



FACULTAD DE FARMACIA

Grado en Farmacia

REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA DE LAS DISTINTAS REACCIONES DE SUZUKI EN LA SÍNTESIS DE COMPUESTOS NATURALES

Memoria de Trabajo Fin de Grado

Sant Joan d'Alacant

Septiembre 2025

Autor: Martín Palomera Beneito

Modalidad: Revisión bibliográfica

Tutor/es: Enrique Font Sanchis

ÍNDICE

Resumen	3
Listado de abreviaturas.....	3
1. Antecedentes.....	4
1.1 Introducción.....	4
1.2 Catálisis. Tipos de catalizadores: químicos y biológicos (enzimas)	6
1.3 El paladio como catalizador.....	7
1.4 Acoplamientos C-C	11
1.5 La reacción de Suzuki	14
1.6 Síntesis total.....	17
2. Materiales y métodos.....	17
3. Objetivo	18
4. Resultados y discusión	18
4.1 Derivados de Azotoquelina.....	18
4.2 Síntesis total de la Bipenicilisorina.....	23
4.3 Síntesis divergente del Indideno C.....	28
4.4 Estrategias sintéticas hacia los alcaloides de <i>Daphniphyllum</i> : Himalensina A y Dafenilina.	33
5. Conclusiones	36
6. Bibliografía.....	38

Resumen

En este Trabajo Fin de Grado se hace una revisión bibliográfica del uso de la reacción de Suzuki en la síntesis total de productos naturales a lo largo del año 2024. En los antecedentes se revisa las reacciones usadas para realizar uniones carbono-carbono en las que no se usa ningún catalizador metálico. Se describe que es la catálisis y los tipos que hay para centrarse en el paladio como catalizador y como a través de las reacciones de Heck, Negishi, Stille y Suzuki se pueden dar acoplamientos entre átomos de carbono para la síntesis de compuestos orgánicos. También se detalla la reacción de Suzuki y por qué ha desplazado en la actualidad al resto de reacciones. En los resultados y discusión se comentan cuatro publicaciones encontradas a lo largo del año 2024 utilizando la metodología descrita, donde se explica la síntesis de derivados de la Azotoquelina, la síntesis total de la Bipenicilisorina, síntesis divergente del Indideno C y por último aproximaciones sintéticas a alcaloides *Daphniphyllum*, para finalizar estableciendo las conclusiones.

Listado de abreviaturas

- C-C: carbono-carbono
- Ar: argón
- N₂: nitrógeno
- THF: tetrahidrofurano
- Pd(II): paladio en estado de oxidación +2
- Pd(0): paladio en estado de oxidación 0
- PdCl₂: dicloruro de paladio(II)
- Pd(OAc)₂: diacetato de paladio(II)
- PPh₃: trifenilfosfina
- P(n-Bu)₃: tri(n-butil)fosfina
- Pd(CH₃CN)₂Cl₂: dicloruro de bis(acetonitrilo)paladio(II)
- Pd(PhCN)₂Cl₂: dicloruro de bis(benzonitrilo)paladio(II)
- Pd(PPh₃)₂Cl₂: dicloruro de bis(trifenilfosfina)paladio(II)
- Pd(PPh₃)₄: tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0)
- Ar: grupo arilo
- nBu₄⁺: catión tetrabutilamonio
- Na⁺: catión sodio
- DME: 1,2-dimetoxietano
- K₂CO₃: carbonato de potasio

- HBF_4 : ácido fluoroborónico
- NBS: *N*-bromosuccinimida
- $\text{S}_{\text{N}}2$: sustitución nucleófila bimolecular
- BnI: yoduro de bencilo
- BnBr: bromuro de bencilo
- NaI: yoduro de sodio
- DMF: *N,N*-dimetilformamida
- DIPEA: *N,N*-diisopropiletilamina
- HBTU: 2-(1*H*-benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrahexafluorofosfato
- *t*-ButOK: *terc*-butóxido de potasio
- $\text{BF}_3\text{-OEt}_2$: eterato de dietilo de trifluoruro de boro
- DCM: diclorometano
- $(\text{CH}_3)_2\text{SO}_4$: sulfato de dimetilo
- AlCl_3 : tricloruro de aluminio
- K_3PO_4 : fosfato tripotásico
- DCE: dicloroetano
- TEMPO: 2,2,6,6-tetrametilpiperidina-1-oxilo
- PIDA: diacetoxiyodobenceno
- $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$: tris(dibencilidenacetona) de dipaladio(0)
- EOMCl: clorometil etil éter
- HBPIn: 4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano
- $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$: 1,1' bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio(II)
- Et_3N : trietilamina
- Ns: *p*-nitrobencenosulfonil
- TBSO: *t*-butildimetilsilil
- BOC: *t*-butoxicarbonil
- AsPh_3 : trifenilarsina
- Ag_2O : óxido de plata
- DIAD: azodicarboxilato de diisopropilo

1. Antecedentes

1.1 Introducción

La síntesis orgánica consiste en la creación de moléculas orgánicas a partir de reacciones químicas. Dentro de estas reacciones tienen mucha importancia las destinadas a crear enlaces C-C, ya que son útiles en multitud de procesos químicos. Tradicionalmente se han utilizado diferentes reacciones: condensación aldólica (1872) (Figura 1), reacción de Michael (1887) (Figura 2), reacción de Diels-Alder (1928) (Figura 3), o reacción de Wittig (1954) (Figura 4). La formación de los nuevos enlaces C-C se muestra en rojo.

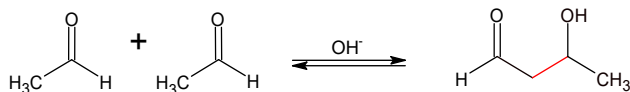


Figura 1. Reacción del acetaldehído catalizada en medio básico para formar el aldol.

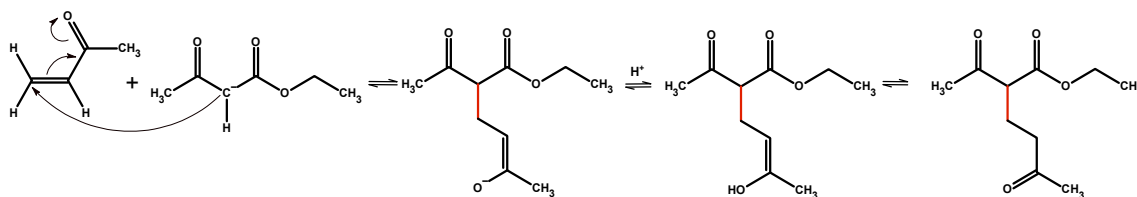


Figura 2. Mecanismo de adición de Michael a partir de la but-3-en-2-ona y un carbanión.

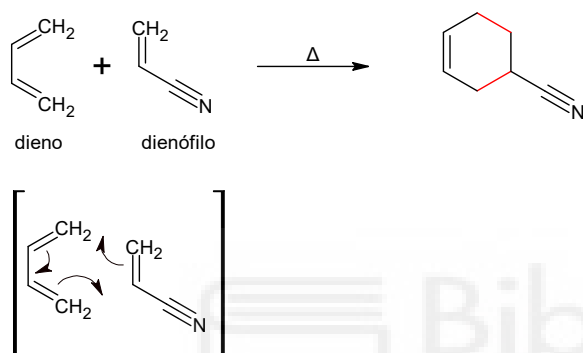


Figura 3. Ejemplo de reacción de Diels-Alder y su mecanismo.

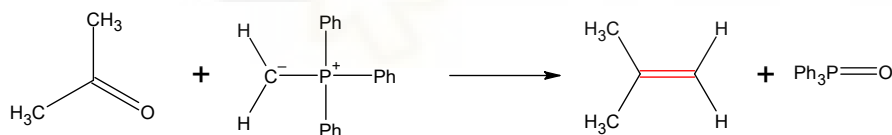


Figura 4. Reacción de Wittig con una cetona.

También se han utilizado compuestos organometálicos para realizar acoplamientos C-C, entre ellos cabe destacar los organomagnesianos (RMgX) y los organolíticos (RLi) donde R es una cadena alquílica y X un halógeno. Debido a la diferencia de electronegatividad entre el carbono que está unido al metal y el metal, dicho carbono es fuertemente nucleófilo y básico y puede reaccionar con carbonos electrófilos para formar enlaces C-C (Figura 5). Como consecuencia de su alta reactividad, tanto su síntesis como uso deben realizarse

en condiciones muy especiales, atmósfera inerte (Ar o N₂) y disolventes poco reactivos (dietil éter o THF) y anhidros.

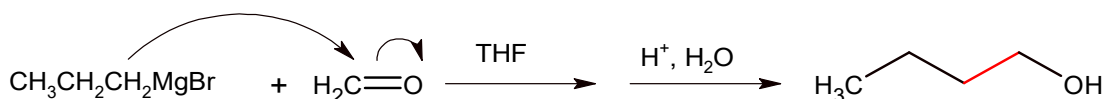


Figura 5. Reacción del bromuro de propilmagnesio con metanal para la formación del butan-1-ol.

1.2 Catálisis. Tipos de catalizadores: químicos y biológicos (enzimas)

La catálisis es el proceso por el cual un catalizador aumenta la velocidad de una reacción sin modificar la cantidad del mismo cuando termina la reacción. El catalizador forma enlaces con las moléculas de la reacción y hace que puedan reaccionar entre ellas, y cuando ya se ha dado la reacción, el catalizador se separa del producto, y queda libre e inalterado para poder volver a actuar como tal.

Para entender el mecanismo del funcionamiento de los catalizadores, primero hay que entender por qué las reacciones ocurren. Según la teoría de las colisiones, las reacciones ocurren porque los reactivos colisionan entre sí hasta que se forma un complejo activado que se disocia para dar lugar a los productos de la reacción. Para que esto ocurra las moléculas deben tener cierta energía cinética, esta energía se consigue aumentando la temperatura de la reacción. Pero la reacción no se llevará a cabo a no ser que se alcance una energía mínima, esta energía se llama energía de activación. Un catalizador disminuye esta energía de activación ya que ofrece un nuevo mecanismo aumentando la velocidad de la reacción.

Hay 3 tipos de catálisis, la catálisis homogénea, la heterogénea y la biológica.

La catálisis homogénea es aquella en la que el catalizador y los reactivos están en la misma fase, gaseosa o líquida. Un ejemplo: la descomposición del ozono de la atmósfera en oxígeno usando átomos de cloro como catalizador.

La catálisis heterogénea ocurre cuando el catalizador está en una fase distinta de los reactivos, siendo lo más común que el catalizador sea sólido y los reactivos sean líquidos o gases. En estos casos la reacción catalítica ocurre en

la superficie de los sólidos y es por esto que se suele utilizar partículas nanométricas de los sólidos para aumentar la superficie del mismo y que la reacción catalítica ocurra más rápido. Por ejemplo, la reducción del eteno a etano utilizando como catalizador níquel.

La catálisis biológica ocurre en multitud de reacciones orgánicas en seres vivos. En estos casos los catalizadores son enzimas. Las enzimas son moléculas proteicas complejas que están formadas por aminoácidos que se agrupan para formar estructuras tridimensionales, en las cuales se forman cavidades en las que se encuentran grupos funcionales, llamados centros activos. Las moléculas que van a reaccionar se les denomina sustratos y se unen a estos centros activos como si de una cerradura se tratara, formando complejos sustrato-enzima activados, que reaccionan para dar los productos de la reacción, que finalmente se separan de la enzima.

1.3 El paladio como catalizador

El paladio es uno de los mejores metales de transición a la hora de utilizarlo como catalizador para la formación de enlaces C-C. (1) Es un metal muy versátil y su afinidad por distintos grupos funcionales como carbonilos o hidroxilos, hace que sea de gran utilidad. Además, no se han descrito casos graves de toxicidad a causa del paladio, y es de gran interés en procesos químicos industriales.

El paladio que se utiliza en síntesis orgánica se encuentra en dos tipos de estados de oxidación, Pd(II) y Pd(0). El Pd(II) se utiliza como reactivo oxidante y en menor cantidad de reacciones también se utiliza como catalizador. El Pd(0) se utiliza siempre como catalizador. Las formas de Pd(II) que se utilizan son usualmente son el PdCl₂ (Figura 6) y Pd(OAc)₂, ya que son compuestos estables y comerciales. (2) Se pueden utilizar de dos maneras: como agentes oxidantes estequiométricos y como precursores de complejos de Pd(0).

Para poder crear Pd(0) a partir de Pd(II) se pueden utilizar fosfinas como agente reductor, por ejemplo, si se hace reaccionar Pd(OAc)₂ con PPh₃ se forman lentamente especies de Pd(0) y óxido de trifenilfosfina. Si se hace reaccionar

$P(n-Bu)_3$ con $Pd(OAc)_2$ se forma rápidamente un catalizador de $Pd(0)$ altamente activo aunque no muy estable.

