución se transfiere al cartucho de reacción 4, que contiene haluro, catalizador y Na_2CO_3. Este proceso se repite 2 veces. Finalmente, una bomba acuosa agrega H_2O a la mezcla de reacción y la mezcla de reacción se agita a 100 °C durante **60 minutos**.

Movimientos de válvulas y bombas: Los movimientos de válvulas y bombas durante **el acoplamiento 1**, **la desprotección**, **el secado por desprotección**, **el acoplamiento 2** y **el acoplamiento in situ** representan hasta **70 minutos** del tiempo total.

Ejemplo 9: **Comparación con la plataforma anterior**



4-((E)-4-((E)-3,5-di-terc-butilestiril)estiril)benzoato de etilo (36)

Sintetizado mediante **un procedimiento automatizado de acoplamiento-desprotección in situ** utilizando 4-bromobenzoato de etilo (22,9 mg, 0,1 mmol, 1 equiv.), **29** (79,4 mg, 0,15 mmol, 1,5 equiv.), Pd-XPhos-G4 (8,6 mg, 0,01 mmol, 0,1 equiv.) y Na_2CO_3 (79,5 mg, 0,75 mmol, 7,5 equiv.) y agitado a 100 x°C durante 1 hora. La reacción se enfrió a temperatura ambiente y se purificó mediante cromatografía usando una columna Biotage Sfar KP-Amino D de 28 g (100 % de hexanos a 10 % de acetato de etilo en hexanos) para obtener **36** con un rendimiento del 47 % (21,9 mg).

^{1}H NMR (499 MHz, $CDCl_3$) δ 1,37 (d, *J* = 1,0 Hz, 18H), 1,41 (t, *J* = 7,2, 1,0 Hz, 3H), 4,39 (q, *J* = 7,5, 7,1 Hz, 2H), 7,09 – 7,25 (m, 4H), 7,35 – 7,41 (m, 3H), 7,51 – 7,68 (m, 6H), 8,04 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H).

^{13}C NMR (126 MHz, $CDCl_3$) δ 14,5, 31,6, 35,0, 61,1, 121,1, 122,4, 126,4, 127,0, 127,3, 127,4, 127,6, 129,4, 130,2, 130,3, 130,9, 136,0, 136,5, 137,8, 141,9, 151,2, 166,6.

HRMS ESI ($M+H^+$) $C_{33}H_{39}O_2$ calculado 467,2950 Encontrado 467,2943

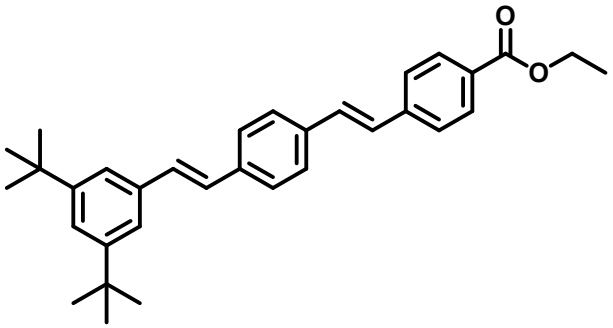
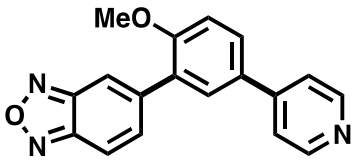


Tabla 2: **Comparación de los datos de desplazamiento de ^{13}C NMR para 36**

Reportado J. Li *et al Science* **2015** (125 MHz, $CDCl_3$-d)	**Este estudio** (126 MHz, $CDCl_3$-*d*)
166,5	166,6 (+0,1)
151,2	151,2
141,9	141,9
137,8	137,8
136,5	136,5
136,0	136,0
130,9	130,9
130,2	130,3 (+0,1)
130,1	130,2 (+0,1)
129,3	129,4 (+0,1)
127,5	127,6 (+0,1)
127,4	127,4
127,3	127,3

127,0	127,0
126,4	126,4
122,4	122,4
121,0	121,1 (+0,1)
61,0	61,1 (+0,1)
35,0	35,0
31,6	31,6
14,5	14,5



PDE472 (37)

Sintetizado mediante **un procedimiento automatizado de acoplamiento-desprotección in situ** utilizando ácido hidroclorhídrico de 4-bromopiridin de etilo (19,5 mg, 0,1 mmol, 1 equiv.), **30** (90,9 mg, 0,15 mmol, 1,5 equiv.), Pd-XPhos-G4 (8,6 mg, 0,01 mmol, 0,1 equiv.) y Na_2CO_3 (69,6 mg, 0,85 mmol, 8,5 equiv.) y agitado a 100 °C durante 1 hora. La reacción se enfrió a temperatura ambiente y se purificó mediante cromatografía usando una columna Biotage Sfar Silica HC D de 25 g (100 % de hexanos a 100 % de acetato de etilo) para obtener **37** con un rendimiento del 38% (11,5 mg).

