



UNIVERSITAT DE  
BARCELONA

## Sistemes organocatalítics dinàmics autoassemblats en un metall

Anna Serra Pont

**ADVERTIMENT.** La consulta d'aquesta tesi queda condicionada a l'acceptació de les següents condicions d'ús: La difusió d'aquesta tesi per mitjà del servei TDX ([www.tdx.cat](http://www.tdx.cat)) i a través del Dipòsit Digital de la UB ([diposit.ub.edu](http://diposit.ub.edu)) ha estat autoritzada pels titulars dels drets de propietat intel·lectual únicament per a usos privats emmarcats en activitats d'investigació i docència. No s'autoritza la seva reproducció amb finalitats de lucre ni la seva difusió i posada a disposició des d'un lloc aliè al servei TDX ni al Dipòsit Digital de la UB. No s'autoritza la presentació del seu contingut en una finestra o marc aliè a TDX o al Dipòsit Digital de la UB (framing). Aquesta reserva de drets afecta tant al resum de presentació de la tesi com als seus continguts. En la utilització o cita de parts de la tesi és obligat indicar el nom de la persona autora.

**ADVERTENCIA.** La consulta de esta tesis queda condicionada a la aceptación de las siguientes condiciones de uso: La difusión de esta tesis por medio del servicio TDR ([www.tdx.cat](http://www.tdx.cat)) y a través del Repositorio Digital de la UB ([diposit.ub.edu](http://diposit.ub.edu)) ha sido autorizada por los titulares de los derechos de propiedad intelectual únicamente para usos privados enmarcados en actividades de investigación y docencia. No se autoriza su reproducción con finalidades de lucro ni su difusión y puesta a disposición desde un sitio ajeno al servicio TDR o al Repositorio Digital de la UB. No se autoriza la presentación de su contenido en una ventana o marco ajeno a TDR o al Repositorio Digital de la UB (framing). Esta reserva de derechos afecta tanto al resumen de presentación de la tesis como a sus contenidos. En la utilización o cita de partes de la tesis es obligado indicar el nombre de la persona autora.

**WARNING.** On having consulted this thesis you're accepting the following use conditions: Spreading this thesis by the TDX ([www.tdx.cat](http://www.tdx.cat)) service and by the UB Digital Repository ([diposit.ub.edu](http://diposit.ub.edu)) has been authorized by the titular of the intellectual property rights only for private uses placed in investigation and teaching activities. Reproduction with lucrative aims is not authorized nor its spreading and availability from a site foreign to the TDX service or to the UB Digital Repository. Introducing its content in a window or frame foreign to the TDX service or to the UB Digital Repository is not authorized (framing). Those rights affect to the presentation summary of the thesis as well as to its contents. In the using or citation of parts of the thesis it's obliged to indicate the name of the author.

DEPARTAMENT DE QUÍMICA ORGÀNICA

FACULTAT DE QUÍMICA  
UNIVERSITAT DE BARCELONA

Programa de doctorat de Química Orgànica

## **Sistemes organocatalítics dinàmics autoassemblats en un metall**

Memòria presentada per **Anna Serra Pont**  
per optar al títol de Doctor per la Universitat de Barcelona

Tesi realitzada al Departament de Química Biològica i Modelització Molecular de l'Institut de  
Química Avançada de Catalunya (IQAC-CSIC)

Directors:

Tutor:

**Dr. Ciril Jimeno Mollet**

**Dr. Jordi Solà Oller**

Departament de Química Biològica i  
Modelització Molecular (IQAC-CSIC)

**Dr. Jorge García Gómez**

Departament de Química Orgànica  
Facultat de Química (UB)

Doctoranda:

**Anna Serra Pont**

Departament de Química Biològica i  
Modelització Molecular (IQAC-CSIC)



*Als meus pares i a la meva germana.  
Al Fran.*



## AGRAÏMENTS

En primer lloc, vull agrair als meus directors de tesi, el Dr. Ciril Jimeno i el Dr. Jordi Solà per donar-me l'oportunitat de realitzar la Tesi en el seu grup. Moltes gràcies per haver-me guiat en tot el procés, per tots els coneixements que m'heu transmès, per tots els vostres consells i la motivació. He tingut molta sort de realitzar la tesi sota la vostra supervisió.

També vull expressar el meu agraïment al Dr. Ignacio Alfonso pels seus consells i per estar sempre disposat a ajudar-me. Al professor Àngel Messeguer i a la Dra. Yolanda Pérez per interessar-se sempre per la meva feina i per la seva ajuda.

Gràcies a tots els companys que han passat pel lab 223 i 309. Tota aquesta etapa no hagués estat el mateix sense els companys de laboratori que he tingut. Gràcies per fer que els dies de feina fossin més amens, per tots els moments que hem compartit, esmorzars, dinars, sopars, festes, xerrades, riures... Aquesta experiència ha valgut la pena gràcies a vosaltres. Vull agrair en especial a l'Asun, el Cristian, l'Esther, la Lucia i a la Maria per fer d'aquest últim any el millor de la Tesi.

I would like to thank Prof. Matt Clarke (University of St. Andrews) for giving me the opportunity to work in his research group. I would like also to thank all the members of the Clarke's group for making my research short stay in St. Andrews unforgettable. I would like to specially thank Magnus for all the help. A Lorena por todos los buenos momentos vividos y por hacer que la estancia valiera la pena.

A les gallines Colis per fer que l'experiència de la universitat valgués la pena. Espero continuar compartint moments amb vosaltres! En especial a l'Alba i la Sister pel vostre suport, consells i per tots els bons moments que hem viscut aquests últims anys. Per fer de cada quedada una història per recordar i que quan ens veiem tots els problemes i preocupacions semblin més petits. Amb poques persones puc riure tant com ho faig amb vosaltres.

A les Trànsfugues, Helena i Natàlia, per tots els dinars on ens hem desfogat de la tesi i ens hem posat al dia. A la Marta quina sort coincidir amb tu en fer el TFM.

Al Fran, la millor persona amb la que he pogut compartir aquests anys i el que ha patit més aquesta última etapa. Per entendre tan bé, per fer-me sentir segura quan sóc un mar de dubtes i per fer-me veure el costat positiu de tot. I sobretot per estar sempre al meu costat i per fer-me cada dia més feliç.

A la meva germana, per ser la millor germana que podia tenir, una de les persones que sé que mai em fallarà i sempre la tindrà al meu costat, per estar sempre pendent de mi, per escoltar-me i animar-me.

Als meus pares, tot el que pugui dir d'ells es quedarà curt. Els hi he d'agrair tot el que han fet per mi, tot el que m'han ensenyat i els valors que m'han donat. Per donar-m'ho sempre tot sense demanar res a canvi i per estimar-me tant. Sense vosaltres no hauria arribat on estic. Sou el meu exemple a seguir.

A la resta de la família i amics que hi sou sempre, Gràcies!



El present treball ha estat realitzat a l'Institut de Química Avançada de Catalunya (IQAC), que pertany al Consell Superior d'Investigacions Científiques (CSIC), amb el suport econòmic de la beca predoctoral (MINECO, FPI: BES-2013-067087). L'estada s'ha realitzat amb el suport econòmic d'una beca del ministeri (EEBB-I-17-12300). El treball experimental ha estat finançat mitjançant els projectes del Ministeri de Ciència, Innovació i Universitats (MINECO, projectes CTQ2012-38594-C02-02, Q2012-38543-C03-03 i CTQ2015-70117-R), la Generalitat de Catalunya (AGAUR, 2014SGR231 i 2017SGR208) i de l'Unió Europea (FP7PEOPLE-2012-CIG-321659).



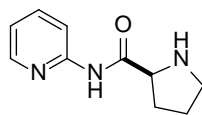
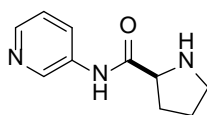
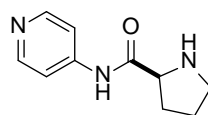
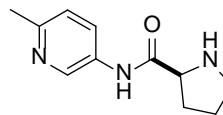
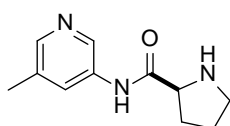
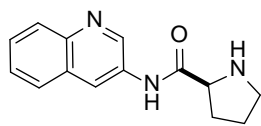
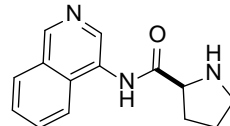
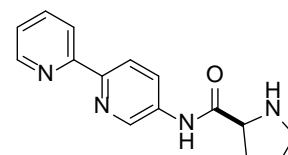
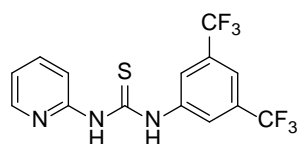
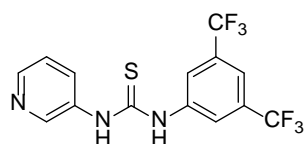
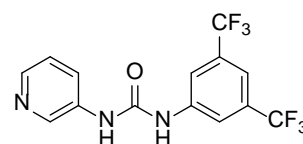
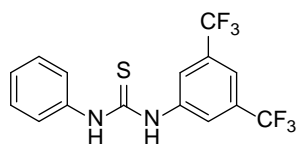
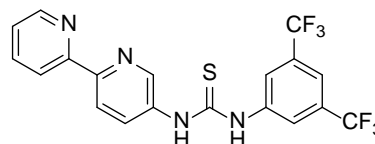


**ABREVIACIONS**

A <sup>-</sup> :	base conjugada
Ac:	acetil
ACN:	acetonitril
aq.:	aquós
AL:	àcid de Lewis
Ar:	aril/ aromàtic
b:	banda ampla en espectroscòpia
BARF <sup>-</sup> :	tetrakis[3,5-bis(trifluorometil)fenil]borat
BINOL:	1,1'-bi-2-naftol
bipy:	bipiridina
Boc:	<i>tert</i> -butoxicarbonil
Bu:	butil
calcd.	calculat
CAPS:	àcid <i>N</i> -ciclohexil-3-aminopropansulfònic
cat.:	catalitzador
Cbz/Z:	carboxibenzil
conv.:	conversió
d:	doblet
DCC:	química combinatòria dinàmica
DCL:	quimioteca combinatòria dinàmica
DCM:	diclorometà
DME:	dimetoxietà
DMF:	<i>N,N</i> -dimetilformamida
DMSO:	dimetilsulfòxid
DBSA:	àcid dodecilbensensulfònic
E <sup>+</sup> :	electròfil
<i>ee</i> :	excés enantiomèric
equiv.:	equivalents
Et <sub>3</sub> N/TEA:	trimetilamina
EtOAc:	acetat d'etil
EtOH:	etanol
EPR:	ressonància paramagnètica electrònica
ESI:	electroesprai
FTIR:	espectroscòpia de transmissió d'infraroig amb transformada de Fourier
h:	hora
HA:	àcid de Brønsted
HCN:	àcid cianhídric
HOMO:	orbital molecular ocupat de més alta energia
HPLC:	cromatografia líquida d'alta eficàcia
HRMS:	espectrometria de masses d'alta resolució
Hz:	hertz
<i>J</i> :	constant d'acoblament
<i>K</i> :	constant d'equilibri

$k_{\text{obs}}$ :	constant de velocitat observada
LUMO:	orbital molecular desocupat de més baixa energia
m:	multiplet
MALDI-TOF:	desorció/ ionització làser assistida per una matriu
Me:	metil
MeOH:	metanol
MPa:	megapascal
MS:	tamís molecular
m/z:	relació massa/ càrrega
n.d.:	no determinat
NLE:	efectes no lineals
Nu <sup>-</sup> :	nucleòfil
$pK_a$ :	logaritme negatiu de la constant de dissociació d'un àcid
<i>p</i> -TSA:	àcid <i>p</i> -toluesulfònic
q:	quadruplet
quant.:	quantitatiu
R:	substituent
r.d./dr:	relació diastereomèrica
r.e.:	relació enantiomèrica
rdt.:	rendiment
RMN:	ressonància magnètica nuclear
s:	singlet (RMN), segons
SOMO:	orbital molecular ocupat per un electró
T:	temperatura
t:	triplet o temps
t.a./rt.:	temperatura ambient
TBA:	tetrabutilamoni
TBS:	<i>tert</i> -butildimetilsilà
<i>t</i> BuOH:	<i>tert</i> -butanol
TFA:	àcid trifluoroacètic
TFFA:	anhídrid trifluoroacètic
THF:	tetrahidrofurà
TLC:	cromatografia en capa fina
TMS:	tetrametilsilà
TSA:	anàleg de l'estat de transició
u.a.:	unitats d'absorbància
UV-Vis:	ultravioleta-visible
$[\alpha]_D$ :	rotació òptica
$\beta$ :	constant de formació global
$\delta$ :	desplaçament químic

## LLIGANDS

**P2****P3****P4****P5****P6****P7****P8****bipyPro****T2****T3****U3****T****bipyTU**



## LLISTA DE PUBLICACIONS

Publicacions incloses en la present Tesi Doctoral:

- A. Serra-Pont; I. Alfonso; C. Jimeno; J. Solà. "Dynamic assembly of a zinc-templated bifunctional organocatalyst in the presence of water for the asymmetric aldol reaction". *Chem. Commun.* **2015**, 51, 17386-17389. DOI: 10.1039/c5cc07847d.
- A. Serra-Pont; I. Alfonso; J. Solà; C. Jimeno. "A copper-templated, bifunctional organocatalyst: a strongly cooperative dynamic system for the aldol reaction". *Org. Biomol. Chem.* **2017**, 15, 6584-6591. DOI: 10.1039/c7ob01370a.
- A. Serra-Pont; I. Alfonso; J. Solà; C. Jimeno. "An efficient dynamic organocatalytic system within a zinc-templated network". **2018**. *Enviat per a la seva publicació*.



# ÍNDEX

AGRAÏMENTS.....	i
ABREVIATURES.....	v
LLIGANDS.....	vii
LLISTA DE PUBLICACIONS.....	ix
<b>CAPÍTOL I: INTRODUCCIÓ GENERAL.....</b>	<b>1</b>
1.1. ORGANOCATÀLISI ASIMÈTRICA.....	5
1.2. MODES D'ACTIVACIÓ EN ORGANOCATÀLISI.....	7
1.2.1. CATÀLISI COVALENT: AMINOCATÀLISI.....	8
1.2.1.1. CATÀLISI PER ENAMINA.....	10
1.2.2. CATÀLISI NO COVALENT: CATÀLISI PER ENLLAÇ D'HIDROGEN.....	13
1.3. CATÀLISI BIFUNCIONAL.....	18
1.4. ALTRES CONCEPTES.....	22
1.4.1. CATÀLISI SUPRAMOLECULAR.....	22
1.4.2. QUÍMICA DE SISTEMES (SYSTEMS CHEMISTRY).....	26
1.4.2.1. QUÍMICA COMBINATÒRIA DINÀMICA.....	26
1.4.3. AUTOASSEMBLATGE EN CENTRES METÀL·LICS.....	34
1.5. REFERÈNCIES.....	42
<b>OBJECTIUS GENERALS.....</b>	<b>47</b>
<b>CAPÍTOL II: SISTEMES CATALÍTICS BASATS EN LLIGANDS PIRIDINA.....</b>	<b>51</b>
2.1. ANTECEDENTS.....	55
2.1.1. ORGANOCATALITZADORS DERIVATS DE PIRIDINA.....	55
2.1.2. CATÀLISI COMBINADA ÀCID DE LEWIS-ORGANOCATÀLISI.....	59
2.2. OBJECTIUS ESPECÍFICS.....	63
2.3. REFERÈNCIES.....	64
2.4. PUBLICACIÓ A.....	65
2.4.1. INFORMACIÓ COMPLEMENTÀRIA DE LA PUBLICACIÓ A.....	71
2.5. PUBLICACIÓ B.....	87
2.5.1. INFORMACIÓ COMPLEMENTÀRIA DE LA PUBLICACIÓ B.....	97



<b>CAPÍTOL III: SISTEMES CATALÍTIQS BASATS EN LLIGANDS BIPIRIDINA .....</b>	<b>129</b>
3.1. ANTECEDENTS .....	133
3.1.1. N-ÒXIDS O N,N'-DIÒXIDS DE 2,2'-BIPIRIDINA COM ORGANOCATALITZADORS.....	133
3.1.2. ORGANOCATALITZADORS DERIVATS DE 2,2'-BIPIRIDINA.....	136
3.1.3. CATÀLISI COMBINADA ÀCID DE LEWIS-ORGANOCATÀLISI .....	137
3.1.4. COCATALITZADORS DERIVATS DE 2,2'-BIPIRIDINA .....	138
3.2. OBJECTIUS ESPECÍFICS.....	140
3.3. REFERÈNCIES .....	141
3.4. PUBLICACIÓ C .....	143
3.4.1. INFORMACIÓ COMPLEMENTÀRIA DE LA PUBLICACIÓ C .....	149
<b>CAPÍTOL IV: DISCUSSIÓ DELS RESULTATS I CONCLUSIONS .....</b>	<b>201</b>
4.1. DISCUSSIÓ DELS RESULTATS.....	201
4.1.1. SISTEMES AUTOASSEMBLATS BASATS EN LLIGANDS PIRIDINA I SALS DE ZINC .....	201
4.1.2. SISTEMES AUTOASSEMBLATS BASATS EN LLIGANDS PIRIDINA I SALS DE COURE....	206
4.1.3. SISTEMES AUTOASSEMBLATS BASATS EN LLIGANDS BIPIRIDINA I SALS DE ZINC ....	211
4.2. CONCLUSIONS .....	219
4.3. REFERÈNCIES .....	222

# CAPÍTOL I

## **Introducció General**



**CAPÍTOL I: INTRODUCCIÓ GENERAL**

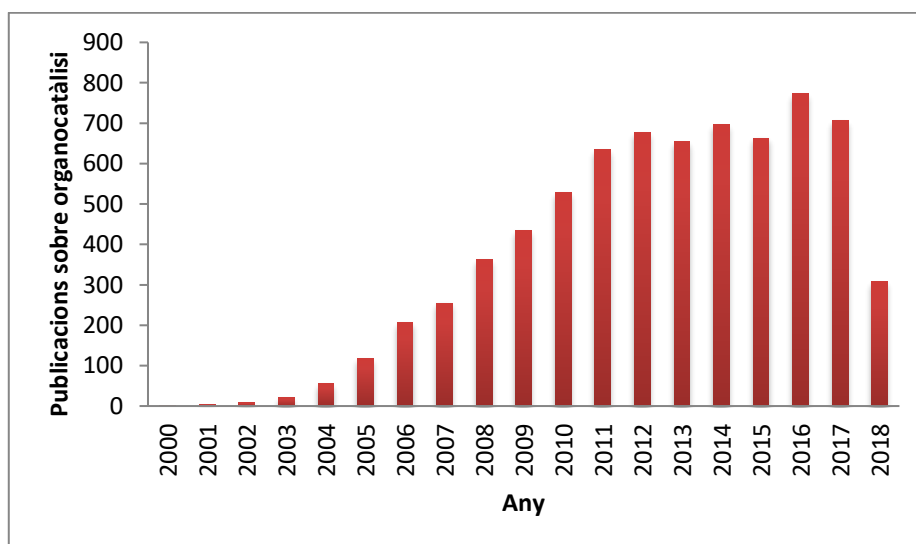
1.1. ORGANOCATÀLISI ASIMÈTRICA.....	5
1.2. MODES D'ACTIVACIÓ EN ORGANOCATÀLISI .....	7
1.2.1. CATÀLISI COVALENT: AMINOCATÀLISI .....	8
1.2.1.1. CATÀLISI PER ENAMINA .....	10
1.2.2. CATÀLISI NO COVALENT: CATÀLISI PER ENLLAÇ D'HIDROGEN.....	13
1.3. CATÀLISI BIFUNCIONAL .....	18
1.4. ALTRES CONCEPTES.....	22
1.4.1. CATÀLISI SUPRAMOLECULAR .....	22
1.4.2. QUÍMICA DE SISTEMES (SYSTEMS CHEMISTRY) .....	26
1.4.2.1. QUÍMICA COMBINATÒRIA DINÀMICA .....	26
1.4.3. AUTOASSEMBLATGE EN CENTRES METÀL·LICS .....	34
1.5. REFERÈNCIES .....	42



## 1.1. ORGANOCATÀLISI ASIMÈTRICA

L'organocatàlisi asimètrica es basa en l'ús de molècules petites orgàniques quirals per catalitzar reaccions orgàniques i es presenta com una alternativa a la catàlisi amb metalls de transició i a la biocatàlisi.<sup>[1-3]</sup> Els organocatalitzadors normalment són estables a l'aire, resistent a la humitat, en molts casos s'obtenen de fonts naturals o són fàcils de dissenyar i sintetitzar. A més, els organocatalitzadors són substàncies no tòxiques, sense traces de metalls, com ara sucres, pèptids o aminoàcids.<sup>[4]</sup> La possibilitat de poder immobilitzar-los en suports sòlids fa que siguin interessants i útils per aplicacions industrials.<sup>[3]</sup>

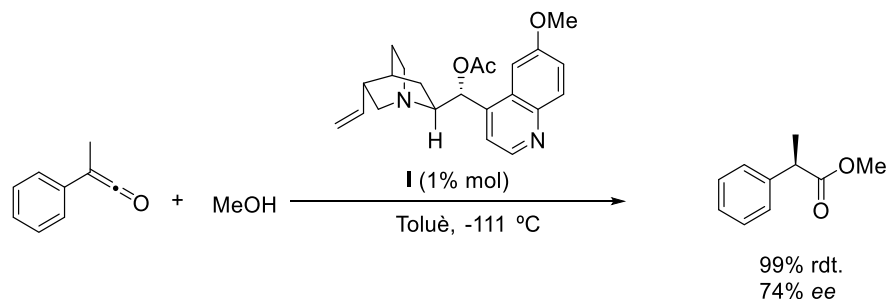
Els múltiples avantatges que presenta aquesta disciplina ha fet que el nombre de publicacions creixi exponencialment en la primera dècada del segle XXI i ara ja és un camp ben establert. El nombre d'articles publicats en el camp de l'organocatàlisi està creixent ràpidament i des de l'any 2000 s'han ampliat els coneixements sobre el disseny de catalitzadors, l'activació de substrats i les consideracions mecanístiques (Figura 1.1). Actualment aquesta metodologia està considerada com un dels tres pilars de la catàlisi asimètrica juntament amb la biocatàlisi i la catàlisi amb metalls de transició.<sup>[4]</sup>



**Figura 1.1.** Nombre d'articles publicats en el camp de l'organocatàlisi des de l'any 2000 a 2018 (fins el mes de Juny).<sup>[5]</sup>

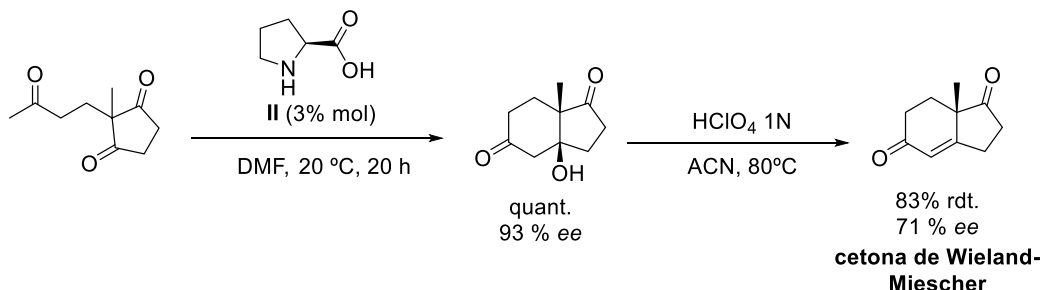
La primera reacció organocatalítica va ser publicada per Bredig i Fiske<sup>[6]</sup> el 1912 i va consistir en l'addició de HCN a benzalhid catalitzada pels alcaloides quinina i quinidina. Les cianhidrines resultants van ser òpticament actives i de quiralitat oposada segons el catalitzador emprat, aquest fet va demostrar que la molècula orgànica estava involucrada en el procés catalític.

L'ús d'organocatalitzadors no havia estat gaire explorat fins que l'any 1960 Pracejus va ser el primer en aconseguir enantioselectivitats més significatives en emprar 1% mol de *O*-acetilquinina (**I**) com a catalitzador en la reacció d'addició de metanol a fenilmetilcetena. (Esquema 1.1).<sup>[2, 7]</sup>



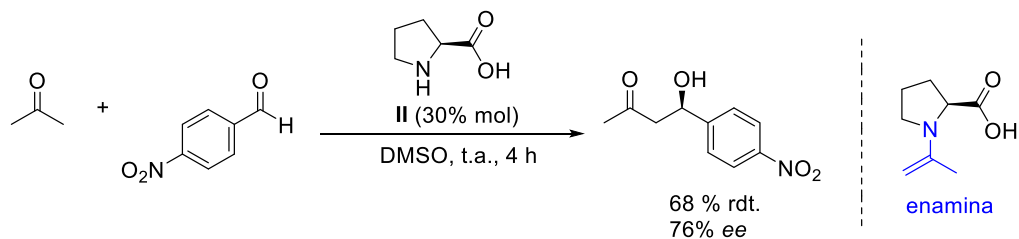
**Esquema 1.1.** Addició de MeOH a fenilmetilcetena catalitzada per *O*-acetilquinina (**I**).

L'any 1971, dos grups d'investigació provinents de la indústria farmacèutica (Hoffmann-la-Roche i Schering AG)<sup>[8, 9]</sup> van realitzar un dels majors descobriments en la història de les reaccions organocatalítiques. Aquests autors van dur a terme la reacció aldòlica intramolecular catalitzada per L-prolina (**II**). Aquesta reacció es coneix com la reacció Hajos-Parrish-Eder-Sauer-Wiechert (Esquema 1.2) i va tenir una gran aplicació en la indústria farmacèutica<sup>[10, 11]</sup> ja que va donar lloc a intermediaris com la cetona insaturada de Wieland-Miescher, utilitzada en la síntesi total d'una gran varietat d'esteroides com la cortisona, la progesterona o la noretindrona.<sup>[12-14]</sup>



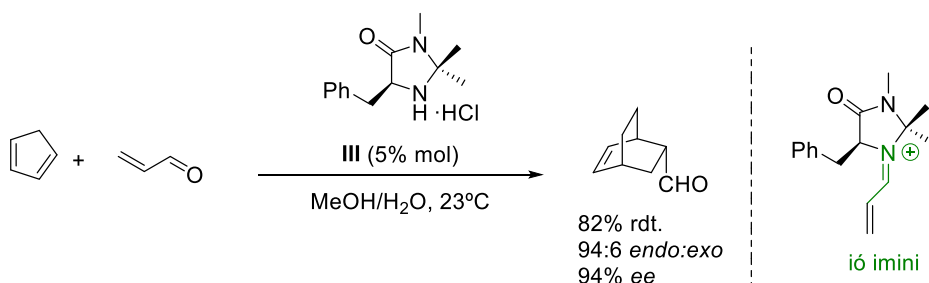
**Esquema 1.2.** Reacció Hajos-Parrish-Eder-Sauer-Wiechert catalitzada per L-prolina (**II**).

Malgrat que ja s'havien desenvolupat algunes transformacions químiques enantioselectives que empraven organocatalitzadors, no va ser fins a l'any 2000 quan es van publicar dos treballs que van assentar les bases d'aquesta disciplina. Per una banda, List, Lerner i Barbas<sup>[15]</sup> van demostrar que quantitats catalítiques de L-prolina (**II**) promouen eficientment la reacció aldòlica intermolecular directa de l'acetona amb diferents aldehids (Esquema 1.3). El mecanisme proposat per aquesta reacció es pot considerar anàleg a la manera d'actuar de l'aldolasa tipus I que involucra l'activació de la cetona mitjançant la formació d'una enamina intermediària.<sup>[16]</sup>



**Esquema 1.3.** Reacció aldòlica intermolecular catalitzada per L-prolina (II). Activació de la cetona per mitjà de l'enamina.

D'altra banda, el grup de MacMillan<sup>[17, 18]</sup> va desenvolupar la primera reacció Diels-Alder entre diens i aldehids  $\alpha,\beta$ -insaturats catalitzada per la imidazolidinona quiral (III) (Esquema 1.4). Els autors van introduir per primera vegada el concepte d'activació dels substrats a través d'un intermediari ió imini.<sup>[19]</sup> A més, va ser precisament en aquests primers treballs de MacMillan quan es va encunyar el terme "organocatàlisi".

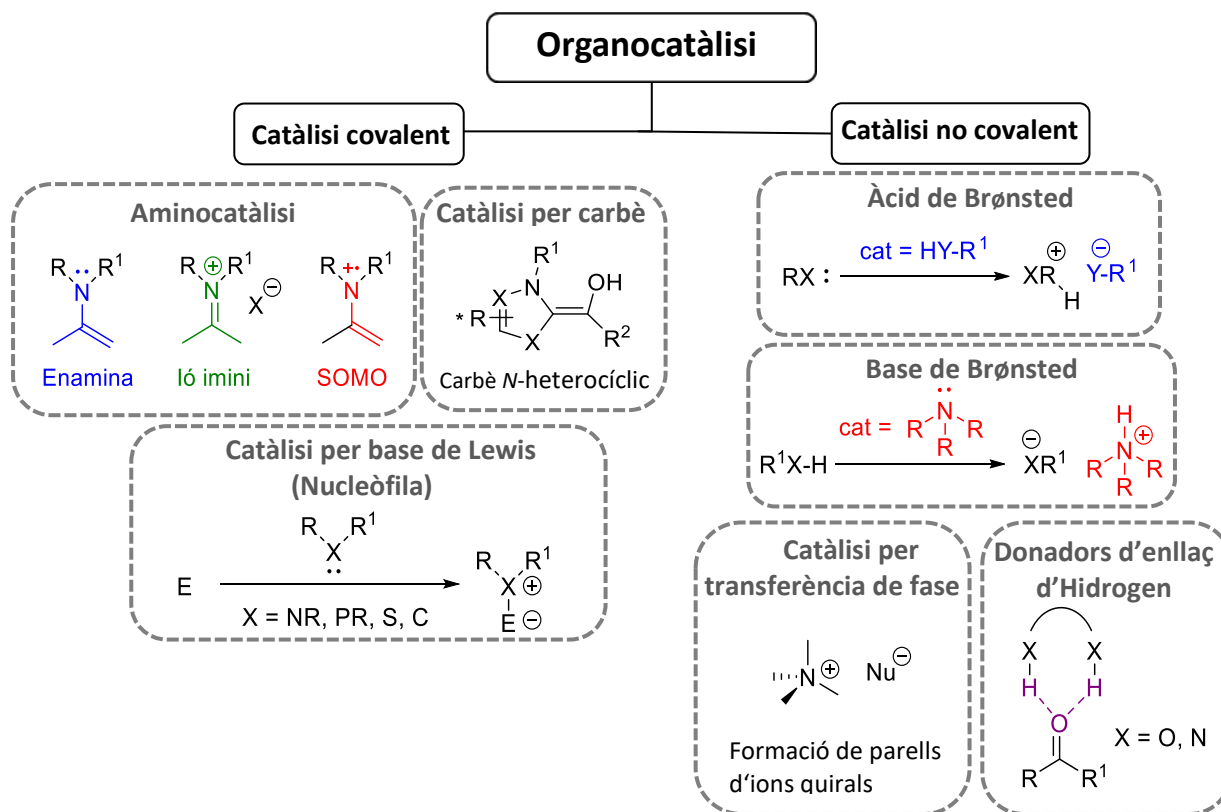


**Esquema 1.4.** Reacció de Diels-Alder catalitzada per la imidazolidinona quiral (III). Activació dels substrats a través d'un ió imini.

## 1.2. MODES D'ACTIVACIÓ EN ORGANOCATÀLISI

Els organocatalitzadors proporcionen un entorn quiral per a l'activació del nucleòfil, l'electròfil o tots dos a la vegada mitjançant interaccions de diferent naturalesa. Els diferents modes d'activació es poden classificar mitjançant dos criteris: segons la naturalesa química del catalitzador (àcid de Lewis, base de Lewis, àcid de Brønsted i base de Brønsted)<sup>[20, 21]</sup> i segons el caràcter covalent o no covalent de la interacció entre el catalitzador i el substrat (Figura 1.2).<sup>[3]</sup> Cal tenir en compte que hi ha organocatalitzadors que poden actuar simultàniament mitjançant interaccions covalents<sup>[1, 16, 19, 22-30]</sup> i no covalents.<sup>[31-34]</sup>



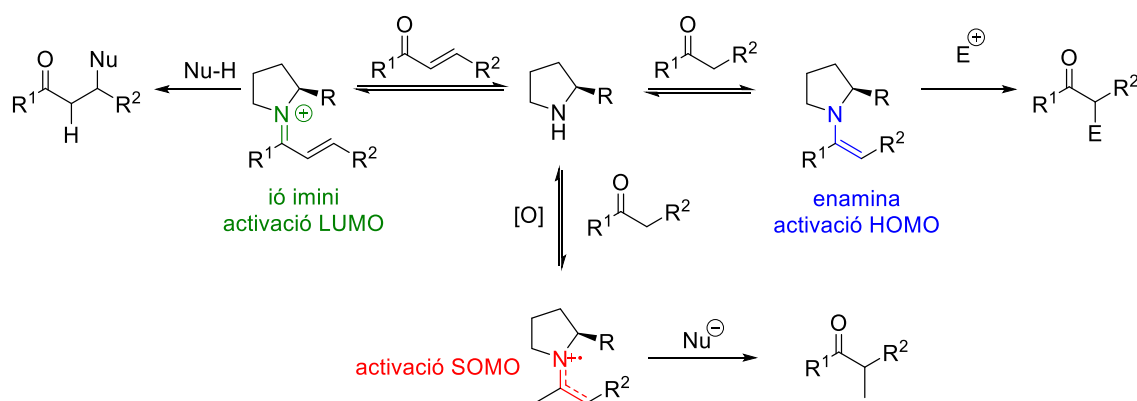


**Figura 1.2.** Classificació dels modes d'activació en organocatàlisi segons la interacció catalitzador-substrat.

A continuació es descriuen els modes d'activació en organocatàlisi emprats en la present Tesi Doctoral.

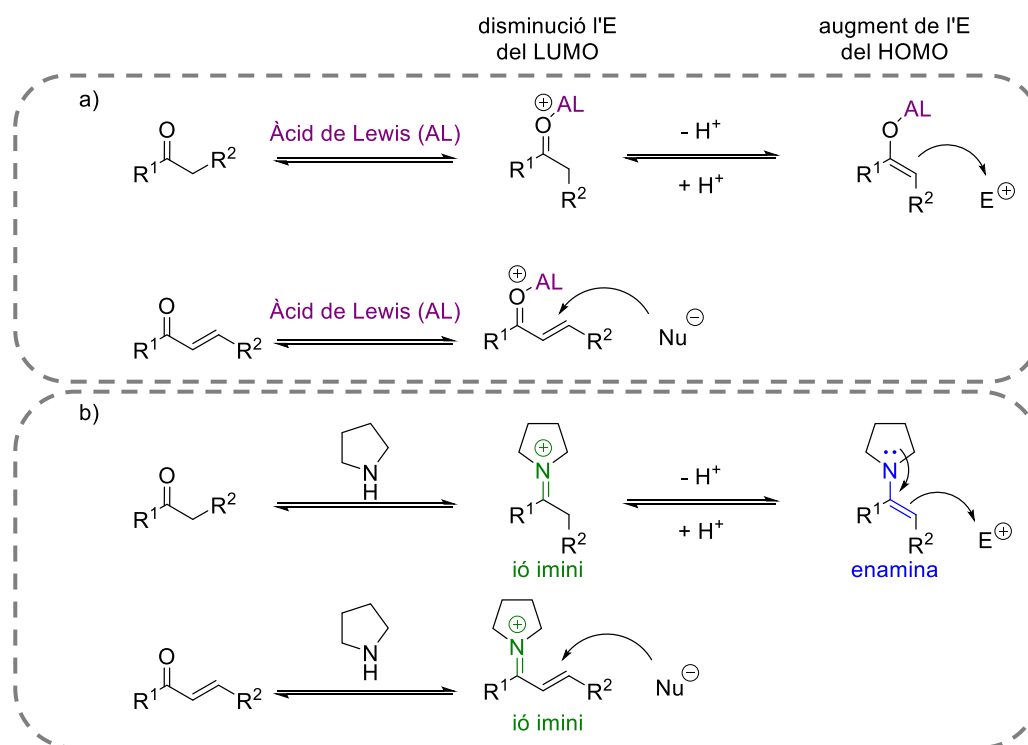
### 1.2.1. CATÀLISI COVALENT: AMINOCATÀLISI

La majoria de les reaccions organocatalítiques tenen lloc a través de la formació covalent d'adductes catalitzador-substrat per formar una molècula activada. La catàlisi covalent ha estat àmpliament desenvolupada per a substrats carbonílics, utilitzant com a catalitzadors diferents compostos amb funcionalitat amina. Des dels primers treballs<sup>[15, 17]</sup> fins a l'actualitat, un gran nombre de transformacions i modes d'activació aprofiten la particular reactivitat de les amines. L'activació dels substrats es produeix mitjançant la formació reversible d'un intermediari enamina (activació HOMO), ió imini (activació LUMO) o catió radical-imini, també coneguda com a activació SOMO (Esquema 1.5).<sup>[3]</sup>



**Esquema 1.5.** Modes d'activació covalents.

L'activació de compostos carbonílics mitjançant la unió reversible d'un àcid de Lewis a sistemes  $\pi$  conjugats o aïllats és una estratègia ben coneguda en catàlisi. En aquesta activació hi ha una redistribució de la densitat de càrrega cap a la càrrega positiva del metall (Esquema 1.6a). L'aminocatàlisi es considera una alternativa a la convencional activació de compostos carbonílics per àcids de Lewis. La condensació reversible de l'amina amb el compost carbonílic forma un ió imini carregat positivament que imita la situació electrònica dels orbitals  $\pi$  en la catàlisi metàl·lica on l'energia de l'orbital molecular desocupat de més baixa energia (LUMO) disminueix notablement. En els sistemes  $\pi$  conjugats, com ara en compostos carbonílics  $\alpha,\beta$ -insaturats, la redistribució de càrrega per la formació de l'ió imini augmenta l'electrofilia del carboni  $\beta$ , facilitant l'addició de nucleòfils ( $Nu^-$ ). En el cas dels sistemes  $\pi$  aïllats, com ara aldehids o cetones, es genera un ió imini i hi ha una disminució de l'energia de l'orbital LUMO que provoca un augment en l'acidesa del protó en  $\alpha$ . La ràpida eliminació d'aquest protó genera l'enamina, un equivalent d'un enolat, on l'energia de l'orbital molecular ocupat de més alta energia (HOMO) s'incrementa i en conseqüència també la nucleofília del carboni en  $\alpha$ . Aquesta enamina és capaç d'atacar a diferents electròfils ( $E^+$ ) (Esquema 1.6b).<sup>[35]</sup>



**Esquema 1.6.** a) Comparació de l'activació de compostos carbonílics mitjançant àcids de Lewis (AL) i b) aminocatàlisi.

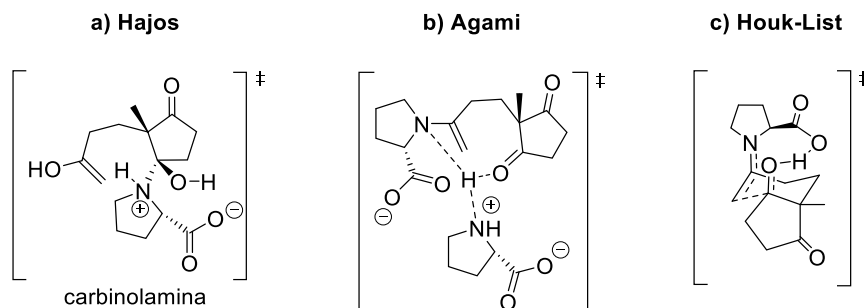
Així doncs, tant la reacció aldòlica desenvolupada per List, Lerner i Barbas,<sup>[15, 16, 36]</sup> com la reacció de Diels-Alder desenvolupada pel grup de MacMillan<sup>[1, 17]</sup> són exemples remarcables en els quals es van emprar els dos principals modes d'activació en aminocatàlisi. Gràcies als coneixements presentats en aquests treballs, l'activació mitjançant l'intermediari enamina ha estat aplicada a un gran rang d'electròfils, com compostos carboxílics, imines, diazocompostos, azadicarboxilats, nitrobenzè i acceptors de Michael.<sup>[22]</sup> D'altra banda, l'activació per ió imini s'ha utilitzat en reaccions de compostos carbonílics  $\alpha,\beta$ -insaturats amb diversos nucleòfils.<sup>[19]</sup>

### 1.2.1.1. CATÀLISI PER ENAMINA

La catàlisi per enamina és un dels modes d'activació més emprats i estudiats en organocatàlisi.<sup>[16, 22, 36]</sup> Tal com s'ha comentat anteriorment, la primera reacció catalitzada per una amina quiral va ser la reacció de Hajos-Parrish-Eder-Sauer-Wiechert,<sup>[8, 9]</sup> una reacció aldòlica intramolecular catalitzada per l'aminoàcid L-prolina. Aquests investigadors van proposar dos possibles mecanismes de reacció; el primer incloïa la formació d'un intermediari carbinolamina seguit pel desplaçament de la prolina mitjançant l'atac nucleòfil de l'enol format en una altra cetona. L'altre mecanisme proposava un intermediari del tipus enamina que actuava com a nucleòfil dins d'un mecanisme concertat que incloïa la formació de l'enllaç C-C i la transferència N-H...O (Figura 1.3a).

Més endavant, Agami<sup>[37-39]</sup> va proposar la formació d'una enamina en l'estat de transició amb dues molècules de prolina involucrades (Figura 1.3b). L'any 2001, List<sup>[22, 40]</sup> i Houk<sup>[41-43]</sup> van proposar un estat de transició cíclic que involucra la formació d'una enamina amb una

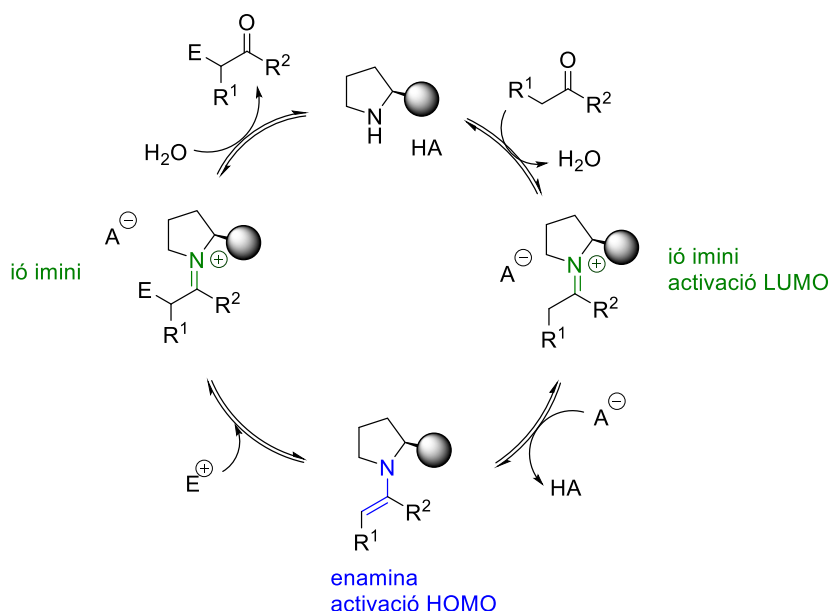
molècula de L-prolina (Figura 1.3c). Recentment, estudis computacionals han demostrat la formació d'una enamina neutra que s'addiciona al grup carbonílic amb una transferència d'hidrogen des del grup carboxílic de la prolina a l'alcòxid i han determinat que el pas determinant de la velocitat de reacció és en una etapa prèvia a la formació de l'enllaç C-C. [43, 44]



**Figura 1.3.** Estats de transició proposats per la reacció de Hajos-Parrish-Eder-Sauer-Wiechert.

List, Lerner i Barbas van suggerir que aquest mecanisme d'activació és anàleg al que utilitzen les aldolases de tipus I, on hi ha una cocatàlisi àcid/base donada per la nucleofília del grup amino (d'un residu de lisina) i el carboxilat (d'un residu d'aspàrtic).<sup>[15]</sup>

En l'Esquema 1.7 es mostra el cicle catalític general per l'activació per enamina. Aquesta activació implica la formació d'un intermediari enamina mitjançant la desprotonació d'un ió imini que resulta de la reacció entre un compost carbonílic i una amina primària o secundària. Aquesta enamina permet la funcionalització en la posició  $\alpha$  d'aldehids i cetones enolitzables amb una àmplia gamma d'electròfils.

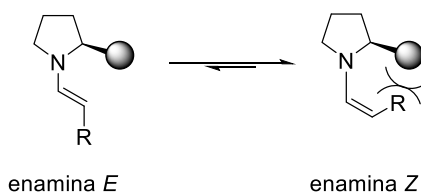


**Esquema 1.7.** Cicle catalític per a la  $\alpha$ -funcionalització de compostos carbonílics mitjançant catàlisi per enamina.

El cicle catalític comença amb la condensació inicial entre el compost carbonílic i l'amina, promoguda per un àcid de Brønsted (que pot ser un dissolvent pròtic, un àcid extern afegit o

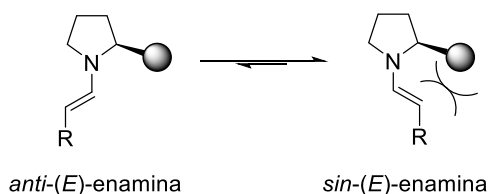
una part àcida present en el catalitzador), per formar l'ió imini. La desprotonació en el carboni  $\alpha$  per part de la base conjugada ( $A^-$ ) genera l'enamina corresponent, la qual és més reactiva (nucleòfila) a causa de l'alta energia de l'orbital HOMO. Seguidament, l'enamina ataca l'electròfil i la hidròlisi de l'ió imini resultant allibera el producte desitjat, regenerant el catalitzador i l'àcid.

Controlar la geometria de l'enamina és fonamental per aconseguir l'estereoquímica desitjada. La condensació d'una amina secundària amb un aldehyd o cetona forma dos possibles diastereoisòmers que poden tenir configuració *Z* o *E* (Esquema 1.8). Aquesta geometria depèn de l'estructura del catalitzador i també del substrat; en general la configuració *E* és més estable que la *Z*.



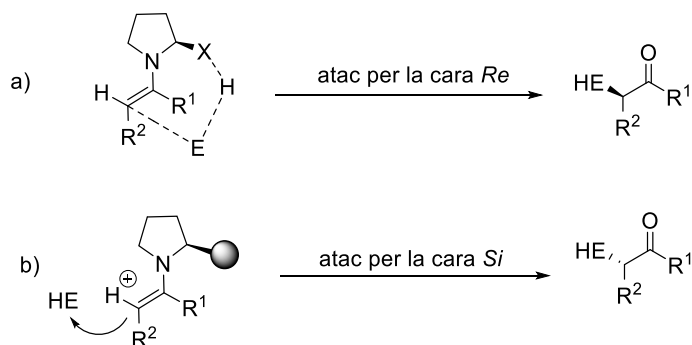
**Esquema 1.8.** Geometria de l'enamina *E* o *Z*.

Al seu torn, l'enamina *E* pot presentar dos possibles isòmers rotacionals *anti* i *sin*. En el cas de derivats de prolina l'enamina *anti-E* té el doble enllaç orientat cap a la direcció oposada al grup voluminós situat en la posició  $\alpha$  al nitrogen pirrolidínic. En l'enamina *sin-E*, el doble enllaç es troba en el mateix costat que el grup voluminós. L'enamina *anti-E* normalment és més estable ja que hi ha una disminució de les repulsions estèriques entre el grup voluminós i el doble enllaç (Esquema 1.9).



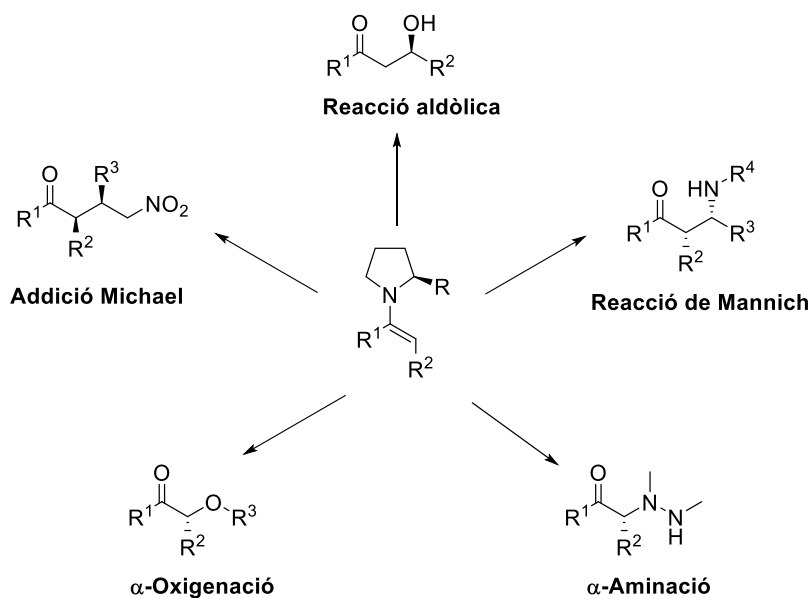
**Esquema 1.9.** Isòmers rotacionals de l'enamina *E*.

L'etapa determinant de l'estereoselectivitat, que resulta de l'addició de l'enamina a l'electròfil, pot tenir lloc a través de dues vies i ve determinada en funció de la naturalesa del catalitzador. Si el substituent de l'amina quiral posseeix un grup director capaç de formar enllaços d'hidrogen, és a dir, si té un àcid carboxílic, una amida, una tioamida o una amina, l'atac de l'electròfil tindrà lloc mitjançant assistència anquimèrica per la mateixa cara en la que es troba el substituent quiral (cara *Re*) a través d'un estat de transició cíclic, seguint el model de Houk-List<sup>[45]</sup> (Esquema 1.10a). En canvi, si el substituent de l'amina és voluminós i no té cap grup donador d'enllaços d'hidrogen, l'atac de l'electròfil s'orientarà cap al costat oposat del grup voluminós i conduirà a una selectivitat de la cara oposada (cara *Si*) (Esquema 1.10b).<sup>[46]</sup>



**Esquema 1.10.** Models estereoquímics de la reactivitat de l'enamina: a) Model de Houk-List. b) Model estèric.

L'activació via enamina ha estat aplicada a un gran nombre de reaccions d'addició;<sup>[3]</sup> en l'Esquema 1.11 es resumeixen les transformacions més comuns.



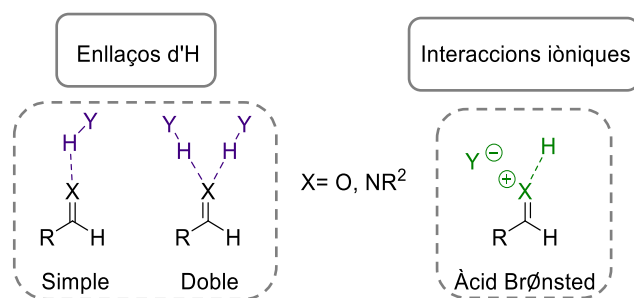
**Esquema 1.11.** Exemples de reaccions catalitzades per enamina.

### 1.2.2. CATÀLISI NO COVALENT: CATÀLISI PER ENLLAÇ D'HIDROGEN

En la catàlisi no covalent s'inclouen processos en els quals la interacció entre el catalitzador i els substrats es realitza a través d'interaccions més dèbils, com per exemple enllaç d'hidrogen o interaccions iòniques. La utilització de l'enllaç d'hidrogen com a mode d'activació emprant petites molècules quirals ha crescut en l'última dècada. Estudis recents en aquest camp han demostrat que la formació de l'enllaç d'hidrogen entre el catalitzador i el substrat provoca una activació de l'electròfil i també una organització de l'estat de transició.<sup>[47]</sup> Aquesta activació implica una disminució de la densitat electrònica de l'heteroàtom i una disminució l'energia de l'orbital molecular desocupat més estable (LUMO) (orbital  $\pi^*_{\text{C=X}}$ ), activant el grup carbonil o imini per l'atac del nucleòfil. Gràcies a aquest tipus d'interaccions dèbils, la reacció té lloc en

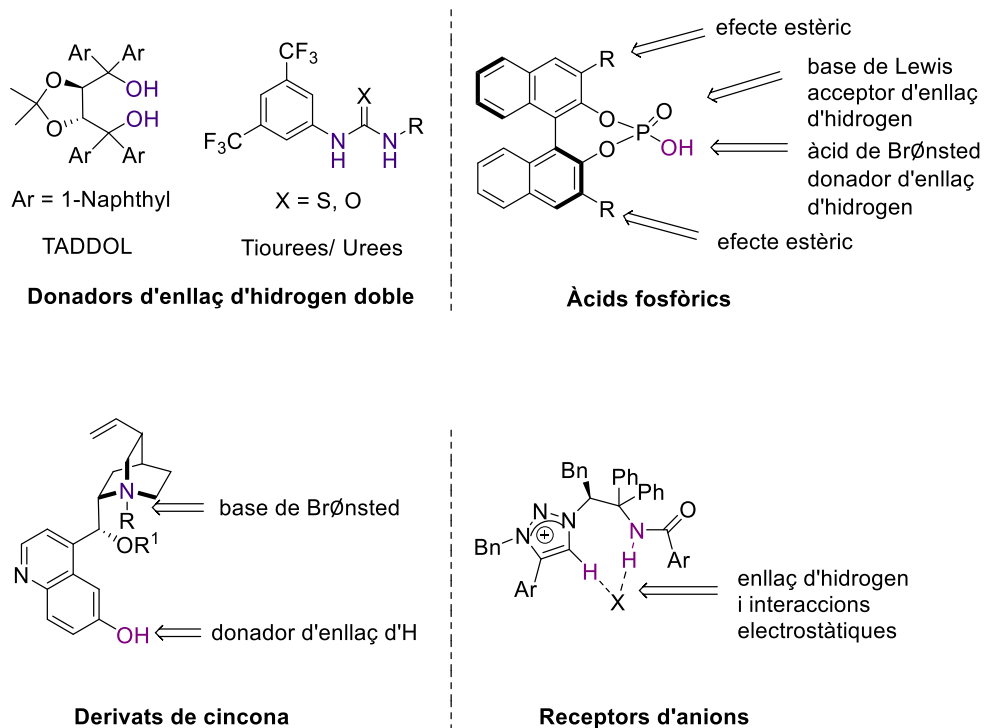
un entorn quiral que afavoreix preferentment una de les dues possibles aproximacions facials Nu-E, originant un producte òpticament actiu.

Dins de la catàlisi basada en interaccions per enllaços d'hidrogen hi ha tres possibles modes d'activació: per enllaç d'hidrogen simple (donació d'un únic enllaç d'hidrogen), enllaç d'hidrogen doble (hi ha una donació simultània de dos enllaços d'hidrogen) i a través de la formació d'interaccions iòniques (Figura 1.4).



**Figura 1.4.** Modes d'activació mitjançant enllaços d'hidrogen.

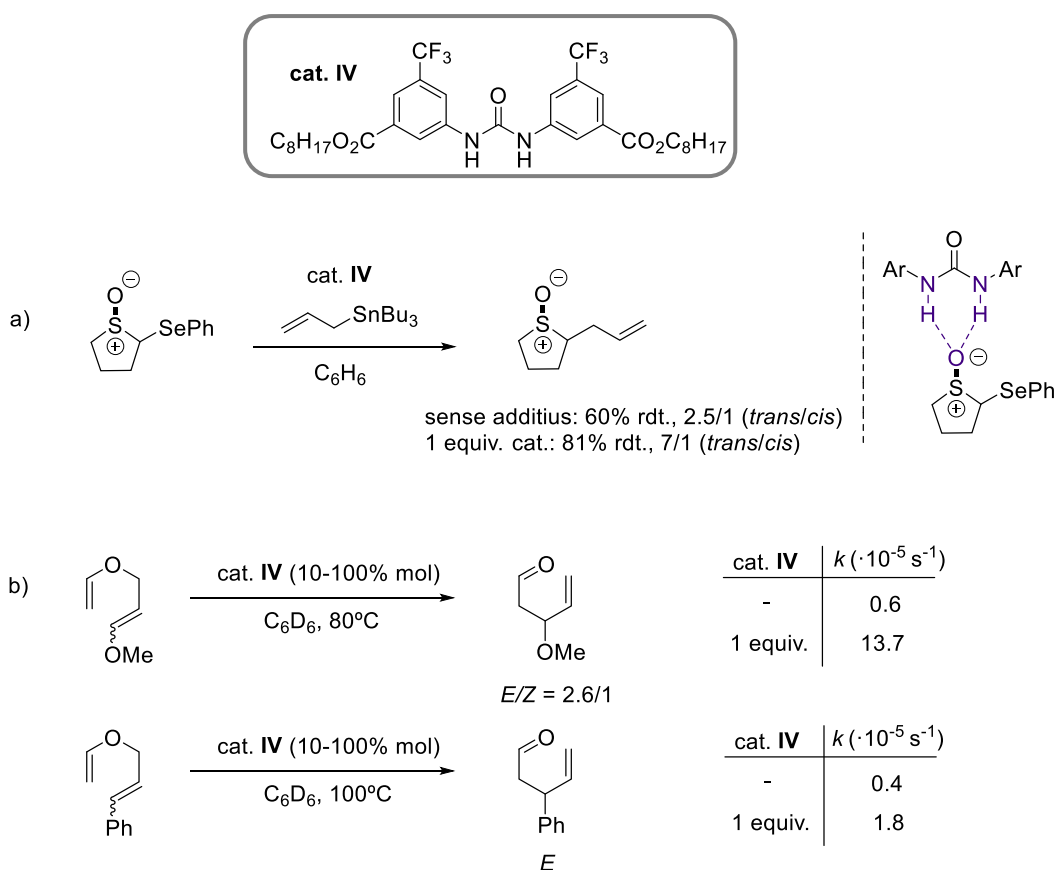
Els compostos més representatius d'aquest tipus de catàlisi són les (tio)urees, <sup>[48-52]</sup> els diols (normalment derivats de TADDOL <sup>[53-55]</sup> o del BINOL <sup>[56]</sup>), els alcaloides derivats de la cincona <sup>[57-59]</sup> i els àcids carboxílics i fosfòrics. <sup>[60, 61]</sup> A la Figura 1.5 es mostren exemples d'organocatalitzadors que tenen un o més grups funcionals que activen els substrats, els intermediaris de reacció o l'estat de transició mitjançant la formació d'interaccions no covalents.



**Figura 1.5.** Exemples d'organocatalitzadors per enllaç d'hidrogen.

La formació d'un enllaç d'hidrogen doble ha demostrat ser una estratègia molt eficient per a l'activació electròfila en enzims i altres sistemes catalítics. En comparació amb els enllaços d'hidrogen simples, aquestes interaccions es beneficien d'una força superior i direccionalitat,<sup>[31]</sup> les espècies capaces de donar dos enllaços d'hidrogen són les urees, les tiourees, les esquamides, les guanidines,<sup>[62]</sup> els ions amidini<sup>[63]</sup> i els diols.

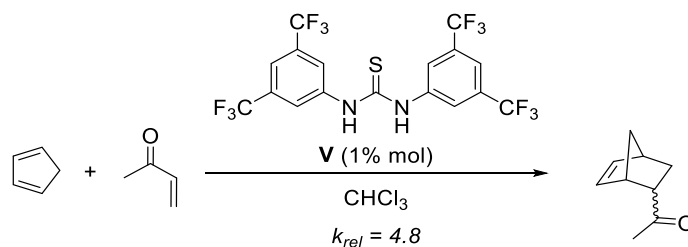
Els exemples més destacats d'aquests catalitzadors són les urees i les tiourees gràcies a la seva facilitat per formar enllaços d'hidrogen dobles.<sup>[64, 65]</sup> El grup d'Etter<sup>[66-68]</sup> va demostrar que les diaril urees electrodeficients poden cocrystal·litzar amb una gran varietat de bases de Lewis<sup>[64]</sup> com ara èters, cetones, sulfòxids i compostos nitro aromàtics per formació d'enllaços d'hidrogen dobles. Basats en aquesta evidència el grup de Curran i Kuo va descriure diferents transformacions orgàniques de gran importància, com l'al·lilació radicalària de sulfòxids<sup>[69]</sup> i la transposició de Claisen de l'al·lil vinil èter,<sup>[70]</sup> utilitzant com a catalitzador urees aquirals aromàtiques (**IV**) amb grups atractors d'electrons en l'anell aromàtic (Esquema 1.12).



**Esquema 1.12.** a) Al·lilació radicalària de sulfòxids. b) Transposició de Claisen d'al·lil vinil èters catalitzades per una urea aquiral (**IV**).

L'any 1998, el grup de Schreiner<sup>[71, 72]</sup> va publicar un altre exemple de l'ús d'organocatalitzadors amb donació d'enllaç d'hidrogen doble. Els autors van utilitzar la tiourea (**V**) en la reacció de Diels-Alder (Esquema 1.13) i en cicloadicions dipolars utilitzant diferents dissolvents, entre ells l'aigua.





**Esquema 1.13.** Reacció de Diels-Alder catalitzada per la tiourea de Schreiner (**V**).

En tots els casos esmentats el mecanisme d'activació dels compostos carbonílics es pot considerar anàleg a l'activació per àcids de Lewis dèbils.

Els derivats de tiourea com a catalitzadors són més actius que les urees gràcies a les següents característiques:<sup>[73]</sup>

- Les tiourees són més solubles en dissolvents orgànics.
- L'àtom d'oxigen és més electronegatiu i facilita la dimerització (autoassociació), això fa que la concentració efectiva de catalitzador sigui més petita.
- Les tiourees tenen major capacitat donadora d'hidrogen ja que tenen menor  $pK_a$ , és a dir, són més àcides (Figura 1.6a).<sup>[74, 75]</sup>

D'altra banda, l'anàlisi de tots aquests exemples de catàlisi amb diaril urees o tiourees aquirals revelen que els millors resultats s'obtenen quan els derivats tenen grups fortament atraients d'electrons en les posicions *meta* (3 i 5) de l'anell. La presència d'aquests grups fa disminuir el  $pK_a$  dels enllaços N-H i augmenta la seva capacitat donadora d'hidrogen (Figura 1.6a). La introducció de grups electroatraients que no siguin capaços de formar enllaços d'hidrogen, com ara  $CF_3$ , en les posicions *meta* dels anells aromàtics augmenta l'eficiència catalítica a causa de la rigidesa conformacional que s'aconsegueix per les interaccions intramoleculares X-H entre els hidrògens en *orto* de l'anell aromàtic i l'heteroàtom de la urea o tiourea (Figura 1.6b). Aquesta rigidesa minimitza la pèrdua d'entropia produïda en la complexació dels compostos carbonílics i facilita la catàlisi.<sup>[66, 73, 76, 77]</sup>

a)

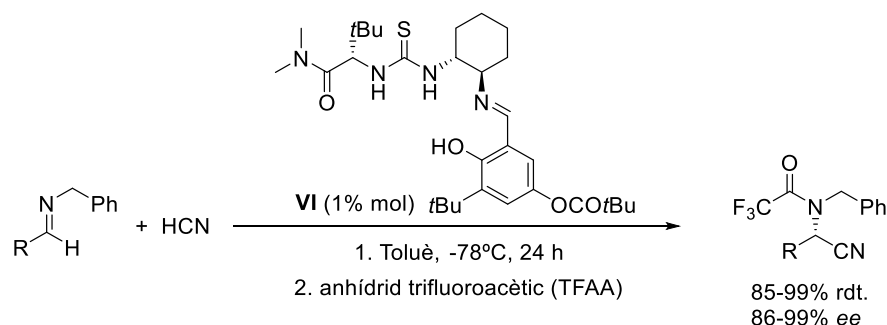
$pK_a$				
X= O	29.6	18.7	16.1	13.8
X= S	21.1	13.4	10.7	8.5

b)

X= S, O

**Figura 1.6.** a) Comparació del  $pK_a$  entre urees i tiourees en DMSO. b) Conformació estabilitzada per interaccions intramoleculares X-H.

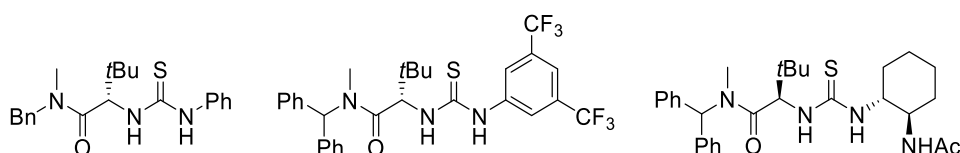
L'aplicació de tiourees i urees quirals en catàlisi asimètrica data del 1998, quan Jacobsen i col·laboradors<sup>[48, 49, 78, 79]</sup> van descobrir que determinades bases de Schiff que contenen una unitat de tiourea (**VI**) catalitzen eficientment la reacció enantioselectiva de Strecker (Esquema 1.14). Estudis mecanístics van suggerir que hi ha una catàlisi per enllaç d'hidrogen doble entre els protons dels grups NH de la tiourea i el parell d'electrons lliures de la imina, el qual fa que hi hagi una disminució de la densitat electrònica de l'electròfil que afavoreix l'atac nucleòfil.



**Esquema 1.14.** Reacció enantioselectiva de Strecker catalitzada per la tiourea (**VI**).

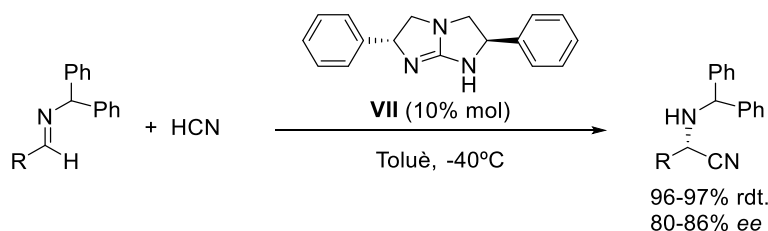
Aquests tipus de catalitzadors no només són eficaços en la reacció de Strecker sinó que s'han utilitzat en un gran rang d'addicions enantioselectives a imines, com ara la reacció de Mannich asimètrica,<sup>[79]</sup> la hidrofosfonilació<sup>[80]</sup> i la reacció d'aza-Baylis-Hillman.<sup>[76]</sup>

Més tard, el mateix grup va demostrar que es podia simplificar l'estructura del catalitzador de Jacobsen eliminant el fragment de la salicilaldimina. Aquests nous catalitzadors també s'han utilitzat en reaccions com la de Mannich,<sup>[81]</sup> Pictet-Spengler asimètrica,<sup>[82]</sup> acil-Mannich<sup>[83]</sup> i la nitro-Mannich.<sup>[84]</sup> A la següent Figura 1.7 es mostren les modificacions del catalitzador de Jacobsen.



**Figura 1.7.** Exemples de les modificacions en el catalitzador de tiourea de Jacobsen.

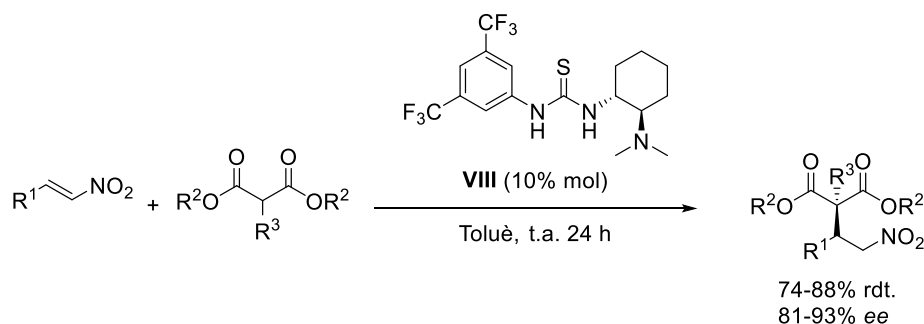
L'any 1999, el grup de Corey i Grogan<sup>[85]</sup> va publicar un exemple rellevant de catàlisi per enllaç d'hidrogen utilitzant derivats de guanidina quirals per la reacció de Strecker d'aldimines. Aquests investigadors van demostrar que la guanidina bicíclica (**VII**) catalitza l'addició d'àcid cianhídric a *N*-benzhidrilimines utilitzant un 10% mol de càrrega de catalitzador (Esquema 1.15).



**Esquema 1.15.** Addició d'àcid cianhídric a *N*-benzhidrilimines catalitzada per una guanidina bicíclica (**VII**).

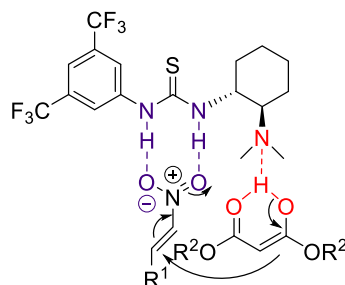
### 1.3. CATÀLISI BIFUNCIONAL

En la catàlisi bifuncional el catalitzador és capaç d'activar simultàniament els substrats per efecte cooperatiu mitjançant interaccions àcides i bàsiques. La catàlisi bifuncional està inspirada en els sistemes enzimàtics naturals en els quals l'activació d'un electròfil i un nucleòfil tenen lloc simultàniament. El primer catalitzador bifuncional constituït per una tiourea i una amina terciària (**VIII**) va ser desenvolupat pel grup de Takemoto<sup>[50, 86]</sup> per l'addició de malonats a  $\beta$ -nitroestirens (Esquema 1.16).



**Esquema 1.16.** Addició de malonats a  $\beta$ -nitroestirens catalitzada pel catalitzador bifuncional de Takemoto (**VIII**).

L'amina terciària i la tiourea actuen de manera sinèrgica en la catàlisi, on l'activació del nucleòfil té lloc en l'amina terciària mitjançant la formació d'un enllaç d'hidrogen i l'activació de l'electròfil té lloc mitjançant la interacció per enllaços d'hidrogen de la tiourea amb els grups nitro (Figura 1.8).

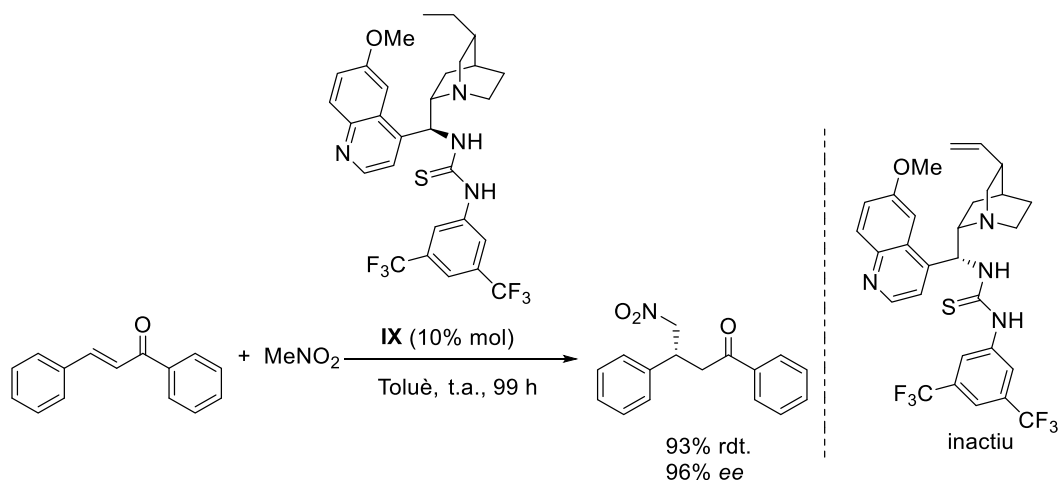


**Figura 1.8.** Model d'activació del catalitzador bifuncional.

La reactivitat de la tiourea de Takemoto (**VIII**) s'ha estès a addicions diastereo- i enantioselectives de cetoèsters substituïts, a addicions de Michael a  $\beta$ -cetoèsters  $\gamma,\delta$ -insaturats,<sup>[84, 87]</sup> addicions d'àcid tioacètic a nitroalquens<sup>[88]</sup> i la reacció d'aza-Henry de *N*-fosfinoil imines amb nitroalcans.<sup>[89]</sup> També catalitza de manera eficient l'addició conjugada de derivats d'àcid a compostos carbonílics  $\alpha,\beta$ -insaturats.<sup>[90-92]</sup>

L'any 2005, Soós i col·laboradors<sup>[93]</sup> van dissenyar un catalitzador bifuncional basat en una tiourea alcaloide cincona (**IX**) per l'addició enantioselectiva de nitrometà a calcones (Esquema 1.17). El mode d'activació d'aquest catalitzador bifuncional és semblant al del catalitzador de Takemoto. Curiosament, altres catalitzadors bifuncionals anàlegs amb un grup insaturat derivats de la quinina han resultat ser inactius en aquesta reacció (part dreta de l'Esquema

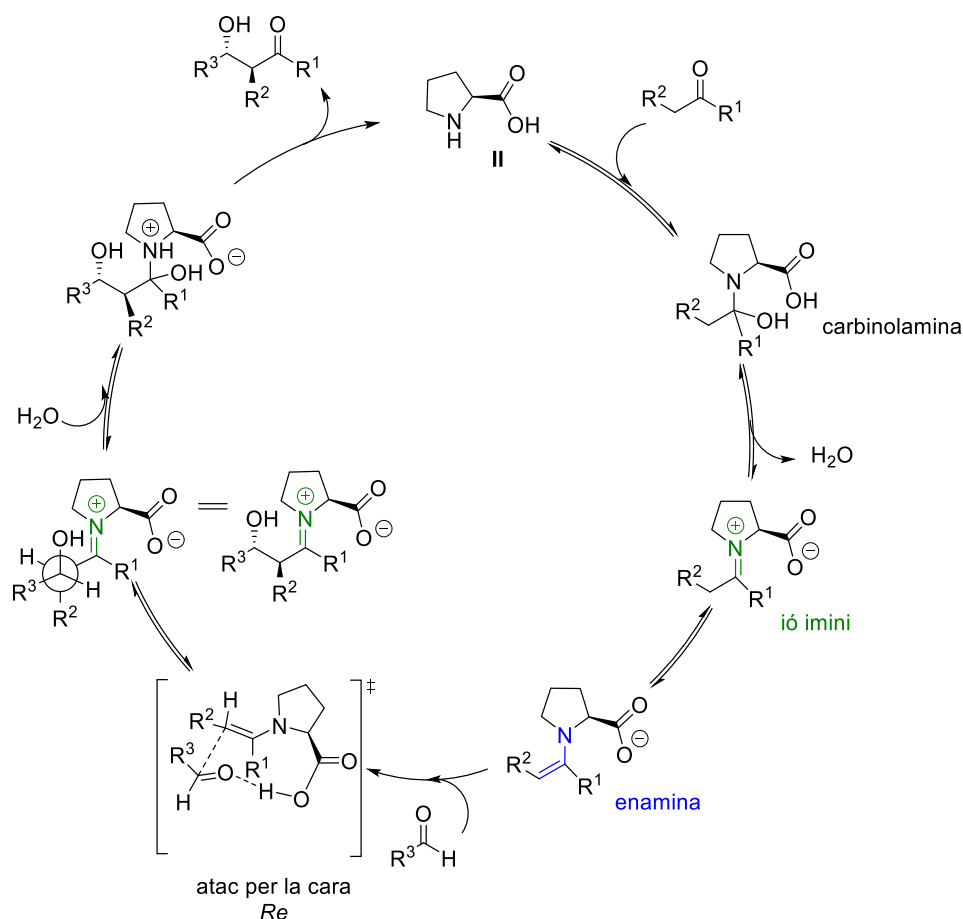
1.17), demostrant la importància de l'orientació relativa dels grups funcionals àcids i bàsics en el catalitzador.



**Esquema 1.17.** Addició enantioselectiva de nitrometà a calcones catalitzada per tiourea-cincona. A la part dreta es mostra el catalitzador inactiu.

Aquests catalitzadors bifuncionals tipus tiourea-cincona han estat utilitzats en reaccions d'addició conjugada de  $\gamma$ -butirolactames  $\alpha,\beta$ -insaturades a enones<sup>[94]</sup> i de nitroalcans a vinil sulfones.<sup>[95]</sup>

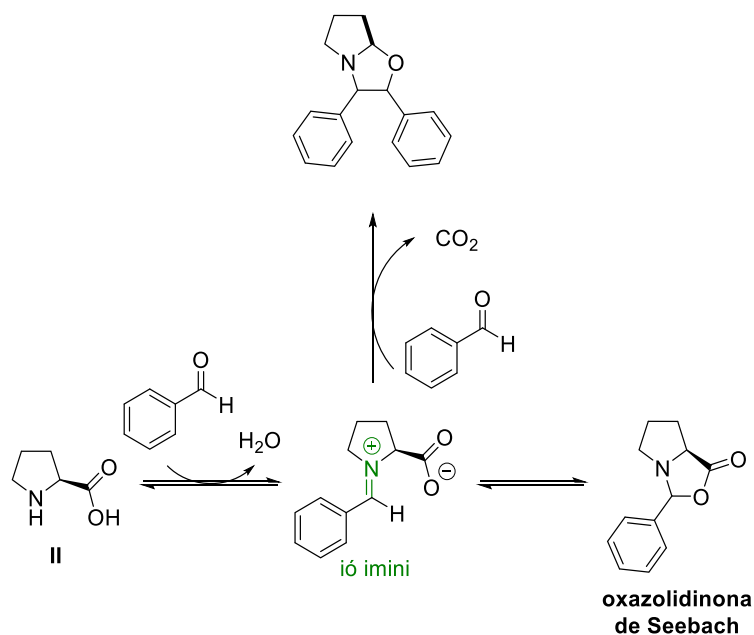
Un altre bon exemple de catalitzador bifuncional és la prolina que catalitza la reacció aldòlica. La prolina activa el nucleòfil formant l'enamina i el seu grup carboxílic dirigeix l'aproximació de l'electròfil per una de les dues cares del doble enllaç de l'enamina mitjançant la formació d'un enllaç d'hidrogen. Aquesta aproximació de l'aldehid es pot explicar mitjançant el model de Houk-List<sup>[40]</sup> que transcorre mitjançant un estat de transició cíclic. Finalment, l'ió imini s'hidrolitza, regenera el catalitzador i s'allibera l'aldol *anti* (Esquema 1.18).



**Esquema 1.18.** Cicle catalític de la reacció aldòlica catalitzada per L-prolina (II).

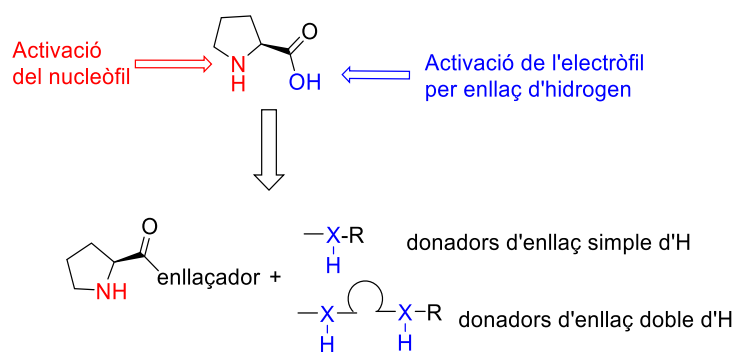
Aquest model s'ha utilitzat per a altres reaccions asimètriques, com ara la reacció de Mannich,<sup>[96]</sup> la reacció de Michael,<sup>[97]</sup>  $\alpha$ -aminació d'al·dehids,<sup>[98]</sup>  $\alpha$ -aminooxilació d'al·dehids<sup>[99]</sup> catalitzades per prolina.

Alguns autors han estudiat l'efecte de l'addició de l'aigua, altres additius i les reaccions secundàries que es formen en les reaccions catalitzades per L-prolina (II).<sup>[100, 101]</sup> L'any 2007, Blackmond i col·laboradors mitjançant estudis mecanístics van estudiar el paper de l'aigua en la reacció aldòlica.<sup>[102]</sup> A més de participar en la formació de l'imini i en la hidròlisi del producte, l'aigua també és necessària per evitar reaccions secundàries que condueixen a la desactivació del catalitzador (Esquema 1.19). Encara és subjecte de debat si la formació de l'anomenada oxazolidinona de Seebach és una espècie parasitària *off-cycle* o bé si forma part del cicle catalític.<sup>[103, 104]</sup> D'altra banda, l'ió imini pot patir una reacció de descarboxilació per generar l'ilur que condueix irreversiblement a una espècie totalment inactiva mitjançant la cicloaddició amb una molècula d'al·dehid.



**Esquema 1.19.** Intermediaris no reactius del cicle catalític de la L-prolina (II).

La prolina presenta certes limitacions com organocatalitzador a causa de la baixa solubilitat en dissolvents orgànics i per aquesta raó es necessiten altes càrregues catalítiques. Un altre problema que presenta aquesta reacció és la formació de subproductes inactius entre el catalitzador i l'aldehid (reacció parasitària). Per tal de solucionar aquestes limitacions s'han dissenyat un gran nombre de derivats de prolina que també actuen com a catalitzadors bifuncionals, on es substitueix l'àcid carboxílic per una amida, tioamida o per un grup tetrazole. Aquests derivats continuen tenint un protó àcid que permet l'activació de l'electròfil i han resultat ser molt eficaços en una gran varietat de reaccions que involucren compostos carbonílics (Figura 1.9).<sup>[105]</sup>



**Figura 1.9.** Disseny de nous catalitzadors bifuncionals derivats de prolina.

## 1.4. ALTRES CONCEPTES

En els apartats anteriors s'han explicat els principals conceptes i modes d'activació que tenen lloc en organocatàlisi asimètrica. El procés de descobriment de nous catalitzadors, en termes econòmics i temporals, és elevat i sovint són necessaris frustrants aproximacions prova-error. Amb l'objectiu de superar aquestes limitacions i accelerar el procés de desenvolupament de nous catalitzadors, han sorgit noves disciplines que ofereixen alternatives més eficients en la planificació, síntesi, avaluació i interpretació d'experiments. A continuació es desenvolupen els principals conceptes entorn d'aquestes metodologies.

### 1.4.1. CATÀLISI SUPRAMOLECULAR

La catàlisi supramolecular és una disciplina que es beneficia dels avantatges de la catàlisi homogènia i de la química supramolecular.<sup>[106]</sup> Es basa en processos d'autoassemblatge per mitjà d'interaccions reversibles i no covalents. En la catàlisi supramolecular el control del procés en termes de reactivitat i selectivitat depèn de les interaccions establertes entre les diferents parts de tot el cicle catalític. Aquestes interaccions no covalents són enllaços d'hidrogen, interaccions de Van der Waals, forces electrostàtiques, interaccions  $\pi$ - $\pi$  stacking, efectes hidrofòbics i coordinació a metalls. Les espècies catalítiques es caracteritzen per la naturalesa de les forces intermoleculares que mantenen units els seus components.

Els sistemes autoassemblats es defineixen per l'associació espontània i reversible de molècules per formar estructures termodinàmicament més estables. Aquests sistemes són capaços de reorganitzar-se i autoreparar-se. Una vegada s'ha format el producte més estable, aquest és el que predomina mentre no es canviïn les condicions.

Els enzims representen una font d'inspiració per molts químics en el disseny de sistemes catalítics supramoleculares (enzims artificials).<sup>[107]</sup> Hi ha tres estratègies que s'han utilitzat per a l'elaboració de catalitzadors supramoleculares:

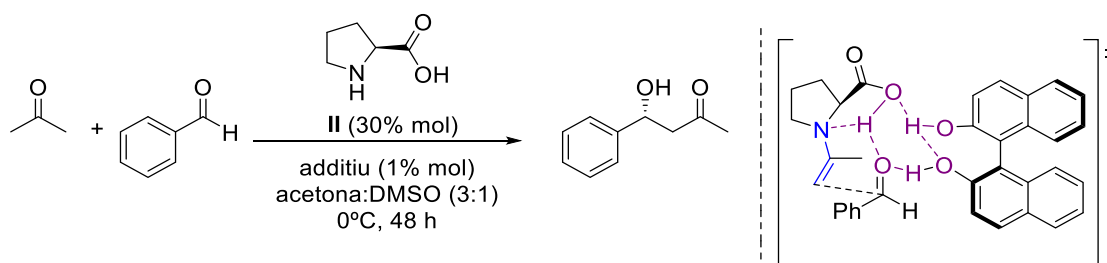
- 1) L'ús d'anàlegs de l'estat de transició: construcció de sistemes capaços de reconèixer una estructura anàloga de l'estat de transició de la reacció (anticossos catalítics,<sup>[108]</sup> bioimpresió, etc.).
- 2) Selecció del catalitzador més selectiu: l'ús d'eines sintètiques combinatòries i cribratge d'alt rendiment per a la selecció del millor catalitzador de la quimioteca (química combinatòria de polímers<sup>[109]</sup> i pèptids,<sup>[110]</sup> evolució directa d'enzims artificials).
- 3) Disseny racional: l'ús d'interaccions moleculars mitjançant reconeixement molecular (cavitands i espais confinats,<sup>[111]</sup> macrocicles, micelles i polimersomes,<sup>[112]</sup> càpsides, dendrímers, etc.).<sup>[113]</sup>

L'assemblatge de molècules complementàries mitjançant ponts d'hidrogen va ser introduït per Rebek<sup>[111]</sup> amb la síntesi de la pilota de tennis, una estructura capaç d'encapsular una molècula de cloroform. Aquesta estructura es va utilitzar més tard en la reacció de Diels-Alder.<sup>[114]</sup> Més endavant, Raymond<sup>[115]</sup> i Fujita<sup>[116]</sup> van desenvolupar càpsules de coordinació ( $M_nL_m$ ), una estratègia per a l'obtenció de molècules amb cavitats de formes i mides molt

diverses. D'altra banda, Cram<sup>[117]</sup> va encunyar el terme "cavitands", macromolècules amb propietats de reconeixement molecular.

La generació de catalitzadors supramoleulars basats en autoassemblatges dinàmics de petites molècules ha crescut en els últims anys. A continuació es mostren una selecció dels avanços en l'optimització d'organocatalitzadors per mitjà d'interaccions supramoleulars amb diferents additius per formar catalitzadors autoassemblats.<sup>[118]</sup>

L'any 2006, Shan i col·laboradors<sup>[119]</sup> van observar que l'addició de diols quirals afavoria l'eficiència i l'estereoselectivitat de la reacció aldòlica catalitzada per L-prolina (II). Sorprenentment, l'ús de (R)-BINOL o (S)-BINOL no afecta l'estereoquímica observada en la reacció. En base a aquests resultats els autors atribueixen a la L-prolina la inducció quiral en la reacció aldòlica i l'additiu millora la capacitat inductiva quiral de la prolina mitjançant la formació d'un sistema supramolecular quiral a través dels enllaços d'hidrogen. Els autors van proposar una interacció no covalent entre el diol, la prolina i els reactius tal com es mostra en l'Esquema 1.20.

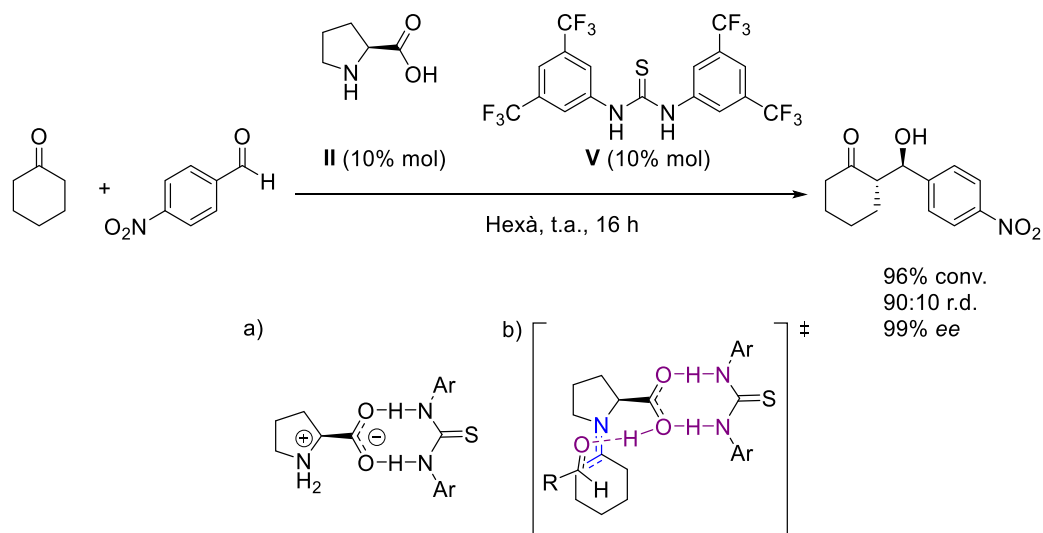


Additiu	conv. (%)	rdt. (%)	ee (%)
(S)-BINOL	79	56	98
(R)-BINOL	87	60	96
-	60	43	72

**Esquema 1.20.** Reacció aldòlica catalitzada per L-prolina (II) i (R)-BINOL o (S)-BINOL. Possible estat de transició proposat pels autors.

Uns anys més tard, Demir i col·laboradors<sup>[120]</sup> van demostrar que el complex prolina-tiourea de Schreiner catalitza la reacció aldòlica directa en dissolvents no polars amb elevades diastereoselectivitats i enantioselectivitats (Esquema 1.21). Els excel·lents resultats obtinguts van demostrar l'enorme efecte que té la tiourea en la reactivitat i la selectivitat del procés, inclús en medis de reacció no polars, sense la necessitat de treballar a baixes temperatures. Tot i que el paper d'aquests additius en el mecanisme de la reacció no es coneix completament, s'ha establert que es forma una xarxa supramolecular d'interaccions per enllaç d'hidrogen en l'estat de transició entre el carboxilat de la prolina, el corresponent additiu i els substrats. A la part inferior de l'Esquema 1.21 es mostra l'estructura proposada pel complex prolina-tiourea en solució i l'estat de transició supramolecular suggerit pels autors.

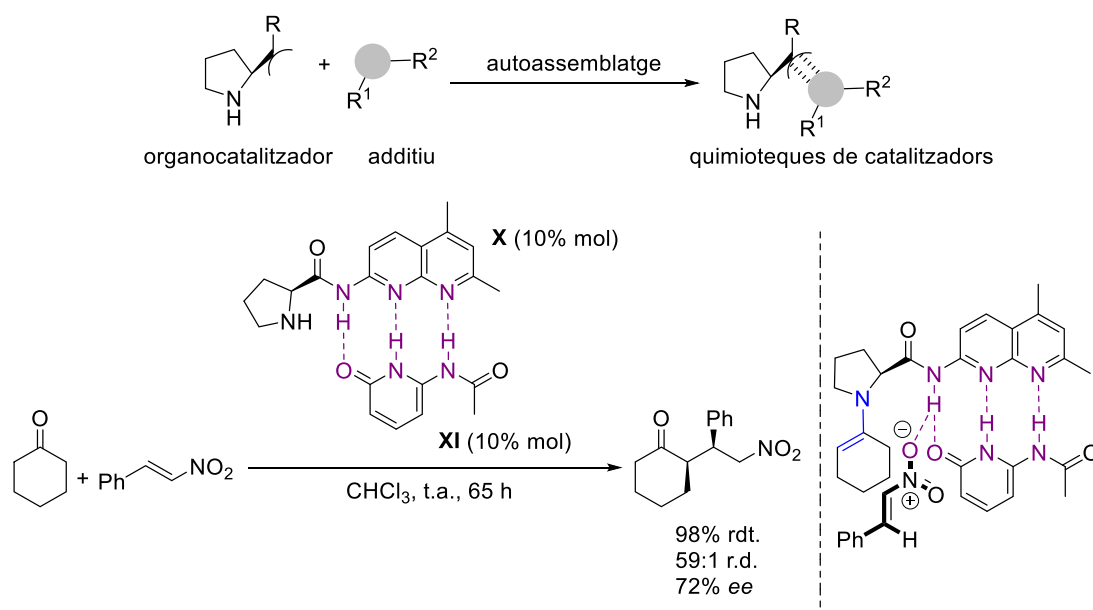




**Esquema 1.21.** Reacció aldòlica enantioselectiva cocatalitzada per L-prolina (II) i la tiourea de Schreiner (V). a) Estructura proposada pel complex prolina-tiourea en solució i b) l'estat de transició suggerit.

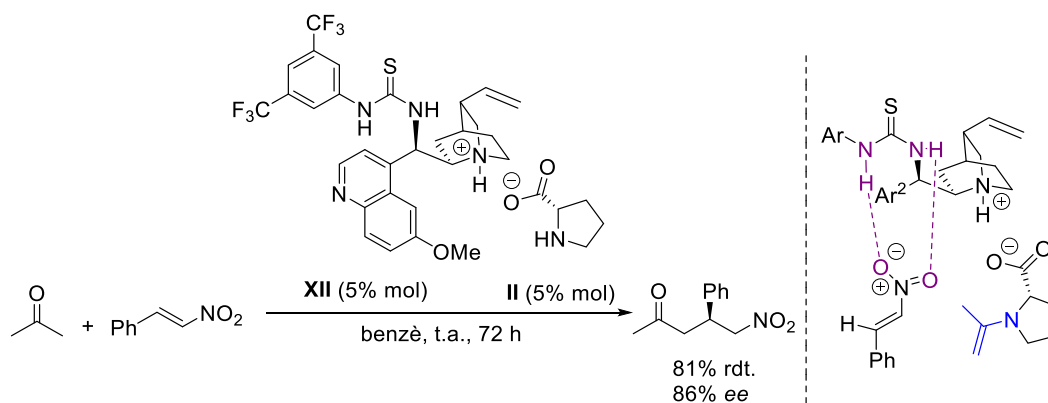
A més, també s'han portat a terme nombrosos estudis utilitzant diferents urees bifuncionals,<sup>[121]</sup> tiourees<sup>[122, 123]</sup> i imidazols<sup>[124]</sup> com additius, arran de la seva habilitat per enllaçar-se als carboxilats, observant-se en tots els casos efectes beneficiosos en la reactivitat i selectivitat de les reaccions aldòliques directes catalitzades per L-prolina.

D'altra banda, el grup de Clarke<sup>[125, 126]</sup> va dissenyar un nou catalitzador que permetia l'autoassemblatge supramolecular per mitjà d'enllaços d'hidrogen d'un organocatalitzador a una sèrie d'additius per a la reacció de Michael. Aquests investigadors van demostrar que l'autoassemblatge d'un additiu aquiral (XI) a un organocatalitzador quiral (X) no selectiu mitjançant interaccions supramoleculares fa que aquest organocatalitzador es converteixi en un catalitzador asimètric altament efectiu (Esquema 1.22). Més endavant, l'any 2011, van continuar amb la investigació per tal d'identificar l'estructura del catalitzador supramolecular format *in situ* i van proposar el mode d'activació que té lloc, l'enamina formada ataca per la cara *Re* del nitroalquè, el qual està activat per enllaç d'hidrogen pel cocatalitzador i l'ajuda a mantenir la selectivitat en la formació del producte.



**Esquema 1.22.** Reacció de Michael catalitzada per un organocatalitzador (X) autoassemblat a un additiu aquiral (XI). Mode d'activació proposat pels autors.

L'any 2008, Zhao i col·laboradors<sup>[127]</sup> van dissenyar un organocatalitzador supramolecular per la reacció de Michael (Esquema 1.23). En aquest cas, l'autoassemblatge ve donat per les interaccions iòniques entre l'àcid carboxílic de la L-prolina (II) i l'amina del derivat d'alcoïde cincona (XII). Els autors van observar que en provar altres aminoàcids l'esteroinducció de la reacció ve determinada per la natura de l'aminoàcid que forma l'organocatalitzador autoassemblat. Per exemple, en el cas de L-fenilglicina es va obtenir el producte amb enantioselectivitat oposada (*R*) amb un 63% de rdt. i 95% ee. En el cas de la L-prolina el mode d'activació proposat es mostra en l'Esquema 1.23.



**Esquema 1.23.** Reacció de Michael catalitzada per un catalitzador autoassemblat per mitjà d'interaccions iòniques (II-XII). Mode d'activació proposat.

Els exemples descrits demostren que han sorgit noves i interessants possibilitats en el límit entre la química supramolecular i la catàlisi homogènia. Com a gran avantatge d'aquesta aproximació al desenvolupament de nous catalitzadors cal esmentar que els assajos de catalitzadors multicomponent de naturalesa modular són fàcils de dur a terme i permeten avaluar una gran varietat d'organocatalitzadors i additius amb poc esforç.

### 1.4.2. QUÍMICA DE SISTEMES (SYSTEMS CHEMISTRY)

El terme química de sistemes, introduït l'any 2005 per von Kiedrowski,<sup>[128]</sup> es refereix a un camp emergent de la química que estudia el comportament dels sistemes químics complexos els quals estan formats per múltiples variables. Aquests sistemes poden donar lloc a noves i úniques propietats, és a dir, propietats que són impossibles d'observar en sistemes formats per un únic component.

Durant molts anys els químics s'han centrat en estudiar la síntesi de molècules senzilles les quals són sintetitzades, aïllades i estudiades individualment. L'avenç en la química supramolecular i el ràpid desenvolupament d'eines analítiques han fet que aquesta situació canviï i que s'hagin començat a estudiar sistemes més complexos.

Es poden observar diferents comportaments en sistemes químics complexos formats per múltiples components, aquests comportaments es poden dividir en:<sup>[129]</sup>

- Comportaments associats als components individuals, els quals actuen paral·lelament dins del sistema.
- Comportaments que només es poden observar en el sistema complex, però es poden predir mitjançant les propietats dels components individuals.
- Comportaments que només es poden observar en el sistema complex i no es poden preveure mitjançant les propietats dels components individuals. Aquest darrer cas és el més interessant ja que permet generar noves propietats desconegudes o emergents.

El terme "complexitat" està molt relacionat en aquest context.<sup>[130]</sup> L'any 2003, Lehn va definir el terme complexitat en el marc de la química dinàmica com a resultat de tres característiques: la multiplicitat (diversitat química en la seva constitució i la funció), la interconnexió (interaccions no covalents i covalents, així com la seva dinàmica) i la integració (combinació de totes les funcions a través de xarxes amb retroalimentació i regulació).<sup>[131]</sup>

Tot i que la química de sistemes és una subdisciplina relativament jove de la química, no és un camp totalment nou ja que en aquest terme s'inclouen algunes àrees de recerca que ja estan ben establertes. En aquest sentit, la química combinatòria dinàmica ha estat fonamental per al desenvolupament de sistemes complexos.<sup>[132, 133]</sup> Altres àrees de desenvolupament són els sistemes autoassemblats, l'autocatàlisi, les reaccions oscil·latòries<sup>[134, 135]</sup> i la química prebiòtica.<sup>[136]</sup>

#### 1.4.2.1. QUÍMICA COMBINATÒRIA DINÀMICA

En els últims anys, la química combinatòria dinàmica ha esdevingut una eina útil per seleccionar compostos amb gran afinitat amb molècules receptors, fet que l'ha convertit en una metodologia per al desenvolupament de nous lligands.

La química combinatòria dinàmica (DCC) es basa en la preparació de mesclures de compostos interconnectats mitjançant processos químics reversibles i que formen d'aquesta manera

quimiotèques dinàmiques (DCL). Aquestes quimiotèques dinàmiques normalment estan en equilibri termodinàmic i canvien espontàniament com a resposta a estímuls externs. De totes les possibles combinacions només s'amplifiquen aquelles que generen els compostos amb major capacitat de reconeixement i això ens permet identificar els lligands més afins amb aquest estímulo.

Les quimiotèques dinàmiques són una eina important, especialment en àrees de recerca on el disseny racional es troba limitat. El camp de la combinatòria dinàmica s'ha emprat en el descobriment de receptors sintètics, lligands per biomolècules,<sup>[137]</sup> gàbies moleculars,<sup>[138]</sup> sensors,<sup>[139]</sup> materials autoassemblats,<sup>[140]</sup> resolució quirals,<sup>[141]</sup> descobriment de nous catalitzadors,<sup>[142]</sup> en sistemes fora de l'equilibri, en autoreplicació<sup>[143]</sup> i en màquines moleculars.<sup>[144-146]</sup>

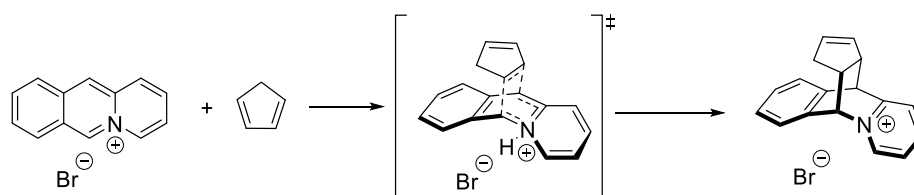
La catàlisi és un camp poc explorat dins de la DCC. La catàlisi combinatòria dinàmica no solament mostra avantatges pel que fa a rapidesa i costos a l'hora de descobrir nous catalitzadors, sinó que pot contribuir a fer-nos entendre millor la funció catalítica. La selecció d'un catalitzador eficient emprant DCC requereix que compleixin aquestes característiques:<sup>[142]</sup>

- Una quimioteca dinàmica de potencials sistemes catalítics ha de tenir un nombre limitat de components.
- La composició de la quimioteca dinàmica ha de ser capaç de respondre davant d'influències externes, com per exemple a plantilles.
- Aquesta quimioteca dinàmica ha de ser selectiva i davant de l'addició d'un additiu hauria de respondre per tal d'identificar el millor catalitzador.

El grup d'Otto<sup>[147]</sup> va utilitzar per primer cop una metodologia que es basa en la utilització d'un anàleg estable de l'estat de transició (TSA),<sup>[148]</sup> el qual s'utilitza com estímulo extern a la quimioteca dinàmica. L'addició d'aquest anàleg de l'estat de transició dona com a resultat la selecció i amplificació d'una espècie, és a dir, s'identifica el millor lligand per anàleg de l'estat de transició que tindrà potencial activitat catalítica. Quan l'anàleg d'estat de transició s'afegeix a la quimioteca, la composició d'aquesta quimioteca es desplaça espontàniament cap al membre que interacciona més fortament amb aquest TSA. Qualsevol espècie capaç de desenvolupar interaccions amb l'anàleg de l'estat de transició s'espera que estabilitzi també l'estat de transició de la reacció, donant lloc a una major velocitat de reacció derivada d'una disminució de l'energia d'activació. Aquest TSA és un compost estable que és capaç de mimetitzar satisfactòriament les característiques geomètriques i electròniques de l'estat de transició.

