

REIVINDICACIONES

Se reivindica lo siguiente:

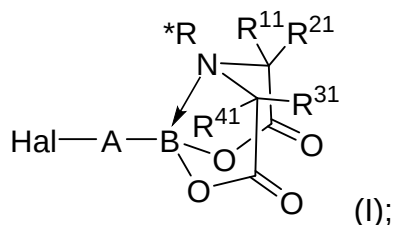
1. Un método para la formación iterativa de enlaces carbono-carbono, que comprende un ciclo que comprende las siguientes etapas:

5 (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;

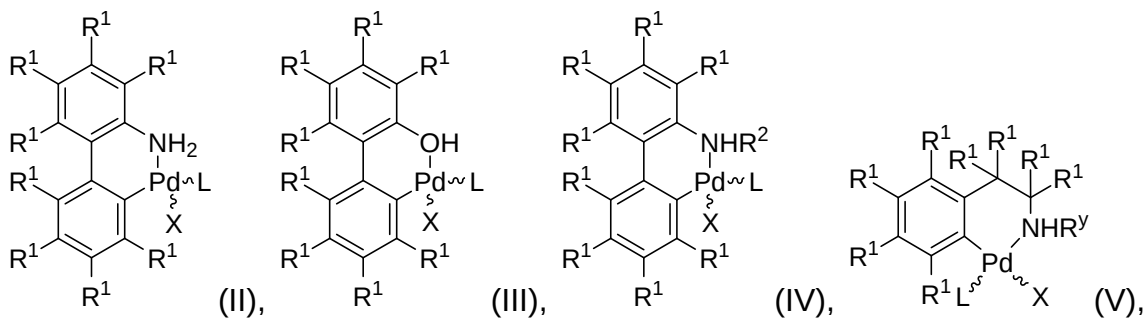
10 (c) combinar el producto purificado, un segundo silanolato y un diol en condiciones suficientes para producir un segundo éster borónico, en donde

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



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

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



en donde

Hal es F, Cl, Br o I;

20 A se selecciona del grupo que consiste en alquilenos, alquenileno, alquinileno, cicloalquilenos, cicloalquenileno, cicloalquinileno, heteroalquilenos, 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
5 heterociclilo; y

X es un anión no coordinante;

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

L es una trialquilfosfina, triarilfosfina, dialquilarilfosfina, alquildiarilfosfina, bis(fosfina),
10 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.

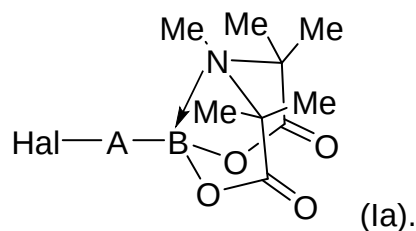
2. El método de la reivindicación 1, en donde R^* es metilo.

3. El método de la reivindicación 1 o 2, en donde R^{11} , R^{21} , R^{31} y R^{41} son cada uno metilo.

15 4. El método de cualquiera de las reivindicaciones 1-3, en donde A es un arileno, un heteroarileno o un alquenileno.

5. El método de cualquiera de las reivindicaciones 1-4, en donde Hal es Br.

6. El método de cualquiera de las reivindicaciones 1-5, en donde el reagente halogenado está representado por la fórmula estructural (Ia):



7. El método de cualquiera de las reivindicaciones 1-6, en donde 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.

8. El método de cualquiera de las reivindicaciones 1-7, en donde el primer silanolato y el
25 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).

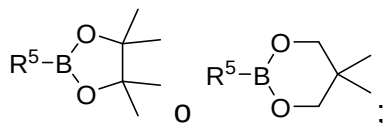
9. El método de cualquiera de las reivindicaciones 1-8, en donde el primer silanolato y el segundo silanolato son el mismo.

10. El método de cualquiera de las reivindicaciones 1-9, en donde el primer silanolato y el segundo silanolato son ambos TMSOK.

5 11. El método de cualquiera de las reivindicaciones 1-10, en donde R^6 y R^7 junto con los átomos de oxígeno a los que están unidos y el átomo de boro forman heterociclilo.

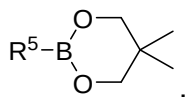
12. El método de cualquiera de las reivindicaciones 1-11, en donde R^5 es arilo, heteroarilo o vinilo.