Los precursores de $Pd(0)$ que se encuentran disponibles en el mercado son: $PdCl_2$, $Pd(CH_3CN)_2Cl_2$, $Pd(PhCN)_2Cl_2$, $Pd(OAc)_2$, $Pd(PPh_3)_2Cl_2$.

La $Pd(PPh_3)_4$ (Figura 6) es un compuesto fotosensible y poco estable. Es un complejo de $Pd(0)$ saturado ya que el paladio ha llegado a su número máximo de ligandos.



Figura 6. Aspecto de catalizadores de $Pd(II)$ y $Pd(0)$.

Se pueden utilizar una gran variedad de fosfinas para las reacciones catalizadas por paladio, siendo la más utilizada la PPh_3 . Algunos ejemplos son las fosfinas alquilo como la triciclohexilfosfina, o arilo como TTMPP y TDMPP (Figura 7), que al ser más donadoras de electrones aceleran el paso de adición oxidativa. También hay fosfinas sulfonadas cuyas sales sódicas son solubles en agua y están disponibles comercialmente. Asimismo, están las fosfinas bidentadas como DPPE, DPPP y DPPM (Figura 7).

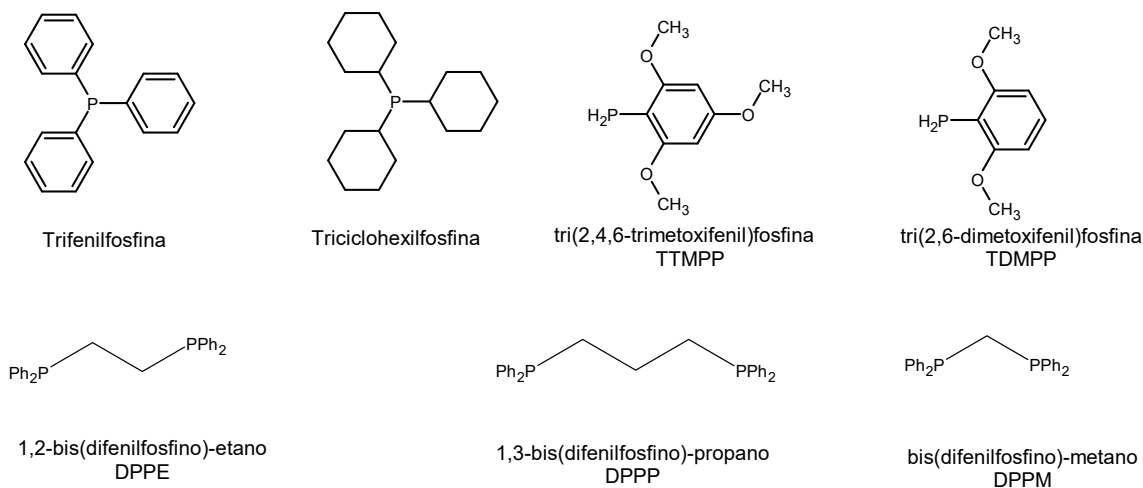


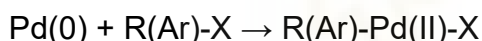
Figura 7. Ejemplos de fosfinas.

Teniendo en cuenta la gran variedad de fosfinas disponibles para llevar a cabo reacciones catalizadas por paladio, es importante probar diferentes tipos para conseguir la reacción más óptima ya que no todas van a funcionar de la misma manera para cualquier reacción. Además, también es importante la proporción de ligandos y paladio ya que cuando hay mucho ligando disminuye la concentración y por tanto la actividad de las especies catalíticas. Por otra parte, el paladio es un metal caro y es importante recuperar la mayor cantidad posible después de las reacciones.

A continuación, se van a explicar las reacciones fundamentales de los complejos de paladio para que se pueda dar el ciclo catalítico. Las reacciones son:

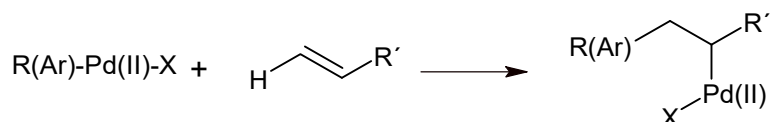
1. Adición oxidativa
2. Inserción
3. Transmetalación
4. Eliminación reductora
5. β -H eliminación

1. La adición oxidativa se basa en la adición de una molécula $R(Ar)-X$ al complejo de $Pd(0)$, rompiéndose el enlace $R(Ar)-X$ y oxidándose el $Pd(0)$ a $Pd(II)$. La adición oxidativa se ve de la siguiente manera:

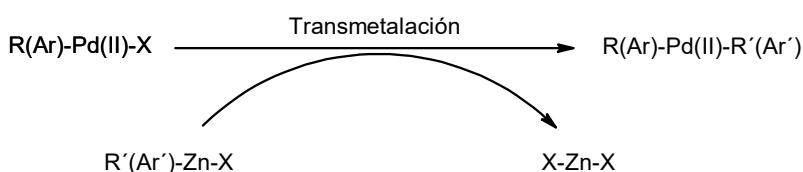


Cuando el paladio cumple la regla del octeto expandido y la suma de sus electrones d más los que donan los ligandos son 18, se dice que es estable y está coordinativamente saturado. Para que se pueda realizar una adición oxidativa el paladio debe estar coordinativamente insaturado. Por ejemplo, en la $Pd(PPh_3)_4$ el paladio está coordinativamente saturado y no se puede dar una adición oxidativa, pero si este complejo se disocia y genera $Pd(PPh_3)_2$ sí que puede darla ya que tiene en total 14 electrones. Esto es tan importante que muchas reacciones catalíticas comienzan con la disociación del ligando para poder realizar la adición oxidativa.

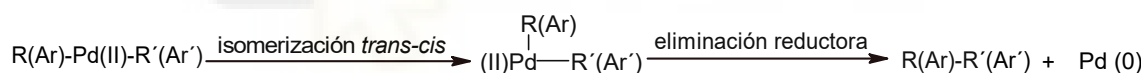
2. En la inserción o carbopaladación, ligandos insaturados como alquenos, alquinos o monóxido de carbono, se insertan formalmente en el complejo anterior según se muestra a continuación:



3. La transmetalación consiste en un intercambio de ligandos entre compuestos organometálicos R' (Ar')-M , siendo $\text{M} = \text{Mg, Zn, B, Al, Sn}$ entre otros, que reaccionan con los complejos de paladio que se han formado tras la adición oxidativa, intercambiando X por R' (Ar') .



4. La eliminación reductora es un proceso inverso a la adición oxidativa, donde el Pd(II) se reduce a Pd(0) . Es muy importante que para que esto ocurra R(Ar) y R' (Ar') estén en una conformación *cis*. Si están en conformación *trans*, primero deben isomerizar a *cis*. La eliminación reductora se facilita si los ligandos aceptores tienen ligandos π fuertes como monóxido de carbono o alquenos deficientes en electrones.



5. La β -H eliminación también llamada deshidropaladación consiste en que el hidrógeno en posición β del paladio se elimina como un hidruro para formar H-Pd(II)-X y un alqueno. Finalmente el H-Pd(II)-X sufre una eliminación reductora en presencia de una base para dar H-X y Pd(0) .

A modo de resumen (Figura 8):

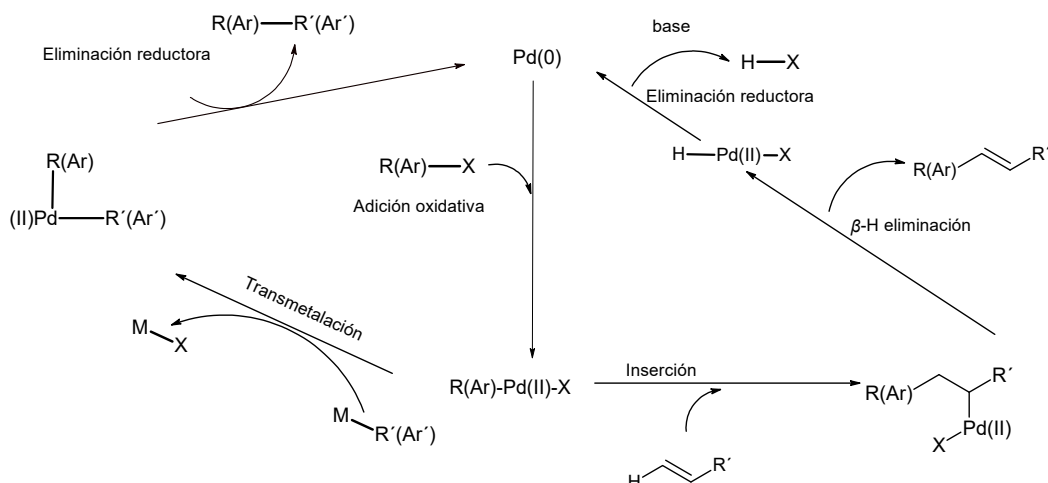
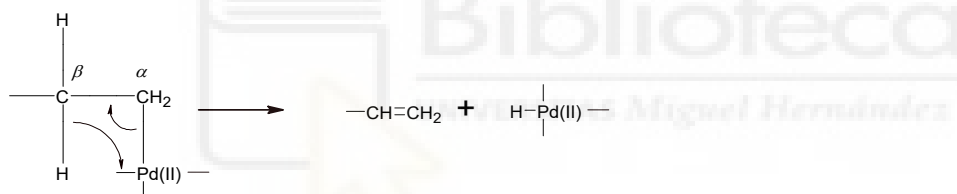


Figura 8. Ciclos catalíticos generales.

En relación a la adición oxidativa hay que señalar que, en el complejo $R\text{-Pd(II)-X}$, la cadena R no debe tener hidrógenos que formen parte de un carbono con hibridación sp^3 en la posición β al Pd(II) , ya que se daría la siguiente reacción de descomposición:



1.4 Acoplamientos C-C

En el año 2010 se les concedió el Premio Nobel de Química a tres científicos Richard F. Heck, Ei-ichi Negishi y Akira Suzuki (Figura 9) por el uso de las reacciones de acoplamiento cruzado catalizadas por paladio en la síntesis orgánica. (3)



Richard F. Heck



Ei-ichi Negishi



Akira Suzuki

Figura 9. Fotografías de los galardonados.

La reacción de Heck es un acoplamiento de un alqueno con un haluro de arilo o haluro de alquenilo en presencia de Pd(0) como catalizador y de una base, para formar alquenos sustituidos con grupos alquenilo o arilo (ver Figura 8 derecha). El ciclo catalítico de la reacción de Heck se muestra en la siguiente figura con más detalle. Primero se forma el catalizador activo, de forma que $L_4Pd(0)$ pierde dos ligandos y queda como $L_2Pd(0)$ con 14 electrones. Entonces, por adición oxidativa (a) el paladio se inserta en el enlace R-X del haluro, y queda R-Pd(II)-X. Después **A** reacciona con un alqueno a través de una reacción de carbopaladación (b), para dar **B**, en el que el ligando R del paladio se une al carbono menos impedido del alqueno, rotando de forma que el hidrógeno del carbono β y el paladio queden en posición *cis*, y se pueda realizar la β -H eliminación (c) generando el alqueno deseado **C** y **D** que sufrirá una eliminación reductora (d) en presencia de una base, perdiendo H-X y regenerando $L_2Pd(0)$ para iniciar otro ciclo catalítico.

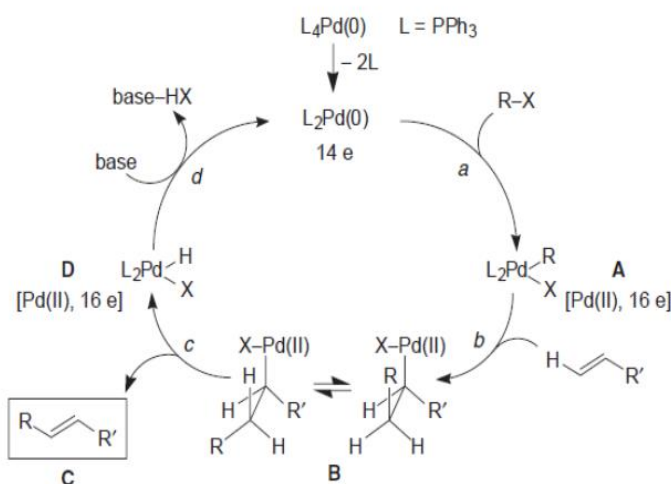


Figura 10. Ciclo catalítico de la reacción de Heck.

La reacción de Heck ha servido para sintetizar compuestos naturales y biológicamente activos como el taxol o el estradiol, así como fármacos como el naproxeno (Figura 11).

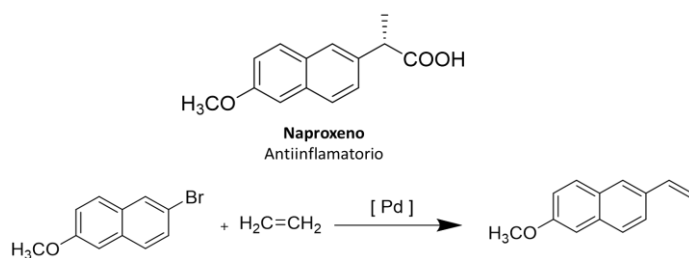


Figura 11. Síntesis de un intermedio del Naproxeno a partir de un bromuro de arilo y eteno.