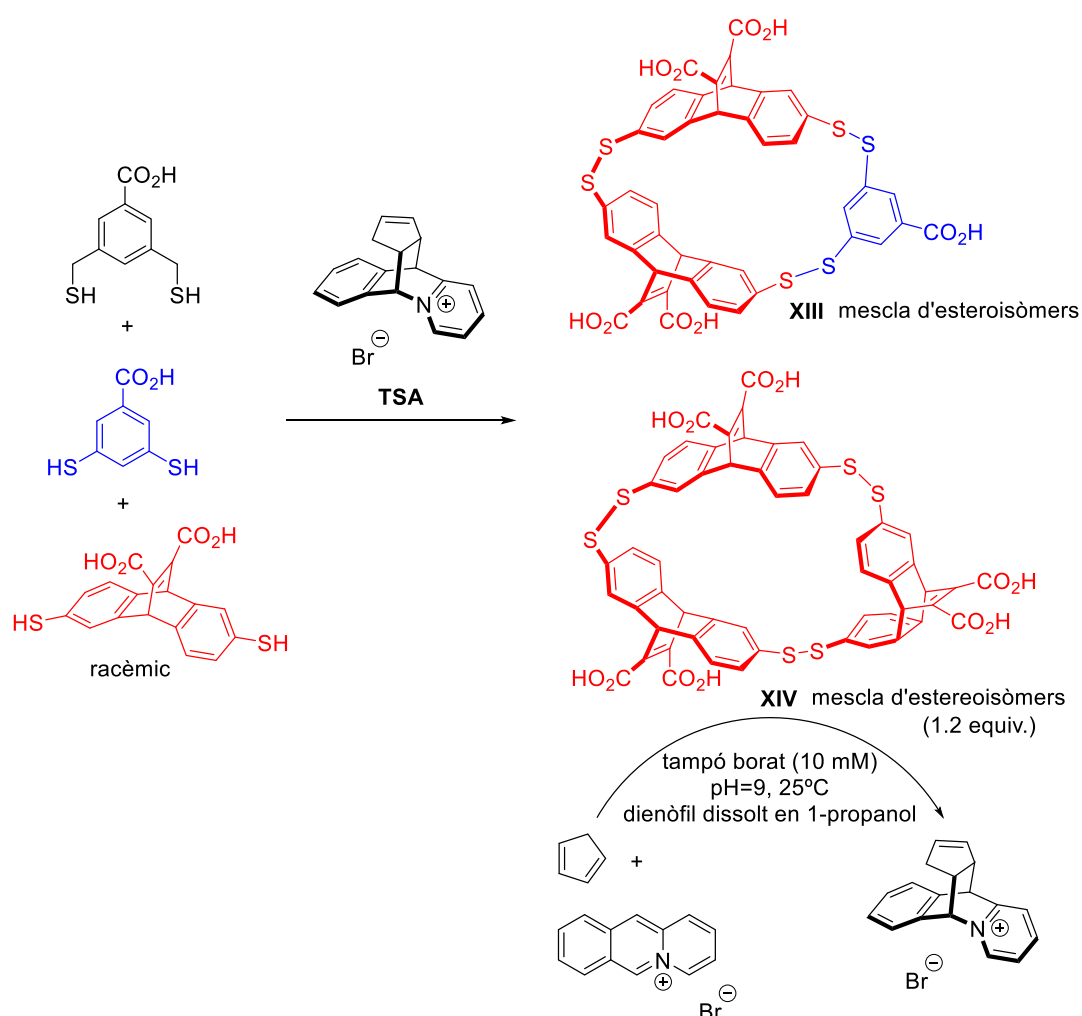
L'autor i els seus col·laboradors van generar quimiotèques mesclant ditiols per formar macrocicles mitjançant la formació d'enllaços disulfur, els quals són reversibles en aigua a pH bàsic, sota control termodinàmic. Aquesta metodologia va permetre detectar el catalitzador macrocíclic més afí per a la reacció de Diels-Alder,<sup>[149]</sup> per la transposició d'aza-Cope<sup>[150]</sup> i per la reacció d'hidròlisi d'acetals.<sup>[151]</sup>

En la reacció de Diels-Alder hi ha una gran similitud geomètrica entre l'estat de transició i el producte, per aquesta raó els autors van utilitzar el producte com anàleg estat de transició (TSA) (Esquema 1.24).



**Esquema 1.24.** Reacció de Diels-Alder a través de l'estat de transició.

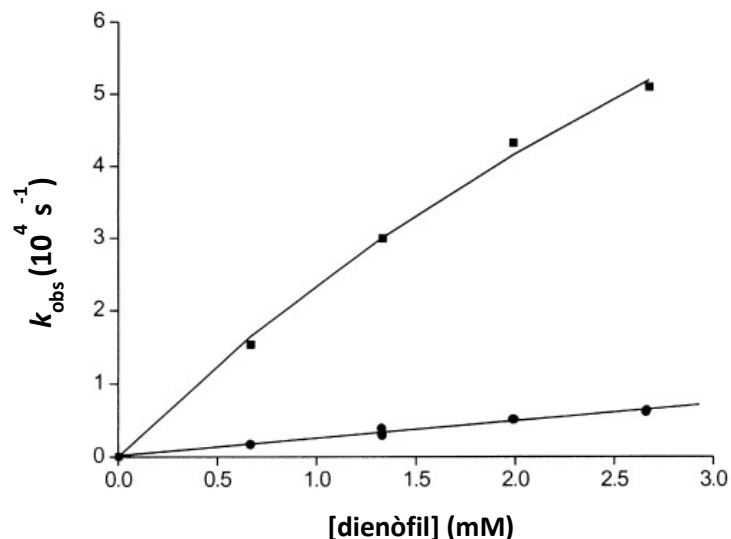
En primer lloc, van avaluar l'efecte de la presència de l'anàleg de l'estat de transició en una quimioteca dinàmica de macrocicles disulfur en aigua per a la reacció de Diels-Alder. En aquest cas, dos receptors (**XIII** i **XIV**) van ser seleccionats i amplificats en addicionar l'anàleg de transició, però el macrocicle (**XIII**) va resultar ser menys actiu ja que tenia més afinitat pels substrats, mentre que el macrocicle (**XIV**) tenia més afinitat per TSA que pel material de partida i va ser seleccionat com a catalitzador per la reacció de Diels-Alder (Esquema 1.25).<sup>[149]</sup>



**Esquema 1.25.** Amplificació dels receptors (**XIII** i **XIV**) en una DCL per mitjà de l'addició de TSA. Reacció de Diels-Alder catalitzada pel macrocicle (**XIV**).

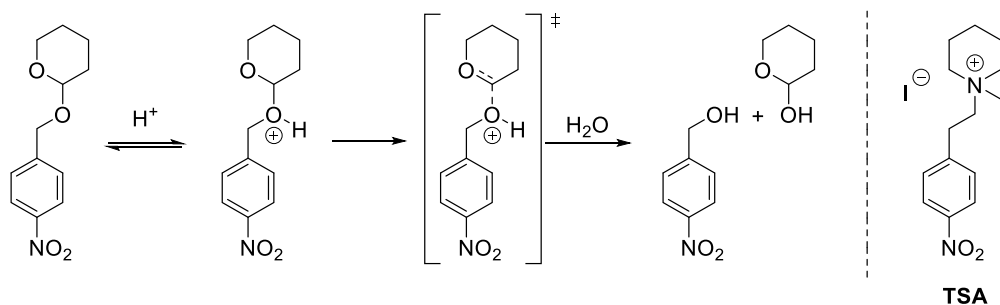
En la Figura 1.10 es mostra la gràfica de les constants de velocitat de pseudo primer ordre observades ( $k_{obs}$ ) per la reacció de Diels-Alder en absència (punts) i en presència (quadrats) del macrocicle (**XIV**) en funció de la concentració de dienòfil. Com es pot observar, en presència

del macrocicle hi va haver una acceleració de la reacció. Les dades de les constants d'associació van suggerir un mecanisme catalític en el qual el macrocicle s'enllaça fortament amb el diè, deixant prou espai per enllaçar simultàniament el dienòfil en la mateixa cavitat. La proximitat entre els dos reactius provoca un modest increment de la velocitat de la reacció.



**Figura 1.10.**  $k_{obs}$  per la reacció de Diels-Alder en funció de la concentració de dienòfil (Figura extreta de la referència [149]).

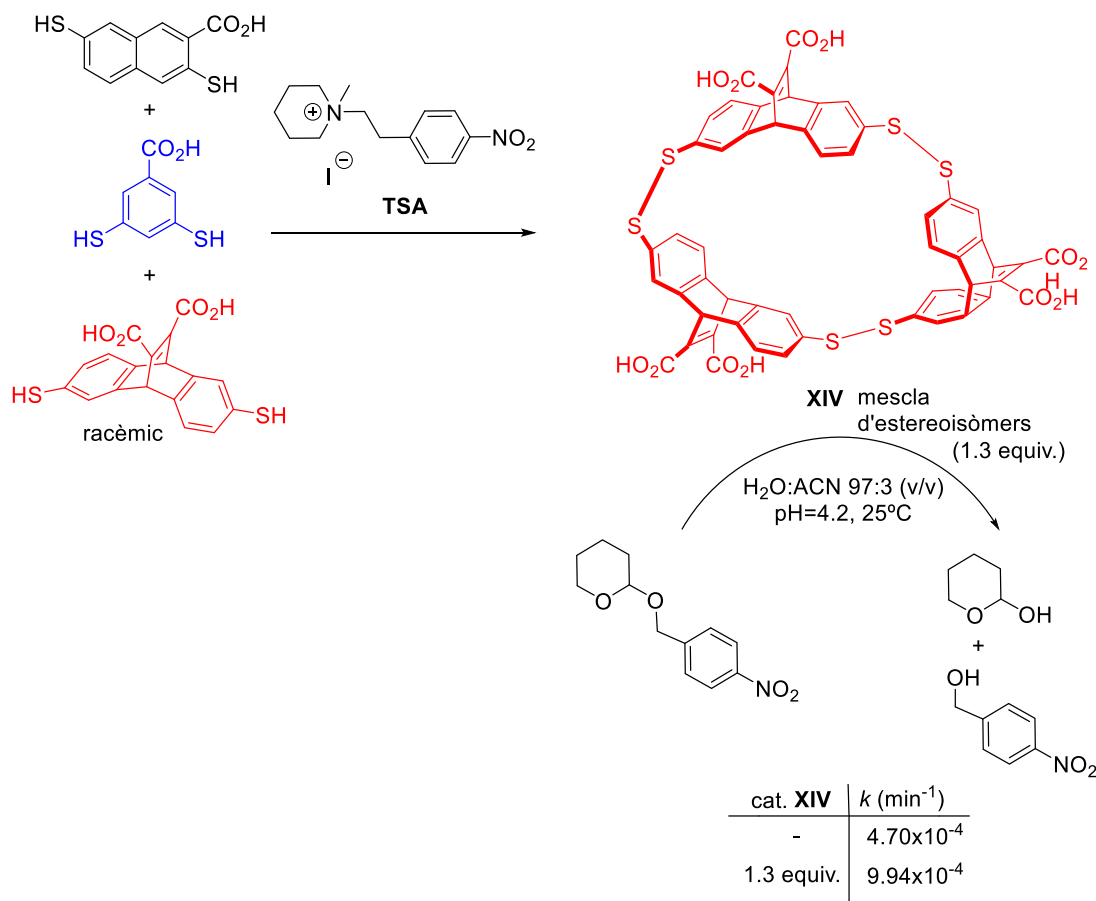
En un altre estudi, el mateix grup va determinar un anàleg de l'estat de transició de la reacció d'hidròlisi d'acetals. En l'Esquema 1.26 es mostra la reacció d'hidròlisi d'acetals a través de l'estat de transició, en què l'etapa determinant de la velocitat de reacció és el trencament de l'enllaç heterocíclic carboni-oxigen de l'acetal protonat. Els autors van considerar que la sal d'amoni podia ser un possible anàleg de l'estat de transició (TSA) ja que s'assembla en la geometria i en la distribució de la càrrega amb l'estat de transició de la reacció d'hidròlisi d'acetals. Aquest anàleg de l'estat de transició es va utilitzar com a estímul extern a la quimioteca dinàmica.<sup>[151]</sup>



**Esquema 1.26.** Reacció d'hidròlisi d'acetals a través de l'estat de transició i anàleg proposat per a l'estat de transició.

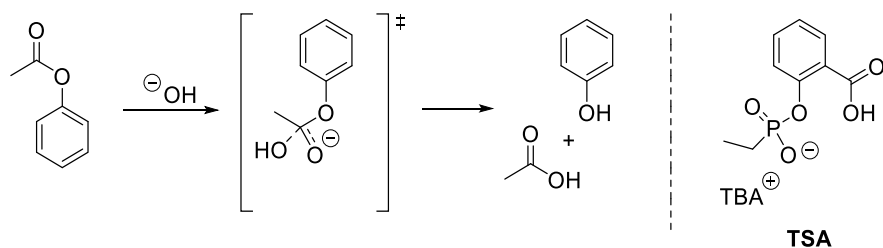
Els autors van avaluar l'efecte d'un anàleg de l'estat de transició (TSA) en una quimioteca dinàmica i aquest va seleccionar i amplificar una espècie macrocíclica (**XIV**) (Esquema 1.27). Aquesta espècie amplificada (**XIV**) va ser la responsable de l'acceleració de la reacció d'hidròlisi d'acetals. La velocitat d'hidròlisi segueix cinètiques de primer ordre i comparant les dues

constants  $k_{cat}$  i  $k_0$  van observar que el catalitzador (**XIV**) accelera 2.1 vegades la velocitat de la reacció d'hidròlisi de l'acetal. L'acceleració de la reacció continua sent incert si és induïda per l'estabilització de l'estat de transició, pel desplaçament de l'equilibri cap a l'acetal protonat o pels dos efectes a la vegada.



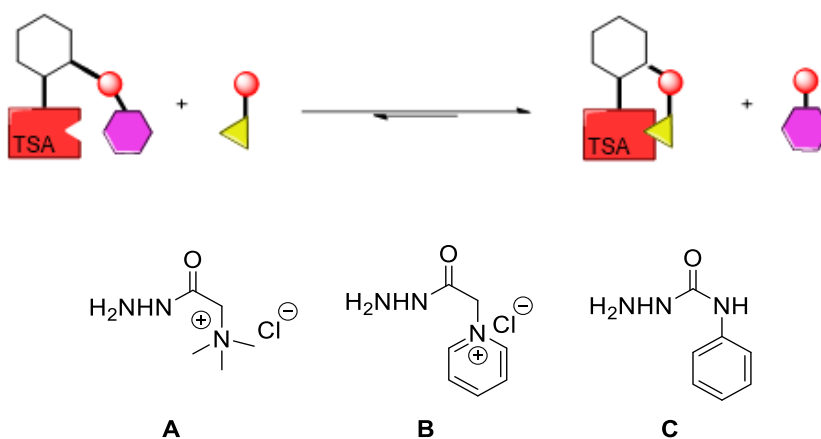
**Esquema 1.27.** Amplificació d'un receptor (**XIV**) en una DCL per mitjà de l'addició de TSA. Reacció d'hidròlisi d'acetals catalitzada pel macrocicle (**XIV**).

Posteriorment, Scrimin i Prins<sup>[152-154]</sup> van avaluar la influència d'interaccions no covalents de grups funcionals veïns al centre catalític en la velocitat de reacció per a la hidròlisi bàsica d'èster, és a dir, es van centrar en l'autoselecció de grups funcionals que assisteixen intramolecularment en el trencament de l'enllaç d'èster. Els autors van escollir el 2-etilfosfonoxibenzaldehyd com a molècula diana que conté un grup fosfonat com a anàleg de l'estat de transició de la reacció d'hidròlisi d'un èster (Esquema 1.28).



**Esquema 1.28.** Reacció d'hidròlisi bàsica d'èsters i anàleg de l'estat de transició (TSA) proposat pels autors. TBA<sup>+</sup> = ió tetrabutilamoni.

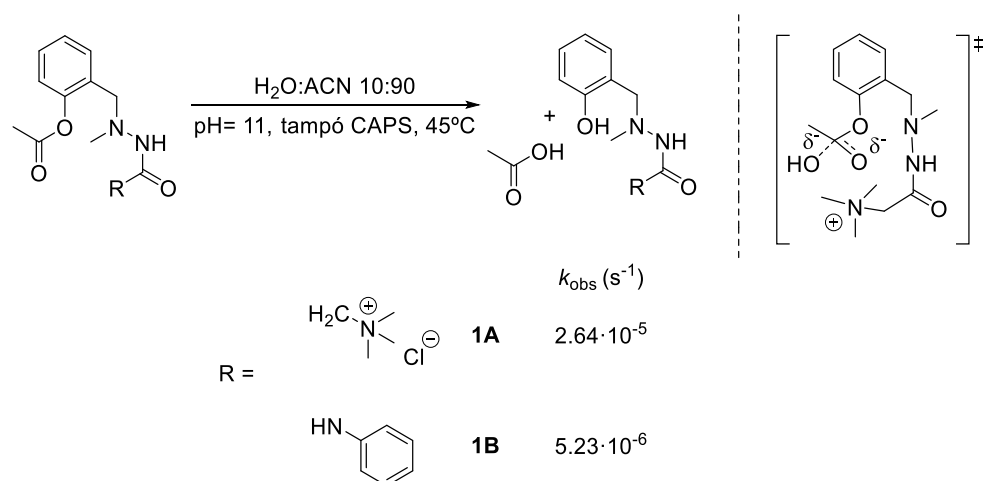
Aquests investigadors van avaluar l'efecte de la presència de l'anàleg de l'estat de transició en una quimioteca d'hidrazides. La composició de la quimioteca dinàmica en presència d'aquest anàleg de l'estat de transició va canviar i es van amplificar les espècies més afins. Les hidrazides que més fort van interaccionar amb l'anàleg de l'estat de transició per formar la hidrazona més estabilitzada van ser les que estaven carregades (hidrazides **A** i **B**, factor d'amplificació 1.8 i 1.3, respectivament) i les que van formar enllaços d'hidrogen (hidrazida **C**, factor d'amplificació de 1.3) (Figura 1.11).



**Figura 1.11.** Experiment de competició i hidrazides més afins amb l'anàleg de l'estat de transició.

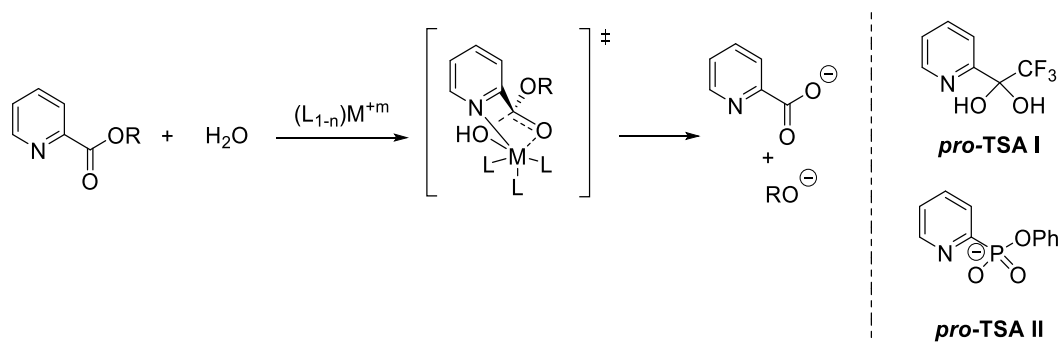
Seguidament, van sintetitzar i avaluar una sèrie d'èsters que contenien els grups funcionals seleccionats de la quimioteca d'hidrazides. En mesurar la velocitat d'hidròlisi d'aquests èsters van observar que hi havia una correspondència entre els resultats de l'amplificació termodinàmica en els experiments de competició i l'eficiència dels grups **1A** i **1B**, que contenen grups amoni i urea, per assistir la catàlisi intramolecular ( $k_{obs1A} > k_{obs1B}$ ) (Esquema 1.29). Els experiments control van donar suport a la hipòtesi que la catàlisi té lloc mitjançant l'estabilització de l'estat de transició pels grups veïns, essent la sal d'amoni la millor unitat catalítica. Aquest fet indica que l'estabilització de l'estat de transició per mitjà d'interaccions càrrega-càrrega preval sobre l'estabilització per enllaç d'hidrogen. Aquests estudis van donar lloc a l'autoselecció d'un grup funcional capaç de produir un increment de 60 vegades en la velocitat de reacció de la hidròlisi bàsica d'èsters carboxílics.





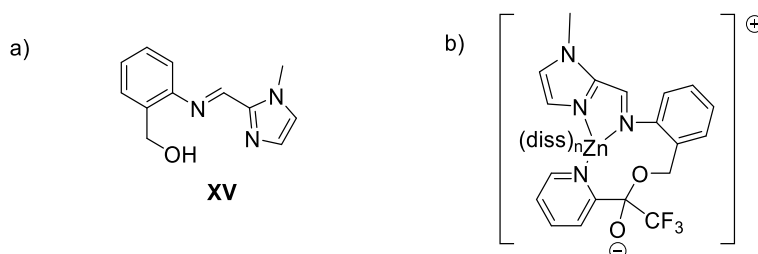
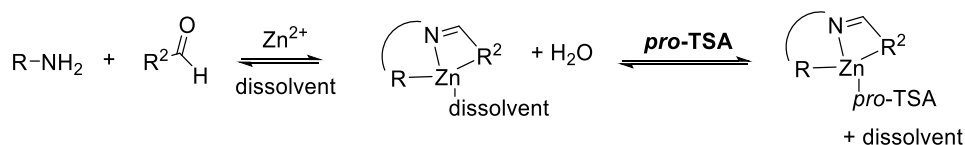
**Esquema 1.29.** Hidròlisi bàsica d'èsters (**1A** i **1B**), constants de velocitat de pseudo-primer ordre observades i l'estat de transició. CAPS = àcid *N*-ciclohexil-3-aminopropansulfònic.

En un estudi relacionat, Nicholas i els seus col·laboradors<sup>[155]</sup> van estudiar com responia una quimioteca dinàmica de complexos metàl·lics-imina davant de l'addició d'un anàleg de l'estat de transició de la reacció d'hydròlisi d'èsters. En l'Esquema 1.30 es mostra la reacció d'hydròlisi del piridil carbonil èster catalitzada per complexos metàl·lics a través de l'estat de transició i els *pro*-TSA elegits per simular l'estat de transició.



**Esquema 1.30.** Reacció d'hydròlisi d'èsters catalitzada per complexos de zinc i els *pro*-TSA proposats.

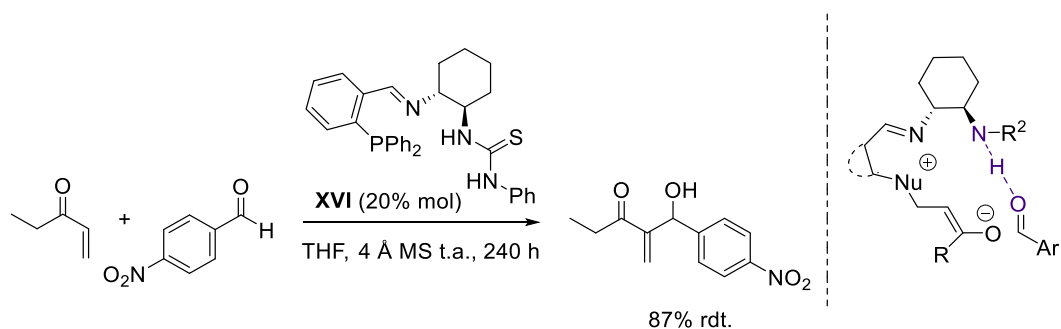
L'intercanvi d'imines promogut per zinc es va emprar per a produir una quimioteca de complexos zinc-imina a partir d'aldehids i amines (Esquema 1.31). L'addició del *pro*-TSA apropiat va identificar el catalitzador zinc-imina més efectiu per promoure la hidròlisi de l'èster. La imina **XV** va resultar ser la més amplificada de la quimioteca després de l'addició del *pro*-TSA I. En avaluar el sistema format per Zn-imina**XV** en la hidròlisi del picolinat de *p*-nitrofenil va donar la constatació de velocitat més gran de  $1930 \text{ M}^{-1} \text{ min}^{-1}$ .



**Esquema 1.31.** Formació de complexos Zn-imina i l'autoassemblatge amb el *pro*-TSA per formar complexos, M-imina-(*pro*-TSA). a) Imina seleccionada de la quimioteca. b) Complex format per Zn, la imina i el *pro*-TSA.

Malgrat aquests avantatges, la necessitat de dissenyar i sintetitzar un anàleg de l'estat de transició per a cada reacció investigada i el requisit de que aquest anàleg sigui estable en les condicions d'intercanvi obstaculitzen l'eficiència d'aquest mètode. A més, atès que un TSA, per definició, no és l'estat de transició exacte, hi ha un risc inherent que aquest anàleg de l'estat de transició no posseeixi cap activitat real. D'altra banda, la inhibició per producte també sembla ser un problema trobat freqüentment amb els catalitzadors descoberts d'aquesta manera.

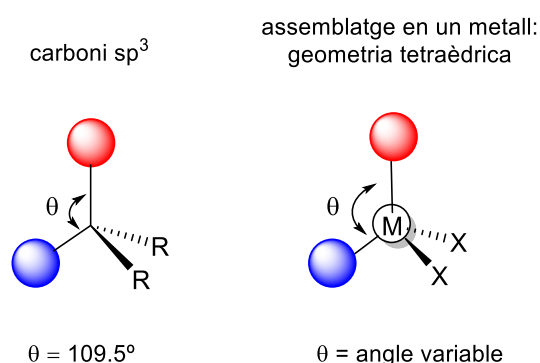
El grup de Ramström<sup>[156, 157]</sup> va emprar una metodologia per identificar més ràpidament el catalitzador més efectiu d'una quimioteca dinàmica que no requereix la utilització d'un anàleg de l'estat de transició. Els autors van descriure un catalitzador bifuncional basat en la formació reversible d'imines (**XVI**) per la reacció Morita-Baylis-Hillman (Esquema 1.32). En aquest cas, el catalitzador òptim es va identificar usant mètodes de desconvolució, és a dir, la mescla de tots els precursors es divideix en grups i s'avaluen per trobar la millor barreja del catalitzador. A continuació, aquest subconjunt es divideix una altra vegada en grups més petits i el procediment es repeteix fins que es troba el catalitzador més actiu.



**Esquema 1.32.** Reacció Morita-Baylis-Hillman catalitzada per **XVI**. Mode d'activació del substrat i preorganització del catalitzador bifuncional.

### 1.4.3. AUTOASSEMBLATGE EN CENTRES METÀL·LICS

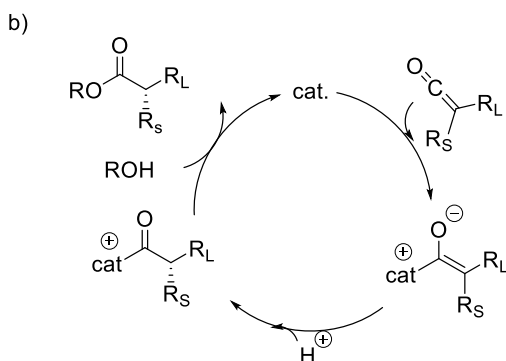
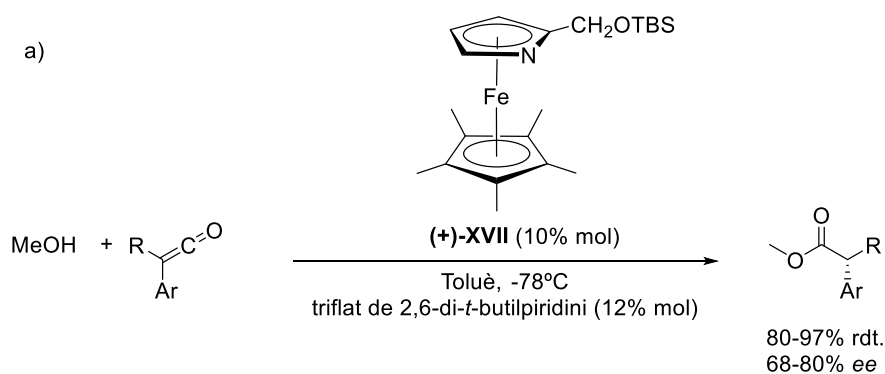
L'autoassemblatge d'organocatalitzadors en un centre metàl·lic ha sorgit com una poderosa metodologia i mostra certs avantatges respecte als sistemes descrits anteriorment. L'èxit d'aquesta metodologia radica en la diversitat estructural dels lligands que es poden utilitzar, en la diversitat geomètrica dels centres metàl·lics, així com en la variació de la labilitat cinètica de l'enllaç de coordinació. A més, a causa de les restriccions geomètriques dels centres metàl·lics i dels lligands, aquests complexos mostren una rigidesa conformacional que dona major estabilitat i una elevada preorganització. L'autoassemblatge en un metall proporciona una gran diversitat estructural en els catalitzadors, obtenint geometries que són impossibles d'obtenir en compostos purament orgànics. En la Figura 1.12 es mostra la gran variabilitat angular que es pot trobar en un complex tetraèdric depenent de la càrrega, la mida i l'estructura electrònica del metall en comparació amb un carboni  $sp^3$ .



**Figura 1.12.** Diferent angle ( $\theta$ ) entre els grups catalítics d'un carboni  $sp^3$  i d'un complex tetraèdric.

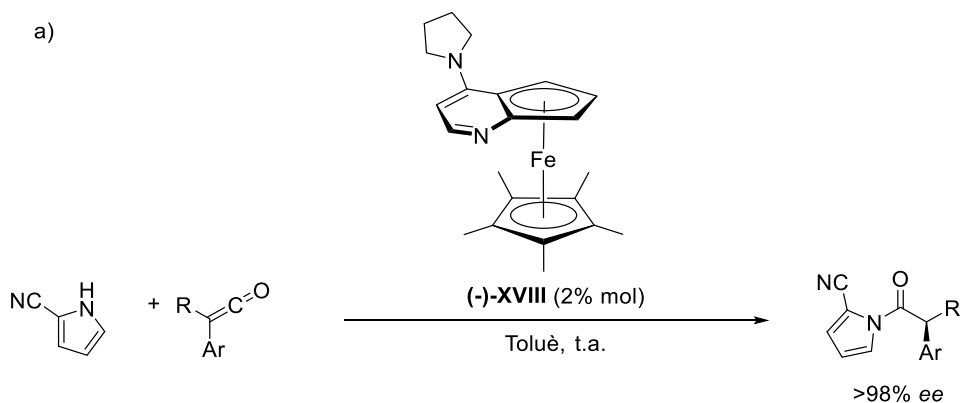
En aquests sistemes formats per organocatalitzadors asimètrics autoassemblats en un metall, el metall només actua com a punt de suport i dona la geometria adequada, però la catàlisi té lloc en l'esfera de coordinació mitjançant interaccions covalents i no covalents.<sup>[158]</sup>

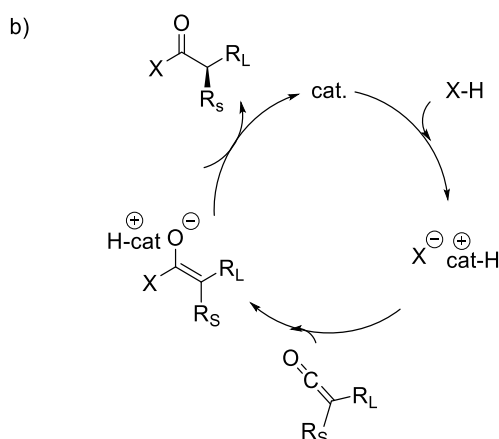
El grup de Gregory C. Fu va descriure diferents exemples de catalitzadors heterocíclics amb quiralitat planar que actuen com a catalitzadors enantioselectius per a una gran varietat de processos com ara resolucions cinètiques d'alcohols i amines, C-acilacions i reaccions d'acoblament de cetenes.<sup>[159-161]</sup> En el seu treball de l'any 1999, els autors van suggerir que l'addició de MeOH a cetenes és catalitzada per azaferrocè (**XVII**) que actua com a base de Lewis, és a dir, té lloc per catàlisi nucleòfila (Esquema 1.33a). Els autors van proposar el següent mecanisme per aquesta reacció basat en catàlisi nucleòfila (Esquema 1.33b).<sup>[162]</sup> La primera etapa del mecanisme és l'atac de la base de Lewis al substrat, seguit per l'atac del nucleòfil a l'intermediari activat i finalment s'allibera el producte i es regenera el catalitzador. En aquest organocatalitzador l'àtom de ferro no intervé en la catàlisi, sinó que és en els grups funcionals units a un dels anells de ciclopentadiè del ferrocè que té lloc l'activitat catalítica.



**Esquema 1.33.** a) Addició de MeOH a cetenes catalitzada per **XVII**. b) Mecanisme per catàlisi nucleòfila.

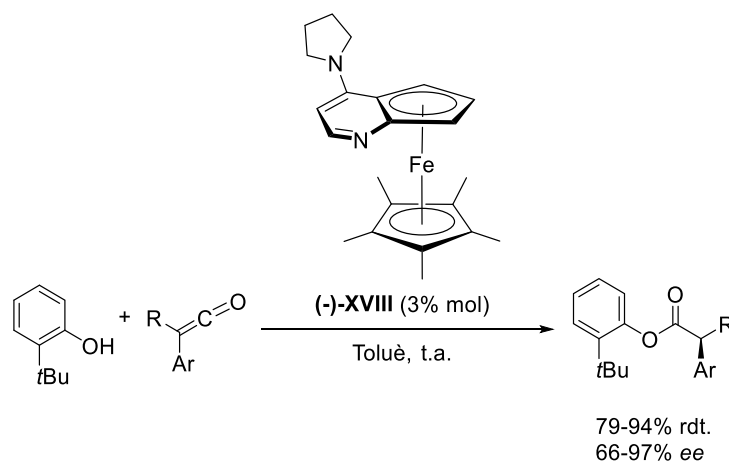
En contrast, el 2002, van estudiar l'addició d'amines aquirals a cetenes. Després de realitzar un estudi exhaustiu van concloure que l'addició enantioselectiva de 2-cianopirrol a cetenes és catalitzada per **XVIII** que actua com a àcid de Brønsted (Esquema 1.34a). El cicle catalític que van proposar es basa en catàlisi per àcid de Brønsted (Esquema 1.34b).<sup>[163]</sup>





**Esquema 1.34.** a) Addició enantioselectiva de 2-cianopirrol a cetenes catalitzada per **XVIII**. b) Cicle catalític de la reacció catalitzada per àcid de Brønsted (X-H = 2-cianopirrol).

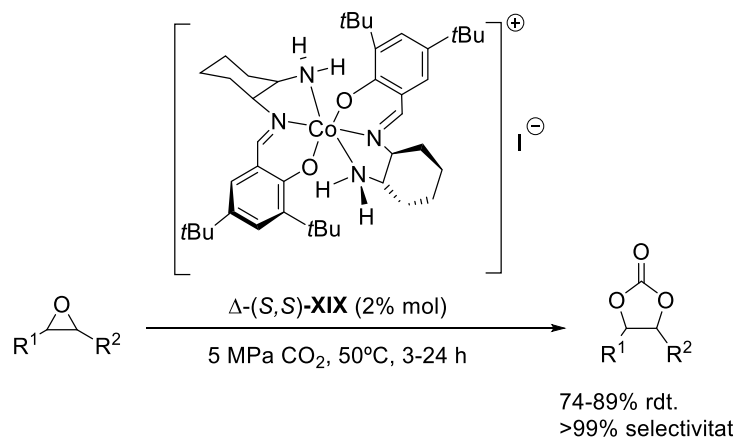
Els autors estaven interessats en determinar si aquest mode de reactivitat (catàlisi per àcid de Brønsted) podia ser explotat en altres contextos. En vista dels modestos resultats obtinguts en la síntesi enantioselectiva d'èsters a partir de cetenes (Esquema 1.33a), van decidir utilitzar el catalitzador heterocíclic derivat del ferrocè amb quiralitat planar **XVIII** que actua com a àcid de Brønsted quiral en aquesta reacció. Evidentment en incrementar l'acidesa de l'alcohol (ROH) i/o la basicitat del catalitzador va permetre tenir el catalitzador protonat, per aquesta raó van utilitzar el fenol ja que reaccionava amb el derivat de piridina per produir un parell iònic quantitatiu. En assajar altres fenols, van observar que l'estructura del nucleòfil influïa en l'excés enantiomèric del producte. La incorporació de grups electrodonadors en la posició *orto* de l'anell aromàtic de l'alcohol va fer augmentar l'estereoselectivitat. Així doncs, la combinació del 2-*tert*-butilfenol i el catalitzador **XVIII** és el mètode més efectiu i versàtil per a la síntesi asimètrica d'èster a partir de cetenes (Esquema 1.35).<sup>[164]</sup>



**Esquema 1.35.** Síntesi enantioselectiva d'èsters a partir de cetenes.

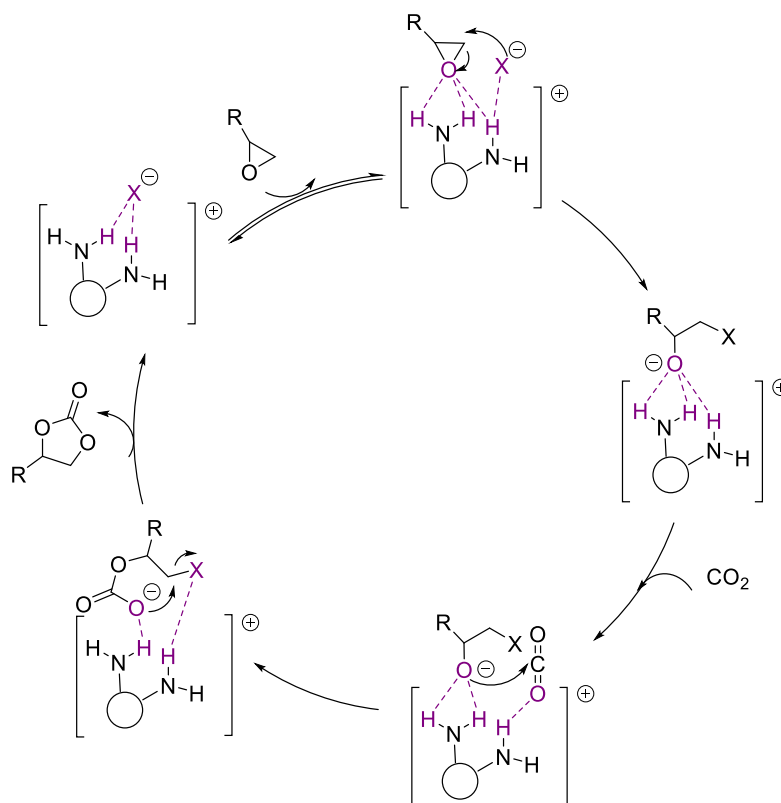
Més tard, Belokon i col·laboradors van descriure una família de complexos octaèdrics quirals de Co(III) preparats a partir de bases de Schiff derivades d'aldehids salicílics com a catalitzadors per reaccions asimètriques com ara la reacció asimètrica de cianosililació,<sup>[165]</sup> l'addició asimètrica de Michael, l'alquilació de base de Schiff derivades de glicina,<sup>[166, 167]</sup> en la síntesi de carbonats cíclics<sup>[168]</sup> i en l'epoxidació de calcones per transferència de fase.<sup>[169]</sup>

En aquest grup van demostrar que els complexos quirals estereoquímicament inerts i carregats positivament de Co(III), preparats a partir de bases de Schiff derivades de diamines quirals i aldehids salicílics, són catalitzadors eficients per a la síntesi de carbonats cíclics a partir d'epòxids i diòxid de carboni (Esquema 1.36). L'activitat d'aquest sistema bifuncional ve donada pel caràcter donador dels enllaços d'hidrogen N-H, els quals són activats per l'acidesa de Lewis de l'ió metàl·lic central esdevenint millors àcids de Brønsted, i per la participació nucleòfila del contraió.<sup>[168]</sup>



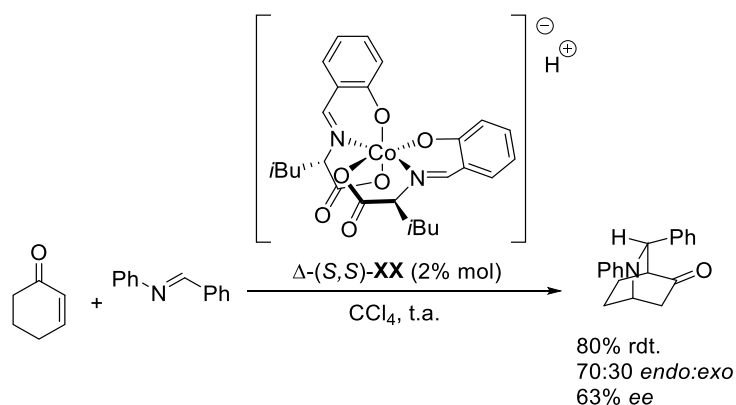
**Esquema 1.36.** Síntesi de carbonats cíclics utilitzant el catalitzador  $\Delta-(S,S)\text{-XIX}$ .

Els autors van proposar el següent mecanisme per a la síntesi de carbonats cíclics (Esquema 1.37). El primer pas del cicle catalític és la formació reversible de l'adducte entre l'epòxid i el complex de cobalt mitjançant enllaços d'hidrogen. El contraió i l'epòxid es combinen en una estructura supramolecular on l'epòxid activat ataca a l'anió i forma l'anió d'halohidrina, el qual està format per un anell epòxid obert estabilitzat per enllaços d'hidrogen. El següent pas implica la coordinació de la molècula de diòxid de carboni a l'intermediari per formar un adducte estabilitzat per enllaços d'hidrogen. Els passos finals del cicle impliquen l'atac intra-complex de l'anió d'halohidrina a la molècula de diòxid de carboni activada, seguit del trencament de l'enllaç de carboni-halogen promogut majoritàriament per enllaços d'hidrogen del catalitzador al grup de sortint i la sortida del carbonat cíclic del complex. El pas determinant de la reacció és l'obertura de l'anell de l'epòxid pel contraió. Aquest fet explica la importància de la nucleofília del contraió. D'altra banda, la basicitat de l'anió pot inhibir la reacció ja que pot competir amb el substrat pels enllaços d'hidrogen.



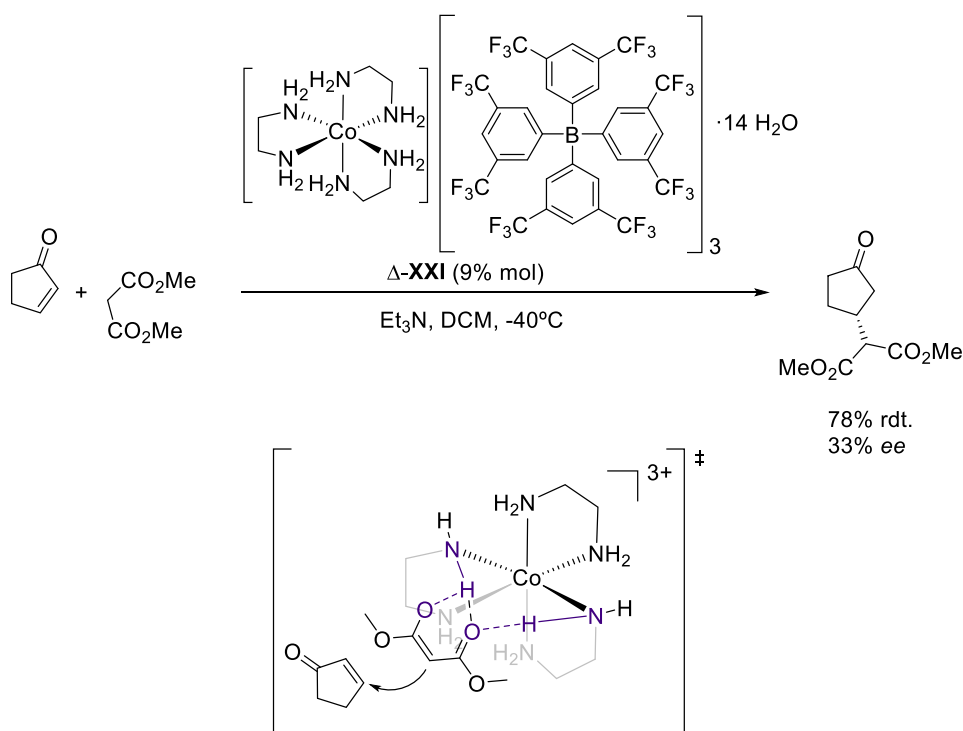
**Esquema 1.37.** Mecanisme proposat per la reacció de  $\text{CO}_2$  amb epòxids promoguda per  $\Delta$ -(*S,S*)-**XIX**, on **X** és el contraió del complex.

El grup de Maleev va estendre l'ús d'aquest tipus de complexos de  $\text{Co(III)}$  en la catàlisi asimètrica per àcid de Brønsted per a la reacció d'aza-Diels-Alder (Esquema 1.38).<sup>[170]</sup> En aquesta reacció, el catalitzador activa per protonació la base de Schiff i la inducció asimètrica és deguda a la formació d'un parell iònic entre el catió imini format i l'aníon cobaltat en un dissolvent no polar. Curiosament, el diastereòmer oposat ( $\Lambda$ -(*S,S*)-**XX**) el qual té la configuració oposada del centre metàl·lic no era enantioselectiu (6% *ee*), demostrant així la importància de la configuració absoluta del centre metàl·lic en la inducció asimètrica en aquesta reacció.



**Esquema 1.38.** Reacció aza-Diels-Alder catalitzada per un complex de  $\text{Co(III)}$  ( $\Delta$ -(*S,S*)-**XX**).

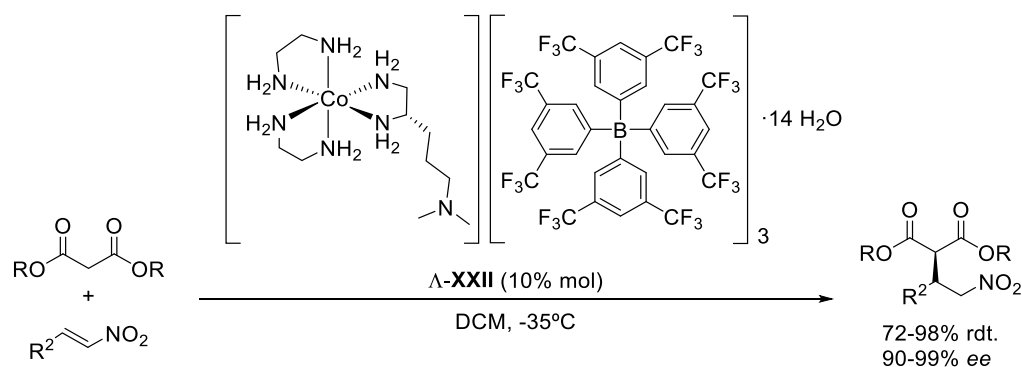
Gladysz i els seus col·laboradors van demostrar que un complex de Werner es pot utilitzar com a catalitzador enantioselectiu per enllaç d'hidrogen. Els autors van desenvolupar un complex enantiopur  $\Delta$ -[Co(1,2-etilendiamina)<sub>3</sub>]<sup>3+</sup> soluble en diclorometà gràcies al contraïó tetrakis[3,5-trifluorometil]fenil]borat (BArF<sup>-</sup>) (Esquema 1.39). Aquest complex és capaç de catalitzar l'addició de Michael del malonat de dimetil a la 2-ciclopentè-1-ona en diclorometà en presència de trietilamina per furnir el producte d'addició de Michael amb un rendiment del 78%, però amb baixa enantioselectivitat (33%). Tal com assenyalen els autors la inducció asimètrica té lloc en la segona esfera de coordinació en els abundants enllaços N-H que actuen com a donadors d'enllaç d'hidrogen, atès que els cations de cobalt(III) de Werner són considerablement inerts (Esquema 1.39). L'increment de l'acidesa de Brønsted d'aquests lligands és deguda a la coordinació a un centre metàl·lic que és un àcid de Lewis.



**Esquema 1.39.** Addició enantioselectiva de Michael catalitzada per un complex de Werner inert ( $\Delta$ -XXI). Estat de transició proposat pels autors.

Més recentment, en el mateix grup han demostrat que la incorporació de grups funcionals en l'esfera de coordinació d'aquests complexos Werner de Co(III) pot millorar la reactivitat de la reacció. En aquests catalitzadors la catàlisi té lloc en la segona esfera de coordinació mitjançant enllaços d'hidrogen i es poden utilitzar per a l'addició de Michael,<sup>[171]</sup>  $\alpha$ -aminació de compostos 1,3-dicarbonílics,<sup>[172]</sup> polimerització d'obertura de l'anell de la lactida<sup>[173]</sup> i addicions de dialquilmalonats a imines.<sup>[174]</sup> En l'Esquema 1.40 es mostra un dels complexos de Werner de Co(III) amb lligands d'etilendiamina amb un substituent alquil  $\omega$ -dimetilamina ( $\Delta$ -XXII) que actua com a catalitzador bifuncional i catalitza efectivament per enllaços d'hidrogen l'addició enantioselectiva de Michael de dialquilmalonats a nitroalquens.<sup>[175]</sup> L'activació del nucleòfil té lloc en l'amina terciària mitjançant un enllaç d'hidrogen i l'activació de l'electròfil té lloc mitjançant enllaços d'hidrogen en els NH<sub>2</sub> dels lligands etilendiamina.

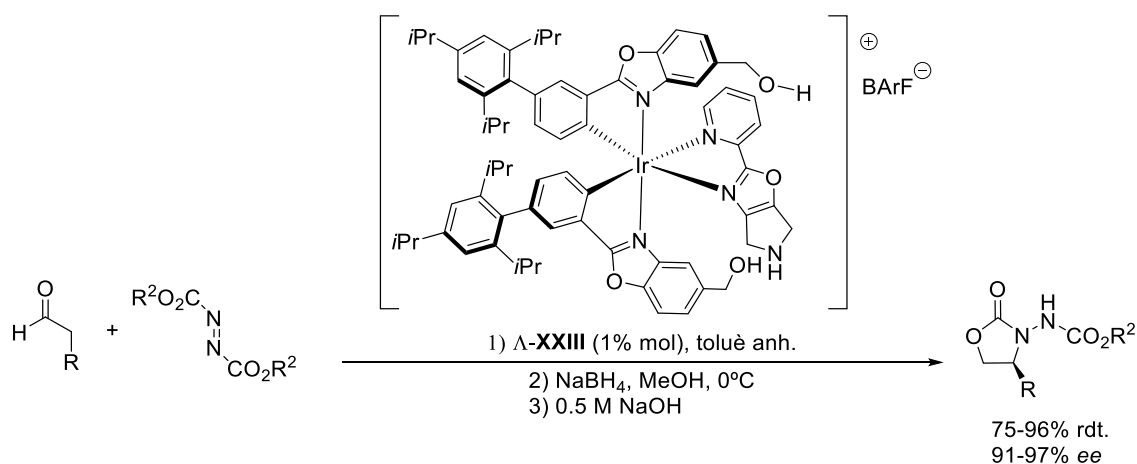




**Esquema 1.40.** Addició enantioselectiva de Michael catalitzada per un complex de Werner de Co(III) ( $\Delta\text{-XXII}$ ).

Paral·lelament, el grup de Meggers va desenvolupar diferents complexos octaèdrics inerts d'iridi i rodi, els quals tenen naturalesa globular, rígida i quiralitat octaèdrica exclusivament. El metall de transició serveix com a punt d'ancoratge dels lligands aquirals i és una font de quiralitat, mentre la catàlisi té lloc en l'esfera de coordinació. Aquests complexos són efectius per una gran varietat de reaccions com ara l'addició asimètrica de Michael,<sup>[176-179]</sup> l'alquilació de Friedel-Crafts,<sup>[180-182]</sup> la  $\alpha$ -aminació d'aldehids,<sup>[183]</sup> la reacció aza-Henry,<sup>[184]</sup> en catàlisi nucleòfila<sup>[185]</sup> i en la reducció de nitroolefines.<sup>[186, 187]</sup>

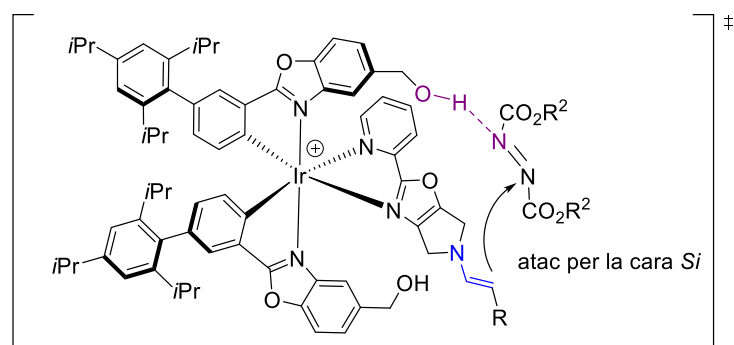
El següent exemple desenvolupat al grup de Meggers es mostra la reacció de  $\alpha$ -aminació d'aldehids catalitzada per un complex octaèdric d'Ir(III) utilitzant baixes càrregues de catalitzador. En aquest sistema autoassemblat en un metall, el metall només actua com a centre estructural i és una font de quiralitat, però la catàlisi té lloc en l'esfera de coordinació per mitjà de catàlisi bifuncional (activació per enamina i per enllaç d'hidrogen) (Esquema 1.41).<sup>[183]</sup>



**Esquema 1.41.** Reacció  $\alpha$ -aminació d'aldehids mitjançant un catalitzador d'iridi(III) ( $\Delta\text{-XXIII}$ ).

El mode d'activació d'aquest complex d'Ir(III) té lloc mitjançant catàlisi bifuncional: el grup hidroxil activa l'electròfil per mitjà d'enllaç d'hidrogen i en l'amina secundària es forma preferentment la *sin*-(*E*)-enamina a causa de l'impediment estèric dels grups 2,4,6-*iPr*<sub>3</sub>Ph. L'atac per la cara *Si* de l'electròfil és afavorit per l'enllaç d'hidrogen entre el grup hidroximetil i

el nitrogen o l'àtom d'oxigen del carbonil de l'azodicarboxilat (Figura 1.13). A més, els autors han demostrat la importància d'aquest enllaç d'hidrogen en la velocitat de reacció i en la enantioselectivitat ja que en absència d'aquest enllaç es forma l'oxazolidinona racèmica.



**Figura 1.13.** Estat de transició proposat.

Aquests exemples desenvolupats per Belokon, Maleev, Gladysz i Meggers demostren com un estereocentre octaèdric en combinació amb la quiralitat derivada de lligands o amb lligands aquirals es pot explotar per al disseny de catalitzadors asimètrics en què el centre metàl·lic té un paper purament estructural i contribueix a l'ordenació precisa de grups funcionals, i la catàlisi té lloc en l'esfera de coordinació.

## 1.5. REFERÈNCIES

- [1] D. W. C. MacMillan, *Nature* **2008**, *455*, 304-308.
- [2] H. Pracejus, J. Mätje, *J. Prakt. Chem.* **1964**, *24*, 195-205.
- [3] P. I. Dalko, *Enantioselective Organocatalysis, Reactions and Experimental Procedures*, Wiley-VCH: Weinheim, **2007**.
- [4] S. C. Pan, B. List, *New Concepts for Organocatalysis*, Springer-Verlag, Berlin, Heidelberg, **2008**.
- [5] Web of Science, **2018**.
- [6] G. Bredig, W. S. Fiske, *Biochem. Z.* **1912**, *46*, 7-23.
- [7] H. Pracejus, *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1960**, *634*, 9-22.
- [8] Z. G. Hajos, D. R. Parrish, *J. Org. Chem.* **1974**, *39*, 1615-1621.
- [9] U. Eder, G. Sauer, R. Wiechert, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1971**, *10*, 496-497.
- [10] U. Eder, G. Sauer, R. Wiechert, *German Patent*, DE 2014757, **1971**.
- [11] Z. G. Hajos, D. R. Parrish, *German Patent*, DE 2102623, **1971**.
- [12] S. Danishefsky, P. Cain, A. Nagel, *J. Am. Chem. Soc.* **1975**, *97*, 380-387.
- [13] S. J. Danishefsky, J. J. Masters, W. B. Young, J. T. Link, L. B. Snyder, T. V. Magee, D. K. Jung, R. C. A. Isaacs, W. G. Bornmann, C. A. Alaimo, C. A. Coburn, M. J. Di Grandi, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 2843-2859.
- [14] J. Ruppert, U. Eder, R. Wiechert, *Chem. Ber.* **1973**, *106*, 3636-3643.
- [15] B. List, R. A. Lerner, C. F. Barbas, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 2395-2396.
- [16] B. List, *Acc. Chem. Res.* **2004**, *37*, 548-557.
- [17] K. A. Ahrendt, C. J. Borths, D. W. C. MacMillan, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 4243-4244.
- [18] W. S. Jen, J. J. M. Wiener, D. W. C. MacMillan, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 9874-9875.
- [19] G. Lelais, D. W. C. MacMillan, *Aldrichimica acta* **2006**, *39*, 79-87.
- [20] M. T. Reetz, B. List, S. Jaroch, H. Weinmann, *Organocatalysis* Springer, Berlin, Heidelberg, **2007**.
- [21] J. Seayad, B. List, *Org. Biomol. Chem.* **2005**, *3*, 719-724.
- [22] S. Mukherjee, J. W. Yang, S. Hoffmann, B. List, *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 5471-5569.
- [23] A. Erkkilä, I. Majander, P. M. Pihko, *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 5416-5470.
- [24] T. D. Beeson, A. Mastracchio, J.-B. Hong, K. Ashton, D. W. C. MacMillan, *Science* **2007**, *316*, 582-585.
- [25] D. Enders, O. Niemeier, A. Henseler, *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 5606-5655.
- [26] E. M. Phillips, A. Chan, K. A. Scheidt, *Aldrichimica acta* **2009**, *42*, 55-66.
- [27] S. France, D. J. Guerin, S. J. Miller, T. Lectka, *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 2985-3012.
- [28] E. Vedejs, O. Daugulis, J. A. MacKay, E. Rozners, *Synlett* **2001**, *2001*, 1499-1505.
- [29] R. P. Wurz, *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 5570-5595.
- [30] S. E. Denmark, G. L. Beutner, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 1560-1638.
- [31] M. S. Taylor, E. N. Jacobsen, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 1520-1543.
- [32] T. Akiyama, *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 5744-5758.
- [33] K. Maruoka, *Asymmetric Phase Transfer Catalysis*, Wiley-VCH: Weinheim, **2008**.
- [34] T. Ooi, K. Maruoka, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 4222-4266.
- [35] P. Melchiorre, M. Marigo, A. Carlone, G. Bartoli, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 6138-6171.
- [36] B. List, *Synlett* **2001**, *2001*, 1675-1686.
- [37] C. Agami, F. Meynier, C. Puchot, J. Guilhem, C. Pascard, *Tetrahedron* **1984**, *40*, 1031-1038.
- [38] C. Agami, J. Levisalles, C. Puchot, *Chem. Commun.* **1985**, 441-442.
- [39] C. Agami, C. Puchot, H. Sevestre, *Tetrahedron Lett.* **1986**, *27*, 1501-1504.

- [40] L. Hoang, S. Bahmanyar, K. N. Houk, B. List, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 16-17.
- [41] S. Bahmanyar, K. N. Houk, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 12911-12912.
- [42] S. Bahmanyar, K. N. Houk, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 11273-11283.
- [43] F. R. Clemente, K. N. Houk, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 5766-5768.
- [44] H. Zhu, F. R. Clemente, K. N. Houk, M. P. Meyer, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 1632-1633.
- [45] A. Armstrong, R. A. Boto, P. Dingwall, J. Contreras-García, M. Harvey, N. J. Mason, H. S. Rzepa, *Chem. Sci.* **2014**, *5*, 2057-2071.
- [46] R. R. Torres, *Stereoselective Organocatalysis: Bond Formation Methodologies and Activation Modes*, Wiley: New Jersey, **2013**.
- [47] A. G. Doyle, E. N. Jacobsen, *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 5713-5743.
- [48] M. S. Sigman, E. N. Jacobsen, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 4901-4902.
- [49] M. S. Sigman, P. Vachal, E. N. Jacobsen, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 1279-1281.
- [50] T. Okino, Y. Hoashi, Y. Takemoto, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 12672-12673.
- [51] Y. Sohtome, A. Tanatani, Y. Hashimoto, K. Nagasawa, *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 5589-5592.
- [52] R. P. Herrera, V. Sgarzani, L. Bernardi, A. Ricci, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 6576-6579.
- [53] Y. Huang, A. K. Unni, A. N. Thadani, V. H. Rawal, *Nature* **2003**, *424*, 146.
- [54] D. Seebach, A. Pichota, A. K. Beck, A. B. Pinkerton, T. Litz, J. Karjalainen, V. Gramlich, *Org. Lett.* **1999**, *1*, 55-58.
- [55] N. Momiyama, H. Yamamoto, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 1080-1081.
- [56] S. Schenker, A. Zamfir, M. Freund, S. B. Tsogoeva, *Eur. J. Org. Chem.* **2011**, *2011*, 2209-2222.
- [57] K. Kacprzak, J. Gawroński, *Synthesis* **2001**, *7*, 961-998.
- [58] S. H. McCooney, S. J. Connon, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 6367-6370.
- [59] H. Wynberg, *Recl. Trav. Chim. Pays-Bas* **1981**, *100*, 393-399.
- [60] R. I. Storer, D. E. Carrera, Y. Ni, D. W. C. MacMillan, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 84-86.
- [61] T. Akiyama, J. Itoh, K. Yokota, K. Fuchibe, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 1566-1568.
- [62] D. Leow, C. H. Tan, *Chem. Asian J.* **2009**, *4*, 488-507.
- [63] T. Schuster, M. Bauch, G. Dürner, M. W. Göbel, *Org. Lett.* **2000**, *2*, 179-181.
- [64] T. R. Kelly, M. H. Kim, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 7072-7080.
- [65] Z. Zhang, P. R. Schreiner, *Chem. Soc. Rev.* **2009**, *38*, 1187-1198.
- [66] M. C. Etter, T. W. Panunto, *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 5896-5897.
- [67] M. C. Etter, *Acc. Chem. Res.* **1990**, *23*, 120-126.
- [68] M. C. Etter, Z. Urbanczyk-Lipkowska, M. Zia-Ebrahimi, T. W. Panunto, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 8415-8426.
- [69] D. P. Curran, L. H. Kuo, *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 3259-3261.
- [70] D. P. Curran, L. H. Kuo, *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 6647-6650.
- [71] A. Wittkopp, P. R. Schreiner, *Chem. Eur. J.* **2003**, *9*, 407-414.
- [72] P. R. Schreiner, A. Wittkopp, *Org. Lett.* **2002**, *4*, 217-220.
- [73] Z. Zhang, Z. Bao, H. Xing, *Org. Biomol. Chem.* **2014**, *12*, 3151-3162.
- [74] G. Jakab, C. Tancon, Z. Zhang, K. M. Lippert, P. R. Schreiner, *Org. Lett.* **2012**, *14*, 1724-1727.
- [75] F. G. Bordwell, G. Z. Ji, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 8398-8401.
- [76] S. J. Connon, *Chem. Eur. J.* **2006**, *12*, 5418-5427.
- [77] J. Clayden, U. Hennecke, M. A. Vincent, I. H. Hillier, M. Helliwell, *Phys. Chem. Chem. Phys.* **2010**, *12*, 15056-15064.
- [78] P. Vachal, E. N. Jacobsen, *Org. Lett.* **2000**, *2*, 867-870.
- [79] P. Vachal, E. N. Jacobsen, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 10012-10014.
- [80] G. D. Joly, E. N. Jacobsen, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 4102-4103.
- [81] A. G. Wenzel, M. P. Lalonde, E. N. Jacobsen, *Synlett* **2003**, *2003*, 1919-1922.

- [82] M. S. Taylor, E. N. Jacobsen, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 10558-10559.
- [83] M. S. Taylor, N. Tokunaga, E. N. Jacobsen, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 6700-6704.
- [84] T. P. Yoon, E. N. Jacobsen, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 466-468.
- [85] E. J. Corey, M. J. Grogan, *Org. Lett.* **1999**, *1*, 157-160.
- [86] T. Okino, Y. Hoashi, T. Furukawa, X. Xu, Y. Takemoto, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 119-125.
- [87] Y. Hoashi, T. Yabuta, Y. Takemoto, *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 9185-9188.
- [88] H. Li, J. Wang, L. Zu, W. Wang, *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 2585-2589.
- [89] T. Okino, S. Nakamura, T. Furukawa, Y. Takemoto, *Org. Lett.* **2004**, *6*, 625-627.
- [90] B.-J. Li, L. Jiang, M. Liu, Y.-C. Chen, L.-S. Ding, Y. Wu, *Synlett* **2005**, *2005*, 603-606.
- [91] T. Inokuma, Y. Hoashi, Y. Takemoto, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 9413-9419.
- [92] Y. Hoashi, T. Okino, Y. Takemoto, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 4032-4035.
- [93] B. Vakulya, S. Varga, A. Csámpai, T. Soós, *Org. Lett.* **2005**, *7*, 1967-1969.
- [94] Y. Zhang, Y.-L. Shao, H.-S. Xu, W. Wang, *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 1472-1474.
- [95] Q. Zhu, Y. Lu, *Org. Lett.* **2009**, *11*, 1721-1724.
- [96] B. List, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 9336-9337.
- [97] B. List, P. Pojarliev, H. J. Martin, *Org. Lett.* **2001**, *3*, 2423-2425.
- [98] B. List, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 5656-5657.
- [99] S. P. Brown, M. P. Brochu, C. J. Sinz, D. W. C. MacMillan, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 10808-10809.
- [100] C. Jimeno, *Org. Biomol. Chem.* **2016**, *14*, 6147-6164.
- [101] A. I. Nyberg, A. Usano, P. M. Pihko, *Synlett* **2004**, *2004*, 1891-1896.
- [102] D. G. Blackmond, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 4302-4320.
- [103] D. Seebach, A. Beck, D. Michael Badine, M. Limbach, A. Eschenmoser, A. M. Treasurywala, R. Hobi, W. Prikoszovich, B. Linder, *Helv. Chim. Acta* **2007**, *90*, 425-471.
- [104] C. Isart, J. Burés, J. Vilarrasa, *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 5414-5418.
- [105] Ł. Albrecht, H. Jiang, K. A. Jørgensen, *Chem. Eur. J.* **2014**, *20*, 358-368.
- [106] P. Ballester, P. van Leeuwen, A. Vidal-Ferran, *Supramolecular Catalysis*, Elsevier, Elsevier, **2015**.
- [107] J. K. M. Sanders, *Chem. Eur. J.* **1998**, *4*, 1378-1383.
- [108] A. Tramontano, K. Janda, R. Lerner, *Science* **1986**, *234*, 1566-1570.
- [109] F. M. Menger, A. V. Eliseev, V. A. Migulin, *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 6666-6667.
- [110] B. Jandeleit, D. J. Schaefer, T. S. Powers, H. W. Turner, W. H. Weinberg, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, *38*, 2494-2532.
- [111] R. Wyler, J. de Mendoza, J. Rebek, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1993**, *32*, 1699-1701.
- [112] D. M. Vriezema, M. Comellas Aragonès, J. A. A. W. Elemans, J. J. L. M. Cornelissen, A. E. Rowan, R. J. M. Nolte, *Chem. Rev.* **2005**, *105*, 1445-1490.
- [113] T. S. Koblenz, J. Wassenaar, J. N. H. Reek, *Chem. Soc. Rev.* **2008**, *37*, 247-262.
- [114] J. Kang, J. Rebek Jr, *Nature* **1997**, *385*, 50-52.
- [115] D. L. Caulder, K. N. Raymond, *Acc. Chem. Res.* **1999**, *32*, 975-982.
- [116] K. Harris, D. Fujita, M. Fujita, *Chem. Commun.* **2013**, *49*, 6703-6712.
- [117] J. R. Moran, S. Karbach, D. J. Cram, *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, *104*, 5826-5828.
- [118] J. Meeuwissen, J. N. H. Reek, *Nat. Chem.* **2010**, *2*, 615-621.
- [119] Y. Zhou, Z. Shan, *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 9510-9512.
- [120] Ö. Reis, S. Eymur, B. Reis, A. S. Demir, *Chem. Commun.* **2009**, 1088-1090.
- [121] S. L. Poe, A. R. Bogdan, B. P. Mason, J. L. Steinbacher, S. M. Opalka, D. T. McQuade, *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 1574-1580.
- [122] X. Companyó, G. Valero, L. Crovotto, A. Moyano, R. Rios, *Chem. Eur. J.* **2009**, *15*, 6564-6568.
- [123] N. El-Hamdouni, X. Companyó, R. Rios, A. Moyano, *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 1142-1148.
- [124] R. Porcar, N. Ríos-Lombardía, E. Busto, V. Gotor-Fernández, V. Gotor, E. Garcia-Verdugo, M. I. Burguete, S. V. Luis, *Catal. Sci. Technol.* **2013**, *3*, 2596-2601.

- [125] M. L. Clarke, J. A. Fuentes, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 930-933.
- [126] J. A. Fuentes, T. Lebl, A. M. Z. Slawin, M. L. Clarke, *Chem. Sci.* **2011**, *2*, 1997-2005.
- [127] T. Mandal, C.-G. Zhao, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 7714-7717.
- [128] J. Stankiewicz, L. H. Eckardt, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 342-344.
- [129] O. Š. Miljanić, *Chem* **2017**, *2*, 502-524.
- [130] G. M. Whitesides, R. F. Ismagilov, *Science* **1999**, *284*, 89-92.
- [131] J.-M. Lehn, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 2836-2850.
- [132] J. Li, P. Nowak, S. Otto, *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 9222-9239.
- [133] R. A. R. Hunt, S. Otto, *Chem. Commun.* **2011**, *47*, 847-858.
- [134] I. Ferino, E. Rombi, *Catal. Today* **1999**, *52*, 291-305.
- [135] A. J. Bissette, S. P. Fletcher, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 12800-12826.
- [136] K. Ruiz-Mirazo, C. Briones, A. de la Escosura, *Chem. Rev.* **2014**, *114*, 285-366.
- [137] P. C. Gareiss, K. Sobczak, B. R. McNaughton, P. B. Palde, C. A. Thornton, B. L. Miller, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 16254-16261.
- [138] I. A. Riddell, M. M. J. Smulders, J. K. Clegg, Y. R. Hristova, B. Breiner, J. D. Thoburn, J. R. Nitschke, *Nat. Chem.* **2012**, *4*, 751-756.
- [139] M. Lafuente, J. Solà, I. Alfonso, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2018**, *57*, 8421-8424.
- [140] E. Moulin, G. Cormos, N. Giuseppone, *Chem. Soc. Rev.* **2012**, *41*, 1031-1049.
- [141] L. Simón, F. M. Muñiz, Á. F. de Arriba, V. Alcázar, C. Raposo, J. R. Morán, *Org. Biomol. Chem.* **2010**, *8*, 1763-1768.
- [142] P. Dydio, P.-A. R. Breuil, J. N. H. Reek, *Isr. J. Chem.* **2013**, *53*, 61-74.
- [143] J. M. A. Carnall, C. A. Waudby, A. M. Belenguer, M. C. A. Stuart, J. J.-P. Peyralans, S. Otto, *Science* **2010**, *327*, 1502-1506.
- [144] P. Kovaříček, J.-M. Lehn, *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 9446-9455.
- [145] V. Balzani, A. Credi, F. M. Raymo, J. F. Stoddart, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 3348-3391.
- [146] M. von Delius, E. M. Geertsema, D. A. Leigh, *Nat. Chem.* **2009**, *2*, 96-101.
- [147] S. Otto, *Acc. Chem. Res.* **2012**, *45*, 2200-2210.
- [148] M. M. Mader, P. A. Bartlett, *Chem. Rev.* **1997**, *97*, 1281-1302.
- [149] B. Brisig, J. K. M. Sanders, S. Otto, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 1270-1273.
- [150] H. Fanlo-Virgós, A. Andrea-Nekane Roig, S. Hamieh, M. Colomb-Delsuc, S. Otto, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 11346-11350.
- [151] L. Vial, J. K. M. Sanders, S. Otto, *New J. Chem.* **2005**, *29*, 1001-1003.
- [152] M. Martin, G. Gasparini, M. Graziani, L. J. Prins, P. Scrimin, *Eur. J. Org. Chem.* **2010**, *2010*, 3858-3866.
- [153] G. Gasparini, L. J. Prins, P. Scrimin, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 2475-2479.
- [154] G. Gasparini, M. Martin, L. J. Prins, P. Scrimin, *Chem. Commun.* **2007**, 1340-1342.
- [155] M. Matsumoto, D. Estes, K. M. Nicholas, *Eur. J. Inorg. Chem.* **2010**, *2010*, 1847-1852.
- [156] F. Schaufelberger, O. Ramström, *J. Am. Chem. Soc.* **2016**, *138*, 7836-7839.
- [157] F. Schaufelberger, O. Ramström, *Chem. Eur. J.* **2015**, *21*, 12735-12740.
- [158] Z.-Y. Cao, W. D. G. Brittain, J. S. Fossey, F. Zhou, *Catal. Sci. Technol.* **2015**, *5*, 3441-3451.
- [159] G. C. Fu, *Acc. Chem. Res.* **2000**, *33*, 412-420.
- [160] G. C. Fu, *Acc. Chem. Res.* **2004**, *37*, 542-547.
- [161] A. H. Mermerian, G. C. Fu, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 949-952.
- [162] B. L. Hodous, J. C. Ruble, G. C. Fu, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 2637-2638.
- [163] B. L. Hodous, G. C. Fu, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 10006-10007.
- [164] S. L. Wiskur, G. C. Fu, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 6176-6177.
- [165] Y. N. Belokon, A. G. Bulychev, V. I. Maleev, M. North, I. L. Malfanov, N. S. Ikonnikov, *Mendeleev Commun.* **2004**, *14*, 249-250.
- [166] Y. N. Belokon, V. I. Maleev, M. North, V. A. Larionov, T. y. F. Savel'yeva, A. Nijland, Y. V. Nelyubina, *ACS Catal.* **2013**, *3*, 1951-1955.

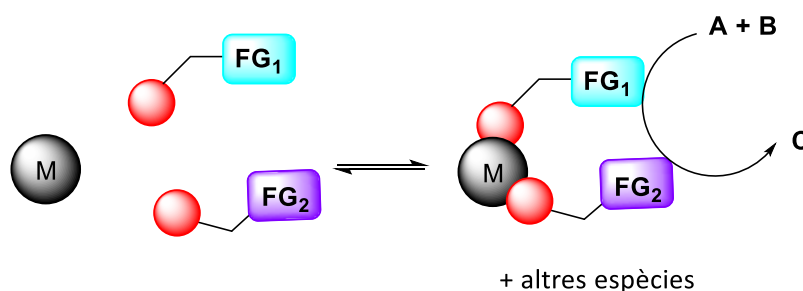
- [167] V. I. Maleev, M. North, V. A. Larionov, I. V. Fedyanin, T. F. Savel'yeva, M. A. Moskalenko, A. F. Smolyakov, Y. N. Belokon, *Adv. Synth. Catal.* **2014**, *356*, 1803-1810.
- [168] Y. A. Rulev, V. A. Larionov, A. V. Lokutova, M. A. Moskalenko, O. g. L. Lependina, V. I. Maleev, M. North, Y. N. Belokon, *ChemSusChem* **2016**, *9*, 216-222.
- [169] V. A. Larionov, E. P. Markelova, A. F. Smol'yakov, T. y. F. Savel'yeva, V. I. Maleev, Y. N. Belokon, *RSC Adv.* **2015**, *5*, 72764-72771.
- [170] V. I. Maleev, T. y. V. Skrupskaya, L. V. Yashkina, A. F. Mkrtchyan, A. S. Saghyan, M. M. Il'in, D. A. Chusov, *Tetrahedron: Asymmetry* **2013**, *24*, 178-183.
- [171] K. G. Lewis, S. K. Ghosh, N. Bhuvanesh, J. A. Gladysz, *ACS Cent. Sci.* **2015**, *1*, 50-56.
- [172] A. Kumar, S. K. Ghosh, J. A. Gladysz, *Org. Lett.* **2016**, *18*, 760-763.
- [173] C. Thomas, J. A. Gladysz, *ACS Catal.* **2014**, *4*, 1134-1138.
- [174] S. K. Ghosh, K. G. Lewis, A. Kumar, J. A. Gladysz, *Inorg. Chem.* **2017**, *56*, 2304-2320.
- [175] S. K. Ghosh, C. Ganzmann, N. Bhuvanesh, J. A. Gladysz, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, *55*, 4356-4360.
- [176] L.-A. Chen, X. Tang, J. Xi, W. Xu, L. Gong, E. Meggers, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 14021-14025.
- [177] X. Ding, H. Lin, L. Gong, E. Meggers, *Asian J. Org. Chem.* **2015**, *4*, 434-437.
- [178] X. Ding, C. Tian, Y. Hu, L. Gong, E. Meggers, *Eur. J. Org. Chem.* **2016**, *2016*, 887-890.
- [179] J. Ma, X. Ding, Y. Hu, Y. Huang, L. Gong, E. Meggers, *Nat. Commun.* **2014**, *5*, 4531.
- [180] K. Huang, Q. Ma, X. Shen, L. Gong, E. Meggers, *Asian J. Org. Chem.* **2016**, *5*, 1198-1203.
- [181] J. Liu, L. Gong, E. Meggers, *Tetrahedron Lett.* **2015**, *56*, 4653-4656.
- [182] W. Xu, X. Shen, Q. Ma, L. Gong, E. Meggers, *ACS Catal.* **2016**, *6*, 7641-7646.
- [183] H. Huo, C. Fu, C. Wang, K. Harms, E. Meggers, *Chem. Commun.* **2014**, *50*, 10409-10411.
- [184] Y. Hu, Z. Zhou, L. Gong, E. Meggers, *Org. Chem. Front.* **2015**, *2*, 968-972.
- [185] T. Cruchter, M. G. Medvedev, X. Shen, T. Mietke, K. Harms, M. Marsch, E. Meggers, *ACS Catal.* **2017**, *7*, 5151-5162.
- [186] W. Xu, M. Arieno, H. Löw, K. Huang, X. Xie, T. Cruchter, Q. Ma, J. Xi, B. Huang, O. Wiest, L. Gong, E. Meggers, *J. Am. Chem. Soc.* **2016**, *138*, 8774-8780.
- [187] L.-A. Chen, W. Xu, B. Huang, J. Ma, L. Wang, J. Xi, K. Harms, L. Gong, E. Meggers, *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 10598-10601.

# OBJECTIUS GENERALS





L'objectiu de la present Tesi Doctoral és el desenvolupament i estudi de nous sistemes organocatalítics bifuncionals autoassemblats a partir d'una mescla de lligands catalítics monofuncionals i sals metàl·liques que actuaran com a centre de l'assemblatge (Figura 1.14). La combinació d'aquests fragments proporcionarà ràpidament una gran quantitat de catalitzadors bifuncionals, la geometria dels quals vindrà determinada per la coordinació al centre metàl·lic, però les propietats d'autoassemblatge i catalítiques dependran de totes les parts del sistema (metall, lligands, dissolvents, additius, etc.).



**Figura 1.14.** Representació esquemàtica dels sistemes catalítics dinàmics.

En particular, s'estudiaran sistemes organocatalítics amb dos lligands nitrogenats amb diferents funcionalitats: un grup prolinamida capaç de formar un intermediari enamina amb les cetones i un grup tiourea que activi l'aldehid. La coordinació dels lligands al centre metàl·lic formarà idealment un catalitzador bifuncional capaç de promoure o accelerar una reacció orgànica.

El contingut de la Tesi s'estructura en els següents capítols, que són també els seus **objectius generals**:

En el capítol II, es presenten **sistemes catalítics basats en lligands piridina** per a la reacció aldòlica asimètrica. Es descriu la prova de concepte i s'estudien les característiques del sistema.

En el capítol III, es presenten **sistemes catalítics basats en lligands bipyridina** per a la reacció aldòlica asimètrica. Aquesta aproximació representa una optimització pràctica del sistema i es presenta un estudi detallat del funcionament de la xarxa catalítica.

Més concretament, els **objectius específics** de cada capítol són:

- 1) Síntesi i caracterització dels lligands basats en piridines, quinolines, isoquinolines i bipyridines funcionalitzades.
- 2) Generació de quimioteques dinàmiques catalítiques mitjançant la mescla dels tres components (dos lligands i la sal metàl·lica).
- 3) Avaluació i optimització dels sistemes organocatalítics dinàmics autoassemblats en la reacció aldòlica asimètrica.
  - Avaluació de diferents lligands i sals metàl·liques, essencialment de zinc i coure.
  - Determinació de les condicions de reacció òptimes (dissolvents, càrrega de catalitzador, efecte d'additius, temperatura, etc.).

- 4) Estudi i identificació de les possibles espècies catalítiques mitjançant espectroscòpia de ressonància magnètica nuclear (RMN), espectroscòpia d'ultravioleta-visible (UV-Vis) i espectrometria de masses.
- 5) Estudi del sistema catalític: determinació dels efectes cooperatius, estudi de la xarxa catalítica mitjançant espectroscòpia de RMN i d'UV-Vis, estudis cinètics i determinació de les constants d'equilibri.

# CAPÍTOL II

## **Sistemes catalítics basats en lligands piridina**



**CAPÍTOL II: SISTEMES CATALÍTICS BASATS EN LLIGANDS PIRIDINA**

2.1. ANTECEDENTS .....	55
2.1.1. ORGANOCATALITZADORS DERIVATS DE PIRIDINA .....	55
2.1.2. CATÀLISI COMBINADA ÀCID DE LEWIS-ORGANOCATÀLISI.....	59
2.2. OBJECTIUS ESPECÍFICS.....	63
2.3. REFERÈNCIES .....	64
2.4. PUBLICACIÓ A.....	65
2.4.1. INFORMACIÓ COMPLEMENTÀRIA DE LA PUBLICACIÓ A .....	71
2.5. PUBLICACIÓ B .....	87
2.5.1. INFORMACIÓ COMPLEMENTÀRIA DE LA PUBLICACIÓ B .....	97



## 2.1. ANTECEDENTS

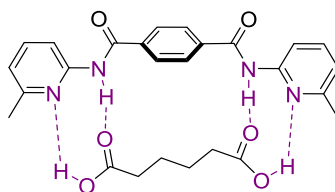
En aquest apartat es descriuen els diversos exemples on s'empren organocatalitzadors que contenen grups piridina que participen d'una forma o d'una altra en les subsegüents reaccions catalítiques. En concret, hi ha dos tipus d'aproximacions per a l'ús del grup piridina: com a punt bàsic de l'organocatalitzador que un cop protonat per un àcid permet establir estructures capaces de generar enllaços d'hidrogen amb el substrat i com a lligand d'unió a un metall, la qual cosa permet tenir l'organocatalitzador unit a un àcid de Lewis i dur a terme catàlisi combinada àcid de Lewis-organocatàlisi.

Cal afegir que no es coneixen exemples de sistemes dinàmics catalítics com els desenvolupats en aquesta Tesi Doctoral, on el centre metàl·lic actua com a punt d'assemblatge dels lligands piridina exclusivament.

A continuació es descriuen els exemples esmentats.

### 2.1.1. ORGANOCATALITZADORS DERIVATS DE PIRIDINA

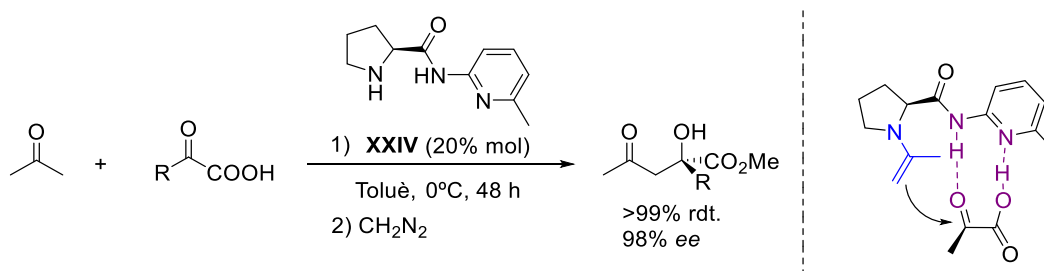
En un treball pioner de Hamilton<sup>[1]</sup> es va descriure un receptor que conté dues 2-amidopiridines que forma bons enllaços d'hidrogen amb àcids dicarboxílics. Aquest receptor representat en la Figura 2.1 és capaç de reconèixer àcids dicarboxílics en cloroform. Aquesta capacitat de la 2-amidopiridina per reconèixer àcids carboxílics ha estat àmpliament utilitzada.



**Figura 2.1.** Model de reconeixement molecular entre àcids carboxílics i 2-amidopiridines.

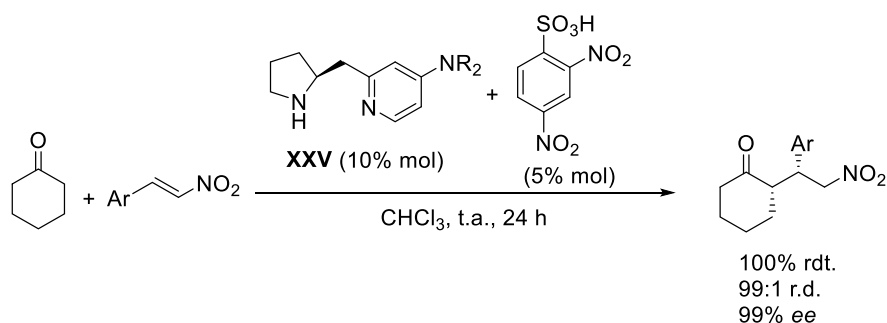
Amb aquests fonaments, l'any 2006, el grup de Gong<sup>[2]</sup> va descriure diferents organocatalitzadors basats en piridines que mitjançant reconeixement molecular catalitzaven la reacció aldòlica asimètrica entre cetones i  $\alpha$ -cetoàcids. A l'Esquema 2.1 es mostra el mode d'activació proposat pels autors: l'addició de la prolinamida a l'acetona condueix a la formació de l'enamina i l'anell piridínic juga un paper clau en l'activació del cetoàcid per mitjà d'enllaços d'hidrogen.





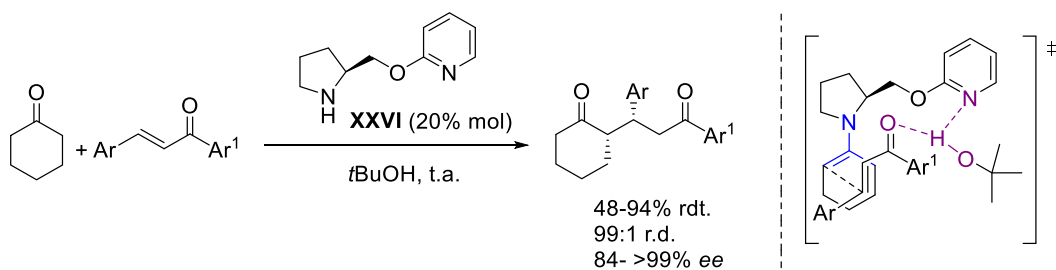
**Esquema 2.1.** Reacció aldòlica asimètrica entre acetona i  $\alpha$ -cetoàcids catalitzada per **XXIV** i mode d'activació.

D'altra banda, s'han desenvolupat diversos derivats de piridina que catalitzen la reacció de Michael. El primer exemple va ser desenvolupat per Kotsuki,<sup>[3]</sup> el qual va dissenyar un catalitzador de pirrolidina amb una piridina adjacent al carboni estereogènic (**XXV**). La piridina actua com a base i s'espera que faciliti la formació de l'enamina mitjançant l'abstracció de l'hidrogen en  $\alpha$  del precursor de cetona. A més, l'anell piridínic resultant bloqueja la cara *Si* de l'enamina, en conseqüència les nitroolefines s'aproximen pel costat menys impedit per donar els adductes de Michael en elevades estereoselectivitats (Esquema 2.2).



**Esquema 2.2.** Addició asimètrica de Michael catalitzada per **XXV**.

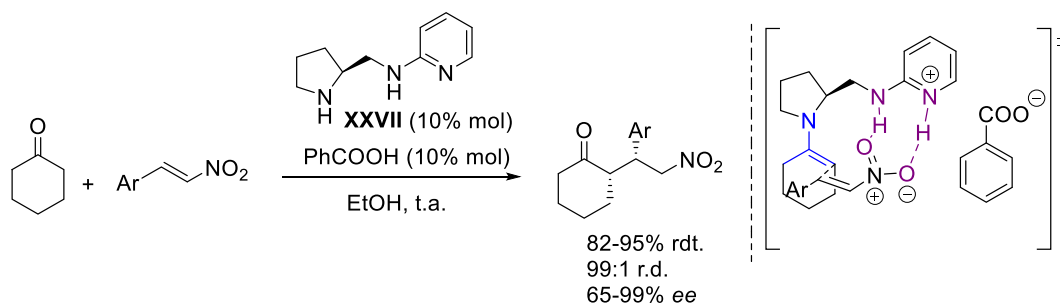
Més tard, el grup de Wang<sup>[4]</sup> va dissenyar i sintetitzar una sèrie d'organocatalitzadors pirrolidina-piridina (**XXVI**) que es van avaluar en l'addició asimètrica de Michael entre cetones i calcones obtenint els productes corresponents amb elevades estereoselectivitats. En l'Esquema 2.3 es mostra l'estat de transició proposat pels autors per aquesta reacció.



**Esquema 2.3.** Addició asimètrica de Michael catalitzada per un organocatalitzador que conté una piridina (**XXVI**).

El grup de Yu<sup>[5]</sup> va dissenyar una sèrie de catalitzadors bifuncionals pirrolidina-piridina (**XXVII**) per a l'addició asimètrica de Michael entre cetones i nitroolefines. En aquest cas, l'activació i l'orientació de la nitroolefina té lloc per mitjà d'un enllaç d'hidrogen doble amb

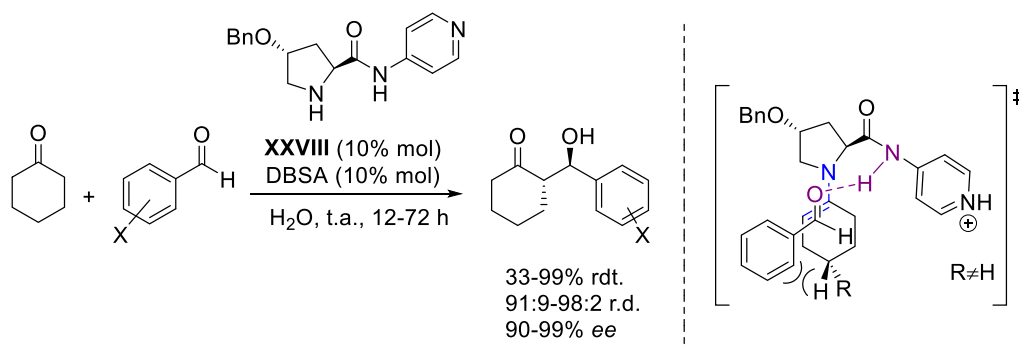
l'amina secundària i la piridina protonada del catalitzador, tal com es pot veure en l'Esquema 2.4.



**Esquema 2.4.** Addició asimètrica de Michael catalitzada per un organocatalitzador que conté una piridina (**XXVII**).

En els tres casos la reacció té lloc mitjançant un estat de transició acíclic sinclinal, tal com havia proposat Seebach en el seu model.<sup>[6]</sup> La piridina juga un paper molt important ja que bloqueja l'atac per la cara *Si* del doble enllaç de l'enamina, activa la calcona o la nitroolefina i afavoreix l'apropament per la cara *Re* del doble enllaç per donar el corresponent adducte de Michael.

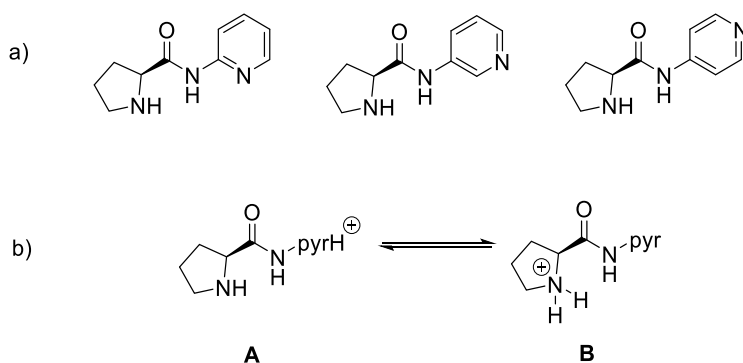
Més endavant, el grup de Luo i Cheng<sup>[7]</sup> va descriure un eficaç enfocament modular per al descobriment d'organocatalitzadors asimètrics en aigua, combinant amines quirals i àcids de Brønsted surfactants com ara l'àcid *p*-dodecilbenzensulfonic (DBSA). El catalitzador generat *in situ* va catalitzar la desimetrització de cetones proquirals a través de la reacció aldòlica directa en aigua utilitzant les micel·les formades com a mitjà de reacció (Esquema 2.5). Aquest àcid de Brønsted no només actua com a surfactant, sinó que també actua com a "àncora" iònica per l'organocatalitzador ja que protona la piridina. Així doncs, els autors van demostrar que la presència d'aquesta piridina protonada és crítica per l'estereocontrol de la reacció.



**Esquema 2.5.** Reacció aldòlica asimètrica catalitzada per **XXVIII** i DBSA en aigua. Estat de transició proposat pels autors.

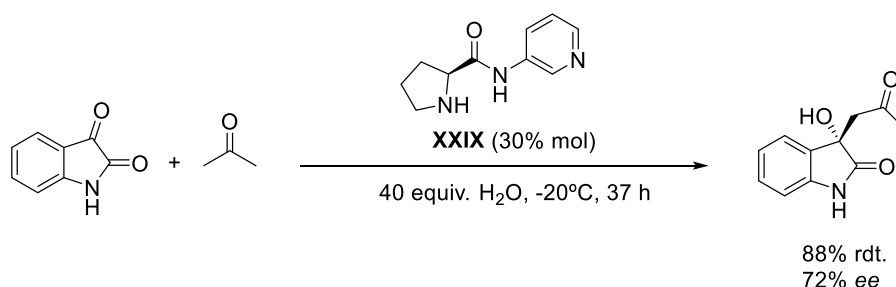
Els autors van assajar altres organocatalitzadors basats en aminopiridines en la reacció (Figura 2.2a). Per exemple, en assajar la 2-aminopiridina en la reacció va ser completament inactiva, mentre que la 3- i la 4-aminopiridina van donar millors resultats. El catalitzador que contenia una 3-aminopiridina va resultar ser més reactiu en un tampó fosfat (pH=7.2) que en aigua. En aigua l'espècie que predomina és la **B** atès que el  $pK_a$  de la 3-aminopiridina és més baix, mentre que en utilitzar el tampó fosfat (pH=7.2) ajuda a desplaçar l'equilibri cap a

l'espècie **A** que és més activa (Figura 2.2b). En canvi, en el cas de la 4-aminopiridina va ser al revés i es van obtenir millors conversions i estereoselectivitat en aigua ja que l'espècie que predomina en aquestes condicions és la **A** (Figura 2.2b). Els autors van explicar aquests resultats contrastant la diferència de basicitat entre la 3-aminopiridina i la 4-aminopiridina ( $pK_a$  5.98 vs 9.17). També van observar que les diferències geomètriques i l'orientació molecular de les amines quirals juguen un paper important atès que en el cas de la 2-aminopiridina inert el seu  $pK_a$  no és gaire diferent del de la 3-aminopiridina activa ( $pK_a$  6.86 vs 5.98). Per tant, la geometria de l'organocatalitzador produïda per la posició del nitrogen en l'anell piridínic és molt important en la formació de la micel·la final i en la seva activitat catalítica.



**Figura 2.2.** a) Organocatalitzadors basats en piridines. b) Equilibri entre els dos punts de protonació de l'organocatalitzador.

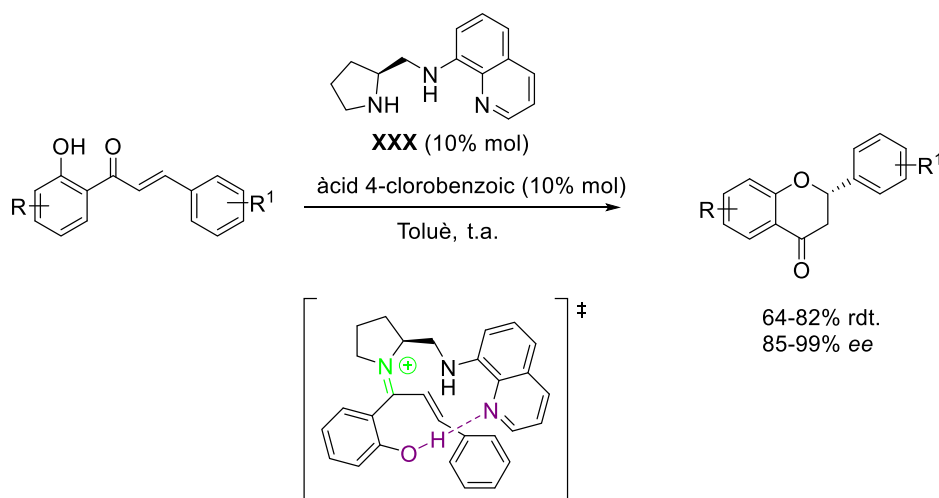
En exemples més recents, Lennon i col·laboradors<sup>[8]</sup> han seleccionat una àmplia gamma d'organocatalitzadors de *N*-aril i *N*-heteroaril amides basades en grups *N*-piridil i *N*-quinolinil per a la reacció aldòlica de la isatina amb l'acetona. De tots els catalitzadors que es van assajar, el catalitzador que conté la 3-aminopiridina va proporcionar l'aldol en més alts rendiments i moderades enantioselectivitats de l'isòmer (*S*). Les condicions es van optimitzar per aquest catalitzador i en particular per l'aigua necessària com a additiu. Els autors van observar que el  $pK_a$  de l'additiu afecta en el rendiment i l'enantioselectivitat de la reacció (Esquema 2.6).



**Esquema 2.6.** Reacció aldòlica entre l'isatina i l'acetona catalitzada per **XXIX** i H<sub>2</sub>O com additiu.

Paral·lelament, el grup de Wang<sup>[9]</sup> va desenvolupar una nova família d'organocatalitzadors basats en aminoquinolines i pirrolidines els quals es van avaluar en la ciclació de 2'-hidroxicalcones. Aquesta ciclació té lloc imitant el procés natural de ciclació de les calcones. Aquesta aproximació va donar un fàcil i eficient accés a flavanones quirals

(Esquema 2.7). Els autors van proposar un possible estat de transició per aquest tipus d'organocatalitzadors que catalitzen l'addició intramolecular d'oxa-Michael de la 2'-hidroxicalcona per donar lloc a la flavanona. Aquest catalitzador bifuncional activa l'enona i el grup hidroxifenol simultàniament mitjançant la formació de l'ió imini intermediari i per enllaç d'hidrogen, dirigint l'oxigen del nucleòfil a un atac estereoselectiu per la cara *Si* del doble enllaç per formar el producte.



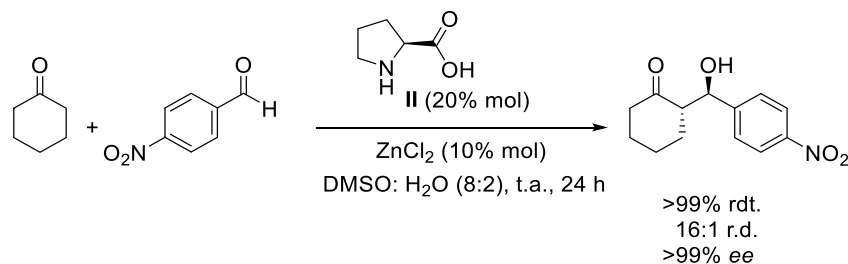
**Esquema 2.7.** Ciclació de 2'-hidroxicalcones per donar lloc a les flavanones catalitzada per **XXX**. Estat de transició proposat pels autors (part inferior).

### 2.1.2. CATÀLISI COMBINADA ÀCID DE LEWIS-ORGANOCATÀLISI

En els últims anys s'han publicat diversos exemples que combinen catàlisi basada en l'activació per enamina amb catàlisi per metalls de transició, els quals combinen els avantatges dels dos tipus de catàlisi.<sup>[10, 11]</sup>

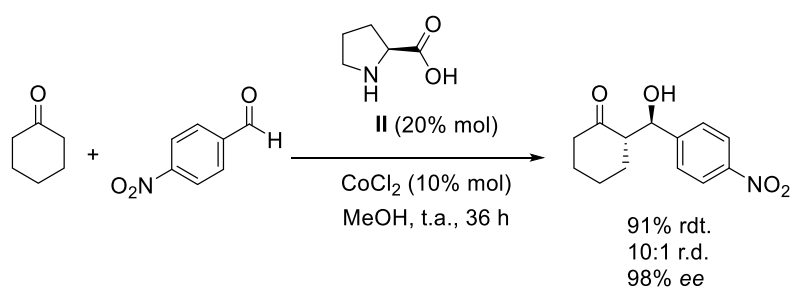
Els sistemes formats per metall-aminoàcid s'han provat en diferents transformacions orgàniques.<sup>[12, 13]</sup> Darbre, Reymond i col·laboradors<sup>[14-18]</sup> van ser pioners en emprar complexos  $\text{Zn}(\text{aa})_2$  en la reacció aldòlica en medi aquós. En concret, els autors van observar que el millor catalitzador per la reacció entre l'acetona i el *p*-nitrobenzaldehyd corresponia al complex  $\text{Zn}(\text{Prolina})_2$ , obtenint conversions quantitatives i un excés enantiomèric del 56%.

Més recentment, el grup de Penhoat<sup>[19]</sup> ha investigat la reacció aldòlica entre la ciclohexanona i aldehyds aromàtics catalitzada per L-prolina i diferents àcids de Lewis en presència d'aigua (Esquema 2.8). Les sals de clor del grup 12 van ser els millors additius i concretament el  $\text{ZnCl}_2$  és el millor àcid de Lewis per aquesta reacció.



**Esquema 2.8.** Reacció aldòlica catalitzada per L-prolina (II) i ZnCl<sub>2</sub>.

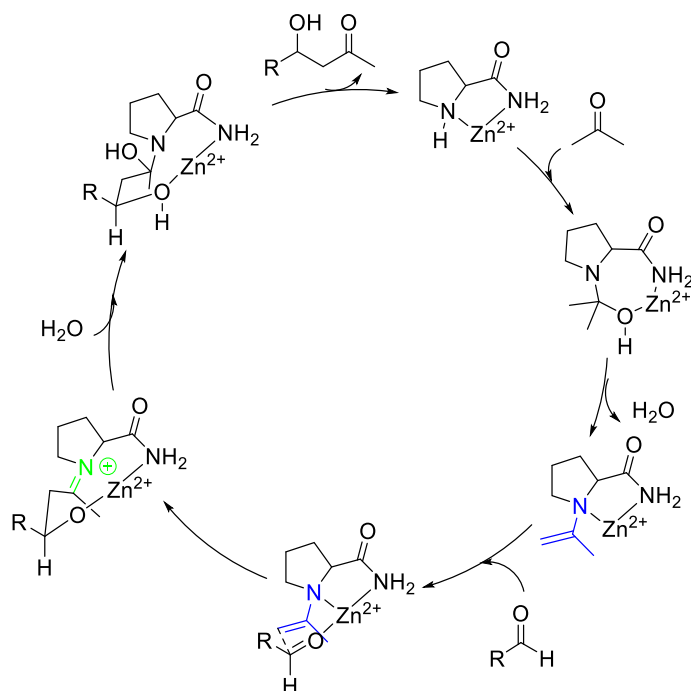
Altament, el grup de Reiser<sup>[20]</sup> va demostrar l'eficàcia del sistema CoCl<sub>2</sub>-prolina que és capaç de promoure la reacció aldòlica entre cetones i aldehids en metanol amb excel·lents rendiments i elevades estereoselectivitats (Esquema 2.9).



