



Síntesis estereoselectiva de trifluorometilciclopropilboronatos

Trabajo de Fin de Máster

Máster Interuniversitario en Descubrimiento de Fármacos

JULIA ALTAREJOS SALIDO

Tutores:

Javier Carreras Pérez-Aradros

David Sucunza Sáenz

Departamento de Química Orgánica y Química Inorgánica
Facultad de Farmacia, Universidad de Alcalá





CEU
Universidad
San Pablo



UNIVERSIDAD COMPLUTENSE
MADRID



Universidad
de Alcalá

Autorización de la presentación del TFM en Descubrimiento de Fármacos

Curso 2018-2019

Nombre y apellidos Directores/as del TFM: Javier Carreras Pérez-Aradros

David Sucunza Sáenz

**Categoría Profesional: Profesor Ayudante Doctor/ Profesor Titular de
Universidad**

Departamento/Unidad: Química Orgánica y Química Inorgánica

Centro: Facultad de Farmacia

CERTIFICA/N:

Que el trabajo titulado:

“Síntesis estereoselectiva de trifluorometilciclopropilboronatos”

que ha realizado **D./Dña. Julia Altarejos Salido** como Trabajo Fin de Máster para el Máster Interuniversitario en Descubrimiento de Fármacos, ha sido realizado en los laboratorios de este Departamento bajo su dirección, y que autorizan su presentación.

En Alcalá de Henares, a 18 de Junio de 2019

Firma/s y sello

RESUMEN

En los últimos años, la síntesis de ciclopropanos quirales ha atraído la atención de la comunidad científica por considerarse un esqueleto privilegiado en numerosos productos naturales y otros compuestos bioactivos. En nuestro grupo de investigación, se está llevando a cabo el estudio de una metodología para la síntesis de estos compuestos mediante la adición de un diazo compuesto a un alquenilboronato en presencia de un catalizador quiral. Dentro de los diversos sustituyentes que puede presentar un anillo de ciclopropano, este Trabajo Fin de Máster se centra en los grupos fluorados, empleados en el desarrollo de moléculas bioactivas, y en grupos borados que permitan su posterior modificación.

ABSTRACT

In the last few years, the synthesis of chiral cyclopropanes has attracted the attention of the scientific community as a privileged skeleton in numerous natural products and other bioactive compounds. In our research group, we are focused on the methodology for a synthesis of these compounds by the addition of a diazo compound to an alkenylboronate in the presence of a chiral catalyst. Among the various substituents that a cyclopropane can present, this TFM is focused on fluorinated groups, used in the development of bioactive molecules, and in borated groups that allow their subsequent modification.

ÍNDICE

1. INTRODUCCIÓN	5
1.1 Síntesis de ciclopropilboronatos	9
1.2 Síntesis de trifluorometil- y difluorometil ciclopropanos	10
2. OBJETIVOS	12
3. RESULTADOS Y DISCUSIÓN	13
3.1 Reacciones de hidroborcación de alquinos terminales con pinacolborano	13
3.2 Síntesis de diazo compuestos fluorados	17
3.3 Reacciones de ciclopropanación de alquenilboronatos con diazo compuestos.....	18
4. CONCLUSIONES	28
5. BIBLIOGRAFÍA	29
6. ANEXO	32

1. INTRODUCCIÓN

Los sistemas cíclicos, tanto carbociclos como heterociclos, son subestructuras esenciales en la mayoría de los fármacos. La presencia de estructuras cíclicas afecta a numerosas propiedades, como la rigidez conformacional, la distribución electrónica o la disposición tridimensional.¹ En el ámbito de moléculas bioactivas intervienen también en factores como la lipofilia y la polaridad e influyen en la reactividad, la estabilidad metabólica y la toxicidad, entre otros.

El ciclopropano, que consiste en tres átomos de carbono unidos por enlaces simples, aun siendo el cicloalcano más pequeño, se considera un esqueleto privilegiado en compuestos bioactivos, con aplicaciones en fármacos, agroquímica, o fragancias.² Está presente en productos naturales extraídos de hongos, plantas, organismos marinos y microorganismos, y no naturales con importante actividad biológica. En un artículo publicado en 2014,¹ donde se estudiaba la frecuencia de aparición de sistemas cíclicos en fármacos, el anillo de ciclopropano se situaba como el décimo sistema más empleado.

La incorporación del anillo de ciclopropano en estructuras candidatas a fármacos empezó a emplearse con frecuencia a partir de 1960 y hoy día es habitual en los estudios de relación estructura-actividad (SAR, *Structure-Activity Relationship*), estando presente en varios medicamentos (Figura 1).³ La presencia de este sistema cíclico ha conseguido en varios casos mejorar ciertas propiedades, como pueden ser la potencia del fármaco, el aumento de la estabilidad metabólica o de la permeabilidad al Sistema Nervioso Central (SNC), etc.

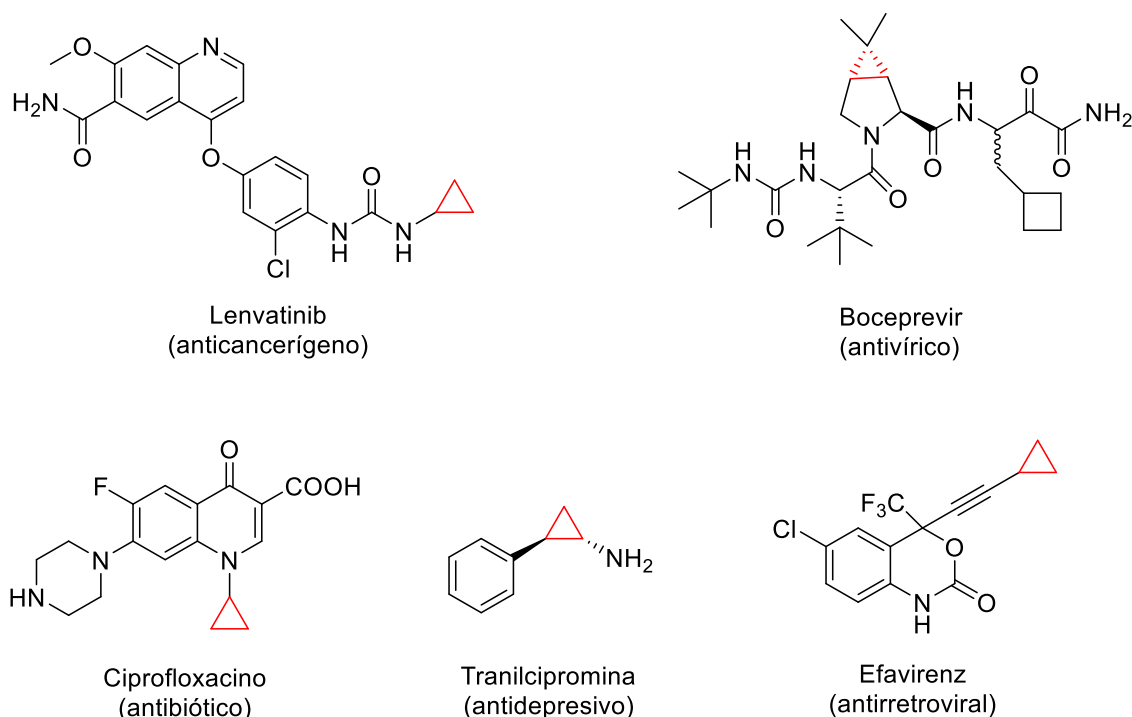


Figura 1: Ejemplos de fármacos con la subestructura de ciclopropano.

El interés por esta estructura ha impulsado el desarrollo de nuevas estrategias y metodologías para generar ciclopropanos funcionalizados. Dentro de las diferentes rutas de síntesis de ciclopropanos, existen tres estrategias principales:⁴

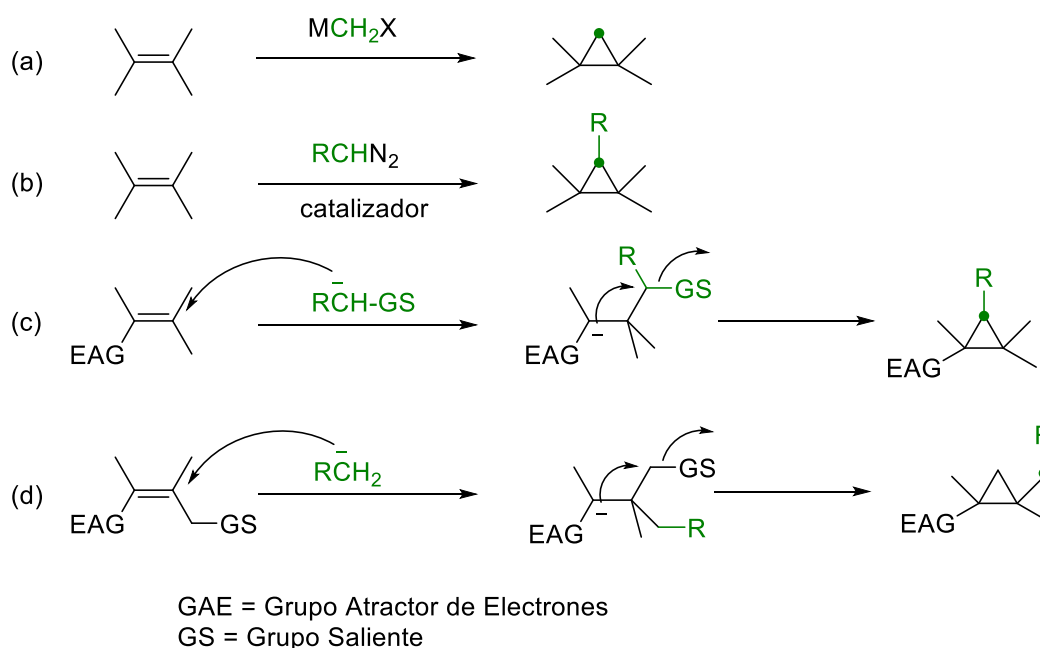
a) Reacciones de ciclopropanación mediadas por halometilmetal, donde este reactivo es utilizado de forma estequiométrica para la conversión estereoespecífica de alquenos a ciclopropanos (Esquema 1a). Dentro de este tipo de estrategia se encuentra la reacción de Simmons-Smith, en la que interviene un carbenoide de organozinc y un alqueno para dar como producto el ciclopropano.⁵

b) Ciclopropanación con diazo compuestos catalizada por metales de transición (Esquema 1b). Los diazo compuestos presentan un grupo funcional dinitrógeno, cuya salida da acceso a la química de los carbenos. Los metales más habituales para esta transformación son complejos de Cu, Rh, Pd, Ru, Co y Fe.⁶

c) Secuencia de adición nucleófila y cierre de anillo (Esquema 1c, 1d). Esta reacción de ciclopropanación consiste en la adición de un nucleófilo carbonado a un alqueno, con

posterior cierre intramolecular del anillo. Esta reacción es estereoespecífica cuando el proceso de cierre de anillo es más rápido que la rotación del enlace simple del primer intermedio. Las reacciones Corey-Chaykovsky, que emplean un iluro de azufre son un ejemplo de esta reactividad.⁷

A pesar de las diversas metodologías descritas, sigue suponiendo un reto sintético obtener ciclopropanos enantioméricamente puros, siendo por tanto, un área en la que se sigue trabajando en la actualidad.



Esquema 1: Ejemplos de las principales vías de síntesis de ciclopropanos.

Dentro de los diversos sustituyentes que puede presentar un anillo de ciclopropano, los derivados de boro han atraído la atención durante los últimos años debido a su gran versatilidad, ya que permiten una posterior conversión en un amplio número de grupos funcionales⁸ o la inclusión del ciclopropano en estructuras complejas. Además, recientemente se han aprobado fármacos que presentan ácidos borónicos en su estructura, como el Bortezomib, que se utiliza en el tratamiento de cáncer de médula ósea.

Por otro lado, los grupos fluorados son sustituyentes de marcada relevancia en Química Farmacéutica y se emplean de forma habitual en el desarrollo de moléculas

bioactivas. Desde el descubrimiento del flúor en 1886, se ha demostrado la influencia del mismo en propiedades como la lipofilia, estabilidad metabólica, acidez de los grupos funcionales vecinos y en la posibilidad de formar enlaces de hidrógeno, lo que provoca una alteración a la hora de unirse a receptores biológicos.⁹

Los sustituyentes fluorados se encuentran presentes en numerosos fármacos importantes. En 2018, por ejemplo, se han aprobado por la FDA 17 nuevos fármacos con grupos fluorados. Los medicamentos más recientes presentan, además del fluor, sustituyentes como trifluorometilo y difluorometilo ofreciendo avances en el tratamiento de varias enfermedades, incluyendo cáncer, HIV, la malaria e infecciones de viruela.¹⁰ Estos dos tipos de sustituyentes presentan una modificación estructural de importancia en la Química Médica y se han empleado en la búsqueda de moléculas bioactivas. Además, el ciclopropano trifluorometilado es considerado como el bioisótero fluorado del grupo *terc*butilo, mientras que el difluorometilado puede sustituir al ciclopropanol. Este último presenta la capacidad de formar enlaces de hidrógeno lipofílicos que pueden actuar como bioisómeros de grupos hidroxilo, tiol y amino.¹¹ En la figura 2 se muestra algunos ejemplos de fármacos con grupos fluorados.¹²

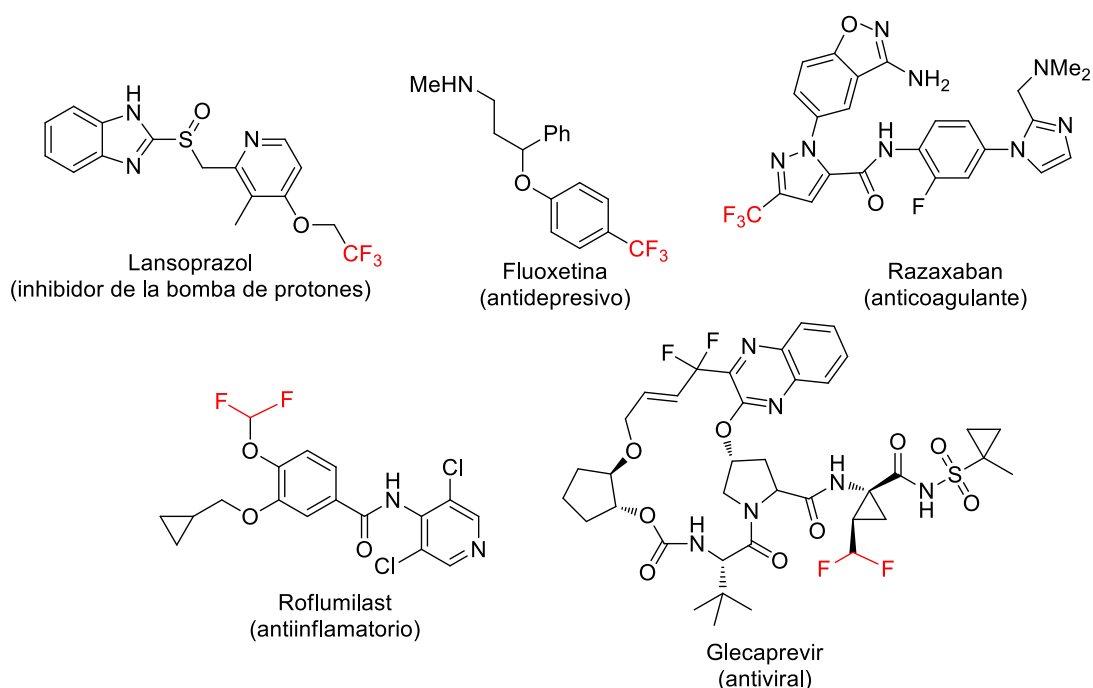
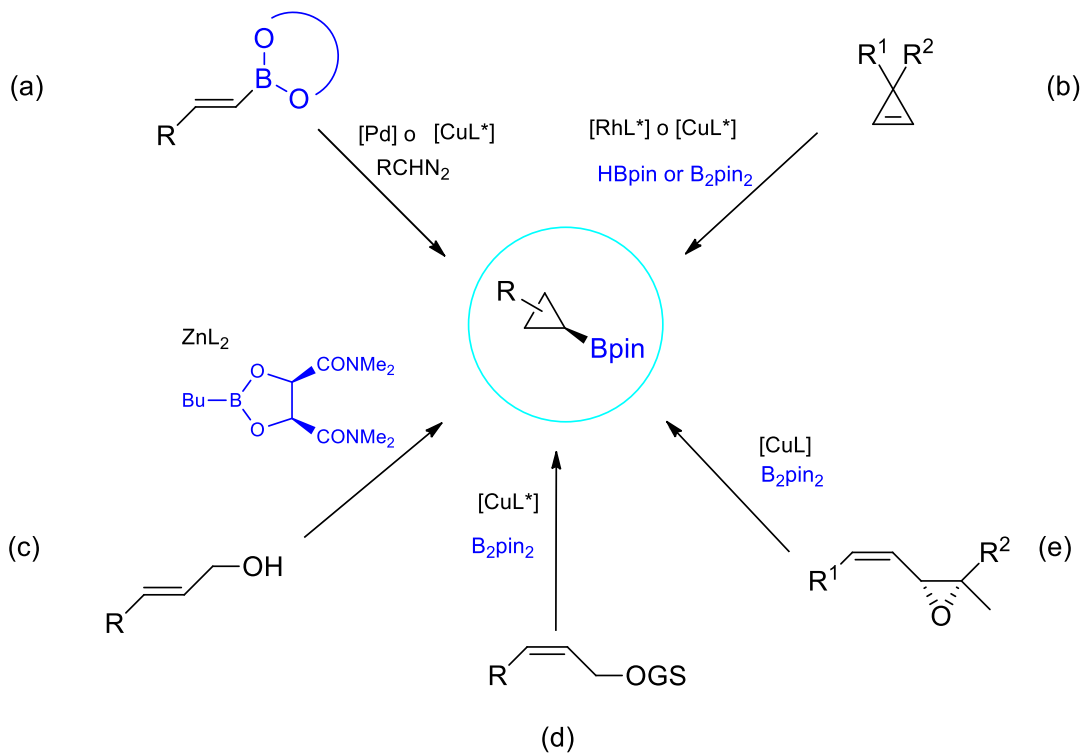


Figura 2: Ejemplos de fármacos con grupos fluorados.

En los siguientes apartados se va a describir los ejemplos de síntesis que han tenido estos grupos.

1.1 Síntesis de ciclopropilboronatos

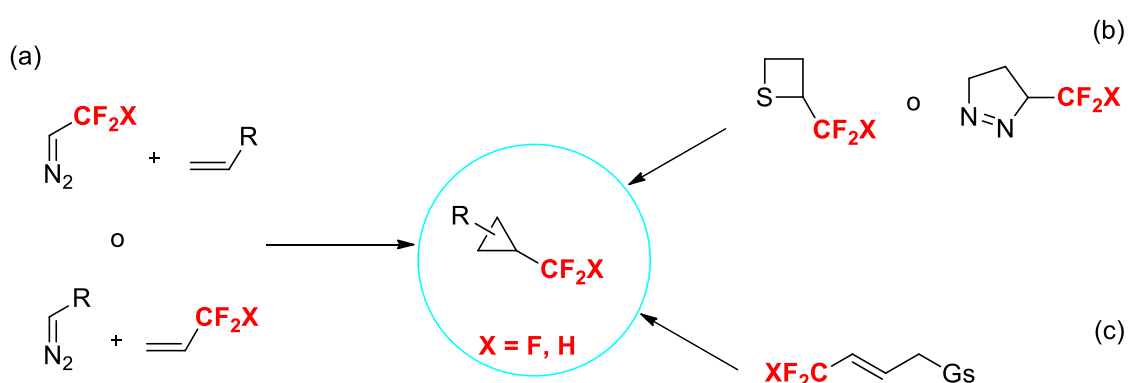
La importancia de los ciclopropilboronatos reside en que los derivados de boro son sustituyentes que permiten una posterior funcionalización.⁸ El enlace carbono-boro se puede transformar mediante reacciones descritas en enlaces carbono-carbono (acoplamiento Suzuki-Miyaura) o carbono-heteroátomo (oxígeno, nitrógeno, halógeno). En diversos artículos se ha explorado la preparación de estos sistemas de forma racémica,¹³ sin embargo, existen pocos ejemplos en la bibliografía para la preparación de ciclopropilboronatos ópticamente activos. Las estrategias de síntesis utilizadas hasta hoy son la ciclopropanación de alquenilboronatos¹⁴ (Esquema 2a), hidroborcación de ciclopropenos¹⁵ (Esquema 2b), ciclopropanación de alcoholes alílicos¹⁶ (Esquema 2c) y cierre de anillo borilativo de carbonatos, fosfatos¹⁷ (Esquema 2d) o epóxidos alílicos¹⁸ (Esquema 2e). Estos métodos quedan resumidos en el esquema 2.



Esquema 2: Estrategias para la síntesis enantioselectiva de ciclopropilboronatos.

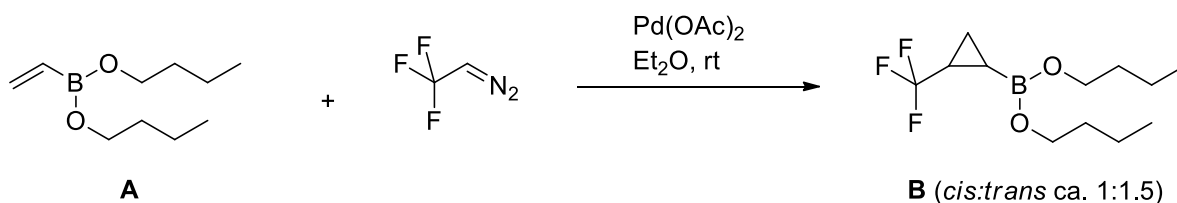
1.2 Síntesis de trifluorometil- y difluorometil ciclopropanos

La síntesis de trifluorometil- y difluorometilciclopropanos también ha atraído enorme interés en los últimos años. Existen tres estrategias principales para la síntesis de ciclopropanos con los grupos trifluorometil y difluorometil: ¹⁹ reacción de cicloadición [2+1] de un diazo compuesto con un alqueno²⁰ (Esquema 3a), contracción del anillo²¹ (Esquema 3b) y cierre de anillo a partir de un precursor acíclico²² (Esquema 3c). Estos tres métodos de síntesis se encuentran recogidos en el esquema 3.



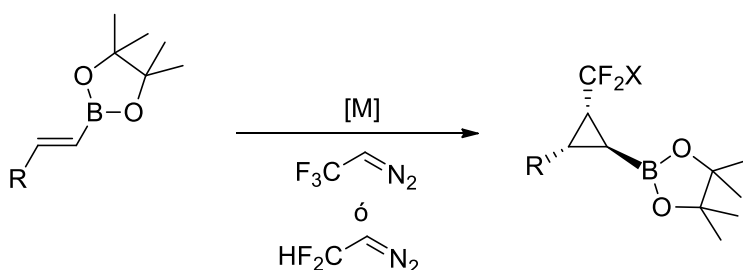
Esquema 3: Síntesis de ciclopropanos con grupos fluorados (-CF₃ y -CF₂H).

Como ya se ha comentado, tanto el anillo de ciclopropano como los grupos fluorados resultan muy atractivos en la Química Médica y los derivados de boro son excelentes intermediarios sintéticos debido a sus amplias posibilidades de postfuncionalización, por lo que también pueden resultar interesantes en el descubrimiento de nuevas moléculas bioactivas. Sin embargo, la combinación de estos tres elementos no ha sido explotada hasta la fecha. Solo se encuentra un ejemplo descrito en bibliografía ²³ que consiste en la preparación de dibutil(2-(trifluorometil)ciclopropil)boronato (Esquema 4). La reactividad se limita a la olefina **A** en combinación con el 2-diazo-1,1,1-trifluoroetano, dando lugar al ciclopropano disustituido, con escasa diastereoselectividad (mezcla *cis:trans*) y de forma racémica (Esquema 4).



Esquema 4: Preparación de 2-trifluorometilciclopropilboronato **B**.

En este Trabajo Fin de Máster tenemos como propósito sintetizar ciclopropanos que incluyan como sustituyentes grupos $-\text{CF}_3$ (o $-\text{CF}_2\text{H}$), junto con grupos boronato que permitan su posterior modificación. La estrategia que vamos a utilizar es la reacción de ciclopropanación con diazo compuestos, catalizada por metal, empleando como olefinas *trans*-alquenilboronatos (Esquema 5), que se pueden preparar de manera sencilla por hidroboración de alquinos. Se abordará la reacción con complejos metálicos quirales para la obtención de los ciclopropanos de forma enantioméricamente pura.



Esquema 5: Síntesis propuesta de trifluorometilciclopropilboronatos.

2. OBJETIVOS

Los objetivos fundamentales del presente TFM se pueden resumir en:

- a) Preparación de *trans*-alquenilboronatos mediante hidroboración de alquinos terminales con pinacolborano. Se ha querido desarrollar esta reacción mediante el empleo de microondas, una técnica muy extendida en la búsqueda de reacciones englobadas dentro de la “química verde” o química sostenible.
- b) Síntesis de ciclopropilboronatos con grupos fluorados a partir de la adición de diazocompuestos a alquenilboronatos.
- c) Optimización de la ciclopropanación en su versión enantioselectiva.

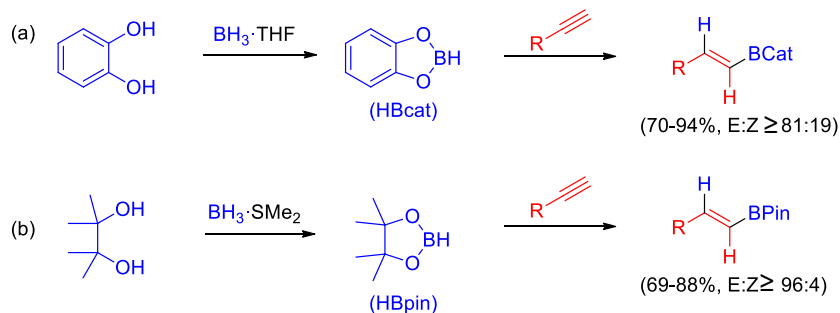
3. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

3.1 Reacciones de hidrobtoración de alquinos terminales con pinacolborano

Dentro de las posibles rutas de síntesis de ciclopropanos, la estrategia aplicada en este trabajo ha sido la ciclopropanación de olefinas con diazo compuestos catalizada por metales de transición. Las olefinas que empleamos para ello han sido *E*-alquencilboronatos, que pueden prepararse de manera sencilla y directa mediante una reacción de hidrobtoración de alquinos terminales con pinacolborano.²⁴ La hidrobtoración está basada en la adición *syn* del enlace H-B al triple enlace C-C.

Existen numerosos trabajos publicados que estudian la hidrobtoración de alquinos mediante el empleo de diferentes catalizadores basados en metales de transición, como Fe, Co, Rh, Cu, Ag, Au, etc.,²⁵ así como metodologías sin metal.

Brown, premio Nobel en 1979 y pionero en la hidrobtoración de alquinos,²⁶ obtuvo buenos rendimientos y selectividad al emplear catecolborano como reactivo, a 70-100°C en THF (Esquema 6a). Posteriormente, Knochel describió una hidrobtoración con el uso de pinacolborano, siendo hoy día el grupo boronato más usado debido a su mayor estabilidad (Esquema 6b).²⁷ En ambos casos es necesario preparar *in situ* los reactivos (catecolborano, HBcat y pinacolborano, HBpin). Otros métodos sin la necesidad de metales incluyen el uso, como catalizadores, de carbenos *N*-heterocíclicos,²⁸ ácidos benzoicos,²⁹ o boranos como dicitclohexilborano³⁰ o HB(C₆F₅)₂.³¹



Esquema 6: Hidrobtoración de alquinos con catecolborano y pinacolborano.

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

También se encuentra descrita en la bibliografía la reacción de hidroboración de alquinos terminales con pinacolborano a 110°C, durante 14h, sin la necesidad de generar el reactivo borado *in situ*.^{14a} Basándonos en estos resultados, en este Trabajo Fin de Máster se ha querido desarrollar esta reacción mediante el empleo de microondas, una técnica muy extendida en la búsqueda de reacciones englobadas dentro de la “química verde” o química sostenible. Con el uso del microondas conseguimos un calentamiento rápido, selectivo y orientado del material y, por consiguiente, velocidades de reacción más elevadas, disminuyendo así los tiempos de reacción. Una de sus características consiste en que nos permite mantener un parámetro constante, ya sea la temperatura o la potencia.

De esta manera, las reacciones se llevaron a cabo en viales de microondas, a una escala de 3 mmol de alquino y utilizando 1.5 equivalentes de pinacolborano. En la tabla 1 se pueden observar las diferentes condiciones de reacción, en las que se ha empleado como alquino modelo el fenilacetileno, así como mantenido constante la temperatura durante el tiempo de reacción.

Tabla 1: Optimización de la hidroboración a T^a constante.



	T (°C)	t (min)	Aditivo	Conv. (%)	Rto (%)
1	175	30	-	63	35 ^a
2	200	20	-	88	60 ^a
3	215	15	-	82	62 ^a
4	215	20	-	100	67
5	215	15	1,4-benzoquinona (5%)	100	64 ^a
6	215	10	1,4-benzoquinona (5%)	81	56
7	215	15	Ácido 4-dimetilaminobenzoico (5%)	73	48
8	215	20	Ácido 4-dimetilaminobenzoico (5%)	87	56
9	215	30	Ácido 4-dimetilaminobenzoico (10%)	100	61

^aRendimiento calculado por Resonancia Magnética Nuclear utilizando CH₂Br₂ como patrón interno.

