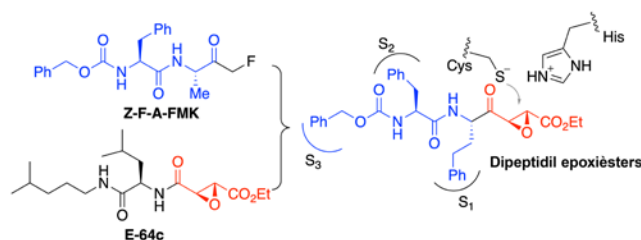


Revista de la Societat Catalana de Química

Revista anual de la SCQ, filial de l'Institut d'Estudis Catalans



22 / 2023

URL: <https://revistes.iec.cat/index.php/RSCQ> ISSN: 2013-9853



Institut
d'Estudis
Catalans

Revista de la

Societat Catalana de Química

Filial de l'Institut d'Estudis Catalans



22/2023

<https://revistes.iec.cat/index.php/RSCQ>

REVISTA ANUAL

ISSN: 2013-9853

Dipòsit Legal: B 40794-2000

Societat Catalana de Química

Filial de l'Institut d'Estudis Catalans

President: Gregori Ujaque Pérez

Vicepresidenta: Rosa Maria Marcé Recasens

Secretària: Montserrat Heras Corominas

Tresorer: Jordi Cuadros Margarit

Vocals: Consol Blanch Colat

Aureli Caamaño Ros

Eduard Cremades Martí

Anna de Juan Capdevila

Pere Grapí Vilumara

Josefina Guitart Mas

Ciril Jimeno Mollet

Lurdes Jordi Vilaró

Arben Merkoçi

Laia Pellejà i Puxeu

Anton Vidal i Ferran

Antoni Francesc Roig Navarro

Antonio Bauzà Riera

Vocals joves: Araceli de Aquino Samper

Bernat Oró Nolla

Delegat de l'IEC: Jordi Llorca Piqué

Revista de la Societat Catalana de Química

Director: Gregori Ujaque Pérez (president de la SCQ)

Consell Editorial: Ciril Jimeno Mollet (IQAC-CSIC)

Montserrat Heras Corominas (UdG)

Revisió lingüística: Unitat d'Edició del Servei Editorial de l'IEC

Imatge de la coberta (reproduïda a la p. 46): Disseny dels dipeptidil epoxièsters. Elaboració de Florenci V. González

© dels autors dels articles

Editat per la Societat Catalana de Química,

filial de l'Institut d'Estudis Catalans

Carrer del Carme, 47. 08001 Barcelona

Telèfon: +34 935 529 106

Fax: +34 932 701 180

A/e: rsqc@iec.cat

REVISTA ANUAL

ISSN: 2013-9853 (ed. electrònica)

Dipòsit Legal: B-40794-2000

Caràcter de la revista

La REVISTA DE LA SOCIETAT CATALANA DE QUÍMICA, adreçada al col·lectiu de químics i estudiants avançats de grau i màster, publica articles de divulgació de química i ciències frontereres. Alhora, també pot incloure seccions i apartats sobre història, docència, Internet, documentació, actualitat i altres temes.

En general, els articles que es publiquen a la REVISTA són per invitació expressa del Consell Editorial, i corresponen a conferencians que han participat en actes de la Societat i a persones premiades en les diverses convocatòries públiques (Premis de Recerca, Trobada de Joves Investigadors dels Països Catalans...). No obstant això, si hi ha altres persones interessades a publicar-hi un treball, han de fer-ho saber al Consell Editorial i indicar-ne el contingut i la llargada aproximada, i aquest en valorarà l'adequació a la línia editorial de la REVISTA.

Poden ser articles de treball de recerca originals o de revisió. Cal tenir present que els lectors de la REVISTA poden ser químics de qualsevol especialitat i, per això, es demana als autors que facin un esforç especial a fi de facilitar la comprensió dels seus treballs.

Normes de publicació

Les normes detallades de publicació es poden trobar a la pàgina web de la REVISTA: <https://revistes.iec.cat/index.php/RSCQ>.

Aquesta obra està subjecta —llevat que s'indiqui el contrari en el text o en el material gràfic— a una llicència Reconeixement – No comercial – Sense obres derivades 3.0 Espanya de Creative Commons, el text complet de la qual es pot consultar a <https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/3.0/es/deed.ca>.