**Esquema 2.9.** Reacció aldòlica catalitzada per L-prolina (II) en presència de CoCl<sub>2</sub>.

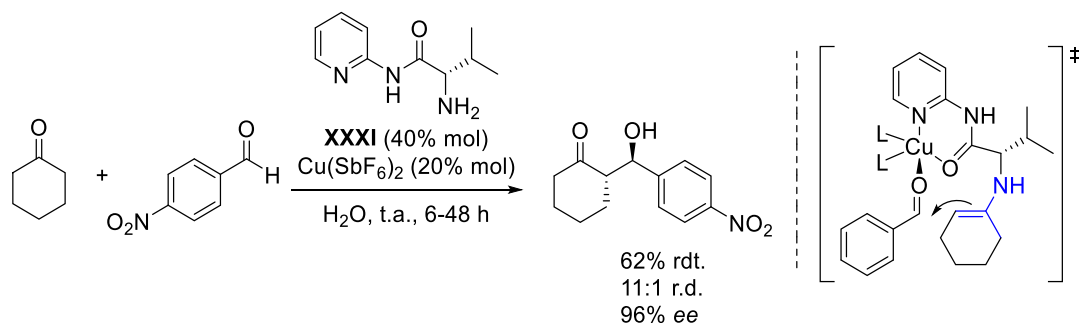
El grup d'Andreu<sup>[21]</sup> va estudiar l'efecte del contraió en l'activitat catalítica en complexos formats per Zn-prolinamida per la reacció aldòlica. Aquest treball va demostrar la importància del contraió en els complexos formats per sals de zinc amb lligands orgànics. L'anió exerceix una suau modulació de l'acidesa de Lewis del catió zinc i no només determina la força del complex amb el lligand orgànic, sinó que també modifica la reactivitat i l'estereoselectivitat de les reaccions catalitzades per aquests complexos.

El mateix grup va estudiar l'efecte del catió Zn<sup>2+</sup> en la condensació aldòlica catalitzada per una prolinamida simple. Van proposar que la reacció segueix un mecanisme general d'addició de l'enamina nucleòfila a l'aldehid acceptor. El zinc juga un paper important augmentant la velocitat de reacció i l'estereoselectivitat. Els autors van proposar que el zinc actua com àcid de Lewis i es coordina a la cetona, apropa el nitrogen de la pirrolidina i forma un hemiaminal intermediari. La deshidratació d'aquest hemiaminal és ràpida perquè el zinc es coordina a l'oxigen del grup hidroxil de l'hemiaminal, afavorint la deshidratació i la formació de l'enamina nucleòfila. A més, la coordinació del zinc a l'aldehid el fa més electròfil i fa que incrementi la velocitat de reacció. L'atac nucleòfil per la cara *Re* està afavorit (Esquema 2.10).<sup>[22]</sup>



**Esquema 2.10** Mecanisme proposat per la reacció aldòlica creuada entre el *p*-nitrobenzaldehyd i acetona catalitzada per un complex de Zn(prolinamida)<sub>2</sub>. Només es mostra un lligand de prolinamida per claredat.

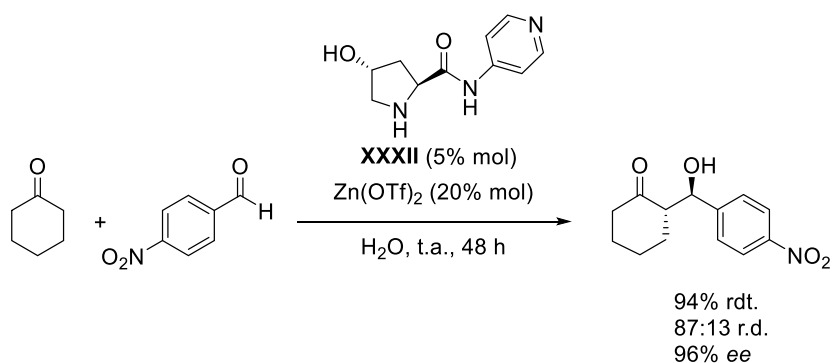
D'altra banda, el bon caràcter coordinant dels lligands tipus piridina ha facilitat el desenvolupament de sistemes formats per àcids de Lewis i organocatalitzadors derivats d'aminopiridina. El grup de Wang<sup>[23, 24]</sup> va publicar el primer exemple de sistemes bifuncionals formats per una amina primària o secundària (base de Lewis) i un metall de transició (àcid de Lewis) per a la reacció aldòlica asimètrica (Esquema 2.11). L'acidesa de Lewis i l'estructura del catalitzador es van modular fàcilment mitjançant la introducció de diferents metalls. Els autors van observar que la coexistència de l'amina primària i l'àcid de Lewis és crítica per a què la reacció tingui lloc i van proposar que la catàlisi té lloc mitjançant un complex metall-organocatalitzador: el metall actua d'àcid de Lewis i activa l'aldehyd, i, d'altra banda, l'amina primària reacciona amb la ciclohexanona i forma l'enamina, que ataca l'aldehyd activat per la cara *Re* per generar l'aldol.



**Esquema 2.11.** Reacció aldòlica catalitzada per XXXI i l'àcid de Lewis (Cu(SbF<sub>6</sub>)<sub>2</sub>). Estat de transició proposat.

Aquest sistema s'ha utilitzat per a l'addició asimètrica de Michael<sup>[25]</sup> i per a la reacció hetero-Diels-Alder amb demanda electrònica inversa.<sup>[26]</sup>

Finalment, el grup de Pan<sup>[27]</sup> va desenvolupar un catalitzador format per la combinació de triflat de zinc i lligands prolinamida. Els autors van dissenyar una sèrie d'organocatalitzadors prolinamida que van ser utilitzats conjuntament amb Zn(OTf)<sub>2</sub> en la reacció aldòlica en aigua, fornint l'aldol amb excel·lents rendiments i altes enantioselectivitats. Les prolinamides que contenen els grups 3-aminopiridina i la 4-aminopiridina van donar bons rendiments i altes estereoselectivitats. En canvi, la prolinamida que conté la 2-aminopiridina va ser menys activa. D'altra banda, la introducció del grup hidroxil en la posició 4 de l'anell de pirrolidina va incrementar una mica l'excés enantiomèric de la reacció (Esquema 2.12). A més, els autors van observar que l'aigua juga un paper molt important en la formació del producte.



**Esquema 2.12.** Reacció aldòlica asimètrica catalitzada per un sistema Zn-prolinamida.

## 2.2. OBJECTIUS ESPECÍFICS

L'**objectiu principal** d'aquest capítol és estudiar nous sistemes organocatalítics dinàmics autoassemblats en un metall, utilitzant diferents sals de zinc i coure com a punt d'autoassemblatge pels lligands piridina monofuncionals derivats de prolinamida i tiourea, i la seva avaluació en la reacció aldòlica asimètrica.

Aquest objectiu principal es pot dividir en els següents **objectius específics**:

- 1) Síntesi i caracterització dels lligands piridina, quinolina i isoquinolina monofuncionalitzats amb grups prolinamida i tiourea.
- 2) Generació de quimiotèques dinàmiques catalítiques mitjançant la mescla dels dos lligands (prolinamida i tiourea) i la sal metàl·lica.
- 3) Avaluació del sistema catalític en la reacció aldòlica asimètrica.
- 4) Determinació dels lligands, de les sals metàl·liques i condicions de reacció per a què la catàlisi tingui lloc.
- 5) Estudi de l'addició de diferents quantitats d'aigua i el seu efecte en la solubilitat del sistema, en la velocitat i en la selectivitat de la reacció.
- 6) Desenvolupament d'experiments control per tal d'identificar la natura dels catalitzadors presents en el medi de reacció, és a dir, l'organocatalitzador prolinamida sol, els dos lligands que catalitzen per efecte cooperatiu, l'organocatalitzador combinat amb un metall que actua com a àcid de Lewis (catàlisi àcid-base de Lewis) i el sistema autoassemblat en un centre metàl·lic, on el metall actua únicament com a suport dels lligands catalítics.
- 7) Estudi de les espècies catalítiques i equilibris involucrats mitjançant espectroscòpia de RMN, espectroscòpia de ressonància paramagnètica electrònica (EPR), espectroscòpia d'UV-Vis i per espectrometria de masses.



## 2.3. REFERÈNCIES

- [1] F. Garcia-Tellado, S. Goswami, S. K. Chang, S. J. Geib, A. D. Hamilton, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 7393-7394.
- [2] Z. Tang, L.-F. Cun, X. Cui, A.-Q. Mi, Y.-Z. Jiang, L.-Z. Gong, *Org. Lett.* **2006**, *8*, 1263-1266.
- [3] T. Ishii, S. Fujioka, Y. Sekiguchi, H. Kotsuki, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 9558-9559.
- [4] D.-Z. Xu, S. Shi, Y. Liu, Y. Wang, *Tetrahedron* **2009**, *65*, 9344-9349.
- [5] C. Yu, J. Qiu, F. Zheng, W. Zhong, *Tetrahedron Lett.* **2011**, *52*, 3298-3302.
- [6] D. Seebach, J. Goliński, *Helv. Chim. Acta* **1981**, *64*, 1413-1423.
- [7] S. Luo, H. Xu, J. Li, L. Zhang, X. Mi, X. Zheng, J.-P. Cheng, *Tetrahedron* **2007**, *63*, 11307-11314.
- [8] M. Kinsella, P. G. Duggan, C. M. Lennon, *Tetrahedron: Asymmetry* **2011**, *22*, 1423-1433.
- [9] Y.-L. Zhang, Y.-Q. Wang, *Tetrahedron Lett.* **2014**, *55*, 3255-3258.
- [10] Y. Deng, S. Kumar, H. Wang, *Chem. Commun.* **2014**, *50*, 4272-4284.
- [11] S. Afewerki, A. Córdova, *Chem. Rev.* **2016**, *116*, 13512-13570.
- [12] Z. Du, Z. Shao, *Chem. Soc. Rev.* **2013**, *42*, 1337-1378.
- [13] A. Gualandi, L. Mengozzi, C. M. Wilson, P. G. Cozzi, *Chem. Asian J.* **2014**, *9*, 984-995.
- [14] T. Darbre, M. Machuqueiro, *Chem. Commun.* **2003**, *0*, 1090-1091.
- [15] J. Kofoed, M. Machuqueiro, J.-L. Reymond, T. Darbre, *Chem. Commun.* **2004**, *0*, 1540-1541.
- [16] R. Fernandez-Lopez, J. Kofoed, M. Machuqueiro, T. Darbre, *Eur. J. Org. Chem.* **2005**, *2005*, 5268-5276.
- [17] J. Kofoed, J.-L. Reymond, T. Darbre, *Org. Biomol. Chem.* **2005**, *3*, 1850-1855.
- [18] J. Kofoed, T. Darbre, J.-L. Reymond, *Chem. Commun.* **2006**, *0*, 1482-1484.
- [19] M. Penhoat, D. Barbry, C. Rolando, *Tetrahedron Lett.* **2011**, *52*, 159-162.
- [20] A. Karmakar, T. Maji, S. Wittmann, O. Reiser, *Chem. Eur. J.* **2011**, *17*, 11024-11029.
- [21] C. Andreu, F. Sanz, G. Asensio, *Eur. J. Org. Chem.* **2012**, *2012*, 4185-4191.
- [22] C. Andreu, G. Asensio, *Tetrahedron* **2011**, *67*, 7050-7056.
- [23] Z. Xu, P. Daka, H. Wang, *Chem. Commun.* **2009**, *0*, 6825-6827.
- [24] P. Daka, Z. Xu, A. Alexa, H. Wang, *Chem. Commun.* **2011**, *47*, 224-226.
- [25] L. Liu, R. Sarkisian, Z. Xu, H. Wang, *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 7693-7699.
- [26] Z. Xu, L. Liu, K. Wheeler, H. Wang, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *123*, 3546-3550.
- [27] Z. Lu, H. Mei, G. Zhang, J. Han, Y. Pan, *Sci. China Chem.* **2010**, *53*, 2291-2296.

## 2.4. PUBLICACIÓ A

**DYNAMIC ASSEMBLY OF A ZINC-TEMPLATED BIFUNCTIONAL ORGANOCATALYST IN THE PRESENCE OF WATER FOR THE ASYMMETRIC ALDOL REACTION.**

*Chem. Commun.* **2015**, 51, 17386-17389.





Cite this: *Chem. Commun.*, 2015, 51, 17386

Received 18th September 2015,  
Accepted 7th October 2015

DOI: 10.1039/c5cc07847d

www.rsc.org/chemcomm

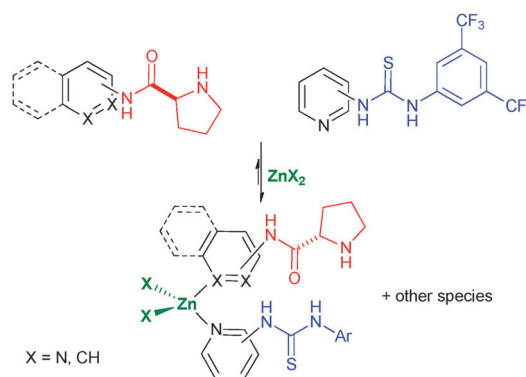
## Dynamic assembly of a zinc-templated bifunctional organocatalyst in the presence of water for the asymmetric aldol reaction†

Anna Serra-Pont, Ignacio Alfonso, Ciril Jimeno\* and Jordi Solà\*

A bifunctional organocatalytic system consisting of simple pyridine ligands containing separate catalytic functionalities was assembled using  $ZnCl_2$ . This novel metal-templated catalyst furnished high yields and stereoselectivities towards the aldol reaction. The addition of controlled amounts of water turned out to be crucial to dissolve the system and achieve optimal results.

Among the growing types of supramolecular catalysts and strategies for their preparation,<sup>1–3</sup> metal-templating has emerged as a powerful tool for the design of new asymmetric organocatalysts.<sup>4,5</sup> In these entities, the catalytic function is carried out solely by the cooperative action of the ligands, and the metal center participates as an assembly point, providing the correct geometry for catalysis. The vast majority of metal-templated organocatalysts consist of octahedral complexes where chirality at the metal is often encountered, thus leading to diastereomeric complexes that must be isolated and tested separately. A remarkable example of an iridium-templated enantioselective  $\alpha$ -amination of aldehydes through an enamine/H-bonding bifunctional catalyst has been described recently. The octahedral geometry of the metal center was the exclusive source of chirality.<sup>6</sup> Simpler yet still efficient systems are known, but they might not be considered true organocatalysts: the now classical Zn-prolinate system<sup>7–11</sup> and recent Cu-pyridinylamine complexes<sup>12</sup> have been proposed to work under dual Lewis acid–Lewis base catalysis.

In this Communication we present as proof-of-concept a method in which simple monodentate pyridine ligands containing separate thiourea and prolinamide functionalities assemble on Zn salts generating a highly stereoselective organocatalyst from a dynamic mixture (Scheme 1).<sup>13–16</sup> The simplicity of these ligands made their preparation trivial (see ESI†), and therefore libraries of



Scheme 1 Zn-templated formation of thiourea-prolinamide bifunctional organocatalysts.

ligands could be generated very fast. Catalysts were generated and tested just by mixing the three components (two ligands and a zinc salt) in a one-pot reaction, thus facilitating the screening. Zinc was chosen as the templating agent because it binds pyridines strongly and generates tetrahedral complexes<sup>17</sup> that would ensure a close contact between the ligands around it and avoid the formation of configurational isomers. Of course, several complexes can arise from these dynamic mixtures of ligands and metals. At least one statistical 1 : 2 : 1 mixture of  $MA_2$  :  $MAB$  :  $MB_2$  complexes could be expected, if no higher coordination numbers appear, together with free ligands. Still, we were aware that whenever a catalytically active species was formed in sufficient amount from such a complex dynamic system, isolation of the putative catalysts would not be necessary and catalysis (and stereoselectivity) would be easily recorded.<sup>18</sup>

Our initial experiments were aimed at determining the optimal ligands structure, zinc salt, and reaction conditions for catalysis to take place. The asymmetric aldol reaction of cyclohexanone and *p*-nitrobenzaldehyde was used as a test reaction. After synthesizing a library of pyridines, quinolines and isoquinolines with different substitution patterns bonded either to a prolinamide or a 3,5-bis(trifluoromethyl) phenylthiourea moieties, we concluded

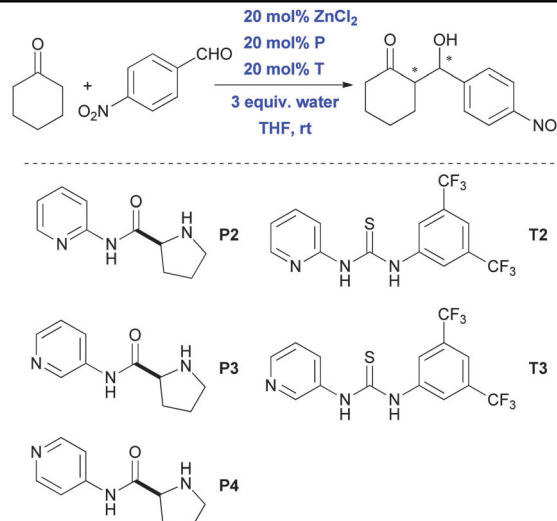
Institute of Advanced Chemistry of Catalonia (IQAC-CSIC), Department of Biological Chemistry and Molecular Modelling, c/Jordi Girona 18-26, E08034 Barcelona, Spain. E-mail: ciril.jimeno@iqac.csic.es, jordi.sola@iqac.csic.es

† Electronic supplementary information (ESI) available: Experimental procedures and characterization data. See DOI: 10.1039/c5cc07847d

that simple pyridine ligands were unsurpassed by the other nitrogen ligands and that  $\text{ZnCl}_2$  was the metal source of choice (see the ESI,† for the full screening of ligands, zinc salts and other metal sources). The effect of the zinc counterion in zinc-proline catalysts had been found to be indeed remarkable, chloride and acetate being the most convenient salts.<sup>19</sup> Further experimentation led to the observation that the  $\text{ZnCl}_2$ -pyridine ligands mixtures were not fully soluble in organic solvents. Nevertheless, the addition of a small amount of water to THF produced a fast dissolution of the system and an enhancement of the catalytic activity and specially stereoselectivity (Table 1, entries 1, 2 and 5–7). Other solvents were tested as well, but poorer results were always obtained (see ESI†).

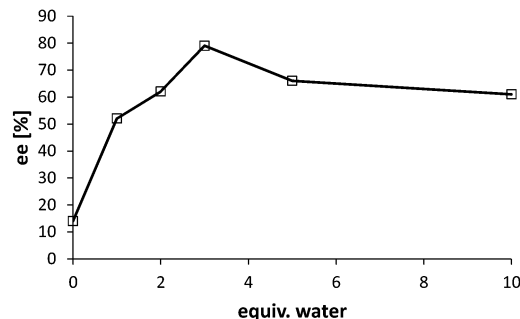
Under these conditions (THF plus 3 equivalents of water with respect to *p*-nitrobenzaldehyde), a deep effect of the substitution pattern in the pyridine ligands was observed, showing that best results were achieved when both 1,3-substituted prolinamide and thiourea ligands were used (Table 1, entries 5 and 6). When the temperature was decreased to  $-20\text{ }^\circ\text{C}$ , the d.r. could be increased to 95/5 and the ee up to 92% and still keeping a high level of conversion (Table 1, entry 6). It is worth highlighting how the combination of these two ligands, **P3** and **T3**, led to such a high level of reactivity and stereoselectivity compared to the other possible combinations of ligands. A strong cooperative effect and bifunctional catalysis was thus suggested.

**Table 1** Effect of the isomeric substitution at the pyridine ligands and the addition of water in the benchmark aldol reaction



Entry	P	T	Conv. <sup>a</sup> [%]	d.r. <i>anti</i> / <i>syn</i> <sup>a</sup>	ee <sup>b</sup> [%]
1	P2	T2	52	69/31	76
2 <sup>c</sup>	P2	T2	33	76/24	56
3	P2	T3	24	77/23	74
4	P3	T2	99	91/9	48
5	<b>P3</b>	<b>T3</b>	<b>99</b>	<b>87/13</b>	<b>79</b>
6 <sup>d</sup>	<b>P3</b>	<b>T3</b>	<b>81</b>	<b>95/5</b>	<b>92</b>
7 <sup>c</sup>	P3	T3	97	84/16	14
8	P4	T2	0	—	—
9	P4	T3	10	90/10	nd

<sup>a</sup> Determined by  $^1\text{H}$  NMR. <sup>b</sup> ee of the *anti* diastereomer. Determined by HPLC on a chiral stationary phase. <sup>c</sup> Reaction run without added water in anhydrous THF. <sup>d</sup> Reaction run at  $-20\text{ }^\circ\text{C}$ .



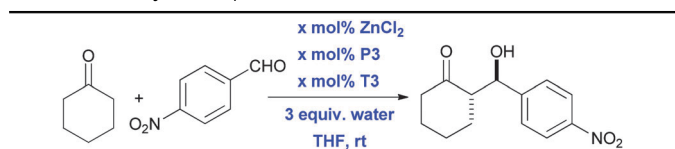
**Fig. 1** Effect of the amount of water in the benchmark aldol reaction catalyzed by 20 mol%  $\text{ZnCl}_2$ , **P3** and **T3** in THF at rt.

Several zinc-proline complexes that catalyze aldol reactions have been shown to be water-compatible.<sup>7–11,20–23</sup> However, in our zinc-pyridine ligand example presented herein, water is necessary to achieve higher stereoselectivities (entries 5 and 7, Table 1). Furthermore, the amount of water must be carefully controlled to achieve optimal results. In Fig. 1, the dramatic effect on enantioselectivity of the amount of water for the aldol addition of cyclohexanone to *p*-nitrobenzaldehyde is shown, 3 equivalents of water (with respect to *p*-nitrobenzaldehyde) being ideal for this reaction. Therefore, we suggest that the role of water is more complex than just dissolving the catalytic system, and likely actively participates in the mechanistic scenario.<sup>24</sup>

While addressing the structural features of the putative catalyst, no single crystals suitable for X-rays diffraction could be obtained, but solution NMR of the  $\text{ZnCl}_2$ :**P3**:**T3** mixture at variable temperature showed several species in fast exchange in the pyridine region. This result was confirmed by NMR titration of the  $\text{ZnCl}_2$ :**P3**:**T3** mixture with **P3** ligand. Moreover, MS (MALDI-TOF) allowed us to identify  $\text{ZnCl}_2(\text{P3})_2\text{H}^+$  and  $\text{ZnCl}(\text{H}_2\text{O})(\text{P3})(\text{T3})^+$  complexes in the catalytic mixture. Finally, UV-Vis spectroscopy showed small changes in the  $\text{ZnCl}_2$ :**P3**:**T3** absorption spectrum that did not correspond to a full overlapping of the independent species spectra, suggesting the formation of a new complex (see the ESI,† for details). Altogether, the presence of a dynamic mixture of zinc complexes with exchange of pyridine ligands was suggested, in accordance with our working hypothesis.

Then a series of control experiments were carried out to clarify the nature of the catalytic species present in the reaction medium (Table 2). Ligand **P3** alone showed little catalytic activity and poor d.r. and ee (entry 3, Table 2). The addition of ligand **T3** enhanced the reactivity but kept the same poor stereoselectivity, likely due to an activating effect of the thiourea on the aldehyde (entry 4, Table 2). Still,  $\text{ZnCl}_2$  and ligands **P3** and **T3** (entries 1 and 2, Table 2) is the combination that clearly led to higher conversion and stereoselectivity. The mixture of  $\text{ZnCl}_2$  and ligand **P3** (entries 7 and 9, Table 2), potentially leading to Lewis acid-Lewis base catalysis, proved to be very active as well at rt, but clearly providing lower ee's. Nevertheless, at  $-20\text{ }^\circ\text{C}$ , a mixture of  $\text{ZnCl}_2$ :**P3** led to lower conversion (36%) and ee (77% ee) than the active  $\text{ZnCl}_2$ :**P3**:**T3** mixture (entry 8, Table 2). Finally, the presence of protonated catalytic species arising from adventitious acid due to the hydrolysis of  $\text{ZnCl}_2$  was discarded by adding controlled amounts of HCl to

**Table 2** Control aldol reactions indicating the formation of a 1:1:1 Zn: **P3**: **T3** catalytic complex



Entry	ZnCl <sub>2</sub> [%]	<b>P3</b> [%]	<b>T3</b> [%]	Conv. <sup>a</sup> [%]	d.r. <sup>a</sup> <i>anti/syn</i>	ee <sup>b</sup> [%]
1	20	20	20	99	87/13	79
2 <sup>e</sup>	20	20	20	81	95/5	92
3	0	20	0	21	69/31	50
4	0	20	20	77	71/28	50
5 <sup>c</sup>	0	20	20	9	30/70	5
6 <sup>d</sup>	0	20	20	17	14/86	47
7	20	20	0	98	85/15	63
8 <sup>e</sup>	20	20	0	36	94/6	77
9	20	40	0	98	83/17	54

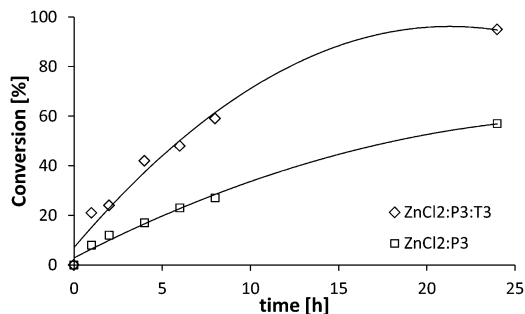
<sup>a</sup> Determined by <sup>1</sup>H NMR. <sup>b</sup> Determined by HPLC on a chiral stationary phase. <sup>c</sup> 20 mol% of HCl (4 M in dioxane) added. <sup>d</sup> 40 mol% of HCl (4 M in dioxane) added. <sup>e</sup> Reaction run at  $-20^{\circ}\text{C}$ .

the mixture of ligands **P3** and **T3** (entries 5 and 6, Table 2). Very low conversion and poor ee's were found, but even more importantly, diastereoselectivities were the opposite and the *syn* diastereomer predominated.

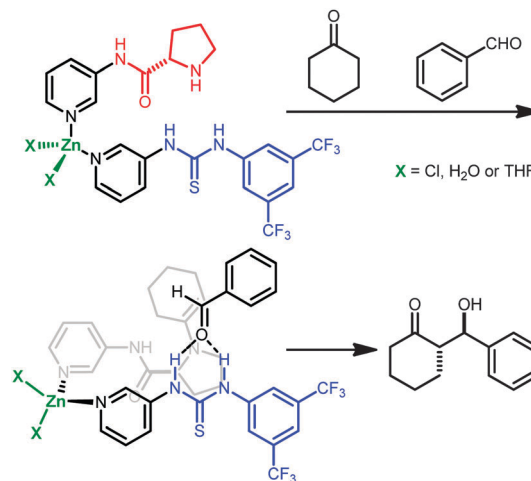
In Fig. 2, a conversion vs. time plot for the ZnCl<sub>2</sub>: **P3**: **T3** and ZnCl<sub>2</sub>: **P3** mixture is shown, demonstrating the rate enhancement achieved when **T3** is present. Therefore it can be concluded that several species with potential catalytic activity might be present in the dynamic mixture of ZnCl<sub>2</sub> and ligands, ranging from free ligands to ZnCl<sub>2</sub>: **P3** complexes, but predominant catalysis and stereoselectivity must arise from a bifunctional zinc complex coordinated by **P3** and **T3** ligands.

From these data, a simple model for catalysis can be tentatively inferred (Scheme 2): Ligands **P3** and **T3** would bind to a zinc complex in a tetrahedral fashion, and once the enamine is formed, the aldehyde would bind the thiourea and dispose it in such a way that steric crowding from the inner coordination shell (the zinc-pyridines region) would be minimized. The stereochemistry of the major aldol can be predicted correctly from this model.

Finally, with the optimized conditions in hand (20 mol% catalyst loading, THF and 3 equiv. water at  $-20^{\circ}\text{C}$ ), a small set of substrates were tested in the asymmetric aldol reaction to



**Fig. 2** Conversion vs. time profiles in the aldol reaction of cyclohexanone with *p*-nitrobenzaldehyde for the ZnCl<sub>2</sub>: **P3**: **T3** (diamonds) and ZnCl<sub>2</sub>: **P3** (squares) mixtures. Reactions run at  $-20^{\circ}\text{C}$  in THF-*d*<sub>8</sub> with 3 equiv. of water.



**Scheme 2** Model of a ZnCl<sub>2</sub>: **P3**: **T3** complex leading to the observed major stereoselectivity.

determine the scope of the catalyst (Table 3). Although stereoselectivity (d.r. and ee) was high in the reaction of cyclohexanone with benzaldehyde (Table 3, entry 2), yield was low, and other aldehydes with electron donating groups were not tested.<sup>25</sup> However, aromatic aldehydes with electron withdrawing groups furnished the desired aldol adducts of cyclohexanone with good yields and excellent ee's (ranging from 88 to 97% ee) and d.r. (Table 3, entries 1 and 3–6). Cyclopentanone aldol derivatives could also be isolated in good yields but reversed d.r. (the *syn* diastereomer predominated), although the ee was modest (Table 3, entry 7). Finally, the adduct of acetone and *p*-nitrobenzaldehyde was also prepared using our catalyst with excellent yield but modest ee (Table 3, entry 8).

In conclusion, we have developed a bifunctional ZnCl<sub>2</sub>: **P3**: **T3** catalyst suitable for the asymmetric aldol reaction with separate catalytic functions (prolinamide and thiourea) in each ligand from a dynamic mixture, using very simple, monodentate 3-aminopyridine ligand derivatives. The catalyst was formed *in situ*, and experimental evidence suggested that ZnCl<sub>2</sub> acts as a template for the assembly of the pyridine ligands towards the catalytically active species, among other species that present lower catalytic activity and stereoselectivity. The addition of 3 equivalents of water was essential for the total dissolution of the system and to provide enhanced enantioselectivity. To our knowledge, this is the first example of a metal-templated organocatalyst of this type furnishing high yields and stereoselectivities for a variety of substrates in the aldol reaction. The potential applications of this type of catalysis are huge, ranging from the fast generation and screening of tailor-made asymmetric catalysts for particular substrates to the mechanistic understanding of the separate catalytic functions and comparison with biological systems. Our on-going research in this field will be reported in due course.

Financial support from Mineco (CTQ2012-38594-C02-02 and CTQ2012-38543-C03-03), Generalitat de Catalunya (2014 SGR 231) and EU (FP7-PEOPLE-2012-CIG-321659) is gratefully acknowledged. CJ and JS are Ramón y Cajal fellows (RYC-2010-06750 and

**Table 3** Substrate scope of the  $\text{ZnCl}_2$ : **P3**: **T3** catalyst in the asymmetric aldol reaction at  $-20\text{ }^\circ\text{C}$  for 24 h

Entry	Product	Yield <sup>a</sup> [%]	d.r. <sup>b</sup> anti/syn	ee <sup>c</sup> [%]
1		75	95/5	92
2		18	91/9	90
3 <sup>d</sup>		71	98/2	93
4		58	94/6	97
5		73	>99/1	88
6 <sup>d</sup>		40	97/3	97
7 <sup>d</sup>		90	33/67	73/43
8		97	—	62

<sup>a</sup> Isolated yield after flash chromatography. <sup>b</sup> Determined by  $^1\text{H}$  NMR. <sup>c</sup> ee of the major diastereomer. Determined by HPLC on chiral stationary phases. <sup>d</sup> Reacted for 48 h.

RYC-2011-08925). ASP thanks Mineco for a FPI predoctoral fellowship (BES-2013-067087).

## Notes and references

- 1 M. Raynal, P. Ballester, A. Vidal-Ferran and P. W. N. M. van Leeuwen, *Chem. Soc. Rev.*, 2014, **43**, 1660–1733.
- 2 M. Raynal, P. Ballester, A. Vidal-Ferran and P. W. N. M. van Leeuwen, *Chem. Soc. Rev.*, 2014, **43**, 1734–1787.
- 3 P. W. N. M. van Leeuwen, *Supramolecular Catalysis*, Wiley-VCH, Weinheim, 2008.
- 4 L. Gong, L.-A. Chen and E. Meggers, *Angew. Chem., Int. Ed.*, 2014, **53**, 10868–10874.
- 5 J. Ma, X. Ding, Y. Hu, Y. Huang, L. Gong and E. Meggers, *Nat. Commun.*, 2014, **5**, 4531.
- 6 H. Huo, C. Fu, C. Wang, K. Harms and E. Meggers, *Chem. Commun.*, 2014, **50**, 10409–10411.
- 7 T. Darbre and M. Machuqueiro, *Chem. Commun.*, 2003, 1090–1091.
- 8 R. Fernandez-Lopez, J. Kofoed, M. Machuqueiro and T. Darbre, *Eur. J. Org. Chem.*, 2005, 5268–5276.
- 9 J. Kofoed, T. Darbre and J. L. Reymond, *Chem. Commun.*, 2006, 1482–1484.
- 10 J. Kofoed, M. Machuqueiro, J. L. Reymond and T. Darbre, *Chem. Commun.*, 2004, 1540–1541.
- 11 J. Kofoed, J. L. Reymond and T. Darbre, *Org. Biomol. Chem.*, 2005, **3**, 1850–1855.
- 12 P. Daka, Z. Xu, A. Alexa and H. Wang, *Chem. Commun.*, 2011, **47**, 224–226.
- 13 J. Atcher and I. Alfonso, *RSC Adv.*, 2013, **3**, 25605–25608.
- 14 J. Atcher, A. Moure and I. Alfonso, *Chem. Commun.*, 2013, **49**, 487–489.
- 15 J. Atcher, A. Moure, J. Bujons and I. Alfonso, *Chem. – Eur. J.*, 2015, **21**, 6869–6878.
- 16 J. Sola, M. Lafuente, J. Atcher and I. Alfonso, *Chem. Commun.*, 2014, **50**, 4564–4566.
- 17 N. S. Gill and R. S. Nyholm, *J. Inorg. Nucl. Chem.*, 1961, **18**, 88–97.
- 18 M. Matsumoto, D. Estes and K. M. Nicholas, *Eur. J. Inorg. Chem.*, 2010, 1847–1852.
- 19 C. Andreu, F. Sanz and G. Asensio, *Eur. J. Org. Chem.*, 2012, 4185–4191.
- 20 C. Andreu and G. Asensio, *Tetrahedron*, 2011, **67**, 7050–7056.
- 21 C. Andreu, T. Varea and G. Asensio, *Tetrahedron*, 2011, **67**, 8705–8709.
- 22 M. Penhoat, D. Barbry and C. Rolando, *Tetrahedron Lett.*, 2011, **52**, 159–162.
- 23 J. Paradowska, M. Stodulski and J. Mlynarski, *Adv. Synth. Catal.*, 2007, **349**, 1041–1046.
- 24 N. Zotova, A. Franzke, A. Armstrong and D. G. Blackmond, *J. Am. Chem. Soc.*, 2007, **129**, 15100–15101.
- 25 A. M. Valdivielso, A. Catot, I. Alfonso and C. Jimeno, *RSC Adv.*, 2015, **5**, 62331–62335.

#### **2.4.1. INFORMACIÓ COMPLEMENTÀRIA DE LA PUBLICACIÓ A**

**DYNAMIC ASSEMBLY OF A ZINC-TEMPLATED BIFUNCTIONAL ORGANOCATALYST IN THE PRESENCE OF WATER FOR THE ASYMMETRIC ALDOL REACTION.**

*Chem. Commun.* **2015**, *51*, 17386-17389.





## ELECTRONIC SUPPLEMENTARY INFORMATION

### Dynamic assembly of a zinc-templated bifunctional organocatalyst in the presence of water for the asymmetric aldol reaction.

Anna Serra-Pont, Ignacio Alfonso, Ciril Jimeno\* and Jordi Solà\*

---

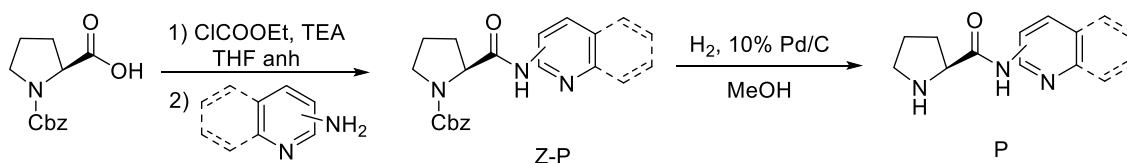
*Institute of Advanced Chemistry of Catalonia (IQAC-CSIC), Department of Biological Chemistry and Molecular Modelling, c/Jordi Girona 18-26, E08034 Barcelona (Spain).*

*Email: [ciril.jimeno@iqac.csic.es](mailto:ciril.jimeno@iqac.csic.es), [Jordi.sola@iqac.csic.es](mailto:Jordi.sola@iqac.csic.es).*

#### Table of contents:

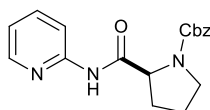
1) Synthesis of P ligands	p. S2
2) Synthesis of T ligands	p. S5
3) Typical procedure for the asymmetric aldol reaction	p. S6
4) <sup>1</sup> H NMR and HPLC data of aldol products	p. S6
5) Effect of the zinc salt in the asymmetric aldol reaction	p. S7
6) Effect of the solvent in the asymmetric aldol reaction	p. S7
7) Effect of substituted pyridine and isoquinoline ligands in the asymmetric aldol reaction	p. S8
8) Effect of the metal salt in the asymmetric aldol reaction	p. S9
9) Titration with zinc salt	p. S9
10) UV/VIS spectra of ligands <b>T3</b> , <b>P3</b> , and mixtures ZnCl <sub>2</sub> - <b>T3</b> , ZnCl <sub>2</sub> - <b>P3</b> and ZnCl <sub>2</sub> - <b>T3-P3</b>	p. S10
11) <sup>1</sup> H NMR at variable temperature of the ZnCl <sub>2</sub> - <b>T3-P3</b> mixture	p. S11
12) NMR titration of the ZnCl <sub>2</sub> : <b>P3:T3</b> mixture with <b>P3</b> ligand	p. S13
13) References	p. S14

## 1) Synthesis of P ligands:



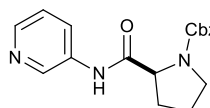
### Typical procedure for the synthesis of Z-P<sup>(1)</sup>

To a solution of the N-carbobenzyloxy-L-proline (1 g, 4 mmol) and TEA (557  $\mu$ L, 4 mmol) in dry THF (15 mL) under nitrogen atmosphere at 0°C was added ethylchloroformate (382  $\mu$ L, 4 mmol) dropwise and the reaction mixture was stirred for 30 min at 0 °C. After that, amine (4 mmol) was added and the resulting reaction was stirred at 0°C for 1 h and at 70°C for 24 hour. After cooled down to room temperature, the mixture was diluted with EtOAc (150 mL), filtered and the solvent was evaporated. The crude was purified by silica gel flash-column chromatography using a gradient of EtOAc in hexane to give Z-P.



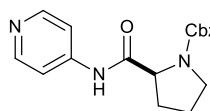
#### Benzyl (S)-2-(pyridin-2-ylcarbamoyl)pyrrolidine-1-carboxylate (Z-P2): Yield:

83% (yellow oil). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm) 9.52 (bs, 1H), 8.25 (m, 2H), 7.72 (m, 1H), 7.40 (m, 3H), 7.08 (m, 3H), 5.15 (s, 2H), 4.45 (m, 1H), 3.57 (m, 2H), 2.21 (m, 2H), 1.95 (m, 2H). <sup>13</sup>C NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm) 171.0, 152.1, 151.3, 147.1, 146.6, 138.9, 136.3, 128.5, 128.1, 128.0, 119.8, 118.3, 114.8, 67.5, 61.6, 47.2, 29.3, 24.6. **MS (ESI-TOF):** 326.1471 (M+H)<sup>+</sup>, 348.1308 (M+Na)<sup>+</sup>, 673.2852 (2M+Na)<sup>+</sup>; calculated for C<sub>18</sub>H<sub>19</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>: 326.1506 (M+H)<sup>+</sup>, 348.1326 (M+Na)<sup>+</sup>, 673.2752 (2M+Na)<sup>+</sup>.



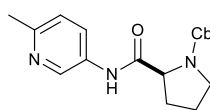
#### Benzyl (S)-2-(pyridin-3-ylcarbamoyl)pyrrolidine-1-carboxylate (Z-P3):

**Yield:** 70% (colourless oil). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm) 9.50 (bs, 1H), 8.56 (bs, 1H), 8.26 (m, 1H), 8.02 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.49 – 6.95 (m, 6H), 5.1 (m, 2H), 4.50 (m, 1H), 3.50 (m, 2H), 2.46 (m, 2H), 1.94 (m, 2H). <sup>13</sup>C NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm) 170.6, 156.7, 143.9, 139.9, 136.3, 135.8, 128.7, 128.4, 128.0, 127.9, 124.1, 67.8, 60.9, 47.3, 28.2, 24.7. **MS (ESI-TOF):** 326.1471 (M+H)<sup>+</sup>, 651.2960 (2M+H)<sup>+</sup>; calculated for C<sub>18</sub>H<sub>19</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>: 326.1506 (M+H)<sup>+</sup>, 651.2932 (2M+H)<sup>+</sup>.



#### Benzyl (S)-2-(pyridin-4-ylcarbamoyl)pyrrolidine-1-carboxylate (Z-P4):

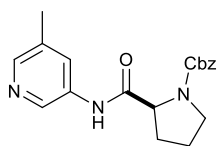
**Yield:** 64% (colourless oil). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm) 9.72 (bs, 1H), 8.39 (d, J = 5.5 Hz, 2H), 7.36 (m, 7H), 5.24 (m, 2H), 4.50 (m, 1H), 3.46 (m, 2H), 2.43 (m, 2H), 2.03 – 1.83 (m, 2H). <sup>13</sup>C NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm) 170.3, 150.0, 145.4, 136.0, 128.6, 128.3, 127.9, 113.7, 67.9, 61.1, 47.2, 27.2, 24.6. **MS (ESI-TOF):** 326.1465 (M+H)<sup>+</sup>, 651.2927 (2M+H)<sup>+</sup>; calculated for C<sub>18</sub>H<sub>19</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>: 326.1506 (M+H)<sup>+</sup>, 651.2932 (2M+H)<sup>+</sup>.



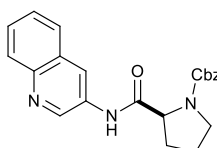
#### Benzyl (S)-2-((6-methylpyridin-3-yl)carbamoyl)pyrrolidine-1-carboxylate (Z-P5):

**Yield:** 84% (brown oil). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm) 9.30 (bs, 1H), 8.46 (bs, 1H), 7.90 (m, 1H), 7.36 (m, 5H), 7.07 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 5.20 (m, 2H), 4.51 (m, 1H), 3.68 – 3.36 (m, 2H), 2.50 (s, 3H), 1.94-2.16 (m, 4H). <sup>13</sup>C NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm) 169.9, 153.4, 140.1, 136.1, 132.6, 128.6, 128.3, 127.9, 127.6, 123.2, 67.7, 60.9,

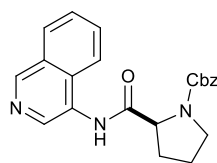
47.2, 27.5, 24.6, 23.4. **MS (ESI-TOF):** 340.1533 (M+H)<sup>+</sup>, 679.3035 (2M+H)<sup>+</sup>; calculated for C<sub>19</sub>H<sub>21</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>: 340.1663 (M+H)<sup>+</sup>, 679.3246 (2M+H)<sup>+</sup>.



**Benzyl (S)-2-((5-methylpyridin-3-yl)carbamoyl)pyrrolidine-1-carboxylate (Z-P6):** Yield: 81% (brown oil). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) 9.41 (bs, 1H), 8.37 (bs, 1H), 8.11 (bs, 1H), 7.86 (bs, 1H), 7.33 (m, 5H), 5.19 (m, 2H), 4.50 (m, 1H), 3.50 (m, 2H), 2.45 (m, 1H), 2.28 (s, 3H), 2.97 (m, 3H). <sup>13</sup>C NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) 170.1, 156.9, 144.9, 138.0, 136.1, 134.7, 133.6, 128.6, 128.3, 128.0, 127.7, 67.8, 60.9, 47.2, 27.5, 24.6, 18.3. **MS (ESI-TOF):** 340.1533 (M+H)<sup>+</sup>, 679.3061 (2M+H)<sup>+</sup>; calculated for C<sub>19</sub>H<sub>21</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>: 340.1663 (M+H)<sup>+</sup>, 679.3246 (2M+H)<sup>+</sup>.



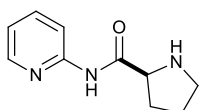
**Benzyl (S)-2-(quinolin-3-ylcarbamoyl)pyrrolidine-1-carboxylate (Z-P7):** Yield: 82% (yellow solid). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) 9.77 (bs, 1H), 8.70 (m, 2H), 8.02 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.75 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 7.59 (m, 1H), 7.50 (m, 1H), 7.36 (m, 4H), 7.17 (m, 1H), 5.23 (m, 2H), 4.59 (m, 1H), 3.53 (m, 2H), 2.55-2.26 (m, 2H), 1.99 (m, 2H). <sup>13</sup>C NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) 170.2, 157.1, 143.8, 136.0, 128.8, 128.6, 128.3, 128.1, 128.0, 127.6, 127.2, 123.8, 67.9, 61.0, 47.2, 27.3, 24.7. **MS (ESI-TOF):** 376.1544 (M+H)<sup>+</sup>, 751.3065 (2M+H)<sup>+</sup>; calculated for C<sub>22</sub>H<sub>21</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>: 376.1663 (M+H)<sup>+</sup>, 751.3246 (2M+H)<sup>+</sup>.



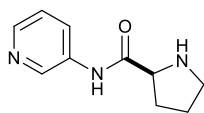
**Benzyl (S)-2-(isoquinolin-4-ylcarbamoyl)pyrrolidine-1-carboxylate (Z-P8):** Yield: 68% (brown oil). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) 9.09 (bs, 1H), 8.50 (m, 1H), 8.09 (m, 2H), 7.87 (m, 2H), 7.65 (m, 2H), 7.30 (m, 4H), 5.15 (m, 2H), 4.61 (m, 1H), 3.62 (m, 2H), 2.55-2.26 (m, 2H), 1.99 (m, 2H). <sup>13</sup>C NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) 173.7, 149.9, 139.1, 131.0, 129.3, 128.1, 127.74, 127.69, 127.52, 127.47, 127.45, 124.17, 121.5, 121.2, 120.8, 67.1, 60.4, 47.2, 30.1, 23.4. **MS (ESI-TOF):** 376.1557 (M+H)<sup>+</sup>, 751.3105 (2M+H)<sup>+</sup>; calculated for C<sub>22</sub>H<sub>21</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>: 376.1663 (M+H)<sup>+</sup>, 751.3246 (2M+H)<sup>+</sup>.

#### Typical procedure for the synthesis of P ligands

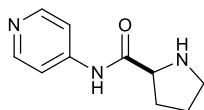
Compounds Z-P (2.58 mmol) was dissolved in MeOH (20 mL) under nitrogen. After addition of 10 % Pd/C catalyst, the reaction mixture was stirred at rt for 24 h under hydrogen atmosphere. After this time, catalyst was removed by filtration through celite, and the solvent was evaporated. The crude product was purified by flash chromatography using AcOEt/MeOH mixtures with some drops of aqueous ammonia to give P.



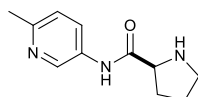
**(S)-N-(pyridin-2-yl)pyrrolidine-2-carboxamide (P2):** Yield: 54% (yellow oil). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) 10.22 (bs, 1H), 8.24 (m, 2H), 7.68 (m, 1H), 7.01 (m, 1H), 3.93 (dd, J = 9.3, 5.2 Hz, 1H), 3.22 (bs, 1H), 3.06 (m, 2H), 2.22 (m, 1H), 2.03 (m, 1H), 1.77 (m, 2H). <sup>13</sup>C NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) 174.4, 151.1, 147.9, 138.2, 119.5, 113.5, 60.9, 47.3, 30.8, 26.2. **MS (ESI-TOF):** 192.1112 (M+H)<sup>+</sup>, 214.0954 (M+Na)<sup>+</sup>; calculated for C<sub>10</sub>H<sub>13</sub>N<sub>3</sub>O: 192.1139 (M+H)<sup>+</sup>, 214.1059 (M+Na)<sup>+</sup>. [α]<sub>D</sub><sup>20</sup> = -56.5 (c = 1.0, CH<sub>3</sub>OH).



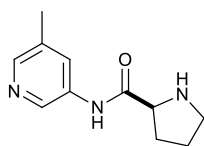
**(S)-N-(pyridin-3-yl)pyrrolidine-2-carboxamide (P3):** Yield: 90% (colourless oil).  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 9.85 (s, 1H), 8.58 (d,  $J = 2.6$ , 1H), 8.31 (dd,  $J = 4.8, 1.5$  Hz, 1H), 8.24 (ddd,  $J = 8.3, 2.6, 1.5$  Hz, 1H), 7.26 (m, 1H), 3.86 (dd,  $J = 9.3, 5.2$  Hz, 1H), 3.08 (m, 1H), 2.98 (m, 1H), 2.21 (m, 1H), 2.02 (m, 1H), 1.86 (bs, 1H), 1.75 (m, 2H).  $^{13}\text{C NMR}$  (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 174.1, 144.9, 140.8, 134.5, 126.3, 123.6, 60.9, 47.3, 30.7, 26.3. **MS (ESI-TOF):** 192.1108 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ , 214.0924 ( $\text{M}+\text{Na}$ ) $^+$ , 405.2014 ( $2\text{M}+\text{Na}$ ) $^+$ ; calculated for  $\text{C}_{10}\text{H}_{13}\text{N}_3\text{O}$ : 192.1139 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ , 214.1059 ( $\text{M}+\text{Na}$ ) $^+$ , 405.2118 ( $2\text{M}+\text{Na}$ ) $^+$ .  $[\alpha]^{20}_{\text{D}} = -60.2$  ( $c = 1.0$ ,  $\text{CH}_3\text{OH}$ ).



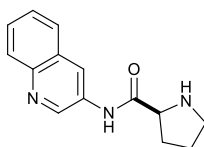
**(S)-N-(pyridin-4-yl)pyrrolidine-2-carboxamide (P4):** Yield: quant. (brown oil).  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}-d_4$ )  $\delta$  (ppm) 8.52 (m, 2H), 7.86 (m, 2H), 4.53 (m, 1H), 3.45 (m, 2H), 2.59 (m, 1H), 2.12 (m, 3H).  $^{13}\text{C NMR}$  (101 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}-d_4$ )  $\delta$  (ppm) 176.4, 150.8, 147.9, 115.1, 62.3, 48.0, 32.0, 27.1. **MS (ESI-TOF):** 192.1120 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ ; calculated for  $\text{C}_{10}\text{H}_{13}\text{N}_3\text{O}$ : 192.1139 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .  $[\alpha]^{20}_{\text{D}} = -43.8$  ( $c = 1.0$ ,  $\text{CH}_3\text{OH}$ ).



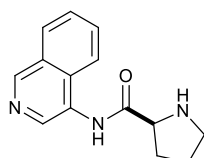
**(S)-N-(6-methylpyridin-3-yl)pyrrolidine-2-carboxamide (P5):** Yield: quant. (yellow oil).  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 9.77 (bs, 1H), 8.46 (d,  $J = 2.6$  Hz, 1H), 8.13 (dd,  $J = 8.4, 2.6$  Hz, 1H), 7.11 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1H), 3.86 (dd,  $J = 9.3, 5.2$  Hz, 1H), 3.06 (m, 1H), 2.96 (m, 1H), 2.93 (bs, 1H), 2.50 (s, 3H), 2.02 (m, 1H), 1.92 (m, 1H), 1.76 (m, 2H).  $^{13}\text{C NMR}$  (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 173.6, 153.7, 140.2, 132.3, 127.4, 123.3, 61.0, 47.4, 30.8, 26.3, 23.8. **MS (ESI-TOF):** 206.1255 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ , 228.1084 ( $\text{M}+\text{Na}$ ) $^+$ , 433.2311 ( $2\text{M}+\text{Na}$ ) $^+$ ; calculated for  $\text{C}_{11}\text{H}_{15}\text{N}_3\text{O}$ : 206.1295 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ , 228.1115 ( $\text{M}+\text{Na}$ ) $^+$ , 433.2333 ( $2\text{M}+\text{Na}$ ) $^+$ .  $[\alpha]^{20}_{\text{D}} = -45.6$  ( $c = 1.0$ ,  $\text{CH}_3\text{OH}$ ).



**(S)-N-(5-methylpyridin-3-yl)pyrrolidine-2-carboxamide (P6):** Yield: quant. (brown oil).  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 9.96 (bs, 1H), 8.41 (d,  $J = 2.3$  Hz, 1H), 8.13 (bs, 1H), 8.07 (bs, 1H), 3.97 (dd,  $J = 9.2, 5.3$  Hz, 1H), 3.28 (bs, 1H), 3.12 (m, 2H), 3.02 (m, 2H), 2.30 (s, 3H), 2.23 (m, 1H), 2.04 (m, 1H), 1.79 (m, 2H).  $^{13}\text{C NMR}$  (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 174.1, 145.5, 138.2, 134.3, 133.6, 127.0, 61.0, 47.4, 30.8, 26.6, 18.7. **MS (ESI-TOF):** 206.1263 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ , 228.1093 ( $\text{M}+\text{Na}$ ) $^+$ , 433.2310 ( $2\text{M}+\text{Na}$ ) $^+$ ; calculated for  $\text{C}_{11}\text{H}_{15}\text{N}_3\text{O}$ : 206.1295 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ , 228.1115 ( $\text{M}+\text{Na}$ ) $^+$ , 433.2330 ( $2\text{M}+\text{Na}$ ) $^+$ .  $[\alpha]^{20}_{\text{D}} = -44.6$  ( $c = 1.0$ ,  $\text{CH}_3\text{OH}$ ).



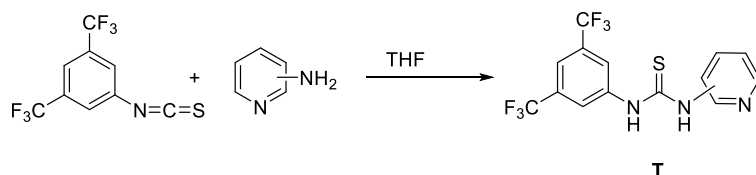
**(S)-N-(quinolin-3-yl)pyrrolidine-2-carboxamide (P7):** Yield: 71% (yellow oil).  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 10.10 (bs, 1H), 8.85 (d,  $J = 2.6$ , 1H), 8.78 (d,  $J = 2.6$  Hz, 1H), 8.03 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1H), 7.80 (dd,  $J = 8.2, 1.5$  Hz, 1H), 7.61 (ddd,  $J = 8.4, 6.9, 1.5$  Hz, 1H), 7.52 (ddd,  $J = 8.2, 6.9, 1.3$  Hz, 1H), 3.94 (dd,  $J = 9.3, 5.2$  Hz, 1H), 3.13 (m, 1H), 3.05 (m, 1H), 2.25 (m, 2H), 1.87 (bs, 1H), 1.80 (m, 2H).  $^{13}\text{C NMR}$  (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 174.5, 145.2, 144.1, 131.5, 129.1, 128.4, 128.2, 127.9, 127.3, 123.1, 61.2, 47.3, 30.9, 26.5. **MS (ESI-TOF):** 242.1258 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ ; calculated for  $\text{C}_{14}\text{H}_{15}\text{N}_3\text{O}$ : 242.1295 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .  $[\alpha]^{20}_{\text{D}} = -85.9$  ( $c = 1.0$ ,  $\text{CH}_3\text{OH}$ ).



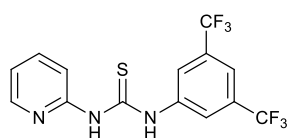
**(S)-N-(isoquinolin-4-yl)pyrrolidine-2-carboxamide (P8):** Yield: 42% (brown oil).  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 10.42 (bs, 1H), 9.24 (s, 1H), 9.05 (d,  $J = 0.8$  Hz, 1H), 7.98 (m, 1H), 7.83 (dd,  $J = 8.5, 1.0$  Hz, 1H), 7.73 (ddd,  $J = 8.4, 6.8, 1.3$  Hz, 1H), 7.61 (ddd,  $J = 8.0, 6.8, 1.1$  Hz, 1H), 4.02 (dd,  $J = 9.3, 5.1$  Hz,

1H), 3.14 (m, 2H), 2.25 (m, 2H), 2.10 (bs, 1H) 1.82 (m, 2H).  $^{13}\text{C}$  NMR (101 MHz  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 173.8, 148.9, 136.1, 130.6, 129.1, 128.7, 128.3, 128.0, 127.3, 119.9, 61.5, 47.7, 31.0, 26.7. **MS (ESI-TOF):** 242.1282 (M+H)<sup>+</sup>, 483.2436 (2M+H)<sup>+</sup>; calculated for  $\text{C}_{14}\text{H}_{15}\text{N}_3\text{O}$ : 242.1295 (M+H)<sup>+</sup>, 483.2510 (2M+H)<sup>+</sup>.  $[\alpha]_D^{20} = -24.4$  (c = 0.5,  $\text{CH}_3\text{OH}$ ).

## 2) Synthesis of T ligands:

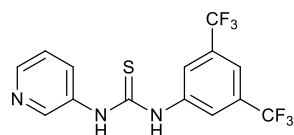


To a solution of amine (10.6 mmol) in dry THF (19 mL) under nitrogen atmosphere at 0°C was added 3,5-Bis(trifluoromethyl)phenyl Isothiocyanate (2 mL, 10.6 mmol) and the mixture was stirred overnight at room temperature. The solvent was evaporated and the crude was purified by silica gel flash-column chromatography using a gradient of EtOAc in hexane to give **T**.



### **1-(3,5-bis(trifluoromethyl)phenyl)-3-(pyridin-2-yl)thiourea (T2):**

**Yield:** 95% (white solid).  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 14.21 (bs, 1H), 9.31 (bs, 1H), 8.29 (dd,  $J = 5.1, 1.9$  Hz, 1H), 8.26 (bs, 2H), 7.78 – 7.70 (m, 2H), 7.08 (ddd,  $J = 7.4, 5.2, 0.9$  Hz, 1H), 6.96 (d,  $J = 8.3$  Hz, 1H).  $^{13}\text{C}$  NMR (101 MHz  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 179.2, 152.8, 145.7, 140.1, 139.5, 132.1 (q,  $^2J_{\text{CF}} = 33.3$  Hz), 124.5 (bq), 124.4 (q,  $^1J_{\text{CF}} = 271$  Hz), 121.7, 119.3 (m), 118.9, 112.5. **MS (ESI-TOF):** 366.0485 (M+H)<sup>+</sup>; calculated for  $\text{C}_{14}\text{H}_9\text{F}_6\text{N}_3\text{S}$ : 366.0501 (M+H)<sup>+</sup>.



### **1-(3,5-bis(trifluoromethyl)phenyl)-3-(pyridin-3-yl)thiourea (T3):**

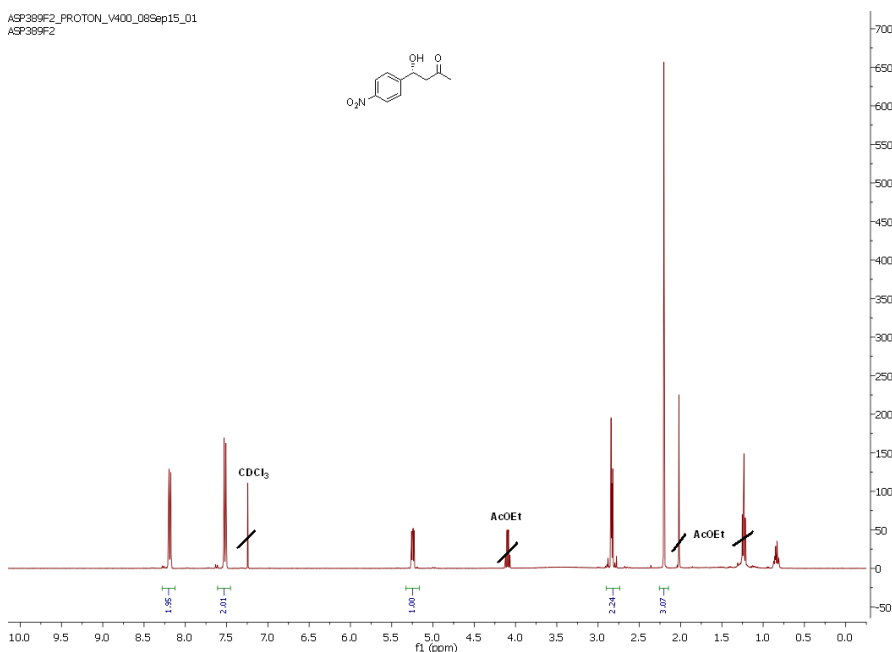
**Yield:** 90% (white solid).  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}-d_4$ )  $\delta$  (ppm) 8.66 (dd,  $J = 2.6, 0.7$  Hz, 1H), 8.37 (dd,  $J = 4.9, 1.5$  Hz, 1H), 8.24 (bs, 2H), 8.09 (ddd,  $J = 8.3, 2.6, 1.5$  Hz, 1H), 7.72 (bs, 1H), 7.47 (dd,  $J = 8.3, 4.9$  Hz, 1H).  $^{13}\text{C}$  NMR (101 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}-d_4$ )  $\delta$  (ppm) 182.9, 146.6, 146.3, 142.8, 137.8, 134.1, 132.7 (q,  $^2J_{\text{CF}} = 33$  Hz), 125.0, 124.8 (bq), 124.7 (q,  $^1J_{\text{CF}} = 271$  Hz), 118.6 (m). **MS (ESI-TOF):** 366.0468 (M+H)<sup>+</sup>; calculated for  $\text{C}_{14}\text{H}_9\text{F}_6\text{N}_3\text{S}$ : 366.0501 (M+H)<sup>+</sup>.

### 3) Typical procedure for the asymmetric aldol reaction.

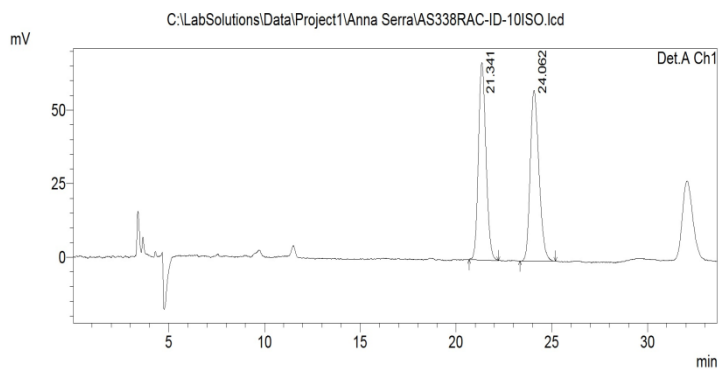
A mixture of  $\text{ZnCl}_2$  (10 mg, 0.074 mmol, 20 mol %), P (0.074 mmol, 20 mol %) and T (0.074 mmol, 20 mol %) was stirred in dry THF (528  $\mu\text{L}$ ) and  $\text{H}_2\text{O}$  (20  $\mu\text{L}$ , 1.1 mmol) at room temperature for 1 h and at  $-20^\circ\text{C}$  for 30 min. Then, the aldehyde (0.37 mmol) and cyclohexanone (3.7 mmol) were added. The resulting mixture was stirred at  $-20^\circ\text{C}$  for 24-48 h. The product was extracted with ethyl acetate and the organic phase was washed with water, dried over anhydrous  $\text{MgSO}_4$  and filtered, and the solvent was removed in *vacuo*. The crude product was purified by flash chromatography eluting with hexane:ethyl acetate mixtures of increasing polarity.

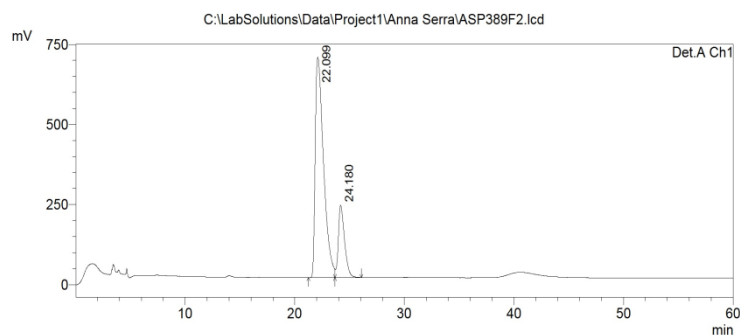
### 4) $^1\text{H}$ NMR and HPLC data of aldol products.<sup>2</sup>

All the aldol products except 4-hydroxy-4-(4-nitrophenyl)butan-2-one (shown below) are described and characterized in ref. 2.

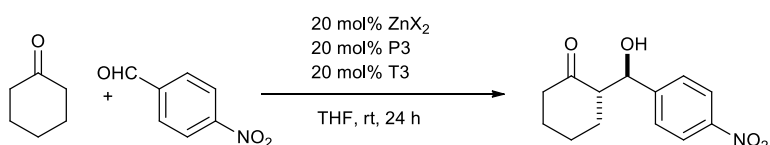


HPLC: ID column, 1 ml/min, 10% *iso*-propanol, 209 nm.





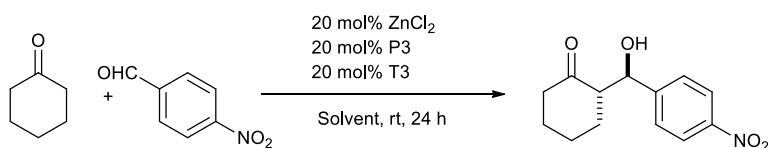
### 5) Effect of the zinc salt in the asymmetric aldol reaction:



<b>ZnX<sub>2</sub></b>	<b>Solvent</b>	<b>Conversion/%</b>	<b>dr anti/syn</b>	<b>ee/%</b>
Zn(OAc) <sub>2</sub> ·2H <sub>2</sub> O	THF anhyd. + 3 equiv. water	89	71/29	67
	THF anhyd.	91	75/25	47
ZnCl <sub>2</sub>	THF anhyd. + 3 equiv. water	99	87/13	79
	THF anhyd.	97	84/16	14
ZnBr <sub>2</sub>	THF anhyd. + 3 equiv. water	100	85/15	59
ZnI <sub>2</sub>	THF anhyd. + 3 equiv. water	89	83/17	62
Zn(OTf) <sub>2</sub>	THF anhyd. + 3 equiv. water	45	68/32	73
Zn(ClO <sub>4</sub> ) <sub>2</sub> ·6H <sub>2</sub> O	THF anhyd. + 3 equiv. water	60	72/28	79
	THF anhyd.	60	48/52	42

Best results in terms of ee were obtained with ZnCl<sub>2</sub> and Zn(ClO<sub>4</sub>)<sub>2</sub>. However conversion and diastereoselectivity were clearly superior with ZnCl<sub>2</sub>.

### 6) Effect of the solvent in the asymmetric aldol reaction:

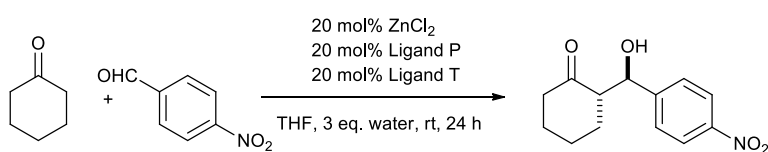


<b>Solvent</b>	<b>Conversion/%</b>	<b>dr anti/syn</b>	<b>ee/%</b>
THF anhyd. + 3 equiv. water	99	87/13	79
THF anhyd.	97	84/16	14
DCM + 3 eq. water	65	81/19	70
DCM anhyd.	72	85/15	34
Toluene + 3 eq. water	98	80/20	61
2-methyltetrahydrofuran + 3 eq. water	97	83/17	67



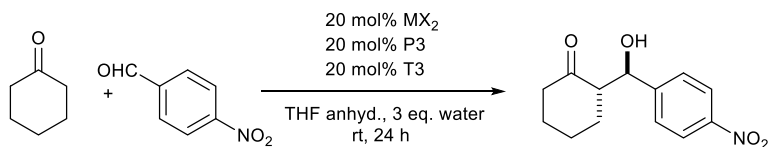
DME + 3 eq. water	89	84/16	60
EtOH + 3 eq. water	76	81/19	44
Et <sub>2</sub> O + 3 eq. water	93	83/17	69
tBuOH + 3 eq. water	98	84/16	59
AcOEt + 3 eq. water	91	85/15	64
DMF + 3 eq. water	100	83/17	52
Dioxane + 3 eq. water	100	86/14	57
Tetrahydropyran + 3 eq. water	100	82/18	65
ACN + 3 eq. water	88	87/13	57

### 7) Effect of substituted pyridine, quinoline and isoquinoline ligands in the asymmetric aldol reaction:



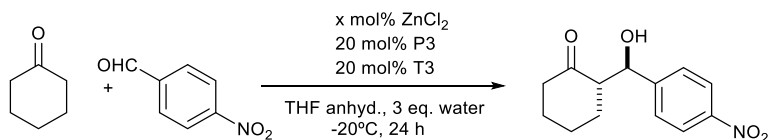
<i>P + T3</i>	Conversion/%	<i>dr</i> anti/syn	<i>ee</i> /%
	98	83/17	62
	98	84/16	62
	98	83/17	66
	83	83/17	60

### 8) Effect of the metal salt in the asymmetric aldol reaction:



$\text{MX}_2$	Conversion/%	<i>dr anti/syn</i>	<i>ee</i> /%
$\text{CdCl}_2$	38	75/25	61
$\text{CuCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$	17	95/5	98
$\text{CaCl}_2$	59	70/30	68
$\text{NiCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$	3	76/24	nd

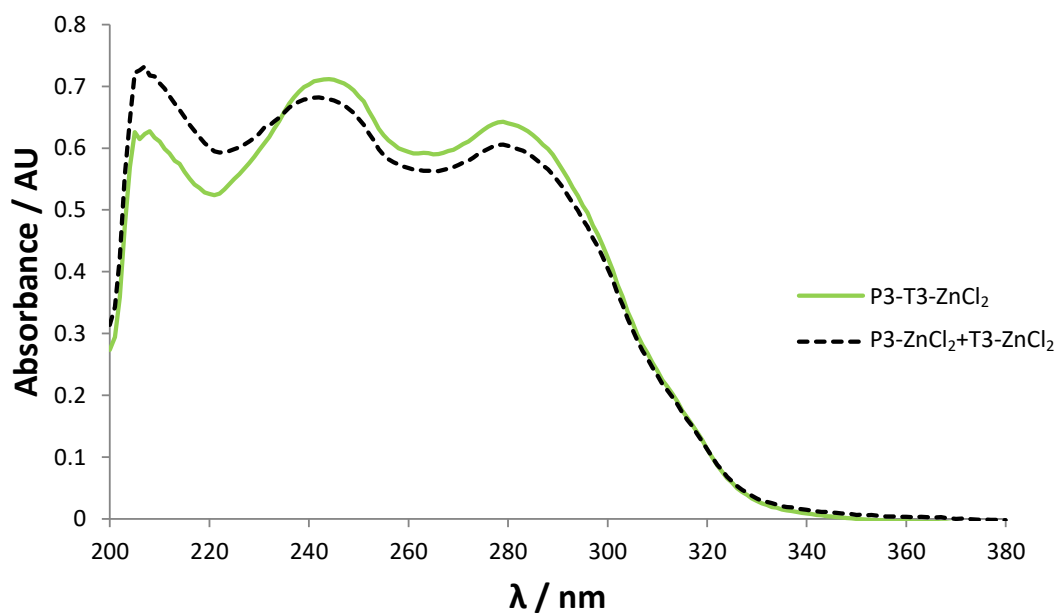
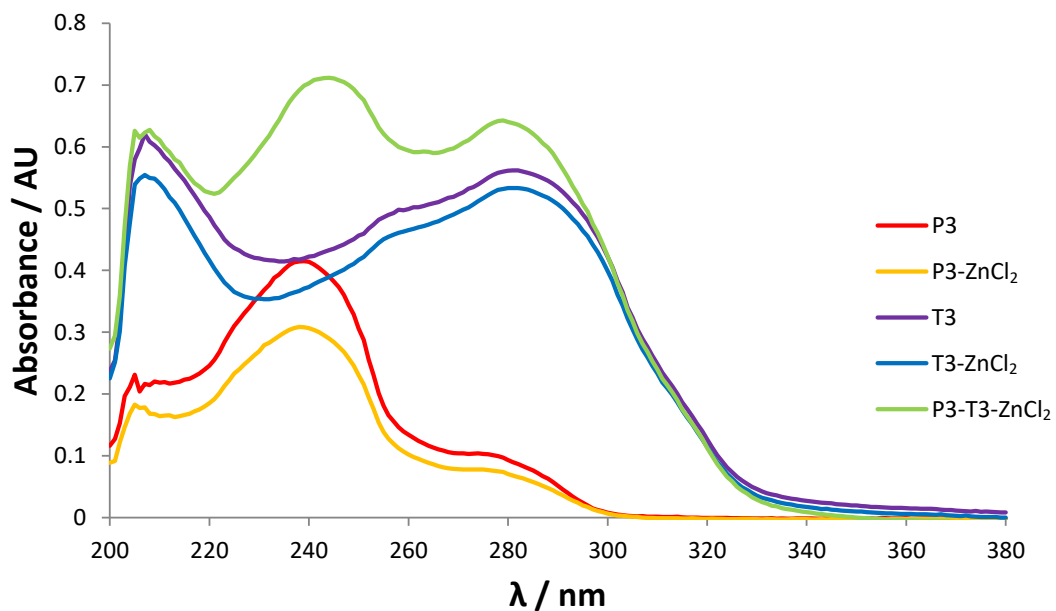
### 9) Reactions with variable amounts of zinc chloride and constant amounts of ligands:



<i>mol % ZnCl<sub>2</sub></i>	Conversion/%	<i>dr anti/syn</i>	<i>ee</i> /%
1	33	94/6	92
5	41	94/6	90
10	57	95/5	89
20	81	95/5	92
25	84	95/5	93

### 10) UV/VIS spectra of ligands T3, P3, and mixtures ZnCl<sub>2</sub>-T3, ZnCl<sub>2</sub>-P3 and ZnCl<sub>2</sub>-T3-P3.

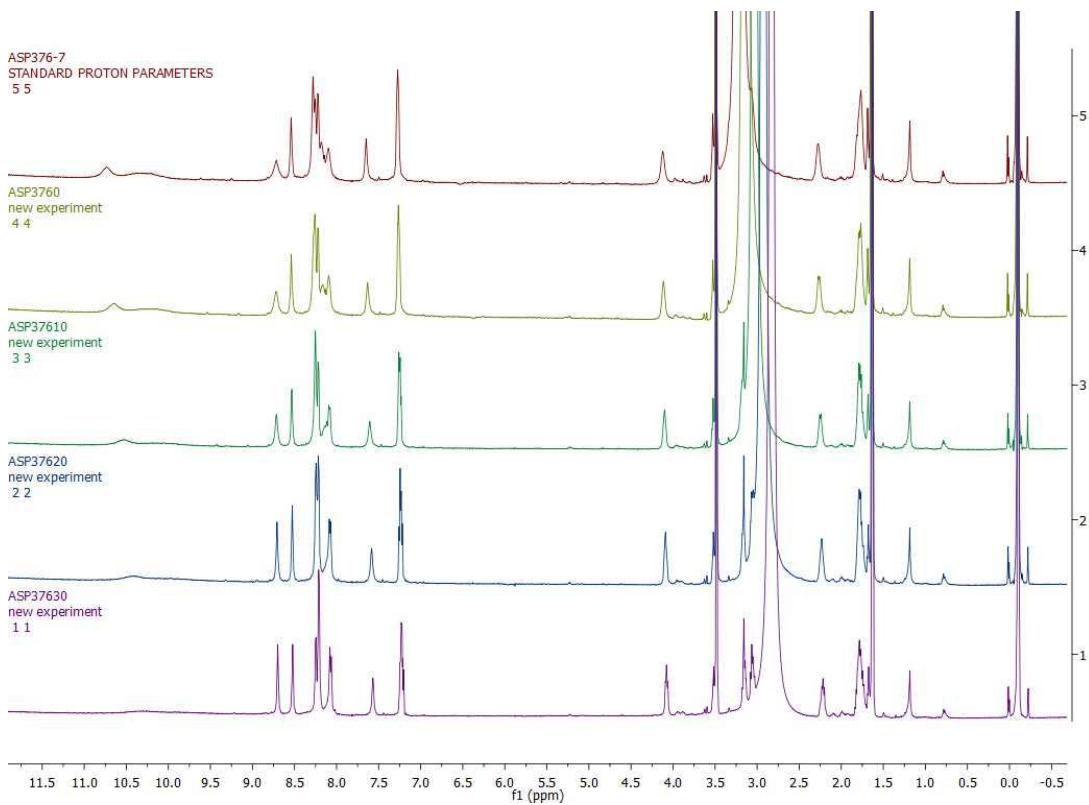
All solutions were prepared at 24  $\mu\text{M}$  in THF (spectroscopic grade) and 1.5 % (v/v) water.



## 11) <sup>1</sup>H NMR at variable temperature of the ZnCl<sub>2</sub>-T3-P3 mixture.

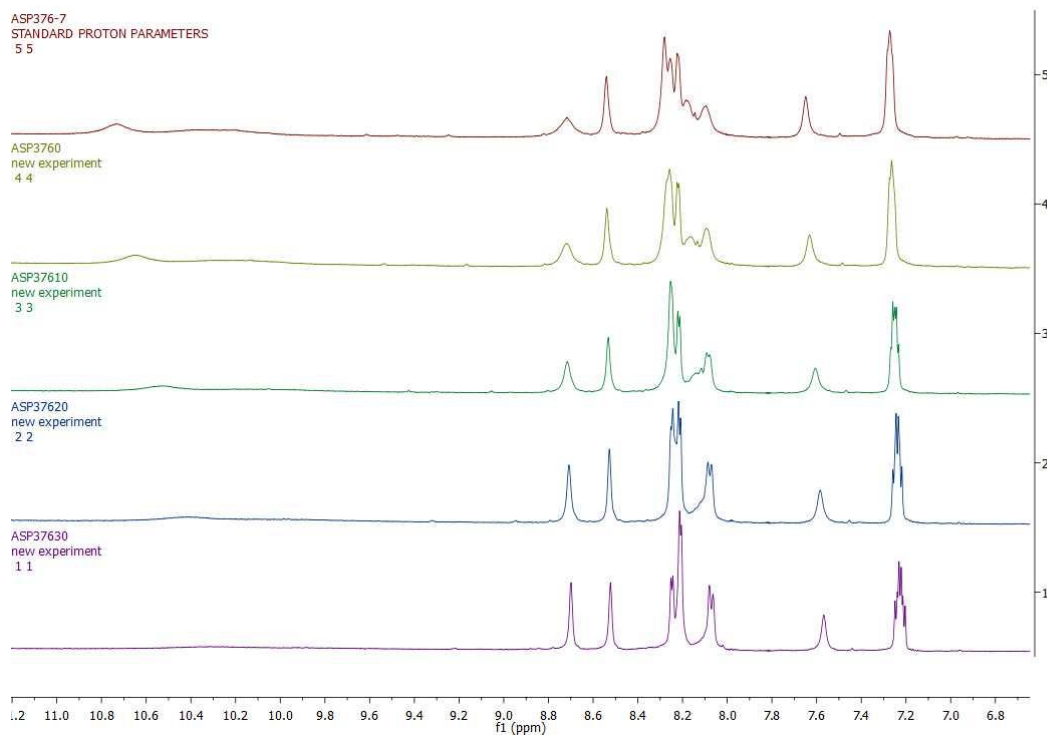
Spectra recorded in a Varian 500 MHz spectrometer at -7, 0, 10, 20 and 30 °C (from top to down) in THF-d<sub>8</sub>+ 1.5% (v/v) H<sub>2</sub>O. Reference was set to TMS according to ref. 3.

A) Full scale spectra:

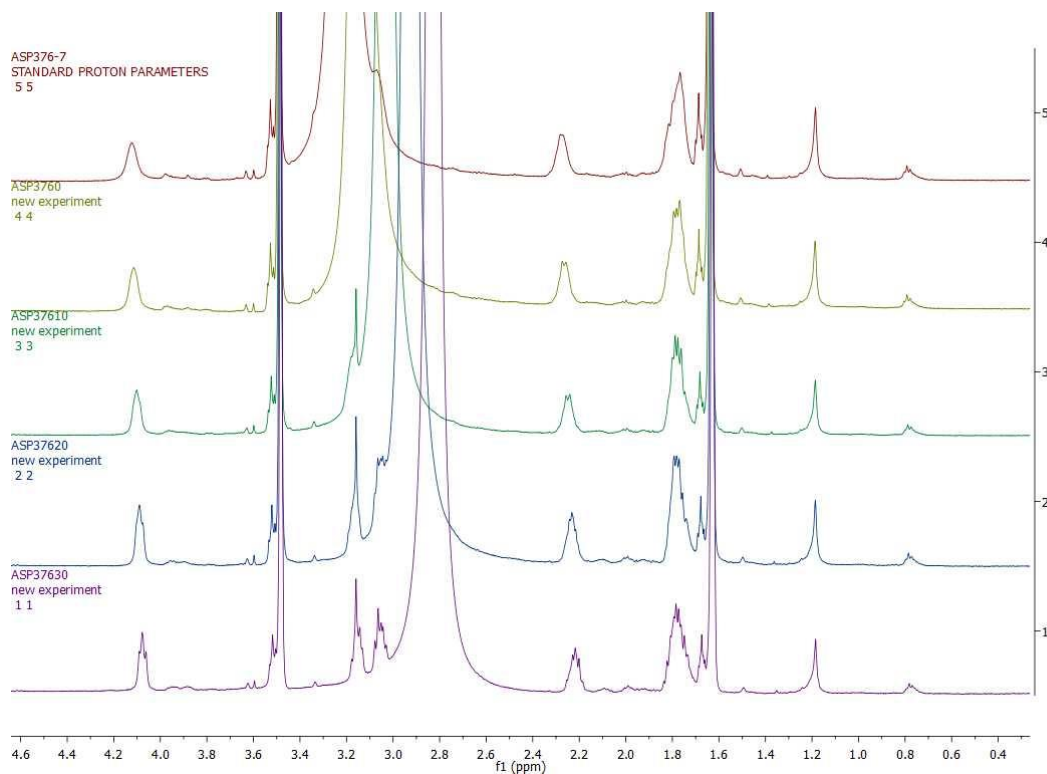


B) 6.7 – 11.2 ppm EXPANSION (PYRIDINE, AROMATIC, AND H-BONDING REGION):

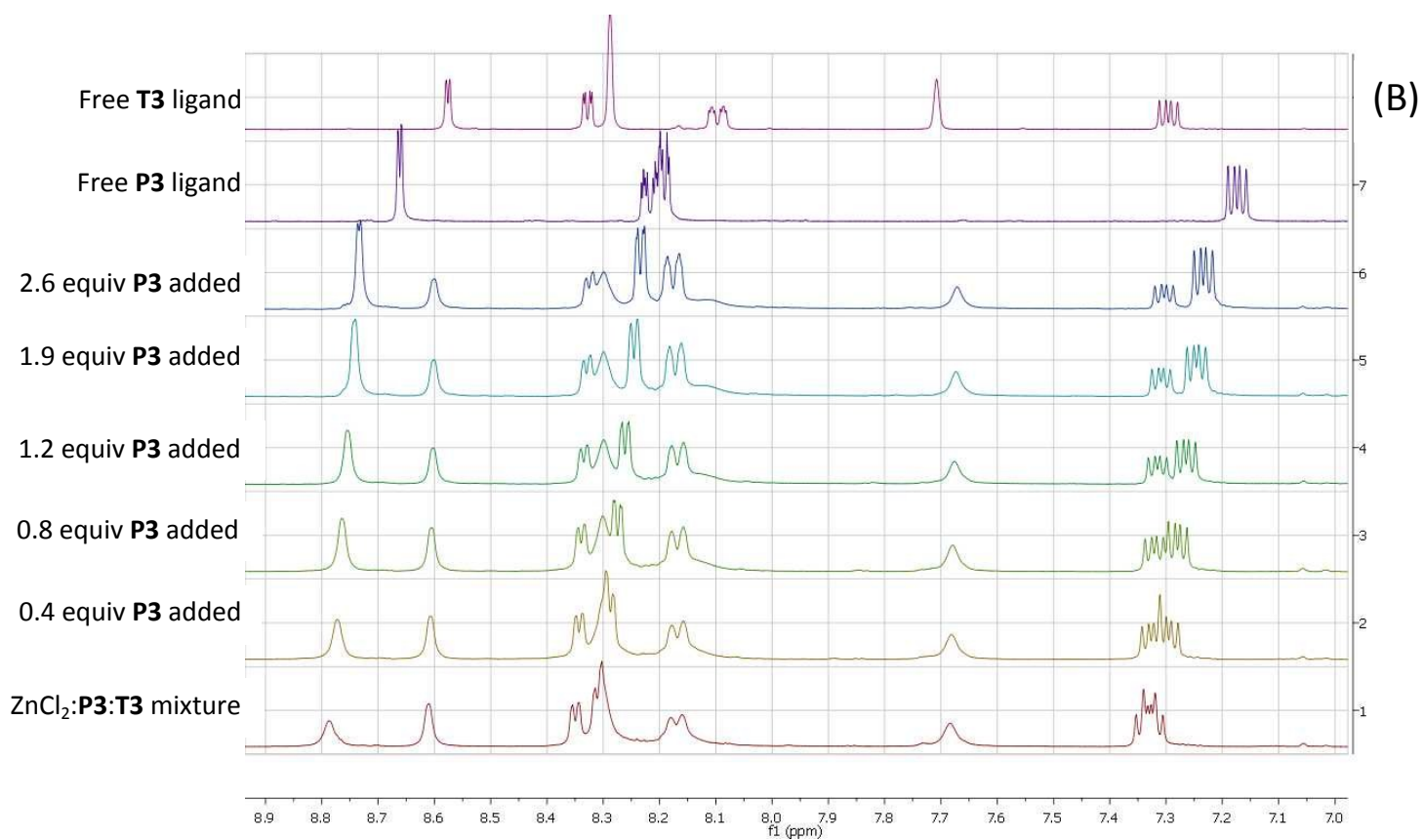
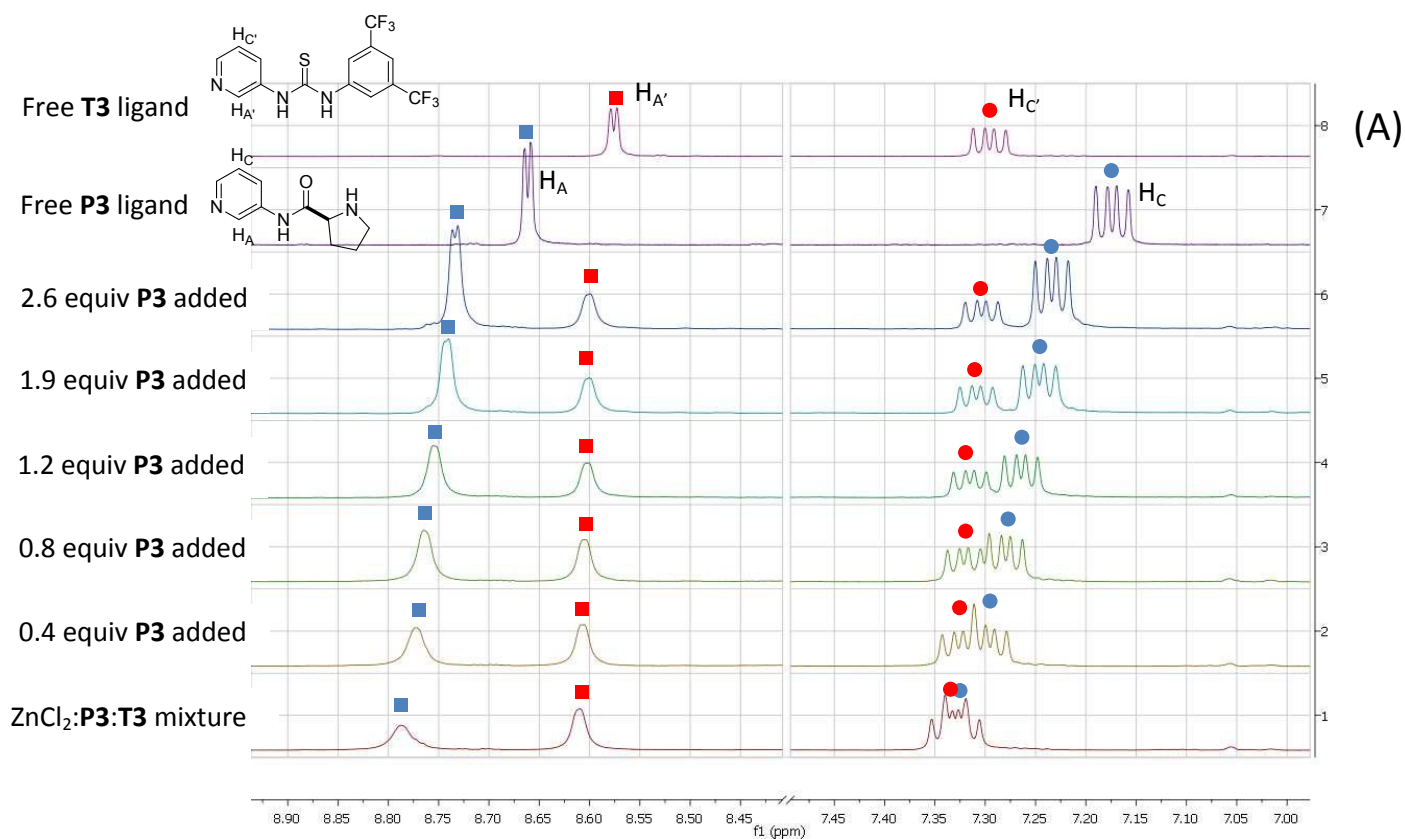
Changes in the 8.0-8.4 ppm region can be appreciated. Broad, separated signals at -7 °C coalesce and get defined upon heating. Indication of the presence of several species in fast exchange.



C) 0.4 – 4.6 ppm EXPANSION (PROLINAMIDE REGION): No changes observed.



## 12) NMR TITRATION OF THE $ZnCl_2$ :P3:T3 MIXTURE WITH P3 LIGAND:



Experiments were performed in a Varian 400 spectrometer in THF-d8 plus 20  $\mu$ l of water. Above, the aromatic region (B) and the expanded region corresponding to clearly assigned signals (A) are shown.

Signals corresponding to ligand **P3** (blue) increase in intensity and shift upfield upon addition of more **P3**, approaching the chemical shift and shape of the free ligand. Signals corresponding to ligand **T3** (red) also shift towards the free ligand value, although less markedly. No signals corresponding to free ligand (either **P3** or **T3**) or to a particular zinc complex appear. Therefore free ligands and complexes are in fast exchange, and only average signals can be recorded by  $^1\text{H}$  NMR.

## **12) References.**

- (1) Zhuo Tang , Lin-Feng Cun , Xin Cui , Ai-QiaoMi , Yao-Zhong Jiang , and Liu-Zhu Gong. *Org.Lett.*, 2006, **8**, 1263–1266.
- (2) A. M. Valdivielso, A. Catot, I. Alfonso and C. Jimeno, *RSC Adv.*, 2015, **5**, 62331-62335.
- (3) R. E. Hoffman, *Magn. Res. Chem.* 2006, **44**, 606-616.

## 2.5. PUBLICACIÓ B

**A COPPER-TEMPLATED, BIFUNCTIONAL ORGANOCATALYST: A STRONGLY COOPERATIVE  
DYNAMIC SYSTEM FOR THE ALDOL REACTION**

*Org. Biomol. Chem.* **2017**, *15*, 6584-6591.







Cite this: *Org. Biomol. Chem.*, 2017, **15**, 6584

## A copper-templated, bifunctional organocatalyst: a strongly cooperative dynamic system for the aldol reaction†

Anna Serra-Pont,  Ignacio Alfonso,  Jordi Solà \* and Ciril Jimeno \*

The study of novel metal-templated dynamic organocatalytic systems has led to the identification of CuSO<sub>4</sub> as the most efficient template to assemble monofunctional prolinamide- and thiourea-modified pyridine ligands. The structural and electronic requirements to assemble an efficient catalyst have been disclosed: both pyridine ligands must bear a 1,3-substitution pattern, and the thiourea ligand serves as a reducing agent to copper(I) as well. Eventually, the cooperative effects achieved with such a simple system deliver high reaction rates and stereoselectivities at room temperature in the asymmetric aldol reaction, requiring only 1 mol% of copper salt.

Received 6th June 2017,  
Accepted 17th July 2017

DOI: 10.1039/c7ob01370a

rsc.li/obc

### Introduction

Within the broad field of self-assembled organocatalysis,<sup>1–4</sup> metal-templated organocatalysis has emerged as a powerful way of assembling the catalytic functions around a metal center that solely provides the correct geometry for catalysis. Such supramolecular catalysts have been known for some time, although their use is not widespread yet; this may be because their preparation, isolation and characterization are not trivial. Chiral ligands but also chirality at metal exclusively have been exploited to achieve highly stereoselective reactions.<sup>5,6</sup>

Nevertheless several exciting examples that make use of octahedral geometries are known in the literature: cobalt<sup>7–12</sup> and iridium<sup>13–18</sup> have been successfully used to generate octahedral complexes able to perform asymmetric organocatalytic reactions through their coordination sphere. Remarkable examples include those of Gong, Meggers and co-workers, who have disclosed a series of iridium-templated catalysts with exclusive chirality at the metal center that were able to carry out Michael additions and conjugate reductions, aza-Henry reactions,  $\alpha$ -amination and Friedel–Craft alkylations in high yields and stereoselectivities.<sup>13–18</sup> Catalysis took place through hydrogen bonding interactions from the ligands without any participation of the metal center. In turn, previous work by Belokon and co-workers had made use of Co(III) complexes comprising both chirality at the metal and chiral hemi-salen

ligands to achieve high ee's in the alkylation of enolates under phase transfer conditions or the epoxidation of enones.<sup>7–10</sup> Chiral Co(III) complexes with octahedral geometry that combine chirality at the metal center and chiral ligands have been used by Gladysz *et al.* for asymmetric Michael additions as well.<sup>11,12</sup>

The following recent example also shows the potential of metal-bound organocatalytic ligands: Mirkin *et al.* have demonstrated how Pt complexes bearing amino-squaramide P,S-ligands can be allosterically regulated by HCl in the non-symmetric Michael addition of nitroethane to nitrostyrene.<sup>19</sup>

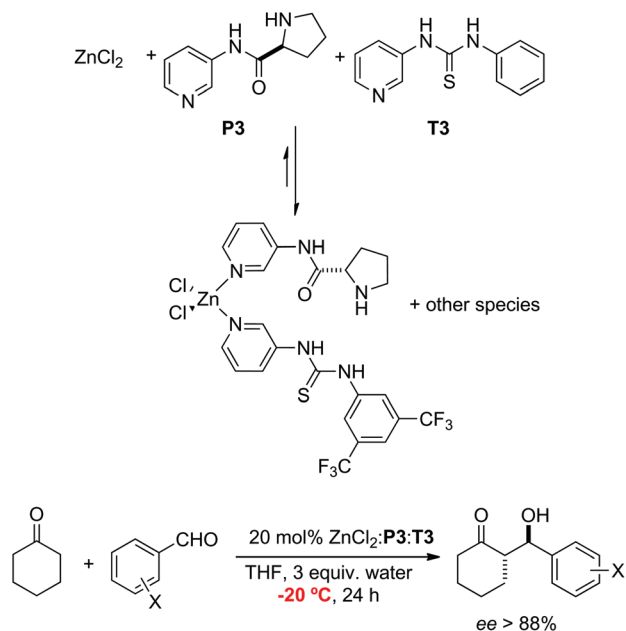
In the context of our program aimed at understanding and developing water-tolerant organocatalysts<sup>20–24</sup> and dynamic systems able to recognize organic molecules in an aqueous environment,<sup>25,26</sup> we have recently developed a metal-templated, dynamic approach wherein ligands and metal salts were simply mixed together to generate efficient organocatalytic asymmetric systems. Catalysis was carried out solely through the ligands, which upon binding to the metal center generate a new bifunctional, efficient catalyst in the asymmetric aldol reaction (Scheme 1).<sup>27</sup>

This approach avoids the tedious preparative steps, and libraries of ligands and metal salts can be thus easily constructed and screened. In particular, we found that pyridine-based prolinamide and thiourea ligands assembled on zinc chloride to generate a highly active catalytic species, among other catalytic entities of lower activity. Such monodentate ligands required a 1,3-substitution pattern and were termed **P3** and **T3**, respectively (Scheme 1). Notably, the addition of controlled amounts of water (3 equiv.) was crucial to ensure the full solubility of the catalytic system and achieve high yields and stereoselectivities. We proposed that a tetrahedral geome-

Department of Biological Chemistry and Molecular Modelling, Institute of Advanced Chemistry of Catalonia (IQAC-CSIC), Jordi Girona 18-26, E08034 Barcelona, Spain.

E-mail: ciril.jimeno@iqac.csic.es, jordi.sola@iqac.csic.es

† Electronic supplementary information (ESI) available. See DOI: 10.1039/c7ob01370a



**Scheme 1** The original dynamic catalytic mixture of  $\text{ZnCl}_2$ , **P3** and **T3**, and reaction conditions for the asymmetric direct aldol reaction.

try achieved by a  $\text{ZnCl}_2$ ·**P3**·**T3** complex was responsible for the enhanced catalytic activity towards the asymmetric aldol reaction of cyclohexanone with aromatic aldehydes at  $-20^\circ\text{C}$  (Scheme 1).<sup>27</sup>

It is noteworthy that complexes of the  $\text{Zn(II)}$ -prolinamide<sup>28–32</sup> and  $\text{Cu(II)}$ -pyridinylamine<sup>33,34</sup> type have been proposed to work as single catalysts through a Lewis acid/Lewis base mechanism. Other Lewis acids have been successfully used in combination with organocatalysts too.<sup>35,36</sup> Nevertheless, the high reaction acceleration achieved by our  $\text{ZnCl}_2$ ·**P3**·**T3** system, in combination with careful control experiments, clearly indicated the presence of a metal-templated assembly delivering a remarkable cooperative catalysis. Hence, the only role of the metal center was to provide the assembly point for the organocatalytic ligands.<sup>27</sup>

In this article we want to give a full account of our subsequent research that has led to the identification of an improved Cu-templated catalyst containing **P3** and **T3** ligands. An even stronger cooperative effect between **P3** and **T3** has been discovered in the presence of  $\text{CuSO}_4$ , rendering an extremely efficient catalytic system under milder reaction conditions. We also provide evidence regarding the nature of the catalytic species, which shows that a  $\text{Cu(I)}$  sulfate complex is responsible for the observed catalytic activity.

## Results and discussion

After the optimization of the  $\text{ZnCl}_2$ -templated dynamic organocatalytic system, we turned our attention back to the role of the metal center, which must be a key parameter in defining the structure of the self-assembled catalyst. The screening of zinc

and other metal salts at room temperature suggested a new direction to further improve the dynamic catalytic system (Table 1). Most  $\text{Zn(II)}$  salts, in the presence of prolinamide **P3** and thiourea **T3**, provided high conversion and reasonable ee for the aldol reaction of cyclohexanone and *p*-nitrobenzaldehyde at room temperature (entries 1–7, Table 1). Other metal salts tested were less efficient (entries 8–10, Table 1). The very high stereoselectivity obtained with  $\text{CuCl}_2$ , though, (dr 95/5 and 98% ee, entry 11) encouraged us to work further in a new, copper-based catalytic system despite its initial low conversion.

We therefore turned our attention to copper and undertook a screening of  $\text{Cu(I)}$  and  $\text{Cu(II)}$  salts using several solvents and variable amounts of water at rt (1–3 equiv. water with respect to *p*-nitrobenzaldehyde, Table 2). It must be noted that copper salts and ligands were mixed together for 1 hour prior to the addition of the rest of the reactants to ensure a good solubility and the formation of the putative catalysts.

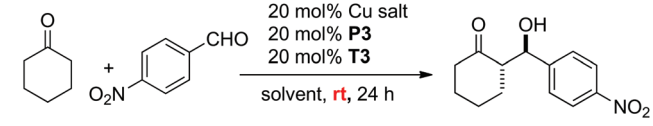
First,  $\text{Cu(I)}$  salts were studied (entries 1–6, Table 2). In THF, conversion increased when moving from  $\text{CuCl}$  and  $\text{CuBr}$  to  $\text{CuI}$  (67% conversion) but diastereo- and enantioselectivity decreased: from 92% ee for  $\text{CuCl}$  to 85% ee for  $\text{CuBr}$  and 78% ee for  $\text{CuI}$  (entries 2, 5 and 6, Table 2). The addition of a small amount of water to  $\text{CuCl}$  did not lead to any significant improvement (entry 1), and neither did the use of DMF or acetonitrile as solvents (entries 3 and 4, Table 2). High ee's and dr were already achieved, although conversion was still modest.

Then, we performed a screening of  $\text{Cu(II)}$  salts (entries 7–18, Table 2). Copper(II) chloride (entry 7) rendered high stereoselectivity but low conversion, similar to  $\text{CuCl}$  (entry 7). These results were not surpassed by copper(II) bromide (entry 8). Basic copper(II) carbonate and copper(II) perchlorate performed poorly in all aspects (entries 9 and 10). However, copper(II) sulfate turned out to make the catalytic system very

**Table 1** Effect of the metal salt in the asymmetric aldol reaction

Entry	Metal salt	Conv. <sup>a</sup> [%]	dr ( <i>anti</i> / <i>syn</i> ) <sup>a</sup>	ee <sup>b</sup> [%]
1	$\text{Zn(OAc)}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$	89	71/29	67
2	$\text{Zn(OTf)}_2$	45	68/32	73
3	$\text{Zn(ClO}_4)_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$	60	72/28	79
4	$\text{ZnI}_2$	89	83/17	62
5	$\text{ZnBr}_2$	100	85/15	59
6	$\text{ZnCl}_2$	99	87/13	79
7 <sup>c</sup>	$\text{ZnSO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$	52	76/24	72
8	$\text{CdCl}_2$	38	75/25	61
9	$\text{NiCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$	3	76/24	n.d.
10	$\text{CaCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$	59	70/30	68
11	$\text{CuCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$	17	95/5	98

<sup>a</sup> Determined by  $^1\text{H}$  NMR on crude mixtures. <sup>b</sup> Determined by HPLC on a chiral stationary phase. <sup>c</sup> No water added. n.d., not determined.