^{1}H NMR (500 MHz, Acetona-d_6) δ 3,98 (s, 3H), 7,36 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,71 – 7,77 (m, 2H), 7,87 (dd, J = 9,3, 1,4 Hz, 1H), 7,93 (dd, J = 8,6, 2,4 Hz, 1H), 7,94 – 8,01 (m, 2H), 8,13 (t, J = 1,3 Hz, 1H), 8,60 – 8,63 (m, 2H).

^{13}C NMR (126 MHz, Acetona-d_6) δ 56,6, 113,5, 115,8, 116,0, 121,9, 129,8, 130,0, 130,2, 131,7, 136,6, 143,6, 147,8, 149,5, 150,7, 151,4, 158,8.

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 3,90 (s, 3H), 7,35 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,78 – 7,82 (m, 2H), 7,84 (dd, J = 9,4, 1,3 Hz, 1H), 7,93 – 7,97 (m, 2H), 8,07 (dd, J = 9,4, 0,9 Hz, 1H), 8,22 (t, J = 1,4 Hz, 1H), 8,47 – 8,78 (m, 2H).

^{13}C NMR (126 MHz, DMSO-d_6) δ 56,1, 112,7, 114,9, 120,9, 128,1, 129,0, 129,1, 129,7, 135,8, 142,2, 146,1, 148,1, 149,3, 150,1, 157,3.

HRMS ESI ($M+H^+$) $C_{18}H_{14}N_3O_2$ calculado 304,1086 Encontrado 304,1093.

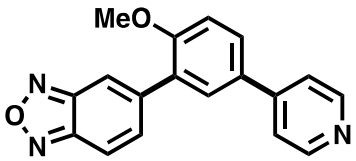
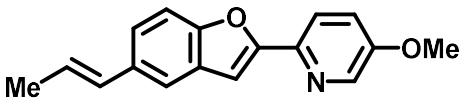


Tabla 3: **Comparación de los datos de desplazamiento de ^{13}C NMR para PDE472 (37)**

Reportado J. Li *et al Science* **2015** (125 MHz, DMSO-d_6)	**Este estudio** (126 MHz, DMSO-d_6)
157,3	157,3
150,1	150,1
149,3	149,3
148,1	148,1
146,1	146,1
142,2	142,2
135,8	135,8
129,8	129,7 (-0,1)
129,1	129,1
129,0	129,0
128,2	128,1 (-0,1)
120,9	120,9
114,9	114,9
112,7	112,7
56,1	56,1



(E)-5-metoxi-2-(5-(prop-1-en-1-il)benzofuran-2-il)piridina (38)

Sintetizado mediante **un procedimiento automatizado de acoplamiento-desprotección in situ** utilizando 2-bromo-5-metoxipiridina (12,7 mg, 0,0673 mmol, 1 equiv.), **31** (74,6 mg, 0,202 mmol, 3 equiv.), Pd-XPhos-G4 (8,6 mg, 0,01 mmol, 0,1 equiv.) y Na_2CO_3

(160,5 mg, 1,51 mmol, 22,5 equiv.) y agitado a 100 °C durante 1 hora. La reacción se enfrió a temperatura ambiente y se purificó mediante cromatografía usando una columna Biotage Sfar Silica HC D de 25 g (20 % de hexanos a 100 % de acetato de etilo en hexanos) para obtener **38** con un rendimiento del 47% (8,4 mg).

^{1}H NMR (500 MHz, Acetona) δ 1,87 (dd, *J* = 6,5, 1,8 Hz, 3H), 3,95 (s, 3H), 6,29 (dq, *J* = 15,7, 6,5 Hz, 1H), 6,53 (dd, *J* = 15,8, 1,8 Hz, 1H), 7,31 (d, *J* = 0,9 Hz, 1H), 7,39 (dd, *J* = 8,6, 1,8 Hz, 1H), 7,46 – 7,51 (m, 2H), 7,63 (d, *J* = 1,8 Hz, 1H), 7,89 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H), 8,37 (d, *J* = 2,9 Hz, 1H).

^{13}C NMR (126 MHz, Acetona) δ 18,6. 56,2, 103,6, 111,9, 119,3, 120,9, 121,2, 123,8, 125,1, 130,4, 132,0, 134,5, 139,2, 142,5, 155,2, 156,6, 157,0,

HRMS ESI (M+H^{+}) $C_{17}H_{16}NO_2$ calculado 266,1181 Encontrado 266,1188.