Així, doncs, s'autoritza el públic en general a reproduir, distribuir i comunicar l'obra sempre que se'n reconegui l'autoria i l'entitat que la publica i no se'n faci un ús comercial ni cap obra derivada.

Sumari

Editorial	p. 5
Síntesi i aplicacions de 2(1H)-pirazinones <i>per Gerard Riesco-Llach, John A. Joule, Marta Planas i Lidia Feliu</i>	p. 7
Nous mètodes computacionals basats en grafs per a tractar la reactivitat química i la catàlisi <i>per Diego Garay-Ruiz, Enric Petrus i Carles Bo</i>	p. 23
The <i>solera</i> system for ageing wines and spirits: A graphical model <i>per Ciril Jimeno</i>	p. 39
Disseny i síntesi d'inhibidors de cisteïna-proteases <i>per Florenci V. González</i>	p. 44
Acoblaments C–H impulsats per iode hipervalent <i>per Wei Wen Chen, Ana Belén Cuenca i Alexandr Shafir</i>	p. 54
Retorn als inicis de la química teòrica i computacional de Catalunya <i>per Rosa Caballol Lorenzo</i>	p. 64
Synthesis of metal-organic frameworks and their immobilization on surfaces <i>per Andrea Suárez-Herrera i Arántzazu González-Campo</i>	p. 72
Celebrem el Premi Nobel de Química 2022. Com la química clic i la química bioortogonal estan transformant la biomedicina? <i>per Benjamí Oller-Salvia</i>	p. 83
Projecte Articles Mirall. Les regles de l'aromaticitat <i>per Miquel Solà</i>	p. 92
Químics catalans al món: Alicia Casitas Montero. Universitat Philipps de Marburg (Alemanya)	p. 101
Químics catalans al món: Joan Serrano Plana. Springer Nature (Berlín, Alemanya)	p. 105
Entrevista a Alexandre Cevallos, director tècnic de Lucta, S. A. i president de l'AEFAA <i>per Ciril Jimeno i Montserrat Heras</i>	p. 108
Activitats destacades de la Societat Catalana de Química	p. 112

Editorial

S acaba l'any 2023 i és el moment de presentar-vos el nou número, el 22, de la REVISTA DE LA SOCIETAT CATALANA DE QUÍMICA (RSCQ). Com és habitual, hi trobareu una selecció d'articles científics de divulgació de grups d'investigació destacats dels Països Catalans, el resum de la conferència sobre el Premi Nobel de l'any 2022 i les seccions «Químics catalans al món» i «Activitats destacades de la Societat Catalana de Química». Així mateix, hi incloem una entrevista al químic i president de l'Asociación Española de Fragancias y Aromas Alimentarios (AEFAA), Alexandre Cevallos, que de ben segur trobareu interessant. També, com a novetat, presentem per primer cop un article del projecte Articles Mirall de l'IEC, dins del marc del Pla d'Enfortiment de la Llengua Catalana en el Sistema Universitari i de Recerca de Catalunya, endegat pel Departament de Recerca i Universitats de la Generalitat de Catalunya i que promou la publicació en català d'articles actuals d'alt interès científic.

El primer article de la RSCQ el presenten Gerard Riesco-Llach, Marta Planas i Lidia Feliu, de la Universitat de Girona, i John A. Joule, de la Universitat de Manchester. Ens parlen sobre la síntesi i les aplicacions de 2(1*H*)-pirazinones, una estructura present en nombrosos productes naturals amb activitat biològica.

El segon article tracta sobre tres nous mètodes computacionals basats en grafs per a tractar la reactivitat química i la catàlisi en sistemes complexos i xarxes de reaccions. El presenten Diego Garay-Ruiz, Enric Petrus i Carles Bo, de l'Institut Català d'Investigació Química (ICIQ) de Tarragona.

A continuació tenim un article de Ciril Jimeno, de l'Institut de Química Avançada de Catalunya (IQAC-CSIC) de Barcelona, on s'exposa un model basat en un full de càlcul que permet visualitzar i seguir l'envelliment de vins i begudes espirituoses mitjançant el mètode de *solera*, típic del xerès, dels brandis i dels vins de Porto.

Seguidament, Florenci V. González, de la Universitat Jaume I de Castelló, ens presenta la seva recerca sobre el disseny i la

síntesi d'inhibidors de cisteïna-proteases (relacionades amb malalties infeccioses) emprant molècules petites que contenen una part amb capacitat de reconèixer l'enzim en qüestió i una altra part reactiva que reacciona amb la cisteïna.

