

VNIVERSITAT Đ VALÈNCIA

FACULTAD DE QUÍMICA

Departamento de Química Orgánica

Programa de doctorado:

Química orgánica en la industria químico-farmacéutica



Reacciones de formación de enlaces C-C catalizadas por metales de transición y factores que les afectan.

Memoria que, para optar al grado de Doctor en Química por la Universidad de Valencia, presenta

Bárbara Noverges Pedro

Dirigida por Gregorio Asensio Aguilar y Mercedes Medio Simón

Valencia, 2015

Dr. Gregorio Asensio Aguilar, Catedrático de Química Orgánica de la Universidad de Valencia y,

Dra. Mercedes Medio Simón, Profesora Titular de Química Orgánica de la Universidad de Valencia,

CERTIFICAN:

Que Dña. Bárbara Noverges Pedro ha realizado bajo su dirección la presente Memoria para optar a grado de Doctor, titulada:

Reacciones de formación de enlaces C-C catalizadas por metales de transición y factores que les afectan.

dentro del programa de doctorado 325 de la Universidad de Valencia, titulado “Química Orgánica en la Industria Químico-Farmacéutica.”

Que la Memoria se ha realizado por la modalidad de compendio de publicaciones, siendo la doctoranda la primera firmante de los artículos y coautores los directores de la Memoria, siendo la doctoranda responsable del trabajo experimental, participando interactivamente en su diseño, análisis de resultados, extracción de conclusiones y redacción de las publicaciones.

Que ninguna de las publicaciones compendiadas en esta Memoria ha sido utilizada ni autorizarán su utilización por otros para la realización de una Tesis Doctoral.

Que los indicadores de calidad de las publicaciones recogidas en esta Memoria que constan en el *Journal Citation Report* (JCR) de 2013 son el siguiente:

- *Advanced Synthesis and Catalysis*, índice de impacto 5.542, ocupando la posición 2 de 71 revistas incluidas en el campo *Química Aplicada* y la posición 5 de 58 en el campo *Química Orgánica*.

Y **AUTORIZAN** su presentación en el Departamento de Química Orgánica, para que se cumplan los trámites reglamentarios para la obtención del título de Doctor en Química.

Para que así conste a los efectos oportunos, se expide y firma la presente certificación en Valencia a 10 de Enero de 2015.

Fdo.: Gregorio Asensio Aguilar

Fdo.: Mercedes Medio Simón

El trabajo correspondiente a la presente Memoria ha sido financiado con fondos de la Dirección General de Universidades, Proyecto Consolider CSD2007-00006. Agradezco al Ministerio de Ciencia e Innovación la beca FPU concedida durante este periodo.

ÍNDICE

PRÓLOGO	3
RESUMEN/ SUMMARY	5
LISTADO DE ABREVIATURAS Y ACRÓNIMOS	9
1. OBJETIVOS Y MARCO CONTEXTUAL	13
1.1 Objetivos	15
1.2 Marco contextual	17
2. INTRODUCCIÓN	27
2.1 Reacciones de acoplamiento cruzado catalizadas por metales de transición.	31
2.2 Reacciones de carbonilación catalizadas por paladio.	55
3. ARTÍCULOS CIENTÍFICOS Y RESUMEN DE RESULTADOS	75
3.1 Capítulo I: Reacciones de acoplamiento cruzado de tipo Suzuki-Miyaura catalizadas por paladio en éteres de oxima de α -halometilcetonas y reacciones de acoplamiento cruzado regioselectivas en sustratos dihalogenados.	79
3.2 Capítulo II: Reacciones de Suzuki carbonilativas en éteres de oxima de α -halometilcetonas catalizadas por paladio.	141
3.3 Capítulo III: Reacciones de alcoxi- y aminocarbonilación en éteres de oxima de α -halometilcetonas catalizadas por paladio: Síntesis de 1,3-alcoxiimino ésteres y 1,3-alcoxiimino amidas.	205
4. CONCLUSIONES/ CONCLUSIONS	249
5. BIBLIOGRAFÍA	255

Esta Memoria para optar al grado de Doctor se presenta en forma de compendio de publicaciones con la siguiente estructura en base al reglamento establecido por la Universidad de Valencia:

- 1. Objetivos y Marco Contextual**
- 2. Introducción**
- 3. Artículos científicos y Resumen de resultados**
- 4. Conclusiones**
- 5. Bibliografía**

En primer lugar se exponen los objetivos generales que se desarrollan a lo largo de la Memoria y se enmarcan dentro del contexto actual desde una perspectiva del interés de los productos sintetizados. En este apartado se realiza una revisión de otras vías de síntesis de compuestos carbonílicos.

Seguidamente se revisan las características principales, evolución y mecanismo de las reacciones de acoplamiento cruzado y de carbonilación catalizadas por paladio (0) y de forma más exhaustiva, los aspectos relacionados con cada una de las metodologías aplicadas en este trabajo.

En tercer lugar, se incluye un apartado que contiene los resultados obtenidos. Este apartado está dividido en tres capítulos. Cada uno de ellos consta de un artículo científico publicado, la información suplementaria correspondiente al mismo y un resumen en castellano de la discusión de los resultados presentados en ese artículo.

A continuación se incluye un apartado con las conclusiones y finalmente se recoge la bibliografía correspondiente a todo el texto en castellano de la Memoria.

Con el fin de respetar al máximo los diferentes artículos científicos que componen el tercer apartado, estos conservan su formato original en inglés. La numeración de los

esquemas, tablas, figuras y compuestos es independiente en cada artículo, así como las referencias bibliográficas.

Las informaciones suplementarias conservan su formato original en inglés pero se han realizado pequeñas modificaciones que consisten en: 1) se ha sustituido, en los índices, el número de página original por el número de página que le corresponde en la Memoria y 2) se ha suprimido la copia de los espectros de RMN de todos los compuestos. Dichos espectros se incluyen en un CD adjunto. Otras modificaciones incluidas con el fin de facilitar la lectura están insertadas en castellano y en cursiva en el lugar correspondiente.

En el CD adjunto se incluye además del CV y una copia de esta Memoria en formato pdf como indica la normativa: 1) tres archivos pdf con la copia de los espectros de RMN de los compuestos de cada capítulo y 2) la copia de los espectros de RMN de los sustratos de partida. Dado que los sustratos de partida son comunes a los tres capítulos, con el fin de evitar repeticiones se ha generado un único archivo pdf con los mismos. En cada espectro se indican los números asignados al sustrato en cada uno de los capítulos.

El resumen de resultados y discusión contenido en cada capítulo, está redactado en castellano y la numeración de los compuestos coincide con la asignada en los artículos científicos para no inducir a confusión. Por ello la numeración de los compuestos se reinicia en cada capítulo.

Junto a los apartados de Resumen y Conclusiones se encuentra su traducción al inglés, con objeto de adaptar la Memoria a la normativa para la obtención, en su caso, de la mención internacional en el título de doctor.

La síntesis y funcionalización de compuestos carbonílicos ha atraído la atención de los químicos a lo largo del tiempo ya que el grupo carbonilo es una función muy versátil en química orgánica y está presente en numerosos compuestos con actividad biológica. Por su parte, las reacciones de acoplamiento cruzado de dos y tres componentes son metodologías que actualmente se aplican a nivel tanto académico como industrial debido a que requieren condiciones suaves de reacción, la extracción de los productos de la mezcla de reacción es fácil y los subproductos generados presentan una baja toxicidad. En este contexto, la aplicación de estas metodologías a la síntesis y funcionalización de compuestos carbonílicos resulta un tema de especial interés.

En consideración con estas dos vertientes, esta Memoria recoge los resultados obtenidos en la α -funcionalización y síntesis de compuestos carbonílicos por aplicación de reacciones de acoplamiento cruzado de dos y tres componentes de tipo Suzuki, reacciones de alcoxicarbonilación y de aminocarbonilación en éteres de oxima de α -halometilcetonas. Así mismo, se han estudiado algunos aspectos relevantes del mecanismo con el que tienen lugar estas transformaciones.

En el primer capítulo de la Memoria se describe la reacción de acoplamiento cruzado tipo Suzuki-Miyaura de éteres de oxima de α -cloro- y bromometilcetonas catalizada por complejos de paladio (0). Esta metodología permite la α -funcionalización de numerosos derivados carbonílicos tipo éter de oxima con una amplia variedad de ácidos borónicos con diferentes propiedades electrónicas y estéricas. Además, han podido desarrollarse reacciones altamente regioselectivas mediante la modificación del ligando en el catalizador sobre sustratos de partida difuncionalizados, sustratos que poseen dos enlaces carbono-halógeno de diferente hibridación. Para una mejor comprensión de la influencia de las características del sustrato en los resultados de la reacción se ha estudiado el comportamiento del complejo de adición oxidante generado a partir de $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ y (Z)-2-bromo-1-feniletan-1-ona O-metil oxima.

El segundo capítulo se dedica al estudio de la reacción de tres componentes tipo Suzuki en éteres de oxima de α -cloro- y bromometilcetonas. A partir de tres componentes simples, monóxido de carbono a presión atmosférica, éteres de oxima de clorometilcetonas y ácidos borónicos, la aplicación de esta metodología permite acceder regioselectivamente a 1,3-oxiimino cetonas asimétricas. La reacción secundaria más importante es el acoplamiento cruzado directo, aunque la optimización del sistema catalítico permite eludirla y raramente excede el 5%. El mecanismo de esta reacción ha sido estudiado mediante experimentos de RMN.

Finalmente, en el tercer capítulo de la Memoria se describe la alcoxicarbonilación y aminocarbonilación de éteres de oxima de α -cloro- y bromometilcetonas catalizada por paladio (0). Estas reacciones transcurren con alto regiocontrol en presencia de monóxido de carbono a presión atmosférica. Los alcoholes alifáticos y aromáticos reaccionan con éteres de oxima derivados tanto de cetonas alifáticas como aromáticas dando lugar a β -oxiimino ésteres. Sin embargo, cuando se usan aminas debe distinguirse entre el comportamiento de las aromáticas y las alifáticas. Mientras que, las β -oxiimino amidas derivadas de anilinas pueden obtenerse con altos rendimientos por aminocarbonilación, las derivadas de aminas alifáticas deben prepararse mediante un procedimiento *one-pot* de dos etapas alcoxicarbonilación/ aminólisis del éster. Esto se debe a que los éteres de oxima de α -cloro- y bromometilcetonas reaccionan con aminas alifáticas por sustitución directa del halógeno, no dando lugar a la reacción de tres componentes.

The synthesis and functionalization of carbonyl compounds has attracted the attention of the chemists for a long time due to the versatile role that the carbonyl group plays in organic chemistry and its presence in a large number of compounds with biological activity. Moreover, metal-catalyzed cross-coupling and carbonylation reactions are useful methodologies that currently apply in both the academic research and industry since they require mild reaction conditions, removal of the products from the reaction mixture is easy and the generated by-products have a low toxicity. In this context, the application of these methodologies to the synthesis and functionalization of carbonyl compounds has a particular interest.

With these two aspects in mind, this report contains our results in the α -functionalization and synthesis of carbonyl compounds by palladium-catalyzed two or three component Suzuki cross-coupling reactions and the alkoxy- or aminocarbonylation of α -halomethyl oxime ethers. Likewise, some relevant aspects of the mechanism of these transformations have been studied.

In the first chapter of the report the palladium-catalyzed Suzuki-Miyaura cross-coupling reaction of α -chloro and α -bromomethyl oxime ethers is described. This methodology allows the α -functionalization of numerous oxime ether derivatives with a wide variety of boronic acids with different electronic and steric properties. In addition, we have developed, through ligand modification in the catalyst, highly regioselective reactions with difunctional substrates bearing two carbon-halogen bonds of different hybridization at the carbon atom. The behavior of the oxidative addition complex generated from $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ and (Z)-2-bromo-1-phenylethan-1-one *O*-methyl oxime has been studied for better understanding why the characteristics of this type of substrate modify the course of the reaction relative to other electrophiles.

The second chapter is a study of the palladium-catalyzed Suzuki carbonylative reaction of α -chloro and α -bromomethyl oxime ethers. With this methodology, asymmetric 1,3-oxymino ketones are readily synthesized from three simple starting materials such as

carbon monoxide at atmospheric pressure, α -chloromethyl oxime ethers and boronic acids. The main side reaction in this process is the direct cross-coupling but it can be minimized to less than 5% with the optimization of the reaction conditions. The reaction mechanism has been studied by NMR experiments.

Finally, in the third chapter the palladium-catalyzed alkoxy- and aminocarbonylation of α -chloro- and α -bromomethyl oxime ethers are described. All reactions proceed with high regiocontrol in the presence of carbon monoxide at atmospheric pressure. Aliphatic and aromatic alcohols react with α -halomethyl oxime ethers derived from both aliphatic and aromatic ketones to afford β -oxyimino esters. By contrast, the amines depending on their aliphatic or aromatic nature, exhibit a different behavior. While β -oxyimino amides derived from aromatic amines are obtained cleanly with high yield *via* the aminocarbonylation reaction their aliphatic counterparts are synthesized by alkoxy carbonylation/ester aminolysis following a *one-pot* two steps procedure. In fact, α -chloro and α -bromomethyl oxime ethers react with aliphatic amines by direct nucleophilic substitution; hence, the palladium-catalyzed reaction does not take place.

LISTA DE ABREVIATURAS Y ACRÓNIMOS

Ac	Acetilo
acac	Acetilacetona
Ad	Adamantilo
anh.	Anhídrido
aq.	Acuoso
Ar	Arilo
atm	Atmósferas
9-BBN	9-Borabicyclo [3,3,1] nonano
BINAP	2,2'- Bis(difenilfosfino)1,1'-binaftilo
Bn	Bencilo
bs	Singulete ancho
BQ	1,4-Benzoquinona
Bu	Butilo
°C	Grados centígrados
cat.	Catalítico
Cap.	Capítulo
col.	Colaboradores
Cy	Ciclohexilo
d	Doblete
DavePhos	2-Diciclohexilfosfino-2'-(<i>N,N</i> -dimetilamino)bifenil
dba	Dibencilidenacetona
DCE	1,2-Dicloroetano
DCM	Diclorometano
disolv.	Disolvente
dippb	1,4-bis(diisopropilfosfino)butano
dippe	1,2-bis(diisopropilfosfino)etano
dippp	1,3-bis(diisopropilfosfino)propano
DMA	Dimetilacetamida

Lista de abreviaturas y acrónimos

DME	1,2-Dimetoxietano
DMF	<i>N,N</i> -Dimetilformamida
dmpe	1,2-bis(dimetilfosfino)etano
DMSO	Dimetilsulfóxido
dppe	1,2-bis(difenilfosfino)etano
dppp	1,3-bis(difenilfosfino)propano
DtBPF	1,1'-(di- <i>tert</i> -butilfosfino)ferroceno
DTPF	1,1'-bis(di- <i>o</i> -tolilfosfino)ferroceno
Eds.	Editores
ee	Exceso enantiomérico
EI	Impacto electrónico
equiv.	Equivalente
ESI	Ionización por electrospray
Et-	Etilo
eV	Electrón-voltio
Fig.	Figura
GC	Cromatografía de Gases
h	Hora
Hal	Halógeno
HMPA	Hexametilfosforamida
HRMS	Espectrometría de masas de alta resolución
Hz, MHz	Hertzio, Megahertzio
ⁱPr	Isopropilo
IR	Espectroscopia de infrarrojo
L	Ligando
M	Molar
m	multiplete
MT	Metal de transición
Me	Metilo
m.p.	Melting point (<i>punto de fusión</i>)

Ms	Metanosulfonilo
NHC	Carbeno <i>N</i> -heterocíclico
Nu	Nucleófilo
OBBD	9-Oxa-10-borobiciclo-[3.3.2]-decano
Ph	Fenilo
ppm	Partes por millón
Pyr	Piridina
q	Quadruplete
quint	Quintuplete
Rdto	Rendimiento
Ref.	Referencia
RMN	Resonancia Magnética Nuclear
r.t.	Room temperature (<i>temperatura ambiente</i>)
s	Singulete
sext	Sextete
sept	Septuplete
T	Temperatura
t	triplete
t	tiempo
^tBu	<i>Tert</i> -butilo
Tf	Trifluorometanosulfonilo
THF	Tetrahidrofurano
TMS	Trimetilsililo
Ts	<i>p</i> -toluensulfonilo
Vol.	Volumen
X	Halógeno
Xantphos	4,5-Bis(difenilfosfino)-9,9-dimetilxanteno
%	Porcentaje

1. OBJETIVOS Y MARCO CONTEXTUAL

1.1 Objetivos

Los resultados recogidos en esta Memoria están desarrollados dentro de la línea de investigación iniciada en el año 2000 por el grupo de investigación al cual pertenezco y encaminados al estudio de la aplicabilidad de las reacciones de acoplamiento cruzado catalizadas por paladio en derivados carbonílicos. En concreto los objetivos planteados en la presente Memoria están dirigidos al estudio de las reacciones en el carbono α a un grupo metoxiimino. Durante el transcurso de este trabajo de investigación no ha existido ningún precedente en la bibliografía sobre este tipo de reacciones por lo que los resultados obtenidos ofrecen un aspecto innovador de las reacciones catalizadas por paladio con derivados carbonílicos tanto a nivel sintético como a nivel mecanístico.

En los objetivos se incluyen:

- Desarrollo de un sistema catalítico eficaz para llevar a cabo la reacción de acoplamiento cruzado catalizada por paladio entre un éter de oxima de α -halometilcetona y un ácido borónico.
- Estudio de las propiedades de los complejos de adición oxidante generados a partir de $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ y el éter de oxima de 2-bromoacetofenona para elucidar el éxito de las reacciones de acoplamiento.
- Desarrollo de un sistema catalítico que permita aplicar las reacciones de acoplamiento cruzado de tres componentes de tipo Suzuki-Miyaura en éteres de oxima de α -halometilcetonas.
- Estudio de la etapa de inserción-migración con diferentes complejos de adición oxidante.
- Desarrollo de un sistema catalítico que permita aplicar las reacciones de alcoxicarbonilación, hidroxycarbonilación y aminocarbonilación en éteres de oxima de α -halometilcetonas.

1.2 Marco contextual

El grupo carbonilo representa una de las funciones más versátiles en química orgánica y está presente en un gran número de biomoléculas de interés farmacéutico y agroquímico. Aunque existen métodos para la síntesis de este tipo de compuestos, la continua demanda de la industria y la sociedad por el empleo de métodos eficientes desde un punto de vista energético y medioambiental, hace que la búsqueda de mejoras de métodos existentes y de nuevos métodos para la preparación de compuestos con grupos carbonilos y sus derivados se encuentre en constante desarrollo.

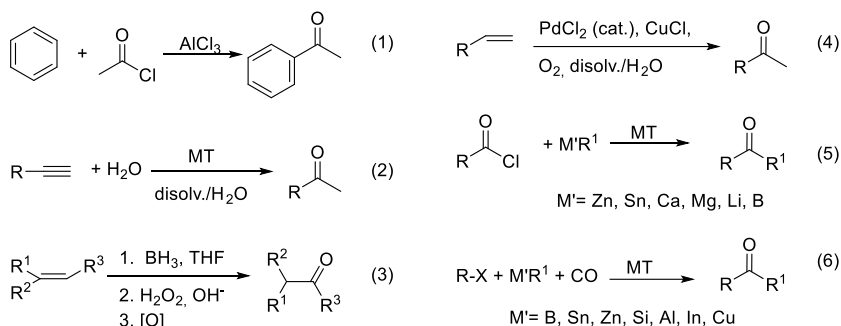
Uno de los métodos más antiguos aplicados a la síntesis de cetonas es la reacción de acilación de Friedel-Crafts de anillos aromáticos sustituidos (Esquema 1.1, 1). Esta metodología permite la preparación de arilcetonas pero requiere condiciones drásticas de reacción, a menudo presenta una baja regioselectividad y genera una gran cantidad de residuos.^{1,2}

La síntesis de metilcetonas ha sido abordada por metodologías muy diversas. Un método común es la hidratación de alquinos terminales catalizada por metales de transición (Esquema 1.1, 2). Sin embargo, este procedimiento sintético rinde mezclas de regioisómeros en la hidratación de alquinos internos.³ La preparación de cetonas a partir de alquenos ha sido un objetivo recurrente a lo largo de los años debido a que los alquenos son de fácil accesibilidad a partir del petróleo y pueden ser funcionalizados eficientemente por diversas rutas bien establecidas.⁴ La reacción de hidroboración/oxidación⁵ es una de las primeras aproximaciones a la síntesis de cetonas a partir de olefinas y actualmente es un método muy utilizado debido a la falta de transformaciones catalíticas eficientes (Esquema 1.1, 3).⁶ Sin embargo, la baja compatibilidad de los organoboranos, necesarios para llevar a cabo la reacción con éxito, con una amplia variedad de grupos funcionales, hace necesaria la búsqueda de nuevos métodos.

Hasta el momento una reacción catalítica muy interesante debido a su alta economía atómica es la reacción de oxidación catalizada por paladio en presencia de sales de cobre

1.2 Marco contextual

que permite la preparación de metilcetonas desde olefinas terminales y oxígeno molecular, reacción conocida como oxidación de Tsuji-Wacker (Esquema 1.1, 4).⁷ Sin embargo, la reacción es poco eficiente en olefinas internas y ausencia de grupos coordinantes,⁸ aspecto que limita considerablemente su generalidad. En los últimos años se han hecho grandes avances en esta metodología.⁹ En 2006, Kaneda y col. suprimieron el uso de sales de cobre para la oxidación de olefinas terminales^{9a} y cuatro años más tarde en la oxidación de olefinas internas.^{9b, 9d} Muy recientemente, Grubbs y col. han descrito un sistema catalítico que permite la oxidación de un amplio rango de olefinas internas catalizada por paladio, con benzoquinona como oxidante en ausencia de cobre.^{9c} Aunque estos métodos sintéticos son muy eficientes para la preparación de olefinas internas simétricas, con olefinas internas asimétricas dan lugar a mezclas de regioisómeros.



Esquema 1. 1. Métodos de obtención de cetonas.

Las reacciones de acoplamiento cruzado catalizadas por metales de transición entre derivados de ácidos carboxílicos y compuestos organometálicos son también un método tradicional para la síntesis de cetonas (Esquema 1.1, 5). En este campo, han sido utilizados como nucleófilos, reactivos organometálicos de estaño,¹⁰ zinc,¹¹ calcio,¹² magnesio y litio¹³ con una gran diversidad de sustituyentes, aunque la alta nucleofilia de estos organometálicos facilita la formación de alcoholes terciarios disminuyendo el rendimiento de la transformación. La síntesis de diaril cetonas se puede llevar a cabo de modo eficiente con el uso de compuestos orgánicos de boro. Estos compuestos dada su baja nucleofilia permiten eludir la formación de alcoholes terciarios y aumentar la

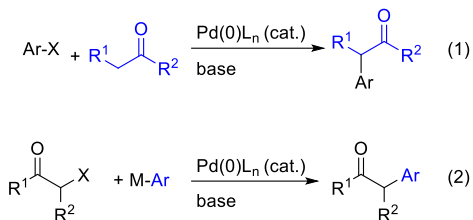
tolerancia a grupos funcionales presentes en las moléculas además de proporcionar otras ventajas como su estabilidad y baja toxicidad. Así las reacciones de acoplamiento cruzado catalizadas por paladio de tipo Suzuki-Miyaura, utilizando cloruro o anhídrido de ácido como componente electrofílico de la reacción, son una buena aproximación para la síntesis de aril- y diarilcetonas.¹⁴ Así mismo, este método sintético aplicado a cloroformatos y cloruros de carbamilo permite la obtención de ésteres de los derivados del ácido benzoico y arilcarboxamidas,¹⁴ aunque éstas últimas también pueden ser preparadas por amidación directa de un reactivo organometálico con derivados de formamida.¹⁵

Si bien la reacción de Suzuki con haluros de ácido es una opción para la preparación de carboxamidas, ésteres y cetonas una metodología más general que permite introducir grupos carbonilo en otros sustratos orgánicos consiste en el uso de reacciones catalizadas por metales de transición en presencia de monóxido de carbono (Esquema 1.1, 6). Las reacciones de carbonilación catalizadas por metales de transición han revolucionado el campo de la síntesis de compuestos carbonílicos permitiendo preparar una gran diversidad de cetonas, aldehídos, ésteres, amidas y ácidos carboxílicos simplemente utilizando distintos nucleófilos en la reacción.¹⁶ Esta metodología se ha explorado en esta Memoria para la síntesis de compuestos 1,3-dicarbonílicos como se verá más adelante.

Actualmente, interesa tanto el perfeccionamiento de métodos para la síntesis de compuestos carbonílicos como el desarrollo de metodologías que permitan arilar la posición α de compuestos carbonílicos. La presencia de un anillo aromático en posición α respecto a un grupo carbonilo es frecuente en una gran diversidad de compuestos orgánicos de interés biológico y farmacológico.¹⁷

En este campo, aunque la alquilación de aniones enolato es una reacción básica en síntesis orgánica la reacción de arilación es más problemática. Los métodos tradicionales basados en la reacción entre un enolato preformado y un derivado de benceno¹⁸ o un haluro aromático¹⁹ implican el uso estequiométrico de bases enérgicas y condiciones

fuerzas de reacción lo que impide el escalado de las reacciones y propicia la formación de numerosos productos secundarios.



Esquema 1.2. Metodologías para α -arilar compuestos carbonílicos.

Como alternativa a estos procedimientos surgió la aplicación de las reacciones de acoplamiento cruzado catalizadas por metales de transición en este campo (Esquema 1.2).²⁰ De entre ellas, la más desarrollada hasta el momento es la reacción descrita prácticamente de forma simultánea por Buchwald,²¹ Hartwig²² y Miura²³ que consiste en hacer reaccionar un haluro o pseudohaluro de arilo con el enolato generado *in situ* de un compuesto carbonílico como componente nucleofílico de la reacción (Esquema 1. 2, 1). En los últimos 15 años los avances conseguidos en cuanto a la mejora de la regioselectividad y tolerancia de grupos funcionales en esta metodología han permitido su aplicación para la α -arilación de una gran variedad de compuestos carbonílicos, como cetonas, aldehídos, ésteres o amidas y también de nitrilos, nitroalcanos, sulfonas y sulfoximidas.²⁴ Sin embargo, el éxito de estas reacciones depende de una serie de factores y particularmente de la acidez de los hidrógenos del compuesto carbonílico a utilizar ya que determina la fuerza de la base a emplear²⁵ con las consiguientes limitaciones asociadas al uso de bases muy fuertes. Las reacciones de autocondensación de enolatos y la competencia existente entre la reacción de β -eliminación de hidruro y la eliminación reductora cuando el enolato presenta hidrógenos en posición β son las reacciones secundarias más importantes, y pueden ser eludidas aunque con el uso de ligandos muy electrón-dadores y con alta demanda estérica que estabilicen los enolatos de arilpaladio (II).²⁴

Con todo ello, la reacción de acoplamiento cruzado de tipo Suzuki-Miyaura con compuestos α -halometilcarbonílicos se presenta como una alternativa interesante para la α -arilación de compuestos carbonílicos debido a las condiciones suaves que se utilizan en la reacción (Esquema 1.2, 2). Esta metodología se ha aplicado con éxito a α -halometil-derivados de ésteres²⁶ y amidas²⁷ y a α -ciano triflatos secundarios.²⁸ Sin embargo, al comienzo de esta Tesis Doctoral no existía ningún precedente satisfactorio para la arilación de α -halometilcetonas. De hecho, el único antecedente en el que se presentaba la reacción entre α -halometilcetonas y ácidos borónicos catalizada por paladio (0) describe que la reacción de homoacoplamiento oxidante prevalece sobre la reacción de acoplamiento cruzado a pesar de las condiciones de reacción, los ligandos en la catálisis o el ácido borónico utilizado.²⁹ Actualmente, sólo se puede encontrar en la literatura un ejemplo aislado satisfactorio, en el cual se consigue el acoplamiento cruzado entre bromoacetofenona y un ácido borónico altamente impedido, pero esta metodología para las α -halometilcetonas dista mucho de ser general.^{26a}

De esta limitación nace la búsqueda de un equivalente sintético de cetona que sea buen candidato como electrófilo en la reacción de Suzuki-Miyaura. Los equivalentes de cetona nitrogenados más importantes son las iminas,³⁰ hidrazonas³¹ y éteres de oxima (Fig. 1.1).

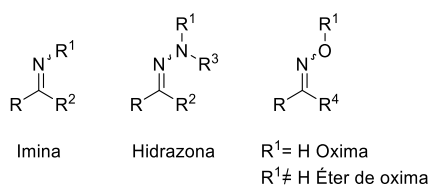


Figura 1.1. Equivalentes sintéticos de cetonas

De entre ellos, los éteres de oxima presentan una mayor estabilidad frente a la hidrólisis y una menor tendencia a la isomerización imina-enamina,³² debido a la baja acidez de sus hidrógenos en posición alfa (10 veces menos ácidos que los de su correspondiente cetona).³³ Asimismo, esta función es estable en presencia de ácidos borónicos no sufriendo la adición directa de los mismos ni en ausencia ni en presencia

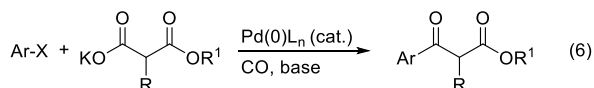
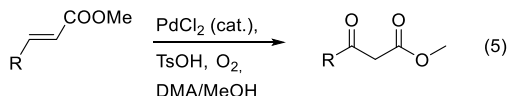
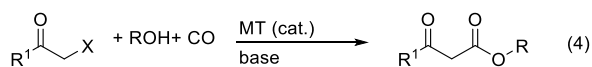
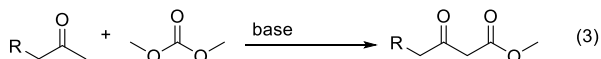
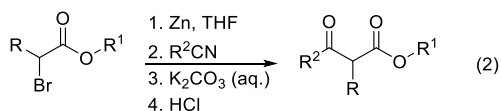
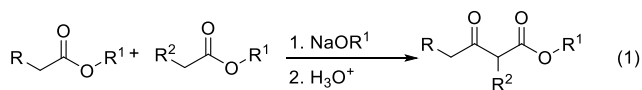
de especies de Pd (II).³⁴ La alta estabilidad del grupo alcoxiimino convierte a los éteres de oxima de α -halometilcetonas en candidatos adecuados para ser utilizados en reacciones de acoplamiento cruzado de tipo Suzuki ($R^4 = -CH_2X$ en Fig. 1.1).

No obstante, los éteres de oxima no son sólo interesantes por sus propiedades, sino que el grupo metoxiimino está presente en diversas moléculas que presentan actividad biológica tanto en el campo agroquímico, como en el farmacéutico³⁵ y pueden ser transformados en cetonas,³⁶ oximas³⁷ o aminas primarias.³⁸ Con todo ello, se define el primer objetivo general de esta Tesis Doctoral: *Desarrollo de un procedimiento que permita llevar a cabo eficientemente la reacción de acoplamiento cruzado de tipo Suzuki-Miyaura con éteres de oxima de α -halometilcetonas.*

Por otra parte el segundo y tercer objetivo general de este trabajo resulta del interés existente por los compuestos 1,3-dicarbonílicos, que son los principales precursores en la síntesis de heterociclos. Además, la elevada acidez de sus hidrógenos en posición α los convierte en reactivos eficientes en reacciones que transcurren a través de enolatos. Entre los derivados 1,3-dicarbonílicos, los β -cetoésteres se utilizan ampliamente en la investigación sobre nuevas tecnologías³⁹ y en síntesis orgánica.⁴⁰ Asimismo, la ciclocondensación de β -cetoésteres con binucleófilos nitrogenados es el principal método para la preparación de piridinas y pirazolonas.⁴¹ Otras aplicaciones comunes son su uso en la preparación de ligandos para la catálisis homogénea y para la estabilización de polímeros.

Actualmente existe un considerable número de métodos para la síntesis de β -cetoésteres.⁴² De entre ellos, el más popular es la condensación de Claisen cruzada, aunque este proceso requiere cantidades estequiométricas de bases fuertes y es poco eficaz cuando se realiza entre dos éteres (Esquema 1.3, 1).⁴³ Estos compuestos también se han preparado a partir de la reacción de Blaise, pero esta metodología implica el uso de nitrilos costosos y cantidades estequiométricas de Zn (Esquema 1.3, 2).⁴⁴ La reacción entre carbonatos de dimetilo y cetonas en medio básico⁴⁵ se presenta como una alternativa pero dadas las condiciones de reacción empleadas todos estos métodos son muy limitados y dan lugar a bajos rendimientos (Esquema 1.3, 3).

Como alternativa, en 1975 se desarrolló la reacción de acoplamiento cruzado de tres componentes entre α -halometilcetonas, monóxido de carbono y alcoholes para la síntesis de β -cetoésteres.⁴⁶ Sin embargo, hasta 2012 no se describió un sistema catalítico que permitiera sintetizar una amplia diversidad de β -cetoésteres a través de la reacción de alcoxycarbonilación en halometilcetonas.⁴⁷ Aunque, su aplicación está limitada ya que la reacción transcurre con altas presiones de monóxido de carbono (Esquema 1.3, 4).

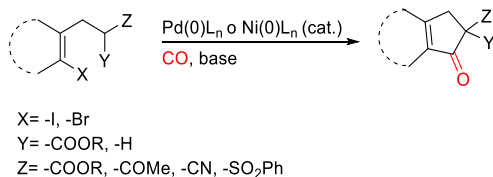


Esquema 1.3. Métodos de síntesis de β -cetoésteres.

La síntesis de compuestos 1,3-dicarbonílicos por oxidación de alquenos con oxígeno molecular catalizada por paladio ha sido descrita recientemente (Esquema 1.3, 5).⁴⁸ Pese al interés que presenta esta aproximación debido al bajo coste y accesibilidad de los reactivos necesarios, las altas presiones de oxígeno requeridas hasta el momento limitan también su aplicación real.

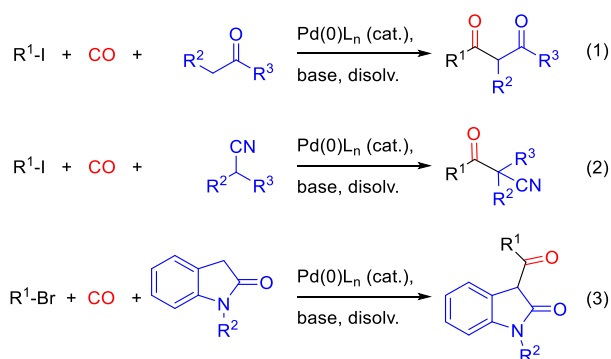
1.2 Marco contextual

Otra aproximación reciente a la síntesis de compuestos 1,3-dicarbonílicos es la reacción de α -arilación carbonilativa de enolatos (Esquema 1.3, 6). Los primeros estudios sobre esta reacción datan de 1986, cuando Tanaka y Kobayashi describieron la reacción de arilación carbonilativa intermolecular de derivados de malonato con altas presiones de monóxido de carbono.⁴⁹ En los siguientes 26 años, se ha desarrollado la versión intramolecular en sustratos que contienen un enlace Csp^2 -X y un compuesto carbonílico (Esquema 1.4).⁵⁰



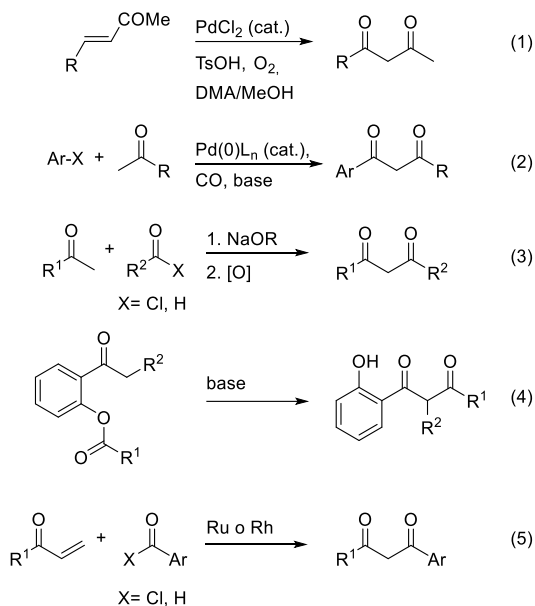
Esquema 1.4. Esquema general de reacción de arilación carbonilativa intramolecular.

Muy recientemente, la versión intermolecular de esta reacción, entre haluros o pseudohaluros de arilo o heteroarilo y etilmalonato de potasio, ha sido mejorada por sustitución del monóxido de carbono gaseoso por otros precursores de menor toxicidad.⁵¹ Actualmente, esta estrategia sintética ha sido también aplicada en la síntesis de 1,3-dicetonas⁵² y de otros derivados 1,3-dicarbonílicos (Esquema 1.5).⁵³



Esquema 1.5. Aplicaciones de la reacción de α -arilación carbonilativa de enolatos.

Las β -dicetonas son uno de los compuestos carbonílicos más importantes, ya que están presentes en numerosos compuestos con actividad antioxidante, antitumoral y bactericida siendo valiosos sintones en química orgánica. Además, tienen un amplio uso en síntesis de heterociclos.⁵⁴



Esquema 1.6. Métodos de síntesis de β -dicetonas

Estos compuestos se pueden obtener como hemos visto anteriormente por oxidación de alquenos con oxígeno molecular⁴⁸ catalizada por paladio o por reacción de carbonilación entre haluros de arilo y enolatos de cetona (Esquema 1.6, 1 y 2 respectivamente).⁵² Sin embargo, estos ejemplos son muy recientes y poco generales. La síntesis de 1,3-dicetonas se ha realizado tradicionalmente en dos etapas que consisten en una primera reacción de condensación aldólica cruzada entre un enolato y un compuesto carbonílico seguida de la oxidación de la 3-hidroxi cetona resultante (Esquema 1.6, 3).⁴³ Se ha intentado mejorar la regioselectividad en este tipo de reacciones con el uso de enolatos de diferentes metales.⁵⁵ Además se han desarrollado métodos alternativos útiles para la síntesis de compuestos 1,3-dicarbonílicos en una sola etapa, como la transposición de Baker-Venkataraman (Esquema 1.6, 4) o su síntesis por

reacción de una cetona α,β -insaturada y un cloruro de ácido o un aldehído en presencia de Rh o Ru como catalizador (Esquema 1.6, 5). Sin embargo, no existen precedentes de la aplicación de la reacción de Suzuki carbonilativa en α -halo cetonas, lo que constituiría una aproximación directa a la síntesis de β -dicetonas. En consecuencia, se planteó como *segundo objetivo de esta Memoria desarrollar un sistema catalítico eficiente para la aplicación de la reacción de Suzuki carbonilativa a los éteres de oxima de α -halometilcetonas.*

Esta aproximación a la síntesis de compuestos 1,3-dicarbonílicos resulta muy atractiva al permitir la preparación regioselectiva de compuestos *N,O*-funcionalizados a partir de tres componentes sencillos en un único paso originando productos que pueden ser derivatizados a β -dicetonas,³⁶ β -oxiimino alcoholes⁵⁶ y a γ -aminoalcoholes,⁵⁷ todos ellos de gran interés desde un punto de vista biológico.

El tercer objetivo de esta tesis nace de la extensión de la reacción de carbonilación con organoboranos al uso de nucleófilos no carbonados. Si bien la síntesis directa de β -cetoésteres por alcoxicarbonilación de α -halometilcetonas es factible, requiere, por el momento, altas presiones para llevarse a cabo eficientemente. La reacción de alcoxicarbonilación en éteres de oxima⁵⁸ de α -halometilcetonas conduciría a 1,3-oximino ésteres que además de sus aplicaciones como precursores en la síntesis de pirroles⁵⁹ pueden transformarse en β -aminoésteres,⁶⁰ γ -aminoalcoholes⁶¹ y β -aminoácidos.⁶² La aminocarbonilación de estos electrófilos daría lugar a β -oxiimino amidas, precursores de γ -aminoamidas, sintones presentes en compuestos con actividad inhibidora de la encima kinasa.⁶³

2. INTRODUCCIÓN

2. INTRODUCCIÓN

Índice

2.1 Reacciones de acoplamiento cruzado catalizadas por metales de transición.	31
2.1.1 Reacciones de acoplamiento cruzado catalizadas por paladio (0) de tipo Suzuki-Miyaura	35
2.1.1.1 Mecanismo de la reacción de Suzuki-Miyaura	38
2.1.1.1.1 Generación del complejo de Pd (0) activo para la catálisis.	41
2.1.1.1.2 Adición oxidante	43
2.1.1.1.3 Transmetalación	47
2.1.1.1.4 Eliminación reductora	50
2.1.1.2 Reacciones competitivas	52
2.1.1.2.1 Reacción de protodeboronación	53
2.1.1.2.2 Reacción de deshalogenación	54
2.1.1.2.3 Reacción de Homoacoplamiento reductor	54
2.1.1.2.4 Reacción de Homoacoplamiento oxidante	54
2.2 Reacciones de carbonilación catalizadas por paladio.	55
2.2.1. Reacciones de acoplamiento cruzado carbonilativas.	56
2.2.1.1 Reacción de Suzuki carbonilativa.	57
2.2.1.1.1 Mecanismo de la reacción de Suzuki carbonilativa.	60
2.2.1.1.1.1 Efecto de la presencia de CO y PR ₃ en las etapas del ciclo catalítico.	61
2.2.1.1.1.2 Etapa de inserción-migración.	63

2.2.2. Reacciones de carbonilación con heteronucleófilos.	65
2.2.2.1 Reacciones de alcoxycarbonilación.	67
2.2.2.2 Reacciones de aminocarbonilación	69
2.2.2.3 Mecanismo de la reacción de carbonilación con heteronucleófilos.	72

Las reacciones de formación de enlaces carbono-carbono tienen un papel muy relevante en el diseño de la síntesis de nuevas moléculas.⁶⁴ Históricamente los métodos clásicos para la generación de compuestos complejos a partir de moléculas más sencillas han estado basados en reacciones de Friedel-Craft, de sustitución nucleofílica y reacciones de adición, todas ellas metodologías que implican la generación de grandes cantidades de residuos y condiciones de reacción drásticas. Por ello, debido a la necesidad de desarrollar reacciones eficientes en términos de consumo de energía y producción de residuos, desde mediados del siglo veinte, la catálisis con metales de transición ha sido implementada para el desarrollo de nuevos métodos de formación de enlaces C-C.

Dentro de este campo la presente Memoria está dirigida al estudio de las reacciones de acoplamiento cruzado de dos y tres componentes catalizadas por paladio (0), así como, al estudio de diferentes aspectos mecanísticos relacionados. Por ello, en esta introducción se describen los tipos de reacciones utilizadas para alcanzar los objetivos propuestos en la Memoria, los factores que influyen en ellas y su mecanismo.

2.1 Reacciones de acoplamiento cruzado catalizadas por metales de transición.

Las reacciones de acoplamiento cruzado catalizadas por metales de transición tuvieron su origen en 1950 cuando se ensayaron como catalizadores una variedad de sales de metales de transición en la reacción entre organomagnesianos y haluros orgánicos observándose que ciertos metales presentaban propiedades catalíticas.⁶⁵ No obstante, no fue hasta 1971 cuando se aplicó un metal de transición como catalizador en una reacción de acoplamiento cruzado. Año en el cual, Kochi y col. utilizaron Cu (II), a partir de la especie Li_2CuCl_4 , como catalizador en la reacción de acoplamiento entre alquilmagnesianos con electrófilos de alquilo.⁶⁶ Posteriormente, en 1972, Kumada y Tamao,⁶⁷ e independientemente Corriu,⁶⁸ describieron el uso de complejos níquel-fosfina como catalizadores en la reacción de acoplamiento entre reactivos de Grignard y haluros de 1-alqueno o arilo.

2. Introducción

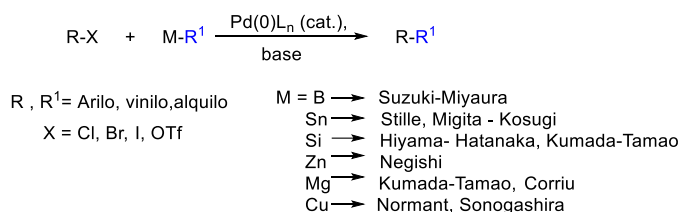
Estos descubrimientos junto con los estudios mecanísticos realizados por Yamamoto y col.⁶⁹ condujeron a estudiar otros muchos complejos de metales de transición como candidatos a ser nuevos catalizadores.

De entre los resultados, el paladio surgió como un metal excelente para este tipo de reacciones probablemente debido a la gran facilidad de intercambio entre sus dos estados de oxidación más comunes, Pd (0) y Pd (II).⁷⁰ El níquel (0), más reactivo que el paladio, es muy sensible al aire, debiéndose preparar *in situ* por reducción de sales de Ni (II) con BuLi,⁷¹ Zn⁷² o Mn,⁷³ propicia un mayor número de reacciones secundarias⁷⁴ y presenta mayor incompatibilidad hacia diversos grupos funcionales.⁷⁵ No obstante, por su mayor abundancia, el níquel es más económico que el paladio debiendo considerar su uso en los casos en que es efectivo.⁷⁶

La química de las reacciones de acoplamiento cruzado catalizadas por paladio entre un electrófilo orgánico y un nucleófilo organometálico ha recibido gran atención en las últimas cuatro décadas, incorporándose progresivamente el uso de nuevos tipos de organometálicos, con el fin de aumentar la eficiencia y la tolerancia frente a los grupos funcionales de los sustratos.⁷⁷

Así pues, Murahashi y col. describieron las reacciones de acoplamiento catalizadas por paladio o níquel entre haluros de vinilo y arillitio,⁷⁸ Negishi desarrolló las reacciones de organometálicos de 1-alquencil- aluminio⁷⁹ y circonio⁸⁰ con haluros de arilo y vinilo. Seguidamente, el mismo autor⁸¹ e independientemente Jutand y Fauvarque⁸² describieron el uso de organometálicos de zinc. Migita⁸³ estudió los organoestannanos, cuya utilidad en síntesis orgánica sería desarrollada posteriormente por Stille.⁸⁴ Los compuestos de boro como nucleófilos en estas reacciones fueron introducidos por Suzuki y Miyaura.⁸⁵ Dos años más tarde, Normant desarrolló la reacción entre haluros de 1-alquencilo y organometálicos de 1-alquencilcobre (I).⁸⁶ El último tipo de nucleófilo introducido en la química de reacciones de acoplamiento cruzado fueron los compuestos de silicio, primeramente desarrollados por Tamao y Kumada⁸⁷ y mejorados posteriormente por Hiyama y Hatanaka en relación a su uso en la formación de enlaces C-C.⁸⁸

Todas estas metodologías componen lo que actualmente se conocen como reacciones de acoplamiento cruzado catalizadas por paladio entre un electrófilo y un nucleófilo organometálico. Se distinguen diferentes tipos en función del organometálico utilizado, incluyendo en este grupo los compuestos de boro y silicio, que aunque no son metales sino semimetales, los organocompuestos derivados convenientemente activados por bases presentan un comportamiento similar a los organometálicos en este tipo de reacciones (Esquema 2.1).

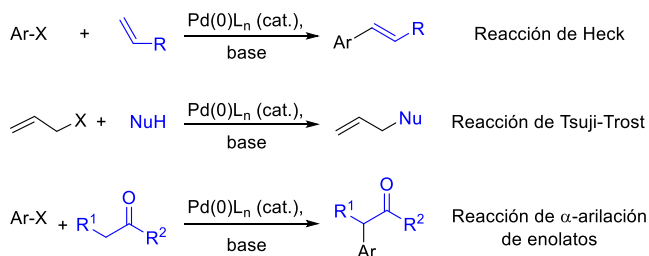


Esquema 2.1. Tipos de reacciones de acoplamiento cruzado catalizadas por paladio.

Todos estos métodos sintéticos tienen en común el empleo de reactivos organometálicos, los cuales deben ser sintetizados y aislados previamente. Una aproximación complementaria consiste en la reacción de acoplamiento cruzado catalizada por paladio entre haluros orgánicos y compuestos que poseen enlaces C-H o H-heteroátomo, en presencia de una base. La innecesaria preparación previa del reactivo organometálico es la principal ventaja de este método (Esquema 2.2). En esta línea, en 1975 Cassar⁸⁹ y Heck⁹⁰ describieron la reacción de acoplamiento cruzado catalizada por paladio entre un haluro de arilo y un acetiluro, generado *in situ* a partir de un alquino terminal y NaOMe o NEt₃. El mismo año se descubrió que esta reacción se aceleraba en presencia de cobre como co-catalizador y trietilamina como base, proceso conocido como reacción de Sonogashira o Sonogashira-Hagihara.⁹¹ Aunque los primeros estudios de esta reacción se centraron en el uso de alquinos terminales, también se han desarrollado de forma extensa y con éxito otras reacciones de acoplamiento con enlaces C-H ácidos. En este sentido, la reacción más antigua es la desarrollada independientemente por Mizoroki⁹² y Heck⁹³ entre un derivado halogenado y un alqueno, y le sigue la sustitución alílica de Tsuji-Trost,⁹⁴ reacción muy eficaz para la

2. Introducción

formación de enlaces C-O y C-N. Más tarde, se incorporó la reacción de arilación y alquienilación de enolatos descrita simultáneamente por los grupos de investigación de Buchwald, Miura y Hartwig,^{21,22,23} metodología altamente desarrollada para la funcionalización en α de compuestos carbonílicos como hemos mencionado anteriormente.²⁴



Esquema 2.2. Reacciones de acoplamiento cruzado catalizadas por paladio con nucleófilos libres de metal.

Todas estas metodologías componen las reacciones de acoplamiento cruzado catalizadas por paladio que en la actualidad constituyen uno de los métodos más comunes y generalizados para la formación selectiva de enlaces C-C y C-heteroátomo en condiciones suaves de reacción.⁹⁵ Su gran utilidad y sencillez se refleja en sus numerosas aplicaciones en síntesis de productos naturales y en química fina.⁹⁶ Hasta el momento, tres de sus iniciadores Akira Suzuki, Richard Heck y Ei-ichi Negishi fueron premiados en 2010 con el premio Nobel de Química.

Como alternativa a las reacciones de acoplamiento cruzado entre haluros y pseudohaluros orgánicos y organometálicos se han desarrollado en los últimos años reacciones de acoplamiento basadas en la activación del enlace C-H⁹⁷ en alcanos y arenos y reacciones de acoplamiento cruzado deshidrogenante⁹⁸ para la obtención de enlaces C-C a partir de dos enlaces C-H.

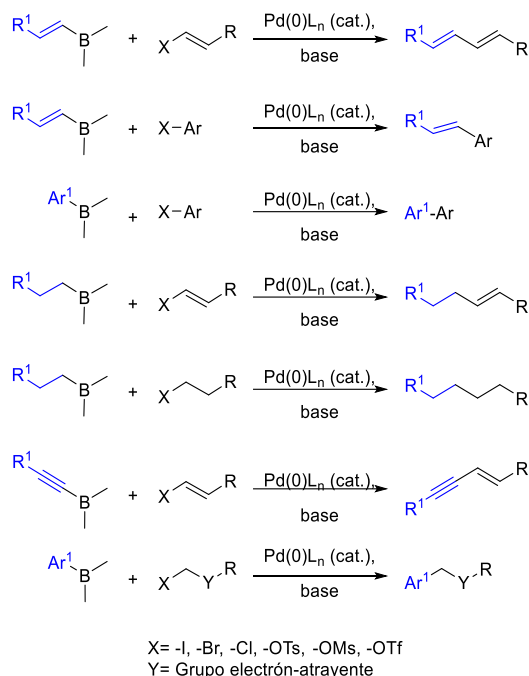
2.1.1 Reacciones de acoplamiento cruzado catalizadas por paladio (0) de tipo Suzuki-Miyaura

La reacción de acoplamiento cruzado de tipo Suzuki-Miyaura, generalmente definida como la reacción de acoplamiento cruzado entre un compuesto orgánico de boro y un haluro o pseudohaluro orgánico catalizada por un metal de transición en presencia de una base, está considerada el método más atractivo para la generación de enlaces C-C⁹⁹ (Esquema 2.3). Su amplia aceptación se debe en gran medida a las condiciones suaves de reacción y a la gran compatibilidad con las funciones presentes en los sustratos. Además los reactivos orgánicos de boro son de fácil acceso, pudiendo ser sintetizados por varias vías.¹⁰⁰ Son compuestos de fácil manipulación por su estabilidad térmica y porque presentan una alta inercia frente al oxígeno y el agua. Asimismo, la toxicidad de los compuestos de boro es baja y los subproductos generados son fácilmente separables de las mezclas de reacción. Todas estas características junto con la alta regio- y estereoselectividad con la que transcurren las reacciones,¹⁰¹ la baja sensibilidad a los efectos estéricos y a que requieren bajas cantidades de catalizador para alcanzar buenos rendimientos, hacen de esta metodología una de las más aptas para su uso académico e industrial.¹⁰²

Desde la introducción de esta reacción en 1979,⁸⁵ las investigaciones en este campo se han centrado tanto en conseguir un proceso más benigno con el medio ambiente, como en la formación de diferentes tipos de enlace carbono-carbono en condiciones suaves y económicas.

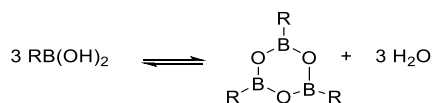
En este sentido desde que se describieron los primeros ejemplos de la reacción de Suzuki para la síntesis estereoespecífica de dienos conjugados (*E, E*) a partir de derivados vinílicos de boro (*E*) y bromuros vinílicos (*E*) y la síntesis de biarilos a partir de ácidos arilborónicos y yoduros o bromuros de arilo, el desarrollo de nuevos sistemas catalíticos ha permitido que esta reacción aplique a la preparación de aril-alquenos, alquil-arenos y alquil-alcanos (Esquema 2.3) a partir de diferentes derivados de boro y una amplia gama de electrófilos.^{26, 27, 28, 103, 104} También se ha desarrollado su versión asimétrica.¹⁰⁵

2. Introducción



Esquema 2.3. Generalidad de la reacción de Suzuki-Miyaura.

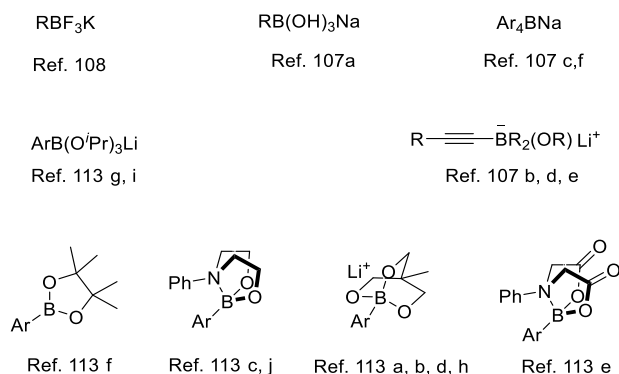
En cuanto a los derivados de boro a lo largo de estos años con el fin de mejorar algunas limitaciones presentadas por los ácidos borónicos se han preparado y ensayado en la reacción de acoplamiento diferentes tipos de compuestos de boro. Aunque los ácidos borónicos son conocidos por su estabilidad y fácil manipulación existen problemas asociados al uso de los mismos en algún caso concreto. Uno de los problemas surge de la formación de boroxina (Esquema 2.4)¹⁰⁶ que impide conocer la estequiometría de la reacción.



Esquema 2.4. Equilibrio de formación de boroxina

Por otra parte, la electrofilia del átomo de boro trivalente puede llegar a ser un inconveniente particularmente en las síntesis multietapas donde puede reaccionar con

otros oxidantes o nucleófilos. Con el fin de superar estas limitaciones, se han sintetizado y ensayado en las reacciones de acoplamiento diversos compuestos cuaternarios de boro¹⁰⁷ siendo los más aplicados por su estabilidad y su fácil preparación los trifluoroboratos.¹⁰⁸ El problema derivado de la fácil hidrólisis o protodeboronación del enlace B-C que presentan algunos ácidos borónicos¹⁰⁹ como los 2-heteroarilborónicos¹¹⁰ y los arilborónicos impedidos^{111,26a} o sustituidos con grupos fuertemente electrón-atrayentes,¹¹² ha sido resuelto con el diseño de nuevos catalizadores y/o el uso de ésteres de los ácidos borónicos correspondientes (Esquema 2.5).¹¹³



Esquema 2.5. Derivados de boro más usuales.

En cuanto a los electrófilos como se puede ver en el esquema 2.3 el diseño de nuevos catalizadores ha permitido que actualmente la reacción de Suzuki se pueda aplicar con éxito a todo tipo de enlaces carbono-halógeno y electrófilos muy impedidos estéricamente.¹¹⁴ Además, el desarrollo de nuevos sistemas catalíticos ha permitido la utilización de electrófilos con adición oxidante dificultada como los cloruros¹¹⁵ y pseudohaluros¹¹⁶ de arilo, vinilo y alquilo incluso a temperaturas suaves¹¹⁷ y en tiempos de reacción cortos.¹¹⁸ Los cloruros son sustratos atractivos por su menor coste y mayor disponibilidad con respecto a sus homólogos bromados o yodados. Los sulfonatos y triflatos de arilo poseen características interesantes desde un punto de vista industrial ya que se preparan fácilmente a partir de fenoles, poseen una alta estabilidad y su utilización en la catálisis no genera residuos halogenados.

2. Introducción

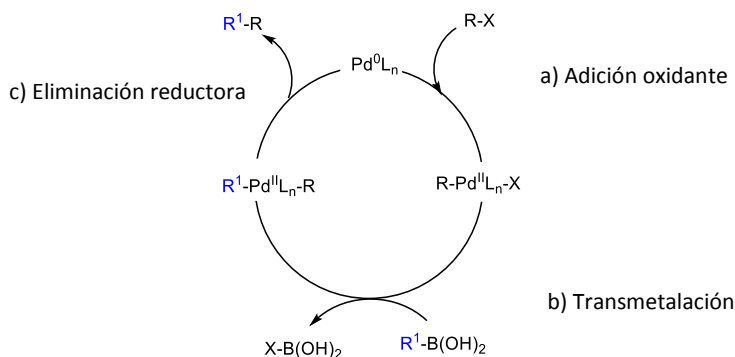
Además de las mejoras del sistema catalítico realizadas para aumentar la eficiencia en las reacciones de acoplamiento con diversos sustratos,¹¹⁹ conseguir un proceso más sostenible ha sido otro objetivo perseguido a través del diseño de sistemas catalíticos para esta reacción.

Así pues aunque los sistemas catalíticos más habituales se basan en el uso de ligandos fosfina¹²⁰ es corriente que éstas sean fácilmente oxidables requiriendo condiciones anhidras y de anoxia para la catálisis. El constante deseo por obtener catalizadores más eficientes y económicos que permitan llevar a cabo las reacciones en agua ha dado entrada al diseño de nuevos catalizadores de tipo fosfina solubles en agua,¹²¹ a la síntesis de paladacilos¹²² y a complejos de Pd con ligandos NHC.¹²³ Sin embargo, es la catálisis heterogénea la que constituye el objetivo de mayor interés por permitir llevar a cabo las reacciones tanto en disolventes convencionales como en agua¹²⁴ o en líquidos iónicos.¹²⁵ La catálisis heterogénea simplifica los procesos de purificación de productos, así como de separación, recuperación y reutilización del catalizador, y consecuentemente constituye un proceso más práctico y eficaz para llevar a cabo las reacciones de acoplamiento a nivel industrial.¹²⁶ Estos catalizadores no requieren el uso de fosfinas, reaccionan eficientemente en tiempos cortos y habitualmente son activas en condiciones suaves de reacción. Estos sistemas catalíticos están basados en catalizadores soportados en diferentes tipos de soporte sólido como carbono,¹²⁷ sílices o polímeros¹²⁸ y en la síntesis de nanopartículas¹²⁹ con diferentes envolturas constituyendo todos ellos una alternativa interesante a la catálisis homogénea siendo su desarrollo de alta importancia.

2.1.1.1 Mecanismo de la reacción de Suzuki-Miyaura

A pesar del amplio uso de las reacciones de Suzuki-Miyaura, sus aplicaciones se han basado, en la mayoría de los casos, en la aproximación ensayo-error. Esto se debe a la dificultad de su mecanismo, que consta de múltiples etapas que a su vez están implicadas en reacciones de equilibrio. Con el fin de avanzar en la comprensión y por tanto en la aplicación de esta reacción, en las últimas décadas se han hecho contribuciones significativas tanto experimentales como teóricas en este campo.¹³⁰

Así pues, el ciclo catalítico simplificado aceptado consta de tres grandes etapas: a) adición oxidante, b) transmetalación y c) eliminación reductora.



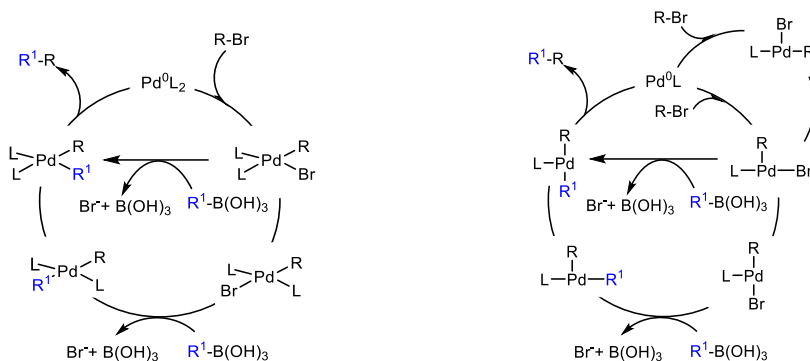
Esquema 2.6. Ciclo catalítico que aparece en los libros para la reacción de Suzuki-Miyaura.

Sin embargo, el mecanismo de estas tres etapas depende tanto de la naturaleza de los sustratos, como de los ligandos presentes en la catálisis que pueden provenir de los precursores del catalizador, el disolvente, los aditivos o los propios sustratos. Los estudios actuales sobre el mecanismo se centran en encontrar diferentes vías de reacción posibles por las que se producen las sucesivas etapas y en evaluar su viabilidad. Se han realizado estudios computacionales del ciclo catalítico completo para diferentes modelos de reacción que ayudan a explicar la influencia de las modificaciones introducidas en las condiciones de reacción.

Lledós y Maseras¹³¹ han abordado diferentes factores en su estudio de la reacción entre el bromuro de vinilo y el ácido vinilborónico catalizada por un complejo de paladio en presencia de un exceso de base (OH^-). El estudio mostró que empleando como catalizador $\text{Pd}(\text{PH}_3)_2$ la reacción puede transcurrir eficientemente a través tanto de un mecanismo asociativo como de uno disociativo (Esquemas 2.7). Además sus resultados indican que ambos ciclos catalíticos no son exclusivos uno del otro. La existencia de diversas rutas competitivas (asociativas y disociativas) para el transcurso de cada una de las etapas en ambos ciclos propuestos incita a imaginar mecanismos híbridos entre los

2. Introducción

dos ideales estudiados.

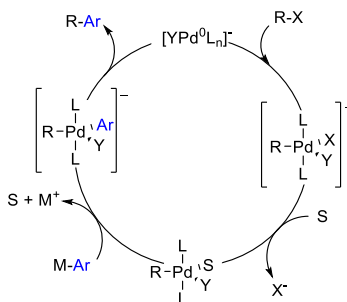


Esquema 2.7. Mecanismo de reacción asociativo (izquierda) y disociativo (derecha) estudiado por Lledós y Maseras.^{131b}

Harvey y col.¹³² estudiaron el efecto que produce los cambios estéricos y electrónicos en el ligando fosfina sobre las energías de las distintas etapas del ciclo catalítico en la reacción entre bromobenceno y trihidroxiborato de fenilo catalizada por paladio (0). Este efecto fue también estudiado por Kozuch y Martin sobre la misma reacción modelo.¹³³

Por otra parte Hong y col. estudiaron la reacción de acoplamiento cruzado entre clorobenceno y trihidroxiborato de fenilo catalizada por paladio (0) con diferentes ligandos bidentados con fósforo o nitrógeno como átomo dador, encontrando que las diiminas son excelentes ligandos para esta reacción.¹³⁴

La introducción de la especie aniónica $[\text{Pd}(\text{O})(\text{PMe}_3)_2\text{X}]^-$ como catalizador fue estudiado en la reacción de Suzuki-Miyaura entre el ácido fenilborónico y el anhídrido acético por Gooßen¹³⁵ y col. (Esquema 2.8). La comparación entre las barreras energéticas obtenidas para el ciclo catalítico catalizado por la especie neutra $\text{Pd}(\text{O})(\text{PMe}_3)_2$, con las obtenidas para la reacción catalizada por una especie aniónica $[\text{Pd}(\text{O})(\text{PMe}_3)_2\text{X}]^-$ mostró que ambos ciclos catalíticos poseen perfiles energéticos similares con barreras de activación moderadas.



Esquema 2.8. Ciclo catalítico estudiado por Gooßen y Thiel.

Se han propuesto en este caso especies intermedias tricoordinadas¹³⁶ $[Pd(0)L_2X]^-$ y pentacoordinadas de Pd (II).¹³⁷ Estas especies fueron introducidas inicialmente por Amatore y Jutand¹³⁸ y actualmente son consideradas en los estudios mecanísticos de las reacciones que se llevan a cabo en presencia de aditivos aniónicos. La posible formación de estas especies parece ser la causa de los efectos observados en la cinética, estereoquímica y regioquímica de las reacciones cuando se adicionan aniones, se modifica el contraion¹³⁹ o el disolvente¹⁴⁰ en las transformaciones catalizadas por paladio.

Todos estos resultados demuestran la existencia de muchas alternativas mecanísticas viables y que por tanto dependiendo de la naturaleza del sustrato, ligando, disolvente y aditivos utilizados en la reacción, el mecanismo puede ajustarse a alguno de los indicados anteriormente o ser una combinación de ellos.

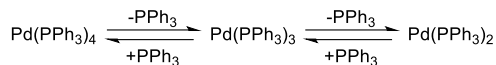
2.1.1.1.1 Generación del complejo de Pd (0) activo para la catálisis.

Los principales precursores de paladio (0) empleados en la reacción de Suzuki-Miyaura son: $Pd(PPh_3)_4$, $Pd(dba)_2/PR_3$, $Pd(OAc)_2/PR_3$, $PdCl_2/PR_3$, $PdCl_2(PPh_3)_2$.¹⁴¹ En los dos primeros casos, el complejo de paladio (0) está directamente disponible mientras que en los casos siguientes es necesaria la reducción previa del metal.

El complejo $Pd(PPh_3)_4$ es uno de los más empleados debido a su bajo precio y su fácil accesibilidad. Por ello, en los últimos años, el comportamiento y reactividad en

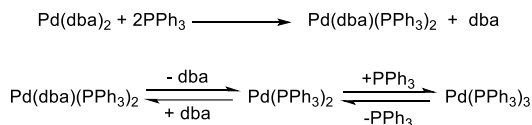
2. Introducción

disolución de este complejo han sido ampliamente estudiados determinándose los equilibrios que mantiene y la especie reactiva, Pd(PPh₃)₂ (Esquema 2.9).¹⁴²



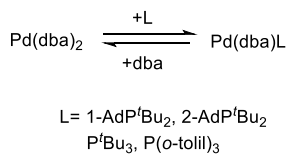
Esquema 2.9. Equilibrios presentados en disolución para el precursor Pd(PPh₃)₄.

El comportamiento del precursor Pd(dba)₂ ha sido estudiado tanto con fosfinas monodentadas como PPh₃ o P(o-tolil)₃¹⁴³ como con bidentadas como Xantphos¹⁴⁴ o BINAP.¹⁴⁵ Todas ellas empleadas como ligandos a lo largo de esta tesis.¹⁴⁶ La mezcla de Pd(dba)₂ y PPh₃ es también fuente del complejo activo Pd(PPh₃)₂, sin embargo en este caso la especie está involucrada en más equilibrios (Esquema 2.10), siendo la concentración en especie activa menor y por tanto la adición oxidante más lenta que cuando se parte del precursor Pd(PPh₃)₄.^{142a}



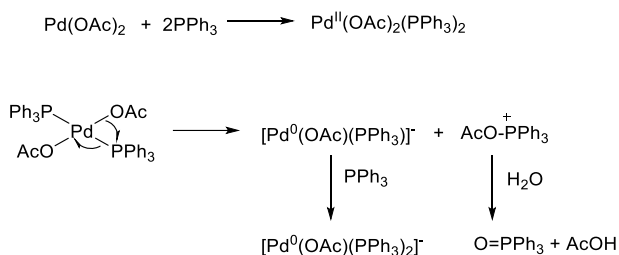
Esquema 2.10. Equilibrios presentes en disolución en una mezcla de Pd(dba)₂ y PPh₃.

Sin embargo, el precursor Pd(dba)₂ combinado con otras fosfinas con fuerte carácter electrón-dador y con alto impedimento estérico da lugar a una especie activa para la catálisis con un único ligando dativo (Esquema 2.11).^{147, 143, 117b}



Esquema 2.11. Equilibrios presentes en disolución en una mezcla de Pd(dba)₂ y una fosfina impedida.

La especie $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ como precursor de paladio (0) en las reacciones de acoplamiento fue estudiada inicialmente por Jutand y Amatore. Los autores observaron que el $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ por reacción con dos equivalentes de PPh_3 en THF o DMF como disolvente, daba lugar al complejo $[\text{Pd}(\text{OAc})_2(\text{PPh}_3)_2]$ que evolucionaba rápidamente a un complejo de paladio (0) y óxido de trifenilfosfina.^{138d} Poco después Hayashi y col.¹⁴⁸ y más recientemente Buchwald y col.¹⁴⁹ llegaron a las mismas conclusiones. La determinación de los órdenes de reacción, 1 para la especie $[\text{Pd}(\text{OAc})_2(\text{PPh}_3)_2]$ y 0 para la PPh_3 , pone en evidencia un proceso de reducción intramolecular, donde el exceso de ligando estabiliza el complejo $[\text{Pd}(\text{OAc})(\text{PPh}_3)]^-$ con formación de $[\text{Pd}(\text{OAc})(\text{PPh}_3)_2]^-$ (Esquema 2.12).^{138b} La existencia de estas especies ha sido corroborada por cálculos teóricos como se ha indicado anteriormente.¹³⁶



Esquema 2.12. Generación del complejo de Pd (0) a partir de $\text{Pd}(\text{OAc})_2$.

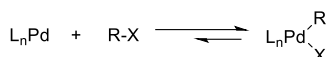
Aunque la reducción de $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ se produce de forma espontánea en presencia de trifenilfosfina, la reducción de otros precursores de Pd (0) como $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ requiere el uso de iones hidróxido,¹⁵⁰ aminas,¹⁵¹ alcoholes¹⁵² o la mediación del organometálico presente en el medio.¹⁵³

2.1.1.1.2 Adición oxidante

La adición oxidante es la etapa más estudiada por ser la primera etapa del ciclo catalítico siendo común por tanto a todas las reacciones de acoplamiento cruzado y en muchas ocasiones la limitante de la velocidad.¹⁵⁴ En ella se produce la rotura del enlace carbono-halógeno y se generan dos nuevos enlaces con el metal. La formación de los nuevos enlaces supone un incremento del número de oxidación del metal y de su índice

2. Introducción

de coordinación. Es necesario, por tanto, que el metal se encuentre en un estado de oxidación bajo y disponga de vacantes en su esfera de coordinación. Esta etapa puede ser reversible¹⁵⁵ aunque el equilibrio está desplazado hacia el producto de adición oxidante cuando se emplean ligandos ricos en electrones capaces de estabilizar los estados de oxidación altos del metal.



Esquema 2.13. Reacción general de adición oxidante.

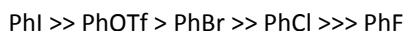
Fitton y col. describieron las primeras reacciones de adición oxidante.¹⁵⁶ Los autores establecieron el orden de reactividad de los enlaces C-Hal en la reacción entre Pd(PPh₃)₄ y diferentes halogenuros aromáticos (PhI > PhBr > PhCl >>>> PhF). Además se estudió la influencia de los sustituyentes del anillo aromático (*p*-NO₂-C₆H₄-Cl > *p*-CN-C₆H₄-Cl > *p*-PhCO-C₆H₄-Cl > C₆H₅-Cl), observando la baja reactividad de los haluros de arilo sustituidos con grupos electrón-dadores.^{156d} En sus resultados se observa como la adición oxidante se ve favorecida cuanto más largo y por tanto más lábil es el enlace carbono- halógeno.

Tabla 2.1. Longitudes de enlace.¹⁵⁷

C-X	Longitud (Å)
C _{Ar} - F	1.363
C _{Ar} - Cl	1.739
C _{Ar} - Br	1.899
C _{Ar} - I	2.095

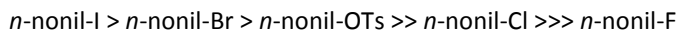
Amatore y Pflüger realizaron un estudio mecanístico sobre la adición oxidante de yoduros de arilo en complejos de paladio (0) determinando que la velocidad aumenta con sustituyentes electrón-atrayentes en el anillo aromático y disminuye con sustituyentes electrón-dadores. Por tanto, la adición oxidante de haluros de arilo en especies de paladio (0) presenta un valor positivo de la ρ de Hammett.^{142b} Esto fue

comprobado por Jutand y Molesh cuando estudiaron la velocidad de la reacción de adición oxidante en triflatos de arilo, trabajo que además permitió incluir a este tipo de derivados en la escala de reactividad presentada por Fitton (Esquema 2.14).¹⁵⁸



Esquema 2.14. Orden de reactividad frente a la adición oxidante según los grupos salientes

Fu y col. determinaron el orden de reactividad de los enlaces $\text{Csp}^3\text{-X}$ ¹⁵⁹ comprobando también la existencia de una correlación directa con la longitud del enlace tal como se observaba para la velocidad relativa en la adición oxidante de $\text{C}_\text{Ar}\text{-X}$.



Esquema 2.15. Orden de reactividad frente a la adición oxidante según los grupos salientes.

Tabla 2.2. Longitudes de enlace¹⁵⁷

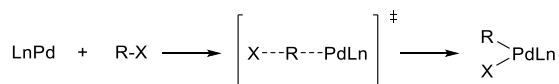
C-X	Longitud(Å)
$\text{Csp}^3\text{-F}$	1.399
$\text{Csp}^3\text{-Cl}$	1.790
$\text{Csp}^3\text{-Br}$	1.966
$\text{Csp}^3\text{-I}$	2.162

La adición oxidante a enlaces $\text{Csp}^3\text{-X}$ está muy desfavorecida aunque este inconveniente se ha resuelto experimentalmente con el uso de fosfinas muy dadoras y muy impedidas estéricamente.¹⁶⁰ La diferencia de reactividad entre los enlaces $\text{Csp}^2\text{-X}$ y $\text{Csp}^3\text{-X}$ se ha atribuido al carácter más básico del enlace $\text{Csp}^3\text{-X}$ ^{103b} o a la mayor estabilidad del enlace Pd-Csp^2 formado tras la reacción.^{95g} Por el contrario, la adición oxidante cuando el enlace $\text{Csp}^3\text{-X}$ ocupa la posición alfa respecto de un grupo electrón-atrayente está más favorecida que en el caso de enlaces $\text{Csp}^2\text{-X}$ y no requiere el uso de fosfinas con características especiales para llevarse a cabo eficientemente.^{26, 27, 28, 104}

2. Introducción

Existen diferentes hipótesis respecto al mecanismo por el cual transcurre esta etapa.¹⁶¹ En la primera de ellas se propone un mecanismo por transferencia electrónica del metal hacia el sustrato orgánico a través de un radical anión intermedio.¹⁶² Sin embargo, las hipótesis más aceptadas proponen que la adición oxidante transcurre a través de un proceso bimolecular asociativo o bien de un proceso concertado en el que se produce la inserción del paladio en el enlace C- X.

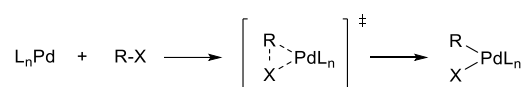
El primer caso implica el ataque nucleofílico del metal al carbono con oxidación del metal y salida del halógeno que, en una segunda etapa, ataca al complejo catiónico así formado para dar lugar a la especie neutra (Esquema 2.16). Este mecanismo es conocido como mecanismo tipo S_N2 por su similitud con la sustitución nucleofílica bimolecular en sustratos orgánicos y transcurre con inversión de la configuración, detectada cuando el electrófilo posee un carbono estereogénico.¹⁶³ En este caso se produce una rotura heterolítica del enlace σ C-X, por tanto este mecanismo predominará cuando la adición oxidante ocurra en disolventes polares¹⁶⁴ o cuando el enlace σ que se debe romper implique átomos de diferente polaridad. A las reacciones de adición oxidante entre un enlace Csp³-X y un complejo de paladio (0) se les suele atribuir este mecanismo.^{165, 159} Ziegler, propuso a través de unos cálculos computacionales que un mecanismo de tipo no concertado era plausible en la reacción de adición oxidante entre haluros de arilo y diferentes complejos de paladio (0) con fosfinas bidentadas como ligando, aunque a este tipo de compuestos se les suele atribuir un mecanismo de tipo concertado como se indica a continuación. Este estudio propone la generación de un intermedio catiónico, por lo que este mecanismo se podría definir de tipo S_N1.¹⁶⁶



Esquema 2.16. Mecanismo S_N2.

El segundo mecanismo, aunque fue postulado inicialmente para enlaces σ no polares (H-H, C-H), posteriormente se comprobó que también puede ser operativo en enlaces de tipo C-X de baja polaridad. Este mecanismo transcurre a través de un estado de

transición concertado de tres miembros con la formación simultánea del enlace Pd-C y del enlace Pd-X, transcurriendo por tanto la reacción con retención de configuración para dar lugar a un complejo *cis* de paladio (II) (Esquema 2.17).¹⁶⁷ Este mecanismo es el predominante en la adición oxidante de Csp^2-X , y puede estar mediado por complejos mono- o biligados de paladio (0).¹⁶⁸ Estudios cinéticos y computacionales demuestran que la adición oxidante a cloruros de arilo transcurre a través de especies monofosfina de paladio (0). Sin embargo, los yoduros de arilo reaccionan más fácilmente con especies biligadas de paladio (0), y los bromuros dependen del tipo de ligando empleado para llevar a cabo la reacción. Evidencias experimentales muestran que este mecanismo también es posible en enlaces Csp^3-X en posición alílica cuando se lleva a cabo la reacción con fosfinas impedidas en disolventes apolares o poco coordinantes.^{140b, c}



Esquema 2.17. Mecanismo Concertado.

Este mecanismo conduce a complejos *cis* de paladio (II). Sin embargo, son escasos los ejemplos donde se han podido aislar complejos *cis*,¹⁶⁹ normalmente los intermedios aislados en las reacciones de acoplamiento cruzado tienen geometría *trans*, hecho que sugiere una isomerización del complejo *cis* (producto cinético) al complejo *trans* (producto termodinámico). Espinet y col. midieron las constantes de velocidad de la etapa de isomerización para diversos complejos de paladio (II)¹⁷⁰ concluyendo que la isomerización *cis-trans* es un proceso rápido debido al efecto de transfobia.¹⁷¹

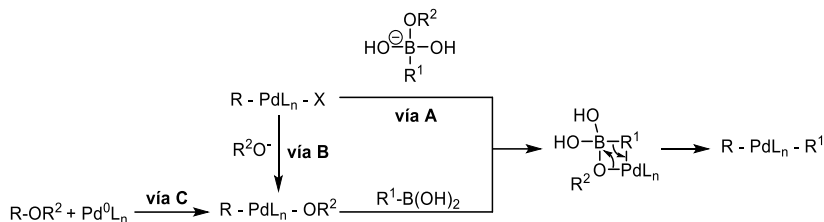
2.1.1.1.3 Transmetalación

La transmetalación es la segunda etapa del ciclo catalítico. En esta etapa los dos derivados metálicos, el complejo *trans*-RPd(II)XL_n resultante de la adición oxidante y el derivado de boro, reaccionan para dar lugar al complejo *trans*-RPd(II)R¹L_n.¹⁷²

La transmetalación de compuestos de boro con haluros de paladio tiene lugar en condiciones básicas o neutras. Para explicar la transferencia del grupo orgánico unido al

2. Introducción

átomo de boro al complejo R-Pd(II)XL_n (X= halógeno, -OR²) se han postulado tres mecanismos posibles (Esquema 2.18):



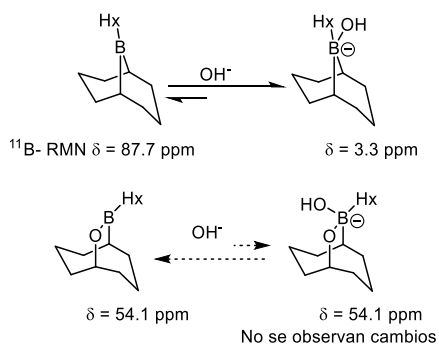
Esquema 2.18. Mecanismos postulados de transmetalación.

La transmetalación entre los haluros de organopaladio (II) y los compuestos orgánicos de boro, no ocurre con facilidad debido a la baja nucleofilia del grupo orgánico unido al boro. Así pues, los complejos R-Pd(II)L_n-X (X= I, Br, Cl), no reaccionan con los derivados de boro.¹⁷³ Sin embargo, los compuestos análogos como [RC≡CBR₃]₂Li,^{77, 107} Bu₄BLi,^{103d} Ph₄BNA,^{107c,f} [R₃BOMe]₂Na,¹⁷⁴ [ArB(R)(OR)₂]₂Li,¹⁷⁵ [ArB(OH)₃]₂Na¹⁷⁶ y [ArBF₃]₂K¹⁰⁸ sí dan lugar a la reacción de acoplamiento cruzado catalizada por paladio o níquel en ausencia de base. Estos resultados junto con la aceleración de la etapa de transmetalación ocasionada por adición de hidróxido de sodio u otras bases sugieren que el papel de ésta última en la etapa de transmetalación es cuaternizar al átomo de boro aumentando así la nucleofilia del resto R' unido a él (Esquema 2.18, Vía A).¹⁷⁷ Esta hipótesis también ha sido apoyada por diversos estudios computacionales.¹⁷⁸

Sin embargo, las reacciones de acoplamiento con alilfenóxidos y carbonatos de propargilo tienen lugar sin adición de ninguna base externa.¹⁷⁹ Esto evidencia la posibilidad de llevar a cabo la transmetalación a partir de un intermedio R-Pd(II)L_n-OR² (Esquema 2.18, Vías B y C). Este intermedio puede ser obtenido a partir de la adición oxidante a enlaces R-OR² (Esquema 2.18, Vía C) o bien por reacción de sustitución del halógeno del complejo R-Pd(II)L_n-X por el grupo (alcoxi)-, (hidroxi)-, (acetoxi)- o (acetilacetoxi)- añadido como base para la reacción (Esquema 2.18, Vía B).^{139, 180, 181} Los (oxo)complejos de paladio (II) (R-Pd(II)L_n-OR²) pueden promover la transmetalación con

ácidos organoborónicos en condiciones suaves en ausencia de base debido a la alta basicidad de las especies Pd-O y a la alta oxofilia del boro.^{182, 183}

Por tanto, los dos mecanismos de transmetalación postulados (*vía A* y *vía B*) parecen factibles, aunque no resulta obvio que proceso predomina en muchas reacciones. De hecho, Soderquist y Matos demostraron que la reacción de transmetalación puede suceder por diferentes vías realizando un estudio de RMN en el que se comparaba el comportamiento de un trialquilborano (9-alkil-9-BBN) y un borinato de alquilo (9-oxa-10-borobiciclo-[3.3.2]-decano (OBBD)) frente a una base.¹⁸⁴ Así pues, la adición de base a 9-alkil-9-BBN mostró en RMN la formación exclusiva de un complejo cuaternario, mientras que el mismo experimento con OBBD no originó cambios en su espectro, descartando la posibilidad de que la transmetalación suceda por una *vía A* cuando éste es empleado para la catálisis.



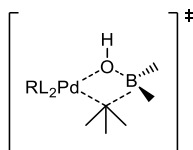
Esquema 2.19. Resultados de RMN del estudio de Soderquist.

Además, mediante un estudio de la cinética de la reacción se determinó que la transmetalación no era la etapa limitante de la velocidad de reacción. Así, cuando la transmetalación ocurre por la *vía A* el paso lento de la reacción coincide con la adición oxidante mientras que siguiendo la *vía B* la etapa lenta es la conducente al hidroxocomplejo de paladio por intercambio de ligando entre el complejo de adición oxidante y NaOH. Estos resultados indican que el proceso de la transmetalación y con ello el paso que determina la velocidad de reacción está muy relacionado con el reactivo

2. Introducción

organoborónico y probablemente también con el electrófilo y el catalizador empleado.¹⁴¹

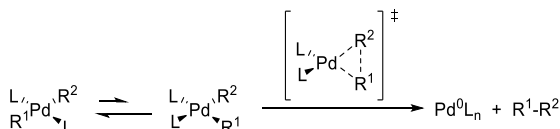
Mediante experimentos de deuteración, Matos y Soderquist demostraron que la transmetalación de compuestos alquilborónicos ocurre con retención de la configuración y posiblemente a través de un intermedio de 4 centros con un puente μ_2 -hidroxo.¹⁸⁴



Esquema 2.20. Representación del estado de transición de la transmetalación.

2.1.1.1.4 Eliminación reductora

La etapa de eliminación reductora es la última del ciclo catalítico, en ésta se obtiene el producto de acoplamiento cruzado y se regenera el complejo de paladio (0).



