

Celebrem el Premi Nobel de Química 2021. La reinvençió de l'organocatàlisi asimètrica

Celebrating the 2021 Nobel Prize in Chemistry. Reinventing asymmetric organocatalysis

Albert Moyano

Universitat de Barcelona. Facultat de Química. Departament de Química Inorgànica i Orgànica

Resum: La concessió del Premi Nobel de Química 2021 als professors Benjamin List i David MacMillan pel desenvolupament de l'organocatàlisi asimètrica no va constituir cap sorpresa. En l'actualitat, l'organocatàlisi asimètrica s'empra en laboratoris acadèmics i en la indústria per a la construcció de molècules complexes amb propietats específiques partint de materials senzills. En aquest article, s'expliquen seqüencialment: *a)* la importància de la catàlisi asimètrica; *b)* el tret diferencial de l'organocatàlisi asimètrica; *c)* els elements essencials de les aportacions de List i de MacMillan, situant-les en llur context històric, i *d)* les claus de l'èxit de l'organocatàlisi asimètrica.

Paraules clau: Catàlisi asimètrica, organocatàlisi, quiralitat molecular, síntesi estereoselectiva.

Abstract: *The award of the 2021 Nobel Prize in Chemistry to Benjamin List and David MacMillan for the development of asymmetric organocatalysis was not surprising at all. Today, asymmetric organocatalysis is used both in academia and in industry for constructing complex molecules with specific properties from simple materials. This paper discusses sequentially: (i) the importance of asymmetric catalysis, (ii) the differential feature of asymmetric organocatalysis, (iii) the key elements of List's and MacMillan's contributions, situated in their historical context, and (iv) the key factors for the success of asymmetric organocatalysis.*

Keywords: *Asymmetric catalysis, organocatalysis, molecular chirality, stereoselective synthesis.*

Introducció

El 6 d'octubre del 2021, la Reial Acadèmia Sueca de Ciències va atorgar el premi Nobel de Química, a parts iguals, a Benjamin List (Institut Max Planck per a la Recerca sobre el Carbó, Mülheim an der Ruhr, Alemanya) i a David W. C. MacMillan (Universitat de Princeton, Estats Units d'Amèrica), pel desenvolupament de l'organocatàlisi asimètrica [1]. En primer lloc, podem observar que aquest premi no ha estat concedit pel descobriment o per la invenció d'aquesta «eina per a la construcció de noves molècules». En segon lloc, cal remarcar que vint anys abans el Premi Nobel de Química s'havia atorgat a William S. Knowles, Ryoji Noyori i K. Barry Sharpless pels seus treballs sobre reaccions catalitzades quiralment (és a dir, sobre catàlisi asimètrica) [2]. En aquest article, em proposo explicar de manera breu i entenedora: *a)* la importància de la catàlisi asimètrica; *b)* el

tret diferencial de l'organocatàlisi asimètrica; *c)* els elements essencials de les aportacions dels professors List i MacMillan, situant-les en llur context històric, i *d)* les claus de l'èxit de l'organocatàlisi asimètrica.

Catàlisi asimètrica i quiralitat molecular

La *catàlisi* és un fenomen conegut des de l'antiguitat. El terme fou introduït pel químic suec J. J. Berzelius el 1835, i un *catalitzador* es defineix actualment (seguint les idees formulades per W. Ostwald el 1902) com una substància que controla i accelera una reacció química, sense que es consumeixi en aquesta reacció.

En el transcurs d'una reacció química, l'estructura de les substàncies de partida es va transformant gradualment en la dels productes, seguint el que s'anomena una *coordenada* o un *camí de reacció*. Al llarg d'aquest camí, l'energia de les entitats moleculars implicades passa per un o més màxims d'energia, que anomenem *estats de transició*. De manera simplificada, podem dir que la velocitat de la reacció és més petita com més gran és la barrera energètica de més alta energia

Correspondència: Albert Moyano
Universitat de Barcelona. Facultat de Química. Departament de Química Inorgànica i Orgànica
C. de Martí i Franquès, 1-11. 08028 Barcelona
Tel.: +34 934 021 245
A/e: amoyano@ub.edu

que trobem entre els reactius i els productes. El paper del catalitzador és essencialment fer possible un camí de reacció alternatiu, en el qual les barreres energètiques siguin molt més baixes. Gràficament, hom pot representar el concepte de catalitzador com un cotxe que passa per un túnel que travessa una muntanya i permet que els passatgers (els reactius) arribin a la meta (els productes) molt més ràpidament que si seguessin el camí de reacció no catalitzat (representat per un escalador que ha de pujar la muntanya). Aquesta imatge la trobem a la portada de la primera edició de [3].

La catàlisi permet dur a terme transformacions químiques amb menys consum d'energia, genera menys residus i pol·lució i millora l'eficiència en l'obtenció de productes d'alt valor afegit en tots els sectors econòmics. Un 90% de tots els processos químics industrials empen catalitzadors, amb un impacte econòmic estimat del 30-40% del producte interior brut a escala mundial.

La *quiralitat* és una propietat important en diverses branques de la ciència. La paraula *quiralitat* prové del mot grec $\chi\epsilon\iota\rho$ (kheir), 'mà', l'objecte quiral més comú. Un objecte o un sistema és quiral si és distingible de la seva imatge en el mirall; és a dir, si no es pot fer coincidir punt per punt amb la seva imatge especular. A escala macroscòpica, molts objectes quirals, com les mans, les orelles, les tisores, els seients d'una banda o altra d'un tren o un avió ens són familiars, i els associem amb els conceptes d'esquerra i dreta. Al contrari, la imatge especular d'un objecte aquiral, com una esfera, no es pot distingir de l'objecte original. Un objecte quiral pot existir, doncs, en dues formes que s'anomenen *enantiòmers* (en grec,

'formes oposades') o, en el cas de les molècules, *enantiòmers*. El terme *quiralitat* fou introduït per Lord Kelvin el 1893 en una conferència a la Universitat d'Oxford.

Una molècula quiral és, per tant, aquella que, tal com passa amb les mans, no es pot fer coincidir amb la seva imatge especular. Els compostos constituïts per molècules quirals (que anomenem *compostos quirals*) existeixen, doncs, en dues formes enantiomèriques diferents. El fenomen de la quiralitat a escala molecular fou descobert per Pasteur el 1848 [4].

Els dos enantiòmers d'una molècula quiral tenen la mateixa geometria (distàncies i angles d'enllaç) i, per tant, la mateixa energia (llevat de les petitíssimes diferències degudes a la violació de la paritat en la força nuclear feble) i altres propietats físiques. Només es poden diferenciar entre ells quan interaccionen amb una altra molècula quiral o amb una força física quiral (per exemple, cadascun dels dos components amb helicitat oposada de la llum polaritzada linealment). Així doncs, les dues formes enantiomèriques de l'estereoisòmer quiral de l'àcid tartàric tenen la mateixa solubilitat en aigua i el mateix punt de fusió, i en una mescla no es poden separar per cristallització o per dissolució preferencial d'una d'elles. De fet, macroscòpicament només les podem distingir pel signe de la desviació que experimenta la llum polaritzada linealment quan travessa una dissolució d'un o altre enantiòmer (vegeu la figura 1).

L'equivalència energètica entre els dos enantiòmers d'un compost quiral fa que quan l'obtenim emprant materials de partida i reactius aquirals, a escala molecular els dos es for-

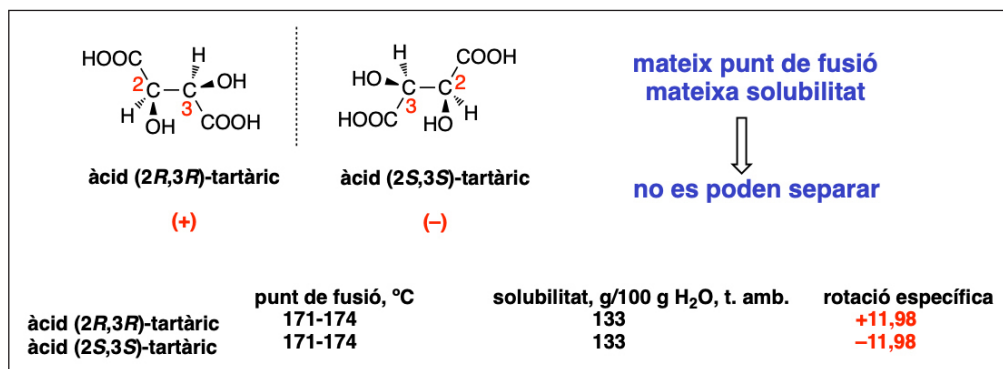


FIGURA 1. Les dues formes enantiomèriques de l'isòmer quiral de l'àcid tartàric tenen les mateixes propietats físiques (punt de fusió, solubilitat en un solvent aquiral, etc.). Les podem distingir pel signe de la desviació de la llum polaritzada linealment, i així un dels enantiòmers (+) serà dextrorotatori (*d*) i l'altre (-) serà levorotatori (*l*). Existeix una forma no quiral de l'àcid tartàric, l'àcid (2*R*,3*S*)-tartàric o àcid *meso*-tartàric, amb punt de fusió (165-166 °C) i solubilitat en aigua (125 g/100 g H₂O) diferents, i que no desvia el pla de polarització de la llum polaritzada linealment (és *òpticament inactiu*). Elaboració pròpia.

men estadísticament amb la mateixa probabilitat, la qual cosa constitueix el que s'anomena una *mescla racèmica*, en la qual les dues formes enantiomèriques tenen molt aproximadament la mateixa concentració. És important tenir en compte que això és així independentment de si la reacció té lloc sota *control termodinàmic* (és a dir, si la proporció dels dos productes depèn només de la diferència d'energies entre ells) o de si té lloc sota *control cinètic* (és a dir, en unes condicions en les quals la proporció depèn de les diferències de velocitat de formació, car els dos camins de reacció que condueixen a cadascun dels enantiòmers tenen exactament el mateix perfil energètic).

No és sorprenent, doncs, que els objectes quirals que trobem a la natura apareguin generalment amb proporcions iguals de les dues formes enantiomèriques (és a dir, hi ha el mateix nombre de mans esquerranes i de mans dretes, i de les dues formes helicoidals dels cargols terrestres o marítims). Però no passa el mateix amb la quiralitat molecular. Les molècules orgàniques òpticament inactives són molt poc freqüents en els éssers vius, i quan hi apareixen es tracta gairebé sempre de compostos senzills que no estan implicats en processos essencials per a la vida. Pasteur va ser el primer que va observar aquest fet i va intuir, també, que havia d'estar relacionat amb una asimetria fonamental en les lleis físiques (*L'univers est dissymétrique*) [5]. A més, les unitats fonamentals de les macromolècules biològiques no es troben només en una de les seves dues possibles formes enantiomèriques, sinó que presenten una gran uniformitat en el tipus de quiralitat (tots els carbohidrats tenen configuració D, els α -aminoàcids proteïnògens tenen configuració L en notació de Fischer), fenomen que es coneix com a *homoquiralitat biològica* (vegeu la figura 2).

Aquesta preferència dels éssers vius per una de les dues possibles formes enantiomèriques dels seus constituents quirals es deu al fet que la velocitat de les reaccions químiques en les quals intervenen (com a reactius o com a productes) els compostos biològics (és a dir, el que anomenem *metabolisme*) està estrictament controlada pels *enzims*, que actuen com a *catalitzadors asimètrics* altament eficients; és a dir, a la pràctica només tenen lloc els processos que impliquen els enantiòmers de les molècules quirals que interaccionen favorablement amb l'enzim adient (vegeu la figura 3).