El cinquè article el presenten Wei Wen Chen, Ana Belén Cuenca i Alexandr Shafir, de l'Institut Químic de Sarrià (IQS-URL) i de l'IQAC-CSIC, de Barcelona. Wei Wen Chen va ser guanyador el 2022 del premi a la millor presentació en el simposi de metodologia sintètica dins la Trobada de Joves Investigadors dels Països Catalans. El seu treball versa sobre acoblaments C-H impulsats per iode hipervalent.

El sisè article analitza la història de la química a Catalunya i, en concret, els inicis de la química teòrica i computacional al nostre país. Ens el presenta Rosa Caballol, de la Universitat Rovira i Virgili de Tarragona.

A continuació, el setè article tracta sobre la síntesi de marcs orgànics metàl·lics (MOF, *metal-organic frameworks*) i la seva immobilització en superfícies. En aquest treball es presenten la classificació, la síntesi i les aplicacions d'aquests MOF immobilitzats, a càrrec d'Andrea Suárez-Herrera i Arántzazu González-Campo, de l'Institut de Ciència de Materials de Barcelona (ICMAB-CSIC).

Seguidament presentem l'article basat en la conferència que va pronunciar Benjamí Oller-Salvia, de l'IQS-URL, sobre el Premi Nobel de Química 2022 en l'acte divulgatiu que es fa cada any a la seu de l'IEC, titulat «Celebrem el Premi Nobel de Química 2022. Com la química clic i la química bioortogonal estan transformant la biomedicina?».

El novè article correspon a l'article de Miquel Solà «Les regles de l'aromaticitat», publicat originalment en anglès a *Nature Chemistry* el juny de 2022 i traduït al català en el marc de l'esmentat projecte Articles Mirall de l'IEC, que tracta sobre la interpretació de l'aromaticitat de les molècules.

Tot seguit, us presentem dos «Químics catalans al món», Alicia Casitas, professora a la Universitat Philipps de Marburg, i Joan

Serrano, que treballa a l'editorial Springer Nature, tots dos a Alemanya, i us expliquem les seves experiències científiques i professionals.

Finalment, fem una entrevista a Alexandre Cevallos, director tècnic de Lucta, S. A. i president de l'AEFAA, que ens introdueix en aquest món basat en la química orgànica de molècules petites. I acabem aquest número de la RSCQ amb la secció «Activitats destacades de la Societat Catalana de Química», on repassem les activitats que ha organitzat o en les quals ha participat la nostra societat des de finals del 2022 fins al novembre de 2023.

Esperem que gaudiu d'aquest número de la revista. Com sempre, estarem encantats de rebre les vostres col·labora-

cions sobre qualsevol tema que pugui ser d'interès (acadèmic, industrial, educatiu, històric...) per a la comunitat de químics del nostre país. No dubteu a contactar amb nosaltres (rscq@iec.cat) si teniu cap suggeriment.

Els editors,

Montserrat Heras Corominas
Universitat de Girona
montserrat.heras@udg.edu

Ciril Jimeno Mollet
Institut de Química Avançada de Catalunya -
Consell Superior d'Investigacions Científiques
ciril.jimeno@iqac.csic.es

Síntesi i aplicacions de 2(1H)-pirazinones *Synthesis and applications of 2(1H)-pyrazinones*

Gerard Riesco-Llach,¹ John A. Joule,² Marta Planas¹ i Lidia Feliu¹

¹ Universitat de Girona (UdG). Departament de Química. Laboratori d'Innovació en Processos i Productes de Síntesi Orgànica (LIPPSO)

² Universitat de Manchester. The School of Chemistry

Resum: Les 2(1H)-pirazinones són presents en una gran varietat de productes naturals. A més, la seva preparació constitueix una etapa clau en la síntesi d'un gran nombre de compostos bioactius. En aquest article es revisen dos dels mètodes principals de síntesi de 2(1H)-pirazinones a partir de precursors acíclics: la condensació d'un α -aminoàcid amida amb un compost 1,2-dicarbonílic i la reacció entre un halur d'oxalil i un α -aminonitril. Aquest darrer mètode condueix a la formació de 3,5-dihalo-2(1H)-pirazinones que serveixen de base per a l'obtenció de pirazinones altament funcionalitzades.

Paraules clau: Diazines, heterocicles, pirazinones, productes naturals.