10 13. El método de cualquiera de las reivindicaciones 1-12, en donde el primer éster borónico está representado por la siguiente fórmula estructural:



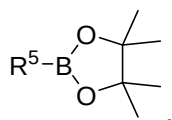
en donde cada R^5 es independientemente arilo, heteroarilo o alquenilo.

14. El método de la reivindicación 13, en donde el primer éster borónico está representado por la siguiente fórmula estructural:



15

15. El método de la reivindicación 13, en donde el primer éster borónico está representado por la siguiente fórmula estructural:



20

16. El método de cualquiera de las reivindicaciones 1-15, en donde 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.

25

17. El método de la reivindicación 16, en donde la primera temperatura es de aproximadamente 45 °C a aproximadamente 65 °C.

18. El método de la reivindicación 16 o 17, en donde el primer período de tiempo es de aproximadamente 2 minutos a aproximadamente 15 minutos, o de aproximadamente 5 minutos

a aproximadamente 10 minutos.

19. El método de cualquiera de las reivindicaciones 16-18, en donde 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 %.

5 20. El método de cualquiera de las reivindicaciones 1-19, en donde:

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.

10 21. El método de la reivindicación 20, en donde 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
15 comprende el producto purificado.

22. El método de la reivindicación 21, en donde el primer disolvente comprende metanol.

23. El método de la reivindicación 21 o 22, en donde el primer disolvente comprende metanol y éter dietílico.

20 24. El método de cualquiera de las reivindicaciones 21-23, en donde el segundo disolvente comprende tetrahidrofurano.

25. El método de cualquiera de las reivindicaciones 21-24, en donde el sorbente es gel de sílice.

25 26. El método de cualquiera de las reivindicaciones 1-25, en donde 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.

27. El método de cualquiera de las reivindicaciones 1-26, en donde el diol es 2,3-dimetil-2,3-butanodiol o 2,2-dimetilpropano-1,3-diol.

28. El método de la reivindicación 27, en donde el diol es 2,3-dimetil-2,3-butanodiol.

29. El método de la reivindicación 27, en donde el diol es 2,2-dimetilpropano-1,3-diol.

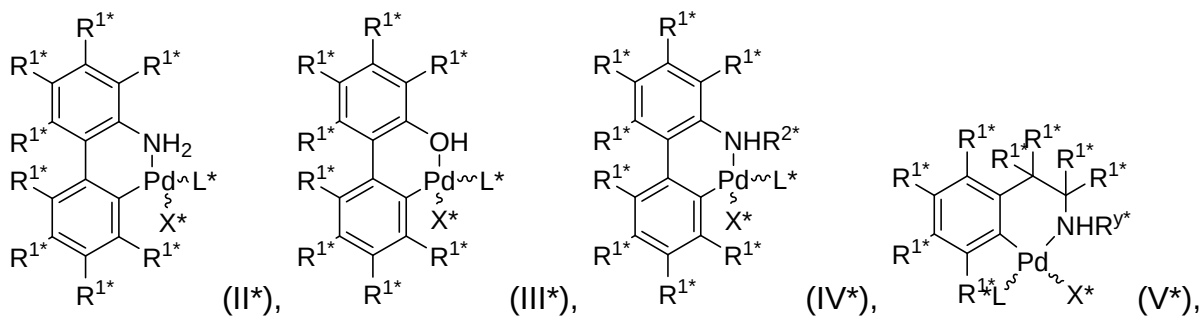
30 30. El método de cualquiera de las reivindicaciones 26-29, en donde la segunda temperatura es de aproximadamente 25 °C.

31. El método de cualquiera de las reivindicaciones 26-30, en donde el segundo período de tiempo es de aproximadamente 20 minutos a aproximadamente 90 minutos, o de aproximadamente 60 minutos.
32. El método de cualquiera de las reivindicaciones 26-31, en donde el producto purificado y el segundo silanolato están presentes en una relación molar de aproximadamente 1:2 a aproximadamente 1:5.
33. El método de cualquiera de las reivindicaciones 26-32, en donde el producto purificado y el diol están presentes en una relación molar de aproximadamente 1:2 a aproximadamente 1:5.
34. El método de cualquiera de las reivindicaciones 26-33, en donde el producto purificado, el segundo silanolato y el diol están presentes en una relación molar de aproximadamente 1:3:3.
35. El método de cualquiera de las reivindicaciones 1-34, en donde el método comprende al menos un primer ciclo y un segundo ciclo, y 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.
36. El método de la reivindicación 35, en donde el reagente halogenado del primer ciclo es diferente del reagente halogenado del primer ciclo.
37. El método de cualquiera de las reivindicaciones 1-36, en donde 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.
38. El método de la reivindicación 37, en donde el disolvente de reacción es tetrahidrofurano.
39. El método de cualquiera de la reivindicación 1-38, que comprende 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*),

5 (III*), (IV*) o (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

10 forman heterociclilo; y

X* es un anión no coordinante;

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

15 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.