Podem il·lustrar els principis de la catàlisi asimètrica considerant breument el mecanisme de la catàlisi d'un tipus particular d'enzims, anomenats *aldolases de classe I* [6]. En general,

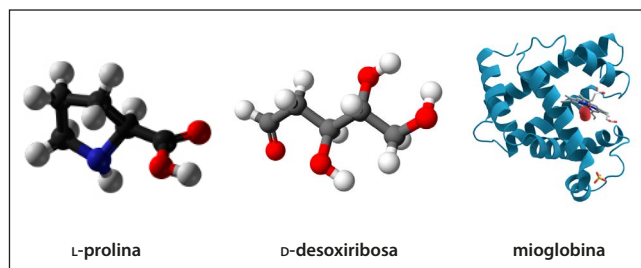


FIGURA 2. Homoquiralitat biològica. Les molècules biològiques són gairebé sempre quirals i es troben presents només en una de les dues formes enantiomèriques. Així, tots els aminoàcids proteïnògens presenten el mateix tipus de quiralitat (sèrie L, o de «mà esquerra») i tots els carbohidrats monòmers són de la sèrie D, o de «mà dreta». Com a conseqüència, les macromolècules biològiques (proteïnes, receptors, àcids nucleics) són també quirals i enantiomèricament purs. Elaboració pròpia a partir d'imatges de Wikipedia de lliure accés (L-prolina i mioglobina) i d'una imatge de Wikimedia Commons, extreta de https://commons.wikimedia.org/wiki/File:D-deoxyribose_chain-3D-balls.png (autor: DFliyerz) i publicada sota una llicència Creative Commons Attribution-ShareAlike 3.0 Unported (CC BY-SA 3.0) (<https://creativecommons.org/licenses/by-sa/3.0>) (D-deoxiribosa).

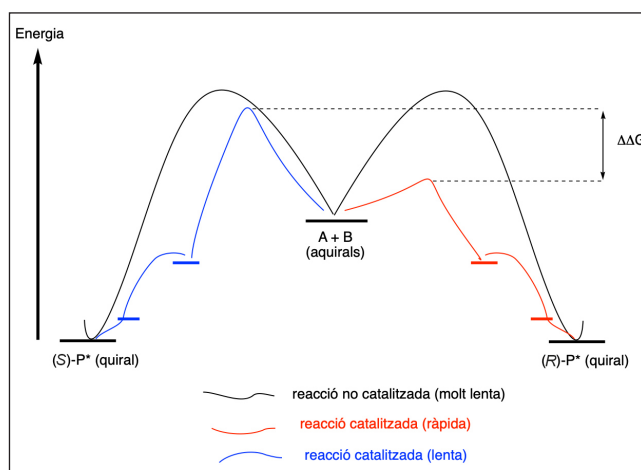


FIGURA 3. Els enzims com a *catalitzadors asimètrics*. Suposem una reacció entre dos reactius aquirals, A i B, que forneix un producte quiral P*, amb dos enantiòmers que anomenem (R)-P* i (S)-P*, respectivament. En la reacció no catalitzada, molt lenta, els dos enantiòmers es formarien amb la mateixa velocitat, car les dues barreres energètiques tenen la mateixa magnitud. Un catalitzador asimètric fa que la reacció tingui lloc per un camí alternatiu, en el qual, però, només es produeix una disminució substancial de la barrera energètica quan el producte és l'enantiòmer adient ((R)-P*, en aquest cas). La reacció té lloc sota control cinètic i, a la pràctica, la formació de l'enantiòmer (S)-P* és indetectable. Elaboració pròpia.

els enzims són macromolècules proteiques molt complexes formades per centenars (i fins i tot milers) d'aminoàcids units entre ells pels anomenats *enllaços peptídics*. La major part dels aminoàcids tenen funcions estructurals i controlen les interaccions de l'enzim amb el seu entorn. L'activitat catalítica es concentra en una zona reduïda, anomenada *centre actiu*. Allí, les cadenes laterals d'uns quants aminoàcids activen i orienten els reactius, de manera que la barrera energètica de la reacció sigui com més baixa millor. La quiralitat local de la

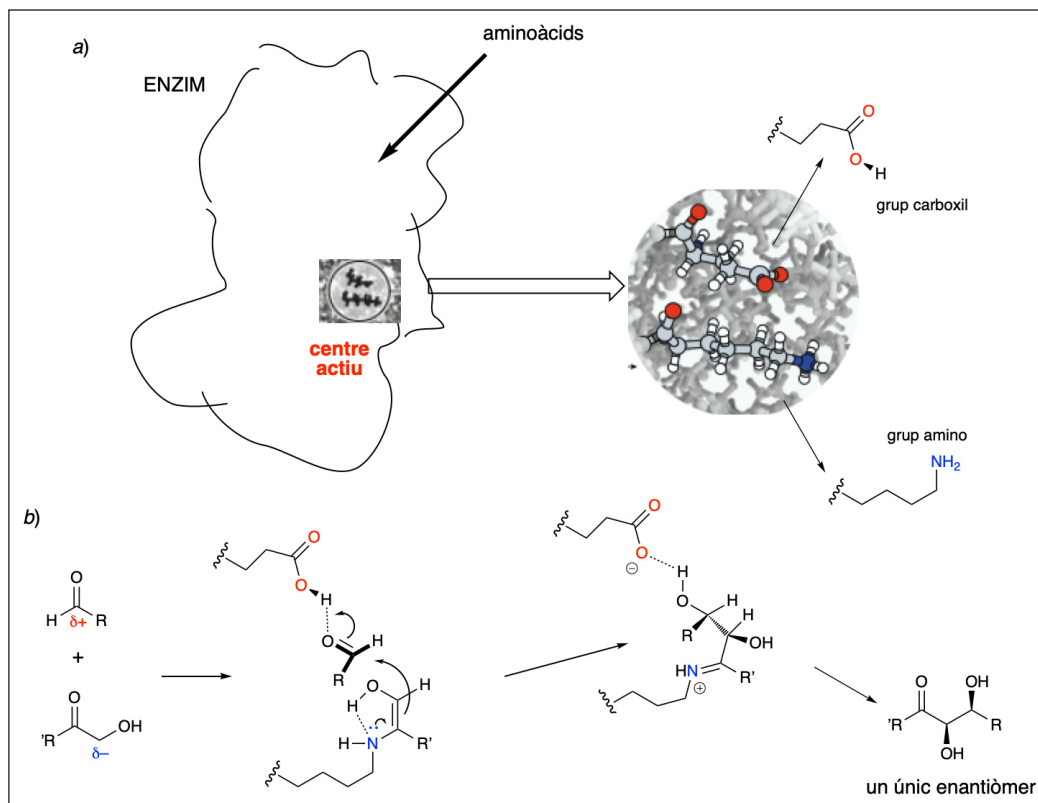


FIGURA 4. Catàlisi enzimàtica en les aldolases de classe I: a) representació esquemàtica de l'enzim i de les cadenes laterals dels dos aminoàcids responsables de la catàlisi en el centre actiu, el grup carboxil de l'àcid L-glutàmic i el grup amino de la L-lisina; b) els grups carboxil i amino en el centre actiu s'enllacen amb els dos reactius, els activen i els orienten de tal manera que l'energia d'activació de l'addició aldòlica és molt més baixa que en la reacció no catalitzada, la qual cosa condueix a la formació d'un únic enantiòmer de l'aldol quiral. Elaboració pròpia.

regió del centre actiu fa que el mecanisme catalitzat només pugui ser possible per a un dels dos enantiòmers del producte de reacció quiral. En les aldolases de classe I, la reacció té lloc mitjançant la formació prèvia d'una enamina entre el compost hidroxicarbonílic que actua com a donador i l'amina primària de la L-lisina del centre actiu; tot seguit, l'enamina cedeix un parell d'electrons a l'aldehid que actua com a acceptor, prèviament activat per la formació d'un enllaç d'hidrogen amb el grup carboxil d'un àcid glutàmic, també present al centre actiu (vegeu la figura 4).

Interludi: Lewis Carroll, quiralitat molecular i activitat biològica

Sis anys després de l'exitós *Àlicia al país de les meravelles*, el 1871, Lewis Carroll en va publicar una seqüela, *Through the looking-glass (and what Alice found there)*, traduïda al català com a *A través del mirall i allò que Àlicia va trobar a l'altra banda*.

Al primer capítol, trobem l'Àlicia i la seva gateta (poc imaginativament anomenada Kitty) en una habitació que té un gran mirall. L'Àlicia està intrigada per l'habitació que veu reflectida al mirall i es pregunta com seria la «Casa del Mirall» corresponent. En un moment donat, fa les reflexions següents: «T'agradaria viure a la Casa del Mirall, gateta? Em pregunto si et donarien llet, allí. Però potser la llet del mirall no és bona per beure...».

Avui en dia sabem que els dubtes de l'Àlicia estaven prou justificats i que, efectivament, la Kitty hauria fet molt malament en beure la llet de la Casa del Mirall: els seus enzims, formats per aminoàcids de la sèrie L, només poden metabolitzar els carbohidrats de la sèrie D, i no els seus enantiòmers del tipus L. En general, els dos enantiòmers d'un compost quiral no poden interaccionar de la mateixa manera amb els receptors biològics i presenten activitats biològiques diferents (vegeu la figura 5). En alguns casos, com el de la carvona, la diferència rau en les seves propietats organolèptiques. Així, la L-(R)-carvona, que es troba a la *Menta piperita*, fa olor de menta, men-

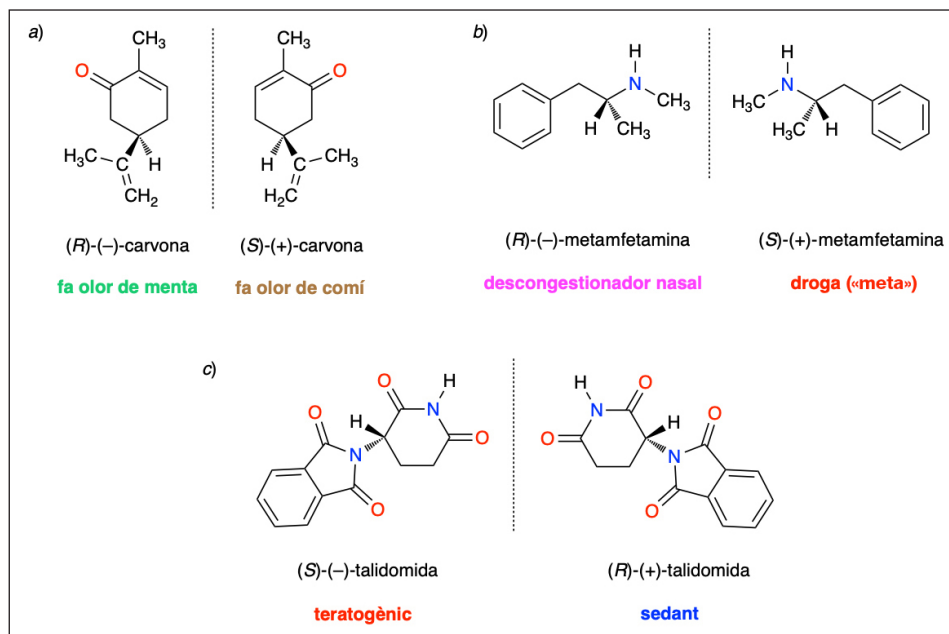


FIGURA 5. Quiralitat i activitat biològica. a) Els dos enantiòmers de la carvona tenen propietats organolèptiques diferents. b) Un dels enantiòmers de la metamfetamina té una activitat psicotròpica molt més potent que l'altre. c) Inicialment, hom va atribuir l'activitat teratogènica sobre el fetus a l'enantiòmer levorotatori de la talidomida. Pel que sabem avui en dia, però, els dos enantiòmers poden induir malformacions fetals amb una potència semblant, si més no en alguns models de mamífers. Elaboració pròpia.

tre que el seu enantiòmer D-(S)-carvona, que es troba a les llavors del comí de prat (*caraway seeds*, en anglès) té l'olor anisada característica del comí. En la metamfetamina, un compost sintètic quiral, les diferències entre els dos enantiòmers són més significatives. Si bé els dos tenen activitats psicotròpiques, l'enantiòmer L-(R) és molt poc actiu i és un component habitual dels inhibidors nasals. En canvi, l'enantiòmer D-(S) és una potent droga de disseny, la «meta» popularitzada per la sèrie *Breaking Bad*. Finalment, és ben conegut el cas de la talidomida, que podríem considerar «de llibre de text» i que, de fet, es va invocar en la concessió del primer Premi Nobel de Química sobre catàlisi asimètrica el 2001. Entre 1961 i 1962, la talidomida (un derivat quiral de l'àcid glutàmic que es comercialitzava en forma racèmica) va provocar que uns deu mil nens naixessin amb greus malformacions a Europa. Els estudis inicials van suggerir que aquesta tragèdia es podria haver evitat si el fàrmac (que s'emprava per alleujar les molèsties de l'embaràs) s'hagués comercialitzat en forma enantiomèrica pura, car només l'enantiòmer L-(S) presentava efectes teratogènics, mentre que l'enantiòmer D-(R) era inofensiu. De fet, sembla que aquestes afirmacions no són certes, ja que ambdós enantiòmers poden causar malformacions als fetus i, a més, s'interconverteixen entre ells en les condicions fisiològiques [7]. Això no obstant, la tragèdia de la talidomida (que

caldria qualificar de mítica) va tenir un profund impacte en la indústria farmacèutica, ja que va fer palesa la importància de poder disposar d'un fàrmac quiral en forma enantiomèrica pura.