Abstract: 2(1H)-pyrazinones are present in a wide variety of natural products. In addition, their preparation constitutes a key step in the synthesis of numerous bioactive compounds. This article reviews two of the main methods for the synthesis of 2(1H)-pyrazinones from acyclic precursors: the condensation of an α -amino acid amide with a 1,2-dicarbonyl compound and the reaction between an oxalyl halide and an α -aminonitrile. This last method leads to the formation of 3,5-dihalo-2(1H)-pyrazinones which serve as a basis for obtaining highly functionalized pyrazinones.

Keywords: Diazines, heterocycles, pyrazinones, natural products.

Introducció

L'anell de 2(1H)-pirazinona és present en una àmplia varietat de productes naturals que tenen propietats biològiques interessants (figura 1). Alguns d'aquests productes naturals són l'àcid desoxiaspergillíic i el flavacol, aïllats d'*Aspergillus flavus* [1, 2]; la fevalina, la tirvalina, la leuvalina i la fileucina, aïllades d'espècies de *Streptomyces* o *Staphylococcus* [3-5], o l'arglecina, l'argvalina i la maremicina F, aïllades de *Streptomyces* [6-8]. Un altre exemple és la sorazinona B, que s'ha aïllat recentment d'espècies de mixobacteris [9]. L'esquelet de 2(1H)-pirazinona també es troba en les *ma'edamines* A i B, alcaloides de bromotirosina aïllats d'una esponja d'Okinawa, *Suberea* sp. [10]; en les dragmacidines D, E i F [11-13], presents en diverses espècies d'esponges com *Dragmacidon*, *Halicortex*, *Spongosorites* i *Hexadella*, i en el metabòlit peptídic *JBIR-56*, aïllat d'un *Streptomyces* marí [14].

A banda de la importància estructural que té, l'anell de 2(1H)-pirazinona també és útil en química mèdica per al disseny i la preparació de compostos farmacològicament actius

(figura 2). N'és un exemple el favipiravir, fàrmac aprovat per al tractament d'infeccions víriques d'influença A i B, i d'influença aviària [15, 16]. A més, recentment, el favipiravir s'ha estudiat per al tractament del virus de l'Ebola i de la COVID-19. Un altre compost bioactiu que conté un anell de pirazinona és **BMS-764459**, que s'ha descrit com un antagonista potent del receptor del factor alliberador de corticotropina-1 (CRF₁R) [17]. Un nivell elevat d'aquest receptor s'associa amb la depressió i amb trastorns relacionats amb l'ansietat. Un altre exemple és el fungicida **1**, patentat per DuPont, que actua com a disruptor de la polimerització de la tubulina, alterant la proliferació cel·lular en infeccions fúngiques causades per fitopatògens. Aquest compost també és actiu envers cèl·lules de rhabdomyosarcoma humà [18, 19].

A més, existeixen derivats de pirazinona sintètics que actuen com a inhibidors d'enzims i que presenten un paper clau en diverses malalties (figura 2). Per exemple, Heeres *et al.* van desenvolupar una família de pirazinones amb capacitat d'inhibir la transcriptasa inversa, un enzim essencial en la replicació del virus de la immunodeficiència humana (VIH) [20]. El compost més efectiu d'aquesta família va ser el **2**. Així mateix, Burgey *et al.* van identificar pirazinones, com la **3** o la **4**, amb activitat inhibidora de la trombina, un enzim que intervé en el procés de la coagulació sanguínia [21]. Més recentment, Raubo *et al.* van sintetitzar el compost **5**, un inhibidor de la cinasa MAP p38 α , que pot ser administrat per inhalació [22]. Aquest enzim té un paper important en la regulació de la

Correspondència: Lidia Feliu
Universitat de Girona. Departament de Química. Laboratori d'Innovació en Processos i Productes de Síntesi Orgànica (LIPPSO)
C. de Maria Aurèlia Capmany, 69. 17003 Girona
Tel.: +34 972 418 959
A/e: lidia.feliu@udg.edu