La reacción de Negishi es una reacción catalizada por paladio en el que se utiliza un compuesto organometálico de Zn. Su ciclo catalítico se muestra a continuación:

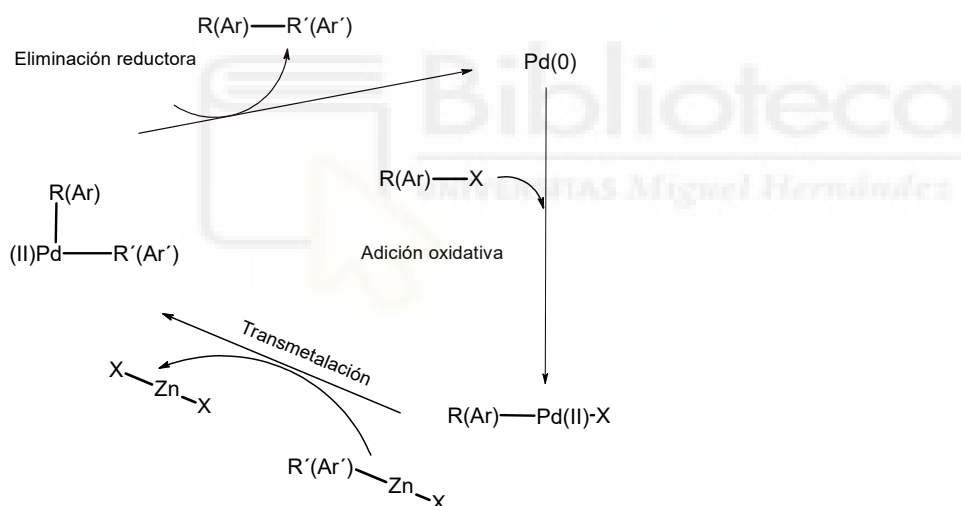


Figura 12. Ciclo catalítico de la reacción de Negishi.

Esta reacción ha permitido la síntesis de fármacos como el valsartán (Figura 13) y otros medicamentos.

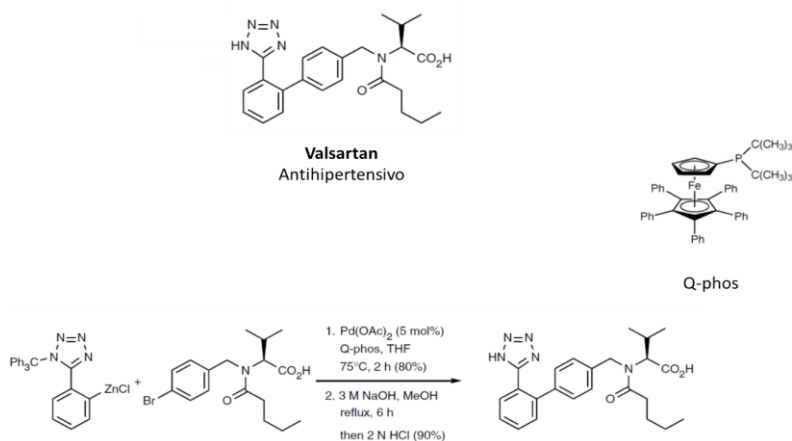


Figura 13. Síntesis de Valsartan a través de un cloruro de arilzinc y un bromuro de arilo.

La reacción de Stille utiliza compuestos organometálicos de estaño (Sn). El mecanismo es similar al descrito para la reacción de Negishi. De todas las reacciones de acoplamiento C-C es la menos usada, debido a la toxicidad de los compuestos organoestánicos utilizados.

La reacción de Heck tiene una diferencia fundamental con las reacciones de Negishi, Stille y Suzuki y es que estas tres reacciones no llevan a cabo los pasos de inserción y β -H eliminación, en cambio tienen el paso de transmetalación.

1.5 La reacción de Suzuki

La reacción de Suzuki, (4) también conocida como el acoplamiento de Suzuki-Miyaura, es la más utilizada en la formación de enlaces C-C, en especial los carbonos de configuración sp^2 , lo que la hace la reacción ideal para unir anillos aromáticos.

La importancia de la reacción de Suzuki, como se ha comentado antes, se vio reflejada con el premio Nobel de Química que recibió Akira Suzuki en el año 2010. El impacto que ha tenido esta reacción en la síntesis de compuestos naturales y farmacéuticos ha sido enorme como se puede observar en la Figura 14.

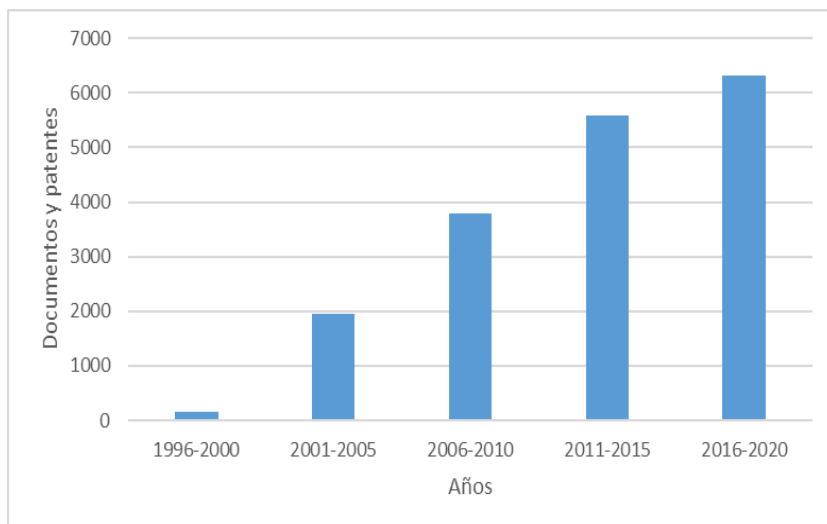


Figura 14. Evolución de documentos y patentes encontrados en Scopus bajo el término “Suzuki-reaction” desde 1996 hasta 2020.

El ciclo catalítico (Figura 15) comienza con el catalizador $\text{Pd}(0)$, que como ya sabemos, es su estado activo aunque es la forma menos estable. En primer lugar se produce la adición oxidativa en la que el $\text{Pd}(0)$ se inserta en el enlace $\text{R}_1\text{-X}$ donde R_1 representa un grupo alilo, alquenilo, arilo, alquinilo o bencilo de un haluro y se forma el complejo $\text{R}_1\text{-Pd(II)-X}$. Después ocurre la transmetalación mediante un compuesto con boro $\text{R}_2\text{-B(OH)}_2$, lo que da lugar a que se intercambien el X del complejo de paladio por R_2 y queda $\text{R}_1\text{-Pd(II)-R}_2$. Finalmente, a través de una eliminación reductora, se separa el paladio y se forma el enlace C-C entre R_1 y R_2 . Esta reacción ocurre en presencia de una base ya que es necesario para que se dé la transmetalación, aunque aún no queda claro cuál es el mecanismo exacto.

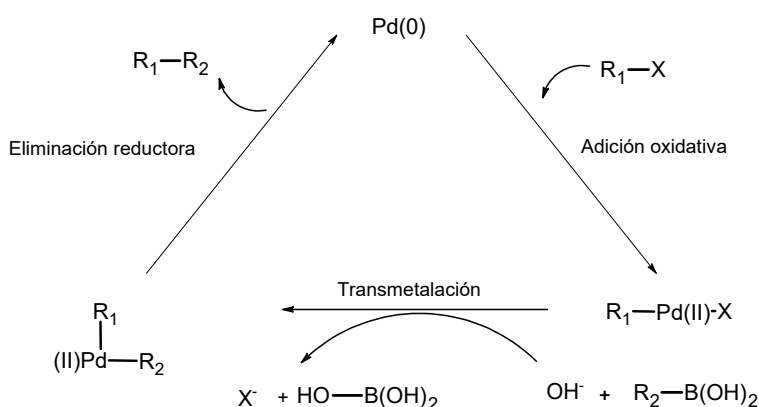


Figura 15. Ciclo catalítico de la reacción de Suzuki.

Una parte muy importante de la reacción son los ligandos que se van a unir al paladio ya que, dependiendo del tipo, puede tener un impacto diferente en la facilidad de producirse la adición oxidativa, la transmetalación y eliminación reductora. Hay muchos tipos de ligandos, por ejemplo, los ligandos ricos en electrones y estéricamente impedidos como Qphos (Figura 13), P(*t*-Bu)₃, Xantphos, Sphos (Figura 16).

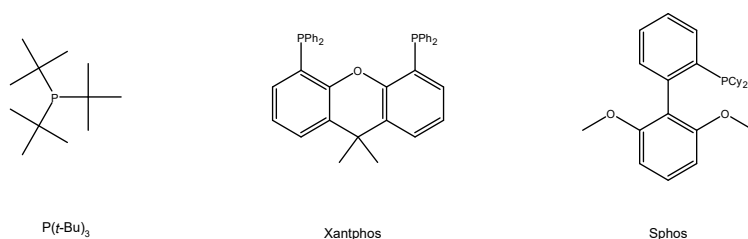


Figura 16. Ejemplos de ligandos.

En la adición oxidativa es útil utilizar ligandos ricos en electrones, en cambio, en la eliminación reductora se ven favorecidos los complejos con deficiencia electrónica, pero se ha visto que los factores estéricos son más importantes en la eliminación que las propiedades electrónicas en sí, por lo que se suelen buscar fosfinas que sean ricas en electrones y que a su vez sean voluminosas.

Además de los ligandos, es también importante el tipo de compuestos de boro. En el caso de ácidos arilborónicos, se pueden sintetizar a partir de un bromuro o yoduro de arilo, haciendo un intercambio litio-halógeno o magnesio-halógeno, después se hace reaccionar con un borato como el borato de trimetilo. Tras esta reacción obtenemos un éster borónico que finalmente se hidroliza para obtener el ácido borónico. También se pueden utilizar ésteres borónicos para llevar a cabo la reacción.

Como último elemento importante de la reacción tenemos las bases y los disolventes. Se puede utilizar una gran variedad de bases, la más utilizada es el carbonato sódico, aunque hay muchas más como el bicarbonato sódico, el fosfato tripotásico, el carbonato de cesio, etc. Las bases más fuertes favorecen la transmetalación y la eliminación reductora. Además, el tipo de ión que acompaña a la base también influye en la eficacia de la reacción, por ejemplo, el nBu_4^+ favorece tanto la transmetalación como la eliminación mejor que el Na^+ .

Los disolventes más utilizados para llevar a cabo la reacción son el tolueno, dioxano, DME, THF, disolventes alcohólicos y agua.

Actualmente la reacción de Suzuki ha desbancado a los otros tipos de reacciones de acoplamiento C-C debido a las condiciones suaves de sus reacciones, baja toxicidad de los compuestos de boro, alta disponibilidad de sus reactivos (la mayor parte de ellos comerciales), ofreciendo además altos rendimientos. Ello ha permitido la síntesis de numerosos fármacos (5) y productos naturales. (6)

1.6 Síntesis total

La síntesis total de un compuesto natural consiste en sintetizar una molécula compleja a partir de moléculas más sencillas sin la utilización de reacciones biológicas. Para poder sintetizar estos productos naturales de forma artificial se utiliza un método llamado retrosíntesis que consiste en imaginar posibles roturas de enlaces o interconversiones de grupos funcionales para así llegar a los posibles precursores que están disponibles para poder hacer la síntesis total. Hoy en día se utilizan programas informáticos que facilitan estos procedimientos por ejemplo SYNTHIA. (7) Es un proceso muy importante en el desarrollo de medicamentos ya que se pueden obtener productos naturales escasos o difíciles de conseguir de forma sencilla, y además se puede experimentar e investigar diferentes modificaciones de estas moléculas.

Otro avance en la síntesis total de productos naturales es la síntesis divergente. (8) Este método consiste en obtener diferentes productos naturales a partir de un intermediario común. Se suelen crear moléculas de una misma familia y esto es muy útil ya que se obtienen candidatos de forma muy rápida. Además, también se pueden obtener moléculas de familias diferentes que parten de un mismo esqueleto molecular. Por todo esto la síntesis divergente es mejor que la síntesis lineal, que consiste en la obtención de un solo producto.

2. Materiales y métodos

Para la búsqueda bibliográfica se usó la base de datos Scopus debido a las ventajas que presenta como la facilidad de navegación y el acceso a documentos

citados, incluyendo toda la información que viene en otras bases como MEDLINE, COMPEDEX O EMBASE.

Se seleccionó el apartado de documentos y buscar dentro de palabras clave donde se eligió la siguiente combinación: total-synthesis AND natural-products AND suzuki-reaction. Obteniéndose como resultado 85 documentos.