Esquema 2.21. Representación de la etapa de eliminación reductora.

Está generalmente aceptado que esta etapa sucede a través de un estado de transición cíclico concertado de tres miembros a partir del isómero *cis*-R¹-Pd-R²L₂.¹⁸⁵ Para ello, cuando el complejo resultante de la transmetalación sea *trans*, previamente se debe producir una isomerización no favorable del isómero *trans* al isómero *cis* (Esquema 2.21).¹⁸⁶

El orden de reactividad en cuanto a los restos R que se acoplan (Esquema 2.22) fue determinado por Yamamoto y col.¹⁸⁷ y corroborado por cálculos computacionales treinta años más tarde.¹⁸⁸

diaril-> (alquil)aril- > dipropil- > dietil- > dimetilpaladio (II)

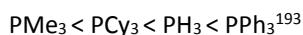
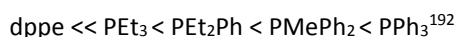
Esquema 2.22. Orden de reactividad frente a la eliminación reductora.

Este orden sugiere que un mayor carácter s del carbono favorece el acoplamiento de los fragmentos orgánicos para dar lugar al nuevo enlace C-C debido a que permite mantener interacciones Pd-C mientras se forma el nuevo enlace C-C. La eliminación reductora menos favorecida tiene lugar en complejos dialquilpaladio (II) debido a que la fuerte direccionalidad de los enlaces Pd-C σ ³ impide que se mantenga esta interacción mientras se forma el nuevo enlace C-C. Este efecto también se ha observado en el estudio de la eliminación reductora de los complejos PdMe₂, PdMeH, PdH₂, donde la direccionalidad del enlace C σ ³-H explica la velocidad relativa de formación de H₂, MeH y Me₂.¹⁸⁹



Esquema 2.23. Orden de velocidad de formación de las correspondientes especies.

El efecto de los ligandos sobre la etapa de eliminación reductora también ha sido estudiado.¹⁹⁰ En primer lugar se evaluó la naturaleza electrónica de los ligandos fosfina y se determinó que la energía de activación de la etapa de eliminación reductora aumenta con el carácter dador de la fosfina. Esto es consistente con la idea de que ligandos fuertemente dadores incrementan la densidad electrónica del centro metálico y por tanto estabilizan la especie de Pd (II) inhibiendo la etapa de eliminación.¹⁹¹



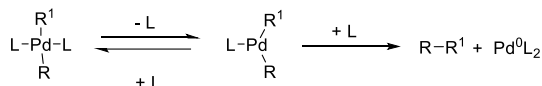
Esquema 2.24. Orden de reactividad en la etapa de eliminación reductora según la fosfina.

El ángulo de mordisco de las fosfinas bidentadas ha sido analizado por cálculos teóricos, encontrándose que ángulos de mordisco grandes desestabilizan las especies de Pd (II), acelerando la etapa de eliminación reductora.¹⁹⁴ El carácter π del ligando o de

2. Introducción

aditivos también mostró tener su influencia. Así, ligandos con una fuerte capacidad π -aceptora disminuyen la barrera de la etapa de eliminación aumentando la velocidad de la misma.¹⁹⁵

Aunque el mecanismo general aceptado para esta etapa consiste en la eliminación desde una especie tetracoordinada de paladio donde los restos R que se acoplan ocupan posiciones *cis* en el complejo, existen también resultados experimentales¹⁹⁶ y teóricos^{193, 195, 197} que muestran evidencias de un mecanismo disociativo. En el mecanismo disociativo la eliminación reductora se lleva a cabo a partir de una especie tricoordinada en forma de T obtenida tras la disociación previa de uno de los ligandos fosfina.



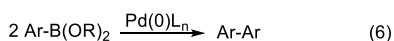
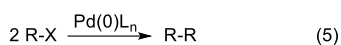
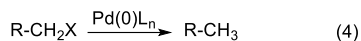
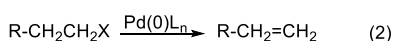
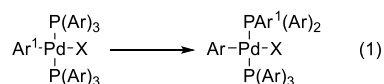
Esquema 2.25. Representación del mecanismo disociativo para la etapa de eliminación reductora.

La reacción de eliminación reductora también ha sido estudiada en complejos de arilpaladio (II) con un ligando enolato u otro grupo alquilo α -funcionalizados.¹⁹⁸ En estos casos el complejo de paladio (II) susceptible de eliminar puede tener múltiples modos de coordinación y la conectividad del enolato al centro metálico depende tanto de la naturaleza del mismo como de las propiedades electrónicas y estéricas de la fosfina. La eliminación reductora se da a través de un mecanismo concertado tetracoordinado de paladio (II) y la velocidad de reacción correlaciona con las constantes de Taft de los sustituyentes polares en alquilos sustituidos. Sin embargo, las propiedades electrónicas y estéricas del grupo arilo unido al metal afectan levemente a la velocidad de la reacción.

2.1.1.2 Reacciones competitivas

En función de las condiciones de reacción y la naturaleza de los sustratos y catalizadores en el transcurso de la reacción es frecuente la formación de subproductos. Estos productos no deseados se forman por vías de reacción colaterales al ciclo catalítico

principal que da lugar al producto esperado de acoplamiento cruzado. Una de las reacciones secundarias más importantes en la síntesis de biarilos por esta metodología es el intercambio arilo-arilo que se produce entre un arilo unido al complejo de paladio (II) y un grupo arilo unido al átomo de fósforo de la fosfina (Esquema 2.26, 1).¹⁹⁹ En las reacciones de acoplamiento que involucran grupos alquilo, la reacción secundaria principal es la β -eliminación de hidruro que genera hidruro de paladio y un alqueno (Esquema 2.26, 2).¹⁶⁰ Con los electrófilos empleados en esta Memoria como reacciones secundarias se han observado la protodeboronación (Esquema 2.26, 3), el homoacoplamiento oxidante y reductor (Esquema 2.26, 5 y 6) y la deshalogenación del electrófilo de partida (Esquema 2.26, 4).



Esquema 2.26. Reacciones secundarias

2.1.1.2.1 Reacción de protodeboronación

La protodeboronación es un proceso con ruptura hidrolítica del enlace C-B. Para que se produzca no es necesaria la presencia ni del catalizador ni del electrófilo de la reacción de acoplamiento. Esta reacción secundaria constituye una vía de descomposición importante de los ácidos arilborónicos deficientes electrónicamente o sustituidos en orto²⁰⁰ y de los heteroarilborónicos. La reacción se ve favorecida cuando se emplean disolventes polares para llevar a cabo la reacción.²⁰¹

2.1.1.2.2 Reacción de deshalogenación

Esta vía de descomposición de los electrófilos se produce a partir de complejos de paladio (II) que contienen el electrófilo como ligando, y consiste bien en la ruptura heterolítica del enlace C-Pd mediada por una especie presente en el medio de reacción (disolventes coordinantes, aniones, etc.) o por la ruptura homolítica generando una especie radicalaria.^{162c} La reacción de deshalogenación es la reacción secundaria principal que implica al electrófilo en las reacciones estudiadas en esta Memoria cuando se emplean éteres de oxima de α -clorometilcetonas como sustratos.

2.1.1.2.3 Reacción de Homoacoplamiento reductor

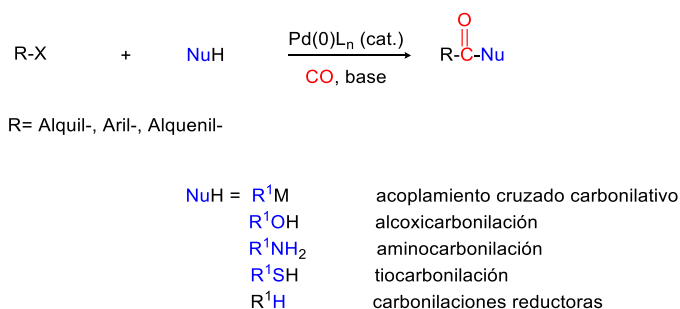
Los derivados bromados empleados en esta Memoria tienen como vía de descomposición principal la reacción de homoacoplamiento reductor. Esta reacción sucede por vía radicalaria, a partir de la ruptura homolítica del enlace C-Pd(II). El radical generado se adiciona a otra molécula de electrófilo liberando el halógeno correspondiente y el dímero del sustrato inicial (Esquema 2.26, 5).

2.1.1.2.4 Reacción de Homoacoplamiento oxidante

Esta reacción consiste en el acoplamiento de dos ácidos o ésteres aril borónicos dando lugar a un biarilo. Aunque el homoacoplamiento es una reacción lateral del acoplamiento cruzado diversos autores la han utilizado para la síntesis de biarilos simétricos²⁰² y de oligómeros.²⁰³ Ésta, es la reacción secundaria más importante en los procesos de acoplamiento cruzado y está favorecida cuando el ácido arilborónico está sustituido por grupos electrón-dadores²⁰⁴ y en presencia de oxígeno y de agua que favorecen la formación de especies peroxo- e hidroxopaladio (II) responsables de esta reacción.²⁰⁵

2.2 Reacciones de carbonilación catalizadas por paladio.

Las reacciones de carbonilación son reacciones en las que se forman dos enlaces nuevos a partir de un electrófilo orgánico, un nucleófilo y monóxido de carbono catalizadas por un metal de transición²⁰⁶ de entre los cuales el paladio ha sido ampliamente utilizado²⁰⁷ (Esquema 2.27). Estas reacciones pueden ser clasificadas en función del nucleófilo empleado, así pues denominamos por reacciones de acoplamiento cruzado carbonilativas a aquellas que se llevan a cabo en presencia de organometálicos como nucleófilos y reacciones de carbonilación de tipo Heck en las que se hace reaccionar un heteronucleófilo como agua, alcohol, amina, hidruro o tiol. En función del nucleófilo empleado estas reacciones reciben un nombre como se indica en el esquema inferior.



Esquema 2.27. Esquema general de las reacciones de carbonilación.

Como se ha indicado anteriormente el desarrollo de nuevos métodos sintéticos eficientes y sostenibles medioambientalmente constituye el objetivo principal en la investigación actual en esta área.²⁰⁸ Por otra parte, la preparación de compuestos carbonílicos es un objetivo por ser intermedios para la síntesis de fármacos, colorantes, productos agroquímicos y otros productos de interés industrial. En este campo, combinar el uso de monóxido de carbono como precursor del grupo carbonilo con las metodologías derivadas de la catálisis con metales de transición representa una ruta atractiva para la introducción de grupos carbonilo en diferentes tipos de sustratos orgánicos.¹⁶ El monóxido de carbono es un precursor apropiado por ser relativamente

2. Introducción

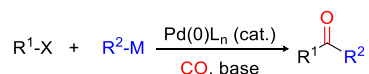
barato, y por su elevada reactividad incluso a bajas temperaturas. Por tanto, las reacciones de carbonilación representan en consecuencia uno de los procesos de síntesis industrial más importante para la conversión de materias primas primarias como los alquenos, en productos de valor añadido como ácidos carboxílicos, aldehídos y alcoholes.^{16a, 209}

Sin embargo, a pesar de sus aplicaciones industriales a gran escala, las reacciones con monóxido de carbono son raramente utilizadas en la síntesis de moléculas orgánicas complejas.²¹⁰ Esto es debido, a la reluctancia a utilizar gases como reactivos y a la necesidad de usar atmósferas confinadas o equipos de alta presión. En este campo la investigación a nivel académico está jugando un papel importante y en los últimos años se han realizado grandes avances en el descubrimiento y desarrollo de nuevos protocolos sintéticos y en el diseño de nuevos catalizadores que permiten realizar numerosas carbonilaciones catalíticas a temperatura ambiente y a bajas presiones.

En esta Memoria se han utilizado tres metodologías diferentes para la síntesis de compuestos 1,3-dicarbonílicos: la reacción de Suzuki carbonilativa para la síntesis de 1,3-oxiimino cetonas y las reacciones de alcoxicarbonilación y aminocarbonilación para la síntesis de 1,3-oxiimino ésteres y 1,3-oxiimino amidas respectivamente.

2.2.1 Reacciones de acoplamiento cruzado carbonilativas.

Las reacciones de acoplamiento cruzado carbonilativas o reacciones de acoplamiento cruzado de tres componentes son aquellas que se llevan a cabo en presencia de reactivos organometálicos como nucleófilos. Desde un punto de vista sintético, esta metodología representa una estrategia útil para la síntesis de cetonas asimétricas (Esquema 2.28).²¹¹

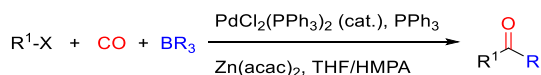


Esquema 2.28. Esquema general de las reacciones de acoplamiento cruzado carbonilativas.

Se han empleado diferentes tipos de organometálicos, como los compuestos de aluminio,²¹² silicio,²¹³ antimonio²¹⁴ o zinc²¹⁵ aunque entre los más utilizados están los de estaño,^{216, 217} cobre,²¹⁸ indio²¹⁹ y boro. Los organometálicos de estaño, a pesar de su elevada toxicidad han sido aplicados en síntesis orgánica debido a su tolerancia a otros grupos funcionales presentes en las moléculas y a su elevada versatilidad. La reacción de Sonogashira carbonilativa por su parte es útil para la síntesis eficiente de alquínilcetonas y ha sido aplicada con éxito en síntesis de productos naturales. Los organometálicos de indio han sido incorporados más recientemente y se presentan como una buena alternativa frente a otros organometálicos en estas reacciones debido a que son relativamente asequibles y de sencilla manipulación, además de su baja toxicidad, buena reactividad y selectividad. De todas estas reacciones, las que han adquirido mayor importancia a lo largo de los años han sido las reacciones de Suzuki carbonilativas debido a las propiedades ya mencionadas de los compuestos de boro.^{103e,}
220

2.2.1.1 Reacción de Suzuki carbonilativa.

La primera reacción de acoplamiento cruzado carbonilativa con compuestos de boro como nucleófilos fue descrita por Kojima y col. en 1986.²²¹ Esta metodología se mostró eficaz para la síntesis de cetonas asimétricas a partir tanto de yoduros de arilo como de cloruros de bencilo, pero el éxito de la reacción requiere la presencia de un ligero exceso de Zn(acac)₂ para favorecer la formación de RCOPd(II)(acac), especie que promueve la etapa de transmetalación (Esquema 2.29).

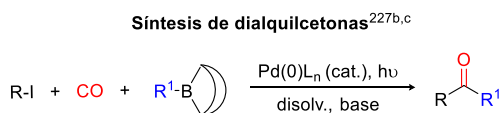


Esquema 2.29. Primera reacción de Suzuki carbonilativa.²²¹

Desde sus inicios, se ha conseguido con éxito la formación de una gran diversidad de cetonas asimétricas. Así pues, la reacción de Suzuki carbonilativa es efectiva aplicada en haluros de arilo,²²² 1-alquénilo,²²³ 1-alquínilo,²²⁴ alilo,²²⁴ piridilo,²²⁵ bencilo²²⁶ e incluso

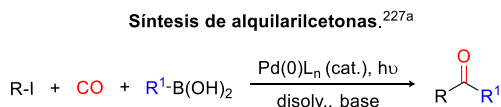
2. Introducción

en haluros de alquilo. Si bien, en este último caso, la regioselectividad hacia el producto de carbonilación disminuye formándose también el producto de acoplamiento cruzado. Este problema ha podido ser eludido y por tanto la síntesis de alquilketonas se ha conseguido con éxito por reacción de yoduros de alquilo y derivados de boro catalizada por paladio e inducida por luz (Esquema 2.30).²²⁷ Además esta metodología también se ha aplicado a la síntesis de α -sulfinilcetonas²²⁸ demostrando que puede ser adecuada para la funcionalización de la posición alfa de grupos funcionales con carácter electrón-atrayente pese a que esta propiedad dificulta la inserción de CO (Esquema 2.30). Las condiciones suaves de reacción de este procedimiento han permitido su uso para la acilación de compuestos organometálicos de Cr, Se y Fe a partir de los haluros correspondientes.²²⁹



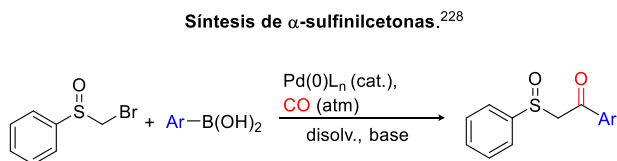
R= Grupo alquilo primario, secundario o terciario

R¹= Grupo alquilo primario



R= Grupo alquilo primario, secundario o terciario

R¹= Grupo arilo o heteroarilo



Esquema 2.30. Generalidad de la reacción de Suzuki carbonilativa sobre $\text{Csp}^3\text{-X}$.

Sin embargo, los avances en esta área no han estado únicamente focalizados a ampliar la generalidad de esta metodología si no también a mejorar las condiciones de la reacción desde un punto de vista económico y medioambiental.

Así pues, el diseño de nuevos sistemas catalíticos ha permitido la sustitución de los haluros como grupos salientes por otros que generen residuos menos contaminantes como las sales de yodonio,^{224, 230} iones diazonio,²³¹ triazenos,²³² triflatos²³³ y diacetato de triarilamonio.²³⁴

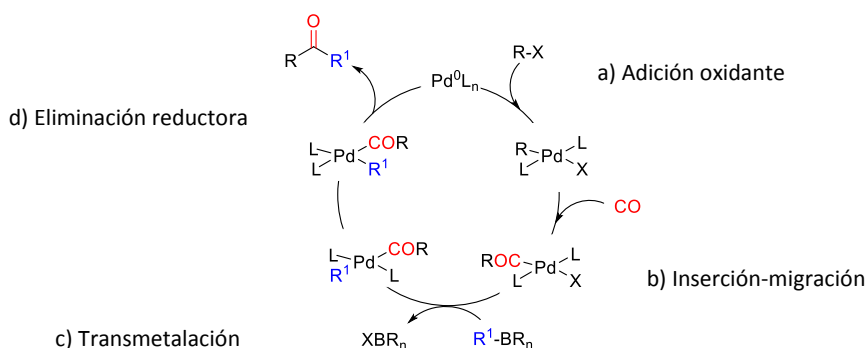
Evitar el uso de monóxido de carbono gaseoso es otro de los objetivos perseguidos. En esta área la investigación se centra en la búsqueda de moléculas que liberen CO de modo controlado y conocido.²³⁵

En cuanto al diseño del catalizador, la supresión de los ligandos fosfina, es otro de los objetivos perseguidos debido a su incompatibilidad con el aire, la humedad y a su elevado coste ocasional. Por ello, en los últimos años se han utilizado en esta reacción nuevos ligandos de paladio de tipo carbeno²³⁶ o ligandos en los que el átomo dador de electrones es S,²³⁷ Se²³⁸ u O.²³⁹ Incluso, se han llegado a desarrollar sistemas en los que el paladio no requiere la adición de un ligando externo.²⁴⁰

Desde un punto de vista industrial, los sistemas catalíticos en fase heterogénea son los más deseados, por facilitar la extracción de los productos y permitir recuperar y reutilizar el catalizador. Por ello, las estrategias de anclaje del catalizador y la optimización de las condiciones para que los catalizadores soportados sean eficientes en esta transformación es un área de interés creciente en la actualidad.²⁴¹

2.2.1.1.1 Mecanismo de la reacción de Suzuki carbonilativa.

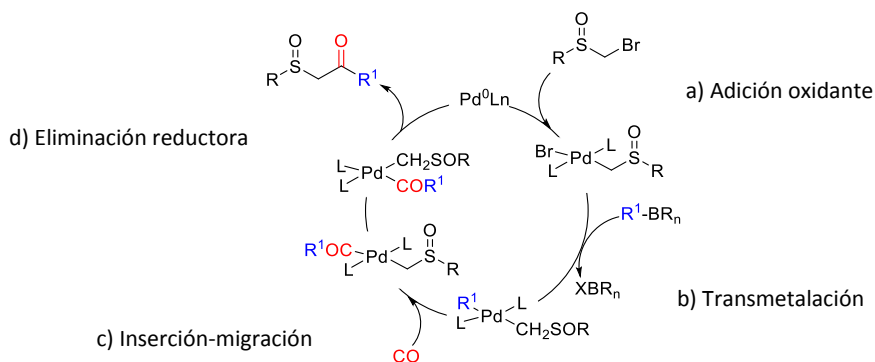
El ciclo catalítico general para la reacción de carbonilación es análogo al de la reacción de acoplamiento cruzado de dos componentes exceptuando la existencia de una etapa adicional habitualmente previa a la etapa de transmetalación (Esquema 2.31).^{103e}



Esquema 2. 31. Mecanismo de la reacción de Suzuki carbonilativa.

Así pues, la reacción entre R-X y una especie de paladio (0) insaturada da lugar al complejo de adición oxidante que, tras la etapa de inserción-migración de CO , genera el complejo acilpaladio (II) sobre el que tiene lugar la transmetalación. Tras la eliminación reductora se regenera la especie de paladio (0) para comenzar el ciclo catalítico. Si la transmetalación se produce con anterioridad a que ocurra la etapa de inserción-migración entonces la eliminación reductora da lugar al producto de acoplamiento cruzado directo, principal reacción secundaria; esto sucede cuando la inserción-migración es más lenta que la transmetalación.

Aunque este es el ciclo generalmente aceptado para la reacción de Suzuki carbonilativa existen indicios experimentales que apuntan a que en ocasiones la etapa de transmetalación puede preceder a la etapa de inserción-migración. Esto se ha observado en el caso de la reacción con bromometilsulfóxidos donde el resto metilensulfóxido no tiene capacidad para migrar siendo el resto R del borónico el que migra (Esquema 2.32).

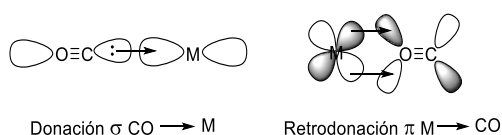


Esquema 2.32. Ciclo catalítico para la reacción de Suzuki carbonilativa con bromometilsulfóxidos.

2.2.1.1.1 Efecto de la presencia de CO y PR_3 en las etapas del ciclo catalítico.

El mecanismo de la carbonilación, como se ha indicado con anterioridad, es análogo al mecanismo de la reacción de acoplamiento cruzado y del mismo modo éste depende de la naturaleza del electrófilo, nucleófilo, de la base empleada, del precursor de paladio y del disolvente. Sin embargo, en este caso el éxito de la reacción también depende de la presión de monóxido de carbono (CO) utilizada.

El CO es un ácido de Lewis π y una base de Lewis σ y en consecuencia es un ligando que se comporta como σ dador y π aceptor, donando su par de electrones solitarios a un orbital d vacío del metal para formar el enlace σ y recibiendo densidad electrónica de un orbital d lleno del metal en su orbital vacío π^* , proceso conocido como retrodonación.²⁴²



Esquema 2.33. Representación de las interacciones presentes entre el metal y la molécula de CO.

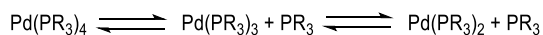
2. Introducción

Este hecho tiene una consecuencia directa en la etapa de adición oxidante. Así pues, para que ésta se produzca eficazmente el metal debe estar enriquecido electrónicamente y tener posiciones libres de coordinación. Los complejos metálicos en atmósfera de CO forman especies carboniladas, mono- y multinucleares que se encuentran en equilibrio.²⁴³ Un metal con ligandos CO es más deficiente electrónicamente que formando un complejo con ligandos de otra naturaleza. Por ello, en atmósfera de CO la adición oxidante se ve ralentizada e incluso inhibida a altas presiones.²⁴⁴

Los equilibrios establecidos entre los complejos y la capacidad del metal para retrodonar al CO pueden ser modulados ya que dependen de la naturaleza electrónica y estérica del resto de ligandos del complejo. En los complejos paladio-fosfina, complejos típicos en las reacciones de Suzuki carbonilativa, la retrodonación también se produce desde el orbital *d* lleno del metal hacia el orbital σ^* P-R de las fosfinas.²⁴⁵ Por tanto, si las fosfinas tienen grupos electrón-atrayentes, el carácter π acceptor de la fosfina aumenta retirando más carga del metal. Esto produce un acortamiento del enlace M-P y un alargamiento simultáneo del enlace M-CO. Al alargar el enlace M-CO se aumenta la electrofilia del carbono del CO, lo cual favorece la etapa de inserción.²⁴⁶ A su vez, las fosfinas con sustituyentes electrón-atrayentes desfavorecen la etapa de adición oxidante ya que disminuyen la densidad de carga en el metal. Si por el contrario el complejo posee fosfinas ricas en electrones, al aumentar la densidad de carga en el metal, la adición oxidante se ve favorecida pero la etapa de inserción-migración se ve desfavorecida al fortalecerse el enlace Pd-CO.

Las fosfinas (PR_3) están en equilibrio con el metal (Esquema 2.34) y la posición del equilibrio depende del impedimento estérico ejercido por los grupos R de las fosfinas o del ángulo de mordisco en las fosfinas bidentadas. Por tanto, estas propiedades determinan el índice de coordinación y la saturación del metal con su correspondiente repercusión sobre la catálisis. Las fosfinas muy voluminosas tienden a disociarse del complejo dejando un complejo menos saturado. Osborn y col. determinaron que para

llevar a cabo con éxito reacciones de carbonilación se requiere una fosfina con ángulo cónico de 160-180°. ²⁴⁷



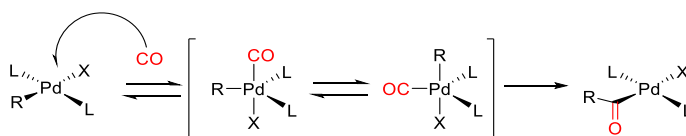
Esquema 2.34. Equilibrios presentes entre las especies de Pd (0).

Esto también es modulable con el ángulo de mordisco de las fosfinas bidentadas, las cuales se muestran muy apropiadas para estas reacciones. Este tipo de ligandos, aunque disminuyen la velocidad de la etapa de adición oxidante, aumentan la selectividad del producto carbonilado frente al producto de acoplamiento directo por aumentar la velocidad de la etapa de inserción ²⁴⁸ y facilitar la etapa de eliminación reductora. ²⁴⁹

2.2.1.1.1.2 Etapa de inserción-migración.

La etapa de inserción-migración es la etapa adicional del ciclo con respecto al de acoplamiento cruzado y por ello su transcurso y los factores que le afectan serán discutidos a continuación.

Esta etapa comienza con la coordinación de CO al complejo de adición oxidante. La coordinación es rápida ²⁵⁰ y se produce en las posiciones axiales del complejo dando lugar a una especie pentacoordinada (Esquema 2.35). Esta subetapa es muy sensible al impedimento estérico, llegándose a inhibir en complejos de adición oxidante donde el resto R es un grupo arilo disustituido en *orto*.



Esquema 2.35. Representación de la etapa de inserción-migración.

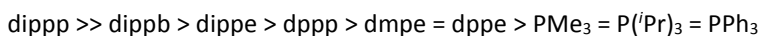
De las siete posibles especies pentacoordinadas derivadas de la coordinación del CO al complejo de adición oxidante, sólo aquellas en que los grupos R y CO se encuentran en posición *cis* dan lugar a la migración. El equilibrio entre estas especies requiere la

2. Introducción

disociación de una de las fosfinas, tanto en complejos formados por fosfinas monodentadas como por bidentadas. En este último caso el equilibrio se verá afectado no sólo por la labilidad del enlace M-P sino también por la estabilidad del anillo quelato, lo que parece indicar que esta etapa está más favorecida con el uso de fosfinas monodentadas.

Sin embargo, tras la migración se genera un sitio vacante que debe ser nuevamente ocupado para estabilizar el complejo acilpaladio (II). Esta vacante puede ser ocupada o por la fosfina previamente disociada o por una molécula de CO del medio. Esta subetapa está favorecida con el uso de fosfinas bidentadas ya que la nueva coordinación se da a través de una reacción intramolecular dando lugar a un complejo más estabilizado debido al efecto quelato.

Milstein en su estudio del efecto del ligando en la reacción de metoxicarbonilación del clorobenceno²⁵¹ determinó que las fosfinas bidentadas eran más adecuadas para llevar a cabo esta reacción y de entre ellas la velocidad de inserción se veía acelerada con fosfinas de ángulo de mordisco grande que por su mayor flexibilidad favorecen la movilidad.²⁵²



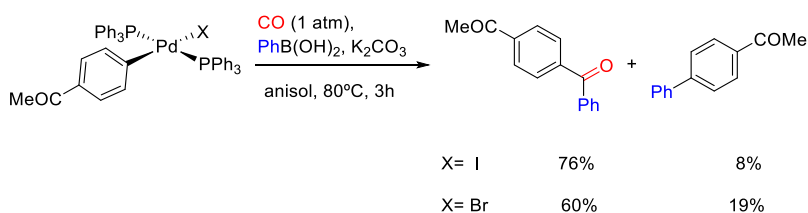
Esquema 2.36. Orden de reactividad observado por Milstein en la reacción de metoxicarbonilación de clorobenceno.

La generación de la especie acilpaladio (II) es esencialmente irreversible²⁵³ aunque existen casos aislados donde se ha observado reversibilidad.²⁴⁷ Hecho que demuestra que cambios electrónicos y estéricos en los ligandos afectan a la estabilidad de los intermedios generados en esta etapa.

La velocidad de migración está directamente relacionada con la fuerza de los enlaces Pd-CO y Pd-R por tanto la etapa de inserción-migración es más rápida si el grupo que debe migrar (R) posee elevada densidad electrónica y más lenta si R está sustituido por un grupo electrón-atrayente.²⁵⁴ Por tanto, la reacción secundaria de acoplamiento

directo se verá favorecida en las reacciones donde el electrófilo sea deficiente en electrones ya que se ralentiza la etapa de inserción-migración pero se favorece la transmetalación al complejo de adición oxidante.

El halógeno del complejo también afecta a la velocidad de esta etapa, siendo los complejos yodados los que dan mejores resultados tanto en regioselectividad como en velocidad como se indica en el esquema 2.37.²⁵⁵ Esto explica la mejora de la selectividad observada en reacciones de carbonilación con NaI como aditivo.

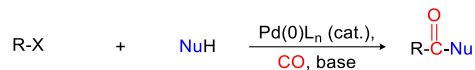


Esquema 2.37. Evidencias experimentales.

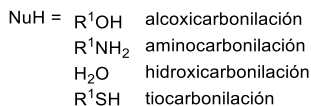
2.2.2 Reacciones de carbonilación con heteronucleófilos.

Las reacciones de carbonilación de tipo Heck son aquellas en las que un haluro o pseudohaluro orgánico reacciona con una especie de paladio (0) insaturada en presencia de monóxido de carbono para dar lugar a un intermedio acilpaladio que tras reaccionar con un nucleófilo genera un compuesto carbonílico (Esquema 2.38).²⁵⁶ La reacción toma un nombre diferente en función del nucleófilo empleado, como se indica en el esquema 2.38. Aunque los presentados en el esquema son los nucleófilos más usuales, en los últimos años, esta metodología se ha extendido a otro tipo de nucleófilos nitrogenados como las hidracinas²⁵⁷ o azidas²⁵⁸ y también se ha aprovechado la nucleofilia del átomo de oxígeno de diferentes tipos de derivados como las amidas,²⁵⁹ ureas²⁶⁰ o cetonas.²⁶¹ Además el desarrollo de la versión intramolecular de estas transformaciones ha encontrado recientemente aplicación en la síntesis de heterociclos.²⁶²

2. Introducción



R= Alquil-, Aril-, Alquenil-



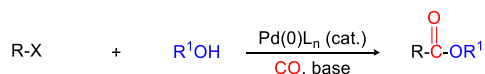
Esquema 2.38. Reacciones de carbonilación catalizadas por paladio.

Estas reacciones son muy interesantes por ser una vía de acceso rápida y eficaz a una gran diversidad de compuestos carbonílicos por simple variación del nucleófilo, en un sólo paso y con alta economía atómica. La sencillez de esta metodología ha propiciado que haya recibido mucha atención en los últimos 40 años. Así pues, se ha investigado tanto para incrementar la versatilidad de estas reacciones, como se detalla más adelante en el apartado correspondiente a cada transformación, como para incrementar la eficiencia desde un punto de vista económico y medioambiental. En este sentido, el diseño de nuevos ligandos y el desarrollo de catalizadores heterogéneos ha permitido aplicar las reacciones de carbonilación con excelentes rendimientos en condiciones simples, evitando el uso de ligandos fosfina y permitiendo la recuperación y reutilización del catalizador.²⁰⁸ Otro objetivo común en el estudio de las reacciones de carbonilación es la búsqueda de moléculas que en su descomposición sean fuentes de monóxido de carbono estequiométricas.²⁶³ El CO es un gas altamente tóxico y por tanto su uso requiere medidas especiales, si se trabaja a gran escala es necesario disponer de una ventilación especial y detectores de gas.²⁶⁴

En el capítulo III de esta Memoria se estudian las reacciones de alcoxicarbonilación y aminocarbonilación para la síntesis de 1,3-oxiimino ésteres y 1,3-oxiimino amidas respectivamente. Por ello, a continuación se realizará una revisión relativa a estos dos tipos de reacciones y su mecanismo.

2.2.2.1 Reacciones de alcoxycarbonilación.

Se define como alcoxycarbonilación a la reacción catalizada por un metal de transición que tiene lugar entre un haluro o pseudohaluro orgánico y un alcohol bajo atmósfera de monóxido de carbono para originar un éster (Esquema 2.39). La reacción generalmente requiere una base, bien para favorecer la desprotonación del nucleófilo o para regenerar la especie de paladio (0) activa. Esta reacción es la más robusta de todas las reacciones de carbonilación, debido a que las reacciones secundarias directas, como la oxidación del alcohol o la sustitución del haluro por el alcohol, están desfavorecidas. Esta consistencia ha propiciado su utilización a nivel industrial.²¹⁰



R = Arilo, alqueno

X = I-, Br-, Cl-, -OTf, -OMs, N₃-, H-

Esquema 2.39. Esquema general reacción de alcoxycarbonilación.

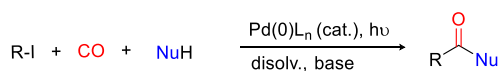
Desde que Heck en 1974 describió la primera reacción de alcoxycarbonilación catalizada por paladio²⁵³ entre yoduros y bromuros de arilo y vinilo con butanol en atmósfera de monóxido de carbono, se han hecho considerables avances en lo que concierne a disolventes, bases y sistemas catalíticos, particularmente ligandos, para ampliar la generalidad del método.¹⁶

Así pues la reacción ha sido ampliamente desarrollada para el uso de yoduros y bromuros de arilo y vinilo.²⁶⁵ Sin embargo, el bajo coste presentado por los derivados clorados ha impulsado el desarrollo de sistemas catalíticos que permitan la activación del enlace Csp²-Cl en atmósfera de CO constituyendo un objetivo en estos años.²⁶⁶ Aunque los haluros de arilo son sustratos ampliamente utilizados por sus aplicaciones en reacciones de acoplamiento cruzado, los fenoles son más baratos y estables y convertirlos en sustratos idóneos para estas reacciones ha sido otro objetivo de interés. Sin embargo, para su uso el grupo alcohol debe ser transformado en un buen grupo saliente como triflato, nonaflato, mesilato o tosilato. El derivado más reactivo para este

2. Introducción

tipo de reacciones es el triflato que reacciona con una actividad comparable a los derivados yodados.²⁶⁷ Por el contrario, los mesilatos y tosilatos, más interesantes debido a su bajo coste y su fácil purificación, aunque se han conseguido utilizar con éxito como electrófilos en esta metodología requieren condiciones más drásticas de reacción.²⁶⁸ Otros grupos salientes como la azida han sido ensayados recientemente en esta reacción para la síntesis de carbamatos.²⁶⁹ Sin embargo, con el fin de mejorar la economía atómica y la sencillez de los procesos de tratamiento de residuos, en los últimos años se han desarrollado aplicaciones de esta metodología de manera eficaz a sustratos no prefuncionalizados.²⁷⁰

Una limitación bastante generalizada, común a todos los tipos de reacciones de carbonilación, es el uso de haluros de alquilo como nucleófilos. Esto se debe a que en presencia de CO la capacidad del complejo de paladio para dar lugar a la adición oxidante se ve limitada por la disminución de su densidad electrónica debida a la retrodonación. De hecho, la adición oxidante a Csp^3 -Cl o incluso Csp^3 -Br se ve inhibida en presencia de monóxido de carbono. Para evitar este problema se han desarrollado reacciones de carbonilación radicalarias catalizadas por paladio en presencia de luz, utilizando yoduros de alquilo como electrófilos. Esta estrategia ha permitido la síntesis de ésteres, amidas, lactamas y lactonas (Esquema 2.40),²⁷¹ así como de cetonas asimétricas, como se ha comentado anteriormente (Esquema 2.30).²²⁷



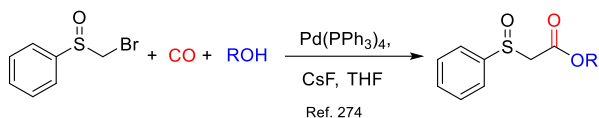
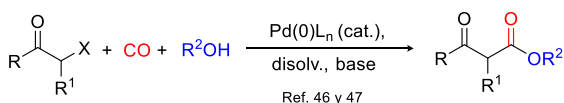
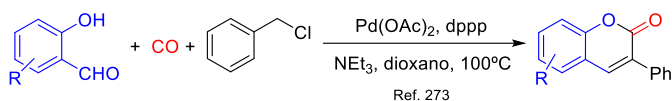
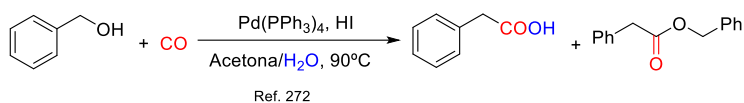
R= Grupo alquilo primario, secundario o terciario

Nu= R^1O- , R^1R^2N-

Esquema 2.40. Condiciones generales de carbonilación sobre yoduros de alquilo.

En contraste, la reacción de alcoxicarbonilación ha sido aplicada con éxito en Csp^3 -X situados en posición α a un grupo electrón-atrayente. En este sentido la primera reacción de carbonilación con un Csp^3 fue descrita por Yamamoto y col. en 1998.²⁷² En su trabajo se describe la reacción de hidroxycarbonilación con un alcohol bencílico en

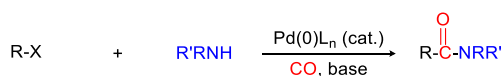
presencia de HI. Posteriormente esta metodología ha sido aplicada en bromuros y cloruros bencílicos²⁷³ y α -haloacetos^{46,47} evitando en todos los casos el producto de sustitución directa del nucleófilo por el halógeno que es la reacción favorecida en estos electrófilos. Además, nuestro grupo de investigación describió la aplicación en α -halometilsulfóxidos para la síntesis de α -sulfinilésteres (Esquema 2.41).²⁷⁴



Esquema 2.41. Generalidad de la reacción de alcoxicarbonilación en enlaces Csp^3-X funcionalizados en posición α .

2.2.2.2 Reacciones de aminocarbonilación

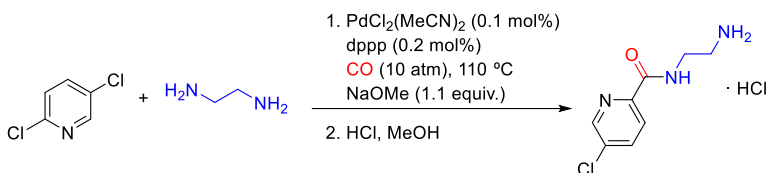
La aminocarbonilación constituye una aproximación interesante a la preparación de amidas, a partir de haluros o pseudohaluros orgánicos y aminas bajo atmósfera de monóxido de carbono. Esta reacción, pese a llevarse a cabo en condiciones similares a la alcoxicarbonilación, ha recibido menos atención desde su descubrimiento en 1974.²⁷⁵



Esquema 2.42. Esquema general reacción de aminocarbonilación.

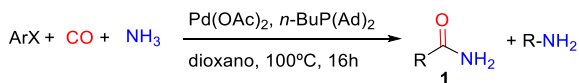
2. Introducción

Aún así, la reacción se ha aplicado con éxito a una amplia variedad de yoduros y bromuros de arilo y vinilo dando lugar a las correspondientes amidas con buenos rendimientos.²⁷⁶ Sin embargo, la aplicación de esta metodología a derivados clorados todavía requiere condiciones de reacción drásticas o la presencia de sales de yodo como aditivo para favorecerla.²⁷⁷ Una aplicación interesante de la reacción de aminocarbonilación con un derivado clorado desarrollada en la década de los 90, es la síntesis industrial de clorhidrato de lazabemida, inhibidor de la enzima monoaminooxidasa B que se utiliza en el tratamiento de los síntomas asociados a la enfermedad de Parkinson (Esquema 2.43).²⁷⁸



Esquema 2.43. Síntesis de clorhidrato de lazabemida.

Otra aplicación más reciente de esta metodología es la preparación de amidas primarias a partir de amoníaco gaseoso descrita por Beller y colaboradores. En esta reacción se puede apreciar claramente la diferente reactividad presentada por los bromuros y cloruros, obteniéndose altos rendimientos y selectividades en el primer caso y sólo rendimientos bajos en el segundo (Esquema 2.44).²⁷⁹



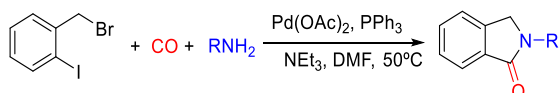
ArX	Rdto (%)	Selectividad 1
1-bromo-4-metilbenceno	88	88
1-cloro-4-metilbenceno	38	72

Esquema 2.44. Reacción de aminocarbonilación descrita por Beller.

Sin embargo, la reacción de aminocarbonilación con nonaflatos como grupo saliente, del mismo modo que sucede en la reacción de alcoxicarbonilación, transcurre en

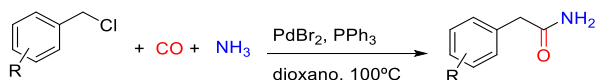
condiciones menos drásticas e incluso con monóxido de carbono estequiométrico.²⁸⁰ No obstante, la mayoría de los esfuerzos realizados en los últimos cinco años sobre esta transformación han estado dirigidos a llevar a cabo la reacción eficientemente en sustratos no prefuncionalizados.²⁸¹

Aunque esta metodología se puede aplicar con éxito a enlaces Csp^2-H , actualmente son escasos los ejemplos satisfactorios de aminocarbonilación con enlaces Csp^3-X , *a priori* más reactivos. Las reacciones de aminocarbonilación con yoduros de alquilo en ausencia de luz originan mayoritariamente productos de doble carbonilación.²⁸² Por otra parte, la mayor reactividad de los enlaces Csp^3-X de naturaleza bencílica o situados en posición α a un grupo electrón-atrayente en combinación con la alta nucleofilia de las aminas favorece la formación del producto de sustitución, lo que proporciona escasos ejemplos con este tipo de electrófilos. Esto fue observado por Videtta y col. al llevar a cabo la reacción con haluros bencílicos.²⁸³ Kollár y col. aprovechando esta propiedad describieron un año más tarde, la reacción de aminocarbonilación intramolecular con 1-(bromometil)-2-yodobenceno por previa sustitución *in situ* del bromo por la amina seguida de la reacción de aminocarbonilación intramolecular (Esquema 2.45).²⁸⁴



Esquema 2.45. Reacción descrita por Kollár y col.

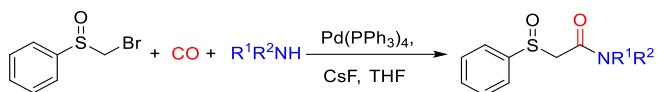
Recientemente Beller y col. han descrito la reacción de aminocarbonilación entre cloruros bencílicos y amoníaco gaseoso que transcurre con éxito debido a la baja nucleofilia de este gas (Esquema 2.46).²⁸⁵



Esquema 2.46. Reacción de aminocarbonilación sobre cloruros bencílicos descrita por Beller y col.

2. Introducción

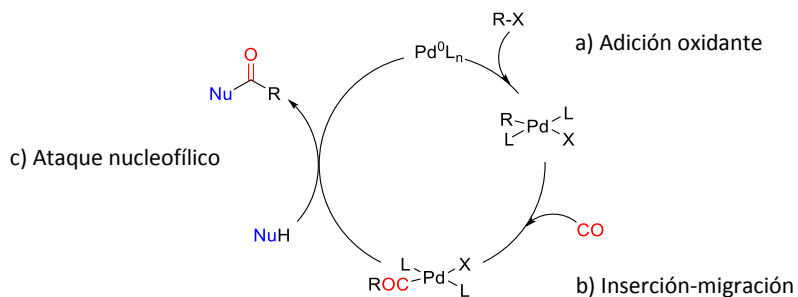
La baja reactividad presentada por los bromometilsulfóxidos frente a las reacciones S_N2 hace que la reacción de aminocarbonilación pueda ser llevada a cabo con éxito con una gran variedad de aminas para dar lugar a las correspondientes α -sulfinilamidas (Esquema 2.47).²⁷⁴



Esquema 2.47. Síntesis de α -sulfinil amidas descrita en nuestro grupo de investigación.

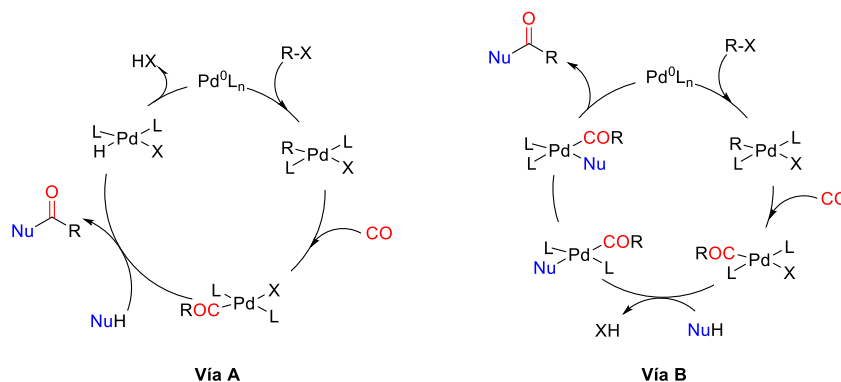
2.2.2.3 Mecanismo de la reacción de carbonilación con heteronucleófilos.

El ciclo catalítico de estas reacciones ha sido ampliamente estudiado, aunque los últimos pasos del ciclo deben ser aún clarificados, debido a la existencia de varias vías de reacción factibles energéticamente donde la discriminación entre ellas viene determinada por pequeños cambios en las condiciones de reacción^{256, 266a, 286} El mecanismo general común a todas las reacciones de carbonilación es el mostrado en el esquema 2.48. En él, un haluro o pseudohaluro orgánico reacciona con una especie de paladio (0) insaturada para dar lugar al complejo de adición oxidante, posteriormente se produce la etapa de inserción-migración de CO para dar lugar al complejo acilpaladio (II) que reacciona con un nucleófilo (amina o alcohol) en presencia de base para dar lugar al compuesto carbonílico esperado regenerando el complejo de paladio (0) activo para la catálisis.



Esquema 2.48. Ciclo catalítico general para las reacciones de carbonilación.

Las dos primeras etapas son comunes a las reacciones de Suzuki carbonilativas, por tanto, todo lo indicado anteriormente en esta Memoria relacionado con la naturaleza del complejo de paladio en presencia de CO y las etapas de adición oxidante e inserción-migración es válido para estas reacciones. Sin embargo, la evolución del complejo acilpaladio (II) en presencia de alcoholes o aminas difiere de como ocurre en presencia de un organometálico. Se han propuesto dos vías de evolución del complejo acilpaladio (II) (Vías A y B, Esquema 2.49).

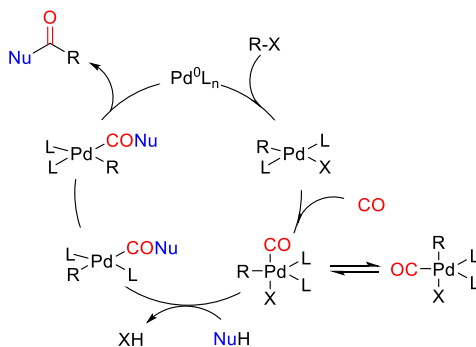


Esquema 2.49. Diferentes vías de evolución del complejo acilpaladio (II) propuestas en la bibliografía.

La vía A consiste en el ataque directo del nucleófilo al carbonilo para dar lugar al producto de carbonilación. En esta vía, propuesta inicialmente por Heck, el paladio se regeneraría a través de una eliminación reductora de HX y es la alternativa más general que explica la mayoría de reacciones de alcoxi- o aminocarbonilación descritas.^{253c} La segunda alternativa, propuesta por Yamamoto en base a unos estudios cinéticos de la reacción de alcoxicarbonilación con $PdIPh(PPh_3)_2$,²⁸⁷ consiste en la coordinación previa del nucleófilo al metal para generar el complejo alcoxiacilpaladio (II) seguida de una eliminación reductora para dar lugar al producto de carbonilación correspondiente. Esta vía ha sido apoyada recientemente por Lei y col. en su estudio de la reacción de alcoxicarbonilación de yoduros de arilo en presencia de alcóxidos como base.²⁸⁸

2. Introducción

Yamamoto también propuso una vía alternativa para la etapa de inserción-migración.²⁸⁷ Esta vía consiste en un ataque nucleofílico de la amina o el alcohol al enlace Pd-CO para dar lugar al carbamato o carboxilato correspondiente que posteriormente tras la eliminación reductora libera al compuesto carbonílico regenerando el complejo de paladio (0) tal y como se muestra en el esquema 2.50.



Esquema 2. 50. Ciclo catalítico para las reacciones de carbonilación propuesto por Yamamoto.

Sin embargo, la baja reactividad encontrada por Wong y Stille entre $\text{PdCl}(\text{CO}_2\text{Me})(\text{PPh}_3)_2$ y yodobenceno^{46f} junto a la rapidez con que transcurre la reacción de inserción de CO incluso a temperatura ambiente²⁸⁹ sugieren que la vía de inserción-migración es la más favorecida y la que predomina en estas reacciones.^{243, 290}

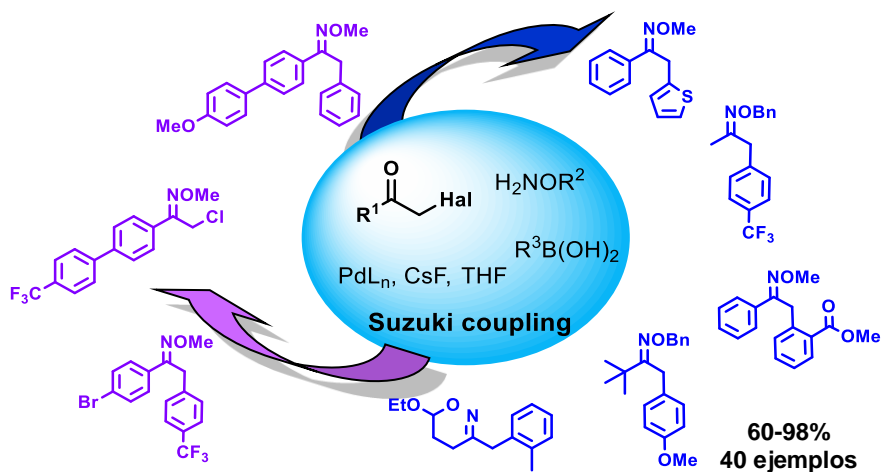
3. ARTÍCULOS CIENTÍFICOS Y RESUMEN DE RESULTADOS

3. ARTÍCULOS CIENTÍFICOS Y RESUMEN DE RESULTADOS

Índice

3.1 Capítulo I: Reacciones de acoplamiento cruzado de tipo Suzuki-Miyaura catalizadas por paladio en éteres de oxima de α-halometilcetonas y reacciones de acoplamiento cruzado regioselectivas en sustratos dihalogenados.	79
3.1.1 Artículo publicado	81
3.1.2 Información suplementaria	117
3.1.3 Resumen de resultados y discusión	135
3.2 Capítulo II: Reacciones de Suzuki carbonilativas en éteres de oxima de α-halometilcetonas catalizadas por paladio: una ruta regioselectiva para la síntesis de 1,3-oxiimino cetonas asimétricas.	141
3.2.1 Artículo publicado	143
3.2.2 Información suplementaria	169
3.2.3 Resumen de resultados y discusión	199
3.3 Capítulo III: Reacciones de alcoxi- y aminocarbonilación en éteres de oxima de α-halometilcetonas catalizadas por paladio: Síntesis de 1,3 alcoxiimino ésteres y 1,3-alcoxiimino amidas.	205
3.3.1 Artículo publicado	207
3.3.2 Información suplementaria	237
3.3.3 Resumen de resultados y discusión	243

Reacciones de acoplamiento cruzado de tipo Suzuki-Miyaura catalizadas por paladio en éteres de oxima de α -halometilcetonas y reacciones de acoplamiento cruzado regioselectivas en sustratos dihalogenados.



Palladium-Catalyzed Suzuki-Miyaura Cross-Coupling of α -Halomethyl Oxime Ethers and Site-Selective Cross-Coupling of Dihalo Derivatives, Bárbara Noverges, Cristian Mollar, Mercedes Medio-Simón, Gregorio Asensio, *Advanced Synthesis & Catalysis*, 355 © 2013 WILEY-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, Weinheim

3.1.1 Artículo publicado

Palladium-Catalyzed Suzuki-Miyaura Cross-Coupling of α -Halomethyl Oxime Ethers and Site-Selective Cross-Coupling of Dihalo Derivatives

Bárbara Noverges,^a Cristian Mollar,^a Mercedes Medio-Simón,^{a,*}
and Gregorio Asensio^a

^a Departamento de Química Orgánica, Universidad de Valencia, Avda. Vicent Andrés Estellés s/n, 46100 Burjassot, Valencia, Spain

Fax: (+34)-96-354-4939; e-mail: mercedes.medio@uv.es

Received: May 22, 2013; Published online: August 9, 2013

Dedicated to Prof. Dr. M. A. Miranda on the occasion of his 60th birthday.

Supporting information for this article is available on the WWW under <http://dx.doi.org/10.1002/adsc.201300444>.

Abstract: The cross-coupling reaction of chloro- and bromomethyl oxime ethers with a wide range of aryl-, heteroaryl- and vinylboronic acids in the presence of catalytic palladium complexes with different phosphines has been carried out with good yields (60-98%, 40 examples). Regioselective cross-coupling reactions differentiating between an alkyl or aryl position are achieved from dihalo oxime ethers containing Csp^2 - and Csp^3 -halogen bonds using mono- or dicoordinated palladium catalysts such as $Pd(dba)_2/P(o\text{-tolyl})_3$ or $Pd(PPh_3)_4$. The selective orthogonal functionalization of dihalo oxime ethers is also described. Site-selective transformations allow the introduction of the biaryl motif into dihalo oxime ethers preserving the highly activated alkyl halide moiety vicinal to the oxime group for further transformations. In this context, *Z*- and *E*-oxime ethers could be considered as synthetic equivalents of ketones in palladium-catalyzed Suzuki reactions.

Keywords: cross-coupling; ketones; palladium; oximes; Suzuki-Miyaura reaction

Introduction

The preparation of α -arylated carbonyl compounds, a common motif in many natural and pharmaceuticals products, is a widespread topic in synthetic organic chemistry.^[1] Different protocols have been established for these compounds in an attempt to avoid the use of stoichiometric strong bases and harsh reaction conditions that prevent the scale-up of the most common procedures.^[2] Synthetic strategies based on metal-catalyzed^[3] cross-coupling reactions have arisen with this objective in mind. In this context, the Suzuki and Buchwald-Hartwig cross-coupling approaches emerge as the most representative for these compounds using Ni or Pd catalysts. Palladium-catalyzed cross-coupling reactions offer important handling advantages,^[4] but palladium shows disadvantages with substrates having β -hydrogen atoms due to the easy β -elimination reaction,^[5] that can be suppressed only with the use of very basic or hindered phosphine ligands.^[6] Use of Ni catalysts gives good results in these instances with the usual ligands.^[7,8] The Buchwald-Hartwig palladium-catalyzed cross-coupling approach, i.e.,

with the carbonyl compound (functionalized substrate) acting as nucleophilic partner, has been thoroughly developed. The α -arylation of many carbonyl compounds or derivatives, such as ketones, aldehydes, esters, amides, nitriles and nitroalkanes, sulfones or sulfoximides, has been carried out successfully by this approach.^[9] Electron-rich ligands capable of stabilizing the intermediate Pd (II) species are needed to catalyze these reactions. Alternatively, ligands with high steric demand are also used to favor the reductive elimination step. Consequently, biphosphines, such as BINAP,^[10] 1,1'-(di-tert-butylphosphino) ferrocene (DtBPF)^[11] and hindered monodentate phosphines^[12] or *N*-heterocyclic carbenes,^[13] have been reported as effective palladium ligands in these coupling reactions. One major drawback that limits the scope of this approach is the use of strong bases precluding the presence of many functional groups in the substrate.

Suzuki cross-coupling takes place under milder conditions and has been successfully applied to a variety of α -halomethyl esters,^[14] amides,^[15] nitriles and secondary α -cyano triflates with which the β -elimination reaction does not occur.^[16] Nevertheless, only one successful example is found in the literature^[14a] which employs α -halomethyl ketones in Suzuki cross-coupling; all the other attempts failed.^[17]

Hence in this area, the main drawback has been the reluctance of α -halo ketones to undergo palladium-catalyzed coupling processes with arylboronic acids, apparently the simplest and most straightforward approach to α -aryl substituted ketones.

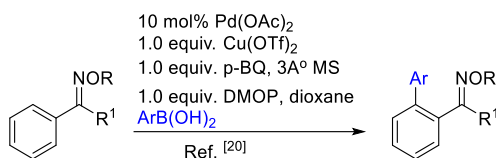
Conversely, the palladium-catalyzed Suzuki α -arylation of oxime ethers has not been addressed to date. Many uses of these carbonyl derivatives have been found in recent years as non-steroidal anti-inflammatory drugs, mild inhibitory active compounds in poultry science, anti-protozoan, insect growth regulators, herbicides, and as various materials with steroidal effects.^[18]

The Buchwald-Hartwig approach is not suitable for the α -arylation of oxime ethers as they are approximately 10 powers of 10 less acidic than the corresponding ketones.^[19] The reverse approach, i.e., formation of an oxime ether by condensation of the

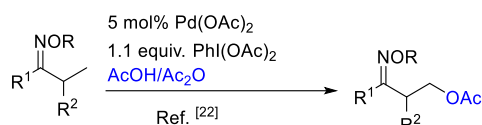
previously α -arylated ketone obtained by cross-coupling, is unlikely due to the reluctance of α -halo ketones to participate efficiently in this type of reaction.^[17]

Previous work

Reactions at the β sp^2 Carbon



Reactions at the β sp^3 Carbon



Present work

Reactions at the α sp^3 Carbon

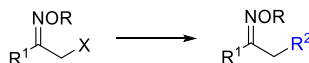


Figure 1. Palladium-catalyzed transformation with oxime ethers.

Oxime ethers and esters are efficient directing groups applied in palladium C-H activation reactions. In this way, new Csp^2 - Csp^2 ,^[20] and Csp^2 -N^[21] bonds at position ortho and new Csp^3 -O^[22] bonds at position β to the oxime ether function are formed (Figure 1). Furthermore, the fairly configurationally stable α -halo oxime ethers are able to avoid the direct addition of arylboronic acids to the C=N group in the presence of Pd (II) species,^[23] are stable toward hydrolysis and the coupled products might have an additional value as suitable precursors for chiral primary amines^[24] or may be converted into α -arylated carbonyls.^[25] In spite of the preceding work, the palladium-catalyzed α -arylation reaction of oxime ethers has not yet been described and we envisaged that α -halo oxime ethers might be suitable electrophilic components in the Csp^3 - Csp^2 palladium-catalyzed cross-coupling reaction.

Now we describe our study on the α -arylation of halomethyl oxime ethers and the chemoselective and site-selective cross-coupling of dihalo oxime ether derivatives bearing Csp^3-X and Csp^2-X ($X=Cl, Br$) reactive centers with arylboronic acids which complements previous works in this field.^[26,27,28,29,30,31]

Results and Discussion

α -Bromomethyl (Z)-**1a** and α -chloromethyl (Z)-**1b** oxime ethers (Figure 2) react with aryl-, heteroaryl- and alkenylboronic acids **2** (Figure 3) in the presence of a Pd (0) catalyst to efficiently afford the corresponding α -arylated derivatives **3** with good yields (Table 1, runs 1-4, 8, 12 and Table 2). Both compounds **1a** and **1b** gave similar yields with the parent phenylboronic acid **2a** or electron-rich substituted boronic acids. Bromo oxime ether (Z)-**1a** reacted with the electron-deficient boronic acid **2c** to give (*E*)-**3c** contaminated with dehalogenation (*E*)-**4a** and reductive homocoupling **5a** products. Reactions with the chloro derivative **1b** were slower recovering unreacted about 20% of the starting material after 3 h.

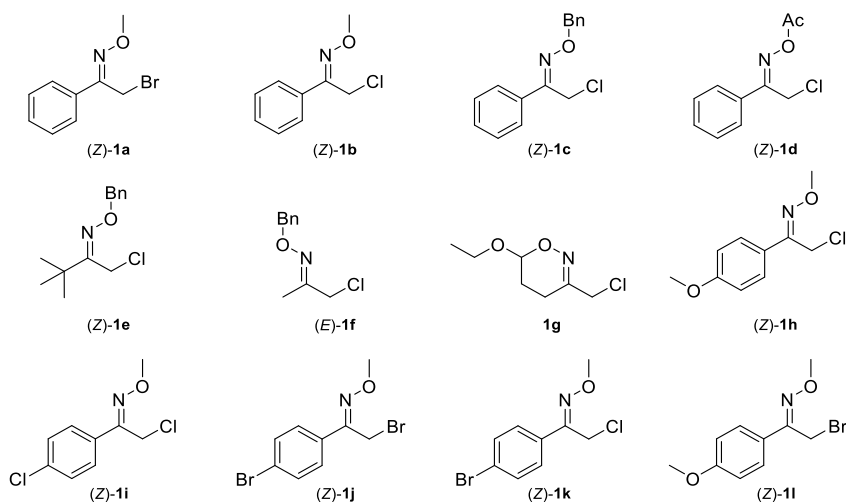


Figure 2. Halomethyl oxime ethers **1**.

However, the readily available oxime ether (*Z*)-**1b** was selected to assay the optimal reaction conditions for the cross-coupling due to its greater stability (see the Supporting Information) and given the absence of secondary reactions.

Monophosphines (PPh₃) and diphosphines (Xantphos and BINAP) were tested as ligands in the reaction of (*Z*)-**1b** with three representative boronic acids with different electronic characters (Table 1). PPh₃ gave the best results with the parent boronic acid **2a** (runs 4, 6 and 7), but Xantphos gave the best yield with the electron-poor boronic acid **2c** (runs 12, 14 and 15). Conversely, no differences were found in the catalytic behavior of these three ligands in reactions with the electron-rich boronic acid **2b** (runs 8, 10 and 11).

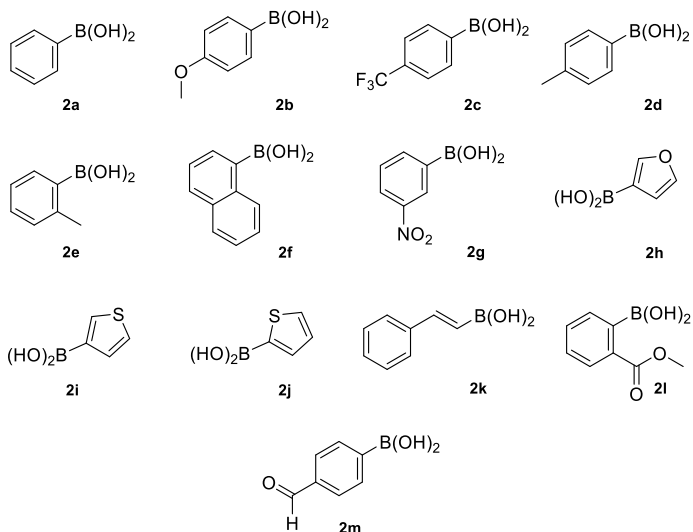
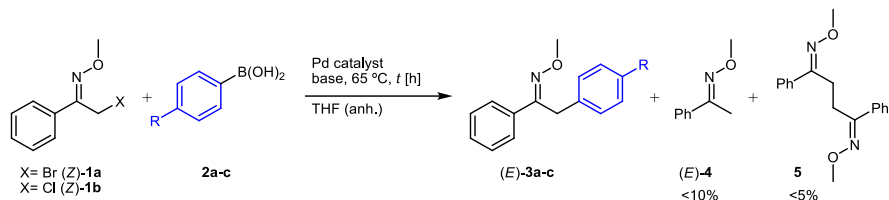


Figure 3. Boronic acids **2**.

Cesium fluoride in THF, which is inert towards **1** (see the Supporting Information), is very effective in promoting the transmetalation of boronic acids in the oxime coupling process. However, the reactions promoted by Cs₂CO₃ were very slow, probably due to the low solubility of this salt, and led to a 90% conversion after 16 h thus favoring the formation of secondary products (*E*)-**4** (10%) and **5** (8%) (see Table S1 in the Supporting Information). The total conversion of **1a** was achieved in 2 h improving the solubility of

Table 1. Optimization of the catalytic system^[a] for palladium-catalyzed Suzuki cross-coupling reactions with α -halomethyl oxime ethers.


Run	1	2	Pd catalyst	($n \times 10^{-2}$) [M]	base [equiv.]	t [h]	3 Yield [%]
1	a	a	Pd(PPh ₃) ₄ 10 mol%	3	4 CsF	0.5	(E)- 3a 94
2	a	b	Pd(PPh ₃) ₄ 10 mol%	3	4 CsF	0.5	(E)- 3b 90
3	a	c	Pd(PPh ₃) ₄ 10 mol%	3	4 CsF	0.5	(E)- 3c 83
4	b	a	Pd(PPh ₃) ₄ 10 mol%	3	4 CsF	1	(E)- 3a 99
5	b	a	Pd(PPh ₃) ₄ 10 mol%	6	3 CsF	0.75	(E)- 3a 98
6	b	a	Pd(OAc) ₂ 10 mol%/ Xantphos 7 mol%	3	4 CsF	3	(E)- 3a 91
7	b	a	Pd(OAc) ₂ BINAP 10 mol%	3	4 CsF	1	(E)- 3a 85
8	b	b	Pd(PPh ₃) ₄ 10 mol%	3	4 CsF	1	(E)- 3b 92
9	b	b	Pd(PPh ₃) ₄ 10 mol%	6	4 CsF	1	(E)- 3b 86
10	b	b	Pd(OAc) ₂ 10 mol%/ Xantphos 7 mol%	3	4 CsF	1	(E)- 3b 99
11	b	b	Pd(OAc) ₂ BINAP 10 mol%	3	4 CsF	3	(E)- 3b 92
12	b	c	Pd(PPh ₃) ₄ 10 mol%	3	4 CsF	3	(E)- 3c 65
13	b	c	Pd(PPh ₃) ₄ 10 mol%	6	3 CsF	1	(E)- 3c 87
14	b	c	Pd(OAc) ₂ 10 mol%/ Xantphos 7 mol%	3	4 CsF	4	(E)- 3c 75
15	b	c	Pd(OAc) ₂ BINAP 10 mol%	6	4 CsF	3	(E)- 3c 48

^[a] Reaction conditions: 0.3 mmol **1a** or **1b**, 0.6 mmol **2a-c**, Pd-source, phosphine ligand, CsF, degassed dry THF, t [h]. Yields were determined by ¹H NMR analysis, with acetophenone as internal standard.

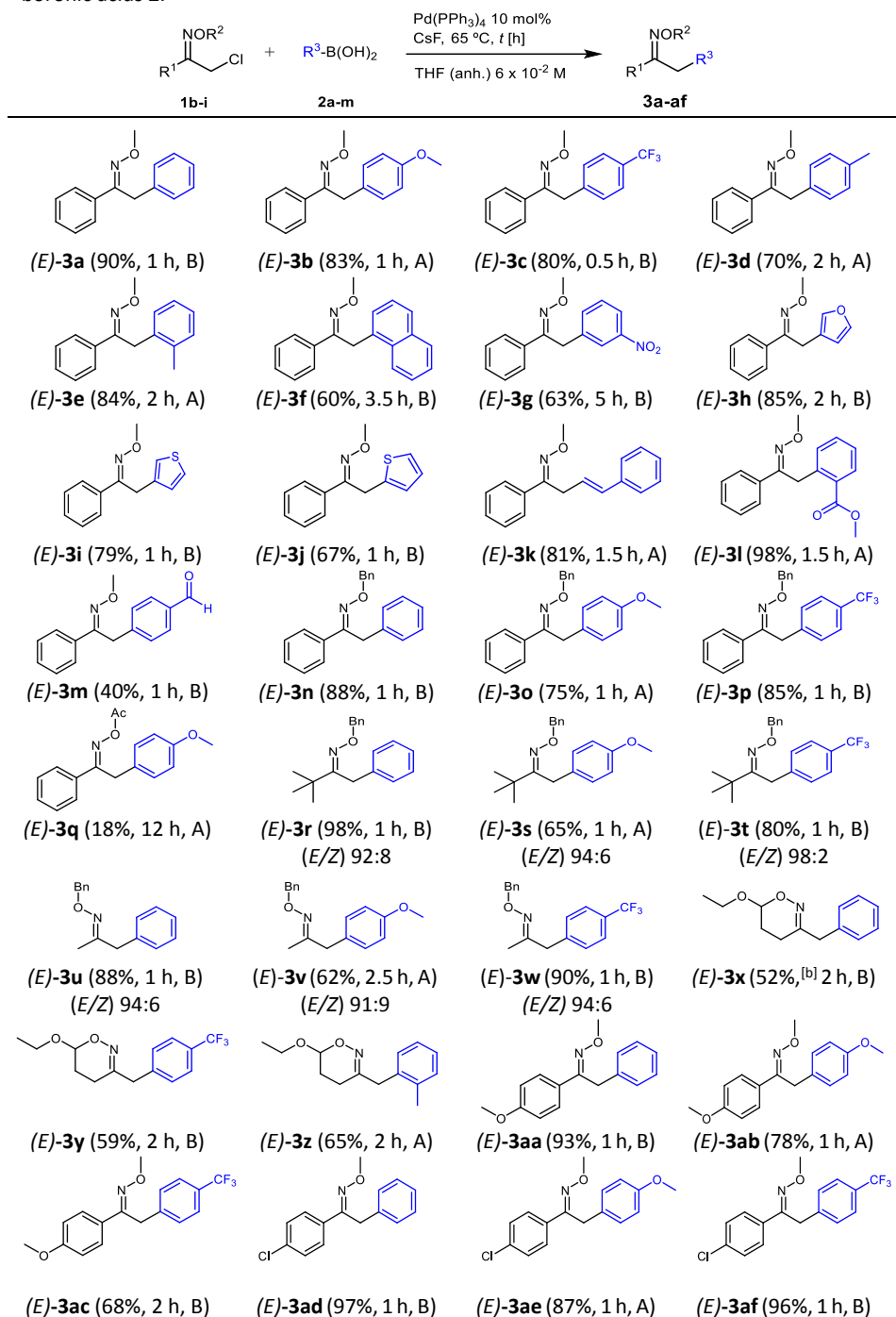
Cs₂CO₃ by using a 4:1 THF/water mixture as the solvent, but a 40% yield of dehalogenation product (Z)-**4** resulted under these conditions (see Table S1 in the Supporting Information). It is worthy of note that despite the basic character of the

oxime group, no reaction took place in the absence of base, thus suggesting that this group is unable to promote the transmetallation with boronic acid (see the Supporting Information).

Optimization of the concentration of all the reagents was also carried out (Table 1). Electron-poor boronic acid **2c** was sensitive to the concentration leading to the best yield in 6×10^{-2} M solution (runs 12 and 13). In contrast, the parent and the electron-rich boronic acids **2a** and **2b** gave similar results in either 6×10^{-2} M or 3×10^{-2} M solution (runs 4/5, 8/9). Increasing the concentration with Xantphos as the ligand favored the formation of the inactive complex^[32] Pd (Xantphos)₂ and yield decreased (see Table S1 in the Supporting Information).

With the optimized conditions in hand, we next tested a wide range of boronic acids **2a-m** with aryl halomethyl oxime ether (*Z*)-**1b** affording the expected cross-coupling products with good yields (Table 2). The best results were obtained with the parent boronic acid **2a** and substituted boronic acids containing electron donor groups **2b** and **2d**, even at the *ortho*-position **2e**. Heteroarylboronic acids (**2h**, **2i**, **2j**) also gave satisfactory results in the cross-coupling. In general, all the reactions took place with moderate to good yields, including the strong electron-deficient boronic acids **2c** and **2g**. Moreover, the reaction allowed other substituents such as esters **2l** or aldehydes **2m**.

To determine the scope of the electrophilic partner in this new coupling, we also tested the behavior of different oxime ethers **1c-i** and the oxime ester **1d** with representative boronic acids. All the reactions took place under the same conditions as described above for aryl oximes (*Z*)-**1b**, and also gave comparable yields (Table 2). The reactions with alkyl (-CH₃ or -^tBu) oxime ethers worked nicely with acids **2a** and **2c**, but the coupling with **2b** proved less efficient with a lower conversion, giving the corresponding product **3**, contaminated by the oxidative homocoupling derivative from **2b**. Cyclic oxime **1g** gave the coupled products with only a moderate yield but, in this case, with total conversion and formation of the corresponding dehalogenated product

Table 2. Palladium-catalyzed cross-coupling reactions of α -halomethyl oxime ethers **1** with boronic acids **2**.^[a]


3.1.1 Artículo publicado

^[a] Reaction conditions: A= 0.3 mmol **1a-f**, 0.6 mmol **2a-j**, 0.03 mmol Pd(PPh₃)₄, 1.2 mmol CsF, 5 mL degassed dry THF, 65 °C, t; B= 0.9 mmol CsF. Isolated yields.

^[b] 64%, 20 h when Pd(OAc)₂/ BINAP 10 mol% was used.

4 to some extent. The electronic character of the aryl group in aryl oxime ethers did not significantly affect the course of the coupling reaction. Substitution of the oxime -OCH₃ for the bulkier -OCH₂Ph group in (Z)-**1c** did not influence the course of the reactions (Table 2, products (E)-**3n-p**). However, oxime (Z)-**1d**, in which the oxime ether group had been replaced by an ester, reacted with the electron-rich boronic acid **2b** to give coupled product (E)-**3q** in only 18% yield, as well as other products from the nucleophilic attack of the palladium enolate to the oxime ester.

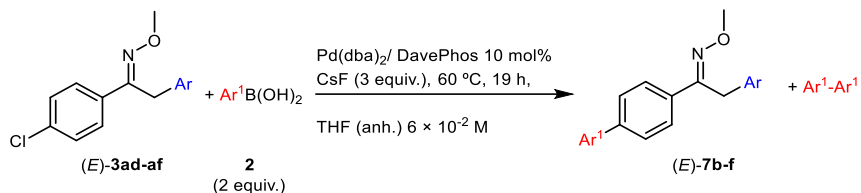
Acyclic starting oxime ethers **1** showed Z stereochemistry and were prepared from the corresponding commercially available α -halo ketones as a single diastereoisomer after column chromatography (determined by GC analysis), except for **1f** and **1d**. All the cross-coupling products showed E stereochemistry;^[33] i.e., the same geometry as the starting oxime. Minor isomerization (2-8%) was observed only in the case of (Z)-**1e**, suggesting that the coordination between the C=N double bond and the metal promotes the isomerization to give the product with the thermodynamic equilibrium mixture composition.

Conversely, methyl oxime ether (E)-**1f** was obtained as a 90:10 E/Z diastereomeric mixture. The isomers ratio was determined by ¹H NMR and the stereochemistry was assigned according to the ¹³C NMR data. When a 97:3 E/Z mixture of **1f** was used in the cross-coupling with different boronic acids under similar conditions, the same (\pm 3-6%) isomer composition ratio was determined for the E/Z alkyl, aryl oxime ether mixtures after coupling. (Z/E)-2-Chloro-1-phenylethanone O-acetyloxime **1d** was obtained after purification as a 96:4 Z/E diastereoisomeric mixture. A similar E/Z isomer ratio was observed after reaction with **2d**.

Oxime (Z)-**1i** is a bifunctional alkyl and aryl halide bearing two alternative Csp³-Cl and Csp²-Cl positions for the cross-coupling reaction. A high regioselectivity was exhibited by (Z)-**1i** to the reaction of the Csp³-Cl bond with arylboronic acids of any electronic

character to give compounds (*E*)-**3ad**, (*E*)-**3ae**, and (*E*)-**3af** (see Table 2). In the absence of activating groups, the high reactivity of aryl and vinyl halides and the low reactivity of alkyl halides in palladium-catalyzed cross-coupling reactions are well established. Our results clearly show a strong activation of the (oxime) Csp^3 -Cl bond as compared to the (aryl) Csp^2 -Cl bond present in the molecule. The presence of a sulfoxide group^[34] at the α -position in relation to the sp^3 carbon or a benzyl halide^[35] also gives rise to highly reactive alkyl halides as previously reported.

The enhanced reactivity shown by α -chloro oximes at the Csp^3 -Cl bond suggests an S_N2 oxidative addition mechanism similar to that observed in the cross-coupling reactions with α -bromo sulfoxides.^[36] This prompted us to study the regioselective cross-coupling reaction of either the alkyl or aryl halide in a series of difunctional dihalo oxime ethers **1i-k** to determine the scope and limits of this challenging reaction (see Table 4 and Table S2 in the Supporting Information). The reaction at the sp^3 hybridized C-Cl bond was always faster if compared to the sp^2 carbon, despite the ligand in the Pd-catalyst, thus showing the difficulty in carrying out the selective oxidative addition at the Csp^2 -Cl bond (see Table S2 in the Supporting Information). On the other hand, Buchwald's phosphine 2-dicyclohexylphosphino-2'-(*N,N*-dimethylamino)biphenyl (DavePhos) or $P(Cy)_3$ increased the reactivity of the catalyst at the Csp^2 -Cl bond, but doubly coupled products were obtained. However, the high discrimination caused by the $Pd(PPh_3)_4$ catalyst presented an opportunity for the orthogonal functionalization of (*Z*)-**1i**. Consecutive cross-coupling reactions catalyzed first with $Pd-PPh_3$ and then with Pd -DavePhos enabled the incorporation of two different aryl groups into the molecule with moderate yields (Table 3). Similar results in this double functionalization were obtained in a *one-pot* reaction (see the Supporting Information for details). Only moderate conversions were accomplished in the second coupling at the sp^2 carbon. Besides products **7**, compounds **3** were recovered partially unchanged after 19 h at 60 °C. The slow oxidative addition step at the Csp^2 -Cl bond allowed the undesired homocoupling reaction of electron-rich^[37] boronic acids **2b** and **2d** in the reaction with (*E*)-**3ad**.

Table 3. Palladium-catalyzed orthogonal functionalization of (Z)-1i.

Run	(E)-3	2	(E)-7	Yield ^[a] [%]
1		(E)-3ad b		-
2		(E)-3ad c		72
3		(E)-3ad d		15
4		(E)-3ae g		56
5		(E)-3af i		56

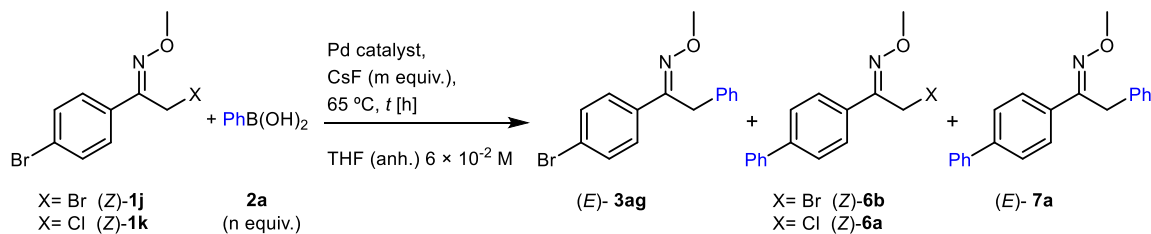
^[a] Isolated yields.

Next we explored the site-selective palladium-catalyzed cross-coupling reaction just at the sp^2 carbon using (Z)-1j as the model compound. This bromooxime ether holds two

C-Br electrophilic carbons with sp^3 and sp^2 hybridization, respectively. Our previous findings in regioselective palladium-catalyzed reactions of bromomethyl *p*-bromophenyl sulfoxide showed that the oxidative addition to Csp^3 - and Csp^2 -Hal bonds follows two different reaction mechanisms.^[36] The first, identified as an S_N2 substitution, occurs at the Csp^3 -Hal bonds and involves Pd (0) dicoordinated species. The second, a concerted mechanism, takes place with Csp^2 -Hal bonds and involves monocoordinated Pd (0).

In this way, encumbered triaryl monophosphines as palladium ligands, give efficient catalysts in the cross-coupling at Csp^2 for biaryls. Thus, we assayed the reaction with hindered [P(*o*-tolyl)₃] and unhindered PPh₃ as metal ligands (Table 4, runs 1 and 2). The reaction at the Csp^3 -Br bond was very fast and, as expected, the catalytic system Pd-PPh₃ showed a high preference to couple at the Csp^3 site. Hence monoarylated regioisomer **3ag** prevailed over **6b** and the double-coupled product **7a**. In contrast, reactions catalyzed with the hindered Pd-P(*o*-tolyl)₃ preferentially gave the monoarylated product **6b** with moderate regioselectivity as compared to Csp^3 coupled product **3ag**, but poor given the amount of diarylated product **7a** obtained. The reactivity of the Csp^3 -Br bond in position α to the activating oxime ether group appears to be exceedingly high to be tuned by the ligand in the palladium catalyst.

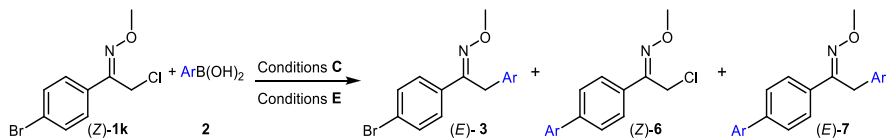
At this point, in order to tune up the regioselective coupling with the ligand, we designed the readily available oxime ether (*Z*)-**1k** as a difunctional model. It combines, on the one hand, the less reactive C-Cl bond at the Csp^3 site to slow down the oxidative addition rate and, on the other hand, the more reactive C-Br bond at the Csp^2 position to enhance the reactivity at this site. In this context, we assayed a series of palladium catalysts containing phosphines with different properties (Table 4, runs 3 and 4). Oxime (*Z*)-**1k** reacted with one equivalent of boronic acid **2a** in the presence of 10 mol% Pd(PPh₃)₄ to afford the monoarylated cross-coupling product **3ag** at the sp^3 carbon with good conversion and high regioselectivity (Table 4, run 3). Only minor amounts of monoarylated derivative **6a** (1%) and diarylated product **7a** (3%) were formed under these conditions. However, use of **2a** in excess led to increasing amounts of diarylated **7a**, revealing that the oxidative addition is faster at the Csp^3 -Cl than at the Csp^2 -Br bond

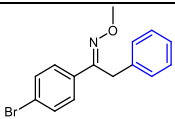
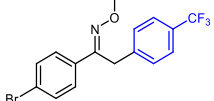
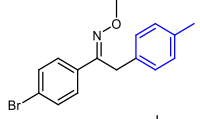
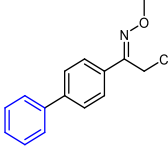
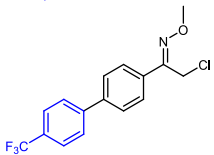
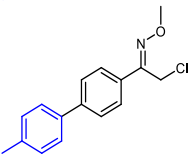
Table 4. Effect of the ligand on the regioselectivity of a Suzuki reaction.^[a]

Run	1	<i>n</i> [equiv.]	<i>m</i> [equiv.]	Time [h]	Pd catalyst ^[b]	Conv. [%]	(E)-3[%]	(Z)-6[%]	(E)-7[%]
1	j	1	2	1	C	93	85	0	7
2	j	1	2	3	D	54	2	24	24
3	k	1	2	1	C	77	71	1	3
4	k	1.5	3	1	E	100	0	91	9

^[a] Yields were determined by the ¹H NMR analysis, with acetophenone as an internal standard.

^[b] C = Pd(PPh₃)₄ 10 mol%; D = Pd(OAc)₂ 10 mol%/ P(*o*-tolyl)₃ 20 mol%, E = Pd(dba)₂ 10 mol%/ P(*o*-tolyl)₃ 20 mol%.

Table 5. Regioselective arylation of (*Z*)-**1k**.

Run	Conditions ^[a]	2	Product	Yield [%] ^[b]	Conv. [%]	3:6:7
1	C	a	 (<i>E</i>)- 3ag	68	77	95:1:4
2	C	c	 (<i>E</i>)- 3ah	58	65	100:0:0
3	C	d	 (<i>E</i>)- 3ai	60	64	100:0:0
4	E	a	 (<i>E</i>)- 6a	88	100	0:91:9
5 ^[c]	E	c	 (<i>E</i>)- 6c	71	73	0:100:0
6	E	d	 (<i>E</i>)- 6d	87	100	0:92:8

^[a] C= Pd(PPh₃)₄ (0.03 mmol, 10 mol%), **1k** (0.3 mmol, 1 equiv.), **2** (0.3 mmol, 1 equiv.), CsF (0.6 mmol, 2 equiv.), degassed dry THF (5 mL), 65 °C, 1 h; E= Pd(dba)₂ (0.03 mmol, 10 mol%), P(*o*-tolyl)₃ (0.03 mmol, 10 mol%), **1k** (0.3 mmol, 1 equiv.), **2** (0.45 mmol, 1.5 equiv.), CsF (0.9 mmol, 3 equiv.), degassed dry THF (5 mL), 65 °C, 1 h.