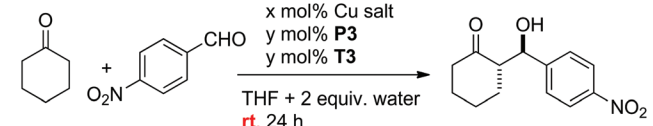
**Table 2** Effect of copper salts in the asymmetric aldol reaction of cyclohexanone and *p*-nitrobenzaldehyde


Copper salt	Solvent	Conv. <sup>a</sup> [%]	dr ( <i>anti/syn</i> ) <sup>a</sup>	ee <sup>b</sup> [%]	
1	CuCl	THF <sup>c</sup>	14	96/4	92
2	CuCl	THF	43	90/10	92
3	CuCl	CH <sub>3</sub> CN	10	82/18	93
4	CuCl	DMF	17	79/21	86
5	CuBr	THF	32	86/14	85
6	CuI	THF	67	77/23	78
7	CuCl <sub>2</sub> ·2H <sub>2</sub> O	THF <sup>c</sup>	17	95/5	98
8	CuBr <sub>2</sub>	THF	7	90/10	93
9	CuCO <sub>3</sub> ·Cu(OH) <sub>2</sub>	THF	30	75/25	76
10	Cu(ClO <sub>4</sub> ) <sub>2</sub> ·6H <sub>2</sub> O	THF	4	50/50	n.d.
11	CuSO <sub>4</sub> ·5H <sub>2</sub> O	THF	96	91/9	93
12	<b>CuSO<sub>4</sub>·5H<sub>2</sub>O</b>	<b>THF<sup>e</sup></b>	<b>98</b>	<b>93/7</b>	<b>95</b>
13	<b>CuSO<sub>4</sub>·5H<sub>2</sub>O</b>	<b>THF<sup>d</sup></b>	<b>98</b>	<b>93/7</b>	<b>95</b>
14	CuSO <sub>4</sub> ·5H <sub>2</sub> O	THF <sup>c</sup>	96	91/9	95
15	CuSO <sub>4</sub> ·5H <sub>2</sub> O	MeOH	12	88/12	90
16	CuSO <sub>4</sub> ·5H <sub>2</sub> O	Dioxane <sup>c</sup>	95	93/7	95
17	CuSO <sub>4</sub> ·5H <sub>2</sub> O	DMF	35	91/9	n.d.
18	CuSO <sub>4</sub> ·5H <sub>2</sub> O	DMF <sup>d</sup>	45	94/6	99

<sup>a</sup> Determined by <sup>1</sup>H NMR on crude mixtures. <sup>b</sup> Determined by HPLC on a chiral stationary phase. <sup>c</sup> In the presence of 3 equiv. of added water. <sup>d</sup> In the presence of 2 equiv. of added water. <sup>e</sup> In the presence of 1 equiv. of added water. n.d., not determined.

active and stereoselective, furnishing the aldol product in >96% conversion and up to 95% ee. The presence of water in THF was moderately important (20 mol% CuSO<sub>4</sub>·5H<sub>2</sub>O already supplies the system with 1 equiv. of water) and best conditions were achieved when 2–3 equiv. of total water were present (entries 11–14, Table 2). Other solvents were tested as well, but except for dioxane, which furnished results similar to THF, MeOH and DMF were clearly inferior (entries 15–18, Table 2).

After this screening, we moved on to further understand the copper sulfate-based catalytic system. First, the amount of copper was studied because its dissolution into the system had proved difficult: solubility depended on the amount of copper and its ratio with respect to the ligands **P3** and **T3**. For example, CuSO<sub>4</sub> was still not fully soluble at 5 mol% loading and 20 mol% **P3** and **T3**, and no difference in catalytic output was observed with respect to the original 20 mol% loading (compare entry 6 in Table 3 with entry 13 in Table 2). Using 1 mol% CuSO<sub>4</sub> and decreasing amounts of ligands **P3** and **T3** from 20 down to 2 mol% led to a concomitant decrease in conversion and diastereo- and enantioselectivity (entries 5 and 3–1, Table 3). This decrease in efficiency can be associated with a decrease in the solubility of CuSO<sub>4</sub> in the system as well. Optimal results were thus set for a 1:20:20 CuSO<sub>4</sub>:**P3**:**T3** molar ratio, wherein all CuSO<sub>4</sub> was dissolved within one hour. It must be noted that under these conditions a clear pale yellow solution was obtained after 1 hour of pre-mixing with the ligands. Additionally, a 10 mol% of **P3** and **T3** ligands can be used provided that the system is left for 4 hours

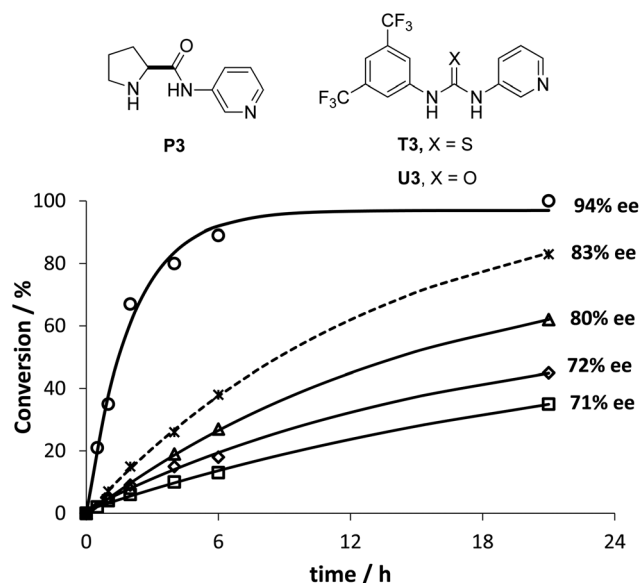
**Table 3** Effect of the amount of CuSO<sub>4</sub> and ligands in the asymmetric aldol reaction of cyclohexanone and *p*-nitrobenzaldehyde


CuSO <sub>4</sub> [mol%]	<b>P3</b> , <b>T3</b> [mol%]	Conv. <sup>a</sup> [%]	dr ( <i>anti/syn</i> ) <sup>a</sup>	ee <sup>b</sup> [%]	
1	1 <sup>d,e</sup>	2	9	80/20	78
2	1 <sup>d,e</sup>	5	40	86/14	86
3	1 <sup>d,e</sup>	10	79	88/12	91
4	1 <sup>c</sup>	10	91	92/8	93
5	1 <sup>e</sup>	20	100	92/8	94
6	5 <sup>d,e</sup>	20	99	93/7	95

<sup>a</sup> Determined by <sup>1</sup>H NMR on crude mixtures. <sup>b</sup> Determined by HPLC on a chiral stationary phase. <sup>c</sup> After 4 hours pre-mixing CuSO<sub>4</sub> and ligands. <sup>d</sup> CuSO<sub>4</sub> was partially soluble. <sup>e</sup> After 1 hour pre-mixing CuSO<sub>4</sub> and ligands.

pre-mixing before adding the reactants (entry 4, Table 3). These results show the role of the ligands in solubilizing copper sulfate, which saturates the reacting solution at ca. 1 mol%.

A deeper analysis of this system (1 mol% CuSO<sub>4</sub> plus 20 mol% **P3** and 20 mol% **T3**) was embraced to ascertain the nature of the catalytic species and the origin of activity and stereoselectivity. Several control reactions were sampled to construct conversion vs. time plots (Fig. 1).



**Fig. 1** Conversion vs. time plots for the asymmetric aldol reaction of cyclohexanone and *p*-nitrobenzaldehyde using 1 mol% of CuSO<sub>4</sub> and 20 mol% of ligands, in THF plus 2 equiv. of water at rt. CuSO<sub>4</sub>:**P3**:**T3**, circles; **P3**:**T3**, triangles; **P3**, diamonds; CuSO<sub>4</sub>:**P3**, squares; CuSO<sub>4</sub>:**P3**:**U3**, stars and dotted line.

Free ligand **P3** (20 mol%) showed poor catalytic activity, reaching *ca.* 40% conversion after 21 hours at rt. The combination of **P3** and **T3** (both at 20 mol% loading) led to a slight enhancement, likely due to the hydrogen bonding activation of the aldehyde. We had previously observed this effect too.<sup>27</sup> In contrast, the addition of 1 mol% of CuSO<sub>4</sub> to **P3** produced a small decrease of the catalytic activity compared to the free **P3**. This negative result is important because it demonstrates that there is no Lewis acid enhancement at all for this system. Finally, the CuSO<sub>4</sub>·**P3**·**T3** system (1 mol% Cu and 20 mol% **P3** and **T3**) was analyzed. A very important rate enhancement was observed, and full conversion was reached after *ca.* 10–12 hours (Fig. 1).

The importance of the thiourea ligand **T3** in this reaction was made evident by running an analogous reaction using the urea derivative (1-(3,5-bis(trifluoromethyl)phenyl)-3-(pyridin-3-yl) urea, **U3**): a clearly lower rate was recorded (Fig. 1).

Regarding enantioselectivity, the new copper-templated catalytic system exhibited an important enhancement as well: the aldol product was obtained in 94% ee, whereas free **P3** only reached 72% ee. No improvement was observed upon the addition of hydrated CuSO<sub>4</sub> to **P3** (71% ee) and only a small improvement up to 80% ee was detected in the **P3** plus **T3** mixture. The use of the urea ligand (**U3**) led to a significantly poorer result as well (83% ee). Altogether, a clear cooperative effect emerges from the CuSO<sub>4</sub>·**P3**·**T3** system that clearly surpasses simple organocatalysis and Lewis acid or hydrogen bonding enhancements. A Cu-templated system is thus suggested (Fig. 1).

At this point, it is also worth highlighting that the absolute configuration of the major aldol product corresponds in all cases to (*S*)-2-((*R*)-hydroxy(4-nitrophenyl)methyl)cyclohexanone, as determined by its specific optical rotation and the elution order in the chiral HPLC traces (see the ESI†). This is valid for the free prolinamide ligands and our previous Zn(II)-based catalytic system as well. Therefore the chiral prolinamide ligand determines the absolute configuration of the aldol product.

To assess the regiochemical pattern in the pyridine ligands, new conversion *vs.* time plots were constructed using 1,2- and 1,4-substituted pyridine-prolinamide ligands, which we termed **P2** and **P4**, respectively (Fig. 2). In the presence of 1 mol% CuSO<sub>4</sub>, the **P3**·**T3** combination was clearly superior to the **P2**·**T3** mixture, and still more efficient than the **P4**·**T3** system. Differences were even more striking in terms of ee: the slower **P2**·**T3** combination reached a moderate 85% ee of the aldol product, whereas the faster reacting **P4**·**T3** system only reached 72% ee. In contrast, the matched **P3**·**T3** system was not only the fastest, but also the most enantioselective catalytic system for the aldol reaction studied (94% ee, Fig. 2).

An additional experiment was carried out with a combination of CuSO<sub>4</sub>, **P3** and a thiourea analog **T** containing a phenyl ring instead of the 3-pyridinyl moiety (Fig. 2). The observed reaction rate falls compared to the optimum CuSO<sub>4</sub>·**P3**·**T3** system, eventually obtaining a lower ee as well (89% *vs.* 94% ee). The need for a pyridine-type ligand for

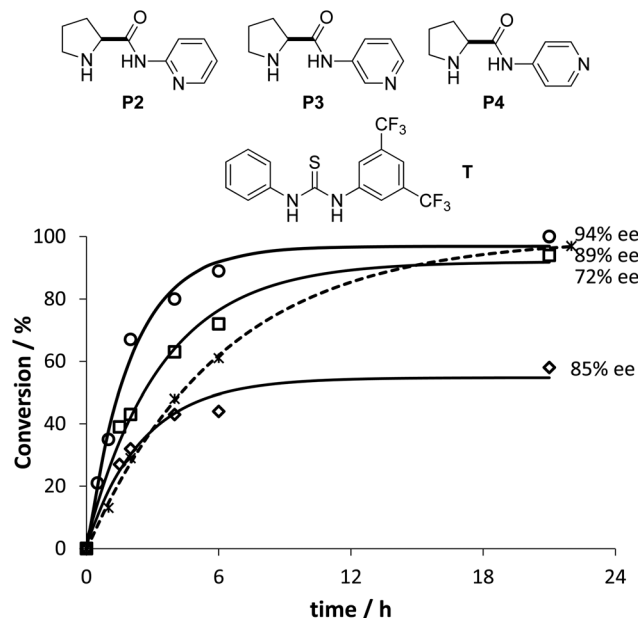


Fig. 2 Conversion *vs.* time plots for the asymmetric aldol reaction of cyclohexanone and *p*-nitrobenzaldehyde using 1 mol% of CuSO<sub>4</sub> and 20 mol% of ligands, in THF plus 2 equiv. of water at rt. CuSO<sub>4</sub>·**P3**·**T3**, circles; CuSO<sub>4</sub>·**P4**·**T3**, squares; CuSO<sub>4</sub>·**P2**·**T3**, diamonds; CuSO<sub>4</sub>·**P3**·**T**, stars and dotted line.

copper is thus evident. These results also show the importance of generating a particular geometry in the assembled catalytic system to achieve cooperativity. This will ultimately lead to the highest conversion and stereoselectivity.

The fast color change of the CuSO<sub>4</sub>·**P3**·**T3** system from bright blue to pale yellow upon dissolution and the similarity between CuCl and CuCl<sub>2</sub> in terms of catalytic output (Table 2, entries 1 and 7) prompted us to examine the oxidation state of copper. In fact, after EPR analysis of several samples we concluded that a fast reduction of paramagnetic Cu(II) to diamagnetic Cu(I) was taking place in the presence of **T3**.

The coordination of **P3** to Cu(II) was observed through the signal shift and the generation of a fine structure in the EPR spectrum. However, upon addition of **T3**, all paramagnetic species disappeared in less than 10 minutes (Fig. 3).

The reduction of CuSO<sub>4</sub> and other copper salts by thiourea (H<sub>2</sub>NCSNH<sub>2</sub>) is indeed well known in the literature.<sup>37–40</sup> We must notice that each thiourea group can reduce one Cu(II) atom.<sup>41</sup> Moreover, ureas (like **U3**) do not participate in this type of reduction reaction, and therefore the poor performance of **U3** observed in Fig. 1 makes full sense.

Finally, it must be added that all the experiments carried out in this piece of work were actually carried out under fully reducing conditions to Cu(I) and an excess of **P3** and **T3** ligands.

UV-Vis spectrophotometry also showed that the absorption band of an aqueous solution of CuSO<sub>4</sub> centered at 805 nm was not present in the CuSO<sub>4</sub>·**P3**·**T3** system (which in this case contains a ten-fold amount of ligands compared to copper). In

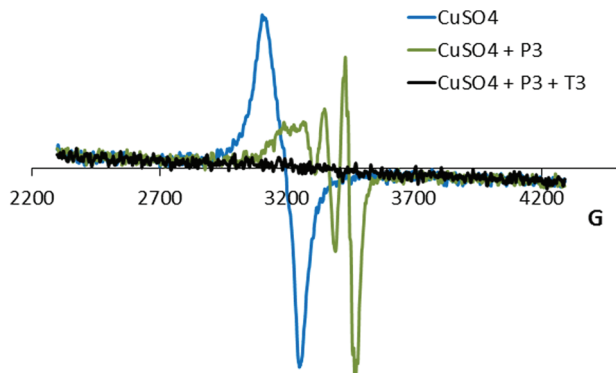


Fig. 3 Superimposed EPR spectra of  $\text{CuSO}_4$  with the **P3** and **T3** ligands.  $[\text{CuSO}_4] = 2 \text{ mM}$ ,  $[\text{P3}] = [\text{T3}] = 40 \text{ mM}$  in THF/water mixtures.

this latter case, the strong absorption at  $<500 \text{ nm}$  is a contribution of the absorption of both **P3** and **T3**, but no trace of the spectral characteristics of aqueous  $\text{CuSO}_4$  is maintained (Fig. 4). This result also suggests a full reaction of the copper salt to furnish new  $\text{Cu(I)}$  complexes. Detailed UV-Vis spectra for **P3**, **T3**, and  $\text{CuSO}_4 \cdot \text{P3} \cdot \text{T3}$  can be found in the ESI,<sup>†</sup> where it can also be appreciated that the spectrum of  $\text{CuSO}_4 \cdot \text{P3} \cdot \text{T3}$  corresponds roughly to the sum of **P3** and **T3**.

In turn, MALDI provided evidence for the formation of  $\text{Cu(I)}$  complexes containing the catalytically active ligands. In the positive mode,  $[\text{CuSO}_4(\text{H}_2\text{O})_3(\text{P3H})(\text{P3}) + \text{Na}]^+$  ( $m/z = 619.1$ ) and  $[\text{CuSO}_4(\text{H}_2\text{O})_3(\text{P3H})(\text{T3}) + \text{Na}]^+$  ( $m/z = 793.0$ ) were detected, whereas in the negative mode  $[\text{CuSO}_4(\text{H}_2\text{O})_3(\text{P3})(\text{T3}) + \text{Na-H}]^-$  ( $m/z = 791.0$ ) and  $[\text{CuSO}_4(\text{H}_2\text{O})_2(\text{THF})(\text{P3})(\text{T3})]^-$  ( $m/z = 823.0$ ) were identified. In all cases, intense and easily identifiable peaks were observed. The isotopic distribution patterns observed fitted the proposed structures as well (see the ESI<sup>†</sup>).

Further characterization of the  $\text{CuSO}_4 \cdot \text{P3} \cdot \text{T3}$  organocatalytic system was then carried out by  $^1\text{H NMR}$ . A mixture of **P3** and **T3** in  $\text{THF-d}^8$  (16 mM each) was titrated with  $\text{CuSO}_4$  ensuring a constant concentration of ligands (Fig. 5). Signal broadening

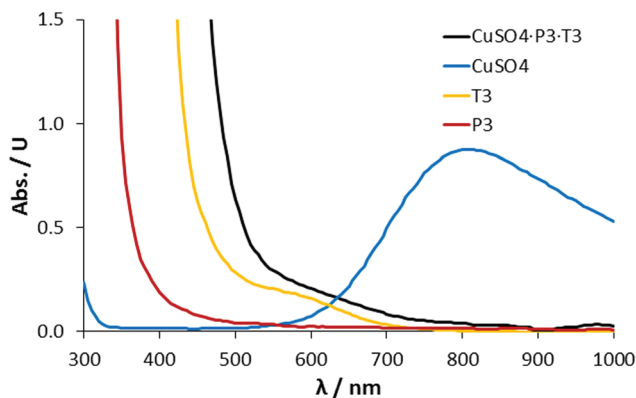


Fig. 4 UV-Vis spectra of  $\text{CuSO}_4 \cdot \text{P3} \cdot \text{T3}$  (black line),  $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$  (blue line), **T3** (orange line) and **P3** (red line).  $[\text{CuSO}_4] = 84 \text{ mM}$ .  $[\text{P3}] = [\text{T3}] = 840 \text{ mM}$ .

and shifting was observed for most peaks. Since no paramagnetic species are present in solution, this is indicative of a dynamic system in fast exchange at room temperature. No new signals appeared either. In Fig. 5 the spectral region corresponding to the aromatic and NH signals (7–11 ppm) has been expanded. The full  $^1\text{H NMR}$  spectra with the assignment of the ligand peaks can be found in the ESI.<sup>†</sup> It is also noteworthy that under realistic reaction conditions (ligand to copper ratio of *ca.* 20/1) signal broadening and shifting are already evident (Fig. 5, spectrum (d)).

All the spectroscopic evidence shown above leads to the conclusion that a dynamic  $\text{Cu(I)} \cdot \text{P3} \cdot \text{T3}$  system is responsible for the catalysis.

Accordingly, it is very difficult to propose a specific catalyst structure due to the very dynamic nature of the system itself. It is even possible that several catalytic species do coexist. Several additional details are important to help streamline this catalytic system in the absence of crystallographic information:

First, a related NMR experiment consisting of the titration of **P3** with paramagnetic  $\text{Cu(II)}$  shows a significantly higher peak broadening for the signals of the pyridine region compared to the pyrrolidine region (see the ESI<sup>†</sup>). A preferable coordination of the pyridine *vs.* pyrrolidine moieties in **P3** is thus suggested (Solomon equation), at least for  $\text{Cu(II)}$ .<sup>42</sup>

Second,  $\text{Cu(I)}$  complexes have a  $d^{10}$  electronic configuration, the same as  $\text{Zn(II)}$  from our previous catalytic system.<sup>27</sup> Therefore a tetrahedral geometry is likely for the catalytically active complex.

Third, the existence of other geometries cannot be discarded, though, as the detection by MS of six-coordinated  $\text{Cu(I)}$  aqua complexes might suggest.

Fourth, it could be argued that **T3** could bind to copper through the sulfur atom, as it is actually well established with thiourea ligands. However, in the case of pyridine-thiourea ligands, only the 1,2-substituted pyridines (like **T2**) are known to bind in a bidentate fashion leading to discrete  $\text{Cu(I)}$  complexes.<sup>43,44</sup> 1,3- and 1,4-pyridine-thiourea ligands yield coordination networks with  $\text{Cu(I)}$ , instead.<sup>44</sup> In this respect we have shown in Fig. 2 how both the pyridine and thiourea moieties of the **T3** ligand (1,3 substitution) are necessary and clearly superior to a pyridine-free analogue, which highlights the requirement of the pyridine moiety. The bidentate chelate of this **T3** ligand is nevertheless unlikely due to geometric reasons, and the large excess of the ligands **P3** and **T3** compared to  $\text{Cu(I)}$  would prevent the formation of coordination networks. Therefore a discrete, pyridine-bound coordination complex is suggested.

Fifth, the requirement of a sulfate counter ion for an efficient catalysis is clear. In this respect, the importance of the sulfate ion in accelerating the reaction is evident from the following experiment: when  $\text{CuCl}$  (which renders a poor conversion, see Table 2, entries 1 and 2) is treated with  $\text{Ag}_2\text{SO}_4$ , it becomes catalytically active and furnishes full conversion and high stereoselectivity in the aldol reaction. Indeed, these results are in practice identical to those obtained with  $\text{CuSO}_4$  (Scheme 2). A sulfate ion bridging two  $\text{Cu(I)}$  atoms is plausible,

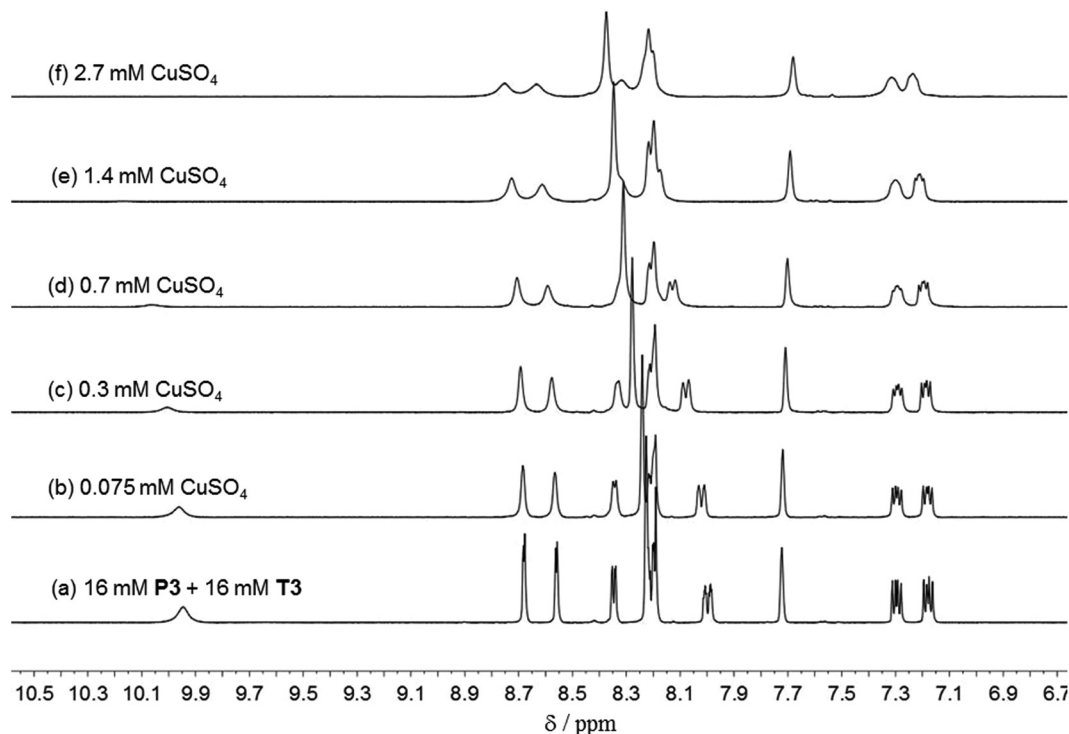
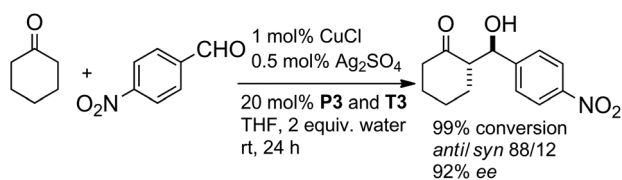


Fig. 5  $^1\text{H}$  NMR titration of **P3** and **T3** with  $\text{CuSO}_4$  (from bottom to top). Expansion of the pyridine signal region (6.90–10.40 ppm). Performed in  $\text{THF-d}^8$  at 25 °C at 400 MHz.



Scheme 2 Effect of the sulfate ion in the asymmetric aldol reaction catalyzed by  $\text{Cu}(\text{I})\cdot\text{P3}\cdot\text{T3}$ .

but again the large excess of **T3** and **P3** ligands makes this scenario unlikely.

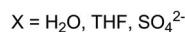
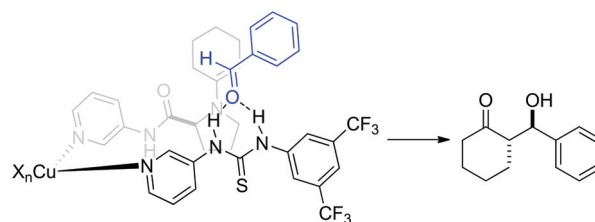
Sixth, in view of these results, the experiment in Fig. 1 with **P3** and a urea ligand (**U3**) should be carried out now using a  $\text{Cu}(\text{I})$ -sulfate metal template. Accordingly, the above  $\text{CuCl}/\text{Ag}_2\text{SO}_4$  system was used. The asymmetric aldol reaction proceeded in moderate yield (63%) and ee (78% ee). This is in agreement with the higher hydrogen-bonding donor ability of thioureas *vs.* ureas. The full conversion *vs.* time plots can be found in the ESI.†

Seventh, the absence of non-linear effects (NLE) suggests the presence of one **P3** ligand in the catalytic complex as well (see the ESI†).

Eight, it could be even argued that a protonated pyridine-prolinamide arising from acid coming from the oxidation of the thiourea ligand could be responsible for catalysis. An example of this working under different reaction conditions is known wherein a 1,2-substituted pyridine is required,

though.<sup>45</sup> A heterogeneous system comprising dodecylsulfonic acid and pyridine-prolinamide proved to be catalytically efficient.<sup>46</sup> However that micellar system in water is far different from our homogeneous system in organic medium as well. Furthermore, control experiments with pyridine-prolinamide ligands and acid in our previous communication discarded that possibility.<sup>27</sup>

Altogether, in combination with the conversion *vs.* time plots of the catalytic system and other control experiments (Fig. 1 and 2) it is strongly suggested that cooperative catalysis in this dynamic system must arise from a  $\text{Cu}(\text{I})$  complex containing both **P3** and **T3**. A tentative model that can predict the observed stereoselectivity is shown in Scheme 3. The aldehyde binds in such a way that steric repulsion from the inner coordination shell is minimized.



Scheme 3 Predictive model for the  $\text{CuSO}_4\cdot\text{P3}\cdot\text{T3}$  catalytic system.

At this point it is also worth mentioning that although 20 mol% of the ligands **P3** and **T3** is used, the catalytically active species cannot represent more than 1 mol% (the amount of  $\text{CuSO}_4$ ). This fact speaks in favor of the high performance of the self-assembled, catalytically active species. We attribute the comparatively high amount of **P3** and **T3** ligands required to the dynamic nature of the catalytic system and the low solubility of  $\text{CuSO}_4$ .

Finally, we proceeded to test the performance of the  $\text{Cu}\cdot\text{P3}\cdot\text{T3}$  system with a variety of substrates. The aldol reaction of cyclohexanone with aromatic aldehydes took place with good to excellent yields and high diastereo- and high enantioselectivities in the range of 90–94% ee (Table 4, entries 1–6). Aldehydes with electron-withdrawing groups afforded better yields than benzaldehyde, though (entry 2). High aldol yield was isolated for cyclopentanone and acetone too, although

with lower stereoselectivity (Table 4, entries 7 and 8). Remarkably, reactions took place at room temperature in 15–24 hours, which represents faster and more practical conditions than the previous  $\text{ZnCl}_2$ -based system at  $-20\text{ }^\circ\text{C}$ .

## Conclusions

Metal-templated bifunctional organocatalytic systems provide a fast platform for the development of asymmetric reactions.

Within the complexity of the dynamic mixture of metal salt, ligands and solvents, the generation of a self-assembled species leading to the emergence of strong cooperative catalysis will overcome all other side reactions. These secondary reactions might include single ligand organocatalysis and Lewis acid catalysis combined with organocatalysis. However, once a metal-templated species is able to deliver cooperative catalysis, this will become the predominant reaction mechanism.

We have found that inexpensive  $\text{CuSO}_4\cdot 5\text{H}_2\text{O}$  renders the most active metal-templated dynamic organocatalytic system to date, surpassing our previously described  $\text{ZnCl}_2$ -based system. Cross aldol reactions can now be performed at room temperature in 15–24 hours instead of at  $-20\text{ }^\circ\text{C}$  in 24–48 h with excellent yields and stereoselectivities. Furthermore, only 1 mol% of  $\text{CuSO}_4\cdot 5\text{H}_2\text{O}$  is necessary, which means that the real copper-templated catalyst is indeed at very low concentration.

Further research aimed at extending the use of metal-templated organocatalytic systems to other reactions is underway in our laboratory.

## Conflict of interest

The authors declare no conflicts of interest.

## Acknowledgements

Financial support from MINECO/FEDER (Grant CTQ2015-70117-R) and Generalitat de Catalunya (Grant 2014SGR231) and the EU (FP7-PEOPLE-2012-CIG-321659) is gratefully acknowledged. ASP thanks MINECO for an FPI predoctoral fellowship (BES-2013-067087).

## References

- 1 J. Meeuwissen and J. N. H. Reek, *Nat. Chem.*, 2010, **2**, 615–621.
- 2 M. L. Clarke and J. Fuentes, *Angew. Chem., Int. Ed.*, 2007, **46**, 930–933.
- 3 T. Mandal and C.-G. Zhao, *Angew. Chem., Int. Ed.*, 2008, **47**, 7714–7717.
- 4 D. Uraguchi, Y. Ueki and T. Ooi, *Science*, 2009, **326**, 120–123.

**Table 4** The asymmetric aldol reaction catalyzed by  $\text{CuSO}_4$  and **P3** and **T3**

	Product	Yield <sup>a</sup> [%]	dr ( <i>anti/syn</i> ) <sup>b</sup>	ee <sup>c</sup> [%]
1		95	92/8	94
2		23 <sup>d</sup>	87/13	90
3		83	93/7	92
4		45	93/7	93
5		82	98/2	94
6		68	93/7	94
7		90	24/76	61 <sup>e</sup>
8		95	—	55

<sup>a</sup> Isolated yield after flash chromatography on silica gel. <sup>b</sup> dr determined by  $^1\text{H-NMR}$ . <sup>c</sup> ee determined by HPLC on a chiral stationary phase. <sup>d</sup> Not isolated. <sup>e</sup> 20% ee of the *syn* isomer.



- 5 L. Gong, L.-A. Chen and E. Meggers, *Angew. Chem., Int. Ed.*, 2014, **53**, 10868–10874.
- 6 Z.-Y. Cao, W. D. G. Brittain, J. S. Fossey and F. Zhou, *Catal. Sci. Technol.*, 2015, **5**, 3441–3451.
- 7 Y. N. Belokon, V. I. Maleev, M. North, V. A. Larionov, T. y. F. Savel'yeva, A. Nijland and Y. V. Nelyubina, *ACS Catal.*, 2013, **3**, 1951–1955.
- 8 V. A. Larionov, E. P. Markelova, A. F. Smol'yakov, T. y. F. Savel'yeva, V. I. Maleev and Y. N. Belokon, *RSC Adv.*, 2015, **5**, 72764–72771.
- 9 V. I. Maleev, M. North, V. A. Larionov, I. V. Fedyanin, T. F. Savel'yeva, M. A. Moscalenko, A. F. Smolyakov and Y. N. Belokon, *Adv. Synth. Catal.*, 2014, **356**, 1803–1810.
- 10 Y. A. Rulev, V. A. Larionov, A. V. Lokutova, M. A. Moskalenko, O. g. L. Lependina, V. I. Maleev, M. North and Y. N. Belokon, *ChemSusChem*, 2016, **9**, 216–222.
- 11 C. Ganzmann and J. A. Gladysz, *Chem. – Eur. J.*, 2008, **14**, 5397–5400.
- 12 K. G. Lewis, S. K. Ghosh, N. Bhuvanesh and J. A. Gladysz, *ACS Cent. Sci.*, 2015, **1**, 50–56.
- 13 L.-A. Chen, W. Xu, B. Huang, J. Ma, L. Wang, J. Xi, K. Harms, L. Gong and E. Meggers, *J. Am. Chem. Soc.*, 2013, **135**, 10598–10601.
- 14 Y. Hu, Z. Zhou, L. Gong and E. Meggers, *Org. Chem. Front.*, 2015, **2**, 968–972.
- 15 H. Huo, C. Fu, C. Wang, K. Harms and E. Meggers, *Chem. Commun.*, 2014, **50**, 10409–10411.
- 16 J. Ma, X. Ding, Y. Hu, Y. Huang, L. Gong and E. Meggers, *Nat. Commun.*, 2014, **5**, 4531.
- 17 W. Xu, M. Arieno, H. Löw, K. Huang, X. Xie, T. Cruchter, Q. Ma, J. Xi, B. Huang, O. Wiest, L. Gong and E. Meggers, *J. Am. Chem. Soc.*, 2016, **138**, 8774–8780.
- 18 W. Xu, X. Shen, Q. Ma, L. Gong and E. Meggers, *ACS Catal.*, 2016, **6**, 7641–7646.
- 19 C. M. McGuirk, J. Mendez-Arroyo, A. I. d'Aquino, C. L. Stern, Y. Liu and C. A. Mirkin, *Chem. Sci.*, 2016, **7**, 6674–6683.
- 20 Z. I. Günler, X. Companyó, I. Alfonso, J. Burés, C. Jimeno and M. A. Pericàs, *Chem. Commun.*, 2016, **52**, 6821–6824.
- 21 C. Jimeno, *Org. Biomol. Chem.*, 2016, **14**, 6147–6164.
- 22 C. Jimeno, L. Cao and P. Renaud, *J. Org. Chem.*, 2016, **81**, 1251–1255.
- 23 A. M. Valdivielso, A. Catot, I. Alfonso and C. Jimeno, *RSC Adv.*, 2015, **5**, 62331–62335.
- 24 Z. I. Günler, I. Alfonso, C. Jimeno and M. A. Pericàs, *Synthesis*, 2017, 319–325.
- 25 M. Lafuente, J. Atcher, J. Solà and I. Alfonso, *Chem. – Eur. J.*, 2015, **21**, 17002–17009.
- 26 J. Solà, M. Lafuente, J. Atcher and I. Alfonso, *Chem. Commun.*, 2014, **50**, 4564–4566.
- 27 A. Serra-Pont, I. Alfonso, C. Jimeno and J. Solà, *Chem. Commun.*, 2015, **51**, 17386–17389.
- 28 T. Darbre and M. Machuqueiro, *Chem. Commun.*, 2003, 1090–1091.
- 29 R. Fernández-López, J. Kofoed, M. Machuqueiro and T. Darbre, *Eur. J. Org. Chem.*, 2005, 5268–5276.
- 30 J. Kofoed, T. Darbre and J. L. Reymond, *Chem. Commun.*, 2006, 1482–1484.
- 31 J. Kofoed, M. Machuqueiro, J. L. Reymond and T. Darbre, *Chem. Commun.*, 2004, 1540–1541.
- 32 J. Kofoed, J. L. Reymond and T. Darbre, *Org. Biomol. Chem.*, 2005, **3**, 1850–1855.
- 33 P. Daka, Z. Xu, A. Alexa and H. Wang, *Chem. Commun.*, 2011, **47**, 224–226.
- 34 Z. Xu, P. Daka and H. Wang, *Chem. Commun.*, 2009, 6825–6827.
- 35 Y. Deng, S. Kumar and H. Wang, *Chem. Commun.*, 2014, **50**, 4272–4284.
- 36 A. Gualandi, L. Mengozzi, C. M. Wilson and P. G. Cozzi, *Chem. – Asian J.*, 2014, **9**, 984–995.
- 37 R. C. Bott, G. A. Bowmaker, C. A. Davis, G. A. Hope and B. E. Jones, *Inorg. Chem.*, 1998, **37**, 651–657.
- 38 G. A. Bowmaker, J. V. Hanna, C. Pakawatchai, B. W. Skelton, Y. Thanyasirikul and A. H. White, *Inorg. Chem.*, 2009, **48**, 350–368.
- 39 P. Kumar, M. Gusain and R. Nagarajan, *Inorg. Chem.*, 2011, **50**, 3065–3070.
- 40 A. Gaur, B. D. Shrivastava, K. Srivastava, J. Prasad and V. S. Raghuvanshi, *J. Chem. Phys.*, 2013, **139**, 034303.
- 41 S. Sahu, P. R. Sahoo, S. Patel and B. K. Mishra, *J. Sulfur Chem.*, 2011, **32**, 171–197.
- 42 Please note that a related experiment involving Cu(II) and the thiourea ligand cannot be carried out because of the reduction of paramagnetic Cu(II) to diamagnetic Cu(I).
- 43 Y. T. Fan, H. J. Lu, H. W. Hou, Z. M. Zhou, Q. H. Zhao, L. P. Zhang and F. H. Cheng, *J. Coord. Chem.*, 2000, **50**, 65–72.
- 44 A. Saxena, E. C. Dugan, J. Liaw, M. D. Dembo and R. D. Pike, *Polyhedron*, 2009, **28**, 4017–4031.
- 45 Z. Tang, L. F. Cun, X. Cui, A. Q. Mi, Y. Z. Jiang and L. Z. Gong, *Org. Lett.*, 2006, **8**, 1263–1266.
- 46 S. Luo, H. Xu, J. Li, L. Zhang, X. Mi, X. Zheng and J.-P. Cheng, *Tetrahedron*, 2007, **63**, 11307–11314.

### 2.5.1. INFORMACIÓ COMPLEMENTÀRIA DE LA PUBLICACIÓ B

**A COPPER-TEMPLATED, BIFUNCTIONAL ORGANOCATALYST: A STRONGLY COOPERATIVE  
DYNAMIC SYSTEM FOR THE ALDOL REACTION**

*Org. Biomol. Chem.* **2017**, *15*, 6584-6591.



# ELECTRONIC SUPPLEMENTARY INFORMATION

## A copper-templated, bifunctional organocatalyst: a strongly cooperative dynamic system for the aldol reaction

Anna Serra-Pont, Ignacio Alfonso, Jordi Solà\* and Ciril Jimeno\*.

---

*Institute of Advanced Chemistry of Catalonia (IQAC-CSIC), Department of Biological Chemistry and Molecular Modelling, c/Jordi Girona 18-26, E08034 Barcelona (Spain).*

*Email: [ciril.jimeno@iqac.csic.es](mailto:ciril.jimeno@iqac.csic.es), [Jordi.sola@iqac.csic.es](mailto:Jordi.sola@iqac.csic.es).*

### Table of contents:

1. Experimental section.....	2
2. <sup>1</sup> H NMR and HPLC data of aldol products: .....	5
3. <sup>1</sup> H NMR Titration of the P3 and T3 mixture with CuSO <sub>4</sub> ·5H <sub>2</sub> O: .....	12
4. <sup>1</sup> H NMR Titration of P3 with CuSO <sub>4</sub> ·5H <sub>2</sub> O:.....	13
5. EPR spectra:.....	14
6. UV/VIS spectra of ligands P3, T3, and mixtures P3-T3 and CuSO <sub>4</sub> ·5H <sub>2</sub> O-P3-T3:.....	16
7. Mass spectrometry (MALDI-TOF):.....	17
8. Non-linear effect (NLE) studies: .....	20
9. Experiment with CuCl+Ag <sub>2</sub> SO <sub>4</sub> under inert atmosphere: .....	21
10. Thiourea (T3) vs. urea (U3) ligands under Cu(I)-sulfate catalysis. ....	21
11. NMR spectra of pyridine ligands and intermediates:.....	22
11. References:.....	30

## 1. Experimental section

All the reagents and solvents were purchased from commercial suppliers and used without further purification. Anhydrous solvents were obtained from a Solvent Purification System. TLC was performed on silica gel 60 F254 Aluminium sheets. Flash chromatography was performed using silica gel P60 (200-500 mesh). HPLC analyses were performed using a modular equipment with autosampler and UV-Vis detector. NMR spectra were recorded on an automated instrument (400 MHz for  $^1\text{H}$  and 101 MHz for  $^{13}\text{C}$ ). The chemical shifts are reported in ppm relative to tetramethylsilane (TMS), and coupling constants ( $J$ ) are reported in Hertz (Hz). Proton signal multiplicities are given as a s (singlet), d (doublet), t (triplet), q (quartet), m (multiplet), b (broad) or a combination of them. High resolution Mass Spectrometry analyses were performed using an ESI-TOF equipment. Mass Spectrometry analyses of complexes were performed using a MALDI TOF mass spectrometer. Optical rotations were measured at 25 °C in a 1 dl cell using the sodium D line as wavelength. EPR spectra were recorded in a quartz tube using THF/water as solvent. UV-Vis spectra were recorded in THF/water using a quartz cell. Infrared spectra were recorded neat on an FTIR spectrometer equipped with ATR.

### Synthesis of pyridine-prolinamide ligands P2, P3 and P4.

#### General procedure for the synthesis of Z-protected-P2, -P3 and -P4.

To a solution of *N*-carbobenzyloxy-*L*-proline (1 g, 4 mmol) and triethylamine (557  $\mu\text{L}$ , 4 mmol) in dry THF (15 mL) under nitrogen atmosphere at 0°C was added ethylchloroformate (382  $\mu\text{L}$ , 4 mmol) dropwise and the reaction mixture was stirred for 30 min at 0 °C. Then, the corresponding aminopyridine (2-, 3- or 4-aminopyridine respectively, 376 mg, 4 mmol) was added and the resulting reaction was stirred at 0°C for 1 h and at 70°C for 24 hour. After cooling down to room temperature, the mixture was diluted with EtOAc (150 mL), filtered and the solvent was evaporated. The crude was purified by flash chromatography on silica gel using Hexane/ethyl acetate to give Z-P.

**Benzyl (S)-2-(pyridin-2-ylcarbamoyl) pyrrolidine-1-carboxylate (Z-P2):**<sup>1-3</sup> Yield: 83% (colorless wax). FTIR (ATR): 2955, 2881, 1695, 1576, 1531, 1433, 1353, 1298, 1177, 1117, 1088  $\text{cm}^{-1}$ .  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , rotamers)  $\delta$  (ppm) 9.52 (bs, 1H), 8.25 (m, 2H), 7.72 (m, 1H), 7.40 (m, 3H), 7.08(m, 3H), 5.15 (s, 2H), 4.45 (m, 1H), 3.57 (m, 2H), 2.21 (m, 2H), 1.95 (m, 2H).  $^{13}\text{C}$  NMR (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 171.0, 152.1, 151.3, 147.1, 146.6, 138.9, 136.3, 128.5, 128.1, 128.0, 119.8, 118.3, 114.8, 67.5, 61.6, 47.2, 29.3, 24.6. MS (ESI-TOF): 326.1471 (M+H)<sup>+</sup> (calcd. mass for  $\text{C}_{18}\text{H}_{20}\text{N}_3\text{O}_3$  (M+H)<sup>+</sup>: 326.1506), 348.1308 (M+Na)<sup>+</sup> (calcd. mass for  $\text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{NaO}_3$  (M+Na)<sup>+</sup>: 348.1326), 673.2852 (2M+Na)<sup>+</sup> (calcd. mass for  $\text{C}_{36}\text{H}_{38}\text{N}_6\text{NaO}_6$  (2M+Na)<sup>+</sup> 673.2752).

**Benzyl (S)-2-(pyridin-3-ylcarbamoyl) pyrrolidine-1- carboxylate (Z-P3):**<sup>1-3</sup> Yield: 70% (colorless wax). FTIR (ATR): 3276, 2953, 1674, 1586, 1545, 1481, 1448, 1413, 1353, 1273, 1174, 1119, 1088  $\text{cm}^{-1}$ .  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , rotamers)  $\delta$  (ppm) 9.42 (bs, 1H), 8.54 (bs, 1H), 8.29 (bd,  $J=4$  Hz, 1H), 8.01 (bs, 1H), 7.35 (b, 4H), 7.20 (dd,  $J=8$  Hz,  $J=4$ Hz, 1H), 5.20 (bs, 2H), 4.50 (bs, 1H), 3.48 (m, 2H), 2.52 (m, 1H), 1.94 (m, 3H).  $^{13}\text{C}$  NMR (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 170.6 (C), 156.7 (C), 143.9 (CH), 139.9 (CH), 136.3 (C), 135.8 (C), 128.7 (CH), 128.4 (CH), 128.0 (CH), 127.9 (CH), 124.1 (CH), 67.8 ( $\text{CH}_2$ ), 60.9 (CH), 47.3 ( $\text{CH}_2$ ), 28.2 ( $\text{CH}_2$ ), 24.7 ( $\text{CH}_2$ ). MS (ESI-TOF): 326.1471

(M+H)<sup>+</sup> (calcd. mass for C<sub>18</sub>H<sub>20</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub> (M+H)<sup>+</sup>: 326.1506), 651.2960 (2M+H)<sup>+</sup> (calcd. mass for C<sub>36</sub>H<sub>39</sub>N<sub>6</sub>O<sub>6</sub> (2M+H)<sup>+</sup>: 651.2932).

**Benzyl (S)-2-(pyridin-4-ylcarbamoyl) pyrrolidine-1- carboxylate (Z-P4):**<sup>1,4</sup> Yield: 64% (colorless wax). FTIR (ATR): 3277, 2970, 2882, 1673, 1591, 1514, 1448, 1413, 1353, 1326, 1290, 1210, 1171, 1119, 1087 cm<sup>-1</sup>. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, rotamers) δ (ppm) 9.68 (bs, 1H), 8.39 (d, J = 5.5 Hz, 2H), 7.35 (m, 6H), 5.21 (bs, 2H), 4.50 (bs, 1H), 3.46 (m, 2H), 2.46 (bs, 1H), 1.97 (m, 3H). <sup>13</sup>C NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) 170.3, 150.0, 145.4, 136.0, 128.6, 128.3, 127.9, 113.7, 67.9, 61.1, 47.2, 27.2, 24.6. MS (ESI-TOF): 326.1465 (M+H)<sup>+</sup> (calcd. mass for C<sub>18</sub>H<sub>20</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub> (M+H)<sup>+</sup>: 326.1506), 651.2927 (2M+H)<sup>+</sup> (calcd. mass for C<sub>36</sub>H<sub>39</sub>N<sub>6</sub>O<sub>6</sub> (2M+H)<sup>+</sup>: 651.2932).

#### General procedure for the synthesis of P2, P3 and P4 ligands:

Compound Z-P2, -P3, or -P4 (839 mg, 2.58 mmol) was dissolved in MeOH (20 mL) under nitrogen. After addition of 10 % Pd/C catalyst (83.9 mg), the reaction mixture was stirred at rt for 24 h under hydrogen atmosphere (1.5 atm). After this time, the catalyst was removed by filtration through Celite®, and the solvent was evaporated. If necessary, the crude product was purified by flash chromatography using AcOEt/MeOH.

**(S)-N-(pyridin-2-yl)pyrrolidine-2-carboxamide (P2):**<sup>1-4</sup> Yield: 54% (colorless oil). FTIR (ATR): 3261, 3060, 2965, 2870, 1682, 1589, 1574, 1501, 1432, 1297, 1147, 1094 cm<sup>-1</sup>. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) 10.22 (bs, 1H), 8.24 (m, 2H), 7.68 (m, 1H), 7.01 (m, 1H), 3.93 (dd, J = 9.3, 5.2 Hz, 1H), 3.06 (m, 2H), 2.22 (m, 1H), 2.10 (bs, 1H), 2.03 (m, 1H), 1.77 (m, 2H). <sup>13</sup>C NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) 174.4, 151.1, 147.9, 138.2, 119.5, 113.5, 60.9, 47.3, 30.8, 26.2. MS (ESI-TOF): 192.1112 (M+H)<sup>+</sup> (calcd. mass for C<sub>10</sub>H<sub>14</sub>N<sub>3</sub>O (M+H)<sup>+</sup>: 192.1139), 214.0954 (M+Na)<sup>+</sup> (calcd. mass for C<sub>10</sub>H<sub>13</sub>N<sub>3</sub>NaO (M+Na)<sup>+</sup>: 214.1059). [α]<sub>20</sub><sup>D</sup> = -56.5 (c = 1.0, CH<sub>3</sub>OH).

**(S)-N-(pyridin-3-yl)pyrrolidine-2-carboxamide (P3):**<sup>1-4</sup> Yield: 90% (colorless oil). FTIR (ATR): 3242, 2967, 2869, 1674, 1582, 1510, 1480, 1419, 1327, 1288, 1236, 1188, 1100 cm<sup>-1</sup>. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) 9.85 (s, 1H), 8.58 (d, J = 2.6, 1H), 8.31 (dd, J = 4.8, 1.5 Hz, 1H), 8.24 (ddd, J = 8.3, 2.6, 1.5 Hz, 1H), 7.26 (m, 1H), 3.86 (dd, J = 9.3, 5.2 Hz, 1H), 3.08 (m, 1H), 2.98 (m, 1H), 2.21 (m, 1H), 2.02 (m, 1H), 1.86 (bs, 1H), 1.75 (m, 2H). <sup>13</sup>C NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) 174.1, 144.9, 140.8, 134.5, 126.3, 123.6, 60.9, 47.3, 30.7, 26.3. MS (ESI-TOF): 192.1108 (M+H)<sup>+</sup> (calcd. mass for C<sub>10</sub>H<sub>14</sub>N<sub>3</sub>O (M+H)<sup>+</sup>: 192.1139), 214.0924 (M+Na)<sup>+</sup> (calcd. mass for C<sub>10</sub>H<sub>13</sub>N<sub>3</sub>NaO (M+Na)<sup>+</sup>: 214.1059), 405.2014 (2M+Na)<sup>+</sup> (calcd. mass for C<sub>20</sub>H<sub>26</sub>N<sub>6</sub>NaO<sub>2</sub> (2M+Na)<sup>+</sup>: 405.2118). [α]<sub>20</sub><sup>D</sup> = -60.2 (c = 1.0, CH<sub>3</sub>OH).

**(S)-N-(pyridin-4-yl)pyrrolidine-2-carboxamide (P4):**<sup>1,4</sup> Yield: quant. (white solid). FTIR (ATR): 3261, 3060, 2965, 2870, 1682, 1589, 1574, 1501, 1432, 1297, 1147, 1094 cm<sup>-1</sup>. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) 9.92 (bs, 1H), 8.46 (m, 2H), 7.50 (m, 2H), 3.83 (dd, J = 9.3, 5.2 Hz, 1H), 3.10(m, 1H), 2.90 (m, 1H), 2.20 (bs, 1H), 2.19 (m, 1H), 2.12 (m, 2H), 2.00 (m, 1H), 1.73 (m, 2H). <sup>13</sup>C NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) 174.6, 150.8, 144.6, 113.4, 61.2, 47.5, 30.8, 26.5. MS (ESI-TOF): 192.1120 (M+H)<sup>+</sup> (calcd. mass for C<sub>10</sub>H<sub>14</sub>N<sub>3</sub>O (M+H)<sup>+</sup>: 192.1139). [α]<sub>20</sub><sup>D</sup> = -43.8 (c = 1.0, CH<sub>3</sub>OH).

### Synthesis of pyridine-thiourea ligand **1**-(3,5-bis(trifluoromethyl)phenyl)-3-(pyridin-3-yl)thiourea (**T3**).<sup>1</sup>

To a solution of 3-aminopyridine (1 g, 10.6 mmol) in dry THF (19 mL) under nitrogen atmosphere at 0°C, 3,5-bis(trifluoromethyl)phenyl isothiocyanate (1.94 mL, 10.6 mmol) was added and the mixture was stirred overnight at room temperature. The solvent was evaporated and the crude was purified by flash chromatography on silica gel using hexane/ethyl acetate mixtures to give **T3**. Yield: 90% (white solid). IR (ATR) 3325, 3097, 3028, 1525, 1474, 1390, 1311, 1274, 1239, 1165, 1124 cm<sup>-1</sup>. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ (ppm) 8.66 (dd, *J* = 2.6, 0.7 Hz, 1H), 8.37 (dd, *J* = 4.9, 1.5 Hz, 1H), 8.24 (bs, 2H), 8.09 (ddd, *J* = 8.3, 2.6, 1.5 Hz, 1H), 7.72 (bs, 1H), 7.47 (dd, *J* = 8.3, 4.9, 1H). <sup>13</sup>C NMR (101 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ (ppm) 182.9, 146.6, 146.3, 142.8, 137.8, 134.1, 132.7 (q, <sup>2</sup>*J*<sub>CF</sub> = 33 Hz), 125.0, 124.8 (bq), 124.7 (q, <sup>1</sup>*J*<sub>CF</sub> = 271 Hz), 118.6 (m). <sup>19</sup>F NMR (376 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ (ppm) -64.5. MS (ESI-TOF): 366.0468 (M+H)<sup>+</sup> (calcd. mass for C<sub>14</sub>H<sub>10</sub>F<sub>6</sub>N<sub>3</sub>S (M+H)<sup>+</sup>: 366.0500).

### Synthesis of thiourea ligand **1**-(3,5-bis(trifluoromethyl)phenyl)-3phenylthiourea (**T**).<sup>5</sup>

To a solution of aniline (485 μL, 5.3 mmol) in dry THF (9.5 mL) under nitrogen atmosphere, 3,5-Bis(trifluoromethyl)phenyl Isothiocyanate (1 mL, 5.3 mmol) was added at 0°C. The mixture was stirred overnight at room temperature. Then, the solvent was evaporated. If necessary, the crude product was purified by flash chromatography using hexane/ethyl acetate to give **T**. Yield: 100% (white solid). IR (ATR) 3217, 1537, 14974, 1383, 1351, 1276, 1175, 1131, 1108 cm<sup>-1</sup>. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) 8.45 (bs, 1H), 7.97 (s, 2H), 7.77 (bs, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.51 (m, 1H), 7.40 (m, 2H), 7.30 (m, 2H). <sup>13</sup>C NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) 179.9, 139.7, 135.6, 132.2 (q, <sup>2</sup>*J*<sub>CF</sub> = 34 Hz), 130.7, 128.5, 125.7, 124.7 (bq), 123.3 (q, <sup>1</sup>*J*<sub>CF</sub> = 273 Hz), 119.6 (m). <sup>19</sup>F NMR (376 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) -63. MS (ESI-TOF): 365.1 (M+H)<sup>+</sup>; calculated for C<sub>15</sub>H<sub>11</sub>F<sub>6</sub>N<sub>2</sub>S: 365.1 (M+H)<sup>+</sup>.

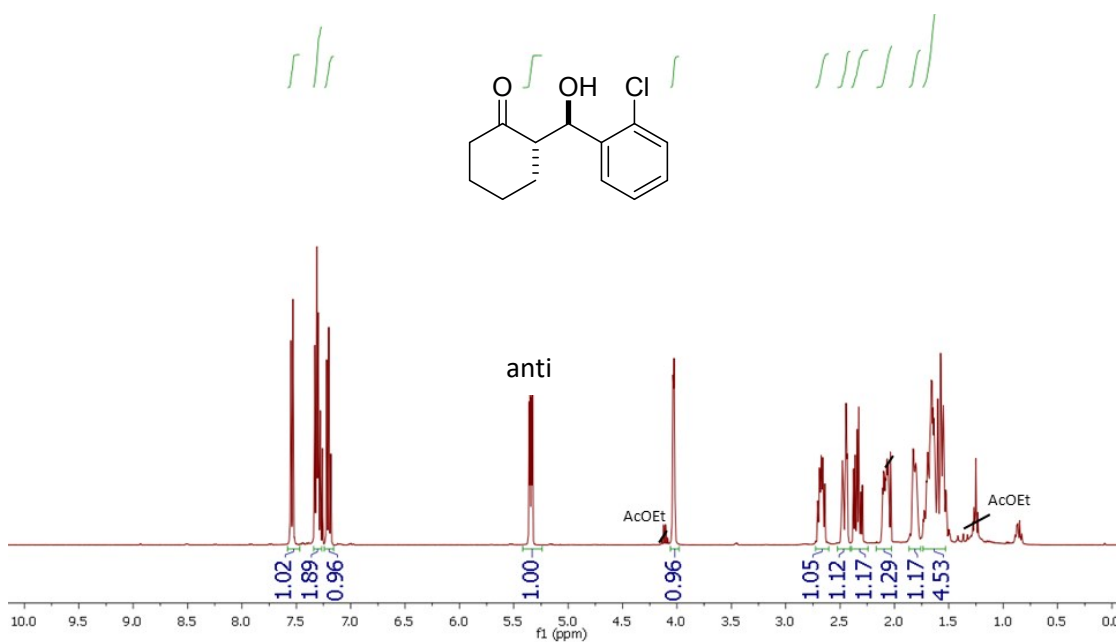
### General procedure for the asymmetric aldol reaction.

A mixture of CuSO<sub>4</sub>·5H<sub>2</sub>O (0.92 mg, 3.7·10<sup>-3</sup> mmol, 1 mol %), **P3** (14 mg, 0.074 mmol, 20 mol %) and **T3** (27 mg, 0.074 mmol, 20 mol %,) was stirred in dry THF (528 μL) and H<sub>2</sub>O (13 μL, 1.1 mmol with respect to aldehyde) at room temperature for 1 h. Then, the aldehyde (0.37 mmol) and ketone (3.7 mmol) were added. The resulting mixture was stirred at rt for 15-24 h. The reaction was quenched with water and the organic phase was extracted with diethyl ether(x3). The combined organic layers were dried over anhydrous MgSO<sub>4</sub>, the solvent was evaporated and the crude product was purified by flash chromatography eluting with hexane/ethyl acetate mixtures of increasing polarity.

<sup>1</sup>H NMR on the crude samples was performed to determine conversion and diastereoselectivity. The enantiomeric excess was determined by HPLC on chiral stationary phase (See below for details).

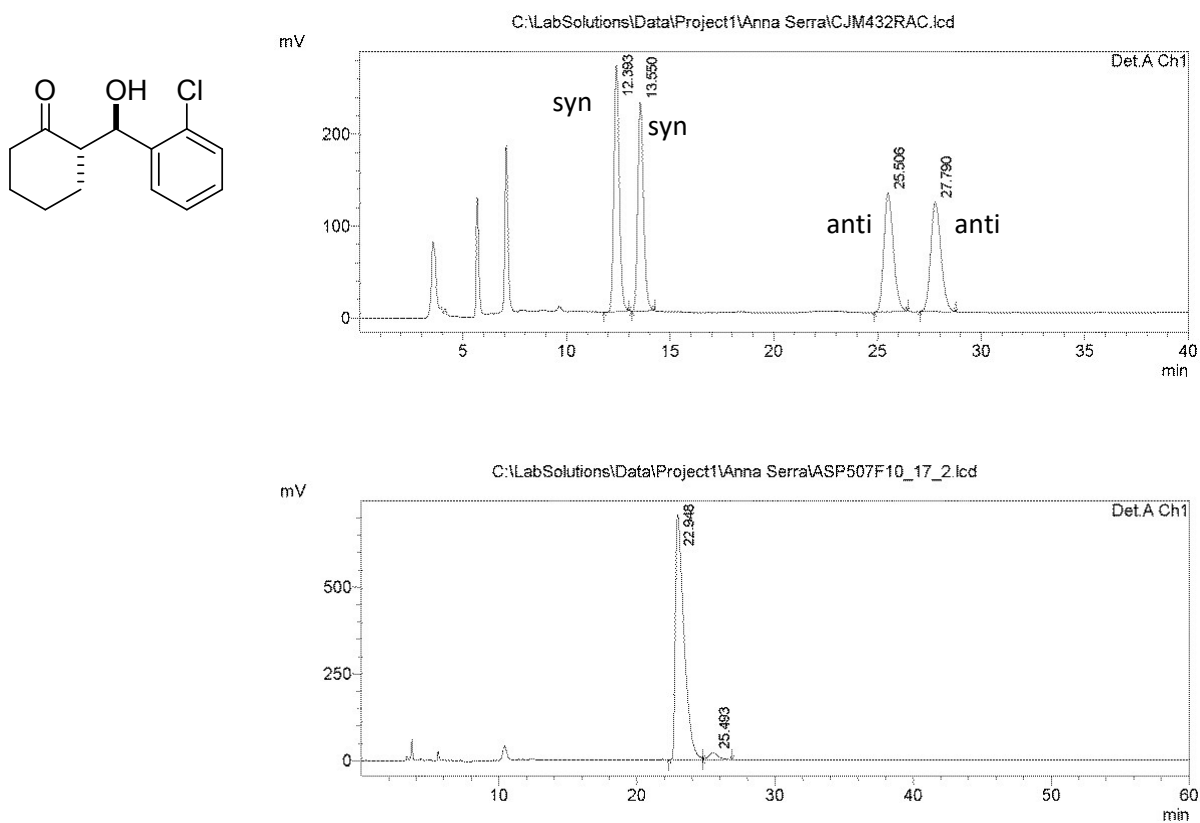
## 2. <sup>1</sup>H NMR and HPLC data of aldol products:

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)<sup>1,6,7</sup>



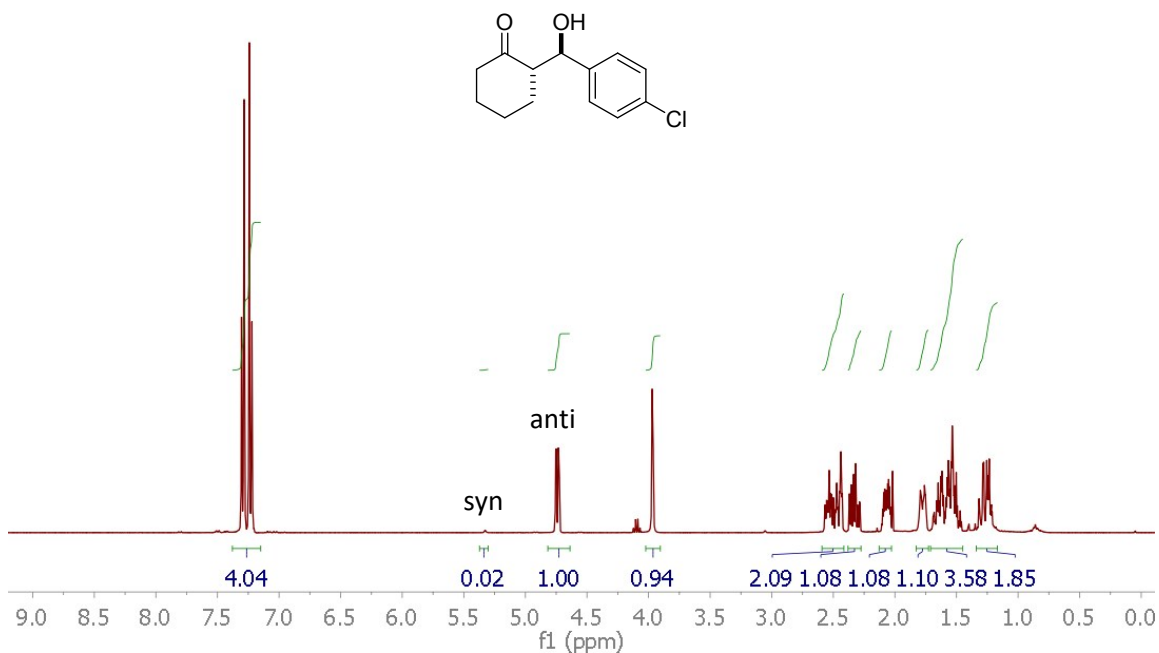
<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) 7.52 (m, 1H), 7.34 – 7.25 (m, 2H), 7.22 – 7.14 (m, 1H), 5.33 (dd, *J* = 8.2, 3.8 Hz, 1H), 4.00 (s, 1H), 2.66 (m, 1H), 2.44 (m, 1H), 2.37 – 2.26 (m, 1H), 2.06 (m, 1H), 1.79 (m, 1H), 1.74 – 1.60 (m, 2H), 1.59 – 1.48 (m, 2H).<sup>1,6,7</sup>

HPLC (ID column, 1 mL/min, 3% *iso*-propanol, 209 nm)



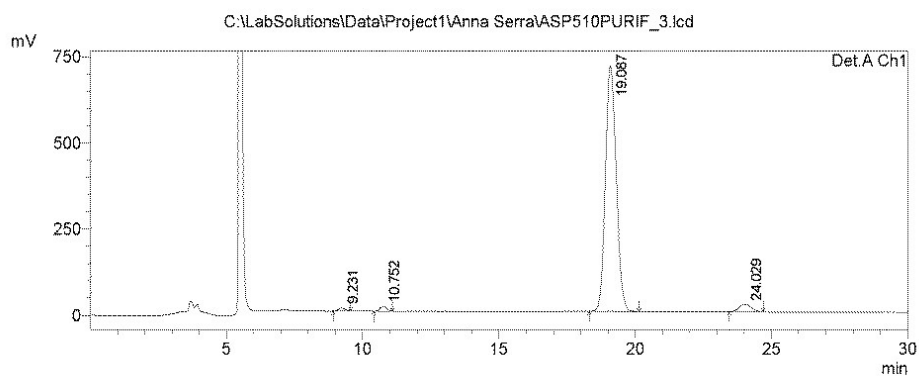
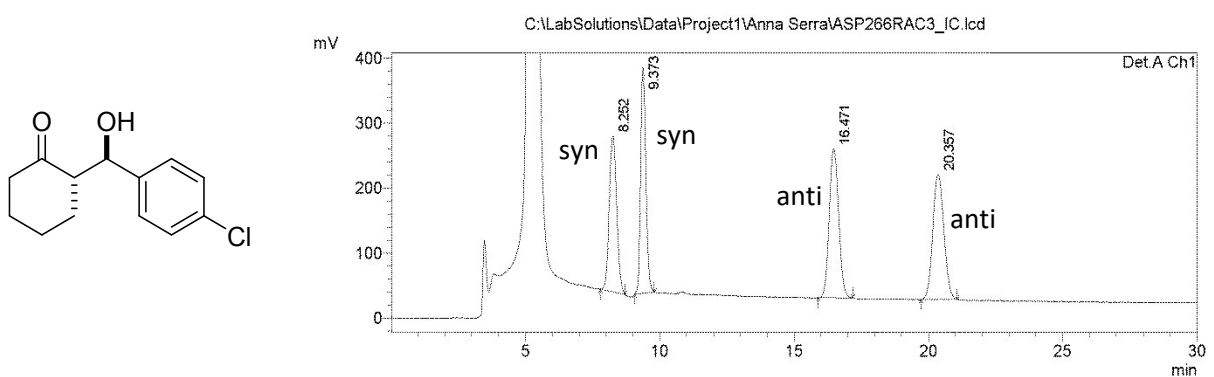


$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) <sup>1,6,7</sup>

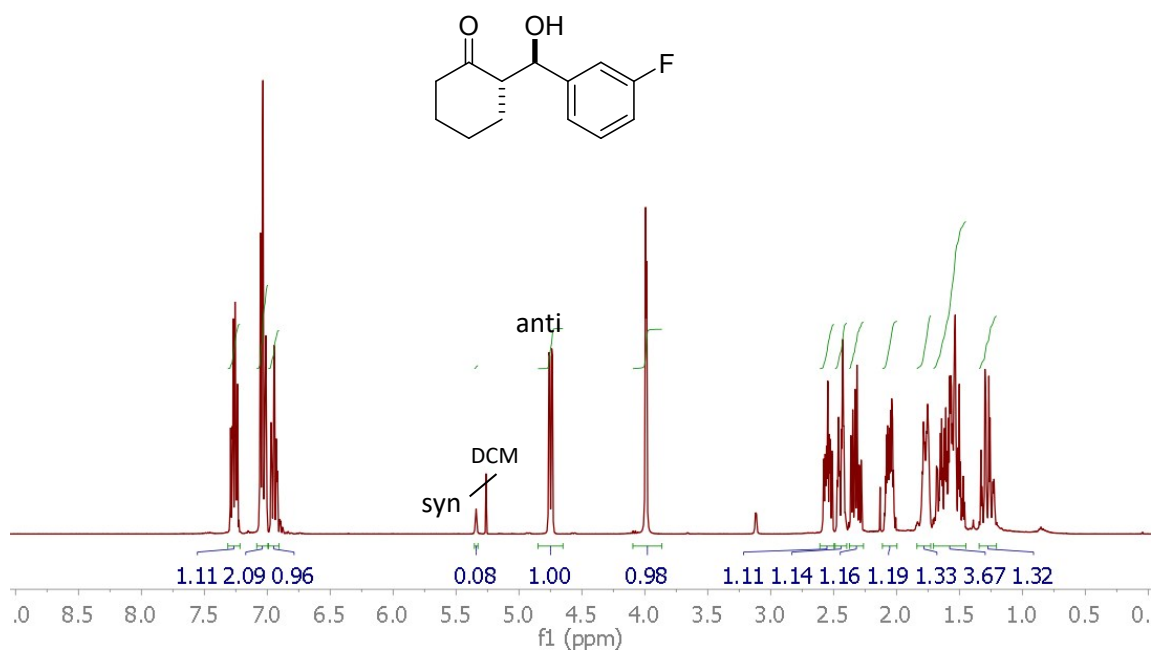


$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 7.30 (m, 2H), 7.23 (m, 2H), 4.74 (dd,  $J = 8.7, 2.5$  Hz, 1H), 3.97 (d,  $J = 2.8$  Hz, 1H), 2.59 – 2.41 (m, 2H), 2.33 (m, 1H), 2.07 (m, 1H), 1.77 (m, 1H), 1.71 – 1.44 (m, 3H), 1.35 – 1.15 (m, 1H). <sup>1,6,7</sup>

HPLC (IC column, 1 mL/min, 10% *iso*-propanol, 209 nm)

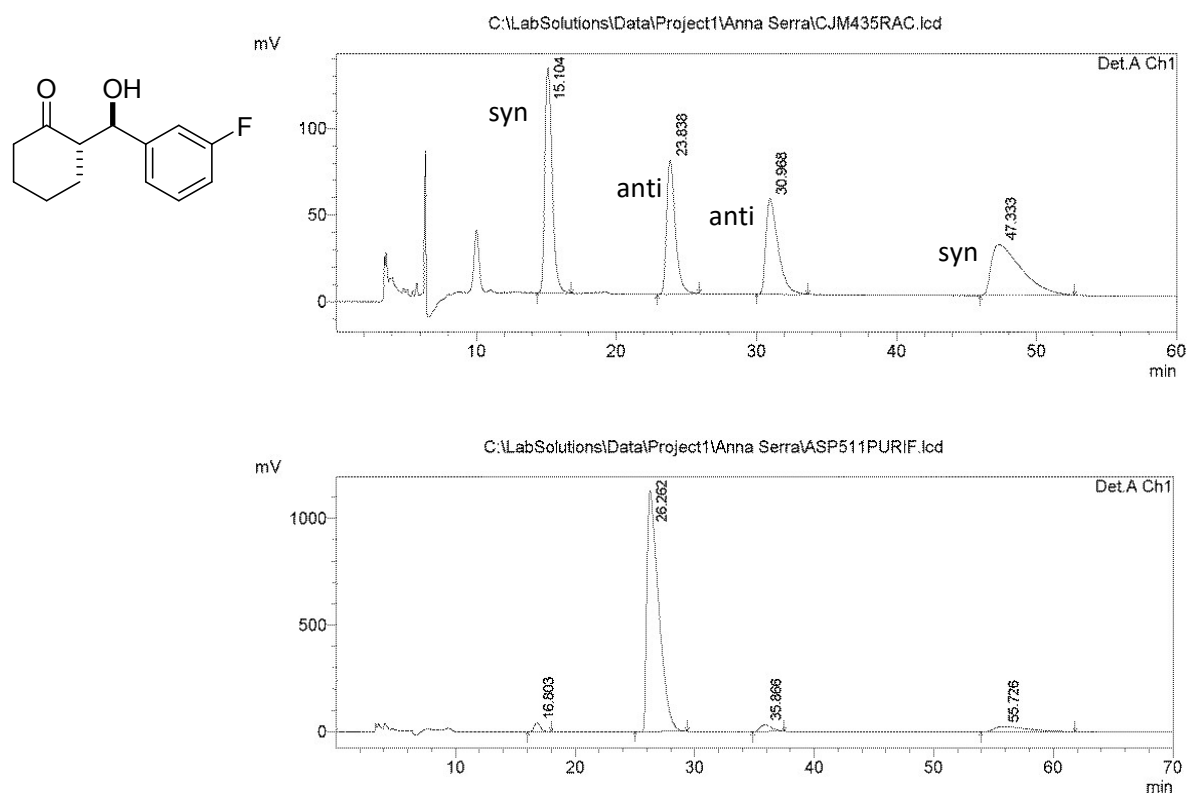


$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )<sup>1,7,8</sup>

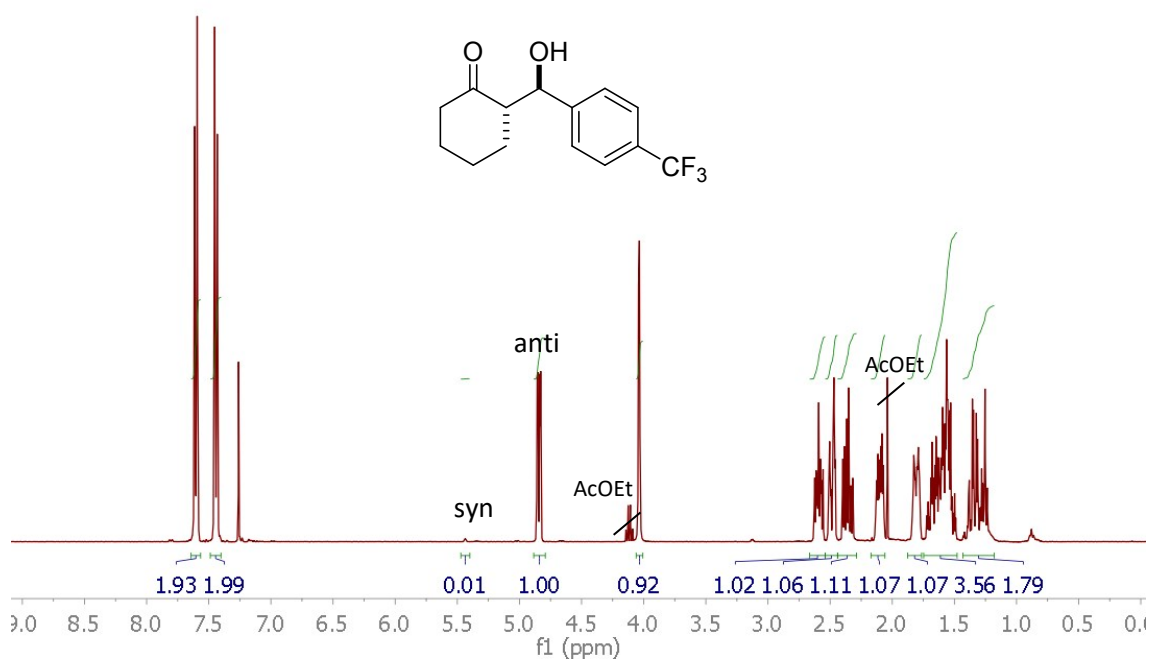


$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 7.49 (m, 1H), 7.26 (m, 2H), 7.17 (m, 1H), 4.97 (dd,  $J = 8.7, 2.5$  Hz, 1H), 4.22 (d,  $J = 2.8$  Hz, 1H), 2.77 (m, 1H), 2.67 (m, 1H), 2.59 – 2.47 (m, 1H), 2.28 (m, 1H), 1.99 (m, 1H), 1.93 – 1.67 (m, 3H), 1.49 (m, 1H).<sup>1,7,8</sup>

HPLC (ID column, 1 mL/min, 3% *iso*-propanol, 209 nm)

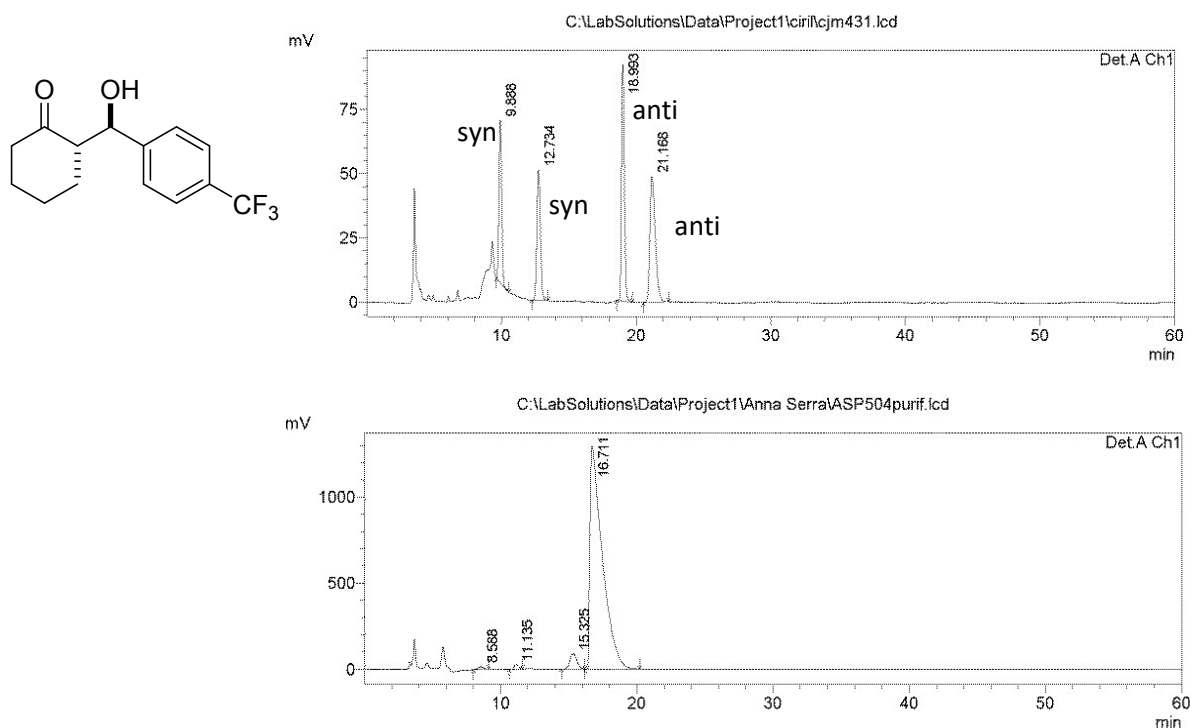


$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )<sup>1,7,9,10</sup>

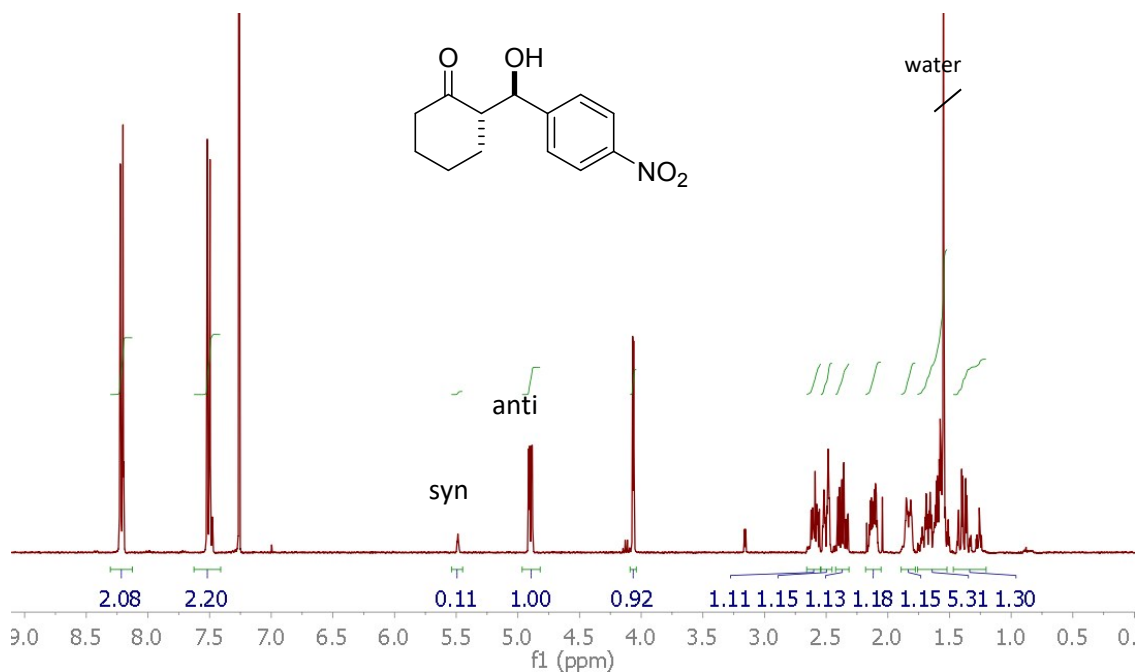


$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 7.60 (d,  $J = 8.1$  Hz, 2H), 7.44 (d,  $J = 8.1$  Hz, 2H), 4.84 (dd,  $J = 8.6, 2.7$  Hz, 1H), 4.03 (m, 1H), 2.59 (m, 1H), 2.49 (m, 1H), 2.36 (m, 1H), 2.10 (m, 1H), 1.81 (m, 1H), 1.74 – 1.44 (m, 3H), 1.39 – 1.22 (m, 1H).<sup>1,7,9,10</sup>

HPLC (ID column, 1 mL/min, 3% *iso*-propanol, 209 nm)

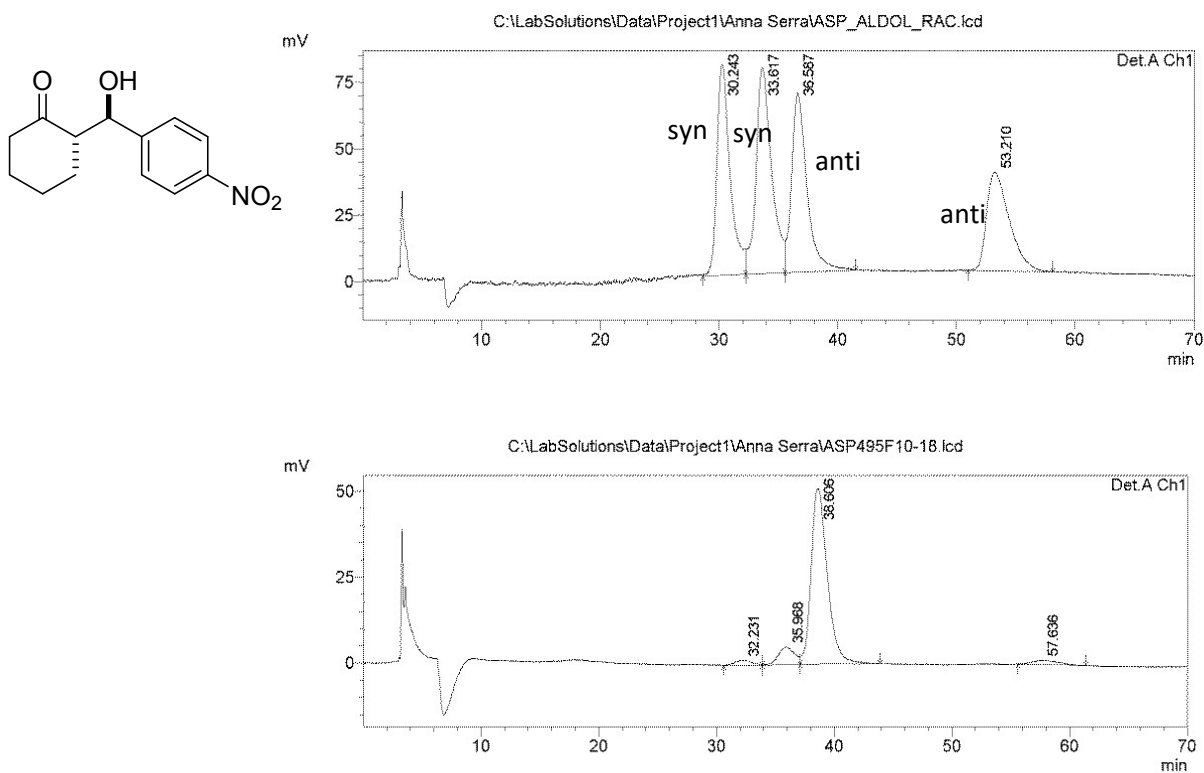


$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )<sup>1,7,9,11</sup>



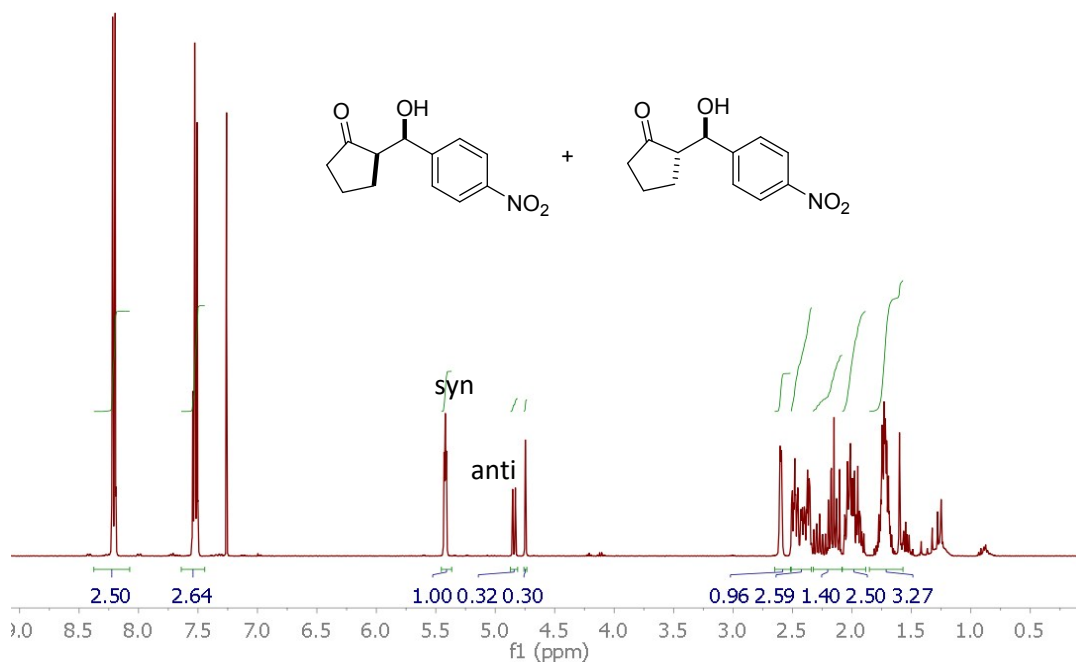
$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 8.21 (d,  $J = 8.8$  Hz, 2H), 7.49 (m, 2H), 4.90 (dd,  $J = 8.4, 3.1$  Hz, 1H), 4.06 (d,  $J = 3.2$  Hz, 1H), 2.59 (m, 1H), 2.53 – 2.45 (m, 1H), 2.37 (m, 1H), 2.12 (m, 1H), 1.83 (m, 1H), 1.67 (m, 1H), 1.63 – 1.56 (m, 2H), 1.38 (m, 1H).<sup>1,7,9,11</sup>

HPLC (OD column, 1 mL/min, 5% *iso*-propanol, 209 nm)



$[\alpha]_D = +9.1$  ( $c=0.96$ ,  $\text{CHCl}_3$ )

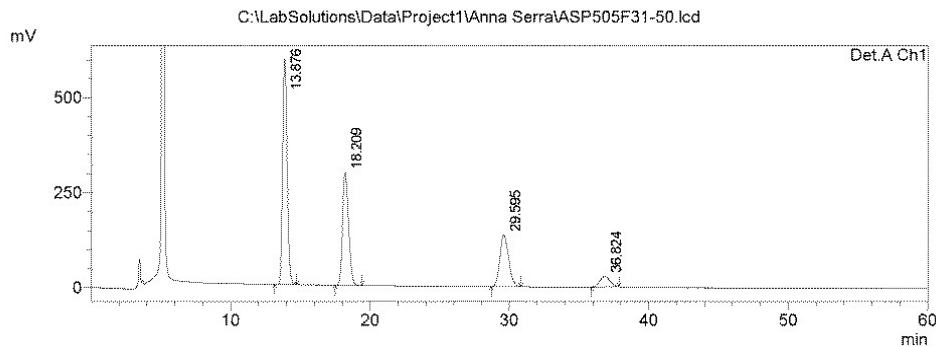
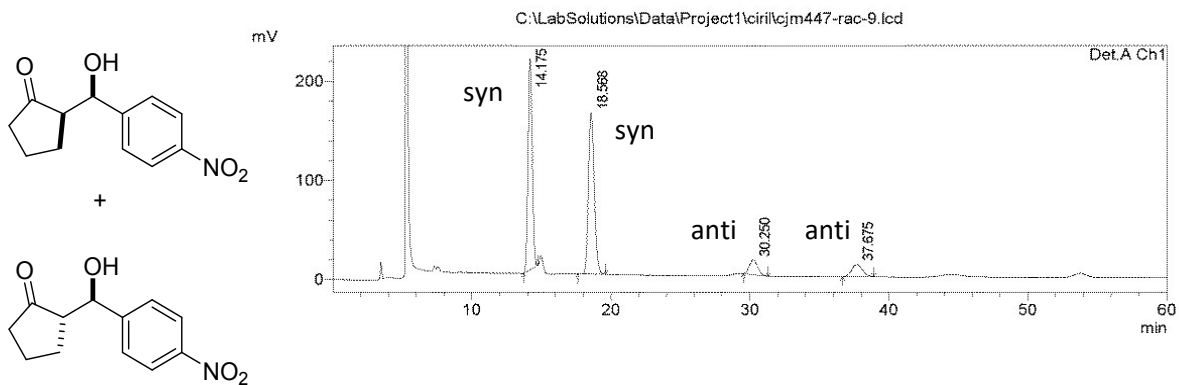
$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) <sup>1,7,9,11</sup>



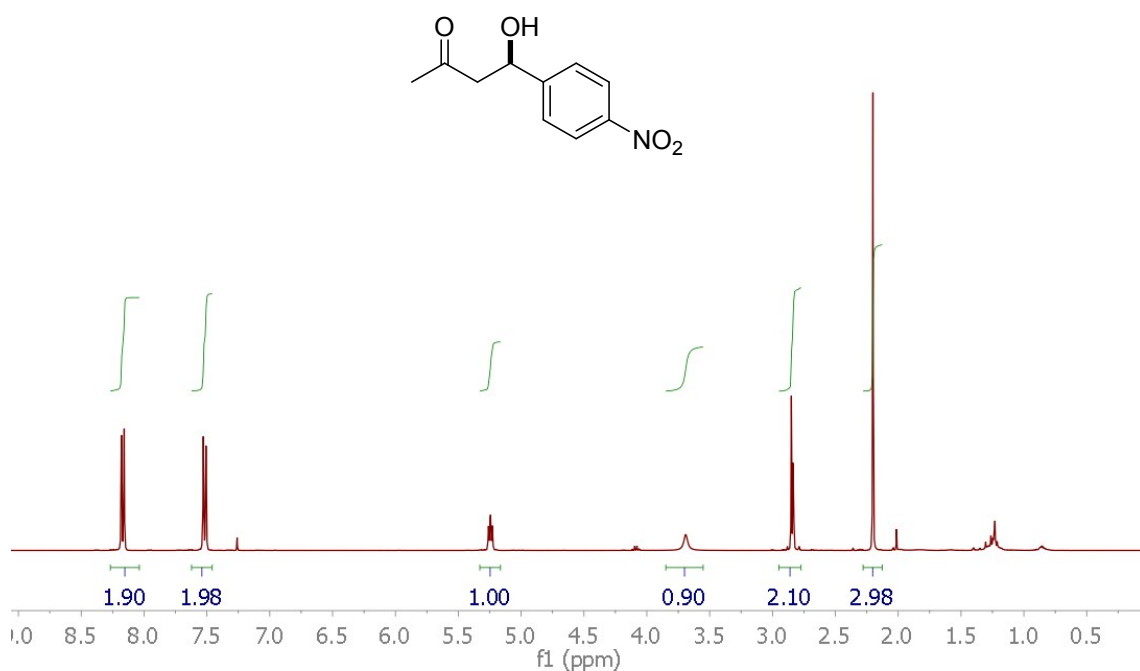
$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , *syn* diastereomer)  $\delta$  (ppm) 8.19 (m, 2H), 7.48 (m, 2H), 5.40 (m, 1H), 2.58 (m, 1H), 2.51 – 2.31 (m, 2H), 2.19 (m, 1H), 2.07 – 1.87 (m, 2H), 1.80 – 1.63 (m, 2H). <sup>1,7,9,11</sup>

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , *anti* diastereomer)  $\delta$  (ppm) 8.19 (m, 2H), 7.48 (m, 2H), 4.82 (m, 1H), 4.72 (s, 1H), 2.51 – 2.31 (m, 2H), 2.19 (m, 1H), 2.07 – 1.87 (m, 2H), 1.80 – 1.63 (m, 2H). <sup>1,7,9,11</sup>

HPLC (IC column, 1 mL/min, 10% *iso*-propanol, 209 nm)

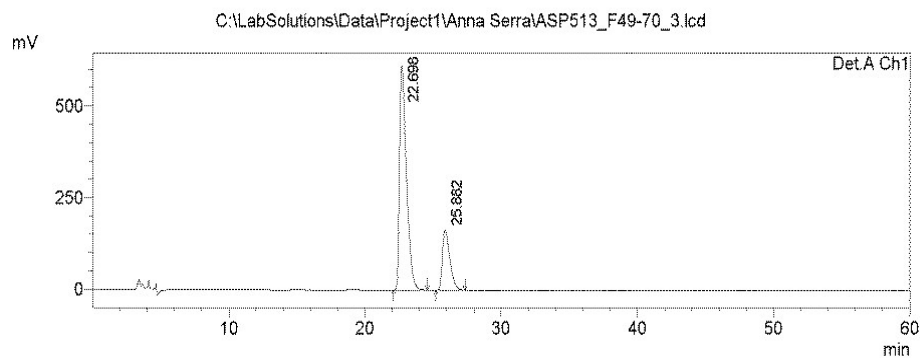
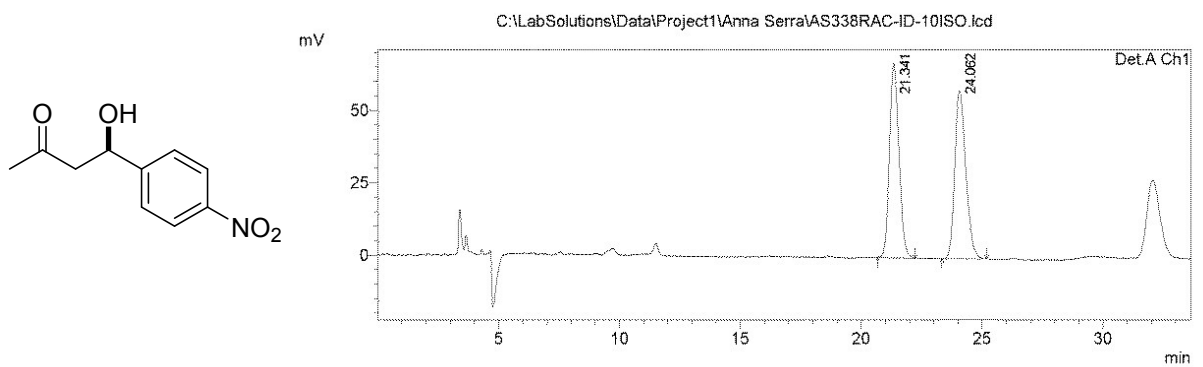


$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )<sup>1,9,12</sup>



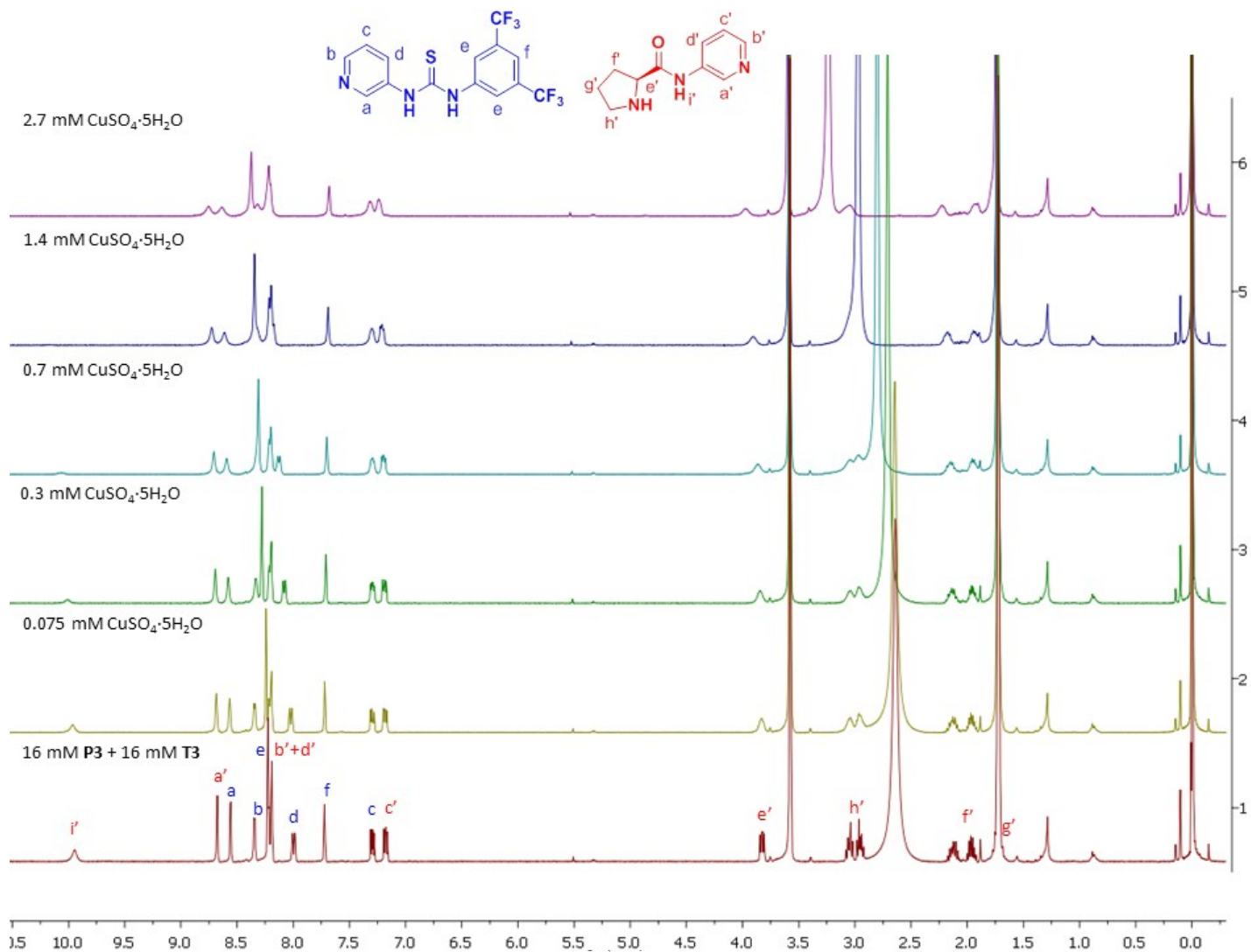
$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 8.17 (d,  $J = 8.8$  Hz, 2H), 7.52 (d,  $J = 8.5$  Hz, 2H), 5.24 (dd,  $J = 7.0, 5.3$  Hz, 1H), 3.69 (s, 1H), 2.84 (m, 2H), 2.20 (s, 3H).<sup>1,9,12</sup>

HPLC (ID column, 1 mL/min, 10% *iso*-propanol, 209 nm)



### 3. $^1\text{H}$ NMR Titration of the P3 and T3 mixture with $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ :

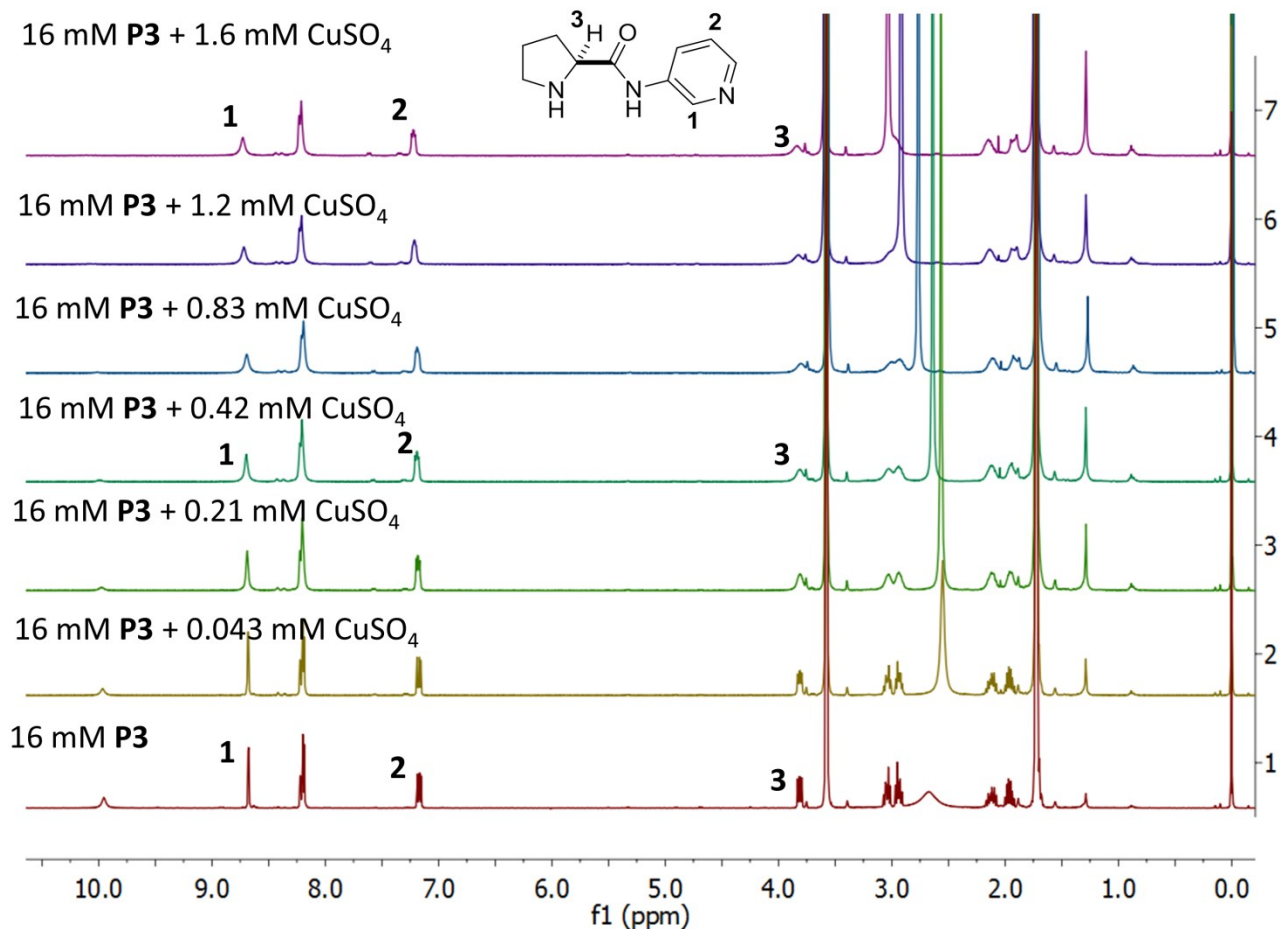
Spectra recorded on a Varian 400 MHz spectrometer at room temperature. TMS was added to THF-d8 to be used as reference signal.  $^1\text{H}$  NMR titration experiment was performed by gradual addition of  $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$  (30 mM) + P3 (16 mM) + T3 (16 mM) in THF-d8 and 37% (v/v)  $\text{D}_2\text{O}$  to a solution of P3 (16 mM) and T3 (16 mM) in THF-d8.



Broad signals were observed after addition of  $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ . It indicates the presence of several species in fast exchange.