40. Un sintetizador automatizado para la formación iterativa de enlaces carbono-carbono (por ejemplo, de acuerdo con el método de cualquiera de las reivindicaciones 1-39), que

20 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

25 está en comunicación fluida con el módulo de purificación; y el módulo de purificación

está en comunicación fluida con el módulo de desprotección.

41. El sintetizador automatizado de la reivindicación 40, en donde un primer éster borónico, un primer silanolato y un reagente halogenado se combinan en el módulo de reacción.

42. Sintetizador automatizado según la reivindicación 40 o 41, en donde un producto purificado, un segundo silanolato y un diol se combinan en el módulo de desprotección.

5 43. El sintetizador automatizado de cualquiera de las reivindicaciones 40-42, que comprende:

una pluralidad de conjuntos de módulos;

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

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

una computadora equipada con software;

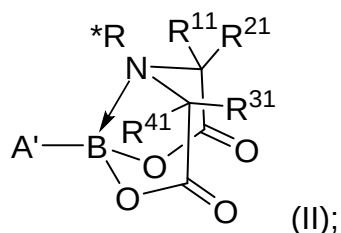
en donde los módulos están bajo el control de la computadora; y dentro de cada conjunto de módulos el módulo de reacción está en comunicación fluida con el módulo de purificación; y el módulo de purificación está en comunicación fluida con el módulo de desprotección.

15

44. 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

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



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

25

R*, R¹¹, R²¹, R³¹ y R⁴¹ son cada uno independientemente alquilo.

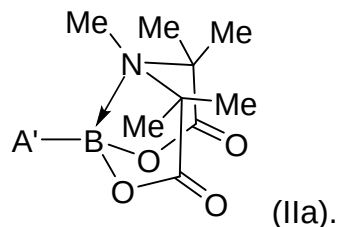
45. El método de la reivindicación 44, en donde R* es metilo.

46. El método de la reivindicación 44 o 45, en donde R^{11} , R^{21} , R^{31} y R^{41} son cada uno metilo.

47. El método de cualquiera de las reivindicaciones 44-46, en donde A' es alquilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo o alquenilo opcionalmente sustituido.

48. El método de cualquiera de las reivindicaciones 44-47, en donde el primer reagente

5 boronato está representado por la fórmula estructural (IIa):



49. El método de cualquiera de las reivindicaciones 44-48, en donde el cuarto silanolato se selecciona del grupo que consiste en silanolato de trialquilo de litio, silanolato de trialquilo de sodio y silanolato de trialquilo de potasio.

10 50. El método de cualquiera de las reivindicaciones 44-49, en donde el cuarto silanolato se selecciona del grupo que consiste en silanolato de trimetilo de litio, silanolato de trimetilo de sodio y silanolato de trimetilo de potasio (TMSOK).

51. El método de la reivindicación 50, en donde el cuarto silanolato es trimetilsilanolato de potasio (TMSOK).

15 52. El método de cualquiera de las reivindicaciones 44-51, en donde 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.

20 53. El método de la reivindicación 52, en donde la tercera temperatura es de aproximadamente 70 °C.

54. El método de la reivindicación 52 o 53, en donde el tercer período de tiempo es de aproximadamente 10 minutos a aproximadamente 50 minutos.

55. El método de la reivindicación 54, en donde el tercer período de tiempo es de aproximadamente 30 minutos.

25 56. El método de cualquiera de las reivindicaciones 44-55, en donde el primer reagente de boronato y el cuarto silanolato están presentes en una relación molar de aproximadamente 1:1-1:5.

57. El método de la reivindicación 56, en donde el primer reagente de boronato y el cuarto

silanolato están presentes en una relación molar de aproximadamente 1:3.

58. El método de cualquiera de las reivindicaciones 44-57, en donde la conversión del primer reagente de boronato en el reagente de boronato activado se evalúa mediante ^{11}B NMR.