Iniciamos la optimización a temperaturas más elevadas que la descrita para el procedimiento térmico y una reducción del tiempo de reacción. En las tres primeras entradas de la tabla 1, donde se aumenta progresivamente la temperatura, no se obtuvo conversión completa. Sin embargo, en la entrada 4, prolongando el tiempo de reacción hasta los 20 minutos, sí se consiguió una conversión del 100 %, con un rendimiento del 67 %. A la vista de estos resultados, dado que en los espectros de Resonancia Magnética Nuclear solo se veían las señales del producto y de los reactivos, se planteó una posible descomposición vía polimerización como causa del bajo rendimiento. En un intento de evitar esta posible polimerización, se añadió 1,4-benzoquinona (entradas 5 y 6), si bien los resultados fueron similares a los obtenidos sin añadir este aditivo.

También se ensayó la adición de ácido 4-dimetilaminobenzoico, que se había empleado como catalizador previamente en la bibliografía,²⁹ aunque con octano como disolvente, a 100 °C y con tiempos de reacción de 12 horas. En las entradas 7, 8 y 9 se observan distintos tiempos de reacción y cantidad de catalizador y se alcanza una conversión completa en la última entrada (entrada 9). Sin embargo, el uso del ácido carboxílico como catalizador no mejoraba el rendimiento previamente obtenido y generaba reacciones con mayor número de impurezas.

Por otro lado, se planteó mantener la potencia constante, en lugar de la temperatura, durante la reacción con microondas (Tabla 2). Sin embargo, a pesar de alcanzar temperaturas cercanas a 210 °C (entradas 3 y 4), se observaron peores rendimientos.

Tabla 2: Optimización de la hidrobtoración a potencia constante.

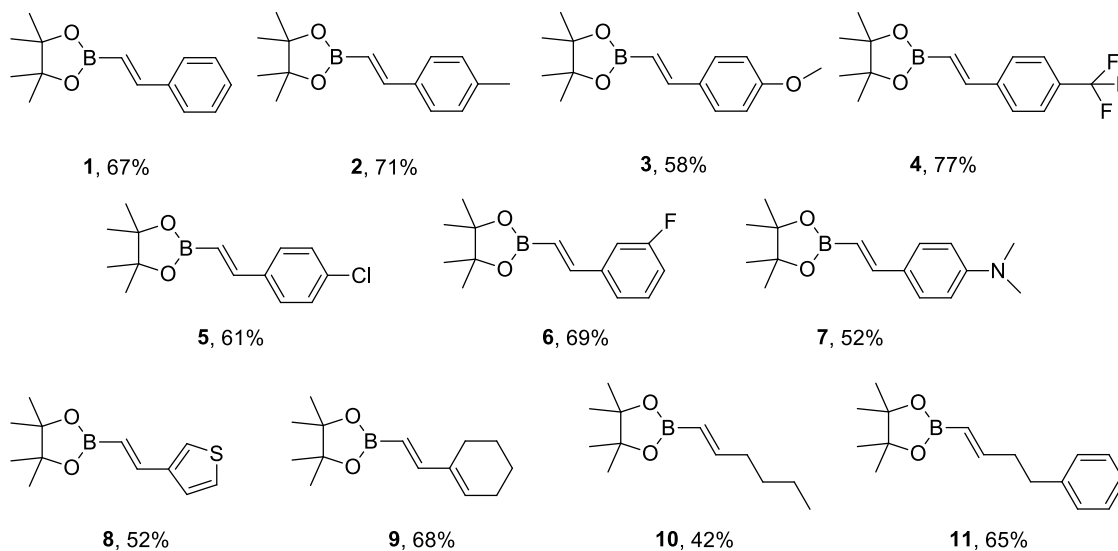
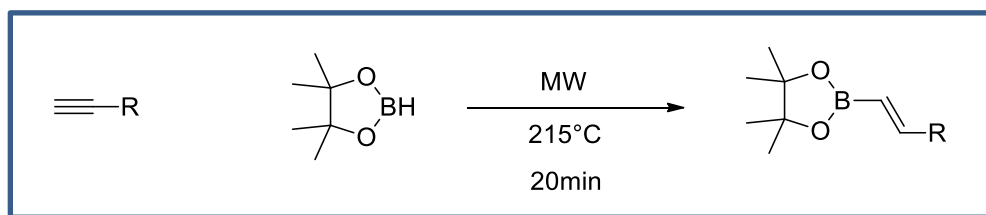
	Potencia (W)	t (min)	Conv. (%)	Rto. (%)
1	150	5	8	6 ^a
2	300	5	34	31 ^a
3	300	10	45	42 ^a
4	300	15	46	46 ^a

^aRendimiento calculado por Resonancia Magnética Nuclear utilizando CH₂Br₂ como patrón interno.

Tras estas pruebas de optimización de la reacción de hidroboración, se llegó a la conclusión de que las mejores condiciones eran las de la entrada 4 de la tabla 1. El procedimiento experimental consiste en preparar la mezcla de reacción con el correspondiente alquino (1 equiv.) y el pinacolborano (1.5 equiv.) en un vial de microondas y calentarla a 215 °C durante 20 min en un microondas programado a temperatura constante. El crudo se purifica por cromatografía de columna flash (hexano/acetato de etilo) para obtener el alquenilboronato. De esta forma se ha conseguido un método de síntesis de alquenilboronatos sin necesidad de emplear ningún metal como catalizador, sin uso de disolvente y con una gran disminución en el tiempo de reacción.

A continuación, este procedimiento se aplicó a distintos alquinos terminales para observar su versatilidad. Se seleccionaron alquinos con sustituyentes aromáticos, alquenilos y alifáticos. Dentro de los que presentan carácter aromático se emplearon derivados del fenilacetileno y un heterociclo, como es el 3-etiniltiofeno. El objetivo de emplear distintos alquinos era comprobar la influencia electrónica que presentan los sustituyentes en la reacción de hidroboración. Para ello, se utilizaron como sustituyentes grupos dadores y aceptores de densidad electrónica como -CH₃, -OCH₃, -CF₃, -F, -Cl, -N(Me)₂. Como puede verse en el esquema 7, existe una ligera tendencia a mejores rendimientos en los compuestos con grupos aceptores (**4**, **6**) respecto a los grupos dadores (**3**, **7**). En el mismo rango de rendimiento se sitúa el tiofeno (**8**, 52%) y el sustituyente alquenilo (**9**, 68%). La hidroboración del alquino terminal puede dar la olefina *trans* como producto mayoritario y como subproductos olefinas con los grupos en disposición *cis* o geminal. Sin embargo, con ayuda del espectro de RMN de ¹H del crudo de reacción se comprobó que el único producto obtenido fue la olefina con sustituyentes en posición *trans*.

Por otro lado, los alquinos alifáticos, como los productos **10** y **11**, dieron un rendimiento menor, debido principalmente a la falta de estereoselectividad de la hidroboración. Así, se observaron mezclas isómeras *cis*- y *trans*- en los crudos de reacción, aproximadamente 30:70 en ambos casos, si bien pudo separarse el isómero *trans*- mediante cromatografía de columna.

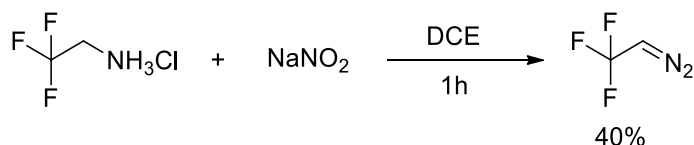


Esquema 7: Estructuras de los alquenilboronatos con sus respectivos rendimientos.

3.2 Síntesis de diazo compuestos fluorados.

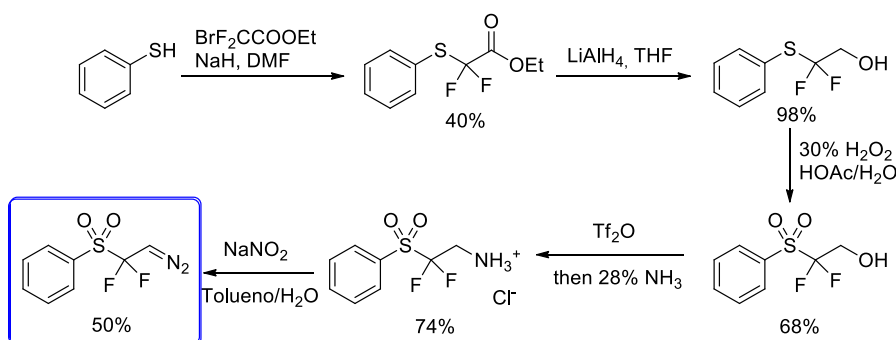
Los diazo compuestos son reactivos muy útiles para realizar diversas transformaciones químicas, cuyas propiedades y reactividad dependen fuertemente del carácter electrónico que presentan sus sustituyentes. Como ya se ha comentado en la introducción, dado el interés de los grupos $-\text{CF}_3$ y $-\text{CF}_2\text{H}$ en Química Médica, preparamos diazo compuestos que presentan estos sustituyentes para incluirlos en la estructura del ciclopropano.

Comenzamos por la síntesis del 2,2,2-trifluordiazoetano, mediante un procedimiento descrito en la bibliografía³² (Esquema 8). Para ello, se adicionó gota a gota una disolución de nitrito sódico sobre otra de cloruro de 2,2,2-trifluoroetilamonio, ambas en agua. El diazo compuesto formado es un gas, por lo que se recogió en una disolución de dicloroetano seco presente en otro matraz, conectados ambos mediante un puente que contenía sulfato de sodio anhidro (Esquema 8).



Esquema 8: Síntesis del 2,2,2-trifluorodiazooetano.

El otro diazo compuesto con el que se pretendía trabajar contiene el grupo fluorado $-CF_2H$. Sin embargo, este reactivo es mucho más inestable, y solo se ha podido trabajar con él formándolo *in situ*.³³ Un modo de salvar esta dificultad es preparar un análogo que posteriormente se pueda transformar fácilmente en este grupo. Un ejemplo descrito recientemente consiste en la síntesis del fenilsulfonadifluorodiazooetano,³⁴ cuyo grupo sulfona puede intercambiarse por un hidrógeno. La ruta sintética consta de los siguientes 5 pasos: ataque nucleófilo de tiol sobre bromodifluoracetato de etilo, reducción del éster, oxidación del sulfuro, aminación y diazotización del clorhidrato de la amina (Esquema 9).

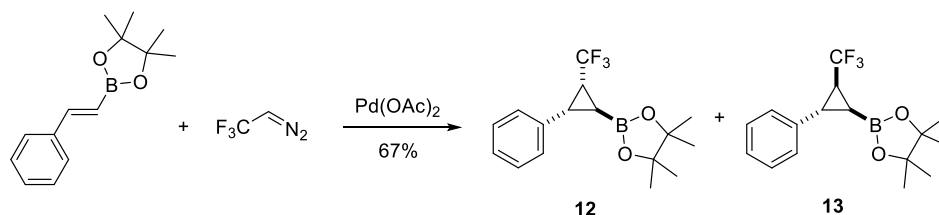


Esquema 9: Síntesis del fenilsulfonadifluorodiazooetano.

3.3 Reacciones de ciclopropanación de alquenilboronatos con diazo compuestos.

Una vez sintetizados los alquenilboronatos y los diazo compuestos como se ha descrito en los apartados anteriores, pasamos a estudiar la reacción de ciclopropanación. Inicialmente se ensayó la reacción con $Pd(OAc)_2$, con la intención de comprobar la reactividad. Este catalizador ha sido utilizado en diversas ocasiones para reacciones de ciclopropanación.³⁵ El procedimiento consiste en la disolución de la olefina con el catalizador y la adición lenta del diazo compuesto. La adición lenta es necesaria para minimizar la reacción secundaria que puede sufrir el diazo compuesto

conigo mismo. La reacción se realizó en THF y DCE como disolventes y se obtuvo en ambas una conversión completa de la olefina en 4 horas (Esquema 10). La adición del diazo compuesto al doble enlace mantiene la geometría de la olefina inicial, por lo que los dos diastereoisómeros están definidos por la posición respectiva del grupo trifluorometilo y el pinacolborano (o el fenilo). El rendimiento tras purificación por cromatografía de columna fue del 67% como mezcla de los compuestos **12** y **13**.



Esquema 10: Ciclopropanación con catalizador de Pd(II).

Como era de esperar dado el pequeño volumen del grupo trifluorometilo, el Pd(OAc)₂ como catalizador no induce exceso diastereomérico, siendo en ambos casos (DCE o THF como disolventes) una relación 53:47 de **12** y **13**. Esta medida se realizó en el espectro de RMN de ¹⁹F del crudo de reacción, que nos permite mayor precisión que el de ¹H, gracias al no solapamiento de las señales y a la proporción de estas (Figura 5).

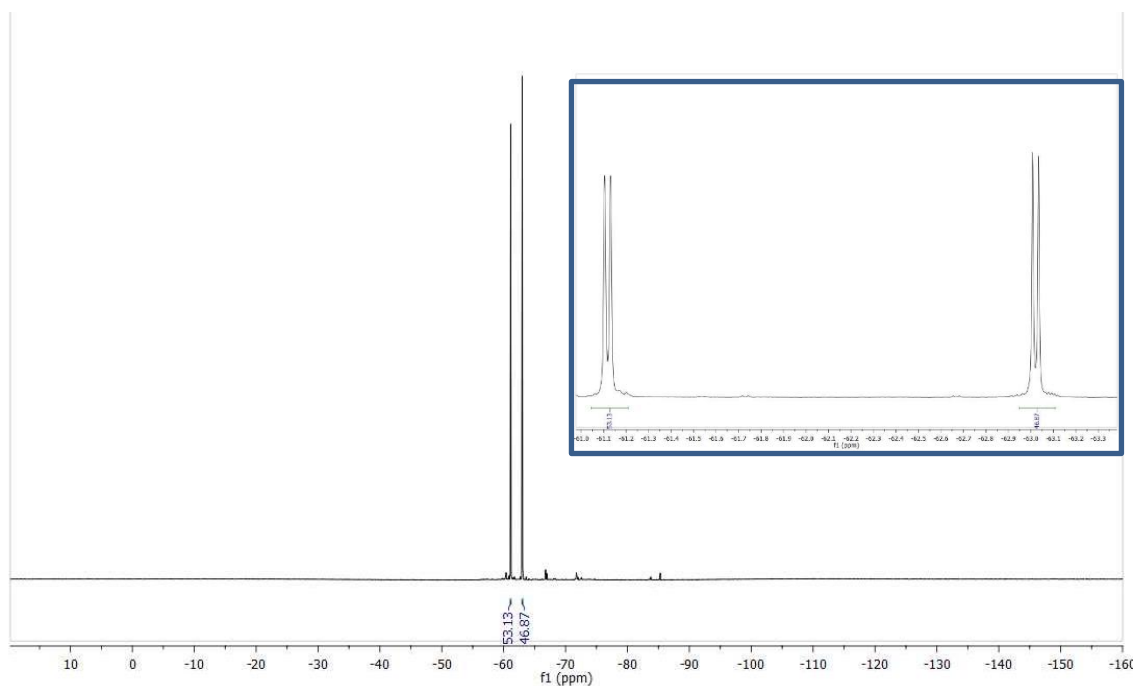


Figura 5: Espectro de ¹⁹F-RMN de la ciclopropanación con el catalizador de Pd(II).

Las señales de los ciclopropanos se observaron en el espectro de RMN de ^1H del crudo en la región de 0-3 ppm. El hidrógeno del ciclopropano vecino al Bpin corresponde a dos señales a 0.80 y 1.05 ppm, de intensidad parecida, reflejando la existencia de dos diastereómeros. Sin embargo, los otros dos hidrógenos del ciclopropano aparecen a 2.05 y 2.60 ppm, pero se encuentran solapadas las de ambos diastereómeros (Figura 6).

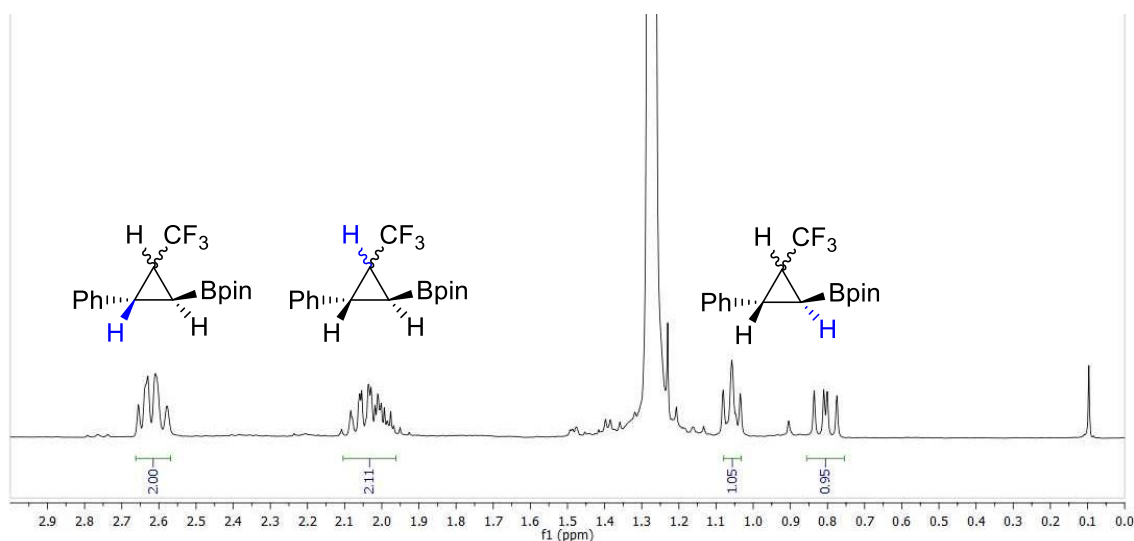


Figura 6: Región entre 0-3 ppm del espectro de ^1H -RMN del crudo de la ciclopropanación.

Para separar ambos compuestos, se purificó por cromatografía de columna en una proporción de eluyente 95:5 hexano/dietil éter. A pesar de tener una polaridad muy similar fue posible separar cierta cantidad de cada uno de los diastereómeros **12** y **13** y, gracias a las constantes de acoplamiento (J) del espectro, determinar su estereoquímica. En el compuesto más apolar (**13**, Figura 7), la señal a 2.01 ppm, correspondiente al hidrógeno del carbono unido al grupo $-\text{CF}_3$, se ve como multiplete por el acoplamiento con los hidrógenos y flúor. Por otro lado, el átomo de boro apantalla la señal del hidrógeno vecino y aparece a un menor desplazamiento que el hidrógeno vecino al grupo fenilo. El valor numérico de las constantes de acoplamiento depende de la disposición geométrica *cis* o *trans* que presentan los hidrógenos, siendo $J_{\text{trans}}=2\text{-}9\text{Hz}$ y $J_{\text{cis}}=6\text{-}12\text{Hz}$.³⁶ La geometría de la olefina inicial se mantiene en *trans* siendo la constante de acoplamiento de esos dos hidrógenos de 7.7 Hz. La restante constante de acoplamiento del hidrógeno vecino al fenilo es de 5.2 Hz (el valor indica

una J_{trans}) y la del Bpin es de 10.6 Hz (el valor indica una J_{cis}), siendo ambas las constantes de acoplamiento con respecto al hidrógeno vecino al grupo $-CF_3$ (Figura 7).

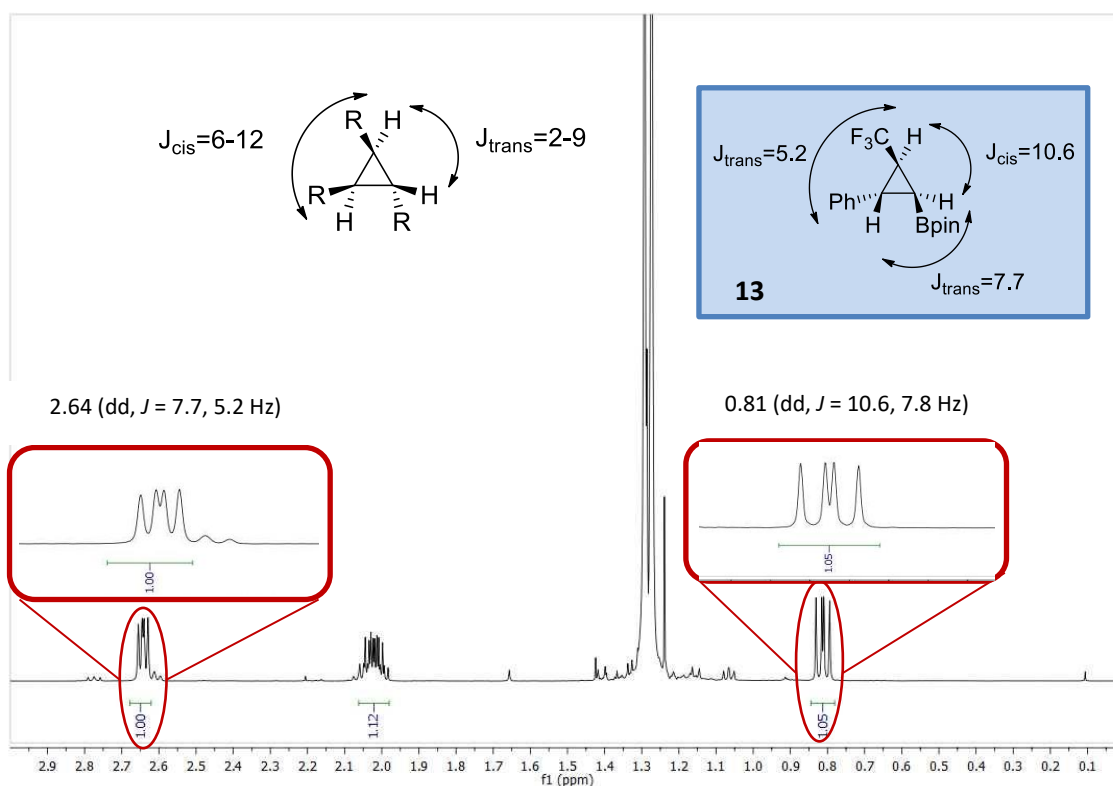


Figura 7: Región entre 0-3 ppm del espectro de ^1H -RMN del ciclopropano **13**.

Una vez comprobada la reactividad del 2,2,2-trifluorodiazetano con alquenilboronatos, se centraron los esfuerzos en obtener una mayor selectividad en la reacción, tanto en la relación entre los diastereómeros, como en la enantioselectividad. Para ello, se pasó a emplear catalizadores quirales, combinando $[\text{Cu}(\text{NCMe})_4]\text{PF}_6$ y ligandos tipo bisoxazolina (Figura 8). Las bisoxazolininas quirales han sido ampliamente utilizadas en reacciones de ciclopropanación en combinación con sales de $\text{Cu}(\text{I})$.³⁷

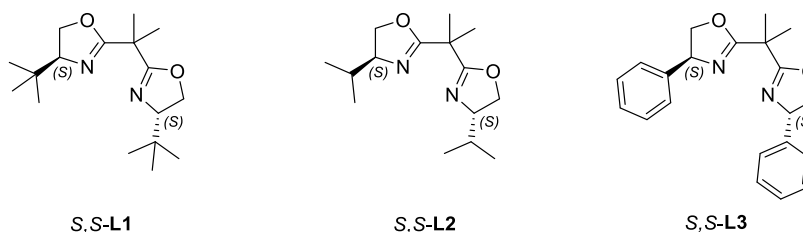


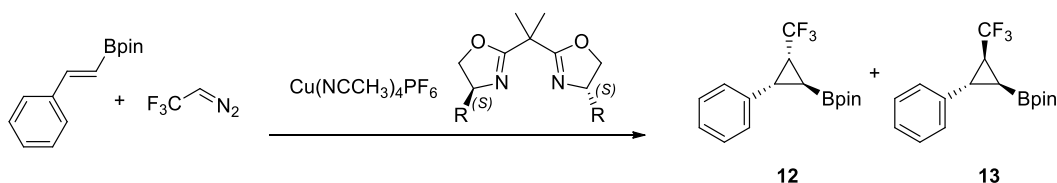
Figura 8: Ligandos quirales de bisoxazolina con distintos sustituyentes.

De esta manera, el Cu y el ligando disueltos en dicloroetano forman el complejo metálico, al que se le añade la olefina disuelta y, por último, la adición lenta del diazo compuesto para impedir reacciones secundarias no deseadas. Las reacciones se llevaron a cabo bajo atmósfera inerte donde, sobre la olefina y el complejo metálico, previamente preformado, se añadía gota a gota el diazo compuesto. En la tabla 3 se muestran las diferentes condiciones de reacción utilizadas, la conversión y el exceso diastereomérico (e.d). El modo de purificar estos productos es mediante cromatografía de columna flash, siendo un método que separa sustancias en función de la adsorción diferencial de los compuestos al adsorbente, es decir, de la polaridad de los compuestos. En esta reacción, la olefina presenta una polaridad similar a la de los productos, por lo que resulta conveniente lograr una conversión completa que evite dificultades en la purificación.

Las primeras pruebas realizadas, como la modificación en los tiempos de reacción (entradas 1-3, Tabla 3) y la cantidad de catalizador empleado (entradas 4-6), muestran buena reactividad, pero no existe una relación directa entre la modificación de esos parámetros y la conversión. La relación diastereomérica obtenida fue buena, una proporción 92:8 entre los ciclopropanos **12:13**. En la entrada 4 se aumentó el número de equivalentes del diazo compuesto y se obtuvo una conversión del 89 % en 2 horas de reacción. Al comprobar que con 4 equivalentes la reacción funcionaba mejor, el diazo compuesto pasó a usarse con este exceso para el resto de pruebas.

La optimización de la reacción continuó con la intención de mejorar el exceso diastereomérico, y se probaron diferentes disolventes, como THF, tolueno y diclorometano (entradas 8-10). En THF no se produjo reacción, mientras que en tolueno se redujo la selectividad y en DCM los resultados son similares a DCE, pero ligeramente peores en la relación de productos.

Tabla 3: Optimización de la ciclopropanación con 2,2,2-trifluordiazoetano.



	t (h)	Catalizador (mol%)	diazo	Dte.	Conv. (%)	e.d
1	2	[Cu]+L1(5)	2eq (0.60M)	DCE	72	92:8
2	15	[Cu]+L1 (5)	2eq (0.46M)	DCE	70	92:8
3	6	[Cu]+L1 (5)	2eq (0.46M)	DCE	58	92:8
4	2	[Cu]+L1 (5)	4eq (0.46M)	DCE	89	91:9
5	2	[Cu]+L1 (7.5)	4eq (0.50M)	DCE	81	91:9
6	2	[Cu]+L1 (10)	4eq (0.50M)	DCE	82	91:9
7	2	[Cu]+L1 (5)	4eq (0.50M)	THF	-	-
8	2	[Cu]+L1 (5)	4eq (0.50M)	Tolueno	71	83:17
9	2	[Cu]+L1 (5)	4eq (0.50M)	DCM	87	91:9
10	6	[Cu]+L1 (5)	4eq (0.50M)	DCM	91	91:9
11	6	[Cu]+L1 (7.5)	4eq (0.50M)	DCE	69	91:9
12	6	[Cu]+L1 (5)	4eq (0.30M)	DCE	-	-
13	6	[Cu]+L1 (5)	4eq (0.52M)	DCE	90	92:8
14	6	[Cu]+L2 (5)	4eq (0.52M)	DCE	72	79:21
15	6	[Cu]+L3 (5)	4eq (0.52M)	DCE	87	94:6
16	6	[Cu]+L1 (5)	4eq (1.06M)	DCE	75	92:8
17	6	[Cu]+L3 (5)	4eq (1.06M)	DCE	100	94:6

Hasta ese momento, se había empleado como ligando quiral la bisoxazolina con grupos *terc*butilo como sustituyentes y se propuso cambiar de ligando para comprobar su influencia. En las entradas 13-15 se puede observar el efecto de los distintos ligandos probados (con sustituyentes *t*Bu, *i*Pr o Ph), cuyo resultado es la mejora del exceso diastereomérico a 94:6 con el ligando (*S,S*)-L3 y una conversión elevada.

Las últimas pruebas planteadas consistieron en modificar la concentración del diazo compuesto. El interés proviene de la nula conversión obtenida cuando el diazo compuesto tenía una concentración de 0.3 M (entrada 12). Dado que a menor

concentración la reacción no progresaba, utilizamos una concentración aproximadamente 1M del 2,2,2-trifluorodiazooetano, obteniendo conversión completa y un exceso diastereomérico 94:6 (entrada 17).

El producto se purificó por cromatografía de columna, obteniéndose el ciclopropano **12**. A pesar de la dificultad de separación respecto a su diastereómero, se consiguió aislar el producto puro con un 61 % de rendimiento.

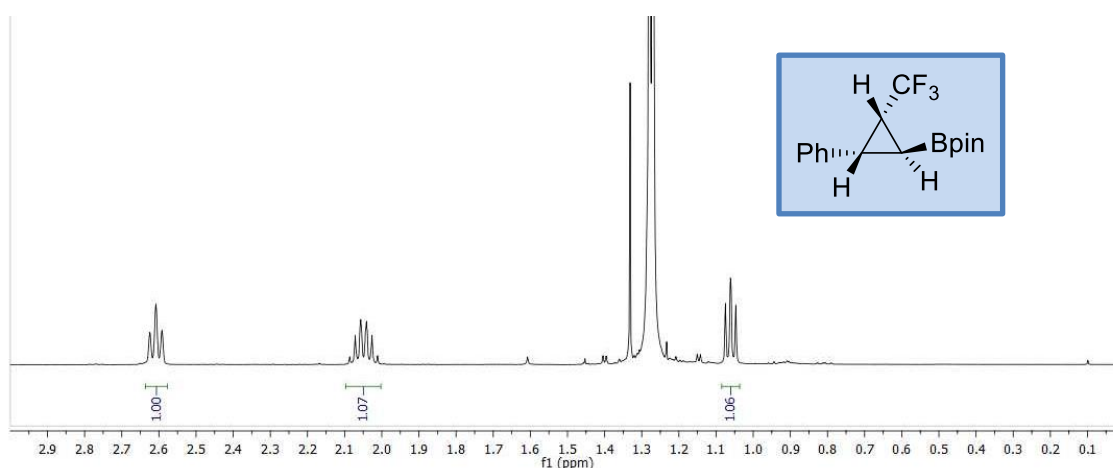
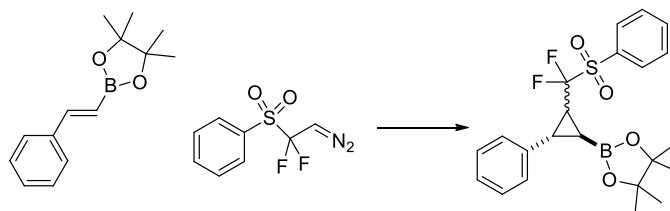


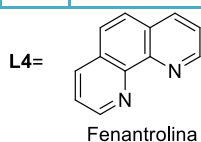
Figura 9: Región entre 0-3 ppm del espectro de ^1H -RMN del ciclopropano **12**.