#### 4. $^1\text{H}$ NMR Titration of P3 with $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ :

Spectra recorded on a Varian 400 MHz spectrometer at room temperature. TMS was added to THF-d8 to be used as reference signal.  $^1\text{H}$  NMR titration experiment was performed by gradual addition of  $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$  (30 mM) + P3 (16 mM) in THF-d8 and  $\text{D}_2\text{O}$  (50% (v/v)) to a solution of P3 (16 mM) in THF-d8.



Relative broadening for peak 1: 4.05

Relative broadening for peak 2: 1.15

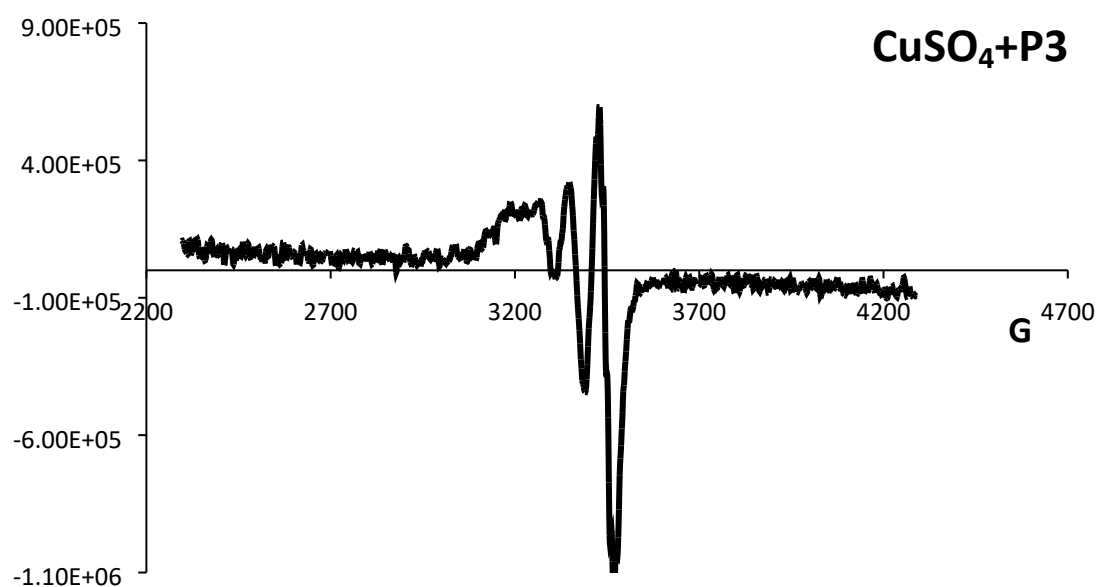
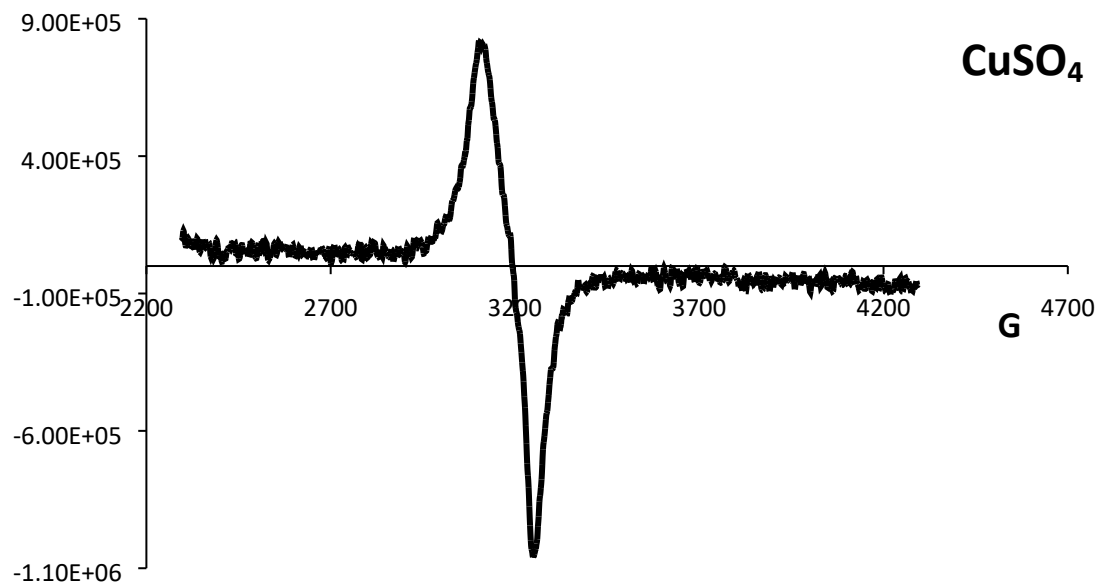
Relative broadening for peak 3: 2.21

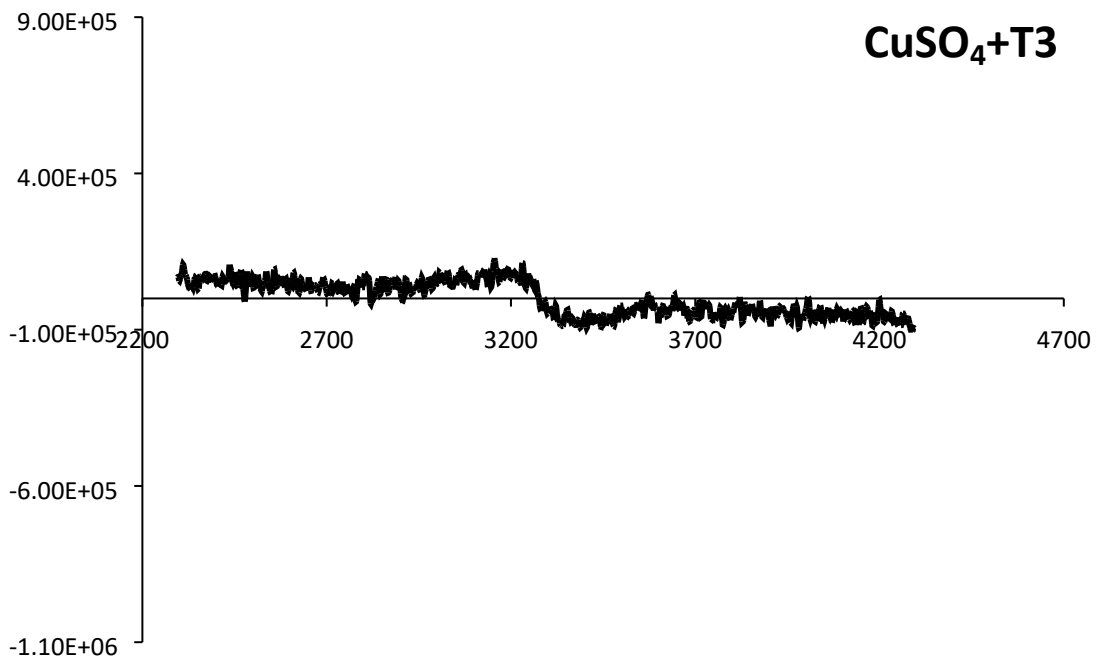
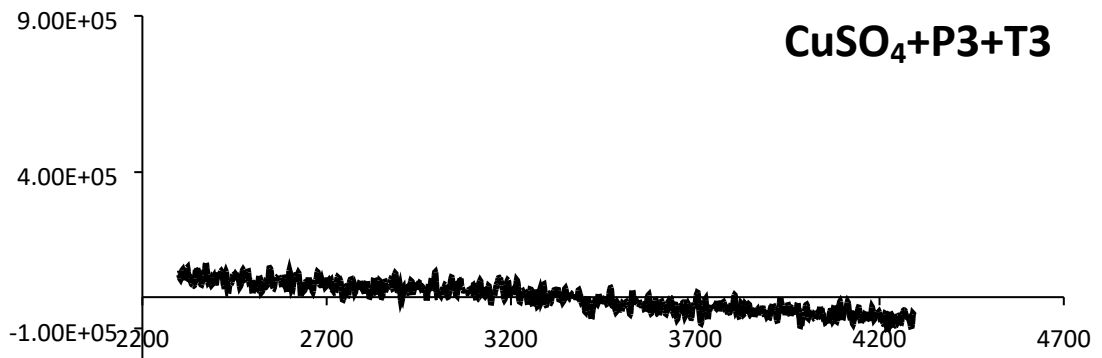
These results suggest a preferential binding through the pyridine.



## 5. EPR spectra:

Electron paramagnetic resonance (EPR) spectra were recorded at room temperature. The  $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$  solution was prepared at 2 mM in THF:H<sub>2</sub>O (1:1). Other solutions were prepared at 2 mM of  $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$  and 40 mM of **P3** or **T3** or **P3/T3** in THF and 10 % (v/v) water and the mixture was stirred at room temperature.

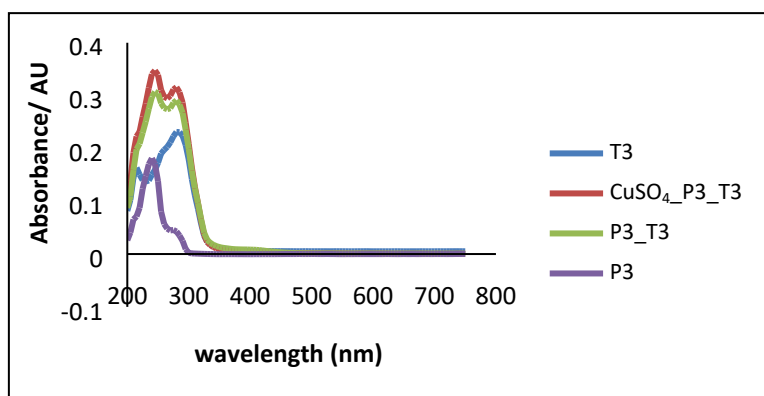




## 6. UV/VIS spectra of ligands **P3**, **T3**, and mixtures **P3-T3** and $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ -**P3-T3**:

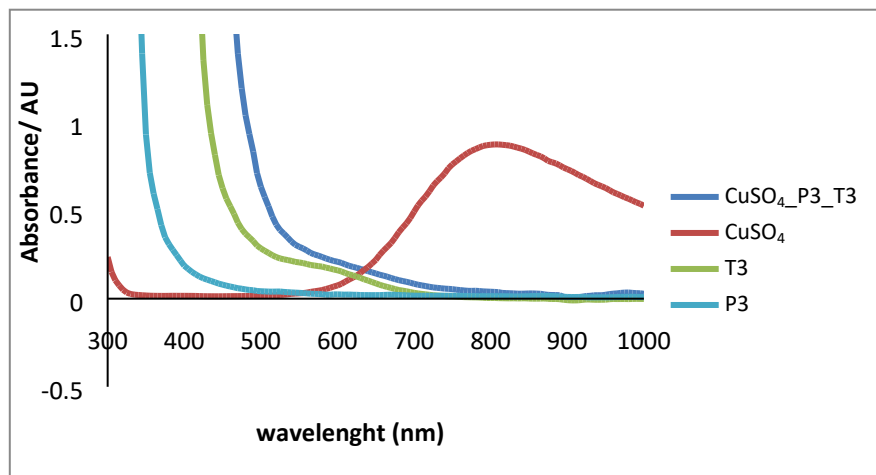
- A) 1)** The  $\text{CuSO}_4 \cdot \text{P3-T3}$  solution was prepared at 2 mM of  $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ , 40 mM of **P3** and 40 mM of **T3** in THF (spectroscopic grade) and 2.5 % (v/v) water. 100  $\mu\text{L}$  of this solution was diluted to 4 mL THF (spectroscopic grade). Final concentration: 0.05 mM of  $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ , 1 mM of **P3** and 1 mM of **T3**.
- 2) P3-T3** solution was prepared at 10 mM of **P3** and 10 mM of **T3** in THF (spectroscopic grade). 200  $\mu\text{L}$  of this solution was diluted to 2 mL THF (spectroscopic grade). Final concentration: 1 mM of **P3** and 1 mM of **T3**.
- 3) P3, T3** solutions were prepared at 10 mM in THF (spectroscopic grade). 200  $\mu\text{L}$  of this solution was diluted to 2 mL THF (spectroscopic grade). Final concentration: 1 mM of **P3** or **T3**.

**UV-Vis absorbance measurements:** In a UV-Vis cuvette, which contains 2 mL of THF, 20  $\mu\text{L}$  of the corresponding solution was added.



UV-Vis spectroscopy did not show changes in the  $\text{CuSO}_4 \cdot \text{P3-T3}$  absorption spectrum, which correspond to the sum of **P3** and **T3**.

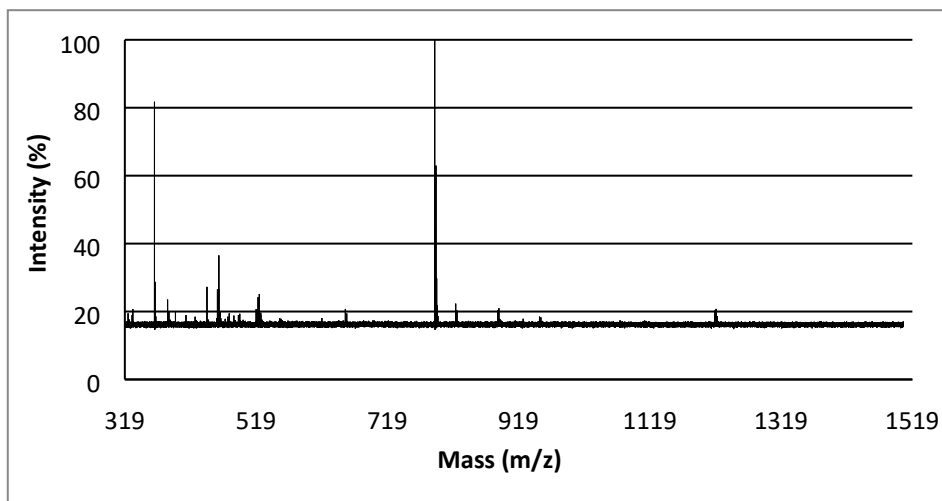
- B)** The  $\text{CuSO}_4 \cdot \text{P3-T3}$  solution was prepared at 84 mM of  $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ , 840 mM of **P3** and 840 mM of **T3** in THF (spectroscopic grade) and 10 % (v/v) water. The  $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$  was prepared at 84 mM in water. **P3** and **T3** solutions were prepared at 840 mM in THF.



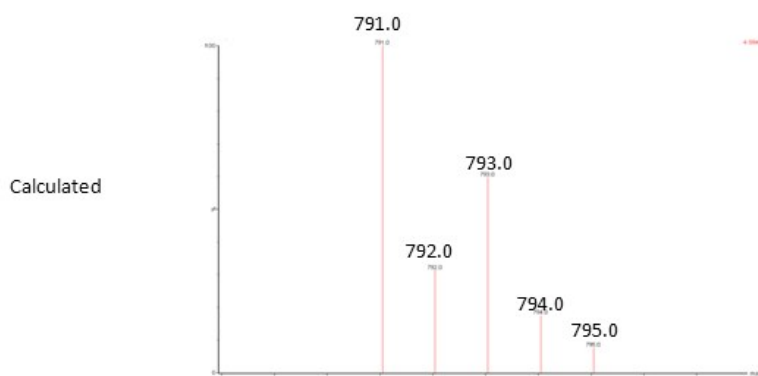
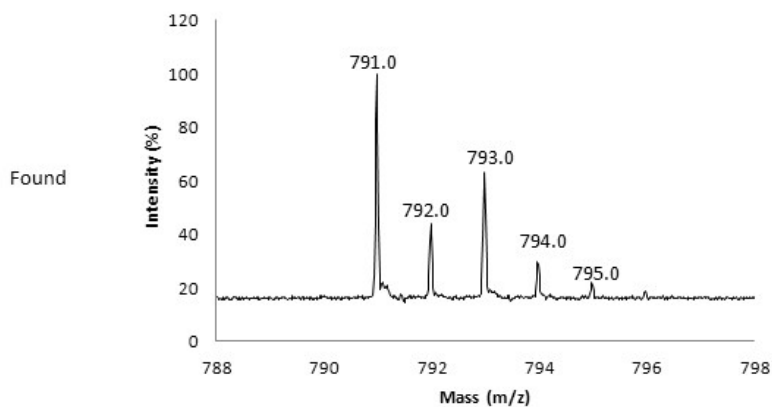
## 7. Mass spectrometry (MALDI-TOF):

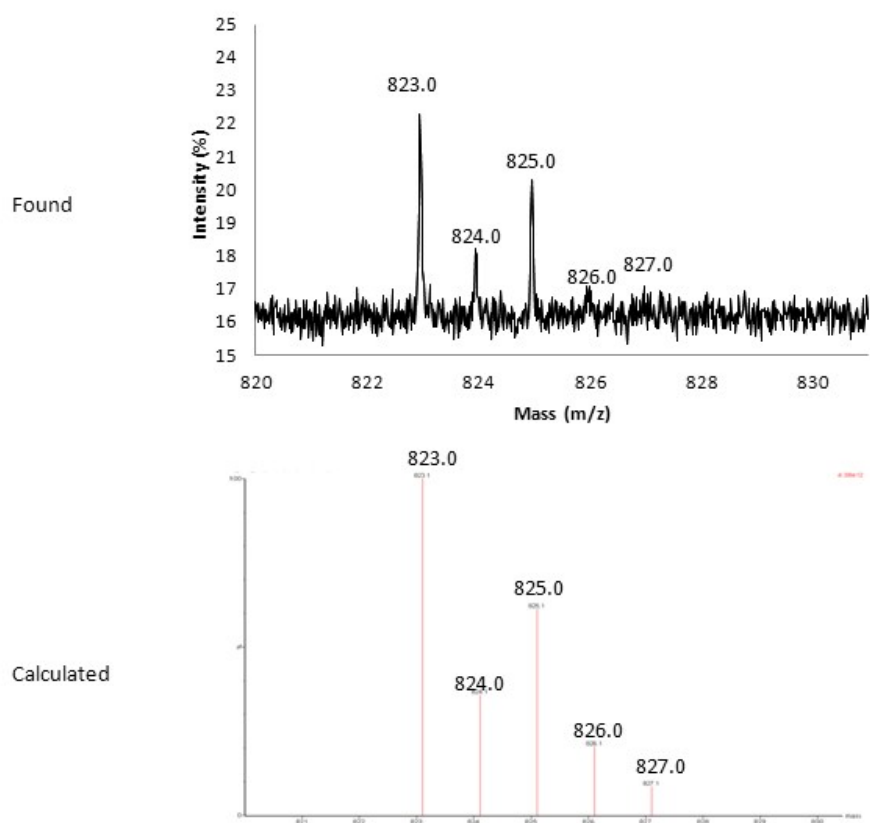
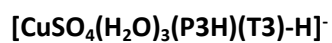
MALDI-TOF MS experiments were performed in positive and negative ion mode without matrix. Identified species with the corresponding calculated and recorded isotope distributions are showed.

A) Negative mode:

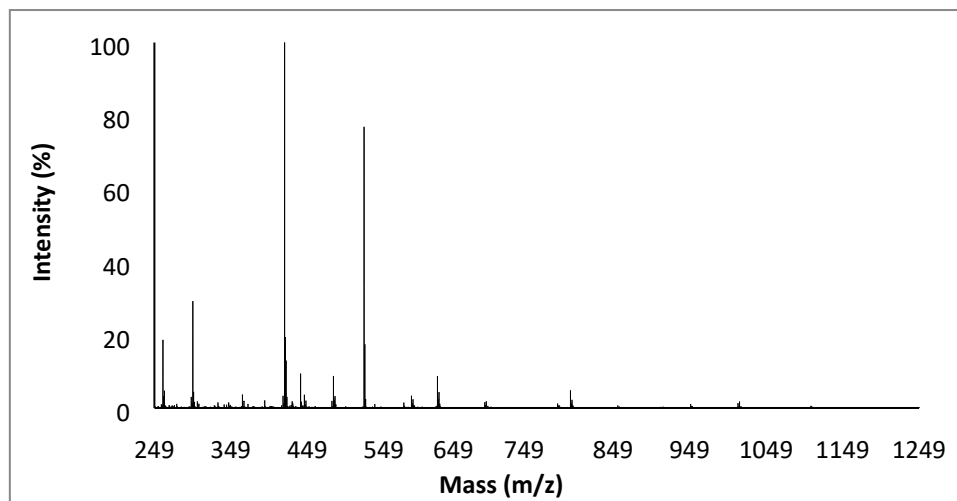


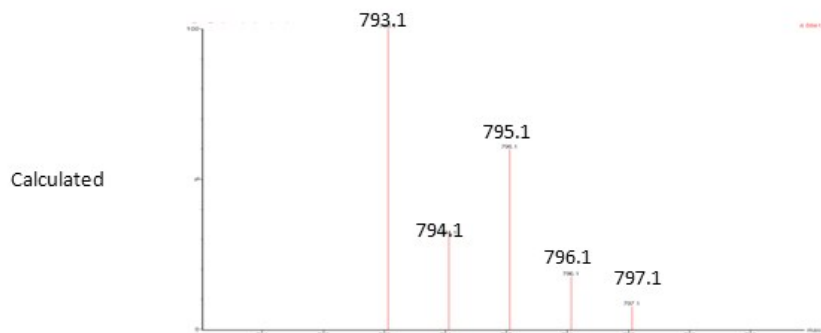
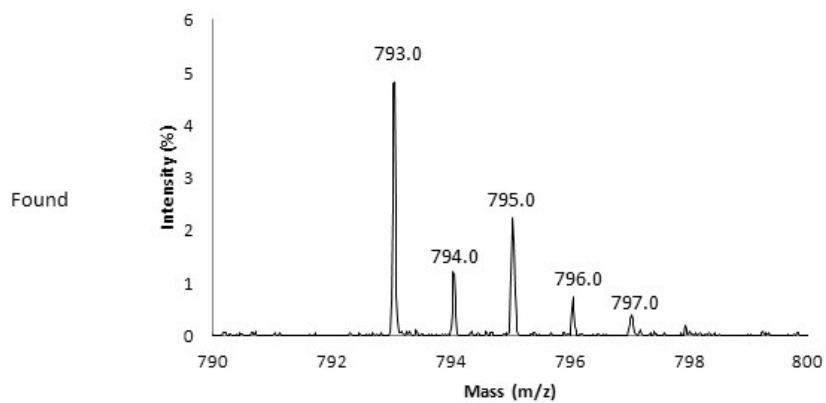
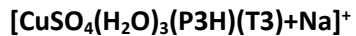
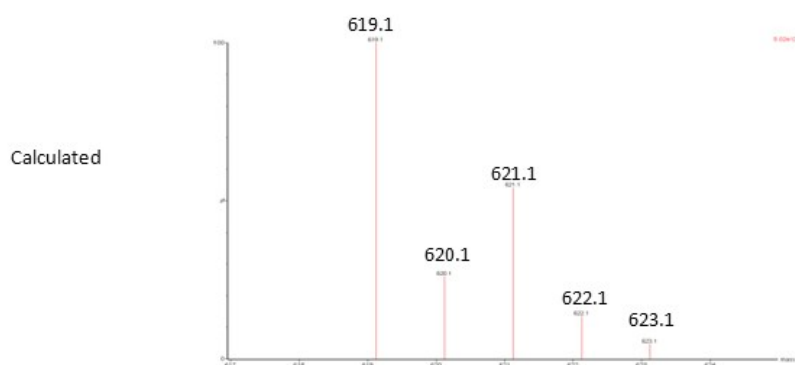
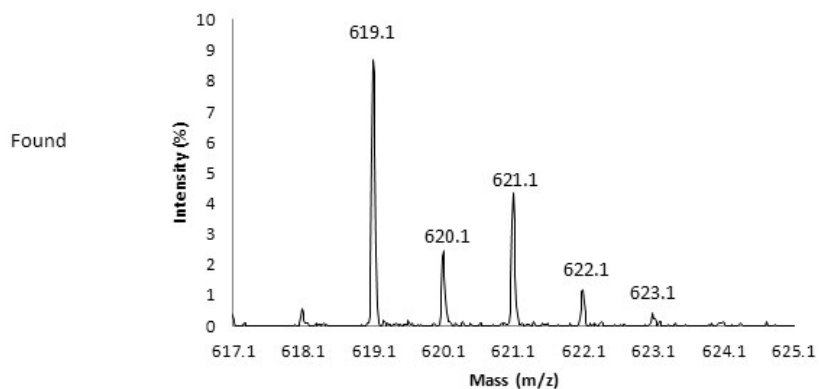
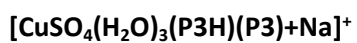
$[\text{CuSO}_4(\text{H}_2\text{O})_3(\text{P3})(\text{T3})+\text{Na}-\text{H}]^-$





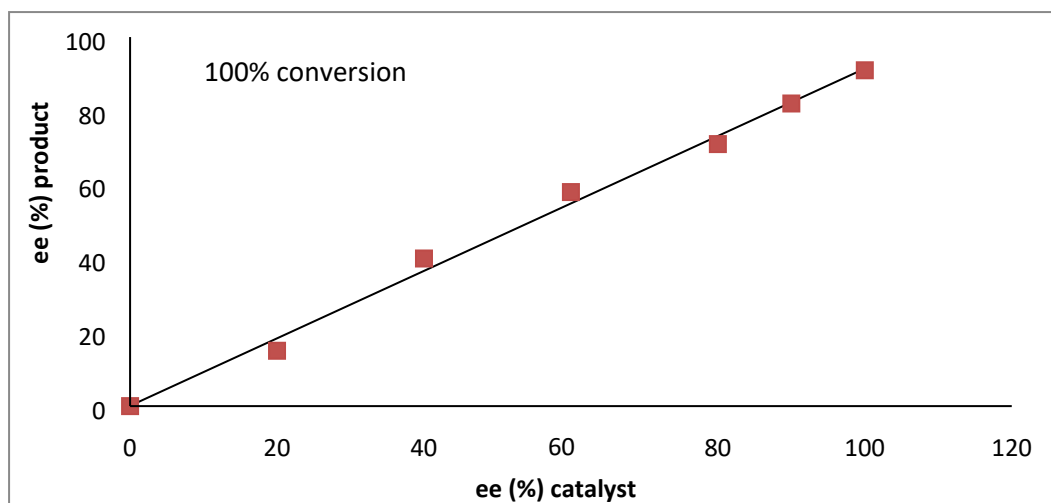
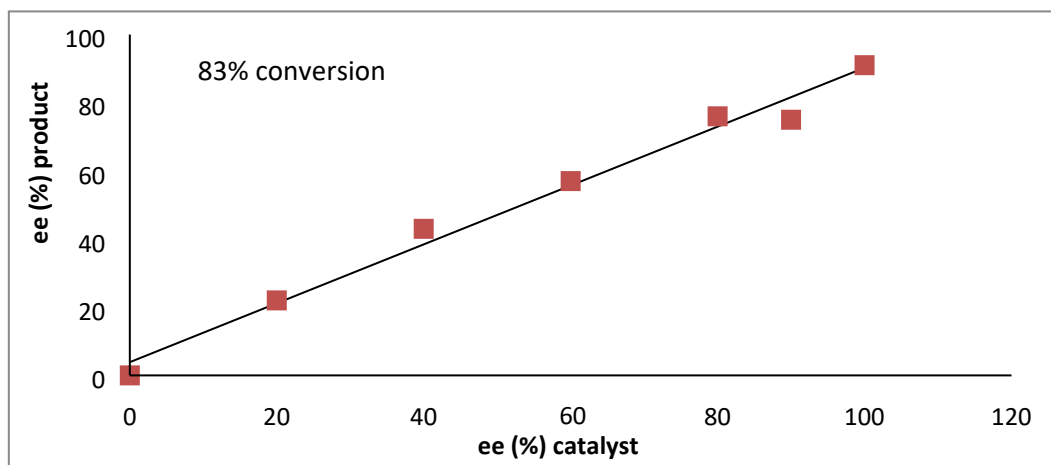
B) Positive mode:



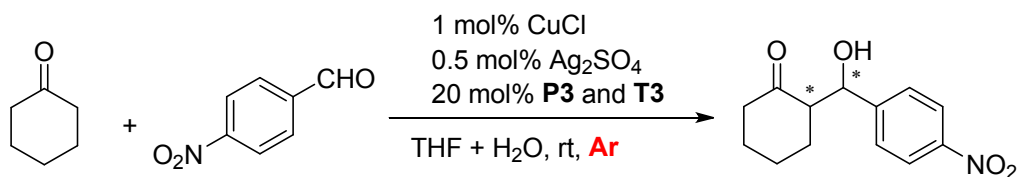


## 8. Non-linear effect (NLE) studies:

A mixture of  $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$  (0.92 mg,  $3.7 \cdot 10^{-3}$  mmol, 1 mol %), **P3** (**S-P3** was combined with **R-P3** in appropriate ratios) (14 mg, 0.074 mmol, 20 mol %) and **T3** (27 mg, 0.074 mmol, 20 mol %) was stirred in dry THF (528  $\mu\text{L}$ ) and  $\text{H}_2\text{O}$  (13  $\mu\text{L}$ , 1.1 mmol respect to *p*-nitrobenzaldehyde) at room temperature for 1 h. Then, the *p*-nitrobenzaldehyde (56 mg, 0.37 mmol) and cyclohexanone (383  $\mu\text{L}$ , 3.7 mmol) were added. The reactions were sampled at different conversions and analyzed by chiral HPLC to determine the *ee* of product.



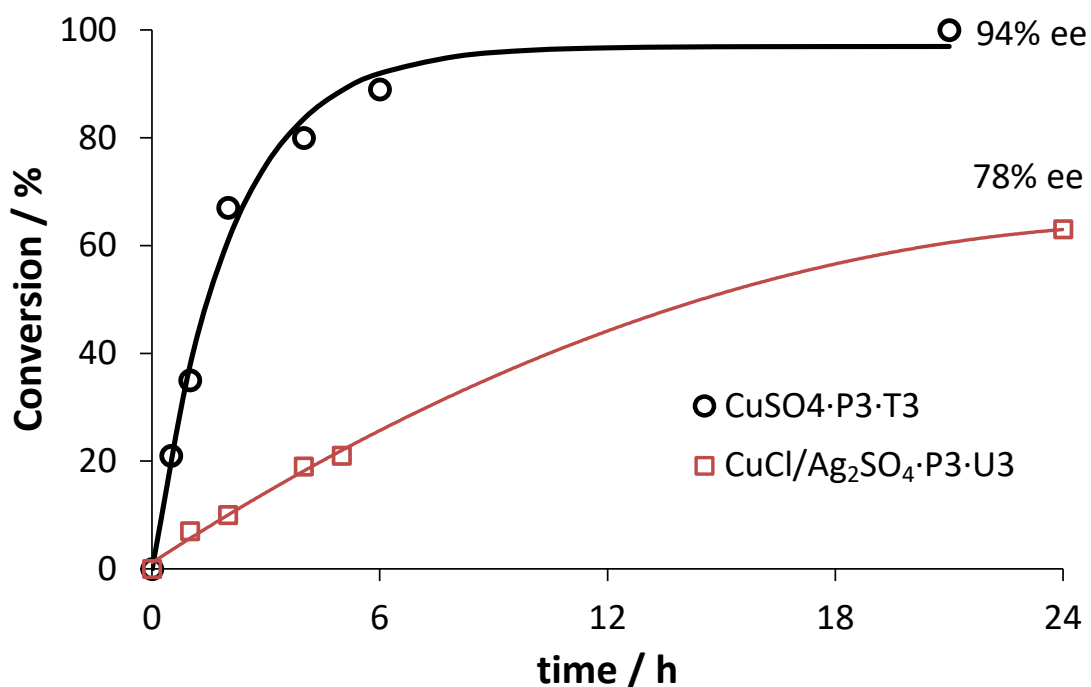
## 9. Experiment with CuCl+Ag<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> under inert atmosphere:



Time [h]	Conversion [%]	d.r.(anti/syn)	ee% (anti)
1	24	91:9	n.d.
2	57	91:9	87
4	68	92:8	86
6	76	90:10	89
21	99	90:10	89

Essentially identical results are obtained compared to the reaction run under open air conditions. This proves no effect of air in the potential oxidation of thiourea ligands.

## 10. Thiourea (T3) vs. urea (U3) ligands under Cu(I)-sulfate catalysis.

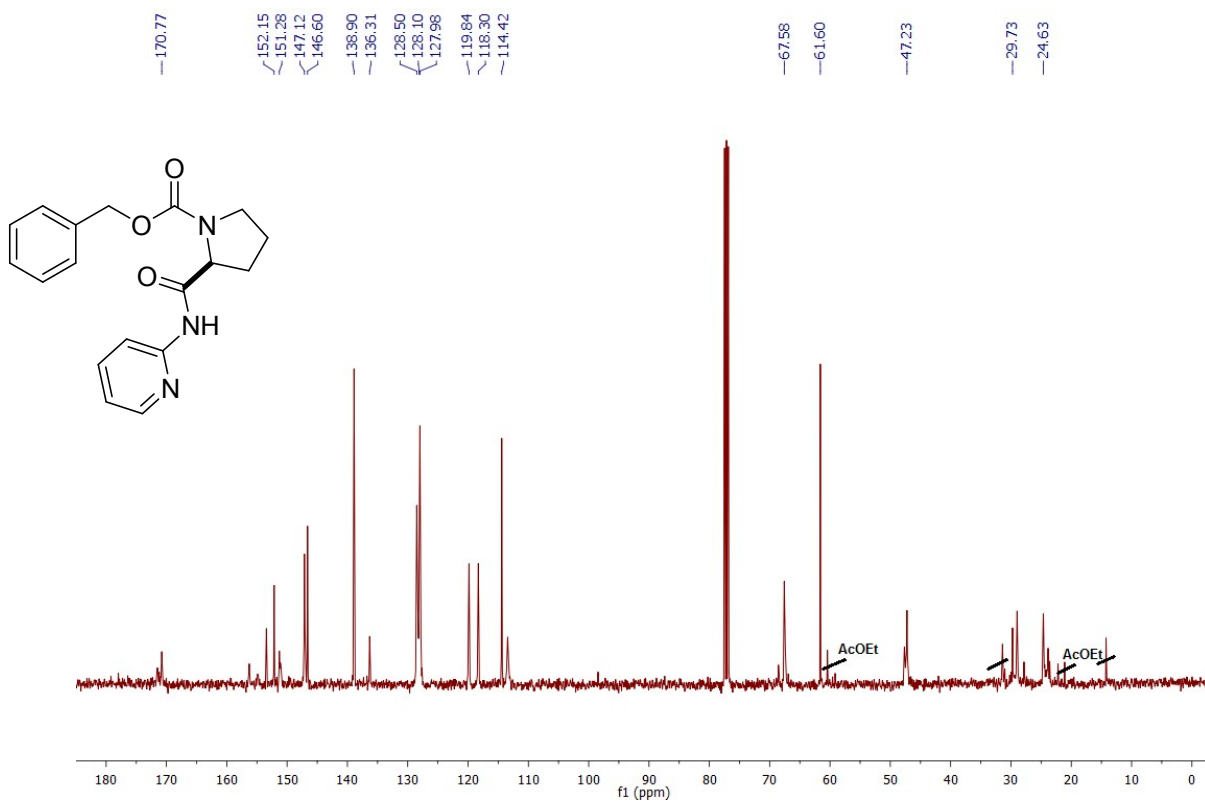
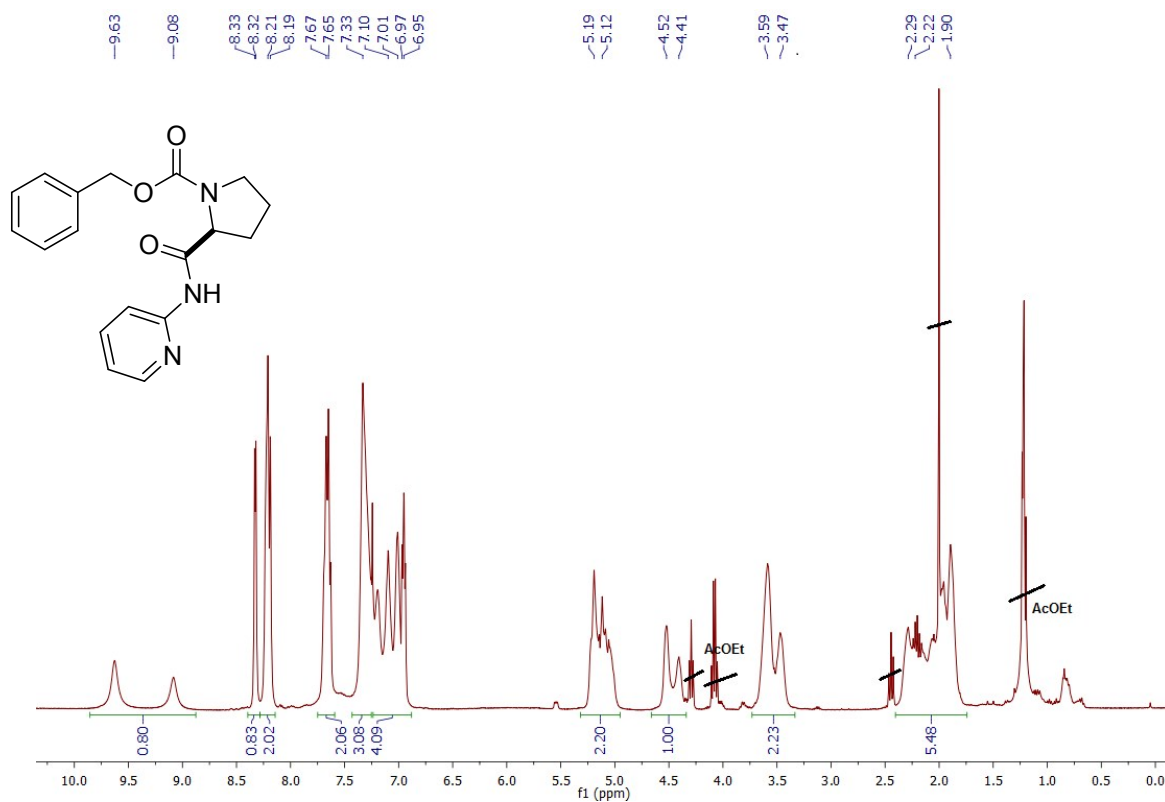


The aldol reaction of cyclohexanone and *p*-nitrobenzaldehyde was studied using 2 mol% CuCl, 1 mol% Ag<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, 20 mol% **P3** and 20 mol% **U3** in THF plus 2 equiv. water, at rt. A clearly slower and less enantioselective reaction was obtained.

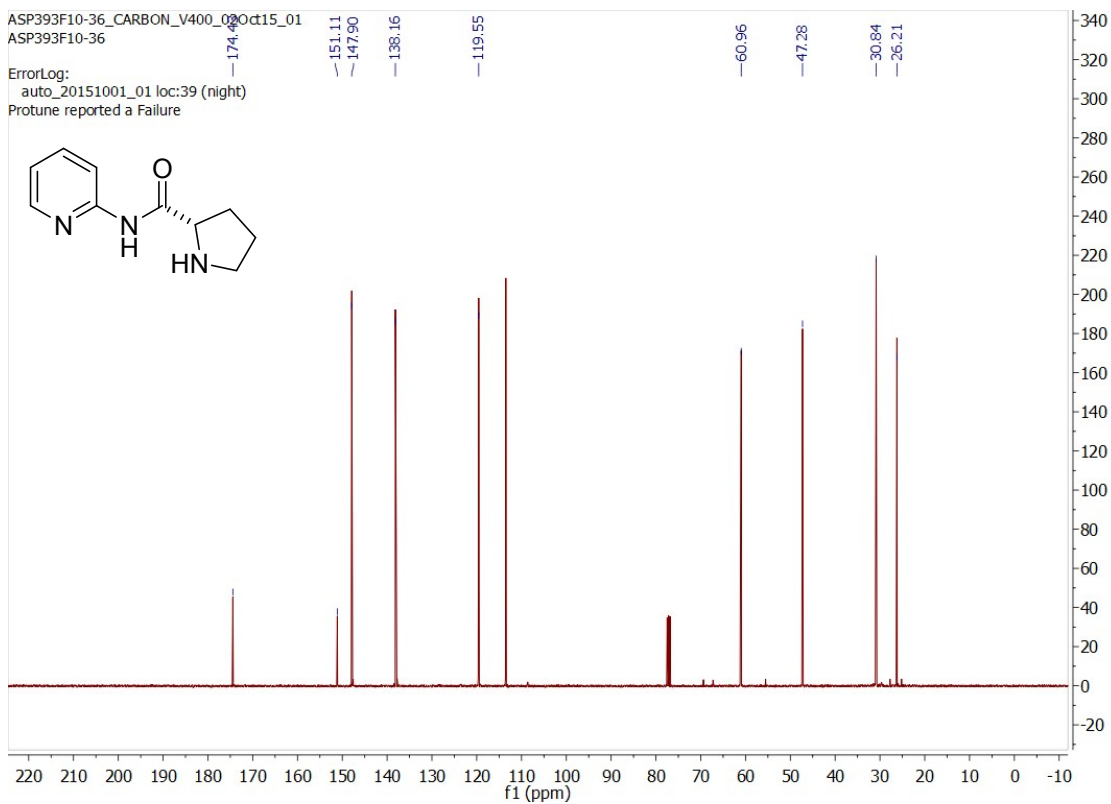
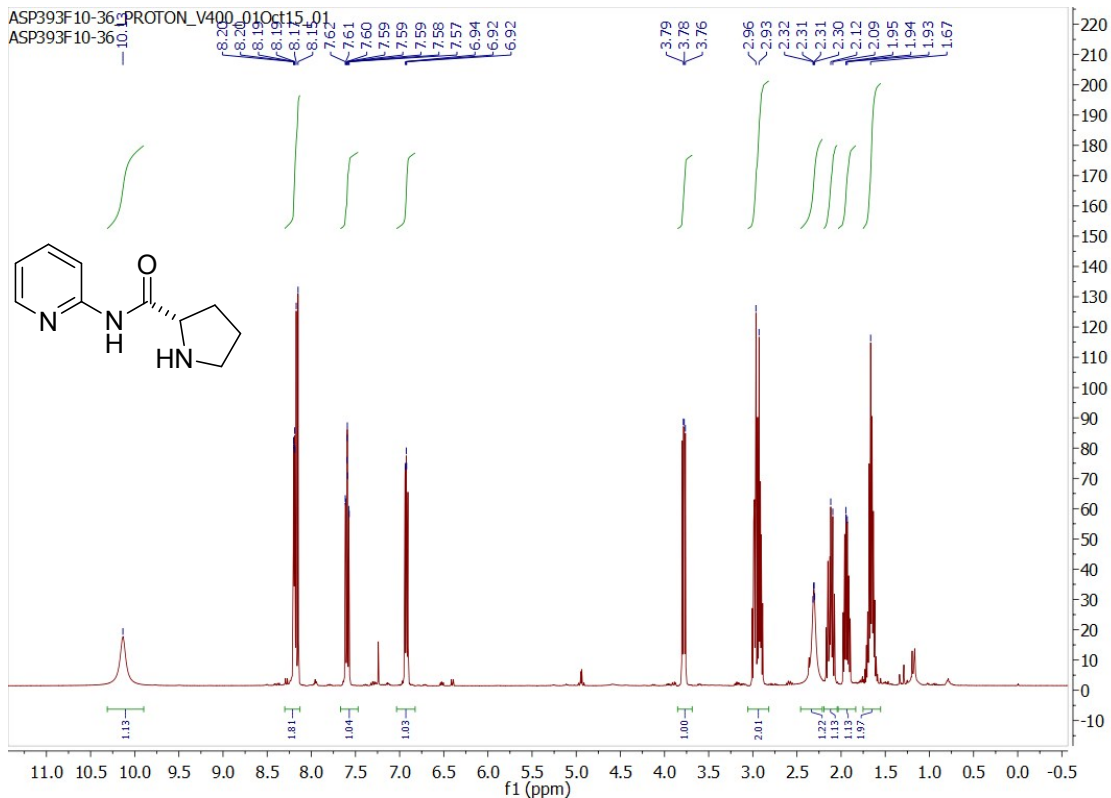


# 11. NMR spectra of pyridine ligands and intermediates:

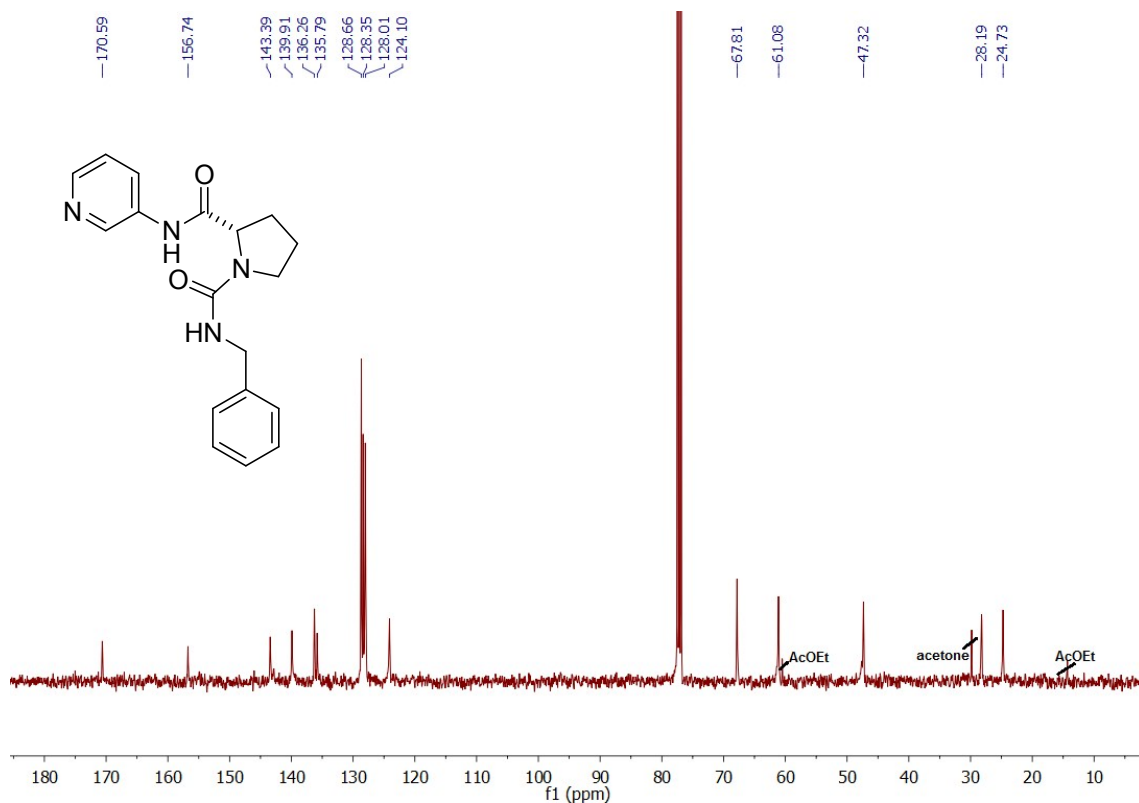
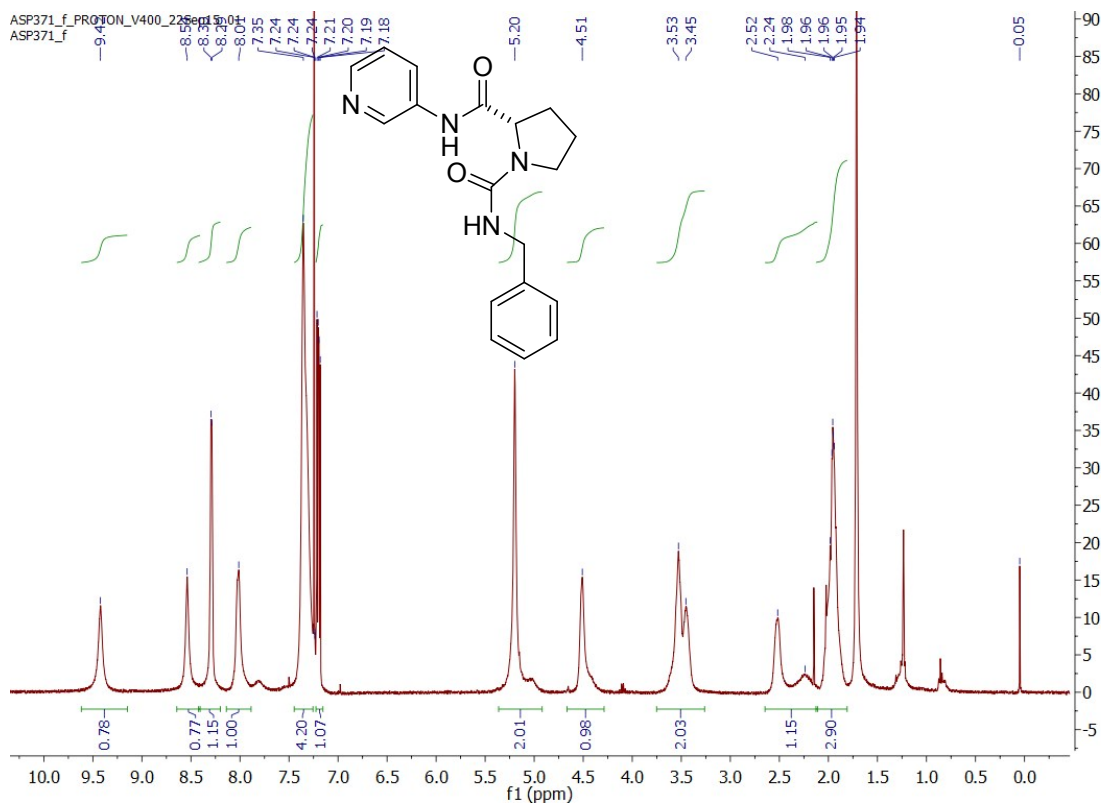
Z-P2:



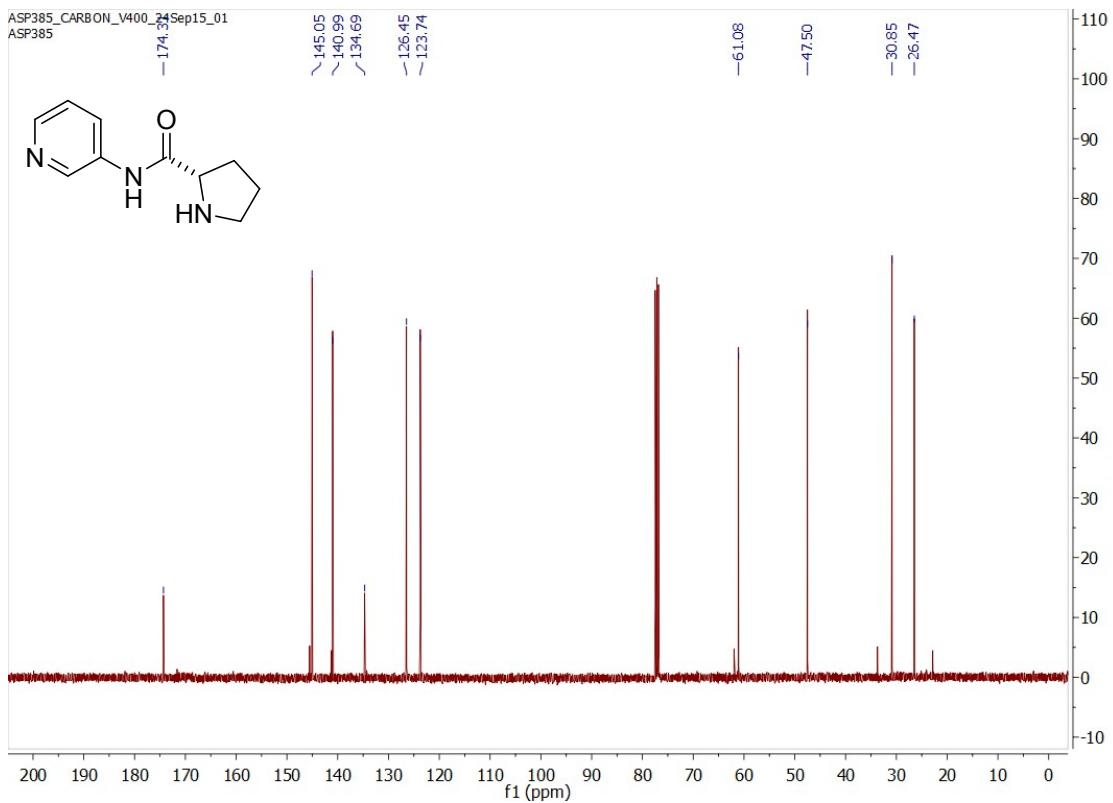
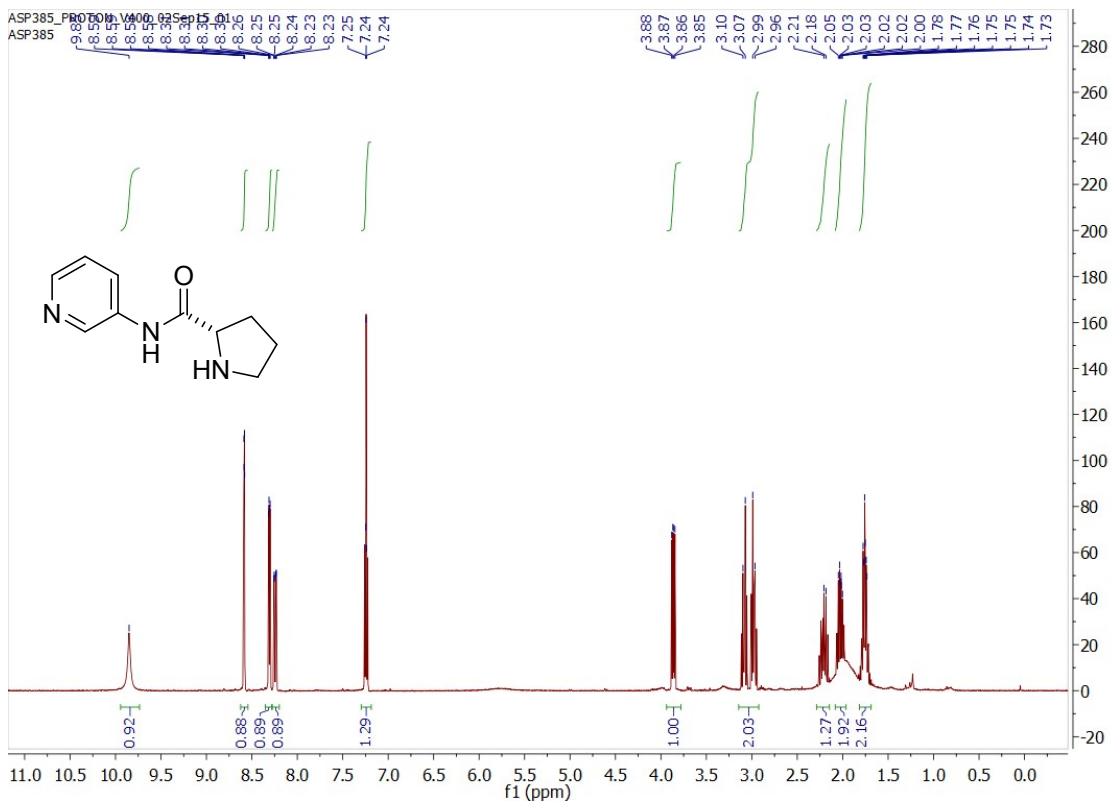
P2:



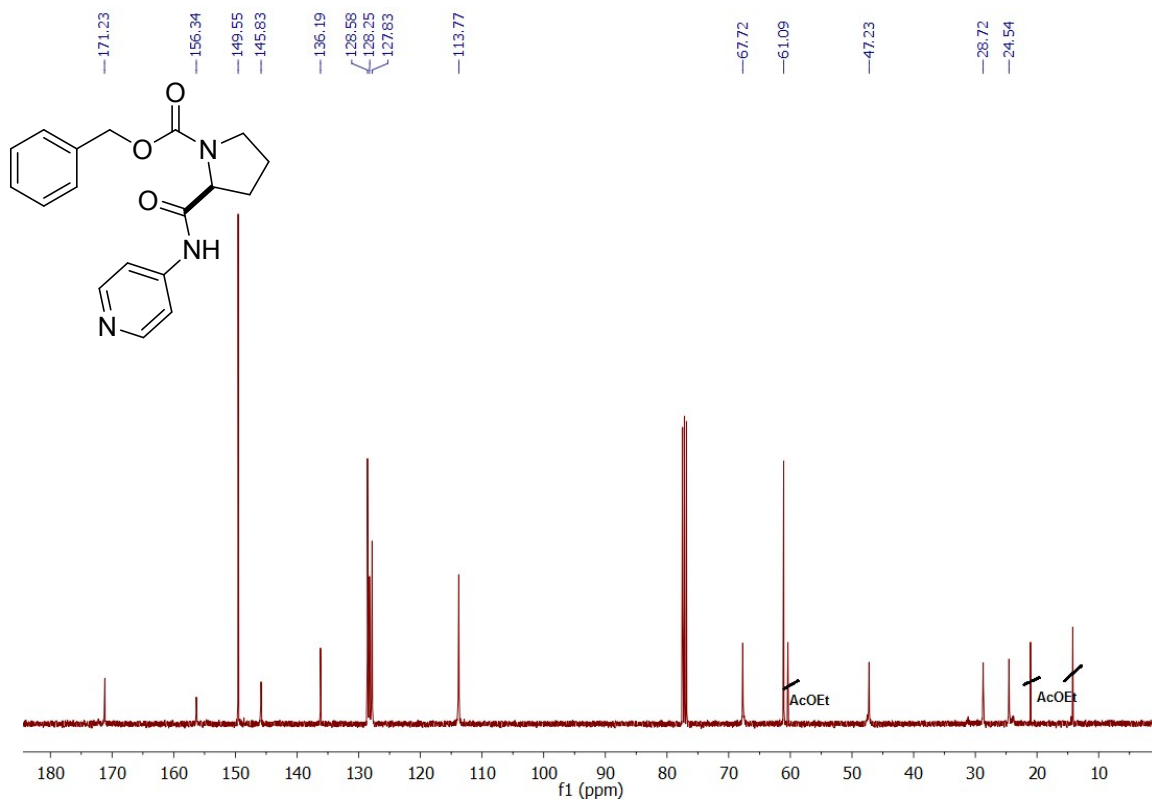
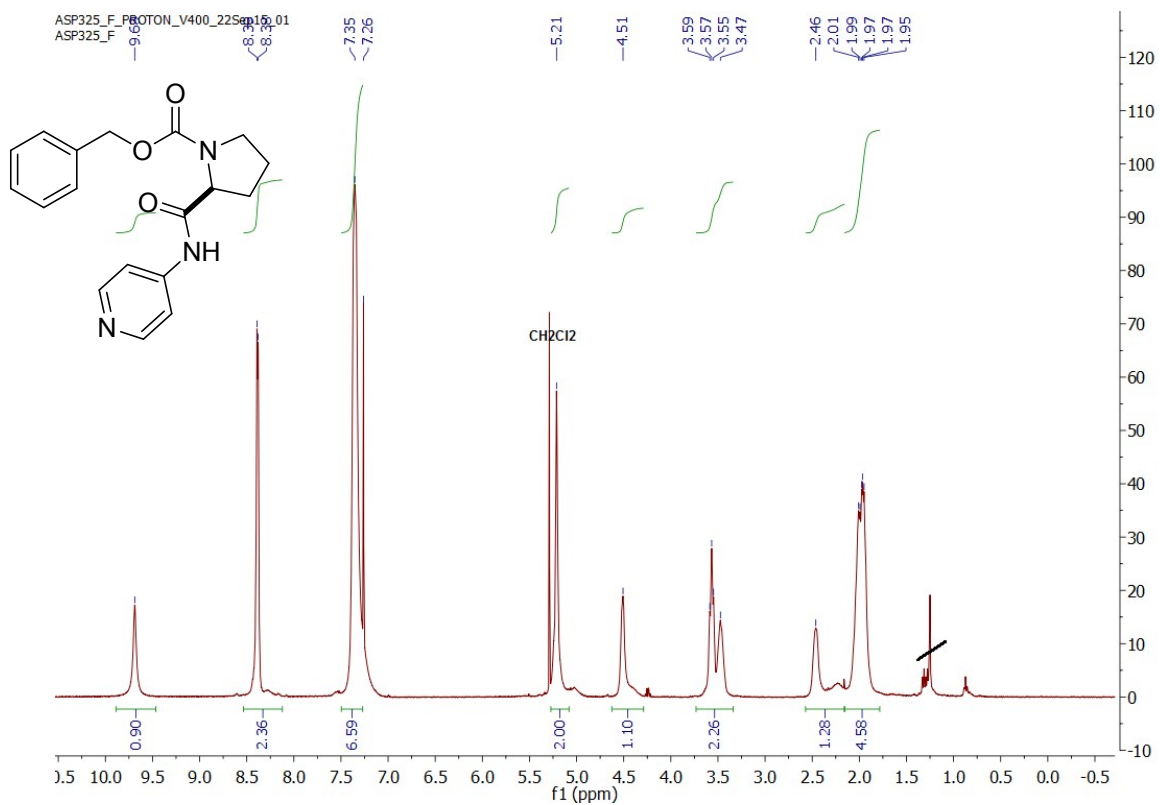
**Z-P3:**



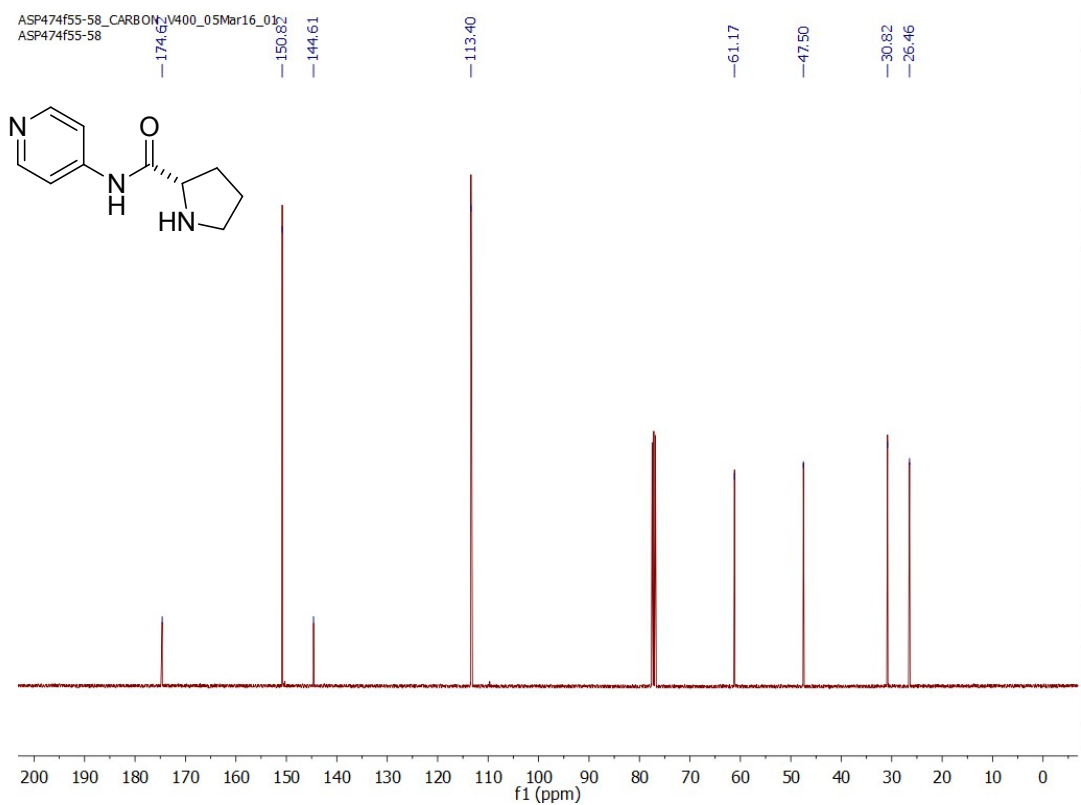
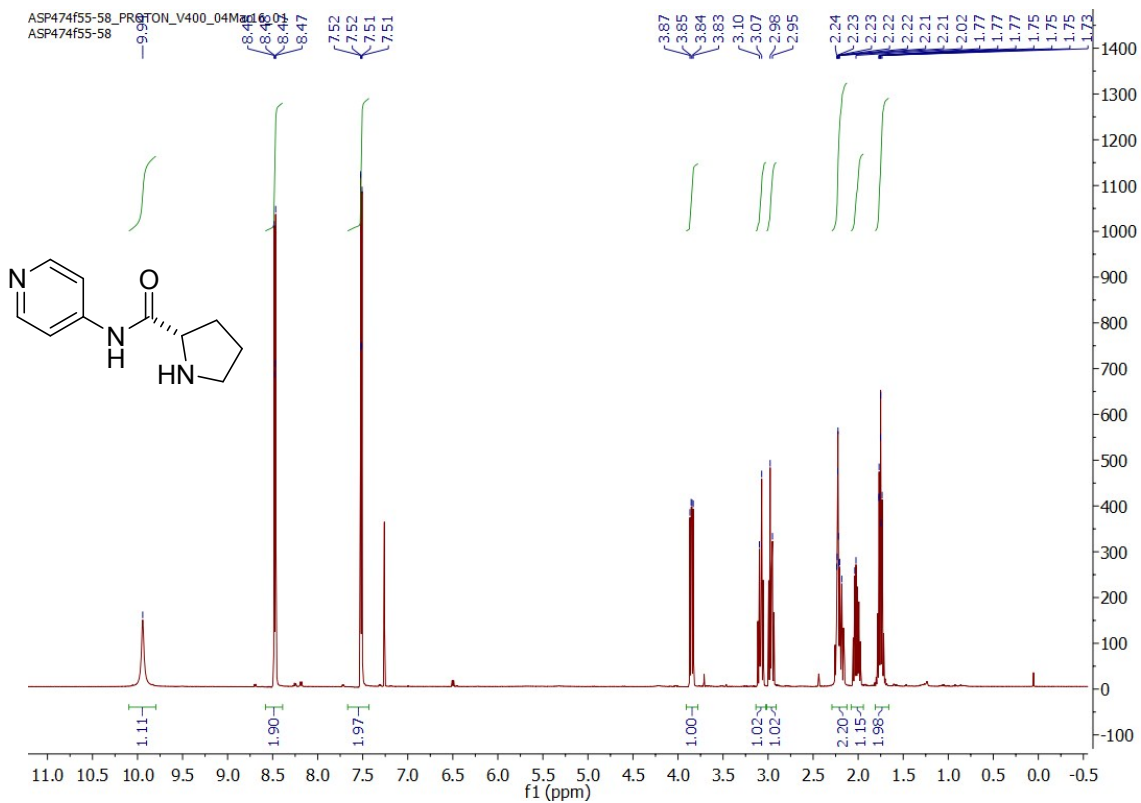
P3:



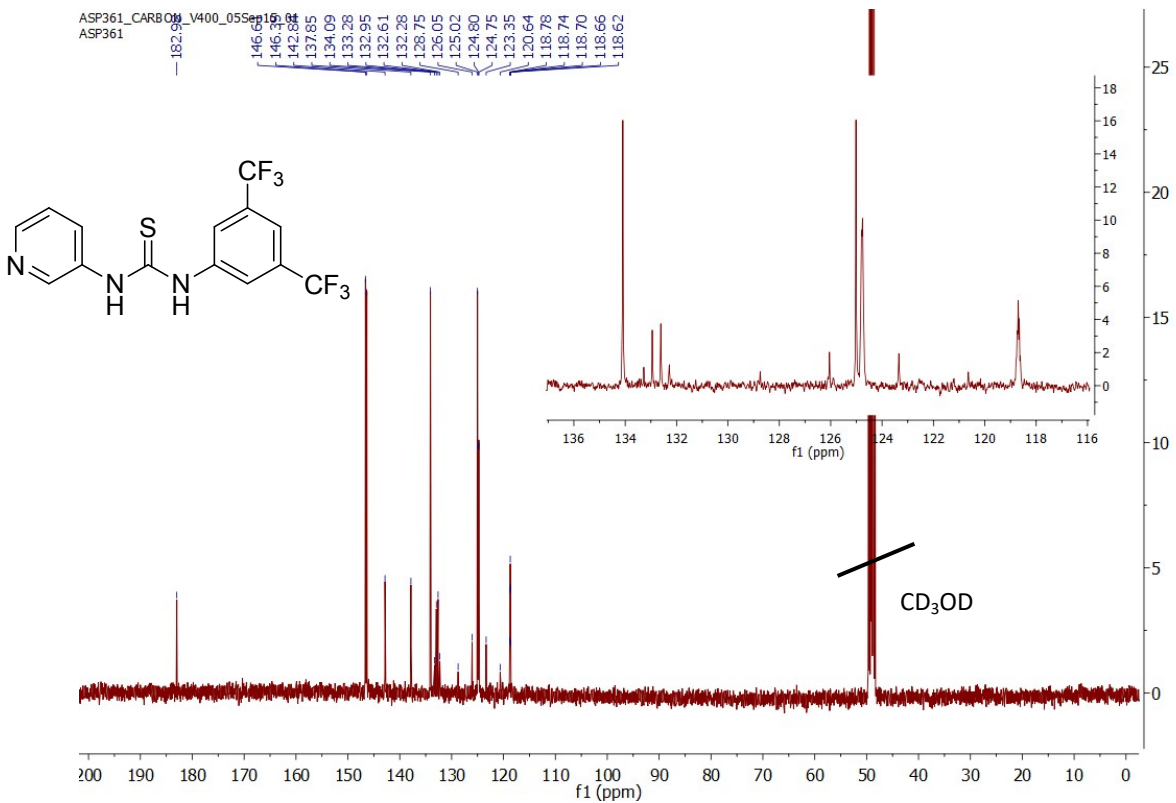
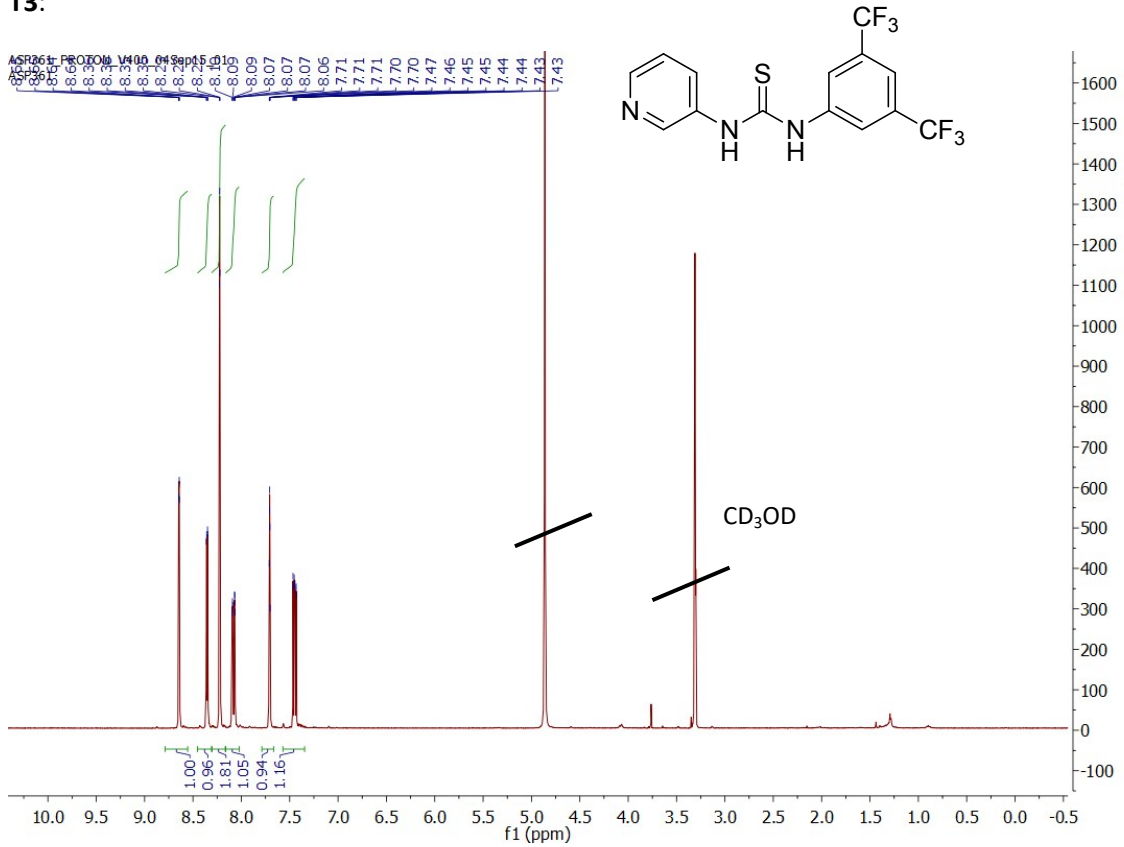
**Z-P4:**



**P4:**

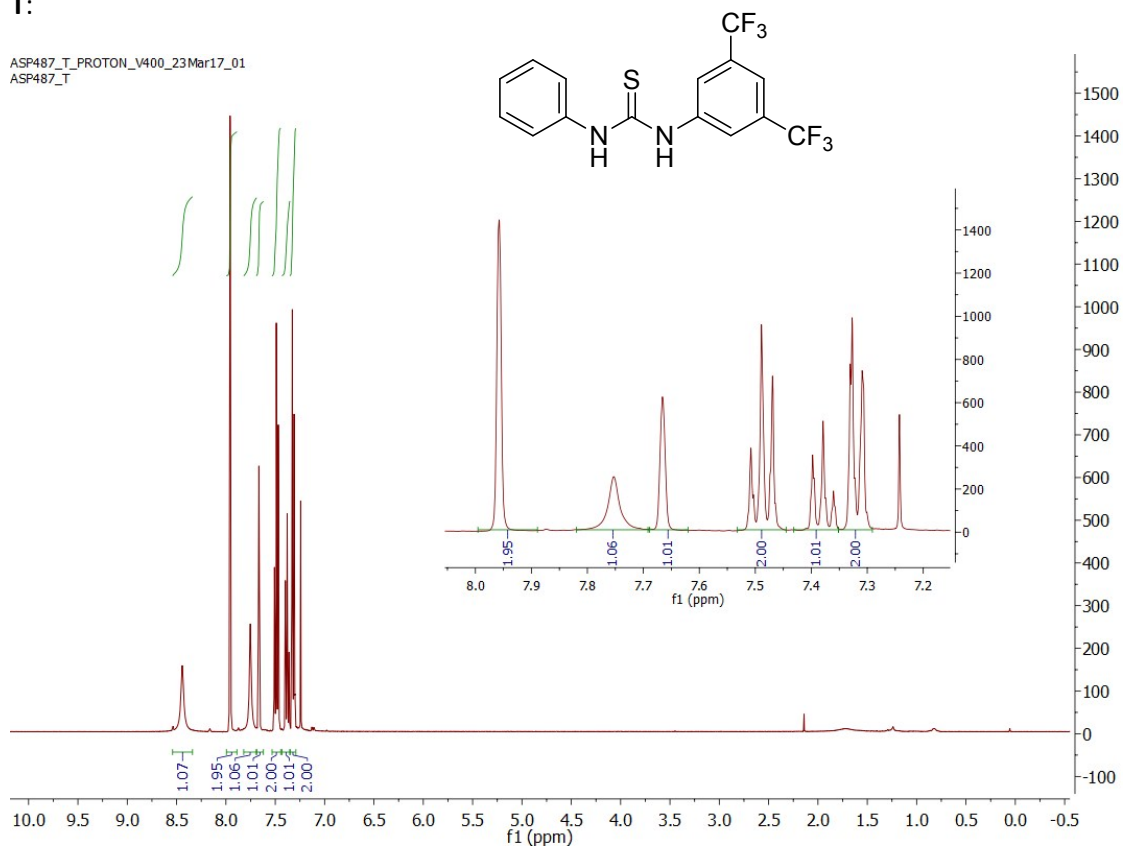


T3:

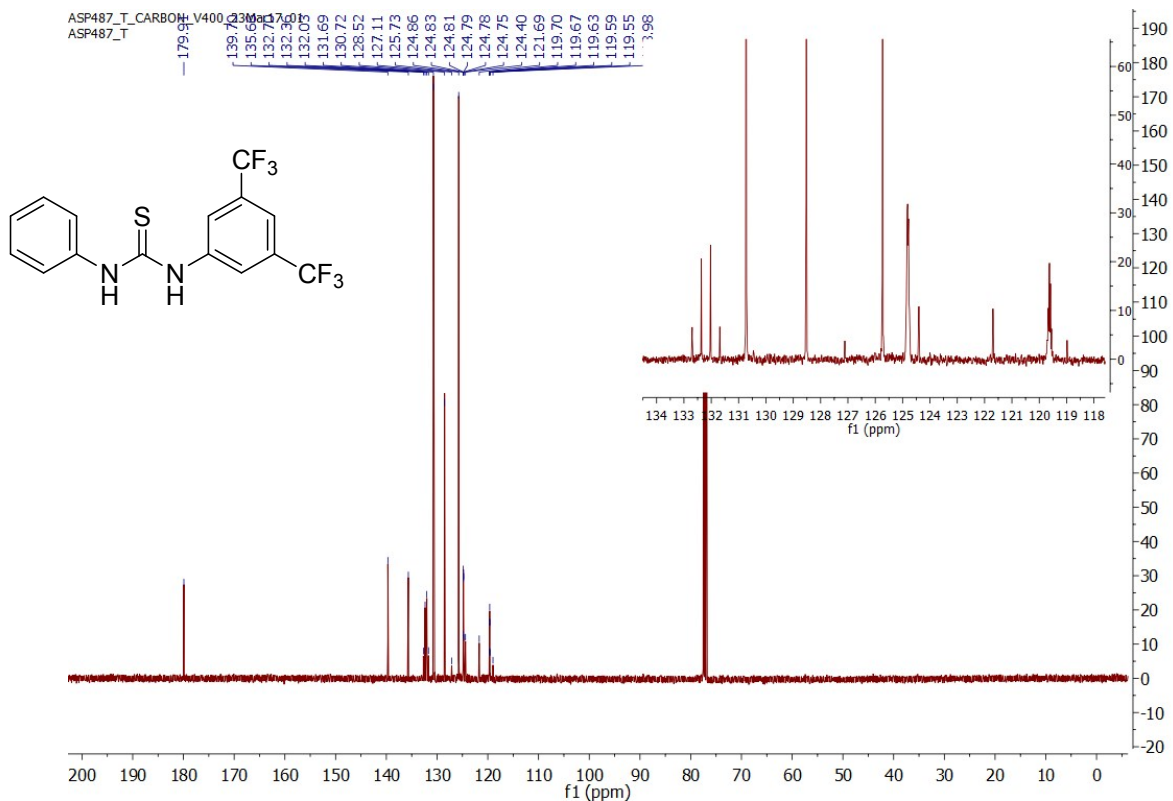


T:

ASP487\_T\_PROTON\_V400\_23Mar17\_01  
ASP487\_T



ASP487\_T\_CARBON\_V400\_23Mar17\_01  
ASP487\_T





## 11. References:

- 1 A. Serra-Pont, I. Alfonso, C. Jimeno, J. Solà, *Chem. Commun.* **2015**, *51*, 17386-17389.
- 2 Z. Tang, L. F. Cun, X. Cui, A. Q. Mi, Y. Z. Jiang, L. Z. Gong, *Org. Lett.* **2006**, *8*, 1263-1266.
- 3 X.-Yi. Xu, Z. Tang, Y.-Z. Wang, S.-W. Luo, L.-F. Cun, L.-Z. Gong, *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 9905-9913.
- 4 S. S. Chimni, D. Mahajan, *Tetrahedron: Asymmetry* **2006**, *17*, 2108-2119.
- 5 A. Natarajan, Y. Guo, H. Arthanari, G. Wagner, J. A. Halperin, M. Chorev, *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 6362-6368.
- 6 J.-R. Chen, H.-H. Lu, X.-Y. Li, L. Cheng, J. Wan, W.-J. Xiao, *Org. Lett.* **2005**, *7*, 4543-4545.
- 7 A. M. Valdivielso, A. Catot, I. Alfonso, C. Jimeno, *RSC Advances* **2015**, *5*, 62331-62335.
- 8 L. Zu, H. Xie, H. Li, J. Wang, W. Wang, *Org. Lett.* **2008**, *10*, 1211-1214.
- 9 D. Font, C. Jimeno, M. A. Pericas, *Org. Lett.* **2006**, *8*, 4653-4655.
- 10 P. Kotrusz, I. Kmentova, B. Gotov, S. Toma, E. Solcaniova, *Chem. Commun.* **2002**, 2510-2511.
- 11 K. Sakthivel, W. Notz, T. Bui, C. F. Barbas III, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 5260-5267.
- 12 B. List, R. A. Lerner, C. F. Barbas III, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 2395-2396.

# CAPÍTOL III

## **Sistemes catalítics basats en lligands bipyridina**



**CAPÍTOL III: SISTEMES CATALÍTICS BASATS EN LLIGANDS BIPYRIDINA**

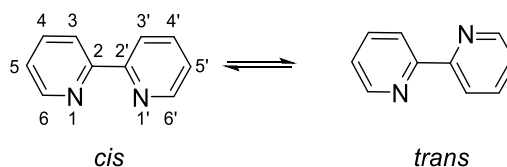
3.1. ANTECEDENTS .....	133
3.1.1. <i>N</i> -ÒXIDS O <i>N,N'</i> -DIÒXIDS DE 2,2'-BIPYRIDINA COM ORGANOCATALITZADORS .....	133
3.1.2. ORGANOCATALITZADORS DERIVATS DE 2,2'-BIPYRIDINA.....	136
3.1.3. CATÀLISI COMBINADA ÀCID DE LEWIS-ORGANOCATÀLISI.....	137
3.1.4. COCATALITZADORS DERIVATS DE 2,2'-BIPYRIDINA .....	138
3.2. OBJECTIUS ESPECÍFICS.....	140
3.3. REFERÈNCIES .....	141
3.4. PUBLICACIÓ C .....	145
3.4.1. INFORMACIÓ COMPLEMENTÀRIA DE LA PUBLICACIÓ C .....	149



### 3.1. ANTECEDENTS

La 2,2'-bipiridina és un dels lligands bidentats més utilitzats en química de coordinació i organometàl·lica,<sup>[1]</sup> i també en catàlisi homogènia com a lligand auxiliar capaç d'estabilitzar els centres metàl·lics i modular les seves propietats.<sup>[2]</sup>

Els compostos de coordinació derivats de la bipiridina presenten generalment altes constants de formació gràcies a l'efecte quelat i a la seva habilitat per coordinar-se a un gran rang de centres metàl·lics, com també una gran estabilitat redox.<sup>[3, 4]</sup> La 2,2'-bipiridina presenta lliure rotació al voltant de l'enllaç entre els dos anells però quan està coordinada en un metall es troba en disposició *cis*. En canvi, en absència de metall el nivell d'energia més baix s'obté quan té els àtoms de nitrogen en la posició *trans* a causa de la repulsió dels parells d'electrons solitaris dels àtoms de N (Figura 3.1).<sup>[5]</sup> Aquests compostos, a més, tenen la capacitat d'actuar com  $\pi$ -acceptor, la qual cosa contribueix a l'estabilitat dels complexos resultants.<sup>[6]</sup>



**Figura 3.1.** Estructures *cis* i *trans* de la 2,2'-bipiridina.

A més, aquests lligands 2,2'-bipiridina es poden funcionalitzar en les posicions 3, 4, 5 o 6 d'un dels anells aromàtics de forma relativament senzilla.

A continuació es descriuen diversos exemples on s'empren organocatalitzadors que contenen grups 2,2'-bipiridina que participen d'una forma o d'una altra en reaccions catalítiques. En concret, l'ús de *N*-òxid o *N,N'*-diòxids de 2,2'-bipiridina com organocatalitzadors, derivats quirals de 2,2'-bipiridina, organocatalitzadors en combinació amb àcids de Lewis i com a cocatalitzador.

Cal afegir que no es coneixen exemples de sistemes dinàmics catalítics com els desenvolupats en la present Tesi Doctoral, on el centre metàl·lic actua com a punt d'assemblatge dels lligands bipiridina exclusivament.

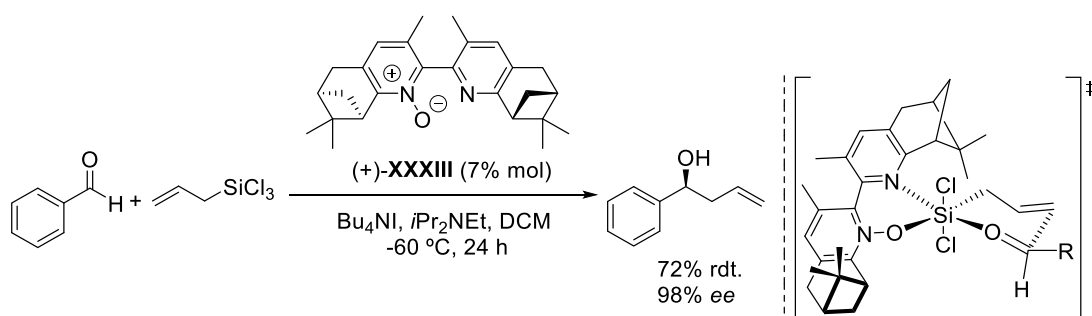
A continuació es descriuen els exemples esmentats.

#### 3.1.1. *N*-ÒXIDS O *N,N'*-DIÒXIDS DE 2,2'-BIPIRIDINA COM ORGANOCATALITZADORS

Els *N*-òxids o *N,N'*-diòxids de 2,2'-bipiridina amb quiralitat axial són organocatalitzadors que actuen com a bases de Lewis i han estat centre d'atenció de molts grups gràcies a la seva gran reactivitat i estereoselectivitat en un ampli ventall de transformacions catalítiques asimètriques amb reactius de silici,<sup>[7]</sup> com ara l'alquilació d'aldehids,<sup>[8]</sup> la reacció aldòlica,<sup>[9-11]</sup> la reacció d'Strecker,<sup>[12]</sup> l'obertura d'anells d'epòxids<sup>[13, 14]</sup> i l'addició de Michael.<sup>[15]</sup> A més, diferents estudis han revelat que la quiralitat axial d'aquests *N*-òxids de 2,2'-bipiridina juga un paper molt important en el control de l'estereoselectivitat de les reaccions organocatalítiques i l'eficiència

de l'estereocontrol està regulada pels canvis conformacionals causats per la complexació amb el silici dels reactius.<sup>[16]</sup> A continuació es descriu una selecció d'aquest ampli ventall de *N*-òxids i *N,N'*-diòxids de bipiridina com a organocatalitzadors.

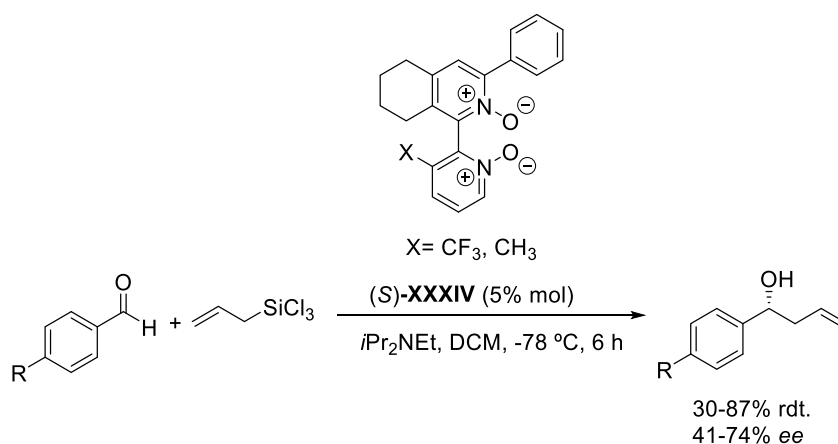
Primerament, el grup de Malkov i Kočovský<sup>[17]</sup> va descriure un organocatalitzador basat en una 2,2'-bipiridina monooxidada quiral per a l'alquilació enantioselectiva d'aldehids amb al·liltriclorosilans (Esquema 3.1). Els autors van demostrar que l'estereoquímica de la reacció està controlada per l'eix quiral de la 2,2'-bipiridina i van proposar l'intermediari que es mostra en l'Esquema 3.1 per explicar el sentit de la inducció asimètrica. Aquest catalitzador presenta una naturalesa heterobidentada amb un donant fort i un feble. Els autors, mitjançant estudis mecanístics, van suggerir que mentre el *N*-òxid activa l'al·lil silà, l'altre nitrogen de la bipiridina estableix per quelació l'intermediari i redueix el nombre d'estats de transició diastereoisomèrics i això provoca un augment en l'enantioselectivitat.



**Esquema 3.1.** Reacció Sakurai-Hosomi catalitzada per (+)-XXXIII. Estat de transició proposat pels autors.

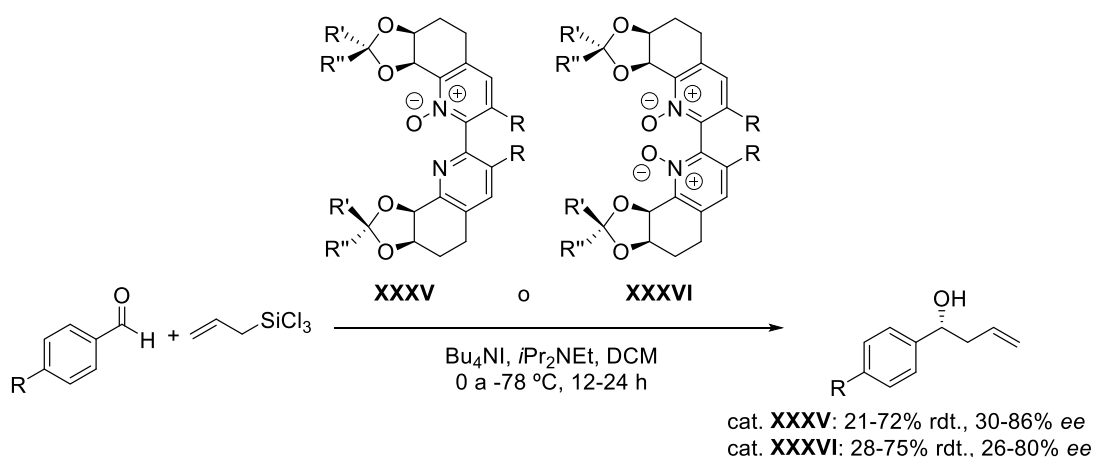
Uns anys més tard, el mateix grup va utilitzar aquests tipus d'organocatalitzadors per a l'obertura enantioselectiva d'epòxids cíclics.<sup>[18]</sup>

D'altra banda, el grup de Kotora<sup>[19]</sup> es va centrar en l'activació d'àcids de Lewis mitjançant organocatalitzadors que actuen com a bases de Lewis. Els *N,N'*-diòxids de 2,2'-bipiridina són capaços d'activar triclorosilans i catalitzar nombroses reaccions com ara alquilacions, condensacions aldòliques, obertura d'epòxids, etc. Els autors van preparar una nova ruta sintètica per preparar aquests catalitzadors, van separar els enantiòmers i els van assajar en l'alquilació enantioselectiva de benzal·dehids *p*-substituïts (Esquema 3.2).



**Esquema 3.2.** Alquilació enantioselectiva de benzaldehids *p*-substituïts catalitzada per (S)-XXXIV.

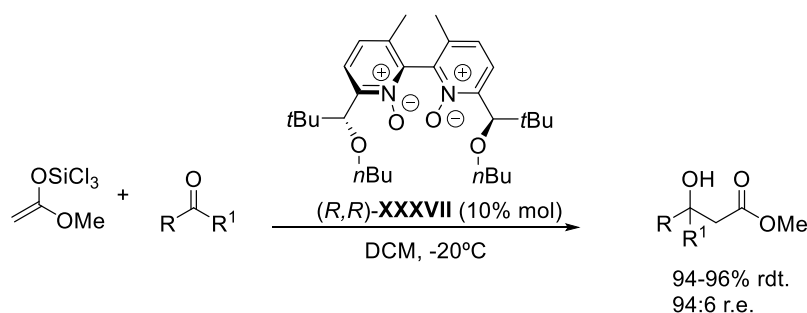
Paral·lelament, el grup de Boyd<sup>[20]</sup> va desenvolupar una sèrie de *N*-òxids i *N,N'*-diòxids derivats de la 2,2'-bipiridina i els va emprar en l'alquilació asimètrica d'aldehids per furnir alcohols al·lílics (Esquema 3.3).



**Esquema 3.3.** Alquilació asimètrica d'aldehids catalitzada per XXXV o XXXVI.

Finalment, un exemple d'aquest tipus d'organocatalitzadors per a la reacció aldòlica va ser descrit per Denmark i col·laboradors.<sup>[9]</sup> Els autors van assajar els *N,N'*-diòxids de 2,2'-bipiridina amb diferents substituents en les posicions 3,3' i 6,6' en la reacció aldòlica. Aquests organocatalitzadors van donar el corresponent aldol amb excel·lents rendiments però amb enantioselectivitats variables des de 94:6 r.e. per cetones aromàtiques fins a productes racèmics en emprar cetones alifàtiques (Esquema 3.4).



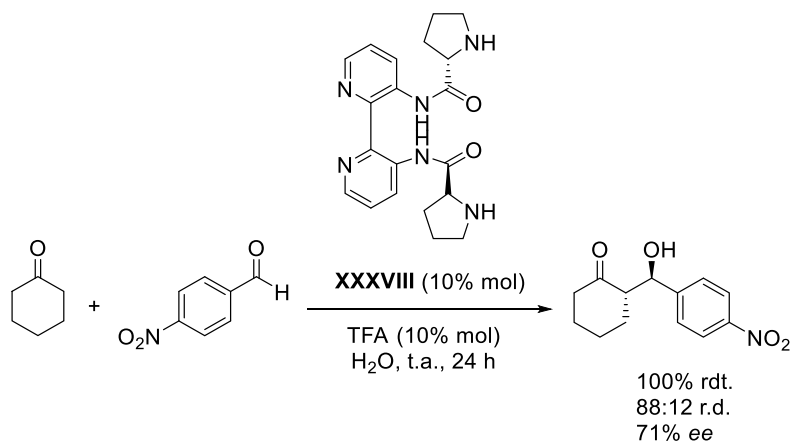


**Esquema 3.4.** Reacció aldòlica catalitzada per un derivat *N,N'*-diòxid de biperidina (*R,R*)-XXXVII.

### 3.1.2. ORGANOCATALITZADORS DERIVATS DE 2,2'-BIPIRIDINA

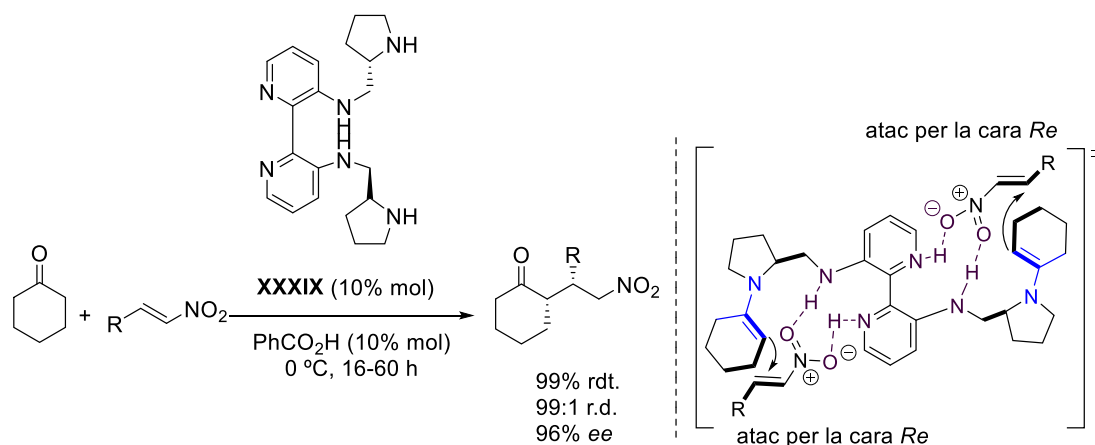
Els exemples d'organocatalitzadors derivats de 2,2'-biperidina que s'han trobat en la literatura són força recents.

El grup de Zhao va descriure una nova família d'organocatalitzadors bifuncionals derivats de biaril.<sup>[21]</sup> Concretament, va sintetitzar un derivat de 2,2'-biperidina amb substituents prolinamida en les posicions 3,3' amb simetria  $C_2$  que va donar excel·lents rendiments però moderades estereoselectivitats en la reacció aldòlica (Esquema 3.5).



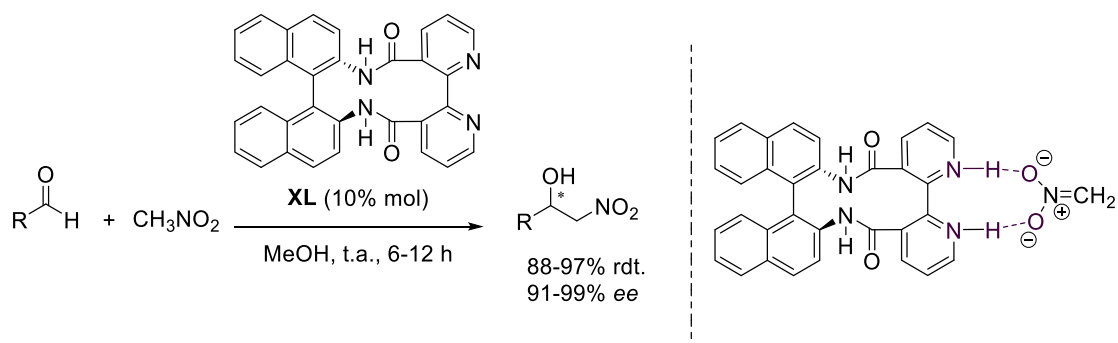
**Esquema 3.5.** Reacció aldòlica catalitzada per un organocatalitzador derivat de biperidina (XXXVIII).

Paral·lelament, el mateix grup va desenvolupar uns derivats de 2,2'-biperidina funcionalitzats amb 2-aminometilpirrolidina en les posicions 3,3' amb simetria  $C_2$ . Aquests organocatalitzadors van donar bons rendiments i excel·lents estereoselectivitats en l'addició de Michael per una gran varietat de cetones i aldehids a nitroolefines.<sup>[22]</sup> Els autors, a més, van proposar l'estat de transició que té lloc en la reacció: dues molècules de ciclohexanona són activades mitjançant la formació de l'enamina i les nitroolefines són orientades per múltiples enllaços d'hidrogen. La protonació dels nitrògens de la biperidina per l'àcid addicionat és clau per a establir aquests enllaços d'hidrogen. Seguidament, les dues enamines formades ataquen per la cara *Re* de les nitroolefines per proporcionar els adductes de Michael amb alt estereocontrol (Esquema 3.6).



**Esquema 3.6.** Addició de Michael catalitzada per **XXXIX** i estat de transició proposat pels autors.

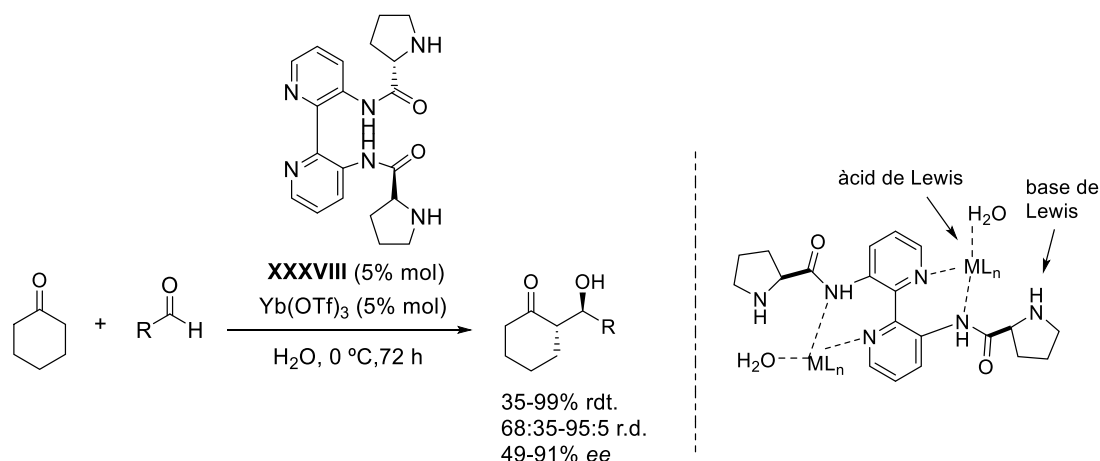
D'altra banda, el grup de Siva<sup>[23]</sup> va sintetitzar uns organocatalitzadors basats en binaftol per a la reacció enantioselectiva de Henry, utilitzant baixes càrregues de catalitzador a temperatura ambient. Els autors van observar que hi havia una inversió de la configuració depenent de la temperatura i del substrat. Aquest catalitzador (**XL**) té dos papers: actua com a catalitzador i també com a base. A més, els autors van proposar que aquests alts rendiments i enantioselectivitats són a causa de la presència d'enllaços d'hidrogen inter- i intramoleculars entre el catalitzador i els substrats (Esquema 3.7).



**Esquema 3.7.** Reacció enantioselectiva de Henry catalitzada per **XL** i activació del substrat proposada pels autors.

### 3.1.3. CATÀLISI COMBINADA ÀCID DE LEWIS-ORGANOCATÀLISI

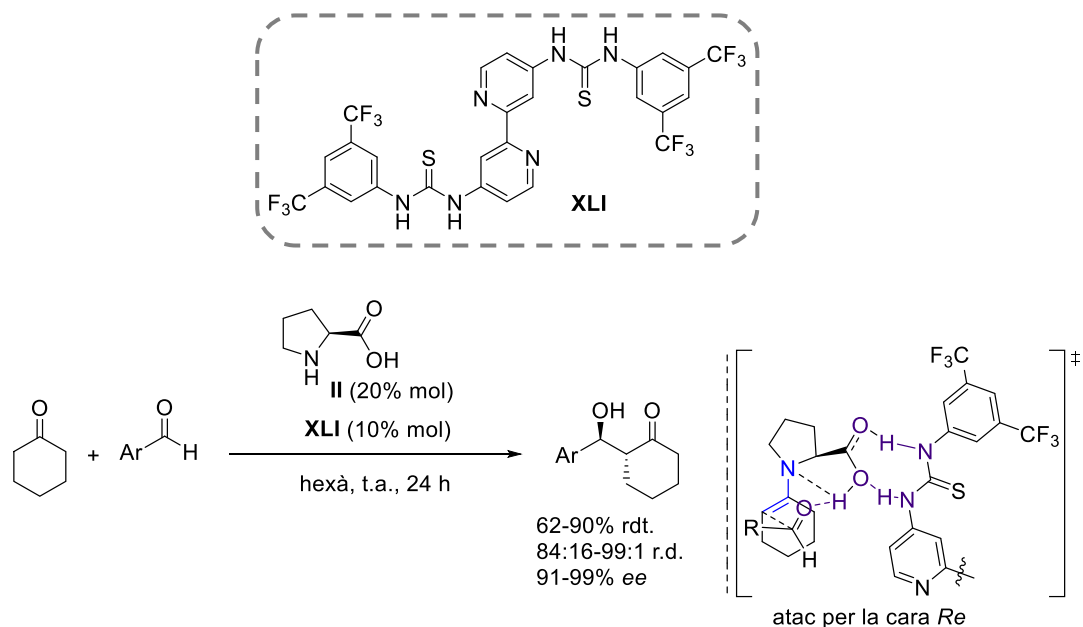
El grup de Zhao<sup>[24]</sup> va avaluar organocatalitzadors derivats de 2,2'-bipiridina amb diferents àcids de Lewis i la seva reactivitat va ser assajada en la reacció aldòlica directa, obtenint l'aldol en altes estereoselectivitats (Esquema 3.8). En aquests catalitzadors les amines secundàries actuen com a base de Lewis i activen les cetones mentre que els ions metàl·lics coordinats activen els aldehyds.