Todos los documentos encontrados estaban en inglés. Los criterios de inclusión fueron documentos del año 2024 y que fueran artículos (no revisiones).

Quedando 5 documentos.

Los criterios de exclusión fueron artículos a los cuales no se tenía acceso al texto completo a través del buscador, quedando en total 4.

Para realizar los dibujos de las figuras y esquemas se usó el programa ChemSketch que es un software de acceso libre (9).

3. Objetivo

El objetivo de este TFG es la búsqueda de artículos publicados a lo largo del año 2024 relacionados con la síntesis total de productos naturales que hayan utilizado la reacción de Suzuki para su obtención, comentándolos y proponiendo posibles mecanismos, sobre todo en aquellos pasos en los que se haya hecho uso de dicha reacción.

4. Resultados y discusión

4.1 Derivados de Azotoquelina

La azotoquelina (**1**) es un sideróforo natural obtenido de *Azotobacter vinelandii*. En este artículo se describe la síntesis de este potencial anticancerígeno y sus derivados fenilazotoquelina (**2**) y 4-fluorofenilazotoquelina (**3**), siendo en estos derivados donde se usa la reacción de Suzuki (Figura 17). (10)

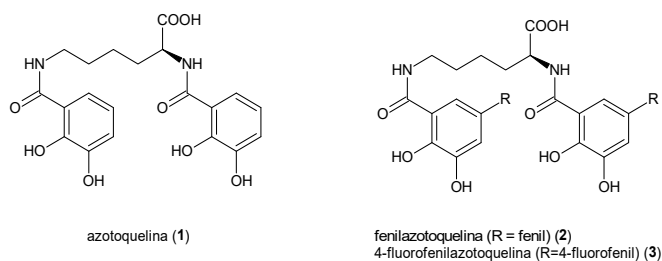
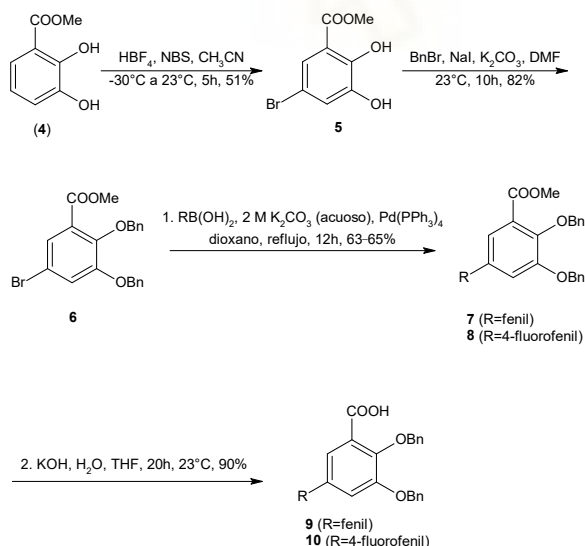


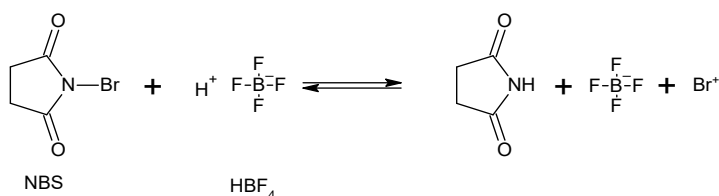
Figura 17. Estructuras de azotoquelina (1) y sus derivados fenilazotoquelina (2) y 4-fluorofenilazotoquelina (3).

Pasamos ahora a describir las reacciones que se producen con detalle. Se parte del éster comercial 2,3-dihidroxibenzoato de metilo (4) que se broma para obtener el bromuro de arilo 5. Posteriormente se protegen los grupos hidroxilo para evitar su desprotonación posterior, debido al uso del K_2CO_3 como base en la siguiente reacción, y así generar el intermedio 6 que se somete a la reacción de Suzuki para obtener los compuestos 7 y 8. (Esquema 1).

El primer paso sería una bromación electrófila aromática a baja temperatura y selectiva a *meta* del grupo éster, debido a la orientación de los sustituyentes, mediante el fluoroborato de bromonio que vendría de la reacción del HBF_4 y la NBS, donde el ión bromonio (Br^+) actuaría como electrófilo. Para establecer esta reacción nos basamos en una publicación anterior (11) (Esquema 2).

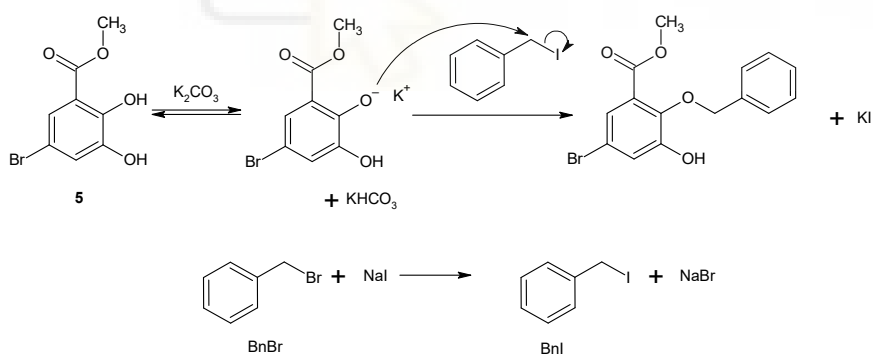


Esquema 1. Derivación del anillo aromático mediante bromación, protección, acoplamiento cruzado e hidrólisis.



Esquema 2. Formación del ión bromonio.

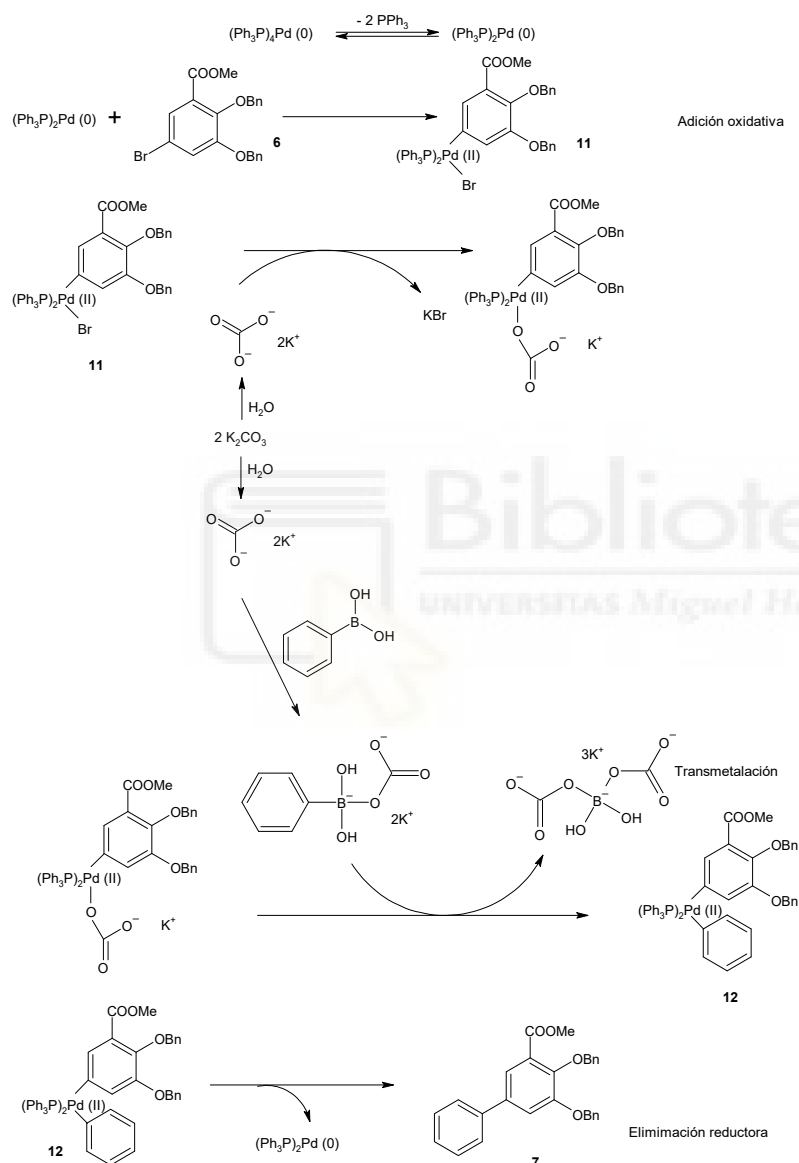
En el segundo paso el K_2CO_3 desprotona uno de los hidrógenos ácidos de los grupos hidroxí fenólicos de **5**, y el fenóxido generado, a través de una $\text{S}_{\text{N}}2$, atacaría al BnI formado por la reacción del BnBr con NaI. Se utiliza como disolvente la DMF ya que al ser polar aprótico favorece las reacciones $\text{S}_{\text{N}}2$. Se convierte in situ el BnBr en BnI porque el yoduro es mejor grupo saliente que el bromuro (Esquema 3). Este proceso se repetiría nuevamente con el otro grupo hidroxí hasta el intermedio **6** que reaccionaría con los derivados del ácido borónico (fenilborónico y 4-fluorofenilborónico, ambos comerciales y económicos) (12) a través de un acoplamiento de Suzuki utilizando como base K_2CO_3 , como catalizador la $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ y siendo el disolvente el dioxano. La reacción se mantuvo a reflujo 12 horas con unos rendimientos de 63% y 65%. Finalmente, la hidrólisis en medio básico genera los ácidos carboxílicos **9** y **10**.



Esquema 3. Protección de un grupo hidroxí de **5**.

El mecanismo que proponemos para la síntesis del compuesto **7** (idéntico para **8** pero con el ácido 4-fluorofenilborónico) se inicia con la pérdida de dos ligandos de PPh_3 del catalizador, generando $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2$ [$\text{Pd}(0)$, 14 electrones] de esta forma es capaz de reaccionar con el bromuro de arilo **6** a través de una adición oxidativa, originando el complejo **11** [$\text{Pd}(\text{II})$, 16 electrones] que reacciona con la

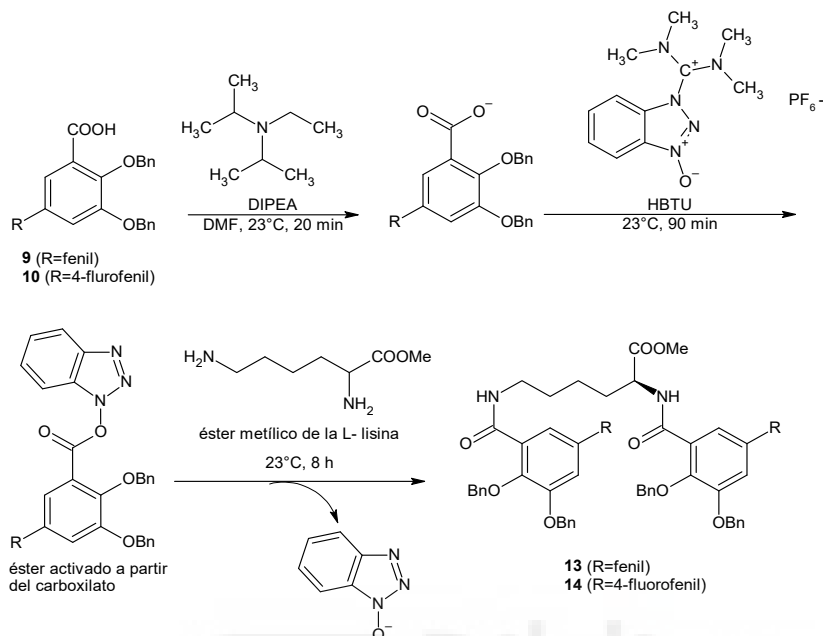
base, además el carbonato también reacciona con el ácido fenilborónico activándolo y favoreciendo el desplazamiento del borato en la transmetalación posterior. Finalmente, el complejo **12** sufre una eliminación reductora produciendo el compuesto deseado y la regeneración del catalizador para iniciar otro ciclo catalítico (Esquema 4). Un mecanismo similar ha sido descrito previamente. (13)



Esquema 4. Mecanismo que proponemos para la obtención del compuesto **7**.