Al mismo tiempo que se realizaba la optimización con el 2,2,2-trifluorodiazooetano, se sintetizó y se realizaron pruebas de ciclopropanación con el fenilsulfonadifluorodiazooetano. La metodología seguida fue similar, con una disolución de alqueno y catalizador sobre la que se añade lentamente la disolución del diazo compuesto. En la tabla 4 se observan los distintos cambios en tiempos de reacción, temperatura y el empleo de diferentes catalizadores. Sin embargo, ninguna de las condiciones probadas permitió obtener el producto deseado, centrándonos por tanto en el grupo trifluorometilo.

Tabla 4: Ensayos de la ciclopropanación con fenilsulfonadifluorodiazooetano.

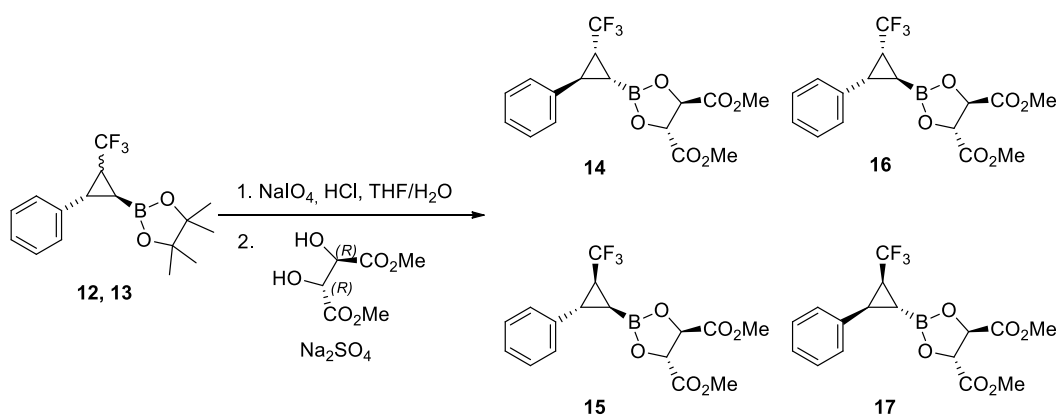


	t(horas)	T(°C)	Catalizador	Diazo (eq)	Conv. (%)
1	6	ta	Pd(OAc) ₂	2	-
2	15	60	Pd(OAc) ₂	2	-
3	6	ta	Rh ₂ (OAc) ₄	2	-
4	15	60	Rh ₂ (OAc) ₄	2	-
5	6	ta	Cu(NCCH ₃) ₄ PF ₆ +L4	2	-
6	6	60	Cu(NCCH ₃) ₄ PF ₆ +L4	2	-



Hasta este momento, no conocíamos si la reacción se estaba produciendo de forma enantioselectiva. Dado que hasta la fecha no ha sido posible la separación de los dos enantiómeros de **12** mediante métodos cromatográficos, nos planteamos el uso de un auxiliar quiral, para formar nuevos diastereómeros que nos permitiesen hacer una medida, al menos aproximada, de la enantioselectividad de la reacción. Para ello, se realizó la hidrólisis al ácido borónico y posterior reprotención con un diol quiral ((2*R*,3*R*)-dimetil-2,3-dihidrosuccinato) (Esquema 11). Estas dos reacciones se llevaron a cabo tanto con los productos obtenidos de la reacción catalizada por Pd (**12** y **13** racémicos), como de la realizada con Cu (**12**). Mediante el análisis de RMN de ¹H del crudo de estas reacciones, se pudo observar cómo las señales correspondientes al protón bencílico de la reacción de Pd (en la región de 2.3-2.6 ppm) se disponen en dos parejas, con relación 1:1 entre ellas para los compuestos **14:15** y **16:17**. Centrándonos en las señales de 2.30-2.45 ppm, y comprobando su correspondencia en el espectro de la reacción con Cu, comprobamos una relación entre ellas de 92:8. Valores similares podemos obtener de los espectros de RMN de ¹⁹F (Figura 11), lo que corrobora un alto

grado de enantioselectividad cuando la reacción es catalizada con sales de Cu en combinación con ligandos bisoxazolina.



Esquema 11: Reacción de formación de éster borónico quiral.

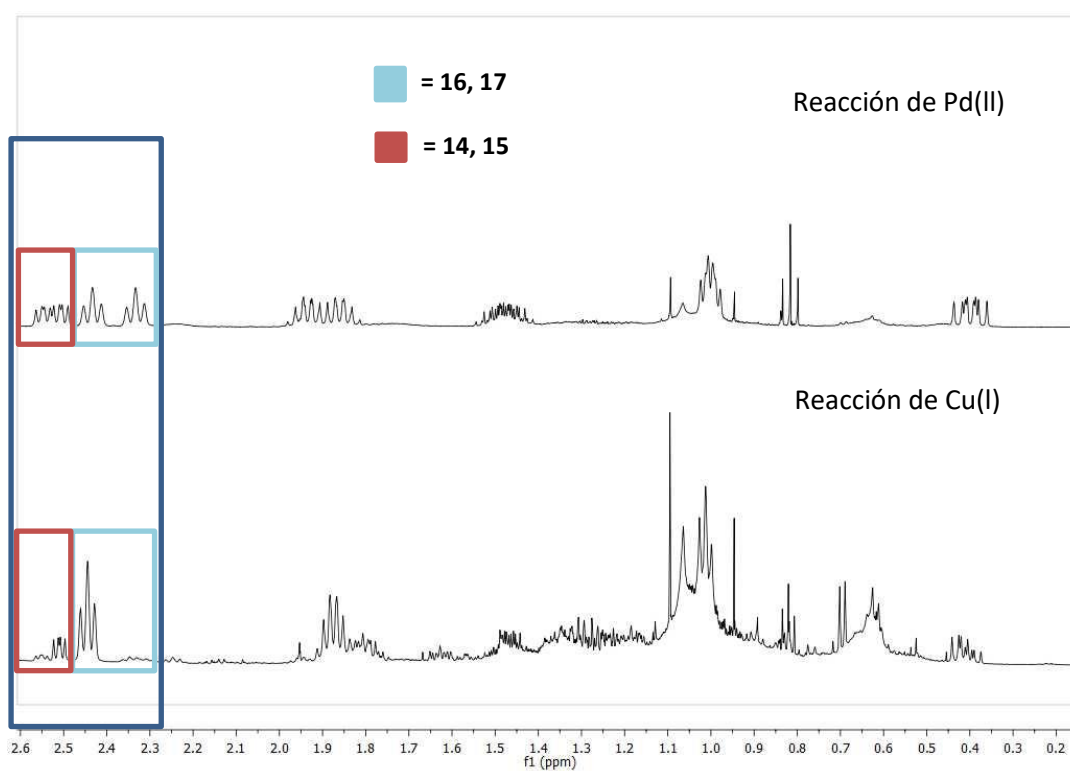


Figura 10: Ampliación del espectro ^1H -RMN para comprobar el e.e.

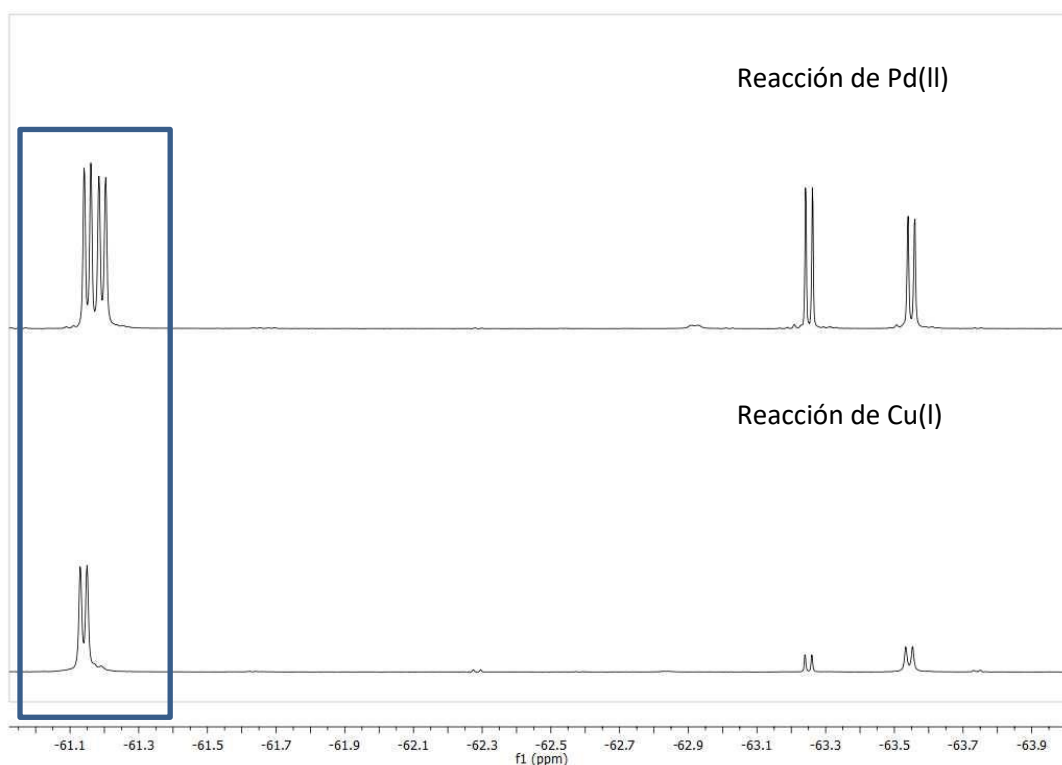
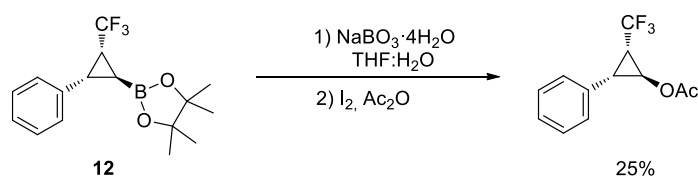


Figura 11: Ampliación del espectro ^{19}F -RMN para comprobar el e.e.

Como ya se ha comentado, los borociclopropanos obtenidos son unos intermedios sintéticos excelentes, donde el grupo pinacolborano se puede transformar en diferentes grupos funcionales. Con el propósito de mostrar la versatilidad de estos precursores, se ha planteado a modo de ejemplo la reacción de oxidación del grupo Bpin y posterior protección con el grupo acetato, ambas a temperatura ambiente y sin necesidad de condiciones anhidras (Esquema 12). El rendimiento del producto final ha sido de un 25% tras dos pasos.



Esquema 12: Oxidación del grupo Bpin.

4. CONCLUSIONES

- Se han obtenido *trans*-alquenilboronatos con rendimientos entre moderados y buenos mediante reacciones de hidroborcación de alquinos terminales y pinacolborano empleando la técnica de microondas. Los alquinos empleados presentan sustituyentes de diferente carácter electrónico, empleando tanto grupos aromáticos como alifáticos.
- Se ha estudiado la síntesis de ciclopropilboronatos con grupos fluorados a partir de la adición de diazo compuestos a *trans*-alquenilboronatos con diferentes catalizadores, diazo compuestos y condiciones de reacción.
- Se ha logrado sintetizar y caracterizar ciclopropilboronatos con alto exceso diastéromérico (94:6) utilizando un sistema catalítico basado en complejos de Cu(I) y ligandos quirales de tipo bisoxazolina.
- Se ha determinado un exceso enantiomérico 92:8 obtenido en la reacción de ciclopropanación preparando un éster borónico quiral.
- Se ha comenzado el estudio de la versatilidad del grupo boronato en estos sistemas, mostrando como ejemplo la oxidación del enlace carbono-boro para obtener un ciclopropanol protegido.

5. BIBLIOGRAFÍA

- ¹ Taylor, R. D.; MacCoss, M.; Lawson, A. D. G. *J. Med. Chem.* **2014**, *57*, 5845–5859.
- ² a) Wessjohann, L. A.; Brandt, W.; Thiemann, T., *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 1625–1647; b) Gagnon, A., Duplessis, M., Fader, L., *Org. Prep. Proced. Int.* **2010**, *42*, 1–69; c) Chen, D. Y.-K., Pouwer, R. H., Richard, J.-A., *Chem. Soc. Rev.* **2012**, *41*, 4631–4642; d) Schröder, F., *Chem. Biodiversity* **2014**, *11*, 1734–1751.
- ³ Talele, T. T., *J. Med. Chem.* **2016**, *59*, 8712–8756.
- ⁴ a) Dian, L.; Marek, I., *Chem. Rev.* **2018**, *118*, 8415–8434; b) Ebner, C.; Carreira, E. M., *Chem. Rev.* **2017**, *117*, 11651–11679; c) Lebel, H.; Marcoux, J.-F.; Molinaro, C.; Charette, A. B., *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 977–1050.
- ⁵ Lorenz J. C., Long J., Yang Z., Xue S., Xie X., Shi Y., *J. Org. Chem.*, **2004**, *69*, 327–334.
- ⁶ a) Con catalizador de Rh: Lindsay, V. N. G.; Nicolas, C., *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 8972–8981. b) Con catalizador de Pd: Chen, S.; Ma, J.; Wang, J. *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 6781–6783; c) Con catalizador de Cu: Salomon, R. G.; Kochi, J. K. *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, *95*, 3300–3310; d) Con catalizador de Co: Zhu, S.; Ruppel, J. V.; Lu, H.; Wojtas, L.; Zhang, X. P., *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 5042–5043; e) Con catalizador de Fe: Allouche, E. M. D.; Al-Saleh, A.; Charette, A. B., *Chem. Commun.* **2018**, *54*, 13256–13259.
- ⁷ a) Clemens, J. J.; Asgian, J. L.; Busch, B. B.; Coon, T.; Ernst, J.; Kaljevic, L.; Krenitsky, P. J.; Neubert, T. D.; Schweiger, E. J.; Termin, A.; Stamos D., *J. Org. Chem.* **2013**, *78*, 780–785; b) Duan, Y.; Zhou, B.; Lin, J.-H.; Xiao, J.-C., *Chem. Commun.* **2015**, *51*, 13127–13130.
- ⁸ a) Sandford, C.; Aggarwal, V. K., *Chem. Commun.* **2017**, *53*, 5481–5494; b) Leonori, D.; Aggarwal, V. K., *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 1082–1096.
- ⁹ a) Meanwell, N. A., *J. Med. Chem.* **2018**, *61*, 5822–5880; b) Purser, S.; Moore, P. R.; Swallow, S.; Gouverneur, V., *Chem. Soc. Rev.* **2008**, *37*, 320–330; c) Wang, J.; Sánchez-Roselló, M.; Aceña, J. L.; del Pozo, C.; Sorochinsky, A. E.; Fustero, S.; Soloshonok, V. A.; Liu, H., *Chem. Rev.* **2014**, *114*, 2432–2506.
- ¹⁰ Mei, H.; Han, J.; Fustero, S.; Medio-Simon, M.; Sedgwick, D. M.; Santi, C.; Ruzziconi, R.; Soloshonok, V. A., *Chem.-Eur. J.* **2019**, DOI: 10.1002/chem.201901840.

- ¹¹ Zafrani, Y.; Yeffet, D.; Sod-Moriah, G.; Berliner, A.; Amir, D.; Marciano, D.; Gershonov, E.; Saphier, S., *J. Med. Chem.* **2017**, *60*, 797–804.
- ¹² Zhou, Y.; Wang, J.; Gu, Z.; Wang, S.; Zhu, W.; Aceña, J. L.; Soloshonok, V. A.; Izawa, K.; Liu, H., *Chem. Rev.* **2016**, *116*, 422–518.
- ¹³ a) Liskey C.W., Hartwig J. F., *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 3375–3378; b) Fujioka, Y.; Amii, H., *Org. Lett.* **2008**, *10*, 769–772; c) M. M. Hussain, H. Li, N. Hussain, M. Ureña, P. J. Carroll, P. J. Walsh, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 6516–6524.
- ¹⁴ a) Carreras, J.; Caballero, A.; Pérez, P. J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2018**, *57*, 2334–2338; con boronatos quirales: b) Imai, T., Mineta, H., Nishida, S., *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 4986–4988; c) Zhou, S.-M., Deng, M.-Z., Xia, L.-J., Tang, M.-H., *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 2845–2847.
- ¹⁵ Rubina, M.; Rubin, M.; Gevorgyan, V. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 7198–7199; b) Parra, A.; Amenós, L.; Guisán-Ceinos, M.; López, A.; García Ruano, J. L.; Tortosa, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 15833–15836.
- ¹⁶ Zimmer, L. E.; Charette, A. B., *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 15624–15626.
- ¹⁷ a) Ito, H.; Kosaka, Y.; Nonoyama, K.; Sasaki, Y.; Sawamura, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 7424–7427; b) Zhong, C.; Kunii, S.; Kosaka, Y.; Sawamura, M.; Ito, H., *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 11440–11442.
- ¹⁸ Amenós, L.; Trulli, L.; Nóvoa, L.; Parra, A.; Tortosa, M., *Angew. Chem. Int. Ed.* **2019**, *58*, 3188–3192.
- ¹⁹ Bos, M.; Poisson, T.; Pannecoucke, X.; Charette, A. B., *Chem.-Eur. J.* **2017**, *23*, 4950–4961.
- ²⁰ Atherton, J. H.; Fields, R., *J. Chem. Soc. C* **1968**, 1507–1513.
- ²¹ Artamonov, O.; Slobodyanyuk, E.; Shishkin, O.; Komarov, I.; Mykhailiuk, P., *Synthesis* **2012**, *45*, 225–230.
- ²² Cyr, P.; Flynn-Robitaille, J.; Boissarie, P.; Marinier, A., *Org. Lett.* **2019**, *21*, 2265–2268.
- ²³ a) Duncton, M. A. J.; Ayala, L.; Kaub, C.; Janagani, S.; Edwards, W. T.; Orike, N.; Ramamoorthy, K.; Kincaid, J.; Kelly, M. G., *Tetrahedron Lett.* **2010**, *51*, 1009–1011; b) Fujioka, Y.; Amii, H., *Org. Lett.* **2008**, *10*, 769–772.
- ²⁴ Carreras, J.; Caballero, A.; Pérez, P. J., *Chem.–Asian J.* **2019**, *14*, 329–343.
- ²⁵ Yoshida, H., *ACS Catalysis* **2016**, *6*, 1799–1811.

- ²⁶ Brown H. C.; Gupta S. K., *J. Am. Chem. Soc.* **1975**, *97*, 5249–5255.
- ²⁷ Tucker, C. E.; Davidson J.; Knochel, P., *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 3482–3485
- ²⁸ Wen, K.; Chen, J.; Gao, F.; Bhadury, P. S.; Fan, E.; Sun, Z., *Org. Biomol. Chem.* **2013**, *11*, 6350-6356.
- ²⁹ Ho, H. E.; Asao, N.; Yamamoto, Y.; Jin, T. *Org. Lett.* **2014**, *16*, 4670–4673.
- ³⁰ Shirakawa K.; Arase A.; Hoshi M., *Synthesis* **2004**, 1814–1820.
- ³¹ Fleige, M.; Möbus, J.; vom Stein, T.; Glorius, F.; Stephan, D. W., *Chem. Commun.* **2016**, *52*, 10830–10833.
- ³² Wang, S.; Yang, L.-J.; Zeng, J.-L.; Zheng, Y.; Ma, J.-A. *Org. Chem. Front.* **2015**, *2*, 1468–1474.
- ³³ Hock, K. J.; Koenigs, R. M., *Chem.-Eur. J.* **2018**, *24*, 10571–10583.
- ³⁴ Zeng, J.-L.; Chen, Z.; Zhang, F.-G.; Ma, J.-A., *Org. Lett.* **2018**, *20*, 4562–4565.
- ³⁵ a) Chen, S.; Ma, J.; Wang, J., *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 6781–6783; b) Oosting, P.; Thomas, E.; Pamuk, R.; Folleas, B.; Brayer, J.-L.; De Carne Carnavalet, B.; Meyer, C.; Cossy, J., WO2014091167.
- ³⁶ Pretsch, E.; Bühlmann, P.; Affolter, C.; Herrera, A.; Martínez, R. *Determinación estructural de compuestos orgánicos*, Masson, Barcelona, **2002**.
- ³⁷ Desimoni, G.; Faita, G.; Jorgensen, K. A., *Chem. Rev.* **2011**, *111*, PR284-PR437.

ANEXO

6. PROCEDIMIENTO EXPERIMENTAL Y CARACTERIZACIÓN DE PRODUCTOS

6.1 Materiales y métodos

Las reacciones que exigieron condiciones anhidras se realizaron en atmósfera de argón desoxigenado y seco. Los disolventes anhidros utilizados fueron comprados a la casa Sigma-Aldrich o bien secados en un aparato MBRAUN MB-SPS-800.

Las reacciones y los procesos de purificación se siguieron por cromatografía en capa fina empleando cromatofolios de gel de sílice 60G/UV254 (Macherey-Nagel, 0.20 mm), detectándose los distintos productos por UV. Para las cromatografías en columna flash se utilizó gel de sílice Geduran Si 60 (40-63 μm). El eluyente empleado se indica en cada caso y las proporciones se indican volumen/volumen.

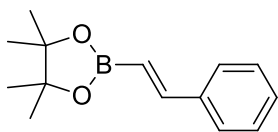
Los espectros de Resonancia Magnética Nuclear se registraron en espectrómetros Varian Mercury VX 300, Varian UNITY 300 (300 MHz para ^1H , 75 MHz para ^{13}C y 282 MHz para ^{19}F) y Varian UNITY^{PLUS} 500 (500 MHz para ^1H , 126 MHz para ^{13}C y 160 MHz para ^{11}B), mediante la aplicación de secuencias de pulsos estándar. Los diferentes espectros de RMN se llevaron a cabo empleando CDCl_3 como disolvente a 298 K. Los valores de los desplazamientos químicos se expresan en unidades de δ (ppm), utilizando como referencia interna la señal residual de los propios disolventes. Las constantes de acoplamiento (J) se expresan en Hz.

El microondas modelo Initiator 2.5 de Biotage se ha utilizado para las reacciones por calentamiento mediante microondas. Se ha empleado el polarímetro PerkinElmer Model 341 usando como disolvente el cloroformo.

6.2 Síntesis de *trans*-alquenilboronatos

El correspondiente alquino (1 equiv.) y pinacolborano (1.5 equiv.) se mezclan en un vial de microondas y se calienta a 215°C durante 20 min en un microondas programado a temperatura constante. El crudo se purifica por cromatografía de columna flash (mezclas hexano/acetato de etilo) para obtener el alquenilboronato.

(E)-4,4,5,5-tetrametil-2-estiril-1,3,2-dioxoborolano (1)



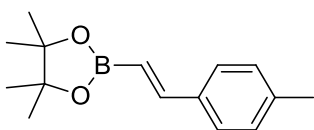
El compuesto **1** fue preparado a partir de fenilacetileno (0.33 mL, 3 mmol) y pinacolborano (0.65 mL, 4.5 mmol) siguiendo el procedimiento general. Se purificó por cromatografía flash (hexano/acetato de etilo, de 95:5 a 9:1) y se obtuvo el producto **1** como un aceite amarillo (460 mg, 67%).

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 7.54 – 7.46 (m, 3H), 7.40 (d, $J = 18.7$ Hz, 1H), 7.36 – 7.28 (m, 2H), 6.17 (d, $J = 18.4$ Hz, 1H), 1.32 (s, 12H) ppm.

^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3) δ 149.5, 137.4, 128.9, 128.5, 127.0, 116.3 (bs), 83.3, 24.8 ppm.

Los datos de resonancia magnética nuclear coinciden con los descritos en la bibliografía.¹

(E)-4,4,5,5-tetrametil-2-(4-metilestiril)-1,3,2-dioxoborolano (2)



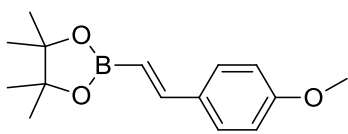
El compuesto **2** fue preparado a partir de 4-tolilfenilacetileno (0.34 mL, 3 mmol) y pinacolborano (0.65 mL, 4.5 mmol) siguiendo el procedimiento general. Se purificó por cromatografía flash (hexano/acetato de etilo, 95:5) y se obtuvo el producto **2** como un aceite amarillo (608 mg, 71%).

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 7.38 (m, 3H), 7.14 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 6.11 (d, $J = 18.5$ Hz, 1H), 2.34 (s, 3H), 1.31 (s, 12H) ppm.

^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3) δ 149.5, 138.9, 134.8, 129.3, 127.0, 114.6 (bs), 83.3, 24.8, 21.3 ppm.

Los datos de resonancia magnética nuclear coinciden con los descritos en la bibliografía.¹

(E)-2-(4-metoxiestiril)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (3)



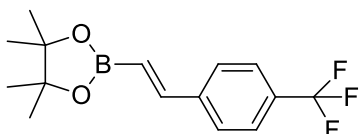
El compuesto **3** fue preparado a partir de 4-etinilanisol (0.39 mL, 3 mmol) y pinacolborano (0.65 mL, 4.5 mmol) siguiendo el procedimiento general. Se purificó por cromatografía flash (hexano/acetato de etilo, 95:5) y se obtuvo el producto **3** como un aceite amarillo (449 mg, 58%).

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 7.46 – 7.40 (m, 2H), 7.35 (d, $J = 18.4$ Hz, 1H), 6.85 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 6.01 (d, $J = 18.4$ Hz, 1H), 3.79 (s, 3H), 1.30 (s, 12H) ppm.

^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3) δ 160.4, 149.2, 130.5, 128.6, 114.3, 114.0 (bs), 83.4, 55.5, 25.2 ppm.

Los datos de resonancia magnética nuclear coinciden con los descritos en la bibliografía.¹

(E)-4,4,5,5-tetrametil-2-(4-(trifluorometil)estiril)-1,3,2-dioxaborolano (4)



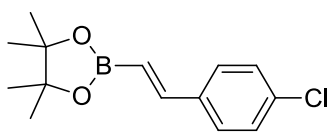
El compuesto **4** fue preparado a partir de 4-trifluorometilfenilacetileno (0.27 mL, 3 mmol) y pinacolborano (0.65 mL, 4.5 mmol) siguiendo el procedimiento general. Se purificó por cromatografía flash (hexano/acetato de etilo, 95:5) y se obtuvo el producto **4** como un aceite amarillo (684 mg, 77%).

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 7.58 (s, 4H), 7.41 (d, $J = 18.4$ Hz, 1H), 6.27 (d, $J = 18.4$ Hz, 1H), 1.32 (s, 12H) ppm.

^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3) δ 147.8, 140.9, 130.6 (q, $J = 32.6$ Hz), 127.3, 125.6 (q, $J = 3.6$ Hz), 124.2 (q, $J = 271.9$ Hz), 119.8 (bs), 83.7, 24.9 ppm.

Los datos de resonancia magnética nuclear coinciden con los descritos en la bibliografía.²

(E)-2-(4-clorosestiril)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxoborolano (5)



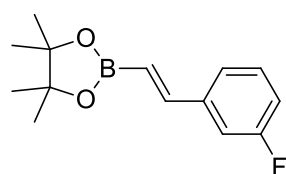
El compuesto **5** fue preparado a partir de 4-clorofenilacetileno (0.27 mL, 3 mmol) y pinacolborano (0.65 mL, 4.5 mmol) siguiendo el procedimiento general. Se purificó por cromatografía flash (hexano/acetato de etilo, 97:3) y se obtuvo el producto **5** como un aceite amarillo (486 mg, 61%).

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 7.41 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.37 (s, 1H), 7.33 – 7.27 (m, 2H), 6.14 (d, $J = 18.4$ Hz, 1H), 1.31 (s, 12H) ppm.

^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3) δ 147.9, 135.9, 134.6, 128.8, 128.2, 117.3 (bs), 83.4, 25.0 ppm.

Los datos de resonancia magnética nuclear coinciden con los descritos en la bibliografía.³

(E)-2-(3-fluorostiril)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxoborolano (6)



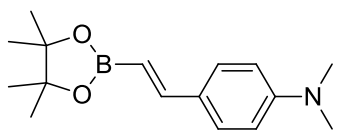
El compuesto **6** fue preparado a partir de 3-fluorofenilacetileno (0.35 mL, 3 mmol) y pinacolborano (0.65 mL, 4.5 mmol) siguiendo el procedimiento general. Se purificó por cromatografía flash (hexano/acetato de etilo, 95:5) y se obtuvo el producto **6** como un aceite amarillo (507 mg, 69%).

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 7.40 – 7.21 (m, 3H), 7.17 (d, $J = 10.0$ Hz, 1H), 6.98 (t, $J = 8.2$ Hz, 1H), 6.16 (d, $J = 18.4$ Hz, 1H), 1.31 (s, 12H) ppm.

^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3) δ 163.1 (d, $J = 245.9$ Hz), 148.0 (d, $J = 2.4$ Hz), 139.9 (d, $J = 7.4$ Hz), 130.0 (d, $J = 8.6$ Hz), 123.0 (d, $J = 2.4$ Hz), 115.7 (d, $J = 21.3$ Hz), 113.3 (d, $J = 21.4$ Hz), 83.4 (s), 24.8 (s) ppm.