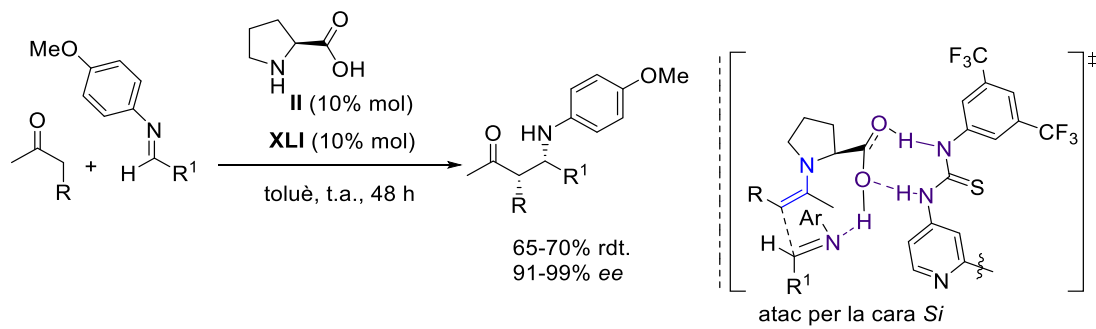


**Esquema 3.8.** Reacció aldòlica catalitzada per un organocatalitzador combinat amb un àcid de Lewis. A la part dreta es presenta el concepte d'àcid-base de Lewis.

### 3.1.4. COCATALITZADORS DERIVATS DE 2,2'-BIPIRIDINA

Finalment, es descriu un derivat de 2,2'-bipiridina que actua com a cocatalitzador. L'any 2013, el grup de Basceken<sup>[25, 26]</sup> va descriure un sistema format per L-prolina i un lligand de bipiridina funcionalitzat amb dues tiourees en les posicions 4,4' per la reacció aldòlica i la de Mannich en dissolvents no polars. Els autors van demostrar que aquesta tiourea té un efecte important en la reactivitat i la selectivitat de la reacció (Esquema 3.9). A més, els autors van estudiar el mecanisme en què té lloc cadascuna de les reaccions i van proposar els estats de transició que es mostren en l'Esquema 3.9.





**Esquema 3.9.** Reacció aldòlica i de Mannich catalitzada per la L-prolina i el lligand de biperidina funcionalitzat amb dues tiourees en les posicions 4,4' (**XLI**) i l'estat de transició proposat pels autors.

### 3.2. OBJECTIUS ESPECÍFICS

En el capítol II d'aquesta tesi s'han descrit uns sistemes catalítics basats en piridina que han resultat ser molt eficients per a la reacció aldòlica. Els sistemes basats en piridines presentaven un inconvenient important ja que eren necessàries altes càrregues de catalitzador (20% mol) per a poder tenir suficient quantitat del catalitzador actiu, atès que els lligands de piridina que formen els complexos són làbils i bescanvien ràpidament. Com a resultat, aquests sistemes són difícils d'estudiar ja que diferents espècies, poc definides, coexisteixen en equilibri dinàmic tot i que només una d'elles és el catalitzador més actiu. El nostre propòsit és solucionar aquest problema mitjançant el desenvolupament de nous lligands que contenen una unitat de bipyridina, ja que gràcies a les seves propietats quelants es pot coordinar més fortament al metall i això comportaria un sistema menys làbil i que el bescanvi fos més lent. D'aquesta manera s'espera disminuir la càrrega de catalitzador i fins i tot millorar el rendiment i l'estereoselectivitat de la reacció.

L'**objectiu principal** d'aquest capítol és estudiar un nou sistema organocatalític dinàmic autoassemblat en un metall, basat en lligands 2,2'-bipyridina monofuncionals de prolinamida i tiourea, i la seva avaluació en la reacció aldòlica asimètrica. Cal destacar que s'ha plantejat l'estudi directament cap a l'optimització del sistema catalític com a conjunt, no cap a l'obtenció d'una espècie concreta.

Aquest objectiu principal es pot dividir en els següents **objectius específics**:

- 1) Síntesi i caracterització de nous lligands 2,2'-bipyridina monofuncionalitzats amb grups prolinamida i tiourea.
- 2) Generació de quimioteques dinàmiques catalítiques mitjançant la mescla dels dos lligands (prolinamida i tiourea) i una sal metàl·lica.
- 3) Avaluació del sistema catalític en la reacció aldòlica asimètrica.
- 4) Determinació de les condicions de reacció òptimes (càrrega de catalitzador, efecte d'additius, etc.)
- 5) Desenvolupament d'experiments control per tal d'estudiar la natura dels catalitzadors presents en el medi de reacció.
- 6) Estudi de les potencials espècies catalítiques per espectroscòpia de ressonància magnètica nuclear, espectroscòpia d'ultravioleta visible i per espectrometria de masses.
- 7) Estudi del sistema catalític i determinació de les constants d'equilibri mitjançant espectroscòpia d'UV-Vis.

### 3.3. REFERÈNCIES

- [1] K. E. Rowe, D. W. Bruce, *J. Mater. Chem.* **1998**, *8*, 331-341.
- [2] J. M. McFarland, M. B. Francis, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 13490-13491.
- [3] C. Kaes, A. Katz, M. W. Hosseini, *Chem. Rev.* **2000**, *100*, 3553-3590.
- [4] A. P. Smith, C. L. Fraser, *In Comprehensive Coordination Chemistry II* (Eds.: J. A. McCleverty, T. J. Meyer), Elsevier: Oxford, **2003**.
- [5] E. C. Constable, *Adv. Inorg. Chem.* **2018**, *71*, 79-134.
- [6] W. W. Brandt, F. P. Dwyer, E. D. Gyarfas, *Chem. Rev.* **1954**, *54*, 959-1017.
- [7] G. G. Furin, O. A. Vyazankina, B. A. Gostevsky, N. S. Vyazankin, *Tetrahedron* **1988**, *44*, 2675-2749.
- [8] M. Nakajima, M. Saito, M. Shiro, S.-i. Hashimoto, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 6419-6420.
- [9] S. E. Denmark, Y. Fan, M. D. Eastgate, *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 5235-5248.
- [10] M. Nakajima, T. Yokota, M. Saito, S. Hashimoto, *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 61-64.
- [11] S. E. Denmark, Y. Fan, *Journal of the American Chemical Society* **2002**, *124*, 4233-4235.
- [12] Z. Jiao, X. Feng, B. Liu, F. Chen, G. Zhang, Y. Jiang, *Eur. J. Org. Chem.* **2003**, *2003*, 3818-3826.
- [13] M. Nakajima, M. Saito, M. Uemura, S. Hashimoto, *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 8827-8829.
- [14] E. Gnanamani, N. Someshwar, J. Sanjeevi, C. R. Ramanathan, *Adv. Synth. Catal.* **2014**, *356*, 2219-2223.
- [15] M. Saito, M. Nakajima, S. Hashimoto, *Chem. Commun.* **2000**, *0*, 1851-1852.
- [16] H. Zhao, Y. Yue, H. Li, Z. Sheng, Z. Yang, W. Meng, *Chin. J. Chem.* **2013**, *31*, 485-493.
- [17] A. V. Malkov, M. Orsini, D. Pernazza, K. W. Muir, V. Langer, P. Meghani, P. Kočovský, *Org. Lett.* **2002**, *4*, 1047-1049.
- [18] A. V. Malkov, M. R. Gordon, S. Stončius, J. Hussain, P. Kočovský, *Org. Lett.* **2009**, *11*, 5390-5393.
- [19] R. Hrdina, A. Kadlčíková, I. Valterová, J. Hodačová, M. Kotora, *Tetrahedron: Asymmetry* **2006**, *17*, 3185-3191.
- [20] D. R. Boyd, N. D. Sharma, L. Sbircea, D. Murphy, J. F. Malone, S. L. James, C. C. R. Allen, J. T. G. Hamilton, *Org. Biomol. Chem.* **2010**, *8*, 1081-1090.
- [21] H.-W. Zhao, Z.-H. Sheng, W. Meng, Y.-Y. Yue, H.-L. Li, X.-Q. Song, Z. Yang, *Synlett* **2013**, *24*, 2743-2747.
- [22] H.-W. Zhao, H.-L. Li, Y.-Y. Yue, Z.-H. Sheng, *Eur. J. Org. Chem.* **2013**, *2013*, 1740-1748.
- [23] V. Ashokkumar, K. Duraimurugan, A. Siva, *New J. Chem.* **2016**, *40*, 7148-7156.
- [24] H.-W. Zhao, H.-L. Li, Y.-Y. Yue, X. Qin, Z.-H. Sheng, J. Cui, S. Su, X.-Q. Song, H. Yan, R.-G. Zhong, *Synlett* **2012**, *23*, 1990-1994.
- [25] A. S. Demir, S. Basceken, *Tetrahedron: Asymmetry* **2013**, *24*, 515-525.
- [26] A. S. Demir, S. Basceken, *Tetrahedron Lett.* **2013**, *54*, 5677-5681.



### 3.4. PUBLICACIÓ C

**AN EFFICIENT DYNAMIC ORGANOCATALYTIC SYSTEM WITHIN A ZINC-TEMPLATED NETWORK**

*Enviat per a la seva publicació*





## An efficient dynamic organocatalytic system within a zinc-templated network

Anna Serra-Pont, Ignacio Alfonso, Jordi Solà\*, and Ciril Jimeno\*

**Enhanced cooperativity leading to high catalytic activity and stereoselectivity has been achieved through a complex network of simple species interacting reversibly. This novel dynamic catalytic system relies on bipyridine-based organocatalytic ligands and zinc(II) as the template. It demonstrates the effectiveness of dealing with mixtures rather than single species in asymmetric catalysis.**

Addressing the properties and behaviour of complex chemical networks is a challenging task, especially when the achievement of a specific function is pursued. In metal-catalysis or supramolecular-catalysis, several species might coexist in dynamic equilibrium, being only one of them the actual (or most active) catalyst. The identification and study of such catalysts might be problematic as well, which leads to difficult rationales and subsequent unavoidable trial-and-error optimization.

After the emergence of Systems Chemistry,<sup>1,2</sup> these complex systems can be seen in a different manner: the generation of new catalysts is somehow circumvented by focusing on the network design instead of the preparation of a unique catalyst.

To this aim, the understanding of the catalytic network as a whole is needed, which it is not trivial. As a consequence, applications to generate new catalytic networks are still scarce.<sup>3</sup> Pioneering examples were disclosed by Otto and co-workers using disulfide exchange to generate new catalysts for the Diels-Alder or Cope reactions from a library of building blocks.<sup>4-6</sup> A few other examples have been subsequently developed using alternative approaches, essentially reversible imine formation.<sup>7-11</sup> However, none of them dealt with controlling the stereoselectivity of the catalytic reaction. There is thus an important lack of knowledge in this field.

We recently approached this issue through a simple methodology combining our developments in dynamic systems<sup>12-19</sup> and organocatalysis.<sup>20-23</sup> In this case, exchanging metal-ligand bonds furnished the catalytic network. The dynamic system thus generated contained sufficient amounts of a catalytically (kinetically) competent self-assembled species leading to high reaction rate acceleration and subsequent high enantioselectivity in the direct aldol reaction. It is worth noting here that no particular coordination complex could be isolated and that the system operated under fast ligand exchange.<sup>24-25</sup> However, this system was fully developed on a trial-and-error basis as well.

In this Communication, we report on the design and synthesis of a new dynamic organocatalytic system of unprecedented functional ligands based on a bipyridine scaffold (**bipyPro** and **bipyTU**, Figure 1) for the asymmetric aldol reaction. The rationale behind this system stems from the good binding ability of bipyridine leading to slower ligand exchange and thus to a more defined and efficient catalytic network. Cooperativity emerging from this network is the key to success, which has been optimized on the basis of a complete understanding of its behaviour and equilibria.

The new bipyridine-based ligands **bipyPro** and **bipyTU** (Figure 1) were synthesized in a straightforward manner in fairly high overall yields (See ESI). Since the metal-ligand combination is a key parameter in these systems, we examined several zinc(II) salts in combination with the above mentioned ligands for the asymmetric aldol reaction of cyclohexanone and *p*-nitrobenzaldehyde. Zinc trifluoroacetate turned out to be the best match for the bipyridines, achieving full conversion and 92% ee (Entries 1-6, Table 1).<sup>26</sup>

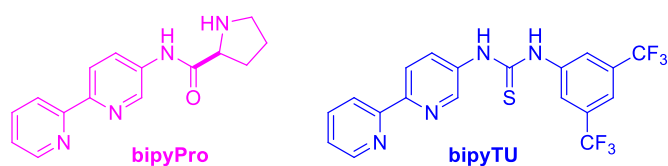
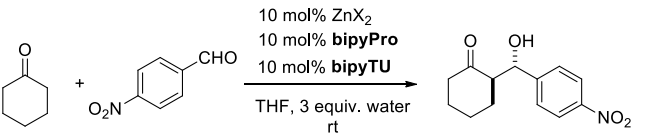


Figure 1. Functional bipyridine ligands.

<sup>a</sup> Department of Biological Chemistry, Institute of Advanced Chemistry of Catalonia (IQAC-CSIC), Jordi Girona 18-26, E08034 Barcelona (Spain).

Electronic Supplementary Information (ESI) available: experimental procedures and NMR spectra. Full titrations and model fitting, MS and kinetic data.

**Table 1.** Optimization of the ZnX<sub>2</sub>-**bipyPro**-**bipyTU** catalytic system for the asymmetric aldol reaction.


Entry	ZnX <sub>2</sub>	Reaction time / h	Conversion / % [a]	<i>anti</i> / <i>syn</i> [a]	ee / % [b]
1	ZnCl <sub>2</sub>	24	5	82/18	n.d.
2	Zn(BF <sub>4</sub> ) <sub>2</sub>	24	72	81/19	85
3	Zn(OTf) <sub>2</sub>	24	67	81/19	76
4	ZnSO <sub>4</sub> ·7H <sub>2</sub> O	24	8	76/24	n.d.
5	Zn(OTs) <sub>2</sub>	24	84	81/19	85
6	Zn(O <sub>2</sub> CCF <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	24	99	80/20	92
7		6	91	85/15	91
8 <sup>[c]</sup>		8 <sup>[c]</sup>	96 <sup>[c]</sup>	92/8 <sup>[c]</sup>	99 <sup>[c]</sup>
9 <sup>[c,d]</sup>		14 <sup>[c,d]</sup>	89 <sup>[c,d]</sup>	91/9 <sup>[c,d]</sup>	97 <sup>[c,d]</sup>
10 <sup>[c,e]</sup>		14 <sup>[c,e]</sup>	48 <sup>[c,e]</sup>	89/11 <sup>[c,e]</sup>	98 <sup>[c,e]</sup>

[a] Determined by <sup>1</sup>H NMR on crude samples. [b] Determined by HPLC on chiral stationary phase. [c] Reaction run at 0 °C. [d] 5 mol% loading of metal and ligands. [e] 2 mol% loading of metal and ligands.

The addition of a small quantity of water (3 equiv.) was crucial to ensure the activity of the catalytic system. Indeed, we have always encountered beneficial effects upon addition of controlled small amounts of water during the development of organocatalytic Michael and aldol reactions.<sup>20-27</sup> It is also worth highlighting that our methodology involves the catalyst pre-formation in solution for 1 hour at room temperature before the reaction temperature is set and substrates added. Otherwise an induction period is observed before catalytic activity can be detected (see ESI for further details).

The catalyst loading could be initially set to 10 mol% of metal and ligands, thus supporting our working hypothesis. In this way, high conversion (>90%) and stereoselectivity (91% ee) were achieved in just 6 hours at room temperature (Entry 7, Table 1). At this stage it was only necessary to run the reaction at 0 °C, and >90% conversion and 99% ee were obtained (Entry 8, Table 1). It was even possible to further reduce the amount of catalytic species down to 5 mol% by slightly increasing the reaction time and still keeping synthetically useful results. Even at 2 mol% loading the stereoselectivity of the reaction was excellent, although the reaction rate was slower (Entries 8-9, Table 1).

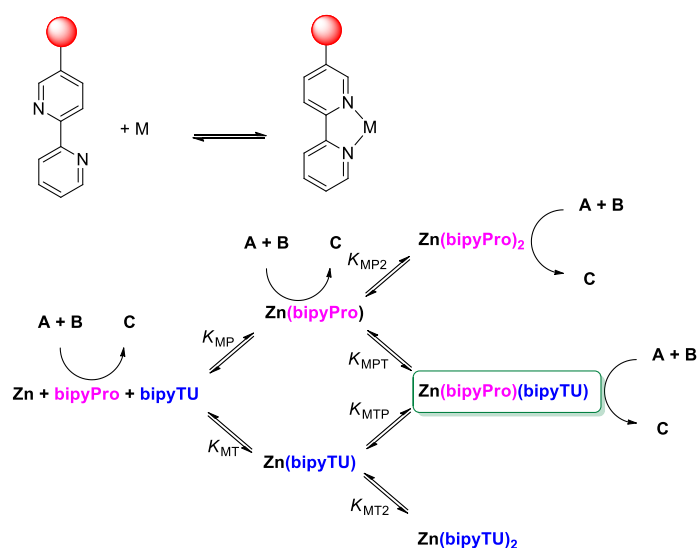
We then performed a series of NMR titrations to shed light on the nature of the catalytic system. In accordance to our expectations, a dynamic system with ligand exchange was under operation, at intermediate rate on the <sup>1</sup>H NMR time scale and slow rate according to the <sup>19</sup>F NMR time scale (See SI). Unfortunately, no more precise data could be gathered from these experiments.

A deeper study of the dynamic catalytic system was then faced through two indirect but converging approaches: (1) A UV-Vis study of the metal-ligands mixture in order to determine equilibrium constants and a model of formation of

the catalyst, and (2) a conversion evolution with time under different catalytic conditions to infer the nature of the catalytic species and the uprising of cooperative effects.

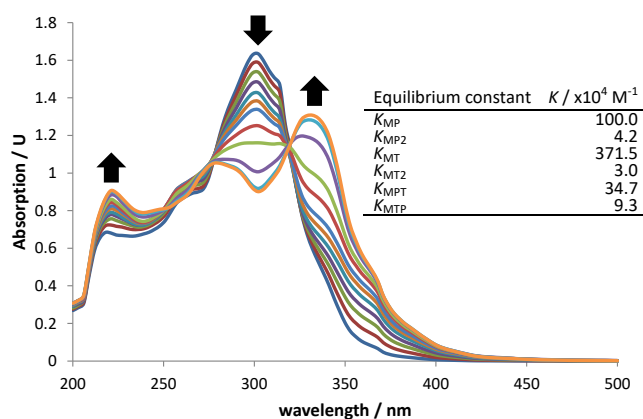
First, we envisioned the equilibrium network model in Scheme 1, in which several species compete for the reaction or are ineffective, while only one is able to generate cooperative catalysis.<sup>28</sup> In this model, all the bipyridine-metal species are in equilibrium, in accordance to our <sup>1</sup>H NMR observations. Complexes with up to two bipyridine ligands can be formed, and ligand exchange between these saturated complexes must take place through a dissociative mechanism. To validate the model, we next performed a UV-Vis titration of **bipyPro**, **bipyTU**, and a 1:1 mixture of **bipyPro** and **bipyTU** with zinc(II) trifluoroacetate. This final titration experiment spectra is shown in Figure 2. It can be clearly seen how the unbound bipyridines main band at 302 nm decreases while two new bands grow at 224 and 332 nm. This change in the absorption wavelength is due to the conformational flipping between the free and bound forms of bipyridines (Scheme 1 top). In this way, the equilibrium constants  $K_{MP}$ ,  $K_{MP2}$ ,  $K_{MT}$  and  $K_{MT2}$  were independently determined and used in the overall model containing all the species. A nice fitting to the model proposed in Scheme 1 was achieved with all the experimental UV-Vis spectra of the titration (See ESI). The equilibrium constants found are shown in Figure 2. It is also noteworthy that the mixed complex  $Zn(bipyPro)(bipyTU)$  depicts the highest cumulative formation constant ( $K_{MP}K_{MPT} = K_{MT}K_{MTP} = 34.7 \times 10^{10} M^{-2}$  vs  $K_{MP}K_{MP2} = 4.2 \times 10^{10} M^{-2}$  and  $K_{MT}K_{MT2} = 11.2 \times 10^{10} M^{-2}$ ). This is indeed an unpredictable but favorable result that drives the equilibria involved in the catalytic network towards the desired species.

Next, the asymmetric aldol reaction was carried out with the different catalytic components and conversion vs. time plots were constructed (Figure 3). Poor turnover and moderate ee's were observed with free **bipyPro** or a combination of free **bipyPro** and **bipyTU**. We did observe significant rate



**Scheme 1.** Bipyridine flipping upon binding to a metal (top) and model for the formation of  $Zn(O_2CCF_3)_2$ -**bipyPro**-**bipyTU** system in equilibrium, highlighting the potential catalytic

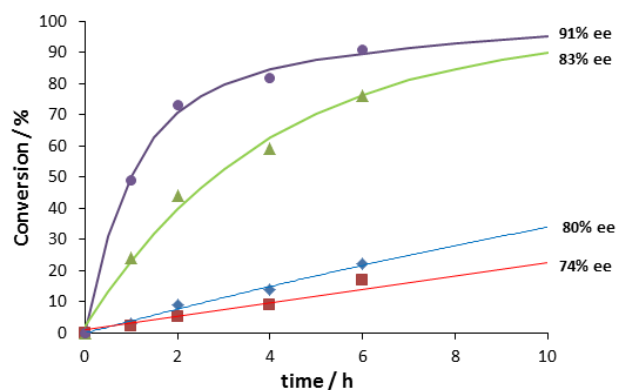
species (bottom).  $K$  represent the equilibrium constants. Subscript M stands for  $\text{Zn}(\text{O}_2\text{CCF}_3)_2$ , P for **bipyPro** and T for **bipyTU**.



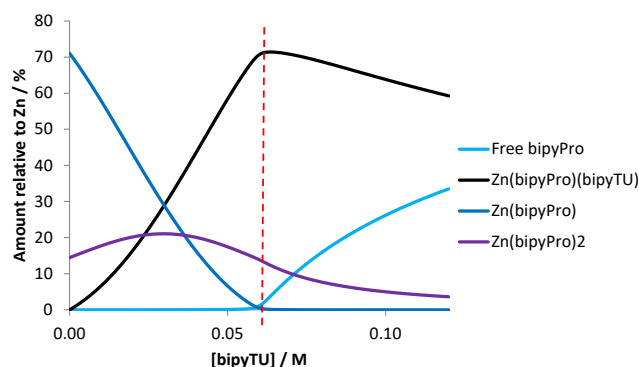
**Figure 2.** UV-Vis titration at rt of 1:1 **bipyPro**:**bipyTU** with  $\text{Zn}(\text{O}_2\text{CCF}_3)_2$  and calculated equilibrium constants for the system model in Scheme 1. Cumulative  $\beta$  constants fitting and error can be found in the SI.

acceleration when zinc(II) trifluoroacetate and **bipyPro** were combined, likely due to a prolinamide activation by Lewis acid.<sup>29-31</sup> A moderate 83% ee in the aldol product was achieved in that case. Most importantly, we determined a high rate acceleration and high enantioselectivity when the full catalytic system ( $\text{Zn}$  salt-**bipyPro** and **bipyTU**) was used. Indeed a 3-fold rate increase was determined due to the sole addition of the thiourea ligand, showing the emergence of cooperativity with the three catalytic components, their predominance in the catalytic outcome (See Figure 3 and ESI), and suggesting the formation of a metal-templated bifunctional species.<sup>32</sup>

These results are also important because they tell us that the competitive reaction catalyzed by free **bipyPro** in Scheme 1 is of minor importance (*ca.* 30% conversion and 80% ee maximum after 10 hours, Figure 3). However, the potential competitive effect of the  $\text{Zn}$ -**bipyPro** combination leading to diminished enantioselectivity (>80% conversion and 83% ee, Figure 3) was obviously not negligible a priori. We thus analyzed the relative concentrations of catalytic species under our conditions using the above model (Figure 4). Fortunately, it turns out that the maximum concentration of the most active  $\text{Zn}(\text{bipyPro})(\text{bipyTU})$  complex actually occurs under the reaction conditions ( $[\text{Zn}(\text{O}_2\text{CCF}_3)_2] = [\text{bipyPro}] = [\text{bipyTU}] = 0.06$

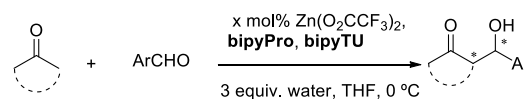


**Figure 3.** Comparison of activity and enantioselectivity of different components in the catalytic system, at room temperature and 10 mol% catalyst loading. **bipyPro**, blue diamonds; **bipyPro**+**bipyTU**, red squares;  $\text{Zn}(\text{O}_2\text{CCF}_3)_2$ +**bipyPro**, green triangles;  $\text{Zn}(\text{O}_2\text{CCF}_3)_2$ +**bipyPro**+**bipyTU**, purple circles.



**Figure 4.** Species distribution of the system in Scheme 1 along variable concentration of **bipyTU** at  $[\text{Zn}(\text{O}_2\text{CCF}_3)_2]_0 = [\text{bipyPro}]_0 = 0.06 \text{ M}$ . Except for the mixed complex  $\text{Zn}(\text{bipyPro})(\text{bipyTU})$ , all species containing **bipyTU** and free  $\text{Zn}$  trifluoroacetate have been omitted for clarity. See SI for the full species distribution diagram. The dotted red line shows the optimal conditions.

**Table 2.** Optimization of the  $\text{ZnX}_2$ -**bipyPro**-**bipyTU** catalytic system for the asymmetric aldol reaction.



Entry	Product	catalyst loading /mol%	Yield / % <sup>[a]</sup>	d.r. anti/syn <sup>[b]</sup>	ee anti / % <sup>[c]</sup>
1		5 10	87 90	90/10 92/8	95 99
2		5 10	70 92	99/1 94/6	92 99
3		10	74	99/1	94
4		10	95	93/7	96
5		10	62	89/11	93
6		10	92	24/76	58/11
7		10	89	-	37

Reactions run for 6-14 h. [a] Isolated yield after flash chromatography. [b] Determined by  $^1\text{H}$  NMR [c] Determined by HPLC on chiral stationary phase.

M): 71% of all the species in the medium correspond to the bifunctional complex, whereas 14% correspond to the less efficient species Zn(bipyPro)<sub>2</sub>. The amounts of free bipyPro or Zn(bipyPro) are negligible (Figure 4).

This favorable distribution of species indeed takes place because of the particular formation constants found (Figure 2). Although in a serendipitous way, our catalytic system was operating under optimal conditions to maximize the concentration of bifunctional species.

The scope of this catalytic system was tested with different substrates (Table 2). Excellent results in both yield and stereoselectivity were achieved with just 5 mol% catalyst loading when cyclohexanone and strong electron withdrawing aldehydes were used (*p*-NO<sub>2</sub> and *p*-CF<sub>3</sub> benzaldehyde). In these cases, ee climbed up to 99% with 10 mol% catalyst (Table 2, Entries 1-2). Other substituted benzaldehydes with electron withdrawing groups also performed very well (Entries 3-4), as well as the 1,4-cyclohexandione monoethylene acetal with *p*-nitrobenzaldehyde (Entry 5). Unfortunately, cyclopentanone and acetone yielded the aldol products in high yields but modest stereoselectivities (Entries 6 and 7).

In conclusion, a novel organocatalytic dynamic system based on bipyridine ligands and zinc trifluoroacetate as templating agent has been developed. It presents significantly high performance in terms of reaction rate and stereoselectivity at low catalyst loading, showing the efficiency attainable with such catalytic systems. Most importantly, the dynamic system has been analysed and rationalized in detail for the first time. As a consequence, the equilibria network of all the species present could be modelled, showing that the bifunctional, cooperative self-assembled catalyst is the predominant species under the reaction conditions. These conditions are indeed optimal to achieve the highest concentration of the desired catalytic complex. Nevertheless, it must be emphasized that, as experimental evidence points out, the different species are under dynamic equilibria and competing for the substrate, since not only the best catalyst is able to promote the reaction. Accordingly, the observed activity (and selectivity) is a result of the network as a whole. This fact allows envisioning the opportunity for catalytic activity regulation by tuning the properties of the network. Efforts on that direction are underway in our lab.

## Conflicts of interest

There are no conflicts to declare.

## Notes and references

- G. Ashkenasy, T. M. Hermans, S. Otto, A. F. Taylor, *Chem. Soc. Rev.* 2017, **46**, 2543-2554.
- O. Š. Miljanić, *Chem* 2017, **2**, 502-524.
- P. Dydio, P.-A. R. Breuil, J. N. H. Reek, *Isr. J. Chem.* 2013, **53**, 61-74.
- B. Brisig, J. K. M. Sanders, S. Otto, *Angew. Chem. Int. Ed.* 2003, **42**, 1270-1273.
- H. Fanlo-Virgos, A.-N. R. Alba, S. Hamieh, M. Colomb-Delsuc, S. Otto, *Angew. Chem. Int. Ed.* 2014, **53**, 11346-11350.
- L. Vial, J. K. M. Sanders, S. Otto, *New J. Chem.* 2005, **29**, 1001-1003.
- F. Schaufelberger, O. Ramstrom, *Chem. Eur. J.* 2015, **21**, 12735-12740.
- F. Schaufelberger, O. Ramstrom, *J. Am. Chem. Soc.* 2016, **138**, 7836-7839.
- M. Matsumoto, D. Estes, K. M. Nicholas, *Eur. J. Inorg. Chem.* 2010, 1847-1852.
- G. Gasparini, L. J. Prins, P. Scrimin, *Angew. Chem. Int. Ed.* 2008, **47**, 2475-2479.
- G. Gasparini, B. Vitorge, P. Scrimin, D. Jeannerat, L. J. Prins, *Chem. Commun.* 2008, 3034-3036.
- J. Atcher, I. Alfonso, *RSC Adv.* 2013, **3**, 25605-25608.
- J. Atcher, A. Moure, I. Alfonso, *Chem. Commun.* 2013, **49**, 487-489.
- J. Atcher, A. Moure, J. Bujons, I. Alfonso, *Chem. Eur. J.* 2015, **21**, 6869-6878.
- M. Lafuente, J. Atcher, J. Solà, I. Alfonso, *Chem. Eur. J.* 2015, **21**, 17002-17009.
- J. Solà, M. Lafuente, J. Atcher, I. Alfonso, *Chem. Commun.* 2014, **50**, 4564-4566.
- A. M. Valdivielso, F. Puig-Castellví, J. Atcher, J. Solà, R. Tauler, I. Alfonso, *Chem. Eur. J.* 2017, **23**, 10789-10799.
- M. Lafuente, J. Solà, I. Alfonso, *Angew. Chem. Int. Ed.* 2018, **57**, 8421-8424.
- M. Corredor, D. Carbajo, C. Domingo, Y. Pérez, J. Bujons, A. Messeguer, I. Alfonso, *Angew. Chem. Int. Ed.* 2018, 10.1002/anie.201806770
- Z. I. Günler, I. Alfonso, C. Jimeno, M. A. Pericàs, *Synthesis* 2017, **49**, 319-325.
- Z. I. Günler, X. Companyó, I. Alfonso, J. Burés, C. Jimeno, M. A. Pericàs, *Chem. Commun.* 2016, **52**, 6821-6824.
- C. Jimeno, L. Cao, P. Renaud, *J. Org. Chem.* 2016, **81**, 1251-1255.
- A. M. Valdivielso, A. Catot, I. Alfonso, C. Jimeno, *RSC Adv.* 2015, **5**, 62331-62335.
- A. Serra-Pont, I. Alfonso, C. Jimeno, J. Solà, *Chem. Commun.* 2015, **51**, 17386-17389.
- A. Serra-Pont, I. Alfonso, J. Solà, C. Jimeno, *Org. Biomol. Chem.* 2017, **15**, 6584-6591.
- Although the exact role of the counterion is still unknown, it is an important factor for the efficiency of the catalytic network.
- C. Jimeno, *Org. Biomol. Chem.* 2016, **14**, 6147-6164.
- N. Singh, B. Escuder, *Chem. Eur. J.* 2017, **23**, 9946-9951.
- Y. Deng, S. Kumar, H. Wang, *Chem. Commun.* 2014, **50**, 4272-4284.
- A. Gualandi, L. Mengozzi, C. M. Wilson, P. G. Cozzi, *Chem. Asian J.* 2014, **9**, 984-995.
- Z. Du, Z. Shao, *Chem. Soc. Rev.* 2013, **42**, 1337-1378.
- L. Gong, L.-A. Chen, E. Meggers, *Angew. Chem. Int. Ed.* 2014, **53**, 10868-10874.

### 3.4.1. INFORMACIÓ COMPLEMENTÀRIA DE LA PUBLICACIÓ C

**AN EFFICIENT DYNAMIC ORGANOCATALYTIC SYSTEM WITHIN A ZINC-TEMPLATED NETWORK**

*Enviat per a la seva publicació*



## An efficient dynamic organocatalytic system within a zinc-templated network

Anna Serra-Pont, Ignacio Alfonso, Jordi Solà,\* Ciril Jimeno.\*

Institute of Advanced Chemistry of Catalonia (IQAC-CSIC)

Jordi Girona 18-26, E08034 Barcelona (Spain)

### TABLE OF CONTENTS

1. Experimental section.....	2
2. Synthesis of ligands .....	2
2.1. 5-Nitro-2,2'-bipyridine .....	2
2.2. 5-Amino-2,2'-bipyridine .....	3
2.3. <i>tert</i> -butyl ( <i>S</i> )-2-([2,2'-bipyridin]-5-ylcarbamoyl)pyrrolidine-1-carboxylate .....	3
2.4. ( <i>S</i> )- <i>N</i> -([2,2'-bipyridin]-5-yl)pyrrolidine-2-carboxamide (bipyPro) .....	4
2.5. 1-([2,2'-bipyridin]-5-yl)-3-(3,5-bis(trifluoromethyl)phenyl)thiourea (bipyTU) .....	4
3. Characterization spectra .....	6
4. General procedure for the asymmetric aldol reaction .....	19
5. Effect of the metal salt in the asymmetric aldol reaction.....	27
6. Effect of the premixing time of catalyst.....	28
7. Effect of the amount of metal and ligand in the aldol reaction.....	29
8. <sup>1</sup> H NMR Titration of the bipyPro and bipyTU mixture with Zn(O <sub>2</sub> CCF <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> . .....	30
9. Determination of the formation constants.....	34
9.1. UV/Vis Titration of the bipyPro with Zn(O <sub>2</sub> CCF <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> . .....	34
9.2. UV/Vis Titration of the bipyTU with Zn(O <sub>2</sub> CCF <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> . .....	36
9.3. UV/Vis Titration of the bipyPro and bipyTU mixture with Zn(O <sub>2</sub> CCF <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> . .....	39
10. Species distribution of the system .....	42
11. Mass spectrometry (MALDI-TOF).....	43
12. Effect of bipyTU on reaction rate.....	44
13. References.....	45

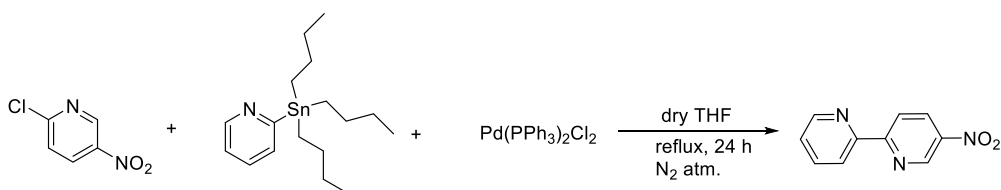


## 1. Experimental section

All the reagents and solvents were purchased from commercial suppliers and used without further purification. Anhydrous solvents were obtained from a Solvent Purification System. TLC was performed on silica gel 60 F<sub>254</sub> Aluminium sheets. Flash chromatography was performed using silica gel P60 (200-500 mesh). Room temperature (rt) refers to 25°C. HPLC analyses were performed using modular equipment with autosampler and UV-Vis detector. NMR spectra were recorded on an automated Varian Mercury 400 instrument (400 MHz for <sup>1</sup>H, 101 MHz for <sup>13</sup>C and 376 MHz for <sup>19</sup>F). The chemical shifts are reported in ppm and referenced to the appropriate NMR solvent peak, and coupling constants (J) are reported in Hertz (Hz). Proton signal multiplicities are indicated by: s (singlet), d (doublet), t (triplet), q (quartet), m (multiplet), b (broad) or a combination of them. High resolution Mass Spectrometry analyses were acquired by ESI-TOF. Mass Spectrometry analyses of complexes were performed using a MALDI TOF mass spectrometer. Optical rotations were measured on a Perkin elmer 341 polarimeter using a 1 mL cell with a 1 dm path length at room temperature using the sodium D line as wavelength, and a suitable solvent that is reported along with the concentration (c=g/100ml). Absorbance measurements were performed on a Molecular Devices SpectraMax M5, at room temperature. UV-Vis spectra were recorded in THF using a quartz cell. For all the experiments, the observed spectral region was from 200 to 500 nm. For the determination of formation constants, the spectrophotometric data were fitted with the HypSpec software. The distribution diagrams of species were calculated using the software Hyperquad Simulation and Speciation (HySS).

## 2. Synthesis of ligands

### 2.1. 5-Nitro-2,2'-bipyridine



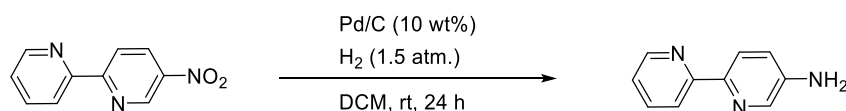
Adapted from a previously described procedure.<sup>[1]</sup> A solution of 2-chloro-5-nitropyridine (801 mg, 5.05 mmol), 2-tributylstannylpyridine (2 g, 5.5 mmol, 1.1 equiv.), and Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (168 mg, 0.24 mmol, 0.05 equiv.) in dry THF (8 mL) was refluxed for 24 h under nitrogen atmosphere. During the course of the reaction, the color changed from yellow to black as Pd(0) was formed. The reaction mixture was cooled, diluted with ether, filtered through a silica gel-celite bed and eluted with DCM. Evaporation of the solvent gave a yellow colored solid. The crude product was purified by silica gel chromatography eluting with DCM. 5-Nitro-2,2'-bipyridine was obtained as a pale yellow solid (609.6 mg, 3.03 mmol, 60%).

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) 9.47 (dd, *J* = 2.6, 0.8 Hz, 1H), 8.73 (ddd, *J* = 4.8, 1.8, 0.9 Hz, 1H), 8.65 (dd, *J* = 8.8, 0.8 Hz, 1H), 8.57 (dd, *J* = 8.8, 2.6 Hz, 1H), 8.51 (dt, *J* = 8.0, 1.1 Hz, 1H), 7.88 (ddd, *J* = 8.1, 7.6, 1.8 Hz, 1H), 7.41 (ddd, *J* = 7.5, 4.7, 1.2 Hz, 1H).

<sup>13</sup>C NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) 161.0 (C), 153.9 (C), 149.7 (CH), 144.9 (CH), 144.2 (C), 137.4 (CH), 132.1 (CH), 125.3 (CH), 122.6 (CH), 121.2 (CH).

HRMS (ESI-TOF) calcd. For C<sub>10</sub>H<sub>8</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub> [M+H]<sup>+</sup> (m/z): 202.0617, found: 202.0624.

## 2.2. 5-Amino-2,2'-bipyridine



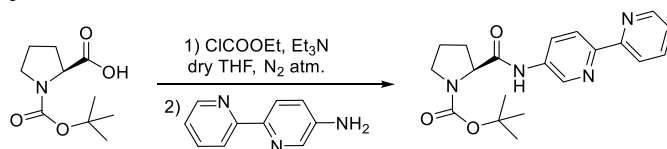
5-Nitro-2,2'-bipyridine (785 mg, 3.9 mmol) was dissolved in DCM (29 mL) under nitrogen. After addition of 10 % Pd/C (78.5 mg) catalyst, the reaction mixture was stirred at rt for 24 h under hydrogen atmosphere. After this time, catalyst was removed by filtration through celite, and the solvent was evaporated to afford 5-amino-2,2'-bipyridine (614 mg, 3.59 mmol, 92%) as a pale yellow solid.

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) 8.61 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 8.24 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 8.19 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 8.15 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.74 (td, J = 7.7, 1.8 Hz, 1H), 7.20 (ddd, J = 7.5, 4.8, 1.1 Hz, 1H), 7.08 (dd, J = 8.5, 2.9 Hz, 1H), 3.86 (bs, 2H, NH<sub>2</sub>).

<sup>13</sup>C NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) 156.6 (C), 149.1 (CH), 147.1 (C), 142.9 (C), 136.8 (CH), 136.6 (CH), 122.6 (CH), 122.2 (CH), 121.8 (CH), 120.0 (CH).

HRMS (ESI-TOF) calcd. For C<sub>10</sub>H<sub>10</sub>N<sub>3</sub> [M+H]<sup>+</sup> (m/z): 172.0875, found: 172.0875.

## 2.3. *tert*-butyl (*S*)-2-([2,2'-bipyridin]-5-ylcarbamoyl)pyrrolidine-1-carboxylate



To a solution of the Boc-*L*-proline (400 mg, 1.86 mmol, 1 equiv.) in dry THF (6 mL), was added Et<sub>3</sub>N (259 μL, 1.86 mmol, 1 equiv.) under nitrogen atmosphere at 0°C. Then, ethylchloroformate (177 μL, 1.86 mmol, 1 equiv.) was added dropwise and the reaction mixture was stirred for 30 min at 0 °C. After that, 5-amino-2,2'-bipyridine (346 mg, 1.86 mmol, 1 equiv.) was added and the resulting reaction was stirred at 0°C for 1 h, at room temperature for 2h and at 70°C for 24 h. After cooled down to room temperature, the mixture was diluted with EtOAc, filtered and the solvent was evaporated. The crude was purified by silica gel flash-column chromatography using a gradient of Hexane/EtOAc + 1% Et<sub>3</sub>N as eluent to give *tert*-butyl (*S*)-2-([2,2'-bipyridin]-5-ylcarbamoyl)pyrrolidine-1-carboxylate (490 mg, 1.33 mmol, 71%) as a white solid.

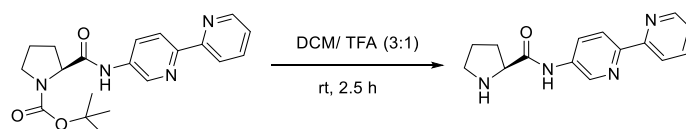
<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, rotamers) δ (ppm) 9.93 (bs, 1H), 8.63 (m, 2H), 8.28 (m, 2H), 8.20 (m, 1H), 7.76 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.28 – 7.20 (m, 1H), 4.52 (bs, 1H), 3.63 – 3.19 (m, 2H), 2.54 (bs, 1H), 2.06 – 1.75 (m, 3H), 1.51 (s, 9H).

$^{13}\text{C}$  NMR (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 170.6 (C), 156.9 (C), 155.9 (C), 151.5 (C), 149.2 (CH), 140.4 (CH), 136.9 (CH), 135.6 (C), 127.1 (CH), 123.2 (CH), 121.2 (CH), 120.6 (CH), 81.4 (C), 60.6 (CH), 47.5 ( $\text{CH}_2$ ), 28.6 (3 x  $\text{CH}_3$ ), 27.2 ( $\text{CH}_2$ ), 24.8 ( $\text{CH}_2$ ).

HRMS (ESI-TOF) calcd. For  $\text{C}_{20}\text{H}_{25}\text{N}_4\text{O}_3$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  (m/z): 369.1927, found: 369.2203.

$[\alpha]^{20}_{\text{D}} = -98.8$  (c = 1.0,  $\text{CHCl}_3$ ).

#### 2.4. (S)-N-([2,2'-bipyridin]-5-yl)pyrrolidine-2-carboxamide (bipyPro)



*tert*-butyl (S)-2-([2,2'-bipyridin]-5-ylcarbamoyl)pyrrolidine-1-carboxylate (200 mg, 0.54 mmol) was dissolved in a mixture of DCM (6 mL) and trifluoroacetic acid (2 mL) and stirred at room temperature for 2 h. The resulting reaction mixture was concentrated under reduced pressure and saturated aqueous sodium bicarbonate was added slowly to the reaction residue to make it weakly alkaline. The solution thus obtained was extracted with a mixture of chloroform/2-propanol 3:1 (2x10 mL). The combined organic extracts were dried over anhydrous  $\text{MgSO}_4$  and the solvent was removed with a rotary evaporator. If necessary, the crude product was purified by flash chromatography using DCM/ammonium solution 7 N in MeOH to afford (S)-N-([2,2'-bipyridin]-5-yl)pyrrolidine-2-carboxamide (132 mg, 0.49 mmol, 90%) as a white solid.

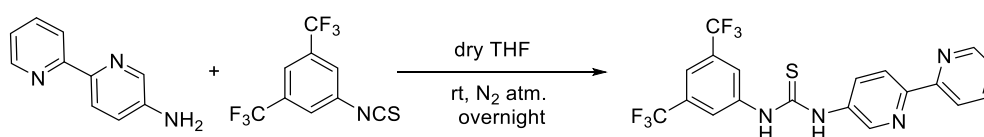
$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 9.97 (bs, 1H), 8.74 (dd, J = 2.5, 0.8 Hz, 1H), 8.64 (ddd, J = 4.8, 1.8, 0.9 Hz, 1H), 8.38 – 8.26 (m, 3H), 7.78 (td, J = 7.8, 1.8 Hz, 1H), 7.26 (m, 1H), 3.90 (dd, J = 9.3, 5.2 Hz, 1H), 3.06 (m, 2H), 2.30 (bs, 1H), 2.26 – 2.17 (m, 1H), 2.06 (m, 1H), 1.79 (m, 2H).

$^{13}\text{C}$  NMR (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 174.1 (C=O), 156.0 (C), 151.6 (C), 149.3 (CH), 140.3 (CH), 137.0 (CH), 135.0 (C), 127.0 (CH), 123.4 (CH), 121.4 (CH), 120.8 (CH), 61.1 (CH), 47.5 ( $\text{CH}_2$ ), 30.9 ( $\text{CH}_2$ ), 26.5 ( $\text{CH}_2$ ).

HRMS (ESI-TOF) calcd. For  $\text{C}_{15}\text{H}_{17}\text{N}_4\text{O}$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  (m/z): 269.1402, found: 269.1508.

$[\alpha]^{20}_{\text{D}} = -47.3$  (c = 1.0,  $\text{CHCl}_3$ ).

#### 2.5. 1-([2,2'-bipyridin]-5-yl)-3-(3,5-bis(trifluoromethyl)phenyl)thiourea (bipyTU)



To a solution of 5-amino-2,2'-bipyridine (300 mg, 1.75 mmol) in dry THF (3 mL) under nitrogen atmosphere, 3,5-bis(trifluoromethyl)phenyl isothiocyanate (329  $\mu\text{L}$ , 1.8 mmol) was added at  $0^\circ\text{C}$ . The mixture was stirred overnight at room temperature. Then, the solvent was evaporated.

If necessary, the crude product was purified by flash chromatography using DCM/MeOH + 1% Et<sub>3</sub>N as a eluent to give 1-([2,2'-bipyridin]-5-yl)-3-(3,5-bis(trifluoromethyl)phenyl)thiourea (542 mg, 1.22 mmol, 70%) as a pale yellow solid.

**<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ (ppm) 8.78 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 8.65 (m, 1H), 8.33 (m, 1H), 8.31 (m, 1H), 8.23 (s, 2H), 8.18 (dd, J = 8.6, 2.6 Hz, 1H), 7.94 (td, J = 7.8, 1.8 Hz, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.43 (ddd, J = 7.5, 4.9, 1.2 Hz, 1H).

**<sup>19</sup>F NMR** (376 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ (ppm) -64.6.

**<sup>13</sup>C NMR** (101 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ (ppm) 182.7 (C=S), 156.7 (C), 153.5 (C), 150.2 (CH), 145.9 (CH), 142.9 (C), 138.7 (CH), 137.8 (C), 133.6 (CH), 132.6 (q, <sup>2</sup>J<sub>CF</sub> = 33 Hz, 2C), 125.1 (C), 124.8 (bq, 2CH), 123.4 (q, <sup>1</sup>J<sub>CF</sub> = 273 Hz, 2CF<sub>3</sub>), 122.5 (CH), 122.2 (CH), 118.7 (m, CH).

**HRMS (ESI-TOF)** calcd. For C<sub>19</sub>H<sub>13</sub>F<sub>6</sub>N<sub>4</sub>S [M+H]<sup>+</sup> (m/z): 443.0765, found: 443.0665.

### 3. Characterization spectra

#### 5-Nitro-2,2'-bipyridine:

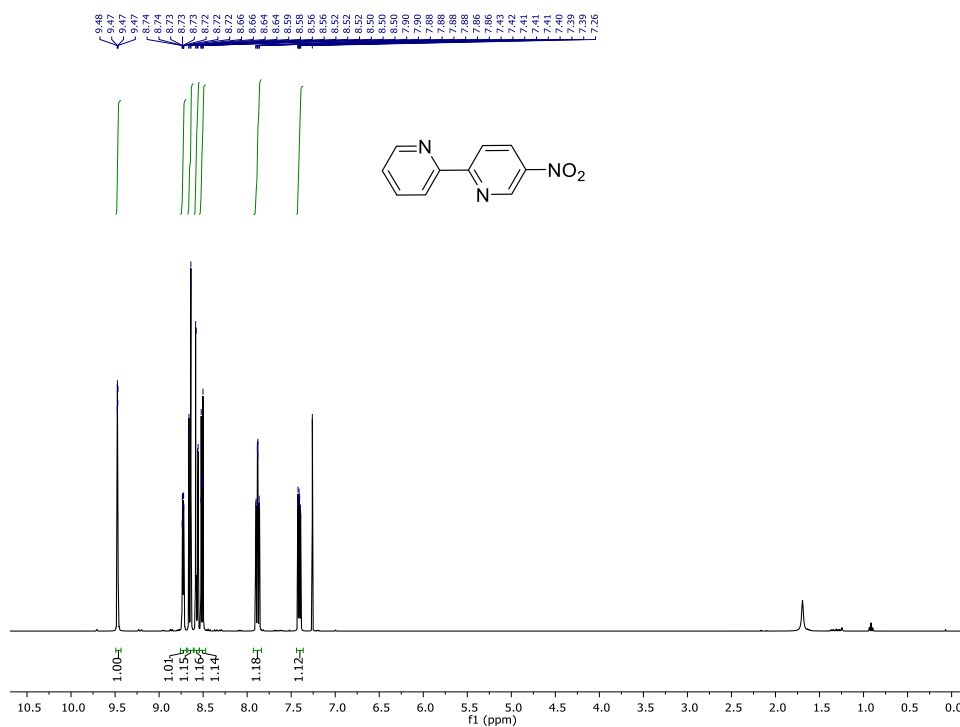


Figure S1. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, 298 K in CDCl<sub>3</sub>) spectrum of 5-Nitro-2,2'-bipyridine.

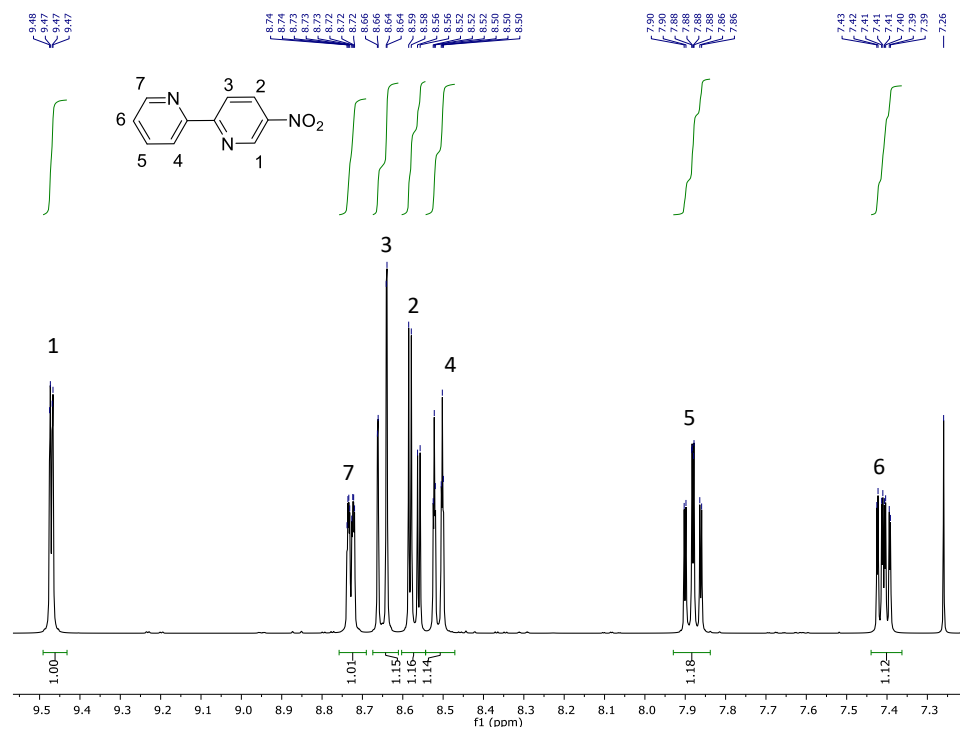


Figure S2. <sup>1</sup>H NMR expansion of the aromatic region of 5-Nitro-2,2'-bipyridine.

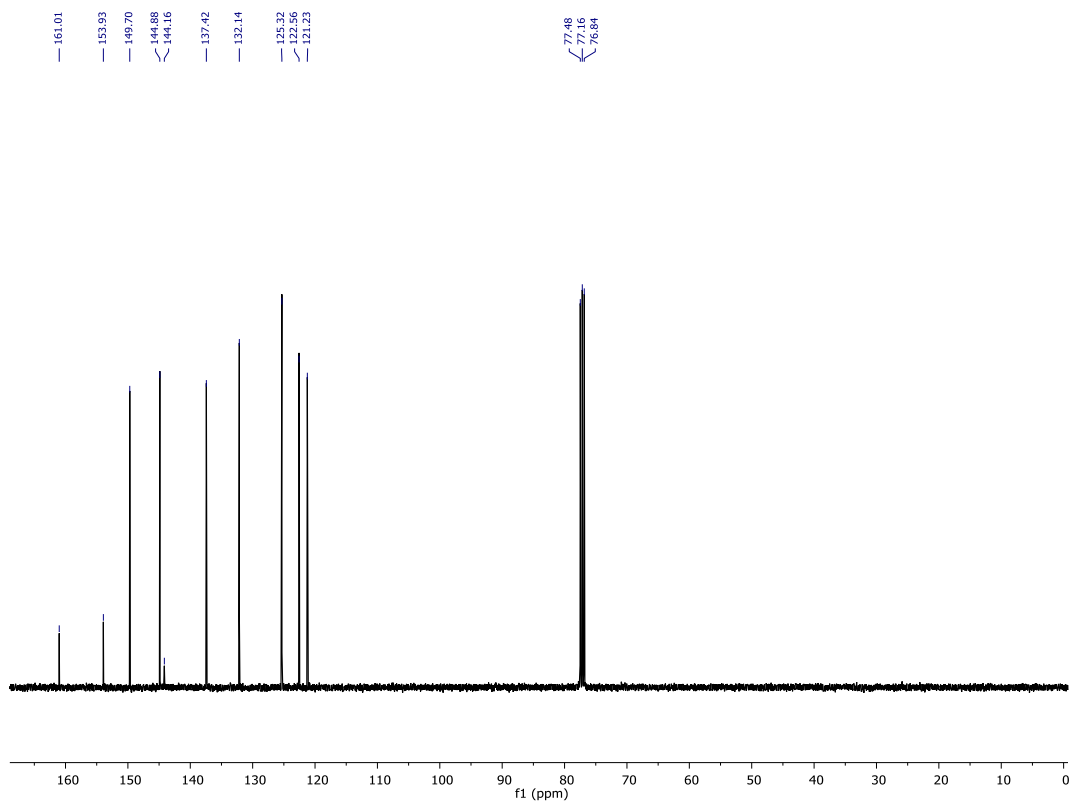


Figure S3.  $^{13}\text{C}$  NMR (101 MHz, 298 K in  $\text{CDCl}_3$ ) spectrum of 5-Nitro-2,2'-bipyridine.

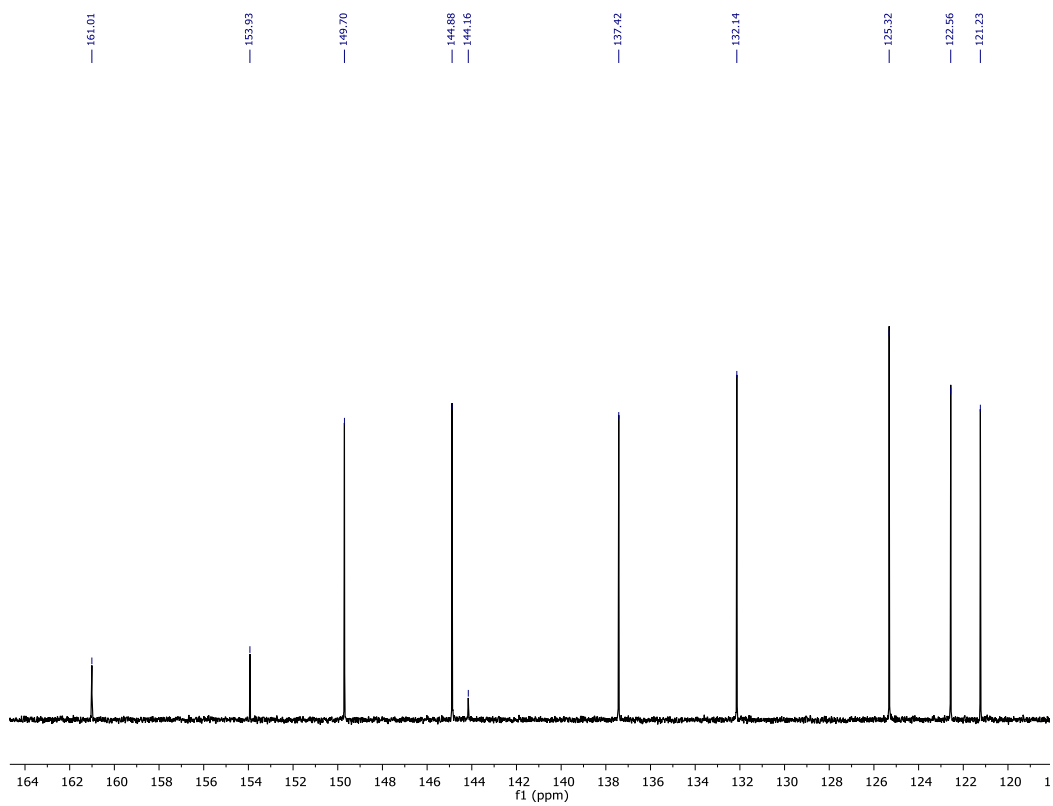


Figure S4.  $^{13}\text{C}$  NMR expansion of the aromatic region of 5-Nitro-2,2'-bipyridine.

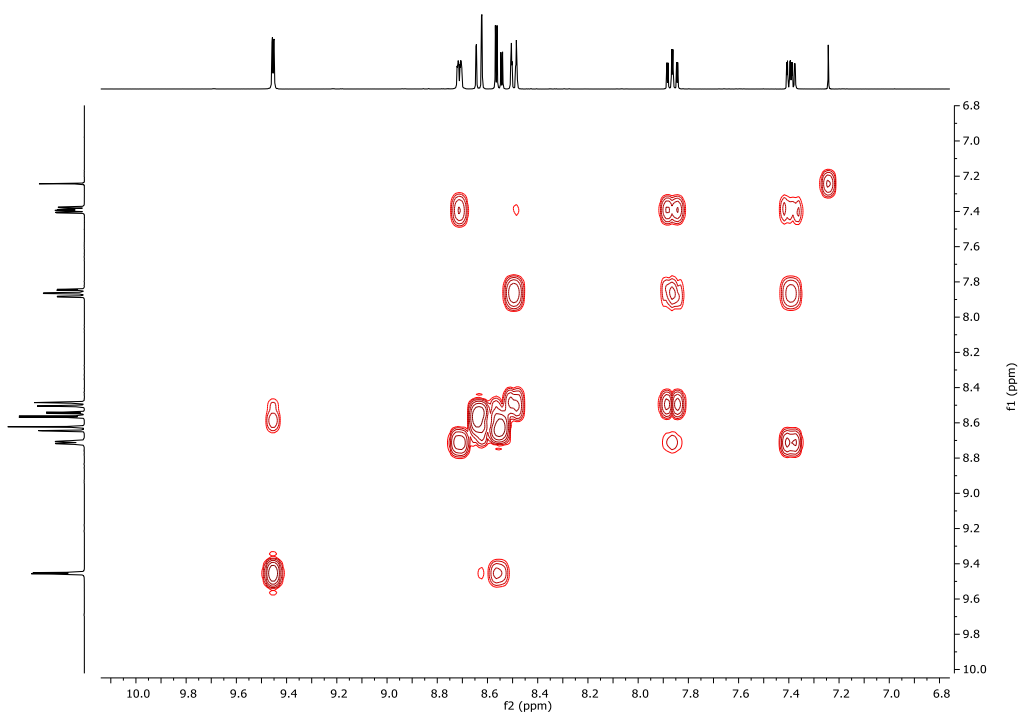


Figure S5.  $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$  gCOSY (400 MHz, 298 K in  $\text{CDCl}_3$ ) spectrum of 5-Nitro-2,2'-bipyridine.

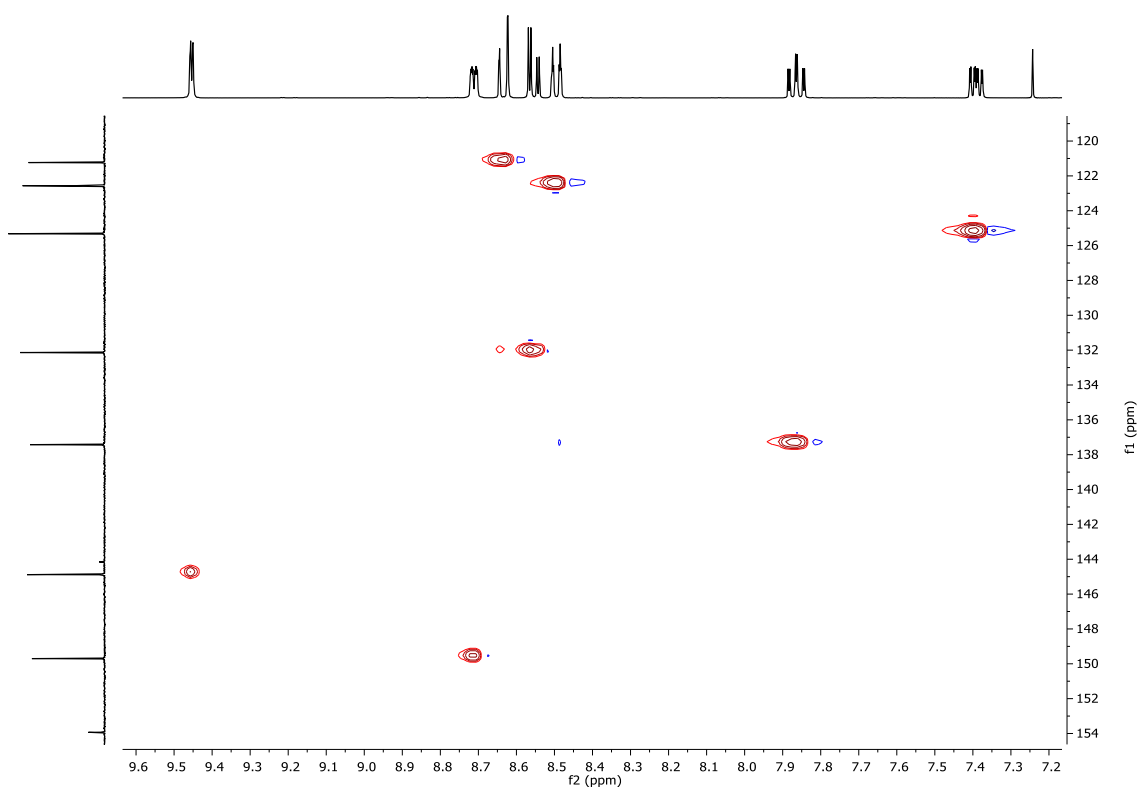


Figure S6.  $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$  gHSQC (400 MHz, 298 K in  $\text{CDCl}_3$ ) spectrum of 5-Nitro-2,2'-bipyridine.

### 5-Amino-2,2'-bipyridine:

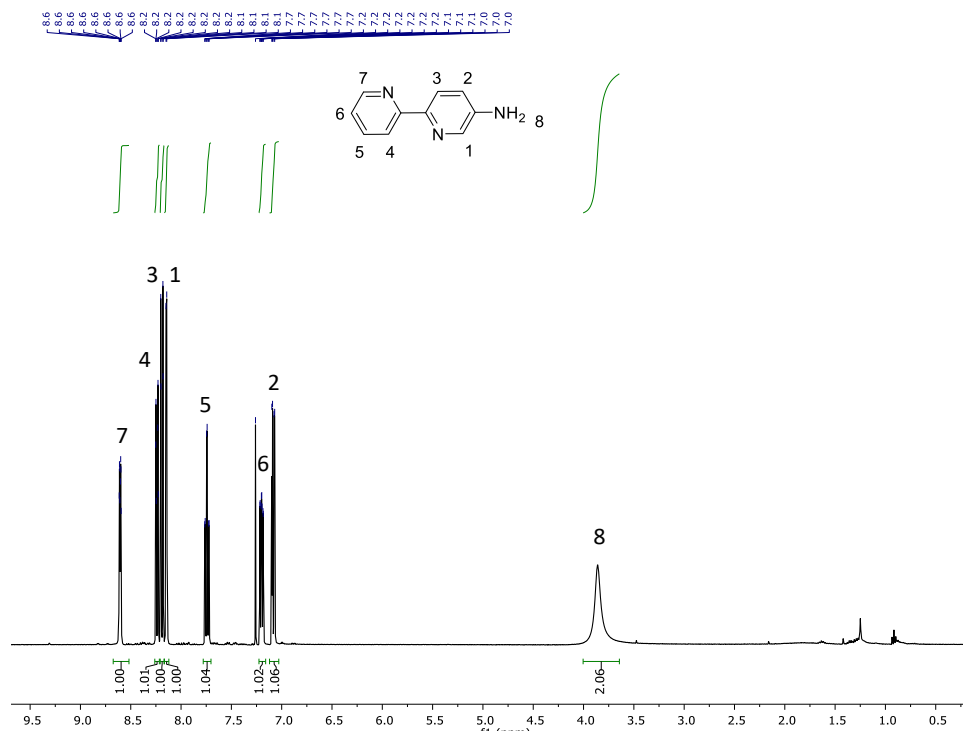


Figure S7. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, 298 K in CDCl<sub>3</sub>) spectrum of 5-Amino-2,2'-bipyridine.

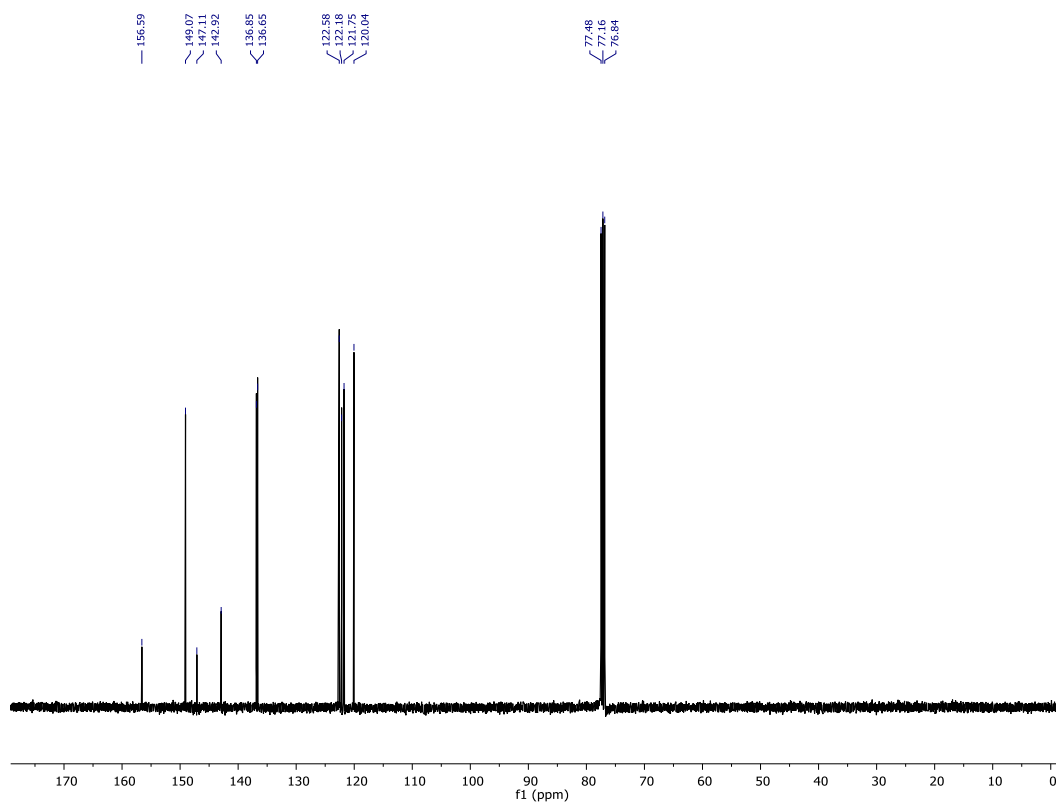


Figure S8. <sup>13</sup>C NMR (101 MHz, 298 K in CDCl<sub>3</sub>) spectrum of 5-Amino-2,2'-bipyridine.



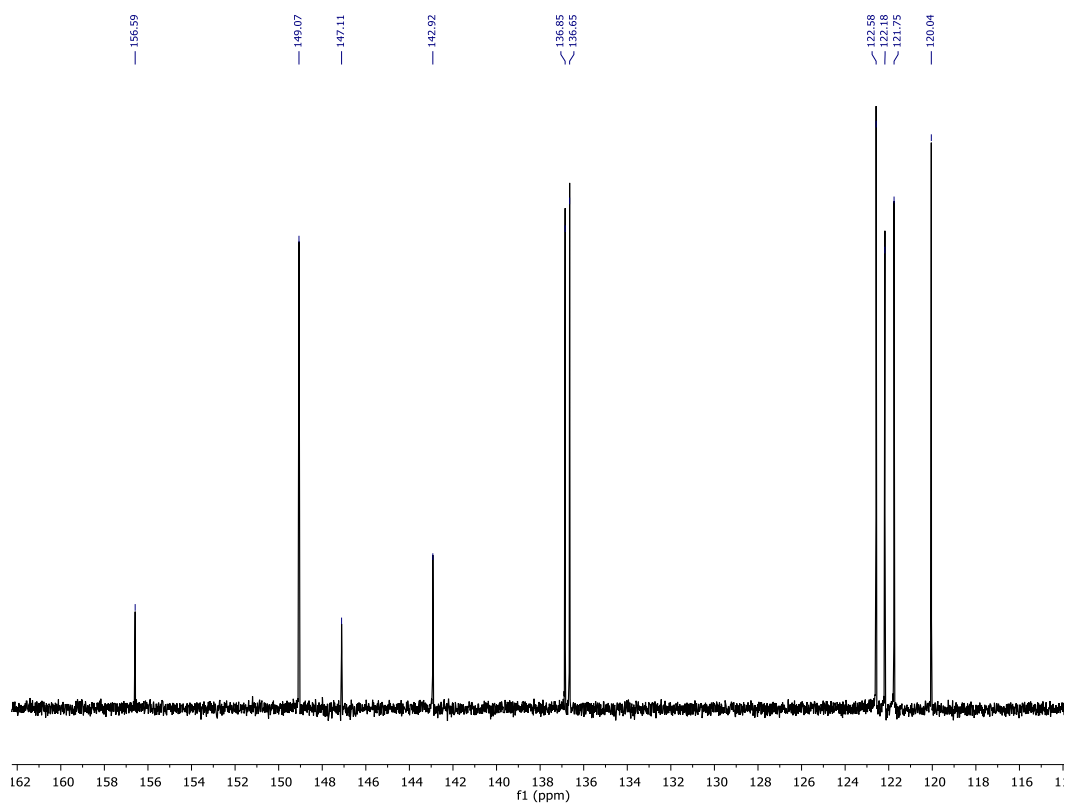


Figure S9.  $^{13}\text{C}$  NMR expansion of aromatic region of 5-Amino-2,2'-bipyridine.

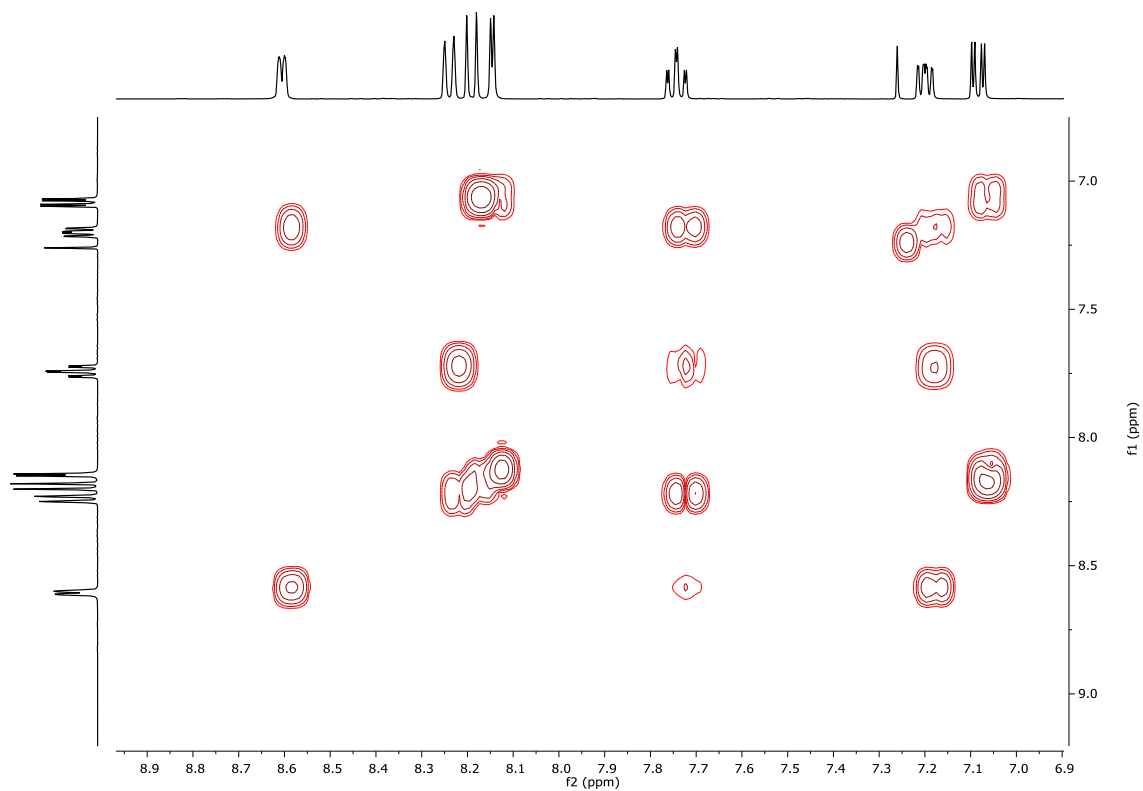


Figure S10.  $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$  gCOSY (400 MHz, 298 K in  $\text{CDCl}_3$ ) spectrum of 5-Amino-2,2'-bipyridine.

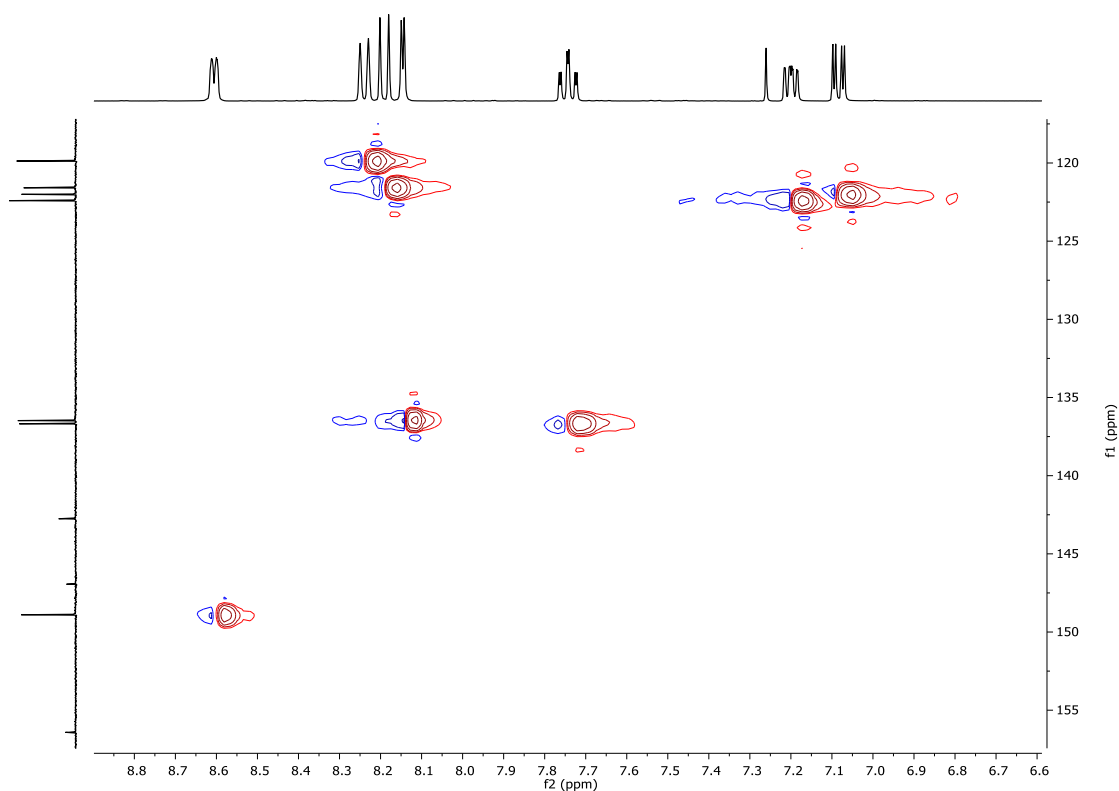


Figure S11.  $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$  gHSQC (400 MHz, 298 K in  $\text{CDCl}_3$ ) spectrum of 5-Amino-2,2'-bipyridine.

**Tert-butyl (S)-2-([2,2'-bipyridin]-5-ylcarbamoyl)pyrrolidine-1-carboxylate (bipyPro-Boc):**

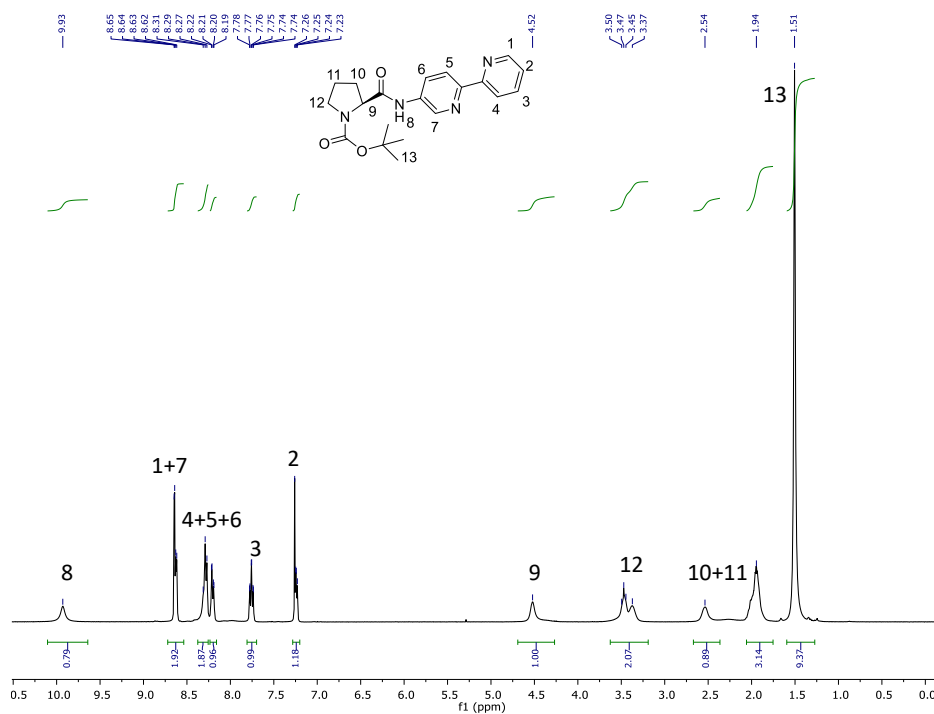


Figure S12.  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, 298 K in  $\text{CDCl}_3$ ) spectrum of bipyPro-Boc.

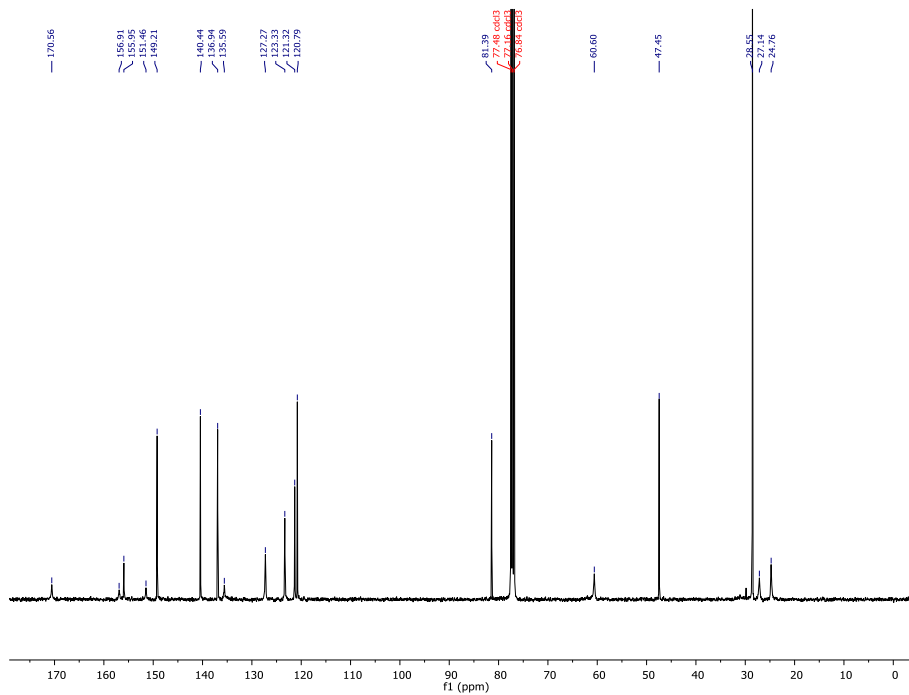


Figure S13.  $^{13}\text{C}$  NMR (101 MHz, 298 K in  $\text{CDCl}_3$ ) spectrum of bipyPro-Boc.

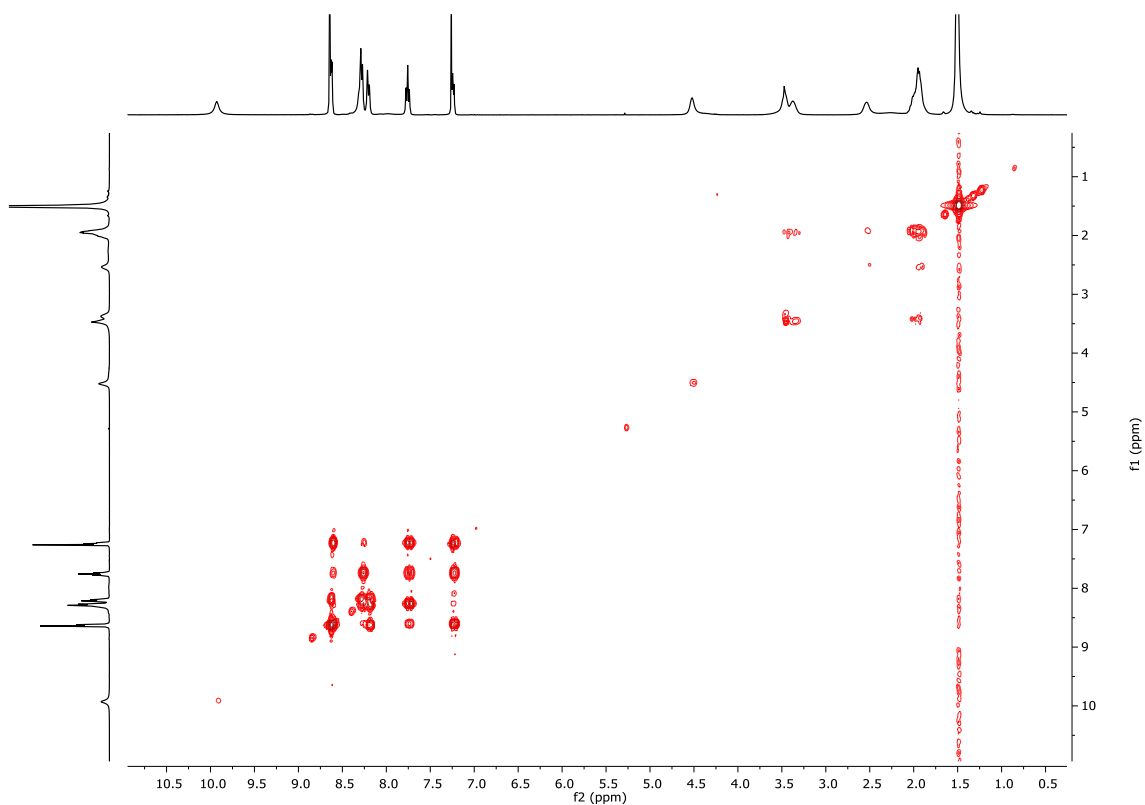


Figure S14.  $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$  gCOSY (400 MHz, 298 K in  $\text{CDCl}_3$ ) spectrum of bipyPro-Boc.

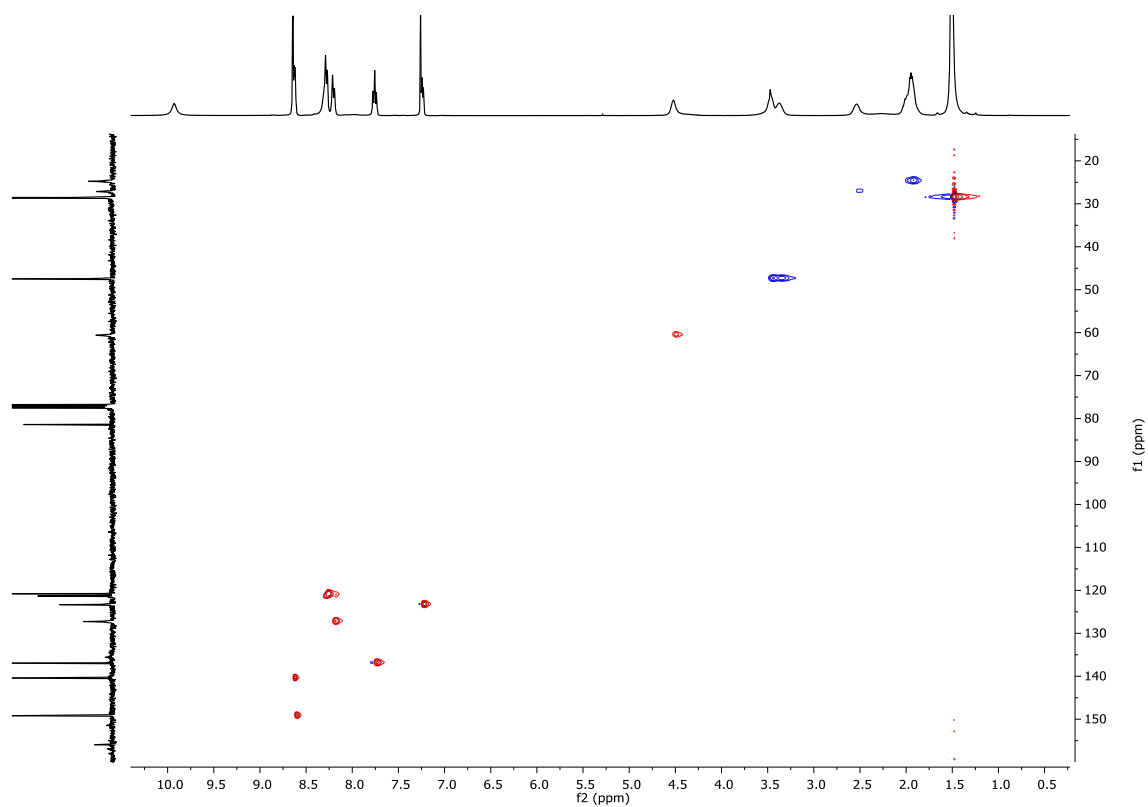


Figure S15.  $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$  gHSQC (400 MHz, 298 K in  $\text{CDCl}_3$ ) spectrum of bipyPro-Boc.

**(S)-N-([2,2'-bipyridin]-5-yl)pyrrolidine-2-carboxamide (bipyPro):**

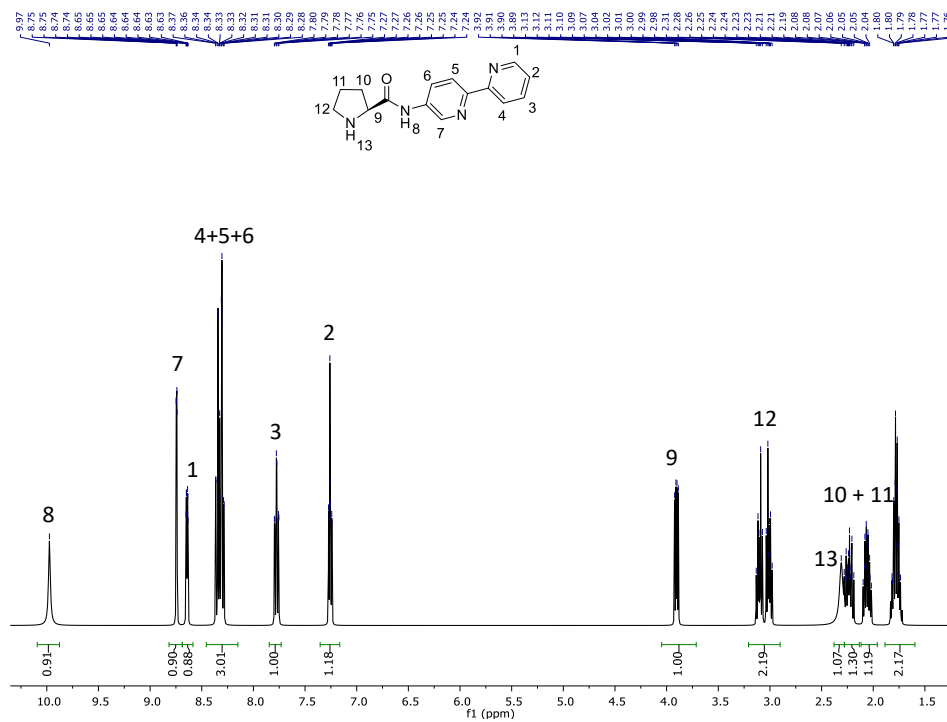


Figure S16.  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, 298 K in  $\text{CDCl}_3$ ) spectrum of bipyPro.

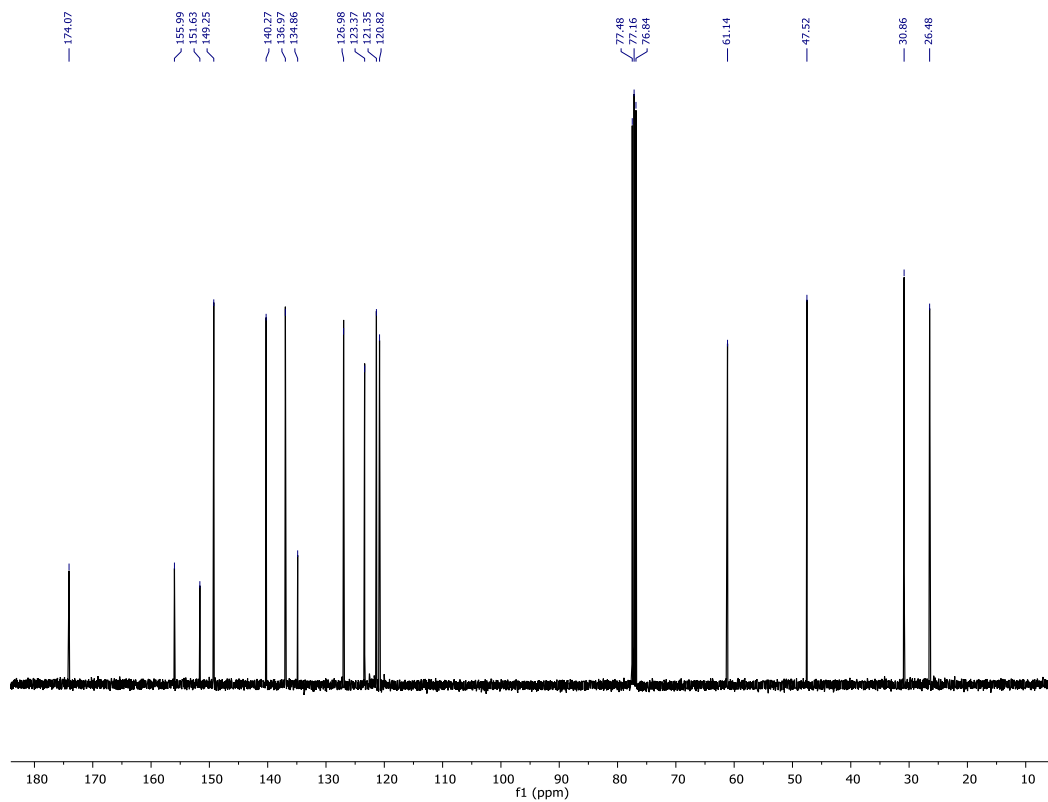


Figure S17.  $^{13}\text{C}$  NMR (101 MHz, 298 K in  $\text{CDCl}_3$ ) spectrum of bipyPro.

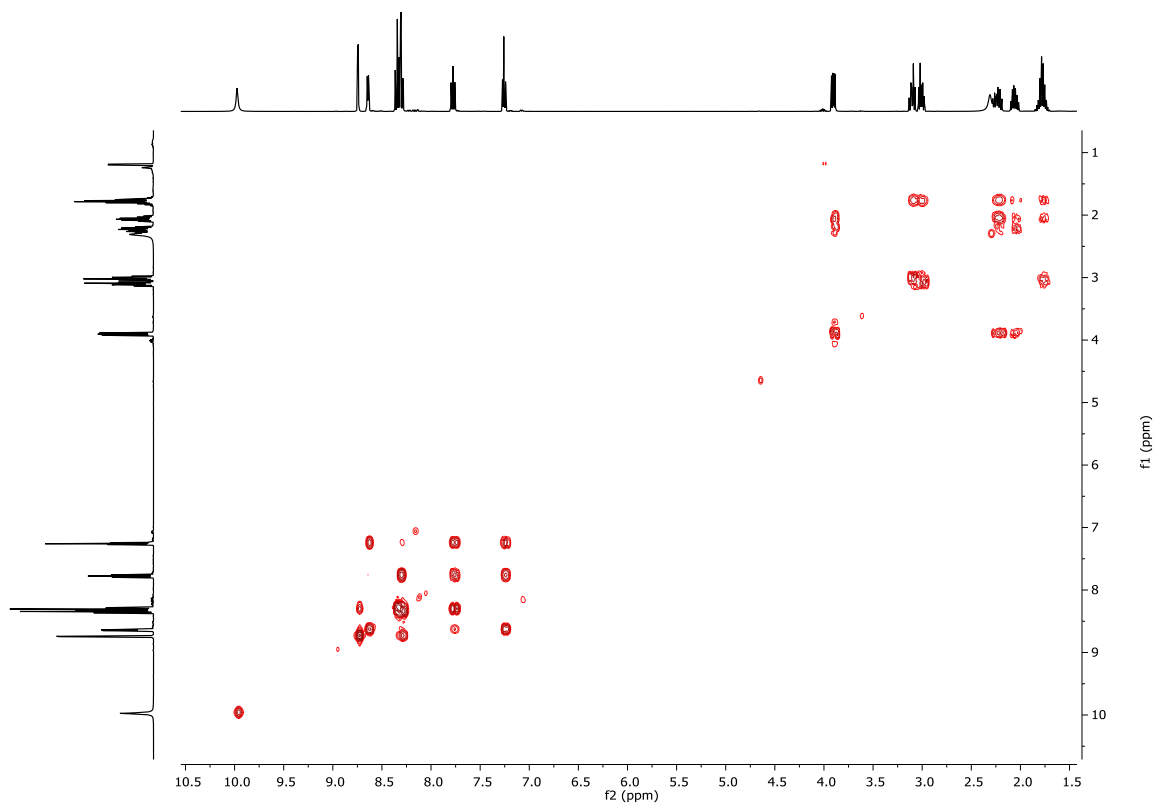


Figure S18.  $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$  gCOSY (400 MHz, 298 K in  $\text{CDCl}_3$ ) spectrum of bipyPro.

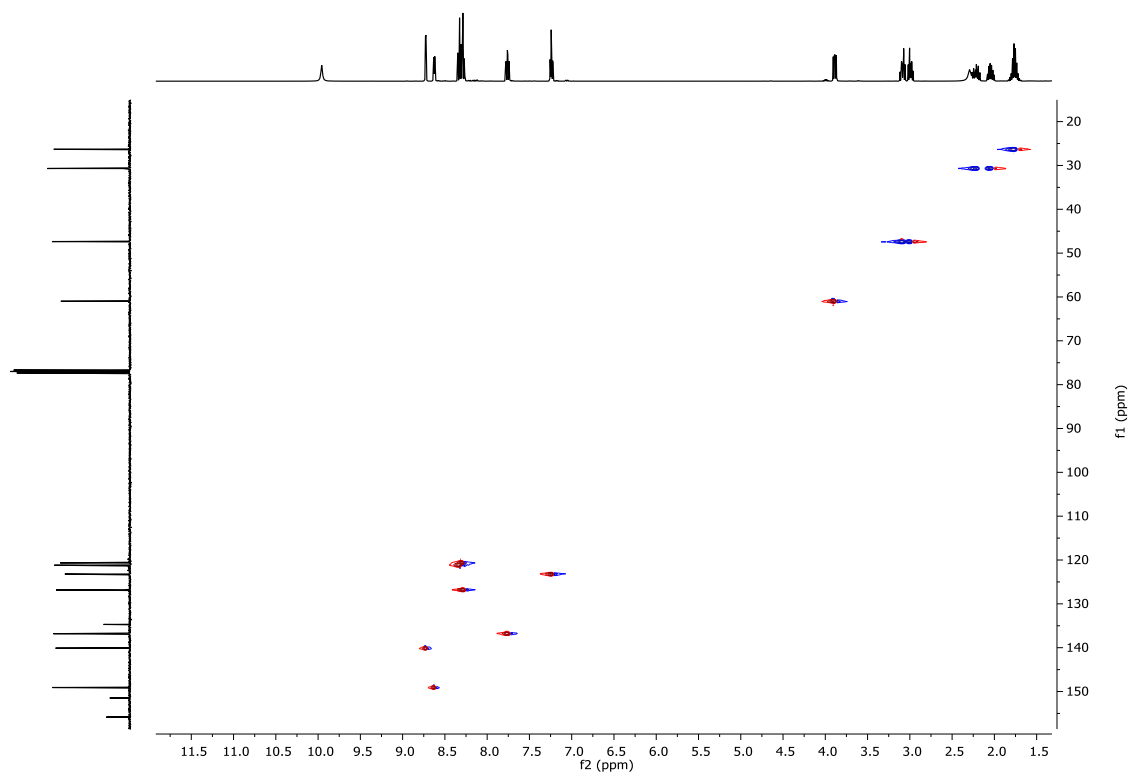


Figure S19.  $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$  gHSQC (400 MHz, 298 K in  $\text{CDCl}_3$ ) spectrum of bipyPro.

**1-([2,2'-bipyridin]-5-yl)-3-(3,5-bis(trifluoromethyl)phenyl)thiourea (bipyTU):**

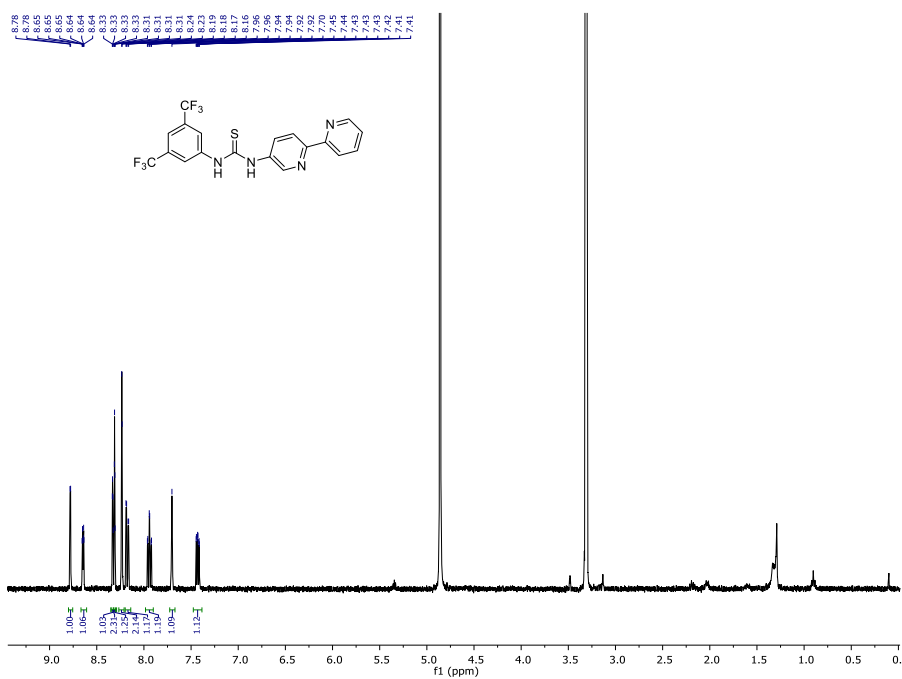


Figure S20.  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, 298 K in  $\text{CD}_3\text{OD}$ ) spectrum of bipyTU.