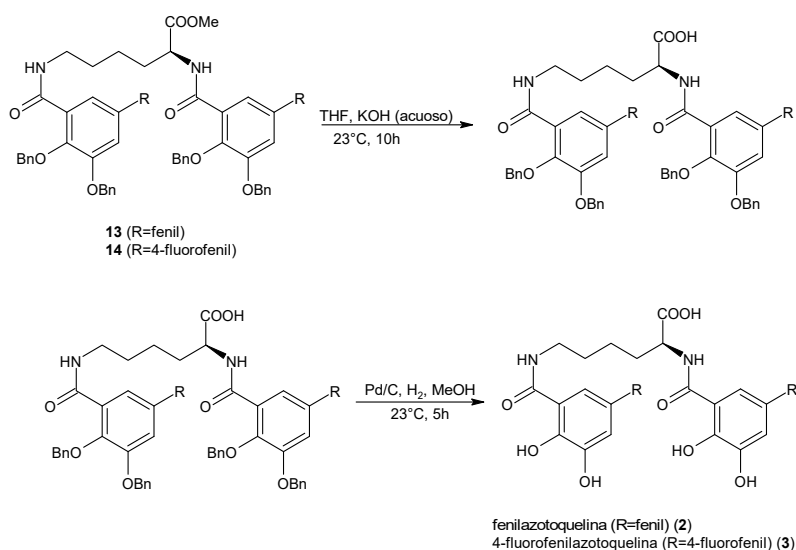
En presencia de DMF como disolvente los compuestos **9** y **10** se tratan con DIPEA que al ser una amina terciaria está impedida y favorece su actuación

como base frente a nucleófilo, desprotonando el ácido carboxílico y transformándolo en el carboxilato que reacciona con la HBTU activándolo para la reacción con el éster metílico de L-lisina (Esquema 5).



Esquema 5. Pasos que proponemos para la formación de los compuestos **13** y **14**.

Finalmente, los compuestos **13** y **14** se hidrolizan en medio básico para someterse posteriormente a una hidrogenólisis con paladio sobre carbono y eliminar los grupos éter bencilo (Esquema 6).



Esquema 6. Hidrólisis y desprotección de **13** y **14** para obtener los derivados fenilazotoquelina (**2**) y 4-fluorofenilazotoquelina (**3**).

4.2 Síntesis total de la Bipenicilisorina

La bipenicilisorina (**15**) es una isocumarina dimérica citotóxica aislada en 2017 de un hongo de las profundidades marinas *Penicillium chrysogenum* SCSIO 41001 que ha demostrado ser eficaz ante diferentes líneas celulares de cáncer como A549, Huh-7 y K562. (14) En este artículo Shinada et al., (15) describen la primera síntesis total de bipenicilisorina (**15**) mediante la reacción de Suzuki a partir de penicilisorina (**16**) (Figura 18).

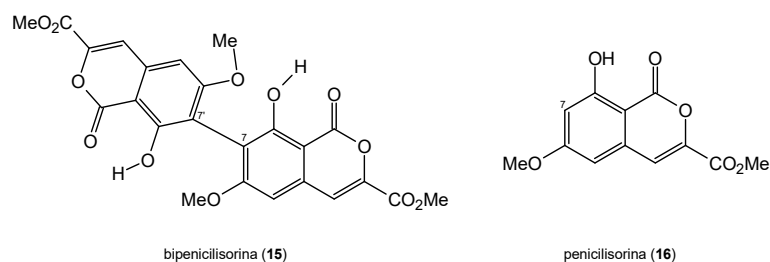


Figura 18. Estructura de bipenicilisorina (**15**) y penicilisorina (**16**).

Se plantea un análisis retrosintético donde la dificultad de obtener **15** se reduciría en un principio a su monómero penicilisorina (**16**) en la que para su síntesis total se incluye una reacción vía “one pot” “fluorocarbonilación catalizada por paladio/lactonización/ β -eliminación” que requiere de la presencia de *N*-formilsacarina (Figura 19) y cuyo mecanismo es descrito por los autores. La técnica “one pot” permite en un solo paso realizar varias reacciones, sin aislar los intermedios obtenidos y por tanto mejorando el rendimiento, a la vez que se economiza el proceso.

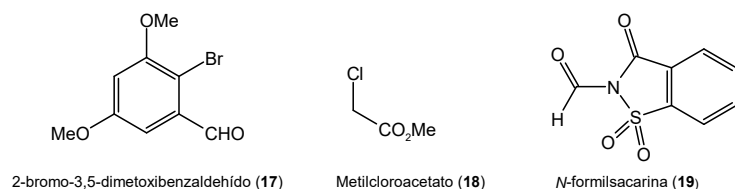
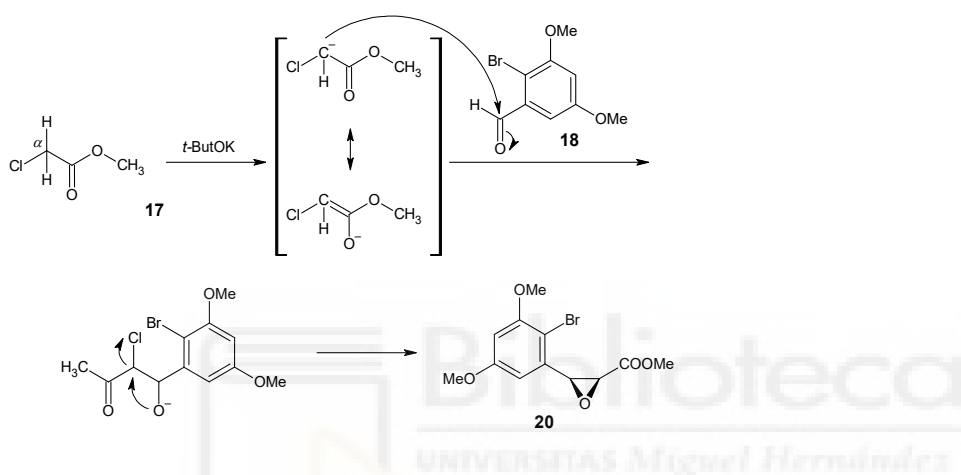


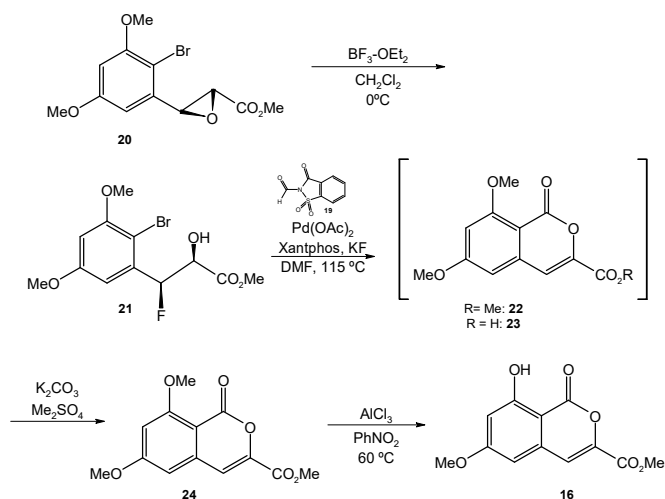
Figura 19. Aldehído aromático (**17**), éster metílico de ácido cloroacético (**18**) y *N*-formilsacarina(**19**).

Para obtener **16** se requieren 4 pasos partiendo del aldehído aromático comercial **17**. Primero, mediante la condensación de Darzens se obtiene el epóxido **20** a partir de la reacción de **17** con **18** utilizando como base el *t*-ButOK que es una base fuerte e impedida por tanto no actuaría como nucleófilo sino como base, arrancando un protón del carbono en α al carboxilo de **17** generando un carbanión estabilizado por resonancia que atacaría al carbonilo de **18**. El alcóxido generado daría una S_N2 intramolecular para formar el epóxido **20** (Esquema 7).



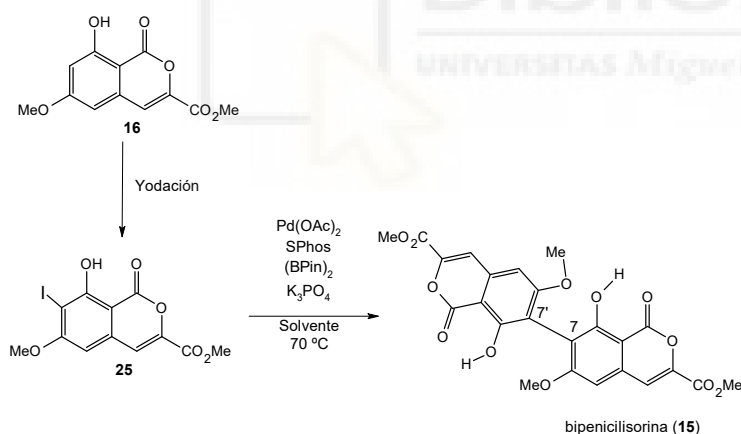
Esquema 7. Mecanismo que proponemos para la obtención del epóxido **20**.

El epóxido **20** se trata con BF₃–OEt₂ en DCM abriéndose el epóxido y formándose la fluorohidrina **21**, produciéndose una reacción catalizada por paladio y en presencia de **19**, Xantphos y KF, de fluorocarbonilación/lactonización/ β -eliminación en un solo paso en la que se sintetiza **22** a partir de **21**. Al quedar parte en forma del ácido carboxílico **23** se lleva a cabo una reacción de metilación con (CH₃)₂SO₄ y K₂CO₃ para que se convierta en el éster metílico. Finalmente **24** se hace reaccionar con AlCl₃ en presencia de nitrobenceno como disolvente, produciéndose la rotura del éter para obtener **16** (Esquema 8).



Esquema 8. Síntesis de penicilisorina **16** a partir del epóxido **20**.

Una vez finalizada la síntesis total de la penicilisorina (**16**) se puede obtener la bipenicilisorina (**15**). Se intentaron varias reacciones para completar su dimerización, pero fallaron, para optar finalmente por la reacción de Suzuki (Esquema 9).



Esquema 9. Síntesis de la bipenicilisorina (**15**).

Se utiliza como compuesto halogenado la 7-yodopenicilisorina (**25**) y como compuesto organometálico de boro el éster arilboronato **26** (ver Figura 20). Para la obtención de **15** se utiliza como catalizador el $\text{Pd}(\text{OAc})_2$, como ligando la fosfina Sphos como compuesto organometálico de boro el $(\text{Bpin})_2$ (ver Figura

20), como base el K_3PO_4 y una mezcla de disolventes donde se incluye DCE, THF y agua, en distintas proporciones.

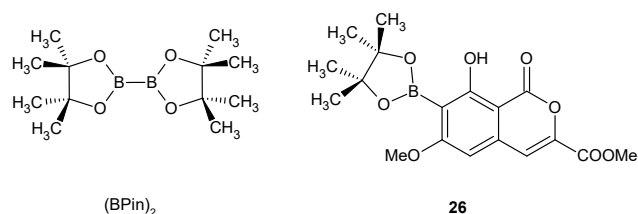
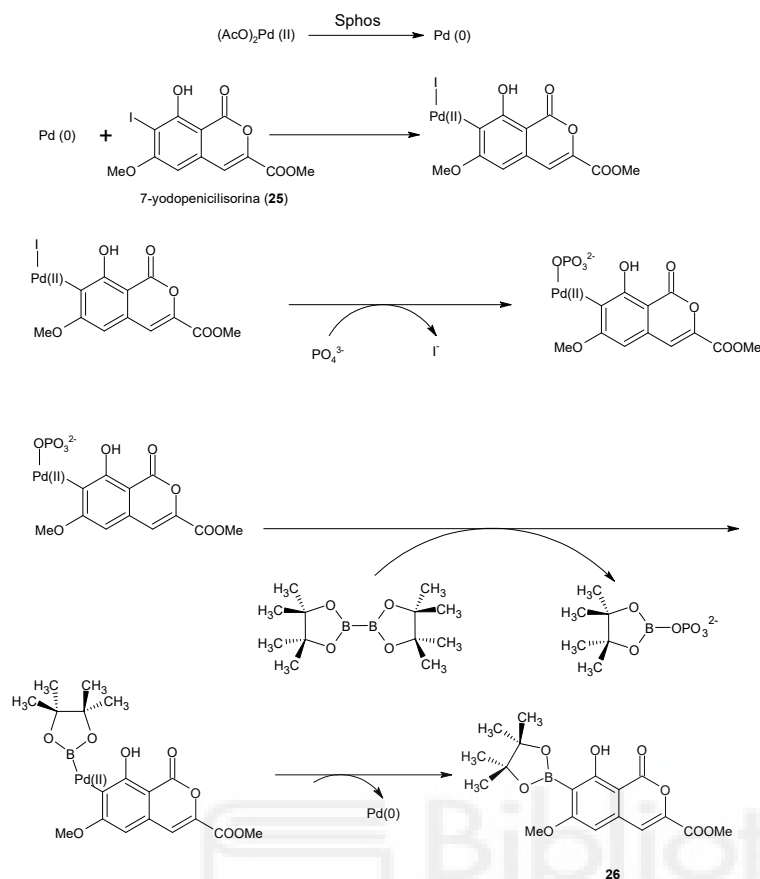


Figura 20. Estructuras del $(BPin)_2$ y arilboronato **26**.