Los datos de resonancia magnética nuclear coinciden con los descritos en la bibliografía.⁴

(E)-N,N-dimetil-4-(2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)vinil)anilina (7)



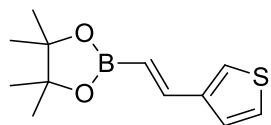
El compuesto **7** fue preparado a partir de 4-etinil-*N,N*-dimetilanilina (435 mg, 3 mmol) y pinacolborano (0.65 mL, 4.5 mmol) siguiendo el procedimiento general. Se purificó por cromatografía flash (hexano/acetato de etilo, 9:1) y se obtuvo el producto **7** como un sólido blanco (422 mg, 52%).

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 7.40 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 7.34 (d, $J = 18.4$ Hz, 1H), 6.67 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 5.92 (d, $J = 18.5$ Hz, 1H), 2.98 (s, 6H), 1.31 (s, 12H) ppm.

^{13}C RMN (126 MHz, CDCl_3) δ 151.0, 149.9, 128.5, 126.0, 112.0, 83.1, 40.3, 24.9 ppm.

Los datos de resonancia magnética nuclear coinciden con los descritos en la bibliografía.⁵

(E)-4,4,5,5-tetrametil-2-(2-(tiofen-3-il)vinil)-1,3,2-dioxaborolano (8)



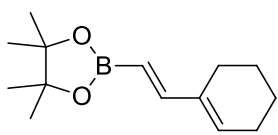
El compuesto **8** fue preparado a partir de 3-etiniltiofeno (0.35 mL, 3 mmol) y pinacolborano (0.65 mL, 4.5 mmol) siguiendo el procedimiento general. Se purificó por cromatografía flash (hexano/acetato de etilo, 95:5) y se obtuvo el producto **8** como un aceite amarillo (363 mg, 52%).

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 7.38 (d, $J = 18.4$ Hz, 1H), 7.32 – 7.25 (m, 3H), 5.94 (d, $J = 18.4$ Hz, 1H), 1.30 (s, 12H) ppm.

^{13}C RMN (101 MHz, CDCl_3) δ 143.3, 141.3, 126.2, 125.1, 125.0, 116.2 (bs), 83.4, 24.9 ppm.

Los datos de resonancia magnética nuclear coinciden con los descritos en la bibliografía.¹

(E)-2-(2-(ciclohex-1-en-1-il)vinil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (9)



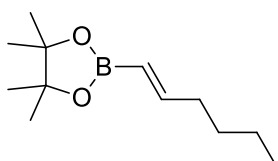
El compuesto **9** fue preparado a partir de 1-etinilciclohexeno (0.27 mL, 3 mmol) y pinacolborano (0.65 mL, 4.5 mmol) siguiendo el procedimiento general. Se purificó por cromatografía flash (hexano/acetato de etilo, 97:3) y se obtuvo el producto **9** como un aceite amarillo (474 mg, 68%).

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 7.02 (d, $J = 18.3$ Hz, 1H), 5.97 – 5.95 (m, 1H), 5.42 (d, $J = 18.2$ Hz, 1H), 2.14 (m, 4H), 1.69 – 1.55 (m, 4H), 1.27 (s, 12H) ppm.

^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3) δ 153.3, 137.1, 134.2, 111.9 (bs), 83.0, 26.2, 24.8, 23.8, 22.4, 22.4 ppm.

Los datos de resonancia magnética nuclear coinciden con los descritos en la bibliografía.⁶

(E)-2-(hex-1-en-1-il)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (10)



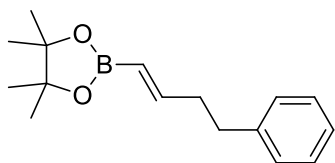
El compuesto **10** fue preparado a partir de hexino (0.27 mL, 3 mmol) y pinacolborano (0.65 mL, 4.5 mmol) siguiendo el procedimiento general. Se purificó el isómero *trans*- mediante cromatografía de columna (hexano/acetato de etilo, 95:5). Se obtuvo el producto **10** como un aceite amarillo (262 mg, 42%).

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 6.63 (dt, $J = 18.0, 6.4$ Hz, 1H), 5.42 (d, $J = 18.0$ Hz, 1H), 2.17 – 2.13 (m, 2H), 1.44 – 1.28 (m, 2H), 1.26 (s, 12H), 0.88 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H) ppm.

^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3) δ 154.5, 118.4, 82.9, 35.6, 30.5, 24.9, 22.4, 14.0 ppm.

Los datos de resonancia magnética nuclear coinciden con los descritos en la bibliografía.¹

(E)-4,4,5,5-tetrametil-2-(4-fenilbut-1-en-1-il)-1,3,2-dioxaborolano (**11**)



El compuesto **11** fue preparado a partir de but-3-in-1-ilbenceno (0.42 mL, 3 mmol) y pinacolborano (0.65 mL, 4.5 mmol) siguiendo el procedimiento general. Se purificó el isómero *trans*- por cromatografía flash (hexano/acetato de etilo, 96:4) y se obtuvo el producto **11** como un aceite amarillo (508 mg, 65%).

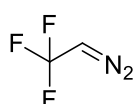
^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 7.31 – 7.24 (m, 2H), 7.21 – 7.17 (m, 3H), 6.71 (dt, $J = 18.0$, 6.2 Hz, 1H), 5.50 (dt, $J = 18.0$, 1.6 Hz, 1H), 2.76-2.72 (m, 2H), 2.53 – 2.43 (m, 2H), 1.27 (s, 12H) ppm.

^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3) δ 152.9, 141.3, 128.1, 125.6, 119.1 (bs), 82.7, 37.4, 34.6, 24.8 ppm.

Los datos de resonancia magnética nuclear coinciden con los descritos en la bibliografía.⁷

6.3 Síntesis de diazo compuestos

2,2,2-trifluorodiazooetano



El cloruro de 2,2,2-trifluoroetanamonio (6 g, 22.14 mmol) se transfiere a un matraz de dos bocas que está conectado a un schlenk a través de un puente de vidrio. Este puente contiene algodón y Na_2SO_4 anhidro en una de las salidas para evitar humedad en el schlenk donde se recoge el diazo compuesto. Una vez que el sistema se encuentra bajo atmósfera inerte, se añade 12 mL de agua sobre el cloruro de amonio y 15 mL de DCE en el schlenk. Se disuelve NaNO_2 (3.36 g, 24.35 mmol) en 10 mL de agua y se añade gota a gota sobre el cloruro de 2,2,2-trifluoroetanamonio. El diazo compuesto formado es un gas y, durante la adición del nitrito sódico, el schlenk se introduce en un recipiente con hielo para favorecer su disolución en DCE. Una vez añadido todo el NaNO_2 , mantener la reacción en agitación durante una hora. La preparación de este diazo compuesto viene recogida en la bibliografía.⁸

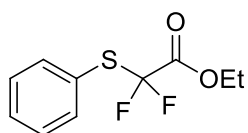
^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 4.44 (q, $J = 4.0$ Hz, 1H) ppm.

^{19}F RMN (282 MHz, CDCl_3) δ -55.2 (d, $J = 3.9$ Hz) ppm.

Fenilsulfonadifluorodiazetano

La ruta sintética de este diazo compuesto consta de 5 pasos.⁹ A continuación, vienen descritos los intermedios de reacción:

2,2-difluoro-2-(feniltio)acetato de etilo

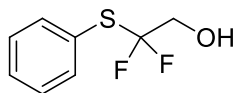


El hidruro de sodio (541.87 mg, 13.55 mmol) se añade a una disolución de bencenotiol (1.38 mL, 13.55 mmol) en 20 mL de DMF. La reacción tiene lugar a 40°C, con agitación y durante una hora. Se observarán burbujas y una suspensión inicial blanca que acaba siendo una disolución incolora. Se añade a la disolución 2-bromo-2,2-difluoroacetato de etilo (1.58 g, 12.32 mmol) y se observa un color amarillento que desaparece en unos segundos. La mezcla se deja calentando durante toda la noche y con agitación. Al día siguiente se añade una disolución de NH_4Cl saturada y se extrae con dietil éter. La fase orgánica se lava con agua y salmuera, se seca con Na_2SO_4 anhidro, se filtra y se evapora el disolvente. El residuo se purifica por cromatografía de columna en un eluyente de proporción 95:5 hexano/acetato de etilo y se obtiene como producto un líquido amarillo con un rendimiento del 40% (1.13 g).

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 7.62 (d, $J = 7.6$ Hz, 2H), 7.51 – 7.35 (m, 3H), 4.25 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 1.26 (t, $J = 7.0$ Hz, 3H) ppm.

^{19}F RMN (282 MHz, CDCl_3) δ -82.2 ppm.

2,2-difluoro-2-(feniltio)etanol



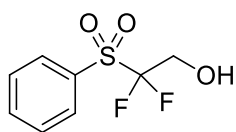
El LiAlH_4 (276.27 mg, 7.28 mmol) se añade sobre el compuesto 2,2-difluoro-2-(feniltio)acetato de etilo (1.13 g, 4.85 mmol) disuelto en 15 mL de THF seco sobre un recipiente de hielo. Se observan burbujas y la disolución se pone de un color grisáceo. Una vez transcurridos los 30 minutos, se añade H_2O gota a gota hasta que la disolución se vuelva blanca. Se deja agitando 10 minutos y se realizan extracciones con dietil éter. Se seca con sulfato de sodio anhidro,

se filtra y se evapora el disolvente. Se obtiene el producto con un rendimiento del 98% (907 mg)

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 7.63 (dd, $J = 8.0, 1.5$ Hz, 2H), 7.41 (m, 3H), 3.86 (t, $J = 11.9$ Hz, 2H), 1.99 (br, 1H) ppm.

^{19}F RMN (282 MHz, CDCl_3) δ -84.3 (t, $J = 11.8$ Hz) ppm.

2,2-difluoro-2-(fenilsulfonil)etanol

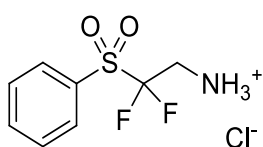


El alcohol formado en el paso anterior se disuelve en 10 mL de una mezcla de H_2O /ácido acético (1:1) y se añade una disolución de H_2O_2 al 33% (1.97 mL, 20.98 mmol, 4.4 eq.). La mezcla de reacción se mantiene a 120 °C con agitación durante 4 horas. Una vez terminada la reacción se enfría a temperatura ambiente y la solución obtenida se extrae con acetato de etilo. La fase orgánica se lava con una disolución de cloruro de sodio saturada y bicarbonato sódico saturado, se seca con Na_2SO_4 anhidro, se filtra y se evapora el disolvente. Se obtiene como producto un sólido incoloro con un rendimiento del 68% (720 mg)

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 8.03 – 7.98 (m, 2H), 7.83 – 7.76 (m, 1H), 7.69 – 7.62 (m, 2H), 4.30 (t, $J = 12.7$ Hz, 2H), 2.31 (bs, 1H) ppm.

^{19}F RMN (282 MHz, CDCl_3) δ -105.6 (t, $J = 12.8$ Hz) ppm.

Cloruro de 2,2-difluoro-2-(fenilsulfonil)etanamonio



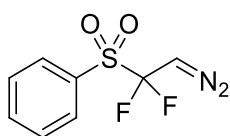
La sulfona formada en el paso anterior (720 mg, 3.24 mmol) se disuelve en 8 mL de acetonitrilo seco y se añade piridina (367 μL , 4.54 mmol, 1.4 eq.). La mezcla de la reacción se enfría a 0°C y se añade anhídrido acético (560.48 μL , 3.34 mmol). Después de 30 minutos de agitación, la mezcla de la reacción alcanza la temperatura ambiente y se deja reaccionar 2 horas. Una vez transcurrido el tiempo de reacción, se añade 2.5 mL de hidróxido de amonio y se mantiene agitando 48 horas a temperatura ambiente. Sobre el crudo de reacción se realizan extracciones con DCM y la fase orgánica se lava con salmuera, se seca con Na_2SO_4 , se filtra y se evapora. El residuo se disuelve en 10 mL de DCM y se añade 2N

HCl en dietil éter (2 mL, 1.1 eq.) a temperatura ambiente y durante 10 minutos. Se obtiene un sólido rosa (621 mg, 74 %) que es filtrado y lavado con dietil éter seco.

^1H RMN (300 MHz, CD_3OD) δ 8.15 – 8.02 (m, 1H), 7.94 (m, 1H), 7.78 (m, 1H), 4.02 (t, J = 15.5 Hz, 1H) ppm.

^{19}F RMN (282 MHz, CD_3OD) δ -103.6 (t, J = 15.5 Hz) ppm.

((2-diazo-1,1-difluoroetil)sulfonil)benceno

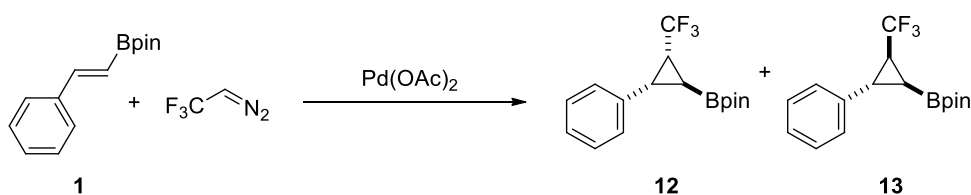


El compuesto anterior se disuelve en 10 mL de una mezcla 10:1 tolueno/ H_2O y se añade 431 mg (6.23 mmol, 1.2 eq.) de nitrito sódico a temperatura ambiente y se mantiene agitando durante una hora. La disolución obtenida se extrae con acetato de etilo y la fase orgánica se lava con salmuera, se seca con sulfato sódico anhidro y se evapora en la bomba de vacío. El producto se purifica por cromatografía de columna con una proporción de eluyente 9:1 hexano/acetato de etilo. El producto se obtiene como un aceite amarillo (280 mg, 50%).

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 8.03 – 7.97 (m, 2H), 7.81 – 7.73 (m, 1H), 7.64 (m, 2H), 4.50 (t, J = 7.9 Hz, 1H) ppm.

^{19}F RMN (282 MHz, CDCl_3) δ -92.0 (d, J = 7.7 Hz) ppm.

6.4 Reacción de ciclopropanación catalizada por $\text{Pd}(\text{OAc})_2$.



Se disuelve la mezcla del alqunilboronato **1** (100 mg, 0.43 mmol) y $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (9.8 mg, 0.043 mmol) en 1.5 mL de DCE. Sobre la mezcla de reacción se adiciona gota a gota el diazo compuesto (1.45 mL, 0.60 M, 2 eq.) mediante el empleo de un adicionador en un tiempo de reacción de 4 horas. Una vez completada la reacción, se filtra con celita para retener el catalizador y se evapora el disolvente. Se lleva a cabo la purificación del crudo de reacción por cromatografía de columna flash empleando

como eluyente una mezcla de proporción 95:5 hexano/dietil éter. Se obtuvo mezcla de los diastereómeros (**12** + **13**) como un aceite incoloro con un rendimiento del 67% (247 mg).

Caracterización de espectros del diastereómero **12**:

^1H RMN (500 MHz, CDCl_3) δ 7.33 – 7.27 (m, 4H), 7.26 – 7.21 (m, 1H), 2.60 (t, $J = 8.2$ Hz, 1H), 2.09 – 1.99 (m, 1H), 1.27 (d, $J = 4.2$ Hz, 12H), 1.04 (t, $J = 7.0$ Hz, 1H) ppm.

^{13}C RMN (126 MHz, CDCl_3) δ 135.4, 129.4, 128.2, 127.0, 126.1 (q, $J = 272.6$ Hz), 84.1, 25.7 (q, $J = 1.7$ Hz), 25.5 (q, $J = 35.5$ Hz), 24.9, 24.8, 2.2 (bs) ppm.

^{19}F RMN (282 MHz, CDCl_3) δ -55.4 (d, $J = 7.3$ Hz) ppm.

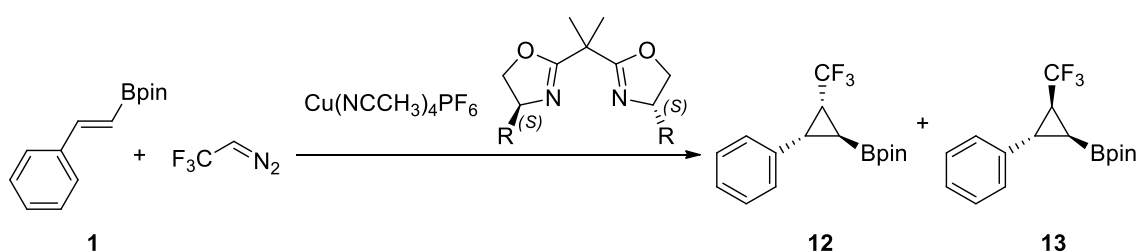
^{11}B RMN (160 MHz, CDCl_3) δ 32.6 ppm.

Caracterización de espectros del diastereómero **13**:

^1H RMN (500 MHz, CDCl_3) δ 7.33 – 7.29 (m, 2H), 7.26 – 7.21 (m, 1H), 7.16 – 7.13 (m, 2H), 2.64 (dd, $J = 7.7, 5.2$ Hz, 1H), 2.02 (m, 1H), 1.28 (d, $J = 9.5$ Hz, 12H), 0.81 (dd, $J = 10.6, 7.8$ Hz, 1H) ppm.

^{19}F RMN (282 MHz, CDCl_3) δ -57.3 (d, $J = 7.5$ Hz) ppm.

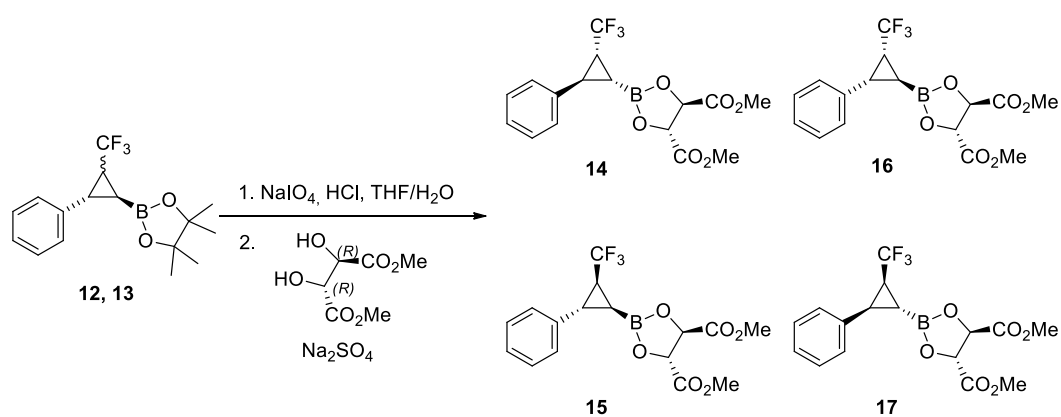
6.5 Reacción de ciclopropanación catalizada por de cobre.



Se prepara el complejo metálico de cobre *in situ* haciendo reaccionar el ligando bisoxazolina *S,S*-**L3** (6.4 mg, 0.02 mmol) con la sal de cobre [$(\text{CH}_3\text{CN})_4\text{Cu}$] PF_6 (8.1 mg, 0.02 mmol) en 0.5 mL de DCE durante 20 minutos. Posteriormente, se añade el alquencilboronato **1** (100 mg, 0.44 mmol) y 1 mL de DCE. Con ayuda del adicionador, se añade gota a gota el diazo compuesto (1.64 mL, 1.06 M, 4 eq.) durante 6 horas. Una

vez transcurrido el tiempo de reacción se trasvasa a un matraz de fondo redondo y se evapora el disolvente. Se lleva a cabo la purificación del crudo de reacción por cromatografía de columna flash empleando como eluyente una mezcla de proporción 95:5 hexano/dietil éter. Se obtuvo un rendimiento del 61% del diastereómero **12** (93 mg). La caracterización por RMN del compuesto **12** se encuentra recogida en el apartado anterior. $[\alpha]_D^{25} = -57.9$ ($c = 0.93$, CHCl_3).

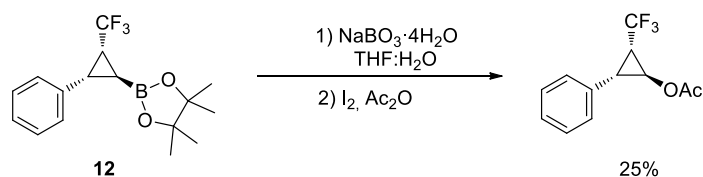
6.6 Reacción de formación de un éster borónico quiral



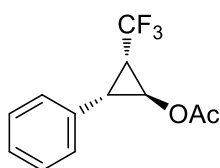
El borociclopropano (**12**, **13**) (108 mg, 0.35 mmol) se disuelve en 4 mL de una mezcla THF:H₂O (4:1) y se añade NaIO₄ (111 mg, 0.52 mmol). La suspensión se mantiene en agitación a temperatura ambiente durante 15 minutos. Se añade HCl (aq, 1.0 M, 1.02 mL) y se deja la reacción toda la noche con agitación. Una vez finalizada la reacción, se realizan extracciones con dietil éter y la fase orgánica se lava con una disolución de cloruro de sodio saturada, se seca con Na₂SO₄, se filtra y se evapora. El crudo se purifica por cromatografía de columna flash empleando como eluyente una mezcla de proporción 1:1 hexano/acetato de etilo.

El ácido borónico se disuelve en dietil éter seco junto con (2*R*,3*R*)-dimetil-2,3-dihidrosuccinato (1 eq.) y MgSO₄ como desecante y se mantiene agitando a temperatura ambiente durante 24 horas. A continuación se filtra, se evapora y el crudo se analiza por RMN utilizando C₆D₆.

6.7 Oxidación del grupo Bpin.



Acetato de (1*S*,2*S*,3*S*)-2-fenil-3-(trifluorometil)ciclopropilo



El borociclopropano **12** (100 mg, 0.32 mmol) se disuelve en 4 mL de una mezcla THF:H₂O (1:1) y se añade NaBO₃·4H₂O (198 mg, 1.28 mmol). La suspensión se mantiene en agitación a temperatura ambiente durante 14 horas. Una vez terminada la reacción, se realizan extracciones con dietil éter, se seca con Na₂SO₄, se filtra y se evapora.

El crudo de la anterior reacción se emplea directamente en el siguiente paso donde se añade anhídrido acético (0.5 mL) y I₂ (8.1 mg, 0.1 eq.) y se mantiene a temperatura ambiente con agitación durante 3 horas. Una vez completada la reacción, el yodo se destruye mediante la adición de una solución Na₂S₂O₃ saturada. La mezcla se extrae con dietil éter y la fase orgánica se lava con salmuera, se seca con sulfato de sodio anhidro y se evapora. El crudo se purifica por cromatografía de columna en una proporción de eluyente 1:1 hexano/DCM. Como producto se obtiene un aceite incoloro (19 mg, 25%).

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 7.42 (m, 2H), 7.35 – 7.25 (m, 3H), 4.82 (dd, *J* = 4.4, 3.5 Hz, 1H), 2.81 (dd, *J* = 10.8, 4.4 Hz, 1H), 2.25 (m, 1H), 2.12 (s, 3H) ppm.

¹³C RMN (126 MHz, CDCl₃) δ 171.0, 132.4, 129.4, 128.6, 127.7, 124.7 (q, *J* = 272.7 Hz), 53.9 (q, *J* = 4.0 Hz), 28.3 (q, *J* = 1.6 Hz), 26.9 (q, *J* = 35.7 Hz), 20.8 ppm.

¹⁹F RMN (282 MHz, CDCl₃) δ -54.8 (d, *J* = 7.2 Hz) ppm.

$[\alpha]_D^{25} = -58.6$ (c = 0.96, CHCl₃)

¹ Mamidala, R.; Pandey, V. K.; Rit, A., *Chem. Commun.* **2019**, 55, 989–992.

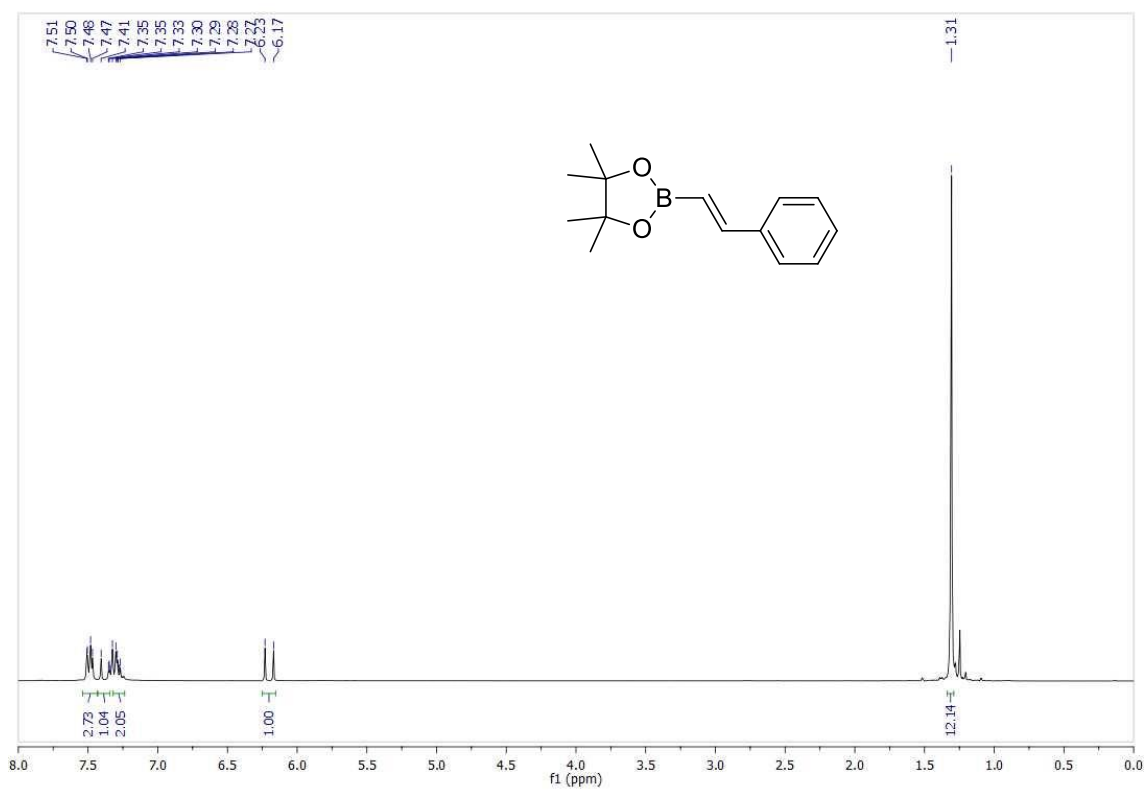
² Jang, H.; Zhugralin, A. R.; Lee, Y.; Hoveyda, A. H., *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, 133, 7859–7871.

-
- ³ Zeng, X.; Gong, C.; Guo, H.; Xu, H.; Zhang, J.; Xie, J., *New J. Chem.* **2018**, *42*, 17346–17350.
- ⁴ Ben-Daat, H.; Rock, C. L.; Flores, M.; Groy, T. L.; Bowman, A. C.; Trovitch, R. J., *Chem. Commun.* **2017**, *53*, 7333–7336.
- ⁵ Yoshii, D.; Jin, X.; Mizuno, N.; Yamaguchi, K., *ACS Catal.* **2019**, *9*, 3011–3016.
- ⁶ Hoyt, C. B.; Sarazen, M. L.; Jones, C. W., *J. Catal.* **2019**, *369*, 493–500.
- ⁷ Takai, K.; Kunisada, Y.; Tachibana, Y.; Yamaji, N.; Nakatani, E., *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **2004**, *77*, 1581–1586.
- ⁸ Li, F.; Nie, J.; Sun, L.; Zheng, Y.; Ma, J.-A., *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 6255–6258.
- ⁹ Zeng, J.-L.; Chen, Z.; Zhang, F.-G.; Ma, J.-A., *Org. Lett.* **2018**, *20*, 4562–4565.