La necessitat d'avaluar per separat les activitats biològiques d'ambdós enantiòmers d'un compost quiral i de comercialitzar només el que presentava l'efecte desitjat va impulsar fortament la recerca sobre *catàlisi asimètrica* com a alternativa al mètode clàssic de *resolució* (separació dels dos enantiòmers d'una mescla racèmica, el primer exemple de la qual es degué a Pasteur el 1849) a partir de la dècada del 1970. En l'actualitat es calcula que la producció de fàrmacs quirals en forma enantiomèrica pura té un impacte econòmic de l'ordre de centenars de milers de milions d'euros anuals.

Benjamin List: *desconstruint* la catàlisi enzimàtica

Des de fa més d'un segle, l'ús dels enzims aïllats com a catalitzadors asimètrics està ben establert, mentre que la producció de compostos orgànics mitjançant fermentació, també basada en la catàlisi enzimàtica, és molt més antiga.

Això no obstant, la catàlisi enzimàtica presenta alguns inconvenients que n'han limitat l'ús generalitzat a la indústria i als laboratoris de química orgànica:

- només uns quants enzims aïllats són assequibles comercialment;
- sovint és difícil predir la quiralitat dels productes resultants, car els mecanismes enzimàtics són complexos;
- els enzims perden efectivitat quan la reacció que volem catalitzar no és exactament la que té lloc a la natura;
- tenen problemes d'estabilitat en medi no aquós, a temperatures altes, a valors de pH no fisiològic, etc.

Alguns d'aquests problemes s'han solucionat en els darrers anys amb diverses tècniques:

- l'evolució dirigida d'enzims, desenvolupada principalment per Frances Arnold, que va rebre el Premi Nobel de Química el 2018;
- els anticossos monoclonals catalítics, una tècnica desenvolupada per Peter G. Schultz i per Richard A. Lerner, que van rebre el Premi Wolf el 1994 pels seus treballs en aquest camp.

Benjamin List (vegeu la figura 6) va néixer a Frankfurt del Main el 1968. Es va llicenciar en química a la Universitat Lliure de Berlín el 1993. Després de finalitzar la tesi doctoral



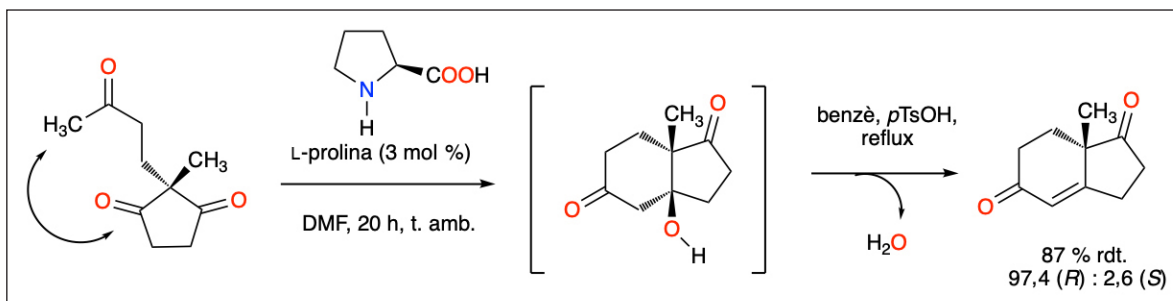
FIGURA 6. Benjamin List (1968). Wikimedia Commons, extret de https://www.youtube.com/watch?v=YIPOqUoN4ZA&ab_channel=DFGbewegt. Aquesta imatge està publicada sota una llicència Creative Commons Attribution 3.0 Unported (CC BY 3.0) (<https://creativecommons.org/licenses/by/3.0/>).



FIGURA 7. Carlos F. Barbas III (1964–2014). Wikimedia Commons, extret de https://www.scripps.edu/newsandviews/e_20140630/barbas.html. Aquesta imatge està publicada sota una llicència Attribution-ShareAlike 4.0 International (CC BY-SA 4.0) (<https://creativecommons.org/licenses/by-sa/4.0/>).

sobre la síntesi de la vitamina B₁₂ el 1997 (sota la direcció de Johann Mulzer) a la Universitat J. W. Goethe de Frankfurt, List es va traslladar a l'Institut Scripps (La Jolla, Califòrnia) per treballar com a estudiant postdoctoral amb Richard Lerner i Carlos Barbas III. Amb aquest darrer (vegeu la figura 7), que era professor associat a Scripps des del 1995, List va col·laborar en el desenvolupament d'anticossos monoclonals per a la catàlisi asimètrica de reaccions aldòliques [8] i retroaldòliques [9].

El treball de List es va centrar principalment a esbrinar el mecanisme dels anticossos amb activitat catalítica de tipus aldolasa, combinant estudis cinètics, estructurals i teòrics. Malgrat la baixa resolució de les imatges de difracció de raigs X, va poder veure que el centre actiu era similar al de les aldolases de classe I (vegeu la figura 4a), i que un grup amino i un grup hidroxil àcid eren responsables de l'activitat catalítica. Aleshores va pensar en molècules orgàniques senzilles que poguessin servir com a models del centre actiu. El desenvolupament d'un mètode espectrofotomètric per monitoritzar les reaccions retroaldòliques [9] va permetre assajar un conjunt ampli d'aminoàcids i amines quirals, i va mostrar que la L-prolina tenia una activitat catalítica elevada. Aquest resultat va suggerir immediatament una relació amb la reacció de Hajos-Parrish-Eder-Sauer-Wiechert (que d'ara endavant anomenarem *reacció de Hajos-Wiechert*), una ben coneguda ciclació aldòlica intramolecular que també era catalitzada de forma asimètrica per la L-prolina (vegeu l'esquema 1) [10].



ESQUEMA 1. Catàlisi asimètrica per L-prolina de la reacció aldòlica intramolecular. Síntesi de la cetona de Hajos-Parrish [10a]. Elaboració pròpia.

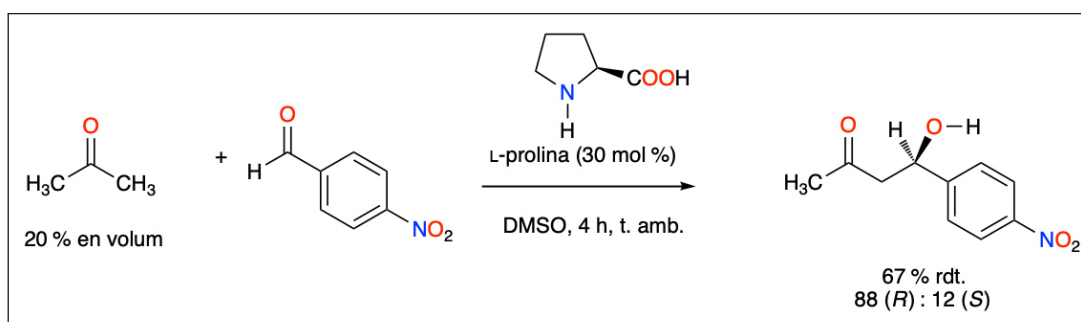
List va raonar que atès que la reacció aldòlica era reversible, la L-prolina, funcionant com una *microaldolasa*, també hauria de catalitzar la reacció aldòlica directa de forma asimètrica, i va veure que efectivament era així en la reacció entre acetona (en excés) i *p*-nitrobenzaldehyd en solució de dimetilsulfòxid (vegeu l'esquema 2). Després d'unes hores a temperatura ambient, List va observar que el producte d'addició aldòlica s'havia format amb un rendiment acceptable (68% aïllat), i que l'enantiòmer (*R*) era molt majoritari.

Ràpidament, va descobrir que la reacció aldòlica intermolecular entre l'acetona i d'altres derivats del benzaldehyd catalitzada per L-prolina fornava rendiments i relacions enantiomèriques similars, que encara eren més altes en el cas d'aldehyds alifàtics ramificats com l'isobutiraldehyd (fins a 98 (*R*) : 2 (*S*)). Aquests resultats foren publicats en forma de comunicació curta, en un article que ha esdevingut una de les dues fites fundacionals de l'organocatàlisi asimètrica, i on List figura alhora com a primer autor i com a autor a qui s'han d'adreçar les qüestions relatives a la recerca que s'hi descriu (*corresponding author*, en anglès) [11]. En les anteriors publicacions [8, 9], Barbas i/o Lerner eren els autors de correspondència. No deixa de resultar sorprenent, però, que la versió completa o «llarga» d'aquest article (el que en anglès s'anomena *full paper*) es publicués l'any següent a la mateixa revista, amb

Carlos Barbas com a autor principal i sense que List en sigués un dels autors (això sí, a la secció d'agraïments List és anomenat per les seves «contribucions prèvies») [12].

Tenint en compte el precedent de la reacció de Hajos-Wiechert, i des de la perspectiva actual, pot semblar sorprenent que ningú hagués investigat l'ús de la L-prolina com a catalitzador asimètric de reaccions aldòliques senzilles. S'han adduït diverses raons per justificar-ho: una de les principals és que l'àmbit d'aplicació d'aquesta reacció semblava molt restringit. De fet, Agami i col·laboradors van obtenir resultats decebedors quan van assajar altres ciclacions aldòliques catalitzades per L-prolina [13]. Probablement més important és el fet que fins als treballs de List no s'hagués proposat un mecanisme satisfactori per a la reacció de Hajos-Wiechert. Els estats de transició proposats inicialment per Hajos i Parrish [10a] i posteriorment per Agami [13] eren difícils de racionalitzar (vegeu la figura 8) i suggerien que aquesta reacció era un cas excepcional.

Contràriament al que havia succeït per a la reacció de Hajos-Wiechert, List va proposar un mecanisme conceptualment senzill per a la reacció aldòlica directa, basat en la formació intermèdia d'una enamina, que explicava no solament l'efecte catalític de l'aminoàcid, sinó també l'origen del sentit de la quiralitat obtinguda (vegeu l'esquema 3). L'acetona es combi-



ESQUEMA 2. Catàlisi asimètrica per L-prolina de la reacció aldòlica directa. Elaboració pròpia.