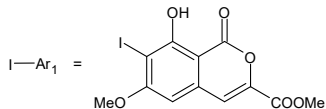
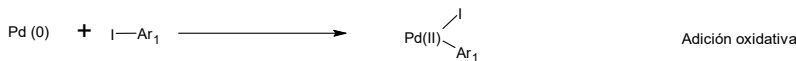
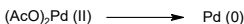
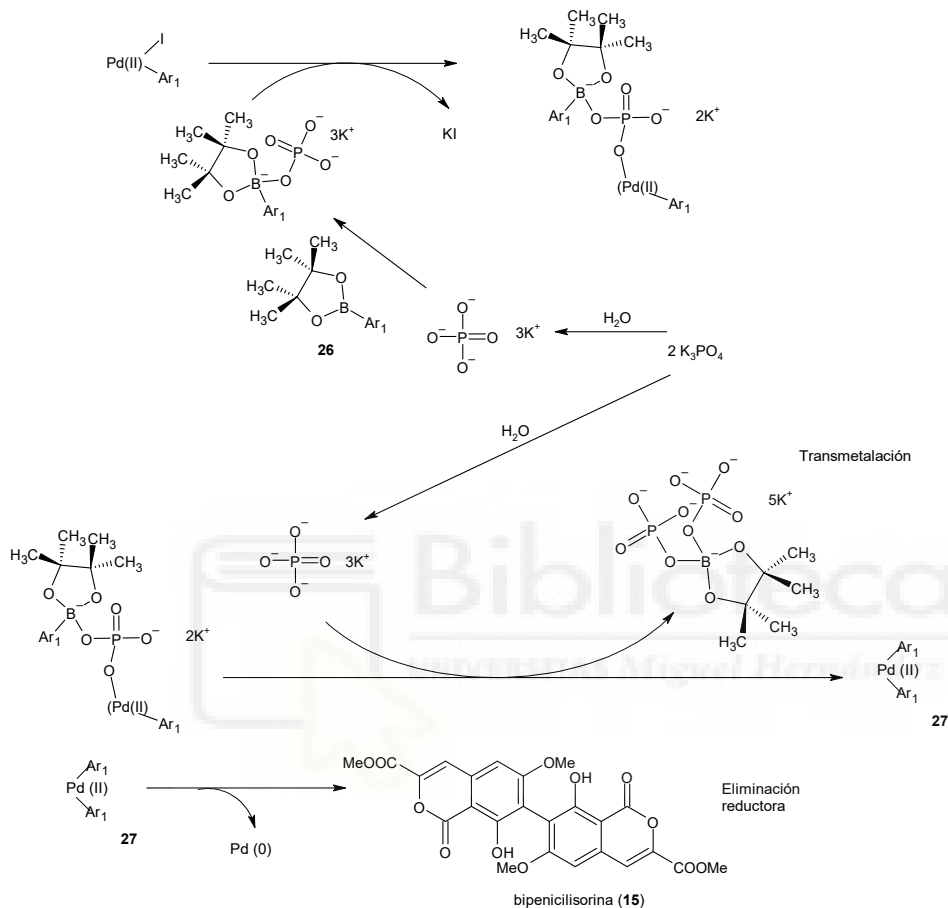
Se hace de nuevo el uso de una reacción “one pot” ya que para la obtención de **26** se hace reaccionar $(BPin)_2$ con **25** y a la vez **26** reacciona a través de una reacción de Suzuki con **25**.

Proponemos un mecanismo de síntesis de **26** a partir de uno similar propuesto por Miyaura et al.(16) El catalizador de Pd(0) se genera in situ por reducción de sales de Pd(II) como $Pd(OAc)_2$ en presencia de fosfinas como la Sphos. Tras la adición oxidativa el fosfato se intercambia por el yoduro y el intermedio generado reacciona con $(BPin)_2$ para finalmente dar una eliminación reductora para producir **26** y recuperarse el catalizador de Pd(0) (Esquema 10).



Esquema 10. Mecanismo que proponemos para la formación del éster arilboronato **26**.

Planteamos ahora un mecanismo para la reacción de Suzuki de la formación de **15** a partir de **25** (Esquema 11). Se inicia con la reducción de $\text{Pd}(\text{OAc})_2$, mediante la fosfina SPhos, a $\text{Pd}(0)$ que reacciona con **25** a través de una adición oxidativa. El complejo formado sufrirá una transmetalación donde la base tendría una doble función: la activación del arilboronato **26** y la inducción del desplazamiento del borato. Finalmente el complejo **27** sufre una eliminación reductora produciendo **15** y la regeneración del catalizador. Un mecanismo similar ha sido propuesto recientemente por Maumela et al.(17)

7-yodopenicilisorina (**25**)

4.3 Síntesis divergente del Indideno C

28

Suzuki solo se utiliza para sintetizar el indideno C, nos centraremos exclusivamente en la síntesis de este compuesto.

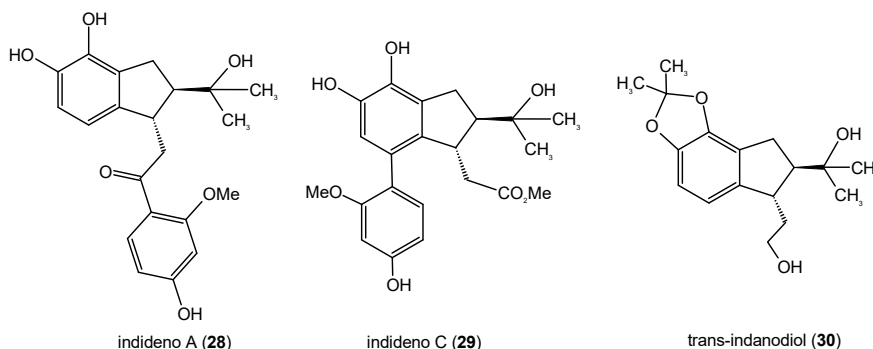
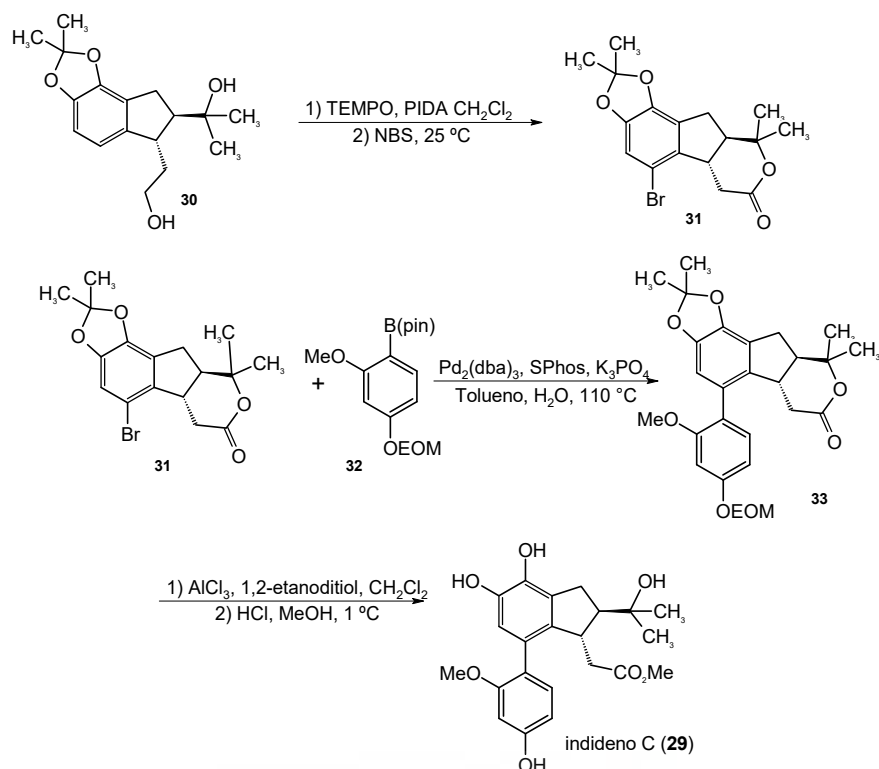


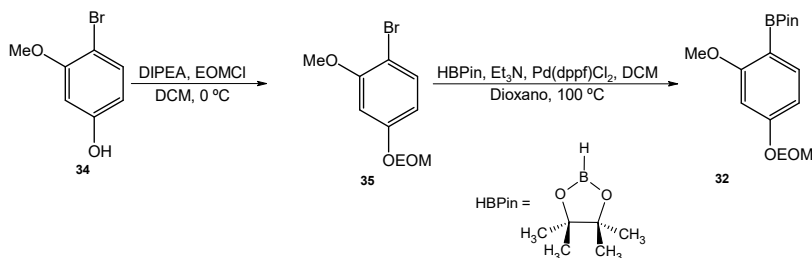
Figura 21. Estructuras de indideno A, indideno C y su intermedio común trans-indanodiol.

A partir de **30** se comenzó con la síntesis del indideno C (**29**). Primero se oxida el trans-indanodiol **30** mediante TEMPO y PIDA obteniéndose una lactona que posteriormente se broma de forma regioselectiva con NBS a 25 °C para dar el bromuro de arilo **31**. Este bromuro reacciona con el boronato **32** en una reacción de Suzuki utilizando como catalizador $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$, como ligando Sphos, la base es K_3PO_4 , los disolventes tolueno y agua y como compuesto organometálico de boro el boronato **32**, obteniéndose el bifenilo **33** con un rendimiento del 81%. La desprotección de **33** no resulta sencilla ya que requiere que se produzcan simultáneamente tres hechos: la desprotección del acetónido, del grupo etoximetoxi y la apertura de la lactona para obtener el éster metílico. Los autores hacen distintos intentos para optimizar el resultado, siendo las mejores condiciones que **33** sufra primero la desprotección del acetónido y del grupo etoximetoxi mediante AlCl_3 y 1,2-etanoditiol para generar un intermedio que no se aísla y después se trata con una disolución de ácido clorhídrico en metanol para obtener el indideno C (**29**), teniendo esta última reacción un rendimiento del 79% (Esquema 12).



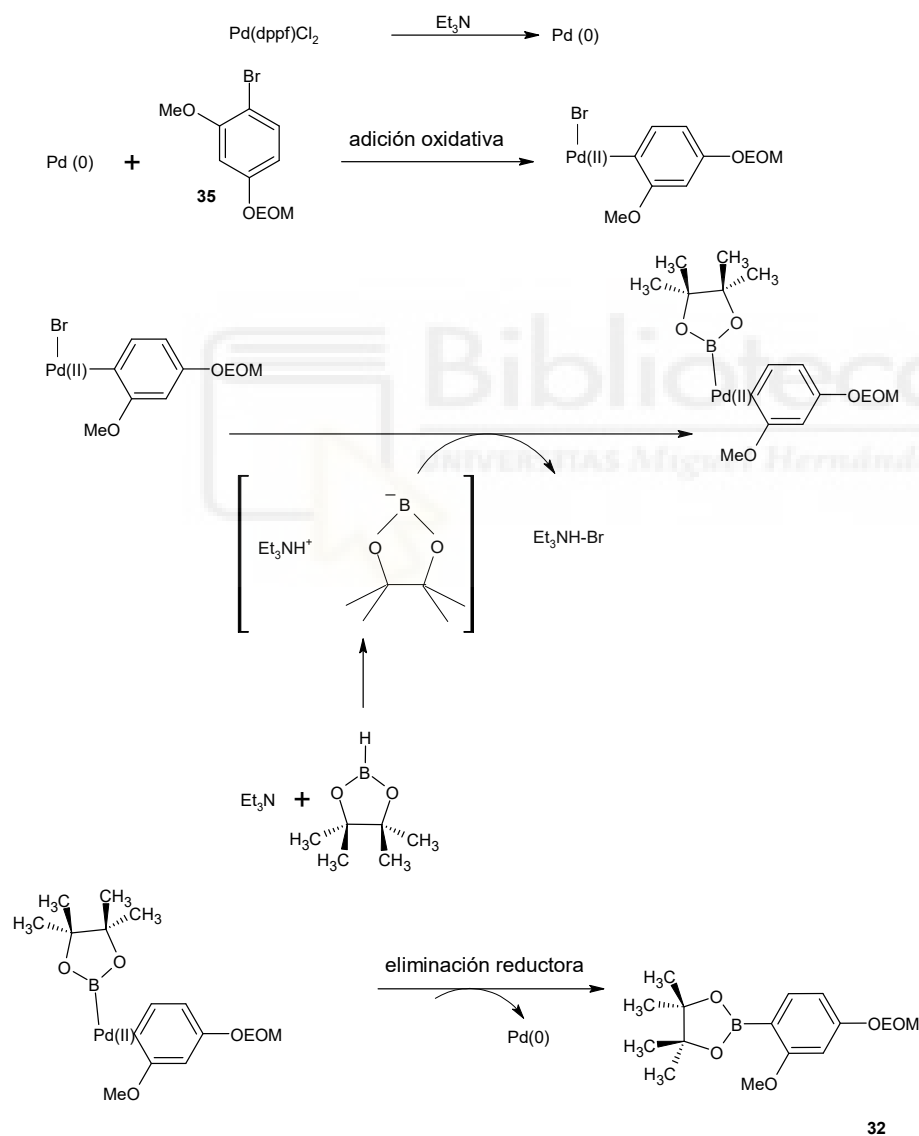
Esquema 12. Síntesis divergente del indideno C (**29**) a partir del trans-indanodiol (**30**)

La síntesis de **32** se describe en la parte experimental de la información suplementaria. Se realiza en dos pasos a partir del fenol comercial 4-bromo-3-metoxifenol (**34**) que se trata con DIPEA seguido de EOMCl, para proteger el hidroxifenólico y dar el metoxibromado **35**. El intermedio **35** se hace reaccionar con un compuesto organometálico de boro, el HBPIn, utilizando como catalizador $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ y como base la Et_3N , como disolvente dioxano y se mantiene a 100°C durante la noche para dar **32** con un rendimiento del 45% (Esquema 13).