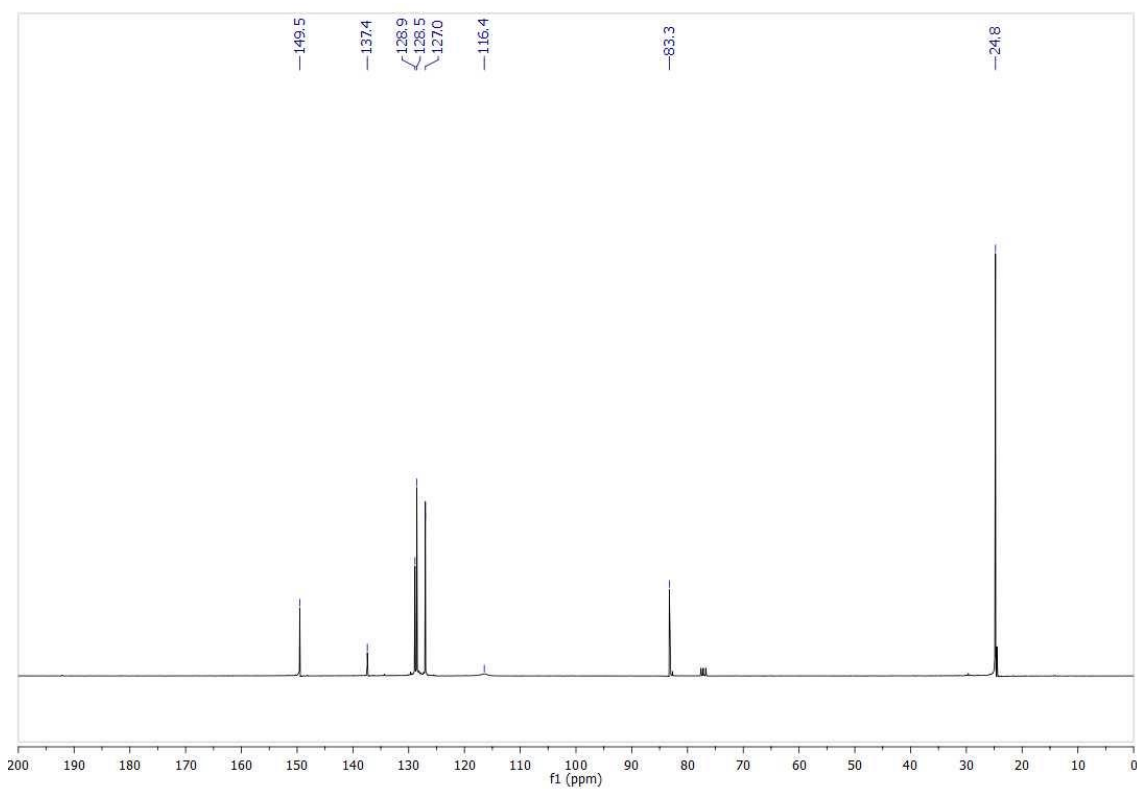
Espectros de RMN de los compuestos sintetizados:

- **(E)-4,4,5,5-tetrametil-2-estiril-1,3,2-dioxaborolano (1).**

○ RMN de ^1H (CDCl_3)

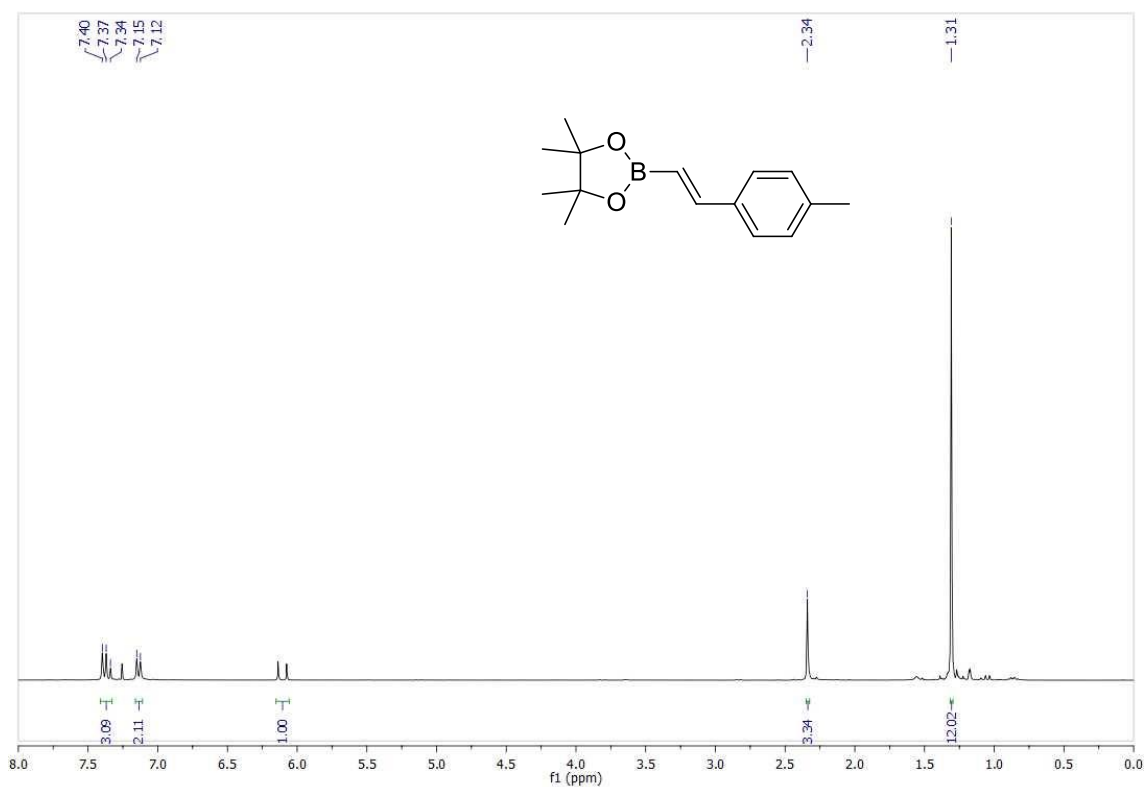


○ RMN de ^{13}C (CDCl_3)

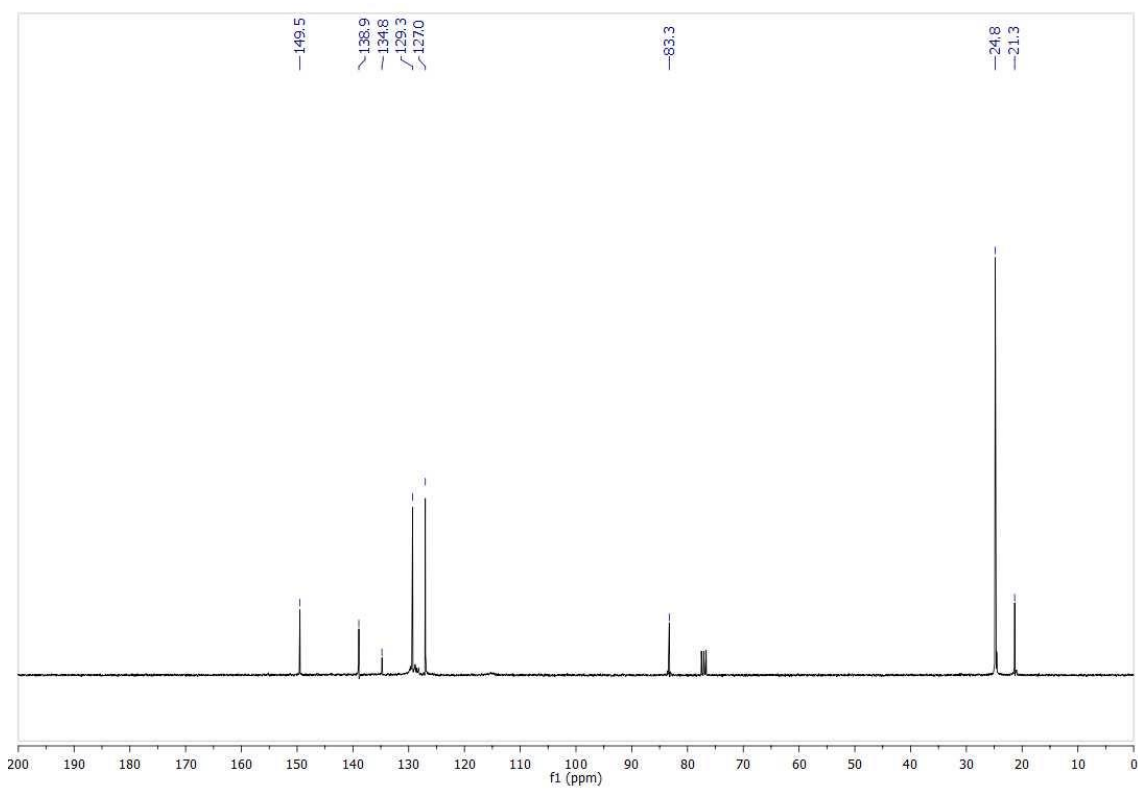


- **(E)-4,4,5,5-tetrametil-2-(4-metilestiril)-1,3,2-dioxaborolano (2)**

- RMN de ^1H (CDCl_3)

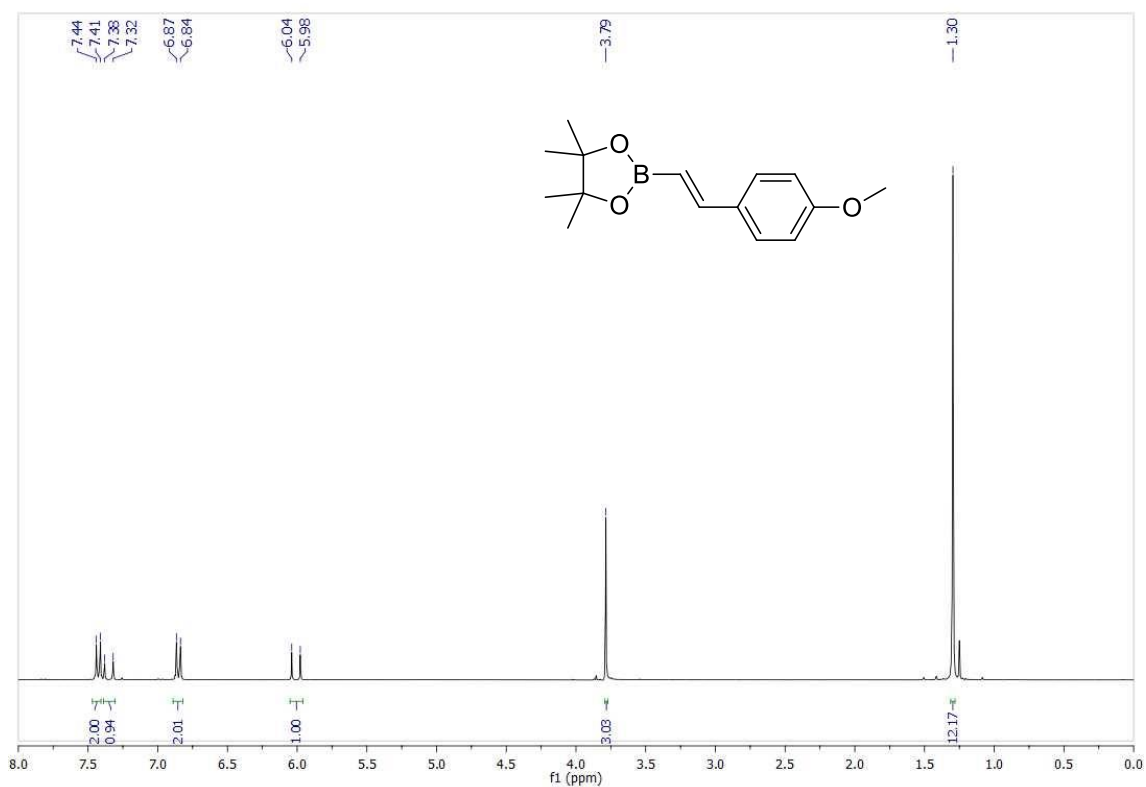


- RMN de ^{13}C (CDCl_3)

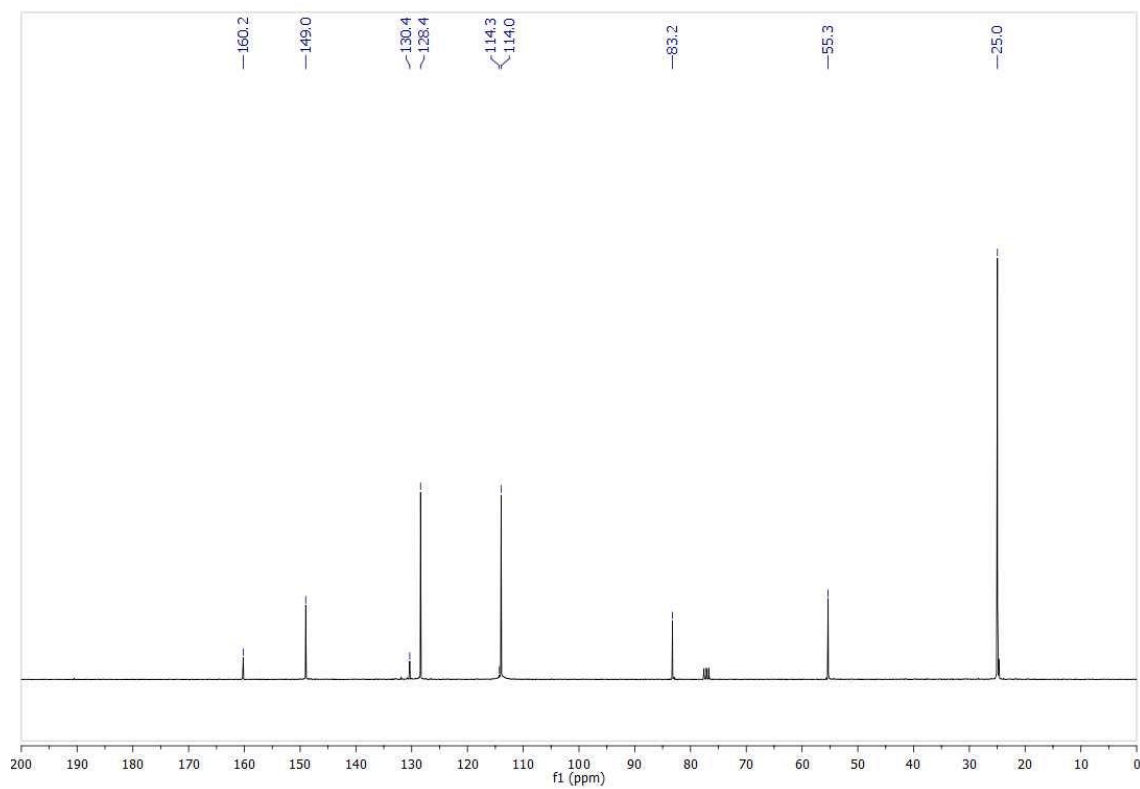


- **(E)-2-(4-metoxiestiril)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (3)**

- RMN de ^1H (CDCl_3)

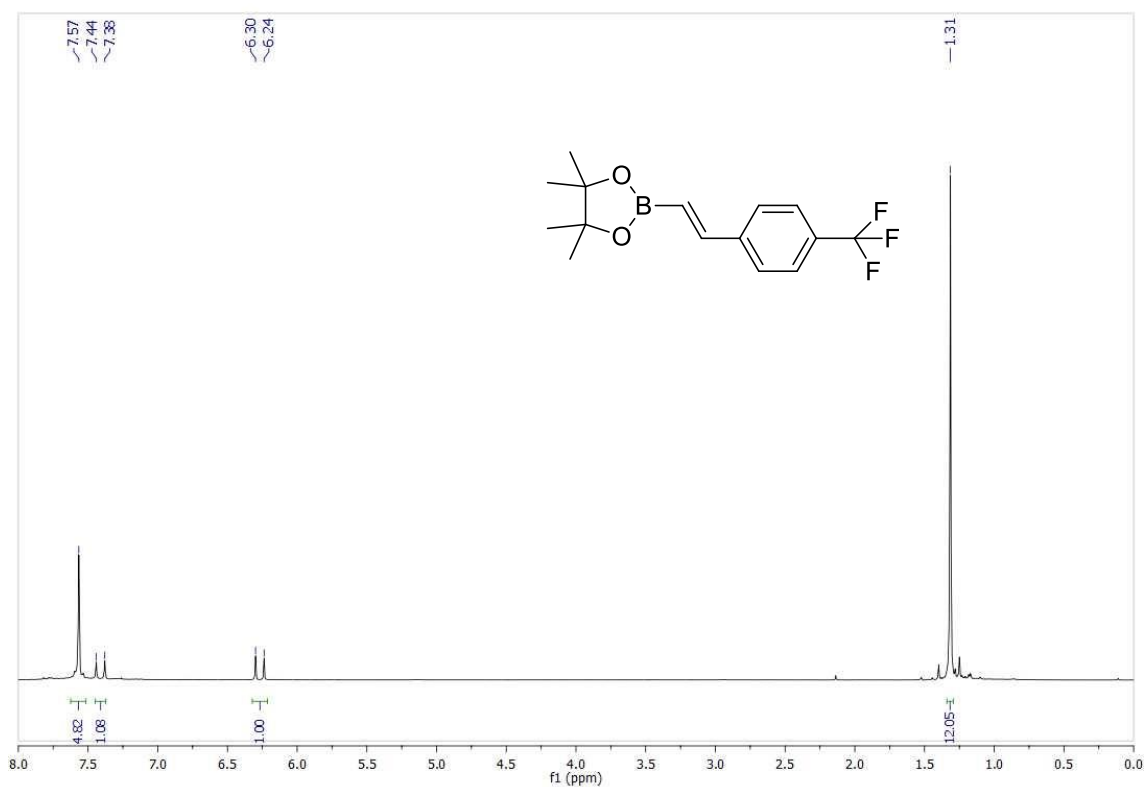


- RMN de ^{13}C (CDCl_3)

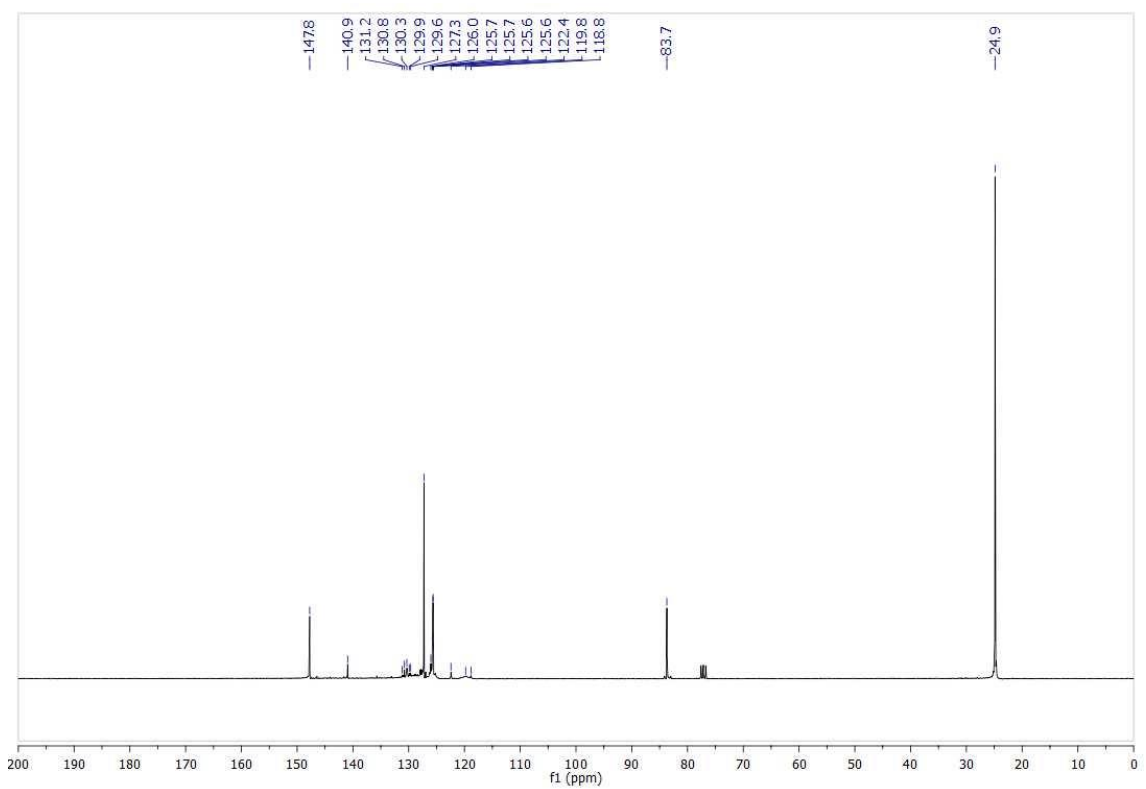


- **(E)-4,4,5,5-tetrametil-2-(4-(trifluorometil)estiril)-1,3,2-dioxaborolano (4)**

- RMN de ^1H (CDCl_3)

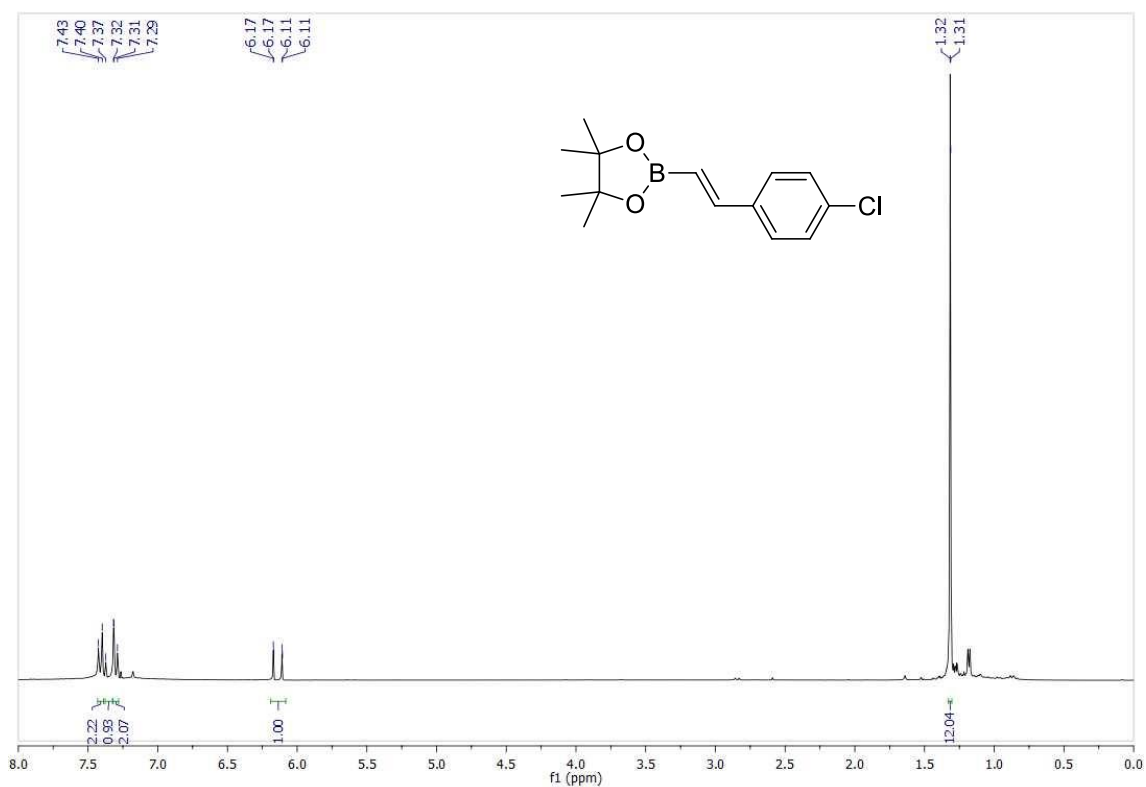


- RMN de ^{13}C (CDCl_3)

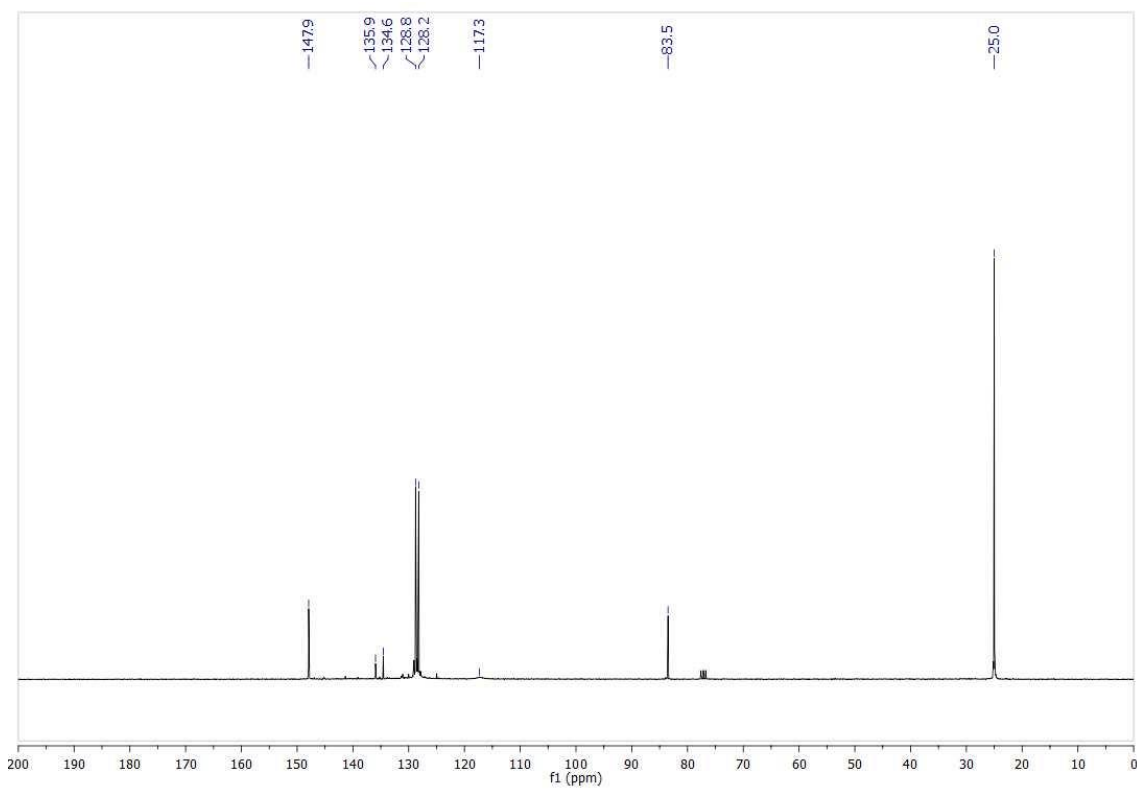


- **(E)-2-(4-clorosestiril)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxoborolano (5)**

- RMN de ^1H (CDCl_3)

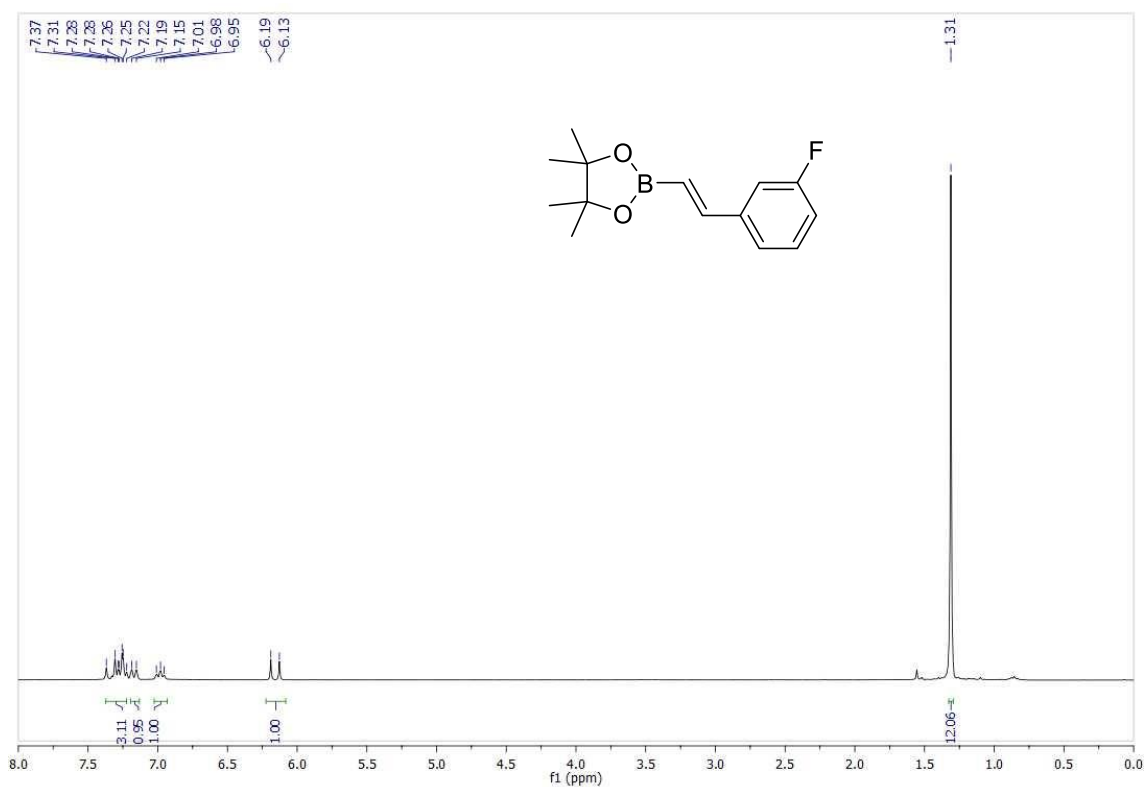


- RMN de ^{13}C (CDCl_3)

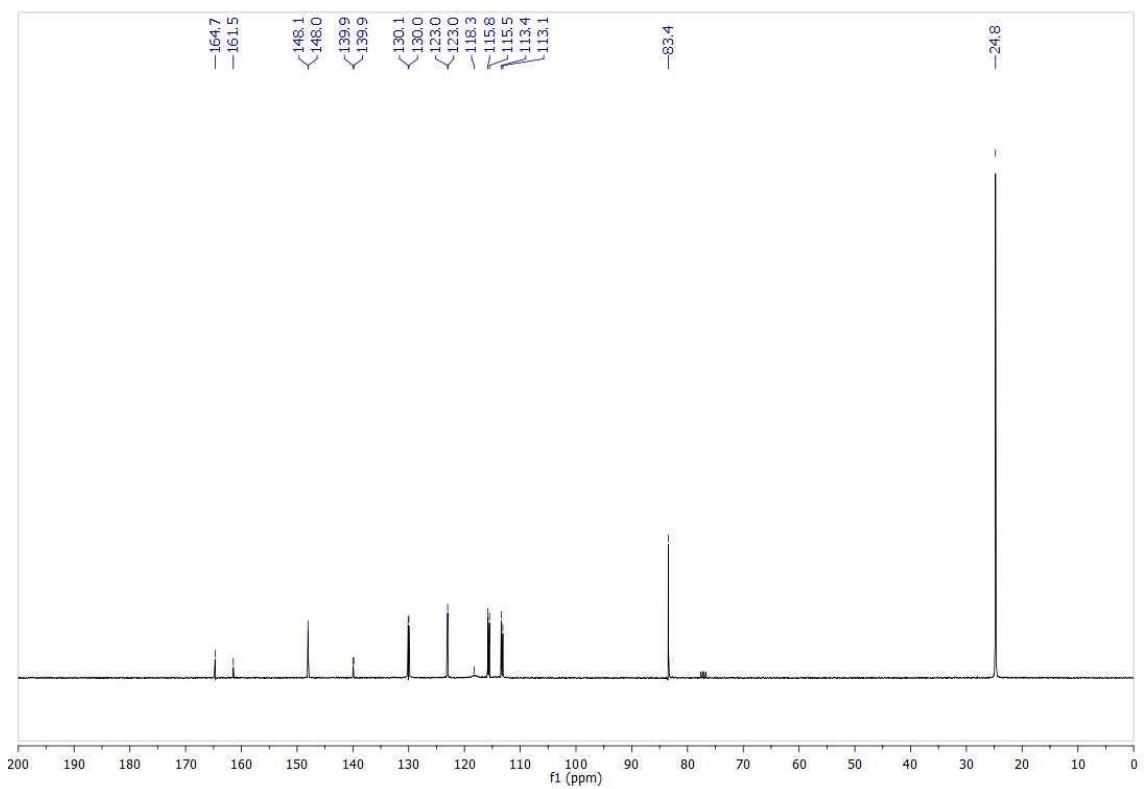


- **(E)-2-(3-fluoroestiril)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxoborolano (6)**