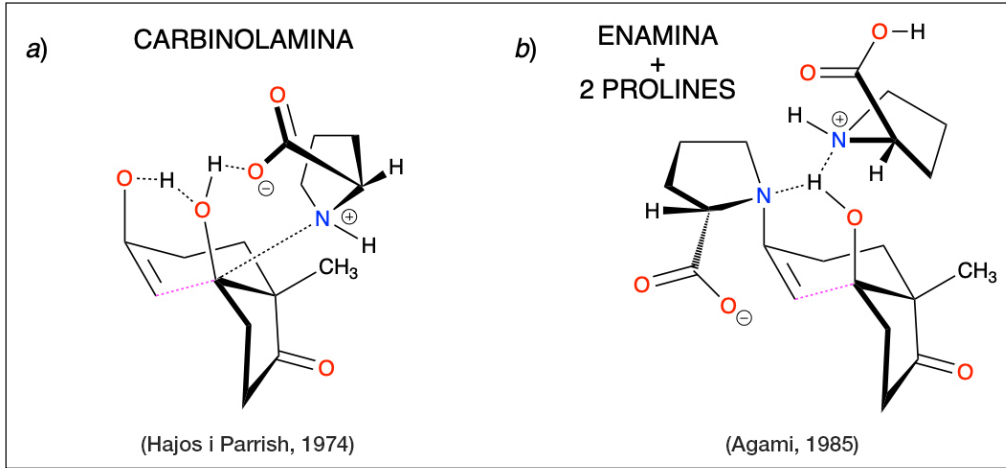
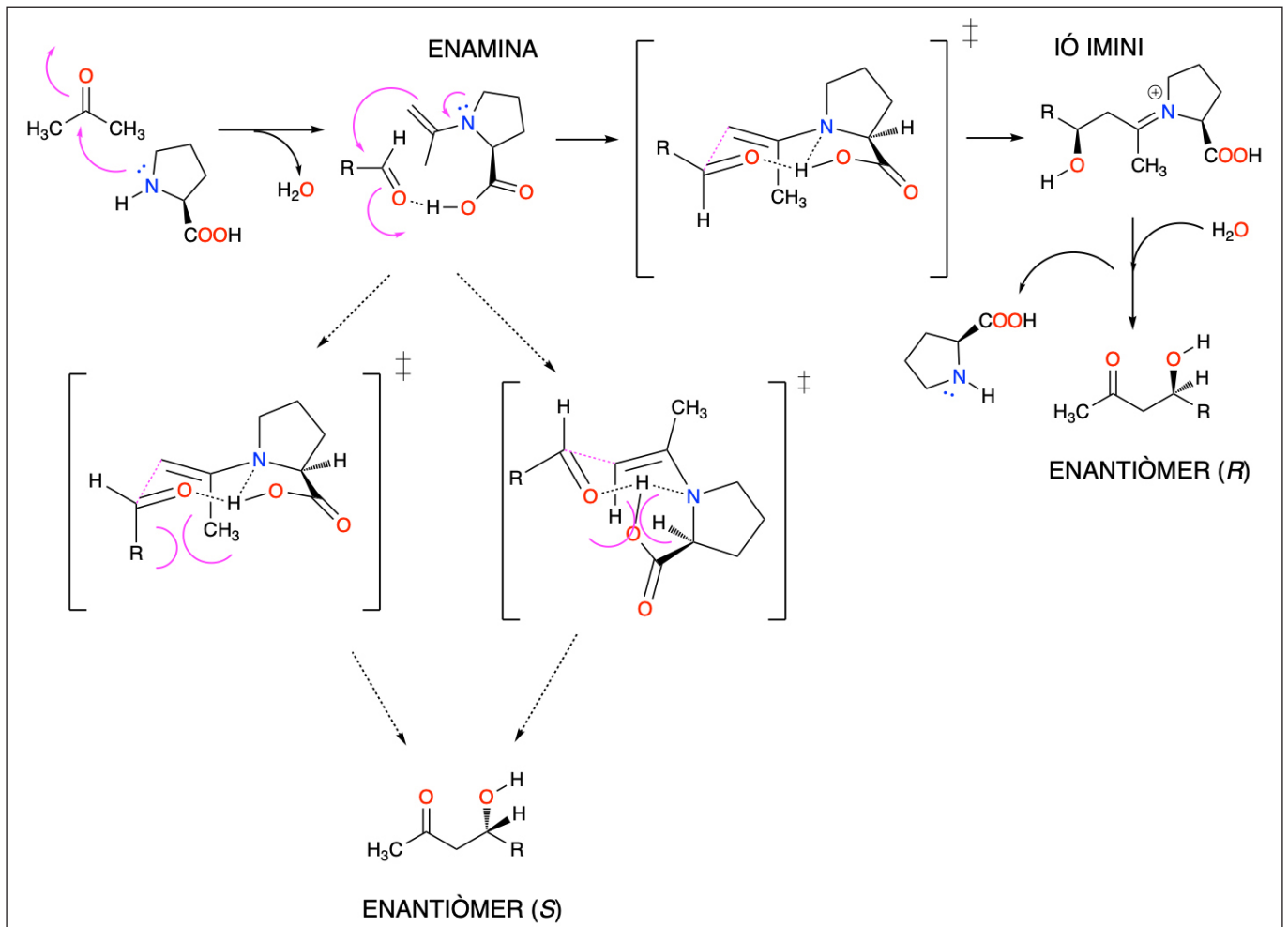


FIGURA 8. El mecanisme de la reacció de Hajos-Wiechert, abans de l'any 2000. a) Hajos i Parrish van descartar la formació d'una enamina i van proposar un estat de transició basat en la formació d'una carbinolamina. b) Agami va proposar la formació d'una enamina, però va incloure una unitat de L-prolina addicional a l'estat de transició. Ambdós models estan basats en dades experimentals errònies o poc acurades. Elaboració pròpia.



ESQUEMA 3. Mecanisme de List i Barbas per a la reacció aldòlica directa catalitzada per L-prolina, que explica satisfactòriament la formació predominant de l'enantiòmer (R) de l'aldol resultant. Els estats de transició alternatius ací representats, que condueixen a l'enantiòmer minoritari (S), no es consideren explícitament a les referències originals [11, 12]. Elaboració pròpia.

na amb la L-prolina per formar una enamina quiral (més una molècula d'aigua). L'àcid carboxílic forma un enllaç d'hidrogen amb l'oxigen de l'aldehid i dirigeix l'aproximació d'aquest darrer per una de les cares del doble enllaç de l'enamina. L'addició té lloc a través d'un estat de transició cíclic de sis baules en conformació de cadira. L'estat de transició de mínima energia (a la dreta de l'enamina) condueix més ràpidament que els altres (a sota de l'enamina, i que pateixen interaccions desestabilitzants) a la formació d'un catió imini intermedi, la hidròlisi del qual regenera el catalitzador (L-prolina) i forneix l'enantiòmer (*R*) de l'aldol. El mateix mecanisme figura a l'article de Barbas [12].

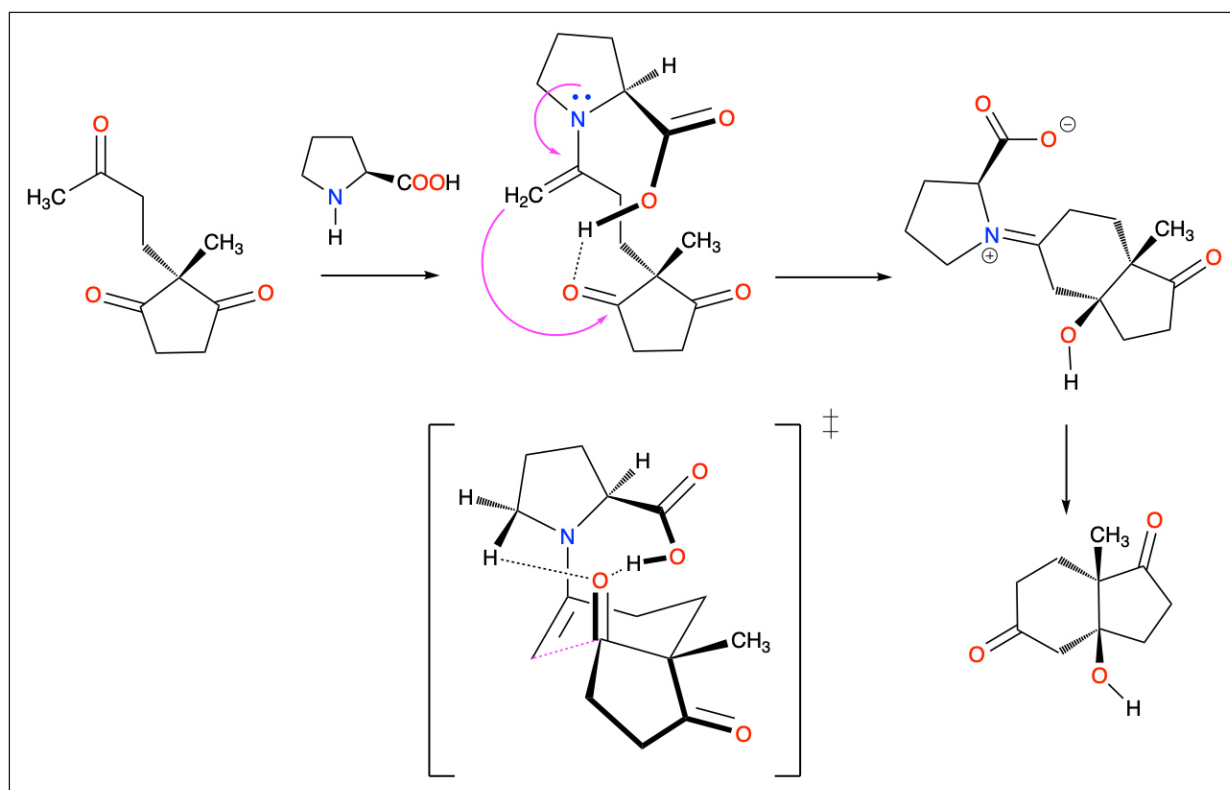
Una extensió d'aquest mecanisme també explica satisfactòriament tots els fets experimentals relatius a la reacció de Hajos-Wiechert mitjançant l'anomenat *estat de transició de Houk-List*, que està també avalat per càlculs teòrics (vegeu l'esquema 4) [14]. Els càlculs no avalen l'enllaç d'hidrogen addicional entre el grup carboxil i l'amina que apareix al mecanisme de List-Barbas (vegeu l'esquema 3), mentre que suggereixen un efecte estabilitzador addicional degut a un enllaç

entre l'hidrogen de C5 de la prolina i el grup carbonil que experimenta l'addició.

La publicació dels resultats preliminars de la catàlisi per L-prolina de les reaccions aldòliques intermoleculars [11] constitueix el primer article com a investigador independent de Benjamin List, que havia estat nomenat professor ajudant a l'Institut Scripps el gener del 1999. Va mantenir aquesta posició fins a l'any 2003, quan es va incorporar a l'Institut Max Planck de Mülheim com a responsable de grup de recerca (*group leader*). L'impacte d'aquest article (que comptava amb més de dues mil dues-centes vuitanta citacions el desembre del 2021) va tenir un paper fonamental en la concessió del Premi Nobel.

David MacMillan: l'escocès a qui no agradaven els metalls

David MacMillan (vegeu la figura 9) va néixer a Bellshill (Escòcia) el 1968 i va estudiar química a la Universitat de Glas-



ESQUEMA 4. El mecanisme de Houk i List per a la reacció de Hajos-Wiechert és totalment coherent amb les dades experimentals (configuració absoluta de l'enantiòmer majoritari, formació reversible d'una enamina, absència d'efectes no lineals en l'excés enantiomèric de l'aldol resultant en variar la puresa enantiomèrica de la prolina). Elaboració pròpia.



FIGURA 9. David W. C. MacMillan (1968). Wikimedia Commons, extret de <https://www.northlanarkshire.gov.uk/news/message-hope-scotlands-newest-nobel-prizewinner> (autor: North Lanarkshire Council). Aquesta imatge està publicada sota una llicència United Kingdom Open Government v3.0 (<https://www.nationalarchives.gov.uk/doc/open-government-licence/version/3>).

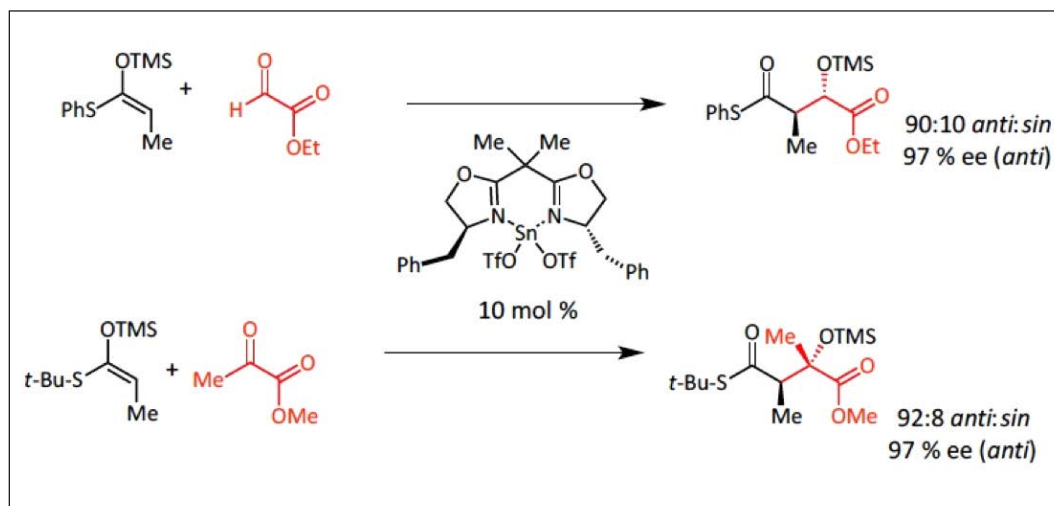
gow. Segons ha manifestat en alguna ocasió, inicialment volia estudiar física, però l'aula era massa freda i es va passar a l'aula de química, que era més confortable tèrmicament. El 1990, es va traslladar a la Universitat de Califòrnia a Irvine, on va dur a terme la tesi doctoral sobre síntesi de productes naturals, sota la direcció de Larry E. Overman.