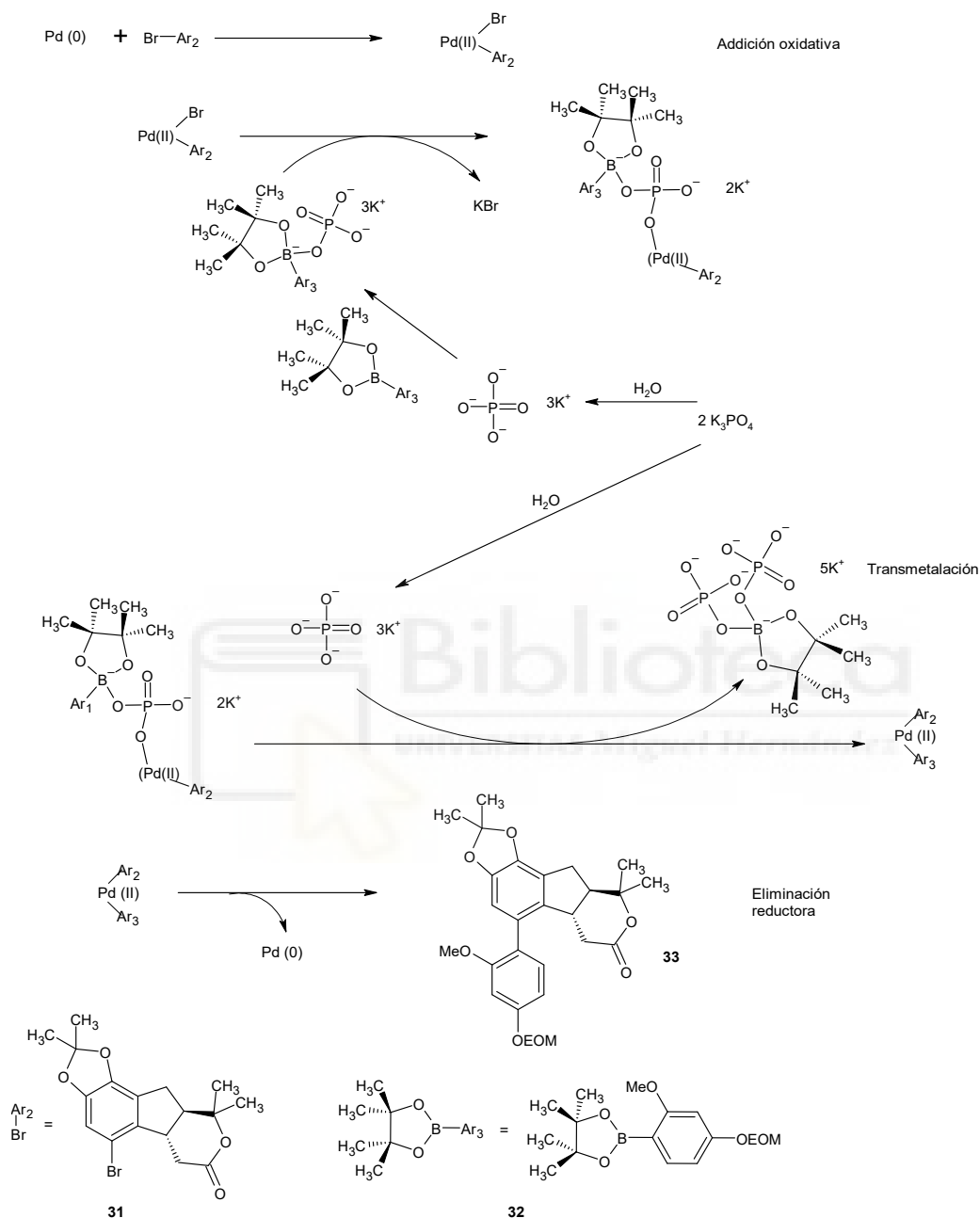
Esquema 13. Síntesis del compuesto **32** a partir del precursor comercial **34**.

A continuación proponemos un posible mecanismo para la síntesis de **32** a partir de **35**, basándonos en el trabajo de Masuda et al. (20) (Esquema 14). Para que se inicie el ciclo catalítico el catalizador debe ser Pd(0), al estar presente la Et₃N, ésta podría oxidarse reduciendo el Pd(II) a Pd(0). Tras la adición oxidativa, la base Et₃N podría abstraer el hidrógeno ácido unido al boro de HBPin favoreciendo el intercambio entre el bromo del complejo de adición oxidativa y el anión boril generado. La posterior eliminación reductora proporcionaría **32** junto con la regeneración del catalizador.



Esquema 14. Mecanismo que proponemos de la síntesis de **32** a partir de **35**.

Por último proponemos un posible mecanismo para la reacción de Suzuki de la formación del intermedio **33** a partir de **31** y **32** (Esquema 15).



Esquema 15. Mecanismo que proponemos para la reacción de Suzuki para la síntesis del intermedio **33** a partir de **31** y **32**.

4.4 Estrategias sintéticas hacia los alcaloides de *Daphniphyllum*: Himalensina A y Dafenilina.

Los alcaloides de *Daphniphyllum* constituyen un grupo variado de productos naturales aislados de árboles y arbustos de un género de plantas de hoja perenne utilizadas ampliamente en la medicina herbaria china. Tienen muchas propiedades biológicas como citotoxicidad frente a líneas celulares de cáncer, actividad antioxidante y de vasodilatación. (21) La himalensina A (**36**) se aisló y caracterizó por primera vez en 2016 a partir de hojas de *Daphniphyllum himalense*. (22) Y la dafenilina (**37**) se aisló y caracterizó por primera vez en 2009 a partir de los frutos de *Daphniphyllum longeracemosum*. (23) (Figura 22)

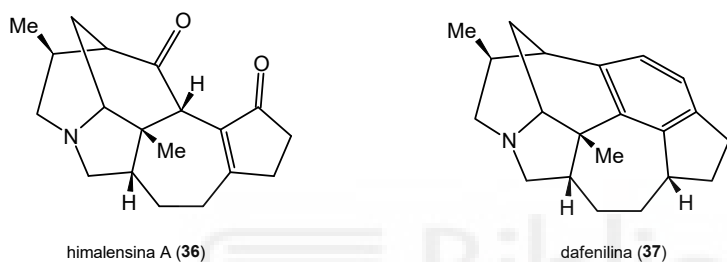
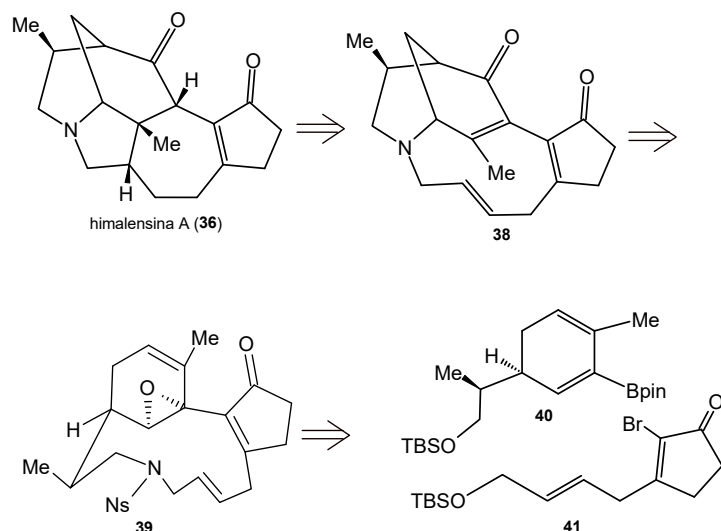


Figura 22. Estructuras de himalensina A y dafenilina.

En este artículo los autores han intentado hacer dos aproximaciones sintéticas diferentes de ambos compuestos. (24) La reacción de Suzuki no se utilizó en la síntesis de la dafenilina (**37**) por lo que no nos centraremos en este compuesto. Pero sí en la de himalensina A (**36**), aunque no se logró completar la síntesis de ésta.

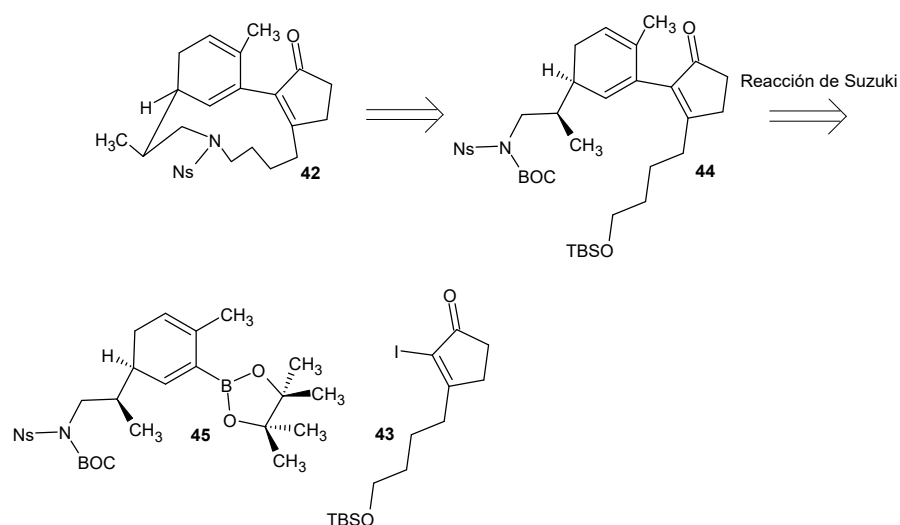
Aunque el análisis retrosintético se hace originalmente de forma manual, posteriormente utilizan MolComplex, una aplicación web basada en Python que desarrollan, que puede llevar a cabo todo el trabajo de forma automatizada de manera que cuantifican la complejidad estructural de todos los posibles precursores resultantes de desconexiones retrosintéticas. Esto les lleva a diseñar la síntesis total de **36** a partir de intermedios macrocíclicos (Esquema 17). Desafortunadamente no se consigue acceder al macrociclo de 12 átomos **39** a través de la reacción de Suzuki entre **40** y **41** y posterior ciclación, debido a la rápida descomposición de la ciclopentanona **41** al exponerla a la base. El

grupo Ns en **39** es el grupo nosilo que se usa para enmascarar la reactividad de la amina. El grupo TBSO en **40** y **41** es un grupo protector de alcoholes que se usa para evitar su desprotonación.



Esquema 17. Retrosíntesis planteada por los autores de la himalensina A (**36**).

Se plantea otra ruta retrosintética (Esquema 18). Los autores piensan que la síntesis del macrociclo **42** permitirá estudiar su reactividad explorando posibles técnicas de oxidación en etapas posteriores. El acceso a **42** podría lograrse mediante macrociclización de **44** que se podría obtener de la reacción de Suzuki entre el compuesto yodado **43** y el boronato **45**. El grupo BOC es un grupo protector de aminas.

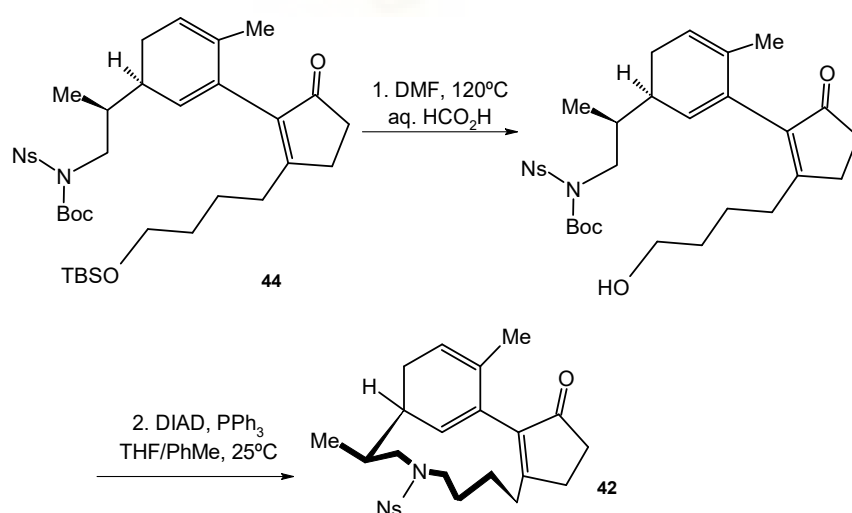


Esquema 18. Nueva ruta retrosintética para obtener la himalensina (**36**).