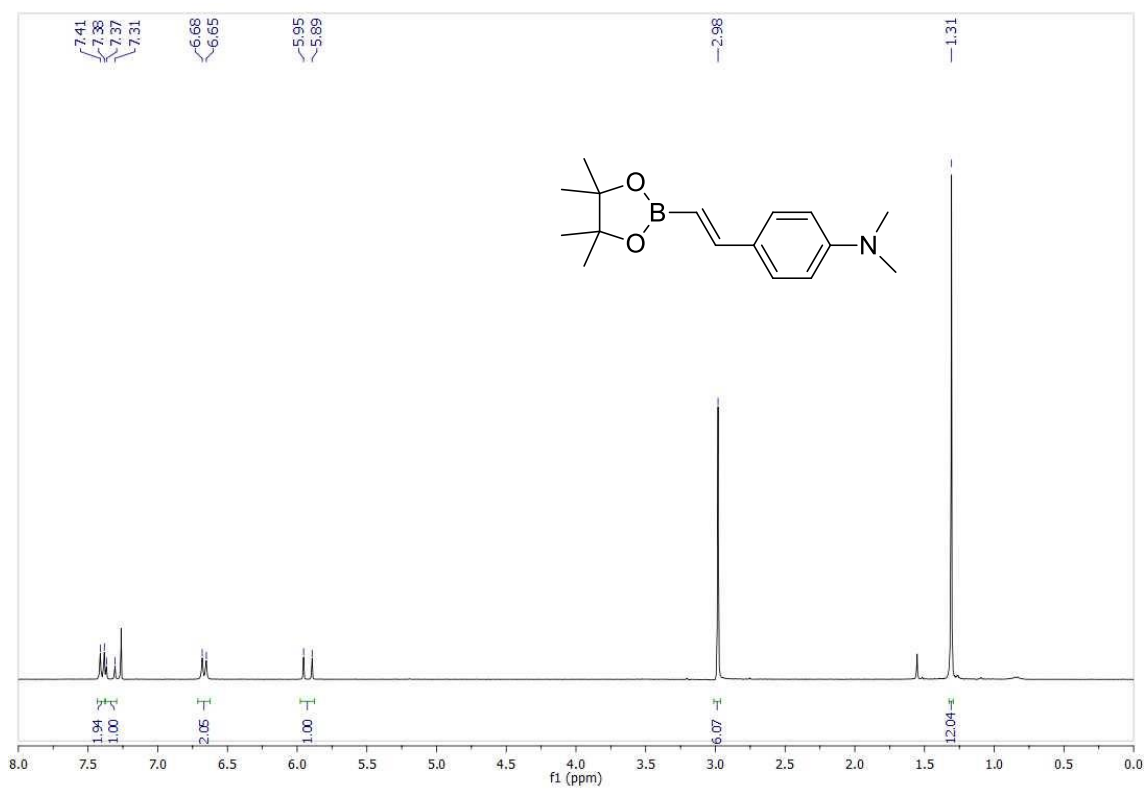
- RMN de ^1H (CDCl_3)



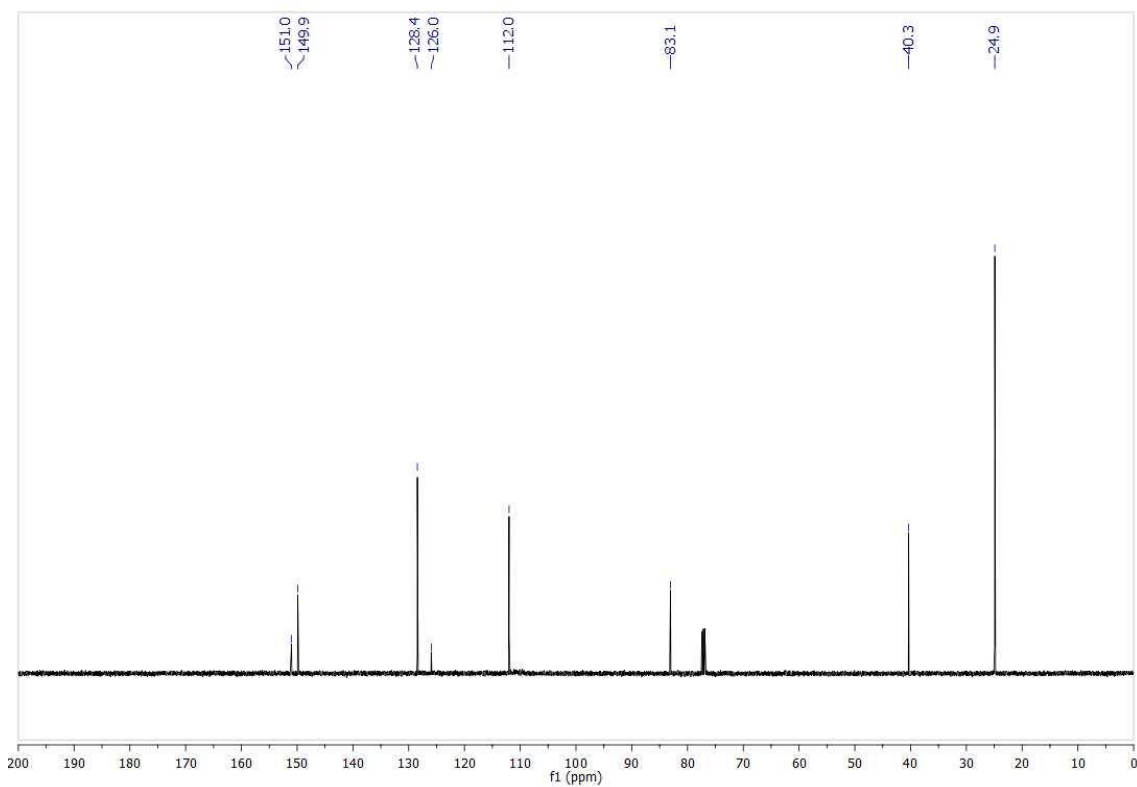
- RMN de ^{13}C (CDCl_3)



- **(E)-N,N-dimetil-4-(2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)vinil)anilina (7)**
 - RMN de ^1H (CDCl_3)

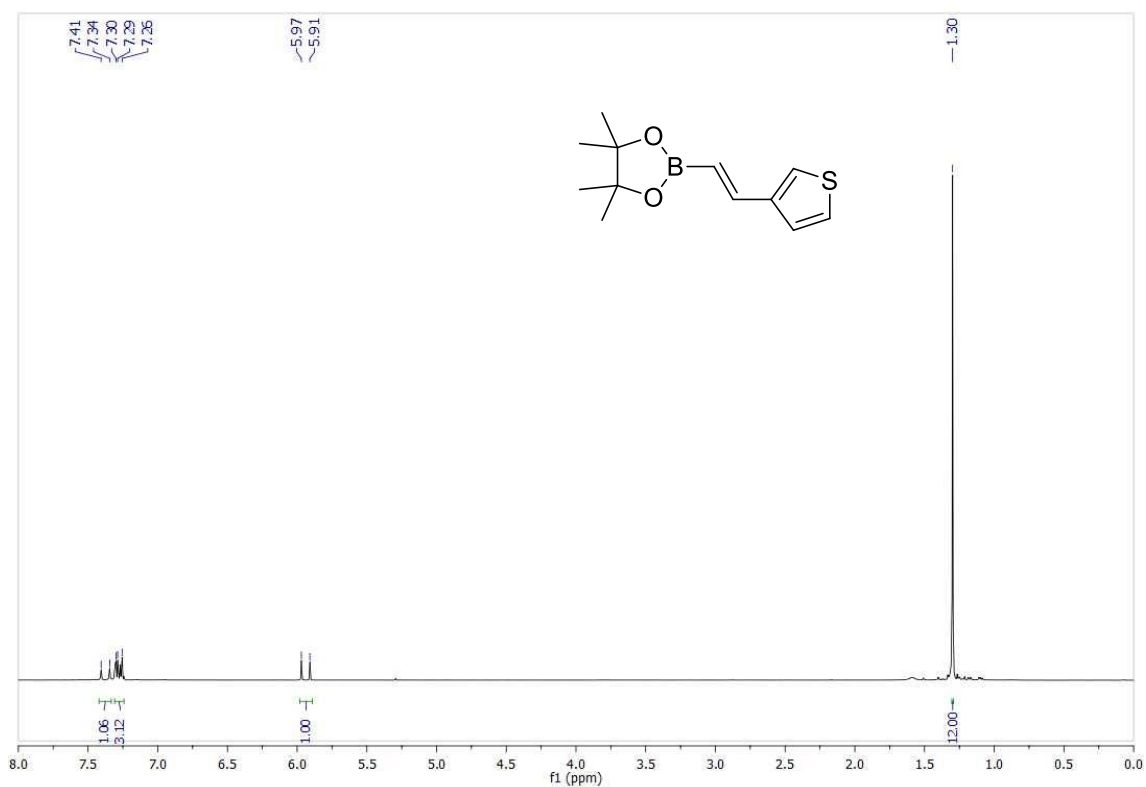


- RMN de ^{13}C (CDCl_3)

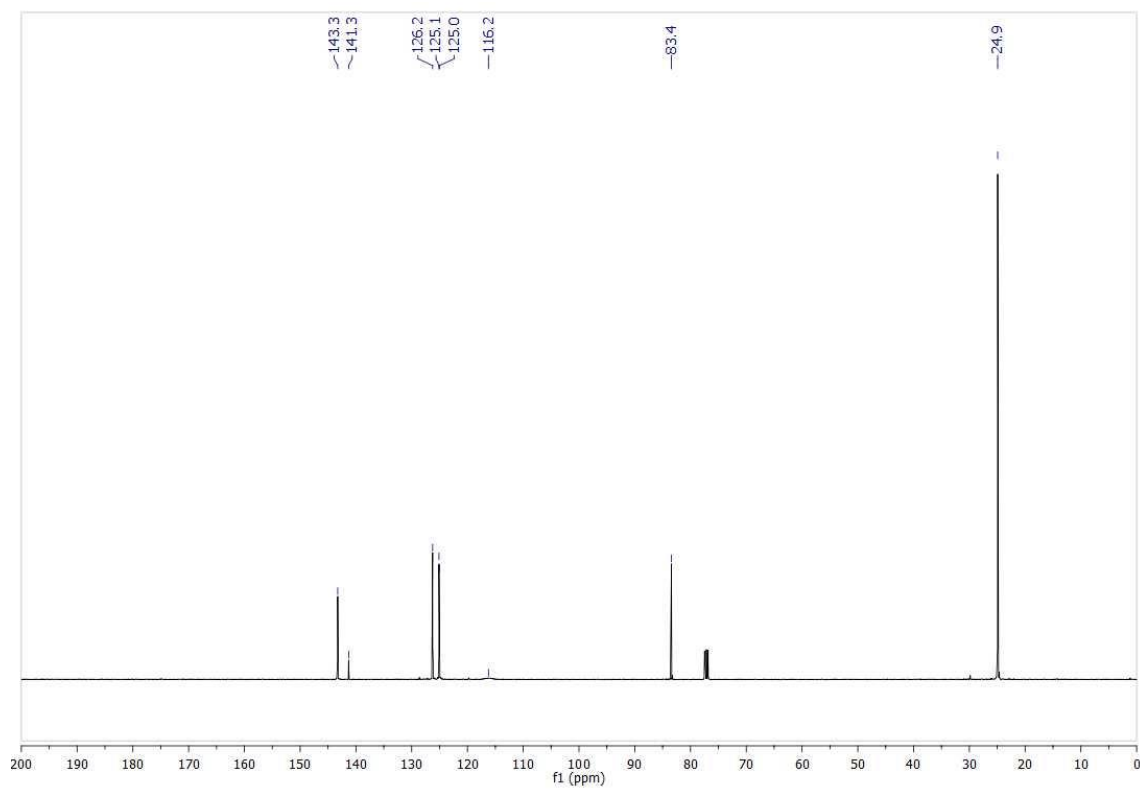


- **(E)-4,4,5,5-tetrametil-2-(2-(tiofen-3-il)vinil)-1,3,2-dioxaborolano (8)**

- RMN de ^1H (CDCl_3)

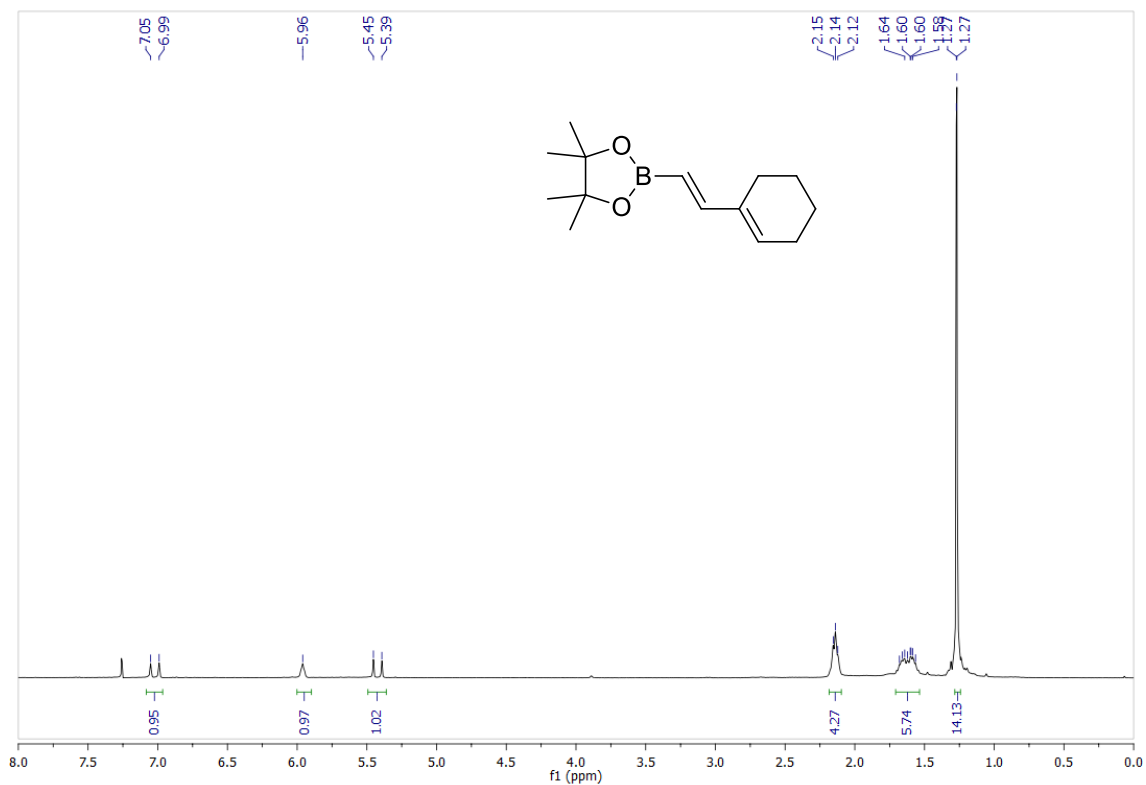


- RMN de ^{13}C (CDCl_3)

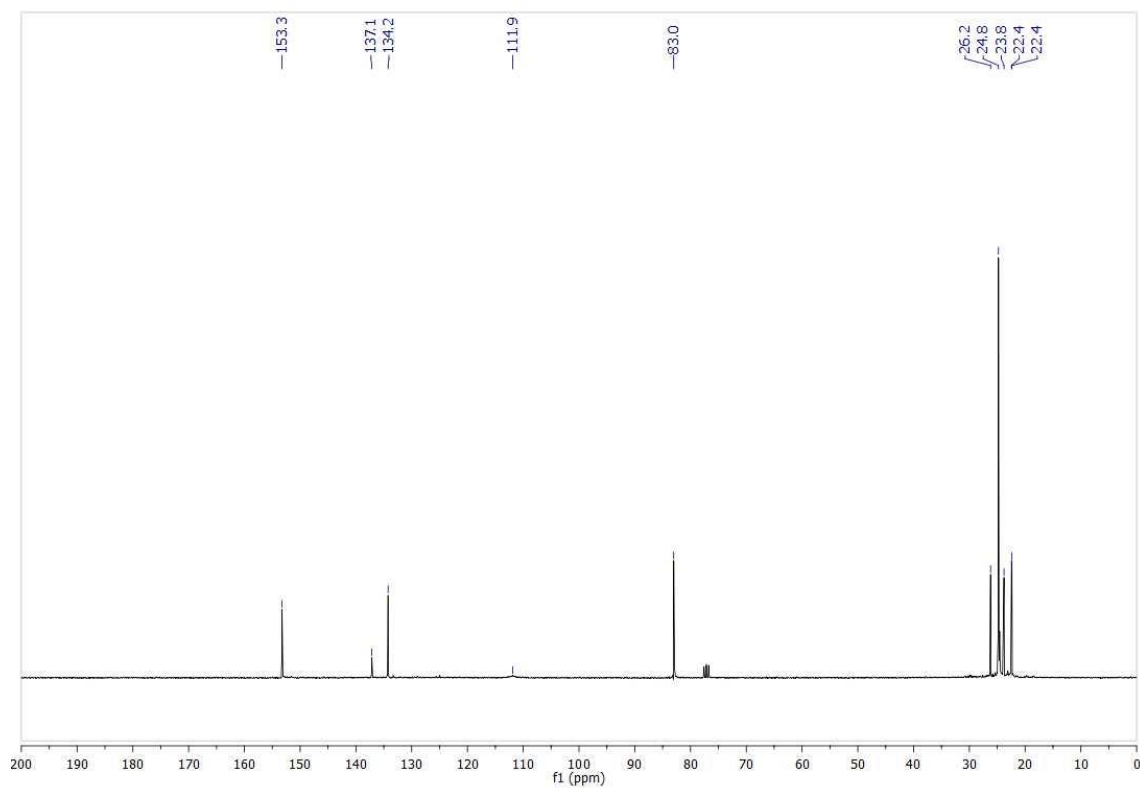


- **(E)-2-(2-(ciclohex-1-en-1-il)vinil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (9)**

- RMN de ^1H (CDCl_3)

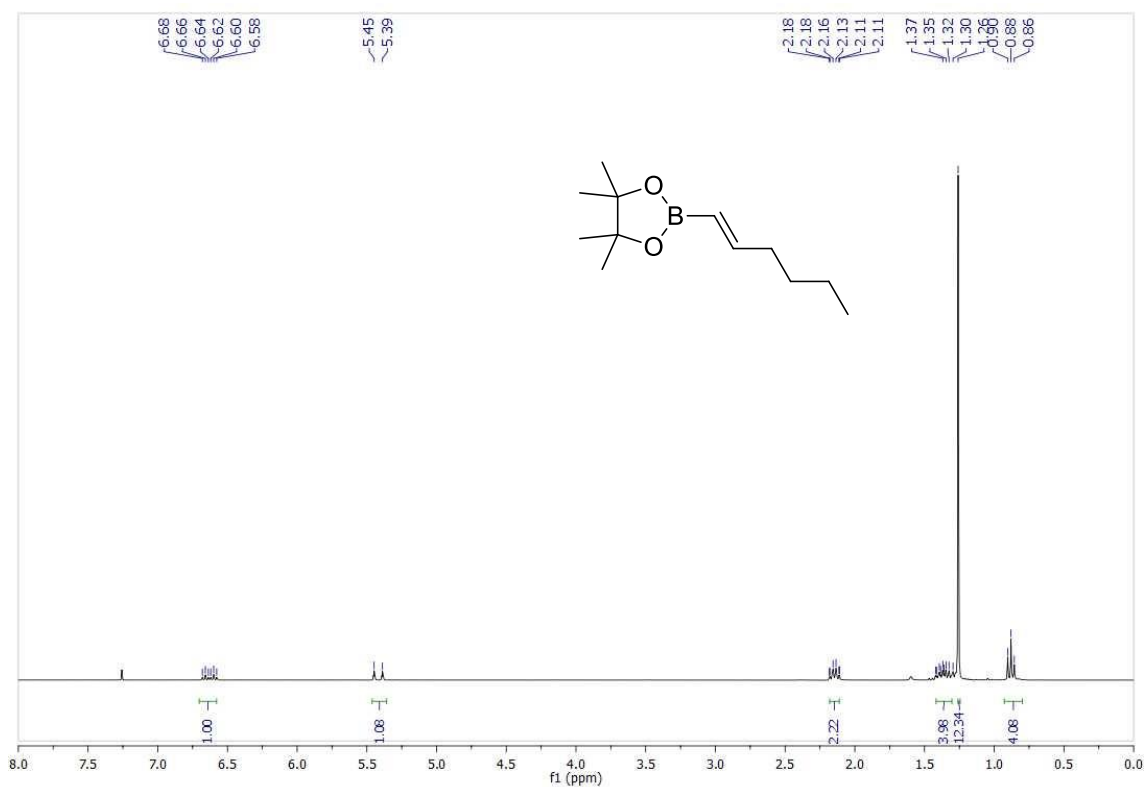


- RMN de ^{13}C (CDCl_3)

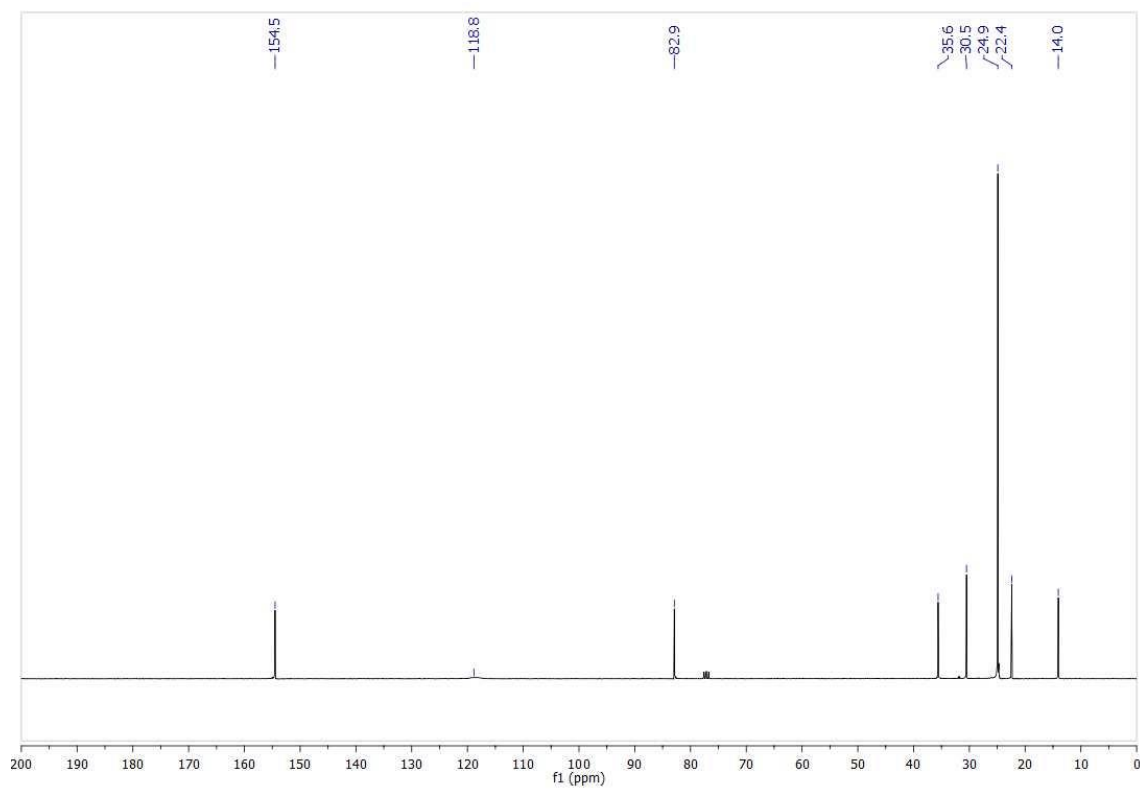


- **(E)-2-(hex-1-en-1-il)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (10)**

- RMN de ^1H (CDCl_3)

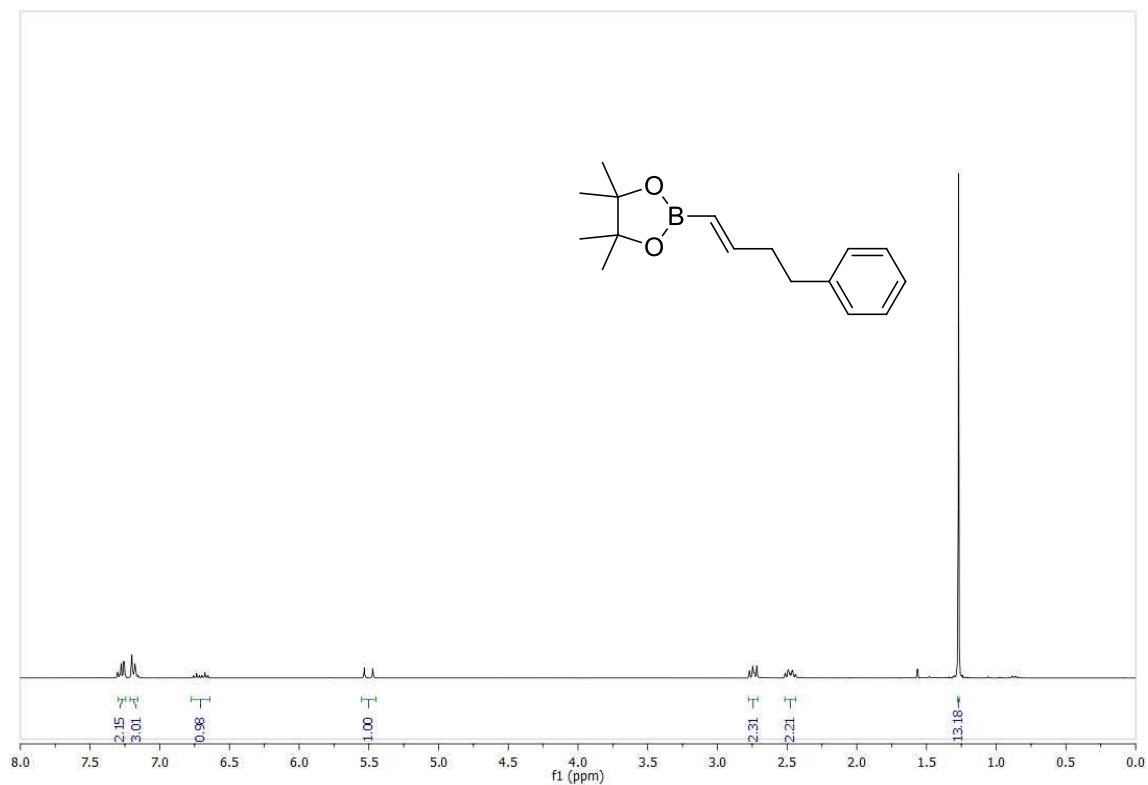


- RMN de ^{13}C (CDCl_3)

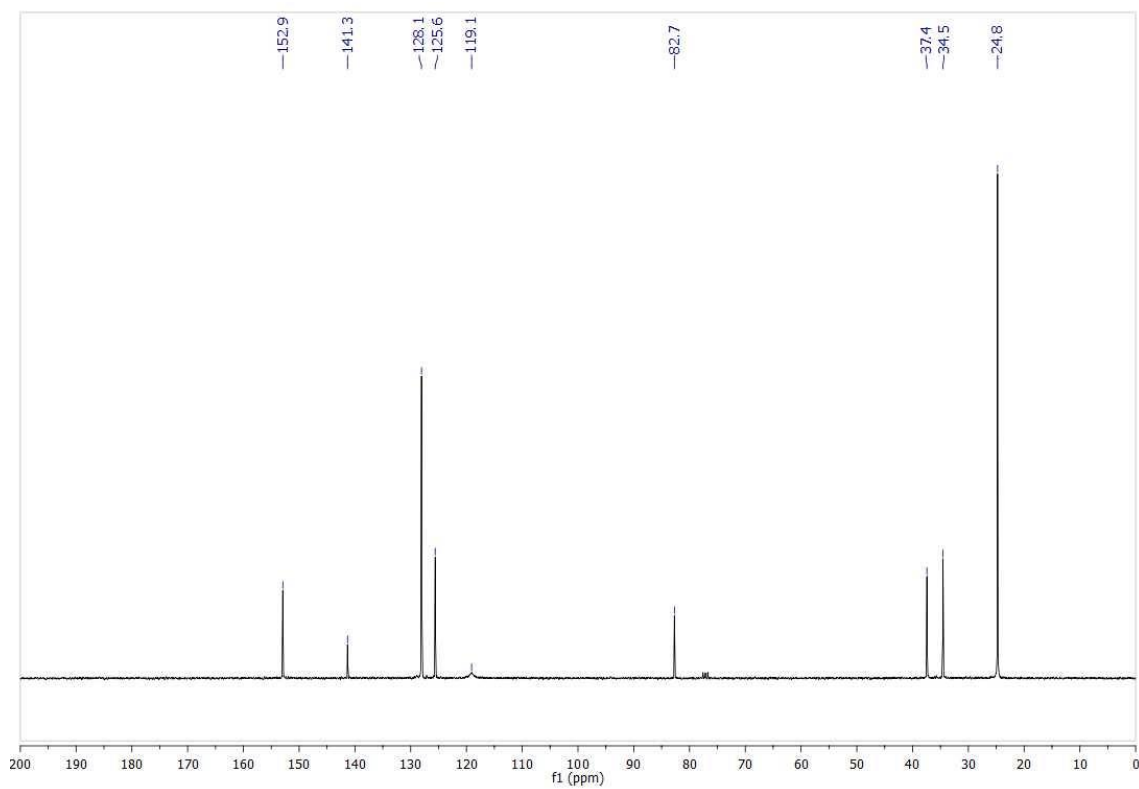


- **(E)- 4,4,5,5-tetrametil-2-(4-fenilbut-1-en-1-il)-1,3,2-dioxoborolano (11)**

- RMN de ^1H (CDCl_3)