^[b] Isolated yield.

^[c] Reaction time 5 h.

with diphosphine complexes (see Table S3 in the Supporting Information,). On the other hand, the Pd-P(*o*-tolyl)₃ catalyst led to monocoupled product **6a** at the *sp*² carbon with

high conversion and regioselectivity (Table 4, run 4). The (*Z*)-**1k**/**2a** ratio modified only the conversion, but the regioselectivity remained unchanged. Conversely, selectivity decreased from 91% to 79% when Pd(dba)₂ was substituted for Pd(OAc)₂ as the Pd source in the catalyst (see Table S3 in the Supporting Information,). With the optimized conditions in hand, we next tested different boronic acids and (*Z*)-**1k** in the cross-coupling with Pd(PPh₃)₄ and Pd(dba)₂/ P(*o*-tolyl)₃ as catalysts (Table 5). Regioselectivity did not depend on the electronic character of the substituents in the boronic acid and compounds **2a-d** gave similar results in the coupling (Table 5).

Mechanism

Palladium-catalyzed cross-coupling reactions involving carbonyl compounds playing the role of either the electrophilic or the nucleophilic partner require the use of hindered and/or electron-rich phosphine ligands to stabilize the intermediate Pd (II) oxidative addition species and/or to facilitate the reductive elimination step. Surprisingly, triphenylphosphine, a ligand lacking the above mentioned characteristics, has been revealed as the ligand of choice to couple carbonyl derivatives such as α -halomethyl oxime ethers with boronic acids. This fact prompted us to examine whether the oxime ether group itself shows some inherent coordinating ability to stabilize the intermediate Pd (II) species. This could be related to the presence of an oxygen atom in the oxime ether placed at four bonds from the Pd (II) center. A similar interaction model has been discussed in the formation of palladacycles from *N,N*-dimethylhydrazones.^[38] This O-Pd coordination would be present in the reactions of compounds **1** shown in Figure 2 with the only exception being cyclic oxime **1g**, from which an increased amount of dehalogenation and a slower overall coupling reaction time were observed if compared to its linear counterparts. The variable temperature ¹H, ¹³C and ³¹P NMR behavior of the oxidative addition product **8**, generated in CDCl₃ in a sealed tube under an Ar atmosphere, was registered to verify the suggested O...Pd interaction. The broad signals corresponding to the oxime methylene and methyl protons (2.39 and 3.57 ppm, respectively) in the ¹H (400 MHz) and the broad signal (9.4 ppm) in the proton-

decoupled ^{31}P (162 MHz) NMR spectra suggest the existence of a fast ligand coordination-decoordination process taking place at room temperature.^[39]

The ^{31}P NMR spectrum at 0 °C shows the presence of a minor amount of the square-planar complex *cis*-**8** [δ = 38.31 ppm (d, J = 37.9 Hz, 1P) and δ = 16.91 ppm (d, J = 37.9 Hz, 1P)] together with a broad band assigned to a major mixture of phosphorus containing species in equilibrium with free PPh_3 . This equilibrium was slower at -20 °C and finally collapsed at -60 °C, giving two sharp phosphorus signals at δ = 25.61 and -7.3 ppm assigned to the square-planar complex *trans*-**8** and free PPh_3 , respectively. However, the methyl ether and the α -methylene groups appeared in the ^1H NMR spectrum as broad coupled signals, even at this low temperature (see the Supporting Information).

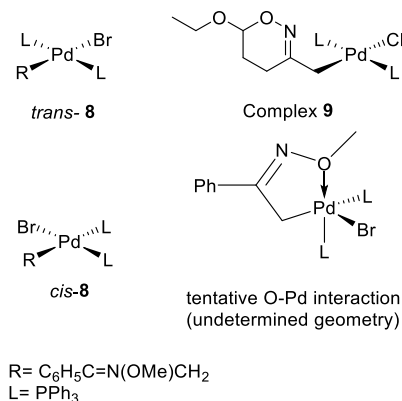


Figure 4. Oxidative addition complexes.

These results evidenced the existence of a slow *cis-trans* equilibrium between two palladium species **8**, and an unusually fast PPh_3 exchange which is frozen at -60 °C. However, this later exchange was slow for the oxidative addition complex **9**, even at 0 °C (see the Supporting Information).

The ether oxygen at the oxime moiety appeared to behave as an intramolecular labile ligand, occupying a coordination vacancy in the Pd (II) complex^[40] and allowing the fast phosphine exchange in intermediate **8**. In this way, the ether group in the catalytic cycle would play a similar role to that usually played by oxygenated solvents,^[41] which are

coordinated at the axial position in the usual catalytic processes (see Figure 4). In this way, the coordination of the oxime ether would play a double role to favor the coupling reaction by fixing, on the one hand, the Pd position at the C-terminus in the azaenolate system and facilitating, on the other hand, the *cis-trans* isomerization^[42,43] and ligand dissociation processes^[44] in the catalytic cycle.

Conclusions

In short, (*Z*)- α -halomethyl oxime ethers are suitable substrates for palladium-catalyzed Suzuki cross-coupling reactions with a wide variety of aryl-, heteroaryl- and vinylboronic acids to afford the corresponding α -methyl-substituted oxime ethers with good yields. The behavior of halo oxime ethers in palladium-catalyzed reactions is substantially different if compared with the parent α -halo ketones that hardly give the expected α -coupled products in palladium-catalyzed Suzuki reactions. This different behavior strongly suggests that the nature of the functional group adjacent to the reactive C-Hal bond plays a key role in the outcome of the reaction. This role, in the case of oxime ethers, becomes particularly significant when the relative orientation of the oxime ether group and the α -halogen is *syn*. This *syn*-orientation allows the O-Pd interaction between the oxygen ether and palladium in the intermediate oxidative addition complex, and (*Z*)- α -halomethyl oxime ethers become privileged substrates for the α -coupled products. Accordingly, cyclic oximes with *anti*-orientation of oxygen and palladium give the coupled products, but only with a moderate yield. In this context, *Z*- and *E*-oxime ethers can be considered as synthetic equivalents of ketones in palladium-catalyzed Suzuki reactions. This approach nicely complements previous existing methods for the transition metal-catalyzed arylation of ketones, most of them under basic conditions, and could be advantageous due to the use of air-stable chemicals, easy-to-handle catalysts, simple phosphine ligands and non-basic mild conditions.

In addition, chemo- and site-selective cross-coupling reactions have been developed by differentiating between the alkyl or aryl position in dihalo oxime ethers containing Csp^2 - and Csp^3 -Hal bonds and by taking advantage of the different mechanism of the

oxidative addition step with mono- or dicoordinated palladium catalysts. The synthesis of monoarylated products at either the sp^3 or sp^2 carbons, and the selective orthogonal functionalization of dihalo oxime ethers, has been achieved with good yields and high selectivity.

Experimental Section

General Methods

Reactions were carried out under an argon atmosphere. All reagents were used as received from the commercial supplier. THF was distilled from sodium/benzophenone. Cross-coupling reactions were monitored by analytical thin layer chromatography using commercial aluminum sheets pre-coated (0.2 mm layer thickness) with silica gel 60 F₂₅₄ (E. Merck). Visualization was carried out with UV light. Selective cross-coupling reactions were monitored by gas chromatography. GC analyses were performed with a Finnigan Focus GC instrument equipped with a glass capillary column SGE PBX5 (30 m length, 0.25 mm inner diameter, 0.25 μ m film thickness) and flame ionization detection under a constant flow of 1 mL/min helium carrier gas. GC-MS analyses were performed with a GC Agilent 6890N system equipped with a glass capillary column HP-5 MS UI (30 m length, 0.25 mm inner diameter, 0.25 μ m film thickness) and a low resolution quadrupole analyzer detector with helium carrier gas at a constant flow of 1 mL/min. Product purification by flash chromatography was performed using E. Merck Silica Gel (230-400 mesh). Proton and carbon magnetic nuclear resonance spectra were recorded at 300 MHz and 75 MHz, respectively, with a Bruker AC-300 or at 400 MHz and 101 MHz with a Bruker AV-400. Chemical shifts are reported in ppm relative to the TMS peak at 0.000 ppm (^1H) and the CHCl_3 peak at 77.16 ppm (^{13}C). Coupling constants (J) are given in Hertz (Hz). The letters m, s, d, t, q and sept stand for multiplet, singlet, doublet, triplet, quartet and septuplet, respectively. The letters br indicate broad signal. High-resolution mass spectra were determined in a Fisons VG Autospec instrument. All melting points are uncorrected and were recorded in a Cambridge Instruments apparatus.

Preparation and Characterization of Starting Materials (1)

For synthesis and characterization of halomethyl oxime ethers (**1a-1l**), see the Supporting Information.

Palladium-Catalyzed Suzuki-Miyaura Cross-Coupling Reaction with α -Halomethyl Oxime Ethers (**1a-1i**); General Procedure

To an oven-dried 15 mL flask, previously evacuated and flushed with argon for three times, the appropriate boronic acid **2a-m** (0.6 mmol), CsF (1.2 mmol for conditions A or 0.9 mmol for conditions B), Pd(PPh₃)₄ (0.03 mmol), α -halo oxime **1a-i** (0.3 mmol) and dry degassed THF (5 mL) were added. The resulting mixture was stirred at 65 °C for the appropriate time, and then cooled to room temperature, filtered through a celite pad and washed with CH₂Cl₂ (20 mL). Solvents were removed under reduced pressure and the residue was purified by column chromatography yielding the corresponding products **3a-3af**.

For details on the procedure for palladium-catalyzed Suzuki-Miyaura cross-coupling reactions with (*E*)-**3ad**, (*E*)-**3ae** and (*E*)-**3af** and palladium-catalyzed regioselective Suzuki-Miyaura cross-coupling reactions with dihalo oxime ethers (**1j** and **1k**), see the Supporting Information.

Reaction of (*Z*)-2-Bromo-1-phenylethanone *O*-Methyloxime (**1a**) with Pd(PPh₃)₄: Oxidative Addition Complexes **8** and **9**

For details on the synthesis and detection of compounds **8** and **9**, see the Supporting Information.

Spectral Data for Compounds **3**

(*E*)-1,2-Diphenylethanone *O*-methyloxime^[45] (**3a**) [CAS: 163586-90-1]: Yield: 90%; white solid; mp 52-56 °C; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃, TMS): δ = 7.60-7.52 (m, 2H), 7.26-7.19 (m, 3H), 7.19-7.04 (m, 5H), 4.06 (s, 2H), 3.95 (s, 3H); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ =

156.2, 136.8, 135.8, 129.2, 128.7, 128.6 (2), 126.6, 126.4, 62.2, 32.8; HR-MS (E.I.): m/z = 225.1152 (M^+), calcd. for $C_{15}H_{15}NO$: 225.1154.

(E)-2-(4-Methoxyphenyl)-1-phenylethanone O-methyloxime (3b) [CAS: 146364-41-2]:

Yield: 80%; colorless liquid; 1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$, TMS): δ = 7.61-7.51 (m, 2H), 7.28-7.21 (m, 3H), 7.06 (dm, J = 8.7 Hz, 2H), 6.72 (dm, J = 8.7 Hz, 2H), 4.00 (s, 2H), 3.95 (s, 3H), 3.68 (s, 3H); ^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$): δ = 158.2, 156.6, 135.9, 129.6, 129.2, 128.6, 127.9, 126.6, 114.1, 62.2, 55.4, 31.9; HR-MS (E.I.): m/z = 255.1251 (M^+), calcd. for $C_{16}H_{17}NO_2$: 255.1259.

(E)-1-Phenyl-2-[4-(trifluoromethyl)phenyl]ethanone O-methyloxime (3c): Yield: 65%;

colorless liquid; 1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$, TMS): δ = 7.57-7.51 (m, 2H), 7.42 (dm, J = 8.0 Hz, 2H), 7.28-7.20 (m, 5H), 4.10 (s, 2H), 3.95 (s, 3H); ^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$): δ = 155.3, 141.0, 135.4, 129.5, 128.9, 128.7, 126.5, 125.6, 125.6 (q, J = 3.8 Hz), 124.4 (q, J = 271.7 Hz), 62.3, 32.6; HR-MS (E.I.): m/z = 293.1035 (M^+), calcd. for $C_{16}H_{14}F_3NO$: 293.1027.

(E)-1-Phenyl-2-*p*-tolylethanone O-methyloxime (3d) [CAS: 113694-72-7]: Yield: 70%;

white solid; mp 29-31 °C; 1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$, TMS): δ = 7.60-7.52 (m, 2H), 7.27-7.19 (m, 3H), 7.03 (dm, J = 8.2 Hz, 2H), 6.98 (dm, J = 8.2 Hz, 2H), 4.02 (s, 2H), 3.94 (s, 3H), 2.21 (s, 3H); ^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$): δ = 156.4, 135.9, 133.7, 129.6, 129.4, 129.2, 128.5, 128.4, 126.6, 62.2, 32.3, 21.1; HR-MS (E.I.): m/z = 240.1391 ($M+H^+$), calcd. for $C_{16}H_{18}NO$: 240.1383.

(E)-1-Phenyl-2-*o*-tolylethanone O-methyloxime (3e): Yield: 84%; colorless liquid; 1H

NMR (300 MHz, $CDCl_3$, TMS): δ = 7.53-7.45 (m, 2H), 7.25-7.17 (m, 3H), 7.10-6.88 (m, 4H), 3.96 (s, 2H), 3.91 (s, 3H), 2.26 (s, 3H); ^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$): δ = 156.3, 136.2, 136.0, 134.8, 130.2, 129.2, 128.5, 127.7, 126.5, 126.5, 126.3, 62.2, 30.6, 19.9; HR-MS (E.I.): m/z = 239.1304 (M^+), calcd. for $C_{16}H_{17}NO$: 239.1310.

(E)-2-(Naphthalen-1-yl)-1-phenylethanone O-methyloxime (3f): Yield: 60%; white solid;

mp 105-107 °C; 1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ = 8.03 (dd, J = 8.3, 0.8 Hz, 1H), 7.79 (dd, J = 7.9, 1.6 Hz, 1H), 7.63 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.58-7.38 (m, 4H), 7.29-7.07 (m, 5H), 4.47 (s, 2H),

3.95 (s, 3H); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): δ = 156.2, 135.9, 133.9, 132.2, 132.0, 129.2, 129.0, 128.5, 127.2, 126.5, 126.3, 125.8 (2), 125.3, 123.5, 62.3, 30.1; HR-MS (E.I.): m/z = 276.1375 ($\text{M}+\text{H}^+$), calcd. for $\text{C}_{19}\text{H}_{18}\text{NO}$: 276.1383.

(E)-2-(3-Nitrophenyl)-1-phenylethanone O-methyloxime (3g): Yield: 63%; white solid; mp 68-72 °C; ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3 , TMS): δ = 8.03 (ddd, J = 2.2, 1.7, 0.5 Hz, 1H), 7.97 (dm, J = 8.1 Hz, 1H), 7.59-7.52 (m, 2H), 7.45 (dtd, J = 7.6, 1.7, 0.6 Hz, 1H), 7.34 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.31-7.22 (m, 3H), 4.15 (s, 2H), 3.97 (s, 3H); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): δ = 154.9, 148.6, 139.0, 135.0, 134.8, 129.6, 129.6, 128.8, 126.4, 123.7, 121.7, 62.4, 32.4; HR-MS (E.I.): m/z = 270.1005 (M^+), calcd. for $\text{C}_{15}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_3$: 270.1004.

(E)-2-(Furan-3-yl)-1-phenylethanone O-methyloxime (3h): Yield: 85%; white solid; mp 28-30 °C; ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3 , TMS): δ = 7.61-7.53 (m, 2H), 7.30-7.24 (m, 3H), 7.22 (t, J = 1.7 Hz, 1H), 7.15 (dd, J = 2.3, 1.4 Hz, 1H), 6.19 (d, J = 0.9 Hz, 1H), 3.94 (s, 3H), 3.79 (d, J = 0.9 Hz, 2H); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): δ = 155.9, 142.9, 140.1, 135.6, 129.3, 128.6, 126.4, 120.0, 111.4, 62.2, 22.7; HRMS (E.I.): m/z = 216.1015 ($\text{M}+\text{H}^+$), calcd. for $\text{C}_{13}\text{H}_{14}\text{NO}_2$: 216.1019.

(E)-1-Phenyl-2-(thiophen-3-yl)ethanone O-methyloxime (3i): Yield: 79%; colorless liquid; ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3 , TMS): δ = 7.62-7.51 (m, 2H), 7.29-7.19 (m, 3H), 7.12 (dd, J = 6.4, 3.4 Hz, 1H), 6.90-6.88 (m, 1H), 6.87 (dd, J = 4.9, 1.3 Hz, 1H), 4.01 (d, J = 0.9 Hz, 2H), 3.94 (s, 3H); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): δ = 156.0, 136.5, 135.7, 129.3, 128.6, 128.4, 126.5, 125.6, 121.7, 62.2, 27.8; HR-MS (E.I.): m/z = 231.0710 (M^+), calcd. for $\text{C}_{13}\text{H}_{13}\text{NOS}$: 231.0718.

(E)-1-Phenyl-2-(thiophen-2-yl)ethanone O-methyloxime (3j): Yield: 67%; colorless liquid; ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3 , TMS): δ = 7.65-7.56 (m, 2H), 7.31-7.23 (m, 3H), 7.03 (dd, J = 5.1, 1.3 Hz, 1H), 6.83-6.74 (m, 2H), 4.19 (d, J = 0.8 Hz, 2H), 3.98 (s, 3H); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): δ = 155.5, 138.7, 135.3, 129.4, 128.6, 126.8, 126.5, 125.9, 124.2, 62.2, 27.4; HR-MS (E.I.): m/z = 231.0714 (M^+), calcd. for $\text{C}_{13}\text{H}_{13}\text{NOS}$: 231.0718.

(1E, 3E)-1,4-Diphenylbut-3-en-1-one O-methyloxime (3k): Yield: 81%; colorless liquid; ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3 , TMS): δ = 7.65-7.57 (m, 2H), 7.33-7.06 (m, 8H), 6.40 (dt, J = 15.9, 1.6 Hz, 1H), 6.18 (dt, J =15.9, 6.4 Hz, 1H), 3.95 (s, 3H), 3.58 (dd, J = 6.4, 1.6 Hz, 2H); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): δ = 155.7, 137.4, 135.8, 132.1, 129.3, 128.6 (2), 127.4, 126.5, 126.3, 124.3, 62.2, 30.8; HR-MS (E.I.): m/z = 252.1391 ($\text{M}+\text{H}^+$), calcd. for $\text{C}_{17}\text{H}_{18}\text{NO}$: 252.1388.

(E)-Methyl 2-[2-(methoxyimino)-2-phenylethyl]benzoate (3l): Yield: 98%; colorless liquid; ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3 , TMS): δ = 7.83 (dd, J = 7.8, 1.5 Hz, 1H), 7.57-7.48 (m, 2H), 7.31-7.10 (m, 5H), 7.07 (dm, J = 7.7 Hz, 1H), 4.49 (s, 2H), 3.90 (s, 3H), 3.82 (s, 3H); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): δ = 168.1, 156.4, 138.1, 135.7, 132.4, 130.9, 129.5, 129.2, 129.2, 128.5, 126.6, 126.3, 62.2, 52.1, 31.0; HR-MS (E.I.): m/z = 284.1289 ($\text{M}+\text{H}^+$), calcd. for $\text{C}_{17}\text{H}_{18}\text{NO}_3$: 284.01281.

(E)-4-[2-(Methoxyimino)-2-phenylethyl]benzaldehyde (3m): Yield: 40%; colorless liquid; ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3 , TMS): δ = 9.88 (s, 1H), 7.71 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.55 (dd, J = 6.7, 2.9 Hz, 2H), 7.31 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.28-7.24 (m, 3H), 4.15 (s, 2H), 3.97 (s, 3H); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): δ = 192.0, 155.2, 144.3, 134.9, 130.3, 129.5, 129.3, 128.7, 126.5, 62.4, 33.0; HR-MS (E.I.): m/z = 253.1101 (M^+), calcd. for $\text{C}_{16}\text{H}_{15}\text{NO}_2$: 253.1103.

(E)-1,2-Diphenylethanone O-benzyloxime (3n): Yield: 88%; white solid; mp 35-37 °C; ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3 , TMS): δ = 7.63-7.50 (m, 2H), 7.34-7.18 (m, 8H), 7.17-7.03 (m, 5H), 5.19 (s, 2H), 4.09 (s, 2H); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): δ = 156.6, 138.0, 136.8, 135.8, 129.2, 128.6, 128.5, 128.4, 128.3, 127.9, 126.7, 126.3, 76.5, 32.9; HR-MS (E.I.): m/z = 302.1543 ($\text{M}+\text{H}^+$), calcd. for $\text{C}_{21}\text{H}_{20}\text{NO}$: 302.1539.

(E)-2-(4-Methoxyphenyl)-1-phenylethanone O-benzyloxime (3o): Yield: 75%; white solid; mp 68-70 °C; ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3 , TMS): δ = 7.59-7.51 (m, 2H), 7.34-7.18 (m, 8H), 7.02 (dm, J = 8.8 Hz, 2H), 6.68 (dm, J = 8.8 Hz, 2H), 5.20 (s, 2H), 4.02 (s, 2H), 3.67 (s, 3H); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): δ = 158.1, 156.9, 138.1, 135.8, 129.6, 129.2, 128.8, 128.5, 128.5, 128.4, 127.9, 126.7, 114.0, 76.4, 55.3, 32.0; HR-MS (E.I.): m/z = 332.1650 (M^+), calcd. for $\text{C}_{22}\text{H}_{22}\text{NO}_2$: 332.1645.

(E)-1-Phenyl-2-[4-(trifluoromethyl)phenyl]ethanone O-benzyloxime (3p): Yield: 85%; white solid; mp 56-58 °C; ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3 , TMS): δ = 7.58-7.52 (m, 2H), 7.39 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.30-7.23 (m, 8H), 7.23-7.17 (m, 2H), 5.19 (s, 2H), 4.13 (s, 2H); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): δ = 155.7, 141.1, 137.7, 135.4, 129.5, 128.9, 128.7, 128.5, 128.4, 128.1, 126.5, 125.6 (q, J = 3.8 Hz), 124.4 (q, J = 271.8 Hz), 76.7, 32.8; HR-MS (E.I.): m/z = 370.1414 (M^+), calcd. for $\text{C}_{22}\text{H}_{19}\text{F}_3\text{NO}$: 370.1413.

(E)-2-(4-Methoxyphenyl)-1-phenylethanone O-acetyloxime (3q): Yield: 18%; colorless liquid; ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3 , TMS): δ = 7.65 (dd, J = 7.9, 1.5 Hz, 2H), 7.37-7.23 (m, 3H), 7.03 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.78-6.65 (m, 2H), 4.10 (s, 2H), 3.69 (s, 3H), 2.17 (s, 3H); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): δ = 169.0, 164.2, 134.2, 130.7, 129.6, 128.8, 127.7, 127.3, 114.4, 55.4, 33.6, 20.0; HR-MS (E.I.): m/z = 283.1235 (M^+), calcd. for $\text{C}_{17}\text{H}_{17}\text{NO}_3$: 283.1208.

(E/Z)-3,3-Dimethyl-1-phenylbutan-2-one O-benzyloxime (3r): Isomeric ratio (92:8); yield: 98%; colorless liquid; ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3 , TMS): δ = 7.27-6.99 (m, 10H), 5.00 (s, 2H), 3.66 (s, 2H), 1.01 (s, 9H); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): δ = 164.7, 138.3, 137.7, 128.5, 128.4, 128.3, 128.2, 127.6, 125.9, 75.7, 37.8, 31.8, 28.5; HR-MS (E.I.): m/z = 281.1783 (M^+), calcd. for $\text{C}_{19}\text{H}_{23}\text{NO}$: 281.1780.

(E/Z)-1-(4-Methoxyphenyl)-3,3-dimethylbutan-2-one O-benzyloxime (3s): Isomeric ratio (94:6); yield: 65%; colorless liquid; ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3 , TMS): δ = 7.26-7.16 (m, 5H), 6.98-6.91 (m, 2H), 6.70-6.62 (m, 2H), 5.01 (s, 2H), 3.68 (s, 3H), 3.59 (s, 2H), 1.00 (s, 9H); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): δ = 165.0, 157.8, 138.4, 129.6, 129.5, 128.5, 128.3, 127.6, 113.7, 75.6, 55.3, 37.8, 30.8, 28.5; HR-MS (E.I.): m/z = 311.1850 (M^+), calcd. for $\text{C}_{20}\text{H}_{25}\text{NO}_2$: 311.1885.

(E/Z)-3,3-Dimethyl-1-[4-(trifluoromethyl)phenyl]butan-2-one O-benzyloxime (3t): Isomeric ratio (98:2); yield: 80%; colorless liquid; ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3 , TMS): δ = 7.34 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.23-7.05 (m, 7H), 4.97 (s, 2H), 3.67 (s, 2H), 1.01 (s, 9H); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): δ = 163.9, 141.9, 138.0, 128.8, 128.6, 128.3, 128.0, 127.8, 125.2 (q, J = 3.8 Hz), 124.5 (q, J = 271.9 Hz), 75.9, 37.8, 31.7, 28.3; HR-MS (E.I.): m/z = 350.1723 ($\text{M}+\text{H}^+$), calcd. for $\text{C}_{20}\text{H}_{23}\text{F}_3\text{NO}$: 350.1726.

(E/Z)-1-Phenylpropan-2-one O-benzyloxime (3u): Isomeric ratio (93:7); yield: 88%; colorless liquid; ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3 , TMS): δ = 7.40-7.03 (m, 10H), 5.06 (s, 2H), 3.37 (s, 2H), 1.69 (s, 3H); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): δ = 157.3, 138.4, 137.1, 129.1, 128.6, 128.4, 128.0, 127.7, 126.8, 75.5, 42.2, 14.1; HR-MS (E.I.): m/z = 239.1333 (M^+), calcd. for $\text{C}_{16}\text{H}_{17}\text{NO}$: 239.1310.

(E/Z)-1-(4-Methoxyphenyl)propan-2-one O-benzyloxime (3v): Isolated as a mixture (91:9) after column purification; yield: 62%; colorless liquid; ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3 , TMS): δ = 7.34-7.19 (m, 5H), 7.05-6.98 (m, 2H), 6.78-6.72 (m, 2H), 5.06 (s, 2H), 3.71 (s, 3H), 3.32 (s, 2H), 1.69 (s, 3H); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): δ = 158.6, 157.6, 138.5, 130.1, 129.1, 128.4, 128.0, 127.7, 114.1, 75.5, 55.4, 41.4, 14.0; HR-MS (E.I.): m/z = 269.1410 (M^+), calcd. for $\text{C}_{17}\text{H}_{19}\text{NO}_2$: 269.1416.

(E/Z)-1-[4-(Trifluoromethyl)phenyl]propan-2-one O-benzyloxime (3w): Isolated as a mixture (94:6) after column purification; yield: 90%; oil; ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3 , TMS): δ = 7.45 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.37-7.23 (m, 5H), 7.19 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 5.06 (s, 2H), 3.43 (s, 2H), 1.70 (s, 3H); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): δ = 156.3, 141.3 (q, J = 1.1 Hz), 138.3, 134.7 (q, J = 6.3 Hz), 129.4, 128.5, 128.1, 127.8, 125.6 (q, J = 3.8 Hz), 124.3 (q, J = 272.1 Hz), 75.7, 42.1, 14.2; HR-MS (E.I.): m/z = 307.1180 (M^+), calcd. for $\text{C}_{17}\text{H}_{16}\text{F}_3\text{NO}$: 307.1184.

3-Benzyl-6-ethoxy-5,6-dihydro-4H-1,2-oxazine (3x): Yield: 52%; colorless liquid; ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3 , TMS): δ = 7.29-7.13 (m, 5H), 4.97 (t, J = 2.6 Hz, 1H), 3.81 (dq, J = 9.7, 7.1 Hz, 1H), 3.52 (dq, J = 9.7, 7.1 Hz, 1H), 3.46 (s, 2H), 2.17-2.01 (m, 1H), 1.88-1.73 (m, 3H), 1.13 (t, J = 7.1 Hz, 3H); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): δ = 159.3, 136.9, 129.0, 128.8, 127.0, 94.6, 63.4, 42.8, 23.2, 18.0, 15.2; HR-MS (E.I.): m/z = 220.1337 ($\text{M}+\text{H}^+$), calcd. for $\text{C}_{13}\text{H}_{17}\text{NO}_2$: 220.1332.

6-Ethoxy-3-[4-(trifluoromethyl)benzyl]-5,6-dihydro-4H-1,2-oxazine (3y): Yield: 59%; pale yellow liquid; ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3 , TMS): δ = 7.50 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.30 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 4.99 (t, J = 2.6 Hz, 1H), 3.80 (dq, J = 9.7, 7.1 Hz, 1H), 3.69-3.46 (m, 1H), 3.53 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 3.51 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 2.22-1.98 (m, 1H), 1.94-1.70 (m, 3H), 1.13 (t, J = 7.1 Hz, 3H); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): δ = 158.5, 141.1, 129.3, 125.7 (q, J = 3.8 Hz), 94.6,

63.5, 42.6, 23.1, 18.2, 15.2; HR-MS (E.I.): m/z = 288.1205 ($M+H^+$), calcd. for $C_{14}H_{17}F_3NO_2$: 288.1206.

6-Ethoxy-3-(2-methylbenzyl)-5,6-dihydro-4H-1,2-oxazine (3z): Yield: 65%; colorless liquid; 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$, TMS): δ = 7.14-6.99 (m, 4H), 4.97 (t, J = 2.7 Hz, 1H), 3.79 (dq, J = 9.7, 7.1 Hz, 1H), 3.57-3.41 (m, 3H), 2.25 (s, 3H), 2.12-1.95 (m, 1H), 1.85-1.72 (m, 3H), 1.12 (t, J = 7.1 Hz, 3H); ^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$): δ = 158.9, 137.3, 134.9, 130.6, 129.9, 127.1, 126.2, 94.5, 63.4, 40.6, 23.2, 19.6, 18.1, 15.2; HR-MS (E.I.): m/z = 234.1491 ($M+H^+$), calcd. for $C_{14}H_{20}NO_2$: 234.1489.

(E)-1-(4-Methoxyphenyl)-2-phenylethanone O-methyloxime (3aa) [CAS: 146364-30-9]: Yield: 93%; white solid; mp 35-37 °C; 1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$, TMS): δ = 7.56-7.47 (m, 2H), 7.21-7.04 (m, 5H), 6.78-6.71 (m, 2H), 4.03 (s, 2H), 3.92 (s, 3H), 3.68 (s, 3H); ^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$): δ = 160.5, 155.7, 137.0, 128.7, 128.5, 128.3, 127.9, 126.3, 113.9, 62.0, 55.4, 32.6; HR-MS (E.I.): m/z = 225.1245 (M^+), calcd. for $C_{16}H_{17}NO_2$: 225.1259.

(E)-1,2-Bis(4-methoxyphenyl)ethanone O-methyloxime (3ab) [CAS: 144889-01-0]: Yield: 78%; white solid; mp 39-41 °C; 1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$, TMS): δ = 7.54-7.46 (m, 2H), 7.08-7.01 (m, 2H), 6.80-6.67 (m, 4H), 3.97 (s, 2H), 3.92 (s, 3H), 3.70 (s, 3H), 3.67 (s, 3H); ^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$): δ = 160.4, 158.1, 156.1, 129.6, 128.9, 128.3, 128.0, 114.1, 113.9, 62.0, 55.4, 55.3, 31.7; HR-MS (E.I.): m/z = 285.1361 (M^+), calcd. for $C_{17}H_{19}NO_3$: 285.1365.

(E)-2-[4-(Trifluoromethyl)phenyl]-1-(4-methoxyphenyl)-ethanone O-methyl-oxime (3ac): Yield: 68%; white solid; mp 36-38 °C; 1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$, TMS): δ = 7.54-7.47 (m, 2H), 7.43 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.24 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 6.83-6.73 (m, 2H), 4.09 (s, 2H), 3.93 (s, 3H), 3.72 (s, 3H); ^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$): δ = 160.7, 154.9, 141.2, 128.9, 127.9, 127.8, 127.5, 125.6 (q, J = 3.7 Hz), 124.4 (q, J = 271.8 Hz), 114.1, 62.2, 55.4, 32.4; HR-MS (E.I.): m/z = 323.1100 (M^+), calcd. for $C_{17}H_{16}F_3NO$: 323.1133.

(E)-1-(4-Chlorophenyl)-2-phenylethanone O-methyloxime (3ad) [CAS: 146364-38-7]: Yield: 97%; white solid; mp 42-46 °C; 1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$, TMS): δ = 7.52-7.45 (m,

2H), 7.22-7.03 (m, 7H), 4.02 (s, 2H), 3.94 (s, 3H); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): δ = 155.1, 136.5, 135.2, 134.2, 128.8, 128.7, 128.5, 127.9, 126.5, 62.3, 32.5; HR-MS (E.I.): m/z = 259.0732 (M^+), calcd. for $\text{C}_{15}\text{H}_{14}\text{ClNO}$: 259.0764.

(E)-1-(4-Chlorophenyl)-2-(4-methoxyphenyl)ethanone O-methyloxime (3ae): Yield: 87%; white solid; mp 45-50 °C; ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ = 7.54-7.46 (m, 2H), 7.25-7.16 (m, 2H), 7.05-6.99 (m, 2H), 6.76-6.68 (m, 2H), 3.96 (s, 2H), 3.95 (s, 3H), 3.68 (s, 3H); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): δ = 158.3, 155.5, 135.1, 134.2, 129.5, 128.7, 128.4, 127.9, 114.2, 62.3, 55.3, 31.6; HR-MS (E.I.): m/z = 289.0883 (M^+), calcd. for $\text{C}_{16}\text{H}_{16}\text{ClNO}_2$: 289.0870.

(E)-1-(4-Chlorophenyl)-2-[4-(trifluoromethyl)phenyl]ethanone O-methyl-oxime (3af): Yield: 96%; white solid; mp 81-83 °C; ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3 , TMS): δ = 7.51-7.45 (m, 2H), 7.43 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.24-7.17 (m, 4H), 4.07 (s, 2H), 3.95 (s, 3H); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): δ = 154.2, 140.7 (q, J =1.0 Hz), 135.5, 133.8, 128.9, 128.8, 128.3, 127.7, 125.7 (q, J = 3.8 Hz), 124.3 (q, J = 271.9 Hz), 62.4, 32.3; HR-MS (E.I.): m/z = 327.0624 (M^+), calcd. for $\text{C}_{16}\text{H}_{13}\text{ClF}_3\text{NO}$: 327.0638.

(E)-1-(4-Bromophenyl)-2-phenylethanone O-methyloxime (3ag): Yield: 68%; colorless liquid; ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3 , TMS): δ = 7.45-7.32 (m, 4H), 7.26-6.97 (m, 5H), 4.03 (s, 2H), 3.95 (s, 3H); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): δ = 155.1, 136.4, 134.6, 131.7, 128.8, 128.5, 128.1, 126.5, 123.5, 62.3, 32.4; HR-MS (E.I.): m/z = 304.0343 ($\text{M}+\text{H}^+$), calcd. for $\text{C}_{15}\text{H}_{15}\text{BrNO}$: 304.0337.

(E)-1-(4-Bromophenyl)-2-[4-(trifluoromethyl)phenyl]-ethanone O-methyl-oxime (3ah): Yield: 58%; white solid; mp 83-85 °C; ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3 , TMS): δ = 7.51-7.33 (m, 6H), 7.26-7.15 (m, 2H), 4.08 (s, 2H), 3.95 (s, 3H); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): δ = 154.3, 140.6, 134.2, 131.9, 128.8, 128.0, 127.8, 125.7 (q, J = 3.7 Hz), 124.3 (q, J = 272.1 Hz), 123.8, 62.5, 32.2; HR-MS (E.I.): m/z = 372.0204 ($\text{M}+\text{H}^+$), calcd. for $\text{C}_{16}\text{H}_{14}\text{BrF}_3\text{NO}$: 372.0205.

(E)-1-(4-Bromophenyl)-2-*p*-tolylethanone O-methyloxime (3ai): Yield: 60%; white solid; mp 53-55 °C; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃, TMS): δ= 7.47-7.31 (m, 4H), 6.98 (s, 4H), 3.99 (s, 2H), 3.94 (s, 3H), 2.21 (s, 3H); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ= 155.4, 136.1, 134.7, 133.3, 131.7, 129.5, 128.4, 128.2, 123.5, 62.3, 32.0, 21.1; HR-MS (E.I.): *m/z*= 318.0482 (M+H⁺), calcd. for C₁₆H₁₇BrNO: 318.0488.

Spectral Data for Compounds 6

(Z)-1-(Biphenyl-4-yl)-2-chloroethanone O-methyloxime (6a) [CAS: 77561-96-7]: Yield: 88%; white solid; mp 59-61 °C; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃, TMS): δ= 7.76-7.66 (m, 2H), 7.58-7.49 (m, 4H), 7.42-7.24 (m, 3H), 4.48 (s, 2H), 4.01 (s, 3H); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ= 152.4, 142.5, 140.4, 132.3, 129.0, 127.8, 127.4, 127.2, 126.7, 62.9, 32.6; HR-MS (E.I.): *m/z*= 260.0836 (M+H⁺), calcd. for C₁₅H₁₅ClNO: 260.0837.

(Z)-1-(Biphenyl-4-yl)-2-bromoethanone O-methyloxime (6b) [CAS: 930600-75-2]: Yield: 40%; white solid; mp 68-70 °C; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃, TMS): δ= 7.75-7.69 (m, 2H), 7.59-7.51 (m, 4H), 7.42-7.34 (m, 2H), 7.33-7.26 (m, 1H), 4.32 (s, 2H), 4.04 (s, 3H); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ= 152.4, 142.6, 140.4, 132.4, 129.0, 127.8, 127.5, 127.2, 126.6, 63.0, 18.1; HR-MS (E.I.): *m/z*= 304.0317 (M+H⁺), calcd. for C₁₅H₁₅BrNO: 304.0332.

(Z)-2-Chloro-1-[4'-(trifluoromethyl)biphenyl-4-yl]ethanone O-methyloxime (6c): Yield: 91%; white solid; mp 83-84 °C; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, TMS): δ= 7.78-7.71 (m, 2H), 7.63 (s, 4H), 7.58-7.52 (m, 2H), 4.50 (s, 2H), 4.03 (s, 3H); ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃): δ= 152.1, 144.0, 141.0, 133.4, 130.1, 127.6, 127.5, 126.9, 126.0 (q, *J*= 3.7 Hz), 124.4 (q, *J*= 272.1 Hz), 63.0, 32.5; HR-MS (E.I.): *m/z*= 328.0706 (M+H⁺), calcd. for C₁₆H₁₄ClF₃NO: 328.0711.

(Z)-2-Chloro-1-(4'-methylbiphenyl-4-yl)ethanone O-methyloxime (6d): Yield: 87%; white solid; mp 90-92 °C; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃, TMS): δ= 7.73-7.66 (m, 2H), 7.57-7.50 (m, 2H), 7.46-7.40 (m, 2H), 7.22-7.14 (m, 2H), 4.48 (s, 2H), 4.01 (s, 3H), 2.32 (s, 3H); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ= 152.4, 142.5, 137.7, 137.5, 132.1, 129.7, 127.2, 127.0,

126.6, 62.9, 32.6, 21.3; HR-MS (E.I.): $m/z= 274.0992$ ($M+H^+$), calcd. for $C_{16}H_{17}ClNO$: 274.0993.

Spectral Data for Compounds 7

(E)-1-(Biphenyl-4-yl)-2-phenylethanone O-methyloxime (7a): White solid; mp 110-112 °C; 1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$, TMS): $\delta= 7.68-7.62$ (m, 2H), 7.53-7.44 (m, 4H), 7.35 (tt, $J= 8.3, 1.8$ Hz, 2H), 7.30-7.07 (m, 6H), 4.11 (s, 2H), 3.98 (s, 3H); ^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$): $\delta= 155.9, 141.9, 140.6, 136.8, 134.7, 128.9, 128.8, 128.6, 127.7, 127.3, 127.2, 127.0, 126.4, 62.3, 32.7$; HR-MS (E.I.): $m/z= 302.1542$ ($M+H^+$), calcd. for $C_{21}H_{20}NO$: 302.1539.

(E)-2-Phenyl-1-[4'-(trifluoromethyl)biphenyl-4-yl]ethanone O-methyloxime (7c): Yield: 72%; white solid; mp 67-69 °C; 1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$, TMS): $\delta= 7.73-7.64$ (m, 2H), 7.62-7.54 (m, 4H), 7.52-7.42 (m, 2H), 7.25-7.06 (m, 5H), 4.10 (s, 2H), 3.98 (s, 3H); ^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$): $\delta= 155.6, 144.1, 140.4, 136.7, 135.6, 129.9, 129.4, 128.8, 128.6, 127.4, 127.2, 126.5, 125.9$ (q, $J= 3.7$ Hz), 124.4 (q, $J= 271.9$ Hz), 62.3, 32.6; HR-MS (E.I.): $m/z= 370.1412$ ($M+H^+$), calcd. for $C_{22}H_{19}F_3NO$: 370.1413.

(E)-1-(4'-Methylbiphenyl-4-yl)-2-phenylethanone O-methyloxime (7d): Yield: 15%; white solid; mp 110-112 °C; 1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$, TMS): $\delta= 7.67-7.60$ (m, 2H), 7.49-7.36 (m, 4H), 7.21-7.10 (m, 7H), 4.10 (s, 2H), 3.97 (s, 3H), 2.31 (s, 3H); ^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$): $\delta= 155.9, 141.9, 137.7, 137.5, 136.9, 134.4, 129.7, 128.7, 128.6, 127.0, 127.0, 127.0, 126.4, 62.2, 32.6, 21.3$; HR-MS (E.I.): $m/z= 316.1699$ ($M+H^+$), calcd. for $C_{22}H_{22}NO$: 316.1696.

(E)-2-(4-Methoxyphenyl)-1-(3'-nitrobiphenyl-4-yl)ethanone O-methyloxime (7e): Yield: 56%; colorless liquid; 1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$, TMS): $\delta= 8.35$ (t, $J= 1.9$ Hz, 1H), 8.12 (ddd, $J= 8.2, 2.2, 1.0$ Hz, 1H), 7.81 (ddd, $J= 7.8, 1.7, 1.1$ Hz, 1H), 7.75-7.66 (m, 2H), 7.59-7.46 (m, 3H), 7.13-7.04 (m, 2H), 6.78-6.69 (m, 2H), 4.04 (s, 2H), 3.99 (s, 3H), 3.69 (s, 3H); ^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$): $\delta= 155.6, 144.1, 140.4, 136.7, 135.6, 130.3, 129.9, 129.4, 128.8, 128.6, 127.4, 127.2, 126.5, 126.2, 126.0, 125.9, 125.8, 125.8, 122.6, 119.0, 62.3, 32.6$; HR-MS (E.I.): $m/z= 377.1492$ ($M+H^+$), calcd. for $C_{22}H_{21}N_2O_4$: 377.1496.

(E)-1-[4-(Thiophen-3-yl)phenyl]-2-[4-(trifluoromethyl)phenyl]ethanone O-methyl-oxime (7f): Yield: 56%; white solid; mp 86-88 °C; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃, TMS): δ= 7.62-7.56 (m, 2H), 7.52-7.46 (m, 2H), 7.44 (d, *J*= 8.1 Hz, 2H), 7.39 (dd, *J*= 2.4, 1.9 Hz, 1H), 7.31-7.29 (m, 2H), 7.26 (d, *J*= 8.0 Hz, 2H), 4.12 (s, 2H), 3.97 (s, 3H); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ= 154.9, 141.6, 141.1, 136.8, 133.9, 128.9, 128.6, 126.9, 126.6, 126.6, 126.3, 126.2, 125.7 (q, *J*= 3.7 Hz), 124.3 (q, *J*= 271.9 Hz), 121.0, 62.3, 32.4; HR-MS (E.I.): *m/z*= 376.0970 (M+H⁺), calcd. for C₂₀H₁₇F₃NOS: 376.0977.

Acknowledgements

This work was supported by the Spanish Ministerio de Ciencia e Innovación, European Community Funds (FEDER) and Generalitat Valenciana (CTQ 2010-19999), Consolider-Ingenio 2010 (CSD2007-00006) and (ACOMP-2013/185) grants. We thank (B.N.) the Spanish Ministerio de Educación for a fellowship. We acknowledge the SCSIE (Universidad de Valencia) for access to instrumental facilities.

References

- [1] a) S. Simon, J. Petrasek, *Plant Sci.* **2011**, *180*, 454-460; b) M. Mühlebach, M. Böger, F. Cederbaum, D. Corne, A. A. Friedmann, J. Glock, T. Niderman, A. Stoller, T. Wagner, *Bioorg. Med. Chem.* **2009**, *17*, 4241-4256; c) C. Molinaro, J. Mowat, F. Gosselin, P. D. O'Shea, J.-F. Marcoux, R. Angeland, I. W. Davies, *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 1856-1858; d) S. Edmondson, S. J. Danishefsky, L. Sepp-Lorenzino, N. Rosen, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 2147-2155; e) W. B. Wright, J. B. Press, P. S. Chan, J. W. Marsico, M. F. Haug, J. Lucas, J. Tauber, A. S. Tomcufcik, *J. Med. Chem.* **1986**, *29*, 523-530.
- [2] a) X.-F. Wu, J. Schranck, H. Neumann, M. Beller, *Chem. Asian J.* **2012**, *7*, 40-44; b) B. Landers, C. Berini, C. Wang, O. Navarro, *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 1390-1397; c) X.-F. Wu, H. Neumann, M. Beller, *Adv. Synth. Catal.* **2011**, *353*, 788-792; d) X.-F. Wu, J. Schranck, H. Neumann, M. Beller, *Tetrahedron Lett.* **2010**, *51*, 6146-6149; e) J. Morgan, J. T. Pinhey, B. A. Rowe, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I* **1997**, 1005-1008; f) J. H. Ryan, P. J. Stang, *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 5061-5064; g) T. Mino, T. Matsuda, K. Maruhashi, M. Yamashita, *Organometallics* **1997**, *16*, 3241-3242; h) S. V. Kessar, in: *Comprehensive* 110

Organic Synthesis, (Eds.: B. M. Trost, I. Fleming, M. F. Semmelhack), Pergamon Press, New York, **1991**, Vol. 4, Chapter 2.3; i) R. Beugelmans, H. Ginsburg, *Heterocycles* **1985**, *23*, 1197-1203; j) M. F. Semmelhack, T. Bargar, *J. Org. Chem.* **1977**, *42*, 1481- 1882.

[3] a) N. Miyaura, A. Suzuki, *Chem. Rev.* **1995**, *95*, 2457-2483; b) A. Suzuki, *J. Organomet. Chem.* **1999**, *576*, 147-168; c) T. Ishiyama, N. Miyaura, *J. Organomet. Chem.* **2000**, *611*, 392-402; d) J. Tsuji, *Transition Metal Reagents and Catalysts*, Wiley, Chichester, **2000**; e) *Handbook of Organopalladium Chemistry for Organic Synthesis*, (Ed.: E. Negishi), Wiley Interscience, New York, **2002**; f) *Transition Metal for Organic Synthesis*, (Eds.: M. Beller, C. Bolm), 2nd ed., Wiley-VCH, Weinheim, **2004**; g) *Metal-Catalyzed Cross-Coupling Reactions*, (Eds.: A. de Meijere, P. J. Stang), 2nd ed., Wiley-VCH, Weinheim, **2004**.

[4] a) A. O. King, N. Yasuda, *Top. Organomet. Chem.* **2004**, *7*, 205-245; b) K. C. Nicolaou, P. G. Bulger, D. Sarlah, *Angew. Chem.* **2005**, *117*, 4516-4563; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 4442-4489; c) R. Jana, T. P. Pathak, M. S. Sigman, *Chem. Rev.* **2011**, *111*, 1417-1492.

[5] a) D. J. Cárdenas, *Angew. Chem.* **1999**, *111*, 3201-3203; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, *38*, 3018-3020; b) D. J. Cárdenas, *Angew. Chem.* **2003**, *115*, 398-401; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 384-387.

[6] a) M. R. Netherton, C. Dai, K. Neuschütz, G. C. Fu, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 10099-10100; b) J. H. Kirchhoff, M. R. Netherton, I. D. Hill, G. C. Fu, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 13662-13663; c) M. R. Netherton, G. C. Fu, *Angew. Chem.* **2002**, *114*, 4066-4068; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 3910-3912; d) J. H. Kirchhoff, C. Dai, G. C. Fu, *Angew. Chem.* **2002**, *114*, 2025-2027; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 1945-1947; e) I. D. Hill, M. R. Netherton, G. C. Fu, *Angew. Chem.* **2003**, *115*, 5927-5930; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 5749-5752; f) J. Zhou, G. C. Fu, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 12527-12530; g) J. Zhou, G. C. Fu, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 14726-14727; h) A. C. Frisch, M. Beller, *Angew. Chem.* **2005**, *117*, 680-695; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 674-688.

[7] For nickel-catalyzed cross-coupling reactions of primary and secondary halo carbonyl compounds see: a) C. Fischer, G. C. Fu, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 4594-4595; b) N. A. Strotman, S. Summer, G. C. Fu, *Angew. Chem.* **2007**, *119*, 3626-3628; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 3556-3558; c) C. Liu, C. He, W. Shi, M. Chen, A. Lei, *Org. Lett.* **2007**, *9*, 5601-5604.

[8] For nickel-catalyzed cross-coupling Buchwald-Hartwig approach see: a) G. Chen, F. Y. Kwong, H. O. Chan, W.-Y. Yu, A. S. C. Chan, *Chem. Commun.* **2006**, 1413-1415; b) K. Matsubara, K. Ueno, Y. Koga, K. Hara, *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 5069-5076; c) D. J. Spielvogel, W. M. Davis, S. L. Buchwald, *Organometallics* **2002**, *21*, 3833-3836; d) D. J. Spielvogel, S. L. Buchwald, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 3500-3501.

[9] a) C. C. C. Johansson, T. J. Colacot, *Angew. Chem.* **2010**, *122*, 686-718; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 676-707; b) F. Bellina, R. Rossi, *Chem. Rev.* **2010**, *110*, 1082-1146; c) D. A. Culkin, J. F. Hartwig, *Acc. Chem. Res.* **2003**, *36*, 234-245.

[10] M. Palucki, S. L. Buchwald, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 11108-11109.

[11] B. C. Hamann, J. F. Hartwig, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 12382-12383.

[12] a) T. Hama, J. F. Hartwig, *Org. Lett.* **2008**, *10*, 1545-1548; b) T. Hama, J. F. Hartwig, *Org. Lett.* **2008**, *10*, 1549-1552.

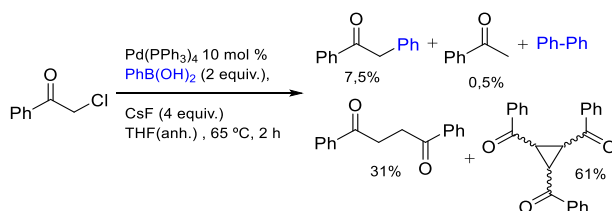
[13] M. Jorgensen, S. Lee, X. Liu, J. P. Wolkowski, J. F. Hartwig, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 12557-12565.

[14] a) B. Zimmermann, W. Disk, T. Himmler, L. J. Gooßen, *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 8107-8112; b) X.-X. Liu, M.-Z. Deng, *Chem. Commun.* **2002**, 622-623; c) L. J. Gooßen, *Chem. Commun.* **2001**, 669-670; d) M. Sato, N. Miyaura, A. Suzuki, *Chem. Lett.* **1989**, 1405-1408.

[15] a) Y.-Z. Duan, M.-Z. Deng, *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 3423-3426; b) T.-Y. Lu, C. Xue, F.-T. Luo, *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 1587-1590.

[16] A. He, J. R. Falck, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 2524-2525.

[17] a) Dehalogenation product and oxidative homocoupling of the organometallic counterpart have been reported, see: A. Lei, X. Zhang, *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 2525-2528; b) Formation of the mixture shown below was found in our reaction conditions.



- [18] a) H. R. Pfaendler, H. Meffert, *Heterocycles* **1998**, *47*, 1013-1021; b) R. Sun, M. Lu, L. Chen, Q. Li, H. Song, F. Bi, R. Huang, Q. Wang, *J. Agric. Food Chem.* **2008**, *56*, 11376-11391; c) H. Dai, H.-B. Yu, J.-B. Liu, Y.-Q. Li, X. X. Zhang, Z.-F. Qin, T. T. Wang, J.-X. Fang, *ARKIVOC* **2009**, *vii*, 126-142; d) A. Y. Sukhorukov, S. L. Ioffe, *Chem. Rev.* **2011**, *111*, 5004-5041; e) D. Kubmarawa, J. T. Barminas, A. O. C. Aliyu, *Arch. Appl. Sci. Res.* **2011**, *3*, 131-138; f) S. Liu, Y. Mu, J. Han, X. Zhen, Y. Yang, X. Tian, A. Whiting, *Org. Biomol. Chem.* **2011**, *9*, 7476-7481.
- [19] J. C. Ciula, A. Streitwieser, *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 1989-1993.
- [20] a) C.-L. Sun, B.-J. Li, Z.-J. Shi, *Chem. Commun.* **2010**, *46*, 677-685; b) C.-L. Sun, N. Liu, B.-J. Li, D.-G. Yu, Y. Wang, Z.-J. Shi, *Org. Lett.* **2010**, *12*, 184-187.
- [21] a) H. Thu, W. Yu, C. Che, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 9048-9049; b) Y. Tan, J. F. Hartwig, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 3676-3677.
- [22] a) L. V. Desai, K. L. Hull, M. S. Sanford, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 9542-9543.
- [23] a) C. Zhou, R. C. Larock, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 2302-2303; b) T. Yamamoto, T. Ohta, Y. Ito, *Org. Lett.* **2005**, *7*, 4153-4155; c) G. Liu, X. Lu, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 16504-16505; d) C. Zhou, R. C. Larock, *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 3551-3558.
- [24] a) N. Umino, T. Iwakuma, M. Ikezabi, N. Itoh, *Chem. Pharm. Bull.* **1978**, *26*, 2897-2898; b) X. Huang, M. Ortiz-Marciales, K. Huang, V. Stepanenko, F. G. Merced, A. M. Ayala, W. Correa, M. de Jesus, *Org. Lett.* **2007**, *9*, 1793-1795; c) Y. Chu, Z. Shan, D. Liu, N. Sun, *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 3998-4001, and references cited therein.
- [25] T. W. Green, P. G. M. Wust, *Protective Groups in Organic Synthesis* Wiley, New York, **1999**.
- [26] M. Tobisu, N. Chatani, *Angew. Chem.* **2009**, *121*, 3617-3620; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 3565-3568.
- [27] For reactivity of halides and pseudohalides towards the oxidative addition reaction see: a) R. Pereira, A. Furst, B. Iglesias, P. Germain, H. Gronemeyer, A. R. de Lera, *Org. Biomol. Chem.* **2006**, *4*, 4514-4525; b) L. Zhang, T. Men, R. Fan, J. Wu, *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 7279-7286; c) X. Zhang, A. Liu, W. Chen, *Org. Lett.* **2008**, *10*, 3849-3852; d) G. Zhou, P. Ting, R. Aslanian, J. J. Piwinski, *Org. Lett.* **2008**, *10*, 2517-2520; e) S. R. Borhade, S. B. Waghmode, *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 3423-3429; f) J. S. Siddle, A. S. Batsanov, M. R.

Bryce, *Eur. J. Org. Chem.* **2008**, 2746-2750; g) J.-F. Wei, J. Jiao, J.-J. Feng, J. Lv, X.-R. Zhang, X.-Y. Shi, Z.-G. Chen, *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 6283-6386; h) W. Ren, M. Yamane, *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 8332-8335; i) M. Nawaz, M. F. Ibad, O.-U.-R. Abid, R. A. Khera, A. Villinger, P. Langer, *Synlett* **2010**, 150-152; j) M. Nawaz, I. Ullah, O.-U.-R. Abid, A. Villinger, P. Langer, *Eur. J. Org. Chem.* **2011**, 6670-6684; k) X. Lei, L. Gao, Q. Ding, Y. Peng, J. Wu, *Org. Biomol. Chem.* **2011**, *9*, 6265-6570; l) M. Hussain, R. A. Khera, T.-H. Nguyen, P. Langer, *Org. Biomol. Chem.* **2011**, *9*, 370-373; m) R. A. Khera, M. Nawaz, H. Feist, A. Villinger, P. Langer, *Synthesis* **2012**, *44*, 219-234; n) I. Ali, Z. Hassan, M. Hein, A. Falodun, T. A. Villinger, P. Langer, *Synthesis* **2012**, *44*, 2255-2263.

[28] For other selective reactions see: a) J. Blum, O. Berlin, D. Milstein, Y. Ben-David, B. C. Wassermann, S. Schutte, H. Schumann, *Synthesis* **2000**, 571-575; b) J. Terao, A. Ikumi, H. Kuniyasu, N. Kambe, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 5646-5647; c) X. Mei, A. T. August, C. Wolf, *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 142-149; d) I. N. Houpis, J.-P. Van Hoeck, U. Tilstam, *Synlett* **2007**, 2179-2184; e) T. Wang, B. J. Alfonso, J. A. Love, *Org. Lett.* **2007**, *9*, 5629-5631; f) M. Arisawa, T. Suzuki, T. Ishikawa, M. Yamaguchi, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 12214-12215.

[29] For site-selective cross-coupling reactions with chloroaryl triflates see: a) A. F. Littke, C. Dai, G. C. Fu, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 4020-4028; b) F. Schoenebeck, K. N. Houk, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 2496-2497; c) F. Proutiere, F. Schoenebeck, *Angew. Chem.* **2011**, *123*, 8342-8345; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 8192-8195; d) F. Proutiere, M. Aufiero, F. Schoenebeck, *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 606-612.

[30] For site-selective cross-coupling reactions with bromoaryl triflates see: a) T. Kamikawa, T. Hayashi, *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 7087-7090; b) G. Espino, A. Kurbangalieva, J. M. Brown, *Chem. Commun.* **2007**, 1742-1744.

[31] For site-selective cross-coupling reactions with dibromoarenes see: a) S. Ishikawa, K. Manabe, *Angew. Chem.* **2010**, *122*, 784-787; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 772-775; b) S. Ishikawa, K. Manabe, *Tetrahedron* **2011**, *67*, 10156-10163.

[32] L. M. Klingensmith, E. R. Strieter, T. E. Barder, S. L. Buchwald, *Organometallics* **2006**, *25*, 82-91.

- [33] A mixture of *syn*, *anti* oxime ethers is obtained both from the condensation of the aryl benzyl ketone and *O*-alkylhydroxylamine or from *O*-alkylation of the corresponding *anti* oxime. Asymmetric reduction of aryl benzyl oxime ethers affords antiepileptic amines.
- [34] a) N. Rodríguez, A. Cuenca, C. Ramírez de Arellano, M. Medio-Simón, G. Asensio, *Org. Lett.* **2003**, *5*, 1705-1708; b) N. Rodríguez, A. Cuenca, C. Ramírez de Arellano, M. Medio-Simón, D. Peine, G. Asensio, *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 8070-8076; c) N. Rodríguez, C. Ramírez de Arellano, G. Asensio, M. Medio-Simón, *Chem. Eur. J.* **2007**, *13*, 4223-4229.
- [35] a) S. Langle, M. Abarbri, A. Duchêne, *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 9255-9258; b) S. Chowdhury, P. E. Georghiou, *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 7599-7603.
- [36] C. Mollar, M. Besora, F. Maseras, G. Asensio, M. Medio-Simón, *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 13390-13397.
- [37] M. Moreno-Mañas, M. Pérez, R. Pleixats, *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 2346-2351.
- [38] a) D. J. Cárdenas, A. M. Echavarren, *Organometallics* **1994**, *13*, 882-889; b) J. M. Vila, M. López-Torres, A. Fernández, M. T. Pereira, J. M. Ortigueira, J. J. Fernández, *Inorg. Chim. Acta* **2003**, *342*, 185-192.
- [39] A triplet ($\delta = 2.18$ ppm, $^3J_{H,P} = 6.7$ Hz) and a double doublet ($\delta = 2.85$, $^3J_{H,P} = 11.6$ and 5.0 Hz), respectively, are reported for the *trans*- and *cis*-static species in the oxidative addition complex of chloroacetone. See A. C. Albéniz, N. M. Catalina, P. Espinet, R. Redon, *Organometallics* **1999**, *18*, 5571-5576.
- [40] a) C. Amatore, A. Jutand, *Acc. Chem. Res.* **2000**, *33*, 314-321; b) C. Amatore, M. Azzabi, A. Jutand, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 1670-1677; c) C. Amatore, A. Jutand, A. Suarez, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 9531-9541; d) C. Amatore, A. Jutand, M. A. M' Barki, *Organometallics* **1992**, *11*, 3009-3013; e) C. Amatore, E. Carré, A. Jutand, M. A. M' Barki, G. Meyer, *Organometallics* **1995**, *14*, 5605-5614; f) M. Kalek, J. Stawinski, *Organometallics* **2008**, *27*, 5876-5888.
- [41] S. E. Livingstone, B. Wheelahan, *Austral. J. Chem.* **1964**, *17*, 219-229.
- [42] a) B. Akermark, A. Ljungqvist, *J. Organomet. Chem.* **1979**, *182*, 59-75; b) K. Tatsumi, R. Hoffmann, A. Yamamoto, J. K. Stille, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1981**, *54*, 1857-1867; c) J. J.

3.1.1 Artículo publicado

Low, W. A. Goddard, *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 6115-6128; d) P. J. Stang, M. H. Kowalski, *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 3356-3362.

[43] a) P. Espinet, A. M. Echavarren, *Angew. Chem.* **2004**, *116*, 4808-4839; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 4704-4734; b) R. H. Crabtree, *The Organometallic Chemistry of the Transition Metals*, Wiley, Hoboken, **2005**; c) A. L. Casado, P. Espinet, *Organometallics* **1998**, *17*, 954-959.

[44] a) F. Ozawa, K. Kurihara, T. Yamamoto, A. Yamamoto, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1985**, *58*, 399-400; b) F. Ozawa, T. Ito, A. Yamamoto, *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 6457-6463; c) E. Alvaro, J. F. Hartwig, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 7858-7868; d) A. H. Roy, J. F. Hartwig, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 1232-1233.

[45] A. Streitwieser, J. C. Ciula, *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 1989-1993.

3.1.2 Información Suplementaria

Supporting Information

Palladium-Catalyzed Suzuki-Miyaura Cross-Coupling of α -Halomethyl Oxime Ethers and Site-Selective Cross-Coupling of Dihalo Derivatives.

Bárbara Noverges, Cristian Mollar, Mercedes Medio-Simón* and Gregorio Asensio

Departamento de Química Orgánica, Universidad de Valencia, Avenida Vicent Andrés Estellés s/n 46100-Burjassot, (Valencia), SPAIN. Fax: (+34)-96-354-4939; e-mail: mercedes.medio@uv.es

Table of Contents:

General methods	119
Preparation and characterization of starting materials (1)	119
NMR analysis of the mixture of (<i>Z</i>)-2-bromo-1-(4-methoxyphenyl) <i>O</i> -methyloxime (1l) with CsF	124
NMR analysis of the mixture of (<i>Z</i>)-2-bromo-1-(4-methoxyphenyl) <i>O</i> -methyloxime (1l) with <i>p</i> -tolylboronic acid 2d	125
Palladium-catalyzed Suzuki-Miyaura cross-coupling reaction with α -halomethyl oxime ethers (1).	
- General procedure	126
- Table S1. Optimization of the catalytic system	127
Palladium-catalyzed Suzuki cross-coupling reaction with (<i>Z</i>)- 1i .	
- General procedure	128
- Table S2. Examination of conditions	129
Palladium-catalyzed regioselective Suzuki-Miyaura cross-coupling reaction with dihalo oxime ethers (1j-1k).	
- General procedures	129
- Table S3. Effect of the ligand on the regioselectivity of a Suzuki reaction	130
Reaction of (<i>Z</i>)-2-Bromo-1-phenylethanone <i>O</i> -methyl oxime (1a) with Pd(PPh ₃) ₄ : Oxidative addition complexes 8 and 9	131
¹ H and ¹³ C NMR spectra of all compounds	134
References	134

General methods.

Reactions were carried out under argon atmosphere. All reagents were used as received from the commercial supplier. THF was distilled from sodium/ benzophenone. Cross-coupling reactions were monitored by analytical thin layer chromatography using commercial aluminium sheets pre-coated (0.2mm layer thickness) with silica gel 60 F₂₅₄ (E. Merck). Visualization was carried out with UV light. Selective cross-coupling reactions were monitored by gas chromatography. GC analyses were performed with FINNIGAN FOCUS GC systems equipped with a glass capillary column SGE PBX5 (30 m length, 0.25 mm inner diameter, 0.25 μ m film thickness) and flame ionization detection under a constant flow 1 mL/min helium carrier gas. GC-MS analyses were performed with a GC Agilent 6890N system equipped with a glass capillary column HP-5MS UI (30 m length, 0.25 mm inner diameter, 0.25 μ m film thickness) and a low resolution quadrupole analyzer detector with helium carrier gas at 1 ml/min constant flow. Product purification was performed by flash chromatography using E. Merck Silica Gel (230-400 mesh). Proton and carbon magnetic nuclear resonance were recorded at 300 and 75 MHz respectively with a Bruker AC-300 or at 400 and 101 MHz with a Bruker AV-400. Chemical shifts are reported in ppm relative to TMS peak at 0.000 ppm (¹H) and CHCl₃ peak at 77.16 ppm (¹³C). Coupling constants (*J*) are given in Hertz (Hz). The letters m, s, d, t, q and sept stand for multiplet, singlet, doublet, triplet, quartet and septuplet respectively. The letters br indicate broad signal. High Resolution Mass Spectra were determined on a Fisons VG Autospec instrument. All melting points are uncorrected and were recorded on a Cambridge Instruments apparatus.

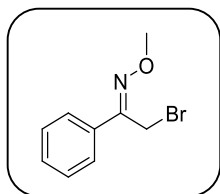
Preparation and characterization of starting materials (1).

Synthesis of α -chloro oxime ethers. General procedure. The appropriate α -chloroketone (20.0 mmol) and *O*-alkyl hydroxylamine hydrochloride (30.0 mmol) were dissolved in ethanol (50 mL) containing one drop of concentrated sulphuric acid. The mixture was stirred at room temperature for 2 h. The solvent was evaporated in vacuum to near dryness. Ether (50 mL) was added and the solution was washed with saturated

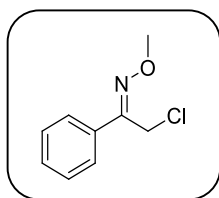
3.1.2 Información suplementaria

aqueous NaHCO₃ (20 mL) and water (20 mL). The organic phase was dried over Na₂SO₄, filtered and the solvent evaporated in vacuum. The residue was purified by column chromatography 100:1 (hexane: dichloromethane) through deactivated silica gel. Finally, solvents were removed in vacuum affording the corresponding α -chloro oxime ethers.

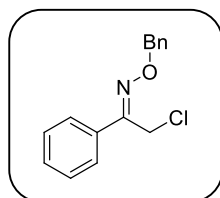
Synthesis of α -bromo oxime ethers. General procedure. To *O*-methyl hydroxylamine hydrochloride (5g, 60.0 mmol) and NaOH (2.4 g, 60.0 mol) in a round bottom flask equipped with stirring bar, THF (80 mL) and water (ca. 4.8 mL) were added. The mixture was vigorously stirred for 12 h and the supernatant was transferred to a dried flask via a syringe. Then, the general procedure above described for α -chloro oxime ethers was followed.



(Z)-2-Bromo-1-phenylethanone *O*-methyl oxime (1a)^[1][CAS: **142533-52-6**]. Yield 90%; colourless liquid; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃, TMS) δ = 7.61-7.52 (m, 2H), 7.37- 7.09 (m, 3H), 4.18 (s, 2H), 3.93 (s, 3H) ppm; ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ = 152.8, 133.6, 129.8, 128.8, 126.2, 62.9, 18.2 ppm; HRMS (E.I.) m/z (M+H⁺) calcd. for C₉H₁₁BrNO 228.0024, found 228.0050.

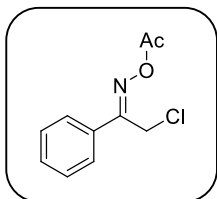


(Z)-2-Chloro-1-phenylethanone *O*-methyl oxime (1b)^[1][CAS: **77561-95-6**]. Yield 80%; colourless liquid; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃, TMS) δ = 7.69-7.58 (m, 2H), 7.39-7.27 (m, 3H), 4.46 (s, 2H), 4.00 (s, 3H) ppm; ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ = 152.7, 133.5, 129.8, 128.8, 126.3, 62.9, 32.7 ppm; HRMS (E.I.) m/z (M+H⁺) calcd. for C₉H₁₁ClNO 184.0529, found 184.0533.



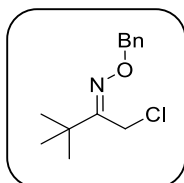
(Z)-2-chloro-1-phenylethanone *O*-benzyl oxime (1c). Yield 95%; colourless liquid; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃, TMS) δ = 7.71-7.52 (m, 2H), 7.43-7.15 (m, 8H), 5.22 (s, 2H), 4.46 (s, 2H) ppm; ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ = 153.0, 137.5, 133.5, 129.8, 128.7, 128.6, 128.3,

128.1, 126.3, 77.0, 32.8 ppm; HRMS (E.I.) m/z ($M+H^+$) calcd. for $C_{15}H_{15}ClNO$ 260.0837, found 260.0835.



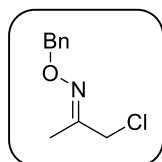
Synthesis of (Z/E)-2-chloro-1-phenylethanone O-acetyl oxime (1d)^[2] [CAS: 114971-30-1].

To a round bottom flask equipped with stirring bar, 2-chloro-1-phenylethanone oxime (0.84 g, 5mmol), Et_3N (0.83 mL, 6 mmol) and THF (30 mL) were added. The flask was immersed in an ice bath and acetyl chloride (0.43 mL, 6mmol) was added dropwise. After addition, the mixture was stirred at room temperature for 2 h and then water (30 mL) was added and the THF removed under vacuum. The residue was extracted with dichloromethane (3 x 15 mL). The organic layers were dried with Na_2SO_4 and evaporated under reduced pressure. Flash chromatography of the crude reaction product [*n*-hexane:EtOAc (10:1)] gave the product as a (96:4) (Z/E) mixture. Yield 70%; white solid, mp 62-64 °C; 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$, TMS) δ = 7.81-7.65 (m, 100/100 x 2H), 7.49-7.29 (m, 100/100 x 3H), 4.52 (s, 96/100 x 2H), 4.47 (s, 4/100 x 2H), 2.23 (s, 96/100 x 3H), 2.01 (s, 4/100 x 3H) ppm; ^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$) δ = 168.1, 159.9, 131.9, 131.3, 129.0, 127.4, 33.4, 19.8 ppm; HRMS (E.I.) m/z (M^+) calcd. for $C_{10}H_{10}ClNO_2$ 211.0400, found 211.0409.



(Z)-1-chloro-3,3-dimethylbutan-2-one O-benzyl oxime (1e). Yield 85%; colourless liquid; 1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$, TMS) δ = 7.32-7.13 (m, 5H), 5.06 (s, 2H), 3.98 (s, 2H), 1.08 (s, 9H) ppm; ^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ = 161.0, 138.0, 128.4, 128.1, 127.8, 76.2, 37.1, 31.6, 28.0 ppm; HRMS (E.I.) m/z (M^+) calcd. for $C_{13}H_{18}ClNO$ 239.1077, found

239.1055.

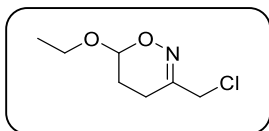


(E/Z)-1-chloropropan-2-one O-benzyl oxime (1f)^[3] [CAS: 82578-66-3].

After flash chromatography the product was obtained with (97:3) isomeric ratio; yield 90%; colourless liquid; 1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$, TMS) δ = 7.30-7.18 (m, 100/100 x 5H), 5.03 (s, 97/100 x 2H), 5.02 (s, 3/100 x 2H), 4.16 (s, 3/100 x 2H), 3.98 (s, 97/100 x 2H), 1.93 (s, 3/100 x 3H), 1.90 (s,

3.1.2 Información suplementaria

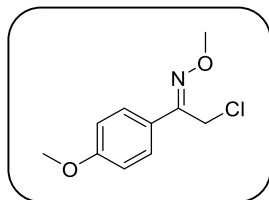
97/100 x 3H) ppm; ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) $\delta_{\text{E}} = 153.6, 137.7, 128.5, 128.2, 128.0, 76.2, 46.1, 12.7$ ppm; HRMS (E.I.) m/z ($\text{M}+\text{H}^+$) calcd. for $\text{C}_{10}\text{H}_{13}\text{ClNO}$ 198.0680, found 198.0674.



Synthesis of 3-(chloromethyl)-6-ethoxy-5,6-dihydro-4H-1,2-oxazine (**1g**).^[4]

1,3-Dichloropropan-2-one (10.0 mmol) and hydroxylamine hydrochloride (15.0 mmol) were dissolved in ethanol (30 mL) containing one drop of concentrated sulphuric acid. The mixture was stirred at room temperature for 2 h and the solvent evaporated to near dryness. The mixture was dissolved in dichloromethane (30 mL), quenched with water (20 mL) and extracted with dichloromethane (3 x 20 mL). The organic extracts were dried with Na_2SO_4 and the solvent removed under reduced pressure to give 1,3-dichloropropan-2-one oxime [CAS: 35433-52-4] (0.42g). Yield 99%; colourless liquid; ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3 , TMS) $\delta = 8.47$ (s, 1H), 4.34 (s, 2H), 4.22 (s, 2H) ppm; ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) $\delta = 152.8, 42.0, 32.3$ ppm; HRMS (E.I.) m/z (M^+) calcd. for $\text{C}_3\text{H}_5\text{Cl}_2\text{NO}$ 140.9748, found 140.9747.

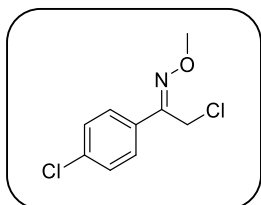
A mixture of 1,3-dichloropropan-2-one oxime (0.3 g, 1 mmol), ethyl vinyl ether (15 mL) and Na_2CO_3 (0.52 g, 5 mmol) was stirred overnight at room temperature. The solids were removed by filtration through a pad of celite and the liquid residue was evaporated under vacuum yielding the hetero-Diels–Alder adducts as a colorless oil. Yield 99%; ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3 , TMS) $\delta = 5.01$ (t, $J = 2.6$ Hz, 1H), 4.07 (d, $J = 11.5$ Hz, 1H), 4.02 (d, $J = 11.5$ Hz, 1H), 3.75 (dq, $J = 9.8, 7.1$ Hz, 1H), 3.52 (dq, $J = 9.8, 7.1$ Hz, 1H), 2.42–2.13 (m, 2H), 2.02–1.73 (m, 2H), 1.12 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H) ppm; ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) $\delta = 155.9, 95.1, 63.8, 45.9, 22.6, 16.3, 15.1$ ppm; HRMS (E.I.) m/z ($\text{M}+\text{H}^+$) calcd. for $\text{C}_7\text{H}_{13}\text{ClNO}_2$ 178.0629, found 178.0623.



(Z)-2-chloro-1-(4-methoxyphenyl) O-methyl oxime (**1H**) [CAS: 215813-55-1].

Yield 80%; colourless liquid; ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3 , TMS) $\delta = 7.80$ – 7.27 (m, 2H), 6.99– 6.46 (m, 2H), 4.36 (s, 2H), 3.91 (s, 3H), 3.65 (s, 3H) ppm; ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) $\delta = 160.8,$

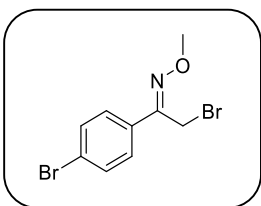
152.1, 127.5, 125.7, 114.0, 62.5, 55.2, 32.4 ppm; HRMS (E.I.) m/z (M^+) calcd. for $C_{10}H_{12}ClNO_2$ 213.0557, found 213.0559.



(Z)-2-chloro-1-(4-chlorophenyl)ethanone O-methyl oxime

(1i) [CAS: 650599-90-9]. Yield 70%; white solid; mp 39-40 °C; 1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$, TMS) δ = 7.61-7.55 (m, 2H), 7.33-7.27 (m, 2H), 4.44 (s, 2H), 4.00 (s, 3H) ppm; ^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ = 151.6, 135.8, 131.9, 129.0, 127.6, 63.0, 32.5 ppm;

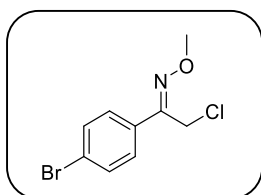
HRMS (E.I.) m/z (M^+) calcd. for $C_9H_9Cl_2NO$ 217.0061, found 217.0043.



(Z)-2-bromo-1-(4-bromophenyl)ethanone O-methyl oxime

(1j) [CAS: 180803-36-5]. Yield 80%; white solid; mp 50-52 °C; 1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$, TMS) δ = 7.52-7.39 (m, 4H), 4.22 (s, 2H), 3.99 (s, 3H) ppm; ^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ = 151.7, 132.3, 131.9, 127.6, 124.1, 63.0, 17.7 ppm; HRMS (E.I.) m/z

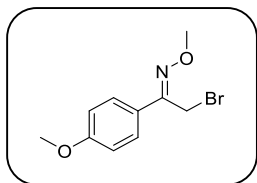
($M+H^+$) calcd. for $C_9H_{10}Br_2NO$ 305.9129, found 305.9130.



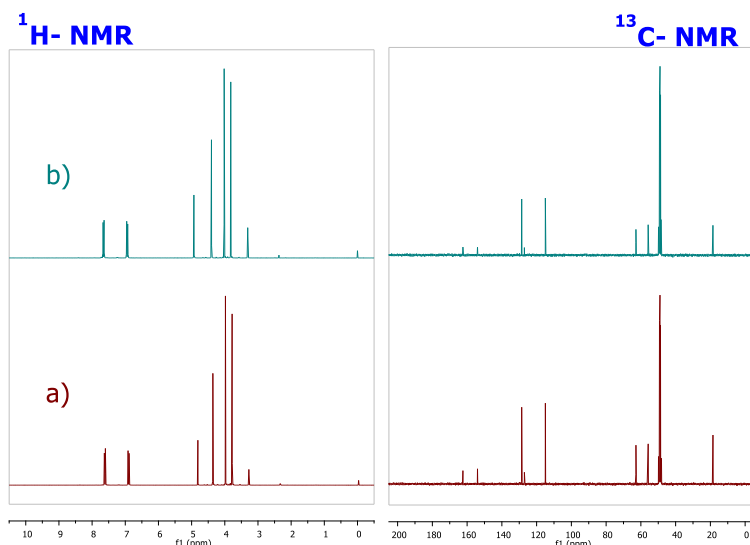
(Z)-1-(4-bromophenyl)-2-chloroethanone O-methyl oxime

(1k) [CAS: 650599-91-0]. 2-Bromo-1-(4-bromophenyl)-ethanone (5.52g, 20.0 mmol) and *O*-methyl hydroxylamine hydrochloride (2.5g, 30.0 mmol) were dissolved in ethanol (50 mL) containing one drop of concentrated sulphuric acid

and NaCl (3.5g, 60.0 mmol). The mixture was stirred at room temperature for 1 week. The solvent was evaporated in vacuo to near dryness. Ether (50 mL) was added and the solution was washed with saturated aqueous $NaHCO_3$ (20 mL) and water (120 mL). The organic phase was dried over Na_2SO_4 , filtered and the solvent was evaporated in vacuo. The residue was purified by column chromatography 100:1 (hexane: dichloromethane) through deactivated silica gel. Finally, the solvents were removed in vacuo affording the corresponding product. Yield 87%; white solid; mp 49-50 °C; 1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$, TMS) δ = 7.54-7.42 (m, 4H), 4.43 (s, 2H), 4.00 (s, 3H) ppm; ^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ = 151.7, 132.4, 131.9, 127.8, 124.1, 63.0, 32.3 ppm; HRMS (E.I.) m/z (M^+) calcd. for $C_9H_9BrClNO$ 260.9556, found 260.9564.

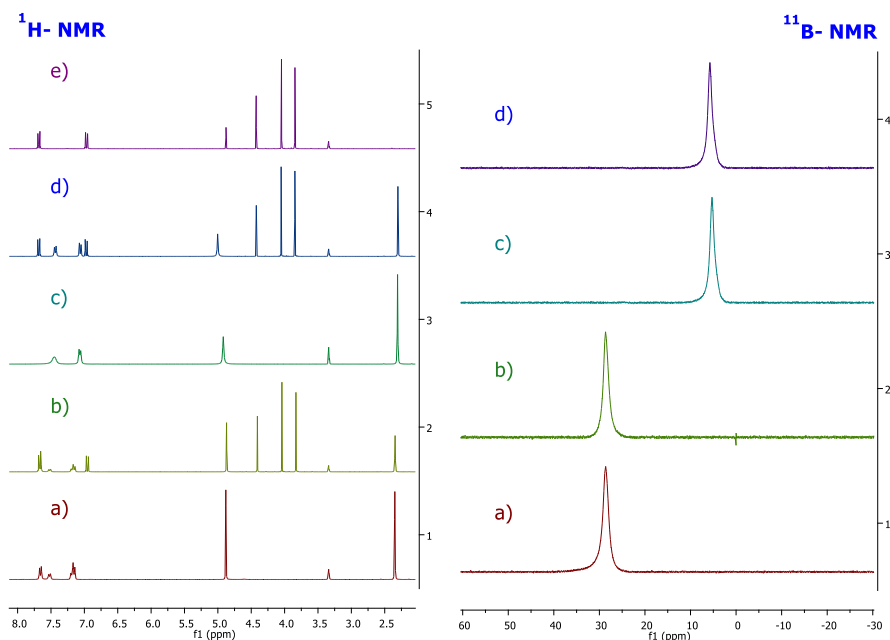
**(Z)-2-bromo-1-(4-methoxyphenyl) O-methyloxime (1I)****[CAS:152801-69-9].** Yield: 85%; colourless liquid; ^1H NMR (300MHz, MeOH, TMS) δ = 7.80 -7.49 (m, 2H), 7.03 - 6.85 (m, 2H),4.36 (s, 2H), 4.01 (s, 3H), 3.81 (s, 3H) ppm; ^{13}C NMR (75 MHz,MeOH) δ = 162.4, 154.0, 128.6, 127.0, 115.0, 62.8, 55.8, 18.5 ppm; HRMS (E.I.) m/z (M^+)calcd for $\text{C}_{10}\text{H}_{12}\text{BrNO}_2$ 257.0051, found 257.0039.**NMR analysis of the mixture of (Z)-2-bromo-1-(4-methoxyphenyl) O-methyloxime (1I) with CsF.**

In order to explore the potential interaction between our substrates with CsF, ^1H and ^{13}C NMR experiments were recorded. First, the spectrum of (Z)-1I (0.25M CD_3OD) (Spectrum a, Figure 1) was acquired. Subsequently, an oven-dried 5 mL flask was charged with the α -bromo oxime (Z)-1I (0.3 mmol), CsF (0.6 mmol) and CD_3OD (1.2 mL). The mixture was stirred for 2 h, then ^1H and ^{13}C NMR was registered (Spectrum b, Figure 1). No changes between NMR spectrum was observed.

**Figure 1.** ^1H and ^{13}C NMR experiments.

NMR analysis of the mixture of (Z)-2-bromo-1-(4-methoxyphenyl) O-methyloxime (1I) with *p*-tolylboronic acid 2d.

^1H and ^{11}B NMR experiments were registered to explore the possible interaction between boronic acids and the oxime ether nitrogen. First, 0.25 M solutions of **2d** and (Z)-**1I** in CD_3OD were prepared and both registered (spectra a) and e), Figure 2). Second, an oven-dried 5 mL flask was charged with *p*-tolylboronic acid **2d** (0.6 mmol), α -bromo oxime ether (Z)-**1I** (0.3 mmol) and CD_3OD (1.2 mL). The mixture was stirred for 1 h, then ^1H and ^{11}B NMR spectra were registered (spectra b), fig. 2). Compounds **2d** and (Z)-**1I** remained unchanged in NMR. However, the 0.25M CD_3OD solution of **2d** (0.3 mmol), CsF (0.6 mmol) showed a shielded ^{11}B signal (spectrum c), fig. 2). Finally, (Z)-**1I** (0.3 mmol) was added to this later solution and the new NMR spectrum recorded was just the addition of spectra a) and e) unchanged. Furthermore, the cross-coupling reaction in absence of base did not take place (Figure 3).