Tot seguit, MacMillan va fer una estada postdoctoral a la Universitat de Harvard amb el professor David A. Evans; durant

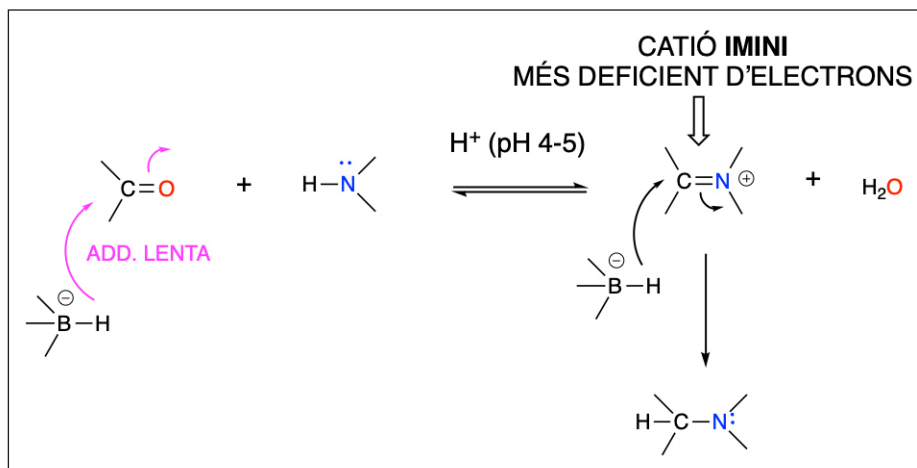
un parell d'anys, va desenvolupar catalitzadors asimètrics per a reaccions aldòliques dirigides, emprant complexos quirals de coure(II) i d'estany(II). Amb alguns d'aquests, va aconseguir excel·lents resultats en la preparació d'aldols quirals amb un alt grau de control estereoquímic (vegeu l'esquema 5) [15].

Si bé els resultats d'aquesta catàlisi asimètrica són molt bons, aquesta metodologia presenta diversos inconvenients que en limiten l'aplicabilitat. En primer lloc, els reactius no són tots comercialment assequibles. El mateix passa amb els components del complex catalític: el triflat d'estany(II) i el lligand bis(oxazolina) quiral. La preparació del catalitzador i la mateixa reacció s'han de dur a terme en atmosfera inerta, amb rigorosa exclusió d'aigua, dins d'un equipament especial anomenat *caixa seca* o *caixa de guants*, difícil de manipular i amb un cost elevat. Cal purificar i assecat rigorosament el dissolvent de la reacció, que a més és halogenat (diclorometà). Per obtenir bons rendiments i enantioselectivitats, cal emprar temperatures de reacció molt baixes ($-78\text{ }^{\circ}\text{C}$). I finalment, no es coneix el mecanisme de la reacció, de manera que més enllà de correlacionar l'estereoquímica del catalitzador amb la del producte, no podem explicar l'origen de la selecció de la quiralitat.

MacMillan era totalment conscient d'aquests inconvenients i, en iniciar la seva carrera independent a la Universitat de Berkeley el 1998, es va posar com a objectiu (certament ambiciós) trobar un procés de catàlisi asimètrica que es pogués dur a terme amb reactius comercialment assequibles, a temperatura ambient i en presència d'oxigen i d'aigua (prescin-



ESQUEMA 5. Catàlisi asimètrica de les addicions d'enols sililats a glixolats i piruvats, amb complexos de bisoxazolina-estany(II) [15]. Els valors de 97% d'ee (excés enantiomèric) corresponen a una relació enantiomèrica (*re*) de 98,5:1,5. Elaboració pròpia.



ESQUEMA 6. El mecanisme «de llibre de text» de la reacció d'aminació reductiva. Elaboració pròpia.

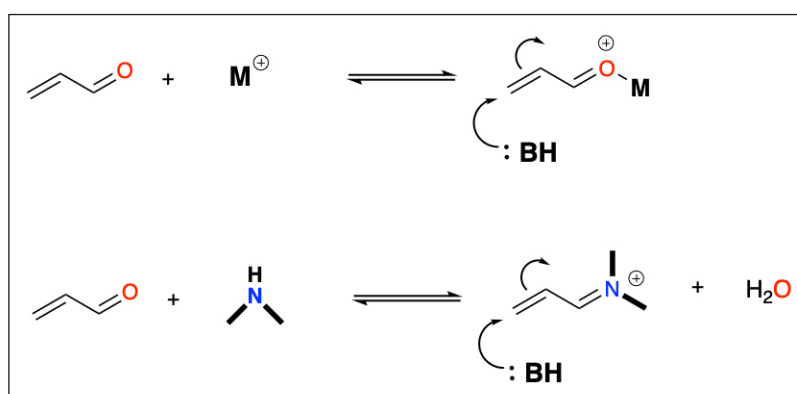
dint així de l'ús de l'esmentada caixa seca). En concret, com que la inestabilitat dels catalitzadors es devia principalment al metall, es va proposar desenvolupar catalitzadors asimètrics purament orgànics. Després d'explorar sense èxit algunes idees inicials, explicant el mecanisme de la reacció anomenada *d'aminació reductiva* (vegeu l'esquema 6) a un dels seus estudiants de postgrau (Tristan H. Lambert, actualment professor a la Universitat de Cornell), va pensar en la possibilitat d'emprar amines secundàries quirals per efectuar de manera catalítica les reaccions entre compostos rics en electrons i compostos carbonílics α,β -insaturats.

Efectivament, en aquesta reacció hom mescla en un dissolvent pròtic (fins i tot aquós) un compost carbonílic, una amina i un borohidruro (donador d'anions hidruro), a un pH lleugerament àcid. Ràpidament s'estableix un equilibri entre el compost carbonílic i el catió imini corresponent. Encara que

en principi el borohidruro pot addicionar-se a qualsevol dels dos compostos, l'ió imini és molt més reactiu (més deficient en electrons), i es redueix de forma selectiva.

Aleshores, MacMillan va pensar que si l'addició tingués lloc al doble enllaç carboni-carboni en un ió imini α,β -insaturat, el producte seria un altre ió imini, que es podria hidrolitzar en el medi i regenerar l'amina. En concret, va raonar que la formació d'aquest ió imini insaturat a partir de l'amina i el carbonil insaturat seria equivalent a la coordinació de l'oxigen amb un àcid de Lewis (per exemple, un catió metàl·lic). Si l'amina emprada era quiral, podria, doncs, activar el substrat carbonílic de manera que la reacció tingués lloc de forma asimètrica (vegeu l'esquema 7).

Dins d'aquest nou marc conceptual, MacMillan va dissenyar un cicle catalític en el qual, emprant una amina secundària



ESQUEMA 7. Activació d'un compost carbonílic insaturat, per coordinació amb un ió metàl·lic o per formació d'un catió imini. Elaboració pròpia.

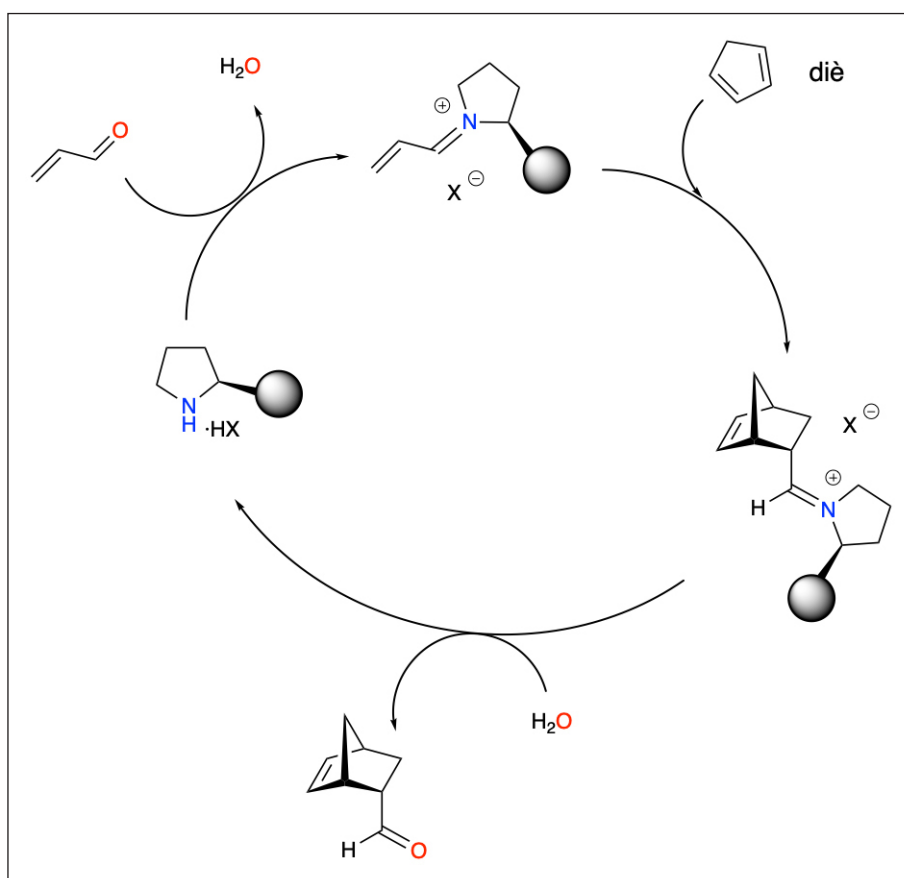
quiral, es podria catalitzar una reacció de Diels-Alder de forma asimètrica (vegeu l'esquema 8).

Els primers assaigs, emprant amines quirals derivades de la prolina (per exemple, l'hidroclorur de l'èster metílic de la L-prolina), van donar resultats positius, però la puresa òptica del producte final no superava el 49% d'ee [74,5 (*R*) : 25,5 (*S*)]. L'estudiant de doctorat que treballava en el projecte (Kateri A. Ahrendt) va preparar i assajar nombroses amines quirals, però les que donaven millors resultats eren difícils de sintetitzar. Finalment, i gairebé sis mesos després d'haver obtingut els primers resultats, se li va acudir un nou tipus d'amina quiral, una imidazolidinona, derivada d'un aminoàcid proteïnogen acíclic (la fenilalanina), de fàcil preparació (vegeu la figura 10).

Amb aquesta amina quiral es van obtenir relacions enantiomèriques molt elevades (fins a 98:2) en un conjunt de reaccions (vegeu l'esquema 9), i un mes després que List publicqués

els seus resultats sobre la reacció aldòlica intermolecular [11] va aparèixer a la mateixa revista (el *Journal of the American Chemical Society*) l'article de MacMillan, on introduïa (en el títol) el terme *organocatàlisi* [16]. Al mateix temps, Ahrendt i MacMillan van presentar una patent sobre la utilització d'imidazolidinones com a organocatalitzadors enantioselectius [17].

És important remarcar que ací també l'explicació mecanística del procés és fàcil d'entendre i, a més, mitjançant modelització molecular (MM3) es justifica que la conformació de mínima energia de l'ió imini insaturat (on l'enllaç doble N=C₁ té configuració (*E*), per evitar les interaccions estèriques entre el fragment C₂=C₃ i els grups metil geminals) és del tipus *s-trans* (per a C₂-C₃, per minimitzar la interacció de C₃ amb el grup benzil). D'aquesta manera, el grup fenil bloqueja la cara C₃-*re* del dienòfil, i el diè ha d'atacar per la cara C₃-*si* (vegeu la figura 11), la qual cosa justifica la configuració absoluta de l'enantiòmer majoritari dels adductes de Diels-Alder.



ESQUEMA 8. Cicle catalític proposat per MacMillan per a una reacció de Diels-Alder asimètrica entre un al·dehid α,β -insaturat i ciclopentadiè, emprant una sal d'amina cíclica quiral com a catalitzador. Elaboració pròpia.