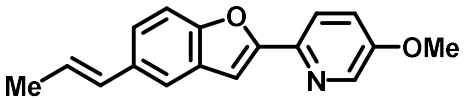


Tabla 4: **Comparación de los datos de desplazamiento de ^{13}C NMR para 37**

Reportado J. Li *et al Science* **2015** (125 MHz, Acetona-d_6)	**Este estudio** (126 MHz, Acetona-d_6)
157,0	157,0
156,6	156,6
155,2	155,2
142,5	142,5
139,2	139,2
134,5	134,5
132,0	132,0
130,4	130,4
125,1	125,1
123,7	123,8 (+0,1)
121,2	121,2
120,9	120,9

119,3	119,3
111,9	111,9
103,6	103,6
56,2	56,2
18,6	18,6

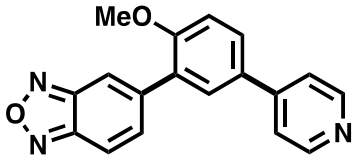
Ejemplo 10: **Comparación de tiempos entre modelos**

Tabla 5: **Desglose de tiempo automatizado**

Etapa automatizada	J. Li *et al Science* **2015**[5]	**Esta obra**
Desprotección	60 minutos	60 minutos
Secado por desprotección	180 minutos	30 minutos
Acoplamiento	960 minutos	Hasta 30 min
Purificación	240 minutos	60 minutos
Concentración	360 minutos	5[a] – 30[b] min
Desprotección/acoplamiento in situ	n/a	60

[a]Después de la desprotección. [b]Después de la purificación.

Tabla 6: **Desglose automático de la cronología de los pasos para trímeros**



Etapa automatizada	Tiempo
Acoplamiento 1	10 minutos
Purificación	60 minutos
Concentración	20 minutos
Acoplamiento de liberación lenta	60 minutos
Movimientos de bombas y válvulas	30 minutos
Tiempo total	**180 minutos**

Habilitación de citas en la sección experimental

1 Stoll, R. S. *et al.* Catalizadores fotoconmutables: correlación de la estructura y la dinámica conformacional con la reactividad mediante un enfoque combinado experimental y computacional. *Journal of the American Chemical Society* **131**, 357-367 (2009).

2 Liu, J. *et al.* Hexamethyldisilazane Lithium (LiHMDS)-Promoted Hydroboration of Alkynes and Alkenes with Pinacolborane. *The Journal of Organic Chemistry* **87**, 3442-3452 (2022).

3 Billingsley, K. L. *et al.* Palladium-Catalyzed Borylation of Aryl Chlorides: Scope, Applications, and Computational Studies. *Angewandte Chemie International Edition* **46**, 5359-5363 (2007).

4 Blair, D. J. *et al.* Automated iterative Csp3–C bond formation. *Nature* **604**, 92-97 (2022).

5 Gong, L. Ni-Catalyzed Suzuki-Miyaura Cross-Coupling of α-Oxo-vinylsulfones To Prepare *C*-aryl Glycals and Acyclic Vinyl Ethers. *Journal of the American Chemical Society* **141(19)**, 7680-7686 (2019).

6 Woerly, E. M., Roy, J. & Burke, M. D. Synthesis of most polyene natural product motifs using just 12 building blocks and one coupling reaction. *Nature Chemistry* **6**, 484-491 (2014).

7 Li, J. *et al.* Synthesis of many different types of organic small molecules using one automated process. *Science* **347**, 1221-1226 (2015).

8 Li, S. *et al.* Using automated synthesis to understand the role of side chains on molecular charge transport. *Nature Communications* **13**, 2102 (2022).

9 Angello, N. H. *et al.* Closed-loop optimization of general reaction conditions for heteroaryl Suzuki-Miyaura coupling. *Science* **378**, 399-405 (2022).

10 Gillis, E. P. & Burke, M. D. A Simple and Modular Strategy for Small Molecule Synthesis: Iterative Suzuki−Miyaura Coupling of B-Protected Haloboronic Acid Building Blocks. *Journal of the American Chemical Society* **129**, 6716-6717 (2007).

INCORPORACIÓN MEDIANTE REFERENCIA

Todas las patentes y solicitudes de patentes publicadas mencionadas en la descripción que antecede se incorporan en su totalidad mediante referencia en el presente.

EQUIVALENTES

Habiendo descrito la presente invención con cierto detalle a modo de ilustración y

ejemplo para fines de claridad de comprensión, será obvio para una persona con conocimientos ordinarios en la materia que la misma puede realizarse modificando o cambiando la invención dentro de un rango amplio y equivalente de condiciones, formulaciones y otros parámetros sin afectar el alcance de la invención o cualquier realización específica de la misma, y que tales modificaciones o cambios están destinados a estar comprendidos dentro del alcance de las reivindicaciones adjuntas.