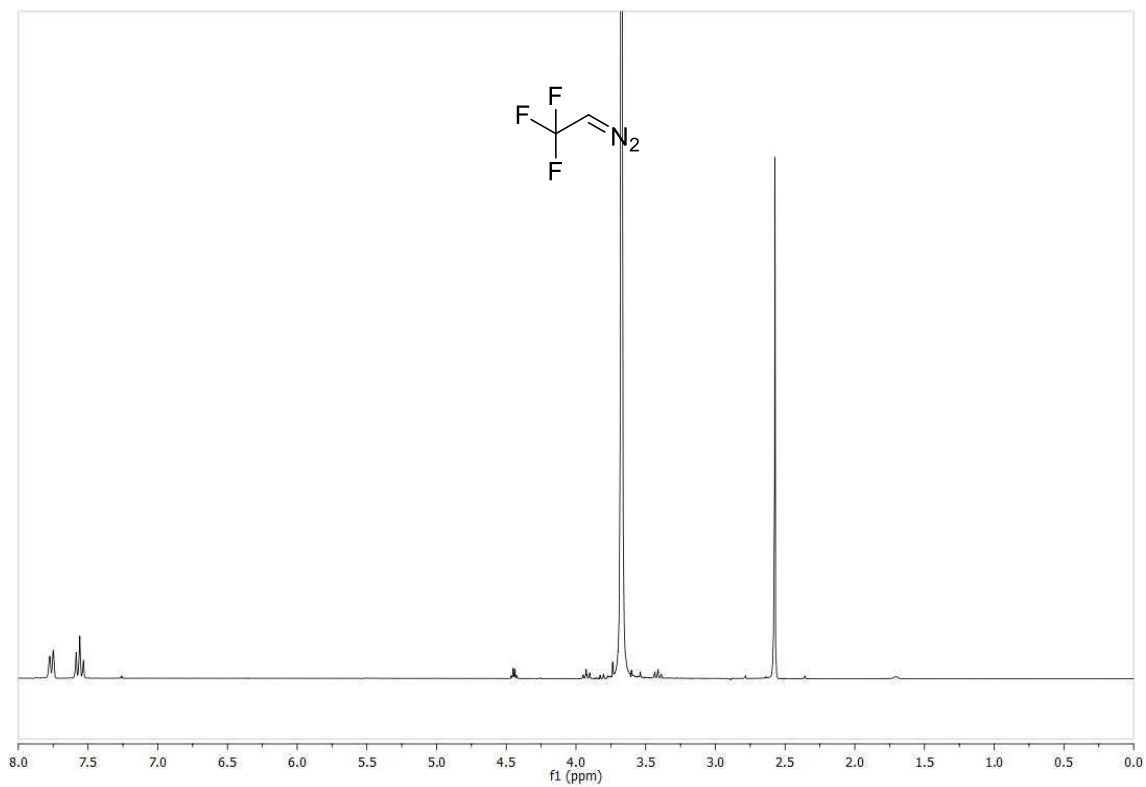


- RMN de ^{13}C (CDCl_3)

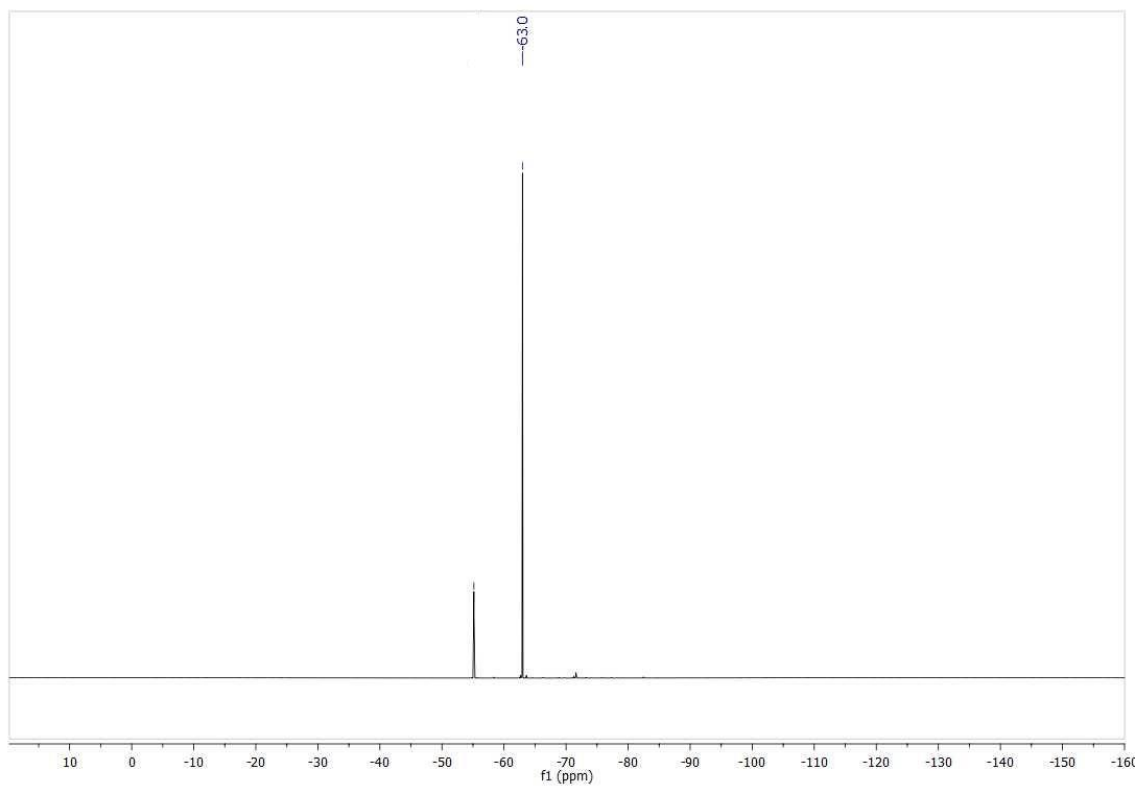


- **2,2,2-trifluorodiazoetano**

- RMN de ^1H (CDCl_3)

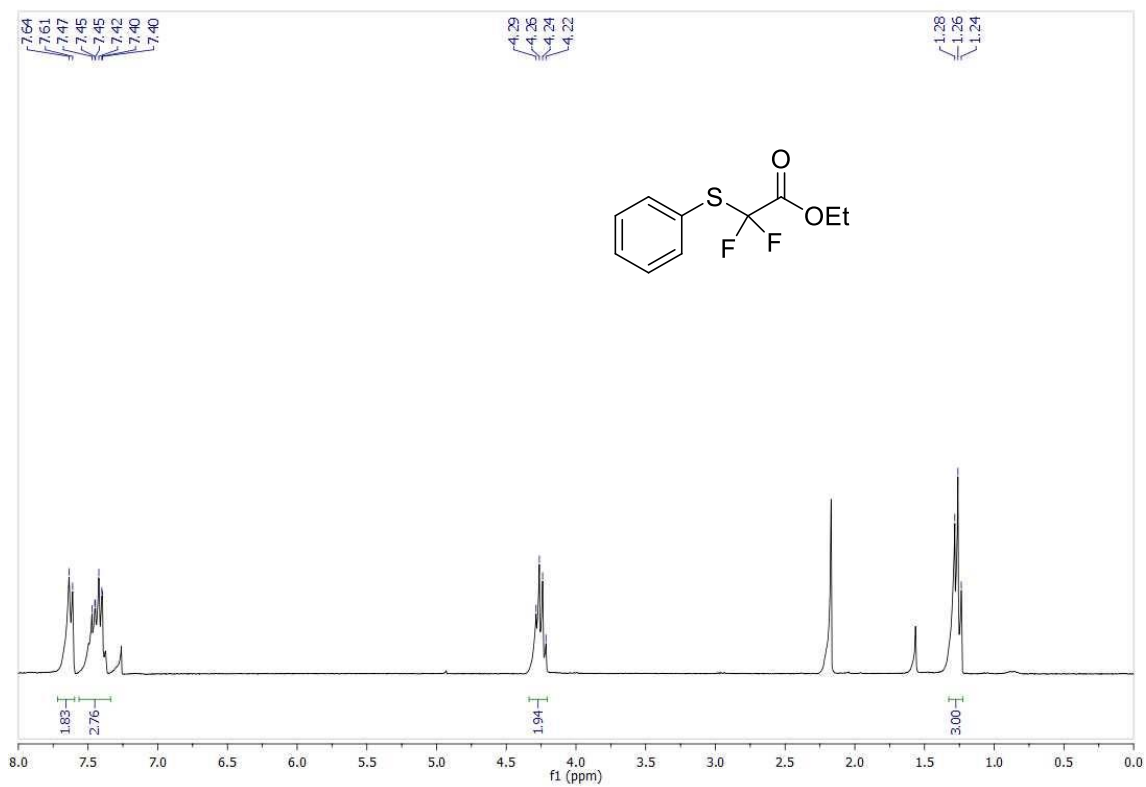


- RMN de ^{19}F (CDCl_3)

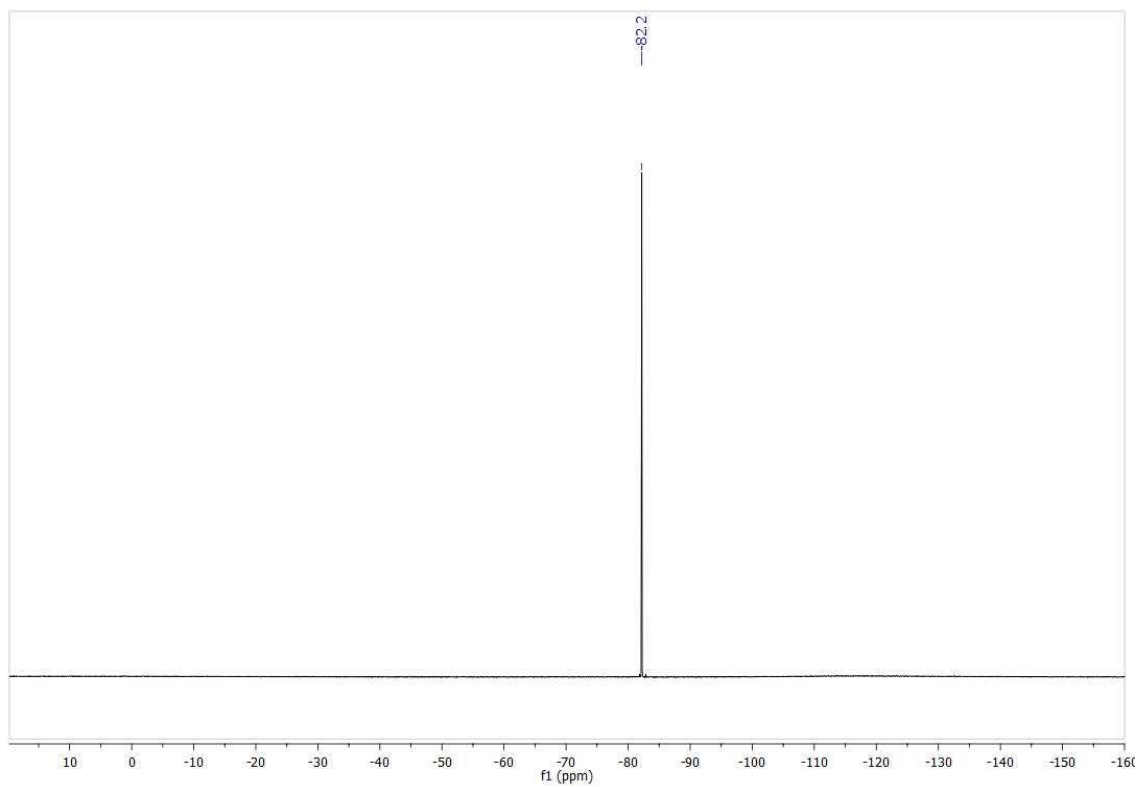


- 2,2-difluoro-2-(feniltio)acetato de etilo

- RMN de ^1H (CDCl_3)

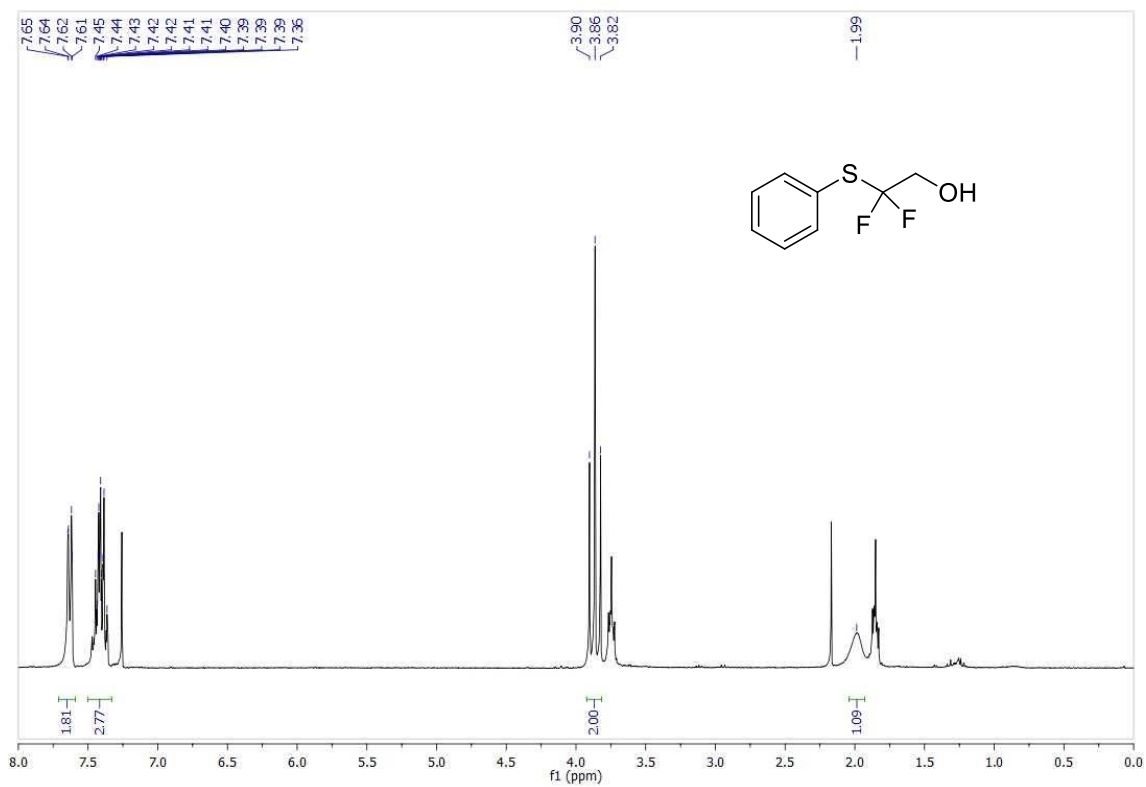


- RMN de ^{19}F (CDCl_3)

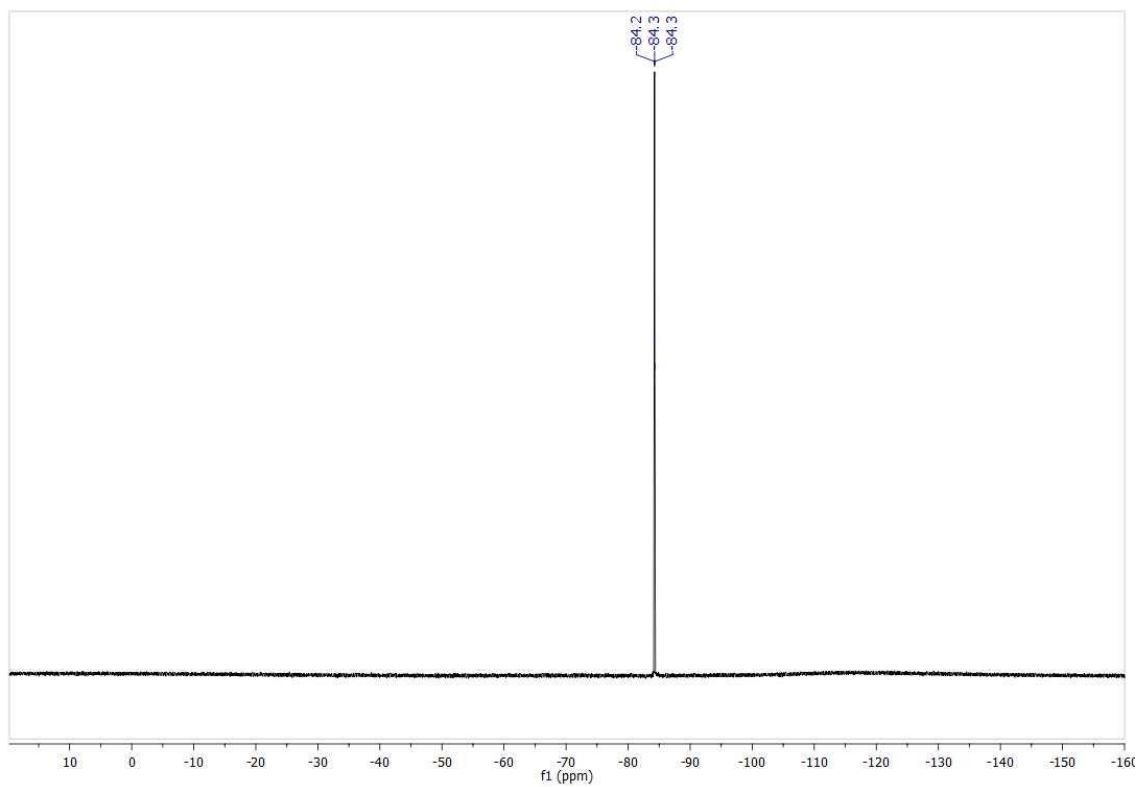


- **2,2-difluoro-2-(feniltio)etanol**

- RMN de ^1H (CDCl_3)

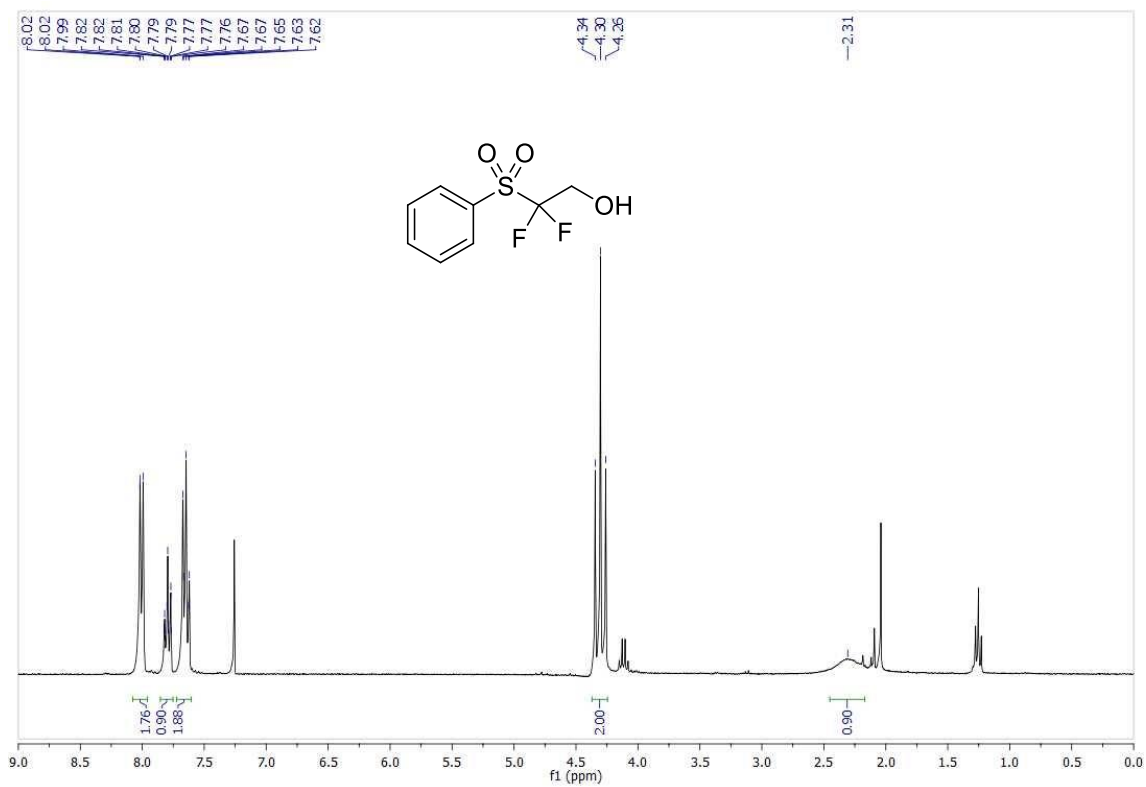


- RMN de ^{19}F (CDCl_3)

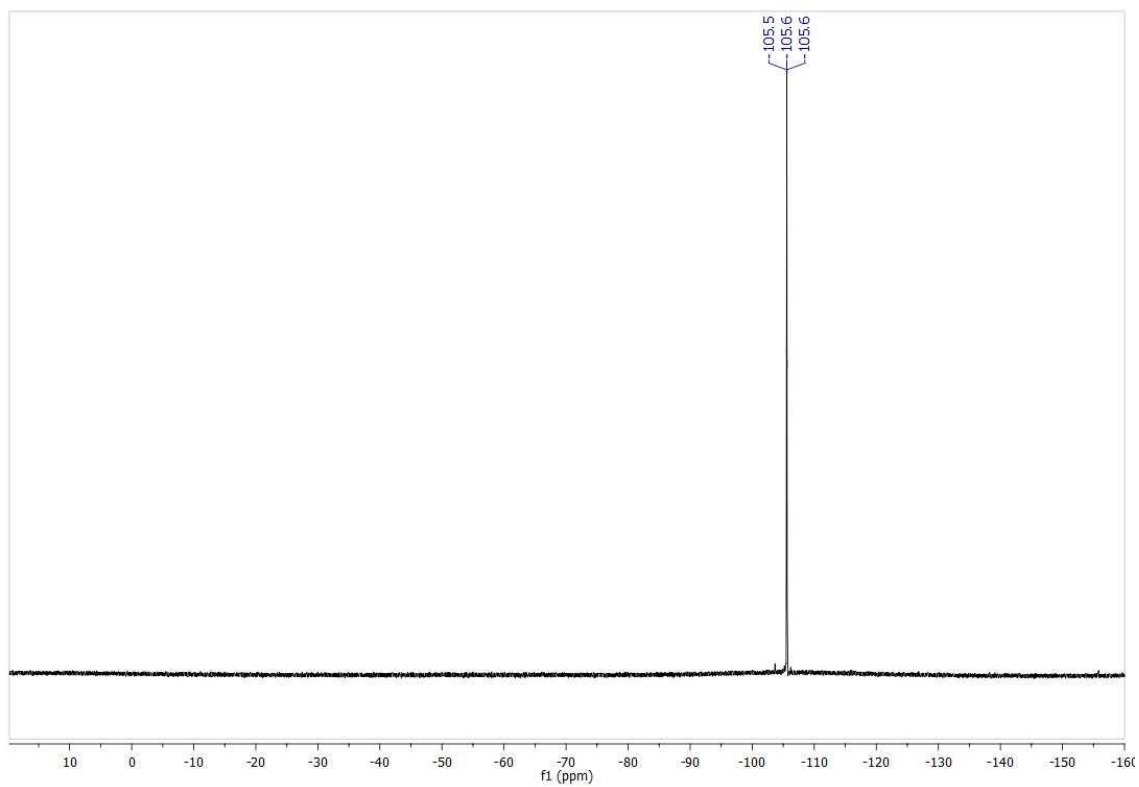


- **2,2-difluoro-2-(fenilsulfonyl)etanol**

- RMN de ^1H (CDCl_3)

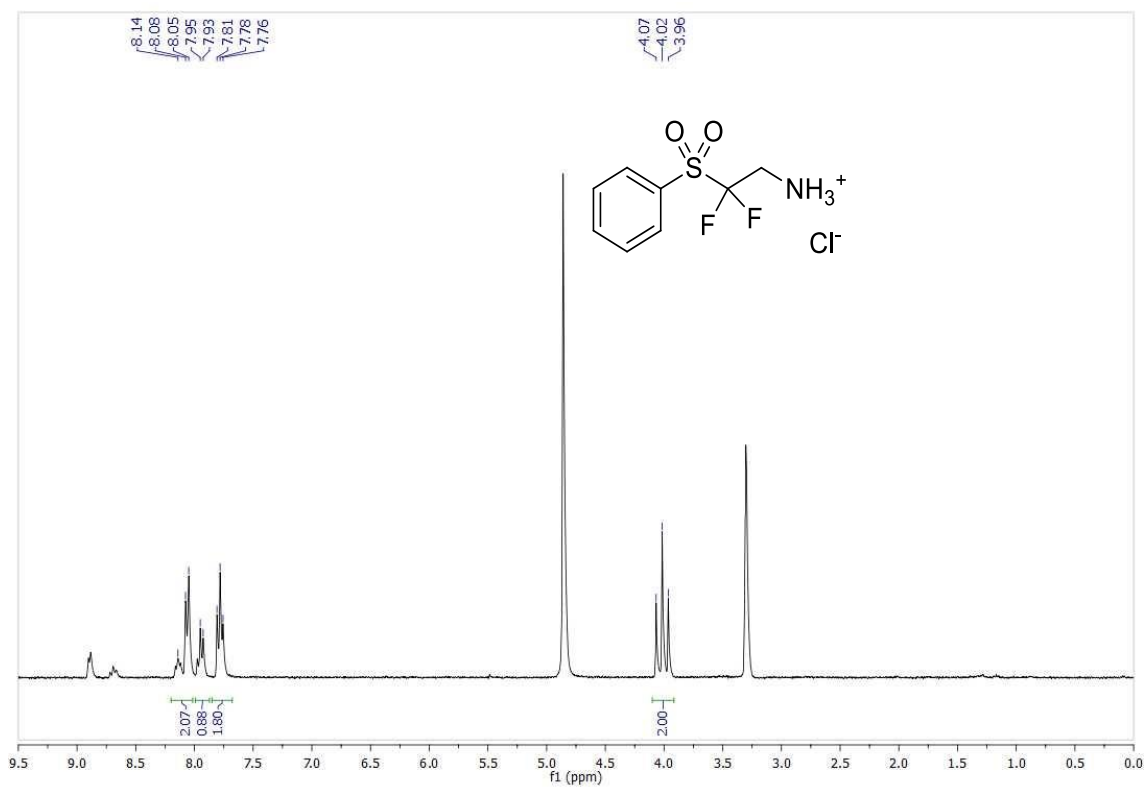


- RMN de ^{19}F (CDCl_3)

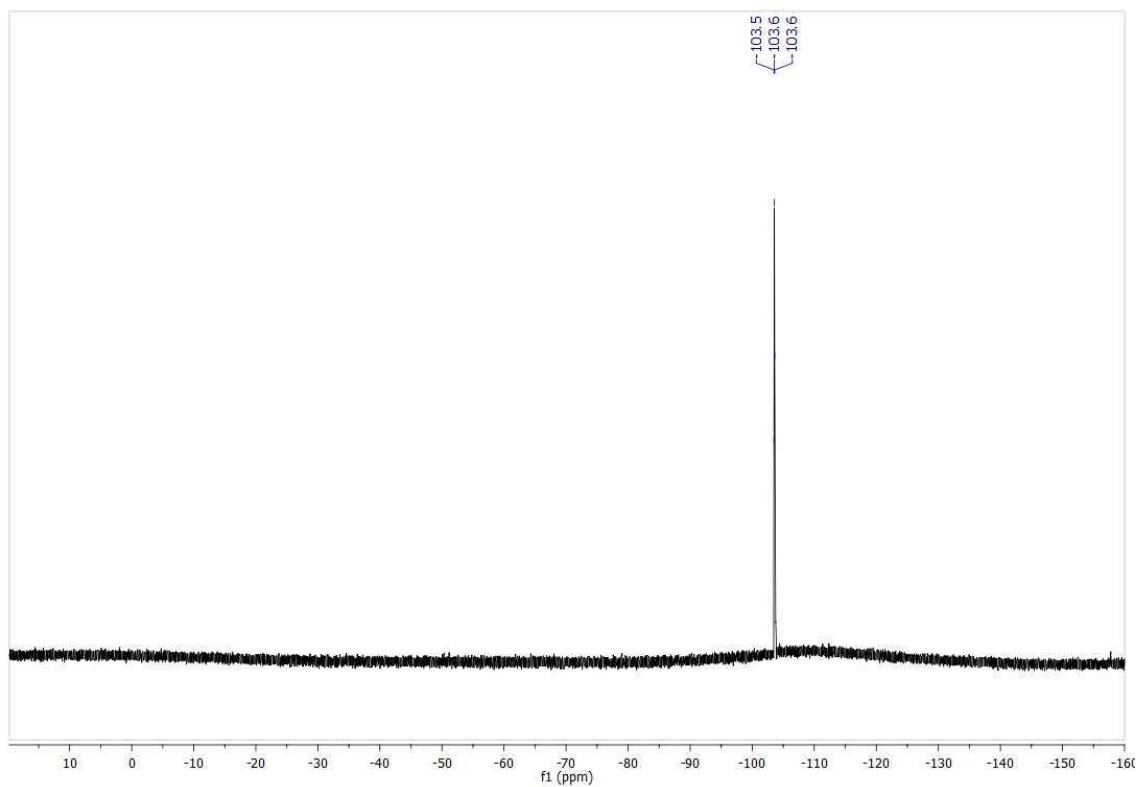


- Cloruro de 2,2-difluoro-2-(fenilsulfonil)etanamonio

- RMN de ^1H (CD_3OD)