**Figure 2.** ^1H and ^{11}B NMR spectra.

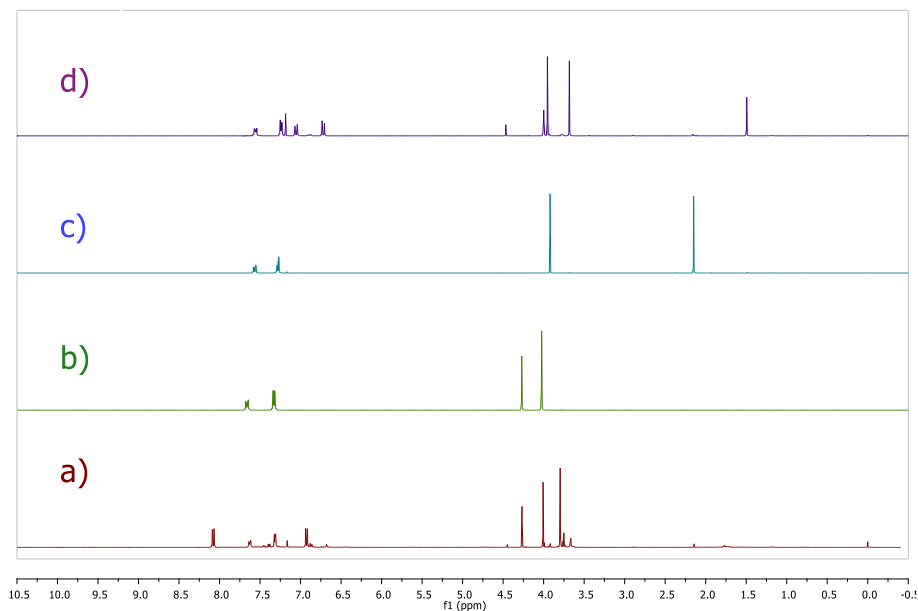
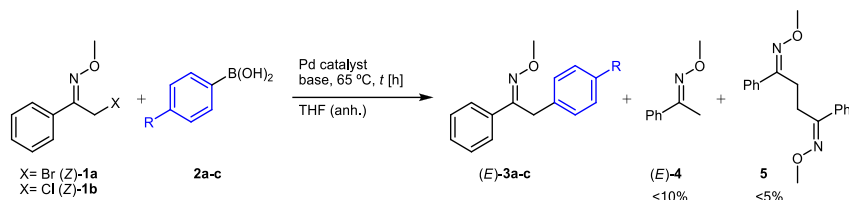


Figure 3. a) Attempted cross-coupling [$\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (0.03 mmol, 10 mol%), (Z)-**1b** (0.3 mmol, 1eq), **2b** (0.3 mmol, 1eq), degassed dry THF 5 mL, 65 °C, 24 h] reaction mixture in absence of base dissolved in CDCl_3 ; b) (Z)-**1a**, CDCl_3 ; c) dehalogenation product (Z)-**4** in CDCl_3 ; d) cross-coupling product (E)-**3b**, CDCl_3 .

Palladium catalyzed Suzuki-Miyaura cross-coupling reaction with α -halomethyl oxime ethers (**1**). General Procedure.

To an oven-dried 15 mL flask, previously evacuated and flushed with Argon for three times, the appropriate boronic acid **2a-m** (0.6 mmol), CsF (1.2 mmol for conditions A or 0.9 mmol for conditions B), $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (0.03 mmol), α -halomethyl oxime **1a-i** (0.3 mmol) and dry degassed THF (5 mL) were added. The resulting mixture was stirred at 65 °C for the appropriate time, and then cooled to room temperature, filtered through a celite pad and washed with CH_2Cl_2 (20 mL). Solvents were removed under reduced pressure and the residue was purified by column chromatography yielding the corresponding products **3a-3af**.

Table S1. Optimization of the catalytic system:^{a)} complementary experiments.


Run	1	2	Pd catalyst	($\times 10^{-2}$) [M]	base [equiv.]	<i>t</i> [h]	3 [%]
1	b	a	Pd(PPh ₃) ₄ 10 mol%	6	4 CsF	1	(<i>E</i>)- 3a 96
2	b	a	Pd(PPh ₃) ₄ 10 mol%	15	3 CsF	0.75	(<i>E</i>)- 3a 85
3	b	a	Pd(PPh ₃) ₄ 10 mol%	6	4 Cs ₂ CO ₃	16	(<i>E</i>)- 3a 72
4 ^{b)}	b	a	Pd(PPh ₃) ₄ 10 mol%	6	4 Cs ₂ CO ₃	2	(<i>E</i>)- 3a 60
5	b	a	Pd(PPh ₃) ₄ 5 mol%	6	3 CsF	20	(<i>E</i>)- 3a 65
6	b	a	Pd(OAc) ₂ 10 mol%/ Xantphos 7 mol%	6	4 CsF	1	(<i>E</i>)- 3a 96
7	b	b	Pd(PPh ₃) ₄ 10 mol%	6	3 CsF	2.5	(<i>E</i>)- 3b 81
8	b	b	Pd(OAc) ₂ 10 mol%/ Xantphos 7 mol%	6	4 CsF	7	(<i>E</i>)- 3b 20
9	b	c	Pd(PPh ₃) ₄ 10 mol%	6	4 CsF	0.5	(<i>E</i>)- 3c 85
10	b	c	Pd(OAc) ₂ 10 mol%/ Xantphos 7 mol%	6	4 CsF	2.5	(<i>E</i>)- 3c 62

^{a)} Reaction conditions: 0.3 mmol **1a** or **1b**, 0.6 mmol **2a-c**, Pd-source, phosphine ligand, CsF, degassed dry THF, *t* [h]. Yields were determined by ¹H NMR analysis, with acetophenone as internal standard.

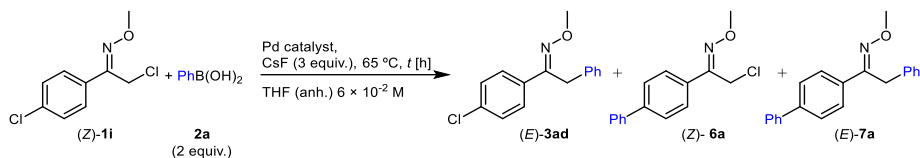
^{b)} The reaction was performed in THF: H₂O 4: 1 vol%.

Palladium catalyzed Suzuki-Miyaura cross-coupling reaction with (*E*)-3ad, (*E*)-3ae and (*E*)-3af. General Procedure.

To an oven-dried 15 mL flask previously evacuated and flushed with Argon for three times, the appropriate boronic acid **2a-i** (0.6 mmol), CsF (0.9 mmol), Pd(dba)₂ (0.03 mmol), DavePhos (0.03 mmol), the corresponding compound (*E*)-**3ad-af** (0.3 mmol) and dry degassed THF (5 mL) were added. The resulting mixture was stirred at 65 °C for the appropriate time, and then cooled at room temperature, filtered through a pad of celite and washed with CH₂Cl₂ (20 mL). Solvents were removed under reduced pressure and the residue purified by column chromatography yielding the corresponding product (*E*)-**7b-f**.

Compounds (*E*)-**7b-f** were also obtained alternatively according to the following procedure:

To an oven-dried 15 mL flask previously evacuated and flushed with Argon for three times, the appropriate boronic acid **2a-c** (0.6 mmol), CsF (0.9 mmol), Pd(PPh₃)₄ (0.03 mmol), α -halo oxime (*Z*)-**1i** (0.3 mmol) and dry degassed THF (5 mL) were added. The resulting mixture was stirred at 65 °C for 5 h, and then allowed to reach the room temperature. A new charge of the appropriate boronic acid **2a-i** (0.6 mmol), CsF (0.9 mmol), Pd(dba)₂ (0.03 mmol) and DavePhos (0.03 mmol) was then added under argon atmosphere. The resulting mixture was stirred at 65 °C for the appropriate time, allowed to reach the room temperature, filtered through a pad of celite and washed with CH₂Cl₂ (20 mL). Solvents were removed under reduced pressure and the residue was purified by column chromatography yielding the corresponding product (*E*)-**7b-f** with similar results as above.

Table 3. Palladium-Catalyzed Suzuki cross-coupling reaction with (Z)-1i. Examination of conditions.


Run ^{a)}	t [h]	Pd catalyst	Conv.[%]	(E)-3ad [%]	(Z)-6a [%]	(E)-7a [%]
1	1	Pd(PPh ₃) ₄ 10 mol%	100 ^{b)}	97	0	0
2	3	Pd(dba) ₂ 10 mol% / DavePhos 10 mol%	100	74	6	20
3	4	Pd(dba) ₂ 10 mol% / P(Cy) ₃ 10 mol%	76	60	1.5	14.5
4	4	Pd(dba) ₂ 10 mol% / P(o-tolyl) ₃ 20 mol%	53	52	1	0
5	1	Pd(dba) ₂ 10 mol% / dppe 10 mol%	100	97	3	0

^{a)} Yields were determined by the ¹H NMR analysis, with acetophenone as an internal standard.

^{b)} The corresponding compound **4** (3%) was obtained.

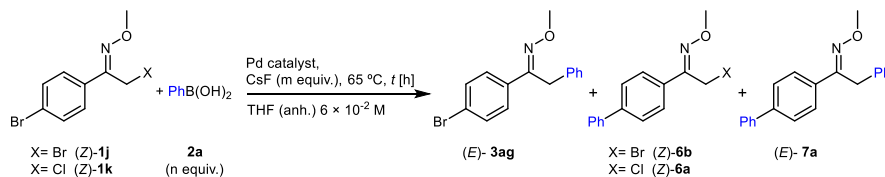
Palladium catalyzed regioselective Suzuki-Miyaura cross-coupling reaction with dihalo oxime ethers (1j-1k).

General Procedure for the cross-coupling reaction at the Csp³-X. Conditions C.

To an oven-dried 15 mL flask previously evacuated and flushed with Argon for three times, the appropriate boronic acid **2a-d** (0.3 mmol), CsF (0.6 mmol), Pd(PPh₃)₄ (0.03 mmol), α -halo oxime (Z)-**1k** (0.3 mmol) and dry degassed THF (5 mL) were added. The resulting mixture was stirred at 65 °C for 1 h, cooled at room temperature, filtered through a pad of celite and washed with CH₂Cl₂ (20 mL). Solvents were removed under reduced pressure and the residue purified by column chromatography yielding the corresponding product **3ag-ai**.

General Procedure for the cross-coupling reaction at the C_{sp^2} -X. Conditions E.

To an oven-dried 15 mL flask previously evacuated and flushed with Argon for three times, the appropriate boronic acid **2a-d** (0.45 mmol), CsF (0.9 mmol), Pd(dba)₂ 0.03 mmol, P(*o*-tolyl)₃ (0.03 mmol), α -halo oxime (Z)-**1k** (0.3 mmol) and dry degassed THF (5 mL) were added. The resulting mixture was stirred at 65 °C for 1 h, cooled at room temperature, filtered through a pad of celite and washed with CH₂Cl₂ (20 mL). Solvents were removed under reduced pressure and the residue purified by column chromatography yielding the corresponding product **6a-d**.

Table S3. Effect of the ligand on the regioselectivity of a Suzuki reaction.^{a)}

Run	1	<i>n</i> [equiv.]	<i>m</i> [equiv.]	<i>t</i> [h]	Pd catalyst ^{b)}	Conv. [%]	(E)- 3 [%]	(Z)- 6 [%]	(E)- 7 [%]
1	j	1	2	1	C	93	85	0	7
2	j	1	2	3	D	54	2	24	24
3	j	1	2	3	E	72	9	40	22
4	k	2	3	1	C	100	61	0	35
5	k	1	2	1	C	77	71	1	3
6	k	2	3	1	D	100	0	79	19
7	k	2	3	1	E	100	0	91	8
8	k	1.5	3	1	E	100	0	91	9
9	k	1.1	2.2	1	E	83	0	76	6

^{a)} Yields were determined by the ¹H NMR analysis, with acetophenone as an internal standard.

^{b)} C= Pd(PPh₃)₄ 10 mol%; D= Pd(OAc)₂ 10 mol%/ P(*o*-tolyl)₃ 20 mol%, E= Pd(dba)₂ 10 mol%/ P(*o*-tolyl)₃ 20 mol%.

**Reaction of (Z)-2-Bromo-1-phenylethanone O-methyl oxime (1a) with Pd(PPh₃)₄:
Oxidative addition complexes **8** and **9**.**Oxidative addition complex **8**.

To an oven-dried 5 mL flask previously evacuated and flushed with Argon for three times, Pd(PPh₃)₄ (0.3 mmol), α -halo oxime **1a** (0.3 mmol) and dry degassed CDCl₃ (3 mL) were added. The resulting mixture was stirred at room temperature for 1^h and then 0.6 mL of the mixture were transferred to a sealed NMR tube under argon atmosphere. ¹H, ¹³C and ³¹P NMR experiments were carried out at different temperatures.

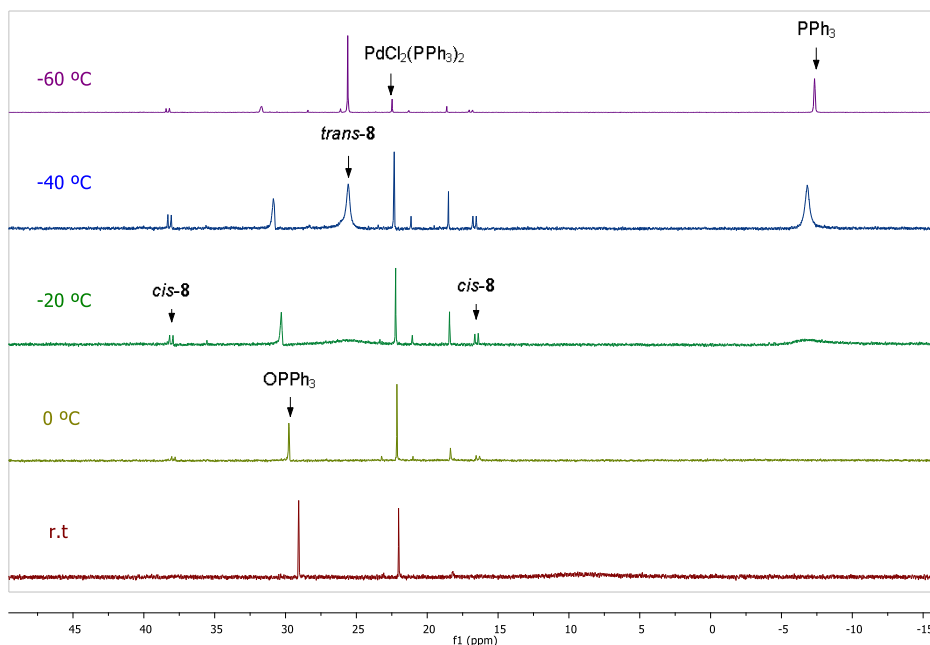


Figure 4. ³¹P NMR spectra recorded at various temperatures of oxidative addition complex **8**.

³¹P NMR shows peaks corresponding to the mixture *cis-8* and *trans-8* complexes. Moreover, signals at $\delta = 29.1$ ppm (r.t spectrum) and 31.7 ppm (-60 °C spectrum) attributed to OPPh₃ and signals at $\delta = 22.0$ ppm (r.t spectrum) and 22.5 ppm (-60 °C spectrum) attributed to PdCl₂(PPh₃)₂ from the commercial catalyst were observed.

3.1.2 Información suplementaria

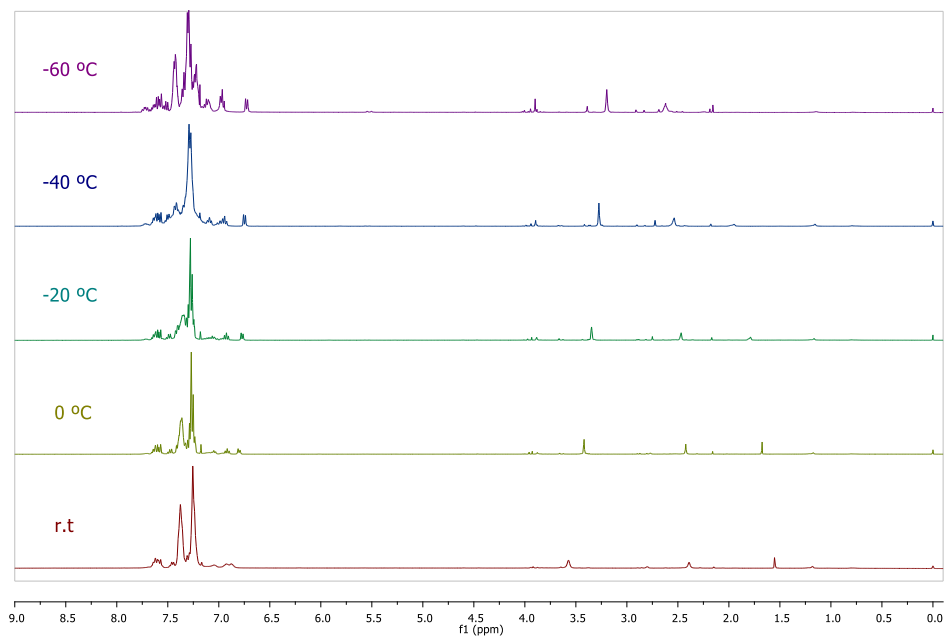


Figure 5. ^1H NMR spectra at various temperatures of the oxidative addition complex **8**.

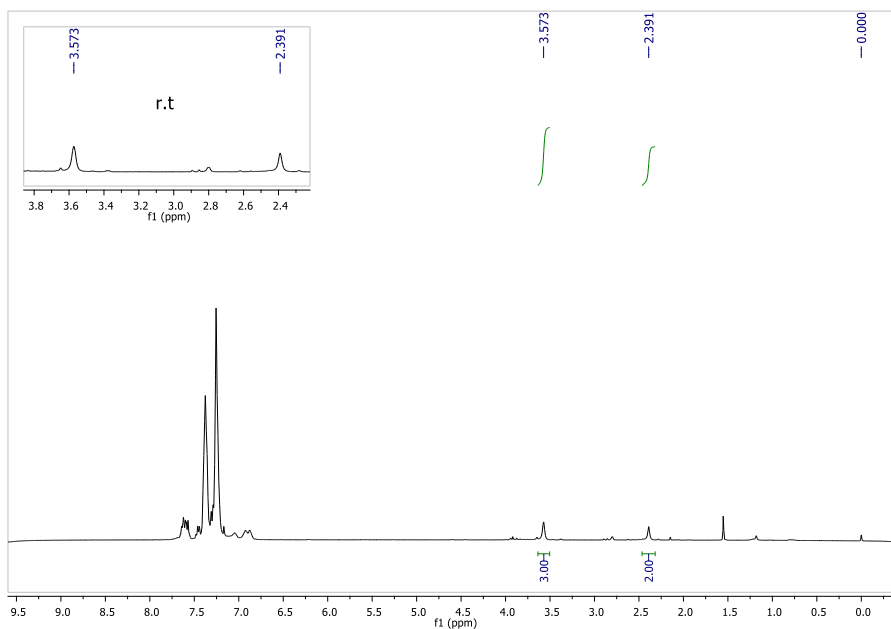


Figure 6. ^1H NMR spectrum recorded at r.t. of the complex **8**.

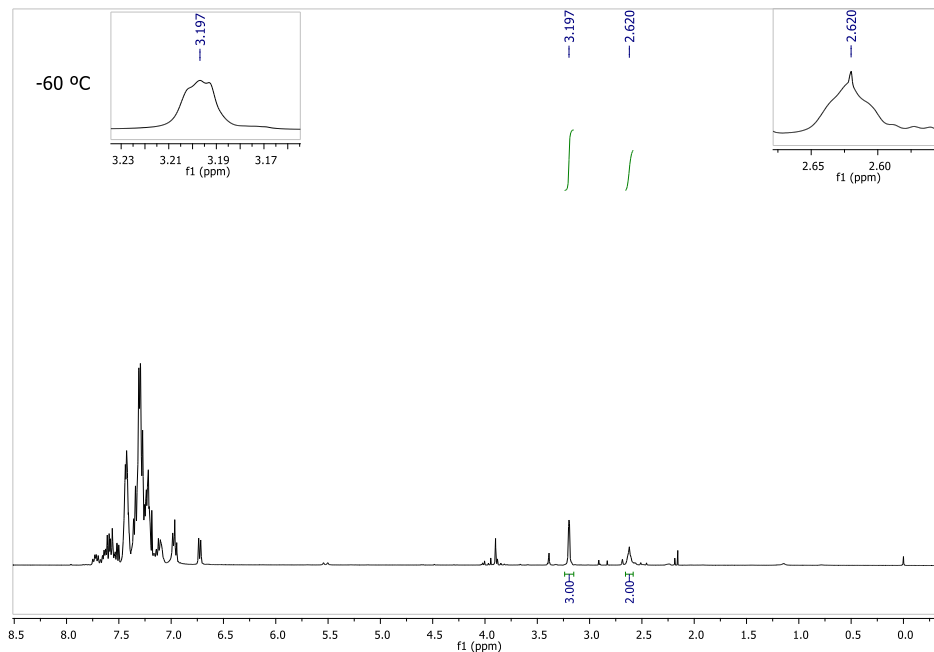


Figure 7. ^1H NMR spectrum recorded at $-60\text{ }^\circ\text{C}$ of the complex **8**.

Oxidative addition complex **9**.

To an oven-dried 5 mL flask previously evacuated and flushed with Argon for three times, $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (0.3 mmol), α -halo oxime **1g** (0.3 mmol) and dry degassed CDCl_3 (3 mL) were added. The resulting mixture was stirred at $65\text{ }^\circ\text{C}$ for 4 h and then 0.6 mL of the mixture were transferred to a sealed NMR tube under argon atmosphere. ^1H , ^{13}C and ^{31}P NMR experiments were carried out at different temperatures.

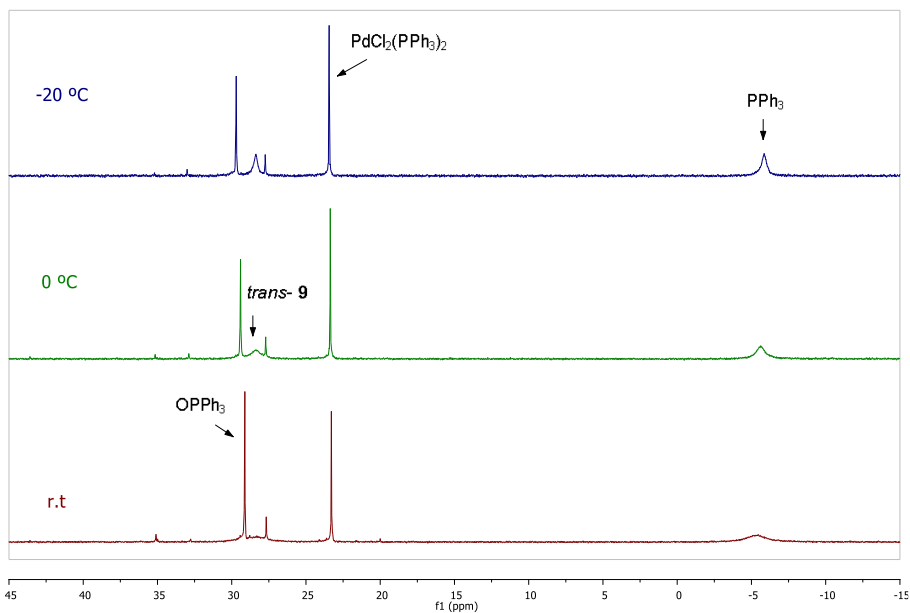


Figure 8. ^{31}P NMR spectra recorded at various temperatures of oxidative addition complex **9**.

^1H and ^{13}C NMR spectra of all compounds

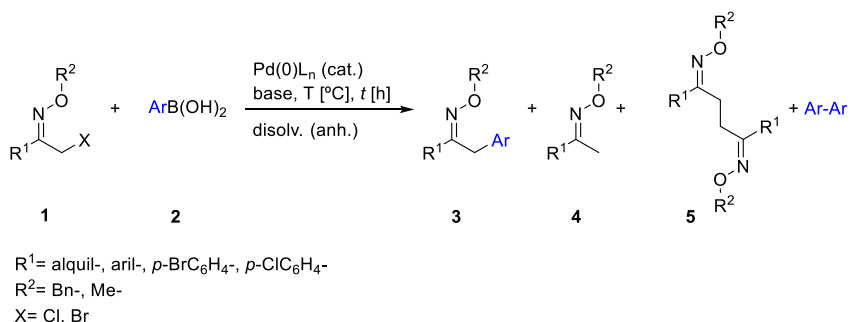
Se presentan en el CD adjunto a esta Memoria.

References

- [1] T. C. Wabnitz, S. Saaby, K. A. Jorgensen *Org .Biomol. Chem.* **2004**, *2*, 828-834.
- [2] N. T. Hirano, Y. Otsuji, K. Itoh *Chemistry Letters*, **1987**, *11*, 2167-2168.
- [3] M. Shimizu, M. Tanaka, T. Itoh, I. Hachiya *Synllet*, **2006**, *11*, 1687-1690.
- [4] K. Gallos, V. C. Sarli, Z. S. Massen, A. C. Varvogli, C. Z. Papadoyanni, S. D. Papaspyrou, N. G. Argyropoulos, *Tetrahedron*, **2005**, *61*, 565-574. (Adapted procedure).

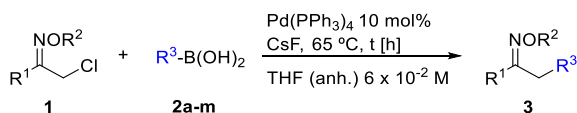
3.1.3 Resumen de resultados y discusión

Este primer capítulo describe la aplicación de la reacción de acoplamiento cruzado de tipo Suzuki-Miyaura catalizada por paladio (0) a la arilación de la posición α de éteres de oxima de diversas α -halometilcetonas. Además se describe la reacción de arilación regioselectiva en sustratos que contienen dos electrófilos en su estructura, un enlace Csp^3-X en posición α a un grupo metoxiimino y un enlace Csp^2-X (Esquema 3.1).



Esquema 3.1. Reacción de acoplamiento cruzado desarrollada en este capítulo.

La reacción del esquema 3.1 se ensayó con tres ácidos borónicos con propiedades electrónicas diferentes **2a-2c** (Figura 3.2) modificando la temperatura, el grupo saliente, el catalizador y el disolvente. El análisis de los resultados obtenidos tras dichos ensayos permitió seleccionar las condiciones que se indican en el esquema 3.2 como condiciones óptimas para llevar a cabo la reacción. Estas condiciones permiten obtener los mejores rendimientos en la preparación de una amplia variedad de derivados carbonílicos tipo éter de oxima.



Esquema 3.2. Condiciones óptimas para la reacción de acoplamiento cruzado con éteres de oxima de diferentes α -halometilcetonas.

3.1.3 Resumen de resultados y discusión

Con estas condiciones se procedió a determinar la generalidad de la reacción variando las propiedades electrónicas y estructurales en los éteres de oxima de α -halometilcetona **1** (Figura 3. 1) y los ácidos borónicos **2** (Figura 3. 2).

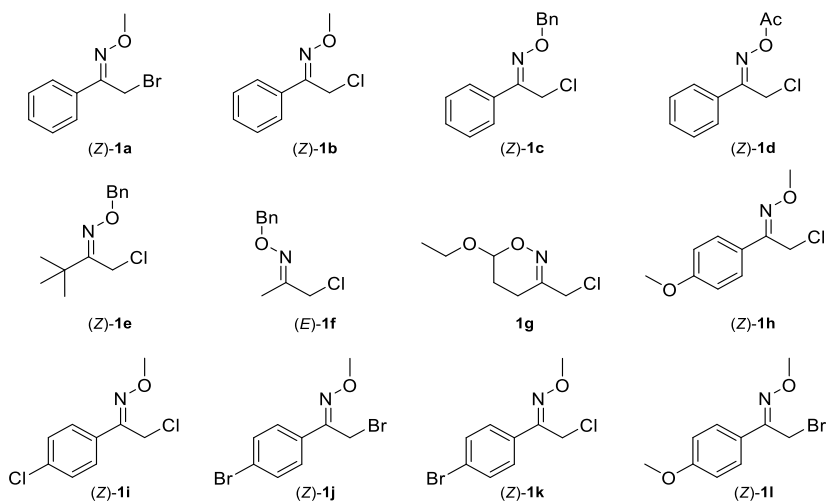


Figura 3.1. Éteres de oxima de α -halometilcetona ensayados **1**.

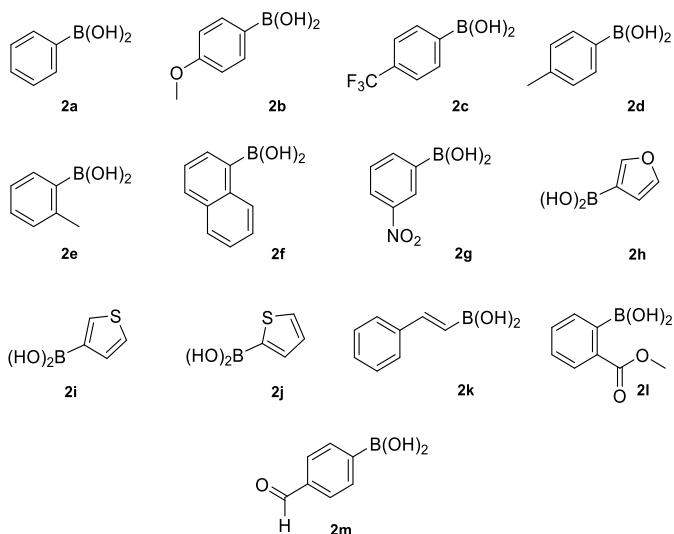


Figura 3.2. Ácidos borónicos ensayados **2**.

En primer lugar se ensayaron las reacciones entre el éter de oxima (*Z*)-**1b** con diferentes ácidos borónicos (**2a-2m**) en las condiciones óptimas. Los mejores resultados se obtuvieron en la reacción con el ácido fenilborónico **2a** y los ácidos borónicos sustituidos con grupos electrón-dadores **2b**, **2d** y **2e**, éste último sustituido en la posición *orto*. Los ácidos heteroarilborónicos (**2h**, **2i**, **2j**) de baja estabilidad también dieron resultados satisfactorios en las condiciones de reacción empleadas. En general, las reacciones transcurrieron con buenos rendimientos incluyendo las reacciones llevadas a cabo con ácidos borónicos sustituidos con grupos electrón-atrayentes como **2c** y **2g**. Además las condiciones de reacción utilizadas fueron compatibles con la presencia de otros grupos funcionales en la molécula como se puede observar en los resultados obtenidos con **2l** o **2m** como nucleófilos.

La generalidad de la reacción respecto del electrófilo también fue evaluada con diferentes éteres y un éster de oxima (**1c-1i**) frente a tres ácidos borónicos representativos. Las reacciones de acoplamiento entre los éteres de oxima derivados de cetonas alquílicas **1e** y **1f** con **2a** y **2c** transcurrieron con buenos rendimientos, pero con **2b** disminuyó notablemente la conversión aumentando el producto de homocoplamiento oxidante del ácido borónico. Esta misma tendencia se observó en el caso de **1g**. Las reacciones entre **1g** y **2a**, **2c** y **2e** transcurrieron con conversión completa aunque con rendimientos pobres o moderados por formación del producto de deshalogenación **4g**.

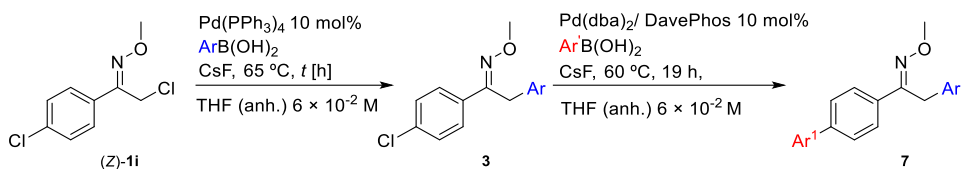
Atendiendo a las características electrónicas del sustrato, los sustituyentes electrón-dadores en el anillo aromático del éter de oxima ((*Z*)-**1h**) o electrón-atrayentes ((*Z*)-**1i**), no afectaron significativamente al curso de la catálisis con respecto al comportamiento de (*Z*)-**1b** obteniéndose rendimientos similares o ligeramente superiores en el caso de (*Z*)-**1i**. La reacción también dió resultados satisfactorios al sustituir el grupo metilo del éter de oxima por uno más voluminoso como el bencilo ((*Z*)-**1c**). Sin embargo, la sustitución del grupo éter por un éster sobre el nitrógeno ((*Z*)-**1d**) dió lugar al producto de acoplamiento únicamente en un 18% con un ácido borónico rico en electrones como

3.1.3 Resumen de resultados y discusión

2b siendo los productos mayoritarios los derivados del ataque nucleofílico del enolato de paladio (II) al carbono electrofílico del éster.

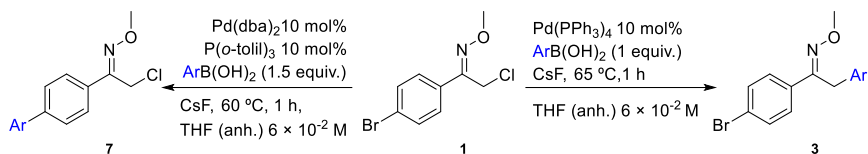
En todos los casos la reacción transcurre conservando la estereoquímica del éter de oxima inicial, observándose una pequeña isomerización (2-8%) solamente en las reacciones llevadas a cabo con **1f**.

Se describe también la funcionalización regioselectiva y consecutiva de éteres de oxima derivados de cetonas dihalogenadas **1i** y **1j**. Se optimizó un sistema catalítico capaz de diferenciar entre un enlace Csp^3-Cl en posición α respecto de un grupo metoxiimino y un enlace Csp^2-Cl presente en la misma molécula, pudiéndose disustituir el electrófilo con dos ácidos borónicos diferentes secuencialmente. En primer lugar, se produce la reacción de α -arilación y posteriormente la formación del biarilo (Esquema 3.3). Esta metodología desarrollada para el electrófilo diclorado **1i** también puede aplicarse de modo eficiente a **1j**.



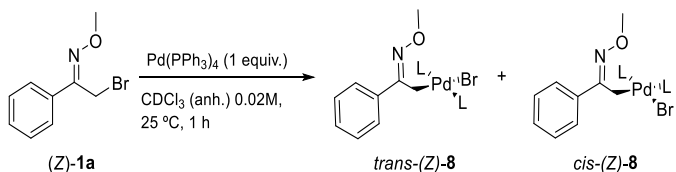
Esquema 3.3. Difuncionalización de los éteres de oxima (Z)-**1i** y (Z)-**1j**.

Debido al interés que ofrecen los biarilos nos propusimos encontrar un sistema que permitiera introducir la función biarilo sin afectar al enlace Csp^3-X . Esta última es una posición mucho más reactiva susceptible de facilitar transformaciones posteriores. Teniendo en cuenta los resultados obtenidos en los ensayos de los diferentes sistemas catalíticos en **1i** y **1j**, se sintetizó el éter de oxima **1k** como sustrato difuncionalizado en el que llevar a cabo reacciones regioselectivas en los enlaces Csp^3-Cl y Csp^2-Br indistintamente, y se diseñó un sistema catalítico adecuado que permitió obtener reacciones regioselectivas en ambos tipos de enlace (Esquema 3.4).



Esquema 3.4. Condiciones de reacción optimizadas para la arilación regioselectiva.

El hecho de que el sistema catalítico óptimo encontrado para la reacción de α -arilación de los éteres de oxima de halometilcetonas contenga como ligando PPh_3 , fosfina poco sofisticada electrónicamente y estéricamente, sugiere la existencia de algún tipo de interacción no presente en otros derivados carbonílicos capaz de estabilizar las especies de Pd (II) generadas en el ciclo catalítico. Esta estabilización podría corresponder a una interacción adicional entre el átomo de oxígeno del éter de oxima y el paladio, al ser el oxígeno un átomo coordinante que se encuentra a una distancia de cuatro enlaces del metal en las especies de Pd (II). Esta interacción sería similar a la interacción N-Pd(II) descrita en un complejo de paladio que contiene un ligando *N,N*-dimetilhidrazona.²⁹¹ Esta coordinación podría darse en todos los éteres de oxima ensayados exceptuando **1g**, que es el electrófilo que origina en mayor proporción el producto de deshalogenación. Con el fin de observar si esta interacción es plausible en los éteres de oxima se estudió por RMN de ^1H , ^{13}C y ^{31}P el comportamiento en disolución del complejo de adición oxidante resultante de mezclar cantidades equimoleculares de $\text{Pd(PPh}_3)_4$ y (**Z**)-**1a**.



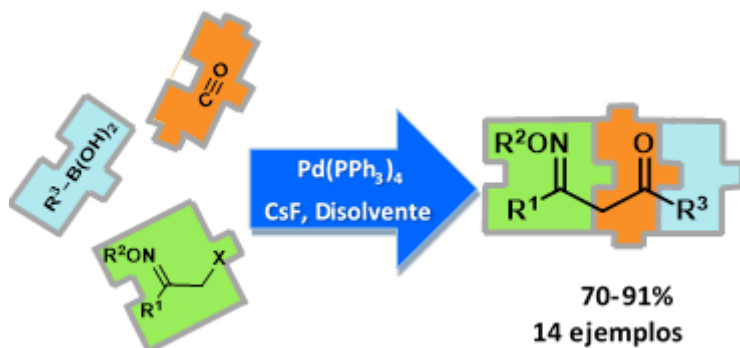
Esquema 3.5. Reacción entre $\text{Pd(PPh}_3)_4$ y (**Z**)-**1a**.

Las bandas anchas observadas en los espectros de ^1H , ^{13}C y ^{31}P registrados a temperatura ambiente sugieren la existencia de especies en equilibrio. Estos equilibrios

3.1.3 Resumen de resultados y discusión

se ven ralentizados a baja temperatura permitiendo asignar las especies que se encuentran en él como los complejos *cis-8*, *trans-8* y PPh_3 libre. El equilibrio rápido existente entre el complejo *trans-8* y la fosfina libre indica la labilidad de la PPh_3 en este complejo. Estos resultados nos indican que el oxígeno del éter de oxima se puede comportar como un ligando lábil que ocupe las posiciones vacantes del complejo de Pd (II) labilizando el enlace Pd-P. En este sentido, el oxígeno del grupo éter podría tener un papel similar al que poseen los disolventes coordinantes en el transcurso del ciclo catalítico.

Reacciones de Suzuki carbonilativas en éteres de oxima de α -halometilcetonas catalizadas por paladio: una ruta regioselectiva para la síntesis de 1,3-oxiimino cetonas asimétricas



Palladium-Catalyzed Suzuki Carbonylative Reaction of α -Halomethyl Oxime Ethers: A Regioselective Route to Unsymmetrical 1,3-Oxyiminoketones, Bárbara Noverges, Mercedes Medio-Simón, Gregorio Asensio, *Advanced Synthesis & Catalysis*, 356 © 2014 WILEY-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, Weinheim

3.2.1 Artículo publicado

Palladium-Catalyzed Suzuki Carbonylative Reaction of α -Halomethyl Oxime Ethers: A Regioselective Route to Unsymmetrical 1,3-Oxyiminoketones.

Bárbara Noverges,^a Mercedes Medio-Simón,^{a,*} and Gregorio Asensio^a

^a Departamento de Química Orgánica, Universidad de Valencia, Avda. Vicent Andrés Estellés s/n, 46100 Burjassot, Valencia, Spain

Fax: (+34)-96-354-4939; e-mail: mercedes.medio@uv.es

Received: May 2, 2014; Revised: June 20, 2014; Published online: September 24, 2014

Supporting information for this article is available on the WWW under <http://dx.doi.org/10.1002/adsc.201400442>.

Abstract: The three-component reaction of α -halomethyl oxime ethers, boronic acids and carbon monoxide at atmospheric pressure catalyzed by tetrakis-(triphenylphosphine)palladium(0) gives efficiently unsymmetrical β -alkoxyimino carbonyl compounds with total control of the regioselectivity, in high yield and atomic economy. Simple commercially available starting materials are used in this synthetic procedure. The three components assembly takes place preferentially versus the competing direct coupling or other possible side reactions. The mechanism of the transformation was investigated by NMR and intermediate palladium(II) complexes were detected.

Keywords: carbonylation; cross-coupling; palladium; reaction mechanisms; synthetic methods

Introduction

Transition metal-catalyzed cross-coupling reactions are nowadays among the most simple and successful C-C bond forming reactions with wide functional group tolerance on both the electrophilic and nucleophilic reactive partners.^[1] The three components carbonylative version of these reactions using CO, an organohalide and an organometallic derivative has been widely applied to the synthesis of ketones, compounds that occupy a central role in synthetic organic chemistry.^[2] The palladium-catalyzed carbonylative Suzuki reaction is the most popular over other versions since boronic acids are commercially available compounds inert to oxygen and moisture, thermally stable and generally non-toxic.^[3] Kojima et al. first reported the synthesis of unsymmetrical ketones by this methodology from aryl iodides or benzyl chlorides using $Zn(acac)_2$ to promote the formation of an intermediate $RCOPd(II)(acac)$ species which undergoes transmetallation.^[4] This reaction later was extended by others^[5-9] to the preparation of unsymmetrical ketones containing a wide variety of substituents.^[5-9] This approach to the synthesis of ketones is very attractive since the efficient assembly of three simple starting materials occurs in just one step with high atom economy. The success of the transformation requires high selectivity in the three components

assembly *versus* the competing direct coupling, the main competing alternative reaction. The main advances in this area have been focused to the search of new catalytic systems^[10] for the purpose of (i) avoiding the use of additives, (ii) avoiding or diminishing the formation of secondary products such as those derived from homocoupling or direct cross-coupling reactions thus expanding the range of suitable electrophiles^[11] and (iii) conducting the catalysis in a heterogeneous phase.^[12] Alkyl aryl ketones have also been synthesized by Pd/ light induced carbonylative cross-coupling of alkyl iodides and arylboronic acids circumventing the β -elimination reaction.^[13]

Recently we reported that (*Z*)- α -halomethyl oxime ethers (**1**) are suitable substrates for palladium-catalyzed Suzuki cross-coupling reactions with a wide variety of aryl-, heteroaryl- and vinylboronic acids to afford the corresponding α -substituted oxime ethers with good yields.^[14] Compounds **1** can be considered as synthetic equivalents of ketones in palladium-catalyzed Suzuki reactions. This finding prompted us to explore the palladium-catalyzed carbonylative Suzuki version of this reaction which would provide the challenging regioselective preparation of *N,O*-1,3-difunctional compounds within a non-symmetrical backbone. Compounds with this connectivity cannot be prepared from direct precursors such as 1,3-dicarbonyl compounds^[15] and hydroxylamine *O*-ether due to the formation of mixtures of regioisomers.^[16] This type of compounds can be obtained by reaction of an aldehyde and methyl aryl or methyl alkyl oxime ether in the presence of BuLi followed by oxidation of the alcohol. Another approach to these compounds is the condensation of hydroxylamine *O*-ether with 1,3-hydroxy ketones and subsequent oxidation.^[17] This route provides a mixture of stereoisomers of the *E/Z*-oxime ether.

Now we report the easy synthesis of 1,3-oxyimino ketones **3** with complete regiocontrol within a non-symmetrical carbon skeleton by the three components carbonylative Suzuki-Miyaura reaction of α -halomethyl oxime ethers **1**. Compounds **3** constitute a facile entry to β -oxyimino alcohols^[18] and γ -aminoalcohols^[19] upon stereo- or enantioselective reduction, two classes of compounds with remarkable interest from the biological point of view and also as metal ligands. Furthermore, oxyimino

carbonyl compounds (**3**) have found a recent application for the synthesis of pyrroles.^[17]

Results and Discussion

α -Halomethyl oxime ethers **1** (Figure 1) were submitted to reaction with boronic acids **2** (Figure 2) under CO contained in a balloon at atmospheric pressure in the presence of a Pd (0) catalyst and cesium fluoride to afford the corresponding oximino ketones **3** with good yields.

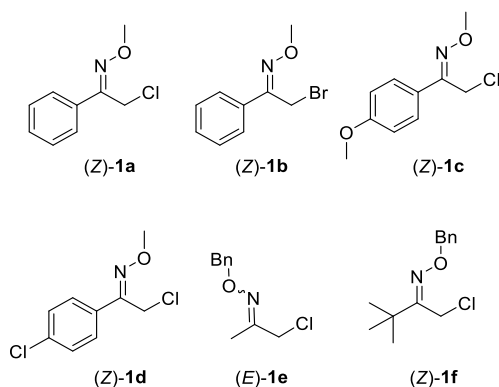


Figure 1. Halomethyl oxime ethers **1**.

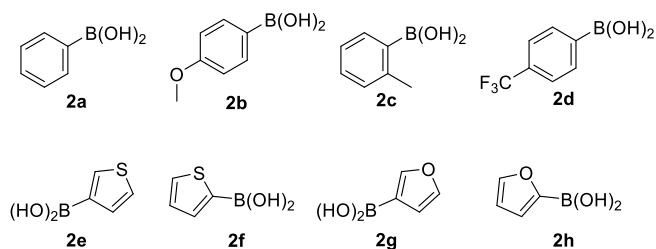


Figure 2. Boronic acids **2**.

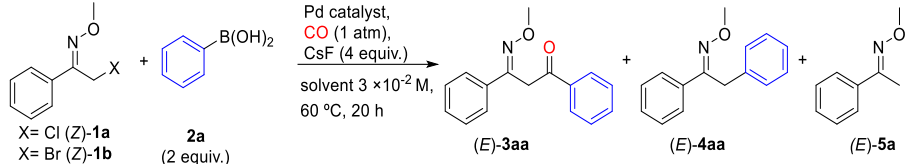
First, to optimize the experimental conditions, α -halomethyl oxime ethers (**Z**-**1a** or **Z**-**1b**) and the parent boronic acid **2a** were selected as model substrates and a

number of Pd (0) catalytic systems with different ligands were essayed in several solvents (see Table 1). Reaction of (*Z*)-**1a** and **2a** catalyzed with Pd(PPh₃)₄ (run 3, Table 1) in THF gave high conversion and selectivity but formation of polymers made extraction of the product difficult thus lowering the isolated yield in this case (see the Supporting Information). Other ether solvents like 1,4-dioxane facilitate the formation of cross-coupled or dehalogenated products (*E*)-**4aa** and (*E*)-**5a** (run 4, Table 1). Reactions were also assayed in toluene solution (runs 5 and 6, Table 1). Different results were obtained in this solvent depending on the nature of the halide present in the starting halomethyl oxime ether **1**. The oxidative addition reaction was easier with (*Z*)-**1b** than in the case of (*Z*)-**1a** but (*E*)-**5a** was the major product besides the expected oxyimino ketone (*E*)-**3aa** in 23% yield (run 6, Table 1). However, chloromethyl oxime ether (*Z*)-**1a** gave as the major product in this solvent the alkoxyacylation derivative (*E*)-**7a** from phenol produced in the *in situ* decomposition of **2a** (run 5, Table 1). Best yields and selectivities towards the carbonylative Suzuki-Miyaura coupling were obtained in chloroform as the solvent (runs 7 and 8, Table 1).

Regarding the influence of the ligand in the catalytic system (runs 3, 7 and 9-17, Table 1), Pd(PPh₃)₄ was revealed as the most effective of the tested catalysts (runs 3 and 7, Table 1). The electron-rich monodentate phosphine P(*o*-tolyl)₃ provided the desired product (*E*)-**3aa** with very low yield (run 9, Table 1). The electron-poor phosphine P(*p*-FC₆H₄)₃ did not promote the oxidative addition reaction and most of the starting material (*Z*)-**1a** was recovered unchanged after 20 h (run 10, Table 1). The results obtained with other more sophisticated monodentate phosphines were not satisfactory in this case (runs 11 and 12, Table 1). Bidentate phosphines commonly used in other carbonylative reactions (runs 13-17, Table 1) were assayed in THF (run 13, Table 1 and Table S1 in the Supporting Information) or chloroform solution but gave in general a poor conversion with formation of hydroxy- or alkoxyacylation products. Cesium fluoride was very effective in promoting the

3.2.1 Artículo publicado

Table 1. Development of the catalytic system^[a] for the Pd-catalyzed carbonylative cross-coupling reaction of α -halomethyl oxime ethers with phenylboronic acid.^[b]



Run	1	Pd catalyst	Solvent ^[c]	base	(Z)- 1 [%]	(E)- 3aa [%]	(E)- 4aa [%]	(E)- 5a [%]
1	b	Pd(PPh ₃) ₄	THF	CsF	0	47	27	11
2 ^[d]	b	Pd(PPh ₃) ₄	THF	NEt ₃	0	10	12	30
3	a	Pd(PPh ₃) ₄	THF ^[e]	CsF	0	43	3	5
4	a	Pd(PPh ₃) ₄	1,4-dioxane	CsF	55	6	24	15
5 ^[f]	a	Pd(PPh ₃) ₄	toluene	CsF	39	8	0	0
6	b	Pd(PPh ₃) ₄	toluene	CsF	0	23	0	60
7	a	Pd(PPh ₃) ₄	CHCl ₃	CsF	9	87	4	0
8	b	Pd(PPh ₃) ₄	CHCl ₃	CsF	0	84	4	12
9	a	Pd(dba) ₂ /P(<i>o</i> -tolyl) ₃ 20 mol%	THF	CsF	97	2	1	0
10	a	Pd(dba) ₂ /P(<i>p</i> -FC ₆ H ₄) ₃ 20 mol%	THF	CsF	97	0	1	2
11	a	Pd(dba) ₂ /DavePhos 20 mol%	THF	CsF	72	0	1	27
12	a	Pd(dba) ₂ /tBuXphos 20 mol%	THF	CsF	99	0	1	0
13 ^[g]	a	Pd(dba) ₂ /Xantphos 7 mol%	THF	CsF	92	0	1	1
14 ^[h]	a	Pd(OAc) ₂ /Xantphos 7 mol%	CHCl ₃	CsF	10	0	0	5
15	a	Pd(OAc) ₂ /BINAP 10 mol%	CHCl ₃	CsF	98	1	1	0
16 ^[h]	a	Pd(OAc) ₂ /dppb 10 mol%	CHCl ₃	CsF	49	1	2	1
7	a	Pd(OAc) ₂ /dppe 10 mol%	CHCl ₃	CsF	94	2	1	3
18	a	Pd(PPh ₃) ₄	CHCl ₃	KF	26	64	0	10
19 ^[h]	a	Pd(PPh ₃) ₄	CHCl ₃	Cs ₂ CO ₃	0	72	5	9
20 ^[h]	a	Pd(PPh ₃) ₄	CHCl ₃	CsOAc	3	16	0	29

^[a] Reaction conditions: 0.3 mmol **1a** or **1b**, 0.6 mmol **2a**, 10 mol% Pd-source, phosphine ligand, 1.2 mmol base, 10 mL solvent, 60 °C, 20 h. Yields were determined by ¹H NMR analysis with acetophenone as internal standard.

^[b] Less than 15% of 1,1'-biphenyl was obtained.

^[c] All solvents were dried and distilled previous to use.

^[d] (1*E*,4*E*)-1,4-diphenylbutane-1,4-dione *O,O*-dimethyl dioxime ((*E,E*)-**6a**) was obtained in 24% yield.

^[e] A polymer formed in these reaction conditions hampers the extraction of the product.

^[f] (*E*)-phenyl 3-(methoxyimino)-3-phenylpropanoate ((*E*)-**7a**) was obtained in 53% yield.

^[g] (*E*)-**7a** was obtained in 6% yield.

^[h] Alkoxy and hydroxycarbonylation side products were also detected.

transmetallation of boronic acids in the carbonylative oxime ether coupling process.

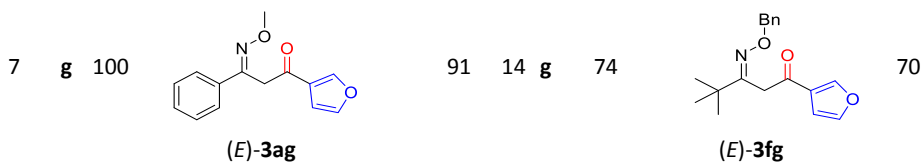
Use of KF or Cs₂CO₃ to promote the reaction gave the desired product (*E*)-**3aa** with relatively good conversion (runs 18 and 19, Table 1). By contrast, CsOAc was less effective giving (*E*)-**5a** and alkoxy carbonylation products (run 20, Table 1).

With the optimized conditions in hand, carbonylative cross-coupling reactions of representative α -halomethyl oxime ethers **1a-1f** and boronic acids **2a-2h** with different electronic properties and substitution patterns were assayed. High selectivity was observed in all the cases in the carbonylative Suzuki coupling with regard to the undesired competing direct coupling. Parent boronic acid **2a** and *para*-substituted electron-rich arylboronic acid **2b** reacted very efficiently leading to the corresponding three components product with high yields (runs 1 and 2, Table 2). The position of the electron-donating group in the aromatic ring did not induce noticeable differences in the selectivity of the carbonylative reaction. The overall conversion was only 55% with the relatively hindered *ortho*-methyl substituted boronic acid **2c** (run 3, Table 2). The influence of electron-withdrawing groups in the aromatic ring was tested in the carbonylative arylation of (*Z*)-**1a** with *para*-trifluoromethylphenylboronic acid (**2d**) giving the expected product with slightly lower yield than the parent boronic acid (run 4, Table 2). The reaction was general regarding the nucleophilic partner and satisfactory results were also obtained with heteroarylboronic acids **2e-h** (runs 5-8, Table 2). Butylboronic acid was also tested in carbonylative Suzuki cross-coupling reactions in THF and CHCl₃ as solvents but formation of the expected carbonylated product was not observed in any case.

Several modifications were introduced in the reacting α -halomethyl oxime ethers **1** as well (runs 9-14, Table 2). Oxime (*Z*)-**1c** led to the carbonylation products (*E*)-**3ca** and (*E*)-**3ch** with excellent selectivity over the competitive direct coupling products (*E*)-**4ca** and (*E*)-**4ch** (runs 9 and 10, Table 2) despite the electron-releasing character of the substituent attached to the aryl group that could make sluggish the oxidative addition step. The effect on the reactivity of an electron-withdrawing group attached

Table 2. Regioselective Pd-catalyzed three-component Suzuki-Miyaura cross-coupling reaction of α -halomethyl oxime ether **1** with boronic acids **2** in THF or CHCl_3 .^[a]

Run	2	Conv. [%]	(<i>E</i>)- 3	Yield [%] ^[b]	Run	2	Conv. [%]	(<i>E</i>)- 3	Yield [%] ^[b]
1	a	90		85	8 h	90		70	
2	b	91		80	9 a	85		70	
3	c	55		50	10 h	80		75	
4	d	85		75	11 a	66		29 ^[c]	
5	e	100		90	12 g	100		86	
6	f	85		75	13 g	100		82	
		(E)-3af				(E/Z)-3eg E/Z 63/37			



[a] Reaction conditions: 0.3 mmol **1**, 0.6 mmol **2a-h**, 0.03 mmol Pd(PPh₃)₄, 1.2 mmol CsF, 10 mL dry THF for heteroarylboronic acids or CHCl₃ for arylboronic acids, 60 °C, 20 h.

[b] Isolated yields. Side products (*E*-**5** and *E,E*-**6** were obtained in less than 7%.

[c] In this case (*E*-**4da** was also obtained with 37% yield.

to the aryl oxime moiety depends on the type of boronic acid considered. So, the direct cross-coupling is the main process in the reaction of compound (*Z*)-**1d** with the parent boronic acid **2a** affording (*E*)-**4da** as the major product with a moderate conversion (run 11, Table 2).^[20]

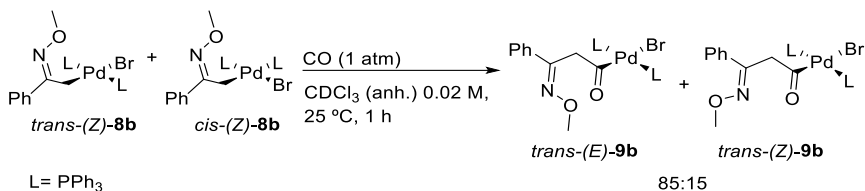
Conversely, the carbonylative coupling occurs nicely in the reaction of (*Z*)-**1d** with 3-furylboronic acid (**2g**) affording with total conversion the desired product (*E*)-**3dg** (run 12, Table 2). Alkyl oxime ethers (*E*)-**1e** and (*Z*)-**1f** gave excellent results in the carbonylative cross-coupling reaction yielding compounds (*E*)-**3eg** and (*E*)-**3fg** with total selectivity (runs 13 and 14, Table 2). Complete conversion could not be achieved after 20 h with the hindered oxime (*Z*)-**1f**.

Mechanism

The usual reaction sequence in Suzuki carbonylative reactions between aryl halides and boronic acids, namely, oxidative addition, CO coordination followed by aryl migration and then transmetalation of the resulting acylpalladium(II) complex, hardly explains our previous findings in the palladium-catalyzed carbonylative Suzuki reaction of bromomethyl sulfoxides. With these compounds as electrophiles the insertion of carbon monoxide takes place after the transmetalation step.^[21] Halomethyl oxime ethers also contain an electron-withdrawing substituent in the α -position relative to the halide. Then, to ascertain the CO insertion sequence in this latter case, the migratory ability of the oxime ether fragment in (*Z*)-**1b** was investigated. The complexes *trans*- and *cis*-(*Z*)-**8b** were treated under CO at atmospheric pressure. The reaction mixture (see the Supporting Information) was transferred to a sealed NMR tube and the ¹H, ¹³C and ³¹P

3.2.1 Artículo publicado

NMR spectra were recorded. Complete conversion of complexes (*Z*)-**8b** took place affording a mixture of CO insertion complexes *trans*-**9b** containing the *E*- and *Z*-stereoisomers of the oxime ether ligand (Scheme 1).

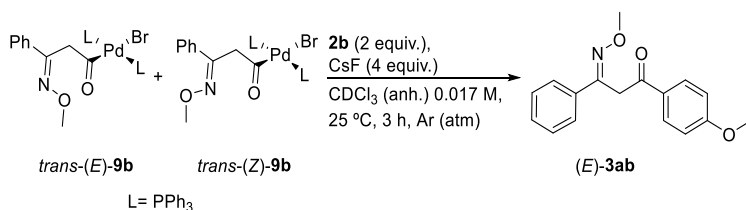


Scheme 1. Carbonylation reaction of complexes (*Z*)-**8b**.

The most characteristic feature displayed by the ¹H NMR spectrum of the mixture was the appearance of two sets of two pairs of signals in an 85/15 ratio assigned to the methylene (δ= 3.64 and 3.67 ppm) and methoxy (δ= 3.81 and 3.88 ppm) protons of the *E/Z* diastereoisomers.^[22] A small deshielded signal in the ¹³C NMR spectrum at δ= 226.8 ppm revealed the presence of CO in the major component of the mixture. Characteristic signals at δ= 19.2 and 19.4 ppm were detected in the ³¹P NMR spectrum corresponding to square planar complexes *trans*-(*Z*)-**9b** and *trans*-(*E*)-**9b** respectively. The presence of PPh₃ (δ= -5.2 ppm), OPPh₃ (δ= 29.1 ppm) and PdBr₂(PPh₃)₂ (δ= 22.0 ppm) was also detected. These observations are in good agreement with data reported by Beller and Beck et al.^[23] for other acyl palladium complexes. The equilibrating complex *cis*-**9b** could not be detected under our experimental conditions. Minor ligand *E/Z* isomerization observed in complex *trans*-**9b** contrasts with the configurational stability shown by oxime ether ligands in oxidative addition complexes obtained in the absence of CO.^[14] In the same sense, complexes *trans*-(*E*)- and *trans*-(*Z*)-**9b** were static species with sharp NMR signals at room temperature while the corresponding oxidative addition complexes (*Z*)-**8b** show a dynamic NMR behavior.^[14] Acylpalladium complex *trans*-**9b** was quite stable and it could be stored in the NMR tube for a time. Small signals corresponding to dehalogenation and reductive homocoupling products (*E*)-**5a** and (*E,E*)-**6a** appeared after 5 h under an argon atmosphere. Simultaneous formation of complex Pd₂(μ-CO)Br₂(PPh₃)₃ was detected by ³¹P NMR.^[24] Equimolecular

amounts of compounds *trans*-(*Z*)-**9b**, *trans*-(*E*)-**9b** and (*E*)-**5a** were formed by decomposition of the 85/15 *trans*-(*E*/*Z*)-**9b** mixture after 72 h. It is to be noted that only *trans*-(*E*)-**9b** decomposed, while the minor stereoisomer *trans*-(*Z*)-**9b** remained unchanged (see the Supporting Information). Formation of direct oxidative addition complex (*Z*)-**8b** was never observed along the decomposition process revealing the irreversibility of the insertion-migration step.^[25]

The transmetalation step was also monitored by ¹H, ¹³C and ³¹P NMR in CDCl₃ solution. Upon treatment of the mixture of complexes *trans*-(*E*)- and *trans*-(*Z*)-**9b** with **2b** and CsF only the carbonylative cross-coupled product (*E*)-**3ab** was observed after 3 h (Scheme 2). Extrusion of CO could not be even detected (see the Supporting Information). These experiments allow ascertaining that the carbonylative cross-coupling catalytic cycle in halomethyl oxime ethers follows the usual reaction sequence of regular carbonylative Suzuki reactions, that is, the CO insertion precedes the transmetalation step.

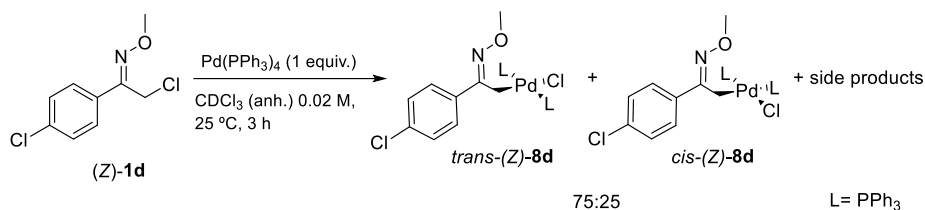


Scheme 2. Stoichiometric reaction between *trans*-(*E*/*Z*)-**9b** and **2b**.

The electron-withdrawing character of chlorine in the 4-chloro-substituted oxime ether (*Z*)-**1d** appears to diminish the electron density at the methylene oxime fragment decelerating the migration step. In this case, the carbonylated product (*E*)-**3da** was obtained with lower yield in the coupling of (*Z*)-**1d** with **2a**. Formation of the direct cross-coupling product (*E*)-**4da** was favored instead. However, the same effect was not observed in the coupling of (*Z*)-**1d** with the electron-rich 3-furylboronic acid (**2g**) whose transmetalation reactions^[26] are known to proceed more readily.

To clarify further the different behavior of **2a** and **2g** the carbonylative cross-coupling

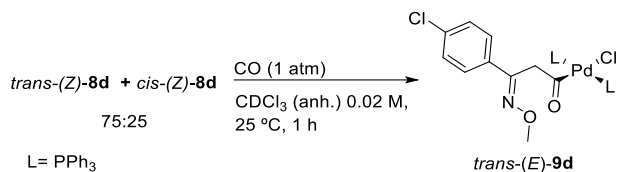
of (*Z*)-**1d** was studied in detail. First, oxime ether (*Z*)-**1d** was treated in an NMR tube with Pd(PPh₃)₄ in CDCl₃ as solvent. ¹H and ³¹P NMR spectra were recorded at room temperature in order to detect the oxidative addition complex (*Z*)-**8d** (Scheme 3). Signals at δ= 2.41 (dd, *J*= 10.3, 3.9 Hz, CH₂) and 3.82 (br s, CH₃) ppm in the ¹H NMR (400 MHz) spectrum and δ= 19.0 (d, *J*= 38.0 Hz, 1P) and 39.8 (d, *J*= 38.0 Hz, 1P) ppm in the proton decoupled ³¹P (162 MHz) spectrum revealed the presence in solution of the square-planar complex *cis*-(*Z*)-**8d** in low concentration.^[26] In addition, broad proton NMR bands centered at δ=2.17 and 3.53 ppm and a phosphorus NMR signal at δ= 14.1 ppm accounted respectively for the oxime ether methylene and methyl protons and the phosphorus in the oxidative addition complex *trans*-(*Z*)-**8d**. The broad bands suggest a fast ligand coordination-decoordination process at room temperature in this latter complex.



Scheme 3. Oxidative addition reaction of (*Z*)-**1d**.

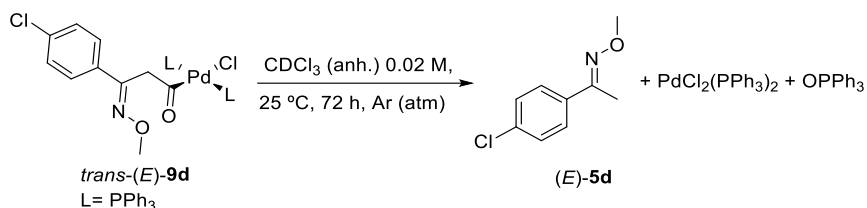
The equilibrium between phosphorus-containing species and free PPh₃ was slow when the temperature decreased to -20 °C. It could finally be frozen at -60 °C giving rise to two sharp phosphorus signals at δ= 26.2 and -7.3 ppm assigned to the square-planar complex *trans*-(*Z*)-**8d** and free PPh₃ respectively besides small signals corresponding to *cis*-(*Z*)-**8d**.

The above mixture containing complexes (*Z*)-**8d** was submitted to react with CO, contained in a balloon at atmospheric pressure, for 1 h at room temperature to afford with total conversion a new acylpalladium(II) complex *trans*-(*E*)-**9d** which exhibited an NMR pattern similar to that of *trans*-(*E*)-**9b** (Scheme 4).



Scheme 4. Carbonylation reaction of complexes (*Z*)-**8d**.

By contrast, *E/Z* isomerization could not be detected in transformations involving oxime ether (*Z*)-**1d**. Decomposition of *trans*-(*E*)-**9d** was monitored by NMR as above described, affording an equimolecular mixture of PdCl₂(PPh₃)₂ and (*E*)-**5d** after 72 h (Scheme 5).



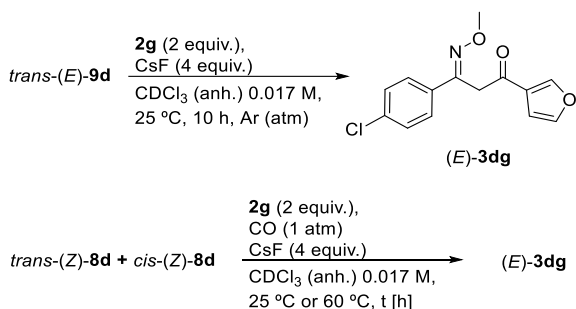
Scheme 5. Decomposition reaction of complex *trans*-(*E*)-**9d**.

The cross-coupling reaction of *trans*-(*E*)-**9d** with boronic acids was tested in the presence of CsF (Scheme 6 and Scheme 7). Complex *trans*-(*E*)-**9d** reacted with **2g** yielding the expected product (*E*)-**3dg** almost quantitatively in 10 h. The same product was obtained when complexes *trans*- and *cis*-(*Z*)-**8d** were submitted to reaction with **2g** and CsF under a CO atmosphere at 60 °C after an hour, while 18 h were necessary in the reaction at room temperature (Scheme 6). In the last experiment, the quantitative formation of *trans*-(*E*)-**9d** from *trans*- and *cis*-(*Z*)-**8d** can be observed at the initial stage of the reaction.

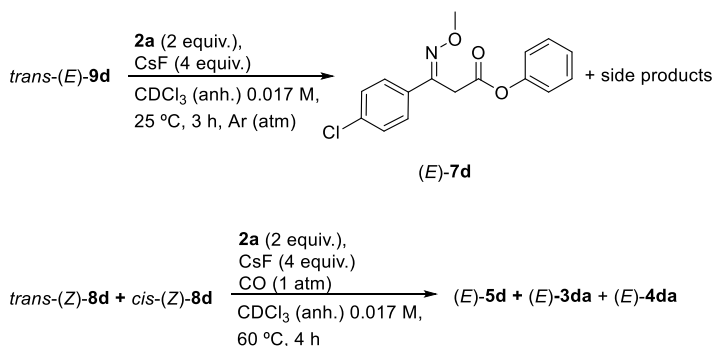
These results strongly suggest that the CO insertion reaction precedes the transmetalation step. Conversely, (*E*)-**7d** was the major product when *trans*-(*E*)-**9d** reacted with phenylboronic acid (**2a**) due to alkoxylation of the acylpalladium(II) complex with phenol generated by decomposition of **2a**. Small amounts of (*E*)-**4da**

3.2.1 Artículo publicado

were also obtained by direct cross-coupling reaction but product (*E*)-**3da** could not be even detected under these reaction conditions (see the Supporting Information). Alkoxyacylation was also the main reaction when *trans*- and *cis*-(*Z*)-**8d** were reacted at room temperature with **2a** in the presence of CsF under CO at atmospheric pressure giving (*E*)-**7d** as the major compound besides the carbonylated product (*E*)-**3da**. The Suzuki carbonylative reaction took place more efficiently when the reaction was performed under heating. In fact, at 60 °C the reaction led to (*E*)-**3da** and (*E*)-**5d** in nearly equimolar amounts together with less than 15% of (*E*)-**4da**, the direct cross-coupled product. It should be noted that the low value of the ratio phenylboronic acid (**2a**): palladium complex in the stoichiometric reaction does not favor the transmetalation over other side reactions of **2a**.^[28]



Scheme 6. Stoichiometric reactions of *trans*-(*E*)-**9d** and complexes (*Z*)-**8d** with **2g**.



Scheme 7. Stoichiometric reactions of *trans*-(*E*)-**9d** and complexes (*Z*)-**8d** with **2a**.

Our experiments clearly demonstrate the migrating ability of the methylene oxime ether fragment, however, when it carries an electron-withdrawing substituent the success of the carbonylative Suzuki cross-coupling requires using a boronic acid with increased transmetallating ability to avoid undesired decomposition side processes.

Conclusions

The new palladium-catalyzed carbonylative cross-coupling reaction of α -halomethyl oxime ethers described herein allows the selective preparation of unsymmetrical β -alkoxyimino carbonyl derivatives bearing the oxime ether function at a prefixed position with high yield and atomic economy. Simple commercially available starting materials are used in our methodology. Each heteroatom derives from a different component and, consequently, the regiocontrol regarding the products is guaranteed by the unequivocal assembly in the multicomponent reaction. Unsymmetrical oxyimino carbonyl compounds **3** are synthesized in good to moderate yields in pure stereoisomeric form. The migrating ability of the methylene oxime ether fragment in Suzuki carbonylative reactions of halomethyl oxime ethers is general and it has been clearly established. Extrusion of CO does not occur in the intermediate Pd (II) complexes. Use of a boronic acid with increased transmetallating ability may be required to avoid undesired decomposition side processes in the carbonylative Suzuki cross-coupling when the starting halomethyl oxime ether carries an electron-withdrawing substituent.

These experiments allow ascertaining that the carbonylative cross-coupling catalytic cycle with halomethyl oxime ethers follows the reaction sequence of regular carbonylative Suzuki reactions, that is, the CO insertion precedes the transmetallation step.

Experimental section

General Methods

Reactions were carried out in Schlenk tubes under a CO atmosphere. All reagents were used as received from the commercial supplier. THF was distilled from sodium/benzophenone. CHCl_3 was distilled from P_2O_5 . Carbonylation reactions were monitored by analytical thin layer chromatography using commercial aluminium sheets pre-coated (0.2 mm layer thickness) with silica gel 60 F₂₅₄ (E. Merck) or by gas chromatography. GC analyses were performed with Finnigan Focus GC systems equipped with a glass capillary column SGE PBX5 (30 m length, 0.25 mm inner diameter, 0.25 μm film thickness) and flame ionization detection under a constant flow 1 mL min⁻¹ helium carrier gas. GC-MS analyses were performed with a GC Agilent 6890N system equipped with a glass capillary column HP-5 MS UI (30 m length, 0.25 mm inner diameter, 0.25 μm film thickness) and a low resolution quadrupole analyzer detector with a constant velocity of 1 mL·min⁻¹

Product purification by flash chromatography was performed using E. Merck Silica Gel (230-400 mesh). Visualization was carried out with UV light. Proton, phosphorus and carbon magnetic nuclear resonance were recorded at 300, 122 and 75 MHz, respectively, with a Bruker DPX-300, at 400, 162 and 101 MHz with a Bruker AV-400 or at 500, 203 and 126 MHz with a Bruker DRX-500. Chemical shifts are reported in ppm relative to TMS peak at 0.00 ppm (¹H), H_3PO_4 at 0.0 (³¹P) and CDCl_3 peak at 77.0 ppm (¹³C). Coupling constants (*J*) are given in Hertz (Hz). The letters m, s, d, t and q stand for multiplet, singlet, doublet, triplet and quartet respectively. The letters br indicate broad signal. High resolution mass spectra were determined on a TRIPLETOFT5600 (ABSciex, USA) spectrometer or on a Fisons VG Autospec instrument. All melting points are uncorrected and were recorded on a Cambridge Instruments apparatus.

Palladium-Catalyzed Three Component Suzuki-Miyaura Reaction with α -Halomethyl oxime Ether (1); General Procedure

To an oven-dried 20-mL flask previously evacuated and flushed with argon for three times, the appropriate boronic acid **2a-h** (0.6 mmol), CsF (1.2 mmol), Pd(PPh₃)₄ (0.03 mmol), α -halomethyl oxime ether **1** (0.3 mmol) and dry THF or dry CHCl₃ (10 mL) were added. Then, a reflux condenser and a carbon monoxide balloon were fitted under an argon atmosphere. The system was evacuated and flushed with carbon monoxide for three times. The mixture was stirred at 60 °C in a carbon monoxide at atmospheric pressure for 20 h, and then cooled at room temperature, filtered through a celite pad and washed with CH₂Cl₂ (20 mL). Solvents were removed under reduced pressure and the residue purified by column chromatography yielding the corresponding product **3**.

Characterization of compounds 3

(E)-3-(Methoxyimino)-1,3-diphenylpropan-1-one^[17] (**3aa**) [CAS: 1361387-64-5]: CHCl₃ was used as solvent; yield: 85%; white solid; mp 87-90 °C; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃, TMS): δ = 7.93 (dm, J = 6.9 Hz, 2H), 7.54-7.57 (m, 3H), 7.38-7.51 (m, 2H), 7.26-7.29 (m, 3H), 4.34 (s, 2H), 3.89 (s, 3H); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ = 194.6, 152.6, 136.5, 135.5, 133.3, 129.3, 128.7, 128.5, 128.3, 126.3, 62.1, 37.8; HR-MS (E.I.): m/z = 253.1095 (M⁺), calcd. for C₁₆H₁₅NO₂: 253.1103.

(E)-3-(Methoxyimino)-1-(4-methoxyphenyl)-3-phenylpropan-1-one^[29] (**3ab**) [CAS: 1361387-65-6]: CHCl₃ was used as solvent; yield: 80%; white solid; mp 58-60 °C; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃, TMS): δ = 7.92 (dm, J = 9 Hz, 2H), 7.54-7.57 (m, 2H), 7.26-7.28 (m, 3H), 6.87 (dm, J = 9 Hz, 2H), 4.31 (s, 2H), 3.90 (s, 3H), 3.80 (s, 3H); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ = 193.1, 163.7, 152.8, 135.6, 130.6, 129.5, 129.2, 128.5, 126.3, 113.8, 62.1, 55.5, 37.5; HR-MS (E.I.): m/z = 283.1200 (M⁺), calcd. for C₁₇H₁₇NO₃: 283.1208.

(E)-3-(Methoxyimino)-3-phenyl-1-ortho-tolylpropan-1-one (**3ac**): CHCl₃ was used as solvent; yield: 50%; colorless liquid; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃, TMS): δ = 7.63 (d, J =

3.2.1 Artículo publicado

7.8 Hz, 1H), 7.52-7.55 (m, 2H), 7.27-7.30 (m, 4H), 7.15-7.20 (m, 2H), 4.24 (s, 2H), 3.88 (s, 3H), 2.36 (s, 3H); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): δ = 198.4, 152.8, 138.4, 137.3, 135.6, 131.9, 131.5, 129.3, 128.5, 128.4, 126.3, 125.5, 62.1, 40.7, 21.0; HR-MS (E.I.): m/z = 267.1251 (M^+), calcd. for $\text{C}_{17}\text{H}_{17}\text{NO}_2$: 267.1259.

(E)-3-(Methoxyimino)-3-phenyl-1-[4-(trifluoromethyl)-phenyl]propan-1-one (3ad):

CHCl_3 was used as solvent; yield: 75%; colorless liquid; ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3 , TMS): δ = 8.03 (dm, J = 8.1 Hz, 2H), 7.67 (dm, J = 8.1 Hz, 2H), 7.54-7.57 (m, 2H), 7.29-7.31 (m, 3H), 4.33 (s, 2H), 3.89 (s, 3H); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): δ = 193.9, 152.1, 135.2, 129.5, 128.6, 128.3 (q, J = 257 Hz), 126.3, 125.8, 125.7 (q, J = 3.7 Hz), 121.9, 62.2, 38.1; HR-MS (E.I.): m/z = 321.0976 (M^+), calcd. for $\text{C}_{17}\text{H}_{14}\text{F}_3\text{NO}_2$: 321.09766.

(E)-3-(Methoxyimino)-3-phenyl-1-(thiophen-3-yl)propan-1-one (3ae):

THF was used as solvent; yield: 90%; pale yellow solid; mp 46-49 °C; ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3 , TMS): δ = 8.09 (dd, J = 3 Hz, 1H), 7.55-7.58 (m, 2H), 7.49 (dd, J = 1.2 Hz, 1H), 7.26-7.28 (m, 3H), 7.23 (dd, J = 3 Hz, 1H), 4.26 (s, 2H), 3.91 (s, 3H); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): δ = 188.8, 152.2, 141.4, 135.3, 132.5, 129.3, 128.5, 127.0, 126.4, 126.3, 62.2, 38.8; HR-MS (E.I.): m/z = 259.0658 (M^+), calcd. for $\text{C}_{14}\text{H}_{13}\text{NO}_2\text{S}$: 259.0667.

(E)-3-(Methoxyimino)-3-phenyl-1-(thiophen-2-yl)propan-1-one (3af):

THF was used as solvent; yield: 75%; pale yellow solid; mp 54-58 °C; ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3 , TMS): δ = 7.76 (dd, J = 1.2 Hz, 1H), 7.57-7.60 (m, 3H), 7.28-7.30 (m, 3H), 7.07 (dd, J = 3.9 Hz, 1H), 4.30 (s, 2H), 3.92 (s, 3H); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): δ = 187.3, 152.0, 143.4, 135.3, 134.0, 132.4, 129.3, 128.5, 128.1, 126.3, 62.2, 38.3; HR-MS (E.I.): m/z = 259.0659 (M^+), calcd. for $\text{C}_{14}\text{H}_{13}\text{NO}_2\text{S}$: 259.0667.

(E)-1-(Furan-3-yl)-3-(methoxyimino)-3-phenylpropan-1-one (3ag):

THF was used as solvent; yield: 91%; pale yellow liquid; ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3 , TMS): δ = 8.06 (s, 1H), 7.56-7.59 (m, 2H), 7.35 (t, J = 1.5 Hz, 1H), 7.26-7.28 (m, 3H), 6.70 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 4.12 (s, 2H), 3.92 (s, 3H); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): δ = 189.1, 151.9, 147.6, 146.8, 144.1, 135.2, 129.4, 128.5, 126.3, 108.8, 62.2, 39.3; HR-MS (E.I.): m/z = 243.0888

(M⁺), calcd. for C₁₄H₁₃NO₃: 243.0895.

(E)-1-(Furan-2-yl)-3-(methoxyimino)-3-phenylpropan-1-one^[17] (3ah) [CAS: 1361387-66-7]: THF was used as solvent; yield: 70%; pale yellow solid; mp 73-75 °C; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃, TMS): δ = 7.60-7.54 (m, 2H), 7.52 (dd, *J* = 1.6, 0.7 Hz, 1H), 7.36-7.21 (m, 3H), 7.23-7.10 (m, 1H), 6.47 (dd, *J* = 3.6, 1.7 Hz, 1H), 4.21 (s, 2H), 3.90 (s, 3H); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ = 183.3, 152.1, 151.9, 146.4, 135.4, 129.3, 128.5, 126.3, 117.4, 112.4, 62.2, 37.6; HR-MS (E.I.): *m/z* = 243.0885 (M⁺), calcd. for C₁₄H₁₃NO₃: 243.0895.

(E)-3-(Methoxyimino)-3-(4-methoxyphenyl)-1-phenylpropan-1-one (3ca): CHCl₃ was used as solvent; yield: 70%; white solid; mp 76-78 °C; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃, TMS): δ = 8.01-7.82 (m, 2H), 7.54-7.47 (m, 3H), 7.43-7.37 (m, 2H), 6.82-6.77 (m, 2H), 4.32 (s, 2H), 3.87 (s, 3H), 3.73 (s, 3H); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ = 194.8, 160.5, 152.2, 136.4, 133.3, 128.6, 128.3, 127.7, 113.9, 62.0, 55.3, 37.7; HR-MS (E.I.): *m/z* = 284.1279 (M+H⁺), calcd. for C₁₇H₁₈NO₃: 284.1281.

(E)-1-(Furan-2-yl)-3-(methoxyimino)-3-(4-methoxyphenyl)propan-1-one (3ch): THF was used as solvent; yield: 75%; pale yellow solid; mp 71-73 °C; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃, TMS): δ = 7.57-7.45 (m, 3H), 7.20 (dd, *J* = 3.6, 0.7 Hz, 1H), 6.80 (d, *J* = 9.0 Hz, 2H), 6.47 (dd, *J* = 3.6, 1.7 Hz, 1H), 4.18 (s, 2H), 3.88 (s, 3H), 3.73 (s, 3H); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ = 183.5, 160.5, 152.0, 151.4, 146.5, 127.7, 117.6, 113.9, 112.3, 62.0, 55.3, 37.5; HR-MS (E.I.): *m/z* = 274.1071 (M+H⁺), calcd. for C₁₅H₁₆NO₄: 274.1074.

(E)-3-(4-Chlorophenyl)-3-(methoxyimino)-1-phenylpropan-1-one (3da): THF was used as solvent; yield: 29%; white solid; mp 68-70 °C; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, TMS): δ = 7.97-7.90 (m, 2H), 7.54-7.47 (m, 3H), 7.44-7.38 (m, 2H), 7.27-7.22 (m, 2H), 4.33 (s, 2H), 3.89 (s, 3H); ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃): δ = 194.5, 151.6, 136.3, 135.3, 134.0, 133.5, 128.7, 128.7, 128.3, 127.6, 62.3, 37.5; HR-MS (E.I.): *m/z* = 288.0789 (M+H⁺), calcd. for C₁₆H₁₅ClNO₂: 288.0786.

(E)-3-(4-Chlorophenyl)-1-(furan-3-yl)-3-(methoxyimino)-propan-1-one (3dg): THF was used as solvent; yield: 86%; pale yellow oil; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3 , TMS): δ = 8.10-8.01 (m, 1H), 7.56-7.45 (m, 2H), 7.38-7.29 (m, 1H), 7.27-7.18 (m, 2H), 6.68 (dd, J =1.9, 0.7 Hz, 1H), 4.09 (s, 2H), 3.91 (s, 3H); ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3): δ = 188.8, 150.8, 147.7, 144.2, 135.4, 133.6, 128.7, 127.6, 126.9, 108.7, 62.3, 38.9; HR-MS (E.I.): m/z = 278.0577 ($\text{M}+\text{H}^+$), calcd. for $\text{C}_{14}\text{H}_{13}\text{ClNO}_3$: 278.0578.

(E,Z)-3-[(Benzyloxy)imino]-1-(furan-3-yl)butan-1-one (3eg): THF was used as solvent; after flash chromatography the product was obtained with (63:37) isomeric ratio; yield: 82%; pale yellow oil; ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3 , TMS): δ = 8.01-7.89 (m, 100/100x1H), 7.36-7.30 (m, 100/100x1H), 7.30-7.20 (m, 100/100x5H), 6.72-6.61 (m, 100/100x1H), 5.04 (s, 63/100x2H), 5.02 (s, 37/100x2H), 3.73 (s, 37/100x2H), 3.52 (s, 63/100x2H), 1.87 (s, 37/100x3H), 1.86 (s, 63/100x3H); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3 , isomer E): δ = 190.5, 153.0, 148.3, 144.0, 138.1, 128.3, 127.9, 127.7, 126.8, 108.6, 75.6, 48.1, 14.7; ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3 , isomer Z): δ = 189.3, 151.5, 148.3, 144.2, 137.4, 128.4, 128.1, 127.9, 127.1, 108.6, 75.7, 41.7, 20.5; HR-MS (E.I.): m/z = 258.1125 ($\text{M}+\text{H}^+$), calcd. for $\text{C}_{15}\text{H}_{16}\text{NO}_3$: 258.1125.