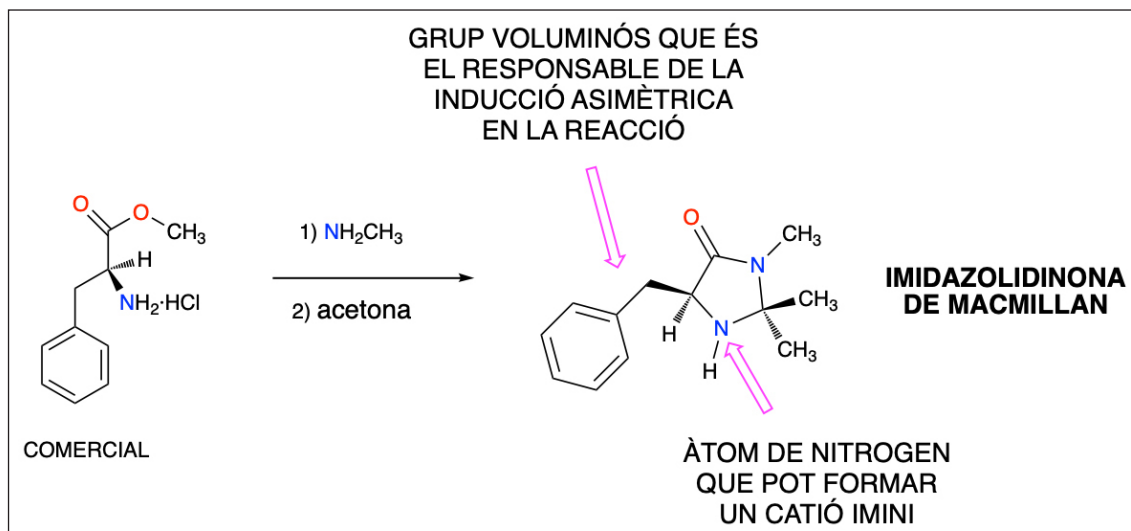
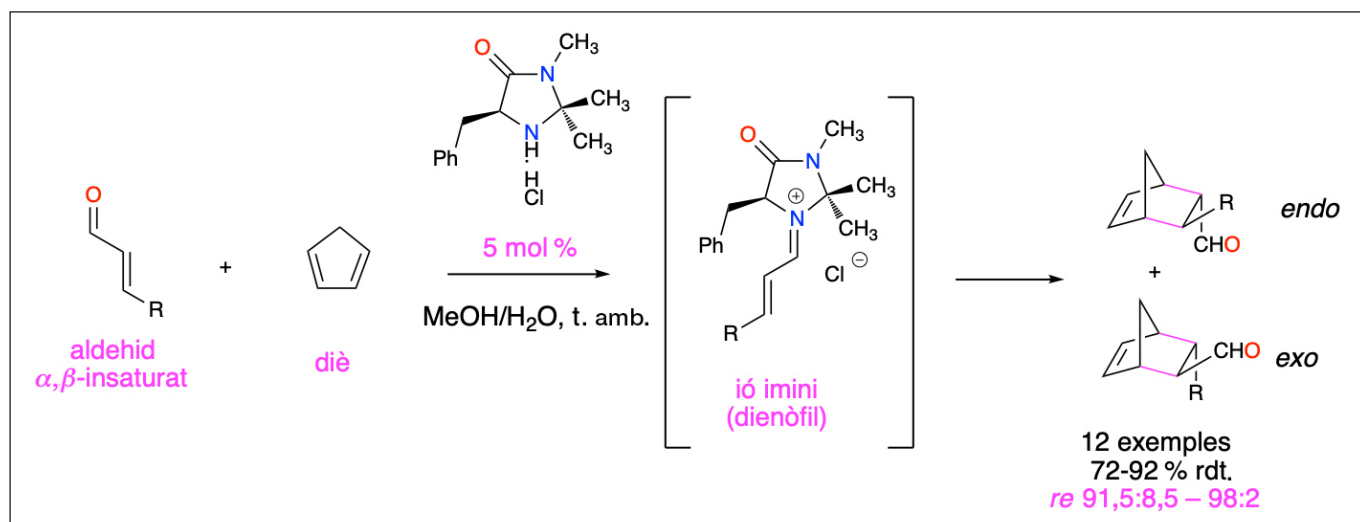


FIGURA 10. La imidazolidinona d'Ahrendt i MacMillan «de primera generació». Elaboració pròpia.



ESQUEMA 9. Reacció de Diels-Alder asimètrica organocatalítica entre un aldehyd α,β -insaturat i ciclopentadiè, emprant una imidazolidinona quiral com a catalitzador. Elaboració pròpia.

Aquest article havia rebut més de mil cent seixanta-cinc citacions el desembre de 2021 i representa la fita inicial en el desenvolupament de l'activació via ions imini insaturats per a l'organocatàlisi asimètrica.

Examinant la literatura científica anterior a l'any 2000, podem trobar alguns precedents per a l'organocatàlisi asimètrica mitjançant ions imini. El 1989, Jung i col·laboradors [18] van demostrar la possibilitat d'inducció asimètrica en reaccions de Diels-Alder d'ions imini α,β -insaturats quirals (vegeu l'esquema 10). D'altra banda, el 1993, Yamaguchi [19] va descriure la catàlisi asimètrica d'addicions de Michael per la sal

de rubidi de la L-prolina i va proposar la formació intermèdia d'un catió imini α,β -insaturat quiral en el cycle catalític (vegeu l'esquema 11). Aquestes reaccions es van percebre, però, com a exemples aïllats de catàlisi asimètrica.

La «febre de l'or» de l'organocatàlisi asimètrica

En els sis o set anys immediatament posteriors a la publicació dels primers articles de List [11] i de MacMillan [16], es va produir un creixement exponencial dels treballs sobre organo-

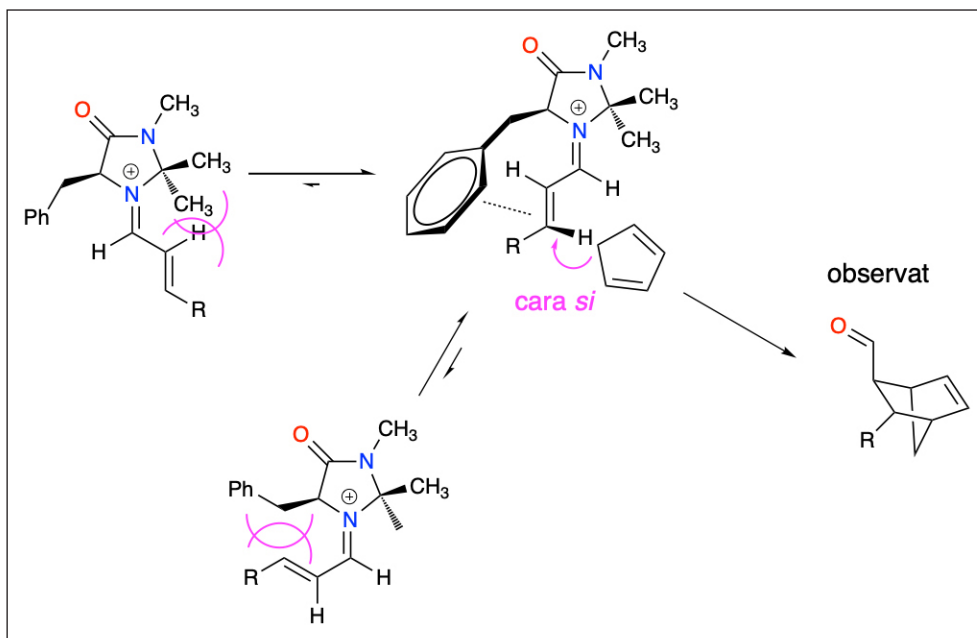
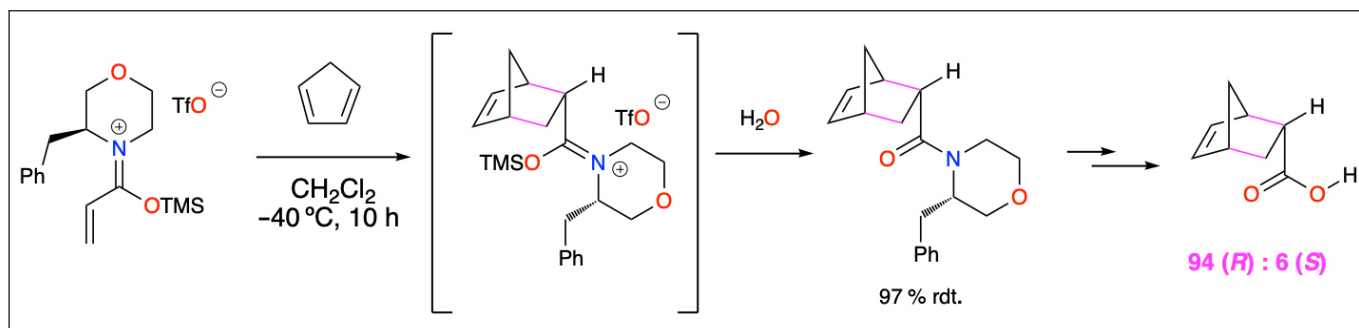
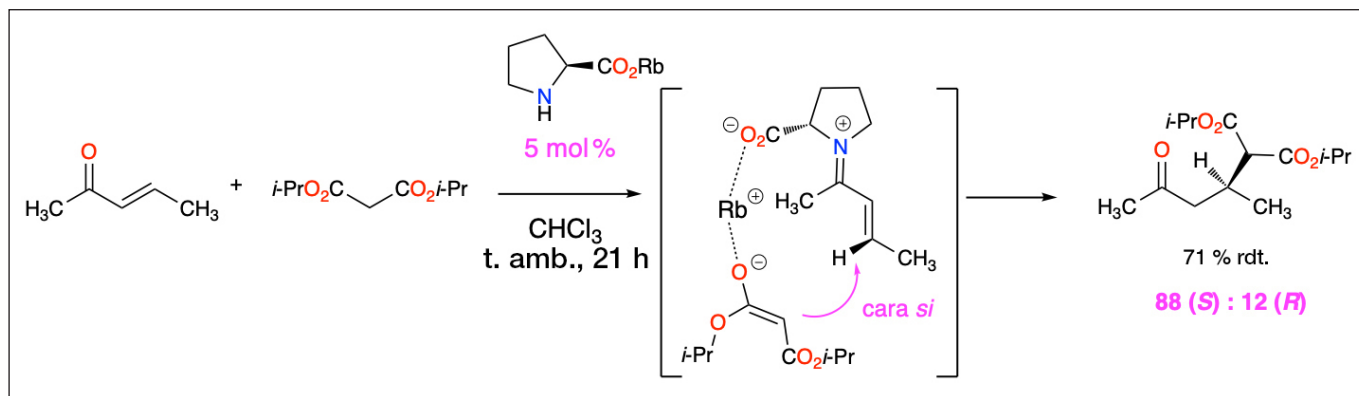


FIGURA 11. Justificació del biaix enantioselectiu en la reacció de Diels-Alder asimètrica catalitzada per la imidazolidinona de MacMillan. Elaboració pròpia.



ESQUEMA 10. Reacció de Diels-Alder asimètrica entre un ió imini quiral α,β -insaturat i ciclopentadiè (Jung, 1989). Elaboració pròpia.



ESQUEMA 11. Addició de Michael catalítica asimètrica d'un malonat a un carbonil α,β -insaturat (Yamaguchi, 1993). Elaboració pròpia.

catàlisi asimètrica i va tenir lloc la que aleshores va ser qualificada com una veritable «febre de l'or» [20], en la qual químics de tot el món van començar a desenvolupar les diverses possibilitats de la catàlisi via enamina i ions imini, de manera que es van descobrir nous tipus d'organocatalitzadors enantioselectius. Actualment es continuen publicant més de mil tres-cents articles anuals sobre organocatàlisi asimètrica, que s'ha convertit en el que s'anomena la «tercera columna» de la catàlisi asimètrica, junt amb la catàlisi enzimàtica i la catàlisi metàl·lica.

Si ens preguntem quines han estat les claus de l'èxit de l'organocatàlisi asimètrica, podem trobar moltes respostes diferents:

- que evita el risc de contaminació dels productes amb metalls o lligands tòxics;
- que té uns procediments de reacció senzills (sovint només cal mesclar els reactius amb els catalitzadors!);
- que no cal emprar solvents purificats i anhídres, atmosfera inerta ni temperatures extremes;
- que les seves reaccions es poden escalar generalment sense dificultat (entre 0,1 mmol i 50 mmol) i es poden dur a terme en reactors tancats o en sistemes de flux obert;
- que els catalitzadors són sovint productes naturals, fàcilment assequibles en forma enantiomèricament pura i econòmics (comparats amb enzims i complexos quirals de metalls de transició);
- que és compatible amb reaccions polars, pericíclics i radicalàries, i es pot emprar conjuntament amb altres tipus de catàlisi com la catàlisi metàl·lica, la fotocatàlisi i l'electrocatalisi.