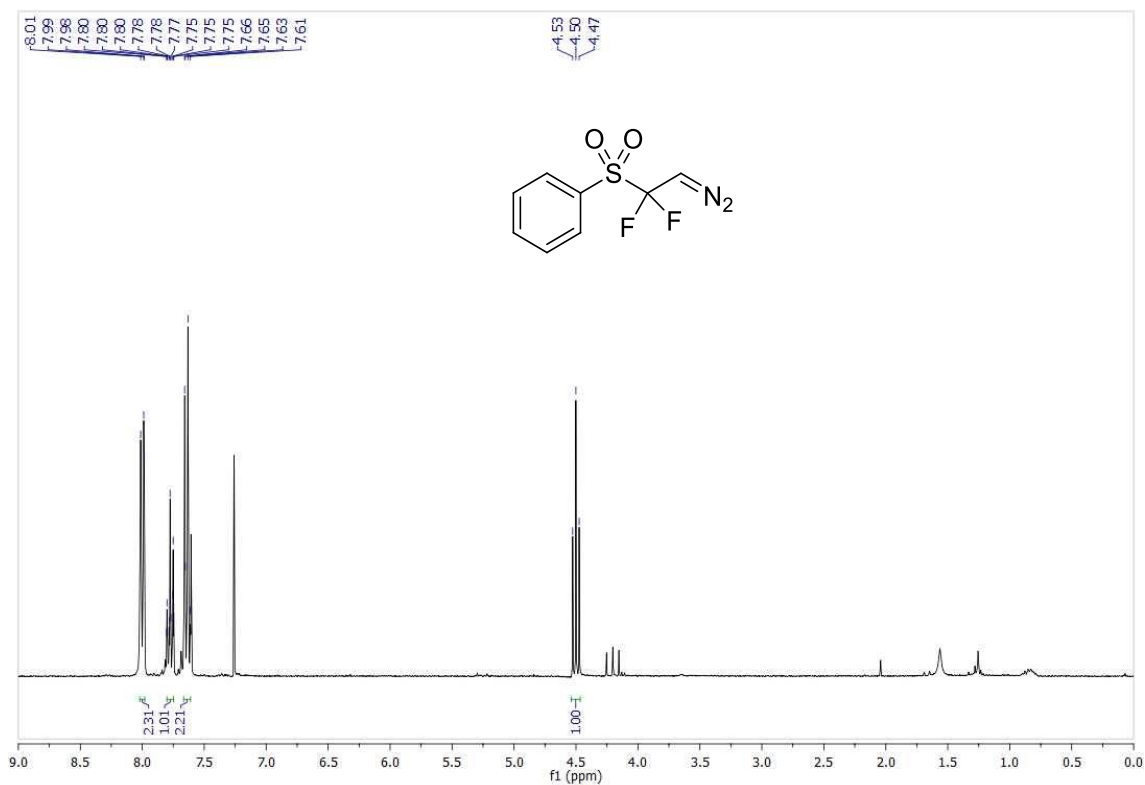


- RMN de ^{19}F (CD_3OD)

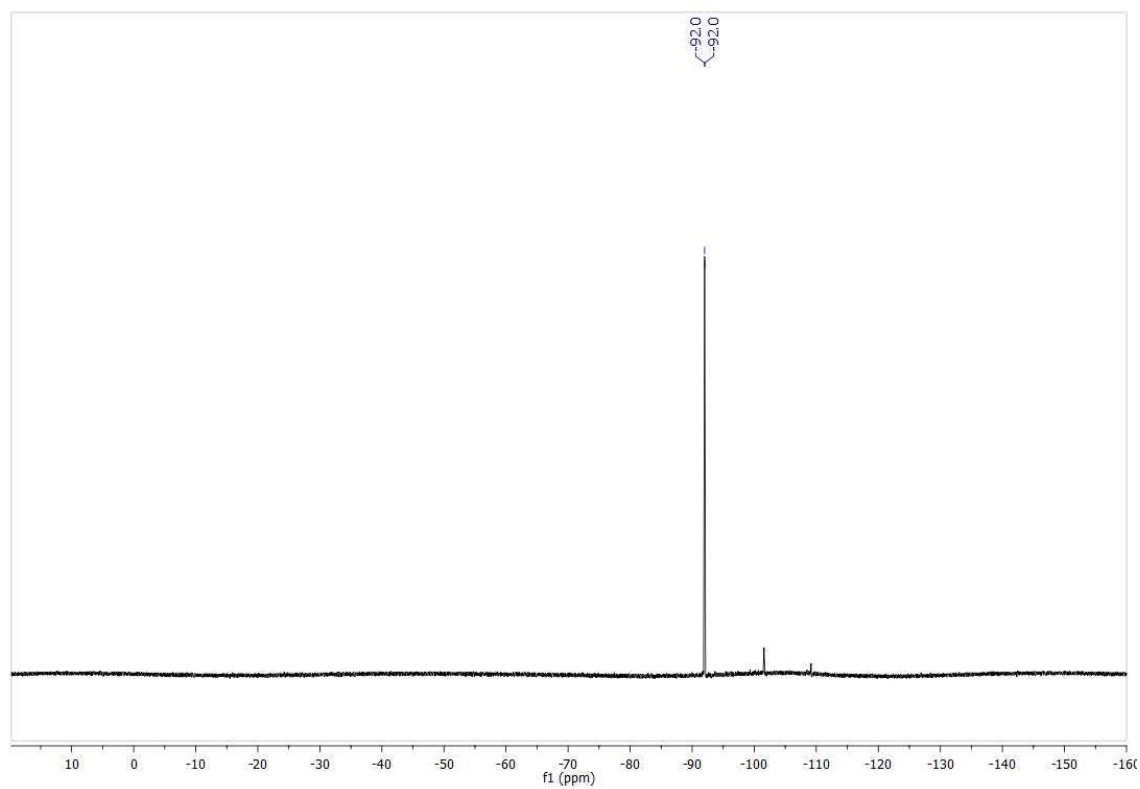


- **((2-diazo-1,1-difluoroetil)sulfonyl)benzene**

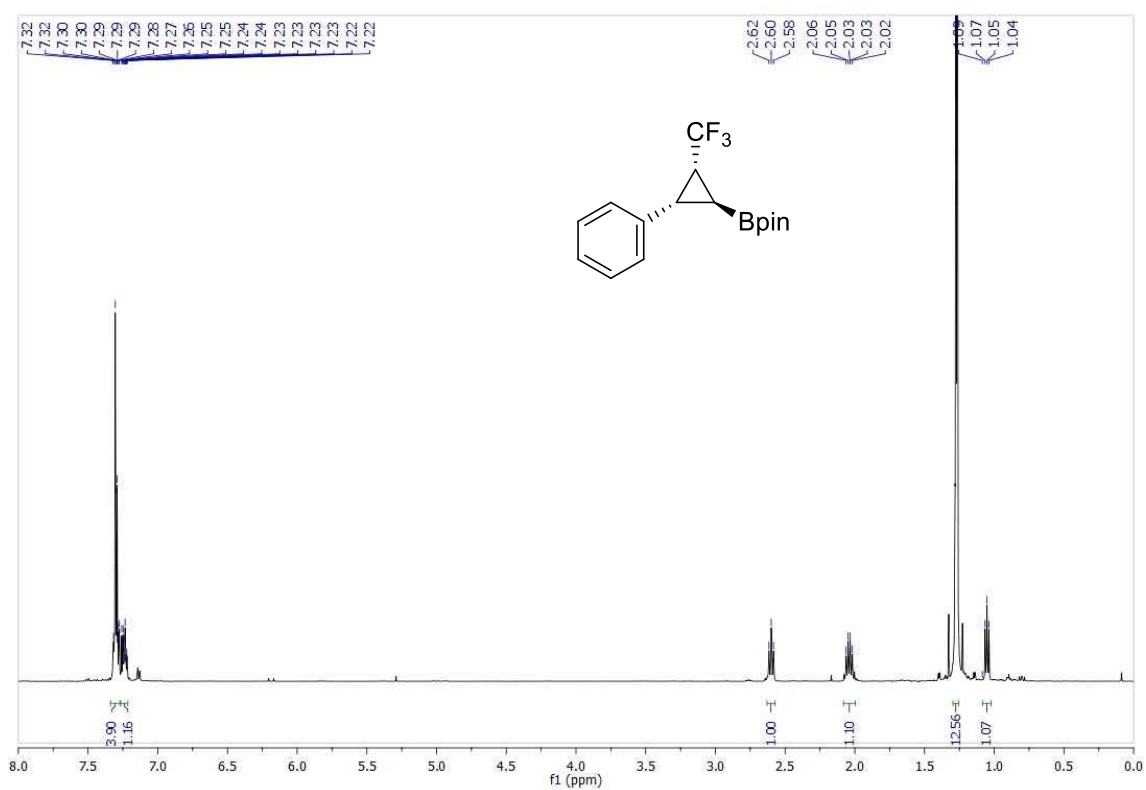
- RMN de ^1H (CDCl_3)



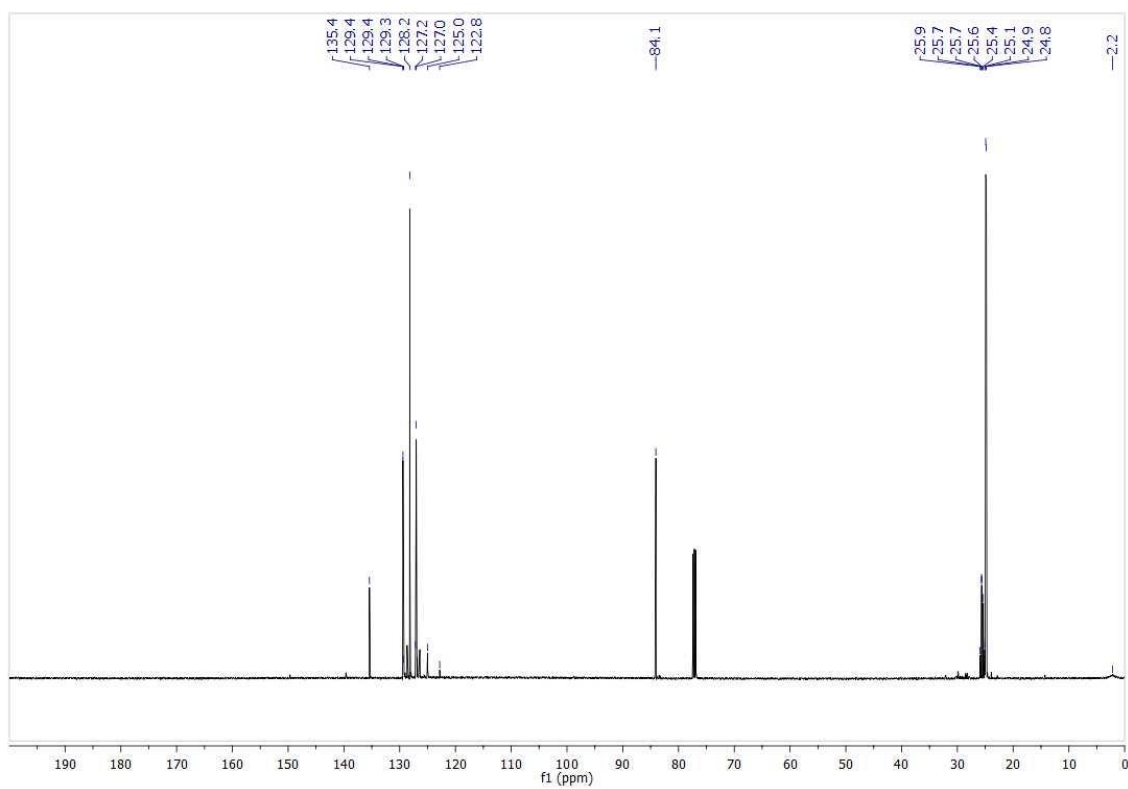
- RMN de ^{19}F (CDCl_3)



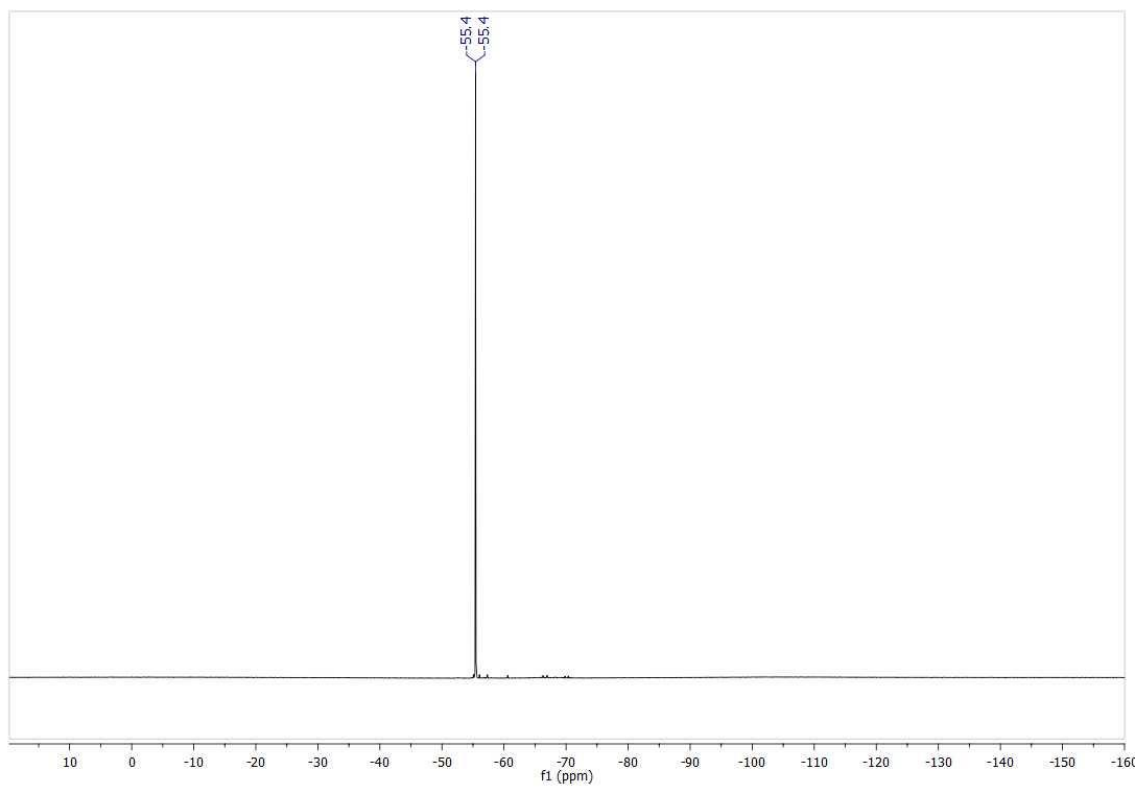
- **4,4,5,5-tetrametil-2-((1S,2S,3R)-2-fenil-3-(trifluorometil)ciclopropil)-1,3,2-dioxoborolano (12)**
 - RMN de ^1H (CDCl_3)



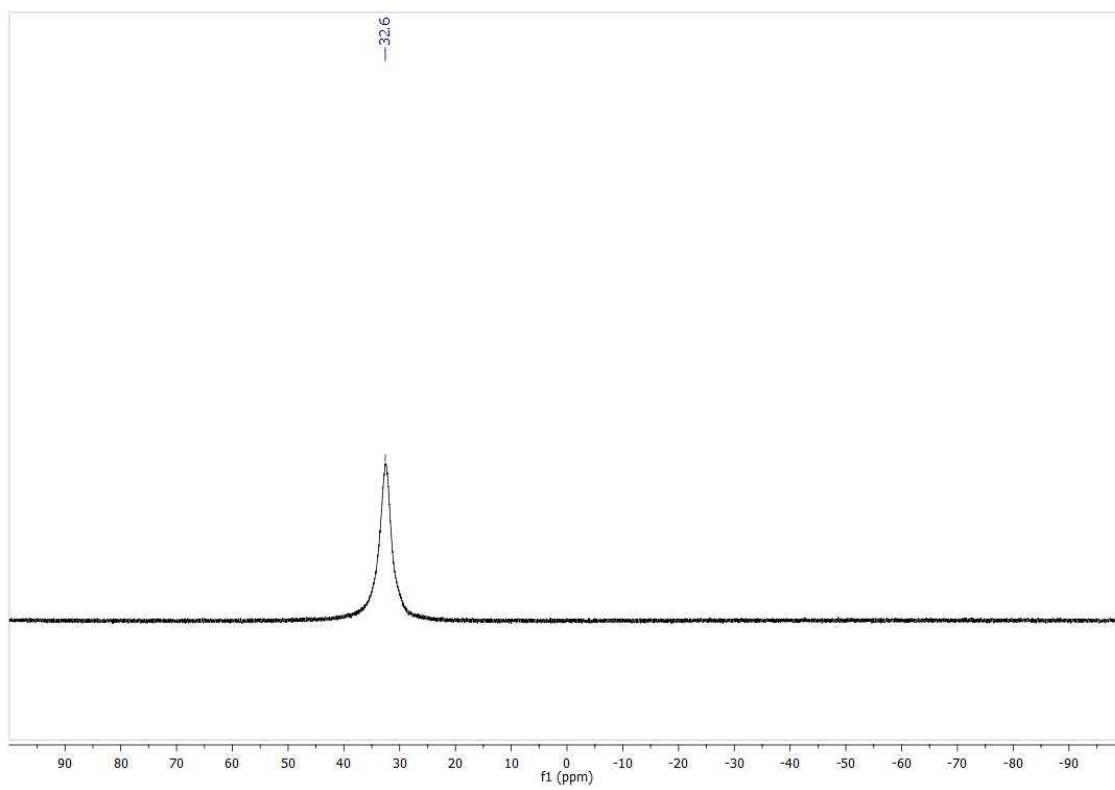
- RMN de ^{13}C (CDCl_3)



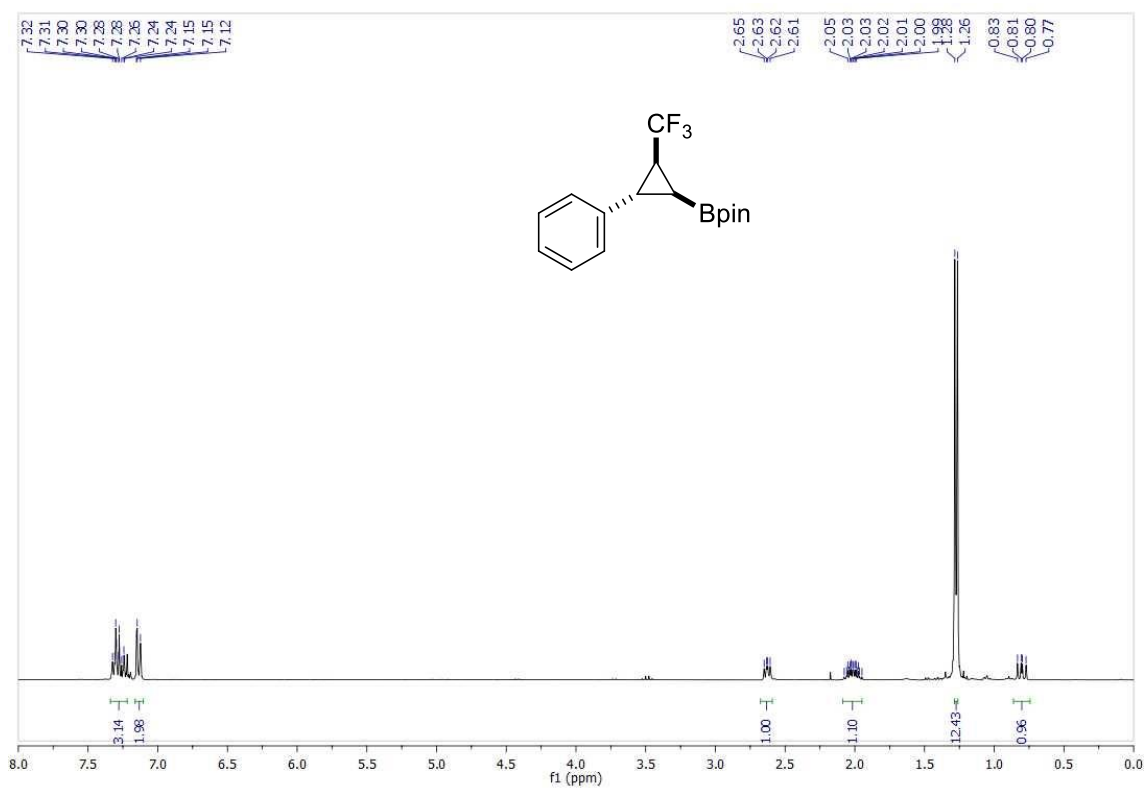
○ RMN de ^{19}F (CDCl_3)



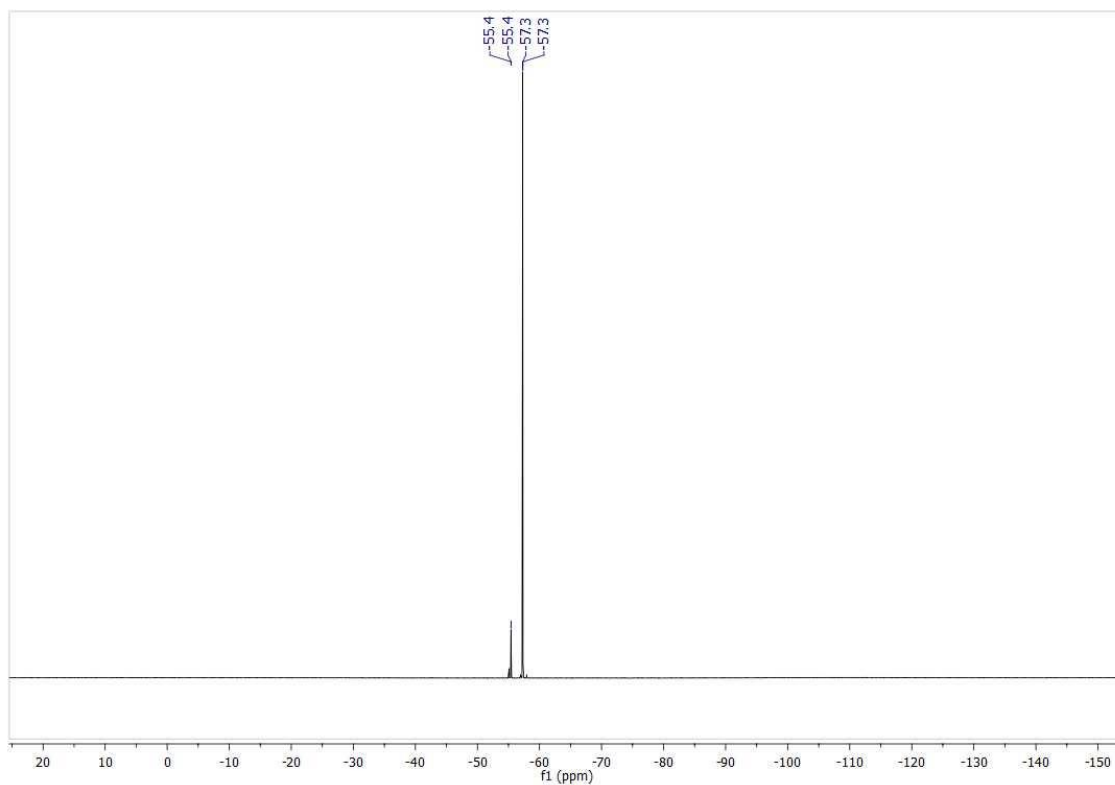
○ RMN de ^{11}B (CDCl_3)



- **4,4,5,5-tetrametil-2-((1S,2S,3S)-2-fenil-3-(trifluorometil)ciclopropil)-1,3,2-dioxoborolano (13)**
 - RMN de ^1H (CDCl_3)

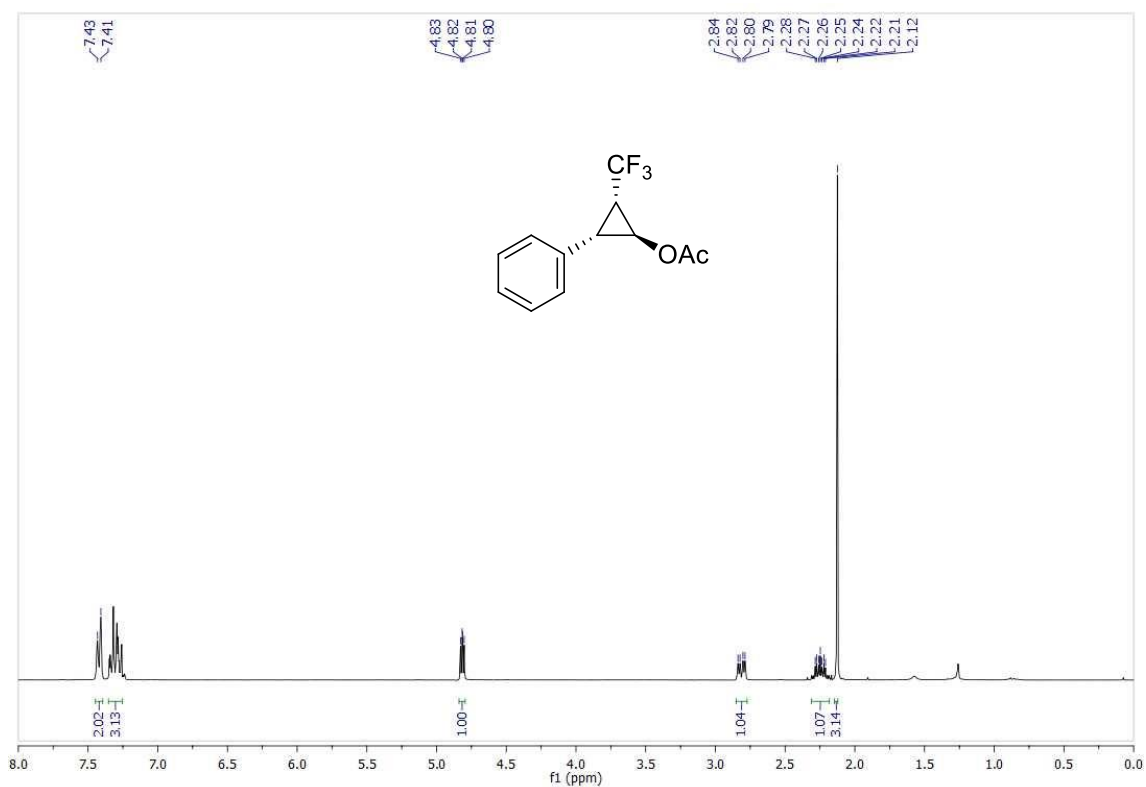


- RMN de ^{19}F (CDCl_3)

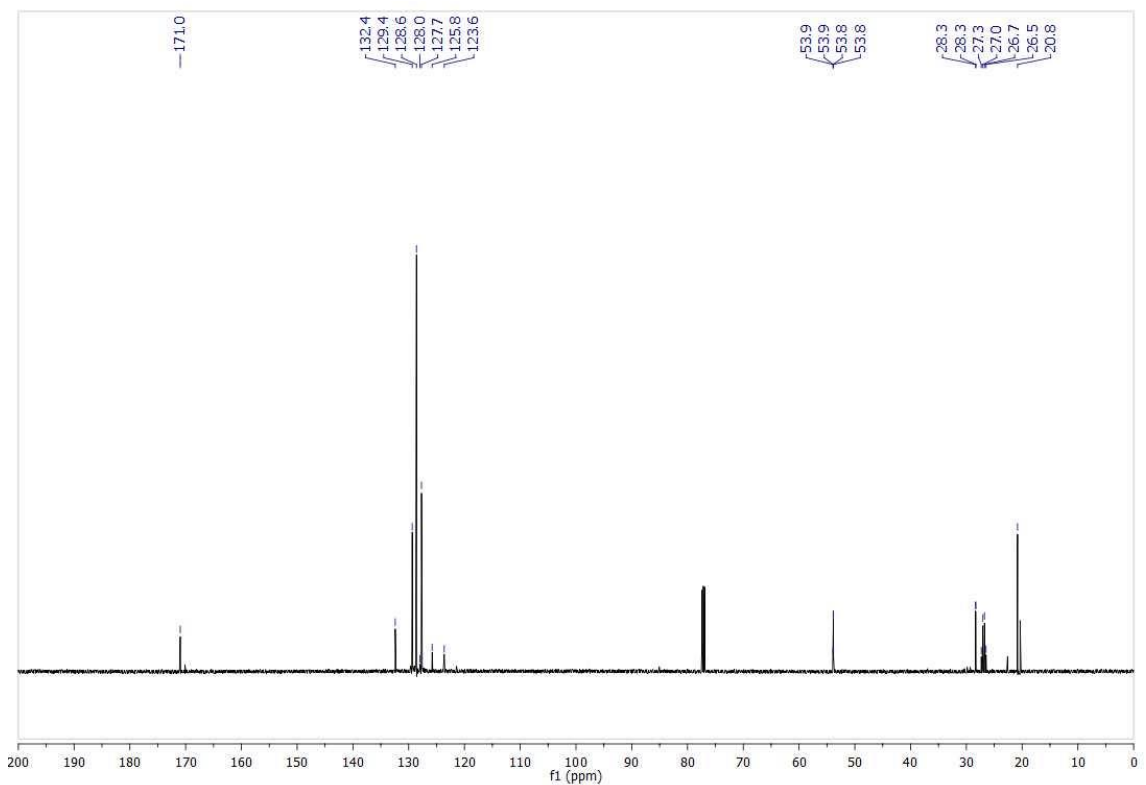


- Acetato de (1*S*,2*S*,3*S*)-2-fenil-3-(trifluorometil)ciclopropilo

- RMN ¹H (CDCl₃)



- RMN ¹³C (CDCl₃)



○ RMN ^{19}F (CDCl_3)