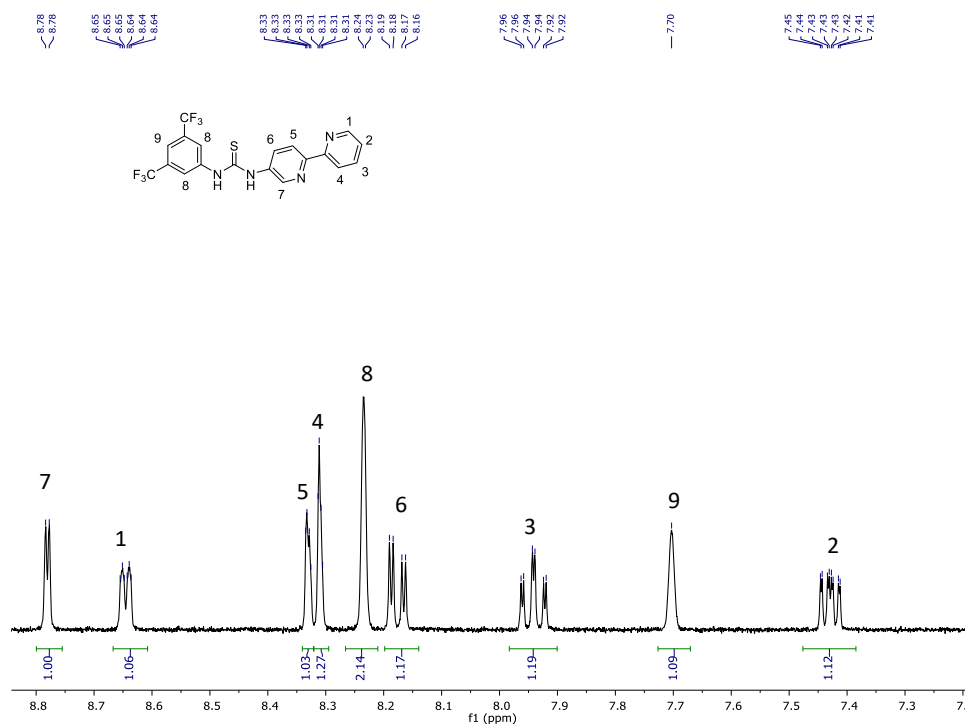


Figure S21. <sup>1</sup>H NMR expansion of aromatic region of bipyTU.

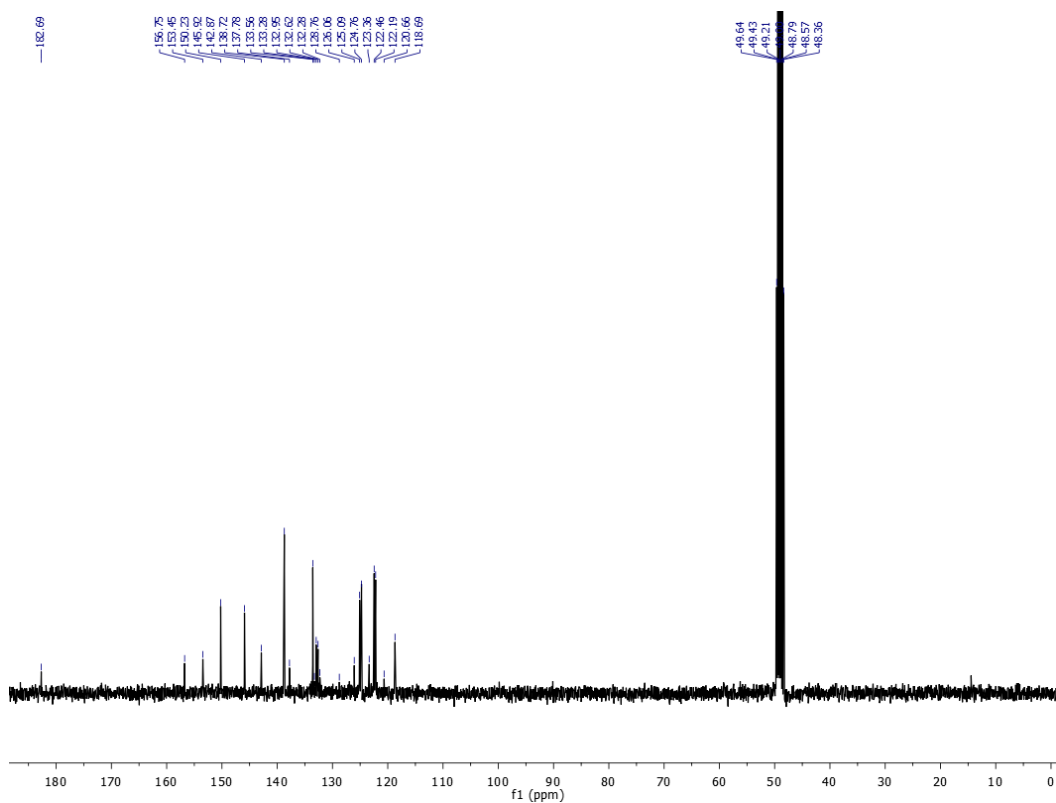


Figure S22. <sup>13</sup>C NMR (101 MHz, 298 K in CD<sub>3</sub>OD) spectrum of bipyTU.

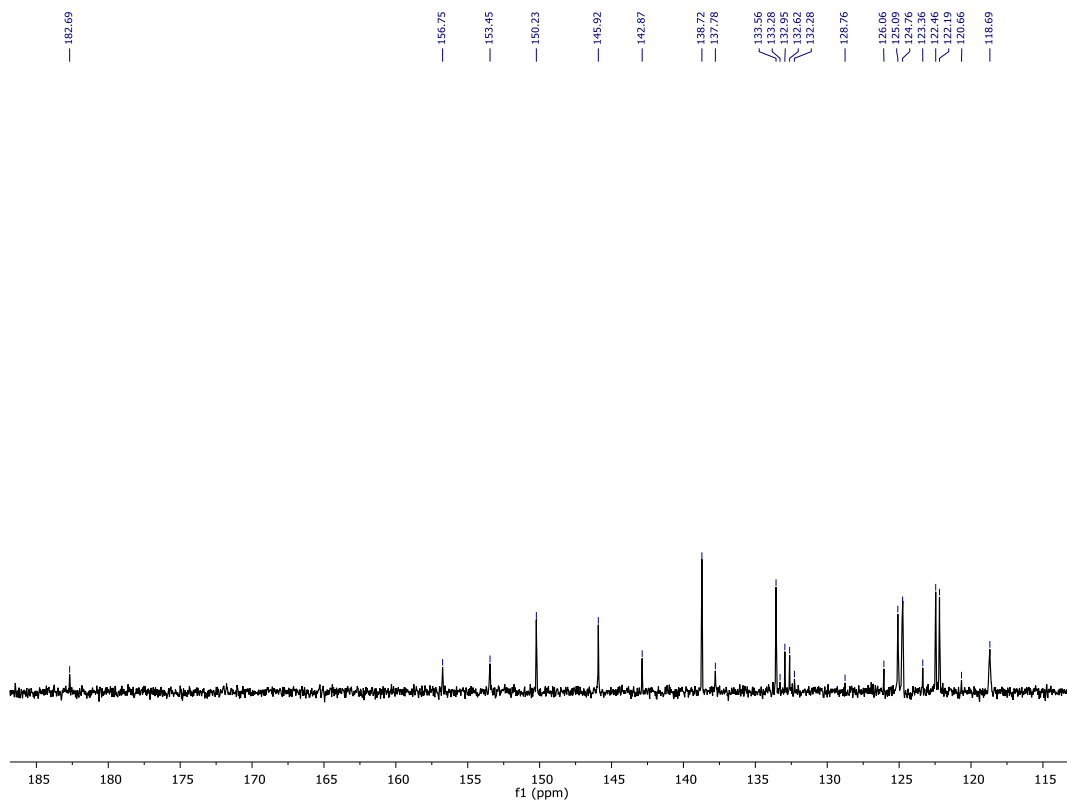


Figure S23.  $^{13}\text{C}$  NMR expansion of aromatic region of bipyTU.

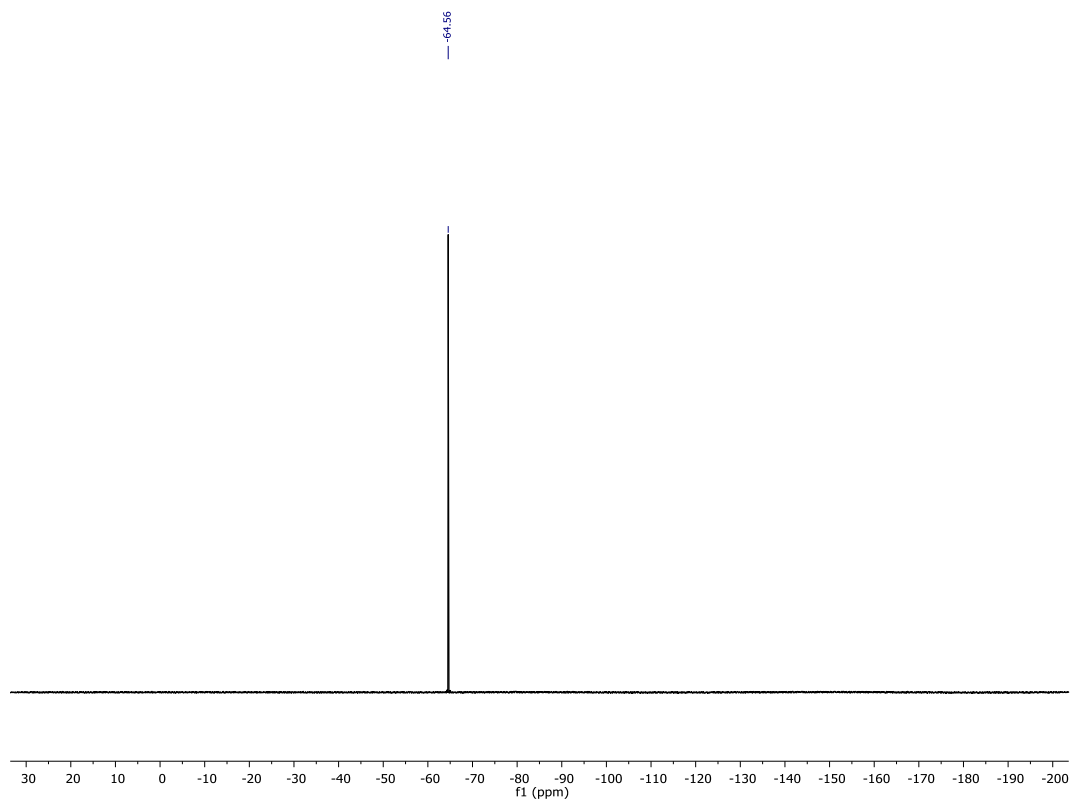


Figure S24.  $^{19}\text{F}$  NMR (376 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ) spectrum of bipyTU.



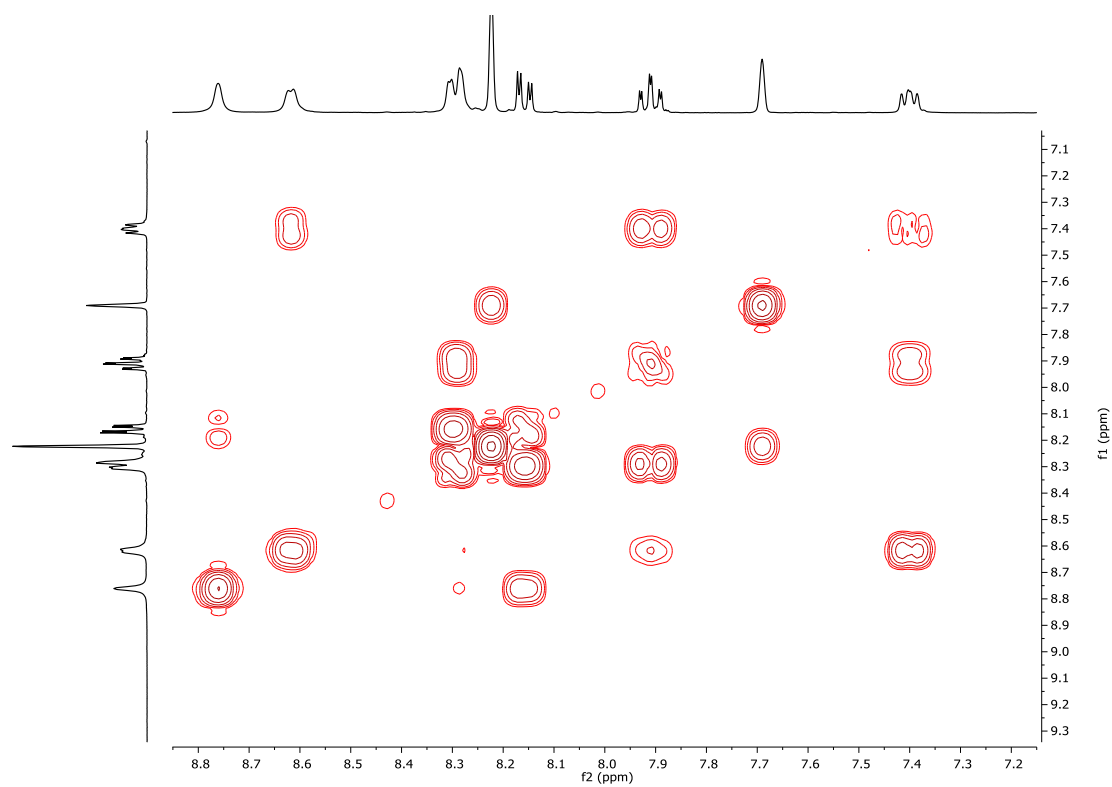


Figure S25.  $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$  gCOSY (400 MHz, 298 K in  $\text{CD}_3\text{OD}$ ) spectrum of bipyTU.

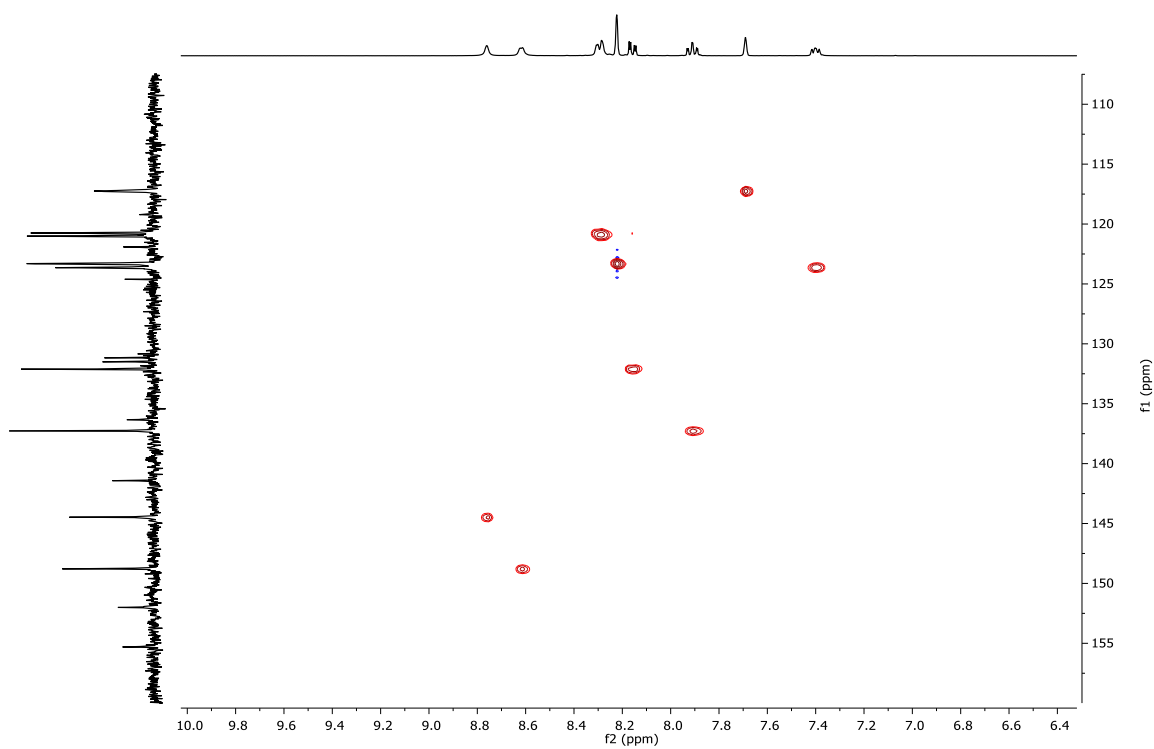


Figure S26.  $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$  gHSQC (400 MHz, 298 K in  $\text{CD}_3\text{OD}$ ) spectrum of bipyTU.

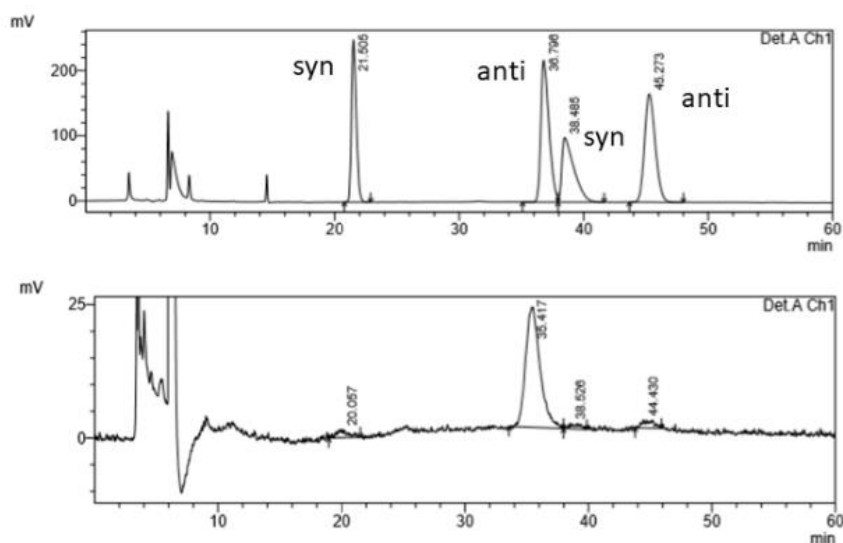
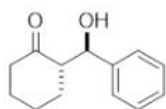
#### 4. General procedure for the asymmetric aldol reaction

A mixture of  $\text{Zn}(\text{O}_2\text{CCF}_3)_2 \cdot x\text{H}_2\text{O}$  (5.5 mg, 0.019 mmol, 10 mol %), bipyPro (5 mg, 0.019 mmol, 10 mol %) and bipyTU (8.4 mg, 0.019 mmol, 10 mol %) was stirred in dry THF (300  $\mu\text{L}$ ) and  $\text{H}_2\text{O}$  (10  $\mu\text{L}$ , 0.55 mmol, 3 equiv. with respect to aldehyde) at room temperature for 1 h and at  $0^\circ\text{C}$  for 30 min. Then, the aldehyde (0.19 mmol) and ketone (1.9 mmol) were added. The resulting mixture was stirred at  $0^\circ\text{C}$  for 8-20 h. The reaction was quenched with water and the organic phase was extracted with ethyl acetate (x3). The combined organic layers were dried over anhydrous  $\text{MgSO}_4$ , the solvent was evaporated and the crude product was purified by flash chromatography eluting with hexane/ethyl acetate mixtures of increasing polarity.

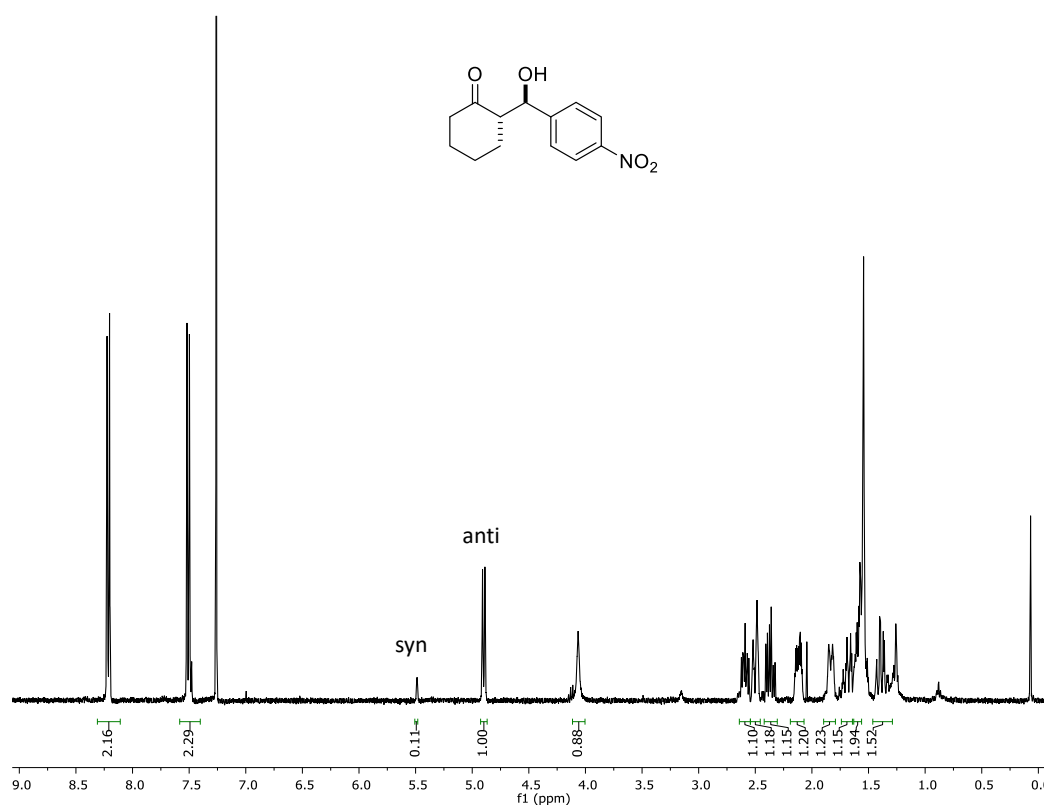
$^1\text{H}$  NMR on the crude samples was performed to determine conversion and diastereoselectivity. The enantiomeric excess was determined by HPLC on chiral stationary phase (See below for details).

##### **(S)-2-((R)-hydroxy(phenyl)methyl)cyclohexan-1-one**<sup>[2-4]</sup>:

Chiral analysis was performed using a Chiralpak ID column eluting with n-hexane / isopropanol (97/3) mobile phase, flow 1 mL/min. (Crude product, 10 % conversion)

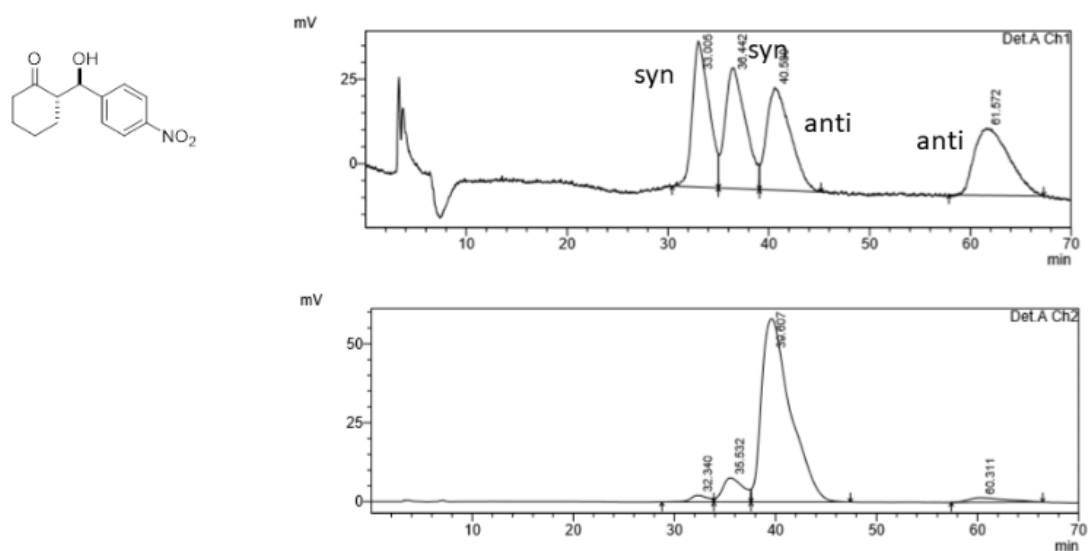


**(S)-2-((R)-hydroxy(4-nitrophenyl)methyl)cyclohexan-1-one<sup>[2-4]</sup>:**

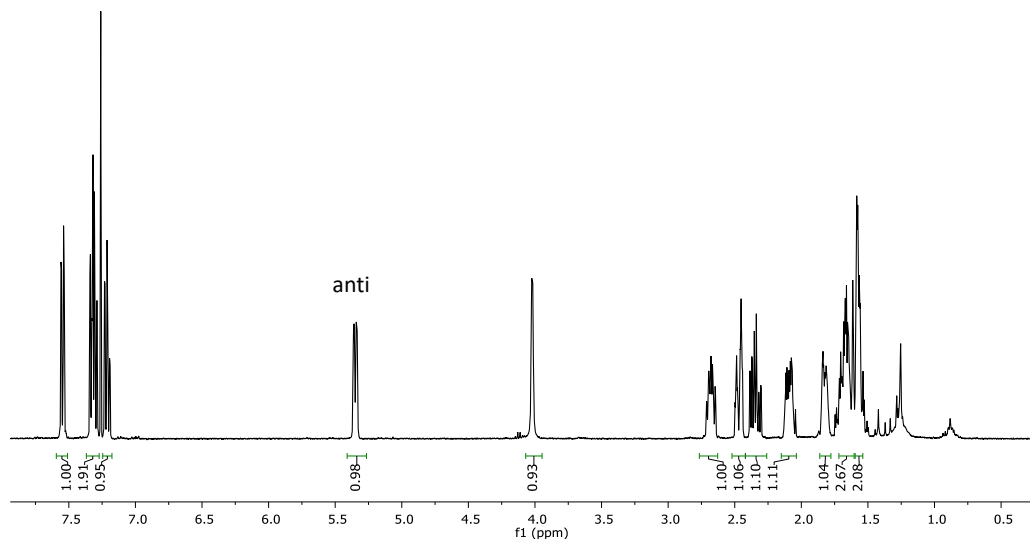
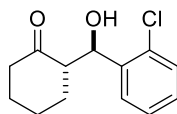


<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) 8.21 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.49 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 4.90 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 4.06 (bs, 1H), 2.59 (m, 1H), 2.53 – 2.45 (m, 1H), 2.37 (m, 1H), 2.12 (m, 1H), 1.83 (m, 1H), 1.67 (m, 1H), 1.63 – 1.56 (m, 2H), 1.38 (m, 1H). [ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>20</sup> = + 9.1 (c = 0.96, CHCl<sub>3</sub>). Lit.: +11.0 (c = 0.26, CHCl<sub>3</sub>, 94% ee).

Chiral analysis was performed using a Chiralcel OD-H column eluting with n-hexane/ isopropanol (97/3) mobile phase, flow 1 mL/min.

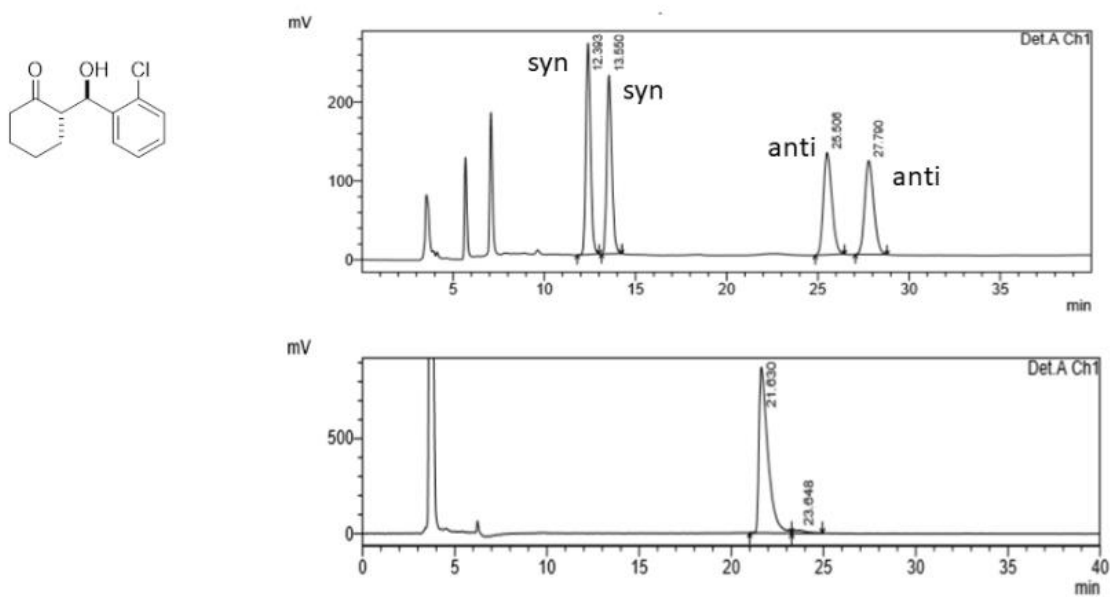


**(S)-2-((R)-(2-chlorophenyl)(hydroxy)methyl)cyclohexan-1-one<sup>[2-4]</sup>:**

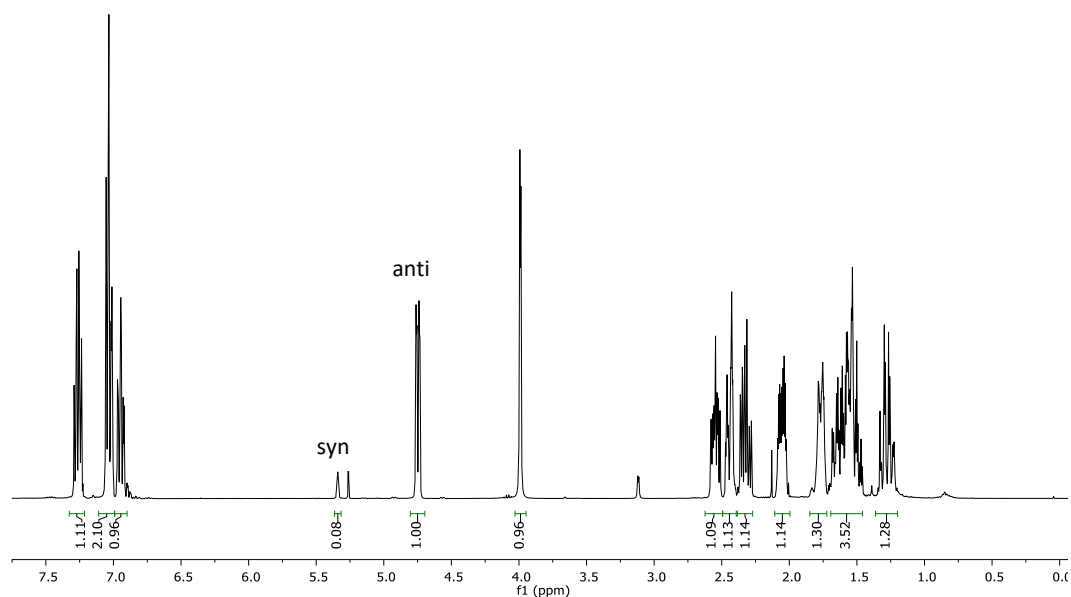
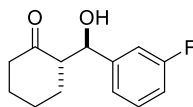


<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) 7.52 (m, 1H), 7.34 – 7.25 (m, 2H), 7.22 – 7.14 (m, 1H), 5.33 (dd, *J* = 8.2, 3.8 Hz, 1H), 4.02 (d, *J* = 3.4 Hz, 1H), 2.68 (m, 1H), 2.47 (m, 1H), 2.37 – 2.26 (m, 1H), 2.06 (m, 1H), 1.79 (m, 1H), 1.74 – 1.60 (m, 2H), 1.59 – 1.48 (m, 2H).

Chiral analysis was performed using a Chiralpak ID column eluting with n-hexane/isopropanol (97/3) mobile phase, flow 1 mL/min.

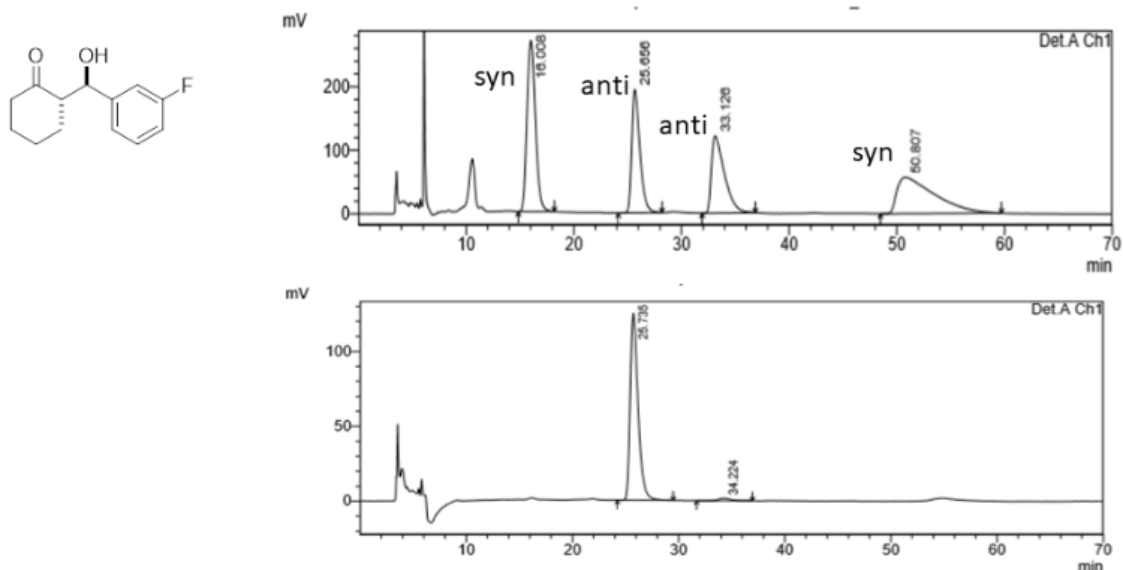


**(S)-2-((R)-(3-fluorophenyl)(hydroxy)methyl)cyclohexan-1-one<sup>[2-4]</sup>:**

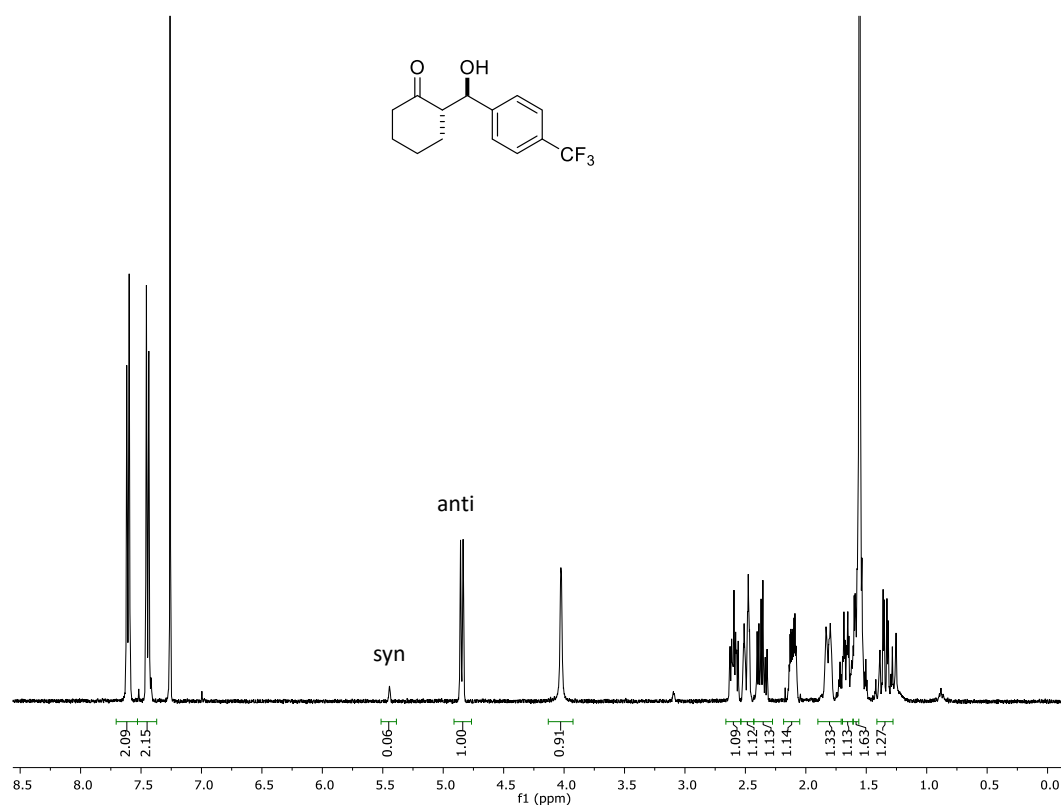


<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) 7.30 (m, 1H), 7.17 (m, 2H), 7.01 (m, 1H), 4.69 (dd, *J* = 8.7, 2.5 Hz, 1H), 3.99 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 2.55 (m, 1H), 2.44 (m, 1H), 2.41 – 2.23 (m, 1H), 2.05 (m, 1H), 1.77 (m, 1H), 1.71 – 1.41 (m, 3H), 1.40 (m, 1H).

Chiral analysis was performed using a Chiralpak ID column eluting with n-hexane / isopropanol (97/3) mobile phase, flow 1 mL/min.

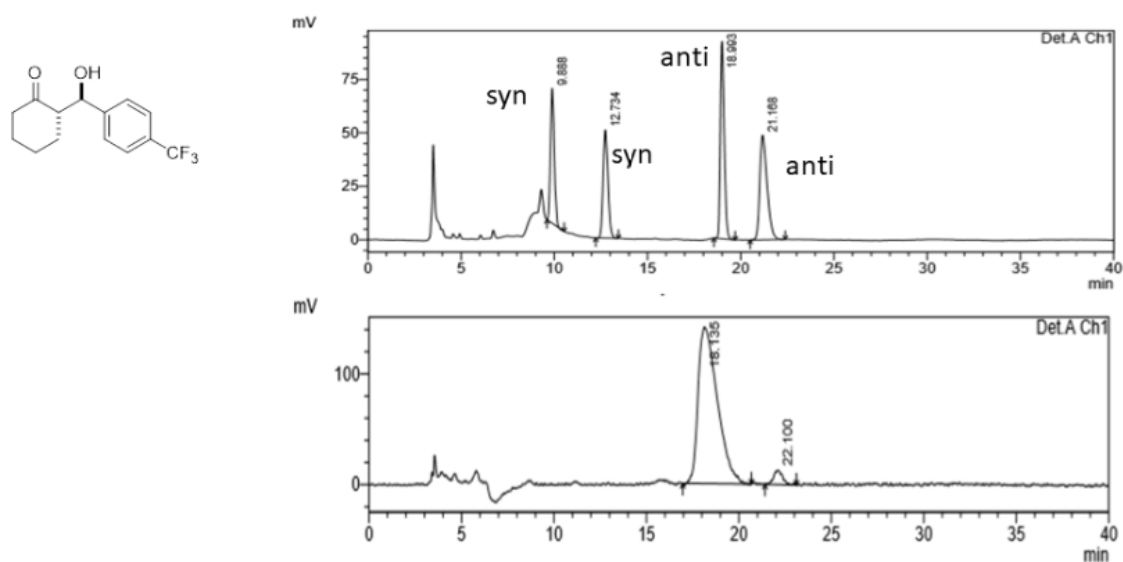


**(S)-2-((R)-hydroxy(4-(trifluoromethyl)phenyl)methyl)cyclohexan-1-one<sup>[2-4]</sup>:**

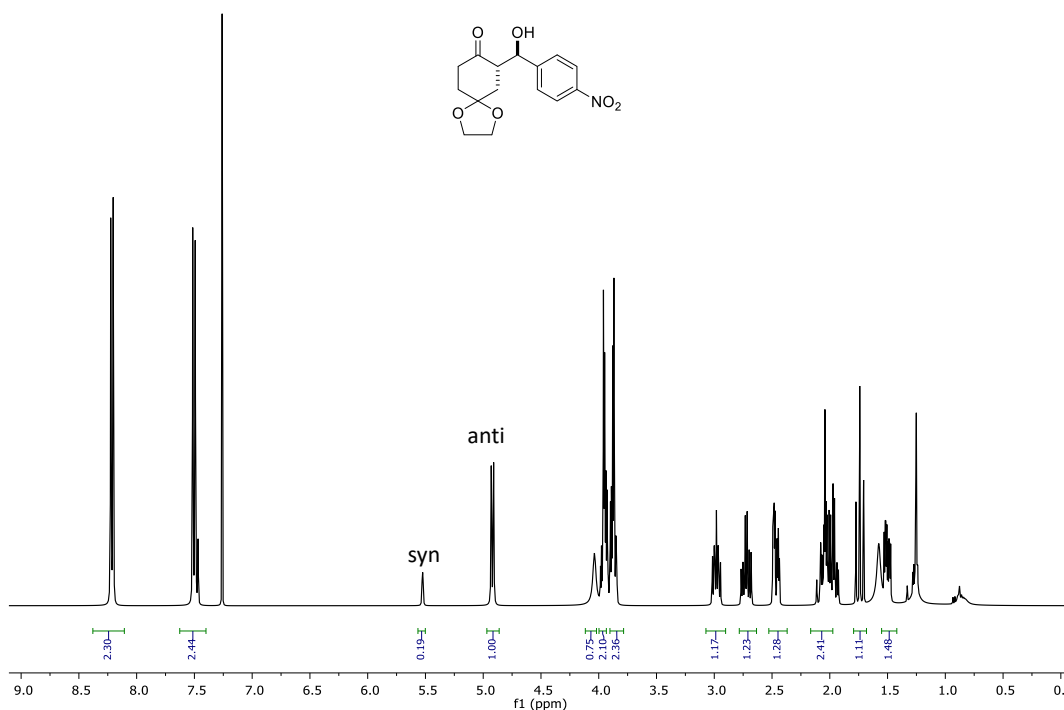


<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) 7.61 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.45 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 4.85 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 4.03 (s, 1H), 2.59 (m, 1H), 2.49 (m, 1H), 2.36 (m, 1H), 2.11 (m, 1H), 1.81 (m, 1H), 1.66 (m, 1H), 1.60 – 1.44 (m, 2H), 1.41 – 1.28 (m, 1H).

Chiral analysis was performed using a Chiralpak ID column eluting with n-hexane / isopropanol (97/3) mobile phase, flow 1 mL/min.

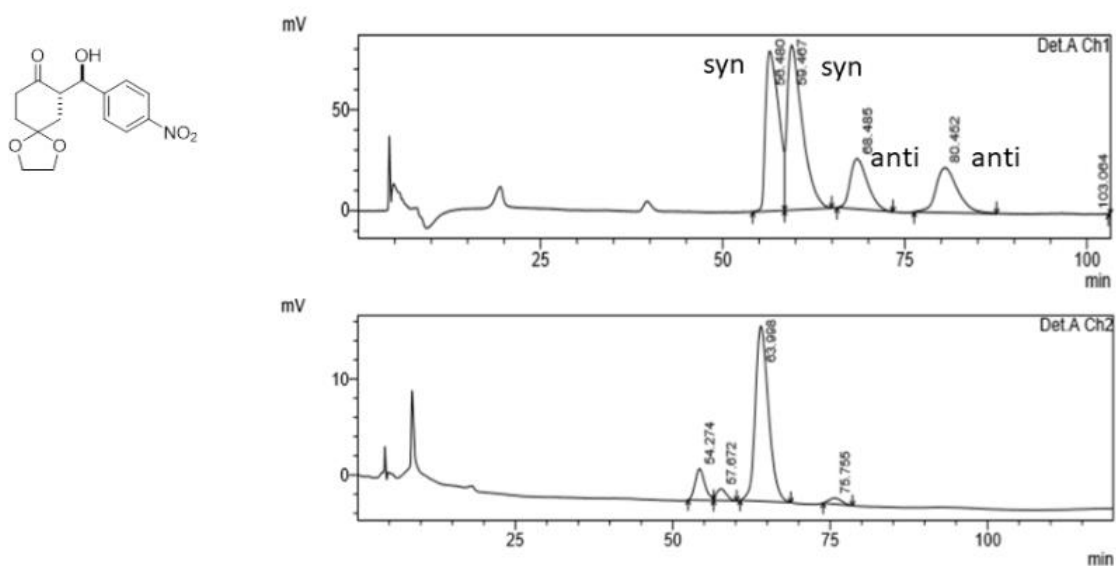


**(S)-7-((R)-hydroxy(4-nitrophenyl)methyl)-1,4-dioxaspiro[4.5]decan-8-one<sup>[5]</sup>:**

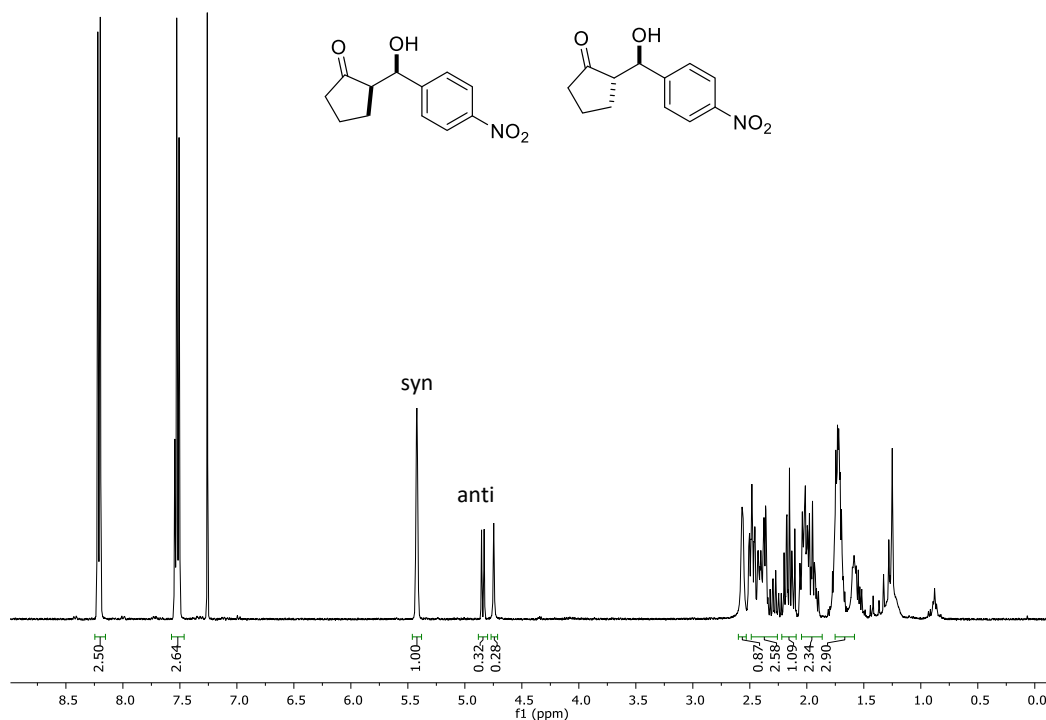


<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) 8.25 (m, 2H), 7.50 (m, 2H), 4.92 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 4.04 (bs, 1H), 3.98 – 3.92 (m, 2H), 3.90 – 3.84 (m, 2H), 2.98 (m, 1H), 2.72 (m, 1H), 2.56 – 2.40 (m, 1H), 2.13 – 1.92 (m, 2H), 1.74 (t, *J* = 13.3 Hz, 1H), 1.52 (m, 1H).

Chiral analysis was performed using a Chiralpak IB column eluting with n-hexane / isopropanol (97/3) mobile phase, flow 0.8 mL/min.



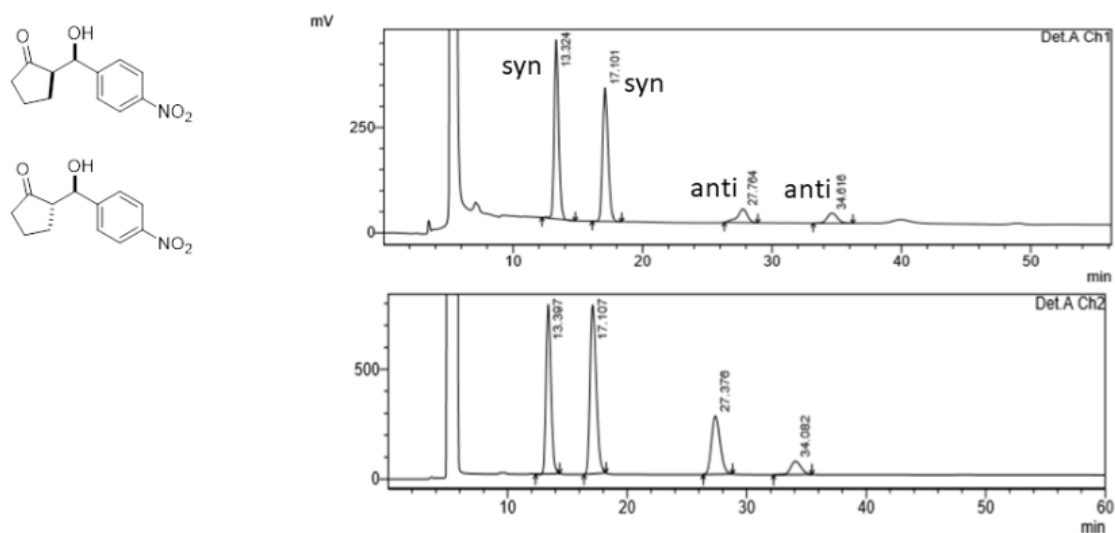
**(R)-2-((R)-hydroxy(4-nitrophenyl)methyl)cyclopentan-1-one/ (S)-2-((R)-hydroxy(4-nitrophenyl)methyl)cyclopentan-1-one<sup>[2-4]</sup>:**



<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, *syn* diastereomer) δ (ppm) 8.19 (m, 2H), 7.48 (m, 2H), 5.40 (m, 1H), 2.58 (m, 1H), 2.51 – 2.31 (m, 2H), 2.19 (m, 1H), 2.07 – 1.87 (m, 2H), 1.80 – 1.63 (m, 2H).

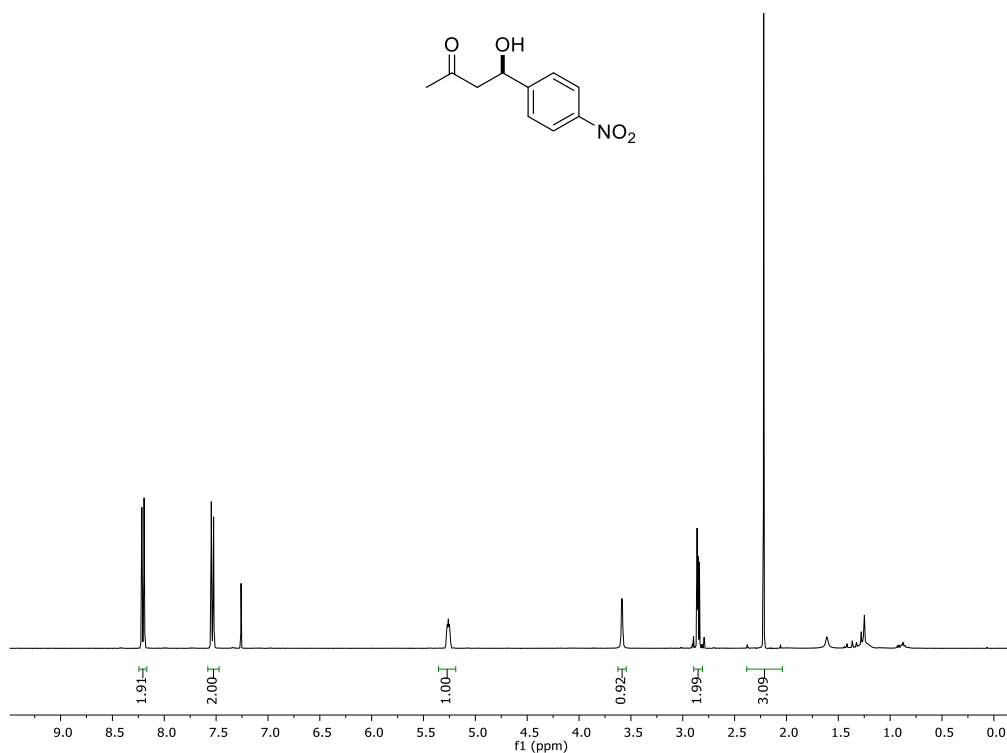
<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, *anti* diastereomer) δ (ppm) 8.19 (m, 2H), 7.48 (m, 2H), 4.82 (m, 1H), 4.72 (s, 1H), 2.51 – 2.31 (m, 2H), 2.19 (m, 1H), 2.07 – 1.87 (m, 2H), 1.80 – 1.63 (m, 2H).

Chiral analysis was performed using a Chiralpak IC column eluting with n-hexane / isopropanol (90/10) mobile phase, flow 1 mL/min.



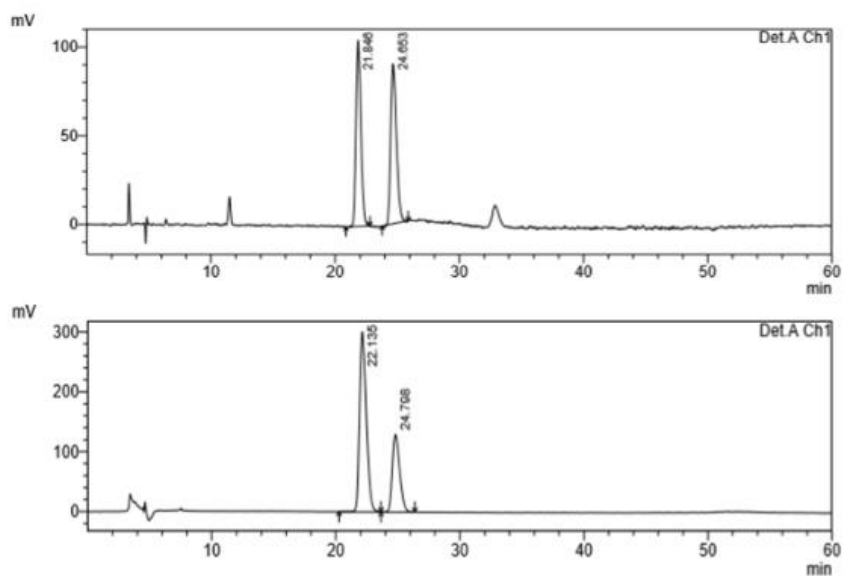
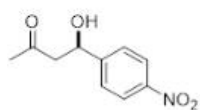


**(R)-4-hydroxy-4-(4-nitrophenyl)butan-2-one<sup>[2, 3]</sup>:**

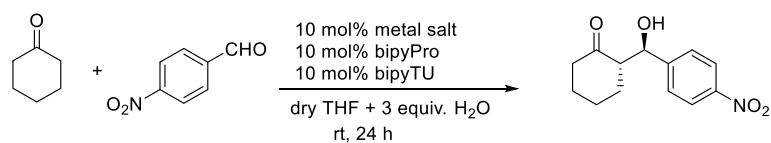


<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) 8.21 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 7.52 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 5.24 (dd, *J* = 7.0, 5.3 Hz, 1H), 3.59 (s, 1H), 2.84 (m, 2H), 2.20 (s, 3H).

Chiral analysis was performed using a Chiralpak ID column eluting with n-hexane / isopropanol (90/10) mobile phase, flow 1 mL/min.



## 5. Effect of the metal salt in the asymmetric aldol reaction



Entry	Metal Salt	Conv. [%] <sup>b</sup>	d.r. ( <i>anti/syn</i> ) <sup>b</sup>	ee [%] <sup>c</sup>
1 <sup>a</sup>	Zn(OSO <sub>2</sub> CF <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	16	89/11	n.d.
2	Zn(OSO <sub>2</sub> CF <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	67	81/19	76
3 <sup>a</sup>	Zn(BF <sub>4</sub> ) <sub>2</sub> ·xH <sub>2</sub> O	57	63/37	60
4	Zn(BF <sub>4</sub> ) <sub>2</sub> ·xH <sub>2</sub> O	72	81/19	85
5 <sup>a</sup>	Zn(O <sub>2</sub> CCF <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> ·xH <sub>2</sub> O	93	71/29	78
6	Zn(O <sub>2</sub> CCF <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> ·xH <sub>2</sub> O	>99	82/18	91
7 <sup>a</sup>	ZnCl <sub>2</sub>	5	82/18	n.d.
8	ZnSO <sub>4</sub> ·7H <sub>2</sub> O	8	76/24	n.d.
9	ZnS <sub>2</sub> O <sub>6</sub> C <sub>14</sub> H <sub>14</sub>	84	81/19	85
10 <sup>a</sup>	[Cu(CH <sub>3</sub> CN) <sub>4</sub> ]PF <sub>6</sub>	3	83/17	n.d.
11 <sup>a</sup>	[Cu(CH <sub>3</sub> CN) <sub>4</sub> ]BF <sub>4</sub>	6	88/12	n.d.
12	CuCl	33	62/38	84
13	CuBr	21	74/26	77
14	CuI	10	64/36	n.d.
15	CuCO <sub>3</sub> ·Cu(OH) <sub>2</sub>	18	72/28	n.d.
16	Cu(ClO <sub>4</sub> ) <sub>2</sub> ·6H <sub>2</sub> O	20	90/10	96
17	CuCl <sub>2</sub> ·2H <sub>2</sub> O	10	80/20	77
18	CuBr <sub>2</sub> ·2H <sub>2</sub> O	16	81/19	85
19	Cu(CH <sub>3</sub> COO) <sub>2</sub>	19	64/36	n.d.
20	Cu(C <sub>5</sub> H <sub>7</sub> O <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	10	62/38	n.d.
21	Ag <sub>2</sub> SO <sub>4</sub>	62	90/10	88
22	NiCl <sub>2</sub> ·6H <sub>2</sub> O	0 <sup>d</sup>	n.d.	n.d.
23	CoCl <sub>2</sub> ·6H <sub>2</sub> O	0 <sup>d</sup>	n.d.	n.d.
24	FeSO <sub>4</sub> ·7H <sub>2</sub> O	0 <sup>d</sup>	n.d.	n.d.
25	RuCl <sub>3</sub> ·xH <sub>2</sub> O	16	96/4	n.d.
26	( <i>p</i> -cymene)ruthenium(II) chloride dimer (5 mol%)	89	94/6	95

<sup>a</sup>No water added. <sup>b</sup>Determined by <sup>1</sup>H NMR. <sup>c</sup>ee of the *anti* diastereomer. Determined by HPLC on a chiral stationary phase using a Chiralcel OD-H column, n.d., not determined.

<sup>d</sup>After 4 hours reacting.

## 6. Effect of the premixing time of catalyst

A mixture of  $\text{Zn}(\text{O}_2\text{CCF}_3)_2 \cdot x\text{H}_2\text{O}$  (2.7 mg,  $9.3 \cdot 10^{-3}$  mmol, 10 mol %), bipyPro (2.5 mg,  $9.3 \cdot 10^{-3}$  mmol, 10 mol %) and bipyTU (4.2 mg,  $9.3 \cdot 10^{-3}$  mmol, 10 mol %) was stirred in dry THF (300  $\mu\text{L}$ ) and  $\text{H}_2\text{O}$  (10  $\mu\text{L}$ , 0.55 mmol, 3 equiv. with respect to aldehyde) at room temperature or  $0^\circ\text{C}$  at different premixing times. Then, the aldehyde (0.19 mmol) and ketone (1.9 mmol) were added. The reaction was sampled at different hours. Conversion was determined by  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ) in the crude samples.

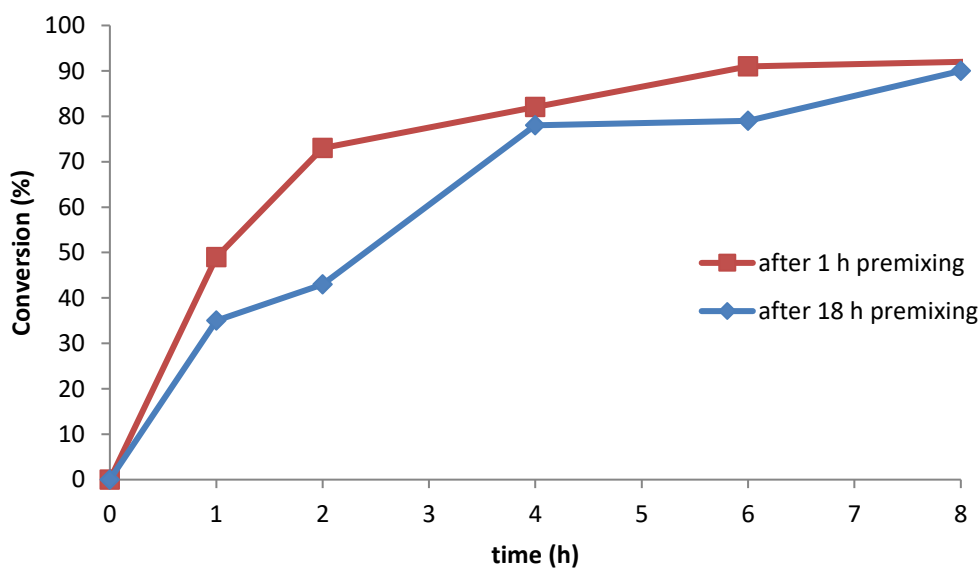


Figure S27. Conversion vs. time plot at different premixing time at room temperature.

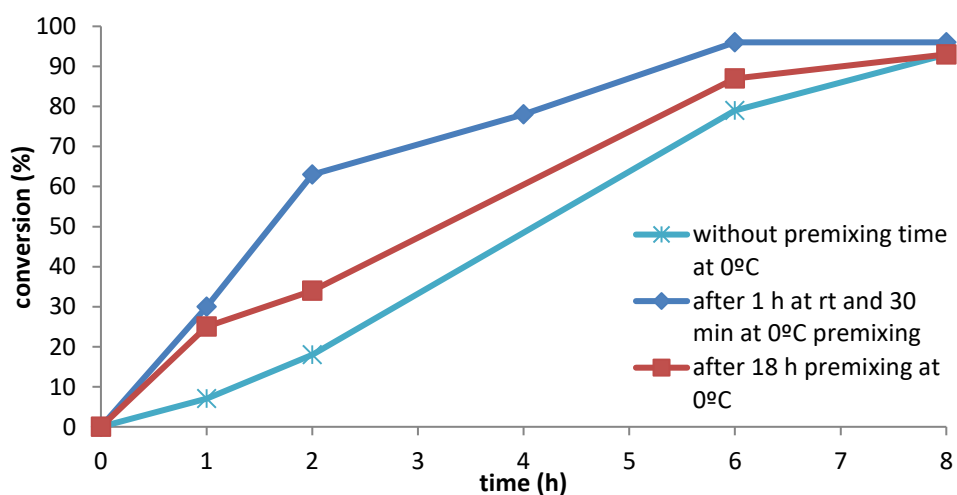
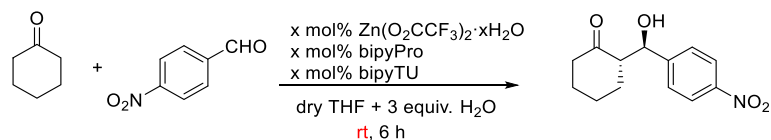


Figure S28. Conversion vs. time plot at different premixing time at  $0^\circ\text{C}$ .

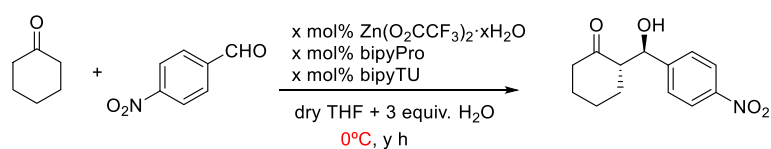
The results showed that premixing time (1h) at room temperature or at  $0^\circ\text{C}$  is necessary to enhance the rate of reaction.

## 7. Effect of the amount of metal and ligand in the aldol reaction



Entry	Zn(O <sub>2</sub> CCF <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> ·xH <sub>2</sub> O [mol%]	bipyPro [mol%]	bipyTU [mol%]	Conv. [%] <sup>a</sup>	dr( <i>anti</i> / <i>syn</i> ) <sup>a</sup>	ee [%] <sup>b</sup>
1	5	10	10	81	86/14	93
2	10	10	10	91	85/15	91
3	20	10	10	79	88/12	92
4	10	10	15	92	82/18	96
5	5	5	10	67	80/20	86

<sup>a</sup>Determined by <sup>1</sup>H NMR. <sup>b</sup>ee of the *anti* diastereomer. Determined by HPLC on a chiral stationary phase using a Chiralcel OD-H column.



Entry	Zn(O <sub>2</sub> CCF <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> ·xH <sub>2</sub> O [mol%]	bipyPro [mol%]	bipyTU [mol%]	time [h]	Conv. [%] <sup>a</sup>	dr( <i>anti</i> / <i>syn</i> ) <sup>a</sup>	ee [%] <sup>b</sup>
1	10	10	10	6-8	96	92/8	99
2	5	5	5	14	89	91/9	97
3	2	2	2	14	48	89/11	98

<sup>a</sup>Determined by <sup>1</sup>H NMR. <sup>b</sup>ee of the *anti* diastereomer. Determined by HPLC on a chiral stationary phase using a Chiralcel OD-H column.

## 8. $^1\text{H}$ NMR Titration of the bipyPro and bipyTU mixture with $\text{Zn}(\text{O}_2\text{CCF}_3)_2$ .

Spectra recorded on a Varian 400 MHz spectrometer at room temperature.  $\text{CFCl}_3$  was added to  $\text{THF-d}_8$  to be used as reference signal ( $\delta$  (ppm) 0.00).  $^1\text{H}$  NMR and  $^{19}\text{F}$  NMR titration experiment was performed by gradual addition of  $\text{Zn}(\text{O}_2\text{CCF}_3)_2$  (600 mM) + bipyPro (30 mM) + bipyTU (30 mM) in  $\text{THF-d}_8$  to a solution of bipyPro (30 mM) + bipyTU (30 mM) in  $\text{THF-d}_8$ .

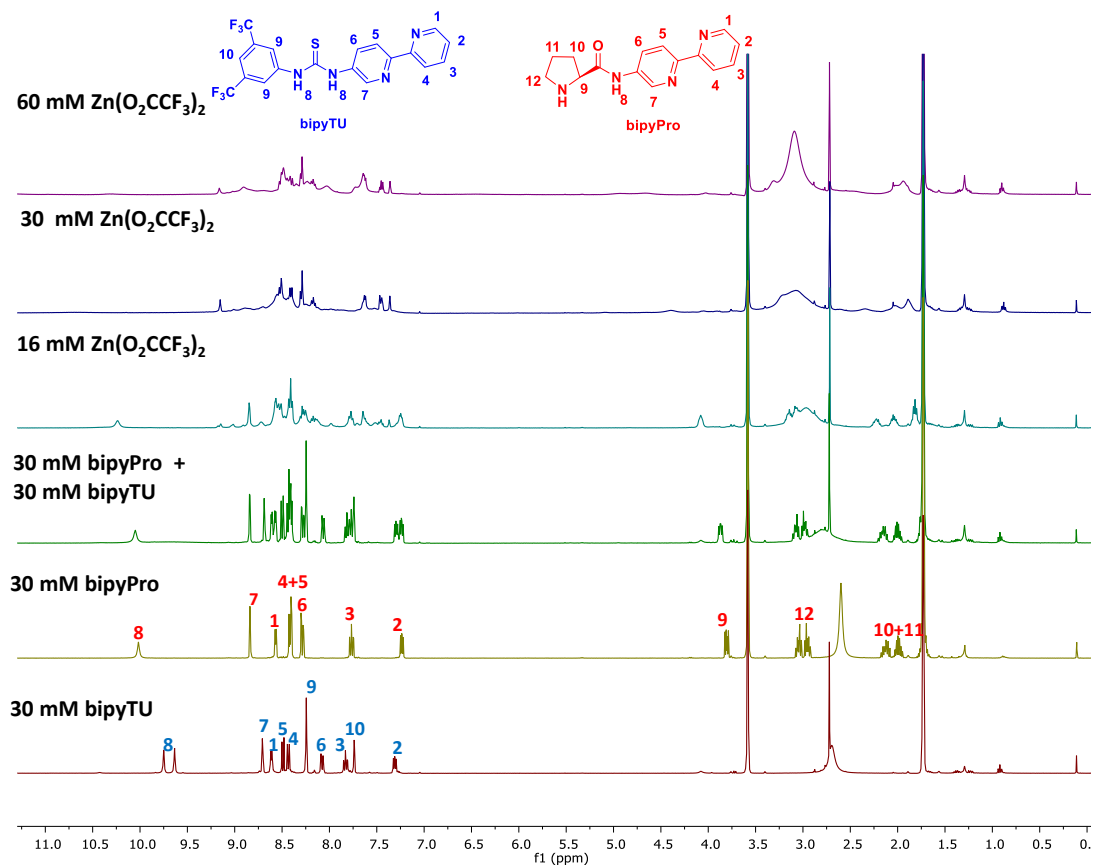


Figure S29. Full scale  $^1\text{H}$  NMR spectrum.

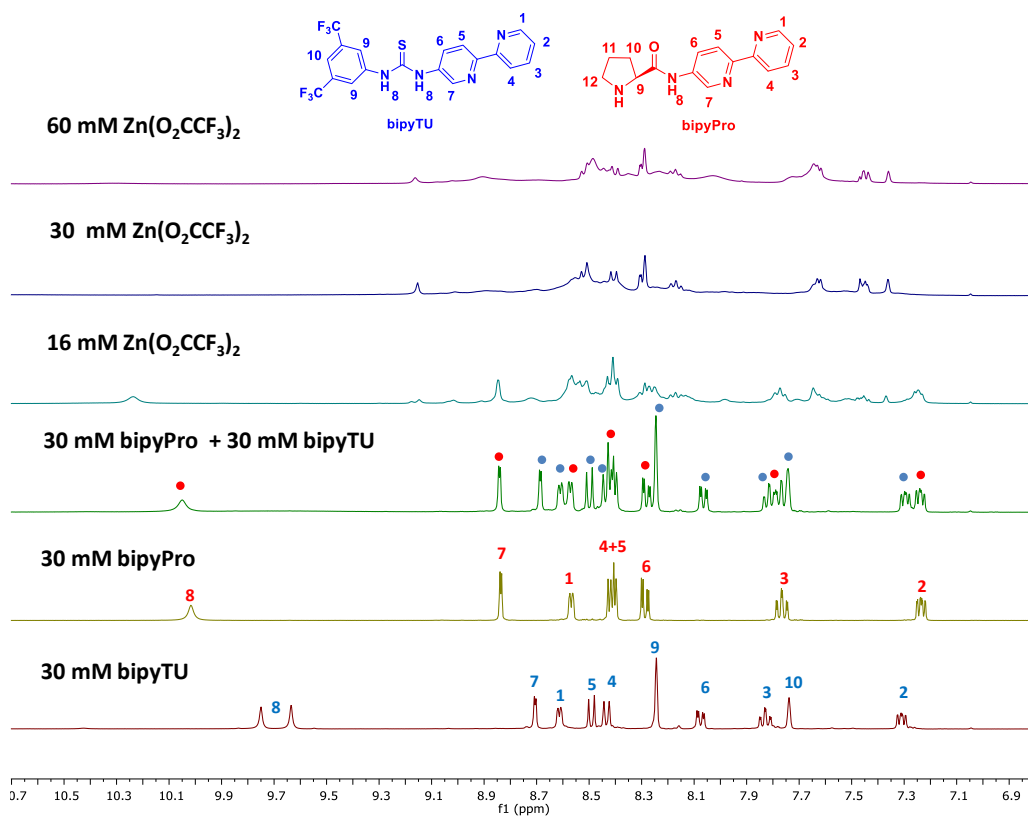


Figure S30. 6.9 – 10.7 ppm expansion of bipyridine, aromatic and H-bonding region.

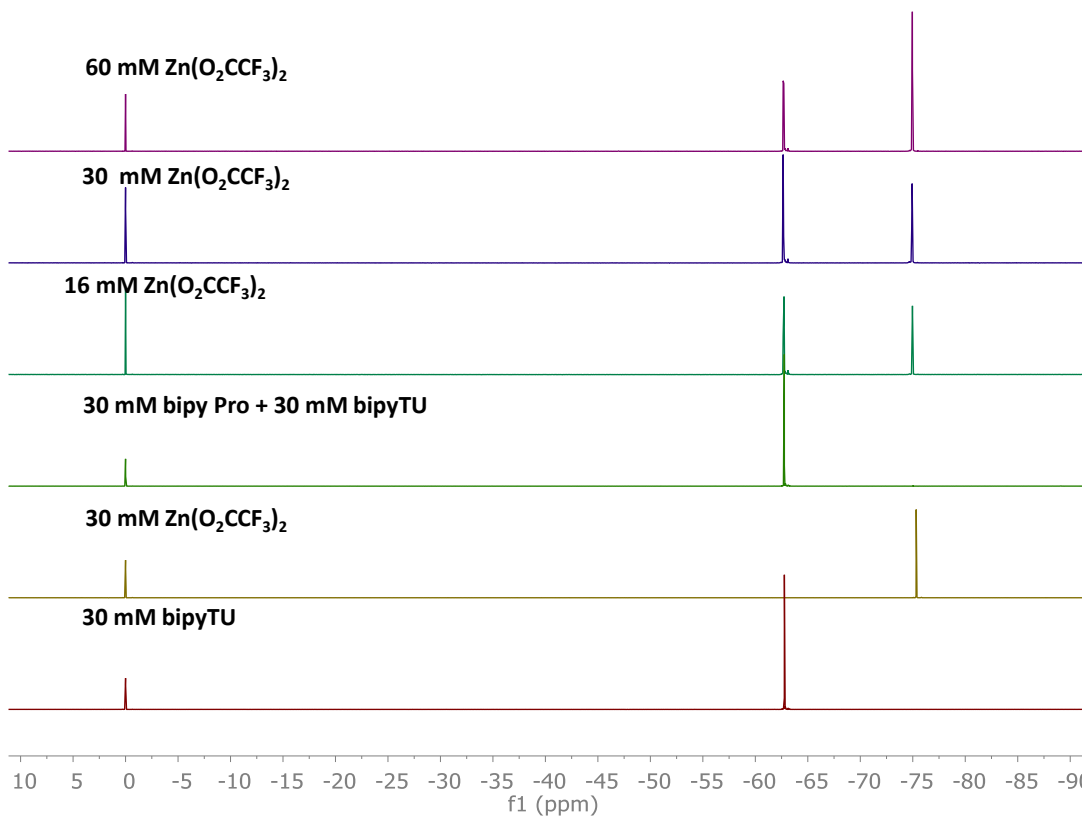


Figure S31. Full scale  $^{19}\text{F}$  NMR spectrum.  $\text{CFCl}_3$  used as reference (0 ppm)

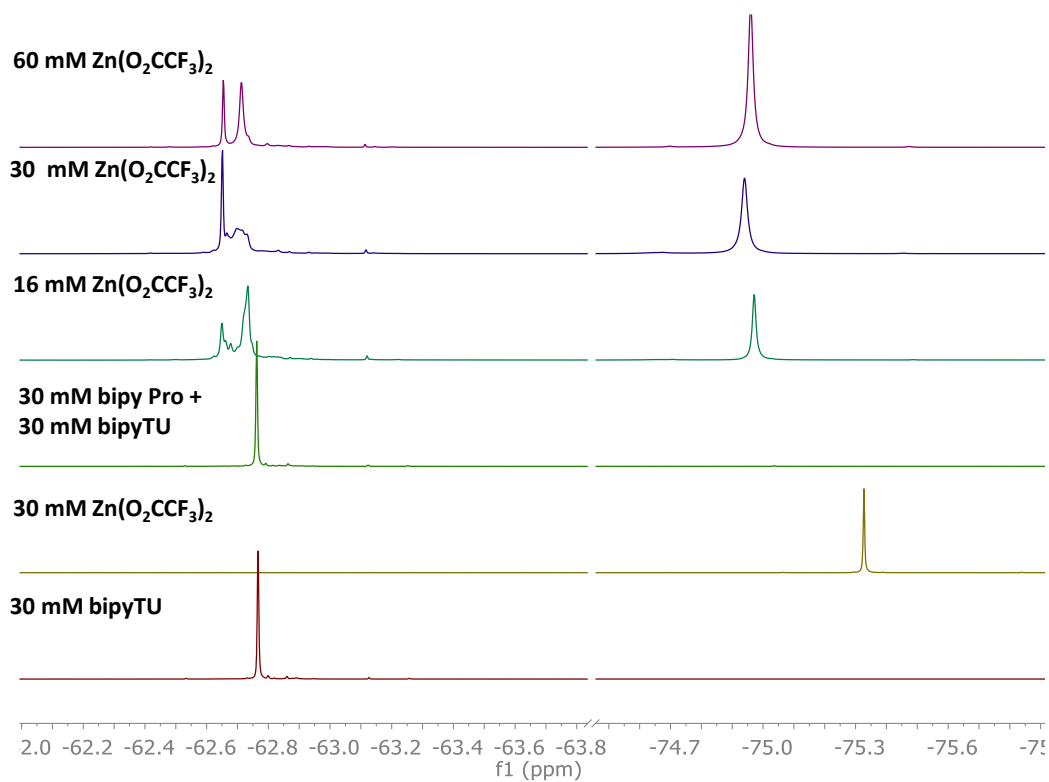


Figure S32.  $^{19}\text{F}$  NMR expansion.  $\text{CFCl}_3$  used as reference (0 ppm).

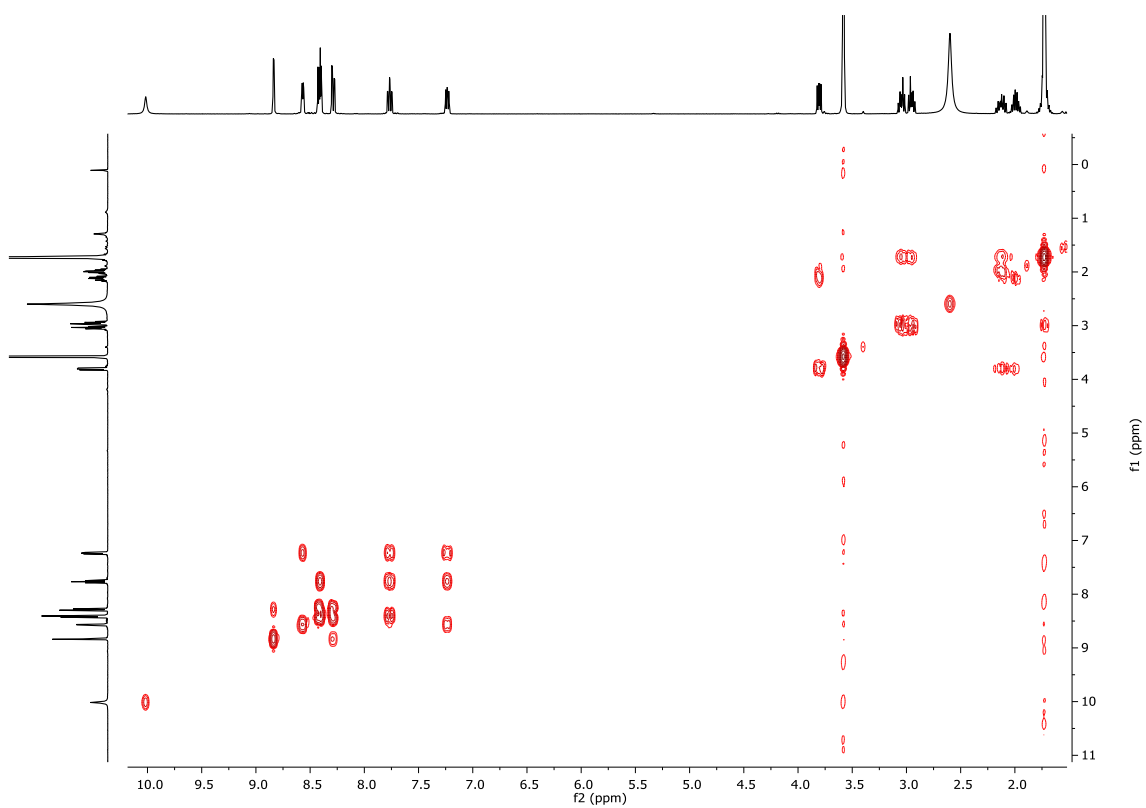


Figure S33.  $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$  gCOSY in  $\text{THF-d}_8$  of compound bipyPro.

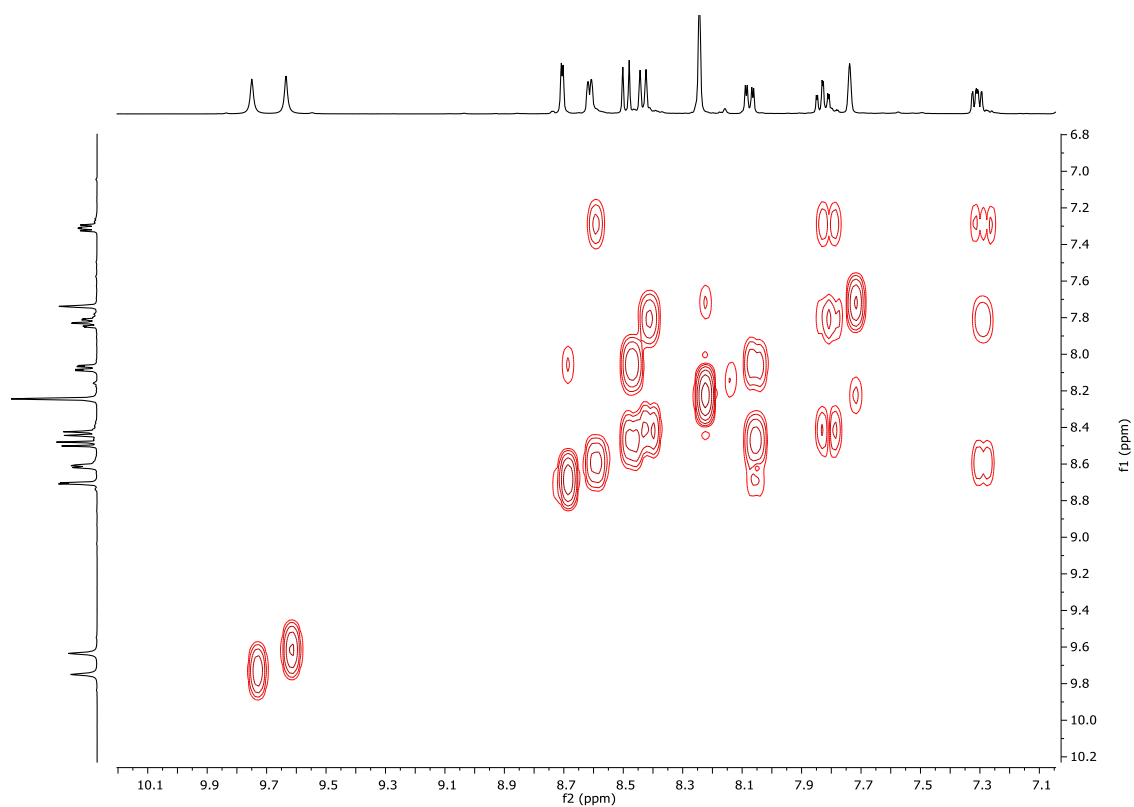


Figure S34.  $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$  gCOSY in  $\text{THF-d}_8$  of compound bipyTU.

Broad signals were observed after addition of  $\text{Zn}(\text{O}_2\text{CCF}_3)\cdot x\text{H}_2\text{O}$ . It indicates the presence of several species in exchange.



## 9. Determination of the formation constants

### 9.1. UV/Vis Titration of the bipyPro with $\text{Zn}(\text{O}_2\text{CCF}_3)_2$ .

The stock solution of compound bipyPro (5.22 mM) in THF (spectroscopic grade) was prepared in 1 mL volumetric flasks. 30  $\mu\text{L}$  of this solution was diluted to 5 mL THF (spectroscopic grade) in order to obtain 0.031 mM concentration. The solution in a 10 mm cuvette (2 mL) was then titrated with  $\text{Zn}(\text{O}_2\text{CCF}_3)_2 \cdot x\text{H}_2\text{O}$  (6.2 mM) + bipyPro (0.031 mM) mixture and UV-vis spectrum was recorded. The resulting data was imported in HypSpec program and fitted to obtain association constants. A total of 9 spectra were used for the refinement in the HypSpec software.<sup>[6]</sup>

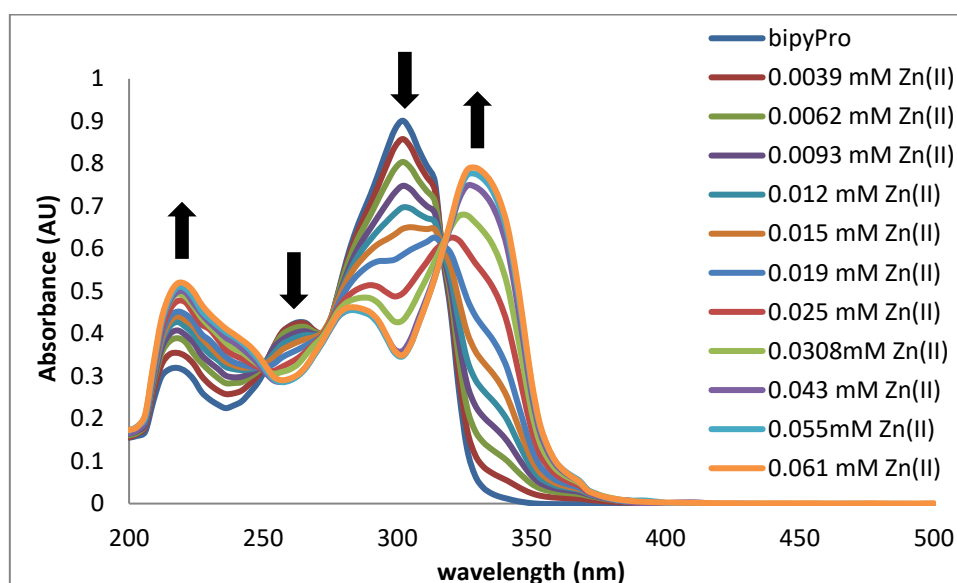


Figure S35. UV/Vis titration of bipyPro upon addition of increasing amounts of  $\text{Zn}(\text{O}_2\text{CCF}_3)_2$  (0.0039 mM to 0.061 mM) in THF at 25°C.

The determination of the formation constant was achieved using the model:



		$\log\beta$ ( $\sigma$ )	$\log K$
$[\text{Zn}(\text{bipyPro})]^{2+}$	$\log K_{\text{MP}} = \log\beta_{\text{MP}}$	$\log\beta_{\text{MP}} = 6.00$ (0.03)	$\log K_{\text{MP}} = 6.00$
$[\text{Zn}(\text{bipyPro})_2]^{2+}$	$\log K_{\text{MP}} + \log K_{\text{MP}2} = \log\beta_{\text{MP}2}$	$\log\beta_{\text{MP}2} = 10.62$ (0.10)	$\log K_{\text{MP}2} = 4.62$

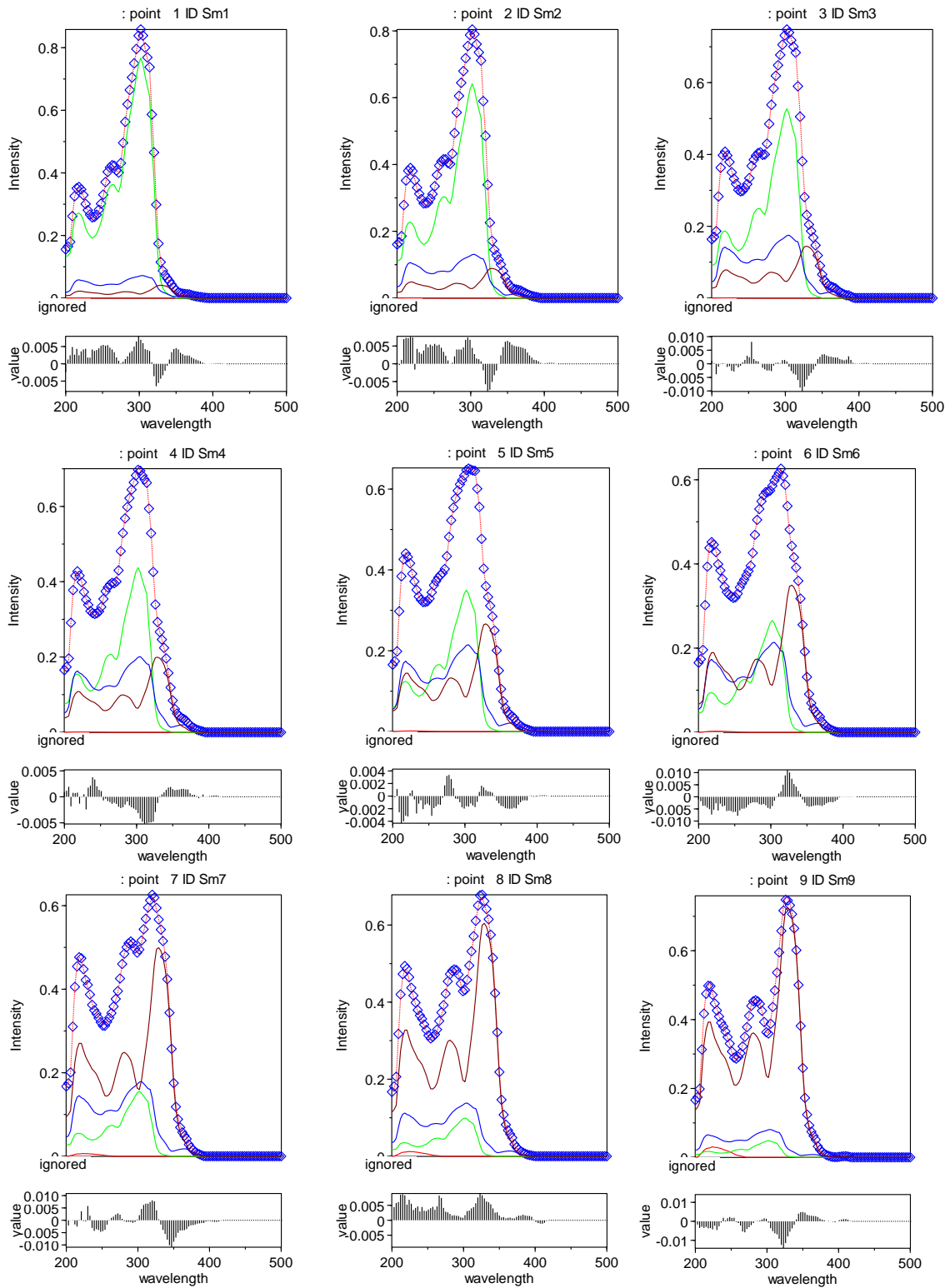


Figure S36. Fitting of experimental data.

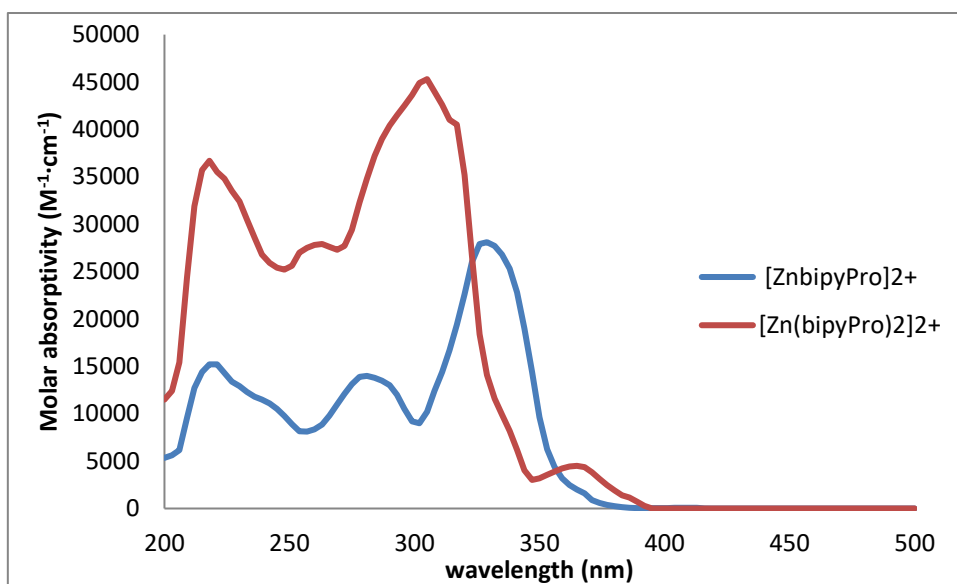


Figure S37. Calculated electronic spectrum of  $[\text{Zn}(\text{bipyPro})]^{2+}$  and  $[\text{Zn}(\text{bipyPro})_2]^{2+}$ .

## 9.2. UV/Vis Titration of the bipyTU with $\text{Zn}(\text{O}_2\text{CCF}_3)_2$ .

The stock solution of compound bipyTU (5.3 mM) in THF (spectroscopic grade) was prepared in 1 mL volumetric flasks. 30  $\mu\text{L}$  of this solution was diluted to 5 mL THF (spectroscopic grade) in order to obtain 0.032 mM concentration. The solution in a 10 mm cuvette (2 mL) was then titrated with  $\text{Zn}(\text{O}_2\text{CCF}_3)_2 \cdot x\text{H}_2\text{O}$  (5.8 mM) + bipyPro (0.032 mM) mixture and UV-vis spectrum was recorded. The resulting data was imported in HypSpec program and fitted to obtain association constants. A total of 10 spectra were used for the refinement in the HypSpec software.<sup>[6]</sup>

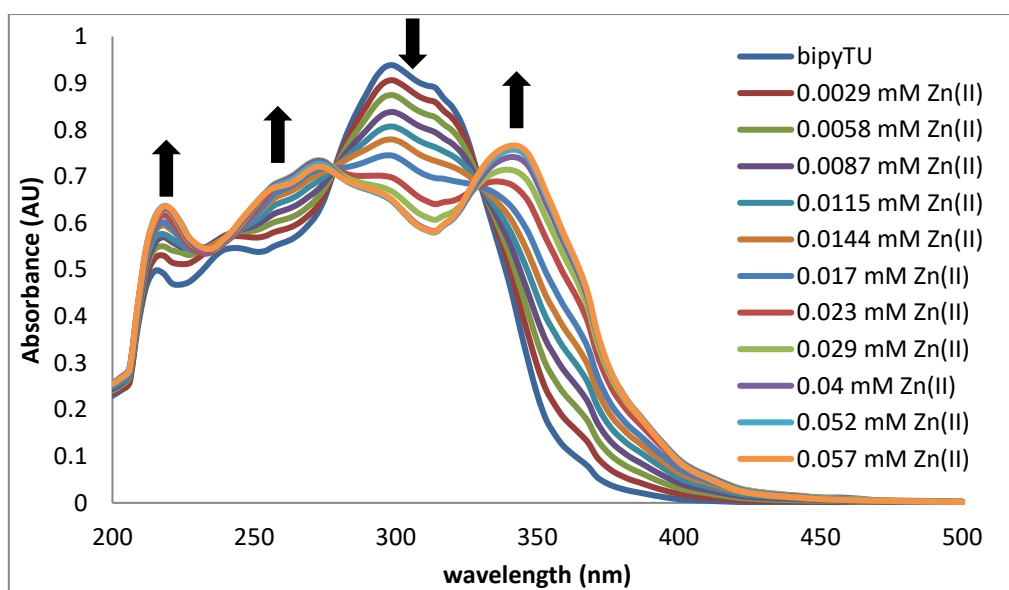
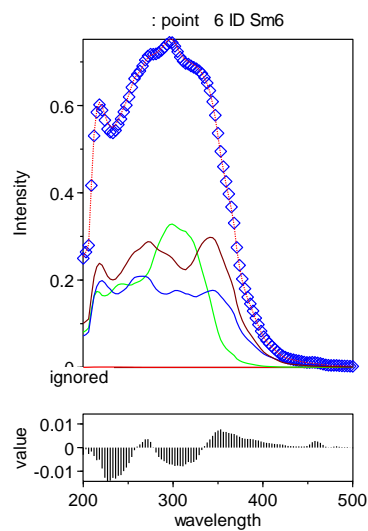
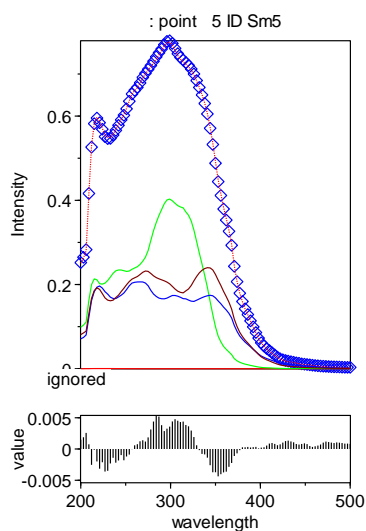
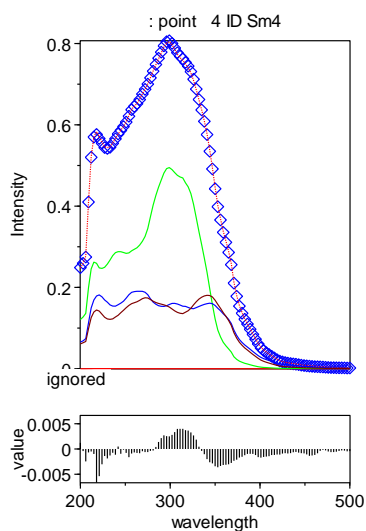
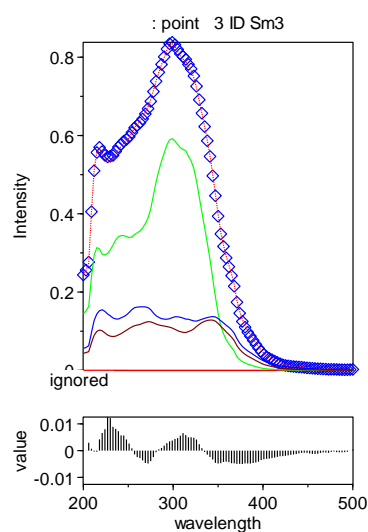
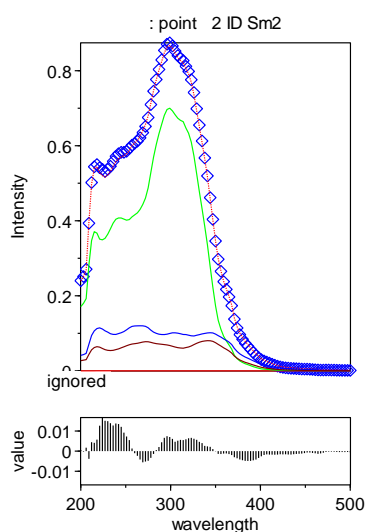
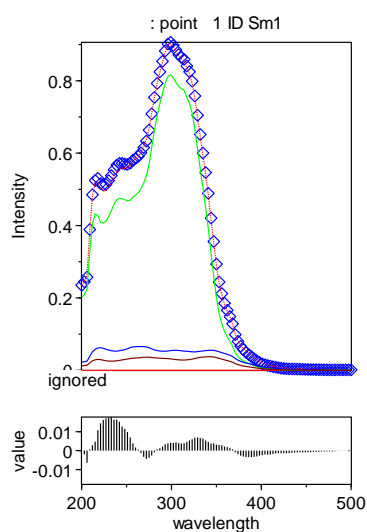


Figure S38. UV/Vis titration of bipyTU upon addition of increasing amounts of  $\text{Zn}(\text{O}_2\text{CCF}_3)_2$  (0.0029 mM to 0.057 mM) in THF at 25°C.

The determination of the formation constant was achieved using the model:



		$\log\beta (\sigma)$	$\log K$
$[\text{Zn}(\text{bipyTU})]^{2+}$	$\log K_{\text{MT}} = \log\beta_{\text{MT}}$	$\log\beta_{\text{MT}} = 6.57 (0.08)$	$\log K_{\text{MT}} = 6.57$
$[\text{Zn}(\text{bipyTU})_2]^{2+}$	$\log K_{\text{MT}} + \log K_{\text{MT}2} = \log\beta_{\text{MT}2}$	$\log\beta_{\text{MT}2} = 11.04 (0.25)$	$\log K_{\text{MT}2} = 4.47$



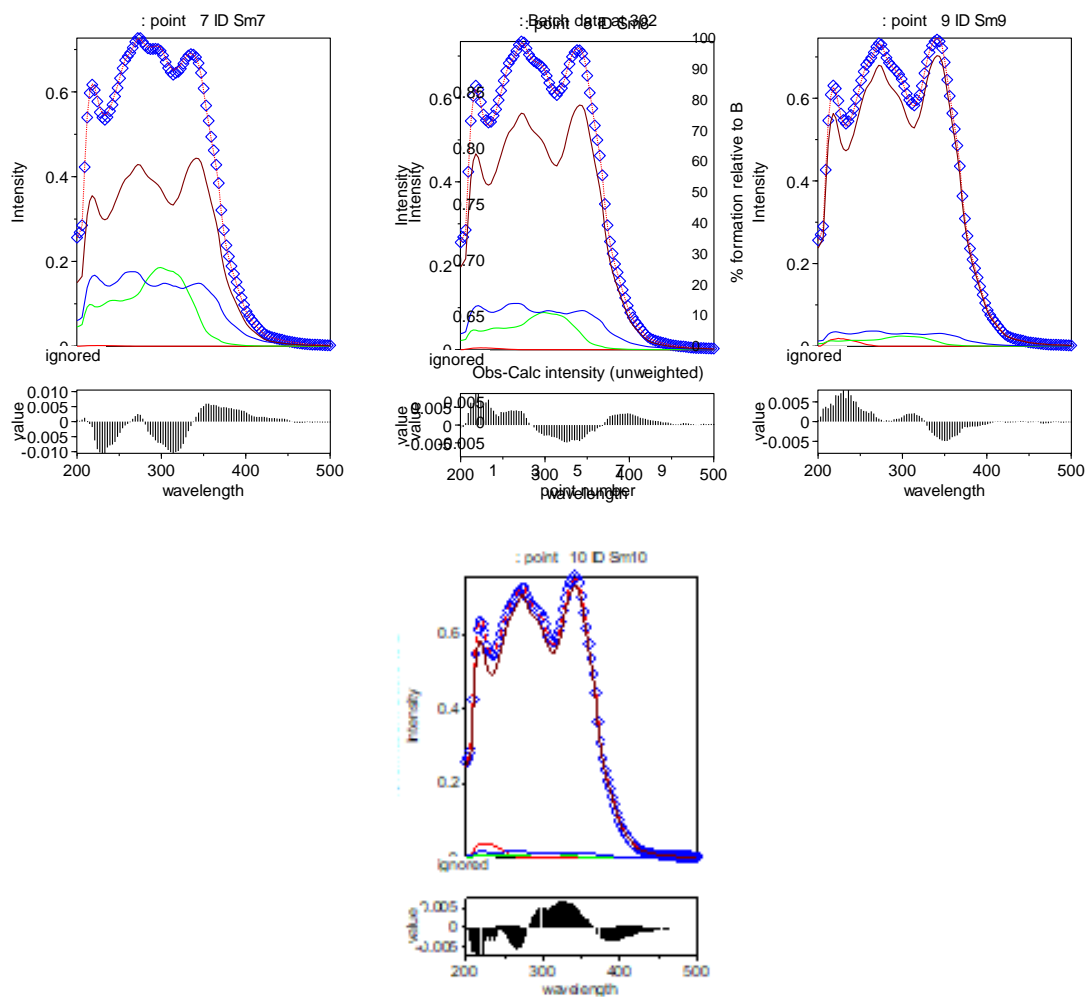


Figure S39. Fitting of experimental data.