(E)-3-[(Benzyloxy)imino]-1-(furan-3-yl)-4,4-dimethylpentan-1-one (3fg): THF was used as solvent; yield: 70%; white solid; mp 64-66 °C; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3 , TMS): δ = 7.90 (dd, J =1.4, 0.8 Hz, 1H), 7.30 (dd, J =1.9, 1.4 Hz, 1H), 7.18-7.09 (m, 5H), 6.66 (dd, J =1.9, 0.8 Hz, 1H), 4.93 (s, 2H), 3.60 (s, 2H), 1.09 (s, 9H); ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3): δ = 189.5, 161.0, 147.1, 143.9, 137.6, 128.1, 128.1, 127.5, 108.8, 75.6, 37.7, 37.0, 27.6; HR-MS (E.I.): m/z = 300.1594 ($\text{M}+\text{H}^+$), calcd. for $\text{C}_{18}\text{H}_{22}\text{NO}_3$: 300.1594.

Data for compounds *trans*- and *cis*-(Z)-**8b**, *trans*-(E/Z)-**9b**, *trans*- and *cis*-(Z)-**8d**, *trans*-(E)-**9d** and their decomposition reaction are collected in the Supporting Information.

Acknowledgements

This work was supported by the Spanish Ministerio de Ciencia e Innovación, European Community Funds (FEDER) and Generalitat Valenciana grants (CTQ 2010-19999, CTQ 2011-28942-C02-02 and ACOMP-2013/185). We thank (BN) the Ministerio de Ciencia e Innovación for a fellowship. We acknowledge the SCSIE (Universidad de Valencia) for access to instrumental facilities.

References

- [1] a) N. Miyaura, A. Suzuki, *Chem. Rev.* **1995**, *95*, 2457-2483; b) A. Suzuki, *J. Organomet. Chem.* **1999**, *576*, 147-168; c) T.-Y. Luh, M.-K. Leung, K.-T. Wong, *Chem. Rev.* **2000**, *100*, 3187-3204; d) J. Tsuji, *Transition Metal Reagents and Catalysts*, Wiley, Chichester, **2000**; e) *Handbook of Organopalladium Chemistry for Organic Synthesis*, (Ed.: E. Negishi), Wiley Interscience, New York, **2002**; f) E. Negishi, *J. Organomet. Chem.* **2002**, *653*, 34-40; g) *Transition Metals for Organic Synthesis*, (Eds.: M. Beller, C. Bolm), 2nd ed., Wiley-VCH, Weinheim, **2004**; h) *Metal-Catalyzed Cross-Coupling Reactions*, (Eds.: A. de Meijere, P. J. Stang), 2nd ed., Wiley-VCH, Weinheim, **2004**; i) M. R. Netherton, G. C. Fu, *Adv. Synth. Catal.* **2004**, *346*, 1525-1532; j) K. C. Nicolaou, P. G. Bulger, D. Sarlah, *Angew. Chem.* **2005**, *117*, 4516-4563; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 4442-4489; k) A. C. Frisch, M. Beller, *Angew. Chem.* **2005**, *117*, 680-695; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 674-688; l) A. Rudolph, M. Lautens, *Angew. Chem.* **2009**, *121*, 2694-2708; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 2656-2670; m) R. Jana, T. P. Pathak, M. S. Sigman, *Chem. Rev.* **2011**, *111*, 1417-1492.
- [2] a) T. Kondo, Y. Tsuji, Y. Watanabe, *J. Organomet. Chem.* **1988**, *345*, 397-403; b) A. Brennfürher, H. Neumann, M. Beller, *Angew. Chem.* **2009**, *121*, 4176-4196; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 4114-4133; c) A. Brennfürher, H. Neumann, M. Beller, *ChemCatChem* **2009**, *1*, 28-41; d) R. Grigg, S. P. Mutton, *Tetrahedron* **2010**, *66*, 5515-5548; e) M. Yasuyuki, O. Gen, K. Masanari, *Chem. Lett.* **2014**, *43*, 97-99.

[3] a) A. Suzuki, *Pure Appl. Chem.* **1994**, *66*, 213-222; b) X.-F. Wu, H. Neumann, M. Beller, *Chem. Soc. Rev.* **2011**, *40*, 4986-5009; c) *Transition Metal Catalyzed Carbonylation Reactions*, (Eds.: M. Beller, X.-F. Wu), Springer, Heidelberg, **2013**, 65-94; d) M. Blangetti, H. Rosso, C. Prandi, A. Deagostino, P. Venturello, *Molecules* **2013**, *18*, 1188-1213.

[4] Y. Wakita, T. Yasunaga, M. Akita, M. Kojima, *J. Organomet. Chem.* **1986**, *301*, C17-C20.

[5] a) T. Ishiyama, H. Kizaki, N. Miyaoura, A. Suzuki, *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 7595-7598; b) T. Ishiyama, H. Kizaki, T. Hayashi, A. Suzuki, N. Miyaoura, *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 4726-4731; c) H. Neumann, A. Brennfürher, M. Beller, *Chem. Eur. J.* **2008**, *14*, 3645-3652.

[6] a) T. Ishiyama, N. Miyaoura, A. Suzuki, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1991**, *64*, 1999-2001; b) M. Ishikura, M. Terashima, *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 2634-2637; c) R. Skoda-Földes, Z. Székvclygi, L. Kollár, Z. Berente, J. Horváth, Z. Tuba, *Tetrahedron* **2000**, *56*, 3415-3418; d) A. Petz, G. Péczely, Z. Pintér, L. Kollár, *J. Mol. Catal. A: Chem.* **2006**, *255*, 97-102; e) C. Pirez, J. Dheur, M. Sauthier, Y. Castanet, A. Mortreux, *Synlett* **2009**, 1745-1748; f) M. Arthuis, R. Pontikis, J.-C. Florent, *Org. Lett.* **2009**, *11*, 4608-4611.

[7] a) S. Couve-Bonnaire, J.-F. Carpentier, A. Mortreux, Y. Castanet, *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 3689-3691; b) E. Maerten, F. Hassouna, S. Couve-Bonnaire, A. Mortreux, J.-F. Carpentier, Y. Castanet, *Synlett* **2003**, 1874-1876; c) S. Couve-Bonnaire, J.-F. Carpentier, A. Mortreux, Y. Castanet, *Tetrahedron* **2003**, *59*, 2793-2799; d) E. Maerten, M. Sauthier, A. Mortreux, Y. Castanet, *Tetrahedron* **2007**, *63*, 682-689.

[8] a) X.-F. Wu, H. Neumann, M. Beller, *Tetrahedron Lett.* **2010**, *51*, 6146-6149; b) X.-F. Wu, H. Neumann, M. Beller, *Adv. Synth. Catal.* **2011**, *353*, 788-792.

[9] M. Medio-Simón, C. Mollar, N. Rodríguez, G. Asensio, *Org. Lett.* **2005**, *7*, 4669-4672.

[10] a) D. Mingji, B. Liang, C. Wang, Z. You, J. Xiang, G. Dong, J. Chen, Z. Yang, *Adv. Synth. Catal.* **2004**, *346*, 1669-1673; b) S. Zheng, L. Xu, C. Xia, *Appl.*

Organomet. Chem. **2007**, *21*, 772-776; c) B. M. O'Keefe, N. Simmons, S. F. Martin, *Org. Lett.* **2008**, *10*, 5301-5304; d) P. J. Tambade, Y. P. Patil, A. G. Panda, B. M. Bhanage, *Eur. J. Org. Chem.* **2009**, 3022-3025; e) L. Kaganovsky, D. Gelman, K. Rueck-Braun, *J. Organomet. Chem.* **2010**, *695*, 260-266; f) H. Li, Z. Wu, M. Yang, Y. Qi, *Catal. Lett.* **2010**, *137*, 69-73; g) H. Li, M. Yang, Y. Qi, J. Xue, *Eur. J. Org. Chem.* **2011**, 2662-2667; h) F. Jafarpour, P. Rashidi-Ranjbar, A. O. Kashani, *Eur. J. Org. Chem.* **2011**, 2128-2132; i) K. M. Bjerglund, T. Skrydstrup, G. A. Molander, *Org. Lett.* **2014**, *16*, 1888-1891.

[11] a) S.-K. Kang, K.-H. Lim, P.-S. Ho, S.-K. Yoon, H.-J. Son, *Synth. Commun.* **1998**, *28*, 1481-1489; b) M. Xia, Z. Chen, *J. Chem. Res.* **1999**, 400-401; c) B. Gotov, J. Kaufmann, H. Schumann, H.-G. Schmalz, *Synlett* **2002**, 1161-1163; d) M. B. Andrus, Y. Ma, Y. Zang, C. Song, *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 9137-9140; e) T. Saeki, E.- C. Son, K. Tamao, *Org. Lett.* **2004**, *6*, 617-619; f) L. Bartali, A. Guarna, P. Larini, E. G. Occhiato, *Eur. J. Org. Chem.* **2007**, 2152-2163; g) P. Prediger, A. V. Moro, C. W. Nogueira, L. Savegnago, P. H. Menezes, J. B. T. Rocha, G. Zeni, *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 3786-3792; h) P. Larini, A. Guarna, E. G. Occhiato, *Org. Lett.* **2006**, *8*, 781-784; i) D. Yang, Z. Liu, Y. Li, B. Chen, *Synth. Commun.* **2007**, *37*, 3759-3765; j) W. Qin, S. Yasuike, N. Kakusawa, J. Kurita, *J. Organomet. Chem.* **2008**, *693*, 2949-2953.

[12] a) M. Cai, G. Zheng, L. Zha, J. Peng, *Eur. J. Org. Chem.* **2009**, 1585-1591; b) G. Zheng, P. Wang, M. Cai, *Chin. J. Chem.* **2009**, *27*, 1420-1426; c) Z. S. Qureshi, K. M. Deshmukh, P. J. Tambade, B. M. Bhanage, *Synthesis* **2011**, 243-250; d) Q. Zhou, S. Wei, W. Han, *J. Org. Chem.* **2014**, *79*, 1454-1460.

[13] a) T. Ishiyama, N. Miyaura, A. Suzuki, *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 623-626; b) T. Ishiyama, M. Murata, A. Suzuki, N. Miyaura, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1995**, 295-296; c) S. Sumino, T. Ui, I. Ryu, *Org. Lett.* **2013**, *15*, 3142-3145.

[14] B. Noverges, C. Mollar, M. Medio-Simón, G. Asensio, *Adv. Synth. Catal.* **2013**, *355*, 2327-2342.

[15] a) R. E. Tirpak, M. W. Rathke, *J. Org. Chem.* **1982**, *47*, 5099-5102; b) H. Ishihara, Y. Hirabayashi, *Chem. Lett.* **1978**, 1007-1010; c) H. S. Baek, B. W. Yoo, S. R. Keum, C. M. Yoon, S. H. Kim, J. H. Kim, *Synth. Commun.* **2000**, *30*, 31-38; d) I. Karlsson, L.

Hillerström, A.-L. Stenfeldt, J. Mårtensson, A. Börje, *Chem. Res. Toxicol.* **2009**, *22*, 1881-1892; e) A. Kumar, J. K. Makrandi, *Heterocyclic Lett.* **2012**, *2*, 271-276; f) J. Schranck, X.-F. Wu, A. Tlili, H. Neumann, M. Beller, *Chem. Eur. J.* **2013**, *19*, 12959-12964; g) D. U. Nielsen, C. Lescot, T. M. Gøgsig, A. T. Lindhardt, T. Skrydstrup, *Chem. Eur. J.* **2013**, *19*, 17926-17938; h) T. Mitsunome, S. Yoshida, T. Mizugaki, K. Jitsukawa, K. Kaneda, *Angew. Chem.* **2013**, *125*, 6077-6080; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 5961-5964.

[16] B.-L. Zhang, J.-C. Zhuo, Z.-H. Gao, *Chin. J. Chem.* **1990**, *8*, 169-174.

[17] Y. Jiang, W. C. Chan, C.-M. Park, *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 4104-4107.

[18] M. Moriyasu, S. Takayuki, *Synlett* **1997**, *3*, 273-274.

[19] K. Narasaka, Y. Ukaji, S. Yamazaki, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1986**, *59*, 525-533.

[20] P. E. Garrou, R. F. Heck, *J. Am. Chem. Soc.* **1976**, *98*, 4115-4127.

[21] C. Mollar, C. Ramírez de Arellano, M. Medio-Simón, G. Asensio, *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 9693-9701.

[22] These signals cannot be attributed to the oxidative addition complex (Z)-**8b** (δ = 2.39 and 3.57 ppm). See ref [14].

[23] A. Enzmann, M. Eckert, W. Ponikwar, K. Polborn, S. Schneiderbauer, M. Beller, W. Beck, *Eur. J. Inorg. Chem.* **2004**, 1330-1340.

[24] a) R. Bender, P. Braunstein, A. Tiripicchio, M. Tiripicchio-Camellini, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1984**, 42-43; b) PdCl₂(*m*-CO)(PPh₃)₃ species are reported in the decomposition of palladium carbonylative complexes with ketones, see: A. C. Albéniz, N. M. Catalina, P. Espinet, R. Redon, *Organometallics* **1999**, *18*, 5571-5576.

[25] CO extrusion often happens with trialkylphosphine palladium(II) complexes and aryl migrating groups but not with triarylphosphine palladium(II) complexes, see: a) M. Huser, M.-T. Youinou, J. A. Osborn, *Angew. Chem.* **1989**, *101*, 1427-1430; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1989**, *28*, 1386-1388; b) A. Schoenberg, I. Bartoletti, R. F. Heck, *J. Org. Chem.* **1974**, *39*, 3318-3326; c) W. R. Moser, A. W. Wang, N. K. Kildahl, *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 2816-2820; d) The carbonyl insertion in the benzyl chloride oxidative addition complex is not reversible in any case: D. Milstein, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1986**, 817-818.

[26] K. W. Quasdorf, A. Antoft-Finch, P. Liu, A. L. Silberstein, A. Komaromi, T. Blackburn, S. D. Ramgren, K. N. Houk, V. Snieckus, N. K. Garg, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 6352-6363.

[27] By contrast, the parent oxime ether complex *cis*-(*Z*)-**8b** can only be detected at temperatures below 0 °C.

[28] T. Kinzel, Y. Zhang, S. L. Buchwald, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 14073-14075.

[29] M. Shimizu, M. Tanaka, T. Itoh, I. Hachiya, *Synlett* **2006**, 1687-1690.

3.2.2 Información suplementaria

Supporting Information

Palladium-Catalyzed Suzuki Carbonylative Reaction of α -Halomethyl Oxime Ethers: A Regioselective Route to Unsymmetrical 1,3-Oxyiminoketones.

Bárbara Noverges,^a Mercedes Medio-Simón^{a*} and Gregorio Asensio^a

Departamento de Química Orgánica, Universidad de Valencia, Avenida Vicent Andrés

Estellés s/n 46100-Burjassot, (Valencia), SPAIN

Fax: (+ 34)-96-354-4939 ; e-mail: mercedes.medio@uv.es

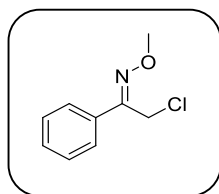
Table of contents:

1. Preparation and characterization of starting materials	171
2. Palladium-catalyzed three component Suzuki-Miyaura reaction with α -halomethyl oxime ether (1). General Procedure	173
Table S1. Optimization of the catalytic system	174
3. Reaction of (<i>Z</i>)-2-Bromo-1-phenylethanone <i>O</i> -methyl oxime (1b) with Pd(PPh ₃) ₄ : Oxidative addition complexes (<i>trans</i> - and <i>cis</i> - Z-8b)	175
4. Reaction of <i>trans/cis</i> -Bromo ((<i>Z</i>)-(2-(methoxyimino)-2-phenylethyl))bis(triphenylphosphine)-palladium(II) (<i>trans</i> - and <i>cis</i> - Z-8b) with CO at atmospheric pressure: Carbonyl insertion studies	179
5. Decomposition reaction of <i>trans</i> -(<i>E/Z</i>)- 9b	181
6. Reaction of <i>trans</i> -(<i>E/Z</i>)- 9b with <i>p</i> -methoxyphenylboronic acid (2b)	182
7. Reaction of (<i>Z</i>)-2-chloro-1-(4-chlorophenyl)ethanone <i>O</i> -methyl oxime (1d) with Pd(PPh ₃) ₄ : Oxidative addition complexes (<i>trans</i> - and <i>cis</i> - Z-8d)	183
8. Reaction of <i>trans</i> - and <i>cis</i> - Z-8d with CO at atmospheric pressure: Carbonyl insertion studies	188
9. Decomposition reaction of <i>trans</i> -(<i>E</i>)- 9d	190
10. Reaction of <i>trans</i> -(<i>E</i>)- 9d with 3-furanylboronic acid (2g)	191
11. Reaction of <i>trans</i> - and <i>cis</i> - Z-8d with 3-furanylboronic acid (2g) under CO at atmospheric pressure	193
12. Reaction of <i>trans</i> -(<i>E</i>)- 9d with phenylboronic acid (2a)	195
13. Reaction of <i>trans</i> - and <i>cis</i> - Z-8d with phenylboronic acid (2a) under CO at atmospheric pressure.	197
14. NMR spectra of all compounds.	198
15. References	198

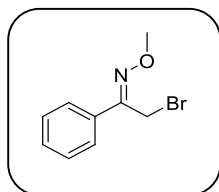
1. Preparation and characterization of starting materials (1).^[1]

Synthesis of α -chloromethyl oxime ethers. General procedure.

The appropriate α -chloromethylketone (20.0 mmol) and *O*-alkyl hydroxylamine hydrochloride (30.0 mmol) were dissolved in ethanol (50 mL) containing one drop of concentrated sulphuric acid. The mixture was stirred at room temperature for the appropriate time. The solvent was evaporated in vacuum to near dryness. Ether (50 mL) was added and the solution was washed with saturated aqueous NaHCO₃ (20 mL) and water (20 mL). The organic phase was dried over Na₂SO₄, filtered and the solvent evaporated in vacuum. The residue was purified by column chromatography 100:1 (hexane: dichloromethane) through deactivated silica gel. Finally, solvents were removed in vacuum affording the corresponding α -chloromethyl oxime ethers (**1a**, **1c-f**).



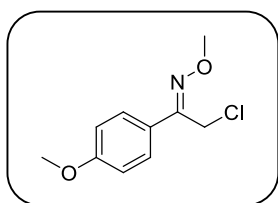
(Z)-2-chloro-1-phenylethanone *O*-methyl oxime (1a)^[2] [CAS: **77561-95-6**]. **1a** was prepared following the general procedure; yield 80%; colourless liquid; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃, TMS): δ = 7.69-7.58 (m, 2H), 7.39-7.27 (m, 3H), 4.46 (s, 2H), 4.00 (s, 3H) ppm. ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ = 152.7, 133.5, 129.8, 128.8, 126.3, 62.9, 32.7 ppm; HRMS (E.I.) m/z (M+H⁺) calcd. for C₉H₁₁ClNO 184.0529, found 184.0533.



(Z)-2-bromo-1-phenylethanone *O*-methyl oxime (1b)^[2] [CAS: **142533-52-6**]. To *O*-methyl hydroxylamine hydrochloride (5g, 60.0 mmol) and NaOH (2.4 g, 60.0 mol) in a round bottom flask equipped with stirring bar, THF (80 mL) and water (ca. 4.8 mL) were added. The mixture was vigorously stirred for 12 h and the supernatant was transferred to a flask via a syringe. Then, bromoacetophenone (7.84g, 40.0 mmol) and a drop of concentrated sulphuric acid were added and the mixture was stirred at room temperature for the appropriate time. The solvent was evaporated in vacuum to near dryness. Ether (50 mL) was added and the solution was washed with saturated aqueous NaHCO₃ (20 mL) and water (20 mL). The organic phase was dried over

3.2.2 Información suplementaria

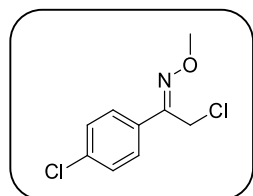
Na₂SO₄, filtered and the solvent evaporated in vacuum. After column chromatography 100:1 (hexane: dichloromethane) through deactivated silica gel (**Z**)-**1b** was obtained; yield 90%; colourless liquid; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃, TMS): δ= 7.61-7.52 (m, 2H), 7.37-7.09 (m, 3H), 4.18 (s, 2H), 3.93 (s, 3H) ppm; ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ= 152.6, 133.4, 129.7, 128.6, 126.0, 62.8, 18.0 ppm; HRMS (E.I.) m/z (M+H⁺) calcd. for C₉H₁₁BrNO 228.0024, found 228.0050.



(Z)-2-chloro-1-(4-methoxyphenyl) O-methyl oxime (1c)

[CAS: 215813-55-1]. 1c was prepared following the general procedure and was purified by column chromatography 70:1 (hexane: dichloromethane); yield 80%; colourless liquid; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃, TMS): δ= 7.80-7.27 (m, 2H),

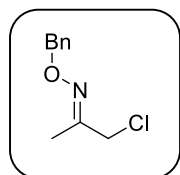
6.99- 6.46 (m, 2H), 4.36 (s, 2H), 3.91 (s, 3H), 3.65 (s, 3H) ppm; ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ= 160.6, 151.9, 127.3, 125.6, 113.8, 62.3, 55.1, 32.3 ppm; HRMS (E.I.) m/z (M⁺) calcd. for C₁₀H₁₂ClNO₂ 213.0557, found 213.0559.



(Z)-2-chloro-1-(4-chlorophenyl)ethanone O-methyl oxime

(1d) [CAS: 650599-90-9]. 1d was prepared following the general procedure; yield 70%; white solid; mp 39-40 °C; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃, TMS): δ= 7.61-7.55 (m, 2H), 7.33-7.27 (m, 2H), 4.44 (s, 2H), 4.00 (s, 3H) ppm; ¹³C NMR (75 MHz,

CDCl₃): δ= 151.5, 135.7, 131.8, 128.8, 127.4, 62.8, 32.2 ppm; HRMS (E.I.) m/z (M⁺) calcd. for C₉H₉Cl₂NO 217.0061, found 217.0043.

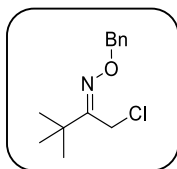


(E/Z)-1-chloropropan-2-one O-benzyl oxime (1e)^[3] [CAS: 82578-66-

3]. 1e was prepared following the general procedure and after flash chromatography the product was obtained with (97:3) isomeric ratio; yield 90%; colourless liquid; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃, TMS): δ= 7.30-7.18 (m, 100/100 x 5H), 5.03 (s, 97/100 x 2H), 5.02 (s, 3/100 x 2H),

4.16 (s, 3/100 x 2H), 3.98 (s, 97/100 x 2H), 1.93 (s, 3/100 x 3H), 1.90 (s, 97/100 x 3H)

ppm; ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): δ = 153.5, 137.5, 128.4, 128.0, 127.9, 76.0, 46.0, 12.6 ppm; HRMS (E.I.) m/z ($\text{M}+\text{H}^+$) calcd. for $\text{C}_{10}\text{H}_{13}\text{ClNO}$ 198.0680, found 198.0674.



(Z)-1-chloro-3,3-dimethylbutan-2-one O-benzyl oxime (1f). **1f** was prepared following the general procedure; yield 85%; colourless liquid; ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3 , TMS): δ = 7.32-7.13 (m, 5H), 5.06 (s, 2H), 3.98 (s, 2H), 1.08 (s, 9H) ppm; ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): δ = 160.8, 137.8, 128.2, 127.9, 127.6, 76.0, 37.0, 31.4, 27.8 ppm; HRMS (E.I.) m/z (M^+) calcd. for $\text{C}_{13}\text{H}_{18}\text{ClNO}$ 239.1077, found 239.1055.

2. Palladium-catalyzed three component Suzuki-Miyaura reaction with α -halomethyl oxime ether (**1**). General Procedure.

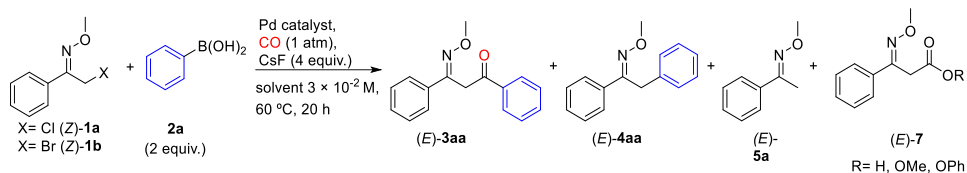
To an oven-dried 20 mL flask previously evacuated and flushed with argon for three times, the appropriate boronic acid **2a-h** (0.6 mmol), CsF (1.2 mmol), $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (0.03 mmol), α -halomethyl oxime ether **1** (0.3 mmol) and dry THF or dry CHCl_3 (10 mL) were added. Then, a reflux condenser and a carbon monoxide balloon were adapted under argon atmosphere. The system was evacuated and flushed with carbon monoxide for three times. The mixture was stirred at 60 °C in carbon monoxide at atmospheric pressure for 20 hours, and then cooled at room temperature, filtered through a celite pad and washed with CH_2Cl_2 (20 mL). Solvents were removed under reduced pressure and the residue purified by column chromatography yielding the corresponding product **3**.

When THF was used as solvent in Tetrakis(triphenylphosphine)palladium(0) catalyzed carbonylative cross-coupling reaction between (Z)-**1a** and arylboronic acids good conversions and selectivities were obtained. However, the formation of a black thick mixture was observed in the reaction time. After the filtration through a celite pad and several washes with CH_2Cl_2 , a bulky black film was deposited over the celite. When solvents were removed under reduced pressure only about 50 mol% of the crude mixture was recovered. ^1H and ^{13}C NMR analysis of the recovered crude mixture

3.2.2 Información suplementaria

revealed a total conversion of the oxime ether (*Z*)-**1a** into compounds (*E*)-**3aa** (84%), (*E*)-**4aa** (6%) and (*E*)-**5a** (10%).

Table S1. Development of the catalytic system^[a] complementary experiments.



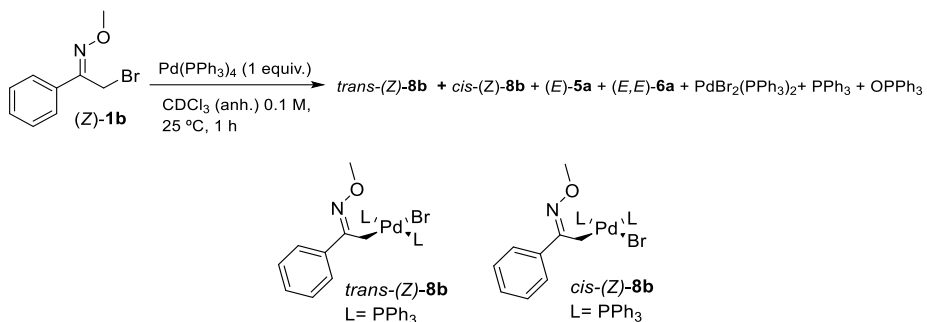
Run	1	Pd catalyst	Solvent ^[b]	(<i>Z</i>)- 1 [%]	(<i>E</i>)- 3aa [%]	(<i>E</i>)- 4aa [%]	(<i>E</i>)- 5a [%]	(<i>E</i>)- 7 [%]
1	a	Pd(OAc) ₂ / Xantphos 7 mol%	THF	25	0	0	0	75
2	a	Pd(OAc) ₂ / BINAP 10 mol%	THF	66	4	5	9	16
3	a	Pd(OAc) ₂ / dppb 10 mol%	THF	89	1	4	6	0
4	a	Pd(OAc) ₂ / dppe 10 mol%	THF	82	6	2	3	7
5 ^[c]	a	Pd(PPh ₃) ₄	CH ₂ Cl ₂	28	41	1	3	27
6 ^[c]	b	Pd(PPh ₃) ₄	CH ₂ Cl ₂	0	35	5	17	43
7	a	Pd(PPh ₃) ₄	ClCH ₂ CH ₂ Cl	0	11	0	0	87
8	b	Pd(PPh ₃) ₄	ClCH ₂ CH ₂ Cl	0	37	0	0	62

[a] Reaction conditions: 0.3 mmol **1a** or **1b**, 0.6 mmol **2a**, 10 mol% Pd-source, phosphine ligand, 1.2 mmol CsF, 10 mL solvent, 60 °C, 20 h.

[b] All solvents were dried and distilled previous to use.

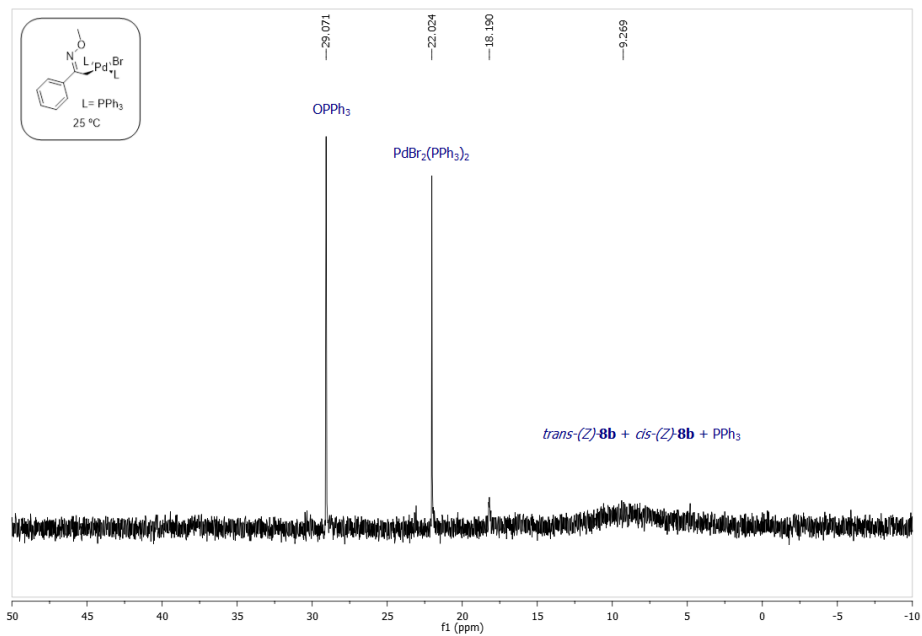
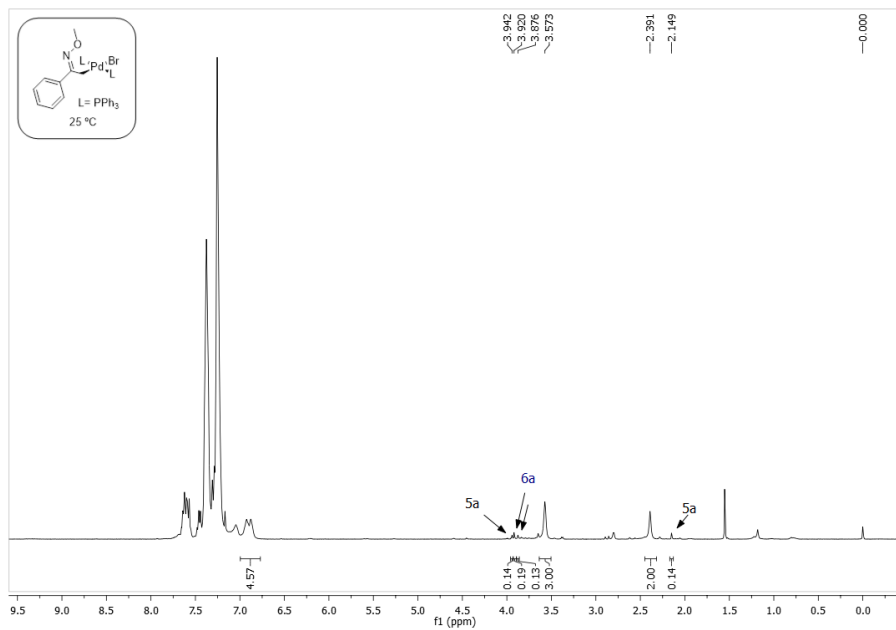
[c] Reactions were performed at 40 °C.

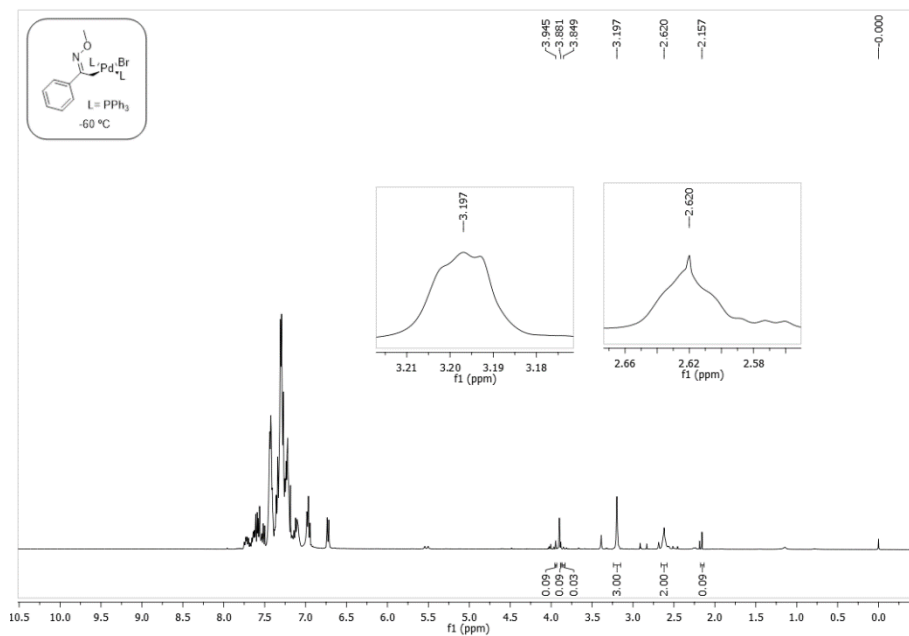
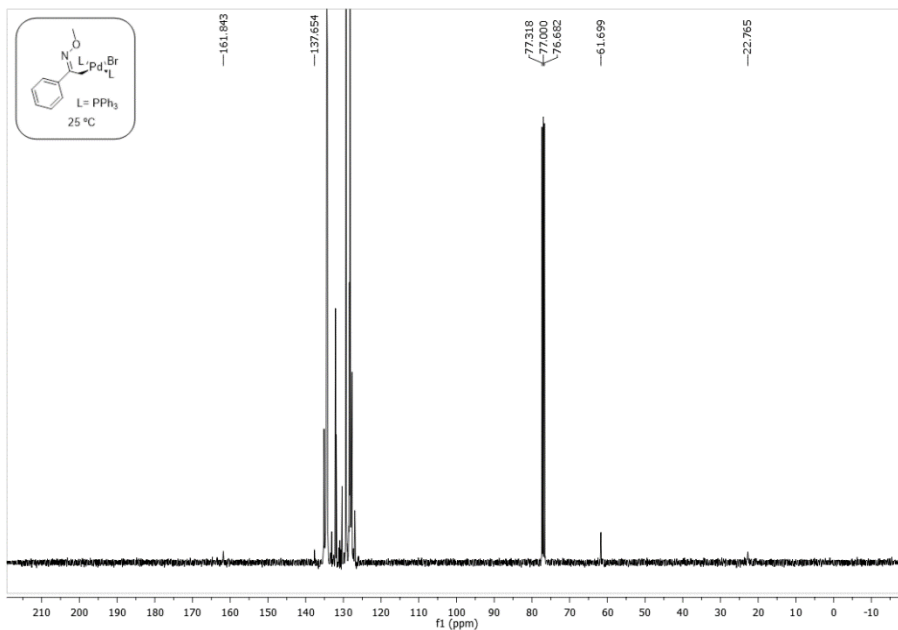
3. Reaction of (Z)-2-Bromo-1-phenylethanone O-methyl oxime (1b) with Pd(PPh₃)₄: Oxidative addition complexes (*trans*- and *cis*-(Z)-8b)



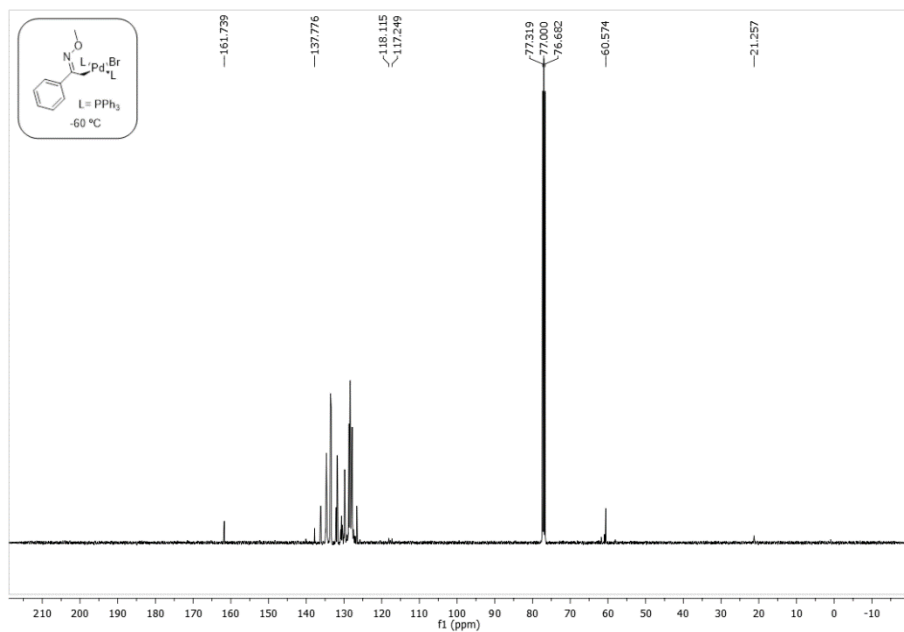
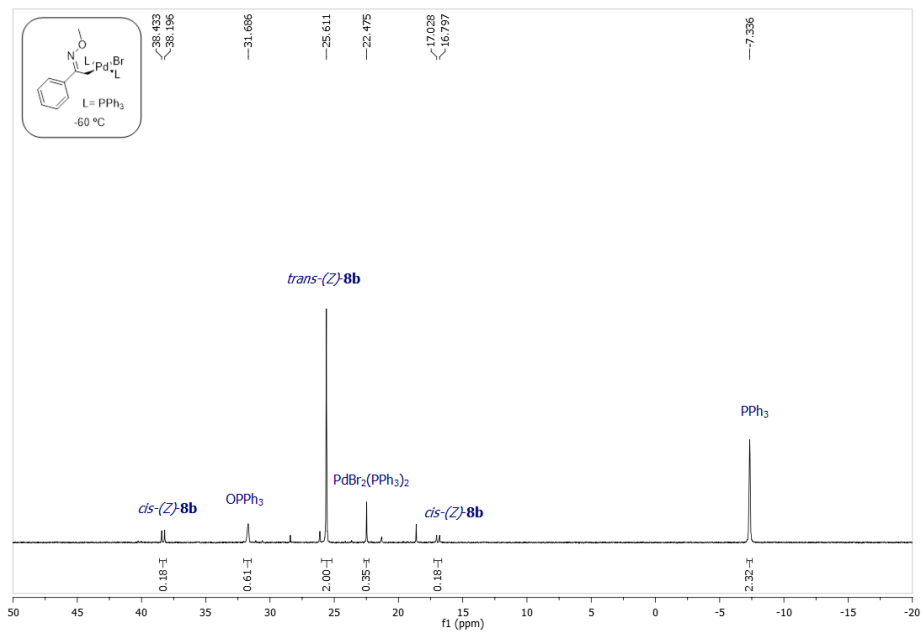
To an oven-dried 5 mL flask previously evacuated and flushed with argon for three times, Pd(PPh₃)₄ (0.3 mmol), α -bromomethyl oxime ether (Z)-1b (0.3 mmol) and dry degassed CDCl₃ (3 mL) were added. The resulting mixture was stirred at room temperature for 1 h and then 0.6 mL of the mixture were transferred to a sealed NMR tube under argon atmosphere. ¹H, ¹³C and ³¹P NMR experiments recorded at different temperatures revealed the presence as major species of *trans*-Bromo((Z)-(2-(methoxyimino)-2-phenylethyl))bis(triphenylphosphine)-palladium(II) (*trans*-(Z)-8b) in equilibrium with *cis*-(Z)-8b and PPh₃. Assignment of the aromatic signals of *trans*-(Z)-8b was complex due to the superposition with signals from other compounds in the mixture. The characteristic signals for the complex *trans*-(Z)-8b were; ¹H NMR (400 MHz, 25 °C, CDCl₃, TMS): δ = 7.00-6.80 (m, 5H), 3.57 (br s, 3H), 2.39 (br s, 2H) ppm; ³¹P NMR (162 MHz, 25 °C, CDCl₃, H₃PO₄): δ = 9.3 ppm; ¹³C NMR (101 MHz, 25 °C, CDCl₃): δ = 161.8 (CN), 137.7 (C-CN), 61.7 (CH₃), 22.8 (CH₂) ppm. ¹H NMR (400 MHz, -60 °C, CDCl₃, TMS): δ = 3.20 (br t, 3H), 2.62 (br t, 2H) ppm; ³¹P NMR (162 MHz, -60 °C, CDCl₃, H₃PO₄): δ = 25.6 ppm; ¹³C NMR (101 MHz, -60 °C, CDCl₃): δ = 161.7 (CN), 137.8 (C-CN), 60.6 (CH₃), 21.3 (CH₂) ppm. The assignment of other species found in the mixture is detailed in pages S39-S41. Estas páginas corresponden con el documento original de Información Suplementaria en esta Memoria los espectros con la asignación de las especies encontradas en la mezcla de reacción se presentan a continuación.

3.2.2 Información suplementaria

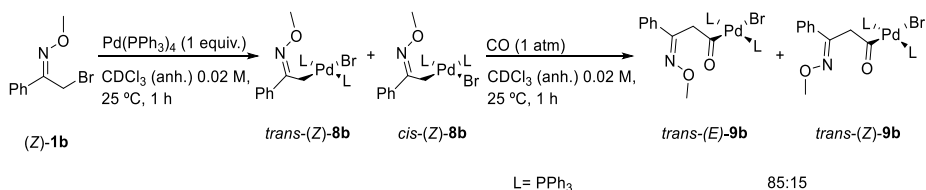




3.2.2 Información suplementaria

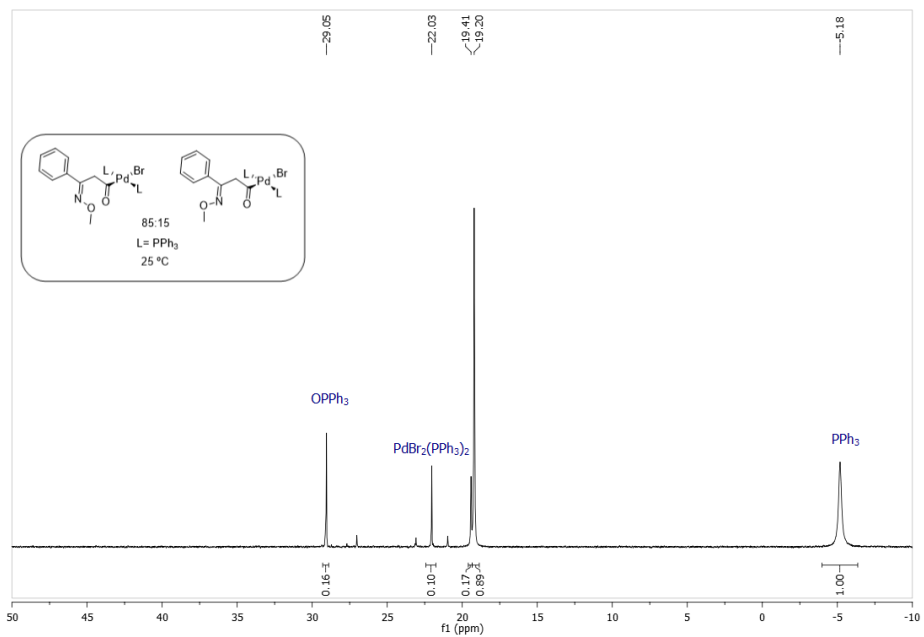
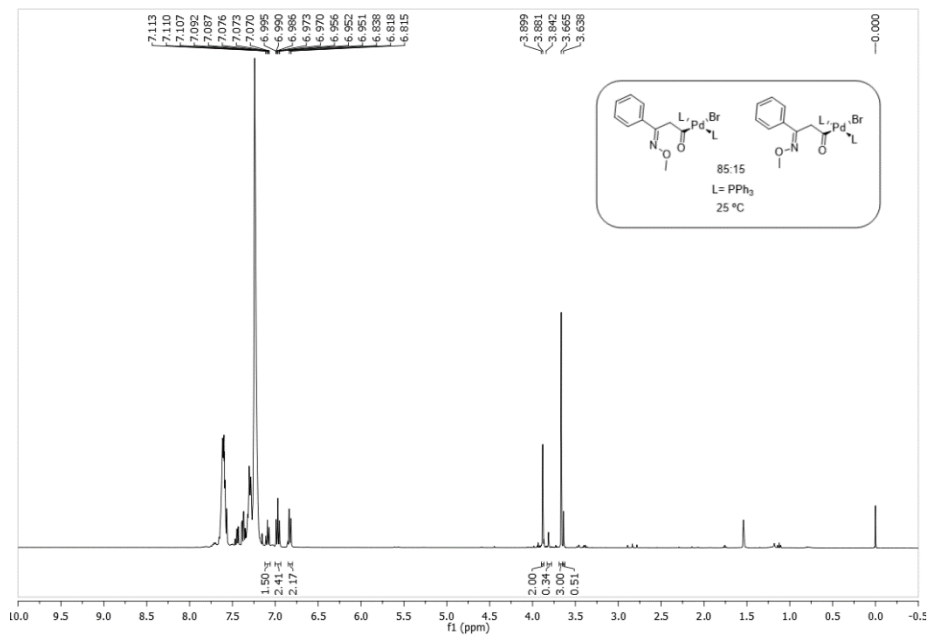


4. Reaction of *trans/cis*-Bromo ((*Z*)-(2-(methoxyimino)-2-phenylethyl))-bis(triphenylphosphine)-palladium(II) (*trans/cis*-*Z*-**8b**) with CO at atmospheric pressure. Carbonyl insertion studies.



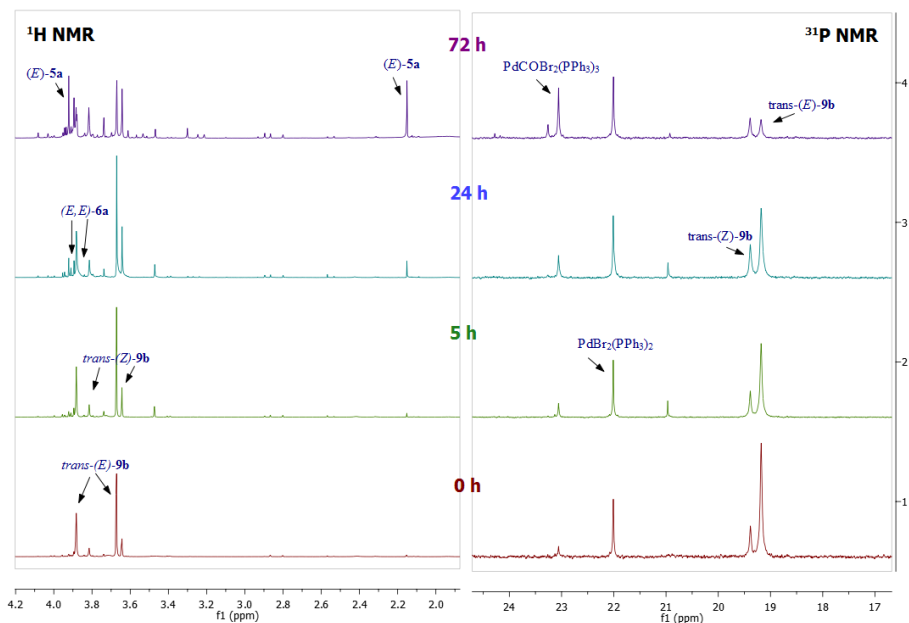
To an oven-dried 5 mL flask previously evacuated and flushed three times with argon, Pd(PPh₃)₄ (0.05 mmol), α -bromomethyl oxime ether (*Z*-**1b**) (0.05 mmol) and dry CDCl₃ (2.5 mL) were added. The resulting mixture was stirred at room temperature for 1 h to give an orange solution containing the oxidative addition complexes (*trans*- and *cis*-*Z*-**8b**). An orange solution was formed. Subsequently, a carbon monoxide balloon was fitted under argon atmosphere and the system was evacuated and flushed with carbon monoxide for three times. The resulting reaction mixture was stirred under carbon monoxide at atmospheric pressure. After 5 min, the orange solution turned yellow. After 1 h, the balloon was closed and the carbon monoxide atmosphere was carefully removed under vacuum and replaced by argon. Then, 0.5 mL of the mixture were transferred to a sealed NMR tube under argon. ¹H, ¹³C and ³¹P NMR experiments were recorded at 25 °C revealing a complete conversion of (*Z*-**1b**) into a 85/15 mixture of the *E/Z* stereoisomers of *trans*-Bromo((3-(methoxyimino)-3-phenylpropanoyl))bistriphenylphosphine-palladium(II) (*trans*-**9b**). Assignment of the aromatic signals of *trans*-*(E/Z)*-**9b** was complex due to the superposition with signals from other compounds in the mixture. The characteristics signals for the complexes *trans*-*(E/Z)*-**9b** were; ¹H NMR (400 MHz, 25 °C, CDCl₃, TMS): δ = 7.12-7.06 (m, 100/100 x 1H), 7.00-6.93 (m, 100/100 x 2H), 6.86-6.80 (m, 100/100 x 2H), 3.88 (s, 85/100 x 2H), 3.81 (s, 15/100 x 2H), 3.67 (s, 85/100 x 3H), 3.64 (s, 15/100 x 3H) ppm; ³¹P NMR (162 MHz, 25 °C, CDCl₃, H₃PO₄): δ = 19.4 for *trans*-*(E)*-**9b**, 19.2 for *trans*-*(Z)*-**9b** ppm; ¹³C NMR (101 MHz, 25 °C, CDCl₃): δ = 226.8 (CO), 150.4 (CN), 61.8 (CH₃), 49.9 (CH₂) ppm.

3.2.2 Información suplementaria

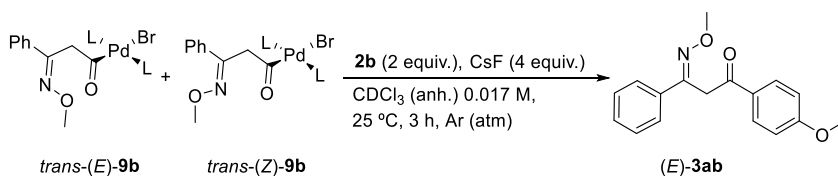


3.2.2 Información suplementaria

atmosphere was carefully removed under vacuum and replaced by argon. Then, 0.5 mL of the mixture were transferred to a sealed NMR tube under argon. ^1H and ^{31}P NMR experiments were recorded at 25 °C during 72 h along the time.

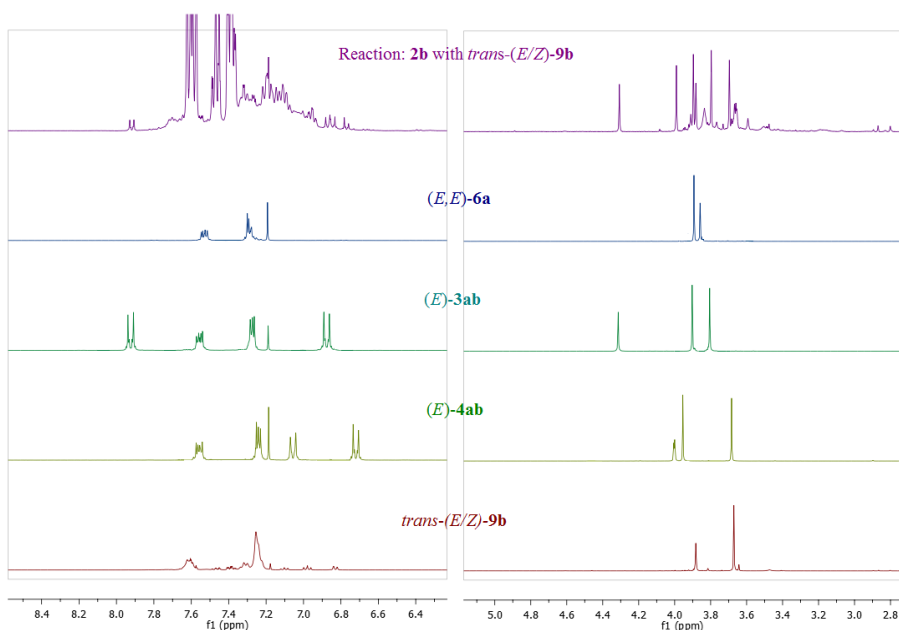


6. Reaction of *trans*-(*E/Z*)-9b with *p*-methoxyphenylboronic acid (**2b**).

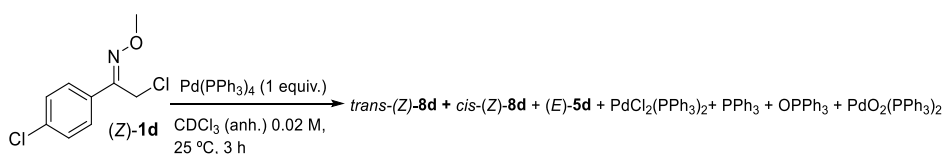


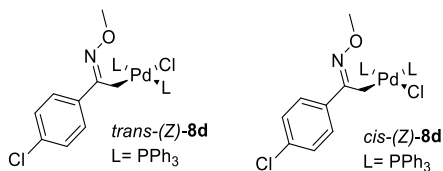
The reaction between complexes *trans*-(*E/Z*)-9b and **2b** was carried out without CO atmosphere to check their intermediacy in the palladium-catalyzed carbonylative Suzuki cross-coupling reaction. To an oven-dried 5 mL flask previously evacuated and flushed three times with argon, Pd(PPh₃)₄ (0.05 mmol), α -bromomethyl oxime ether (*Z*)-**1b** (0.05 mmol) and dry CDCl₃ (2.5 mL) were added. The resulting mixture was stirred at room temperature for 1 h to give an orange solution containing the oxidative addition complexes (*trans*- and *cis*-(*Z*)-**8b**). Then, a carbon monoxide balloon was fitted under 182

argon atmosphere and the system was evacuated and flushed with carbon monoxide for three times. The resulting reaction mixture was stirred under carbon monoxide at atmospheric pressure. After 5 min, the orange solution turned yellow. After 1 h, the balloon was closed and carbon monoxide atmosphere was carefully removed under vacuum and replaced by argon. Then, 0.5 mL of the mixture were transferred to a sealed NMR tube under argon to ascertain the formation of complexes *trans*-(*E/Z*)-**9b**. The bulk of the mixture was treated with *p*-methoxyphenylboronic acid (**2b**) (0.08 mmol, 2 equiv.) and CsF (0.16 mmol, 4 equiv.) in an oven-dried 5 mL flask. After stirring for 3 h at room temperature 0.5 mL of the mixture were transferred to a sealed NMR tube under argon atmosphere. Analysis of the crude showed the formation of (*E*)-**3ab**.



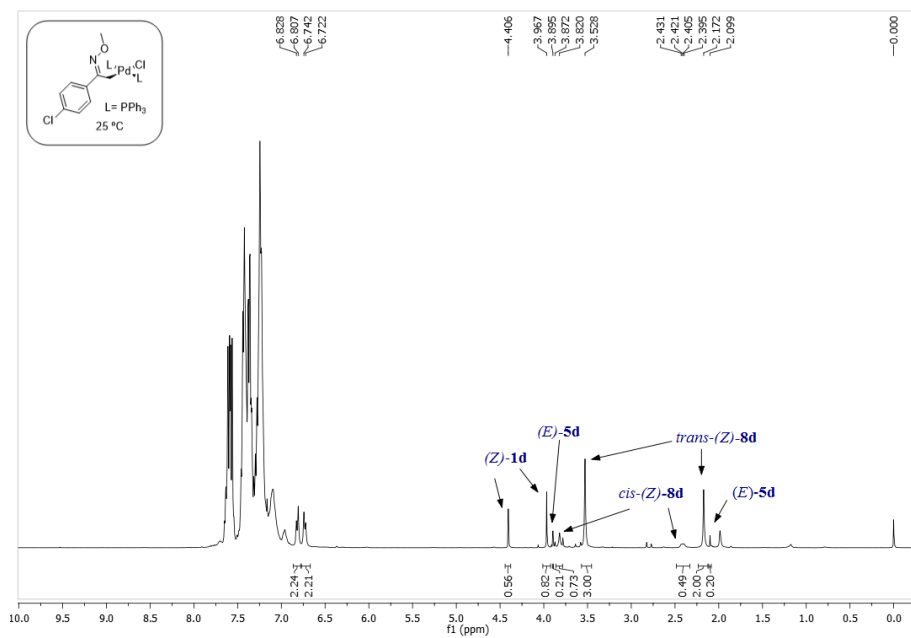
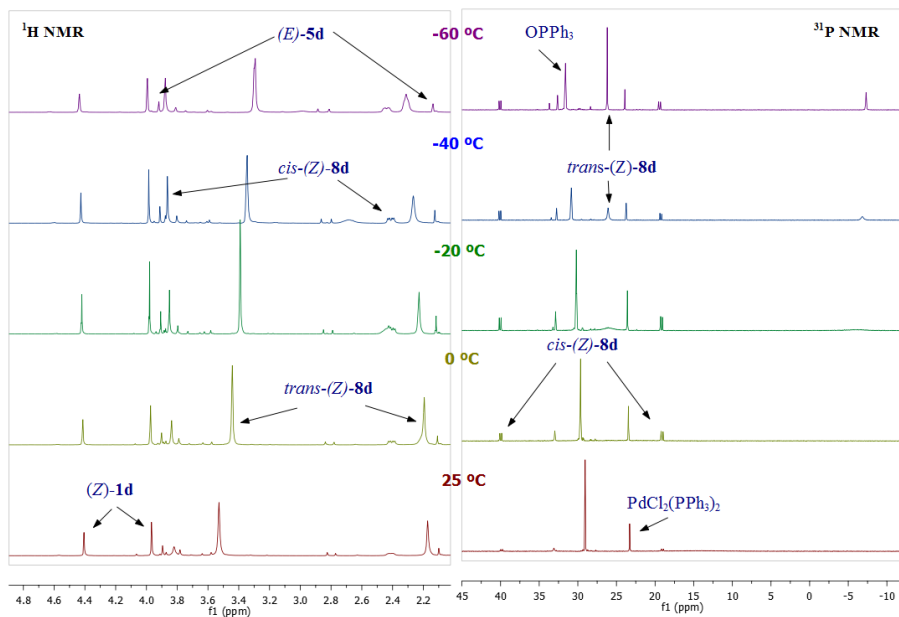
7. Reaction of (*Z*)-2-chloro-1-(4-chlorophenyl)ethanone *O*-methyl oxime (**1d**) with Pd(PPh₃)₄: Oxidative addition complexes (*trans*- and *cis*-(*Z*)-**8d**).



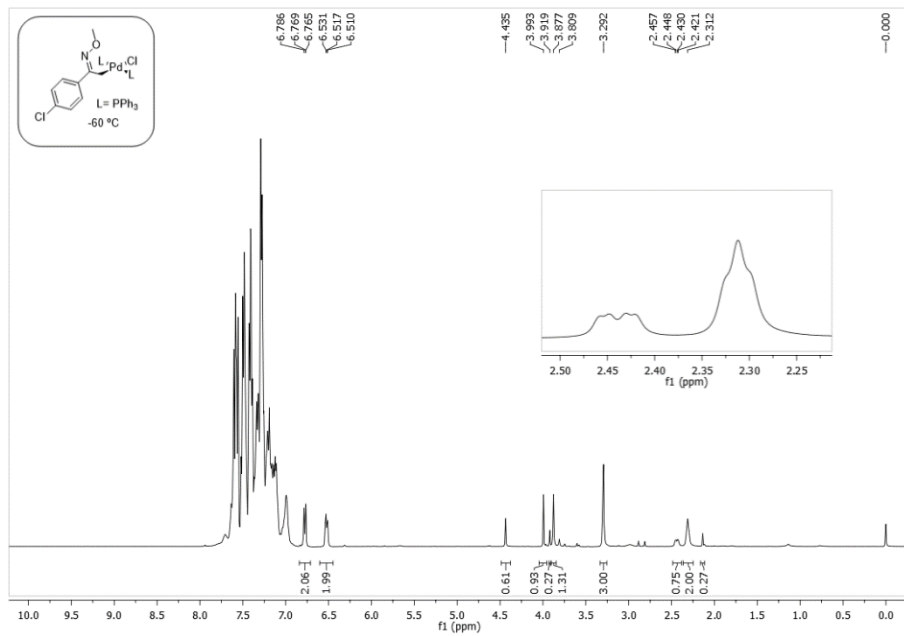
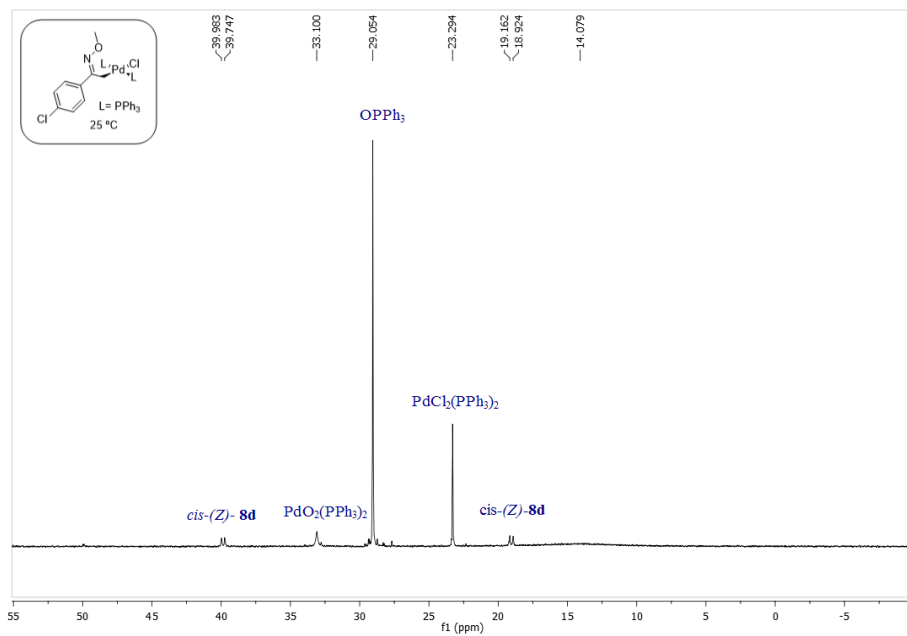


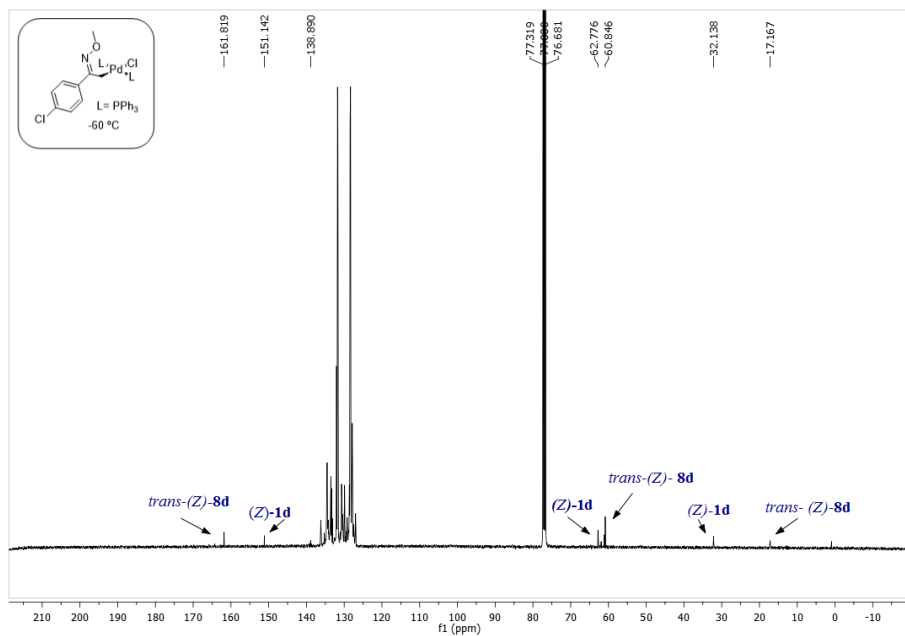
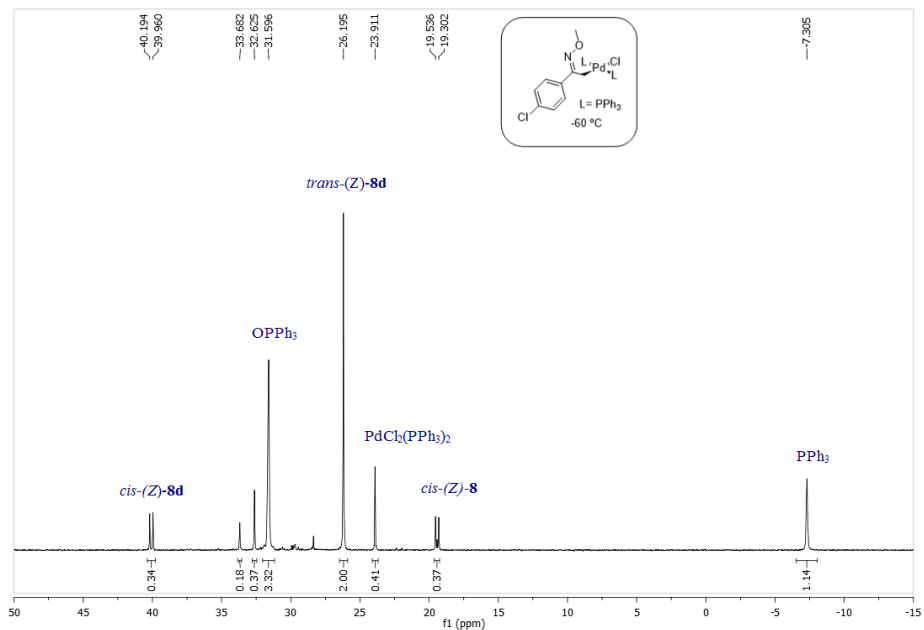
To an oven-dried 5 mL flask previously evacuated and flushed three times with argon, Pd(PPh₃)₄ (0.05 mmol), α -chloromethyl oxime ether (Z)-**1d** (0.05 mmol) and dry CDCl₃ (2.5 mL) were added. The mixture was stirred at room temperature for 3 h. The resulting yellow solution was concentrated in vacuum to a volume of ca. 0.6 mL. Then 0.5 mL of the mixture were transferred to a sealed NMR tube under argon atmosphere. ¹H, ¹³C and ³¹P NMR experiments recorded at different temperatures revealed the presence as major species *trans*-Chloro((Z)-(2-(4-chlorophenyl)-2-(methoxyimino)ethyl)bis-(triphenylphosphine)-palladium(II) (*trans*-(Z)-**8d**) in equilibrium with *cis*-(Z)-**8d** and PPh₃. Assignment of the aromatic signals of *trans*- and *cis*-(Z)-**8d** was complex due to the superposition with signals from other compounds in the mixture. The characteristics signals for the complexes were; ¹H NMR (400 MHz, 25 °C, CDCl₃, TMS): δ = 6.82 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 6.73 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 3.82 (br s, CH₃ *cis*-(Z)-complex), 3.53 (br s, CH₃ *trans*-(Z)-complex), 2.41 (dd, *J* = 10.3, 3.9 Hz, 2H *cis*-(Z)-complex), 2.17 (br s, CH₂ *trans*-(Z)-complex) ppm; ³¹P NMR (162 MHz, 25 °C, CDCl₃, H₃PO₄): δ = 39.9 (d, *J* = 38.3 Hz, 1P *cis*-(Z)-complex), 19.0 (d, *J* = 38.3 Hz, 1P *cis* complex), 14.1 *trans*-(Z)-complex in equilibrium with PPh₃ ppm; ¹H NMR (400 MHz, -60 °C, CDCl₃, TMS): δ = 6.81-6.74 (m, 2H), 6.56-6.48 (m, 2H), 3.88 (s, CH₃ *cis*-(Z)-complex), 3.29 (s, CH₃ *trans*-(Z)-complex), 2.44 (dd, *J* = 10.8, 3.7 Hz, CH₂ *cis*-(Z)-complex), 2.31 (br t, CH₂ *trans*-(Z)-complex) ppm; ³¹P NMR (162 MHz, -60 °C, CDCl₃, H₃PO₄): δ = 40.1 (d, *J* = 37.9 Hz, 1P *cis*-(Z)-complex), 19.4 (d, *J* = 37.9 Hz, 1P *cis*-(Z)-complex), 26.2 (s, 2P *trans*-(Z)-complex) ppm; ¹³C NMR (101 MHz, -60 °C, CDCl₃): δ = 161.8 (CN), 138.9 (C-CN), 60.9 (CH₃), 17.2 (CH₂) ppm. NMR spectra recorded in the temperature interval -60 to +25 °C are collected below. The assignment of other species found in the mixture is detailed in pages S43-S45. *Estas páginas corresponden con el document original de Información Suplementaria en esta Memoria los espectros con la*

asignación de las especies encontradas en la mezcla de reacción se presentan a continuación.

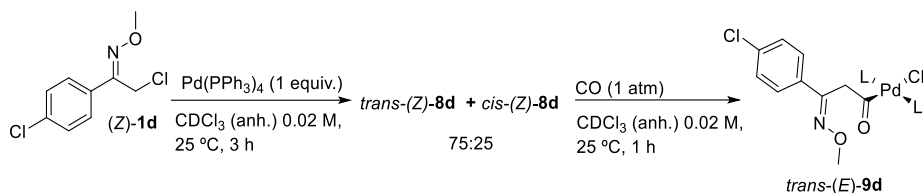


3.2.2 Información suplementaria



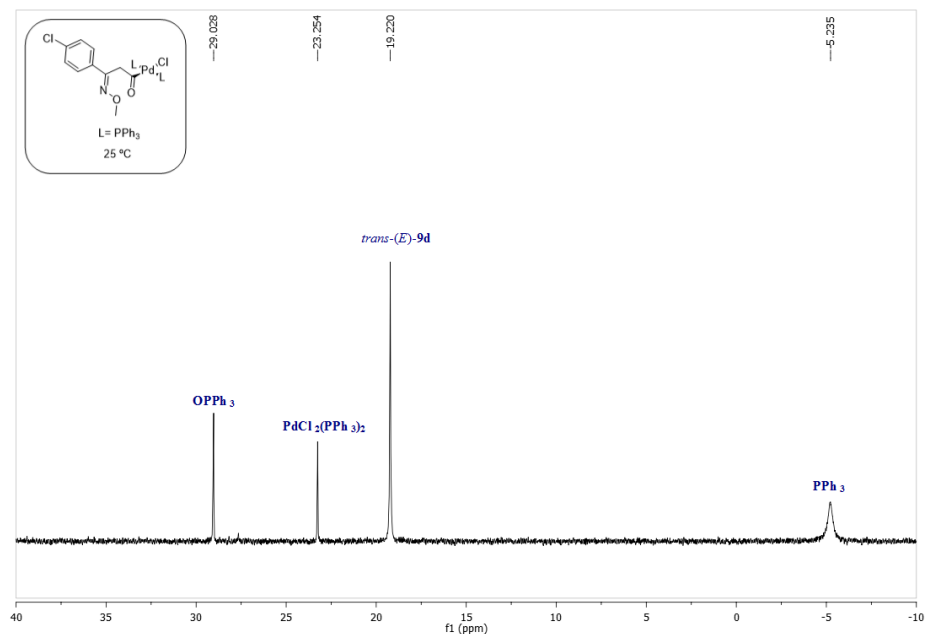
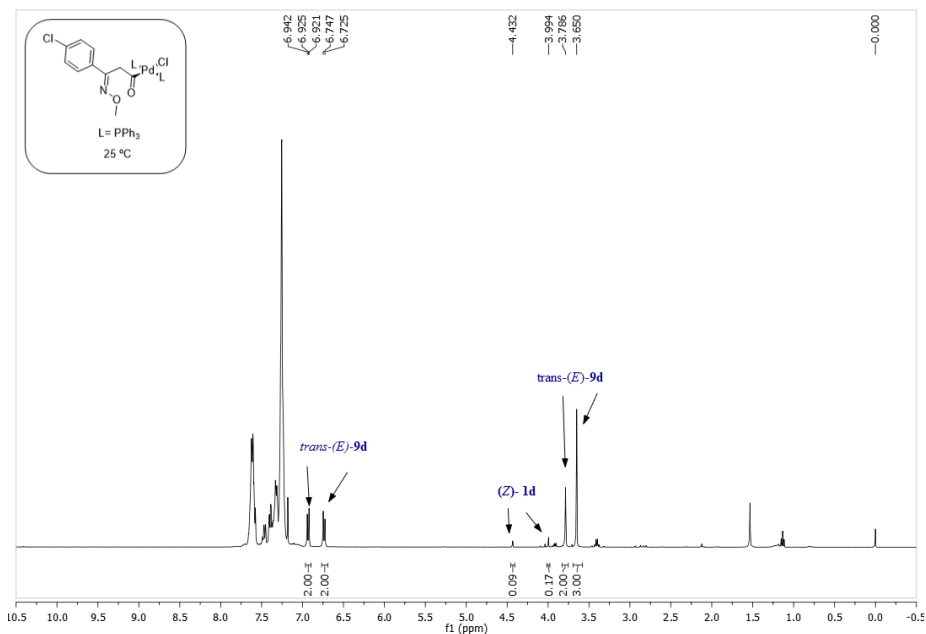


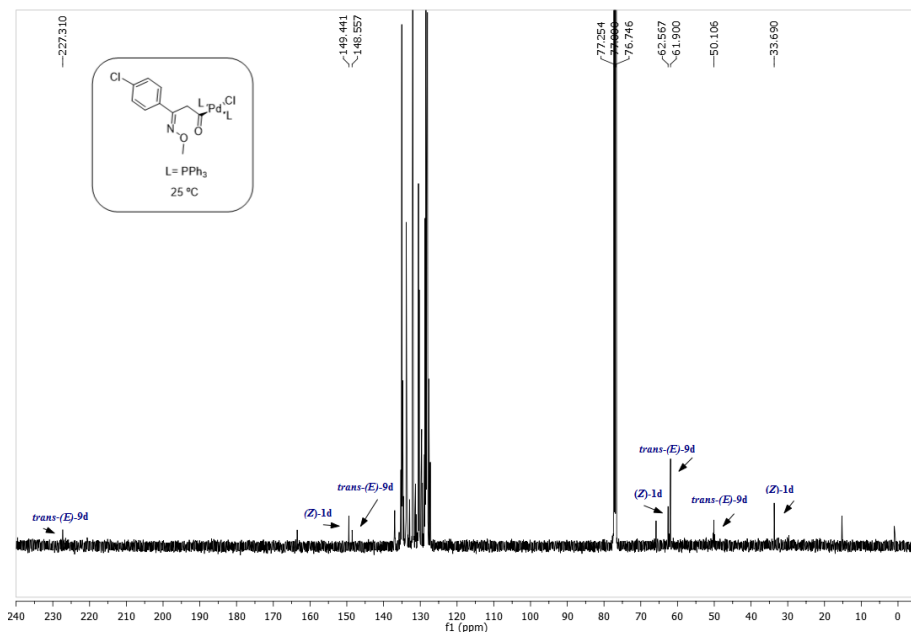
8. Reaction of (*trans/cis*)-Chloro(*Z*)-(2-(4-chlorophenyl)-2-(methoxyimino)-ethyl)bis (triphenylphosphine)-palladium(II) (*trans*- and *cis*-*Z*-**8d**) with CO at atmospheric pressure. Carbonyl insertion studies.



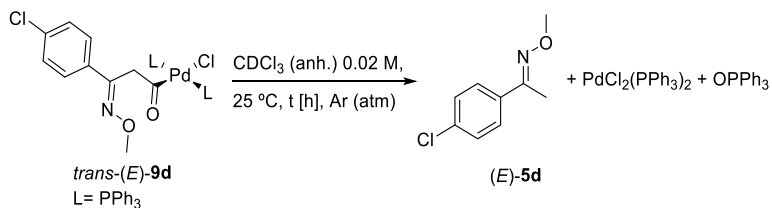
To an oven-dried 5 mL flask previously evacuated and flushed with argon for three times, $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (0.05 mmol), α -chloromethyl oxime ether (*Z*)-**1d** (0.05 mmol) and dry CDCl_3 (2.5 mL) were added. The resulting mixture was stirred at room temperature for 3 h to give a yellow solution containing the oxidative addition complexes (*trans*- and *cis*-*Z*-**8d**). Then, a carbon monoxide balloon was fitted under argon atmosphere and the system was evacuated and flushed with carbon monoxide for three times. The resulting reaction mixture was stirred under carbon monoxide at atmospheric pressure. After 5 min, the yellow solution turned slightly yellow. After 1 h, the balloon was closed and the carbon monoxide atmosphere was carefully removed under vacuum and replaced by argon. Then, 0.5 mL of the mixture were transferred to a sealed NMR tube under argon. ^1H , ^{13}C and ^{31}P NMR experiments were recorded at 25°C revealing a complete conversion of *trans*- and *cis*-*Z*-**8d** into *trans*-chloro(*E*)-(3-(4-chlorophenyl)-3-(methoxyimino)propanoyl)bistriphenylphosphine-palladium(II) (*trans*-(*E*)-**9d**). Assignment of the aromatic signals of *trans*-(*E*)-**9d** was complex due to the superposition with signals from other compounds in the mixture. The characteristic signals for the complex were; ^1H NMR (400 MHz, 25°C , CDCl_3 , TMS): $\delta = 6.93$ (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 6.74 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 3.79 (s, 2H), 3.65 (s, 3H) ppm; ^{31}P NMR (162 MHz, 25°C , CDCl_3 , H_3PO_4): $\delta = 19.2$ ppm; ^{13}C NMR (162 MHz, 25°C , CDCl_3): $\delta = 227.3$ (CO), 148.6 (CN), 61.9 (CH_3), 50.1 (CH_2) ppm. The assignment of other species found in the mixture is detailed in pages S46-S47. Estas páginas corresponden con el document original de Información

Suplementaria en esta Memoria los espectros con la asignación de las especies encontradas en la mezcla de reacción se presentan a continuación.



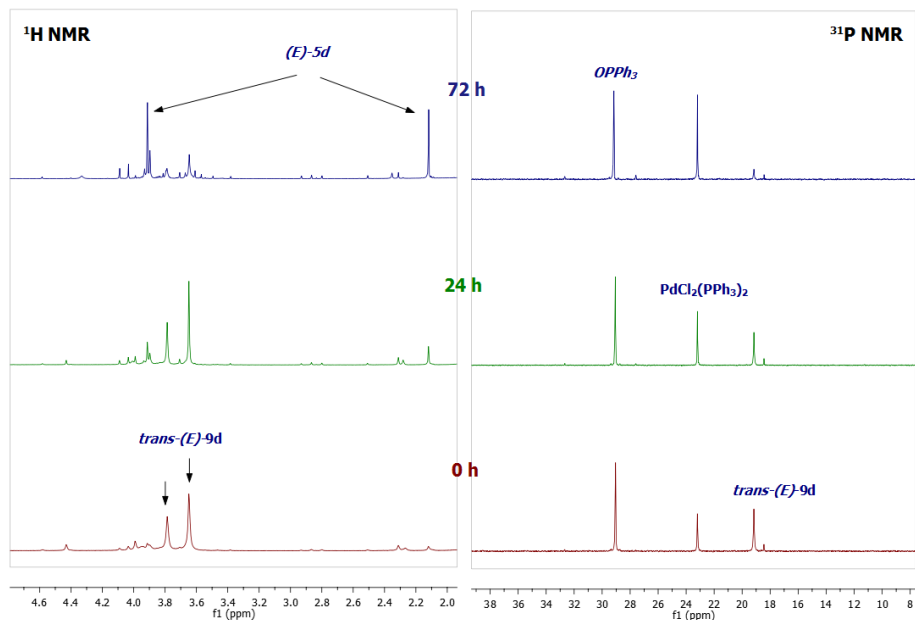


9. Decomposition reaction of *trans*-(*E*)-9d.

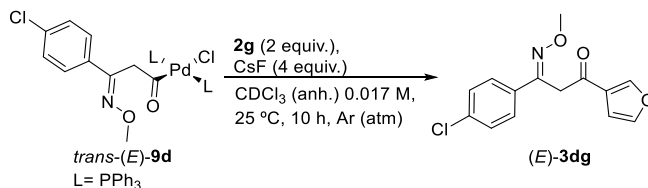


To an oven-dried 5 mL flask previously evacuated and flushed with argon for three times, Pd(PPh₃)₄ (0.05 mmol), α -chloromethyl oxime ether (*Z*)-**1d** (0.05 mmol) and dry CDCl₃ (2.5 mL) were added. The mixture was stirred at room temperature for 3 h to give a yellow solution containing the oxidative addition complexes (*trans*- and *cis*-(*Z*)-**8d**). Then, a carbon monoxide balloon were fitted under argon atmosphere. Then, the system was evacuated and flushed with carbon monoxide for three times. The resulting reaction mixture was stirred under carbon monoxide at atmospheric pressure. After 5 min, the yellow solution turned slightly yellow. After 1 h, the balloon was closed and carbon monoxide atmosphere was carefully removed under vacuum and replaced by

argon. Then, 0.5 mL of the mixture were transferred to a sealed NMR tube under argon. ^1H and ^{31}P NMR experiments were recorded at 25 °C during 72 h along the time.



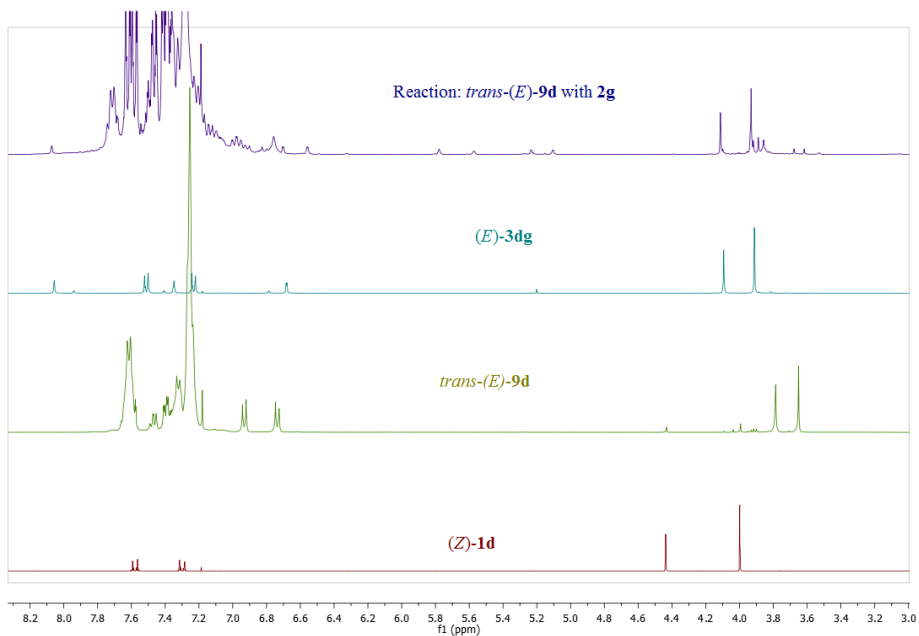
10. Reaction of *trans-(E)-9d* with 3-furanylboronic acid (**2g**).



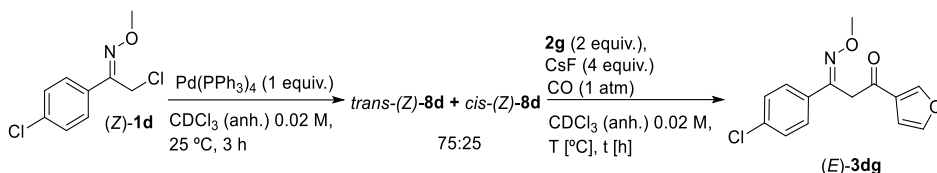
The reaction between complex *trans-(E)-9d* and **2g** was carried out without CO atmosphere to check their intermediacy in the palladium-catalyzed carbonylative Suzuki cross-coupling reaction. To an oven-dried 5 mL flask previously evacuated and flushed with argon for three times, $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (0.05 mmol), α -chloromethyl oxime ether (**Z-1d**) (0.05 mmol) and dry CDCl_3 (2.5 mL) were added. The mixture was stirred at room temperature for 3 h to give a yellow solution containing the oxidative addition complexes (*trans*- and *cis*-**Z-8d**). Then, a carbon monoxide balloon were adapted under

3.2.2 Información suplementaria

argon atmosphere and the system was evacuated and flushed with carbon monoxide for three times. The resulting reaction mixture was stirred under carbon monoxide at atmospheric pressure. After 5 min, the yellow solution turned slightly yellow. After 1 h, the balloon was closed and carbon monoxide atmosphere was carefully removed under vacuum and replaced by an argon atmosphere. Then, 0.5 mL of the mixture were transferred to a sealed NMR tube under argon to ascertain the formation of complex *trans*-(*E*)-**9d**. The bulk of the mixture was treated with 3-furanylboronic acid (**2g**) (0.08 mmol, 2 equiv.) and CsF (0.16 mmol, 4 equiv.) in an oven-dried 5 mL flask. After stirring for 10 h at room temperature 0.5 mL of the mixture were transferred to a sealed NMR tube under argon atmosphere. Analysis of the crude showed the formation of (*E*)-**3dg**.

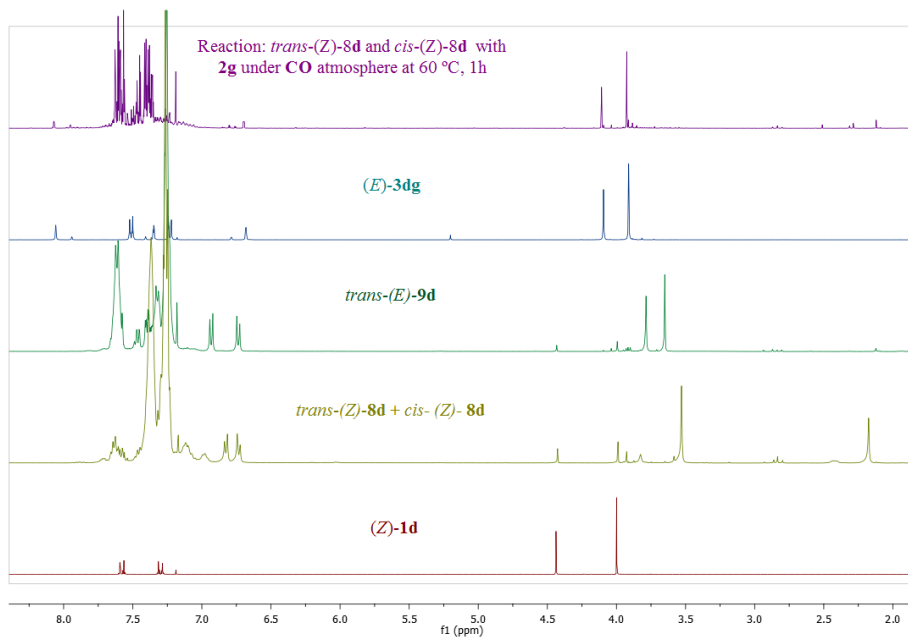


11. Reaction of *trans*- and *cis*-(Z)-8d with 3-furanylboronic acid (2g) under CO at atmospheric pressure.

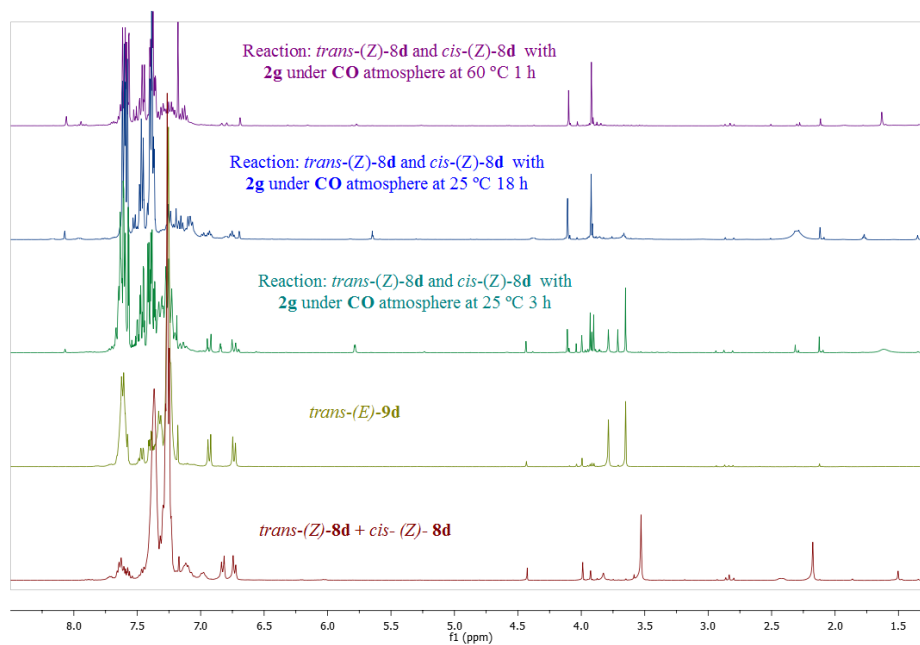


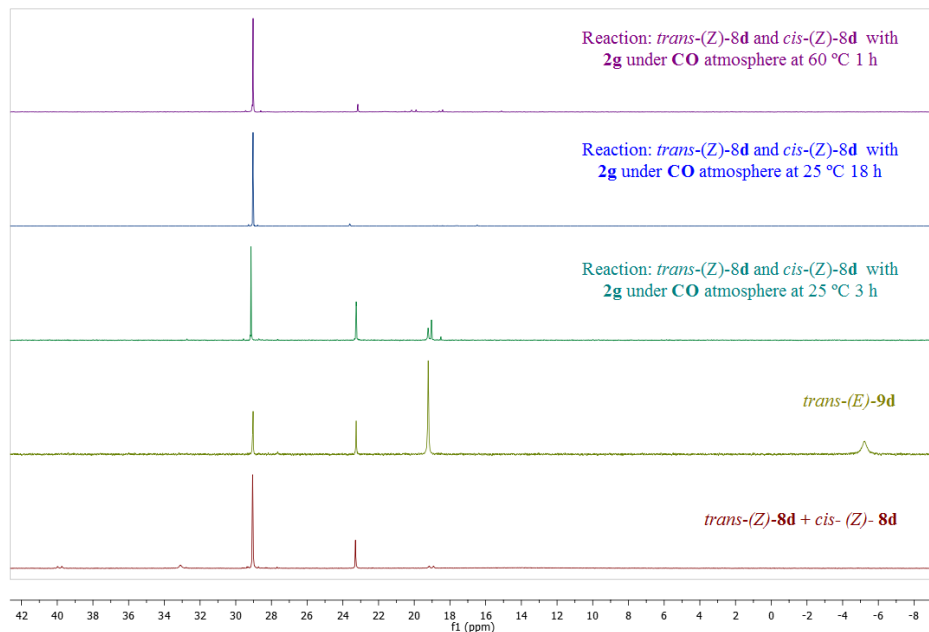
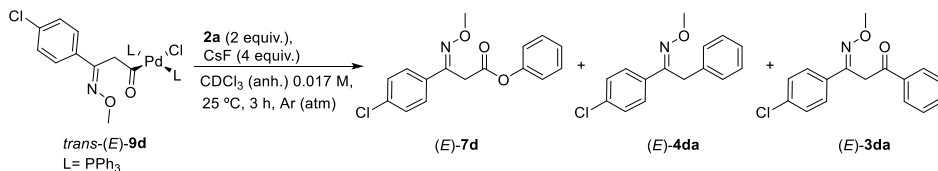
The relative rate of the carbonyl insertion and the transmetallation steps in the palladium-catalyzed carbonylative Suzuki cross-coupling reaction was investigated in the reaction between complexes *trans*-(Z)-8d and *cis*-(Z)-8d with 2g under CO atmosphere. To an oven-dried 5 mL flask previously evacuated and flushed with argon for three times, Pd(PPh₃)₄ (0.05 mmol), α-chloromethyl oxime ether (Z)-1d (0.05 mmol) and dry CDCl₃ (2.0 mL) were added. The mixture was stirred at room temperature for 3 h to give a yellow solution containing the oxidative addition complexes (*trans*- and *cis*-(Z)-8d). Then, 0.5 mL of the mixture were transferred to a sealed NMR tube under argon to ascertain the formation of complexes *trans*- and *cis*-(Z)-8d. Subsequently 3-furanylboronic acid (2g) (0.075 mmol, 2 equiv.) and CsF (0.15 mmol, 4 equiv.) were added to the mixture. Then, a reflux condenser and a carbon monoxide balloon were adapted under argon atmosphere and the system was evacuated and flushed with carbon monoxide for three times. The resulting reaction mixture was stirred under carbon monoxide at atmospheric pressure at 60 °C or room temperature. The reaction was monitored by ¹H and ³¹P NMR along the time. After completion of the reactions, the analysis of the crudes showed the formation of (E)-3dg and a minor amount of (E)-5d in both cases. However, when the reaction was carried out at room temperature complex *trans*-(E)-9d can be detected. NMR spectra of both experiments are collected below.

3.2.2 Información suplementaria



¹H NMR spectra

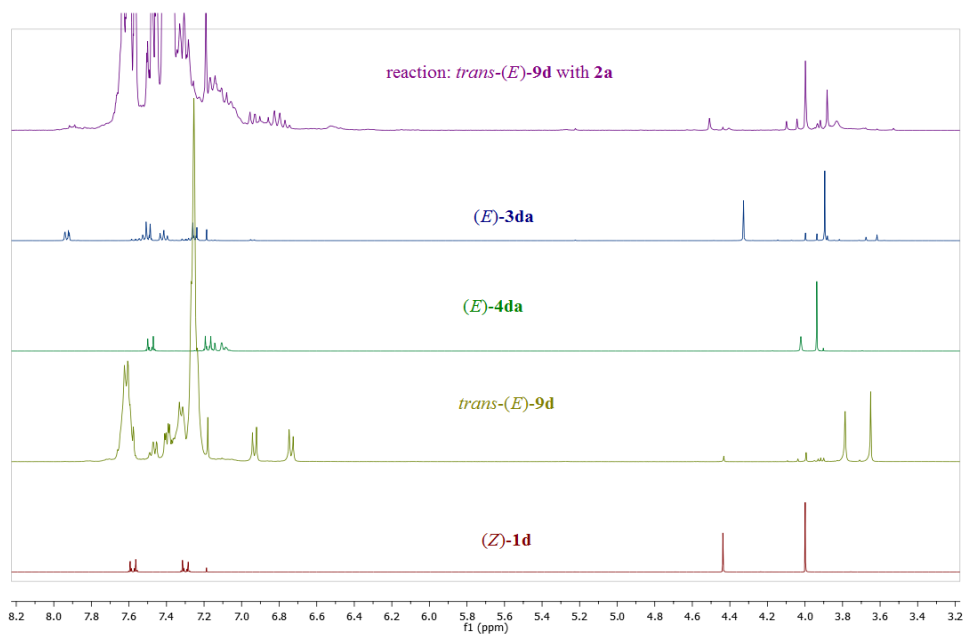


³¹P NMR spectra

 12. Reaction of *trans*-(E)-9d with phenylboronic acid (**2a**).


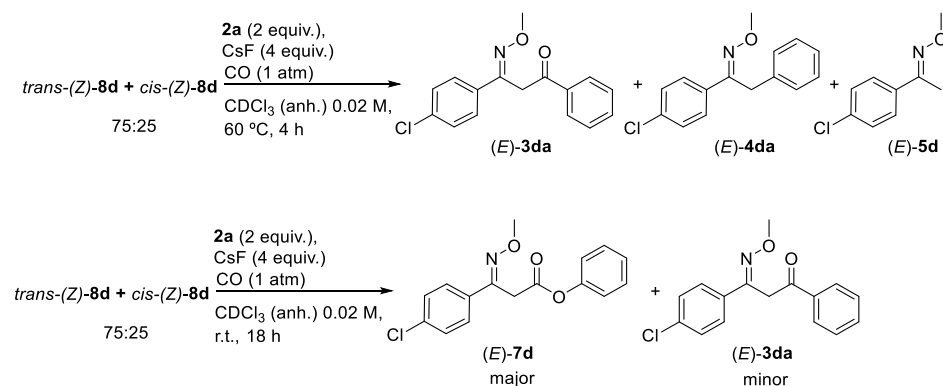
The reaction between complex *trans*-(E)-9d and **2a** was carried out without CO atmosphere to check their intermediacy in the palladium-catalyzed carbonylative Suzuki cross-coupling reaction. To an oven-dried 5 mL flask previously evacuated and flushed with argon for three times, Pd(PPh₃)₄ (0.05 mmol), α -chloromethyl oxime ether (*Z*)-1d (0.05 mmol) and dry CDCl₃ (2.5 mL) were added. The mixture was stirred at room temperature for 3 h to give a yellow solution containing the oxidative addition complexes (*trans*- and *cis*-(Z)-8d). Then, a carbon monoxide balloon were adapted under argon atmosphere and the system was evacuated and flushed with carbon monoxide

3.2.2 Información suplementaria

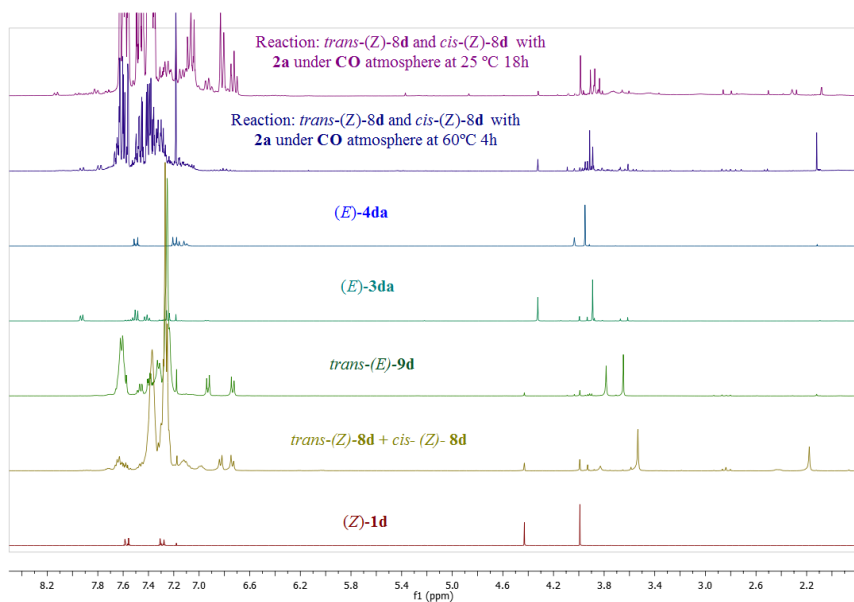
for three times. The resulting reaction mixture was stirred under carbon monoxide at atmospheric pressure. After 5 min, the yellow solution turned slightly yellow. After 1 h, the balloon was closed and carbon monoxide atmosphere was carefully removed under vacuum and replaced by an argon atmosphere and 0.5 mL of the mixture were transferred to a sealed NMR tube under argon to corroborate the formation of complex *trans*-(*E*)-**9d**. Phenylboronic acid (**2a**) (0.08 mmol, 2 equiv.) and CsF (0.16 mmol, 4 equiv.) were then added to an oven-dried 5 mL flask containing the mixture. The resulting mixture was stirred at room temperature after 3 h and 0.5 mL of the mixture were transferred and analyzed in a sealed NMR tube under argon atmosphere showing the presence of (*E*)-3-(4-chlorophenyl)-3-(methoxyimino)propanoate ((*E*)-**7d**) as the major product and a minor amount of (*E*)-**4da**. Presence of compound (*E*)-**3da** could not be even detected.



13. Reaction of *trans*- and *cis*-(*Z*)-**8d** with phenylboronic acid (**2a**) under CO at atmospheric pressure.



The relative rate of the carbonyl insertion and the transmetalation steps in the palladium-catalyzed carbonylative Suzuki cross-coupling reaction was investigated in the reaction between complexes *trans*-(*Z*)-**8d** and *cis*-(*Z*)-**8d** with **2a** under CO atmosphere. To an oven-dried 5 mL flask previously evacuated and flushed with argon for three times, Pd(PPh₃)₄ (0.05 mmol), α -chloromethyl oxime ether (*Z*)-**1d** (0.05 mmol) and dry CDCl₃ (2.0 mL) were added. The mixture was stirred at room temperature for 3 h to give a yellow solution containing the oxidative addition complexes (*trans*- and *cis*-(*Z*)-**8d**). Then, 0.5 mL of the mixture were transferred to a sealed NMR tube under argon to ascertain the formation of complexes *trans*- and *cis*-(*Z*)-**8d**. Thereafter, phenylboronic acid (**2a**) (0.075 mmol, 2 equiv.) and CsF (0.15 mmol, 4 equiv.) were added to the mixture. Then, a reflux condenser and a carbon monoxide balloon were adapted under argon atmosphere and the system was evacuated and flushed with carbon monoxide for three times. The resulting reaction mixture was stirred under carbon monoxide at atmospheric pressure at 60 °C or room temperature. The reactions were monitored by ¹H and ³¹P NMR along the time. In any case, intermediate *trans*-(*E*)-**9d** was observed. After completion of the reaction carried out at 60 °C, analysis of the crude showed the formation of (*E*)-**5d** and (*E*)-**3da** as the main products and a minor amount of (*E*)-**4da**. For the reaction at room temperature the analysis of the crude showed (*E*)-**7** as a major product and (*E*)-**3da**. NMR spectra are collected below.



14. NMR spectra of all compounds

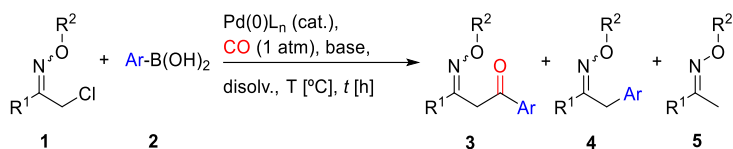
Se presentan en el CD adjunto a esta Memoria.

15. References

- [1] B. Noverges, C. Mollar, M. Medio-Simón, G. Asensio, *Adv. Synth. Catal.* **2013**, *355*, 2327-2342.
- [2] T. C. Wabnitz, S. Saaby, K. A. Jorgensen *Org. Biomol. Chem.* **2004**, *2*, 828-834.
- [3] M. Shimizu, M. Tanaka, T. Itoh, I. Hachiya *Synlett*, **2006**, *11*, 1687-16

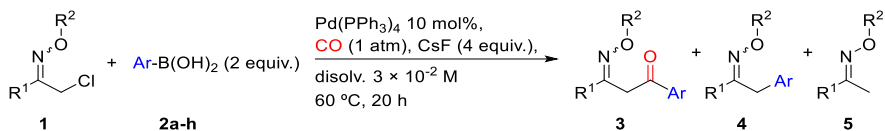
3.2.3 Resumen de resultados y discusión.

En este capítulo se describe la reacción de acoplamiento cruzado de tres componentes catalizada por paladio (0) entre éteres de oxima de α -halometilcetonas, ácidos borónicos y monóxido de carbono a presión atmosférica como método de síntesis de 1,3-oxiimino cetonas asimétricas (Esquema 3.6).



Esquema 3.6. Reacción de Suzuki carbonilativa desarrollada en este capítulo.

La reacción secundaria más importante en esta transformación es la reacción de acoplamiento cruzado directo que como se ha descrito en el primer capítulo de esta Memoria, se produce rápida y eficazmente para dar lugar a los productos de α -arilación del éter de oxima. Los otros productos secundarios más importantes en estas transformaciones son los resultantes del homoacoplamiento del ácido borónico empleado junto con el producto de deshalogenación del electrófilo. Con el fin de suprimir la formación de estos productos secundarios, se procedió a la optimización de la reacción. Así pues, el ensayo de diferentes precursores de paladio (0), disolventes y bases sobre la reacción llevada a cabo entre los éteres de oxima **1a** o **1b** y el ácido fenilborónico **2a**, permitió establecer unas condiciones óptimas para la obtención del producto deseado **3** con alta regioselectividad (Esquema 3.7).



Esquema 3.7. Condiciones óptimas para la reacción de Suzuki carbonilativa.

3.2.3 Resumen de resultados y discusión

De esta forma se procedió al estudio de la generalidad de la reacción. En primer lugar, se evaluó el efecto producido por los cambios en las propiedades electrónicas y estéricas del ácido borónico empleado, llevando a cabo la reacción entre el éter de oxima **1a**, en presencia de $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ en una atmósfera de monóxido de carbono y diferentes ácidos borónicos (**2a-2h**) utilizando CsF como base.

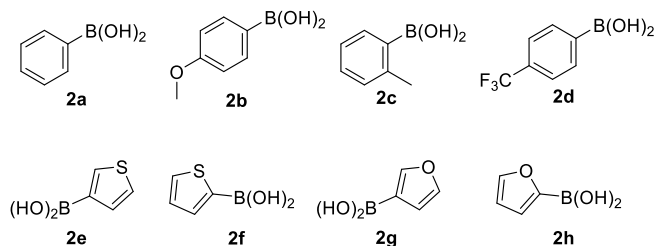


Figura 3.3. Ácidos borónicos.

La reacción con el ácido fenilborónico (**2a**) o con **2b** (ácido borónico *para*-sustituido con un grupo electrón-dador) transcurre eficientemente dando lugar a los productos **3** con altos rendimientos. El efecto de la posición del grupo electrón-dador en el ácido borónico fue evaluado mediante la reacción de **2c**. Se observó que este cambio no induce diferencias significativas en la selectividad, aunque sí en la eficiencia de la reacción, ya que se produce una disminución considerable de la conversión obtenida (55%). Esto muestra la sensibilidad frente al impedimento estérico de esta metodología. Por el contrario, la reacción entre (*Z*)-**1a** y ácido *para*-trifluorometilfenilborónico (**2d**) da lugar a rendimientos similares a los obtenidos en la reacción con **2a**, lo que indica una baja influencia de los sustituyentes electrón-atrayentes en el anillo aromático del ácido borónico sobre el curso de la reacción. La reacción origina buenos rendimientos cuando se utilizan ácidos heteroarilborónicos **2e-h** con independencia de la posición en la que se encuentre el heteroátomo en el anillo. Sin embargo, al igual que para la reacción de acoplamiento cruzado de dos componentes los ácidos borónicos alquílicos no dan lugar al producto deseado, constituyendo una de las limitaciones de esta metodología desde un punto de vista sintético. En general, la reacción de carbonilación transcurre con alta regioselectividad y buenos rendimientos con todos los nucleófilos ensayados.

Se evaluó seguidamente el efecto introducido por los cambios en las propiedades electrónicas y estructurales del electrófilo **1** (Figura 3. 4).

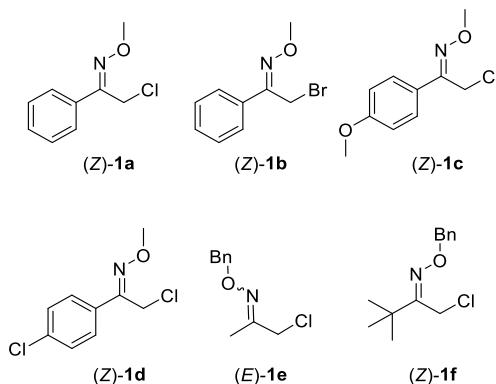


Figura 3.4. Éteres de oxima de α -halometilcetonas.

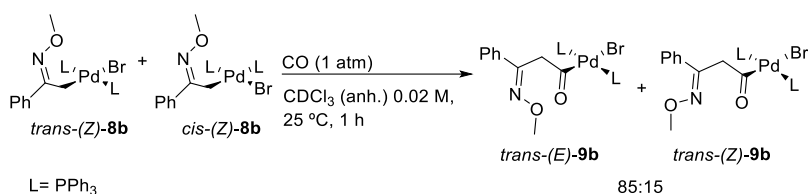
La presencia de un grupo electrón-dador en el anillo aromático del éter de oxima (Z)-**1c** no afecta significativamente al transcurso de la reacción permitiendo la síntesis de los productos de acoplamiento carbonilados (E)-**3ca** y (E)-**3ch**. Sin embargo, sí se observó efecto en la reactividad cuando se sustituyó el anillo del éter de oxima con un grupo electrón-atrayente como el átomo de cloro ((Z)-**1d**). Así pues, la selectividad en las reacciones de acoplamiento cruzado de tipo Suzuki en presencia de monóxido de carbono depende del tipo de ácido borónico empleado, obteniéndose, cuando se lleva a cabo la reacción en presencia de **2a**, el producto de acoplamiento cruzado (**4da**) como producto principal y con conversión baja. Sin embargo, la reacción de carbonilación transcurre preferentemente y con buena conversión con un ácido borónico heteroaromático como **2g**. Los éteres de oxima derivados de cetonas alquílicas (E)-**1e** and (Z)-**1f** también pueden ser carbonilados eficientemente por esta metodología, aunque se observa efecto del impedimento estérico, el cual no permite alcanzar conversiones completas con (Z)-**1f**.

Con el fin de establecer el orden de las etapas de la reacción de carbonilación para estos electrófilos y comprender su selectividad y rendimiento, se llevó a cabo un estudio por RMN de las etapas de adición oxidante, inserción-migración y transmetalación con

3.2.3 Resumen de resultados y discusión

distintos sustratos.

Como el comportamiento en disolución del complejo de adición oxidante generado entre (*Z*)-**1b** y Pd(PPh₃)₄ ya había sido estudiado en nuestro trabajo anterior (capítulo I de esta Memoria) se procedió a estudiar la etapa de inserción-migración. Para ello, se sometió la mezcla de complejos de adición oxidante *trans*-(*Z*)-**8b** y *cis*-(*Z*)-**8b**, obtenida por reacción de (*Z*)-**1b** y Pd(PPh₃)₄ en CDCl₃ en cantidades equimolares, a una atmósfera de monóxido de carbono. Tras una hora en estas condiciones a temperatura ambiente se observó por RMN de ¹H, ¹³C y ³¹P una conversión completa de la mezcla de los complejos (*Z*)-**8b** en la mezcla de los complejos acilpaladio (II) *trans*-(*Z/E*)-**9b** demostrando la capacidad del resto metileno metoxiimino para migrar en las reacción de carbonilación (Esquema 3.8).

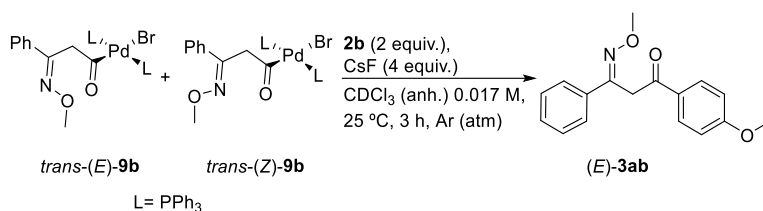


Esquema 3.8. Reacción de carbonilación de los complejos (*Z*)-**8b**.

La posible reversibilidad de la etapa de inserción-migración para este complejo también fue estudiada. Para ello, se dejó bajo agitación una disolución de los complejos *trans*-**9b** en CDCl₃ bajo atmósfera de argón y se registraron las variaciones en los espectros de ¹H y ³¹P con el tiempo. El complejo *trans*-(*E*)-**9b** descompuso para dar lugar al producto de deshalogenación (*E*)-**5a**, al producto resultante del homoacoplamiento reductor del éter de oxima (*E,E*)-**6a** y al complejo Pd₂(μ-CO)Br₂(PPh₃)₃. En ningún registro realizado se detectó la presencia de alguno de los complejos de adición oxidante (*Z*)-**8b** deduciendo que la inserción de CO no es una etapa reversible en reacciones que implican a los intermedios *trans*-(*Z/E*)-**9b**.

Para comprobar que efectivamente *trans*-(*Z/E*)-**9b** son los intermedios de las reacciones descritas en este capítulo se llevó a cabo el seguimiento por RMN de la

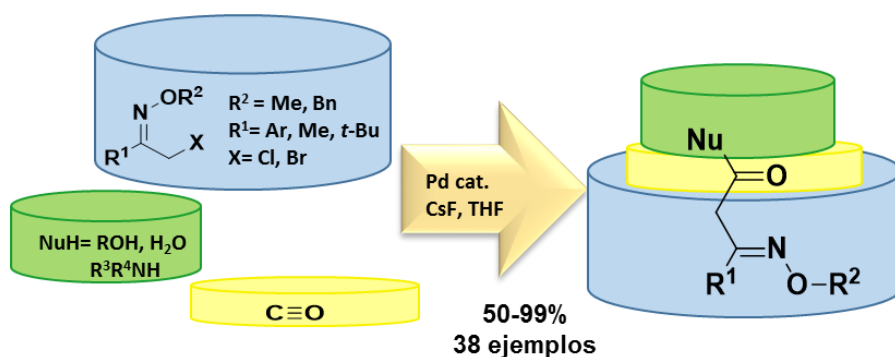
reacción entre *trans*-(*Z/E*)-**9b** y **2b** en presencia de CsF a temperatura ambiente bajo atmósfera de Argón (Esquema 3.9). Transcurridas 3 horas de reacción se observó una conversión completa de *trans*-(*Z/E*)-**9b** en (*E*)-**3ab** como producto mayoritario y otros productos minoritarios no detectados en la versión catalítica de la reacción. Ninguno de ellos fue identificado como el producto de acoplamiento cruzado. Esto permite corroborar que la catálisis ocurre a través del mecanismo tradicionalmente propuesto para las reacciones de carbonilación, donde la etapa de inserción-migración precede la etapa de transmetalación.



Esquema 3.9. Reacción estequiométrica entre *trans*-(*Z/E*)-**9b** y **2b**.

Esta secuencia también fue estudiada para las reacciones entre (*Z*)-**1d** y dos ácidos borónicos distintos **2a** y **2g**, los cuales originan diferentes regioselectividades en la catálisis. Se pudo deducir que un grupo electrón-atrayente en el anillo aromático del éter de oxima no reduce su capacidad de migración y por tanto, no desfavorece la etapa de inserción-migración. Sin embargo, sí afecta a la estabilidad del complejo acilpaladio (II) generado tras la reacción de inserción, siendo ésta menor, y a la etapa de transmetalación requiriendo agentes transmetalantes ricos en electrones para un correcto funcionamiento del ciclo catalítico.

Reacciones de alcoxi- y aminocarbonilación en éteres de oxima de α -halometilcetonas catalizadas por paladio: Síntesis de 1,3-alcoxiimino ésteres y 1,3-alcoxiimino amidas.



Palladium-Catalyzed Alkoxy- and Aminocarbonylation of α -Halomethyl Oxime Ethers: Synthesis of 1,3-Alkoxyimino esters and 1,3-Alkoxyimino amides, Bárbara Noverges, Mercedes Medio-Simón, Gregorio Asensio, *Advanced Synthesis & Catalysis* © 2014 WILEY-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, Weinheim

3.3.1 Artículo publicado

Palladium-Catalyzed Alkoxy- and Aminocarbonylation of α -Halomethyl Oxime Ethers: Synthesis of 1,3-Alkoxyimino esters and 1,3-Alkoxyimino amides

Bárbara Noverges,^a Mercedes Medio-Simón,^{a,*} and Gregorio Asensio^a

^a Departamento de Química Orgánica, Universidad de Valencia, Avda. Vicent Andrés Estellés s/n, 46100 Burjassot, Valencia, Spain

Fax: (+34)-96-354-4939; e-mail: mercedes.medio@uv.es

Received: July 21, 2014; Revised: October 8, 2014; Published online: December 29, 2014.

Supporting information for this article is available on the WWW under <http://dx.doi.org/10.1002/adsc.201400710>.

Abstract: α -Halomethyl oxime ethers react in palladium-catalyzed three-component reactions with alcohols or amines and carbon monoxide (CO) at atmospheric pressure to afford efficiently novel β -oxyimino esters or β -oxyimino amides, respectively. The reactions proceed with total regiocontrol, excellent yield, and high atomic economy regarding the reagents from simple commercially available starting materials using 10 mol% palladium (II) acetate [Pd(OAc)₂]/ 7 mol% Xantphos as catalyst. Direct nucleophilic substitution at the very reactive α -halomethyl moiety was noticeable only in the preparation of β -oxyimino amides derived from alkylamines. In this case, β -oxyimino amides are obtained alternatively by a one-pot two step alkoxyacylation/ester aminolysis process. Site selective alkoxy- and aminocarbonylation reactions of bromoaryl-substituted α -halomethyl oxime ethers at the Csp³-Br bond are described.

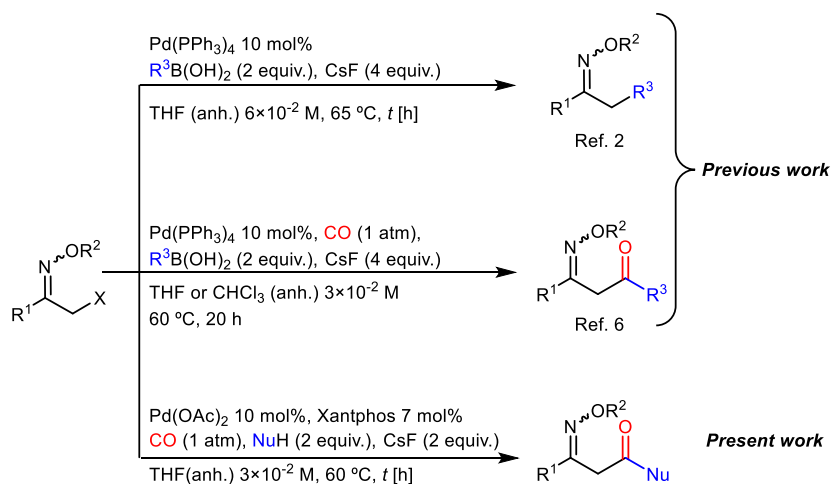
Keywords: amination; carbonylation; carboxylic acids; palladium; regioselectivity

Introduction

The palladium-catalyzed Suzuki-Miyaura cross-coupling is one of the most simple and successful C-C bond forming reaction with wide functional group tolerance on both the electrophilic and nucleophilic reactive partners.^[1] The Suzuki-Miyaura cross-coupling reaction between α -chloro- or α -bromomethyl oxime ethers **1** and aryl-, heteroaryl- or vinylboronic acids **2** allows the preparation of α -aryl- and α -heteroaryl oxime ethers with good yields.^[2] On the other hand, the three-component carbonylative version^[3,4,5] of this reaction takes place with good yield and excellent selectivity towards the carbonylated products showing the migratory ability of the methyl oxime ether moiety in carbonylation reactions.^[6] This methodology (Scheme 1) has been revealed recently as a versatile regio- and stereocontrolled entry to challenging 1,3-oxyimino ketones within a non-symmetrical backbone and definite *E*-configuration of the oxime ether function.^[6]

In this context, the palladium-catalyzed alkoxy- and aminocarbonylation reaction of α -halomethyl oxime ethers **1** appears to be a promising entry to a variety of 1,3-oximino carbonyl compounds which are interesting starting materials for the synthesis of a diversity of valuable products. Alkoxy-carbonylation^[7] is perhaps the most robust palladium-catalyzed carbonylation reaction and it has been applied on an industrial scale.^[8] In this case, other competitive side reactions are limited and disfavored. Aminocarbonylation has received much less attention in the literature but constitutes an interesting entry to build the amide group. These two types of reaction take place efficiently with high atom economy in just one step from CO, an electrophile and an alcohol or amine as nucleophilic partners. In the last few years, the intramolecular version of these reactions has been applied to the synthesis of heterocycles using halogenated and non-pre-functionalized substrates^[9] as electrophiles.^[10,11]

The main advances in these reactions have been focused to expand the range of suitable nucleophiles and electrophiles by using new ligands. Electrophilic reaction partners containing chloro^[12] and other^[13] electronegative groups have replaced the usual iodo and bromovinyl or aryl derivatives.^[14] In addition, use of new ligands has permitted recently the incorporation of other nucleophiles such as ammonia, enolates, amides, urea, hydrazine and azide ion.^[15]



Scheme 1. Palladium-catalyzed reactions of α -halomethyl oxime ethers.

However, carbonylation reactions using alkyl halides^[16] have been less exploited, probably due to the fact that they suffer from easy β -elimination processes. Use of α -functionalized electrophiles precludes this undesired side reaction but, even these alkyl halides, have been scarcely used.^[17] Palladium-catalyzed carbonylation reactions involving a CO-Csp³ bond formation without an electron-withdrawing group in the α position have been successfully applied in the synthesis of β,γ -unsaturated esters.^[18]

Now we report the easily synthesis of 1,3-oximino carbonyl compounds **4** and **5** within a non-symmetrical carbon skeleton with complete regiocontrol by palladium-catalyzed alkoxy- and aminocarbonylation of α -halomethyl oxime ethers **1**. Compounds **4**^[19] constitute a facile entry to β -aminoesters,^[20,21] γ -aminoalcohols^[22] and β -aminoacids^[23] upon stereo- or enantioselective reduction, compounds with remarkable interest from the biological point of view. The aminocarbonylation of **1** affords β -oximino amides **5** which are precursors of γ -aminoamides, a fragment present in some compounds with kinase inhibitor activity.^[24] Additionally, oximino carbonyl compounds have found recent applications in the synthesis of pyrroles.^[25]

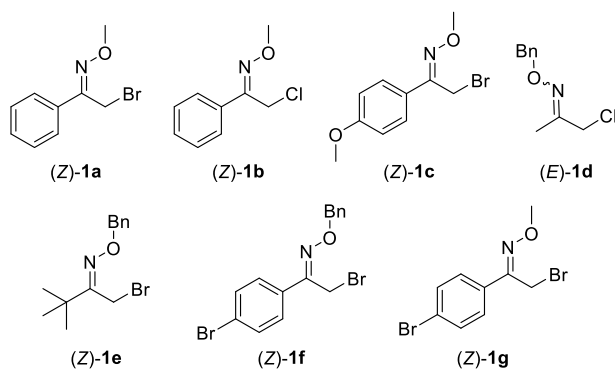


Figure 1. Halomethyl oxime ethers **1**.

Results and Discussion

α -Halomethyl oxime ethers **1** (Figure 1) were submitted to reaction with oxygen nucleophiles **2** (Figure 2) or amines **3** (Figure 3) under CO contained in a balloon at

atmospheric pressure in the presence of a Pd (0) catalyst and cesium fluoride to afford the corresponding oxyimino carbonyl compounds **4** or **5** with good yields.

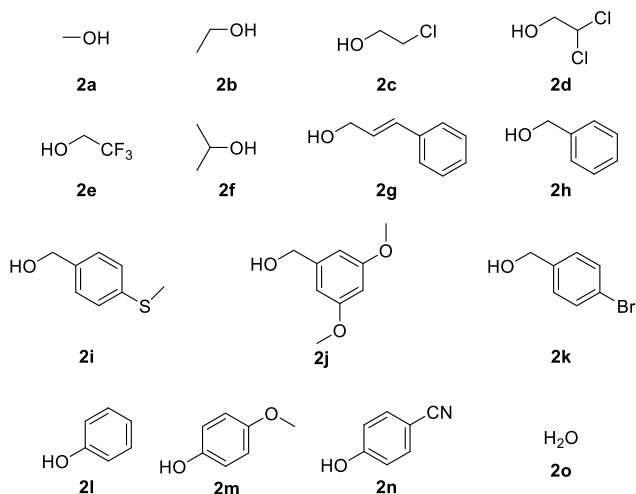


Figure 2. Oxygen nucleophiles **2**.

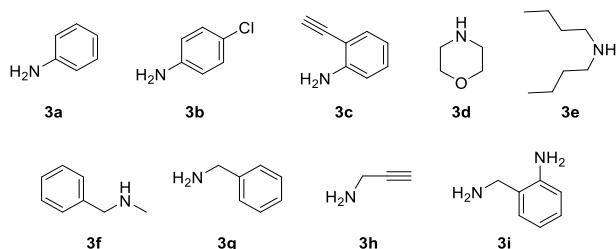


Figure 3. Amines **3**.

The reaction of α -halomethyl oxime ethers **1a** or **1b** with trifluoroethanol (**2e**) in the presence of several bases and Pd(PPh₃)₄ (10 mol%) or Pd(OAc)₂ (10 mol%) as catalytic Pd (0) source was studied to optimize the reaction conditions (Table 1). The effect of the nature of the halide present in **1** was studied in the Pd(PPh₃)₄-catalyzed reaction in THF (runs 1 and 2, Table 1) since this catalyst is very effective in the carbonylative Suzuki reaction with these substrates.^[6] Formation of (*E*)-**6ae** resulting from direct substitution

of chloride by alcohol was not observed from chloromethyl oxime ether (*Z*)-**1b** but the conversion of this substrate into the desired alkoxyacylation product was low (run 2, Table 1). A better conversion was attained with bromomethyl oxime ether (*Z*)-**1a** but the desired product **4ae** was obtained accompanied by the direct substitution compound **6ae** (run 1, Table 1). The conversion was further improved by increasing the **2e:1a** ratio but formation of the undesired product **6ae** was also favored with this modification (runs 3 and 4, Table 1).

Other bases such as NEt₃ or Cs₂CO₃ were assayed with poor results. For instance, use of NEt₃ improved the conversion but it favored the formation of **6ae** and the dehalogenation compound (*E*)-**7a** as well (run 5, Table 1). Some concentration of more nucleophilic alkoxide should be generated in the medium in the presence of Cs₂CO₃ and consequently the formation of **6ae** did predominate with this base (run 6, Table 1).

Different catalytic systems were also assayed by using Pd(OAc)₂ as palladium source with a series of phosphines. Most of them like *P*(*ortho*-tolyl)₃, P(Cy)₃, or Davephos were less efficient than PPh₃ in the alkoxyacylation reaction. However, the best catalytic system found was formed by the mixture Pd(OAc)₂:Xantphos and CsF which gave in a short time the expected alkoxyacylation product **6ae** with very good yield, conversion and selectivity with regard to the competing side reactions (run 7, Table 1). The best results were obtained by using only 2 equivalents of compound **2e** and base in the reaction while formation of the competing substitution product **6ae** increased when the palladium load was diminished (run 12, Table 1).

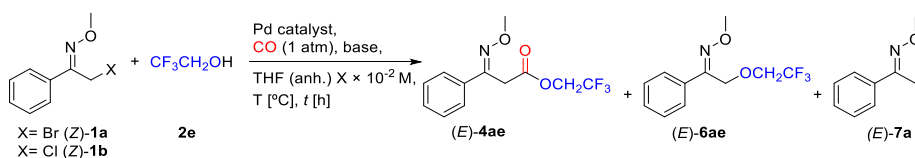
Other reaction conditions were also tested. For instance, the temperature was modified in the range from 40 to 80 °C and the best selectivity towards the desired product **4ae** was attained at 60 °C (runs 7, 9, and 10, Table 1). Formation of inactive Pd(Xantphos)₂ species^[26] was favored with the use of more concentrated solutions and a lower yield of compound **4ae** was obtained (run 11, Table 1).

The optimized reaction conditions (run 8, Table 1) were used in alkoxy- or aminocarbonylation reactions between a series of nucleophiles (**2a-o** and **3a-d**) with

electrophiles **1a** and **1c-g** which were performed to determine the scope and limits of the methodology (see Table 2 and Table 3).

Primary aliphatic alcohols **2a** and **2b** and primary halogenated alcohols **2c-2e** reacted with (*Z*)-**1a** and CO at atmospheric pressure in the presence of Pd(OAc)₂/Xantphos to give the corresponding alkoxy carbonylation products (*E*)-**4aa-4ae** with high yields (87-97%) in short reaction times. Aliphatic secondary alcohol **2f** was also an appropriate nucleophilic partner in the carbonylative reaction but gave the expected product only with moderate yield besides compound **7a**, from the competing dehalogenation reaction, most probably due to unfavorable steric factors. Allylic (**2g**) and benzylic (**2h-2k**) alcohols gave compounds (*E*)-**4ag-4ak** with good yields but longer reaction times.

Table 1. Development of the catalytic system^[a] to palladium-catalyzed alkoxy carbonylation reaction with α -halomethyl oxime ethers **1**.



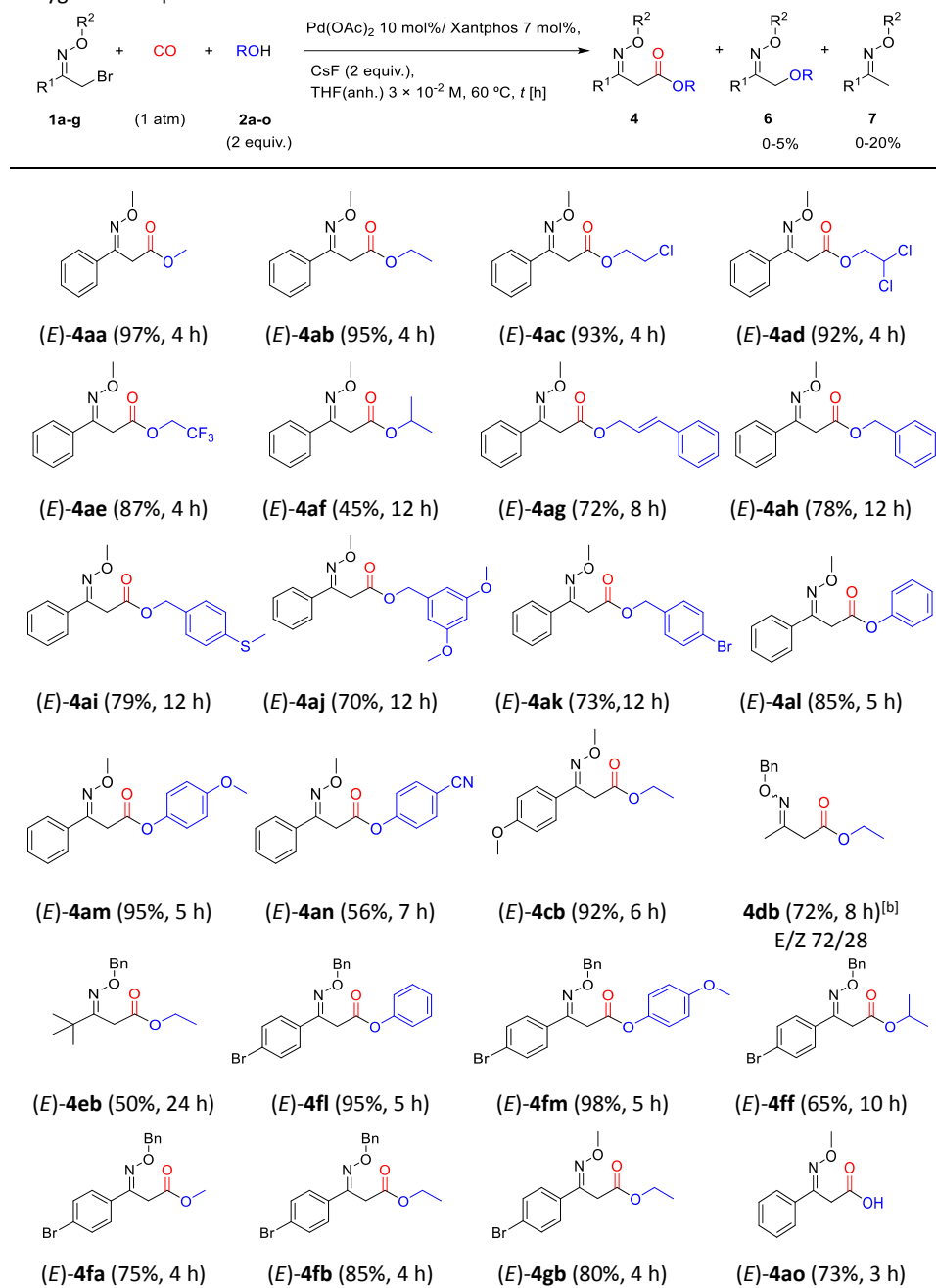
Run	1	Pd catalyst ^[b]	2e [equiv.]	base [equiv.]	X	T [°C]	t [h]	(<i>Z</i>)- 1 [%]	(<i>E</i>)- 4 [%]	(<i>E</i>)- 6 [%]	(<i>E</i>)- 7 [%]
1	a	A	2	CsF (2)	3	60	15	20	60	20	0
2	b	A	2	CsF (2)	3	60	15	61	30	0	9
3	a	A	4	CsF (4)	3	60	15	11	63	26	0
4	a	A	8	CsF(4)	3	60	15	6	67	27	0
5	a	A	8	NEt ₃ (4)	3	60	15	0	20	30	50
6	a	B	8	Cs ₂ CO ₃ (4)	3	60	15	0	35	65	0
7	a	B	8	CsF(4)	3	60	4	0	80	13	7
8	a	B	2	CsF (2)	3	60	4	0	87	3	10
9	a	B	8	CsF (4)	3	40	22	0	70	30	0
10	a	B	8	CsF (4)	3	80	5	0	50	38	12
11	a	B	8	CsF (4)	5	60	15	10	49	16	25
12	a	C	8	CsF (4)	3	60	14	3	30	47	20

^[a] Reaction conditions: 0.3 mmol **1a** or **1b**, (n equiv.) **2e**, CO (balloon pressure), Pd source, phosphine ligand, (m equiv.) base, dry THF ($X \times 10^{-2}$ M), T, t. Yields were determined by ¹H NMR analysis, with acetophenone as internal standard.

^[b] Pd catalyst: A= 10 mol% Pd(PPh₃)₄; B= 10 mol% Pd(OAc)₂/7 mol% Xantphos; C= 5 mol% Pd(OAc)₂/4 mol% Xantphos.

3.3.1 Artículo publicado

Table 2. Palladium-catalyzed carbonylation reactions of α -halomethyl oxime ethers **1** with oxygen nucleophiles **2**.^[a]



^[a] Reaction conditions: 0.3 mmol **1**, 0.6 mmol **2a-o**, CO (balloon pressure), 0.03 mmol Pd(OAc)₂, 0.021 mmol Xantphos, 0.6 mmol CsF, 10 mL dry THF, 60 °C. Isolated Yields.

^[b] α -Chloromethyl oxime ether was used.

A significant occurrence of alcohol oxidation that is the main competing expected side reaction was not observed. Phenol **2l** and *para*-substituted phenols containing electron-donating or electron-withdrawing groups **2m** and **2n** gave also the corresponding alkoxyacylation products. The effect of an electron-donor substituent at the α -bromomethyl oxime ether aromatic ring was tested and the alkoxyacylation of (*Z*)-**1c** with **2b** gave (*E*)-**4cb** with excellent yield in 6 h. Alkyl α -bromomethyl oxime ethers (*E/Z*)-**1d** and (*Z*)-**1e** were also good electrophilic partners for this reaction and gave the desired products with moderate yields. The reactivity of aliphatic α -bromomethyl oxime ethers was lower than that of their aromatic counterparts particularly in the case of (*Z*)-**1e**.

The selectivity^[27] of the alkoxyacylation reaction in substrates containing Csp^3 -Br and Csp^2 -Br bonds was studied using α -bromomethyl oxime ethers (*Z*)-**1f** and (*Z*)-**1g**. The reaction followed the trend previously observed in Suzuki cross-coupling reactions with this type of electrophiles.^[2] Accordingly, the Csp^3 -Br bond was found to be more reactive than the competing aryl bromide fragment in all the cases.

Reactions with phenols **2l** and **2m** using $Pd(PPh_3)_4$ as catalyst were very selective affording exclusively in a short reaction time monoalkoxyacylation products (*E*)-**4l** and (*E*)-**4fm**, respectively. The reaction of (*Z*)-**1f** with 2-propanol (**2f**) was also highly selective at the aliphatic bromide position to afford (*E*)-**4ff**. However, primary aliphatic alcohols like methanol (**2a**) or ethanol (**2b**) also afforded the monoalkoxyacylation products at the aliphatic bromide position with good yields but the selectivity was lower and the products were obtained mixed with a minor amount of the corresponding dialkoxyacylation derivative (10 to 20% yield).

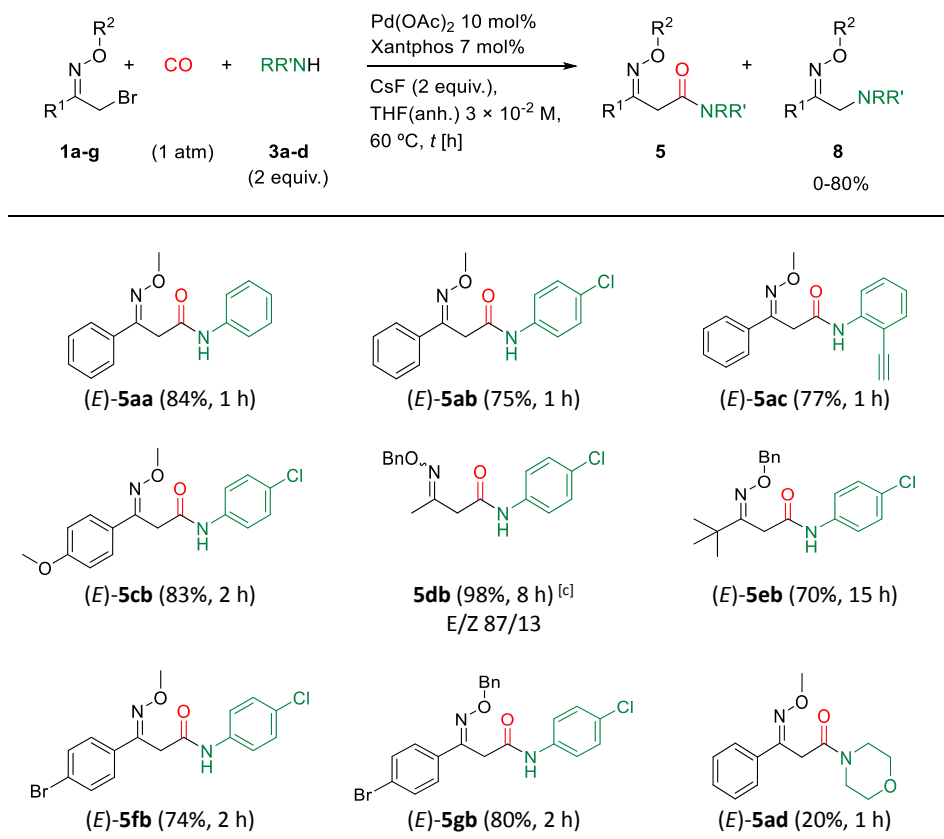
Water (**2o**) was also assayed as nucleophile in the acylation of α -bromomethyl oxime ether **1a**. The reaction proceeded efficiently to afford the corresponding hydroxyacylation product **4ao**. A 73% yield was determined with an internal standard (2,2,3,3-tetramethylbutane) for this compound by NMR analysis of the crude reaction mixture. However **4ao** was difficult to isolate due to the known instability of the related β -keto carboxylic acids.^[28] Consequently, the isolation of **4ao** was not fully

3.3.1 Artículo publicado

reproducible undergoing sometimes partial decomposition during the work-up procedure.

The aminocarbonylation reaction was also tested with the aim to develop a suitable route for the direct preparation of β -oxyimino amides. A series of representative α -bromomethyl oxime ethers (*Z*)-**1a** and (*Z*)-**1c-g** with different electronic and steric properties were submitted to react with CO at atmospheric pressure and either aliphatic or aromatic amines in presence of catalytic Pd(OAc)₂/Xantphos.

Table 3. Palladium-catalyzed aminocarbonylation reaction of α -halomethyl oxime ethers **1** with different amines **3**.^[a, b]



^[a] Reaction conditions: 0.3 mmol **1**, 0.6 mmol **3a-d**, CO (balloon pressure), 0.03 mmol Pd(OAc)₂, 0.021 mmol Xantphos, 0.6 mmol CsF, 10 mL dry THF, 60 °C. Isolated Yields.

^[b] Less than 10% of dehalogenated product **7** was obtained.

^[c] α -Chloromethyl oxime ether was used.

Primary aromatic amines **3a-c** with different electronic properties were found to be appropriate nucleophiles in the reaction with (*Z*)-**1a** affording the desired products (*E*)-**5aa-ac** with good yields and short reaction times. The reaction was fully compatible with the presence of an electron-donor substituent at the aromatic ring in (*Z*)-**1c**. Aminocarbonylation reactions of aliphatic α -bromomethyl oxime ethers **1d-e** were slow if compared with their aromatic counterparts but gave the expected products with good to excellent yields.

The selectivity of the aminocarbonylation reaction towards Csp^3 -Br and Csp^2 -Br bonds was tested by reacting (*Z*)-**1f** and (*Z*)-**1g** with **3b**. This reaction took place almost exclusively at the aliphatic Csp^3 -Br bond affording compounds (*E*)-**5fb** and (*E*)-**5gb**, respectively, with good yields.

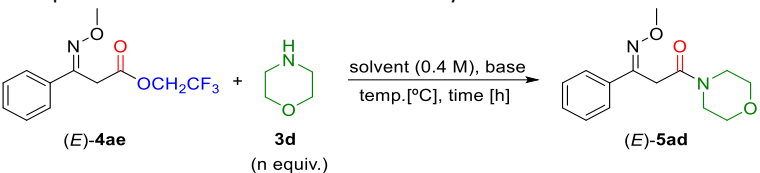
Aliphatic amines were then assayed unsuccessfully as nucleophiles in the aminocarbonylation reaction yielding compounds **8** by direct substitution. However, Buchwald et al. reported^[12f] some time ago that the aminocarbonylation of aryl chlorides in the presence of sodium phenoxide and amines proceeds through a phenoxycarbonylation followed by ester aminolysis. Accordingly, we decided to modify our strategy to obtain aminocarbonylation compounds **5** derived from aliphatic amines by using as precursors the products obtained in the alkoxy carbonylation of α -bromomethyl oxime ethers **1** with phenol (**2l**) or trifluoroethanol (**2e**), compounds with very low nucleophilic character. Reactions with both types of substrates proceeded very well but trifluoroethanol (**2e**) was selected as nucleophile to optimize the ester aminolysis due to the easiness with which this alcohol can be removed by evaporation from the reaction mixture. Then, aminolysis conditions were optimized for the reaction of (*E*)-**4ae** with **3d** (see Table 4).

Compound (*E*)-**5ad** was obtained in nearly quantitative yield in a short reaction time upon treatment of (*E*)-**4ae** with **3d** (2 equiv.) and CsF (4 equiv.) in DMF solution (run 4, Table 4). However, the reaction was slow in the absence of base and only partial conversion of (*E*)-**4ae** could be achieved after 55 h (run 1, Table 4). Use of other bases

3.3.1 Artículo publicado

or solvents like triethylamine and THF resulted in less efficient aminolysis reactions (runs 2, 3, and 5, Table 4).

Table 4. Development of conditions for the ester aminolysis reaction.^[a]



COC(=O)C(=Nc1ccccc1)C(=O)OCC(F)(F)F + C1CCNCC1 $\xrightarrow[\text{temp.}^{\circ}\text{C}, \text{ time [h]}]{\text{solvent (0.4 M), base}}$ COC(=O)C(=Nc1ccccc1)C(=O)N1CCOCC1

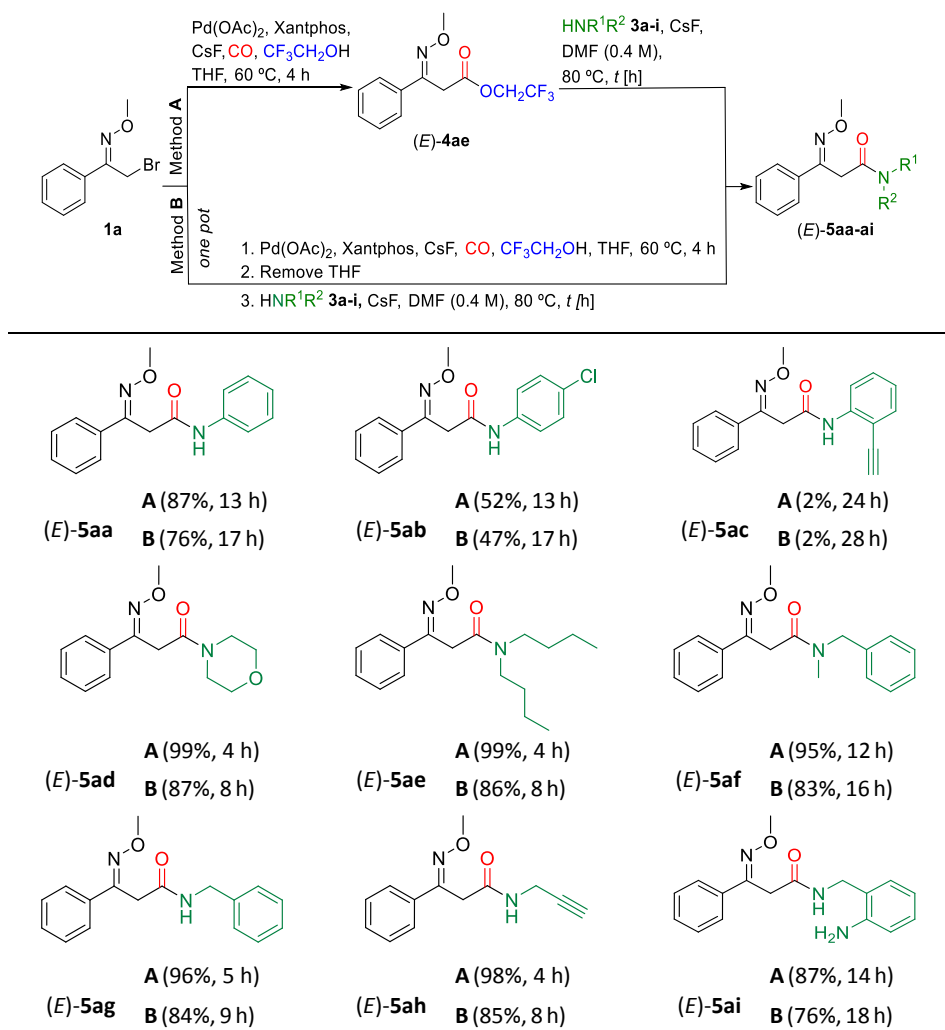
(E)-4ae 3d (E)-5ad
(n equiv.)

Run	n [equiv.]	Base [equiv.]	Solvent	Temp.[°C]	Time [h]	(E)-5ad [%] ^[b]
1	2	none	DMF	80	55	85
2	1	NEt ₃ (2)	DMF	80	72	53
3	2	NEt ₃ (2)	DMF	80	55	90
4	2	CsF (4)	DMF	80	4h	99
5	2	CsF (4)	THF	65	24h	30

^[a] Reaction conditions: 0.3 mmol (E)-4ae, (n equiv.) 3d, (m equiv.) base, 0.7 mL solvent, T, t.

^[b] Isolated Yields.

The aminolysis reaction was general for anilines, primary or secondary alkylamines, allylic, benzylic and propargylic amines and proceeded under our optimized conditions with excellent yields and short reaction times to give the corresponding β -oxyimino amides **5ad-ai** (see Table 5). These compounds could be obtained with similar yields following a practical *one-pot* procedure avoiding isolation of the intermediate alkoxycarbonylation product **4** (Table 5). DMF was substituted for THF by simple evaporation to perform the aminolysis. The aminolysis was more difficult when substituted aromatic amines were used due to their low basicity. Compounds **5** were obtained in this case only with low to moderate yields in long reaction times. From a synthetic point of view it should be noted that compounds **5** derived from aromatic amines are easily prepared by direct aminocarbonylation of α -halomethyl oxime ethers **1** (Table 3). The different reactivity of aliphatic and aromatic amines in ester aminolysis reactions allowed the selective preparation of monoamides in reactions carried out with diamines. For instance diamine **3i** was converted selectively into the monoamide **5ai** with excellent yield by reaction of the more nucleophilic methylamino group with **4ae** (Table 5).

Table 5. Alternative methods for the synthesis of β -oxyimino amides (*E*)-5aa-ai.^[a]


^[a] **Reaction conditions A:** 0.3 mmol (*E*)-4ae, 0.6 mmol 3a-i, 1.2 mmol CsF, 0.7 mL DMF, 80 °C, t. **Reaction conditions B:** 0.3 mmol 1a, 0.6 mmol 2e, 0.03 mmol Pd(OAc)₂, 0.021 mmol Xantphos, 0.6 mmol CsF, 10 mL dry THF, 60 °C, 4 h. Then, THF was removed and 0.6 mmol 3a-i, 0.6 mmol CsF and 0.7 mL DMF were added.

Conclusions

The three-component reaction of carbon monoxide with α -halomethyl oxime ethers and *O*- or *N*-nucleophiles constitutes a general and expeditious method to synthesize

unsymmetrical β -alkoxyimino esters and β -alkoxyimino amides with excellent yield and complete regioselectivity. The reaction exhibits a wide tolerance with regard to the substitution pattern of both the electrophilic and the nucleophilic partners of the coupling. Site-selective reactions at the alkyl halide fragment are achieved with both *O*- and *N*-nucleophiles and bromoaryl-substituted α -halomethyl oxime ethers. Aliphatic amines participate less efficiently in the aminocarbonylation reaction giving the competing direct substitution due to their comparative high basicity. This inconvenience can be easily circumvented by carrying a *one-pot* aminolysis between the aliphatic amine and an alkoxyimino ester derived from an alcohol of low basicity.

Experimental Section

General Methods

Reactions were carried out in Schlenk tubes under a CO atmosphere. All reagents were used as received from the commercial supplier. THF was distilled from sodium/benzophenone. DMF was used without further purification. Reactions were monitored by analytical thin layer chromatography using commercial aluminium sheets pre-coated (0.2 mm layer thickness) with silica gel 60 F₂₅₄ (E. Merck) or by gas chromatography. GC analyses were performed with Finnigan Focus GC systems equipped with a glass capillary column SGE PBX5 (30 m length, 0.25 mm inner diameter, 0.25 mm film thickness) and flame ionization detection under a constant flow 1 mL/min helium carrier gas. GC-MS analyses were performed with a GC Agilent 6890N system equipped with a glass capillary column HP-5MS UI (30 m length, 0.25 mm inner diameter, 0.25 μ m film thickness) and a low resolution quadrupole analyzer detector with a constant velocity of 1 mL/min helium carrier gas. Product purification by flash chromatography was performed using E. Merck Silica Gel (230-400 mesh). Visualization was carried out with UV light. Proton, phosphorus and carbon magnetic nuclear resonance spectra were recorded at 300, 122 and 75 MHz, respectively, with a Bruker DPX-300; at 400, 162 and 101 MHz with a Bruker AV-400 or at 500, 203 and 126 MHz with a Bruker DRX-500. Chemical shifts are reported in ppm relative to TMS peak at 0.00

ppm (^1H), H_3PO_4 at 0.0 (^{31}P) and CDCl_3 peak at 77.0 ppm (^{13}C). Coupling constants (J) are given in Hertz (Hz). The letters m, s, d, t and q stand for multiplet, singlet, doublet, triplet and quartet, respectively. The letters br indicate broad signal. High resolution mass spectra were determined on a TRIPLETOFT5600 (ABSciex, USA) spectrometer or on a Fisons VG Autospec instrument. All melting points are uncorrected and were recorded on a Cambridge Instruments apparatus.

Palladium-Catalyzed Alkoxyacylation, Hydroxyacylation and Aminocarbonylation Reaction with α -Halomethyl Oxime Ether 1; General Procedure

To an oven-dried 20-mL flask previously evacuated and flushed with argon for three times, CsF (0.6 mmol), $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (0.03 mmol), Xantphos (0.021 mmol), α -halomethyl oxime ether **1** (0.3 mmol), dry THF (10 mL) and finally the appropriate nucleophile **2a-2o** or **3a-3d** (0.6 mmol) were added. Then, a reflux condenser and a carbon monoxide balloon were fitted under an argon atmosphere. The system was evacuated and flushed with carbon monoxide for three times. The resulting mixture was stirred at 60 °C under carbon monoxide at atmospheric pressure for the appropriate time and then cooled at room temperature, filtered through a celite pad and washed with CH_2Cl_2 (20 mL). Solvents were removed under reduced pressure and the residue purified by column chromatography yielding the corresponding product **4** and **5**.

Characterization of Compounds 4

(E)-Methyl 3-(methoxyimino)-3-phenylpropanoate (4aa)^[25a] [CAS: 1257648-98-8]:

Yield: 97%; colourless liquid; ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3 , TMS): δ = 7.60-7.52 (m, 2H), 7.32-7.26 (m, 3H), 3.93 (s, 3H), 3.69 (s, 2H), 3.60 (s, 3H); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): δ = 169.3, 151.0, 135.2, 129.3, 128.5, 126.1, 62.3, 52.2, 32.8; HR-MS (E.I.): m/z = 208.0961 ($\text{M}+\text{H}^+$), calcd. for $\text{C}_{11}\text{H}_{14}\text{NO}_3$: 208.0968.

(E)-Ethyl 3-(methoxyimino)-3-phenylpropanoate^[25b] (**4ab**) [CAS: 66102-65-6]: Yield:

95%; colourless liquid; ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3 , TMS): δ = 7.59-7.51 (m, 2H), 7.34-7.25 (m, 3H), 4.07 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.93 (s, 3H), 3.67 (s, 2H), 1.13 (t, J = 7.1 Hz, 3H); ^{13}C NMR

(75 MHz, CDCl₃): δ = 168.8, 151.3, 135.3, 129.3, 128.5, 126.2, 62.2, 61.0, 33.2, 14.0; HR-MS (E.I.): m/z = 222.1135 (M+H⁺), calcd. for C₁₂H₁₆NO₃: 222.1130.

(E)-2-Chloroethyl 3-(methoxyimino)-3-phenylpropanoate (4ac): Yield: 93%; colourless liquid; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃, TMS): δ = 7.60-7.53 (m, 2H), 7.32-7.27 (m, 3H), 4.26 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 3.93 (s, 3H), 3.72 (s, 2H), 3.54 (t, J = 5.5 Hz, 2H); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ = 168.5, 150.8, 135.1, 129.4, 128.5, 126.1, 64.4, 62.3, 41.2, 32.9; HR-MS (E.I.): m/z = 256.0727 (M+H⁺), calcd. for C₁₂H₁₅ClNO₃: 256.0735.

(E)-2,2-Dichloroethyl 3-(methoxyimino)-3-phenylpropanoate (4ad): Yield: 92%; colourless liquid; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃, TMS): δ = 7.59-7.52 (m, 2H), 7.33-7.27 (m, 3H), 5.70 (t, J = 6.1 Hz, 1H), 4.38 (d, J = 6.1 Hz, 2H), 3.94 (s, 3H), 3.74 (s, 2H); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ = 168.0, 150.5, 135.0, 129.5, 128.6, 126.2, 68.6, 68.1, 62.4, 32.8; HR-MS (E.I.): m/z = 289.0272 (M⁺), calcd. for C₁₂H₁₃Cl₂NO₃: 289.0272.

(E)-2,2,2-Trifluoroethyl 3-(methoxyimino)-3-phenylpropanoate (4ae): Yield: 87%; colourless liquid; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃, TMS): δ = 7.58-7.50 (m, 2H), 7.35-7.27 (m, 3H), 4.41 (q, J = 8.4 Hz, 2H), 3.93 (s, 3H), 3.75 (s, 2H); ¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃): δ = 167.4, 150.3, 134.8, 129.5, 128.6, 126.1, 122.7 (q, J = 277.3 Hz), 62.3, 60.6 (q, J = 36.8 Hz), 32.6; HR-MS (E.I.): m/z = 275.0764 (M⁺), calcd. for C₁₂H₁₂F₃NO₃: 275.0769.

(E)-Isopropyl 3-(methoxyimino)-3-phenylpropanoate (4af): Yield: 45%; colourless liquid; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃, TMS): δ = 7.58-7.51 (m, 2H), 7.33-7.26 (m, 3H), 4.94 (hept, J = 6.3 Hz, 1H), 3.93 (s, 3H), 3.64 (s, 2H), 1.11 (d, J = 6.3 Hz, 6H); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ = 168.4, 151.6, 135.5, 129.2, 128.5, 126.2, 68.5, 62.1, 33.7, 21.6; HR-MS (E.I.): m/z = 235.1201 (M⁺), calcd. for C₁₃H₁₇NO₃: 235.1208.

(E)-Cinnamyl 3-(methoxyimino)-3-phenylpropanoate (4ag): Yield: 72%; colourless liquid; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃, TMS): δ = 7.62-7.54 (m, 2H), 7.34-7.23 (m, 8H), 6.52 (dt, J = 15.9, 1.4 Hz, 1H), 6.14 (dt, J = 15.9, 6.3 Hz, 1H), 4.68 (dd, J = 6.3, 1.4 Hz, 2H), 3.93 (s, 3H), 3.74 (s, 2H); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ = 168.6, 151.1, 136.2, 135.2, 134.1, 129.4,

128.6, 128.5, 128.0, 126.6, 126.2, 122.8, 65.5, 62.3, 33.2; HR-MS (E.I.): m/z = 310.1425 ($M+H^+$), calcd. for $C_{19}H_{20}NO_3$: 310.1438.

(E)-Benzyl 3-(methoxyimino)-3-phenylpropanoate (4ah): Yield: 78%; colourless liquid; 1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$, TMS): δ = 7.65-7.40 (m, 2H), 7.40-7.08 (m, 8H), 5.06 (s, 2H), 3.88 (s, 3H), 3.73 (s, 2H); ^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$): δ = 169.1, 151.6, 136.1, 135.7, 129.8, 129.0, 128.9, 128.6, 128.4, 126.6, 67.1, 62.6, 33.7; HR-MS (E.I.): m/z = 284.1271 ($M+H^+$), calcd. for $C_{17}H_{18}NO_3$: 284.1281.

(E)-4-(Methylthio)benzyl 3-(methoxyimino)-3-phenylpropanoate (4ai): Yield: 79%; colourless liquid; 1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$, TMS): δ = 7.60-7.46 (m, 2H), 7.35-7.20 (m, 3H), 7.11 (s, 4H), 5.00 (s, 2H), 3.87 (s, 3H), 3.71 (s, 2H), 2.38 (s, 3H); ^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$): δ = 168.6, 151.0, 138.6, 135.2, 132.4, 129.3, 128.7, 128.5, 126.4, 126.1, 66.3, 62.2, 33.1, 15.7; HR-MS (E.I.): m/z = 329.1082 (M^+), calcd. for $C_{18}H_{19}NO_3S$: 329.1086.

(E)-3,5-Dimethoxybenzyl 3-(methoxyimino)-3-phenylpropanoate (4aj): Yield: 70%; colourless liquid; 1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$, TMS): δ = 7.63-7.48 (m, 2H), 7.28-7.26 (m, 3H), 6.34 (d, J = 2.2 Hz, 2H), 6.32-6.28 (m, 1H), 4.99 (s, 2H), 3.89 (s, 3H), 3.73 (s, 2H), 3.65 (s, 6H); ^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$): δ = 168.5, 160.8, 151.0, 137.9, 135.2, 129.3, 128.5, 126.1, 105.5, 100.1, 66.5, 62.2, 55.2, 33.1 ; HR-MS (E.I.): m/z = 344.1501 ($M+H^+$), calcd. for $C_{19}H_{22}NO_5$: 344.1492.

(E)-4-Bromobenzyl 3-(methoxyimino)-3-phenylpropanoate (4ak): Yield: 73%; white solid; mp 51-53 °C; 1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$, TMS): δ = 7.56-7.49 (m, 2H), 7.39-7.32 (m, 2H), 7.30-7.25 (m, 3H), 7.06-7.00 (m, 2H), 4.99 (s, 2H), 3.87 (s, 3H), 3.72 (s, 2H); ^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$): δ = 168.5, 151.0, 135.1, 134.7, 131.6, 129.6, 129.4, 128.5, 126.1, 122.1, 65.8, 62.2, 33.1; HR-MS (E.I.): m/z = 362.0388 ($M+H^+$), calcd. for $C_{17}H_{17}BrNO_3$: 362.0386.

(E)-4-Methoxyphenyl 3-(methoxyimino)-3-phenylpropanoate (4al): Yield: 85%; white solid; mp 31-33 °C; 1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$, TMS): δ = 7.66-7.59 (m, 2H), 7.37-7.23 (m, 5H), 7.16-7.09 (m, 1H), 7.02-6.81 (m, 2H), 4.00 (s, 3H), 3.90 (s, 2H); ^{13}C NMR (75 MHz,

CDCl_3): δ = 167.4, 151.0, 150.6, 135.1, 129.5, 129.4, 128.6, 126.3, 125.9, 121.4, 62.4, 33.5; HR-MS (E.I.): m/z = 270.1111 ($\text{M}+\text{H}^+$), calcd. for $\text{C}_{16}\text{H}_{16}\text{NO}_3$: 270.1125.

(E)-4-Methoxyphenyl 3-(methoxyimino)-3-phenylpropanoate (4am): Yield: 95%; white solid; mp 52-54 °C; ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3 , TMS): δ = 7.66-7.56 (m, 2H), 7.36-7.25 (m, 3H), 6.87-6.79 (m, 2H), 6.79-6.70 (m, 2H), 3.98 (s, 3H), 3.87 (s, 2H), 3.67 (s, 3H); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): δ = 167.8, 157.2, 151.0, 144.1, 135.1, 129.4, 128.6, 126.2, 122.1, 114.3, 62.3, 55.5, 33.4; HR-MS (E.I.): m/z = 299.1150 (M^+), calcd. for $\text{C}_{17}\text{H}_{17}\text{NO}_4$: 299.1158.

(E)-4-Cyanophenyl 3-(methoxyimino)-3-phenylpropanoate (4an): Yield: 56%; colourless liquid; ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3 , TMS): δ = 7.71-7.54 (m, 4H), 7.42-7.27 (m, 2H), 7.15-7.00 (m, 2H), 4.00 (s, 3H), 3.92 (s, 2H); ^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3): δ = 166.6, 153.8, 150.4, 134.8, 133.6, 129.7, 128.8, 126.2, 122.6, 118.1, 109.9, 62.5, 33.4; HR-MS (E.I.): m/z = 295.1081 ($\text{M}+\text{H}^+$), calcd. for $\text{C}_{17}\text{H}_{15}\text{N}_2\text{O}_3$: 295.1077.

Ethyl (E)-3-(methoxyimino)-3-(4-methoxyphenyl)propanoate (4cb) [CAS: 951676-32-7]: Yield: 92%; pale yellow liquid; ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3 , TMS): δ = 7.56-7.44 (m, 2H), 6.84-6.78 (m, 2H), 4.07 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.90 (s, 3H), 3.73 (s, 3H), 3.65 (s, 2H), 1.13 (t, J = 7.1 Hz, 3H); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): δ = 168.9, 160.5, 150.8, 127.8, 127.5, 113.9, 62.0, 61.0, 55.2, 33.1, 14.0; HR-MS (E.I.): m/z = 252.1228 ($\text{M}+\text{H}^+$), calcd. for $\text{C}_{13}\text{H}_{18}\text{NO}_4$: 252.1230.

(E/Z)-Ethyl 3-[(benzyloxy)imino]butanoate (4db) [CAS: 1134019-79-6]: Isomeric ratio 72:28; yield: 72%; colourless liquid; ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3 , TMS): δ = 7.32-7.18 (m, 100/100 \times 5H), 5.03 (s, 72/100 \times 2H), 5.01 (s, 28/100 \times 2H), 4.09 (q, J = 7.1 Hz, 72/100 \times 2H), 4.05 (q, J = 7.1 Hz, 28/100 \times 2H), 3.29 (s, 28/100 \times 2H), 3.13 (s, 72/100 \times 2H), 1.90 (s, 28/100 \times 3H), 1.89 (s, 72/100 \times 3H), 1.18 (t, J = 7.1 Hz, 72/100 \times 3H), 1.15 (t, J = 7.1 Hz, 28/100 \times 3H); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3 , isomer E): δ = 169.6, 152.0, 137.9, 128.3, 127.9, 127.7, 75.6, 61.0, 41.4, 14.7, 14.1; ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3 , isomer Z): δ = 168.8, 150.9, 137.9, 128.2, 127.8, 127.6, 75.5, 60.9, 35.6, 20.6, 14.0; HR-MS (E.I.): m/z = 236.1281 ($\text{M}+\text{H}^+$), calcd. for $\text{C}_{13}\text{H}_{18}\text{NO}_3$: 236.1281.

Ethyl (*E*)-3-[(benzyloxy)imino]-4,4-dimethylpentanoate (4eb): Yield: 50%; colourless oil; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3 , TMS): δ = 7.28-7.19 (m, 5H), 5.00 (s, 2H), 3.95 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.16 (s, 2H), 1.07 (s, 9H), 1.06 (d, J = 7.1 Hz, 3H); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): δ = 169.3, 160.0, 137.9, 128.1, 127.9, 127.5, 75.6, 60.7, 36.9, 32.0, 27.4, 14.0; HR-MS (E.I.): m/z = 278.1745 ($\text{M}+\text{H}^+$), calcd. for $\text{C}_{16}\text{H}_{24}\text{NO}_3$: 278.1751.

Phenyl (*E*)-3-[(benzyloxy)imino]-3-(4-bromophenyl)-propanoate (4fi): Pd(PPh_3)₄ 10 mol% as catalyst; yield: 95%; white solid; mp 47-49 °C; ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3 , TMS): δ = 7.48 (q, J = 8.7 Hz, 4H), 7.35-7.12 (m, 8H), 6.81 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 5.24 (s, 2H), 3.90 (s, 2H); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): δ = 167.1, 150.4, 150.2, 137.2, 134.0, 131.8, 129.4, 128.4, 128.2, 128.0, 127.8, 126.0, 123.9, 121.3, 76.9, 33.3; HR-MS (E.I.): m/z = 424.0475 (M^+), calcd. for $\text{C}_{22}\text{H}_{18}\text{BrNO}_3$: 423.0470.

4-Methoxyphenyl (*E*)-3-[(benzyloxy)imino]-3-(4-bromophenyl) propanoate (4fm): Pd(PPh_3)₄ 10 mol% as catalyst; yield: 98%; white solid; mp 75-77 °C; ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3 , TMS): δ = 7.55-7.40 (m, 4H), 7.37-7.20 (m, 5H), 6.72 (s, 4H), 5.23 (s, 2H), 3.88 (s, 2H), 3.69 (s, 3H); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): δ = 167.5, 157.3, 150.3, 143.9, 137.2, 134.0, 131.8, 128.4, 128.2, 128.0, 127.8, 123.9, 122.1, 114.3, 76.9, 55.5, 33.3; HR-MS (E.I.): m/z = 453.0595 (M^+), calcd. for $\text{C}_{23}\text{H}_{20}\text{BrNO}_4$: 453.0576.

Isopropyl (*E*)-3-[(benzyloxy)imino]-3-(4-bromophenyl)- propanoate (4ff): Pd(PPh_3)₄ 10 mol% as catalyst; yield: 65%; white solid; mp 43-45 °C; ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3 , TMS): δ = 7.48-7.36 (m, 4H), 7.34-7.19 (m, 5H), 5.18 (s, 2H), 4.89 (sept, J = 6.3 Hz, 1H), 3.66 (s, 2H), 1.06 (d, J = 6.3 Hz, 6H); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): δ = 168.1, 150.8, 137.4, 134.3, 131.6, 128.3, 128.0, 127.8, 127.8, 123.6, 76.6, 68.7, 33.5, 21.5; HR-MS (E.I.): m/z = 389.0631 (M^+), calcd. for $\text{C}_{19}\text{H}_{20}\text{BrNO}_3$: 389.0627.

Methyl (*E*)-3-[(benzyloxy)imino]-3-(4-bromophenyl)propanoate (4fa): Pd(PPh_3)₄ 10 mol% as catalyst; yield: 75%; white solid; mp 41-43 °C; ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3 , TMS): δ = 7.48-7.35 (m, 4H), 7.31-7.21 (m, 5H), 5.18 (s, 2H), 3.68 (s, 2H), 3.54 (s, 3H); ^{13}C NMR

(75 MHz, CDCl₃): δ = 169.0, 150.4, 137.4, 134.0, 131.7, 128.3, 128.0, 127.9, 127.7, 123.7, 76.6, 52.2, 32.8; HR-MS (E.I.): m/z = 361.0319 (M⁺), calcd. for C₁₇H₁₆BrNO₃: 361.0314.

Ethyl (E)-3-[(benzyloxy)imino]-3-(4-bromophenyl)propanoate (4fb): Pd(PPh₃)₄ 10 mol% as catalyst; yield: 85%; white solid; mp 44-46 °C; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃, TMS): δ = 7.47-7.38 (m, 4H), 7.32-7.21 (m, 5H), 5.18 (s, 2H), 4.02 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.68 (s, 2H), 1.08 (t, J = 7.1 Hz, 3H); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ = 168.6, 150.7, 137.4, 134.2, 131.6, 128.3, 128.0, 127.9, 127.8, 123.7, 76.6, 61.2, 33.1, 14.0; HR-MS (E.I.): m/z = 375.0475 (M⁺), calcd. for C₁₈H₁₈BrNO₃: 375.0470.

Ethyl (E)-3-(4-bromophenyl)-3-(methoxyimino)propanoate (4gb): Pd(PPh₃)₄ 10 mol% as catalyst; yield: 80%; colourless liquid; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃, TMS): δ = 7.44 (s, 4H), 4.08 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.93 (s, 3H), 3.65 (s, 2H), 1.14 (t, J = 7.1 Hz, 3H); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ = 168.6, 150.3, 134.2, 131.6, 127.7, 123.6, 62.4, 61.2, 32.8, 14.0; HR-MS (E.I.): m/z = 299.0159 (M⁺), calcd. for C₁₂H₁₄BrNO₃: 299.0157.

(E)-3-(Methoxyimino)-3-phenylpropanoic acid (4ao) [CAS: 171250-01-4].^[29] Yield: 73-50%; colourless oil; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃, TMS): δ = 7.65-7.50 (m, 2H), 7.37-7.26 (m, 3H), 3.95 (s, 3H), 3.73 (s, 2H); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ = 174.0, 150.7, 134.9, 129.5, 128.6, 126.1, 62.4, 32.8.

Aminolysis Reactions with (E)-2,2,2-Trifluoroethyl 3-(Methoxyimino)-3-phenylpropanoate (4ae); General Procedures

Procedure A: To an oven-dried 2-mL flask CsF (1.2 mmol), (E)-2,2,2-trifluoroethyl 3-(methoxyimino)-3-phenylpropanoate (**4ae**) (0.3 mmol), DMF (0.7 mL) and finally the corresponding amine **3a-i** (0.6 mmol) were added. The resulting mixture was stirred and heated at 80 °C for the appropriate time, and then was cooled at room temperature, filtered through filter paper and washed with CH₂Cl₂ (20 mL). Solvents were removed under reduced pressure and the residue purified by column chromatography yielding the corresponding product **5aa-5ai**.

Procedure B: To an oven-dried 20-mL flask previously evacuated and flushed with argon for three times, CsF (1.2 mmol), Pd(OAc)₂ (0.03 mmol), Xantphos (0.021 mmol), α -bromomethyl oxime ether **1a** (0.3 mmol), dry THF (10 mL) and finally trifluoroethanol **2e** (0.6 mmol) were added. Then, a reflux condenser and a carbon monoxide balloon were fitted under argon atmosphere. The system was evacuated and flushed with carbon monoxide for three times. The mixture was stirred at 60 °C under carbon monoxide at atmospheric pressure for 4 h, and then cooled at room temperature. THF was removed under reduced pressure and DMF (0.7 mL), the corresponding amine **3a-i** (0.6 mmol) and CsF (0.6 mmol) were added over the residue. The mixture was stirred and heated at 80 °C for the appropriate time and then cooled at room temperature, filtered through a celite pad and washed with CH₂Cl₂ (20 mL). Solvents were removed under reduced pressure and the residue purified by column chromatography yielding the corresponding product **5aa-5ai**.

Characterization of Compounds 5

(E)-3-(Methoxyimino)-N,3-diphenylpropanamide (5aa): Yield: 87%; white solid; mp 139-141 °C; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃, TMS): δ = 8.12 (s, 1H), 7.89-7.63 (m, 2H), 7.41-7.34 (m, 2H), 7.34-7.26 (m, 3H), 7.25-7.15 (m, 2H), 7.05-6.95 (m, 1H), 4.08 (s, 3H), 3.80 (s, 2H); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ = 165.7, 152.8, 137.8, 134.6, 129.9, 129.0, 128.7, 126.3, 124.3, 119.7, 62.5, 37.6; HR-MS (E.I.): m/z = 269.1288 (M+H⁺), calcd. for C₁₆H₁₇N₂O₂: 269.1290.

(E)-N-(4-Chlorophenyl)-3-(methoxyimino)-3-phenylpropanamide (5ab): Yield: 75%; white solid; mp 167-169 °C; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃, TMS): δ = 8.12 (s, 1H), 7.89-7.69 (m, 2H), 7.44-7.27 (m, 5H), 7.27-7.06 (m, 2H), 4.11 (s, 3H), 3.82 (s, 2H); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ = 165.8, 152.6, 136.4, 134.4, 130.0, 129.2, 129.0, 128.7, 126.3, 120.9, 62.6, 37.5; HR-MS (E.I.): m/z = 303.0905 (M+H⁺), calcd. for C₁₆H₁₆ClN₂O₂: 303.0900.

(E)-N-(2-Ethynylphenyl)-3-(methoxyimino)-3-phenylpropanamide (5ac): Yield: 77%; white solid; mp 78-80 °C; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃, TMS): δ = 8.57 (s, 1H), 8.29 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.84-7.66 (m, 2H), 7.46-7.10 (m, 5H), 7.03- 6.79 (m, 1H), 4.05 (s, 3H), 3.88 (s,

2H), 3.34 (s, 1H); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): δ = 166.0, 151.9, 139.6, 134.5, 132.4, 130.1, 129.8, 128.7, 126.3, 123.5, 119.7, 111.0, 83.8, 79.2, 62.6, 37.2; HR-MS (E.I.): m/z = 293.1293 ($\text{M}+\text{H}^+$), calcd. for $\text{C}_{18}\text{H}_{17}\text{N}_2\text{O}_2$: 293.1290.

(E)-3-(Methoxyimino)-1-morpholino-3-phenylpropan-1-one (5ad): Yield: 99%; white solid; mp 92-94 °C; ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3 , TMS): δ = 7.73-7.45 (m, 2H), 7.34-7.21 (m, 3H), 3.93 (s, 3H), 3.74 (s, 2H), 3.62-3.34 (m, 8H); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): δ = 166.8, 152.4, 135.1, 129.3, 128.4, 126.5, 66.7, 66.4, 62.2, 46.2, 42.2, 32.3; HR-MS (E.I.): m/z = 263.1398 ($\text{M}+\text{H}^+$), calcd. for $\text{C}_{14}\text{H}_{19}\text{N}_2\text{O}_3$: 263.1396.

(E)-N,N-Dibutyl-3-(methoxyimino)-3-phenylpropanamide (5ae): Yield: 99%; colourless liquid; ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3 , TMS): δ = 7.70-7.52 (m, 2H), 7.36-7.19 (m, 3H), 3.92 (s, 3H), 3.72 (s, 2H), 3.33-3.02 (m, 4H), 1.60-1.01 (m, 8H), 0.89 (t, J = 7.3 Hz, 3H), 0.79 (t, J = 7.3 Hz, 3H); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): δ = 167.6, 153.3, 135.6, 129.0, 128.3, 126.6, 62.0, 48.0, 45.7, 32.8, 31.0, 29.5, 20.0, 13.8; HR-MS (E.I.): m/z = 305.2234 ($\text{M}+\text{H}^+$), calcd. for $\text{C}_{18}\text{H}_{29}\text{N}_2\text{O}_2$: 305.2229.

(E)-N-Benzyl-3-(methoxyimino)-N-methyl-3-phenylpropanamide (5af): Yield 95%; colourless liquid; ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3 , TMS): δ = 7.76-6.89 (m, 10H), 4.53 (s, 37/100 \times 2H), 4.48 (s, 63/100 \times 2H), 3.93 (s, 63/100 \times 3H), 3.90 (s, 37/100 \times 3H), 3.82 (s, 63/100 \times 2H), 3.79 (s, 37/100 \times 2H), 2.87 (s, 37/100 \times 3H), 2.86 (s, 63/100 \times 2H); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): δ = 168.4, 152.9, 152.7, 137.1, 136.4, 135.6, 135.3, 129.3, 129.2, 128.9, 128.5, 128.4, 127.8, 127.6, 127.2, 126.7, 126.5, 126.4, 62.1, 62.1, 53.6, 50.94, 35.0, 34.1, 33.0, 32.5; HR-MS (E.I.): m/z = 297.1608 ($\text{M}+\text{H}^+$), calcd. for $\text{C}_{18}\text{H}_{21}\text{N}_2\text{O}_2$: 297.1603.

(E)-N-Benzyl-3-(methoxyimino)-3-phenylpropanamide (5ag): Yield: 96%; white solid; mp 116-118 °C; ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3 , TMS): δ = 7.77-7.67 (m, 2H), 7.36-7.28 (m, 3H), 7.28-7.07 (m, 5H), 6.37 (s, 1H), 4.35 (d, J = 5.7 Hz, 2H), 3.92 (s, 3H), 3.71 (s, 2H); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): δ = 167.6, 152.9, 138.1, 134.8, 129.7, 128.6, 127.4, 127.3, 126.3, 62.3, 43.6, 36.1; HR-MS (E.I.): m/z = 283.1442 ($\text{M}+\text{H}^+$), calcd. for $\text{C}_{17}\text{H}_{19}\text{N}_2\text{O}_2$: 283.1447.

(E)-3-(Methoxyimino)-3-phenyl-N-(prop-2-ynyl)propanamide (5ah): Yield: 98%; white solid; mp 112-114 °C; ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3 , TMS): δ = 7.84-7.59 (m, 2H), 7.46-7.25 (m, 3H), 6.31 (s, 1H), 4.02 (s, 3H), 3.94 (dd, J = 5.2, 2.6 Hz, 2H), 3.68 (s, 2H), 2.14 (t, J = 2.6 Hz, 1H); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): δ = 167.4, 152.5, 134.7, 129.8, 128.6, 126.3, 79.3, 71.6, 62.4, 35.9, 29.4; HR-MS (E.I.): m/z = 231.1131 ($\text{M}+\text{H}^+$), calcd. for $\text{C}_{13}\text{H}_{15}\text{N}_2\text{O}_2$: 231.1134.

(E)-N-(2-Aminobenzyl)-3-(methoxyimino)-3-phenylpropanamide (5ai): Yield: 87%; pale yellow solid; mp 105-107 °C; ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3 , TMS): δ = 7.76-7.56 (m, 2H), 7.39-7.20 (m, 3H), 7.01 (td, J = 7.7, 1.6 Hz, 1H), 6.92 (dd, J = 7.5, 1.5 Hz, 1H), 6.66-6.48 (m, 2H), 6.34 (s, 1H), 4.25 (d, J = 6.1 Hz, 2H), 4.08 (s, 2H), 3.89 (s, 3H), 3.65 (s, 2H); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): δ = 168.3, 152.5, 145.4, 134.7, 130.2, 129.7, 129.1, 128.6, 126.3, 121.6, 117.7, 115.6, 62.3, 40.9, 35.8; HR-MS (E.I.): m/z = 298.1560 ($\text{M}+\text{H}^+$), calcd. for $\text{C}_{17}\text{H}_{20}\text{N}_3\text{O}_2$: 298.1556.

(E)-N-(4-Chlorophenyl)-3-(methoxyimino)-3-(4-methoxyphenyl) propanamide (5cb): Yield: 83%; pale yellow solid; mp 163-165 °C; ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3 , TMS): δ = 8.14 (s, 1H), 7.78-7.60 (m, 2H), 7.37-7.25 (m, 2H), 7.19-7.14 (m, 2H), 6.87-6.78 (m, 2H), 4.07 (s, 3H), 3.78 (s, 2H), 3.74 (s, 3H); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): δ = 166.0, 161.1, 152.2, 136.4, 129.1, 128.9, 127.8, 126.9, 120.9, 114.1, 62.4, 55.3, 37.3; HR-MS (E.I.): m/z = 333.0999 ($\text{M}+\text{H}^+$), calcd. for $\text{C}_{17}\text{H}_{18}\text{ClN}_2\text{O}_3$: 333.1000.

(E/Z)-3-[(Benzyloxy)imino]-N-(4-chlorophenyl)butanamide (5db): Isomeric ratio 87:13; yield: 98%; white solid; mp 119-121 °C; ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3 , TMS): δ = 8.23 (s, 87/100 \times 1H), 8.00 (s, 13/100 \times 1H), 7.36-7.19 (m, 100/100 \times 5H), 7.15-7.01 (m, 100/100 \times 4H), 5.10 (s, 13/100 \times 2H), 5.06 (s, 87/100 \times 2H), 3.34 (s, 13/100 \times 2H), 3.17 (s, 87/100 \times 2H), 1.94 (s, 13/100 \times 3H), 1.93 (s, 87/100 \times 3H); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3 , isomer E): δ = 166.0, 153.9, 138.0, 136.1, 128.8, 128.5, 127.8, 127.7, 120.9, 75.6, 44.1, 15.6; ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3 , isomer Z): δ = 165.3, 152.4, 136.8, 136.3, 129.1, 128.6, 128.5, 127.8, 120.7, 76.4, 40.3, 21.0; HR-MS (E.I.): m/z = 317.1036 ($\text{M}+\text{H}^+$), calcd. for $\text{C}_{17}\text{H}_{18}\text{ClN}_2\text{O}_2$: 317.1061.

(E)-3-[(Benzyloxy)imino]-N-(4-chlorophenyl)-4,4-dimethylpentanamide (5eb): Yield: 70%; white solid; mp 117-118 °C; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃, TMS): δ= 8.22 (s, 1H), 7.47-7.23 (m, 5H), 7.13-6.95 (m, 2H), 6.93-6.74 (m, 2H), 5.14 (s, 2H), 3.41 (s, 2H), 1.11 (s, 9H); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ= 166.3, 161.7, 136.9, 136.5, 129.0, 128.8, 128.7, 128.7, 128.6, 120.6, 76.7, 38.1, 36.2, 27.5; HR-MS (E.I.): *m/z*= 359.1514 (M+H⁺), calcd. for C₂₀H₂₄ClN₂O₂: 359.1521.

(E)-3-[(Benzyloxy)imino]-3-(4-bromophenyl)-N-(4-chlorophenyl) propanamide (5fb): Yield: 74%; white solid; mp 176-178 °C; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃, TMS): δ= 7.93 (s, 1H), 7.69-7.61 (m, 2H), 7.55-7.43 (m, 2H), 7.43-7.37 (m, 2H), 7.38-7.23 (m, 3H), 7.10-7.03 (m, 2H), 6.99-6.86 (m, 2H), 5.30 (s, 2H), 3.76 (s, 2H); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ= 165.3, 151.7, 136.4, 136.2, 133.4, 131.9, 129.1, 129.0, 129.0, 128.9, 128.8, 127.9, 124.48, 120.7, 77.7, 37.4; HR-MS (E.I.): *m/z*= 457.0299 (M+H⁺), calcd. for C₂₂H₁₉BrClN₂O₂: 457.0313.

(E)-3-(4-Bromophenyl)-N-(4-chlorophenyl)-3-(methoxyimino) propanamide (5gb): Yield: 80%; white solid; mp 182-183 °C; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃, TMS): δ= 8.05 (s, 1H), 7.68-7.57 (m, 1H), 7.48-7.43 (m, 1H), 7.35-7.29 (m, 1H), 7.22-7.16 (m, 1H), 4.10 (s, 3H), 3.78 (s, 1H); ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃): δ= 165.5, 151.6, 136.3, 133.3, 131.9, 129.3, 129.0, 127.9, 124.5, 120.9, 62.7, 37.2; HR-MS (E.I.): *m/z*= 380.9993 (M+H⁺), calcd. for C₁₆H₁₅BrClN₂O₂: 381.0000.

Acknowledgements

This work was supported by the Spanish Ministerio de Ciencia e Innovación, European Community Funds (FEDER) Grants (CTQ 2010-19999, CTQ 2011-28942-C02-02). We thank (BN) the Ministerio de Ciencia e Innovación for a fellowship. We acknowledge the SCSIE (Universidad de Valencia) for access to instrumental facilities.

References

[1] a) N. Miyaura, A. Suzuki, *Chem. Rev.* **1995**, *95*, 2457-2483; b) A. Suzuki, *J. Organomet. Chem.* **1999**, *576*, 147-168; c) T.-Y. Luh, M.-K. Leung, K.-T. Wong, *Chem. Rev.* **2000**, *100*,

3187-3204; d) J. Tsuji, *Transition Metal Reagents and Catalysts*, Wiley, Chichester, **2000**;

e) *Handbook of Organopalladium Chemistry for Organic Synthesis* (Ed.: E. Negishi), Wiley Interscience, New York, **2002**; f) E. Negishi, *J. Organometal. Chem.* **2002**, *653*, 34-40; g) *Transition Metal for Organic Synthesis* (Eds.: M. Beller, C. Bolm), 2nd ed., Wiley-VCH, Weinheim, **2004**; h) *Metal-Catalyzed Cross-Coupling Reactions* (Eds.: A. de Meijere, P. J. Stang), 2nd ed., Wiley-VCH, Weinheim, **2004**; i) M. R. Netherton, G. C. Fu, *Adv. Synth. Catal.* **2004**, *346*, 1525-1532; j) K. C. Nicolaou, P. G. Bulger, D. Sarlah, *Angew. Chem.* **2005**, *117*, 4161-4164; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 4486-4489; k) A. C. Frisch, M. Beller, *Angew. Chem.* **2005**, *117*, 680-695; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 674-688; l) A. Rudolph, M. Lautens, *Angew. Chem.* **2009**, *121*, 2694-2708; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 2656-2670; m) R. Jana, T. P. Pathak, M. S. Sigman, *Chem. Rev.* **2011**, *111*, 1417-1492.

[2] B. Noverges, C. Mollar, M. Medio-Simón, G. Asensio, *Adv. Synth. Catal.* **2013**, *355*, 2327-2342.

[3] a) *Catalysis*, (Eds.: M. Beller, A. Renken, R. A. van Santen), Wiley-VCH, Weinheim, **2012**; b) *Transition Metal Catalyzed Carbonylation Reactions*, (Eds.: M. Beller, X.-F. Wu), Springer, Heidelberg, **2013**.

[4] a) A. Suzuki, *Pure Appl. Chem.* **1994**, *66*, 213-222; b) A. Brennfürher, H. Neumann, M. Beller, *Angew. Chem.* **2009**, *121*, 4176-4196; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 4114-4133; c) A. Brennfürher, H. Neumann, M. Beller, *ChemCatChem* **2009**, *1*, 28-41; d) R. Grigg, S. P. Mutton, *Tetrahedron* **2010**, *66*, 5515-5548; e) X.-F. Wu, H. Neumann, M. Beller, *Chem. Soc. Rev.* **2011**, *40*, 4986-5009.

[5] a) T. Kondo, Y. Tsuji, Y. Watanabe, *J. Organomet. Chem.* **1988**, *345*, 397-403; b) J. W. Rathke, K. W. Kramarz, R. J. Klingler, M. J. Chen, D. E. Fremgen, R. E. Gerald, *Trends in Organometallic Chemistry* **1999**, *3*, 201-209; c) S. Prateeptongkum, K. M. Driller, R. Jackstell, A. Spannenberg, M. Beller, *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 9606-9615; d) X.-F. Wu, H. Neumann, *ChemCatChem* **2012**, *4*, 447-458; e) A. Tlili, J. Schranck, J. Pospech, H. Neumann, M. Beller, *Angew. Chem.* **2013**, *125*, 6413-6417; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 6293-6297; f) M. Yasuyuki, O. Gen, K. Masanari, *Chem. Lett.* **2014**, *43*, 97-99; g) X.-F. Wu, X. Fang, L. Wu, R. Jackstell, H. Neumann, M. Beller, *Acc. Chem. Res.* **2014**, *47*, 1041-1053.

- [6] B. Noverges, M. Medio-Simón, G. Asensio, *Adv. Synth. Catal.* **2014**, 356, 3649-3658.
- [7] a) C. F. J. Barnard, *Organometallics* **2008**, 27, 5402-5422; b) S. T. Gadge, B. M. Bhanage, *RSC Adv.* **2014**, 4, 10367-10389.
- [8] a) R. Skoda-Földes, L. Kollár, *Curr. Org. Chem.* **2002**, 6, 1097-1119; b) R. Skoda-Földes, L. Kollár, *Modern Carbonylation Methods* **2008**, 301-320.
- [9] a) G. Cavinato, L. Toniolo, *J. Mol. Catal. A: Chem.* **1996**, 104, 221-227; b) Q. Liu, G. Li, J. He, J. Liu, P. Li, A. Lei, *Angew. Chem.* **2010**, 122, 3443-3446; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, 49, 3371-3374; c) Y. Yamamoto, *Adv. Synth. Catal.* **2010**, 352, 478-492; d) R. Suleiman, B. El Ali, *Tetrahedron Lett.* **2010**, 51, 3211-3215; e) Q. Liu, H. Zhang, A. Lei, *Angew. Chem.* **2011**, 123, 10978-10989; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, 50, 10788 -10799; f) P. Xie, Y. Xie, B. Qian, H. Zhou, C. Xia, H. Huang, *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, 134, 9902-9905; g) Z.-H. Guan, H. Lei, M. Chen, Z.-H. Ren, Y. Bai, Y.-Y. Wang, *Adv. Synth. Catal.* **2012**, 354, 489-496; h) P. Xie, C. Xia, H. Huang, *Org. Lett.* **2013**, 15, 3370-3373; i) X. Fang, R. Jackstell, M. Beller, *Angew. Chem.* **2013**, 125, 14339-14343; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, 52, 14089-14093; j) A.V. Malkov, N. Derrien, M. Barlóg, P. Kocovský, *Chem. Eur. J.* **2014**, 20, 4542-4547; k) R. Mancuso, I. Zicarelli, D. Armentano, N. Marino, S. V. Giofrè, B. Gabriele, *J. Org. Chem.* **2014**, 79, 3506-3518; l) X. Fang, H. Li, R. Jackstell, M. Beller, *Angew. Chem.* **2014**, 126, 9176-9180; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, 53, 9030-9034.
- [10] a) J. Salvadori, E. Balducci, S. Zaza, E. Petricci, M. Taddei, *J. Org. Chem.* **2010**, 75, 1841-1847; b) X.-F. Wu, H. Neumann, M. Beller, *Chem. Rev.* **2013**, 113, 1-35; c) L. He, H. Li, H. Neumann, M. Beller, X.-F. Wu, *Angew. Chem.* **2014**, 126, 1444-1448; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, 53, 1420-1424; d) Y. K. Bae, C. S. Cho, *Appl. Organometal. Chem.* **2014**, 28, 225-229.
- [11] a) Q. J. Zhou, K. Worm, R. E. Dolle, *J. Org. Chem.* **2004**, 69, 5147-5149; b) S.-M. Lu, H. Alper, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 14776-14784; c) J. Albert, L. D'Andrea, J. Granell, J. Zafrilla, M. Font-Bardia, X. Solans, *J. Organomet. Chem.* **2007**, 692, 4895-4902; d) H. Zhang, R. Shi, P. Gan, C. Liu, A. Ding, Q. Wang, A. Lei, *Angew. Chem.* **2012**, 12, 5294-5297; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, 51, 5204-5207; e) Z.-H. Guan, M. Chen, Z.-H. Ren, *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, 134, 17490-17493; f) Z. Liang, J. Zhang, Z. Liu, K. Wang, Y. Zhang, *Tetrahedron* **2013**, 69, 6519-6526; g) S. Luo, F.-X. Luo, X.-S. Zhang, Z.-J. Shi, *Angew.*

Chem. **2013**, *125*, 10792-10795; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 10598-10601; h) W. Li, C. Liu, H. Zhang, K. Ye, G. Zhang, W. Zhang, Z. Duan, S. You, A. Lei, *Angew. Chem.* **2014**, *126*, 2475-2478; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 2443-2446.

[12] a) R. Takeuchi, K. Suzuki, N. Sato, *J. Mol. Catal.* **1991**, *66*, 277-288; b) R. J. Perry, B. D. Wilson, *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 7482-7485; c) T. Miyawaki, K. Nomura, M. Hazama, G. Suzukamo, *J. Mol. Catal. A: Chem.* **1997**, *120*, L9-L11; d) W. Mägerlein, A. F. Indolese, M. Beller, *Angew. Chem.* **2001**, *113*, 2940-2943; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 2856-2859; e) J. Albaneze-Walker, C. Bazaral, T. Leavey, P. G. Dormer, J. A. Murry, *Org. Lett.* **2004**, *6*, 2097-2100; f) J. R. Martinelli, T. P. Clark, D. A. Watson, R. H. Munday, S. L. Buchwald, *Angew. Chem.* **2007**, *119*, 88612-8615, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 8460-8463; g) C. F. J. Barnard, *Org. Process. Res. Dev.* **2008**, *12*, 566-574.

[13] a) S. Cacchi, E. Morera, G. Ortar, *Tetrahedron Lett.* **1985**, *26*, 1109-1112; b) S. Cacchi, P. G. Ciattini, E. Morera, G. Ortar, *Tetrahedron Lett.* **1986**, *27*, 3931-3934; c) R. E. Dolle, S. J. Schmidt, L. I. Kruse, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1987**, 904-905; d) G. P. Roth, J. A. Thomas, *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 1959-1962; e) Y. Kubota, S. Nakada, Y. Sugi, *Synlett* **1998**, 183-185; f) C. Cai, N. R. Rivera, J. Balsells, R. R. Sidler, J. C. McWilliams, C. S. Shultz, Y. Sun, *Org. Lett.* **2006**, *8*, 5161-5164; g) R. H. Munday, J. R. Martinelli, S. L. Buchwald, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 2754-2755; h) X.-F. Wu, H. Neumann, M. Beller, *Chem. Eur. J.* **2012**, *18*, 419-422; i) X.-F. Wu, H. Neumann, M. Beller, *Chem. Eur. J.* **2012**, *18*, 3831-3834; j) L. Rena, N. Jiao, *Chem. Commun.* **2014**, *50*, 3706-3709; k) H. Li, H. Neumann, M. Beller, X.-F. Wu, *Angew. Chem.* **2014**, *126*, 3247-350; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 3183-3186.

[14] a) A. Schoenberg, I. Bartoletti, R. F. Heck, *J. Org. Chem.* **1974**, *39*, 3318-3326; b) A. Schoenberg, R. F. Heck, *J. Org. Chem.* **1974**, *39*, 3327-3331; c) K. Kumar, A. Zapf, D. Michalik, A. Tillack, T. Heinrich, H. Bottcher, M. Arlt, M. Beller, *Org. Lett.* **2004**, *6*, 7-10; d) H. Neumann, A. Brennfürher, P. Gross, T. Riermeier, J. Almena, M. Beller, *Adv. Synth. Catal.* **2006**, *348*, 1255-1261; e) J. R. Martinelli, D. A. Watson, D. M. M. Freckmann, T. E. Barder, S. L. Buchwald, *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 7102-7107; f) P. J. Tambade, Y. P. Patil, M. J. Bhanushali, B. M. Bhanage, *Synthesis* **2008**, 2347-2352; g) J. McNulty, J. J. Nair, M. Sliwinski, A. J. Robertson, *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 2342-2346; h) X.-F. Wu, H.

Neumann, M. Beller, *ChemCatChem* **2010**, *2*, 509-513; i) C.-H. Cho, R. C. Larock, *Tetrahedron Lett.* **2010**, *51*, 3417-3421; j) X.-F. Wu, J. Schranck, H. Neumann, M. Beller, *Chem. Eur. J.* **2011**, *17*, 12246-12249; k) X.-F. Wu, H. Neumann, M. Beller, *Chem. Eur. J.* **2012**, *18*, 12595-12598; l) X.-F. Wu, H. Neumann, S. Neumann, M. Beller, *Chem. Eur. J.* **2012**, *18*, 13619-13623; m) X.-F. Wu, L. He, H. Neumann, M. Beller, *Chem. Eur. J.* **2013**, *19*, 12635-12638; n) E. Szánti-Pintér, Z. Csók, Z. Berente, L. Kollár, R. Skoda-Földes, *Steroids* **2013**, *78*, 1177-1182; o) H. Li, L. He, H. Neumann, M. Beller, X.-F. Wu, *Green Chem.* **2014**, *16*, 1336-1343; p) M. Gergely, R. Farkas, A. Takács, A. Petz, L. Kollár, *Tetrahedron* **2014**, *70*, 218-224.

[15] a) X.-F. Wu, H. Neumann, M. Beller, *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 9750-9753; b) J. Schranck, A. Tlili, H. Neumann, P. G. Alsabeh, M. Stradiotto, M. Beller, *Chem. Eur. J.* **2012**, *18*, 15592-15597; c) X.-F. Wu, H. Neumann, M. Beller, *Chem. Eur. J.* **2012**, *18*, 12599-12602; d) X.-F. Wu, H. Neumann, S. Neumann, M. Beller, *Chem. Eur. J.* **2012**, *18*, 8596-8599; e) X.-F. Wu, M. Sharif, K. Shoaib, H. Neumann, A. Pews-Davtyan, P. Langer, M. Beller, *Chem. Eur. J.* **2013**, *19*, 6230-6233; f) F. M. Miloserdov, C. L. McMullin, M. Martínez-Belmonte, J. Benet-Buchholz, V. I. Bakhmutov, S. A. Macgregor, V. V. Grushin, *Organometallics* **2014**, *33*, 736-752.

[16] a) F. Ozawa, A. Yamamoto, *Chem. Lett.* **1982**, 865-868; b) F. Ozawa, T. Sugimoto, Y. Yuasa, M. Santra, T. Yamamoto, A. Yamamoto, *Organometallics* **1984**, *3*, 683-692; c) S. Sumino, A. Fusano, T. Fukuyama, I. Ryu, *Acc. Chem. Res.* **2014**, *47*, 1563-1574.

[17] a) Y.-S. Lin, A. Yamamoto, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1998**, *71*, 723-734; b) A. L. Lapidus, O. L. Eliseev, T. N. Bondarenko, O. E. Sizan, E. G. Ostapenko, I. P. Beletskaya, *Kinet. Catal.* **2004**, *45*, 234-238; c) W. E. Lindsell, D. D. Palmer, P. N. Preston, G. M. Rosair, R. V. H. Jones, A. J. Whitton, *Organometallics* **2005**, *24*, 1119-1133; d) C. Mollar, M. Medio-Simón, G. Asensio, *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 9693-9701; e) B. Wahl, S. Giboulot, A. Mortreux, Y. Castanet, M. Sauthier, F. Liron, G. Poli, *Adv. Synth. Catal.* **2012**, *354*, 1077-1083; f) B. Wahl, H. Bonin, A. Mortreux, S. Giboulot, F. Liron, G. Poli, M. Sauthier, *Adv. Synth. Catal.* **2012**, *354*, 3105-3114; g) X.-F. Wu, L. Wu, R. Jackstell, H. Neumann, M. Beller, *Chem. Eur. J.* **2013**, *19*, 12245-12248.

- [18] Q. Liu, L. Wu, H. Jiao, X. Fang, R. Jackstell, M. Beller, *Angew. Chem.* **2013**, *125*, 8222-8226; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 8064-8068.
- [19] Mixtures of *Z/E* oxime ether stereoisomers can be synthesized by condensation of 1,3-keto esters with *O*-methylhydroxylamine. For recent methodologies for 1,3-keto esters see: a) S. Korsager, D. U. Nielsen, R. H. Taaning, T. Skrydstrup, *Angew. Chem.* **2013**, *125*, 9945-9948; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 9763-9766; b) T. Mitsudome, S. Yoshida, T. Mizugaki, K. Jitsukawa, K. Kaneda, *Angew. Chem.* **2013**, *125*, 6077-6080; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 5961-5964.
- [20] a) T. Mandai, A. Kuroda, H. Okumoto, K. Nakanishi, K. Mikuni, K.-J. Hara, K.-Z. Hara, *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 243-246; b) R. Kadyrov, T. Riermeier, J. Almena, A. Monsees, P. Gros, K. Rossen, *Eur. Pat. Appl.* **2007**, 1862446.
- [21] a) C. Cassani, L. Bernardi, F. Fini, A. Ricci, *Angew. Chem.* **2009**, *121*, 5804-5807; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 5694-5697; b) A. Izumiseki, K. Yoshida, A. Yanagisawa, *Org. Lett.* **2009**, *11*, 5310-5313; c) M. Hatano, T. Horibe, K. Ishihara, *Org. Lett.* **2010**, *12*, 3502-3505.
- [22] I. V. Secor, E. B. Sanders, *J. Org. Chem.* **1978**, *43*, 2539-2541.
- [23] a) J. V. Scudi, *J. Am. Chem. Soc.* **1935**, *57*, 1279; b) H. Gröger, O. May, H. Hüsken, S. Georgeon, K. Drauz, K. Landfester, *Angew. Chem.* **2006**, *118*, 1676-1679; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 1645-1648; c) S. G. Davies, E. M. Foster, C. R. McIntosh, P. M. Roberts, T. E. Rosser, A. D. Smith, J. E. Thomson, *Tetrahedron: Asymmetry* **2011**, *22*, 1035-1050; d) J. I. Grayson, J. Roos, S. Osswald, *Org. Process. Res. Dev.* **2011**, *15*, 1201-1206.
- [24] a) M. A. Deleng, J. M. Sturdivant, S. M. Royalty, *U.S. Pat. Appl. Publ.* **2010**, US20100022585; b) M. A. Deleng, J. M. Sturdivant, S. M. Royalty, *PCT Int. Appl.* **2010**, WO2010011853.
- [25] a) E. Lourdasamy, L. Yao, C.-M. Park, *Angew. Chem.* **2010**, *122*, 8135-8139; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 7963-7967; b) X. Qi, X. Xu, C.-M. Park, *Chem. Commun.* **2012**, *48*, 3996-3998.
- [26] L. M. Klingensmith, E. R. Strieter, T. E. Barder, S. L. Buchwald, *Organometallics* **2006**, *25*, 82-91.

3.3.1 Artículo publicado

[27] C. Mollar, M. Besora, F. Maseras, G. Asensio, M. Medio-Simón, *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 13390-13397.

[28] D. H. Grayson, M. R. J. Tuite, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I*, **1986**, 2137-2142.

[29] H. Takoshiba, K. Sato, T. Yanai, S. Yokoi, R. Ichinose, K. Tanizawa, *Eur. Pat. Appl.* **1995**, EP 675133 A1 19951004.

3.3.2 Información suplementaria

Supporting Information

Palladium-Catalyzed Alkoxy- and Aminocarbonylation of α -Halomethyl Oxime Ethers: Synthesis of 1,3-Alkoxyimino Esters and 1,3-Alkoxyimino Amides

Bárbara Noverges,^a Mercedes Medio-Simón^{a*} and Gregorio Asensio^a

Departamento de Química Orgánica, Universidad de Valencia, Avenida Vicent Andrés Estellés s/n 46100-Burjassot, (Valencia), SPAIN
Fax: (+ 34)-96-354-4939 ; e-mail: mercedes.medio@uv.es

Table of Contents:

Preparation and characterization of starting materials	238
¹ H and ¹³ C NMR spectra of all compounds.	241
References	241

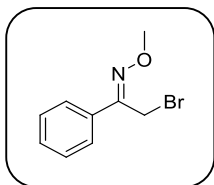
Preparation and characterization of starting materials (1).^[1]

Synthesis of α -bromomethyl oxime ethers. General procedure.

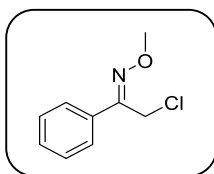
To *O*-methyl hydroxylamine hydrochloride (5g, 60.0 mmol) and NaOH (2.4 g, 60.0 mol) in a round bottom flask equipped with stirring bar, THF (80 mL) and water (ca. 4.8 mL) were added. The mixture was vigorously stirred for 12 h and the supernatant was transferred to a flask via a syringe. Then, α -bromomethylketone (40.0 mmol) and a drop of concentrated sulphuric acid were added and the mixture was stirred at room temperature for the appropriate time. The solvent was evaporated in vacuum to near dryness. Ether (50 mL) was added and the solution was washed with saturated aqueous NaHCO₃ (20 mL) and water (20 mL). The organic phase was dried over Na₂SO₄, filtered and the solvent evaporated in vacuum. After column chromatography 100:1 (hexane: dichloromethane) through deactivated silica gel α -bromomethyl oxime ethers (**1a**, **1c**, **1e-1g**) were obtained.

Synthesis of α -chloromethyl oxime ethers. General procedure.

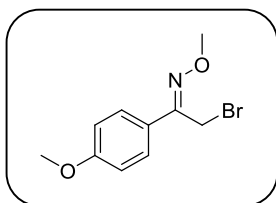
The appropriate α -chloromethylketone (20.0 mmol) and *O*-alkyl hydroxylamine hydrochloride (30.0 mmol) were dissolved in ethanol (50 mL) containing one drop of concentrated sulphuric acid. The mixture was stirred at room temperature for the appropriate time and the solvent was evaporated in vacuum to near dryness. Ether (50 mL) was added and the solution was washed with saturated aqueous NaHCO₃ (20 mL) and water (20 mL). The organic phase was dried over Na₂SO₄, filtered and the solvent evaporated in vacuum. The residue was purified by column chromatography 100:1 (hexane: dichloromethane) through deactivated silica gel. Finally, solvents were removed in vacuum affording the corresponding α -chloromethyl oxime ethers (**1b**, **1d**).



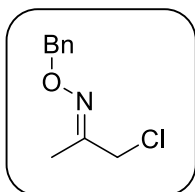
(Z)-2-bromo-1-phenylethanone O-methyl oxime (1a)^[1] [CAS: **142533-52-6**]. **1a** was prepared following the general procedure; yield 90%; colourless liquid; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃, TMS): δ= 7.61-7.52 (m, 2H), 7.37-7.09 (m, 3H), 4.18 (s, 2H), 3.93 (s, 3H); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ= 152.6, 133.4, 129.7, 128.6, 126.0, 62.8, 18.0; HR-MS (E.I.): *m/z*= 228.0050 (M+H⁺), calcd. for C₉H₁₁BrNO: 228.0024.



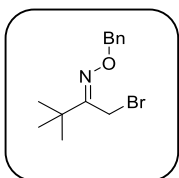
(Z)-2-chloro-1-phenylethanone O-methyl oxime (1b)^[2] [CAS: **77561-95-6**]. **1b** was prepared following the general procedure; yield 80%; colourless liquid; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃, TMS): δ= 7.69-7.58 (m, 2H), 7.39-7.27 (m, 3H), 4.46 (s, 2H), 4.00 (s, 3H); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ= 152.7, 133.5, 129.8, 128.8, 126.3, 62.9, 32.7; HR-MS (E.I.): *m/z*= 184.0533 (M+H⁺), calcd. for C₉H₁₁ClNO: 184.0529.



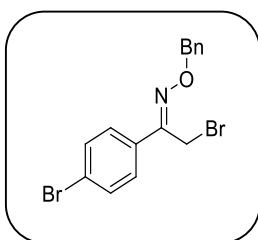
(Z)-2-bromo-1-(4-methoxyphenyl) O-methyloxime (1c) [CAS:**152801-69-9**]. **1c** was prepared following the general procedure and was purified by column chromatography 70:1 (hexane: dichloromethane); yield: 85%; colourless liquid; ¹H NMR (300 MHz, MeOH, TMS): δ= 7.80-7.49 (m, 2H), 7.03-6.85 (m, 2H), 4.36 (s, 2H), 4.01 (s, 3H), 3.81 (s, 3H); ¹³C NMR (75 MHz, MeOH): δ= 162.4, 154.0, 128.6, 127.0, 115.0, 62.8, 55.8, 18.5; HR-MS (E.I.): *m/z*= 257.0039 (M⁺), calcd. for C₁₀H₁₂BrNO₂: 257.0051.



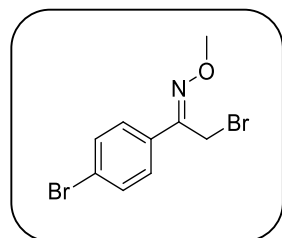
(E/Z)-1-chloropropan-2-one O-benzyl oxime (1d)^[3] [CAS: **82578-66-3**]. **1d** was prepared following the general procedure and after flash chromatography the product was obtained with (97:3) isomeric ratio; yield 90%; colourless liquid; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃, TMS): δ= 7.30-7.18 (m, 100/100 x 5H), 5.03 (s, 97/100 x 2H), 5.02 (s, 3/100 x 2H), 4.16 (s, 3/100 x 2H), 3.98 (s, 97/100 x 2H), 1.93 (s, 3/100 x 3H), 1.90 (s, 97/100 x 3H); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ= 153.5, 137.5, 128.4, 128.0, 127.9, 76.0, 46.0, 12.6; HR-MS (E.I.): *m/z*= 198.0674 (M+H⁺), calcd. for C₁₀H₁₃ClNO: 198.0680.



(Z)-1-bromo-3,3-dimethylbutan-2-one O-benzyl oxime (1e). (Z)-1-chloro-3,3-dimethylbutan-2-one O-benzyl oxime was obtained following the general procedure; yield 85%; colourless liquid; ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3 , TMS): $\delta = 7.32\text{--}7.13$ (m, 5H), 5.06 (s, 2H), 3.98 (s, 2H), 1.08 (s, 9H); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): $\delta = 160.8, 137.8, 128.2, 127.9, 127.6, 76.0, 37.0, 31.4, 27.8$; HR-MS (E.I.): $m/z = 239.1055$ (M^+), calcd. for $\text{C}_{13}\text{H}_{18}\text{ClNO}$ 239.1077. After that, to an oven-dried 50 mL flask, the (Z)-1-chloro-3,3-dimethylbutan-2-one O-benzyl oxime (5 mmol), LiBr (8 mmol), and THF (11 mL) were added. The resulting mixture was stirred at room temperature for a week. The solvent was removed under reduced pressure to near dryness and water was added to the residue and extracted with CH_2Cl_2 (3 x 20 mL). The organic phase was dried over Na_2SO_4 , filtered and solvents was evaporated under reduce pressure, (Z)-1-bromo-3,3-dimethylbutan-2-one O-benzyl oxime was obtained with a purity >95%; yield 95%; colourless solid; mp 39-40 °C; ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3 , TMS): $\delta = 7.41\text{--}7.15$ (m, 5H), 5.10 (s, 2H), 3.86 (s, 2H), 1.13 (s, 9H); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): $\delta = 161.0, 137.9, 128.2, 128.0, 127.6, 76.2, 37.2, 28.1, 16.9$; HR-MS (E.I.): $m/z = 284.0632$ ($\text{M}+\text{H}^+$), calcd. for $\text{C}_{13}\text{H}_{19}\text{BrNO}$: 284.0645.



(Z)-2-bromo-1-(4-bromophenyl)ethanone O-benzyl oxime (1f) [CAS: 83121-32-8]. 1d was prepared following the general procedure; yield 74%; white solid; mp 67-69 °C; ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3 , TMS): $\delta = 7.43\text{--}7.31$ (m, 4H), 7.31-7.13 (m, 5H), 5.18 (s, 2H), 4.16 (s, 2H); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): $\delta = 151.8, 137.1, 132.1, 131.6, 128.3, 128.0, 127.9, 127.4, 123.9, 77.0, 17.6$; HR-MS (E.I.): $m/z = 381.9428$ ($\text{M}+\text{H}^+$), calcd. for $\text{C}_{15}\text{H}_{14}\text{Br}_2\text{NO}$: 381.9437.



(Z)-2-bromo-1-(4-bromophenyl)ethanone O-methyl oxime (1g) [CAS: 180803-36-5]. 1c was prepared following the general procedure; yield 80%; white solid; mp 50-52 °C; ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3 , TMS): $\delta = 7.52\text{--}7.39$ (m, 4H), 4.22 (s, 2H), 3.99 (s, 3H); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): $\delta = 151.5, 132.2,$

131.7, 127.4, 124.0, 62.9, 17.5; HR-MS (E.I.): $m/z= 305.9130$ (M+H⁺), calcd. for C₉H₁₀Br₂NO: 305.9129.

¹H and ¹³C spectra of all compounds

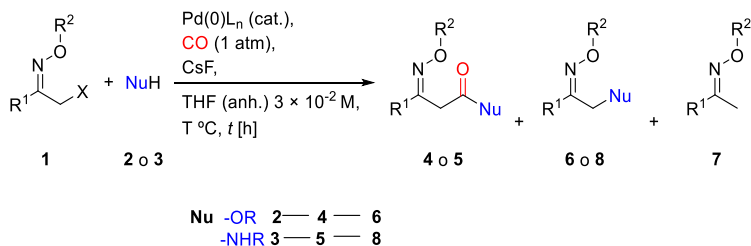
Se presentan en el CD adjunto a esta Memoria.

References

- [1] B. Noverges, C. Mollar, M. Medio-Simón, G. Asensio, *Adv. Synth. Catal.* **2013**, *355*, 2327-2342.
- [2] T. C. Wabnitz, S. Saaby, K. A. Jorgensen, *Org. Biomol. Chem.* **2004**, *2*, 828-834.
- [3] M. Shimizu, M. Tanaka, T. Itoh, I. Hachiya, *Synlett*, **2006**, *11*, 1687-1690.

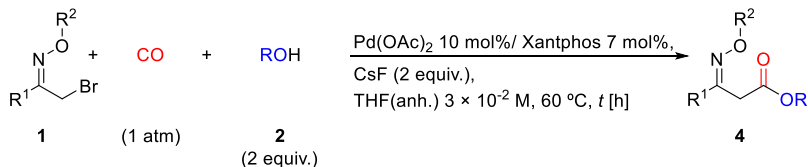
3.3.3 Resumen de resultados y discusión

En este capítulo se describe la síntesis de 1,3-oxiimino ésteres y 1,3-oxiimino amidas a través de reacciones de alcoxicarbonilación y aminocarbonilación de éteres de oxima de α -halometilketonas en presencia de monóxido de carbono a presión atmosférica catalizadas por paladio (0) (Esquema 3.10).



Esquema 3.10. Reacción general desarrollada en este capítulo.

En primer lugar se procedió a la optimización de la reacción de alcoxicarbonilación con el fin de suprimir la formación del producto de sustitución directa (**6**) y producto de deshalogenación (**7**), que son los productos secundarios principales (Esquema 3.10). Se ensayaron diferentes condiciones de reacción y se estudió el efecto del grupo saliente del electrófilo, la temperatura, la cantidad y naturaleza de la base, el precursor de la especie catalítica y la variación en la estequiometría del nucleófilo en la reacción. Tras este estudio, se establecieron como condiciones óptimas el uso de 10 mol% de Pd(OAc)₂ y 7 mol% de Xantphos como precursor de la especie catalítica de paladio (0) (Esquema 3.11).



Esquema 3.11. Condiciones óptimas para la reacción de alcoxicarbonilación.

3.3.3 Resumen de resultados y discusión

Con estas condiciones se procedió al estudio de la generalidad de la reacción, ensayándola en éteres de oxima de α -halometilcetonas con diferentes propiedades electrónicas y estructurales **1** (Figura 3. 5) y una amplia variedad de alcoholes **2** (Figura 3. 6) y aminas **3** (Figura 3. 7).

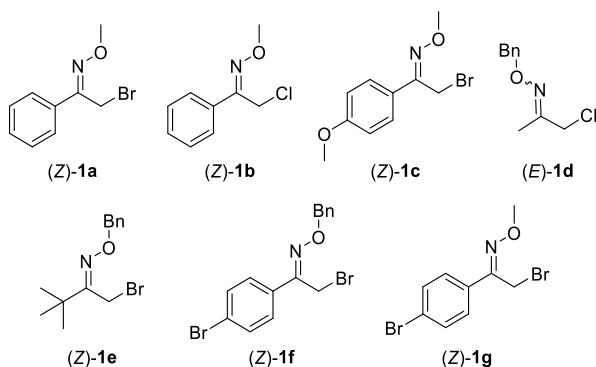


Figura 3. 5. Éteres de oxima de α -halometilcetona **1**.

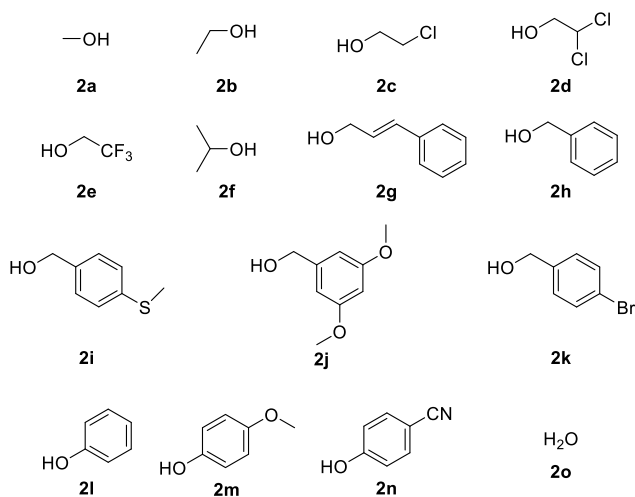


Figura 3. 6. Nucleófilos oxigenados **2**.

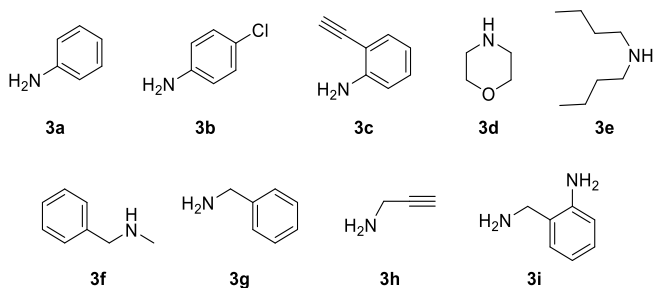


Figura 3. 7. Nucleófilos nitrogenados **3**.

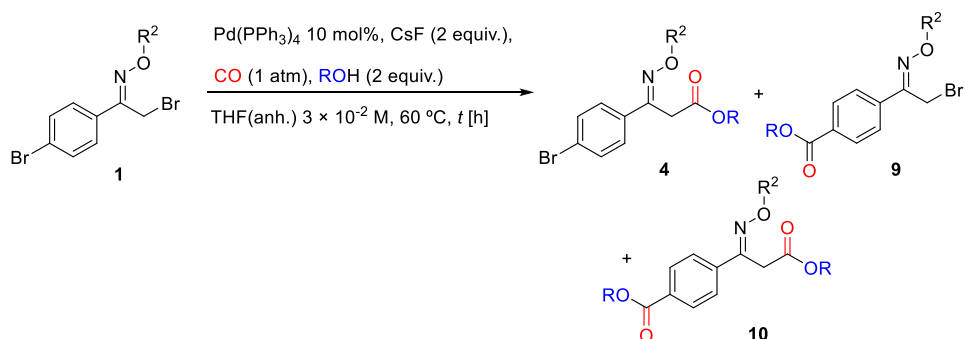
Los alcoholes alifáticos primarios **2a-2b** y los alcoholes primarios halogenados **2c-2e** reaccionan con (*Z*)-**1a** en las condiciones optimizadas (Esquema 3.11) en cortos tiempos de reacción para dar lugar a los productos de alcoxycarbonilación (*E*)-**4a(a-e)** con excelentes rendimientos (87-97%). La reacción de alcoxycarbonilación es también compatible con el uso de isopropanol **2f** como nucleófilo, aunque en este caso el rendimiento fue moderado obteniéndose un 25% de **7a**, probablemente debido al impedimento estérico que presenta este alcohol. También se ensayaron alcoholes bencílicos (**2h-2k**) y un alcohol alílico (**2g**) obteniéndose buenos rendimientos en los productos de alcoxycarbonilación, aunque con tiempos más largos de reacción (70-80%, 8-12 h). Sin embargo, los alcoholes aromáticos como el fenol **2l** y los fenoles *para*-sustituídos, **2m** con un grupo electrón-dador o **2n** con uno electrón-atrayente, reaccionan también eficientemente en tiempos de reacción cortos (60-95%, 5 h).

Para evaluar el efecto de la estructura y de las propiedades electrónicas del éter de oxima en la reacción se llevaron a cabo las reacciones de alcoxycarbonilación de diferentes éteres de oximas con etanol como nucleófilo **2b**. Los éteres de oximas con R¹ alquilo (*E/Z*)-**1d** y (*Z*)-**1e** también fueron buenos electrófilos en esta reacción aunque se obtuvieron rendimientos más moderados en tiempos más largos que en el caso de (*Z*)-**1a**. El efecto más notorio se observó en el caso de (*Z*)-**1e** debido probablemente al impedimento estérico de este sustrato.

La reacción de alcoxycarbonilación transcurre eficientemente en un tiempo corto cuando se introduce en el anillo aromático del éter de oxima un grupo electrón-dador

3.3.3 Resumen de resultados y discusión

(Z)-**1c**. También se evaluó el efecto de un sustituyente atrayente de electrones en el anillo aromático del éter de oxima en las reacciones de (Z)-**1f** y (Z)-**1g**, obteniéndose los productos esperados con rendimientos altos en tiempos cortos de reacción en ambos casos. Esto indica que la reacción no es sensible a la sustitución en R² del éter de oxima. Estos sustratos debido a la existencia de dos puntos reactivos en la molécula nos permitieron estudiar la regioselectividad en las reacciones de alcoxicarbonilación (Esquema 3. 12).



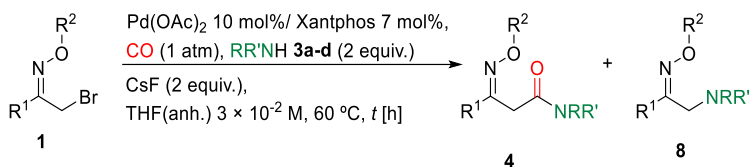
Esquema 3.12. Reacción modelo para el estudio de la regioselectividad.

La reacción de alcoxicarbonilación tanto de (Z)-**1f** como de (Z)-**1g** con **2b** tuvo lugar selectivamente por el enlace Csp³-Br dando lugar al producto de monoalcoxicarbonilación **4**. Posteriormente se ensayó el efecto de la naturaleza del alcohol en la regioselectividad con (Z)-**1f** y Pd(PPh₃)₄ como catalizador. Los mejores resultados se obtuvieron con fenoles como nucleófilos, dando lugar únicamente al producto de monoalcoxicarbonilación **4** en tiempos cortos de reacción. Sin embargo, con alcoholes alifáticos primarios (**2a** y **2b**), la reacción transcurre con menor regioselectividad obteniéndose también los productos de dialcoxicarbonilación **10** (10% para **2b** y un 20% para **2a**). El uso de isopropanol **2f** produce un aumento en la regioselectividad con (Z)-**1f** no detectándose producto de dialcoxicarbonilación **10** ni de carbonilación **9** en el enlace Csp²-Br.

También se ensayó la reacción de hidroxycarbonilación obteniéndose buenos resultados que fueron analizados por adición de un patrón interno al crudo de la

reacción. Sin embargo, el producto descompone durante su purificación obteniéndose rendimientos aislados variables.

Una vez evaluada la generalidad de la reacción de alcoxycarbonilación se procedió a ensayar la reacción de aminocarbonilación en los éteres de oxima de α -halometilcetona (**Z**)-**1a** y **1c-1g** en condiciones análogas con el fin de evaluar la versatilidad del método para la síntesis de β -oxiimino amidas (Esquema 3. 13).



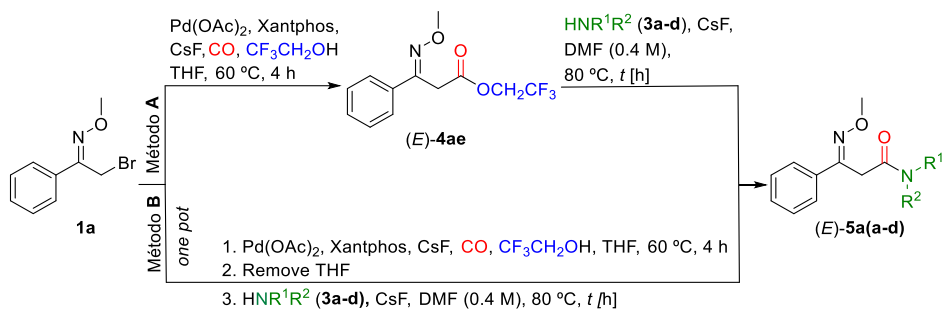
Esquema 3.13. Reacción general de aminocarbonilación en éteres de oxima de α -halometilcetona **1**.

La reacción de aminocarbonilación de (**Z**)-**1a** con aminas aromáticas con diferentes propiedades electrónicas (**3a-c**) da lugar a los productos deseados (**E**)-**5a(a-c)** con buenos rendimientos en tiempos cortos de reacción. Posteriormente se ensayó la reacción de aminocarbonilación con diferentes éteres de oxima (**1c-1g**) y **3b**. La reacción de aminocarbonilación de (**Z**)-**1c**, éter de oxima sustituido en el anillo aromático con un grupo electrón-dador, permitió aislar el producto deseado con un alto rendimiento (83%) en 2 h. Por el contrario, cuando sustituimos el grupo arilo por un alquilo (**1d-e**) aunque la reacción de aminocarbonilación alcanza buenos o excelentes rendimientos es notablemente más lenta, siendo nuevamente notorio el impedimento estérico ofrecido por el grupo *tert*-butilo en (**Z**)-**1e**. La regioselectividad en la reacción de aminocarbonilación fue también determinada para los éteres de oxima difuncionalizados (**1f-1g**) encontrando que la reacción tiene lugar muy preferentemente en el enlace Csp^3 -Br.

Pese a los buenos resultados obtenidos en la reacción de aminocarbonilación con aminas aromáticas, las aminas alifáticas, más nucleofílicas, dan lugar mayoritariamente al producto de sustitución nucleofílica directa **8**. Sin embargo, los productos de

3.3.3 Resumen de resultados y discusión

aminocarbonilación pueden obtenerse en este caso mediante una reacción en dos pasos que implica una primera alcoxicarbonilación con fenol o trifluoroetanol y una sucesiva aminólisis del éster correspondiente con la amina alifática deseada. La conversión del éster en amida se realizó por dos procedimientos alternativos con resultados comparables, así pues se puede llevar a cabo la etapa de aminólisis sobre el β -oxiimino éster previamente purificado o alternativamente, se puede evaporar el disolvente (THF) una vez finalizada la reacción de alcoxicarbonilación adicionando seguidamente una disolución de la amina deseada en DMF en un procedimiento *one-pot*, tal y como se indica en el Esquema 3.14.



Esquema 3.14. Procedimiento desarrollado para la obtención de β -oxiimino amidas 5.

La reacción de aminólisis transcurre con excelentes rendimientos y en tiempos de reacción cortos con aminas alquílicas, propargílicas y bencílicas tanto secundarias como primarias. Sin embargo, da lugar a rendimientos bajos o moderados en tiempos de reacción largos con anilina y anilinas sustituidas. Este procedimiento se considera como una alternativa complementaria a la reacción de aminocarbonilación para la preparación de los compuestos 5.

4. CONCLUSIONES

4.1 Conclusiones generales

- Se han establecido unas condiciones de reacción eficientes para la α -arilación de éteres de oxima de α -halometilcetonas con ácidos aril-, heteroaril- y vinilborónicos a través de la reacción de acoplamiento cruzado de tipo Suzuki-Miyaura catalizada por paladio (0). Por tanto, la reacción que se describe demuestra la viabilidad del acoplamiento cruzado de Suzuki-Miyaura como método para la α -arilación de derivados de compuestos carbonílicos.
- Se ha desarrollado un sistema catalítico que permite llevar a cabo regioselectivamente reacciones de acoplamiento cruzado en sustratos difuncionalizados que contienen un enlace Csp^3-X y un Csp^2-X con buenos rendimientos. Este sistema catalítico permite sintetizar alternativamente: i) compuestos α -arilados manteniendo el enlace Csp^2-X reactivo en la molécula, ii) biarilos manteniendo la función Csp^3-X intacta y iii) compuestos derivados de la arilación consecutiva de las dos posiciones reactivas presentes en el sustrato.
- Mediante estudios de RMN se ha puesto de manifiesto que el oxígeno del éter de oxima actúa como un ligando lábil intramolecular en los complejos de Pd (II) facilitando así que se lleve a cabo el ciclo catalítico en las reacciones de acoplamiento cruzado.
- Se han sintetizado regioselectivamente β -alcoxiimino cetonas asimétricas con altos rendimientos y economía atómica mediante reacciones de Suzuki carbonilativa, catalizadas por paladio (0), en éteres de oxima de α -halometilcetonas.
- Mediante estudios de RMN se ha establecido la capacidad migratoria del fragmento metileno oximiino en las reacciones de carbonilación y la irreversibilidad de este proceso.

4.1 Conclusiones generales

- La reacción de Suzuki carbonilativa con electrófilos sustituidos con grupos electrón-atrayentes requiere el uso de ácidos borónicos con elevada capacidad transmetalante.
- La reacción de Suzuki carbonilativa con éteres de oxima de α -halometilcetonas sigue el mecanismo general propuesto para esta reacción, donde la etapa de inserción-migración precede a la etapa de transmetalación.
- La reacción de alcoxicarbonilación en éteres de oxima de α -halometilcetonas constituyen un nuevo método de síntesis de 1,3-oxiimino ésteres.
- La reacción de aminocarbonilación de éteres de oxima de α -halometilcetonas con aminas aromáticas, en las condiciones establecidas, permite la síntesis regioselectiva de 1,3-oxiimino amidas.
- Se ha desarrollado un procedimiento *one-pot* mediante alcoxicarbonilación/aminólisis del éster para la síntesis eficaz de 1,3-oxiimino amidas derivadas de aminas alifáticas.
- Las reacciones de alcoxi- y aminocarbonilación con éteres de oxima difuncionalizados tienen lugar regioselectivamente en el enlace Csp^3 -Br frente al Csp^2 -Br.

4.2 General conclusions

- Reaction conditions for the efficient α -arylation of α -halomethyl oxime ethers with aryl-, heteroaryl- and vinylboronic acids by palladium(0)-catalyzed Suzuki-Miyaura cross-coupling reaction have been defined. This methodology becomes a suitable method for the α -arylation of carbonyl derivatives.
- A catalytic system has been developed for the regioselective cross-coupling reaction of difunctional compounds bearing both Csp^3 -Hal and Csp^2 -Hal bonds with good yields. This system allows alternatively the synthesis of: i) α -aryl derivatives remaining unaltered the reactive Csp^2 -Hal bond in the molecule, ii) biaryl derivatives containing unaltered the reactive Csp^3 -Hal bond in the molecule and iii) the sequential arylation of both C-Hal bonds.
- The ether group present in the oxime ether function has been revealed as a labile intramolecular ligand in the intermediates Pd(II) complexes in the NMR thus facilitating the catalytic cycle of the cross-coupling reaction.
- The regioselective synthesis of asymmetric β -alkoxyimino ketones has been achieved with high yield and atom economy by palladium(0)-catalyzed Suzuki carbonylative reaction of α -halomethyl oxime ethers.
- The migratory ability of the methylene oxime ether fragment and the irreversible nature of this step in the Suzuki reaction with α -halomethyl oxime ethers have been ascertained by NMR.
- The electrophiles containing an electron-withdrawing group require using boronic acids with high transmetallating ability in carbonylative Suzuki-type reactions with α -halomethyl oxime ethers.
- The carbonylative Suzuki reaction with α -halomethyl oxime ethers follows the textbook mechanism for this reaction with the insertion-migration step preceding the transmetallation step.

4.2 General conclusions

- The alkoxyacylation reaction of α -halomethyl oxime ethers is a new procedure for the synthesis of 1,3-oxyimino esters.
- The aminocarbonylation reaction of α -halomethyl oxime ethers with aromatic amines leads regioselectively to 1,3-oxyimino amides under standard conditions.
- A new and efficient method for the synthesis of 1,3-oxyimino amides derived from aliphatic amines has been developed through the *one-pot* alkoxyacylation/aminolysis of the corresponding 1,3-oxyimino esters.
- The alkoxy- and aminocarbonylation of difunctional oxime ethers bearing Csp^3 -Br and Csp^2 -Br bonds is regioselective and occurs first at the Csp^3 -Br center.

5. BIBLIOGRAFÍA

5. BIBLIOGRAFÍA

¹ *Friedel-Crafts and Related Reactions*, (Ed.: G. A. Olah), Interscience, New York, USA, **1963**, Vol. 1.

² Para ejemplos de reacciones de Friedel-Crafts recientes en donde se mejoran las condiciones de reacción, ver: a) E. Fillion, D. Fishlock, A. Wilsily, J. M. Goll, *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 1316-1327; b) S. Gmouth, H. L. Yang, M. Vaultier, *Org. Lett.* **2003**, *5*, 2219-2222; c) J. Ross, J. L. Xiao, *Green Chem.* **2002**, *4*, 129-133; d) A. Fürstner, D. Voigtlander, W. Schrader, D. Giebel, M. T. Reetz, *Org. Lett.* **2001**, *3*, 417-420.

³ Ejemplos recientes y revisiones seleccionadas: a) B. D. Mokar, R.-S. Liu, *Chem. Commun.* **2014**, *50*, 8966-8969; b) W. E. Brenzovich Jr., *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 8933-8935; c) B. Xu, W. Wang, L.-P. Liu, J. Han, Z. Jin, G. B. Hammond, *J. Organomet. Chem.* **2011**, *696*, 269-276; d) B. Xu, W. Wang, L.-P. Liu, J. Han, Z. Jin, G. B. Hammond, *J. Organomet. Chem.* **2011**, *696*, 269-276; e) L. Hintermann, A. Labonne, *Synthesis* **2007**, 1121-1150; f) C. Bruneau, P. H. Dixneuf, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 2176-2203; g) M. Beller, J. Seayad, A. Tillack, H. Jiao, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 3368-3398.

⁴ a) *Modern Carbonyl Olefinations: Methods and Applications*, (Ed.: T. Takeda), Wiley-VCH, Weinheim, **2004**; b) *Handbook of Metathesis*, (Ed.: R. H. Grubbs), Wiley-VCH, Weinheim, **2003**, Vol. 1.

⁵ a) H. C. Brown, *Organic Syntheses via Boranes*, Wiley, New York, **1975**; b) H. C. Brown, *Hydroboration*, W.A. Benjamin, New York, **1962**; c) H. C. Brown, *Boranes in Organic Chemistry*, Cornell University Press, Ithaca, New York, **1972**;

⁶ Para ejemplos actuales de uso de la reacción de hidroboreación en química médica y en síntesis total: a) X. Chen, J. Mihalic, P. Fan, L. Liang, M. Lindstrom, S. Wong, Q. Ye, Y. Fu, J. Jaen, J.-L. Chen, K. Dai, L. Li, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2012**, *22*, 363-366; b) A. R. Hudson, R. I. Higuchi, S. L. Roach, L. J. Valdez, M. E. Adams, A. Vassar, D. Rungta, P. M. Syka, D. E. Mais, K. B. Marschke, L. Zhi, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2011**, *21*, 1654-1657; c) C.-C. Tseng, H. Ding, A. Li, Y. Guan, D. Y.-K. Chen, *Org. Lett.* **2011**, *13*, 4410-4413; d) Y. Harrak, C. M. Barra, A. Delgado, A. R. Castano, A. Llebaria, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 12079-12084; e) H. Sun, J. Lu, L. Liu, H. Yi, S. Qiu, C.-Y. Yang, J. R. Deschamps, S. Wang, *J.*

Med. Chem. **2010**, *53*, 6361-6367; f) A. B. Dounay, P. G. Humphreys, L. E. Overman, A. D. Wroblewski, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 5368-5377.

⁷ a) R. I. McDonald, G. Liu, S. S. Stahl, *Chem. Rev.* **2011**, *111*, 2981-3019; b) J. A. Keith, P. M. Henry, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 9038-9049; c) R. Jira, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 9034-9037; d) J. Tsuji, *Palladium Reagents and Catalysts*, Wiley, Chichester, **2004**; e) J. Tsuji, *Synthesis* **1984**, 369-384; f) W. H. Clement, C. M. Selwitz, *J. Org. Chem.* **1964**, *29*, 241-243; h) J. Smidt, W. Hafner, R. Jira, J. Sedlmeier, R. Sieber, R. Rüttinger, H. Kojer, *Angew. Chem.* **1959**, *71*, 176-182; g) J. Smidt, W. Hafner, R. Jira, R. Sieber, J. Sedlmeier, A. Sabel, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1962**, *1*, 80-88;

⁸ Para oxidaciones satisfactorias en olefinas internas con grupos coordinantes, ver: a) M. S. Majik, S. G. Tilve, *Tetrahedron Lett.* **2010**, *51*, 2900-2902; b) B. Weiner, A. Baeza, T. Jerphagnon, B. L. Feringa, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 9473-9474; c) J. Tsuji, H. Nagashima, K. Hori, *Tetrahedron Lett.* **1982**, *23*, 2679-2682.

⁹ a) T. Mitsudome, S. Yoshida, Y. Tsubomoto, T. Mizugaki, K. Jitsukawa, K. Kaneda, *Tetrahedron Lett.* **2013**, *54*, 1596-1598; b) B. Morandi, Z. K. Wickens, R. H. Grubbs, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 2944-2948; c) T. Mitsudome, K. Mizumoto, T. Mizugaki, K. Jitsukawa, K. Kaneda, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 1238-1240; d) T. Mitsudome, T. Umetani, N. Nosaka, K. Mori, T. Mizugaki, K. Ebitani, K. Kaneda, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 481-485.

¹⁰ J. W. Labadie, J. K. Stille, *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, *105*, 669-670.

¹¹ a) Y. Zhang, T. Rovis, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 15964-15965; b) C. K. Reddy, P. Knochel, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1996**, *35*, 1700-1701.

¹² T.-C. Wu, H. Xiong, R. D. Rieke, *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 5045-5051.

¹³ a) R. K. Dieter, *Tetrahedron* **1999**, *55*, 4177-4236; b) M. K. Eberle, G. G. Kahle, *Tetrahedron Lett.* **1980**, *21*, 2303-2304; c) F. Sato, M. Inoue, K. Oguro, M. Sato, *Tetrahedron Lett.* **1979**, *20*, 4303-4306.

¹⁴ a) M. Blangetti, H. Rosso, C. Prandi, A. Deagostino, P. Venturello, *Molecules* **2013**, *18*, 1188-1213; b) M. Haddach, J. R. McCarthy, *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 3109-3112; c) N. A. Bugamin, D. N. Korolev, *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 3057-3060.

¹⁵ a) L. Lemoucheux, T. Seitz, J. Rouden, M.-C. Lasne, *Org. Lett.* **2004**, *6*, 3703-3706; b) F.

F. Blicke, H. Zinnes, *J. Am. Chem. Soc.* **1955**, *77*, 4849-4851.

¹⁶ a) X.-F. Wu, X. Fang, L. Wu, R. Jackstell, H. Neumann, M. Beller, *Acc. Chem. Res.* **2014**, *47*, 1041-1053; b) *Transition Metal Catalyzed Carbonylation Reactions*, (Eds.: M. Beller, X.-F. Wu), Springer, Heidelberg, **2013**; c) *Catalysis*, (Eds.: M. Beller, A. Renken, R. A. van Santen), Wiley-VCH, Weinheim, **2012**; d) X.-F. Wu, H. Neumann, *ChemCatChem* **2012**, *4*, 447-458.

¹⁷ a) S. Simon, J. Petrasek, *Plant Sci.* **2011**, *180*, 454-460; b) M. Mühlebach, M. Böger, F. Cederbaum, D. Corne, A. A. Friedmann, J. Glock, T. Niderman, A. Stoller, T. Wagner, *Bioorg. Med. Chem.* **2009**, *17*, 4241-4256; c) C. Molinaro, J. Mowat, F. Gosselin, P. D. O'Shea, J.-F. Marcoux, R. Angeland, I. W. Davies, *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 1856-1858; d) S. Edmondson, S. J. Danishefsky, L. Sepp-Lorenzino, N. Rosen, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 2147-2155; e) W. B. Wright, J. B. Press, P. S. Chan, J. W. Marsico, M. F. Haug, J. Lucas, J. Tauber, A. S. Tomcufcik, *J. Med. Chem.* **1986**, *29*, 523-530.

¹⁸ S. V. Kessar, *Comprehensive Organic Synthesis*, (Eds.: B. M. Trost, I. Fleming, M. F. Semmelhack), Pergamon Press, New York, **1991**, Vol. 4, Cap. 2.3.

¹⁹ a) J. March, *Aromatic Nucleophilic Substitution en: Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms and Structure*, John Wiley and Sons, New York, **1992**, Cap. 13, 641-676; b) R. K. Norris en: *Comprehensive Organic Synthesis*, (Eds.: B. M. Trost, I. Fleming, M. F. Semmelhack), Pergamon Press, New York, **1991**, Vol. 4, Cap. 2.2; c) J. F. Bunnett, *Acc. Chem. Res.* **1978**, *11*, 413-420.

²⁰ G. C. Lloyd-Jones, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 953-956.

²¹ M. Palucki, S. L. Buchwald, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 11108-11109.

²² B. C. Hamann, J. F. Hartwig, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 12382-12383.

²³ T. Satoh, Y. Kawamura, M. Miura, M. Nomura, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1997**, *36*, 1740-1742.

²⁴ a) C. C. C. Johansson, T. J. Colacot, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 676-707; b) F. Bellina, R. Rossi, *Chem. Rev.* **2010**, *110*, 1082-1146; c) A. C. B. Burtoloso, *Synlett* **2009**, 320-327; d) D. A. Culkin, J. F. Hartwig, *Acc. Chem. Res.* **2003**, *36*, 234-245; e) M. Miura, M. Nomura en: *Topics in Current Chemistry*, Springer-Verlag, Berlin, Heidelberg, **2002**, Cap. 219, 211-241.

- ²⁵ F. G. Bordwell, *Acc. Chem. Res.* **1988**, *21*, 456-463.
- ²⁶ a) B. Zimmermann, W. Disk, T. Himmler, L. J. Gooßen, *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 8107-8112; b) X.-X. Liu, M.-Z. Deng, *Chem. Comm.* **2002**, 622-623; c) L. J. Gooßen, *Chem. Comm.* **2001**, 669-670; d) M. Sato, N. Miyaoura, A. Suzuki, *Chem. Lett.* **1989**, 1405-1408.
- ²⁷ a) G. A. Molander, K. M. Traister, T. Barcellos, *J. Org. Chem.* **2013**, *78*, 4123-4131; b) Y.-Z. Duan, M.-Z. Deng, *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 3423-3426; b) T.-Y. Lu, C. Xue, F.-T. Luo, *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 1587-1590.
- ²⁸ A. He, J. R. Falck, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 2524-2525.
- ²⁹ A. Lei, X. Zhang, *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 2525-2528.
- ³⁰ D. E. Bergbreiter, M. Newcomb, en: *Asymmetric Synthesis*, (Eds.: J. D. Morrison), Academic Press, New York, **1983**, Vol 2, 243.
- ³¹ D. Enders, en: *Asymmetric Synthesis*, (Eds.: J. D. Morrison), Academic Press: Orlando, **1984**, Parte B, Vol. 3, 275.
- ³² K. Ikeda, Y. Yoshinaga, K. Achiwa, M. Sekiya, *Chem. Lett.* **1984**, 369-370.
- ³³ a) Para un estudio sobre la basicidad de los enolatos de éter de oxima, ver: J. C. Ciula, A. Streitwieser, *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 1989-1993; b) para un estudio sobre la repartición de la carga en el enolato de éter de oxima, ver: R. Glaser, A. Streitwieser, *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 7340-7348; c) para un estudio sobre la repartición de la carga en el enolato de cetona, ver: K. N. Houk, M. N. Padon-Row, *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 2659-2662.
- ³⁴ a) G. Liu, X. Lu, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 16504-16505; b) C. Zhou, R. C. Larock, *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 3551-3558; c) C. Zhou, R. C. Larock, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 2302-2303; d) T. Yamamoto, T. Ohta, Y. Ito, *Org. Lett.* **2005**, *7*, 4153-4155.
- ³⁵ a) A. Y. Sukhorukov, S. L. Ioffe, *Chem. Rev.* **2011**, *111*, 5004-5041; b) D. Kubmarawa, J. T. Barminas, A. O. C. Aliyu, *Arch. Appl. Sci. Res.* **2011**, *3*, 131-138; c) S. Liu, Y. Mu, J. Han, X. Zhen, Y. Yang, X. Tian, A. Whiting, *Org. Biomol. Chem.* **2011**, *9*, 7476-7481; d) H. Dai, H.-B. Yu, J.-B. Liu, Y.-Q. Li, X. X. Zhang, Z.-F. Qin, T. T. Wang, J.-X. Fang, *ARKIVOC* **2009**, (vii), 126-142; e) R. Sun, M. Lu, L. Chen, Q. Li, H. Song, F. Bi, R. Huang, Q. Wang, *J. Agric. Food Chem.* **2008**, *56*, 11376-11391; f) H. R. Pfaendler, H. Meffert, *Heterocycles* **1998**, *47*, 1013-1021; g) S. Farooq, S. Trah, H. Ziegler, R. Zurflüh, A. Pascual, H. Szczepanski, R.

- G. Hall, ES Patente, 2183985, **1998**; h) A. Pfiffner, S. Trah, ES Patente, 2148538, **1997**; i) H. Ziegler, S. Trah, S. Farooq, R. Zurflüh, ES Patente 2162633, **1996**.
- ³⁶ a) T. W. Green, P. G. M. Wust, *Protective Groups in Organic Synthesis*, Wiley, New York, **1999**; b) P. G. Mattingly, M. J. Miller, *J. Org. Chem.* **1980**, *45*, 410-415.
- ³⁷ P. G. Mattingly, J. F. Kerwin, M. J. Miller, *J. Am. Chem. Soc.* **1979**, *101*, 3983-3985.
- ³⁸ a) X. Huang, M. Ortiz-Marciales, K. Huang, V. Stepanenko, F. G. Merced, A. M. Ayala, W. Correa, M. de Jesus, *Org. Lett.* **2007**, *9*, 1793-1795; b) Y. Chu, Z. Shan, D. Liu, N. Sun, *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 3998-4001; c) N. Umino, T. Iwakuma, M. Ikezabi, N. Itoh, *Chem. Pharm. Bull.* **1978**, *26*, 2897-2898.
- ³⁹ a) A. Saxena, P. R. Joshi, *PCT Int. Appl.* **20013**, WO 2013103537; b) M. Shirai, T. Furuya, T. Konegawa, *PCT Int. Appl.* **2009**, WO 2009038224; c) H. Kobori, *Jpn. Kokai Tokkyo Koho*, **2009**, JP 2009120873; d) D. T. Daly, S. K. Spear, R. M. Frazier, W. L. Hough-Troutman, R. D. Rogers, *PCT Int. Appl.* **2009**, WO 2009131692; e) D. J. Garnett, *PCT Int. Appl.* **2002**, WO 2002039815; f) J.-M. Frances, L. Delchet, C. Araud, L. Gambut, *PCT Int. Appl.* **2002**, WO 2002097003; g) J.-M. Frances, *PCT Int. Appl.* **2000**, WO 2000019967.
- ⁴⁰ a) M. D. Hill, M. Movassaghi, *Chem. Eur. J.* **2008**, *14*, 6836-6844; b) F. A. Davis, J. Zhang, Y. Li, H. Xu, C. DeBrosse, *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 5413-5419; c) J. C. J. Benningshof, R. H. Blaauw, A. E. Van Ginkel, F. P. J. T. Rutjes, J. Fraanje, K. Goubitz, H. Schenk, H. Hiemstra, *Chem. Commun.* **2000**, *16*, 1465-1466; d) A. Haudrechy, C. Chassaing, C. Riche, Y. Langlois, *Tetrahedron* **2000**, *56*, 3181-3187; e) D. Backhaus, *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 2087-2090; f) D. S. Coffey, L. E. Overman, F. Stappenbeck, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 4904-4914; g) J. -C. Raboin, M. Beley, G. Kirsch, *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 1175-1175.
- ⁴¹ a) W. Zhai, S. W. Gerritz, M. J. Sofia, *Tetrahedron* **2012**, *53*, 267-270; b) H. E. Bartrum, D. C. Blakemore, C. J. Moody, C. J. Hayes, *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 8674-8676; c) C. Simon, T. Constantieux, J. Rodriguez, *Eur. J. Org. Chem.* **2004**, 4957-4980; d) P. Langer, *Chem. Eur. J.* **2001**, *7*, 3858-3866; e) D. J. Brown, *The Chemistry of Heterocyclic Compounds*, (Ed.: A. Weissberger), Wiley, New York, **1962**, Vol. 16 y 22; f) G. W. Kenner, A. Todd, *Heterocyclic Compounds*, (Eds.: A. Weissberger), Wiley, New York, **1957**, Vol. 6.
- ⁴² a) S. Benetti, R. Romagnoli, C. De Risi, G. Spalluto, V. Zanirato, *Chem. Rev.* **1995**, *95*, 1065-1114; b) C. R. Hauser, B. E. Hudson, en : *Organic Reactions*, (Eds: R. Adams, W. E.

Bachmann, L. F. Fieser, J. R. Johnson, H. R. Snyder), John Wiley & Sons, New York, **1942**, Vol. 1, Cap. 9.

⁴³ a) *Aldol Reactions*, (Eds.: R. Mahrwald), Springer Science + Business Media, Berlin, **2009**; b) *Modern Aldol Reactions*, (Eds.: R. Mahrwald), Wiley-VCH, Weinheim, Vol. 1 y 2, **2008**; c) *Modern Methods in stereoselective Aldol Reactions*, (Eds.: R. Mahrwald), Wiley-VCH, Weinheim, **2013**.

⁴⁴ H. S. P. Rao, S. Rafi, K. Padmavathy, *Tetrahedron* **2008**, *64*, 8037-8043.

⁴⁵ D. Wu, X. Fu, F. Xiao, J. Li, N. Zhao, W. Wei, Y. Sun, *Catal. Commun.* **2008**, *9*, 680-684.

⁴⁶ a) J. R. Zoeller, *European Patent*, **2006**, EP 1676830A1; b) J. R. Zoeller, *U.S. Patent*, **2006**, US 20060149094A1; c) A. L. Lapidus, O. L. Eliseev, T. N. Bondarenko, O. E. Sizan, E. G. Ostapenko, I. P. Beletskaya, *Kinet. Catal.* **2004**, *45*, 234-238; d) G. Cavinato, L. Toniolo, *J. Mol. Catal. A: Chem.* **1999**, *143*, 325-330; e) S. R. Adapa, C. S. N. Prasad, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I* **1989**, 1706-1707; f) J. K. Stille, P. K. Wong, *J. Org. Chem.* **1975**, *40*, 532-534.

⁴⁷ a) B. Wahl, S. Giboulot, A. Mortreux, Y. Castanet, M. Sauthier, F. Liron, G. Poli, *Adv. Synth. Catal.* **2012**, *354*, 1077-1083; b) B. Wahl, H. Bonin, A. Mortreux, S. Giboulot, F. Liron, G. Poli, M. Sauthier, *Adv. Synth. Catal.* **2012**, *354*, 3105-3114.

⁴⁸ Para reacciones de oxidación de alquenos aplicadas a la síntesis de compuestos 1,3-dicarbonílicos, ver: a) T. Mitsudome, S. Yoshida, T. Mizugaki, K. Jitsukawa, K. Kaneda, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 5961-5964. La primera oxidación de alquenos para la obtención de compuestos 1,3-dicarbonílicos fue llevada a cabo con peróxido de hidrógeno: b) J. Tsuji, H. Nagashima, K. Hori, *Chem. Lett.* **1980**, 257-260.

⁴⁹ T. Kobayashi, M. Tanaka, *Tetrahedron Lett.* **1986**, *27*, 4745-4748.

⁵⁰ Para ejemplos de reacciones de α -arilación carbonilativa intramolecular, ver: a) Z. Zheng, H. Alper, *Org. Lett.* **2009**, *11*, 3278-3281; b) E. Negishi, H. Makabe, I. Shimoyama, G. Wu, Y. Zhang, *Tetrahedron* **1998**, *54*, 1095-1106; c) E. Negishi, C. Copéret, T. Sugihara, I. Shimoyama, Y. Zhang, G. Wu, J. M. Tour, *Tetrahedron* **1994**, *50*, 425-436.

⁵¹ a) P. Baburajan, K. P. Elango, *Tetrahedron Lett.* **2014**, *55*, 3525-3528; b) Korsager, D. U. Nielsen, R. H. Taaning, T. Skrydstrup, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 9763-9766.

- ⁵² a) J. Schranck, A. Tlili, P. G. Alsabeh, H. Neumann, M. Stradiotto, M. Beller, *Chem. Eur. J.* **2013**, *19*, 12624-12628; b) D. U. Nielsen, C. Lescot, T. M. Gøgsig, A. T. Lindhardt, T. Skrydstrup, *Chem. Eur. J.* **2013**, *19*, 17926-17938; c) T. M. Gøgsig, R. H. Taaning, A. T. Lindhardt, T. Skrydstrup, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 798-801.
- ⁵³ a) Z. Lian, S. D. Friis, T. Skrydstrup, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 9582-9586; b) J. Schranck, M. Burhardt, C. Bornschein, H. Neumann, T. Skrydstrup, M. Beller, *Chem. Eur. J.* **2014**, *20*, 9534-9538.
- ⁵⁴ a) Y.-Y. Liu, X.-H. Yang, J. Yang, R.-J. Song, J.-H. Li, *Chem. Commun.* **2014**, *50*, 6906-6908; b) A. V. Kel'in, *Curr. Org. Chem.* **2003**, *7*, 1691-1711; c) A. V. Kel'in, A. Maioli, *Curr. Org. Chem.* **2003**, *7*, 1855-1886.
- ⁵⁵ Métodos sintéticos para la preparación de 1,3-dicetonas: para ejemplos de condensaciones aldólicas con el uso de enolatos metálicos (Si, Mg, Ga, Sm) para favorecer la selectividad del proceso, ver: a) M. Sada, S. Matsubara, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 432-433; b) I. Karlsson, L. Hillerström, A.-L. Stenfeldt, J. Mårtensson, A. Börje, *Chem. Res. Toxicol.* **2009**, *22*, 1881-1892; c) D. Lim, F. Fang, G. Zhou, D. M. Coltart, *Org. Lett.* **2007**, *9*, 4139-4142; d) Y. Nishimura, Y. Miyake, R. Amemiya, M. Yamaguchi, *Org. Lett.* **2006**, *8*, 5077-5080; e) C. Wiles, P. Watts, S. J. Haswell, E. Pombo-Villar, *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 2945-2948; f) H. S. Baek, B. W. Yoo, S. R. Keum, C. M. Yoon, S. H. Kim, J. H. Kim, *Synth. Commun.* **2000**, *30*, 31-38; g) T. Ying, W. Bao, Y. Zhang, *Synth. Commun.* **1996**, *26*, 2905-2909; h) T. Ying, W. Bao, Y. Zhang, W. Zu, *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 3885-3886; i) R. E. Tirpak, M. W. Rathke, *J. Org. Chem.* **1982**, *47*, 5099-5102; j) H. Ishihara, Y. Hirabayashi, *Chem. Lett.* **1978**, 1007-1010. Para ejemplos de síntesis de β -dicetonas por transposición de Baker-Venkataraman, ver: k) C. M. M. Santos, A. M. S. Silva, J. A. S. Cavaleiro, *Eur. J. Org. Chem.* **2003**, *3*, 4575-4585; l) D. Sharma, S. Kumar, J. K. Makrandi, *Green Chem. Lett. Rev.* **2009**, *2*, 53-55; m) A. Kumar, J. K. Makrandi, *Heterocyclic Lett.* **2012**, *2*, 271-276. Para ejemplos de síntesis de β -dicetonas utilizando metales de transición, ver: n) Z. Ikeda, T. Hirayama, S. Matsubara, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 8200-8203; o) T. Fukuyama, T. Dai, S. Minamino, S. Omura, I. Ryu, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 5559-5561; p) K. Sato, S. Yamazoe, R. Yamamoto, S. Ohata, A. Tarui, M. Omote, I. Kumadaki, A. Ando, *Org. Lett.* **2008**, *10*, 2405-2408.

- ⁵⁶ M. Moriyasu, S. Takayuki, *Synlett* **1997**, 3, 273-274.
- ⁵⁷ K. Narasaka, Y. Ukaji, S. Yamazaki, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1986**, 59, 525-533.
- ⁵⁸ O. L. Eliseev, P. E. Ivashkin, A. G. Ostapenko, A. V. Lesiv, Y. A. Khomutova, S. L. Ioffe, A. L. Lapidus, *Synlett* **2006**, 2239-2240.
- ⁵⁹ a) Y. Jiang, W. C. Chan, C.-M. Park, *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, 134, 4104-4107; b) X. Qi, X. Xu, C.-M. Park, *Chem. Commun.* **2012**, 48, 3996-3998; c) E. Lourdasamy, L. Yao, C.-M. Park, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, 49, 7963-7967.
- ⁶⁰ a) T. Mandai, A. Kuroda, H. Okumoto, K. Nakaniski, K. Mikuni, K.-J. Hara, K.-Z. Hara, *Tetrahedron Lett.* **2000**, 41, 243-246; b) R. Kadyrov, T. Riermeier, J. Almena, A. Monsees, P. Gros, K. Rossen, *Eur. Pat. Appl.* **2007**, EP 1862446.
- ⁶¹ I. V. Secor, E. B. Sanders, *J. Org. Chem.* **1978**, 43, 2539-2541.
- ⁶² a) S. G. Davies, E. M. Foster, C. R. McIntosh, P. M. Roberts, T. E. Rosser, A. D. Smith, J. E. Thomson, *Tetrahedron: Asymmetry* **2011**, 22, 1035-1050; b) J. I. Grayson, J. Roos, S. Osswald, *Org. Process. Res. Dev.* **2011**, 15, 1201-1206; c) H. Gröger, O. May, H. Hüsken, S. Georgeon, K. Drauz, K. Landfester, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, 45, 1645-1648; d) J. V. Scudi, *J. Am. Chem. Soc.* **1935**, 57, 1279.
- ⁶³ a) M. A. Deleng, J. M. Sturdivant, S. M. Royalty, *U. S. Pat. Appl. Publ.* **2010**, US20100022585; b) M. A. Deleng, J. M. Sturdivant, S. M. Royalty, *PCT Int. Appl.* **2010**, WO2010011853.
- ⁶⁴ a) C.-J. Li, *Chem. Rev.* **2005**, 105, 3095-3165; b) E. J. Corey, X.-M. Cheng, *The Logic of Chemical Synthesis*, John Wiley & Sons, New York, **1989**, 1-91.
- ⁶⁵ M. S. Kharasch, O. Reinmuth, *Grignard Reactions of Nonmetallic Substances*, Prentice-Hall, New York, **1954**, Cap. 16, 116.
- ⁶⁶ a) M. Tamura, J. Kochi, *Synthesis* **1971**, 303-305; b) J. Kochi, M. Tamura, *J. Am. Chem. Soc.* **1971**, 93, 1485-1487.
- ⁶⁷ a) K. Tamao, en: *Comprehensive Organic Synthesis* (Eds.: B. M. Trost, I. Fleming, G. Pattenden), Pergamon, New York, **1991**, Vol. 3, 435; b) M. Kumada, *Pure Appl. Chem.* **1980**, 52, 669-679; c) K. Tamao, K. Sumitani, M. Kumada, *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, 94, 4374-4376.
- ⁶⁸ R. J. P. Corriu, J. P. Masse, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1972**, 144a.

⁶⁹ a) A. Yamamoto, *J. Organomet. Chem.* **2000**, *600*, 159-167. b) M. Uchino, A. Yamamoto, S. Ikeda, *J. Organomet. Chem.* **1976**, *84*, 93-103; c) M. Uchino, A. Yamamoto, S. Ikeda, *J. Organomet. Chem.* **1970**, *24*, C63-C64.

⁷⁰ Cabe reseñar que en los últimos años se han aislado complejos de Pd (IV) pero por el momento este campo aún es desconocido: S. R. Whitfield, M. S. Sanford, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 15142-15143.

⁷¹ a) Z.-Y. Tang, Q.-S. Hu, *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 2167-2169; b) S. Saito, S. Oh-tani, N. Miyaoura, *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 8024-8030; c) S. Saito, M. Sakai, N. Miyaoura, *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 2993-2996.

⁷² a) J.-C. Galland, M. Savignac, J.-P. Genêt, *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 2323-2326; b) V. Percec, J.-Y. Bae, D. H. Hill, *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 1060-1065.

⁷³ M. Durandetti, C. Gosmini, J. Périchon, *Tetrahedron* **2007**, *63*, 1146-1153.

⁷⁴ E. Negishi, *J. Organomet. Chem.* **2002**, *653*, 34-40.

⁷⁵ Para ver los avances realizados para mejorar la tolerancia a la presencia de grupos funcionales en las reacciones de acoplamiento cruzado catalizadas por Ni o Pd, ver: D. J. Cárdenas, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 384-387.

⁷⁶ El níquel cataliza reacciones de acoplamiento cruzado en haluros o pseudohaluros de arilo y de alquilo primario y es más efectivo que el paladio en las reacciones de acoplamiento cruzado que implican haluros de alquilo secundarios. Para ejemplos de acoplamiento con haluros de arilo, ver: a) Z.-Y. Tang, S. Spinella, Q.-S. Hu, *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 2427-2430; b) Z.-Y. Tang, Q.-S. Hu, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 3058-3059; c) D. Zim, V. R. Lando, J. Dupont, A. L. Monteiro, *Org. Lett.* **2001**, *3*, 3049-3051. Para ejemplos de acoplamiento con haluros de alquilo primarios y secundarios, ver: d) B. Saito, G. C. Fu, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 6694-6695; e) N. A. Strotman, S. Sommer, G. C. Fu, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 3556-3558; f) C. Liu, C. He, M. Chen, A. Lei, *Org. Lett.* **2007**, *9*, 5601-5604; g) B. Saito, G. C. Fu, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 9602-9603; h) F. González-Bobes, G. C. Fu, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 5360-5361; i) C. Fischer, G. C. Fu, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 4594-4595; j) J. S. Zhou, G. C. Fu, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 1340-1341; k) M. R. Netherton, G. C. Fu, *Adv. Synth. Catal.* **2004**, *346*, 1525 - 1532; l) J. S. Zhou, G. C. Fu, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 14726-14727; m) R. Giovannini,

- T. Stüdemann, G. Dussin, P. Knochel, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 2387-2390.
- ⁷⁷ E. Negishi, *Acc. Chem. Res.* **1982**, *15*, 340-348.
- ⁷⁸ M. Yamamura, I. Moritani, S.-I. Murahashi, *J. Organomet. Chem.* **1975**, *91*, C39-C42.
- ⁷⁹ a) E. Negishi, S. Baba, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1976**, 596b-597b; b) S. Baba, E. Negishi, *J. Am. Chem. Soc.* **1976**, *98*, 6729-6731.
- ⁸⁰ a) E. Negishi, N. Okukado, A. O. King, D. E. Van Horn, B. I. Spiegel, *J. Am. Chem. Soc.* **1978**, *100*, 2254-2256; b) E. Negishi, D. E. Van Horn, *J. Am. Chem. Soc.* **1977**, *99*, 3168-3170.
- ⁸¹ a) A. O. King, E. Negishi, *J. Org. Chem.* **1978**, *43*, 358-360; b) E. Negishi, A. O. King, N. Okukado, *J. Org. Chem.* **1977**, *42*, 1821-1823; c) A. O. King, N. Okukado, E. Negishi, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1977**, 683-684.
- ⁸² a) J. F. Fauvarque, A. Jutand, *J. Organomet. Chem.* **1977**, *132*, C17-C19.
- ⁸³ a) M. Kosugi, I. Hagiwara, T. Migita, *Chem. Lett.* **1983**, 839-840; b) M. Kosugi, Y. Shimizu, T. Migita, *Chem. Lett.* **1977**, 1423-1424.
- ⁸⁴ a) A. M. Echavarren, J. K. Stille, *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 5478-5486; b) J. K. Stille, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1986**, *25*, 508-524; c) W. J. Scott, J. K. Stille, *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 3033-3040; d) W. J. Scott, G. T. Crisp, J. K. Stille, *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, *106*, 4630-4632; e) D. Milstein, J. K. Stille, *J. Am. Chem. Soc.* **1979**, *101*, 4992-4998.
- ⁸⁵ a) N. Miyaoura, K. Yamada, A. Suzuki, *Tetrahedron Lett.* **1979**, *20*, 3437-3440; b) N. Miyaoura, A. Suzuki, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1979**, 866-867.
- ⁸⁶ N. Jabri, A. Alexakis, J. F. Normant, *Tetrahedron Lett.* **1981**, *22*, 959-962.
- ⁸⁷ J. Yoshida, K. Tamao, H. Yamamoto, T. Kakui, T. Uchida, M. Kumada, *Organometallics* **1982**, *1*, 542-549.
- ⁸⁸ a) Y. Hatanaka, T. Hiyama, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 7793-7794; b) Y. Hatanaka, T. Hiyama, *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 268-270; c) Y. Hatanaka, T. Hiyama, *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 918-920; d) Y. Hatanaka, K. Matsui, T. Hiyama, *Tetrahedron Lett.* **1988**, *30*, 2403-2406.
- ⁸⁹ L. Cassar, *J. Organomet. Chem.* **1975**, *93*, 253-257.
- ⁹⁰ H. A. Dieck, F. R. Heck, *J. Organomet. Chem.* **1975**, *93*, 259-263.
- ⁹¹ a) S. Takahashi, Y. Kuroyama, K. Sonogashira, N. Hagihara, *Synthesis* **1980**, 627-629; b)

- K. Sonogashira, Y. Tohda, N. Hagihara, *Tetrahedron Lett.* **1975**, *16*, 4467-4470.
- ⁹² T. Mizoroki, K. Mori, A. Ozaki, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1971**, *44*, 581.
- ⁹³ R. F. Heck, J. J. P. Nolley, *J. Org. Chem.* **1972**, *37*, 2320-2322.
- ⁹⁴ B. M. Trost, *Acc. Chem. Res.* **1980**, *13*, 385-393.
- ⁹⁵ a) R. Jana, T. P. Pathak, M. S. Sigman, *Chem. Rev.* **2011**, *111*, 1417-1492; b) A. Rudolph, M. Lautens, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 2656-2670; c) *Metal-Catalyzed Cross-Coupling Reactions* (Eds.: A. de Meijere, P. J. Stang), 2nd ed., Wiley-VCH, Weinheim, **2004**; d) *Transition Metal for Organic Synthesis* (Eds.: M. Beller, C. Bolm), 2nd ed., Wiley-VCH, Weinheim, **2004**; e) *Handbook of Organopalladium Chemistry for Organic Synthesis* (Ed.: E. Negishi), Wiley Interscience, New York, **2002**; f) J. Tsuji, *Transition Metal Reagents and Catalysts*, Wiley, Chichester, **2000**; g) T.-Y. Luh, M.-K. Leung, K.-T. Wong, *Chem. Rev.* **2000**, *100*, 3187-3204; h) D. J. Cárdenas, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, *38*, 3018-3020.
- ⁹⁶ a) J. Magano, J. R. Dunetz, *Chem. Rev.* **2011**, *111*, 2177-2250; b) K. C. Nicolaou, P. G. Bulger, D. Sarlah, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 4442-4489; c) A. O. King, N. Yasuda, *Top. Organomet. Chem.* **2004**, *7*, 205-245.
- ⁹⁷ a) K. L. Hull, M. S. Sanford, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 11904-11905; b) T. A. Dwight, N. R. Rue, D. Charyk, R. Josselyn, B. DeBoef, *Org. Lett.* **2007**, *9*, 3137-3139; c) D. R. Stuart, K. Fagnou, *Science* **2007**, *316*, 1172-1175; d) G. Cai, Y. Fu, Y. Li, X. Wan, Z. Shi, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 7666-7673; e) V. Ritleng, C. Sirlin, M. Pfeffer, *Chem. Rev.* **2002**, *102*, 1731-1770; f) C. Jia, T. Kitamura, Y. Fujiwara, *Acc. Chem. Res.* **2001**, *34*, 633-639; g) H. Chen, S. Schlecht, T. C. Semple, J. F. Hartwig, *Science* **2000**, *287*, 1995-1997; h) G. Dyker, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, *38*, 1698-1712; i) B. A. Arndtsen, R. G. Bergman, T. A. Mobley, T. H. Peterson, *Acc. Chem. Res.* **1995**, *28*, 154-162.
- ⁹⁸ a) Y. Wu, J. Wang, F. Mao, F. Y. Kwong, *Chem. Asian J.* **2014**, *9*, 26-47; b) C.-J. Li, *Acc. Chem. Res.* **2009**, *42*, 335-344.
- ⁹⁹ X.-F. Wu, P. Anbarasan, H. Neumann, M. Beller, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 9047-9050.
- ¹⁰⁰ Para métodos sintéticos de derivados de boro, ver: a) W. Erb, A. Hellal, M. Albin, J. Rouden, J. Blanchet, *Chem. Eur. J.* **2014**, *20*, 6608-6612; b) W. K. Chow, O. Y. Yuen, P. Y.

Choy, C. M. So, C. P. Lau, W. T. Wong, F. Y. Kwong, *RSC Adv.* **2013**, *3*, 12518-12539; c) G. A. Molander, L. N. Cavalcanti, C. J. García-García, *J. Org. Chem.* **2013**, *78*, 6427-6439; d) L. D. Marciasini, N. Richy, M. Vaultier, M. Pucheault, *Adv. Synth. Catal.* **2013**, *355*, 1083-1088; e) V. Bagutski, A. Del Grosso, J. A. Carrillo, I. A. Cade, M. D. Helm, J. R. Lawson, P. J. Singleton, S. A. Solomon, T. Marcelli, M. J. Ingleson, *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 474-487; f) D. G. Hall, *Boronic Acids: Preparation and Applications in Organic Synthesis Medicine and Materials*, Wiley-VCH, Weinheim, **2011**; g) I. A. I. Mkhaldid, J. H. Barnard, T. B. Marder, J. M. Murphy, J. F. Hartwig, *Chem. Rev.* **2010**, *110*, 890-931.

¹⁰¹ Para ejemplos recientes, ver: a) M.-B. Li, Y. Wang, S.-K. Tian, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 2968-2971; b) E. Alacid, C. Nájera, *J. Organomet. Chem.* **2009**, *694*, 1658-1665; c) D. C. Gerbino, S. D. Mandolesi, H.-G. Schmalz, J. C. Podestá, *Eur. J. Org. Chem.* **2009**, 3964-3972; d) R. S. Varma, K. P. Naicker, *Green Chem.* **1999**, *1*, 247-249.

¹⁰² a) S. Kotha, K. Lahiri, D. Kashinath, *Tetrahedron* **2002**, *58*, 9633-9695; b) *Applied Homogeneous Catalysis with Organometallic Compounds*; (Eds.: B. Cornils, W. A. Hermann), 2nd ed., Wiley, Weinheim, Germany, **2002**; c) J. P. Collman, L. S. Hegedus, J. R. Norton, R. G. Finke, *Principles and Applications of Organotransition Metal Chemistry*; *University Science Books*, Mill Valley, CA, **1987**.

¹⁰³ Revisiones de la reacción de Suzuki-Miyaura (recogen los avances conseguidos en la reacción entre compuestos organoboranos de diferente naturaleza y haluros y pseudohaluros de arilo, alquenilo, alquilo y bencilo): a) A. Suzuki, Y. Yamamoto, *Chem. Lett.* **2011**, *40*, 894-901; b) A. C. Frisch, M. Beller, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 674-688; c) T. Ishiyama, N. Miyaura, *J. Organomet. Chem.* **2000**, *611*, 392-402; d) A. Suzuki, *J. Organomet. Chem.* **1999**, *576*, 147-168; e) N. Miyaura, A. Suzuki, *Chem. Rev.* **1995**, *95*, 2457-2483.

¹⁰⁴ Ejemplos de reacciones de acoplamiento cruzado de tipo Suzuki con α -halometilsulfóxidos: a) N. Rodríguez, A. Cuenca, C. Ramírez de Arellano, M. Medio-Simón, G. Asensio, *Org. Lett.* **2003**, *5*, 1705-1708; b) N. Rodríguez, A. Cuenca, C. Ramírez de Arellano, M. Medio-Simón, D. Peine, G. Asensio, *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 8070-8076; c) N. Rodríguez, C. Ramírez de Arellano, G. Asensio, M. Medio-Simón, *Chem. Eur. J.* **2007**, *13*, 4223-4229.

¹⁰⁵ Para ejemplos recientes de reacciones de Suzuki-Miyaura asimétricas, ver: a) S. N. Mlynarski, C. H. Schuster, J. P. Morken, *Nature* **2014**, *505*, 386-390; b) A. Ros, B. Estepa, P. Ramírez-López, E. Álvarez, R. Fernández, J. M. Lassaletta, *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 15730-15733; c) A. Ros, B. Estepa, A. Bermejo, E. Álvarez, R. Fernández, J. M. Lassaletta, *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 4740-4750; d) G. A. Molander, I. Shin, L. J. Gérard, *Org. Lett.* **2010**, *12*, 4384-4387; e) C. M. Crudden, B. W. Glasspoole, C. J. Lata, *Chem. Commun.* **2009**, 6704-6716; f) A. Bermejo, A. Ros, R. Fernández, J. M. Lassaletta, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 15798-15799; g) N. F. Pelz, J. P. Morken, *Org. Lett.* **2006**, *8*, 4557-4559; h) J. Yin, S. L. Buchwald, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 12051-12052.

¹⁰⁶ J. C. Perrine, R. N. Keller, *J. Am. Chem. Soc.* **1958**, *80*, 1823-1827.

¹⁰⁷ a) A. N. Cammidge, V. H. M. Goddard, H. Gopee, N. L. Harrison, D. L. Hughes, C. J. Schubert, B. M. Sutton, G. L. Watts, A. J. Whitehead, *Org. Lett.* **2006**, *8*, 4071-4074; b) C. H. Oh, S. H. Jung, *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 8513-8516; c) N. A. Bumagin, V. V. Bykov, *Tetrahedron* **1997**, *53*, 14437-14450; d) J. A. Soderquist, K. Matos, A. Rane, J. Ramos, *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 2401-2402; e) A. Fürstner, G. Seidel, *Tetrahedron* **1995**, *51*, 11165-11176; f) P. G. Ciattini, E. Morera, G. Ortar, *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 4815-4818.

¹⁰⁸ a) G. A. Molander, S. R. Wisniewski, *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 16856-16868; b) N. Fleury-Brégeot, M. Passet, F. Beaumard, V. Colombel, D. Oehlich, F. Rombouts, G. A. Molander, *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 10399-10408; c) A. Molander, N. Fleury-Brégeot, M.-A. Hiebel, *Org. Lett.* **2011**, *13*, 1694-1697; d) G. A. Molander, V. Colombel, V. A. Braz, *Org. Lett.* **2011**, *13*, 1852-1855; e) G. A. Molander, F. Beaumard, *Org. Lett.* **2011**, *13*, 1242-1245; f) J. Raushel, D. L. Sandrock, K. V. Josyula, D. Pakyz, G. A. Molander, *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 2762-2769; g) G. A. Molander, M.-A. Hiebel, *Org. Lett.* **2010**, *12*, 4876-4879; h) G. A. Molander, B. Canturk, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 9240-9261; i) S. Darses, J.-P. Genet, *Chem. Rev.* **2008**, *108*, 288-325; j) H. Doucet, *Eur. J. Org. Chem.* **2008**, 2013-2030; k) G. A. Molander, D. E. Petrillo, *Org. Lett.* **2008**, *10*, 1795-1798; l) Y. H. Park, H. R. Ahn, B. Canturk, S. I. Jeon, S. Lee, H. Kang, G. A. Molander, J. Ham, *Org. Lett.* **2008**, *10*, 1215-1218; m) G. A. Molander, N. Ellis, *Acc. Chem. Res.* **2007**, *40*, 275-286; n) H. A. Stefani, R. Cella, A. S. Vieira, *Tetrahedron* **2007**, *63*, 3623-3658; o) S. Darses, J.-P. Genet,

Eur. J. Org. Chem. **2003**, 4313-4327; p) S. Darses, G. Michaud, J.-P. Genêt, *Eur. J. Org. Chem.* **1999**, 1875-1883; q) S. Darses, J.-P. Genêt, J. L. Brayer, J. P. Demoute, *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 4393-4396. Para ver su papel en la transmetalación: r) A. J. J. Lennox, G. C. Lloyd-Jones, *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 7431-7441; s) M. Butters, J. N. Harvey, J. Jover, A. J. J. Lennox, G. C. Lloyd-Jones, P. M. Murray, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 5156-5160; t) Y. Li, A. Asadi, D. M. Perrin, *J. Fluorine Chem.* **2009**, *130*, 377-382; u) A. K. L. Yuen, C. A. Hutton, *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 7899-7903.

¹⁰⁹ H. G. Kuivila, J. F. Reuwer, J. A. Mangravite, *Can. J. Chem.* **1963**, *41*, 3081-3090.

¹¹⁰ K. W. Quasdorf, A. Antoft-Finch, P. Liu, A. L. Silberstein, A. Komaromi, T. Blackburn, S. D. Ramgren, K. N. Houk, V. Snieckus, N. K. Garg, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 6352-6363.

¹¹¹ Para ejemplos de reacciones de Suzuki llevadas a cabo satisfactoriamente con borónicos impedidos, ver: a) W. Tang, A. G. Capacci, X. Wei, W. Li, A. White, N. D. Patel, J. Savoie, J. J. Gao, S. Rodriguez, B. Qu, N. Haddad, B. Z. Lu, D. Krishnamurthy, N. K. Yee, C. H. Senanayake, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 5879-5883; b) R. Singh, M. S. Viciu, N. Kramareva, O. Navarro, S. P. Nolan, *Org. Lett.* **2005**, *7*, 1829-1832.

¹¹² Para ejemplos de reacciones de Suzuki llevadas a cabo satisfactoriamente con borónicos sustituidos con grupos electrón-deficientes, ver: a) T. Kinzel, Y. Zhang, S. L. Buchwald, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 14073-14075; b) N. Y. Adonin, D. E. Babushkin, V. N. Parmon, V. V. Bardin, G. A. Kostin, V. I. Mashukov, H.-J. Frohn, *Tetrahedron* **2008**, *64*, 5920-5924; c) T. Korenaga, T. Kosaki, R. Fukumura, T. Ema, T. Sakai, *Org. Lett.* **2005**, *7*, 4915-4917; d) J. Chen, A. Cammers-Goodwin, *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 1503-1506.

¹¹³ a) Y. Yamamoto, J. Sugai, M. Tkizawa, N. Miyaura, *Org. Synth.* **2011**, *88*, 79-86; b) G.-Q. Li, S. Kiyomura, Y. Yamamoto, N. Miyaura, *Chem. Lett.* **2011**, *40*, 702-704; c) C. Gütz, A. Lützen, *Synthesis* **2010**, 85-90; d) Y. Yamamoto, M. Takizawa, X.-Q. Yu, N. Miyaura, *Heterocycles* **2010**, *80*, 359-368; e) D. M. Knapp, E. P. Gillis, M. D. Burke, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 6961-6963; f) J. Z. Deng, D. V. Paone, A. T. Ginnetti, H. Kurihara, S. D. Dreher, S. A. Weissman, S. R. Stauffer, C. S. Burgey, *Org. Lett.* **2009**, *11*, 345-347; g) L. Ackermann, H. K. Potukuchi, *Synlett* **2009**, 2852-2856; h) Y. Yamamoto, M. Takizawa, X.-Q. Yu, N. Miyaura, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 928-931; i) K. L. Billingsley, S. L. Buchwald, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 4695-4698; j) P. B. Hodgson, F. H. Salingue,

Tetrahedron Lett. **2004**, *45*, 685-687.

¹¹⁴ J. Yin, M. P. Rainka, X.-X. Zhang, S. L. Buchwald, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 1162-1163.

¹¹⁵ a) A. El Akkaoui, S. Berteina-Raboin, A. Mouaddib, G. Guillaumet, *Eur. J. Org. Chem.* **2010**, 862-871; b) T. Hama, J. F. Hartwig, *Org. Lett.* **2008**, *10*, 1549-1552; c) A. F. Littke, G. C. Fu, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 4176-4211; d) J. P. Wolfe, R. A. Singer, B. H. Yang, S. L. Buchwald, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 9550-956; e) J. P. Wolfe, S. L. Buchwald, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, *38*, 2413-2416; f) D. W. Old, J. P. Wolfe, S. L. Buchwald, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 9722-9723.

¹¹⁶ a) G. A. Molander, F. Beaumard, T. K. Niethamer, *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 8126-8130; b) B. Bhayana, B. P. Fors, S. L. Buchwald, *Org. Lett.* **2009**, *11*, 3954-3957; c) L. Zhang, T. Meng, J. Wu, *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 9346-9349; d) J. M. Baxter, D. Steinhuebel, M. Palucki, I. W. Davies, *Org. Lett.* **2005**, *7*, 215-218; e) D. Steinhuebel, J. M. Baxter, M. Palucki, I. W. Davies, *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 10124-10127; f) H. N. Nguyen, X. Huang, S. L. Buchwald, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 11818-11819; g) J. Wu, Q. Zhu, L. Wang, R. Fathi, Z. Yang, *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 670-673; h) M. A. Huffman, N. Yasuda, *Synlett* **1999**, 471-473.

¹¹⁷ a) G. Altenhoff, R. Goddard, C. W. Lehmann, F. Glorius, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 3690-3693; b) A. F. Littke, C. Dai, G. C. Fu, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 4020-4028.

¹¹⁸ J. L. Bolliger, C. M. Frech, *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 4075-4081.

¹¹⁹ A. Zapf, M. Beller, *Chem. Commun.* **2005**, 431-440.

¹²⁰ a) N. C. Bruno, M. T. Tudge, S. L. Buchwald, *Chem. Sci.* **2013**, *4*, 916-920; b) M. N. Birkholz, Z. Freixa, P. W. N. M. van Leeuwen, *Chem. Soc. Rev.* **2009**, *38*, 1099-1118; c) R. Martin, S. L. Buchwald, *Acc. Chem. Res.* **2008**, *41*, 1461-1473.

¹²¹ a) G. Hervé, G. Sartori, G. Enderlin, G. Mackenzie, C. Len, *RSC Adv.* **2014**, *4*, 18558-18594; b) R. Franzén, Y. Xu, *Can. J. Chem.* **2005**, *83*, 266-272.

¹²² a) Y. Li, J. Wang, Z. Wang, M. Huang, B. Yan, X. Cui, Y. Wu, Y. Wu, *RSC Adv.* **2014**, *4*, 36262-36266; b) S. J. Sabounchei, M. Ahmadi, M. Panahimehr, F. A. Bagherjeri, Z. Nasri, *J. Mol. Catal. A: Chem.* **2014**, *383-384*, 249-259; c) G. K. Rao, A. Kumar, S. Kumar, U. B. Dupare, A. K. Singh, *Organometallics* **2013**, *32*, 2452-2458; d) J. F. Cívicos, D. A. Alonso,

C. Nájera, *Eur. J. Org. Chem.* **2012**, 3670-3676; e) J. F. Cívicos, D. A. Alonso, C. Nájera, *Adv. Synth. Catal.* **2012**, 354, 2771-2776; f) J. F. Cívicos, D. A. Alonso, C. Nájera, *Adv. Synth. Catal.* **2011**, 353, 1683-1687; g) D. A. Alonso, C. Nájera, *Chem. Soc. Rev.* **2010**, 39, 2891-2902; h) D. Zim, A. S. Gruber, G. Ebeling, J. Dupont, A. L. Monteiro, *Org. Lett.* **2000**, 2, 2881-2884.

¹²³ a) C. Valente, S. Çalimsiz, K. H. Hoi, D. Mallik, M. Sayah, M. G. Organ, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, 51, 3314-3332; b) S. Budagumpi, R. A. Haque, A. W. Salman, *Coord. Chem. Rev.* **2012**, 256, 1787-1830; c) G. C. Fortman, S. P. Nolan, *Chem. Soc. Rev.* **2011**, 40, 5151-5169; d) N. Marion, S. P. Nolan, *Acc. Chem. Res.* **2008**, 41, 1440-1449; e) S. Würtz, F. Glorius, *Acc. Chem. Res.* **2008**, 41, 1523-1533.

¹²⁴ a) H.-J. Cho, S. Jung, S. Kong, S.-J. Park, S.-M. Lee, Y.-S. Lee, *Adv. Synth. Catal.* **2014**, 356, 1056-1064; b) M. Lamblin, L. Nassar-Hardy, J.-C. Hierso, E. Fouquet, F.-X. Felpin, *Adv. Synth. Catal.* **2010**, 352, 33-79.

¹²⁵ a) N. E. Leadbeater, *Chem. Commun.* **2014**, 50, 1515-1518; b) F. McLachlan, C. J. Mathews, P. J. Smith, T. Welton, *Organometallics* **2003**, 22, 5350-5357.

¹²⁶ A. Molnár, *Chem. Rev.* **2011**, 111, 2251-2320.

¹²⁷ F.-X. Felpin, T. Ayad, S. Mitra, *Eur. J. Org. Chem.* **2006**, 2679-2690.

¹²⁸ N. T. S. Phan, M. van der Sluys, C. W. Jones, *Adv. Synth. Catal.* **2006**, 348, 609-679.

¹²⁹ a) C. Deraedt, D. Astruc, *Acc. Chem. Res.* **2014**, 47, 494-503; b) A. Kumar, G. K. Rao, S. Kumar, A. K. Singh, *Organometallics* **2014**, 33, 2921-2943; c) A. Kim, J. C. Park, M. Kim, E. Heo, H. Song, K. H. Park, *J. Nanosci. Nanotechnol.* **2014**, 14, 1872-1883; d) A. Fihri, M. Bouhrara, B. Nekoueishahraki, J.-M. Basset, V. Polshettiwar, *Chem. Soc. Rev.* **2011**, 40, 5181-5203; e) D. Astruc, F. Lu, J. Ruiz-Aranzaes, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, 44, 7852-7872; f) M. Moreno-Mañas, R. Pleixats, *Acc. Chem. Res.* **2003**, 36, 638-643.

¹³⁰ Para libros y revisiones que recogen estudios computacionales del mecanismo de las reacciones de acoplamiento cruzado, ver: a) M. García-Melchor, A. A. C. Braga, A. Lledós, G. Ujaque, F. Maseras, *Acc. Chem. Res.* **2013**, 46, 2626-2634; b) L. Xue, Z. Lin, *Chem. Soc. Rev.* **2010**, 39, 1692-1705; c) A. C. C. Braga, G. Ujaque, F. Maseras, *Computational Modeling for Homogeneous and Enzymatic Catalysis: A Knowledge-Base for Designing*

Efficient Catalysis, (Eds.: K. Morokuma, D. G. Musaev), Wiley-VCH, Weinheim, **2008**, 109-130.

¹³¹ a) M. Besora, A. A. C. Braga, G. Ujaque, F. Maseras, A. Lledós, *Theor. Chem. Acc.* **2011**, *128*, 639-646; b) A. A. C. Braga, G. Ujaque, F. Maseras, *Organometallics* **2006**, *25*, 3647-3658.

¹³² J. Jover, N. Fey, M. Purdie, G. C. Lloyd-Jones, J. N. Harvey, *J. Mol. Catal. A: Chem.* **2010**, *324*, 39-47.

¹³³ S. Kozuch, J. M. L. Martin, *ACS Catal.* **2011**, *1*, 246-253.

¹³⁴ Y.-L. Huang, C.-M. Weng, F.-E. Hong, *Chem. Eur. J.* **2008**, *14*, 4426-4434.

¹³⁵ a) L. J. Gooßen, D. Koley, H. L. Hermann, W. Thiel, *Organometallics* **2006**, *25*, 54-67; b) L. J. Gooßen, D. Koley, H. L. Hermann, W. Thiel, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 11102-11114.

¹³⁶ Para ejemplos de evidencias de la existencia de especies tricoordinadas aniónicas de paladio (0), ver: a) S. Kozuch, C. Amatore, A. Jutand, S. Shaik, *Organometallics* **2005**, *24*, 2319-2330; b) L. J. Gooßen, D. Koley, H. Hermann, W. Thiel, *Organometallics* **2005**, *24*, 2398-2410; c) S. Kozuch, S. Shaik, A. Jutand, C. Amatore, *Chem. Eur. J.* **2004**, *10*, 3072-3080; d) L. J. Gooßen, D. Koley, H. Hermann, W. Thiel, *Chem. Commun.* **2004**, 2141-2143; e) A. H. Roy, J. F. Hartwig, *Organometallics* **2004**, *23*, 194-202; f) C. Amatore, A. Jutand, F. Lemaître, J. L. Ricard, S. Kozuch, S. Shaik, *J. Organomet. Chem.* **2004**, *689*, 3728-3734.

¹³⁷ Para ejemplos de evidencias de la existencia de especies pentacoordinadas aniónicas de paladio (II), ver: a) X. Zhang, Q. Xia, W. Chen, *Dalton Trans.* **2009**, 7045-7054; b) J. Cámpora, J. A. López, P. Palma, D. del Rio, E. Carmona, P. Valerga, C. Graiff, A. Tiripicchio, *Inorg. Chem.* **2001**, *40*, 4116-4126; c) J. W. Dawson, L. M. Venanzi, J. R. Preer, J. E. Hix, H. B. Gray, *J. Am. Chem. Soc.* **1971**, *93*, 778-779.

¹³⁸ a) C. Amatore, A. Jutand, *Acc. Chem. Res.* **2000**, *33*, 314-321; b) C. Amatore, E. Carré, A. Jutand, M. A. M' Barki, G. Meyer, *Organometallics* **1995**, *14*, 5605-5614; c) C. Amatore, A. Jutand, A. Suarez, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 9531-9541; d) C. Amatore, A. Jutand, M. A. M' Barki, *Organometallics* **1992**, *11*, 3009-3013; e) C. Amatore, M. Azzabi, A. Jutand, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 1670-1677.

¹³⁹ a) C. Amatore, G. Le Duc, A. Jutand, *Chem. Eur. J.* **2013**, *19*, 10082-10093; b) C.

Amatore, A. Jutand, G. Le Duc, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 1379-1382; c) C. Amatore, A. Jutand, G. Le Duc, *Chem. Eur. J.* **2012**, *18*, 6616- 6625; d) C. Amatore, A. Jutand, G. Le Duc, *Chem. Eur. J.* **2011**, *17*, 2492- 2503.

¹⁴⁰ Para ejemplos de cómo afecta el cambio de disolvente en la regioselectividad y estereoselectividad de la reacción evidenciando el cambio de especie catalítica: a) F. Proutiere, F. Schoenebeck, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 8192-8195; b) H. Kurosawa, H. Kajimura, S. Ogoshi, H. Yoneda, K. Miki, N. Kasai, S. Murai, I. Ikeda, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 8417-8424; c) H. Kurosawa, S. Ogoshi, Y. Kawasaki, S. Murai, M. Miyoshi, I. Ikeda, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 2813-2814; d) B. M. Trost, T. R. Verhoeven, *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 4730-4743.

¹⁴¹ G. B. Smith, G. C. Dezeny, D. L. Hughes, A. O. King, T. R. Verhoeven, *J. Org. chem.* **1994**, *59*, 8151-8156.

¹⁴² a) C. Amatore, A. Jutand, F. Khalil, M. A. M'Barki, L. Mottier, *Organometallics* **1993**, *12*, 3168-3178; b) C. Amatore, F. Pflüger, *Organometallics* **1990**, *9*, 2276-2282; c) J.-F. Fauvarque, F. Pflüger, M. Troupel, *J. Organomet. Chem.* **1981**, *208*, 419-427; d) B. E. Mann, A. Musco, *J. Chem. Soc. Dalton Trans.* **1975**, 1673-1677.

¹⁴³ a) B. A. Harding, P. R. Melvin, W. Dougherty, S. Kassel, F. E. Goodson, *Organometallics* **2013**, *32*, 3570-3573; b) F. Paul, J. Patt, J. F. Hartwig, *Organometallics* **1995**, *14*, 3030-3039; c) J. F. Hartwig, F. Paul, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 5373-5374; d) F. Paul, J. Patt, J. F. Hartwig, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 5969-5970.

¹⁴⁴ L. M. Klingensmith, E. R. Strieter, T. E. Barder, S. L. Buchwald, *Organometallics* **2006**, *25*, 82-91.

¹⁴⁵ C. Amatore, G. Broeker, A. Jutand, F. Khalil, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 5176-5185.

¹⁴⁶ Z. Weng, S. Teo, T. S. A. Hor, *Acc. Chem. Res.* **2007**, *40*, 676-684.

¹⁴⁷ J. P. Stambuli, M. Bühl, J. F. Hartwig, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 9346-9347.

¹⁴⁸ F. Ozawa, A. Kubo, T. Hayashi, *Chem. Lett.* **1992**, 2177-2180.

¹⁴⁹ B. P. Fors, P. Krattiger, E. Strieter, S. L. Buchwald, *Org. Lett.* **2008**, *10*, 3505-3508.

¹⁵⁰ a) V. V. Grushin, C. Bensimon, H. Alper, *Inorg. Chem.* **1994**, *33*, 4804-4806; b) V. V. Grushin, H. Alper, *Organometallics* **1993**, *12*, 1890-1901; c) M. Ioele, G. Ortaggi, M. Scarsella, G. Sleiter, *Polyhedron* **1991**, *10*, 2475-2476.

- ¹⁵¹ a) E. R. Strieter, D. G. Blackmond, S. L. Buchwald, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 13978-13980; b) J. Louie, J. F. Hartwig, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1996**, *35*, 2359-2361.
- ¹⁵² B. A. Steinhoff, S. S. Stahl, *Org. Lett.* **2002**, *4*, 4179-4181.
- ¹⁵³ C. S. Wei, G. H. M. Davies, O. Soltani, J. Albrecht, Q. Gao, C. Pathirana, Y. Hsiao, S. Tummala, M. D. Eastgate, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 5822-5826.
- ¹⁵⁴ U. Christmann, R. Vilar, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 366-374.
- ¹⁵⁵ a) S. G. Newman, M. Lautens, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 11416-11417; b) C. Amatore, S. Gamez, A. Jutand, G. Meyer, M. Moreno-Mañas, L. Morral, R. Pleixats, *Chem. Eur. J.* **2000**, *6*, 3372-3376.
- ¹⁵⁶ a) P. Fitton, J. E. McKeon, *Chem. Commun. (London)* **1968**, 4-6; b) P. Fitton, M. P. Johnson, J. E. McKeon, *Chem. Commun. (London)* **1968**, 6-7; c) P. Fitton, J. E. McKeon, B. C. Ream, *J. Chem. Soc. D*, **1969**, 370-371; d) P. Fitton, E. A. Rick, *J. Organomet. Chem.* **1971**, *28*, 287-291.
- ¹⁵⁷ F. H. Allen, O. Kennard, D. G. Watson, L. Brammer, A. G. Orpen, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. II* **1987**, S1-S19.
- ¹⁵⁸ A. Jutand, A. Molesh, *Organometallics* **1995**, *14*, 1810-1817.
- ¹⁵⁹ I. D. Hills, M. R. Netherton, G. C. Fu, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 5749-5752.
- ¹⁶⁰ a) J. H. Kirchhoff, C. Dai, G. C. Fu, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 1945-1947; b) J. H. Kirchhoff, M. R. Netherton, I. D. Hills, G. C. Fu, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 13662-13663; c) M. R. Netherton, C. Dai, K. Neuschütz, G. C. Fu, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 10099-10100; d) R. Pereira De Freitas-Gil, A. B. Charette, *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 2809-2812; e) A. Giroux, A. B. Charette, *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 8718-8719.
- ¹⁶¹ J. K. Stille, K. S. Y. Lau, *Acc. Chem. Res.* **1977**, *10*, 434-442.
- ¹⁶² a) J. K. Kochi, *Acc. Chem. Res.* **1974**, *7*, 351-360; b) A. V. Kramer, J. A. Labinger, J. S. Bradley, J. A. Osborn, *J. Am. Chem. Soc.* **1974**, *96*, 7145-7147; c) V. A. Kramer, J. A. Osborn, *J. Am. Chem. Soc.* **1974**, *96*, 7832-7833.
- ¹⁶³ La configuración de los productos viene determinada en la etapa de adición oxidante y la estereoquímica con la que transcurre se ha estudiado en diversas ocasiones: a) M. R. Netherton, G. C. Fu, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 3910-3912; b) J. K. Stille, K. S. Y. Lau, *J. Am. Chem. Soc.* **1976**, *98*, 5841-5849.

¹⁶⁴ En las referencias 140b y 140c se puede observar el efecto de la polaridad del disolvente en el tipo de mecanismo que predomina en la adición oxidante.

¹⁶⁵ a) C. Gourlaouen, G. Ujaque, A. Lledós, M. Medio-Simón, G. Asensio, F. Maseras, *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 4049-4054; b) A. Diefenbach, G. T. de Jong, F. M. Bickelhaupt, *J. Chem. Theory Comput.* **2005**, *1*, 286-298; c) M. Feliz, Z. Freixa, P. W. N. M. Van Leeuwen, C. Bo, *Organometallics* **2005**, *24*, 5718-5723.

¹⁶⁶ a) H. M. Senn, T. Ziegler, *Organometallics* **2004**, *23*, 2980-2988.

¹⁶⁷ a) L. M. Wolf, W. Thiel, *J. Org. Chem.* **2014**, *79*, 12136-12147; b) A. Ariafard, Z. Lin, *Organometallics* **2006**, *25*, 4030-4049.

¹⁶⁸ a) E. Lyngvi, F. Schoenebeck, *Tetrahedron* **2013**, *69*, 5715-5718; b) F. Barrios-Landeros, B. P. Carrow, J. F. Hartwig, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 8141-8154; c) Z. Li, Y. Fu, Q. X. Guo, L. Liu, *Organometallics* **2008**, *27*, 4043-4049; d) K. C. Lam, T. B. Marder, Z. Lin, *Organometallics* **2007**, *26*, 758-760; e) M. Ahlquist, P. Fristrup, D. Tarnner, P. Norrby, *Organometallics* **2006**, *25*, 2066-2073.

¹⁶⁹ a) A. Fürstner, G. Seidel, D. Kremzow, C. W. Lehmann, *Organometallics* **2003**, *22*, 907-909; b) V. N. Kalinin, F. M. She, V. N. Khandozhko, P. V. Petrovskii, *Russ. Chem. Bull.* **2001**, *50*, 525-530; c) J.-F. Carpentier, Y. Castanet, J. Brocard, A. Mortreux, F. Rose-Munch, C. Susanne, E. Rose, *J. Organomet. Chem.* **1995**, *493*, C22-C24; d) T. Aoki, Y. Ishii, Y. Mizobe, M. Hidai, *Chem. Lett.* **1991**, 615-618; e) H. Urata, H. Suzuki, Y. Moro-oka, T. Ikawa, T. J. *Organomet. Chem.* **1989**, *364*, 235-244; f) N. J. Kermodé, M. F. Lappert, B. W. Skelton, A. H. White, *J. Organomet. Chem.* **1982**, *228*, C71-C75.

¹⁷⁰ A. L. Casado, P. Espinet, *Organometallics* **1998**, *17*, 954-959.

¹⁷¹ J. Vicente, A. Arcas, D. Bautista, P. G. Jones, *Organometallics* **1997**, *16*, 2127-2138.

¹⁷² Revisiones de los estudios de la etapa de trasmetalación: a) A. J. J. Lennox, G. C. Lloyd-Jones, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 7362-7370; b) N. Miyaura, *J. Organomet. Chem.* **2002**, *653*, 54-57.

¹⁷³ La capacidad de los complejos R-Pd(II)_L_n-F para reaccionar con los derivados de boro, ha sido demostrada recientemente: a) M. Ohashi, H. Saijo, M. Shibata, S. Ogoshi, *Eur. J. Org. Chem.* **2013**, 443-447; b) Ref. 139b.

¹⁷⁴ N. Miyaura, T. Ishiyama, H. Sasaki, M. Ishikawa, M. Satoh, A. Suzuki, *J. Am. Chem. Soc.*

1989, 111, 314-321.

¹⁷⁵ Y. Kobayashi, R. Mizoriji, *Tetrahedron Lett.* **1996**, 37, 8531-8534.

¹⁷⁶ C. M. Nunes, A. L. Monteiro, *J. Braz. Chem. Soc.* **2007**, 18, 1443-1447.

¹⁷⁷ Para un estudio que trata sobre la formación de iones borato en agua a partir de bases y ácidos borónicos, ver: J. Yan, G. Springsteen, S. Deeter, B. Wang, *Tetrahedron* **2004**, 60, 11205-11209.

¹⁷⁸ a) A. A. C. Braga, N. H. Morgon, G. Ujaque, A. Lledós, F. Maseras, *J. Organomet. Chem.* **2006**, 691, 4459-4466; b) R. Glaser, N. Knotts, *J. Phys. Chem. A* **2006**, 110, 1295-1304; c) A. A. C. Braga, N. H. Morgon, G. Ujaque, F. Maseras, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 9298-9307; d) M. Sumimoto, N. Iwane, T. Takahama, S. Sakaki, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, 126, 10457-10471; e) A. O. Aliprantis, J. W. Canary, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, 116, 6985-6986.

¹⁷⁹ a) R. Kakino, I. Shimizu, A. Yamamoto, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **2001**, 74, 371-376; b) T. Moriya, N. Miyaura, A. Suzuki, *Synlett* **1994**, 149-151; c) F. Masaya, N. Miyaura, A. Suzuki, *Bull. Korean Chem. Soc.* **1987**, 8, 329-332.

¹⁸⁰ Los haluros o pseudohaluros pueden ser desplazados fácilmente de los complejos de paladio (II) por aniones oxigenados: N. Miyaura, K. Yamada, H. Suginome, A. Suzuki, *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, 107, 972-980.

¹⁸¹ Para estudios que apoyan la vía B de transmetalación, ver: a) B. P. Carrow, J. F. Hartwig, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, 133, 2116-2119; b) A. F. Schmidt, A. A. Kurokhtina, E. V. Larina, *Russ. J. Gen. Chem.* **2011**, 81, 1573-1574.

¹⁸² La basicidad de los complejos R-Pd_n-OH no ha sido determinada hasta el momento. Sin embargo, sus analógos de Pt (II) como (PtH(OH)[P(*i*Pr)₂]₂) y *trans*-Pt(OH)(Ph)(PPh₃)₂ son más básicos que el NaOH, ver: S. Otsuka, *J. Organomet. Chem.* **1980**, 200, 191-205.

¹⁸³ Los complejos catiónicos de paladio obtenidos por la adición oxidante de Ph₂IX (X = -BF₄, -OTs, -OTf) a complejos de paladio (0) tienen el mismo comportamiento frente a la transmetalación de ácidos arilborónicos que los complejos catiónicos de Pt, ver: a) S.-K. Kang, H.-W. Lee, S.-B. Jang, P.-S. Ho, *J. Org. Chem.* **1996**, 61, 4720-4724; b) K. Siegmann, P. S. Pregosin, L. M. Venanzi, *Organometallics* **1989**, 8, 2659-2664.

¹⁸⁴ K. Matos, J. A. Soderquist, *J. Org. Chem.* **1998**, 63, 461-470.

¹⁸⁵ F. Ozawa, K. Kurihara, M. Fujimori, T. Hidaka, T. Toyoshima, A. Yamamoto,

5. Bibliografía

Organometallics **1989**, *8*, 180-188; b) A. Gillie, J. K. Stille, *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 4933-4941.

¹⁸⁶ Algunas especies *trans*-ArPd(II)Ar'L₂ han sido aisladas y caracterizadas por RMN de ³¹P y ¹H, ver: C. Adamo, C. Amatore, I. Ciofini, A. Jutand, H. Lakamini, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 6985-6986.

¹⁸⁷ F. Ozawa, T. Ito, Y. Nakamura, A. Yamamoto, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1981**, *54*, 1868-1880.

¹⁸⁸ M. Pérez-Rodríguez, A. C. C. Braga, A. R. de Lera, F. Maseras, R. Álvarez, P. Espinet, *Organometallics* **2010**, *29*, 4983-4991; b) V. P. Ananikov, D. G. Musaev, K. Morokuma, *Organometallics* **2005**, *24*, 715-723.

¹⁸⁹ J. J. Low, W. A. Goddard, *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 6115-6128.

¹⁹⁰ J. F. Hartwig, *Inorg. Chem.* **2007**, *46*, 1936-1947.

¹⁹¹ K. Tatsumi, R. Hoffmann, A. Yamamoto, J. K. Stille, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1981**, *54*, 1857-1867.

¹⁹² F. Ozawa, T. Ito, A. Yamamoto, *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 6457-6463.

¹⁹³ V. P. Ananikov, D. G. Musaev, K. Morokuma, *Eur. J. Inorg. Chem.* **2007**, 5390-5399.

¹⁹⁴ E. Zuidema, P. W. N. M. van Leewen, C. Bo, *Organometallics* **2005**, *24*, 3703-3710.

¹⁹⁵ M. Pérez-Rodríguez, A. C. C. Braga, M. García-Melchor, M. H. Pérez-Temprano, J. A. Casares, G. Ujaque, A. R. de Lera, R. Álvarez, F. Maseras, P. Espinet, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 3650-3657.

¹⁹⁶ a) E. Alvaro, J. F. Hartwig, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 7858-7868; b) A. H. Roy, J. F. Hartwig, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 1232-1233; c) A. L. Casado, P. Espinet, A. M. Gallego, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 11771-11782; d) P. J. Stang, M. H. Kowalski, *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 3356-3362; e) F. Ozawa, K. Kurihara, T. Yamamoto, A. Yamamoto, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1985**, *58*, 399-400.

¹⁹⁷ a) B. Akermark, A. Ljungqvist, *J. Organomet. Chem.* **1979**, *182*, 59-75.

¹⁹⁸ a) D. A. Culkin, J. F. Hartwig, *Organometallics* **2004**, *23*, 3398-3416; b) D. A. Culkin, J. F. Hartwig, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 5816-5817.

¹⁹⁹ a) X. Bei, H. W. Turner, W. H. Weinberg, A. S. Guram, *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 6797-6803; b) F. E. Goodson, T. I. Wallow, B. M. Novak, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 12441-278

12453; c) D. F. O' Keefe, M. C. Dannock, S. M. Marcuccio, *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 6679-6680; d) K.-C. Kong, C.-H. Cheng, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 6313-6315; e) H. G. Kuivila, K. V. Nahabedian, *J. Am. Chem. Soc.* **1961**, *83*, 2159-2163.

²⁰⁰ a) H. C. Brown, G. A. Molander, *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 4512-4514; b) H. G. Kuivila, J. F. Reuwer, J. A. Mangravite, *J. Am. Chem. Soc.* **1964**, *86*, 2666-2670; c) H. G. Kuivila, K. V. Nahabedian, *J. Am. Chem. Soc.* **1961**, *83*, 2164-2166; d) H. G. Kuivila, K. V. Nahabedian, *J. Am. Chem. Soc.* **1961**, *83*, 2167-2174.

²⁰¹ a) K. M. Clapham, A. S. Batsanov, M. R. Bryce, B. Tarbit, *Org. Biomol. Chem.* **2009**, *7*, 2155-2161; b) K. M. Clapham, A. S. Batsanov, R. D. R. Greenwood, M. R. Bryce, A. E. Smith, B. Tarbit, *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 2176-2181; c) C. Coudret, V. Mazenc, *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 5293-5296.

²⁰² a) X. Zhou, J. Mao, Y. Zhang, *Catalysis Commun.* **2008**, *9*, 97-100; b) J. -S. Chen, K. Krogh-Jespersen, J. G. Khinast, *J. Mol. Catal. A: Chem.* **2008**, *285*, 14-19; c) Y. Yamamoto, R. Suzuki, K. Hattori, H. Nishiyama, *Synlett* **2006**, *7*, 1027-1030.

²⁰³ Z. Z. Song, H. N. C. Wong, *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 33-41.

²⁰⁴ M. Moreno-Mañas, M. Pérez, R. Pleixats, *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 2346-2351.

²⁰⁵ a) C. Adamo, C. Amatore, I. Ciofini, A. Jutand, H. Lakmini, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 6829-6836; b) H. Yoshida, Y. Yamaryo, J. Ohshita, A. Kunai, *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 1541-1544; c) B. A. Steinhoff, S. R. Fix, S. S. Stahl, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 766-767; d) S. S. Stahl, J. L. Thorman, R. C. Nelson, M. A. Kozee, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 7188-7189; e) V. Farina, B. Krishnan, D. R. Marshall, G. P. Roth, *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 5434-5444.

²⁰⁶ a) M. Yasuyuki, O. Gen, K. Masanari, *Chem. Lett.* **2014**, *43*, 97-99; b) X.-F. Wu, X. Fang, L. Wu, R. Jackstell, H. Neumann, M. Beller, *Acc. Chem. Res.* **2014**, *47*, 1041-1053; c) A. Tlili, J. Schranck, J. Pospech, H. Neumann, M. Beller, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 6293-6297; d) X.-F. Wu, H. Neumann, *ChemCatChem* **2012**, *4*, 447-458; e) S. Prateptongkum, K. M. Driller, R. Jackstell, A. Spannenberg, M. Beller, *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 9606-9615; f) J. W. Rathke, K. W. Kramarz, R. J. Klingler, M. J. Chen, D. E. Fremgen, R. E. Gerald, *Trends in Organometallic Chemistry* **1999**, *3*, 201-209; g) T. Kondo, Y. Tsuji, Y. Watanabe, *J. Organomet. Chem.* **1988**, *345*, 397-403.

- ²⁰⁷ a) R. Grigg, S. P. Mutton, *Tetrahedron* **2010**, *66*, 5515-5548; b) A. Brennführer, H. Neumann, M. Beller, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 4114-4133.
- ²⁰⁸ S. T. Gadge, B. M. Bhanage, *RSC Adv.* **2014**, *4*, 10367-10389.
- ²⁰⁹ A. Brennführer, H. Neumann, M. Beller, *ChemCatChem* **2009**, *1*, 28-41.
- ²¹⁰ a) R. Skoda-Földes, L. Kollár, *Modern Carbonylation Methods* **2008**, 301-320; b) R. Skoda-Földes, L. Kollár, *Curr. Org. Chem.* **2002**, *6*, 1097-1119.
- ²¹¹ X.-F. Wu, H. Neumann, M. Beller, *Chem. Soc. Rev.* **2011**, *40*, 4986-5009.
- ²¹² a) N. A. Bumagin, A. B. Ponomaryov, I. P. Beletskaya, *Tetrahedron Lett.* **1985**, *26*, 4819-4822; b) Y. Wakita, T. Yasunaga, M. Kojima, *J. Organomet. Chem.* **1985**, *288*, 261-268; c) H. Alper, S. Antebi, J. B. Woell, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1984**, *23*, 732-733.
- ²¹³ a) Y. Hatanaka, S. Fukushima, T. Hiyama, *Tetrahedron* **1992**, *48*, 2113-2126; b) Y. Hatanaka, T. Hiyama, *Synlett* **1991**, 845-853; c) Y. Hatanaka, T. Hiyama, *Chem. Lett.* **1989**, 2049-2052.
- ²¹⁴ a) W. Qin, S. Yasuike, N. Kakusawa, J. Kurita, *J. Organometal. Chem.* **2008**, *693*, 2949-2953; b) N. Kakusawa, J. Kurita, *Chem. Pharm. Bull.* **2006**, *54*, 699-702; c) S.-K. Kang, H.-C. Ryu, Y.-T. Hong, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I* **2001**, 736-739; d) S.-K. Kang, H.-C. Ryu, S.-W. Lee, *J. Organomet. Chem.* **2000**, *610*, 38-41.
- ²¹⁵ R. F. W. Jackson, D. Turner, M. H. Block, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I* **1997**, 865-870.
- ²¹⁶ a) S. Gao, Q. Wang, C. Chen, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 1410-1412; b) S. R. Dubbaka, P. Vogel, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 7674-7684; c) F. Karimi, J. Barletta, B. Långström, *Eur. J. Org. Chem.* **2005**, 2374-2378; d) P. Steunenberg, V. Jeanneret, Y.-H. Zhu, P. Vogel, *Tetrahedron: Asymmetry* **2005**, *16*, 337-346; e) S. R. Dubbaka, P. Steunenberg, P. Vogel, *Synlett* **2004**, 1235-1238; f) E. A. Couladouros, A. P. Mihou, E. A. Bouzas, *Org. Lett.* **2004**, *6*, 977-980; g) R. Shimizu, T. Fuchikami, *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 6891-6894; h) S. M. Ceccarelli, U. Piarulli, J. Telsera, C. Gennari, *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 7421-7425; i) F. Garrido, S. Raeppl, A. Manna, M. Lautens, *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 265-266; j) S. Ceccarelli, U. Piarulli, C. Gennari, *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 6254-6256; k) E. Morera, G. Ortar, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2000**, *10*, 1815-1818; l) C. Chen, K. Wilcoxon, Y.-F. Zhu, K. Kim, J. R. McCarthy, *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 3476-3482; m) R. Shimizu, T. Fuchikami, *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 8405-8408; n) R. Skoda-Földes, Z.

Csákai, L. Kollár, J. Horváth, Z. Tuba, *Steroids* **1995**, *60*, 812-816; o) S. D. Knight, L. E. Overman, G. Pairedeau, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 9293-9294; p) J. K. Stille, H. Su, D. H. Hill, P. Schneider, M. Tanaka, D. L. Morrison, L. S. Hegedus, *Organometallics* **1991**, *10*, 1993-2000; q) H. B. Kwon, B. H. McKee, J. K. Stille, *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 3114-3118; r) A. M. Echavarren, J. K. Stille, *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 1557-1565; s) K. Kikukawa, T. Idemoto, A. Katayama, K. Kono, F. Wada, T. Matsuda, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I* **1987**, 1511-1514; t) J. K. Stille, *Pure Appl. Chem.* **1985**, *57*, 1771-1780; u) F. K. Sheffy, J. P. Godschalx, J. K. Stille, *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, *106*, 4833-4840; v) W. F. Goure, M. E. Wright, P. D. Davis, S. S. Labadie, J. K. Stille, *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, *106*, 6417-6422; w) G. T. Crisp, W. J. Scott, J. K. Stille, *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, *106*, 7500-7506; x) K. Kikukawa, K. Kono, F. Wada, T. Matsuda, *Chem. Lett.* **1982**, 35-36; y) M. Tanaka, *Tetrahedron Lett.* **1979**, *20*, 2601-2602.

²¹⁷ a) T. Doi, H. Inoue, M. Tokita, J. Watanabe, T. Takahashi, *J. Comb. Chem.* **2008**, *10*, 135-141; b) S. R. Dubbaka, P. Vogel, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 15292-15293; c) T. Hanamoto, K. Handa, T. Mido, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **2002**, *75*, 2497-2502; d) W. Yun, S. Li, B. Wang, L. Chen, *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 175-177.

²¹⁸ a) K. T. Neumann, S. R. Laursen, A. T. Lindhardt, B. Bang-Andersen, T. Skrydstrup *Org. Lett.* **2014**, *16*, 2216-2219; b) J. Liu, J. Chen, C. Xia, *J. Catal.* **2008**, *253*, 50-56; c) J. Liu, X. Peng, W. Sun, Y. Zhao, C. Xia, *Org. Lett.* **2008**, *10*, 3933-3936; d) P. J. Tambade, Y. P. Patil, N. S. Nandurkar, B. M. Bhanage, *Synlett* **2008**, 886-888; e) T. Fukuyama, M. T. Rahman, M. Sato, I. Ryu, *Synlett* **2008**, 151-163; f) V. Sans, A. M. Trzeciak, S. Luis, J. J. Ziółkowski, *Catal. Lett.* **2006**, *109*, 37-41; g) N. Haddad, J. Tan, V. Farina, *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 5031-5034; h) M. T. Rahman, T. Fukuyama, N. Kamata, M. Sato, I. Ryu, *Chem. Commun.* **2006**, 2236-2238; i) W. Ma, X. Li, J. Yang, Z. Liu, B. Chen, X. Pana, *Synthesis* **2006**, 2489-2492; j) A. S. Karpov, E. Merkul, F. Rominger, T. J. J. Müller, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 6951-6956; k) B. Liang, M. Huang, Z. You, Z. Xiong, K. Lu, R. Fathi, J. Chen, Z. Yang, *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 6097-6100; l) T. Fukuyama, R. Yamaura, I. Ryu, *Can. J. Chem.* **2005**, *83*, 711-715; m) B. C. Bishop, K. M. J. Brands, A. D. Gibb, D. J. Kennedy, *Synthesis* **2004**, 43-52; n) M. S. Mohamed Ahmed, A. Mori, *Org. Lett.* **2003**, *5*, 3057-3060; o) H. Miao, Z. Yang, *Org. Lett.* **2000**, *2*, 1765-1768; p) A. Arcadi, S. Cacchi, F. Marinelli, P. Pace, G. Sanzi,

Synlett **1995**, 823-824; q) L. Delaude, A. M. Masdeu, H. Alper, *Synthesis* **1994**, 1149-1151; r) S. Torii, H. Okumoto, L. H. Xu, M. Sadakane, M. V. Shostakovsky, A. B. Ponomaryov, V. N. Kalinin, *Tetrahedron* **1993**, *49*, 6773-6784; s) V. N. Kalinin, M. V. Shostakovsky, A. B. Ponomaryov, *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 373-376; t) T. Kobayashi, M. Tanaka, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1981**, 333-334.

²¹⁹ a) M. A. Pena, J. Pérez Sestelo, L. A. Sarandeses, *Synthesis* **2005**, 485-492; b) S. W. Lee, K. Lee, D. Seomoon, S. Kim, H. Kim, H. Kim, E. Shim, M. Lee, S. Lee, M. Kim, P. H. Lee, *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 4852-4855; c) P. H. Lee, S. W. Lee, K. Lee, *Org. Lett.* **2003**, *5*, 1103-1106.

²²⁰ a) A. Suzuki, *Pure Appl. Chem.* **1994**, *66*, 213-222.

²²¹ Y. Wakita, T. Yasunaga, M. Akita, M. Kojima, *J. Organomet. Chem.* **1986**, *301*, C17-C20.

²²² a) L. Kaganovsky, D. Gelman, K. Rueck-Braun, *J. Organomet. Chem.* **2010**, *695*, 260-266; b) H. Neumann, A. Brennfürer, M. Beller, *Chem. Eur. J.* **2008**, *14*, 3645-3652; c) T. Ishiyama, H. Kizaki, T. Hayashi, A. Suzuki, N. Miyaura, *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 4726-4731; d) T. Ishiyama, H. Kizaki, N. Miyaura, A. Suzuki, *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 7595-7598.

²²³ a) C. Pirez, J. Dheur, M. Sauthier, Y. Castanet, A. Mortreux, *Synlett* **2009**, 1745-1748; b) M. Arthuis, R. Pontikis, J.-C. Florent, *Org. Lett.* **2009**, *11*, 4608-4611; c) A. Petz, G. Péczely, Z. Pintér, L. Kollár, *J. Mol. Catal. A: Chem.* **2006**, *255*, 97-102; d) R. Skoda-Földes, Z. Székvölgyi, L. Kollár, Z. Berente, J. Horváth, Z. Tuba, *Tetrahedron* **2000**, *56*, 3415-3418; e) M. Ishikura, M. Terashima, *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 2634-2637; f) T. Ishiyama, N. Miyaura, A. Suzuki, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1991**, *64*, 1999-2001.

²²⁴ a) S.-K. Kang, K.-H. Lim, P.-S. Ho, S.-K. Yoon, H.-J. Son, *Synth. Commun.* **1998**, *28*, 1481-1489.

²²⁵ a) E. Maerten, M. Sauthier, A. Mortreux, Y. Castanet, *Tetrahedron* **2007**, *63*, 682-689; b) E. Maerten, F. Hassouna, S. Couve-Bonnaire, A. Mortreux, J.-F. Carpentier, Y. Castanet, *Synlett* **2003**, 1874-1876; c) S. Couve-Bonnaire, J.-F. Carpentier, A. Mortreux, Y. Castanet, *Tetrahedron* **2003**, *59*, 2793-2799; d) S.

- Couve-Bonnaire, J.-F. Carpentier, A. Mortreux, Y. Castanet, *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 3689-3691.
- ²²⁶ a) X.-F. Wu, H. Neumann, M. Beller, *Adv. Synth. Catal.* **2011**, *353*, 788-792; b) X.-F. Wu, H. Neumann, M. Beller, *Tetrahedron Lett.* **2010**, *51*, 6146-6149.
- ²²⁷ a) S. Sumino, T. Ui, I. Ryu, *Org. Lett.* **2013**, *15*, 3142-3145; b) T. Ishiyama, M. Murata, A. Suzuki, N. Miyaura, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1995**, 295-296; c) T. Ishiyama, N. Miyaura, A. Suzuki, *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 623-626.
- ²²⁸ M. Medio-Simón, C. Mollar, N. Rodríguez, G. Asensio, *Org. Lett.* **2005**, *7*, 4669-4672.
- ²²⁹ a) D. Yang, Z. Liu, Y. Li, B. Chen, *Synth. Commun.* **2007**, *37*, 3759-3765; b) P. Prediger, A. V. Moro, C. W. Nogueira, L. Savegnago, P. H. Menezes, J. B. T. Rocha, G. Zeni, *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 3786-3792; c) B. Gotov, J. Kaufmann, H. Schumann, H.-G. Schmalz, *Synlett* **2002**, 1161-1163.
- ²³⁰ M. Xia, Z. Chen, *J. Chem. Res.* **1999**, 400-401.
- ²³¹ M. B. Andrus, Y. Ma, Y. Zang, C. Song, *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 9137-9140.
- ²³² T. Saeki, E.-C. Son, K. Tamao, *Org. Lett.* **2004**, *6*, 617-619.
- ²³³ a) L. Bartali, A. Guarna, P. Larini, E. G. Occhiato, *Eur. J. Org. Chem.* **2007**, 2152-2163; b) P. Larini, A. Guarna, E. G. Occhiato, *Org. Lett.* **2006**, *8*, 781-784.
- ²³⁴ W. Qin, S. Yasuike, N. Kakusawa, J. Kurita, *J. Organomet. Chem.* **2008**, *693*, 2949-2953.
- ²³⁵ a) K. M. Bjerglund, T. Skrydstrup, G. A. Molander, *Org. Lett.* **2014**, *16*, 1888-1891; b) F. Jafarpour, P. Rashidi-Ranjbar, A. O. Kashani, *Eur. J. Org. Chem.* **2011**, 2128-2132.
- ²³⁶ a) B. M. O'Keefe, N. Simmons, S. F. Martin, *Org. Lett.* **2008**, *10*, 5301-5304; b) S. Zheng, L. Xu, C. Xia, *Appl. Organomet. Chem.* **2007**, *21*, 772-776.
- ²³⁷ a) H. Li, Z. Wu, M. Yang, Y. Qi, *Catal. Lett.* **2010**, *137*, 69-73; b) D. Mingji, B. Liang, C. Wang, Z. You, J. Xiang, G. Dong, J. Chen, Z. Yang, *Adv. Synth. Catal.* **2004**, *346*, 1669-1673.
- ²³⁸ D. K. Paluru, S. Dey, K. R. Chaudhari, M. V. Khedkar, B. M. Bhanage, V. K. Jain, *Tetrahedron Lett.* **2014**, *55*, 2953-2956.

- ²³⁹ a) P. J. Tambade, Y. P. Patil, A. G. Panda, B. M. Bhanage, *Eur. J. Org. Chem.* **2009**, 3022-3025.
- ²⁴⁰ a) Q. Zhou, S. Wei, W. Han, *J. Org. Chem.* **2014**, *79*, 1454-1460; b) H. Li, M. Yang, Y. Qi, J. Xue, *Eur. J. Org. Chem.* **2011**, 2662-2667.
- ²⁴¹ a) J. Niu, M. Xie, X. Zhu, Y. Long, P. Wang, R. Li, J. Ma, *J. Mol. Catal. A: Chem.* **2014**, *392*, 247-252; b) J.-R. Niu, X. Huo, F.-W. Zhang, H.-B. Wang, P. Zhao, W.-Q. Hu, J. Ma, R. Li, *Chemcatchem* **2013**, *5*, 349-354; c) M. V. Khedkar, T. Sasakib, B. M. Bhanage, *RSC Adv.* **2013**, *3*, 7791-7797; d) M. Cai, J. Peng, W. Hao, G. Ding, *Green Chem.* **2011**, *13*, 190-196; e) Z. S. Qureshi, K. M. Deshmukh, P. J. Tambade, B. M. Bhanage, *Synthesis* **2011**, 243-250; f) M. V. Khedkar, P. J. Tambade, Z. S. Qureshi, B. M. Bhanage *Eur. J. Org. Chem.* **2010**, 6981-6986; g) M. Cai, G. Zheng, L. Zha, J. Peng, *Eur. J. Org. Chem.* **2009**, 1585-1591; h) G. Zheng, P. Wang, M. Cai, *Chin. J. Chem.* **2009**, *27*, 1420-1426.
- ²⁴² M. J. Winter, *d-Block Chemistry*, 4th ed., Oxford University Press, Oxford, **1999**, 61-63.
- ²⁴³ M. Hidai, M. Kokura, Y. Uchida, *J. Organomet. Chem.* **1973**, *52*, 431-435.
- ²⁴⁴ M. Portnoy, D. Milstein, *Organometallics* **1993**, *12*, 1655-1664.
- ²⁴⁵ M. J. Winter, *d-Block Chemistry*, 4th ed., Oxford University Press, Oxford, **1999**, 66-68.
- ²⁴⁶ P. E. Garrou, R. F. Heck, *J. Am. Chem. Soc.* **1976**, *98*, 4115-4127.
- ²⁴⁷ M. Huser, M.-T. Youinou, J. A. Osborn, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1989**, *28*, 1386-1388.
- ²⁴⁸ P. W. N. M. van Leeuwen, P. C. J. Kamer, J. N. H. Reek, P. Dierkes, *Chem. Rev.* **2000**, *100*, 2741-2770.
- ²⁴⁹ Z. Freixa, P. W. N. M. van Leeuwen, *Dalton Trans.* **2003**, 1890-1901.
- ²⁵⁰ K. Kudo, M. Sato, M. Hadai, Y. Uchida, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1973**, *46*, 2820-2822.
- ²⁵¹ Y. Ben-David, M. Portnoy, D. Milstein, *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 8742-8744.
- ²⁵² a) Yu, W.-Y.; Alper, H. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 5684-5687; b) R. E. Rülke, V. E. Kaasjager, D. Kliphuis, C. J. Elsevier, P. W. N. M. van Leeuwen, K. Vrieze, K. Goubitz, *Organometallics* **1996**, *15*, 668-677; c) R. van Asselt, E. E. C. G. Gielens, R. E. Rülke, K.

Vrieze, C. J. Elsevier, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 977-985; d) G. P. C. M. Dekker, A. Buijs, C. J. Elsevier, K. Vrieze, P. W. N. M. van Leeuwen, W. J. J. Smeets, A. L. Spek, Y. F. Wang, C. H. Stam, *Organometallics* **1992**, *11*, 1937-1948; e) G. P. C. M. Dekker, C. J. Elsevier, K. Vrieze, P. W. N. M. van Leeuwen, C. F. Roobeek, *J. Organomet. Chem.* **1992**, *430*, 357-372; f) G. P. C. M. Dekker, C. J. Elsevier, K. Vrieze, P. W. N. M. van Leeuwen, *Organometallics* **1992**, *11*, 1598-1603; g) W. Cabri, S. De Bernardinis, F. Francalanci, S. Penco, R. Santi, *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 350-353.

²⁵³ a) W. R. Moser, A. W. Wang, N. K. Kildahl, *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 2816-2820; b) D. Milstein, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1986**, 817-818; c) A. Schoenberg, I. Bartoletti, R. F. Heck, *J. Org. Chem.* **1974**, *39*, 3318-3326.

²⁵⁴ a) K. R. Dixon, A. C. Dixon, *Comprehensive Organometallic Chemistry II*, (Eds.: E. W. Abel, F. G. A. Stone, G. Wilkinson), Pergamon Press, Oxford, **1995**, Vol. 9, 208; b) G. K. Anderson, *Comprehensive Organometallic Chemistry II*, (Eds.: E. W. Abel, F. G. A. Stone, G. Wilkinson), Pergamon Press, Oxford, **1995**, Vol. 9, 460; c) J. J. Alexander, *The Chemistry of the Metal-Carbon Bond*, (Eds.: F. R. Hartley, S. Patai), Wiley, New York, **1985**, Vol. 2, 349; d) R. J. Cross, J. Gemmill, *J. Chem. Soc. Dalton Trans.* **1981**, 2317-2320; e) N. Sugita, J. V. Minkiewicz, R. F. Heck, *Inorg. Chem.* **1978**, *17*, 2809-2813.

²⁵⁵ a) R. J. Cross, *Comprehensive Organometallic Chemistry II*, (Eds.: E. W. Abel, F. G. A. Stone, G. Wilkinson), Pergamon Press, Oxford, **1995**, Vol. 9, 407; b) H. A. Ankersmit, P. T. Witte, H. Kooijman, M. T. Lakin, A. L. Spek, K. Goubitz, K. Vrieze, G. Vankoten, *Inorg. Chem.* **1996**, *35*, 6053-6063; c) P. J. Stang, Z. Zhong, A. M. Arif, *Organometallics* **1992**, *11*, 1017-1025; d) G. K. Anderson, R. J. Cross, *Acc. Chem. Res.* **1984**, *17*, 67-74; e) G. K. Anderson, R. J. Cross, *J. Chem. Soc., Dalton Trans.* **1980**, 712-715.

²⁵⁶ C. F. J. Barnard, *Organometallics* **2008**, *27*, 5402-5422.

²⁵⁷ X.-F. Wu, H. Neumann, S. Neumann, M. Beller, *Chem. Eur. J.* **2012**, *18*, 8596-8599.

²⁵⁸ F. M. Miloserdov, C. L. McMullin, M. Martínez-Belmonte, J. Benet-Buchholz, V. I. Bakhmutov, S. A. Macgregor, V. V. Grushin, *Organometallics* **2014**, *33*, 736-752.

²⁵⁹ a) W. Li, X.-F. Wu, *J. Org. Chem.* **2014**, *79*, 10410-10416; b) X.-F. Wu, H. Neumann, M. Beller, *Chem. Eur. J.* **2012**, *18*, 12599-12602.

²⁶⁰ X.-F. Wu, M. Sharif, K. Shoaib, H. Neumann, A. Pews-Davtyan, P. Langer, M. Beller,

Chem. Eur. J. **2013**, *19*, 6230-6233.

²⁶¹ J. Schranck, A. Tlili, H. Neumann, P. G. Alsabeh, M. Stradiotto, M. Beller, *Chem. Eur. J.* **2012**, *18*, 15592-15597.

²⁶² a) W. Li, C. Liu, H. Zhang, K. Ye, G. Zhang, W. Zhang, Z. Duan, S. You, A. Lei, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 2443-2446; b) L. He, H. Li, H. Neumann, M. Beller, X.-F. Wu, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 1420-1424; c) Y. K. Bae, C. S. Cho, *Appl. Organometal. Chem.* **2014**, *28*, 225-229; d) X.-F. Wu, H. Neumann, M. Beller, *Chem. Rev.* **2013**, *113*, 1-35; e) S. Luo, F.-X. Luo, X.-S. Zhang, Z.-J. Shi, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 10598-10601; f) Z. Liang, J. Zhang, Z. Liu, K. Wang, Y. Zhang, *Tetrahedron* **2013**, *69*, 6519-6526; g) H. Zhang, R. Shi, P. Gan, C. Liu, A. Ding, Q. Wang, A. Lei, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 5204-5207; h) Z.-H. Guan, M. Chen, Z.-H. Ren, *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 17490-17493; i) J. Salvadori, E. Balducci, S. Zaza, E. Petricci, M. Taddei, *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 1841-1847; j) J. Albert, L. D'Andrea, J. Granell, J. Zafrilla, M. Font-Bardia, X. Solans, *J. Organomet. Chem.* **2007**, *692*, 4895-4902; k) S.-M. Lu, H. Alper, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 14776-14784; l) Q. J. Zhou, K. Worm, R. E. Dolle, *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 5147-5149.

²⁶³ a) S. D. Friis, R. H. Taaning, A. T. Lindhardt, T. Skrydstrup, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 18114-18117; b) P. Hermange, A. T. Lindhardt, R. H. Taaning, K. Bjerglund, D. Lupp, T. Skrydstrup, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 6061-6071.

²⁶⁴ T. Morimoto, K. Kakiuchi, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 5580-5588.

²⁶⁵ a) X.-F. Wu, H. Neumann, M. Beller, *Chem. Eur. J.* **2012**, *18*, 12595-12598; b) X.-F. Wu, H. Neumann, M. Beller, *ChemCatChem* **2010**, *2*, 509-513; c) C.-H. Cho, R. C. Larock, *Tetrahedron Lett.* **2010**, *51*, 3417-3421; d) J. McNulty, J. J. Nair, M. Sliwinski, A. J. Robertson, *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 2342-2346; e) H. Neumann, A. Brennführer, P. Gross, T. Riermeier, J. Almena, M. Beller, *Adv. Synth. Catal.* **2006**, *348*, 1255-1261.

²⁶⁶ a) C. F. J. Barnard, *Org. Process. Res. Dev.* **2008**, *12*, 566-574; b) J. Albaneze-Walker, C. Bazaral, T. Leavey, P. G. Dormer, J. A. Murry, *Org. Lett.* **2004**, *6*, 2097-2100; c) W. Mägerlein, A. F. Indolese, M. Beller, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 2856-2859; d) T. Miyawaki, K. Nomura, M. Hazama, G. Suzukamo, *J. Mol. Catal. A: Chem.* **1997**, *120*, L9-L11; e) R. Takeuchi, K. Suzuki, N. Sato, *J. Mol. Catal.* **1991**, *66*, 277-288.

²⁶⁷ a) Q. Liu, L. Wu, H. Jiao, X. Fang, R. Jackstell, M. Beller, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *286*

52, 8064-8068; b) X.-F. Wu, H. Neumann, M. Beller, *Chem. Eur. J.* **2012**, *18*, 3831-3834; c) G. P. Roth, J. A. Thomas, *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 1959-1962; d) R. E. Dolle, S. J. Schmidt, L. I. Kruse, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1987**, 904-905; e) S. Cacchi, P. G. Ciattini, E. Morera, G. Ortar, *Tetrahedron Lett.* **1986**, *27*, 3931-3934; f) S. Cacchi, E. Morera, G. Ortar, *Tetrahedron Lett.* **1985**, *26*, 1109-1112.

²⁶⁸ a) R. H. Munday, J. R. Martinelli, S. L. Buchwald, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 2754-2755; b) C. Cai, N. R. Rivera, J. Balsells, R. R. Sidler, J. C. McWilliams, C. S. Shultz, Y. Sun, *Org. Lett.* **2006**, *8*, 5161-5164; c) Y. Kubota, S. Nakada, Y. Sugi, *Synlett* **1998**, 183-185.

²⁶⁹ L. Rena, N. Jiao, *Chem. Commun.* **2014**, *50*, 3706-3709.

²⁷⁰ a) A. V. Malkov, N. Derrien, M. Barłóg, P. Kocovský, *Chem. Eur. J.* **2014**, *20*, 4542-4547; b) X. Fang, H. Li, R. Jackstell, M. Beller, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 9030-9034; c) P. Xie, Y. Xie, B. Qian, H. Zhou, C. Xia, H. Huang, *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 9902-9905; d) Q. Liu, H. Zhang, A. Lei, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 10788-10799; e) Q. Liu, G. Li, J. He, J. Liu, P. Li, A. Lei, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 3371-3374; f) Y. Yamamoto, *Adv. Synth. Catal.* **2010**, *352*, 478-492; g) R. Suleiman, B. El Ali, *Tetrahedron Lett.* **2010**, *51*, 3211-3215; h) G. Cavinato, L. Toniolo, *J. Mol. Catal. A: Chem.* **1996**, *104*, 221-227.

²⁷¹ S. Sumino, A. Fusano, T. Fukuyama, I. Ryu, *Acc. Chem. Res.* **2014**, *47*, 1563-1574.

²⁷² Y.-S. Lin, A. Yamamoto, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1998**, *71*, 723-734.

²⁷³ a) X.-F. Wu, L. Wu, R. Jackstell, H. Neumann, M. Beller, *Chem. Eur. J.* **2013**, *19*, 12245-12248; b) W. E. Lindsell, D. D. Palmer, P. N. Preston, G. M. Rosair, R. V. H. Jones, A. J. Whitton, *Organometallics* **2005**, *24*, 1119-1133.

²⁷⁴ C. Mollar, M. Medio-Simón, G. Asensio, *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 9693-9701.

²⁷⁵ A. Schoenberg, R. F. Heck, *J. Org. Chem.* **1974**, *39*, 3327-3331.

²⁷⁶ a) H. Li, L. He, H. Neumann, M. Beller, X.-F. Wu, *Green Chem.* **2014**, *16*, 1336-1343; b) M. Gergely, R. Farkas, A. Takács, A. Petz, L. Kollár, *Tetrahedron* **2014**, *70*, 218-224; c) E. Szánti-Pintér, Z. Csók, Z. Berente, L. Kollár, R. Skoda-Földes, *Steroids* **2013**, *78*, 1177-1182; d) X.-F. Wu, L. He, H. Neumann, M. Beller, *Chem. Eur. J.* **2013**, *19*, 12635-12638; e) A. Takács, A. Czompa, G. Krajsovsky, P. Mátyus, L. Kollár, *Tetrahedron* **2012**, *68*, 7855-7860; f) X.-F. Wu, H. Neumann, S. Neumann, M. Beller, *Chem. Eur. J.* **2012**, *18*, 13619-13623; g) X.-F. Wu, J. Schranck, H. Neumann, M. Beller, *Chem. Eur. J.* **2011**, *17*, 12246-

12249; h) J. R. Martinelli, D. A. Watson, D. M. M. Freckmann, T. E. Barder, S. L. Buchwald, *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 7102-7107; i) P. J. Tambade, Y. P. Patil, M. J. Bhanushali, B. M. Bhanage, *Synthesis* **2008**, 2347-2352; j) K. Kumar, A. Zapf, D. Michalik, A. Tillack, T. Heinrich, H. Bottcher, M. Arlt, M. Beller, *Org. Lett.* **2004**, *6*, 7-10.

²⁷⁷ a) J. R. Martinelli, T. P. Clark, D. A. Watson, R. H. Munday, S. L. Buchwald, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 8460-8463; b) R. J. Perry, B. D. Wilson, *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 7482-7485.

²⁷⁸ M. Scalone, P. Vogt, (Hoffmann-La Roche, Switzerland), EP0385210, **1990**, A2.

²⁷⁹ X.-F. Wu, H. Neumann, M. Beller, *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 9750-9753.

²⁸⁰ a) H. Li, H. Neumann, M. Beller, X.-F. Wu, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 3183-3186; b) X.-F. Wu, H. Neumann, M. Beller, *Chem. Eur. J.* **2012**, *18*, 419-422.

²⁸¹ a) R. Mancuso, I. Ziccarelli, D. Armentano, N. Marino, S. V. Giofrè, B. Gabriele, *J. Org. Chem.* **2014**, *79*, 3506-3518; b) P. Xie, C. Xia, H. Huang, *Org. Lett.* **2013**, *15*, 3370-3373; c) X. Fang, R. Jackstell, M. Beller, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 14089-14093; d) Z.-H. Guan, H. Lei, M. Chen, Z.-H. Ren, Y. Bai, Y.-Y. Wang, *Adv. Synth. Catal.* **2012**, *354*, 489-496.

²⁸² a) F. Ozawa, T. Sugimoto, Y. Yuasa, M. Santra, T. Yamamoto, A. Yamamoto, *Organometallics* **1984**, *3*, 683-692; b) F. Ozawa, A. Yamamoto, *Chem. Lett.* **1982**, 865-868.

²⁸³ L. Troisi, C. Granito, F. Rosato, V. Videtta, *Tetrahedron Lett.* **2010**, *51*, 371-373.

²⁸⁴ D. Marosvölgyi-Haskó, A. Takács, Z. Riedl, L. Kollár, *Tetrahedron* **2011**, *67*, 1036-1040.

²⁸⁵ X.-F. Wu, J. Schranck, H. Neumann, M. Beller, *ChemCatChem* **2012**, *4*, 69-71.

²⁸⁶ V. M. Fernández-Alvarez, V. de la Fuente, C. Godard, S. Castellón, C. Claver, F. Maseras, J. J. Carbó, *Chem. Eur. J.* **2014**, *20*, 10982-10989.

²⁸⁷ F. Ozawa, N. Kawasaki, H. Okamoto, T. Yamamoto, A. Yamamoto, *Organometallics* **1987**, *6*, 1640-1651.

²⁸⁸ Y. Hu, J. Liu, Z. Lü, X. Luo, H. Zhang, Y. Lan, A. Lei, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 3153-3158.

²⁸⁹ G. Booth, J. Chatt, *J. Chem. Soc. A* **1966**, 634-638.

²⁹⁰ D. Milstein, *Acc. Chem. Res.* **1988**, *21*, 428-434.

²⁸⁶ D. J. Cárdenas, A. M. Echavarren, *Organometallics* **1994**, *13*, 882-889.