La creació del terme *organocatàlisi* [16] ha tingut també un paper fonamental en la popularització d'aquest mètode de catàlisi asimètrica. En paraules de David MacMillan, «em sap greu dir-ho, però crec que és cert: la invenció de la paraula

organocatàlisi va ser el que de veritat "va encendre" el camp [de recerca]». En un influent article de revisió publicat el 2008, i que des d'aleshores fins a l'actualitat (gener del 2022) ha rebut més de dues mil dues-cents cinquanta citacions, MacMillan deia concretament: «el terme *organocatàlisi* va proporcionar una identitat sòlida i va ajudar a unificar un camp naixent i, a més, va atreure l'atenció de la comunitat sintètica en general» [21].

Ens podem preguntar, doncs, quan va començar, de fet, l'organocatàlisi asimètrica? De fet, molt al principi de la química orgànica. El 1860, Justus von Liebig va descriure que l'acetaldehid catalitzava la hidratació del cianogen a oxamida [22]; Langenbeck, el 1928, va utilitzar per primer cop el terme *catalitzador orgànic* [23] i va escriure un llibre que portava per títol *Die Organischen Katalysatoren, und ihre Beziehungen zu den Fermenten* («Els catalitzadors orgànics i llur relació amb els ferments [enzims]») [24]. La primera reacció d'organocatàlisi *asimètrica* s'atribueix a Bredig, que el 1913 va descriure que la quinina i la quinidina catalitzaven la formació en forma no racèmica de la cianohidrina del benzaldehid (vegeu la figura 12) [25].

La primera síntesi asimètrica catalitzada per un compost orgànic quiral i que proporcionà relacions enantiomèriques elevades ($re > 85:15$) fou l'addició de metanol al fenil metil cetè catalitzada pel benzoat de la quinina, descrita per Horst Pracejus (1927–1987) a la dècada del 1960 (vegeu l'esquema 12) [26].

En el període 1960–2000 es van dur a terme investigacions pioneres en les principals àrees del que ara coneixem com a *organocatàlisi asimètrica*. Entre d'altres [27], i una dècada després de la catàlisi per L-prolina de la reacció aldòlica intramolecular (Hajosh-Wiechert) [10], cal esmentar la reacció de Julià-Colonna [28], descrita inicialment per Sebastián Julià i els seus col·laboradors a Barcelona, a l'Institut Químic de Sar-

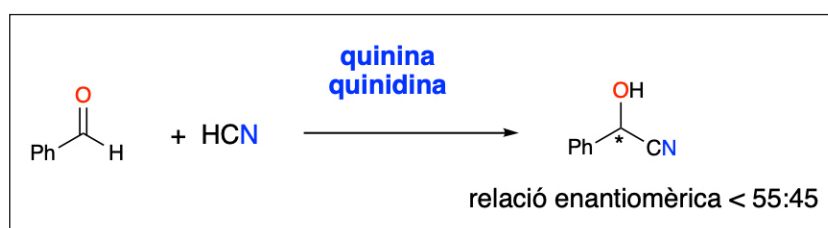
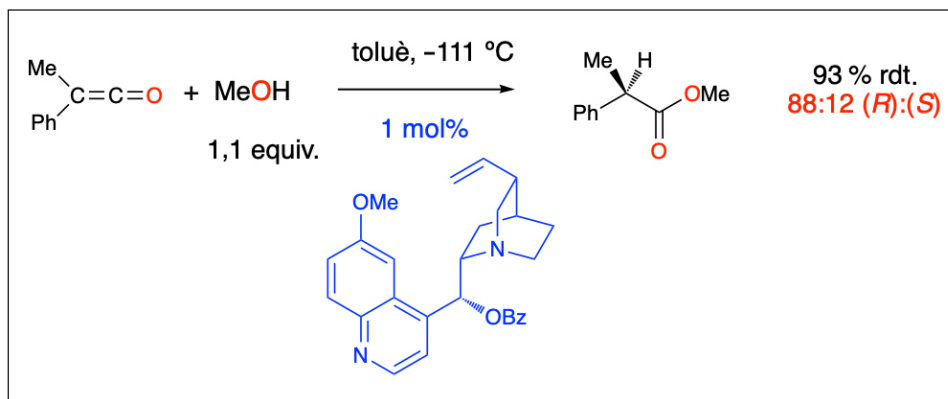


FIGURA 12. Obtenció d'una cianohidrina no racèmica per organocatàlisi asimètrica (Bredig, 1913). Elaboració pròpia.



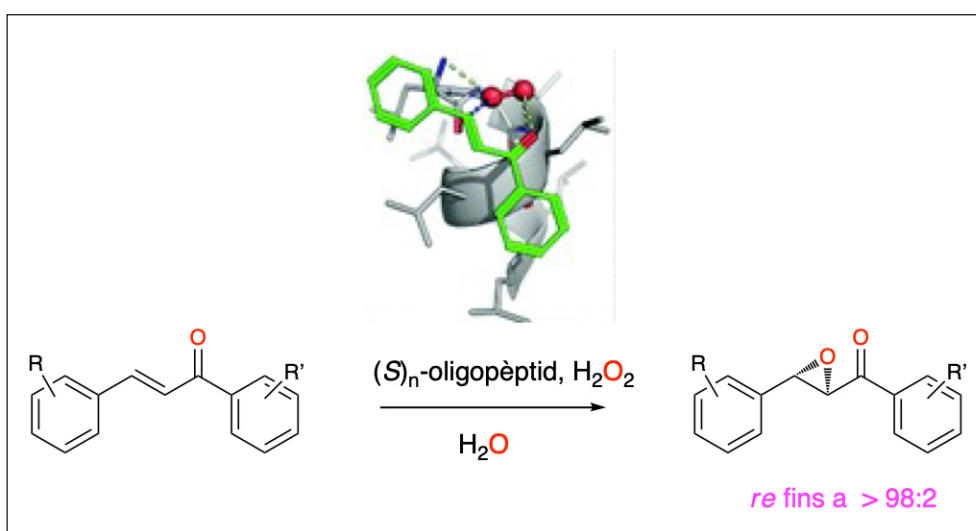
ESQUEMA 12. Síntesi asimètrica d'un èster per addició organocatalitzada de metanol a un cetè (Pracejus, 1960). Elaboració pròpia.

rià, el 1980, i desenvolupada posteriorment (1982) en col·laboració amb Stefano Colonna; una reacció que proporciona excel·lents enantioselectivitats en l'epoxidació de cetones insaturades amb peròxid d'hidrogen, catalitzada per poli-L-leucina (vegeu l'esquema 13).

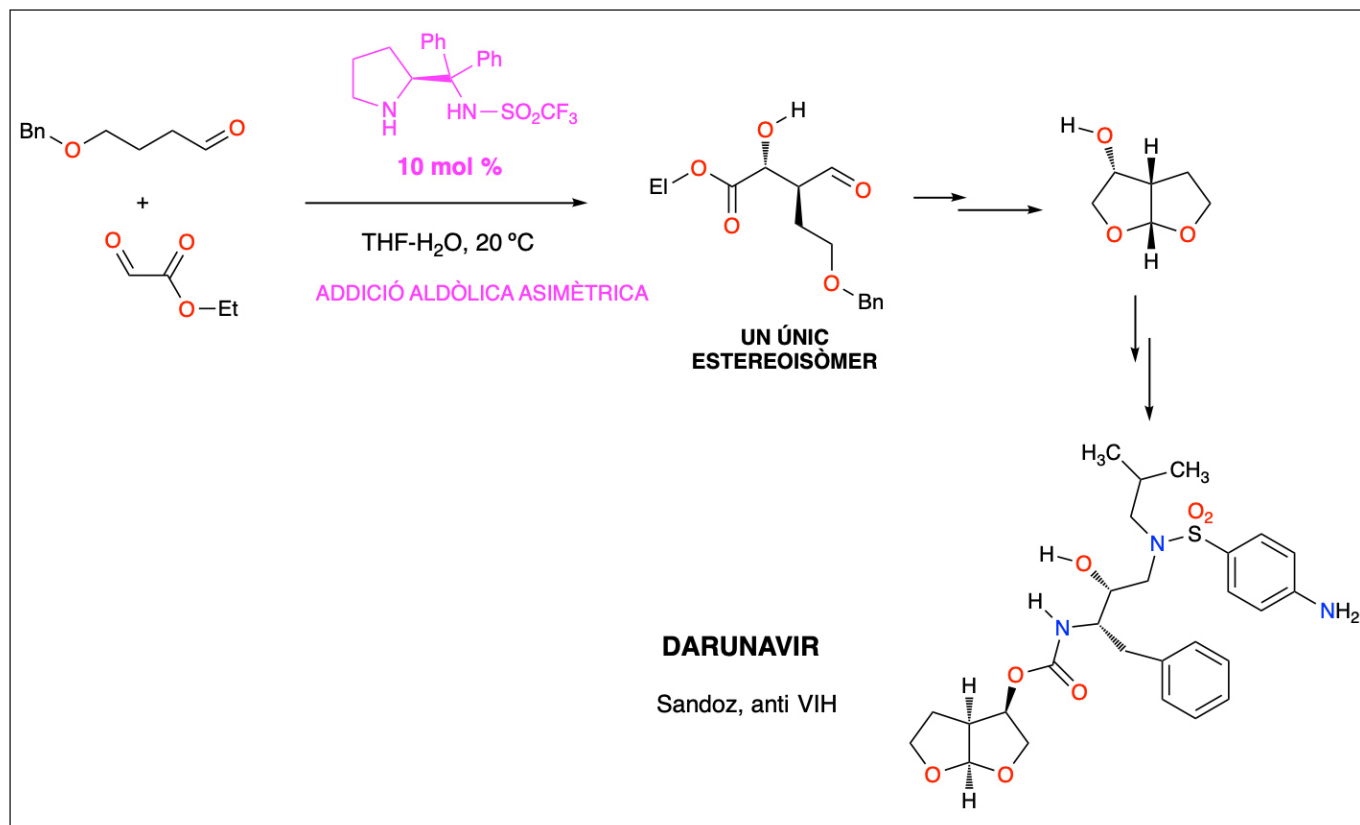
Però no va ser fins la publicació dels articles seminals de List i MacMillan l'any 2000, seguida ràpidament per d'altres contribucions dels dos grups (i de Carlos Barbas III, que va morir prematurament als quaranta-nou anys) [29], que un bon nombre de químics va comprendre que l'organocatàlisi era un concepte *general*, aplicable a diversos modes d'activació [30], i que bàsicament *tothom* (sense necessitat de coneixements molt especialitzats, instrumentació sofisticada ni d'un pressupost elevat) podia dir: «he tingut aquesta idea i la puc posar

en pràctica». En aquest sentit, hi ha un consens prou general a l'hora d'afirmar que la introducció de l'organocatàlisi ha dut a terme la «democratització» de la catàlisi asimètrica, que ha deixat de ser un camp de recerca a l'abast d'uns pocs laboratoris (tant per qüestions econòmiques com per l'alta especialització que requereix el treball amb enzims aïllats o amb complexos de metalls de transició).

Actualment, els conceptes i les tècniques de l'organocatàlisi han passat a formar part de la «caixa d'eines» que els químics sintètics empenen per a la construcció de molècules complexes amb propietats específiques partint de materials senzills i assequibles (junt amb d'altres tècniques com les ciclacions per metàtesi d'alquens o els acoblaments encreuats catalitzats per pal·ladi, també guardonades amb el Premi Nobel de Quí-



ESQUEMA 13. Epoxidació organocatalítica asimètrica de calcones (Julià, 1960). Elaboració pròpia.



ESQUEMA 14. Síntesi organocatalítica asimètrica d'un fàrmac antiviral. Elaboració pròpia.

mica). I l'impacte ha estat encara més gran en la indústria farmacèutica, la qual cosa ha facilitat l'obtenció de fàrmacs quirals de forma enantioselectiva (vegeu l'esquema 14).

En aquesta edició, i per segon any consecutiu, els discursos d'acceptació [29] van tenir lloc en línia, i les medalles Nobel (vegeu la figura 13) es van lliurar a les ambaixades de Suècia dels Estats Units i d'Alemanya.

Voldria finalitzar aquest article amb unes paraules de Benjamin List: «De vegades penso que un Premi Nobel potser és massa per a dues persones. Perquè en realitat no és només un laboratori, és tot el camp de recerca —tots els que hi han treballat de valent, competitivament i enèrgicament. El Nobel és un honor també per a ells. I tothom que hi ha contribuït en els darrers vint anys hauria d'estar orgullós de les seves contribucions» [31].