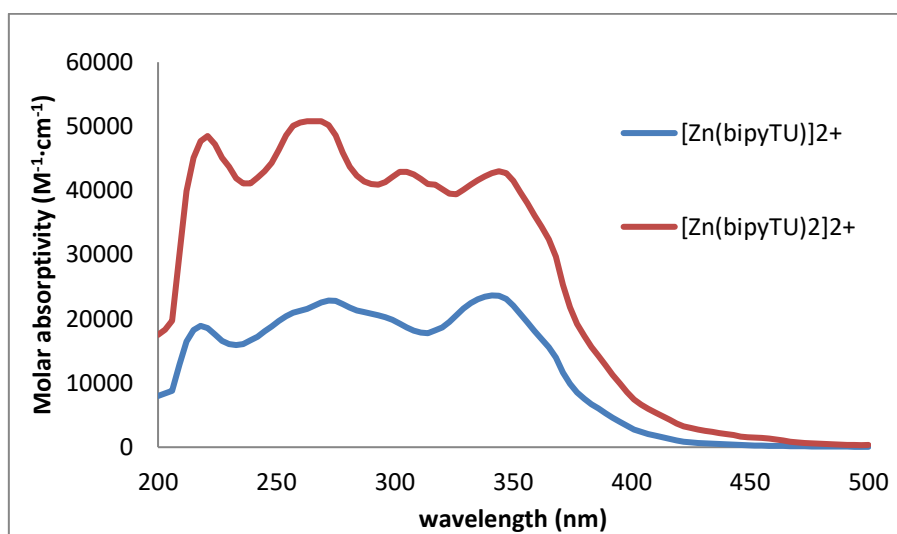


Figure S40. Calculated electronic spectrum of  $[Zn(bipyTU)]^{2+}$  and  $[Zn(bipyTU)_2]^{2+}$ .

### 9.3. UV/Vis Titration of the bipyPro and bipyTU mixture with $\text{Zn}(\text{O}_2\text{CCF}_3)_2$ .

The stock solution of compound bipyTU (4.81 mM) and bipyPro (4.98 mM) in THF (spectroscopic grade) was prepared in 1 mL volumetric flasks. 30  $\mu\text{L}$  of this solution was diluted to 5 mL THF (spectroscopic grade) in order to obtain 0.029 mM and 0.0299 mM concentration, respectively. The solution in a 10 mm cuvette (2 mL) was then titrated with  $\text{Zn}(\text{O}_2\text{CCF}_3)_2 \cdot x\text{H}_2\text{O}$  (6.86 mM) + bipyPro (0.029 mM) + bipyTU (0.0299 mM) mixture and UV-vis spectrum was recorded. The resulting data was imported in HypSpec program and fitted to obtain association constants. A total of 8 spectra were used for the refinement in the HypSpec software.<sup>[6]</sup>

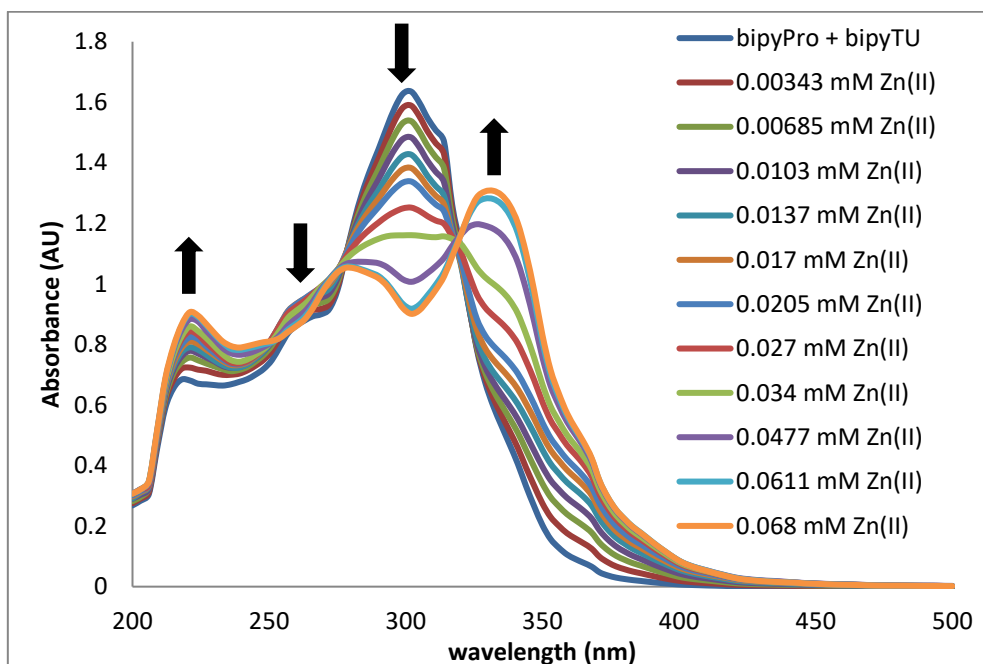
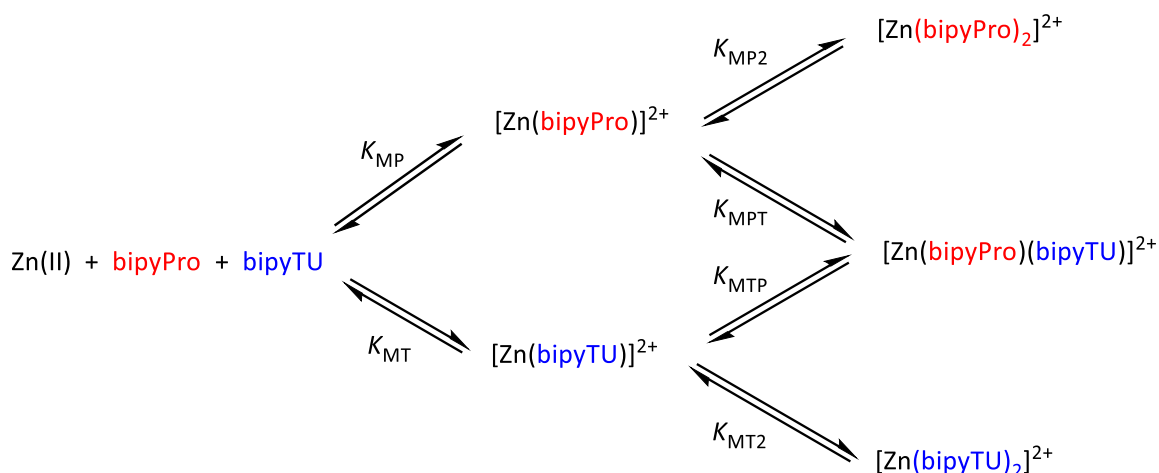
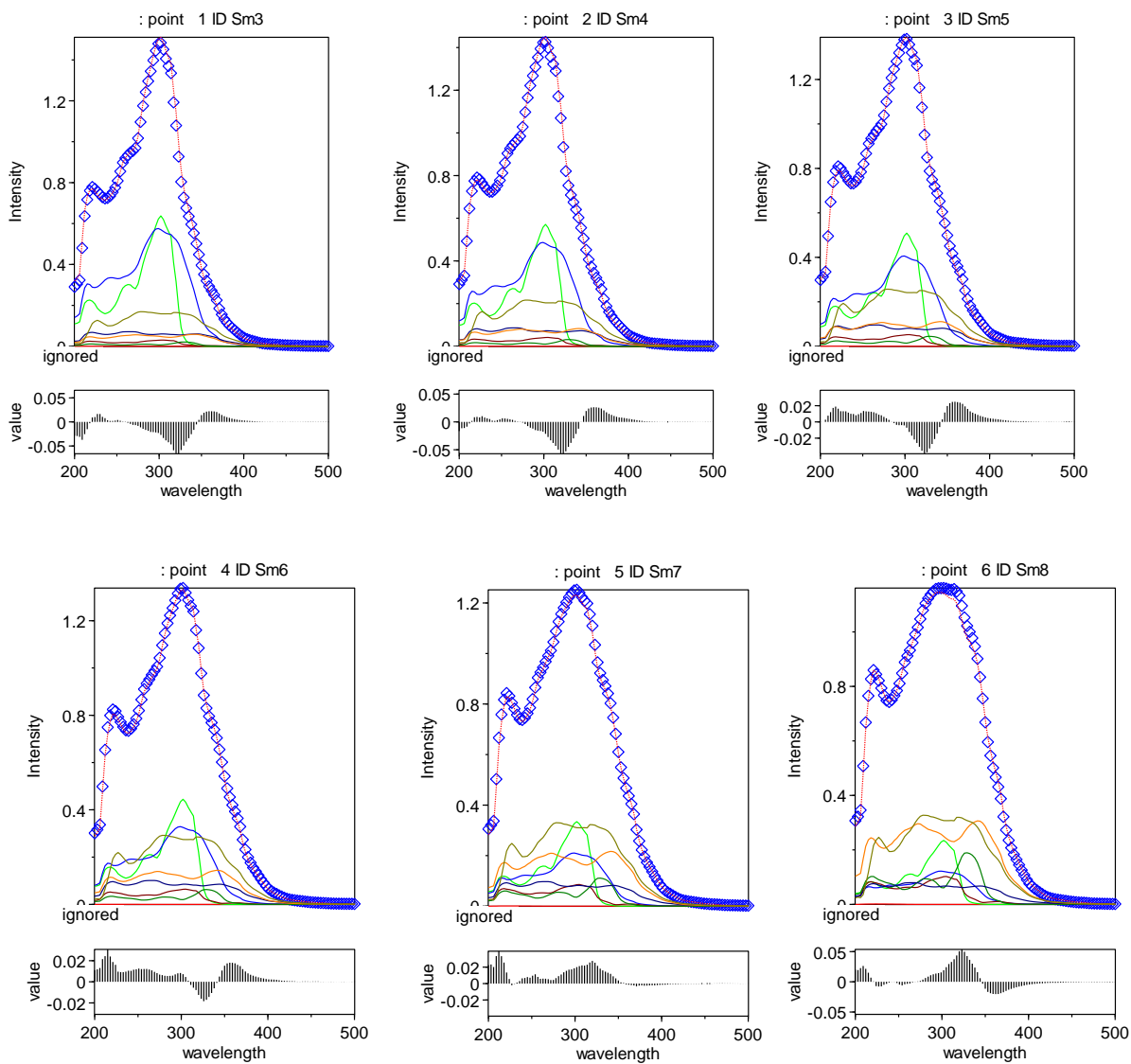


Figure S41. UV/Vis titration of bipyPro upon addition of increasing amounts of  $\text{Zn}(\text{O}_2\text{CCF}_3)_2$  (0.0039 mM to 0.061 mM) in THF at 25°C.

The determination of the formation constant was achieved using the model:



		$\log\beta (\sigma)$	$\log K$
$[\text{Zn}(\text{bipyPro})(\text{bipyTU})]^{2+}$	$\log K_{\text{MP}} + \log K_{\text{MPT}} = \log\beta_{\text{MPT}}$	$\log\beta_{\text{MPT}} = 11.54 (0.08)$	$\log K_{\text{MPT}} = 4.97$
$[\text{Zn}(\text{bipyTU})(\text{bipyPro})]^{2+}$	$\log K_{\text{MT}} + \log K_{\text{MTP}} = \log\beta_{\text{MTP}}$	$\log\beta_{\text{MTP}} = 11.54 (0.08)$	$\log K_{\text{MTP}} = 5.54$



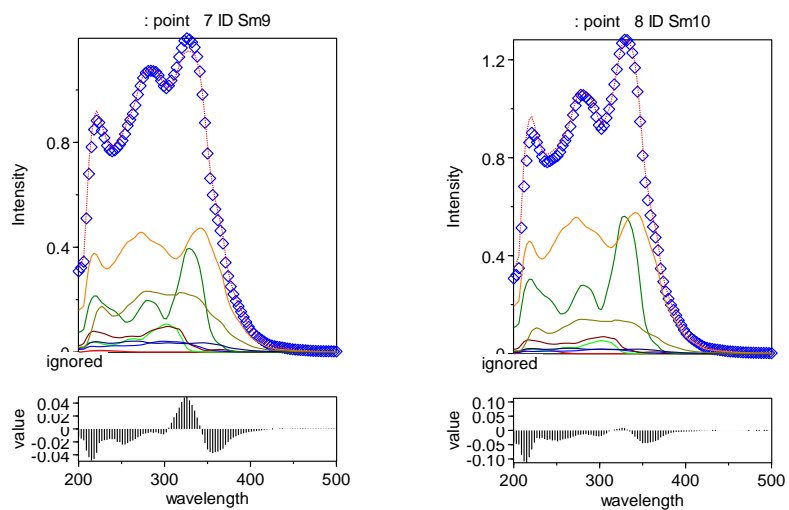


Figure S42. Fitting of experimental data.

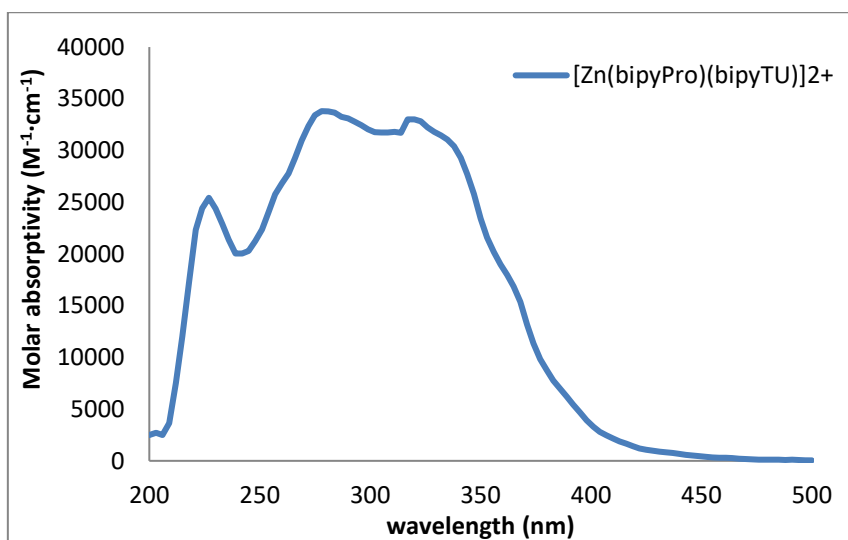


Figure S43. Calculated electronic spectrum of  $[Zn(bipyPro)(bipyTU)]^{2+}$ .



## 10. Species distribution of the system

Species distribution diagram was produced by Hyperquad Simulation and Speciation software (HySS).<sup>[7]</sup>

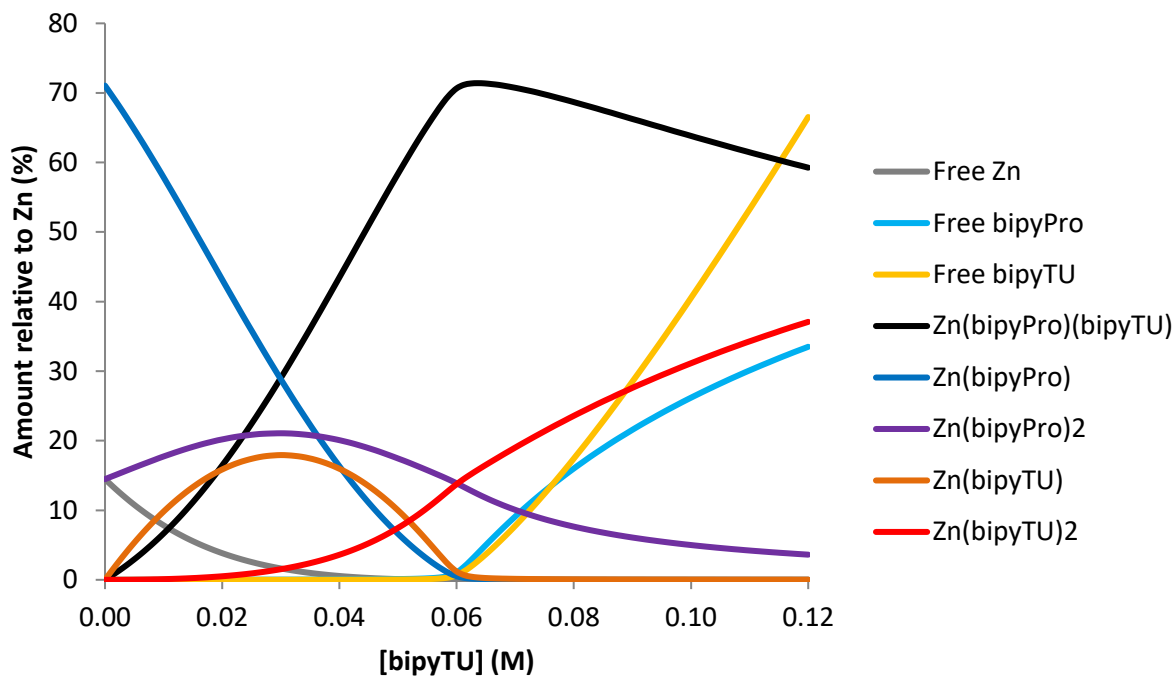


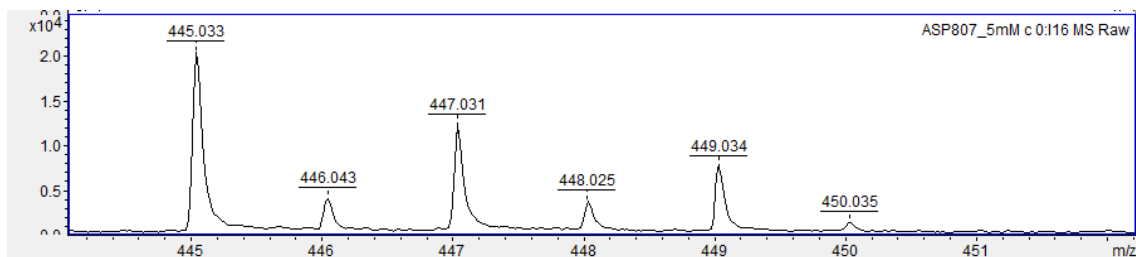
Figure S44. Full species distribution diagram.

## 11. Mass spectrometry (MALDI-TOF)

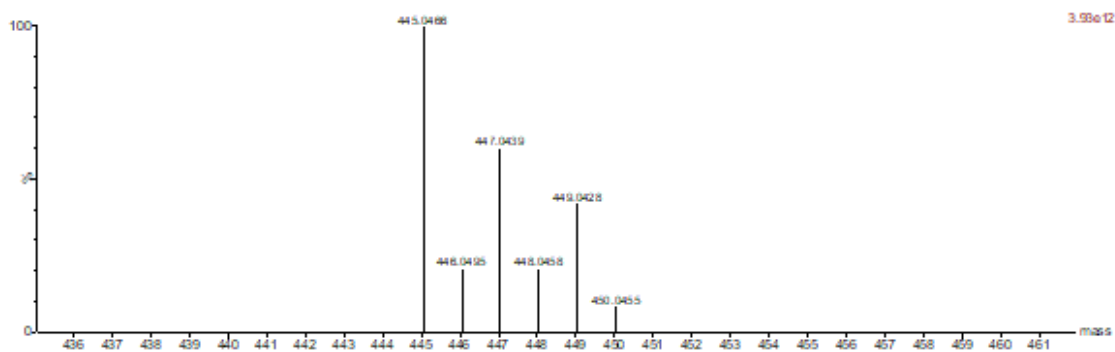
MALDI-TOF MS experiments were performed in positive ion mode without matrix. Identified species with the corresponding calculated and recorded isotope distributions are showed.

### $[\text{Zn}(\text{TFA})(\text{bipyPro})]^+$

found:

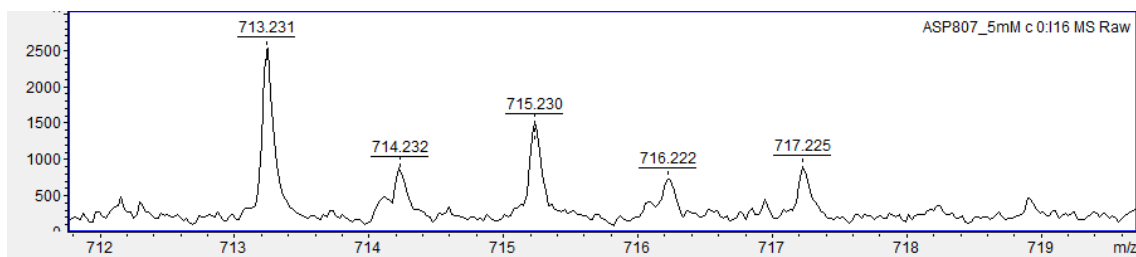


Calculate:

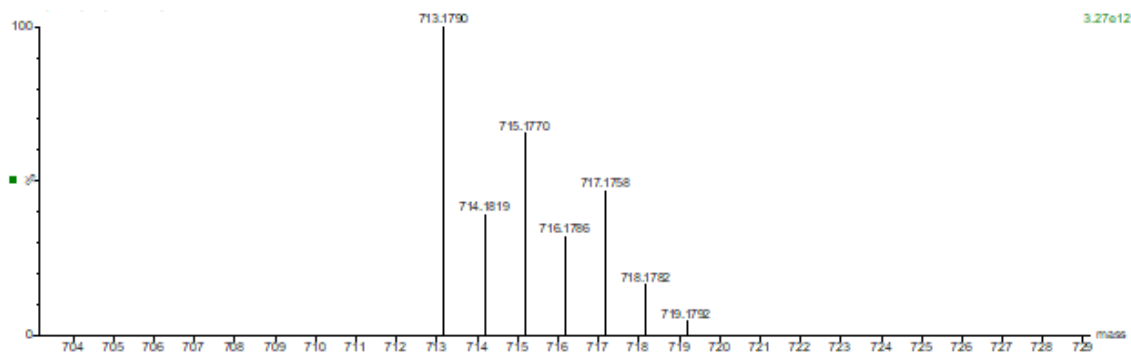


### $[\text{Zn}(\text{TFA})(\text{bipyPro})_2]^+$

Found:

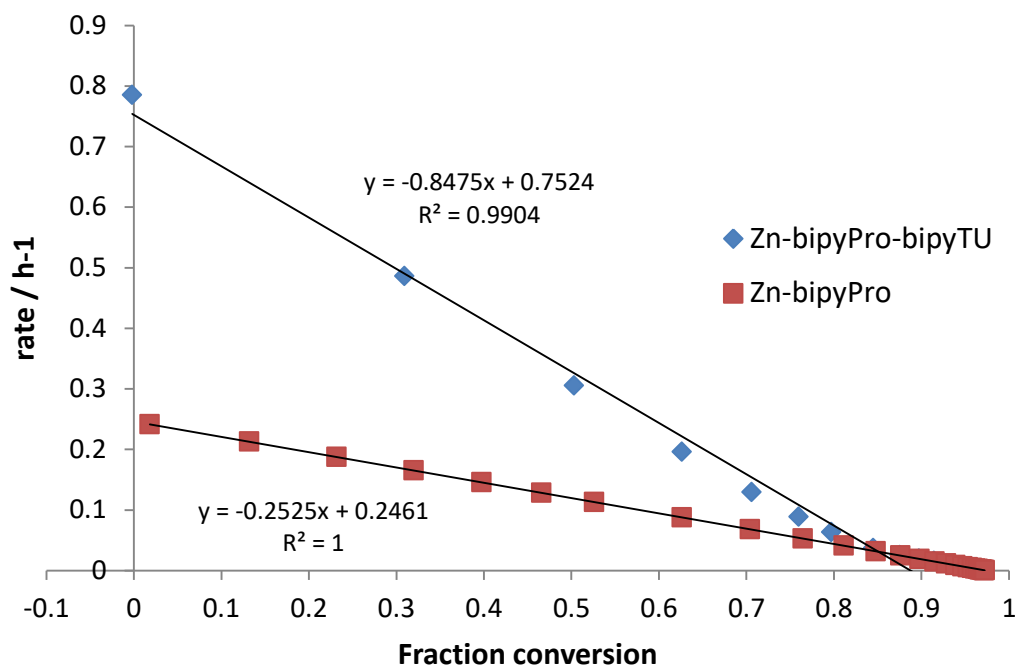


Calculated:



## 12. Effect of bipyTU on reaction rate

From the conversion vs. time data for the asymmetric aldol reaction between cyclohexanone and *p*-nitrobenzaldehyde at room temperature, reaction rates were calculated by the Reaction Progress Kinetic Analysis method<sup>[8]</sup> through exponential fitting followed by its derivative. The plot below can thus be constructed.



The slopes of the straight lines can be considered as apparent kinetic constants, and their ratio  $k(\text{Zn-bipyPro-bipyTU})/k(\text{Zn-bipyPro})=0.848/0.252=3.4$  shows more than a three-fold acceleration upon the addition of **bipyTU** to the reaction.

### 13. References

- [1] B. Zhang, R. Breslow, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 1676-1681.
- [2] A. Serra-Pont, I. Alfonso, C. Jimeno, J. Sola, *Chem. Commun.* **2015**, *51*, 17386-17389.
- [3] A. Serra-Pont, I. Alfonso, J. Sola, C. Jimeno, *Org. Biomol. Chem.* **2017**, *15*, 6584-6591.
- [4] A. M. Valdivielso, A. Catot, I. Alfonso, C. Jimeno, *RSC Adv.* **2015**, *5*, 62331-62335.
- [5] I. Vlasserou, M. Sfetsa, D.-T. Gerokonstantis, C. G. Kokotos, P. Moutevelis-Minakakis, *Tetrahedron* **2018**, *74*, 2338-2349.
- [6] P. Gans, A. Sabatini, A. Vacca, *Talanta* **1996**, *43*, 1739-1753.
- [7] L. Alderighi, P. Gans, A. Ienco, D. Peters, A. Sabatini, A. Vacca, *Coord. Chem. Rev.* **1999**, *184*, 311-318.
- [8] D. G. Blackmond, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 4302-4320.



# CAPÍTOL IV

## **Discussió dels resultats i conclusions**



**CAPÍTOL IV: DISCUSSIÓ DELS RESULTATS I CONCLUSIONS**

4.1. DISCUSSIÓ DELS RESULTATS.....	201
4.1.1. SISTEMES AUTOASSEMBLATS BASATS EN LLIGANDS PIRIDINA I SALS DE ZINC .....	201
4.1.2. SISTEMES AUTOASSEMBLATS BASATS EN LLIGANDS PIRIDINA I SALS DE COURE ..	206
4.1.3. SISTEMES AUTOASSEMBLATS BASATS EN LLIGANDS BIPRIDINA I SALS DE ZINC ...	211
4.2. CONCLUSIONS .....	219
4.3. REFERÈNCIES .....	222





## 4.1. DISCUSSIÓ DELS RESULTATS

En la part final d'aquesta tesi, es fa una discussió dels principals resultats obtinguts i la seva rellevància en el camp de l'organocatàlisi. S'han estudiat i optimitzat sistemes organocatalítics dinàmics basats en lligands piridina (Capítol II) i en lligands bipyridina (Capítol III) autoassemblats en un metall per a la reacció aldòlica asimètrica.

L'autoassemblatge de lligands catalítics al voltant del centre metàl·lic, el qual només proporciona la geometria correcta perquè tingui lloc la catàlisi, ens ha permès dissenyar nous catalitzadors bifuncionals i aconseguir importants efectes cooperatius. L'avantatge d'aquests sistemes és que la preparació dels lligands monofuncionals és molt senzilla, la qual cosa permet obtenir i estudiar ràpidament una gran varietat de sistemes catalítics (Figura 4.1).

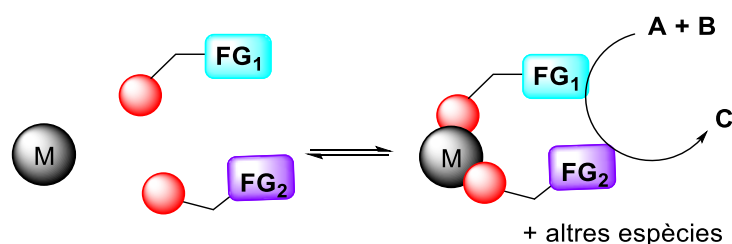


Figura 4.1. Generació de sistemes catalítics bifuncionals assemblats en un metall.

### 4.1.1. SISTEMES AUTOASSEMBLATS BASATS EN LLIGANDS PIRIDINA I SALS DE ZINC

En la primera part d'aquest treball es van sintetitzar diferents lligands prolinamida que contenen diferents isòmers constitucionals de piridina (**P2-P4** i **P5-P6**), quinolina (**P7**) o isoquinolina (**P8**), i lligands piridina funcionalitzats amb un grup tiourea (**T2-T3**) (Figura 4.2).

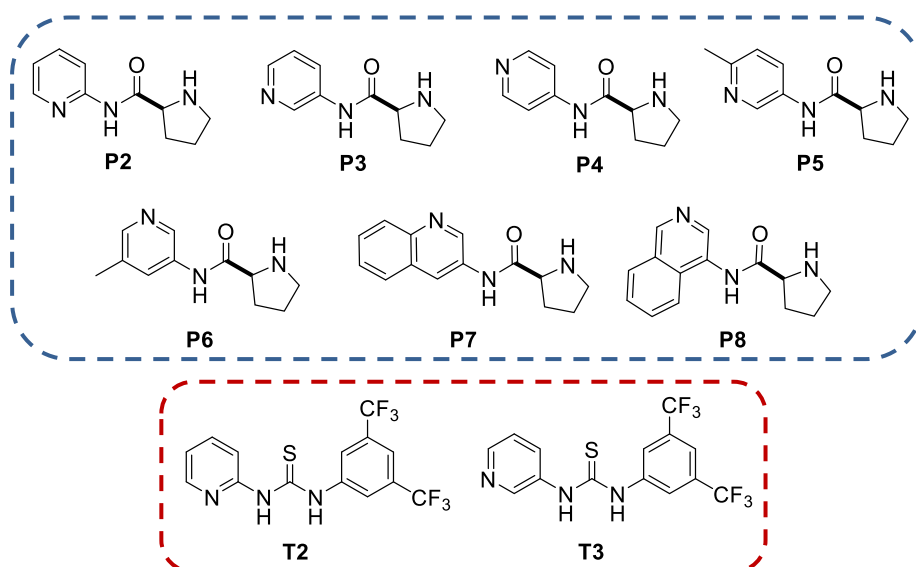
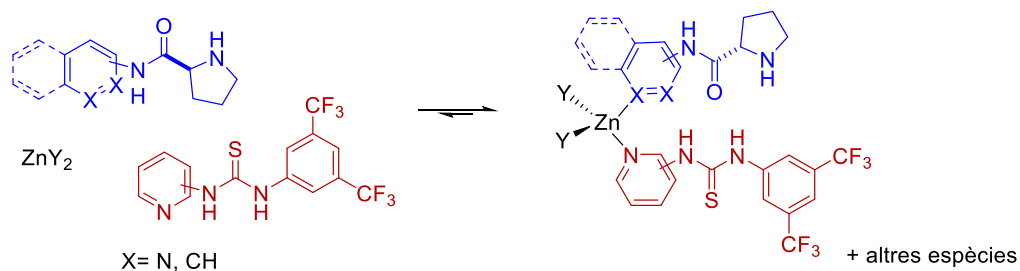


Figura 4.2. Quimioteca de lligands.

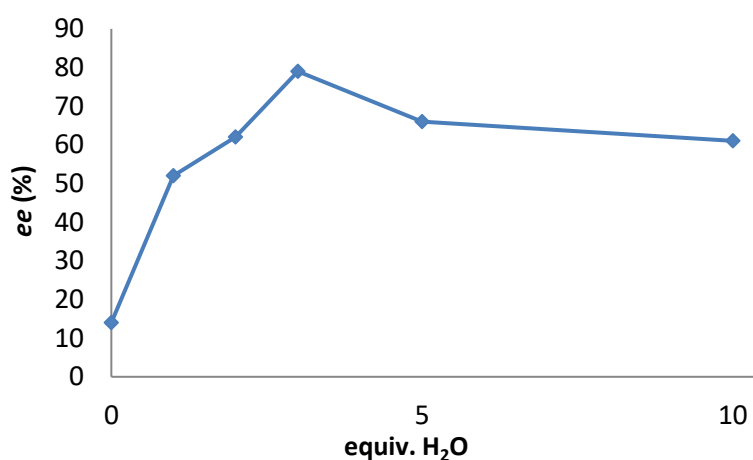
Es va generar un catalitzador *in situ* mesclant els lligands prolinamida i tiourea i una sal de zinc en les condicions adients (Esquema 4.1). En aquest catalitzador la funció catalítica depèn de l'acció cooperativa dels grups funcionals de cada component, el lligand que conté un grup prolinamida activa la cetona per mitjà de la formació de l'intermediari enamina i el fragment que conté un grup tiourea activa l'aldehid per mitjà d'enllaços d'hidrogen. El metall només participa com a punt d'assemblatge tot donant la geometria correcta al catalitzador. Es van escollir les sals de zinc perquè es coordinen amb les piridines dels lligands tot generant complexos tetraèdrics permetent que els lligands romanguin pròxims.<sup>[1]</sup> Convé destacar que en aquest sistema hi pot haver múltiples espècies en equilibri ràpid en el medi de reacció.



**Esquema 4.1.** Sistema autoassemblat en un sal metàl·lica.

En primer lloc, es van avaluar l'efecte de diferents sals de zinc, diversos lligands prolinamida (**P2-P8**) i també diferents lligands tiourea (**T2-T3**) en la reacció aldòlica entre la ciclohexanona i el *p*-nitrobenzaldehid en THF en presència i en absència d'aigua. Els millors resultats es van obtenir en utilitzar  $ZnCl_2$  i els lligands basats en piridina (**P2-P4**, **T2** i **T3**).

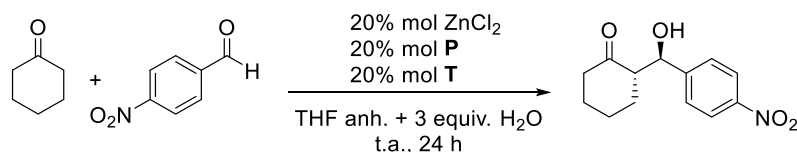
Els sistemes formats per la mescla de  $ZnCl_2$  i lligands piridina no són completament solubles en dissolvents orgànics però en afegir una petita quantitat d'aigua aquest sistema es dissol ràpidament i també hi ha un increment de l'estereoselectivitat (entrades 1-2 i 5-6, Taula 4.1). Per aquest motiu es va controlar la quantitat d'aigua i es va observar que són necessaris tres equivalents d'aigua respecte al *p*-nitrobenzaldehid per obtenir els resultats òptims (Figura 4.3). Aquest fet sembla indicar que l'aigua, a més d'ajudar en la solubilització del sistema, participa en l'escenari mecanístic i permet assolir millors enantioselectivitats.



**Figura 4.3.** Efecte de la quantitat d'aigua en la reacció aldòlica catalitzada per  $ZnCl_2$ :**P3**:**T3** (20% mol) en THF a temperatura ambient.

En aquestes condicions es va observar que hi havia un clar efecte en la substitució de la piridina (Taula 4.1), obtenint els millors resultats quan es va utilitzar els lligands prolinamida i tiourea 1,3-substituïts, és a dir, els lligands **P3** i **T3** (entrada 5, Taula 4.1). Això indica uns requeriments geomètrics molt precisos en el complex catalític. Probablement els lligands 1,2-substituïts són capaços d'actuar com a lligands bidentats i això bloqueja la seva activitat catalítica.<sup>[2]</sup> Per contra, els lligands 1,4-substituïts presenten els grups catalítics molt allunyats entre si en coordinar-se en un metall.

**Taula 4.1.** Avaluació de l'efecte dels lligands **P (P2-P4)** i **T (T2 i T3)** en la reacció entre la ciclohexanona i el *p*-nitrobenzaldehyd.



Entrada	P	T	Conv. [%] <sup>[a]</sup>	r.d. ( <i>anti:sin</i> ) <sup>[a]</sup>	ee [%] <sup>[b]</sup>
1	P2	T2	52	69:31	76
2 <sup>[c]</sup>	P2	T2	33	76:24	56
3	P2	T3	24	77:23	74
4	P3	T2	99	91:9	48
5	P3	T3	99	87:13	79
6 <sup>[c]</sup>	P3	T3	97	84:16	14
7	P4	T2	0	-	-
8	P4	T3	10	90:10	n.d.

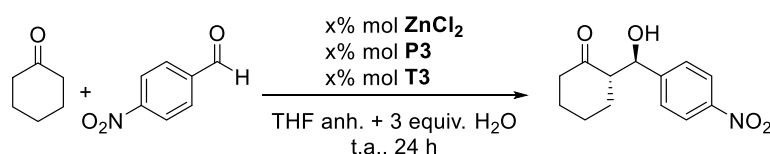
<sup>[a]</sup>Determinat mitjançant <sup>1</sup>H RMN. <sup>[b]</sup>Determinat per HPLC quiral. <sup>[c]</sup>En absència d'aigua.

Es van avaluar diferents combinacions de lligands i sals metàl·liques, diversos dissolvents, quantitats d'aigua i diferents temperatures en la reacció aldòlica entre la ciclohexanona i el *p*-nitrobenzaldehyd. Es va veure que les condicions òptimes per aquesta reacció són: 20% mol de **ZnCl<sub>2</sub>**, 20% mol lligand prolinamida **P3** i 20% mol de lligand tiourea **T3** en THF + 3 equiv. d'aigua a -20°C durant 24 h, obtenint l'aldol amb bon rendiment (75%), bona diastereoselectivitat (95:5 r.d. (*anti:sin*)) i enantioselectivitat (92% *ee*).

Un cop optimitzades les condicions de reacció, es va procedir a estudiar la natura de les espècies catalítiques. Per tal d'intentar conèixer les espècies que es poden formar es van realitzar una sèrie d'experiments control (Taula 4.2). En primer lloc es va estudiar el lligand prolinamida (**P3**) sol i es va veure que promou la reacció amb baixa conversió i estereoselectivitat (entrada 1, Taula 4.2). En afegir el lligand tiourea (**T3**) (entrada 2, Taula 4.2), la reacció va tenir lloc amb conversió moderada i baixa estereoselectivitat però es va observar un increment en la velocitat de reacció. Aquest increment de l'activitat catalítica pot ser a causa d'una activació per enllaç d'hidrogen, és a dir, la tiourea es coordina a l'àtom d'oxigen de l'aldehyd i augmenta l'electrofília del carboni carbonílic.<sup>[3, 4]</sup> Seguidament, es va provar l'efecte

de l'addició de  $\text{ZnCl}_2$  (entrades 3 i 5, Taula 4.2) i es va observar un augment de la velocitat de reacció i diastereo- i enantioselectivitats moderades. Aquest fet probablement és causat per una activació per àcid de Lewis.<sup>[2, 5-7]</sup> Per contra, en baixar la temperatura a  $-20^\circ\text{C}$  es va obtenir molt baixa conversió i un augment moderat de la diastereo- i enantioselectivitat (entrada 4, Taula 4.2). El millor resultat es va obtenir en emprar  $\text{ZnCl}_2$ :**P3**:**T3**, obtenint una conversió total i bona diastereo- i enantioselectivitat (entrada 5, Taula 4.2). Aquests resultats indiquen que és necessària la presència de les tres espècies per obtenir millor estereoselectivitat i conversió. Aquest fet suggereix la presència d'un complex bifuncional com a principal espècie catalítica. Quan es va disminuir la temperatura a  $-20^\circ\text{C}$  es va obtenir l'aldol amb bona conversió i excel·lent diastereo- i enantioselectivitat (entrada 6, Taula 4.2).

**Taula 4.2.** Avaluació de la reacció entre la ciclohexanona i el *p*-nitrobenzaldehyd en funció de la càrrega catalítica i de la relació molar entre els components del sistema catalític.



Entrada	$\text{ZnCl}_2$ [% mol]	<b>P3</b> [% mol]	<b>T3</b> [% mol]	Conv. [%] <sup>[a]</sup>	r.d. ( <i>anti:sin</i> ) <sup>[a]</sup>	ee [%] <sup>[b]</sup>
<b>1</b>	-	20	-	21	69:31	50
<b>2</b>	-	20	20	77	71:28	50
<b>3</b>	20	20	-	98	85:15	63
<b>4</b> <sup>[c]</sup>	20	20	-	36	94:6	77
<b>5</b>	20	40	-	98	83:17	54
<b>6</b>	20	20	20	99	87:13	79
<b>7</b> <sup>[c]</sup>	20	20	20	81	95:5	92

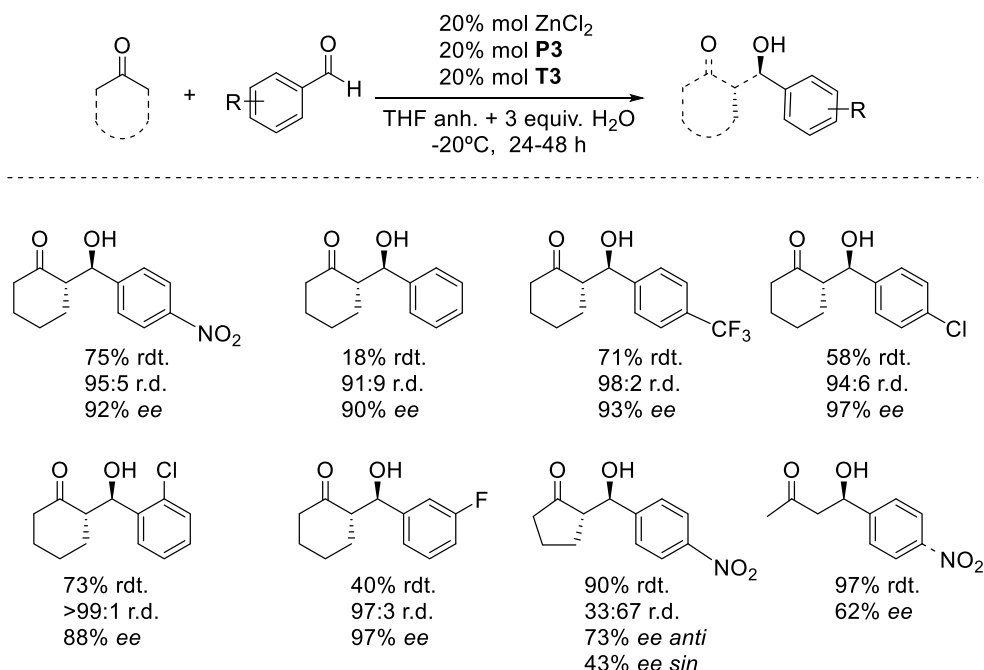
<sup>[a]</sup>Determinat mitjançant  $^1\text{H}$  RMN. <sup>[b]</sup>Determinat per HPLC amb fase estacionària quiral. <sup>[c]</sup>Reacció a  $-20^\circ\text{C}$ .

Seguidament, es va estudiar per  $^1\text{H}$  RMN una mescla de  $\text{ZnCl}_2$ :**P3**:**T3** en  $\text{THF-d}_8$  +  $\text{H}_2\text{O}$  a diverses temperatures ( $-7$ ,  $0$ ,  $10$ ,  $20$ ,  $30^\circ\text{C}$ ) i es va observar que en la zona aromàtica apareixen canvis en els senyals, a mesura que augmenta la temperatura els senyals inicialment amples es van definint. Es va concloure que hi havia diverses espècies que s'estaven bescant rapidament. Tot seguit, es va realitzar una valoració per RMN d'una mescla de  $\text{ZnCl}_2$ :**P3**:**T3** amb el lligand **P3**, mantenint constant la concentració de  $\text{ZnCl}_2$  i **T3**, i es va corroborar que es tracta d'un sistema dinàmic on les espècies es bescant rapidament.

A més, mitjançant espectrometria de masses MALDI-TOF es van identificar els següents complexos:  $[\text{ZnCl}_2(\text{P3})_2\text{H}]^+$  i  $[\text{ZnCl}(\text{H}_2\text{O})(\text{P3})(\text{T3})]^+$ , per espectroscòpia d'UV-Vis es va observar la formació d'un nou complex atès que l'espectre del sistema  $\text{ZnCl}_2:\text{P3}:\text{T3}$  no correspon a la suma dels espectres de cada un dels components per separat.

Totes aquestes dades suggereixen clarament l'existència d'un sistema complex de múltiples espècies en bescanvi ràpid, d'entre les quals la que conté els tres components clau (**P3**, **T3** i  $\text{ZnCl}_2$ ) presenta una elevada activitat catalítica i estereoselectivitat.

Amb les condicions de reacció optimitzades es va passar a avaluar el sistema en la reacció aldòlica amb un gran rang de benzaldehyds amb substituents a diferents posicions de l'anell aromàtic i diferents cetones (Figura 4.4). En utilitzar aldehids amb grups atraients d'electrons en l'anell aromàtic en la reacció amb la ciclohexanona es van obtenir els aldols amb bons rendiments i excel·lents diastereo- i enantioselectivitats. En emprar el benzaldehyd hi va haver una davallada del rendiment molt acusada, per aquesta raó no es van assajar substrats amb substituents donadors d'electrons en l'anell aromàtic. En provar a la reacció diferents cetones i el *p*-nitrobenzaldehyd es va veure que en el cas de la ciclopentanona va proporcionar majoritàriament el diastereòmer *sin* amb baixa enantioselectivitat, mentre que en emprar l'acetona va donar bon rendiment tot i que amb enantioselectivitat moderada.



**Figura 4.4.** Reacció aldòlica asimètrica entre diferents cetones i aldehids.

En conclusió, en aquest treball s'ha desenvolupat un nou sistema bifuncional amb funcions catalítiques separades (prolinamida i tiourea) autoassemblat en una sal metàl·lica ( $\text{ZnCl}_2$ ) per la reacció aldòlica asimètrica amb bons rendiments i estereoselectivitats. Aquest fet és gràcies a la cooperativitat aconseguida amb l'assemblatge, tot i que múltiples espècies es troben presents en el sistema dinàmic que es forma en mesclar els components catalítics.

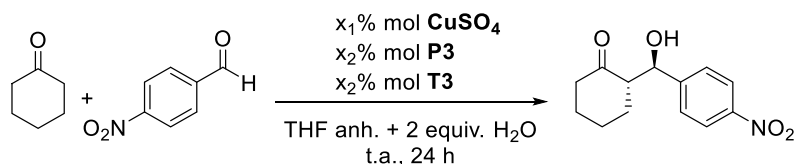
#### 4.1.2. SISTEMES AUTOASSEMBLATS BASATS EN LLIGANDS PIRIDINA I SALS DE COURE

Després d'optimitzar el sistema format per  $\text{ZnCl}_2$ :**P3**:**T3**, es va centrar l'atenció en el centre metàl·lic, ja que és evident que té un paper important a l'hora de definir l'estructura del catalitzador. Es van provar diferents sals metàl·liques a temperatura ambient per tal de millorar el sistema dinàmic catalític en la reacció aldòlica entre la ciclohexanona i el *p*-nitrobenzaldehyd. La majoria de sals metàl·liques van mostrar bones conversions i moderades estereoselectivitats, però l'increment en l'enantioselectivitat (98% *ee*) en el cas del  $\text{CuCl}_2$ , tot i la seva baixa conversió (17%), va fer centrar l'atenció en les sals de Cu.

Pel que fa a les sals de Cu(II), la utilització de sulfat de coure(II) (20% mol), **P3** i **T3** (20% mol) va generar un sistema catalític més actiu i estereoselectiu, obtenint l'aldol amb una conversió superior al 96%, 97:3 r.d. (*anti:sin*) i 95% *ee*. En aquest sistema l'efecte de la presència d'aigua en el THF és moderat i els millors resultats es van obtenir en afegir 1-2 equiv. d'aigua respecte al *p*-nitrobenzaldehyd.

Seguidament, es va estudiar la influència de la càrrega de  $\text{CuSO}_4$ , dels lligands **P3** i **T3** i la relació molar entre els components del sistema catalític (Taula 4.3). En reduir la càrrega de  $\text{CuSO}_4$  es va veure que es mantenien excel·lents conversions i estereoselectivitats sempre que hi hagués una alta càrrega de lligands (entrades 1 i 2, Taula 4.3). En canvi, en reduir la càrrega de **P3** i **T3** la velocitat de la reacció es va veure disminuïda i també l'estereoselectivitat (entrades 3-5, Taula 4.3). Aquest fet es va atribuir, almenys en part, a la disminució en la solubilitat del  $\text{CuSO}_4$ . Per tant, les condicions òptimes per aquest sistema són: 1% mol de  $\text{CuSO}_4$ , 20% mol lligand prolinamida **P3** i 20% mol de lligand tiourea **T3** en THF + 2 equiv. d'aigua a temperatura ambient obtenint l'aldol amb conversió total, bona diastereoselectivitat (92:8 r.d. (*anti:sin*)) i enantioselectivitat (94% *ee*), cal destacar que només en aquest cas s'obté una completa dissolució del  $\text{CuSO}_4$ .

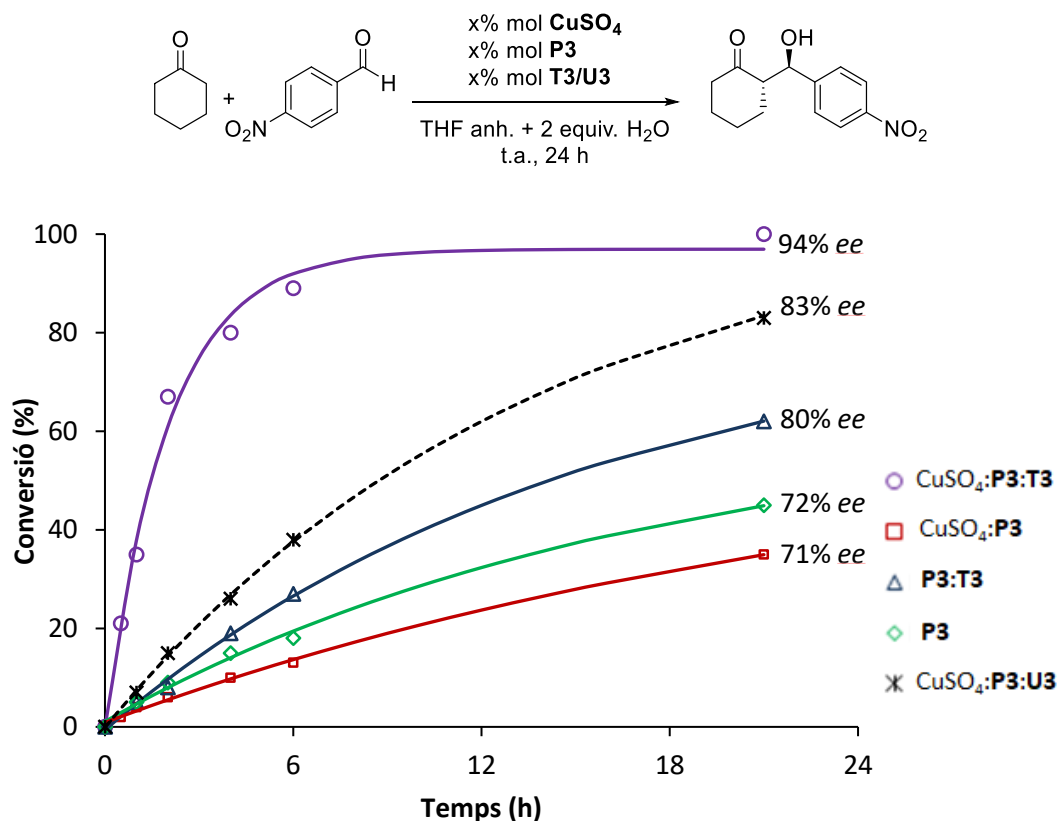
**Taula 4.3.** Avaluació de l'efecte de la càrrega catalítica i de la relació molar entre els components del sistema catalític.



Entrada	$\text{CuSO}_4$ [% mol]	<b>P3</b> , <b>T3</b> [% mol]	Conv. [%] <sup>[a]</sup>	r.d. ( <i>anti:sin</i> ) <sup>[a]</sup>	<i>ee</i> [%] <sup>[b]</sup>
1	5	20	99	93:7	95
2	1	20	100	92:8	94
3	1	10	79	88:12	91
4	1	5	40	86:14	86
5	1	2	9	80:20	78

<sup>[a]</sup>Determinat mitjançant  $^1\text{H}$  RMN. <sup>[b]</sup>Determinat per HPLC quiral.

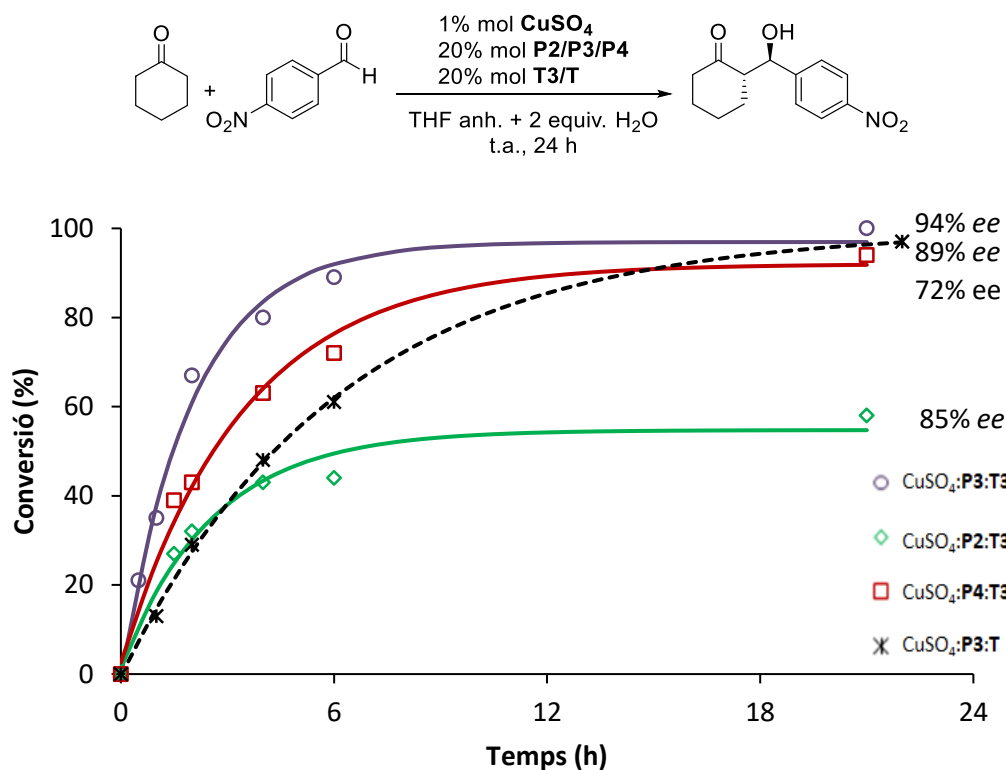
Per tal d'estudiar la natura de les espècies catalítiques es van dur a terme diferents reaccions control. Es va decidir fer un seguiment de la reacció per tal d'observar la variació de la conversió i l'excés enantiomèric segons les diferents espècies catalítiques que hi ha en el sistema. Com s'observa en la Figura 4.5, en emprar el lligand **P3** (20% mol) es va obtenir l'aldol amb excés enantiomèric moderat i amb poca conversió. En combinar **P3** i **T3** (els dos 20% mol) es va observar un petit increment de l'activitat catalítica i de l'excés enantiomèric, probablement causat per l'activació de l'aldehid per enllaç d'hidrogen.<sup>[3, 4]</sup> D'altra banda, en afegir 1% mol de  $\text{CuSO}_4$  a **P3** es va produir una disminució de l'activitat catalítica comparat amb el lligand **P3** sol. Aquest resultat va demostrar que no hi ha una activació per àcid de Lewis en aquest sistema. Finalment, el sistema format per  $\text{CuSO}_4$ :**P3**:**T3** va mostrar una important acceleració de l'activitat catalítica i també de l'excés enantiomèric. La reacció va ser molt més ràpida i després de 10-12h de reacció ja havia consumit tot el reactiu de partida. La importància del lligand **T3** en aquesta reacció és evident perquè en canviar la tiourea (**T3**) per la urea (**U3**) es va observar que disminuïa la velocitat de la reacció i *ee*.



**Figura 4.5.** Estudi cinètic de la reacció aldòlica pels diferents components del sistema catalític.

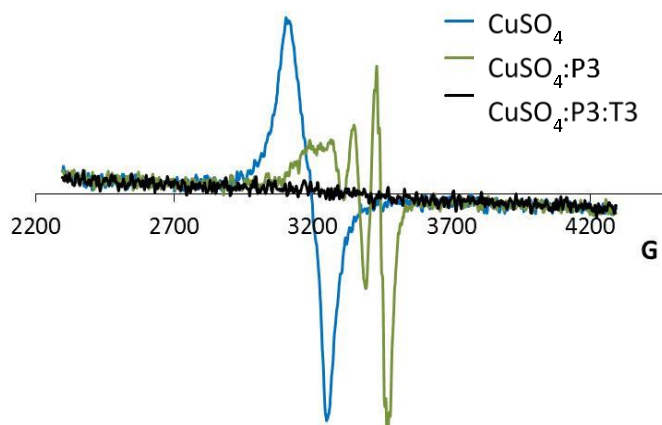
D'altra banda, es va estudiar l'efecte d'utilitzar diferents regioisòmers, **P2** i **P4**. En la Figura 4.6 s'observa que el sistema més eficient és el que està format per  $\text{CuSO}_4$ :**P3**:**T3**. A més, es va dur a terme un experiment addicional en el qual es combina  $\text{CuSO}_4$ :**P3**:**T**, on el lligand tiourea **T** conté un grup fenil en lloc del 3-piridinil i es va observar que la velocitat de la reacció disminueix, així com l'enantioselectivitat; aquestes dades ens indiquen que la unió de la piridina al coure és necessària. Aquests resultats ens mostren la importància de tenir una geometria particular en el sistema catalític per tal que hi hagi un efecte cooperatiu entre els lligands.





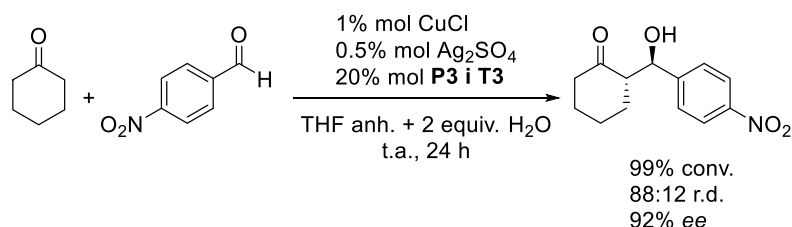
**Figura 4.6.** Gràfica conversió en funció del temps pels diferents regioisòmers per la reacció aldòlica.

El canvi de color de la dissolució en mesclar el  $\text{CuSO}_4$  amb **P3** i **T3** de color blau a groc va fer examinar l'estat d'oxidació del coure per ressonància paramagnètica electrònica (EPR). Primer, es va registrar l'espectre del  $\text{CuSO}_4$  i es va observar un senyal en l'espectre d'EPR. Pel sistema format per  $\text{CuSO}_4$ :**P3**, quan el **P3** es coordina a  $\text{CuSO}_4$ , es va observar un senyal i també la generació d'una estructura hiperfina en l'espectre d'EPR. En canvi, en afegir **T3** totes les espècies paramagnètiques van desaparèixer en menys de 10 minuts (Figura 4.7). Després de l'anàlisi per EPR es va concloure que hi ha una ràpida reducció del  $\text{Cu(II)}$  paramagnètic a  $\text{Cu(I)}$  diamagnètic en presència del lligand **T3**. A més, els complexos de  $\text{Cu(I)}$  tenen configuració electrònica  $d^{10}$ , que és la mateixa que el sistema catalític anterior de  $\text{Zn(II)}$ , el qual ens indica que el sistema té possiblement geometria tetraèdrica.



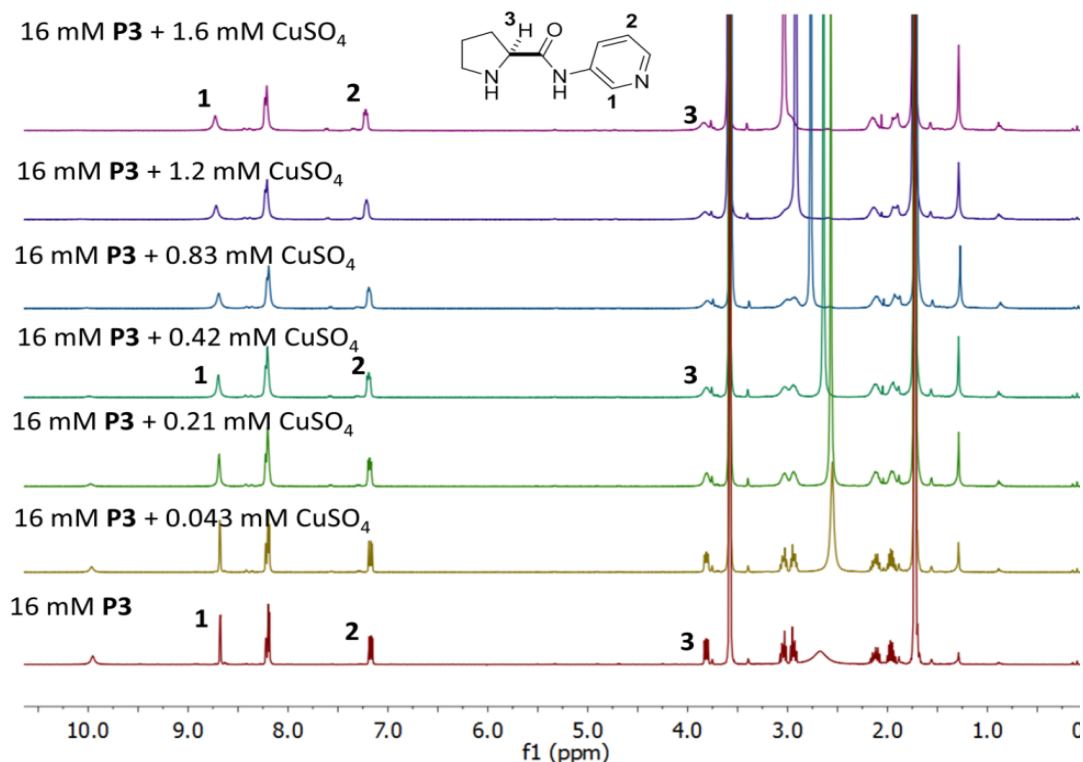
**Figura 4.7.** Espectre de EPR pels sistemes formats per  $\text{CuSO}_4$ :**P3**:**T3**,  $\text{CuSO}_4$ :**P3** i  $\text{CuSO}_4$ .

Altrament, l'efecte del sulfat com a contraió del sistema catalític és clar perquè en assajar el CuCl, pràcticament inactiu, amb Ag<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> i els lligands **P3** i **T3** el sistema esdevé molt més actiu i més estereoselectiu (Esquema 4.2). En aquest cas es va obtenir pràcticament el mateix resultat que en utilitzar CuSO<sub>4</sub>. Aquestes dues reaccions també es van dur a terme sota atmosfera d'argó i es van obtenir els mateixos resultats el qual ens indica que no hi ha efecte de l'aire en el potencial d'oxidació dels lligands de tiourea.



**Esquema 4.2.** Efecte de l'ió sulfat en la reacció aldòlica catalitzada per Cu(I):**P3**:**T3**.

A causa de la dificultat per proposar una estructura específica pel catalitzador es va dur a terme un estudi detallat per RMN per tal d'intentar descobrir la natura del sistema. Es va realitzar una valoració d'una mescla de **P3** i **T3** amb CuSO<sub>4</sub>, mantenint la concentració dels lligands constants, i es van obtenir senyals amples el qual ens indica que és un sistema que bescanvia ràpidament a temperatura ambient, no obstant això, no es va observar l'aparició de nous senyals. A més, es va fer una valoració d'una solució de lligand **P3** amb CuSO<sub>4</sub> i es va observar que a mesura que es va addicionant CuSO<sub>4</sub> els senyals que corresponen a la piridina s'eixamplen més que els de la pirrolidina (Figura 4.8). A partir d'aquests resultats es va concloure que la coordinació del lligand **P3** té lloc preferiblement per la piridina, almenys en el cas de les sals de Cu(II).

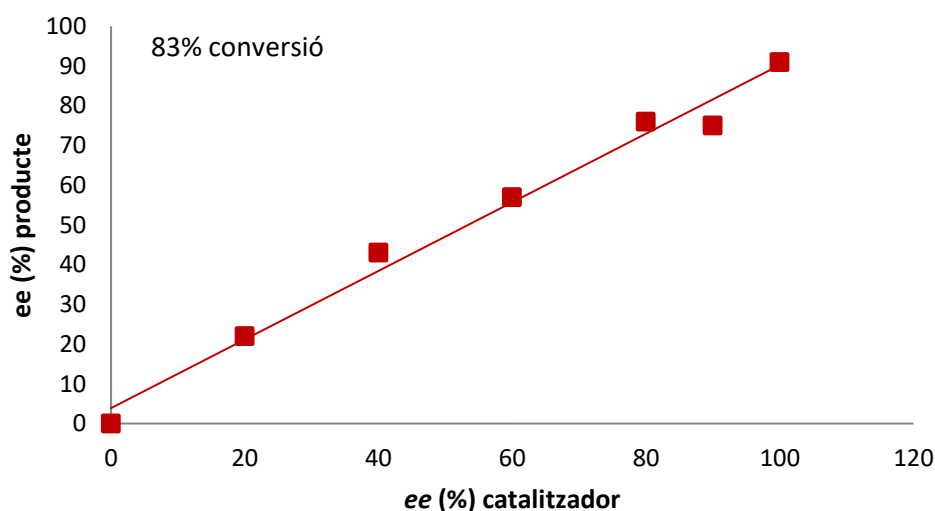


Protó	Amplada de banda relativa
1	4.05
2	1.15
3	2.21

**Figura 4.8.** Valoració d'una solució de **P3** amb  $\text{CuSO}_4$  i càlcul de l'amplada de banda relativa.

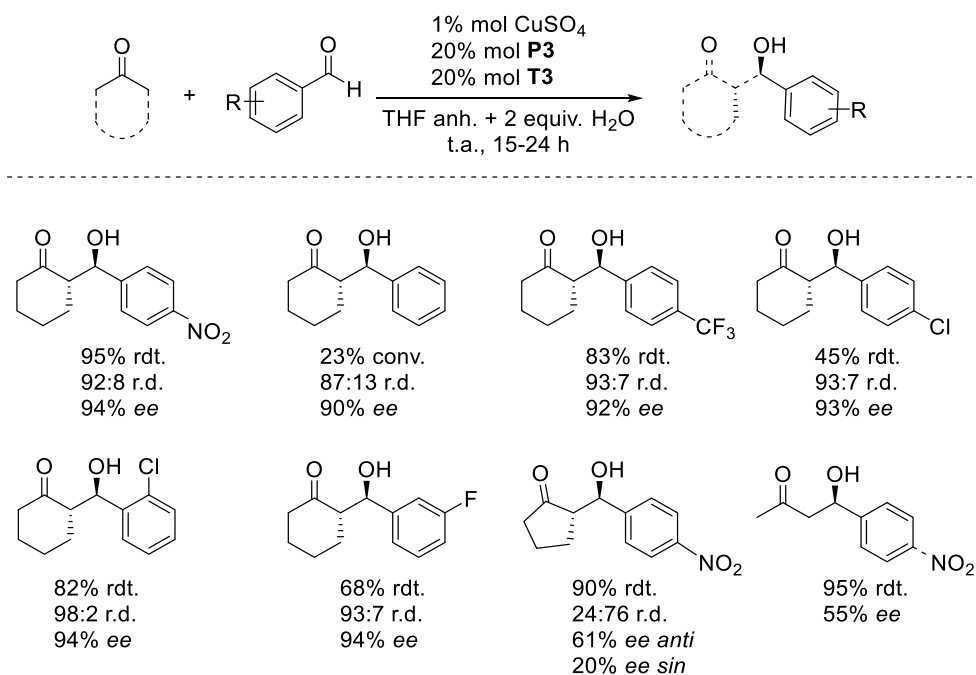
Per mitjà d'espectrometria de masses MALDI-TOF es van identificar algunes de les espècies presents en el sistema:  $[\text{CuSO}_4(\text{H}_2\text{O})_3(\text{P3H})(\text{P3})+\text{Na}]^+$ ,  $[\text{CuSO}_4(\text{H}_2\text{O})_3(\text{P3H})(\text{T3})+\text{Na}]^+$ ,  $[\text{CuSO}_4(\text{H}_2\text{O})_3(\text{P3})(\text{T3})+\text{Na-H}]^-$  i  $[\text{CuSO}_4(\text{H}_2\text{O})_2(\text{THF})(\text{P3})(\text{T3})+\text{Na-H}]^-$ .

Seguidament, es va procedir a estudiar els efectes no lineals (NLE) en la reacció aldòlica (Figura 4.9); l'absència d'efectes no lineals suggereix que només hi ha la presència d'un lligand **P3** en el complex catalític.



**Figura 4.9.** Estudi dels efectes no lineals en la reacció aldòlica entre la ciclohexanona i el *p*-nitrobenzaldehyd.

Finalment, es va provar el sistema catalític en una gran varietat de substrats (Figura 4.10). La reacció aldòlica entre la ciclohexanona i aldehids aromàtics va donar bons rendiments, enantioselectivitats i diastereoselectivitats. Els aldehids amb grups atraients d'electrons van donar millors resultats que el benzaldehyd. En assajar la reacció amb altres cetones i el *p*-nitrobenzaldehyd es va observar que la ciclopentanona fornava majoritàriament el diastereòmer *sin* amb baixa enantioselectivitat, mentre que en emprar l'acetona va proporcionar l'aldol amb bon rendiment i moderada l'enantioselectivitat. Aquest comportament és anàleg al del sistema catalític anterior basat en  $\text{ZnCl}_2$ .

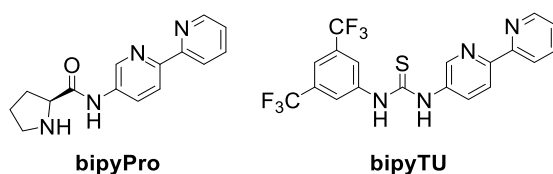


**Figura 4.10.** Reacció aldòlica asimètrica entre diferents cetones i aldehids.

En resum, s'ha desenvolupat un nou sistema autoassemblat al centre metàl·lic (CuSO<sub>4</sub>) que és més actiu que l'estudiat prèviament basat en ZnCl<sub>2</sub>:P3:T3. En aquest cas la reacció té lloc a temperatura ambient i només és necessari un 1% mol de CuSO<sub>4</sub>, la qual cosa ens indica que la concentració de catalitzador autoassemblat necessària perquè la reacció tingui lloc és molt baixa.

#### 4.1.3. SISTEMES AUTOASSEMBLATS BASATS EN LLIGANDS BIPIRIDINA I SALS DE ZINC

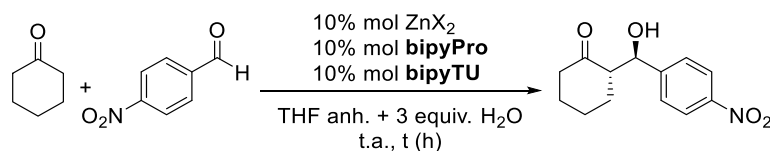
Es va partir de la hipòtesi que les elevades càrregues de lligand necessàries en els sistemes anteriors (20% mol) eren degudes precisament per tractar-se de sistemes catalítics amb bescanvi ràpid de lligands, la qual cosa feia que les concentracions efectives de catalitzador competent fossin necessàriament baixes. Seguint en aquesta línia d'investigació i amb l'objectiu de millorar el sistema catalític, s'han dissenyat i sintetitzat nous lligands bipiridina monofuncionalitzats amb grups prolimanida i tiourea (Figura 4.11). Aquests fragments gràcies a les propietats quelants de la 2,2'-bipiridina es poden coordinar més fortament al metall i això permetria tenir un sistema menys làbil i que el bescanvi sigues més lent.<sup>[8]</sup> D'aquesta manera s'espera poder disminuir la càrrega de catalitzador i inclús millorar els rendiments i estereoselectivitats de les reaccions.



**Figura 4.11.** Lligands biperidina funcionalitzats.

Es van avaluar diferents sals de Zn(II) en presència del lligand prolinamida (**bipyPro**) i del lligand tiourea (**bipyTU**). En la majoria de casos es va obtenir l'aldol en baixes o moderades conversions i *ee* moderats per a la reacció aldòlica a temperatura ambient (entrades 1-9, Taula 4.4). En el cas del trifluoroacetat de zinc, però, es va obtenir una conversió total i un excés enantiomèric del 78% (entrada 5, Taula 4.4). Tal com s'havia fet en els sistemes anteriors, es va avaluar l'efecte de l'addició de 3 equivalents d'aigua en aquesta reacció i es va observar que la conversió i l'estereoselectivitat augmenta en tots els casos (entrades 2, 4, 6, Taula 4.4).

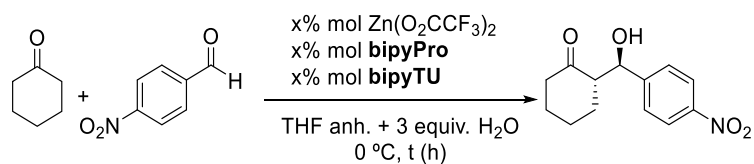
**Taula 4.4.** Avaluació de diferents sals de zinc amb els lligands **bipyPro** i **bipyTU** per la reacció aldòlica entre la ciclohexanona i el *p*-nitrobenzaldehyd.



Entrada	ZnX <sub>2</sub>	t (h)	Conv. [%] <sup>[a]</sup>	r.d. ( <i>anti:sin</i> ) <sup>[a]</sup>	<i>ee</i> [%] <sup>[b]</sup>
1 <sup>[c]</sup>	Zn(OTf) <sub>2</sub>	24	16	89:11	n.d.
2	Zn(OTf) <sub>2</sub>	24	67	81:19	76
3 <sup>[c]</sup>	Zn(BF <sub>4</sub> ) <sub>2</sub> ·xH <sub>2</sub> O	24	57	63:37	60
4	Zn(BF <sub>4</sub> ) <sub>2</sub> ·xH <sub>2</sub> O	24	72	81:19	85
5 <sup>[c]</sup>	Zn(O <sub>2</sub> CCF <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> ·xH <sub>2</sub> O	24	93	71:29	78
6	Zn(O <sub>2</sub> CCF <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> ·xH <sub>2</sub> O	6	91	85:15	91
7 <sup>[c]</sup>	ZnCl <sub>2</sub>	24	5	82:18	n.d.
8	ZnSO <sub>4</sub> ·7H <sub>2</sub> O	24	8	76:24	n.d.
9	Zn(OTs) <sub>2</sub>	24	84	81:19	85

<sup>[a]</sup>Determinat mitjançant <sup>1</sup>H RMN. <sup>[b]</sup>Determinat per HPLC quiral. <sup>[c]</sup>Sense addicionar aigua.

Per tant, la utilització de trifluoroacetat de zinc (10% mol) en combinació amb els lligands **bipyPro** (10% mol) i **bipyTU** (10% mol), genera un sistema catalític molt actiu i estereoselectiu per la reacció aldòlica entre la ciclohexanona i *p*-nitrobenzaldehyd. A temperatura ambient i en tan sols 6 h, es va obtenir l'aldol amb una conversió superior al 99% i un excés enantiomèric del 91%. En reduir la temperatura a 0°C es va observar un increment en la diastereoselectivitat i enantioselectivitat així mateix la conversió es va mantenir elevada (entrada 1, Taula 4.5). En disminuir la càrrega de catalitzador a un 5% mol es va mantenir l'estereoselectivitat (entrada 2, Taula 4.5). Ara bé, en reduir la càrrega del catalitzador a un 2% mol l'estereoselectivitat es va mantenir però hi ha una disminució de la velocitat de reacció (entrada 3, Taula 4.5).

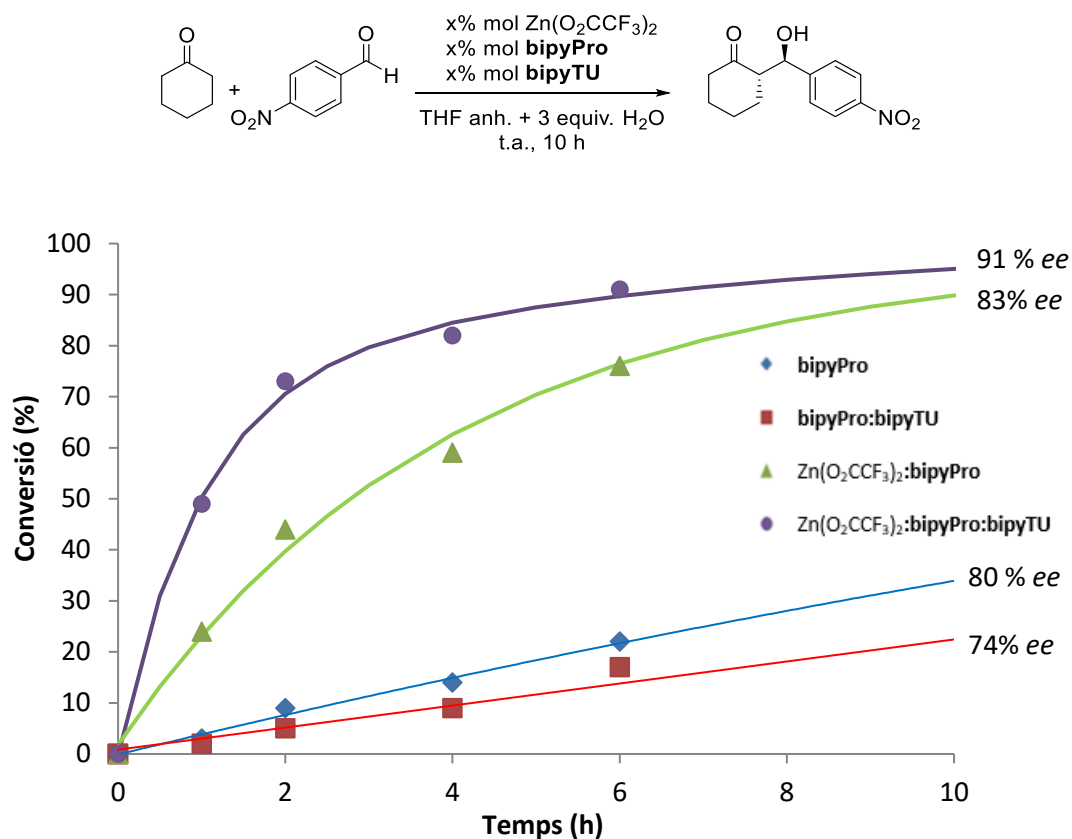
**Taula 4.5.** Avaluació de l'efecte de la càrrega catalítica entre els components del sistema catalític.

Entrada	x [% mol]	t (h)	Conv. [%] <sup>[a]</sup>	r.d. ( <i>anti:sin</i> ) <sup>[a]</sup>	ee [%] <sup>[b]</sup>
1	10	8	89	92:8	99
2	5	14	89	91:9	97
3	2	14	48	89:11	98

<sup>[a]</sup>Determinat mitjançant  $^1\text{H}$  RMN. <sup>[b]</sup>Determinat per HPLC quiral.

Els resultats òptims per la reacció aldòlica entre la ciclohexanona i el *p*-nitrobenzaldehid es van obtenir, doncs, en utilitzar 5-10% mol del cat.  $\text{Zn}(\text{O}_2\text{CCF}_3)_2$ :**bipyPro**:**bipyTU** en THF + 3 equiv. d'aigua a  $0^\circ\text{C}$ .

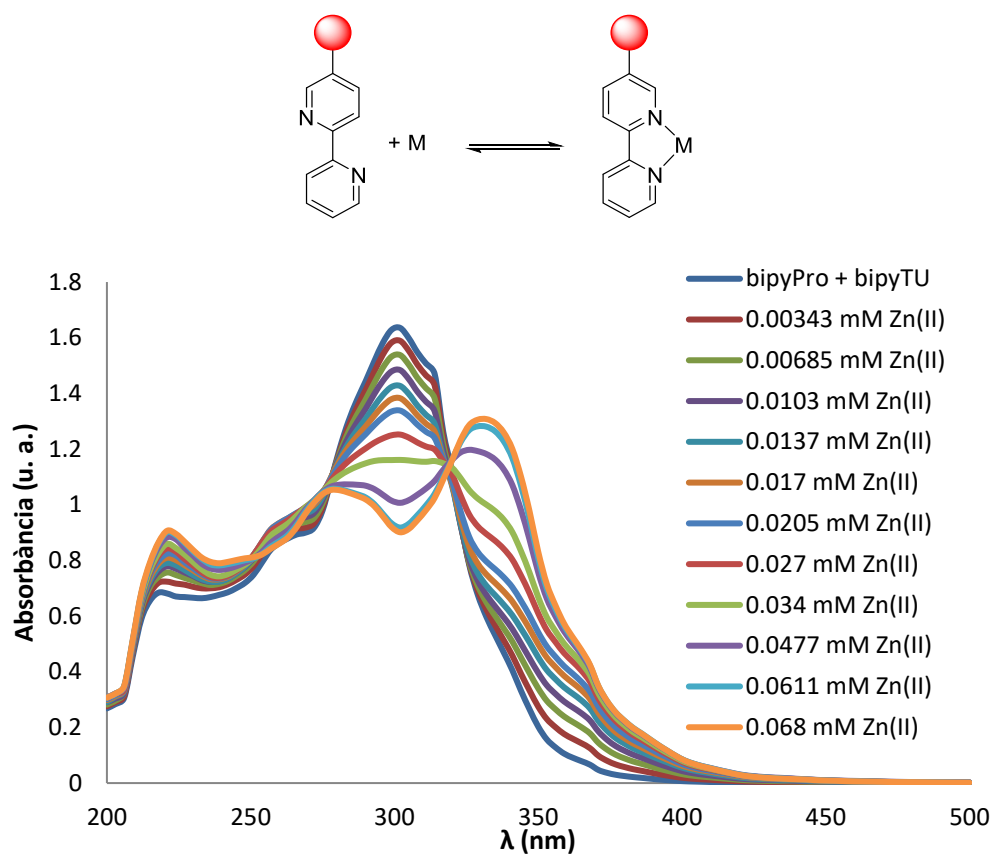
Per tal d'estudiar la natura de les espècies catalítiques es van dur a terme diferents reaccions control. Tal com es mostra en la Figura 4.12, en presència del lligand **bipyPro** (10% mol) hi va haver poca activitat catalítica i moderat *ee*. En afegir **bipyTU** (10% mol) per tal d'avaluar els efectes cooperatius dels dos lligands es va observar una disminució de l'activitat catalítica i també de l'*ee*. Per tant, en aquest cas no hi ha una activació per enllaç d'hidrogen. En addicionar 10% mol de  $\text{Zn}(\text{O}_2\text{CCF}_3)_2$  a **bipyPro** es va produir un augment de l'activitat catalítica mentre que l'estereoselectivitat es manté, aquest increment en la velocitat de la reacció és causada per una possible activació per àcid de Lewis.<sup>[2,5-7]</sup> Finalment, el sistema format per  $\text{Zn}(\text{O}_2\text{CCF}_3)_2$ :**bipyPro**:**bipyTU** va mostrar una important acceleració de l'activitat catalítica i també de l'*ee*.



**Figura 4.12.** Estudi cinètic de la reacció aldòlica pels diferents components del sistema catalític. La càrrega de catalitzador és de 10 % mol.

El sistema es va caracteritzar per  $^1\text{H}$  i  $^{19}\text{F}$  RMN. Es va fer una valoració d'una mescla de **bipyPro** i **bipyTU** amb  $\text{Zn}(\text{O}_2\text{CCF}_3)_2$  mantenint la concentració dels lligands constant. Tal com s'havia vist en els casos anteriors, es van obtenir senyals amples el qual ens indica que és un sistema dinàmic.

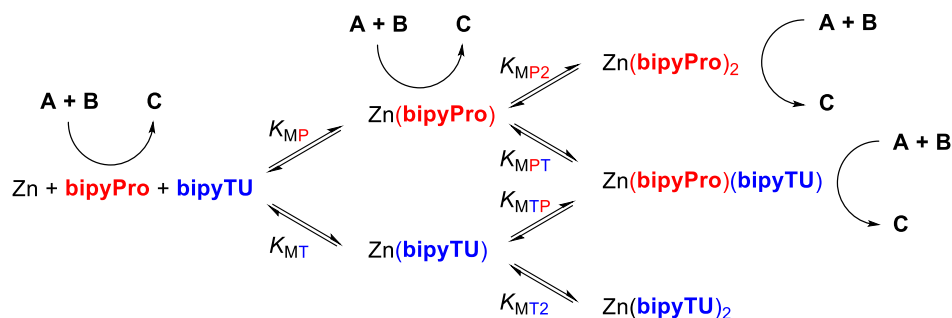
El sistema catalític es va estudiar per UV-Vis i es van determinar les constants d'equilibri. En primer lloc es van enregistrar els espectres UV-Vis de cada una de les espècies. Seguidament, es van enregistrar tres valoracions d'unes solucions de **bipyPro**, **bipyTU** i **bipyPro:bipyTU** amb  $\text{Zn}(\text{O}_2\text{CCF}_3)_2$ , mantenint la concentració dels lligands constant. En la Figura 4.13 es mostra l'espectre d'absorció de la mescla **bipyPro:bipyTU** que presenta un màxim d'absorció a 302 nm característic de la bipyridina *trans*. Aquesta banda disminueix amb l'addició de  $\text{Zn}(\text{O}_2\text{CCF}_3)_2$  i apareixen dues noves bandes a 224 nm i 332 nm que indica que la bipyridina es coordina al metall.



**Figura 4.13.** Valoració UV/Vis de la mescla bipyPro:bipyTU amb Zn(II). Les mesures es van realitzar en THF a temperatura ambient.

Les constants d'equilibri per les espècies catalítiques es van determinar utilitzant el programa HypSec, obtenint els valors indicats en la següent Taula 4.6.

**Taula 4.6.** Valors de les constants d'equilibri calculades ( $K$ ). A la part superior es mostra el model proposat per l'equilibri, on M correspon al metall, P al lligand **bipyPro** i T al lligand **bipyTU**.





$K$	$K (10^4 \text{ M}^{-1})$
$K_{\text{MP}}$	100
$K_{\text{MP2}}$	4.2
$K_{\text{MT}}$	371.5
$K_{\text{MT2}}$	3
$K_{\text{MPT}}$	34.7
$K_{\text{MTP}}$	9.3

A partir d'aquests resultats es veu que la constant de formació acumulativa més alta és la del complex  $\text{Zn}[(\text{bipyPro})(\text{bipyTU})]^{2+}$ ,  $K_{\text{MP}}K_{\text{MPT}} = K_{\text{MT}}K_{\text{MTP}} = 3.47 \cdot 10^{11} \text{ M}^{-2}$  vs  $K_{\text{MP}}K_{\text{MP2}} = 4.2 \cdot 10^{10} \text{ M}^{-2}$  i  $K_{\text{MT}}K_{\text{MT2}} = 1.12 \cdot 10^{11} \text{ M}^{-2}$ .

En el gràfic de distribució d'espècies es va poder determinar l'espècie predominant en les condicions de reacció, és a dir, quan la concentració del sistema catalític és 0.06 M. En aquestes condicions l'espècie majoritària és el complex  $\text{Zn}[(\text{bipyPro})(\text{bipyTU})]$  amb un 71%, tal com es veu en la Figura 4.14.

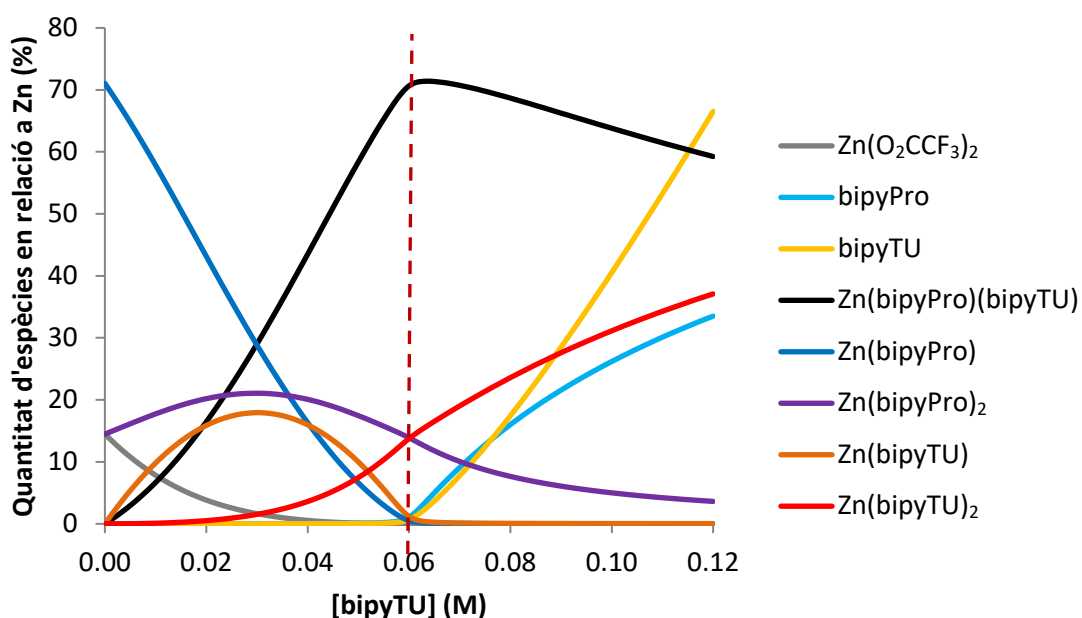
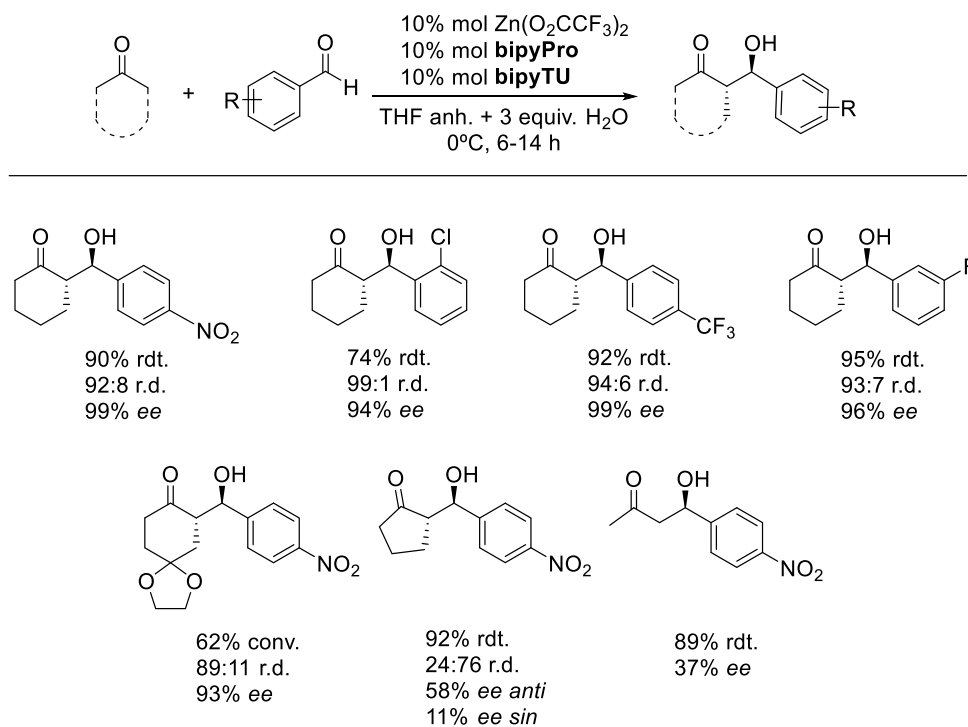


Figura 4.14. Distribució d'espècies del sistema respecte a la concentració de **bipyTU**.

D'aquesta manera, es va poder establir completament la xarxa d'equilibris involucrats en la formació de l'espècie catalítica bifuncional i comprovar que és, de fet, l'espècie majoritària. La seva concentració és, a més, l'òptima en les condicions de reacció i les altres possibles espècies catalítiques havien estat minimitzades. Amb tot això, es pot parlar, doncs, d'un sistema catalític optimitzat.

Finalment, es va procedir a avaluar el sistema catalític en la reacció aldòlica entre diferents aldehids i cetones. La reacció aldòlica entre la ciclohexanona i aldehids aromàtics amb grups atraients d'electrons va donar molt bons rendiments, enantio- i diastereoselectivitats. La reacció entre el monoetilenacetal de la 1,4-ciclohexadiona i el *p*-nitrobenzalhid també va proporcionar bons rendiments i estereoselectivitats. En canvi, en emprar la ciclohexanona i el *p*-nitrobenzalhid es va obtenir majoritàriament el diastereòmer *sin* amb bon rendiment però

baixa estereoselectivitat. En utilitzar l'acetona i el *p*-nitrobenzaldehyd també va proporcionar l'aldol amb bon rendiment però baixa enantioselectivitat (Figura 4.15).

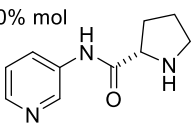
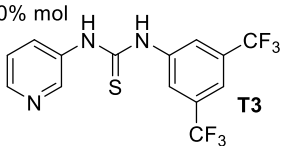
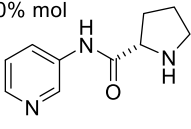
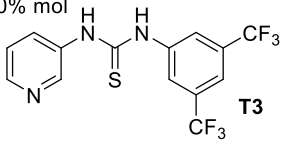
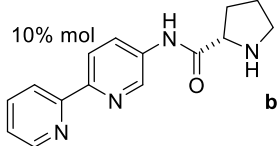
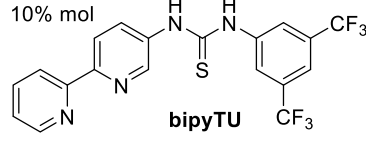


**Figura 4.15.** Reacció aldòlica asimètrica entre diferents cetones i aldehids.

En resum, s'ha dissenyat un nou sistema organocatalític dinàmic basat en lligands biperidina monofuncionals autoassemblats a trifluoroacetat de zinc. Aquest sistema presenta millores en l'activitat catalítica i en l'estereoselectivitat a baixes càrregues de catalitzador (5-10% mol) respecte als sistemes estudiats anteriorment. A més, s'ha demostrat que el catalitzador bifuncional autoassemblat al metall és l'espècie predominant en les condicions de reacció.

A continuació es mostra una taula resum dels avantatges que presenta el sistema catalític basat en lligands biperidina respecte als de piridina (Taula 4.7).

**Taula 4.7.** Comparació dels resultats obtinguts amb els sistemes catalítics basats en lligands piridina i el basat en lligands bipyridina.

	Sistemes catalítics basats en lligands piridina		Sistema catalític basat en lligands bipyridina
SISTEMA CATALÍTIC	20% mol ZnCl <sub>2</sub> 20% mol  <b>P3</b> 20% mol  <b>T3</b>	1% mol CuSO <sub>4</sub> 20% mol  <b>P3</b> 20% mol  <b>T3</b>	10% mol Zn(O <sub>2</sub> CCF <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> 10% mol  <b>bipyPro</b> 10% mol  <b>bipyTU</b>
CONDICIONS	-20 °C, 24-48 h	t.a., 14 - 24 h	0°C, 6-14 h
RESULTATS	81% conv. 95:5 r.d. ( <i>anti:sin</i> ) 92% ee ( <i>anti</i> )	100% conv. 92:8 r.d. ( <i>anti:sin</i> ) 94% ee ( <i>anti</i> )	96% conv. 92:8 r.d. ( <i>anti:sin</i> ) 99% ee ( <i>anti</i> )

## 4.2. CONCLUSIONS

En la present Tesi s'han desenvolupat i estudiat sistemes organocatalítics dinàmics autoassemblats en un metall, destacant les següents conclusions:

1. S'ha desenvolupat un catalitzador bifuncional *in situ* format per les unitats **P3** i **T3** autoassemblades a  $\text{ZnCl}_2$ . En aquest sistema la catàlisi té lloc en els lligands per efecte cooperatiu i el metall actua únicament com a suport per les unitats catalítiques i li dona la geometria correcta. L'addició de 3 equivalents d'aigua és essencial per la completa dissolució del sistema i millora l'enantioselectivitat de la reacció. L'estudi per RMN ens ha permès determinar que es tracta d'un sistema dinàmic, on els lligands bescanvien ràpidament. Aquest sistema organocatalític autoassemblat a  $\text{ZnCl}_2$  per a la reacció aldòlica en THF + 3 equiv.  $\text{H}_2\text{O}$  a  $-20^\circ\text{C}$  ha donat bones activitats i estereoselectivitats (Figura 4.16).

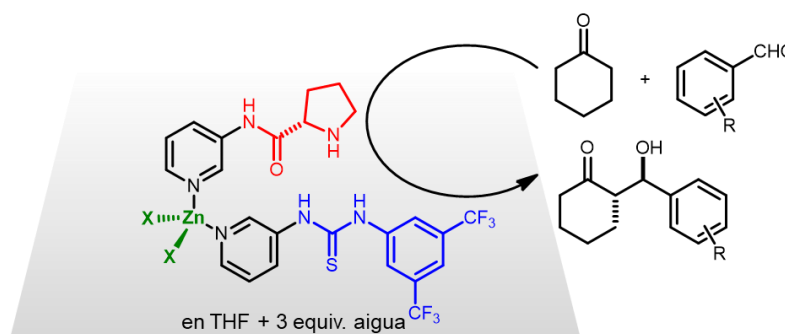


Figura 4.16. Resum gràfic de la publicació A.

2. S'ha examinat un nou sistema autoassemblat dinàmic, on s'ha vist que  $\text{CuSO}_4$  és la sal més eficient per formar el sistema més actiu. Arran de la dificultat per proposar una estructura pel catalitzador, perquè es tracta d'un sistema dinàmic, es van dur a terme una sèrie d'experiments dels quals se n'extreuen les següents conclusions:
  - Els experiments de RMN van demostrar que el lligand **P3** es coordina al  $\text{Cu(II)}$  preferiblement en el nitrogen de la piridina.
  - El  $\text{Cu(II)}$  és reduït a  $\text{Cu(I)}$  pel lligand **T3**. Aquest lligand també es coordina preferiblement per la piridina.
  - El  $\text{Cu(I)}$  acostuma a formar complexos amb nombre de coordinació 4, sent la geometria tetraèdrica la més comuna, però no es poden descartar altres geometries, ja que per espectrometria de masses MALDI-TOF es van identificar espècies amb nombre de coordinació 6.
  - L'efecte del contraió sulfat és evident perquè la catàlisi tingui lloc efectivament.
  - L'absència d'efectes no lineals suggereix que només hi ha un lligand **P3** en el complex catalític.

Totes les dades espectroscòpiques i espectromètriques demostren que el sistema responsable de la catàlisi és el format per  $\text{Cu(I)}:\mathbf{P3}:\mathbf{T3}$ . Aquest sistema ha donat altes activitats catalítiques i excel·lents estereoselectivitats a temperatura ambient per la reacció aldòlica, necessitant només 1% mol de  $\text{CuSO}_4$ . Aquest fet ens indica que la

concentració real de sistema autoassemblat al centre metàl·lic necessària per catalitzar la reacció és molt baixa (Figura 4.17).

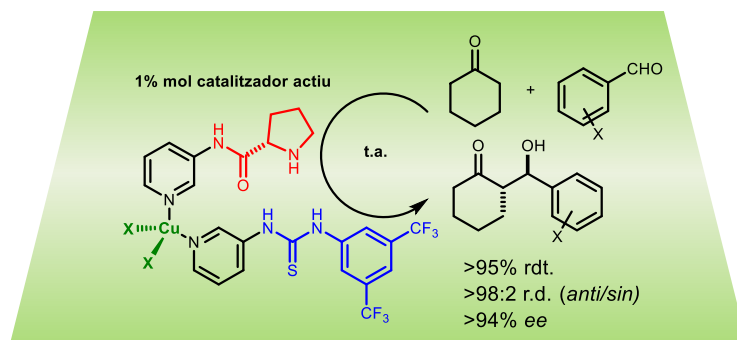


Figura 4.17. Resum gràfic de la publicació B.

- S'ha estudiat un sistema catalític basat en lligands bipyridina els quals formen complexos menys làbils i per tant la velocitat del bescanvi és més lenta i això ens ha permès disminuir la càrrega de catalitzador. Aquest sistema ha resultat ser efectivament molt més actiu i estereoselectiu que els estudiats anteriorment per la reacció aldòlica, utilitzant baixes càrregues de catalitzador (5-10% mol) i temps de reacció més curts (6-14 h) a 0°C. Aquests lligands posseeixen diferents funcions catalítiques (**bipyPro** i **bipyTU**) que en combinació amb el  $\text{Zn}(\text{O}_2\text{CCF}_3)_2$ , el qual actua com a punt d'assemblatge, generen diferents espècies en equilibri. L'addició de 3 equivalents d'aigua és crucial per obtenir millors estereoselectivitats. Aquest sistema s'ha estudiat per RMN i UV-Vis, la qual cosa ha permès establir un model per a la xarxa d'equilibris, calcular les constants d'equilibri i s'ha demostrat que el sistema bifuncional autoassemblat al metall és l'espècie predominant en les condicions de reacció.

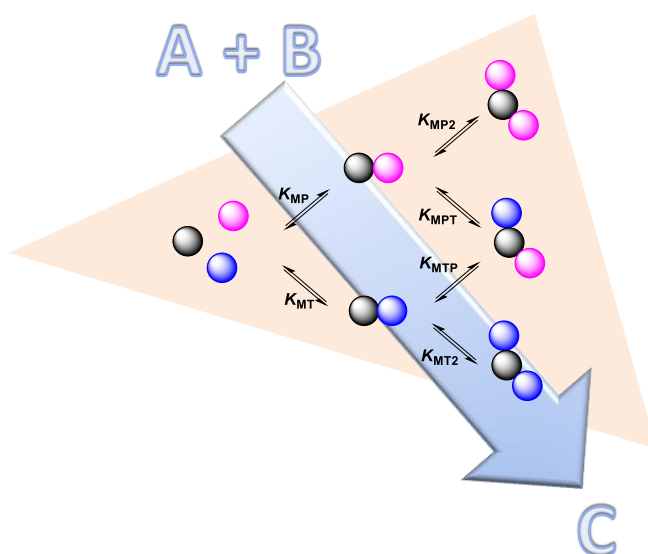


Figura 4.18. Resum gràfic de la publicació C.

Com a conclusió general, s'ha demostrat la prova de concepte que és possible generar organocatalitzadors asimètrics eficients mitjançant l'autoassemblatge en centres metàl·lics. Aquests catalitzadors formen en realitat una xarxa de diverses espècies en equilibri ràpid, per la qual cosa és més adient parlar de sistema catalític. La comprensió dels aspectes fisicoquímics relacionats amb aquests equilibris és clau per a poder optimitzar la catàlisi.

**4.3. REFERÈNCIES**

- [1] N. S. Gill, R. S. Nyholm, G. A. Barclay, T. I. Christie, P. J. Pauling, *J. Inorg. Nucl. Chem.* **1961**, *18*, 88-97.
- [2] P. Daka, Z. Xu, A. Alexa, H. Wang, *Chem. Commun.* **2011**, *47*, 224-226.
- [3] Y. Willener, K. M. Joly, C. J. Moody, J. H. R. Tucker, *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 1225-1233.
- [4] G. D. Joly, E. N. Jacobsen, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 4102-4103.
- [5] Y. Deng, S. Kumar, H. Wang, *Chem. Commun.* **2014**, *50*, 4272-4284.
- [6] Z. Du, Z. Shao, *Chem. Soc. Rev.* **2013**, *42*, 1337-1378.
- [7] A. Gualandi, L. Mengozzi, C. M. Wilson, P. G. Cozzi, *Chem. Asian J.* **2014**, *9*, 984-995.
- [8] W. W. Brandt, F. P. Dwyer, E. D. Gyarfas, *Chem. Rev.* **1954**, *54*, 959-1017.