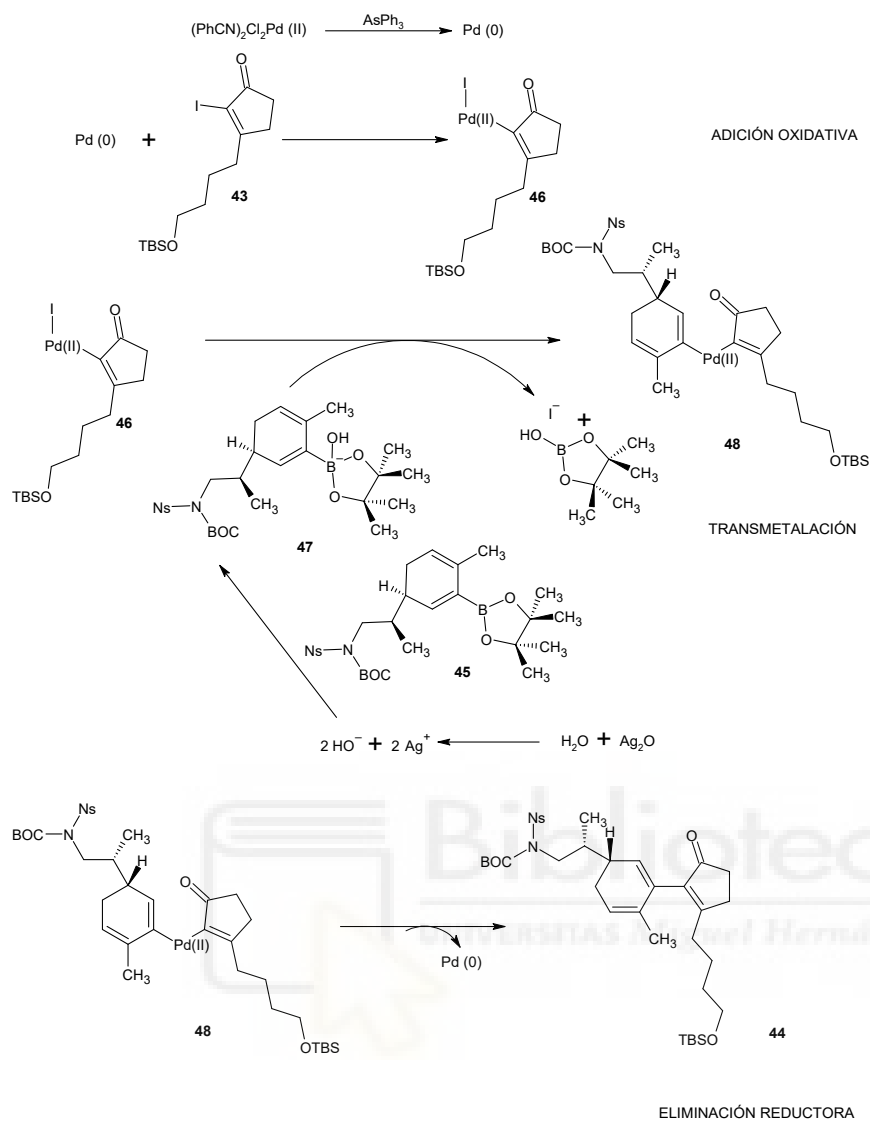
Para la síntesis de **44** utilizan como catalizador $\text{Pd}(\text{PhCN})_2\text{Cl}_2$, como ligando AsPh_3 , como base Ag_2O , que al reaccionar con el agua genera aniones hidróxido, y como disolventes THF y agua. La reacción se deja 2 horas a temperatura ambiente.

Proponemos un mecanismo para esta reacción (Esquema 19). Al partir de una especie donde el paladio presenta un estado de oxidación +2, éste debe ser reducido a un estado de oxidación 0, mediante la AsPh_3 , que posteriormente reacciona con el compuesto yodado **43** (adición oxidativa) para obtener el complejo **46**. Los grupos hidróxido activan al arilboronato **45**, para generar **47**, que reacciona con **46** a través de una transmetalación donde el boro transfiere al paladio (II) el grupo ciclohexadienil generando el complejo **48**. Finalmente **48** sufre una eliminación reductora para dar el compuesto **44**, recuperando el catalizador para iniciar un nuevo ciclo.

Se procede posteriormente a la síntesis de **42**, desprotegiendo **44** para obtener el alcohol y posterior reacción de Mitsunobu (Esquema 20). A continuación, se centran en la epoxidación del ciclohexadieno del macrociclo **42** pero todos los intentos de epoxidación promovieron una rápida oxidación en otras posiciones, imposibilitando la síntesis de la himalensina A (**36**).



Esquema 20. Obtención de **42** a partir de **44**.



Esquema 19. Mecanismo de la obtención de **44** mediante la reacción de Suzuki.

5. Conclusiones

La reacción de Suzuki ha demostrado ser versátil y productiva a la hora de crear enlaces carbono-carbono siendo mejor que otras reacciones de acoplamiento cruzado, encontrándose entre sus ventajas las condiciones suaves de reacción, la baja toxicidad de los compuestos de boro o la flexibilidad de elección de ligandos, disolventes y bases.

En este TFG se ha podido evidenciar la importancia actual de la reacción de Suzuki analizando diferentes trabajos de síntesis de productos naturales que la han usado en el año 2024 y se han propuesto los correspondientes mecanismos de las reacciones.

A continuación, se van a describir las conclusiones específicas de cada trabajo analizado:

En relación a la síntesis de derivados de azotoquelina, hemos propuesto un mecanismo para la derivación del anillo aromático del éster comercial de partida, donde se incluye el mecanismo que postulamos para la reacción de Suzuki.

En la síntesis total de la bipenicilisorina, la reacción de Suzuki se utilizó para la dimerización del monómero penicilisorina. Para la obtención de ésta proponemos un mecanismo donde los autores utilizaron la técnica “one pot” en la que se llevan a cabo todas las reacciones a la vez sin necesidad de aislar los intermedios y esto hace que se economice el proceso y aumente el rendimiento.

En relación a la obtención de la bipenicilisorina proponemos dos mecanismos que incluyen la síntesis del arilboronato **26** y su reacción con la 7-yodopenicilisorina (**25**), haciendo uso de nuevo de una reacción “one pot”.

Para la síntesis divergente del indideno C se utilizó el intermedio **33** que viene de la reacción del bromuro de arilo **31** con el boronato **32**. Hemos propuesto posibles mecanismos. Además, este trabajo demuestra la versatilidad de las síntesis divergentes, en las que se pueden obtener diferentes compuestos a partir de un único precursor.

En el cuarto y último trabajo se analizan estrategias para la síntesis de alcaloides de *Dapniphyllum*, en concreto la himalensina A. Aunque no se consiguió sintetizar el compuesto deseado, debido a inestabilidad y alta reactividad de los intermedios, la reacción de Suzuki sirvió para sintetizar el compuesto **44** para el cual proponemos un mecanismo. Indicar que la utilización del programa MolComplex para calcular la complejidad estructural de los posibles precursores, es un avance muy importante en la creación de estrategias de síntesis más objetivas y automatizadas.

6. Bibliografía

1. Tsuji J. Chapter 1. The Basic Chemistry of Organopalladium Compounds. In: Palladium Reagents and Catalysts—New Perspectives for the 21st Century. Chichester: John Wiley & Sons; 2004. p. 1-26.
2. 520659, Sigma-Aldrich, Palladium(II) chloride, 1g 145€.
818056, Sigma-Aldrich, Palladium(II) acetate, 1g 157€.
3. Seechurn CCCJ, Kitching MO, Colacot TJ, Snieckus V. Palladium-Catalyzed Cross-Coupling: A Historical Contextual Perspective to the 2010 Nobel Prize. *Angew Chem Int Ed*. 2012;51(21):5062-85.
4. Blakemore D. Suzuki–Miyaura Coupling. In: Blakemore D, Doyle P, Fobian Y. *Synthetic Methods in Drug Discovery: Volume 1*. Cambridge (UK): The Royal Society of Chemistry; 2016. p. 1-69.
5. Farhang M, Akbarzadeh AR, Rabbani M, Ghadiri AM. A retrospective-prospective review of Suzuki–Miyaura reaction: From cross-coupling reaction to pharmaceutical industry applications. *Polyhedron*. 2022; 227:116124.
6. Tabassum S, Zahoor AF, Ahmad S, Noreen R, Khan SG, Ahmad H. Cross-coupling reactions towards the synthesis of natural products. *Mol Divers*. 2022; 26:647–89.
7. <https://www.sigmaaldrich.com/EG/en/services/software-and-digital-platforms/synthia-retrosynthesis-software?srsId=AfmBOoqCefFBHCUorMImkWCYEmOizVdWWQtLlYVZXl6qhzxJhIJ5xZif>
8. Hou S-H, Zhou F-F, Sun Y-H, Li Q-Z. Cross-coupling reactions towards the synthesis of natural products. *Molecules*. 2023; 28(17):6193.
9. <https://www.acdlabs.com/resources/free-chemistry-software-apps/chemsketch-freeware/>
10. Karadkhelkar NM, Gupta P, Barasa L, Chilamakuri R, Hlordzi CK, Acharekar N, et al. Chemical Derivatization Leads to the Discovery of Novel Analogs of Azotochelin, a Natural Siderophore, as Promising Anticancer Agents. *ChemMedChem*. 2024;19(1): e202300715.

11. Oberhauser T. A New Bromination Method for Phenols and Anisoles: NBS/HBF₄.Et₂O in CH₃CN. *J Org Chem*. 1997;62(13):4504-6.
12. Ambos ácidos los comercializa Sigma-Aldrich con precios de 49.50 € 10 gramos (fenilborónico) y 69.50 € 5 gramos (4-fenilborónico).
13. Fortun S, Beauclair P, Schmitzer AR. Metformin as a versatile ligand for recyclable palladium-catalyzed cross coupling reactions in neat water. *RSC Adv*. 2017;7(33):21036-44.
14. Chen S, Wang J, Wang Z, Lin X, Zhao B, Kaliaperumal K, et al. Structurally diverse secondary metabolites from a deep-sea-derived fungus *Penicillium chrysogenum* SCSIO 41001 and their biological evaluation. *Fitoterapia* 2017; 117: 71-78.
15. Fukuda E, Fujiwara I, Maruno S, Motomura K, Endo S, Iwasaki A, et al. Total Synthesis of Bipenicilisorin and Assignment of the Absolute Configuration. *J Nat Prod* 2024; 87: 1394-1400.
16. Ishiyama T, Murata M, Miyaura N. Palladium(0)-Catalyzed Cross-Coupling Reaction of Alkoxydiboron with Haloarenes: A Direct Procedure for Arylboronic Esters. *J Org Chem* 1995; 60: 7508-10.
17. Lamola JL, Moshapo PT, Holzapfel CW, Maumela MC. Application of Biaryl Phosphacycles in Palladium-Catalysed Suzuki-Miyaura Cross-Coupling Reactions of Aryl Chlorides. *Eur J Inorg Chem* 2024; 27: e202400068.
18. He R, Huang X, Zhang Y, Wu L, Nie H, Zhou D, et al. Structural Characterization and Assessment of the Cytotoxicity of 2,3-Dihydro-1H-indene Derivatives and Coumarin Glucosides from the Bark of *Streblus indicus*. *J Nat Prod* 2016; 79 (10): 2472-2478.
19. Kudashev A, Vergura S, Zuccarello M, Bürgi T, Baudoin O. Methylene C(sp³)-H Arylation Enables the Stereoselective Synthesis and Structure Revision of Indidene Natural Products. *Angew Chem Int Ed*. 2024; 63(1): e202316103.

20. Murata M, Oyama T, Watanabe S, Masuda Y. Palladium-Catalyzed Borylation of Aryl Halides or Triflates with Dialkoxyborane: A Novel and Facile Synthetic Route to Arylboronates. *J Org Chem* 2000; 65: 164-168
21. Wu H, Zhang X, Ding L, Chen S, Yang J, Xu X. Daphniphyllum Alkaloids: Recent Findings on Chemistry and Pharmacology. *Planta Med.* 2013; 79(18): 1589-1598.
22. Zhang H, Shyaula SL, Li JY, Li J, Yue JM. Himalensines A and B, Alkaloids from *Daphniphyllum himalense*. *Org Lett.* 2016; 18(6): 1202-1205.
23. Zhang Q, Di YT, Li CS, Fang X, Tan CJ, Zhang Z, et al. Daphenylline, a New Alkaloid with an Unusual Skeleton, from *Daphniphyllum longeracemosum*. *Org Lett.* 2009; 11(11): 2357-2359.
24. Wright BA, Okada T, Regni A, Luchini G, Sowndarya SSV, Chaisan N, et al. Molecular Complexity-Inspired Synthetic Strategies toward the Calyciphylline A-Type *Daphniphyllum* Alkaloids Himalensine A and Daphenylline. *J Am Chem Soc.* 2024;146(52):33130-33148.