FIGURA 13. Benjamin List, «compartint» la medalla del Nobel amb una estudiant de doctorat (Marian Guillén, que va realitzar el Màster en Química Orgànica a la Universitat de Barcelona l'any 2020 sobre organofotocatàlisi asimètrica). Fotografia cedida per Marian Guillén.

Agraïments

Vull agrair a la Junta de la Societat Catalana de Química la invitació per lliurar la conferència del Premi Nobel de Química del 2021, als companys i companyes del grup de recerca al Departament de Química Inorgànica i Orgànica (especialment als doctors Joaquim Crusats, Xavier Companyó i Guillem Valero, així com a Pol Torres), pel que compartim dia a dia, i el suport econòmic del Ministeri de Ciència i Innovació (MICINN), a través del projecte PID2020-116846GB-C21.

Referències i altres fonts

- [1] «The Nobel Prize in Chemistry 2021. Press release» [en línia], 2021. <<https://www.nobelprize.org/uploads/2021/10/press-chemistryprize2021.pdf>> [Consulta: 27 desembre 2021].
- [2] «The Nobel Prize in Chemistry 2001. Summary» [en línia]. <<https://www.nobelprize.org/prizes/chemistry/2001/summary>> [Consulta: 27 desembre 2021].
- [3] ROTHENBERG, G. *Catalysis: Concepts and green applications*. 2a ed. Weinheim: Wiley-VCH, 2017.
- [4] GEISON, G. L. *The private science of Louis Pasteur*. Princeton, NJ: Princeton University Press, 1995.
- [5] SOCIÉTÉ CHIMIQUE DE PARIS. *Leçons de chimie professées en 1860*. Paris: Librairie de L. Hachette et Cie., 1860.
- [6] GEFFLAUT, T.; BLONSKI, C.; PERIE, J.; WILLSON, M. «Class I aldolases: substrate specificity, mechanism, inhibitors and structural aspects». *Prog. Biophys. Mol. Biol.* [en línia], 63 (3) (1995), p. 301-340. <[https://doi.org/10.1016/0079-6107\(95\)00008-9](https://doi.org/10.1016/0079-6107(95)00008-9)>.
- [7] AGRANAT, I.; CANER, H.; CALDWELL, J. «Putting chirality to work: the strategy of chiral switches». *Nat. Rev. Drug Discov.* [en línia], 1 (octubre 2002), p. 753-768. <<https://doi.org/10.1038/nrd915>>.
- [8] HOFFMANN, T.; ZHONG, G.; LIST, B.; SHABAT, D.; ANDERSON, J.; GRAMATIKOVA, S.; LERNER, R. A.; BARBAS III, C. F. «Aldolase antibodies of remarkable scope». *J. Am. Chem. Soc.* [en línia], 120 (12) (1998), p. 2768-2779. <<https://doi.org/10.1021/ja973676b>>.
- [9] ZHONG, G.; SHABAT, D.; LIST, B.; ANDERSON, J.; SINHA, S. C.; LERNER, R. A.; BARBAS III, C. F. «Catalytic enantioselective retro-aldol reactions: kinetic resolution of β -hydroxyketones with aldolase antibodies». *Angew. Chem. Int. Ed.* [en línia], 37 (18) (1998), p. 2481-2484. <[https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1521-3773\(19981002\)37:18<2481::AID-ANIE2481>3.0.CO;2-T](https://doi.org/10.1002/(SICI)1521-3773(19981002)37:18<2481::AID-ANIE2481>3.0.CO;2-T)>.
- [10] a) HAJOS, Z. G.; PARRISH, D. R. «Asymmetric synthesis of bicyclic intermediates of natural product chemistry». *J. Org. Chem.* [en línia], 39 (12) (1974), p. 1615-1621. <<https://doi.org/10.1021/jo00925a003>>. b) EDER, U.; SAUER, G.; WIECHERT, R. «New type of asymmetric cyclization to optically active steroid CD partial structures». *Angew. Chem. Int. Ed.* [en línia], 10 (7) (1971), p. 496-497. <<https://doi.org/10.1002/anie.197104961>>.
- [11] LIST, B.; LERNER, R. A.; BARBAS III, C. F. «Proline-catalyzed direct asymmetric aldol reactions». *J. Am. Chem. Soc.* [en línia], 122 (10) (2000), p. 2395-2396. <<https://doi.org/10.1021/ja994280y>>.
- [12] SAKTHIVEL, K.; NOTZ, W.; BUI, T.; BARBAS III, C. F. «Amino acid catalyzed direct asymmetric aldol reactions: a bioorganic approach to catalytic asymmetric carbon-carbon bond-forming reactions». *J. Am. Chem. Soc.* [en línia], 123 (22) (2001), p. 5260-5276. <<https://doi.org/10.1021/ja010037z>>.
- [13] AGAMI, C.; PLATZER, N.; SEVESTRE, H. «Enantioselective cyclizations of acyclic 1,5-diketones». *Bull. Soc. Chim. Fr.*, 2 (1987), p. 358-360.
- [14] a) BAHMANYAR, S.; HOUK, K. N. «The origin of stereoselectivity in proline-catalyzed intramolecular aldol reactions». *J. Am. Chem. Soc.* [en línia], 123 (51) (2001), p. 12911-12912. <<https://doi.org/10.1021/ja011714s>>. b) BAHMANYAR, S.; HOUK, K. N.; MARTIN, H. J.; LIST, B. «Quantum mechanical predictions of the stereoselectivities of proline-catalyzed asymmetric intermolecular aldol reactions». *J. Am. Chem. Soc.* [en línia], 125 (9) (2003), p. 2475-2479. <<https://doi.org/10.1021/ja028812d>>. c) ARMSTRONG, A.; BOTO, R. A.; DINGWALL, P.; CONTRERAS-GARCÍA, J.; HARVEY, M. J.; MASON, N. J.; RZEPA, H. S. «The Houk-List transition states for organocatalytic mechanisms revisited». *Chem. Sci.* [en línia], 5 (5) (2014), p. 2057-2071. <<https://doi.org/10.1039/c3sc53416b>>.
- [15] EVANS, D. A.; MACMILLAN, D. W. C.; CAMPOS, K. R. «C₂-symmetric tin(II) complexes as chiral Lewis acids. Catalytic enantioselective anti aldol additions of enolsilanes to glyoxylate and pyruvate esters». *J. Am. Chem. Soc.* [en línia], 119 (44) (1997), p. 10859-10860. <<https://doi.org/10.1021/ja972547s>>.
- [16] AHRENDT, K. A.; BORTHS, C. J.; MACMILLAN, D. W. C. «New strategies for organic catalysis: The first highly enantioselective organocatalytic Diels-Alder reaction». *J. Am. Chem. Soc.* [en línia], 122 (17) (2000), p. 4243-4244. <<https://doi.org/10.1021/ja000092s>>.
- [17] MACMILLAN, D. A.; AHRENDT, K. A. «Chemical transformation of substrates using nonmetallic, organic catalyst compositions». United States Patent 6369243 (18 gener 2000).
- [18] JUNG, M. E.; VACCARO, W. D.; BUZSEK, K. R. «Asymmetric Diels-Alder reactions of chiral alkoxy iminium salts». *Tetrahe-*

dron Lett. [en línia], 30 (15) (1989), p. 1893-1896. <[https://doi.org/10.1016/S0040-4039\(00\)99606-0](https://doi.org/10.1016/S0040-4039(00)99606-0)>.

[19] YAMAGUCHI, M.; SHIRAIISHI, T.; HIRAMA, M. «A catalytic enantioselective Michael addition of a simple malonate to prochiral α,β -unsaturated ketones and aldehydes». *Angew. Chem. Int. Ed.* [en línia], 32 (8) (1993), p. 1176-1178. <<https://doi.org/10.1002/anie.199311761>>.

[20] MELCHIORRE, P.; MARIGO, M.; CARLONE, A.; BARTOLI, G. «Asymmetric aminocatalysis – gold rush in organic chemistry». *Angew. Chem. Int. Ed.* [en línia], 47 (33) (2008), p. 6138-6171. <<https://doi.org/10.1002/anie.200705523>>.

[21] MACMILLAN, D. W. C. «The advent and development of asymmetric organocatalysis». *Nature* [en línia], 455 (2008), p. 304-308. <<https://doi.org/10.1038/nature07367>>.

[22] LIEBIG, J. von. «Über die Bildung des Oxamids aus Cyan». *Justus Liebigs Ann. Chem.* [en línia], 113 (2) (1860) p. 246-247. <<https://doi.org/10.1002/jlac.18601130213>>.

[23] LANGENBECK, W. «Über Ähnlichkeiten in der katalytischen Wirkung von Fermenten und von definierten organischen Stoffen». *Angew. Chem.* [en línia], 41 (27) (1928) p. 740-745. <<https://doi.org/10.1002/ange.19280412704>>.

[24] LANGENBECK, W. *Die Organischen Katalysatoren und ihre Beziehungen zu den Fermenten*. 2a ed. Berlín: Springer, 1949.

[25] BREDIG, G.; FISKE, P. S. «Asymmetric synthesis caused by catalyst». *Biochem. Z.*, 46 (1913) p. 7-23.

[26] a) PRACEJUS, H. «Organische Katalysatoren, LXI. Asymmetrische Synthesen mit Ketenen, I. Alkaloid-katalysierte asymmetrische Synthesen von α -Phenyl-propionsäureestern». *Justus Liebigs Ann. Chem.* [en línia], 634 (1) (1960) p. 9-22. <<https://doi.org/10.1002/jlac.19606340103>>. b) PRACEJUS, H.; MÄTJE, H. «Organische Katalysatoren, LXXI. Asymmetrische Synthesen mit Ketenen, IV. Zusammenhänge zwischen dem räumlichen Bau einiger alkaloidartiger Katalysatoren und

ihren stereospezifischen Wirkungen bei asymmetrischen Estersynthesen». *J. Prakt. Chem.* [en línia], 24 (3-4) (1964) p. 195-205. <<https://doi.org/10.1002/prac.19640240311>>.

[27] Per a una perspectiva històrica més completa, vegeu: RIOS, R.; COMPANYÓ, X. «Introduction: a historical point of view». A: RIOS, R. (ed.). *Stereoselective organocatalysis: Bond formation methodologies and activation modes*. Hoboken, NJ: Wiley, 2013, p. 1-10.

[28] a) JULIÀ, S.; MASANA, J.; VEGA, J. C. «"Synthetic enzymes". Highly stereoselective epoxidation of chalcone in a triphasic toluene-water-poly[(S)-alanine] system». *Angew. Chem. Int. Ed.* [en línia], 19 (11) (1980), p. 929-931. <<https://doi.org/10.1002/anie.198009291>>. b) JULIÀ, S.; GUIXER, J.; MASANA, J.; ROCAS, J.; COLONNA, S.; ANNUNZIATA, R.; MOLINARI, H. «Synthetic enzymes. Part 2. Catalytic asymmetric epoxidation by means of polyamino-acids in a triphase system». *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* [en línia], 0 (1982), p. 1317-1324. <<https://doi.org/10.1039/P19820001317>>.

[29] Per a una explicació més detallada de les contribucions de List i de MacMillan a l'organocatàlisi asimètrica posteriors a les publicacions pioneres de principis del 2000, vegeu les seves conferències Nobel: THE NOBEL PRIZE. «2021 Nobel Prize lectures in chemistry» [en línia]. <<https://www.youtube.com/watch?v=IW4zgOHhefc>> [Consulta: 07 gener 2022].

[30] MOYANO, A. «Activation modes in asymmetric organocatalysis». A: RIOS, R. (ed.). *Stereoselective organocatalysis: Bond formation methodologies and activation modes*. Hoboken, NJ: Wiley, 2013, p. 11-80.

[31] DURRANI, J. «How organocatalysis won the Nobel Prize». *Chemistry World* [en línia] (15 octubre 2021). <<https://www.chemistryworld.com/features/how-organocatalysis-won-the-nobel-prize/4014582.article>> [Consulta: 13 gener 2022].



A. Moyano

Albert Moyano va néixer el 1955 a Barcelona. És llicenciat en química per la Universitat de Barcelona (UB, 1978), on també es va doctorar en química orgànica, sota la direcció del doctor Fèlix Serratosa. Després d'una estada postdoctoral a la Universitat de Grenoble (1985-1986) amb el doctor Andrew Greene, on va prendre contacte amb la síntesi asimètrica, tornà a la UB, on és catedràtic des del 2003. Les seves línies de recerca actuals se centren en nous mètodes de catàlisi asimètrica i en l'estudi dels processos de trencament espontani de la simetria especular.