5 59. El método de la reivindicación 58, en donde 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.

60. El método de la reivindicación 58, en donde 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.

10 61. El método de cualquiera de las reivindicaciones 44-60, en donde 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.

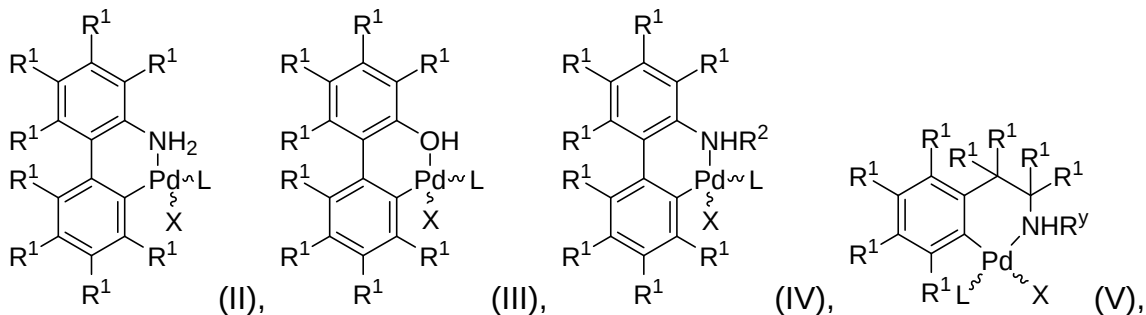
15 62. El método de la reivindicación 61, en donde el segundo disolvente de reacción es tetrahidrofurano o tolueno.

63. El método de cualquiera de la reivindicación 44-62, en donde el método comprende además la siguiente etapa:

20 (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

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



en donde

cada R¹ es independientemente H, alquilo, haloalquilo, hidroxilo, alcoxi, arilo o halógeno;

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

cada R² es independientemente alquilo, haloalquilo o arilo; y

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

64. El método de la reivindicación 63, en donde la etapa (b) comprende combinar el reagente
10 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.

65. El método de la reivindicación 64, en donde la cuarta temperatura es de aproximadamente 55 °C a aproximadamente 75 °C.

15 66. El método de la reivindicación 64, en donde la cuarta temperatura es de aproximadamente 60 °C o aproximadamente 70 °C.

67. El método de cualquiera de las reivindicaciones 64-66, en donde el cuarto período de tiempo es de aproximadamente 10 minutos a aproximadamente 120 minutos.

68. El método de la reivindicación 67, en donde el cuarto período de tiempo es de
20 aproximadamente 30 minutos.

69. El método de cualquiera de las reivindicaciones 64-68, en donde 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
25 producto de acoplamiento cruzado.

70. El método de la reivindicación 69, en donde el ácido de Lewis se selecciona del grupo

que consiste en AlCl_3 , BF_3 , $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$, $\text{BF}_3 \cdot \text{THF}$, $\text{B}(\text{OTMS})_3$, $\text{B}(\text{OMe})_3$, y $\text{B}(\text{OiPr})_3$.

71. El método de la reivindicación 70, en donde el ácido de Lewis es $\text{B}(\text{OTMS})_3$.

72. El método de cualquiera de la reivindicación 44-63, en donde el método comprende además la siguiente etapa:

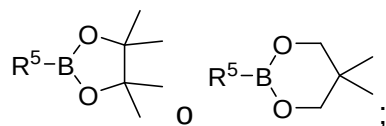
- 5 (d) combinando el reagente de boronato activado y un segundo diol en condiciones suficientes para producir un tercer éster borónico.

73. El método de la reivindicación 72, en donde el diol es 2,3-dimetil-2,3-butanodiol o 2,2-dimetilpropano-1,3-diol.

74. El método de la reivindicación 73, en donde el diol es 2,3-dimetil-2,3-butanodiol.

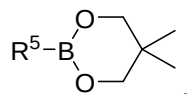
- 10 75. El método de la reivindicación 73, en donde el diol es 2,2-dimetilpropano-1,3-diol.

76. El método de la reivindicación 69, en donde el tercer éster borónico está representado por la siguiente fórmula estructural:



en donde R^5 es arilo, heteroarilo o alquenilo.

- 15 77. El método de la reivindicación 70, en donde el tercer éster borónico está representado por la siguiente fórmula estructural:



78. El método de la reivindicación 70, en donde el tercer éster borónico está representado por la siguiente fórmula estructural:

