

Reaccions directes i asimètriques de formació d'enllaços C–C catalitzades per complexos quirals de Ni(II)

Direct and asymmetric C–C bond-forming reactions catalyzed by chiral Ni(II) complexes

Eduard Balaguer-Garcia, Javier Ballester, Joan Conejos-Jalencas, Jiawei Gao, Xènia Tarrach, Anna M. Costa, Pedro Romea i Fèlix Urpí

Universitat de Barcelona (UB). Departament de Química Inorgànica i Orgànica. Secció de Química Orgànica. Institut de Biomedicina de la Universitat de Barcelona (IBUB)

Resum: El desenvolupament de mètodes directes, estereoselectius i catalítics per a la formació d'enllaços C–C és un dels grans reptes de la química orgànica moderna. En aquest context, els enolats quirals de Ni(II) derivats de tioimides han demostrat ser uns reactius molt eficients en reaccions d'alquilació, aldòliques i d'addició conjugada. Aquest article recull les aportacions recents del nostre grup en aquest camp i posa en relleu la utilitat sintètica dels productes obtinguts, que s'han aplicat amb èxit a la síntesi de compostos bioactius com la lacosamida o el tapentadol.

Paraules clau: Enolats de Ni(II), tioimides, catàlisi asimètrica, formació d'enllaços C–C.

Abstract: The development of direct, stereoselective, and catalytic methods for C–C bond formation is one of the major challenges in modern organic chemistry. In this context, chiral Ni(II) enolates derived from thioimides have emerged as highly efficient reagents in alkylation, aldol, and conjugate addition reactions. This article presents our group's recent contributions in this area and highlights the synthetic utility of the resulting products, which have been successfully applied to the synthesis of bioactive compounds such as lacosamide or tapentadol.

Keywords: Ni(II) enolates, thioimides, asymmetric catalysis, C–C bond formation.

Introducció

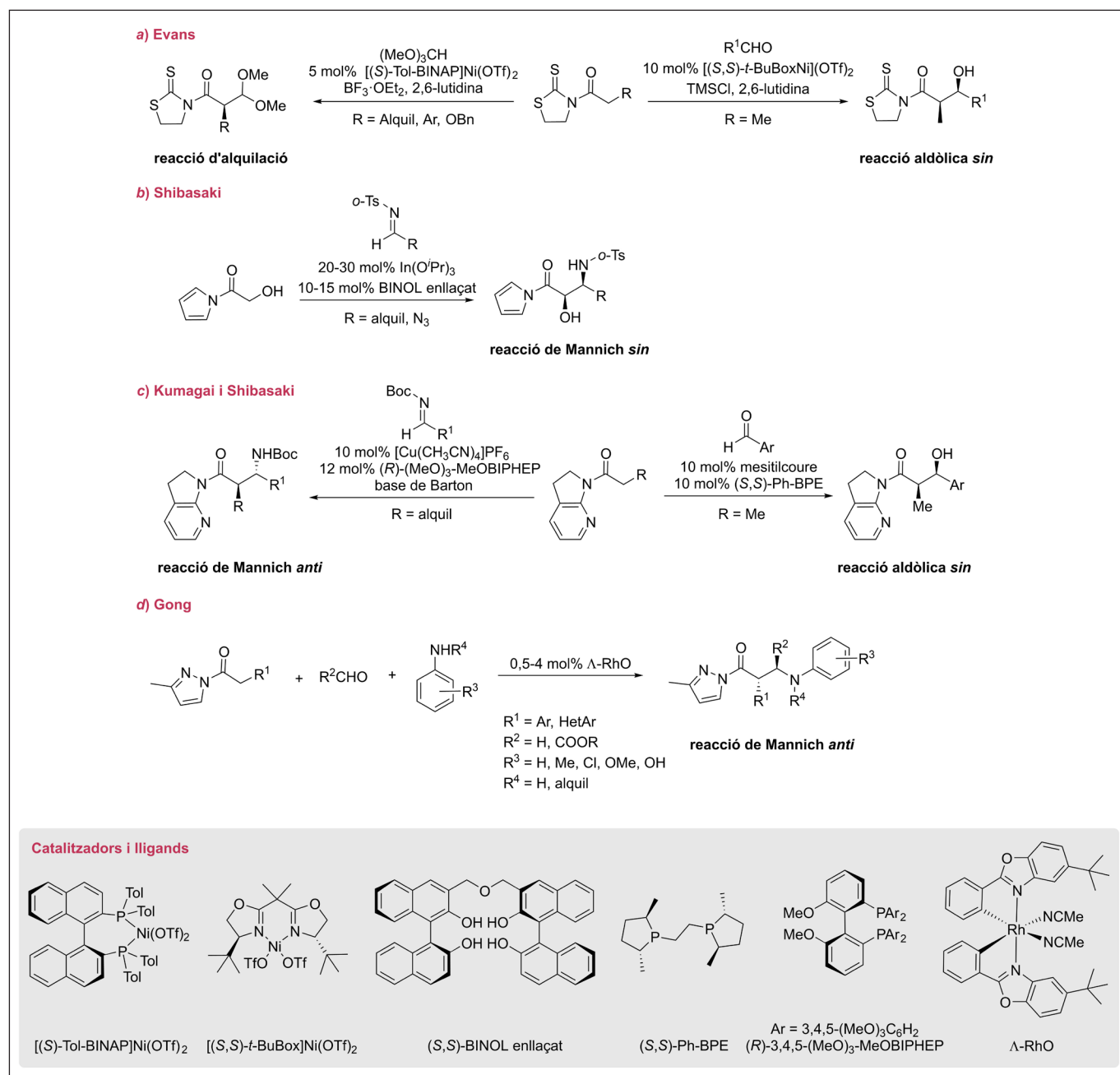
El desenvolupament de mètodes eficients per a la formació estereoselectiva d'enllaços carboni-carboni (C–C) continua essent un pilar fonamental de la química orgànica sintètica. Una de les estratègies més emprades és la funcionalització en α d'enolats o enamines, generats a partir dels compostos carbonílics corresponents. Pel que fa als enolats, és habitual preformar-los emprant bases fortes i temperatures criogèniques, cosa que s'allunya dels principis de la química verda [1]. A més, el control de l'estereoselectivitat de la reacció sovint requereix l'ús de lligands o d'auxiliars quirals en quantitats estequiomètriques, fet que compromet l'eficiència atòmica (*atom economy*) de la reacció [2, 3]. En aquest context, l'ús de catalitzadors quirals (catàlisi asimètrica) representa una alternativa més sostenible, ja que permet reaccions directes i selectives.

Fa aproximadament vint-i-cinc anys es van descriure els primers mètodes per a la formació directa d'enolats [4, 5] i d'enamines [6] quirals. És una estratègia especialment atractiva perquè evita passos de prefuncionalització, redueix la generació de residus i simplifica les seqüències sintètiques. En el cas dels aldehids, l'aminocatàlisi ha resultat ser una estratègia molt eficaç, ja que les seves enamines es generen d'una manera directa en condicions suaus. D'una forma similar, la catàlisi per transferència de fase ha estat àmpliament utilitzada per a funcionalitzar enolats estabilitzats, com els derivats de compostos 1,3-dicarbonílics [7]. Tanmateix, aquestes aproximacions no són aplicables d'una manera general a compostos menys activats, per als quals encara no es disposa de mètodes de formació d'enllaços C–C que siguin alhora directes, catalítics i estereoselectius [8, 9]. El repte encara és més gran per als derivats d'àcids carboxílics, com èsters o amides, atesa la seva menor acidesa, que dificulta la formació directa dels corresponents enolats en condicions suaus. Una estratègia que ha demostrat ser eficaç per a superar aquesta limitació consisteix en l'ús d'auxiliars o *scaffolds* aquirals, que solen incorporar un punt addicional de coordinació amb el metall i poden ser eliminats i recuperats fàcilment un cop la reacció s'ha completat. La coordinació del metall amb l'auxiliar incrementa l'acidesa dels protons

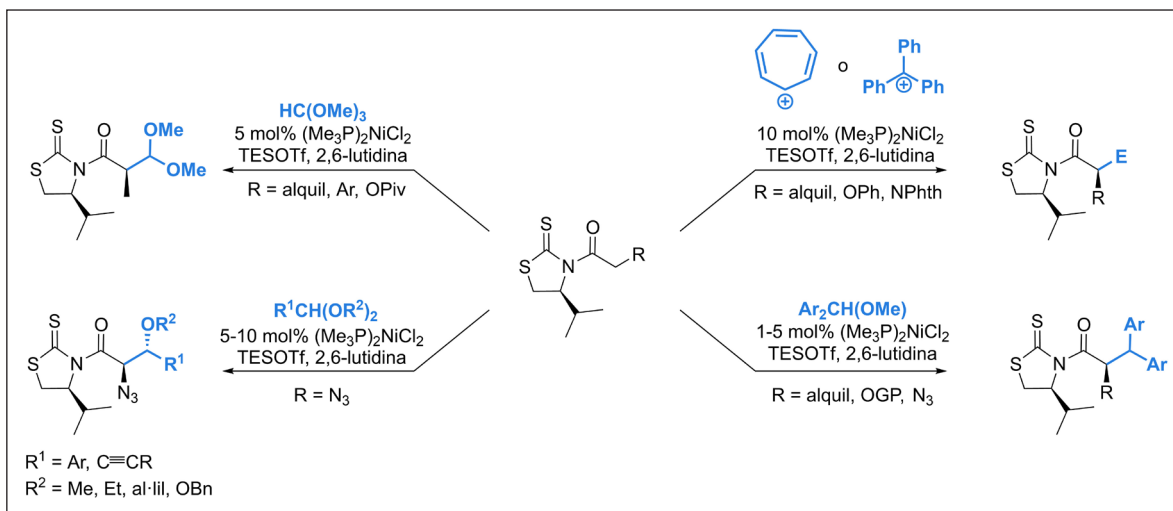
Correspondència: Anna M. Costa
Universitat de Barcelona. Departament de Química Inorgànica i Orgànica. Secció de Química Orgànica.
Institut de Biomedicina de la Universitat de Barcelona (IBUB). C. de Martí i Franquès, 1-11.
08028 Barcelona
Tel.: +34 934 021 258. Fax: +34 933 397 878
A/e: amcosta@ub.edu

en α , fet que en facilita la desprotonació i permet la generació directa dels enolats en condicions suaus. Alhora, aquesta coordinació contribueix a fixar la geometria de l'enolat resultant, un aspecte clau per al control de l'estereoselectivitat de la reacció posterior. A més, si el metall es troba coordinat amb lligands quirals, la transformació pot esdevenir estereoselectiva i obre la porta a la síntesi de compostos amb un alt valor afegit.

Evans va ser pioner en l'aplicació d'aquesta estratègia; així, va descriure la formació directa d'enolats derivats de *N*-acil-tiazolidinones aquirals emprant catalitzadors de Ni(II) quirals i la seva reacció amb aldehids (reacció aldòlica) [10] i ortoformiat de trimetil (alquilació) [11]. Des de llavors, també han resultat útils altres *scaffolds*. Per exemple, Shibasaki va demostrar l'eficàcia dels *N*-acil pirroles en reaccions de tipus Mannich catalitzades per complexos quirals de In(III) [12].



ESQUEMA 1. Exemples de l'ús de plataformes aquirals per a la generació directa d'enolats de derivats d'àcids carboxílics. Elaboració pròpia.



ESQUEMA 2. Precedents del grup en la generació directa d'enolats de Ni(II). Elaboració pròpia.

Més recentment, Kumagai i Shibasaki han emprat amides derivades de la 7-azaindolina en —entre d'altres— reaccions aldòliques, de Mannich i d'addició conjugada, utilitzant catalitzadors quirals de Cu(I) [13]. Gong, per la seva banda, ha emprat *N*-acil pirazoles en reaccions de Mannich catalitzades per un complex quiral de Rh(I) [14] (esquema 1).

En aquest context, les tioimides destaquen com una alternativa especialment versàtil i eficient, ja que permeten la generació directa d'enolats quirals de Ni(II) en condicions suaus. A més, poden eliminar-se amb facilitat un cop completada la reacció i transformar-se en un ampli ventall d'intermediaris sintèticament útils, com ara alcohols, èsters o amides, entre d'altres. Aprofitant l'experiència del grup en reaccions d'enolats de Ni(II) derivats d'acil tiazolidintiones quirals [15–18] (esquema 2) i inspirant-nos en els treballs d'Evans [10, 11], vam iniciar una cerca exhaustiva de noves reaccions enantioselectives de formació d'enllaços carboni–carboni basades en la reactivitat d'aquests enolats de Ni(II). A continuació, es presenten les contribucions del nostre grup en el desenvolupament de nous mètodes de formació d'enllaços C–C emprant tioimides aquirals com a plataforma.

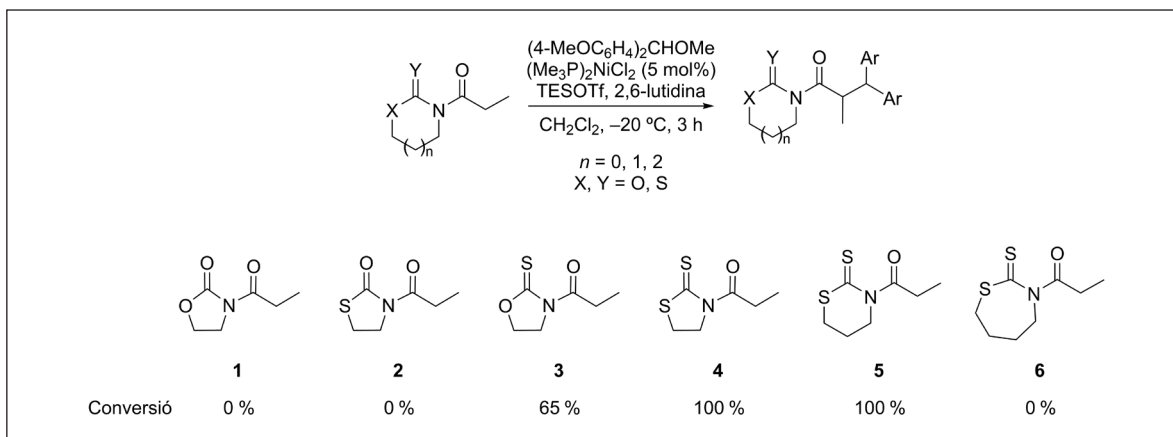
Reaccions d'alquilació

Tenint en compte els precedents esmentats anteriorment, vam començar per estudiar les reaccions d'alquilació d'enolats de Ni(II) derivats de tioimides amb carbocacions. El primer pas va ser determinar quina plataforma era la més adequada. La

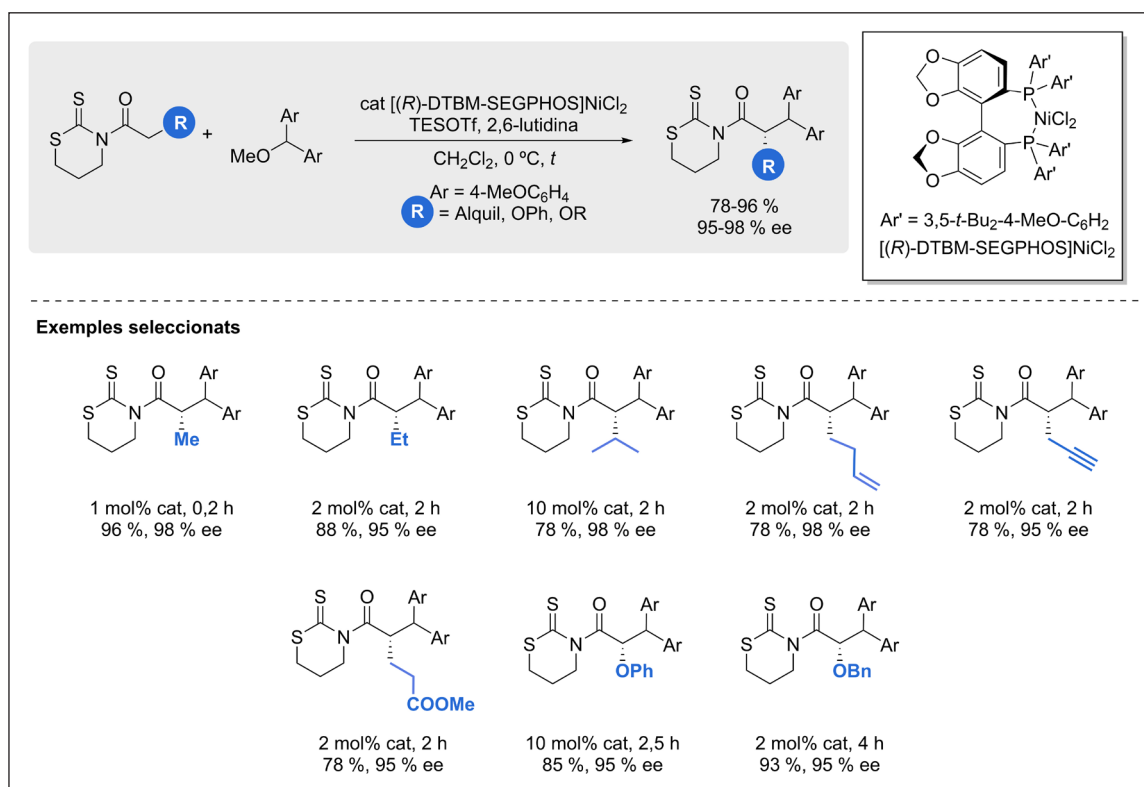
reacció de les tioimides 1–6 amb el carbocatió generat a partir de $(4\text{-MeOC}_6\text{H}_4)_2\text{CHOMe}$ i emprant el precatalitzador aquiral comercial $(\text{Me}_3\text{P})_2\text{NiCl}_2$ va demostrar la importància de la presència d'un S exocíclic en l'heterocicle. Els millors resultats es van obtenir amb les tioimides 4 i 5 (esquema 3) [19].

Després d'avaluar diferents catalitzadors quirals i d'optimitzar les condicions de la reacció, el producte desitjat es va poder obtenir amb rendiments i enantioselectivitats excel·lents emprant 5 mol% de $[(R)\text{-DTBM-SEGPHOS}]\text{NiCl}_2$ com a precatalitzador. Tant la tioimida 4 com la 5 proporcionaven resultats molt similars, però es va continuar l'estudi amb la tiazinantiona 5, ja que els excessos enantiomèrics eren lleugerament més alts i la reacció es podia dur a terme a 0 °C, sense pèrdua de rendiment o enantioselectivitat i escurçant d'una forma significativa el temps de reacció. Aquestes condicions de reacció es van aplicar a una sèrie de *N*-acil tiazinantiones (esquema 4). Tot i que la reacció és sensible a l'impediment estèric del grup acil de la tioimida, n'hi ha prou amb augmentar la quantitat de catalitzador i/o el temps de reacció per a obtenir uns resultats excel·lents. El sistema també tolera la presència de grups funcionals com alquens, alquins, èsters o èters [19].

La reacció també funciona molt bé amb altres electròfils catiònics, com ara el tetrafluoroborat de tropili o els generats a partir de l'ortoformiat de trimetil, o del cetal $(4\text{-MeOC}_6\text{H}_4)_2\text{C(OMe)}_2$ (esquema 5). En alguns casos es van haver d'ajustar les condicions de la reacció per tal d'augmentar el rendiment o evitar reaccions secundàries. Per exemple, amb ortoformiat de trimetil, va ser necessari disminuir la temperatura a –40 °C per a



ESQUEMA 3. Avaluació de diferents auxiliars aquirals. Elaboració pròpia.

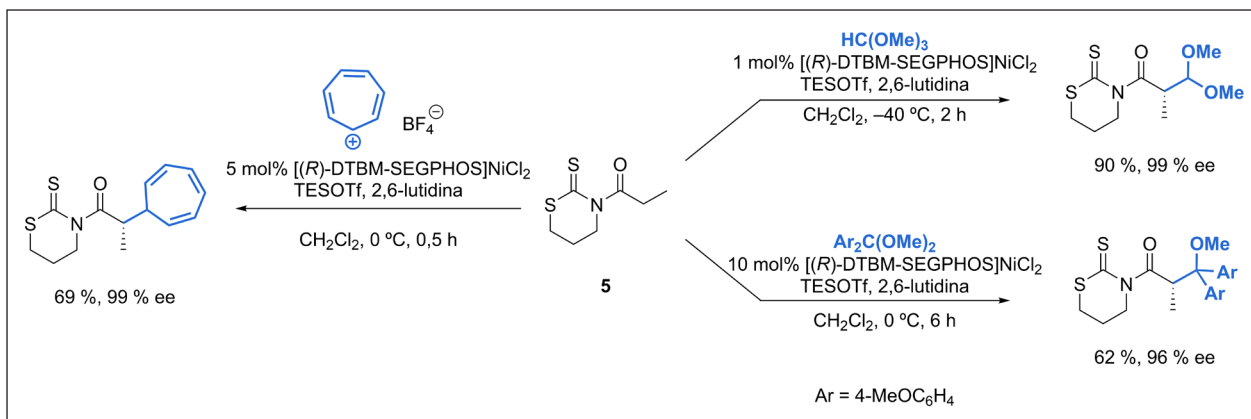


ESQUEMA 4. Abast de la reacció d'alquilació amb $(4\text{-MeOC}_6\text{H}_4)_2\text{CHOMe}$ catalitzada per $[(R)\text{-DTBM-SEGPHOS}]\text{NiCl}_2$. Elaboració pròpia.

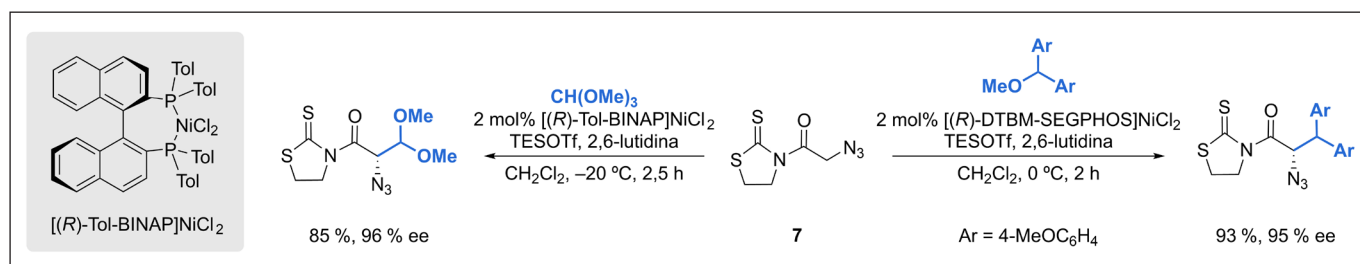
evitar la metilació del S exocíclic. En el cas de la reacció amb el cetal aromàtic, es va haver d'augmentar el temps de reacció a 6 h, probablement degut a l'impediment estèric del catió oxocarbeni intermedi.

L'alquilació de *N*-azidoacetil tioimides és especialment interessant des del punt de vista sintètic, ja que obre una via per a la preparació d' α -aminoàcids. Malauradament, i malgrat pro-

var mètodes d'acilació diferents, no vam ser capaços de preparar la *N*-azidoacetil-1,3-tiazinan-2-tiona. En canvi, la corresponent tioimida de cinc membres, **7**, és estable, fàcil de preparar i reacciona amb $4\text{-MeOC}_6\text{H}_4\text{CH(OMe)}_2$ i ortoformiat de trimetil amb rendiments i enantioselectivitats excel·lents. En aquest darrer cas, l'ús de $[(R)\text{-Tol-BINAP}]\text{NiCl}_2$ proporciona millors rendiments que el complex $[(R)\text{-DTBM-SEGPHOS}]\text{NiCl}_2$ (esquema 6) [20].



ESQUEMA 5. Reaccions d'alquilació amb altres electròfils. Elaboració pròpia.



ESQUEMA 6. Alquilació de la tioimida 7 amb ortoformiat de trimetil i (4-MeOC₆H₄)₂CHOMe, catalitzada per complexos quirals de Ni(II). Elaboració pròpia.

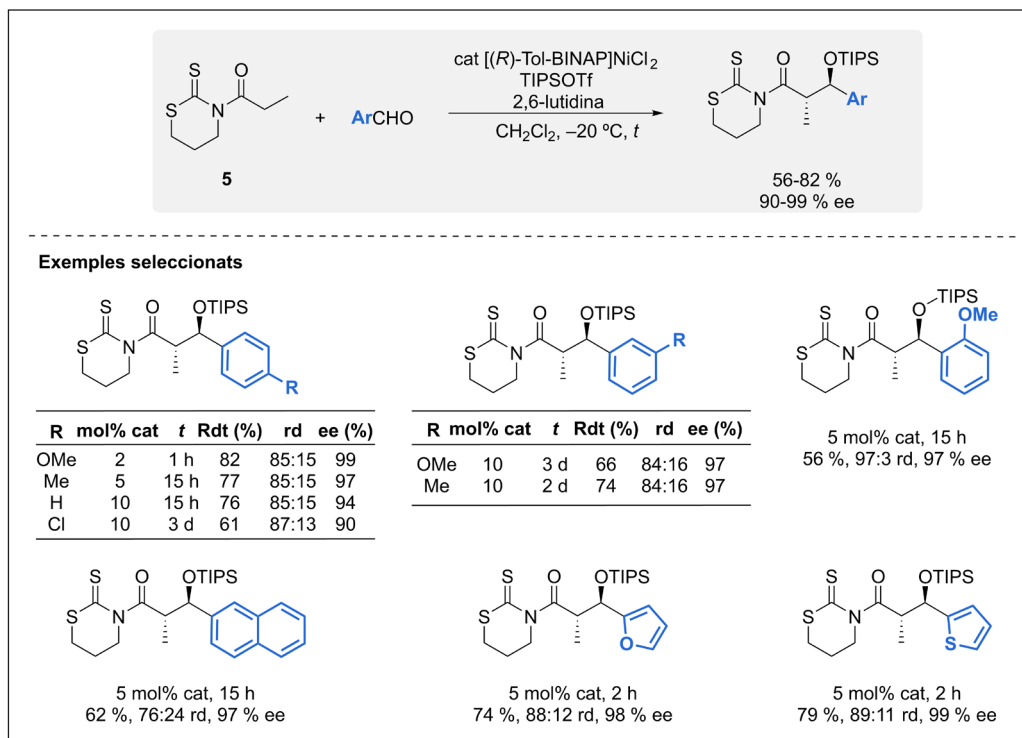
Reaccions aldòliques

Atesos els bons resultats obtinguts en la reacció d'alquilació, vam passar a estudiar la reacció dels enolats de Ni(II) derivats de tioimides amb aldehids com a electròfils [21]. Les condicions optimitzades per al 4-metoxibenzaldehid es mostren a l'esquema 7. Els millors resultats es van obtenir amb la tioimida 5 i amb el catalitzador derivat de la fosfina (*R*)-Tol-BINAP en CH₂Cl₂ i treballant a -20°C . En aquest cas, l'ús de TIPSOTf com a activador de l'aldehid va proporcionar rendiments i diastereoselectivitats lleugerament millors que altres triflats de trialquilsilil. Es va veure que la reacció és força sensible tant a factors electrònics com estèrics. Els aldehids menys rics en electrons reaccionen més lentament i, a mesura que augmenta el caràcter electroattractor del substituent en posició *para*, és necessari incrementar tant la càrrega de catalitzador com el temps de reacció per tal d'obtenir rendiments satisfactoris. Malgrat això, les relacions diastereomèriques es mantenen constants i els excessos enantiomèrics, tot i experimentar una lleugera disminució, continuen essent molt elevats. Els substituents en posició *meta* també alenteixen la reacció. Sorprenentment, la reac-

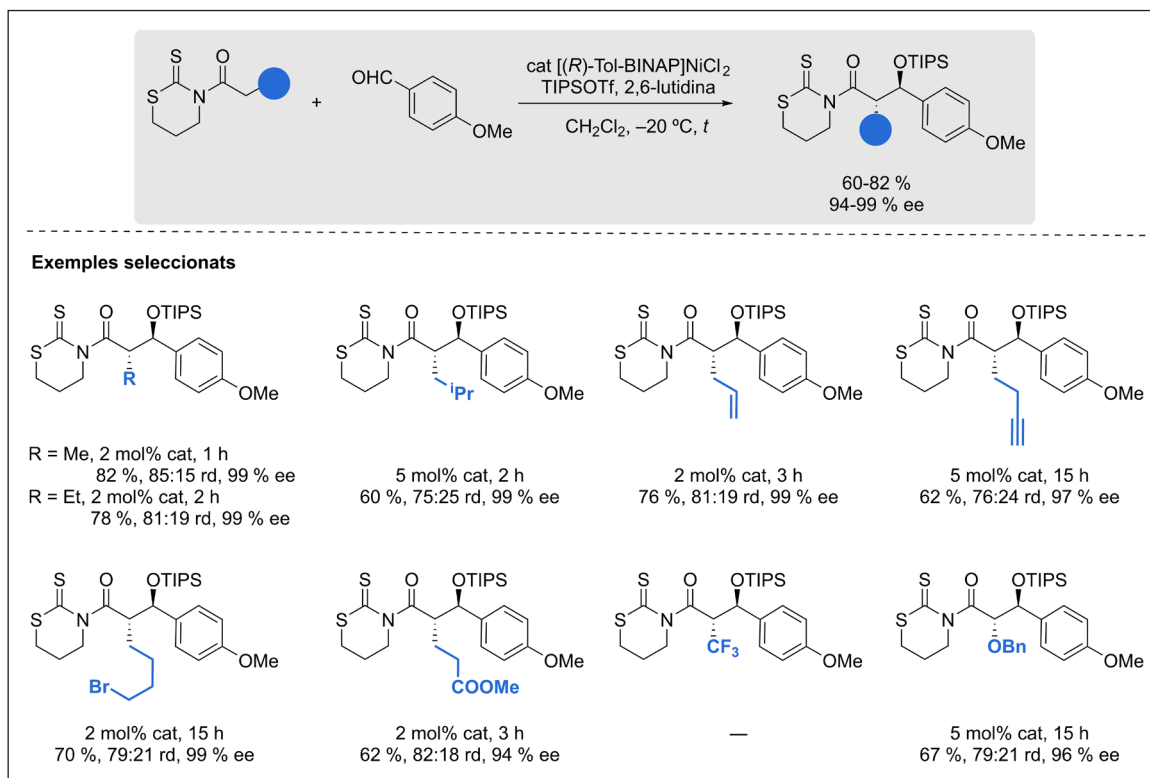
ció amb l'*o*-metoxibenzaldehid és molt eficient i genera un sol estereoisòmer de l'aldol corresponent, amb un 56% de rendiment, després de 15 h de reacció i emprant només un 5 mol% de catalitzador.

La reacció també funciona bé amb diferents grups acil a la tioimida. Tanmateix, s'observa que, en augmentar l'impediment estèric, tant el rendiment com la diastereoselectivitat disminueixen, mentre que els excessos enantiomèrics continuen essent excel·lents en tots els casos (esquema 8). La reacció tolera bé la presència de grups funcionals en la tioimida, com ara alquens, alquins, èsters, halurs o un èter de benzil. En aquest darrer cas, el producte obtingut es pot transformar en α,β -dihidroxiàcids quirals. En canvi, amb un grup trifluorometil no hi ha reacció.

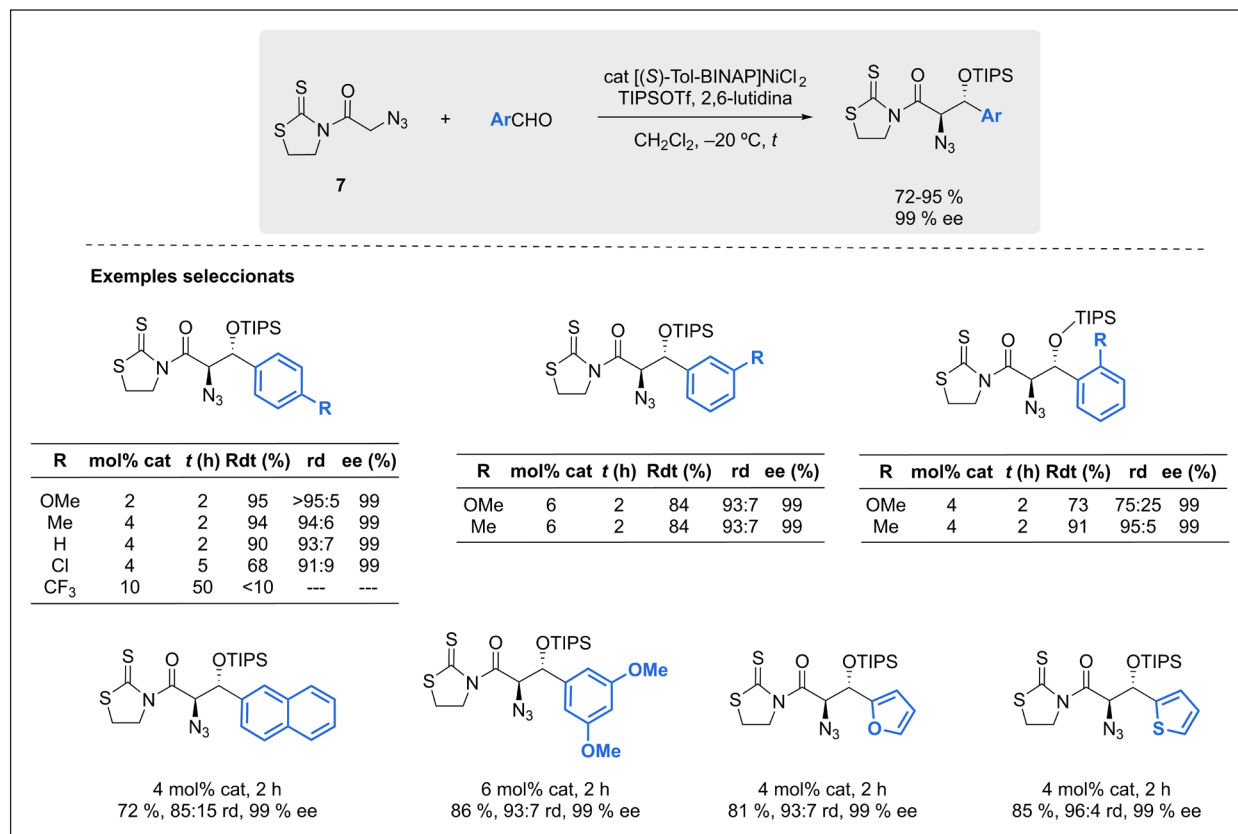
Per a la introducció d'un grup nitrogenat en α , vam recórrer, altra vegada, a la *N*-azidoacetil tioimida 7, que va resultar ser una plataforma excel·lent per a la reacció amb aldehids [22]. Els aldols *anti* corresponents es van aïllar amb bons rendiments, diastereoselectivitats excel·lents i en forma d'un sol enantiòmer (esquema 9).



ESQUEMA 7. Abast de la reacció aldòlica de la tioïmida **5**, catalitzada per $[(R)\text{-Tol-BINAP}]\text{NiCl}_2$. Elaboració pròpia.



ESQUEMA 8. Reacció aldòlica de diferents *N*-acil-1,3-tiazinan-2-tiones amb 4-metoxibenzaldehid. Elaboració pròpia.



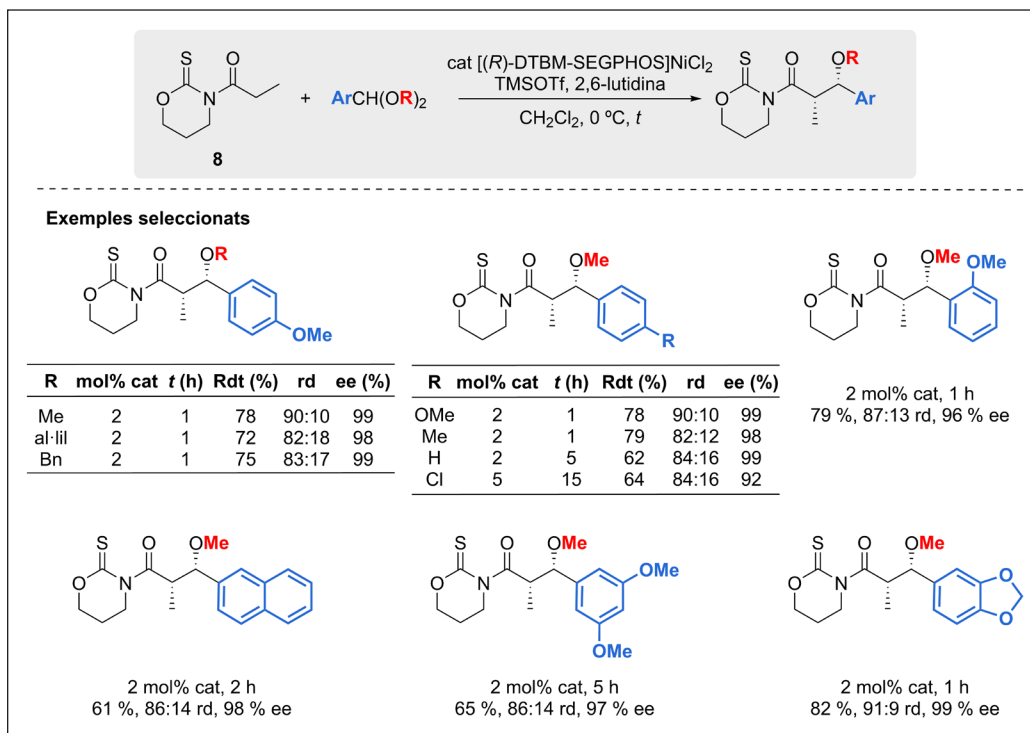
ESQUEMA 9. Abast de la reacció aldòlica de la tioimida 7 amb aldehyds aromàtics. Elaboració pròpia.

Com ja s'havia observat anteriorment, la reacció és més ràpida amb aldehyds rics en electrons i amb poc impediment estèric. Per a obtenir resultats òptims amb aldehyds desactivats o estèricament impeditos, sovint cal incrementar la càrrega de catalitzador i/o allargar el temps de reacció. Com abans, amb grups fortament electroatraients, com el trifluorometil (CF₃), la reacció no avança. La reacció funciona bé amb una àmplia varietat d'aldehyds aromàtics, de manera que s'obtenen els aldols *anti* corresponents, amb uns rendiments excel·lents (72–95%) i com un sol enantiòmer. Es tracta d'una transformació robusta, que es pot dur a terme a escala mil·limolar sense que es produeixin canvis significatius ni en el rendiment ni en l'estereoselectivitat.

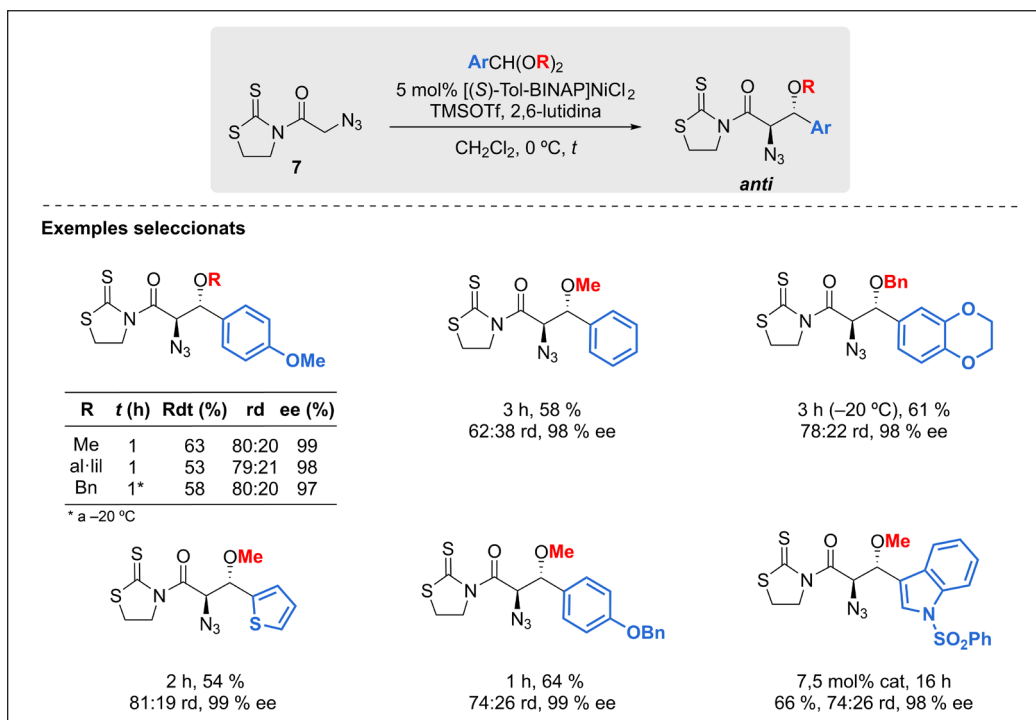
Reaccions de tipus aldòlic amb acetals

Per continuar explorant la reactivitat dels enolats quirals de Ni(II) derivats de tioimides, vam considerar la possibilitat de generar cations oxocarbeni mitjançant la coordinació

d'acetals amb R₃SiOTf. L'espècie resultant presenta una estructura molt similar a la que s'obté quan un aldehyd es coordina amb un grup R₃Si⁺. L'experiència prèvia amb la reacció aldòlica suggeria que la presència de grups R₃Si voluminosos units a l'àtom d'oxigen afavoria la formació dels diastereòmers *anti*, fet que ens va portar a especular que grups més petits, com un grup metil, podrien conduir preferentment als corresponents aldols *sin*. Els experiments preliminars amb el dimetil acetal de l'anisaldehyd van confirmar la viabilitat de la proposta, i vam passar a optimitzar d'una manera sistemàtica les diferents variables implicades en aquesta transformació [23]. En aquest cas, l'oxazinantiona 8 va resultar ser l'heterocicle que proporcionava la millor diastereoselectivitat *sin*. En combinació amb [(R)-DTBM-SEGPHOS]NiCl₂ com a precatalitzador i TMSOTf com a activador, es van obtenir els aldols *sin* amb bons rendiments i excessos enantiomèrics excel·lents, treballant a 0 °C i amb temps de reacció generalment curts. Cal destacar que tant els acetals de dimetil com els de dial·lil o de dibenzil funcionen igualment bé, fet que ens permet preparar aldols *sin* protegits. Com en els casos anteriors, els aldehyds pobres en electrons reaccionen més lentament i cal



ESQUEMA 10. Abast de la reacció de la tioimida **8** amb acetals aromàtics. Elaboració pròpia.



ESQUEMA 11. Preparació d'aldols *anti* protegits per la reacció de la tioimida **7** amb acetals derivats d'aldehids aromàtics. Elaboració pròpia.

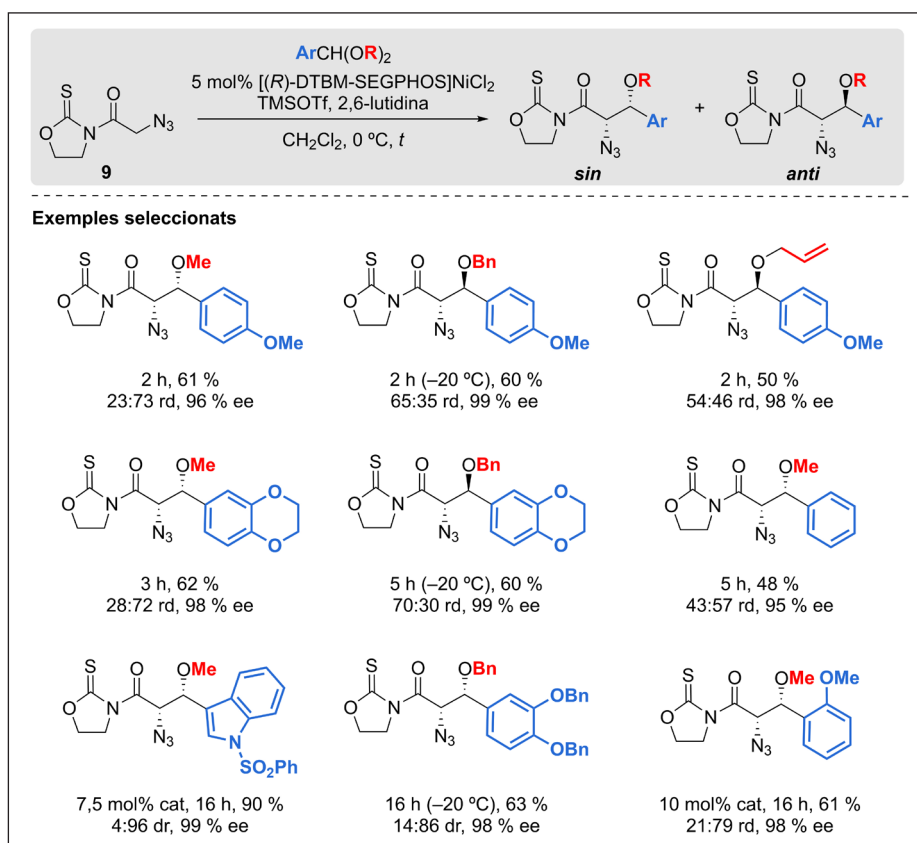
augmentar el temps de reacció o la quantitat de catalitzador per a obtenir una conversió completa. En general, s'obtenen els aldols *sin* amb bons rendiments i pràcticament de forma enantiopura (esquema 10).

Per a la introducció d'un grup α -azido, vam tornar a recórrer a l'ús de tioimides de cinc membres com a plataformes aquirals [24]. Una optimització exhaustiva de les condicions de la reacció ens va permetre identificar els paràmetres òptims per a obtenir tant els aldols *sin* com els *anti*. En particular, la reacció de la tiaxolidintiona **7** amb acetals derivats d'aldehid aromàtics, utilitzant [(*S*)-TolBINAP]Cl₂ com a precatalitzador i TMSOTf com a activador, permet l'obtenció dels aldols *anti* amb bons rendiments i enantioselectivitats excel·lents. Com abans, la reacció és compatible amb acetals dimetilics, dialílics i dibenzílics (esquema 11).

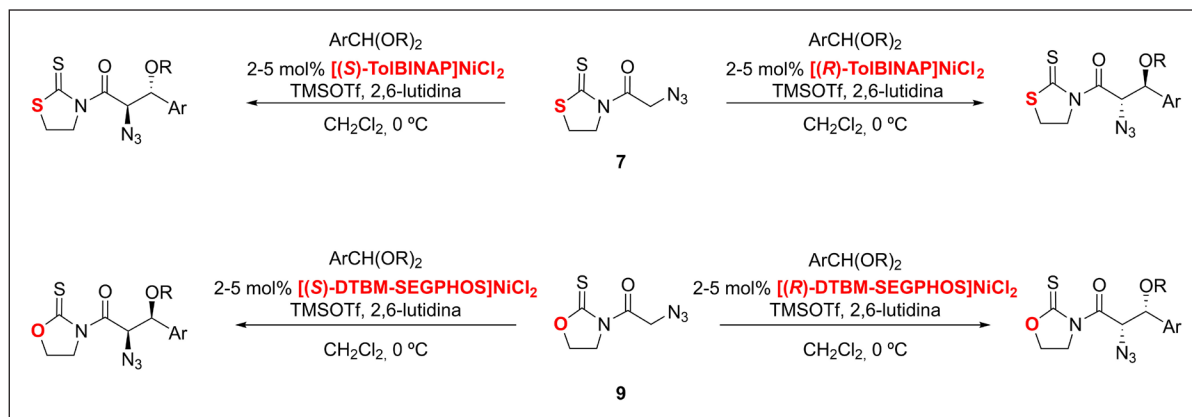
Quan es treballa amb l'oxazolidintiona **9**, el curs stereoquímic de la reacció és més complex i depèn tant del tipus d'acetal com de la mida dels substituents de l'aldehid aromàtic.

En general, acetals amb grups alquil petits (metil) i substituents voluminosos en l'aldehid afavoreixen l'obtenció dels aldols protegits *sin*. L'obtenció dels aldols *anti* es veu afavorida per acetals amb grups més grans (alil o benzil) i aldehids amb substituents poc voluminosos sobre l'anell aromàtic. Per exemple, el percentatge d'aldol *sin* és més gran amb el dimetilacetal del *p*-metoxibenzaldehid que amb els corresponents dialílic o dibenzilacetals, amb els quals l'aldol *anti* predomina. Com més voluminosos són els substituents de l'anell aromàtic de l'aldehid, més gran és el percentatge d'aldol *sin*. En tots els casos, l'enantioselectivitat és excel·lent (esquema 12).

Per tant, escollint acuradament la tioimida, el catalitzador i el grup alquil de l'acetal, podem obtenir tant els α -azidoaldols *sin* com els *anti* pràcticament enantiopurs (esquema 13). Aquests compostos són precursors de β -alcoxi- α -aminoàcids aromàtics, estructures presents en ciclodepsipèptids i en altres productes naturals amb activitat biològica.



ESQUEMA 12. Preparació d'aldols *sin* protegits per la reacció de la tioimida **9** amb acetals derivats d'aldehid aromàtics. Elaboració pròpia.



ESQUEMA 13. Aproximació estereodivergent a estructures de tipus *sin*- i *anti*- β -alcoxi- α -azido. Elaboració pròpia.

Reaccions d'addició conjugada

Durant l'estudi de la reacció aldòlica d'enolats de Ni(II) derivats de *N*-acil tiazinantiones descrita anteriorment, vam observar que la reacció amb cinamaldehyd generava una barreja del producte d'addició aldòlica (atac 1,2) i del corresponent adducte de Michael (atac 1,4), entre d'altres. Finalment, es van poder identificar condicions per a preparar de forma regioselectiva els adductes de Michael corresponents [25]. L'ús d'un triflat de trialquilil voluminós com el TIPSOTf, en combinació amb una *N*-acil tiazolidintona o una *N*-acil tiazinantona —aquesta darrera, més reactiva—, va resultar determinant per a l'obtenció dels productes d'addició 1,4 amb una regioselectivitat total i amb rendiments i diastereoselectivitats molt elevats.

Vam observar amb satisfacció que l'ús de [DTBM-SEGPHOS]NiCl₂ com a precatalitzador en una mescla de toluè/CH₂Cl₂ 4:1 com a dissolvent conduïa selectivament als adductes *sin* (esquema 14). En canvi, emprant [BINAP]NiCl₂ i mantenint el mateix dissolvent s'obtenien preferentment els adductes *anti* (esquema 15). Cal destacar, a més, que en ambdós casos s'aconsegueixen els productes enantiomèricament purs (99 % ee). Ens trobem, per tant, davant d'una transformació estereodivergent en què, mitjançant la selecció adequada del precatalitzador ([DTBM-SEGPHOS]NiCl₂ o [BINAP]NiCl₂) i de l'enantiòmer del lligand, podem accedir de forma enantiopura a qualsevol dels adductes de Michael. La reacció també funciona molt bé amb l'azidoacetil tioimida 7.

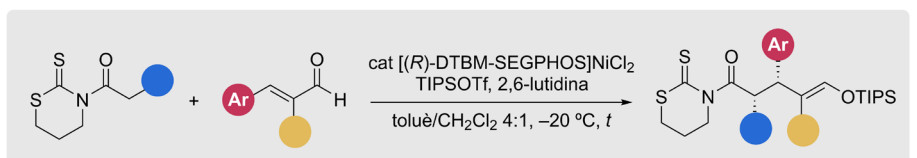
Eliminació dels auxiliars

Perquè les transformacions descrites fins ara siguin sintèticament útils, és fonamental que l'*scaffold* aquiral es pugui eliminar amb facilitat, amb bons rendiments i sense epimerització dels nous estereocentres. Tots els heterocicles emprats en les transformacions descrites anteriorment, tant els que tenen un S com un O endocíclic, es poden eliminar amb facilitat i transformar en un ventall de grups funcionals (alcohols, èsters, amides...) amb rendiments excel·lents i sense erosió de l'estereoselectivitat. Cal destacar que la reacció dels aldols derivats de les tioimides 7 i 9 amb un aminoàcid permet l'accés a precursors de dipèptids amb una β -hidroxifenilalanina (esquema 16).

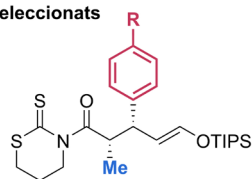
Transformacions sintètiques

Per a demostrar la seva utilitat sintètica, alguns dels compostos obtinguts s'han emprat en la preparació de productes naturals bioactius o fàrmacs. Per exemple, el producte derivat de l'alquilació de la tioimida 10 amb el benzidril metil èter 11 es va utilitzar en la síntesi de la peperomina D [26], una butirolactona aïllada de la planta *Peperomia glabella*. Aquest compost es va obtenir en tres etapes, amb un rendiment global del 42 % i una relació diastereomèrica de 92:8 [19] (esquema 17).

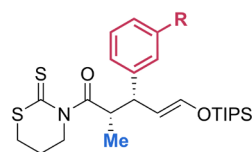
La lacosamida [27], aprovada per l'Administració d'Aliments i Fàrmacs dels Estats Units (FDA, Food and Drug Administration) el 2008 per al tractament de l'epilèpsia i la neuropatia



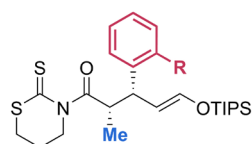
Exemples seleccionats



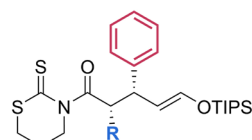
R	mol% cat	t (h)	Rdt (%)	rd	ee (%)
OMe	2	5	58	80:20	99
Me	2	5	72	88:12	99
H	2	5	80	88:12	99
Cl	5	5	67	85:15	99
CF ₃	10	48	53	67:33	—
NO ₂	10	48	35	60:40	99



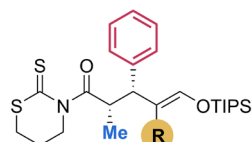
R	mol% cat	t (h)	Rdt (%)	rd	ee (%)
OMe	2	5	61	85:15	99
Me	5	5	74	80:20	99



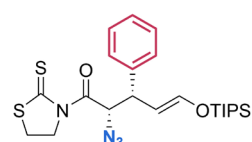
R	mol% cat	t (h)	Rdt (%)	rd	ee (%)
OMe	5	5	54	93:7	99
Me	5	16	60	90:10	99



R	mol% cat	t (h)	Rdt (%)	rd	ee (%)
Me	2	5	80	88:12	99
Et	10	16	38	76:24	99
Bn	—	—	—	—	—
CH ₂ OPMP	—	—	—	—	—
(CH ₂) ₂ CCH	10	16	53	71:29	99
(CH ₂) ₂ COOMe	5	16	54	85:15	99



R	mol% cat	t (h)	Rdt (%)	rd	ee (%)
Br	5	5	86	>97:3	99
Me	2	5	88	>97:3	99



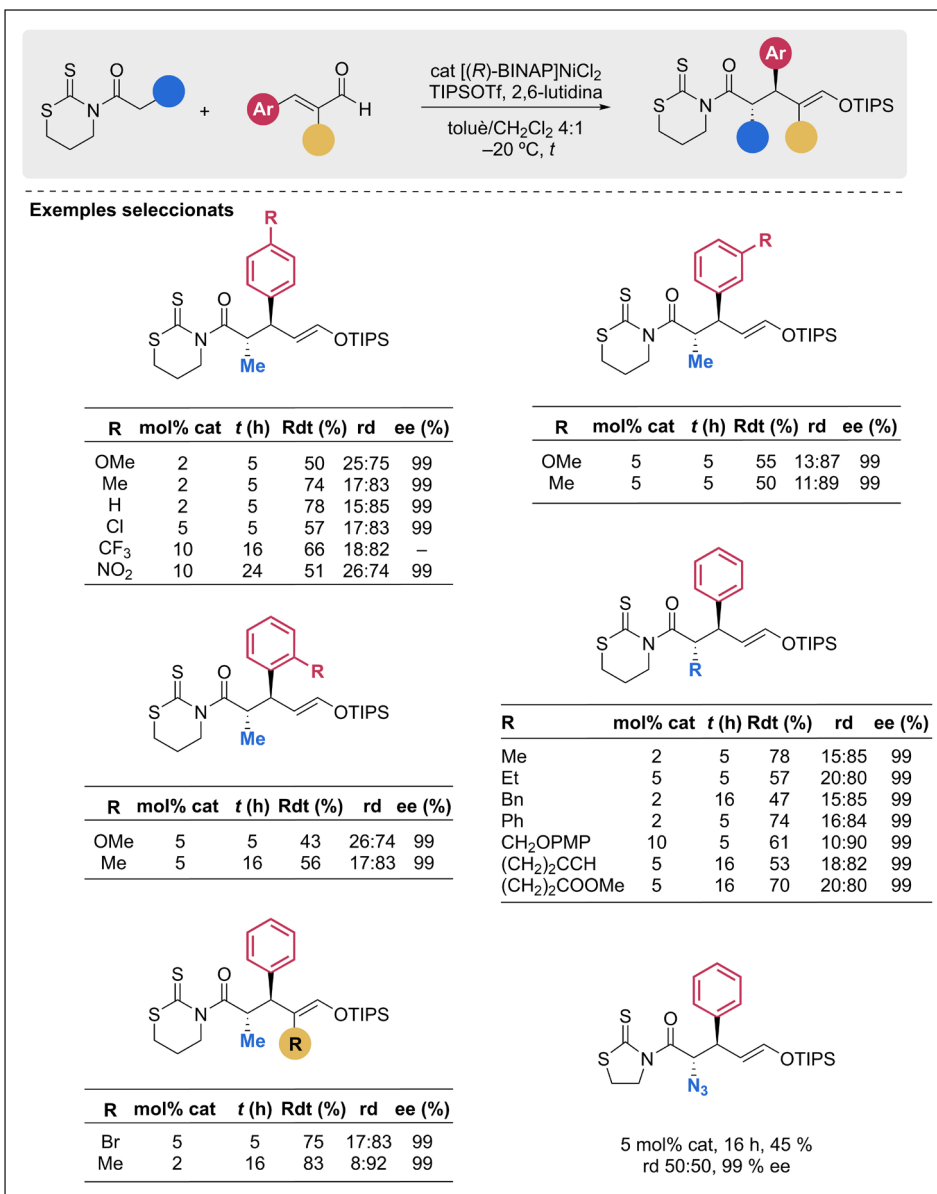
10 mol% cat, 16 h, 66 %
rd 90:10, 99 % ee

ESQUEMA 14. Preparació d'adductes de Michael *sin*. Elaboració pròpia.

perifèrica, és un aminoàcid funcionalitzat que actua modulant els canals de sodi dependents de voltatge. Per a la seva síntesi, es va desenvolupar un procés en una sola etapa que combina una etapa d'alquilació i l'eliminació de l'heterocicle. Així, el cru de la reacció entre la tioimida **7** i ortoformiat de trimetil es va tractar directament amb tres equivalents de benzilamina i, com a resultat, es va obtenir l'amida desitjada amb un rendiment superior al del procés en dues etapes, tot mantenint el mateix excés enantiomèric, en una escala de 3 mmol. A continuació, l'acetal dimetilic intermediari es va

reduir a l'èter metílic corresponent, mitjançant un tractament amb TiCl₄ i Et₃SiH. Finalment, una reacció de Staudinger, seguida de l'acilació *in situ* de l'amina generada, va permetre aïllar la lacosamida amb un rendiment global del 45 % i un 96 % d'ee en només tres etapes [20] (esquema 18).

Aquesta estratègia sintètica es pot adaptar amb facilitat per a la preparació de derivats de la lacosamida. Per exemple, modificant simplement l'amina emprada per a eliminar l'heterocicle,



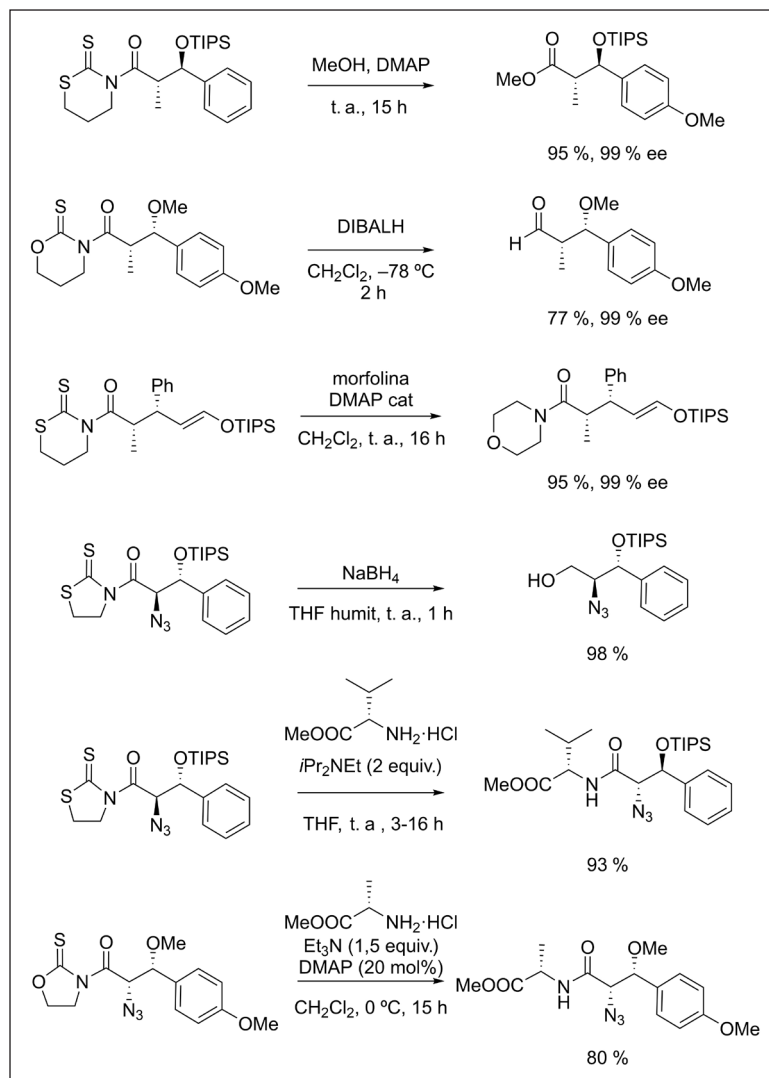
ESQUEMA 15. Preparació d'adductes de Michael *anti*. Elaboració pròpia.

es va obtenir una família d'amides anàlogues (esquema 19). Tant les amines primàries com les secundàries funcionen bé en aquesta transformació, tot i que aquestes darreres acostumen a donar rendiments lleugerament inferiors. En el cas d'utilitzar amines quirals, s'obté un únic diastereòmer de l'amida corresponent [20].

La reducció del grup azida dels productes resultants de la reacció aldòlica de la tioimida **7**, seguida de l'acoblament amb un aminoàcid, permet accedir a fragments peptídics d'interès [22]. Es va poder preparar el dipèptid

Boc-D-Arg-D-*anti*-β-OTIPSPhe-OMe, present en la kasumigamida [28, 29], un tetrapèptid amb activitat algicida aïllat del cianobacteri *Microcystis aeruginosa* (esquema 20), i H₂N-D-Asn-*anti*-β-OTIPSPhe-D-Pro-O*t*-Bu, un tripèptid que forma part de l'estructura de l'atraticumina [30], un ciclo-depsipèptid amb activitat citotòxica i antituberculosa aïllat de *Streptomyces atratus*, un bacteri del fons marí (esquema 21).

El tapentadol [31, 32], un analgèsic opioide d'acció dual utilitzat en el tractament del dolor agut i crònic, es va preparar

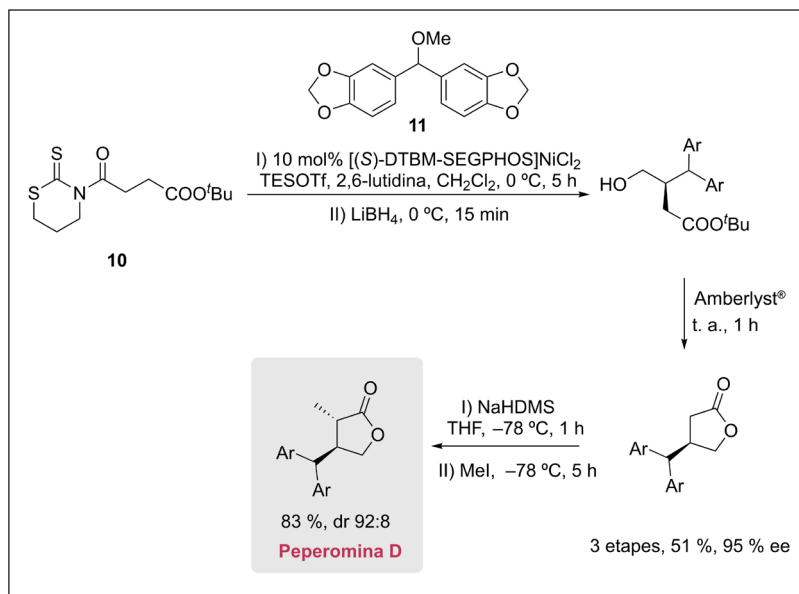


ESQUEMA 16. Exemples seleccionats d'eliminació dels heterocicles. Elaboració pròpia.

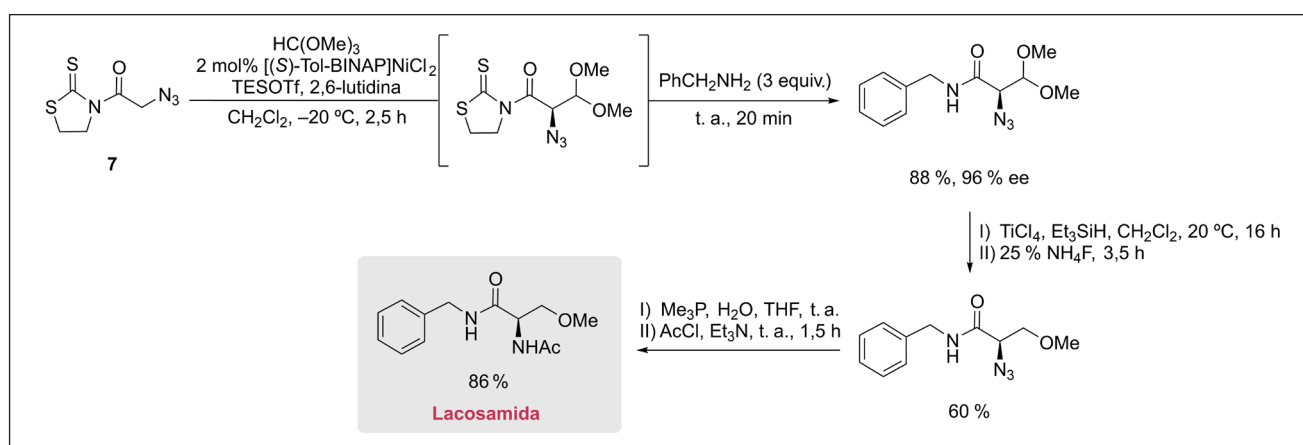
a partir del producte resultant de l'addició de Michael de la tioimida 5 (*E*)-3-(3-metoxifenil)-2-propenal. Per a disposar de prou material per a la síntesi, la reacció de Michael es va fer a una escala de 10 mmol; el producte desitjat es va aïllar amb una relació diastereomèrica *sin:anti* 19:81, similar a l'obtinguda a escala 1 mmol, però amb un rendiment significativament més alt (69%). A continuació, es va eliminar l'heterocicle mitjançant un tractament amb dimetilamina i l'amida resultant es va reduir amb LiAlH_4 . L'aldehid obtingut després de la hidròlisi àcida de l'èter silílic d'enol es va sotmetre a una reducció de Wolff-Kishner. Finalment, el tapentadol es va obtenir desprotegint l'èter de metil amb HBr, amb un rendiment global del 45%, en sis etapes [25] (esquema 22).

Mecanisme

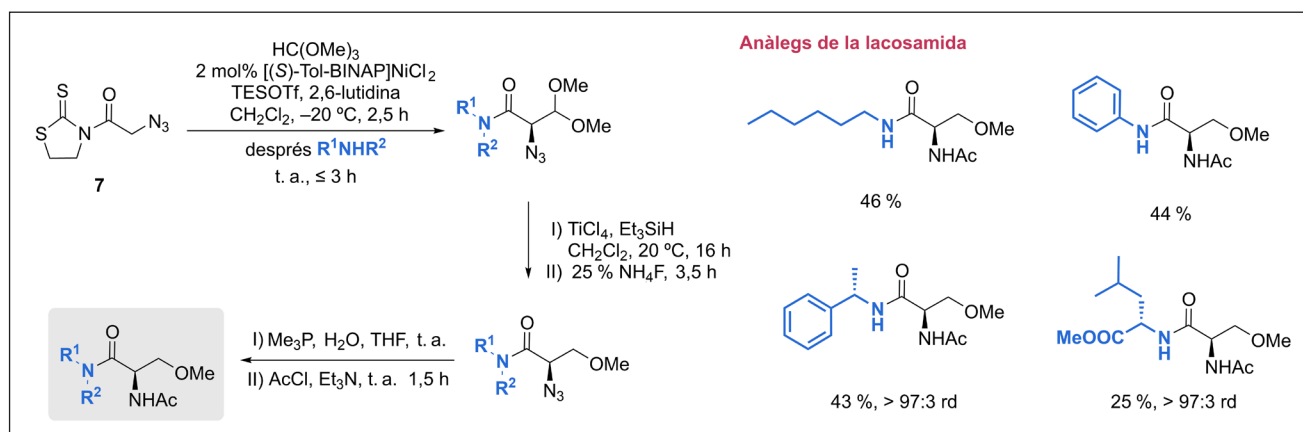
El mecanisme proposat per a aquestes transformacions es mostra d'una manera general a l'esquema 23. El catalitzador de la reacció, $\text{L}^*\text{Ni}(\text{OTf})_2$, es genera *in situ*, a partir de la reacció del clorur corresponent —una espècie estable que no presenta activitat catalítica— amb dos equivalents d'un triflat de trialquilasilil. La coordinació del catalitzador amb el grup tioimida augmenta l'acidesa del complex resultant, de manera que una base feble com la 2,6-lutidina pot generar-ne l'enolat corresponent. A més de participar en la formació del catalitzador, el triflat de trialquilasilil té també un paper clau en la formació de l'electròfil catiònic, a partir dels precursors corresponents (èters, aldehids, acetals, etc.). La reacció entre



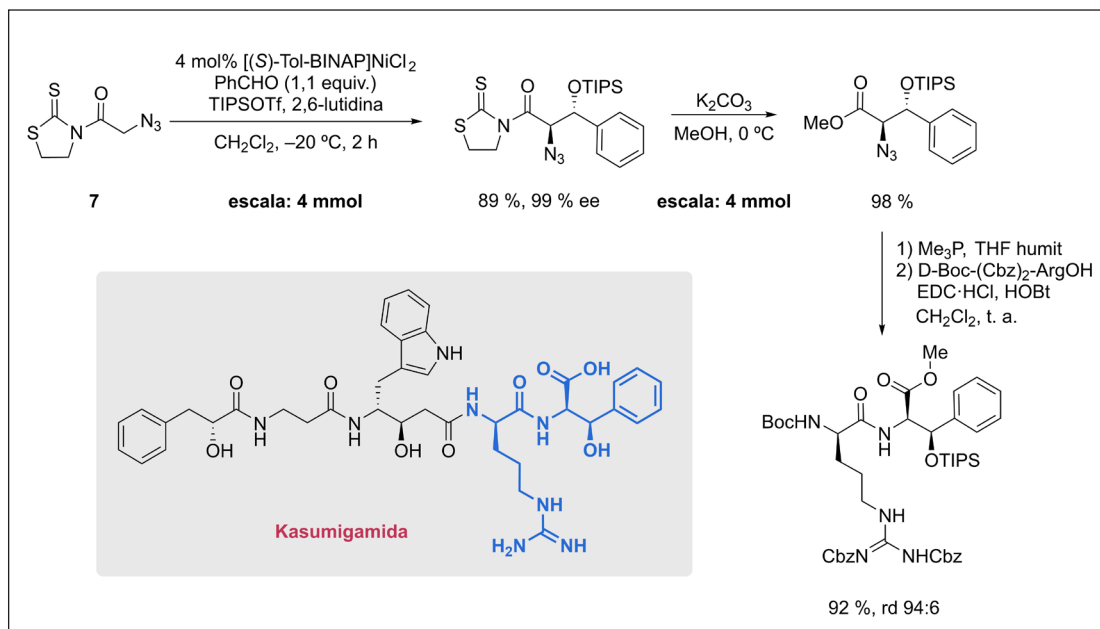
ESQUEMA 17. Síntesi de la peperomina D. Elaboració pròpia.



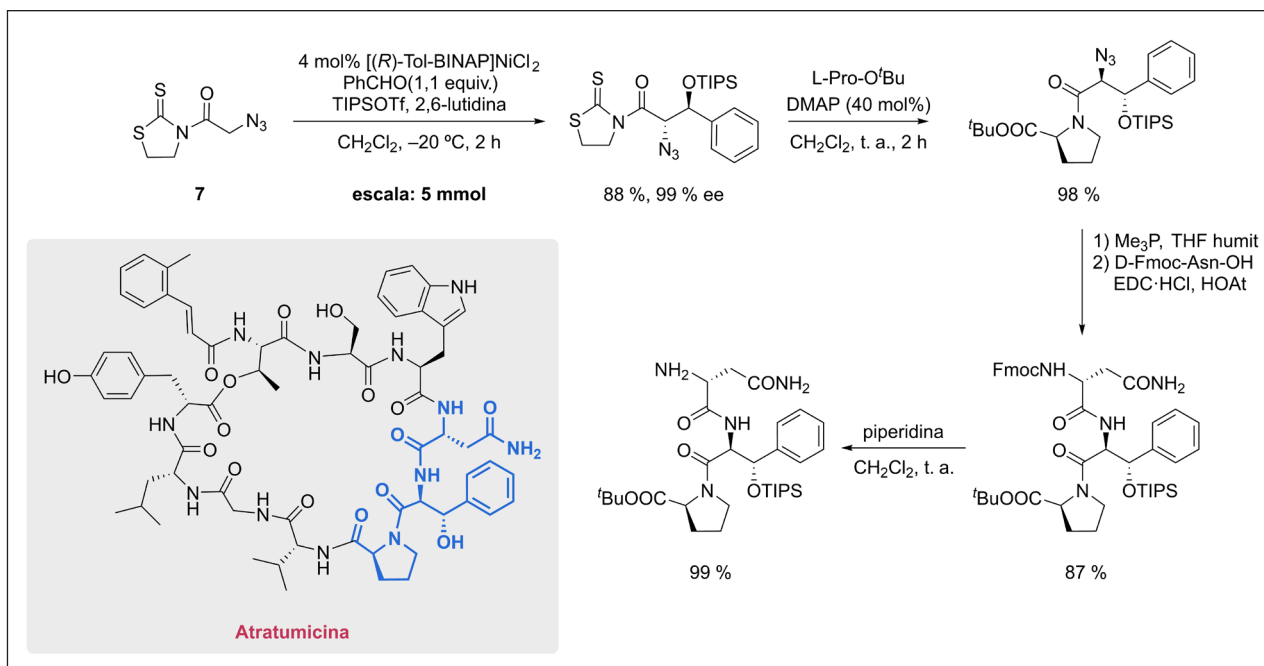
ESQUEMA 18. Síntesi de la lacosamida. Elaboració pròpia.



ESQUEMA 19. Preparació d'anàlegs de la lacosamida. Elaboració pròpia.



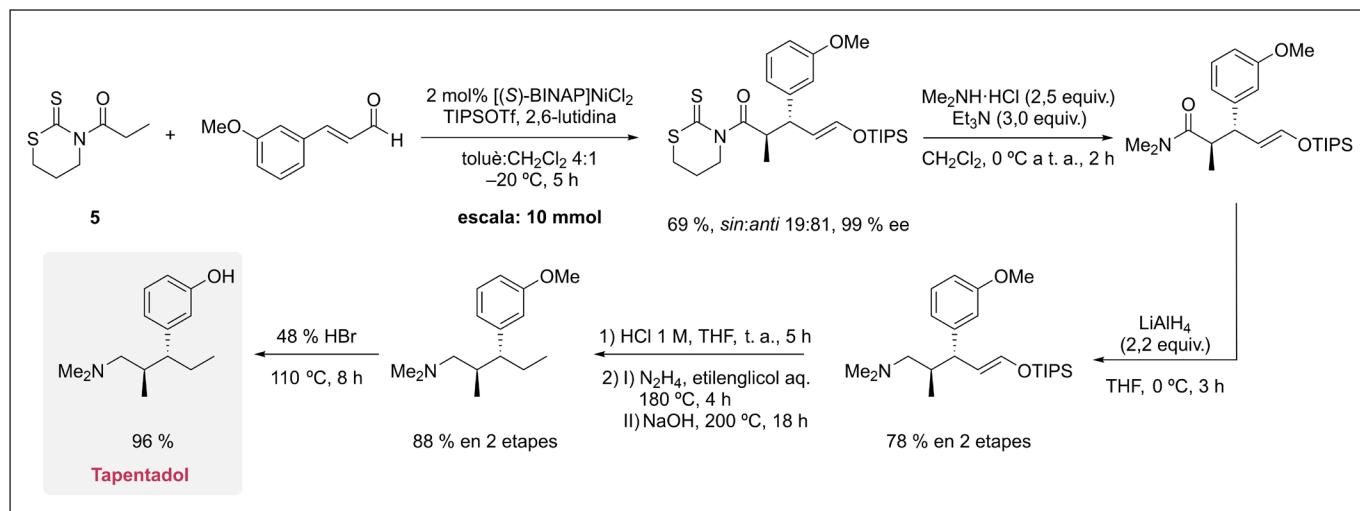
ESQUEMA 20. Síntesi d'un fragment protegit de la kasumigamida. Elaboració pròpia.



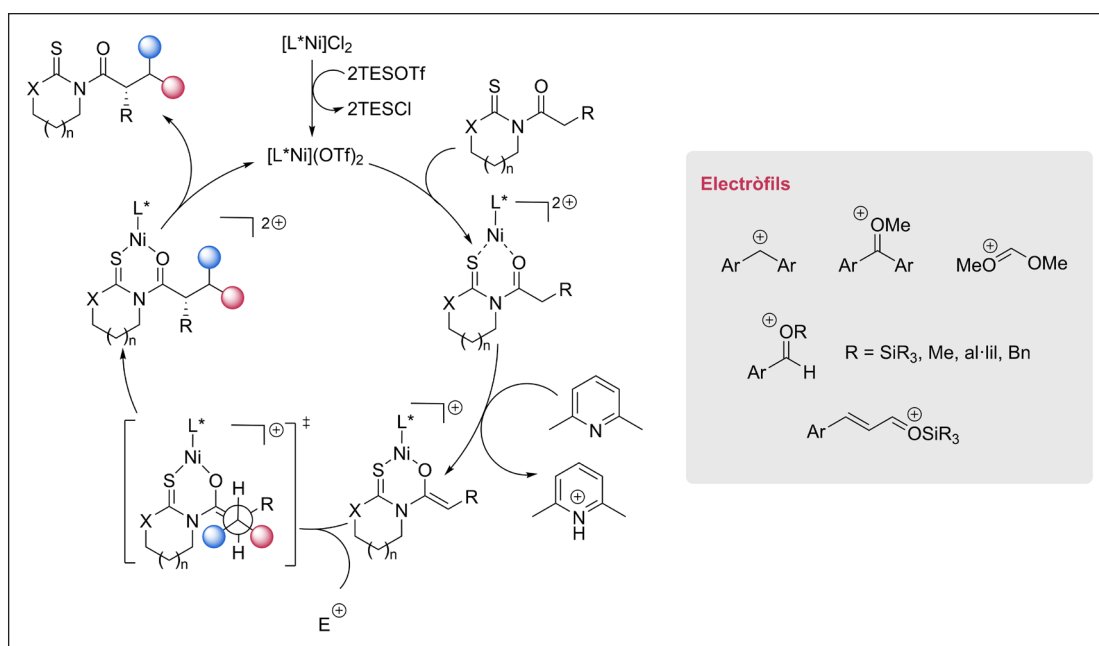
ESQUEMA 21. Síntesi d'un fragment protegit de l'atratumicina. Elaboració pròpia.

l'enolat i l'electròfil té lloc amb una enantioselectivitat elevada, gràcies a l'entorn quiral que proporciona el lligand. Els estudis computacionals realitzats suggereixen que la formació de l'enllaç C-C transcorre, en tots els casos, a través d'un estat de transició obert en què l'electròfil s'aproxima a la cara menys impedida de l'enolat de Ni(II), de geometria planoqua-

drada. S'ha calculat l'estabilitat relativa dels diferents estats de transició que poden participar en aquestes transformacions i el resultat estereoquímic es pot explicar per la combinació de diversos factors, tant estèrics com electrònics. A més de l'impediment estèric imposat pels lligands fosfina, també hi influeixen la mida del grup unit a l'oxigen en els cations



ESQUEMA 22. Síntesi del tapentadol. Elaboració pròpia.



ESQUEMA 23. Mecanisme general. Elaboració pròpia.

oxocarbeni, el tipus d'heterocicle emprat o la naturalesa del grup acil. Finalment s'allibera el producte i es regenera el catalitzador, que pot iniciar un nou cicle catalític.

Conclusions

El tractament de tioïmides amb complexos quirals de Ni(II) ([BINAP]NiCl₂, [Tol-BINAP]NiCl₂ i [DTBM-SEGPHOS]NiCl₂) i un triflat de trialquil silil com a activador permet generar

de forma directa i catalítica enolats de Ni(II) quirals, que reaccionen d'una manera altament estereoselectiva amb electròfils catiónics, com ara cations carbeni i oxocarbeni. En el cas de la reacció de Michael o les reaccions amb acetals, es pot accedir de forma estereoselectiva a qualsevol dels estereoisòmers del producte. Els adductes generats es poden transformar fàcilment en una gran varietat de compostos intermedis enantiopurs, útils per a la preparació de fragments de pèptids cíclics o altres compostos bioactius.

Els estudis computacionals han posat de manifest que aquestes transformacions transcorren a través d'estats de transició oberts, en què l'electròfil s'aproxima a la cara menys impedida de l'enolat. Una combinació de factors estèrics i electrònics explica el curs estereoquímic de les reaccions, els possibles estats de transició de les quals s'han avaluat mitjançant estudis computacionals.

Agraïments

Agraïm el suport econòmic del Ministeri de Ciència, Innovació i Universitats d'Espanya (PGC2018-094311-B-I00 i PID2021-126251NB-I00) i de la Generalitat de Catalunya (2017SGR 271 i 2021SGR 268).

Referències

- [1] ANASTAS, P. T.; WILLIAMSON, T. C. (ed.). *Green chemistry: Frontiers in benign chemical syntheses and processes*. Oxford: Oxford University Press, 1999.
- [2] TROST, B. M. «The atom economy—A search for synthetic efficiency». *Science*, 254 (1991), p. 1471-1477.
- [3] TROST, B. M. «Atom economy—A challenge for organic synthesis: Homogeneous catalysis leads the way». *Angew. Chem. Int. Ed.*, 34 (1995), p. 259-281.
- [4] YAMADA, Y. M. A.; YOSHIKAWA, N.; SASAI, H.; SHIBASAKI, M. «Direct catalytic asymmetric aldol reactions of aldehydes with unmodified ketones». *Angew. Chem. Int. Ed.*, 36 (1997), p. 1871-1873.
- [5] TROST, B. M.; ITO, H. «A direct catalytic enantioselective aldol reaction via a novel catalyst design». *J. Am. Chem. Soc.*, 122 (2000), p. 12003-12004.
- [6] LIST, B.; LERNER, R. A.; BARBAS, C. F. «Proline-catalyzed direct asymmetric aldol reactions». *J. Am. Chem. Soc.*, 122 (2000), p. 2395-2396.
- [7] LEE, H.-J.; MARUOKA, K. «Asymmetric phase-transfer catalysis». *Nat. Rev. Chem.*, 8 (2024), p. 851-869.
- [8] WRIGHT, T. B.; EVANS, P. A. «Catalytic enantioselective alkylation of prochiral enolates». *Chem. Rev.*, 121 (2021), p. 9196-9242.
- [9] YAMASHITA, Y.; YASUKAWA, T.; YOO, W.-J.; Kitanosono, T.; Kobayashi, S. «Catalytic enantioselective aldol reactions». *Chem. Soc. Rev.*, 47 (2018), p. 4388-4480.
- [10] EVANS, D. A.; DOWNEY, C. W.; HUBBS, J. L. «Ni(II) bis(oxazoline)-catalyzed enantioselective syn aldol reactions of *N*-propionylthiazolidinethiones in the presence of silyl triflates». *J. Am. Chem. Soc.*, 125 (2003), p. 8706-8707.
- [11] EVANS, D. A.; THOMSON, R. J. «Ni(II) Tol-BINAP-catalyzed enantioselective orthoester alkylations of *N*-acylthiazolidinethiones». *J. Am. Chem. Soc.*, 127 (2005), p. 10506-10507.
- [12] HARADA, S.; HANDA, S.; MATSUNAGA, S.; SHIBASAKI, M. «Direct catalytic asymmetric Mannich-type reactions of *N*-(2-hydroxyacetyl)pyrrole as an ester-equivalent donor». *Angew. Chem. Int. Ed.*, 44 (2005), p. 4365-4368.
- [13] ZHANG, Y.-P.; YOU, Y.; YIN, J.-Q.; WANG, Z.-H.; ZHAO, J.-Q.; YUAN, W.-C. «Progress in catalytic asymmetric reactions with 7-azaindoline as the directing group». *Molecules*, 28 (2023), art. 7898.
- [14] FENG, L.; DAI, X.; MEGGERS, E.; GONG, L. «Three-component asymmetric Mannich reaction catalyzed by a Lewis acid with rhodium-centered chirality». *Chem. Asian J.*, 12 (2017), p. 963-967.
- [15] ROMO, J. M.; GÁLVEZ, E.; NUBIOLA, I.; ROMEA, P.; URPI, F.; KINDRED, M. «Diastereoselective methyl orthoformate alkylations of chiral *N*-acylthiazolidinethiones catalyzed by nickel(II) complexes». *Adv. Synth. Catal.*, 355 (2013), p. 2781-2786.
- [16] FERNÁNDEZ-VALPARÍS, J.; ROMO, J. M.; ROMEA, P.; URPI, F.; KOWALSKI, H.; FONT-BARDIA, M. «Stereoselective alkylation of (*S*)-*N*-acyl-4-isopropyl-1,3-thiazolidine-2-thiones catalyzed by (Me₃P)₂NiCl₂». *Org. Lett.*, 17 (2015), p. 3540-3543.
- [17] KENNINGTON, S. C. D.; FERRÉ, M.; ROMO, J. M.; ROMEA, P.; URPI, F.; FONT-BARDIA, M. «Diastereoselective and catalytic α -alkylation of chiral *N*-acyl thiazolidinethiones with stable carbocationic salts». *J. Org. Chem.*, 82 (2017), p. 6426-6433.
- [18] FERNÁNDEZ-VALPARÍS, J.; ROMEA, P.; URPI, F.; FONT-BARDIA, M. «Stereoselective and catalytic synthesis of *anti*- β -alkoxy- α -azido carboxylic derivatives». *Org. Lett.*, 19 (2017), p. 6400-6403.
- [19] KENNINGTON, S. C. D.; TAYLOR, A. J.; ROMEA, P.; URPI, F.; AUILLÓN, G.; FONT-BARDIA, M.; FERRÉ, L.; RODRIGALVAREZ, J. «Direct and asymmetric nickel(II)-catalyzed construction of carbon-carbon bonds from *N*-acyl thiazinanethiones». *Org. Lett.*, 21 (2019), p. 305-309.
- [20] TELOXA, S. F.; KENNINGTON, S. C. D.; CAMATS, M.; ROMEA, P.; URPI, F.; AUILLÓN, G.; FONT-BARDIA, M. «Direct, enantioselective, and nickel(II) catalyzed reactions of *N*-azidoacetyl thioimides with trimethyl orthoformate: A new combined methodology for the rapid synthesis of lacosamide and derivatives». *Chem. Eur. J.*, 26 (2020), p. 11540-11548.
- [21] KENNINGTON, S. C. D.; TELOXA, S. F.; MELLADO-HIDALGO, M.; GALEOTE, O.; PUDDU, S.; BELLIDO, M.; ROMEA, P.; URPI, F.; AUILLÓN, G.;

FONT-BARDIA, M. «Direct and enantioselective aldol reactions catalyzed by chiral nickel(II) complexes». *Angew. Chem. Int. Ed.*, 60 (2021), p. 15307–15312.

[22] TELOXA, S. F.; MELLADO-HIDALGO, M.; KENNINGTON, S. C. D.; ROMEA, P.; URPI, F.; AULLÓN, G.; FONT-BARDIA, M. «Direct and asymmetric aldol reactions of *N*-azidoacetyl-1,3-thiazolidine-2-thione catalyzed by chiral nickel(II) complexes. A new approach to the synthesis of β -hydroxy- α -amino acids». *Chem. Eur. J.*, 28 (2022), p. e202200671.

[23] MELLADO-HIDALGO, M.; ROMERO-CAVAGNARO, E. A.; NAGESWARAN, S.; PUDDU, S.; KENNINGTON, S. C. D.; COSTA, A. M.; ROMEA, P.; URPI, F.; AULLÓN, G.; FONT-BARDIA, M. «Protected *syn*-aldol compounds from direct, catalytic, and enantioselective reactions of *N*-acyl-1,3-oxazinane-2-thiones with aromatic acetals». *Org. Lett.*, 25 (2023), p. 659–664.

[24] MELLADO-HIDALGO, M.; CONEJOS-JALENCAS, J.; TELOXA, S. F.; SUÁREZ-HERRERA, A.; MCCALL, L.; COSTA, A. M.; ROMEA, P.; URPI, F.; AULLÓN, G.; PUIGJANER, C. «Direct, asymmetric, and stereodivergent reactions of *N*-azidoacetyl thioimides with aromatic acetals catalyzed by chiral nickel(II) complexes. An approach to the synthesis of *syn*- and *anti*- β -alkoxy- α -amino acids». *J. Org. Chem.*, 90 (2025), p. 8519–8530.

[25] GALEOTE, O.; KENNINGTON, S. C. D.; BENEDITO, G.; FRAEDRICH, L.; DAVIES-HOWE, E.; COSTA, A. M.; ROMEA, P.; URPI, F.; AULLÓN, G.; FONT-BARDIA, M.; PUIGJANER, C. «Direct, stereodivergent, and catalytic Michael additions of thioimides to α,β -unsaturated aldehydes – Total synthesis of tapentadol». *Angew. Chem. Int. Ed.*, 63 (2024), art. e202319308.

[26] MONACHE, F. D.; COMPAGNONE, R. S. «A secolignan from *Peperomia glabella*». *Phytochemistry*, 43 (1996), p. 1097–1098.

[27] CHOI, D.; STABLES, J. P.; KOHN, H. «Synthesis and anticonvulsant activities of *N*-benzyl-2-acetamidopropionamide derivatives». *J. Med. Chem.*, 39 (1996), p. 1907–1916.

[28] ISHIDA, K.; MURAKAMI, M. «Kasumigamide, an antialgal peptide from the cyanobacterium *Microcystis aeruginosa*». *J. Org. Chem.*, 65 (2000), p. 5898–5900.

[29] KURANAGA, T.; MATSUDA, K.; TAKAOKA, M.; TACHIKAWA, C.; SANO, A.; ITOH, K.; ENOMOTO, A.; FUJITA, K.; ABE, I.; WAKIMOTO, T. «Total synthesis and structural revision of kasumigamide, and identification of a new analogue». *ChemBioChem*, 21 (2020), p. 3329–3332.

[30] SUN, C.; YANG, Z.; ZHANG, C.; LIU, Z.; HE, J.; LIU, Q.; ZHANG, T.; JU, J.; MA, J. «Genome mining of *Streptomyces atratus* SCSIO ZH16: Discovery of atratumycin and identification of its biosynthetic gene cluster». *Org. Lett.*, 21 (2019), p. 1453–1457.

[31] TZSCHENTKE, T. M.; CHRISTOPH, T.; KÖGEL, B.; SCHIENE, K.; HENNIES, H.-H.; ENGLBERGER, W.; HAURAND, M.; JAHNEL, U.; CREMERS, T. I. F. H.; FRIDERICH, E.; DE VRY, J. «(-)-(1*R*,2*R*)-3-(3-dimethylamino-1-ethyl-2-methyl-propyl)-phenol hydrochloride (tapentadol HCl): A novel μ -opioid receptor agonist/norepinephrine reuptake inhibitor with broad-spectrum analgesic properties». *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 323 (2007), p. 265–276.

[32] FREO, U.; ROMUALDI, P.; KRESS, H. G. «Tapentadol for neuropathic pain: A review of clinical studies». *J. Pain Res.*, 12 (2019), p. 1527–1551.



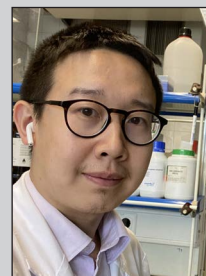
E. Balaguer-Garcia



J. Ballester



J. Conejos-Jalencas



J. Gao



X. Tarrach



A. M. Costa



P. Romea



F. Urpí

Eduard Balaguer-Garcia és graduat en química (2020) i té el Màster en Química Orgànica (2021) per la Universitat de Barcelona. Actualment desenvolupa la tesi doctoral, centrada en reaccions radicalàries d'enolats metàl·lics, sota la direcció dels professors Pedro Romea i Fèlix Urpí.

Javier Ballester és graduat en química per la Universitat de Barcelona (UB) (2024) i té el Màster en Química Orgànica (2025) per la UB. Durant el treball de fi de màster va treballar, sota la direcció dels professors Pedro Romea i Fèlix Urpí, en el desenvolupament de reaccions de Mannich directes catalitzades per complexos quirals de Ni(II).

Joan Conejos-Jalencas és graduat en química per la Universitat de Barcelona, on també va cursar el Màster en Química Orgànica, treballant en síntesi total, sota la direcció dels professors Jaume Vilarrasa i Anna M. Costa. Actualment és estudiant de doctorat al grup de recerca Síntesi Estereoselectiva de Productes Naturals, on desenvolupa noves metodologies de catàlisi asimètrica.

Jiawei Gao és graduat en química i té el Màster en Química Orgànica per la Universitat de Barcelona. La seva tesi doctoral, dirigida pels professors Pedro Romea i Fèlix Urpí, se centra en el desenvolupament de reaccions pericícliques asimètriques catalitzades per complexos de níquel.

Xènia Tarrach va estudiar el grau de química (2022) i el Màster de Química Orgànica a la Universitat de Barcelona (2023). Actualment, és estudiant de doctorat al grup dels professors Anna M. Costa, Pedro Romea i Fèlix Urpí.

Anna M. Costa es va llicenciar en química a la Universitat de Barcelona (UB), on es va doctorar l'any 1999 sota la supervisió del professor Jaume Vilarrasa. Després d'una estada postdoctoral als laboratoris del professor Patrick J. Walsh a la Universitat de Pensilvània, treballant en catàlisi asimètrica, es va reincorporar a la UB, on va obtenir una plaça de professora agregada l'any 2007 i de catedràtica el 2024. La seva recerca se centra en el desenvolupament de nous mètodes de síntesi asimètrica i en la seva aplicació a la síntesi total de productes bioactius.

Pedro Romea va estudiar química a la Universitat de Barcelona (UB), on va dur a terme els estudis de doctorat (1987-1991), sota la supervisió del professor Jaume Vilarrasa. Posteriorment, es va incorporar al grup del professor Ian Paterson a la Universitat de Cambridge, on va participar en la síntesi total de l'oleandolida. A la tornada, es va reincorporar a la UB, on va obtenir la plaça de professor titular l'any 1993 i, posteriorment, la de catedràtic l'any 2020. La seva recerca s'ha centrat en el desenvolupament de noves metodologies sintètiques i en la seva aplicació a la síntesi estereoselectiva de molècules d'origen natural.

Fèlix Urpí va estudiar química a la Universitat de Barcelona (UB), on va completar els estudis de doctorat l'any 1988, sota la direcció del professor Jaume Vilarrasa. Posteriorment, va dur a terme una estada postdoctoral com a investigador associat a la Universitat de Harvard (Massachusetts, EUA), treballant amb el professor David A. Evans en química d'enolats de titani. A la tornada, es va reincorporar a la UB, on va obtenir la plaça de professor titular l'any 1991. Des del 2017, és catedràtic de química orgànica a la mateixa universitat. La seva activitat investigadora s'ha centrat en el desenvolupament de noves metodologies sintètiques i en la seva aplicació a la síntesi estereoselectiva de compostos naturals.