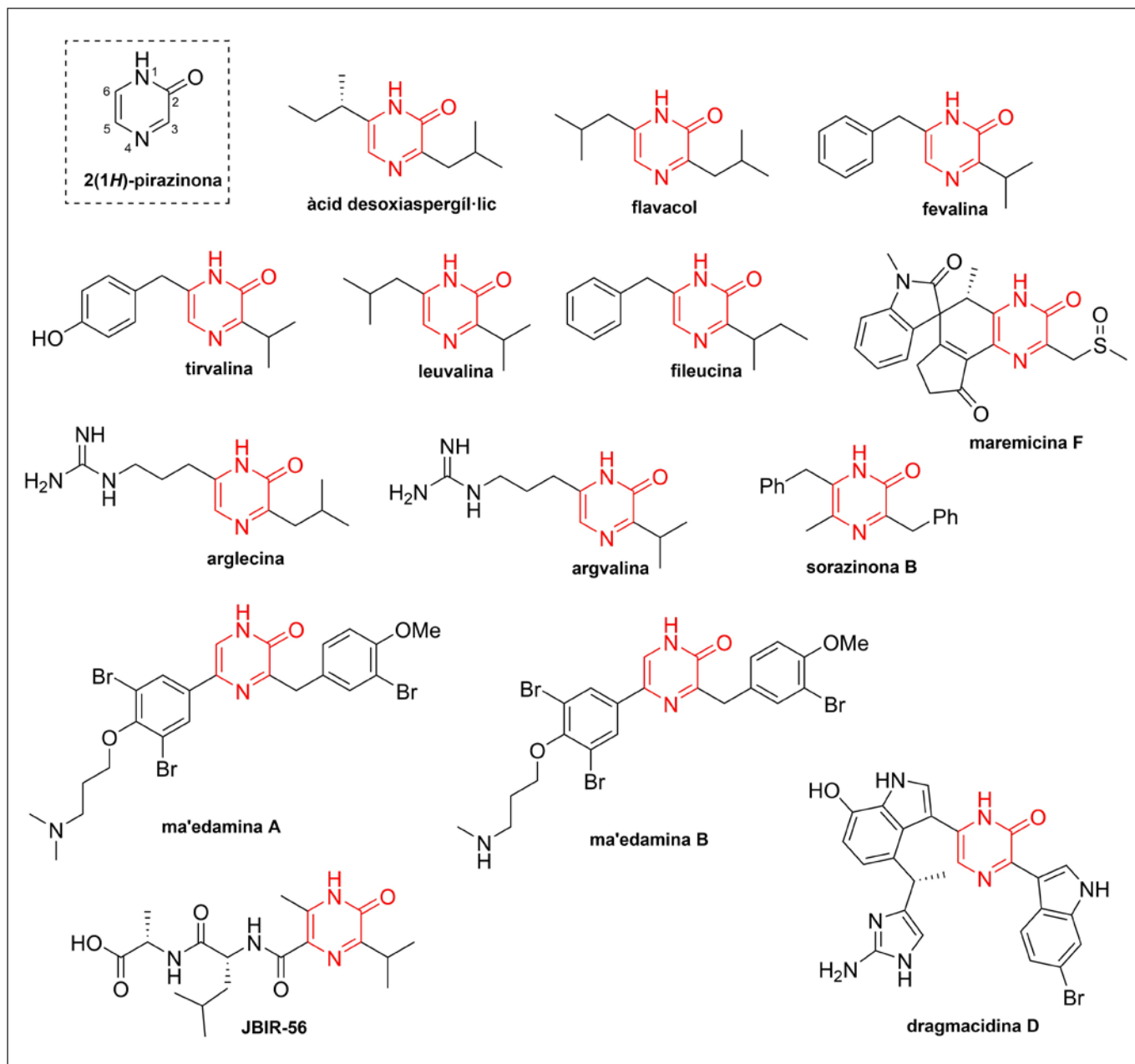


FIGURA 1. Productes naturals que contenen un anell de 2(1H)-pirazinona. Elaboració pròpia.

senyalització proinflamatòria, aspecte rellevant en patologies com l'artritis reumatoide, la malaltia de Crohn o la malaltia pulmonar obstructiva crònica (MPOC).

Pel que fa a la síntesi de pirazinones, fins a l'any 1940 només s'havia descrit en un nombre limitat d'articles [23-26]. A partir de llavors, es va estudiar més àmpliament la preparació d'aquest tipus d'anell degut a la seva presència en productes naturals d'interès biològic. Des d'aleshores, molts autors han

centrat la seva recerca a millorar els primers mètodes. De fet, s'han dissenyat estratègies noves i eficients que han permès obtenir una àmplia varietat de pirazinones [27].

En aquest article de revisió es descriuen dues de les estratègies més utilitzades per a la preparació de 2(1H)-pirazinones. La primera consisteix en la condensació d' α -aminoàcids amida amb compostos 1,2-dicarbonílics. El segon mètode es basa en la reacció d'halurs d'oxalil amb α -aminonitrils.

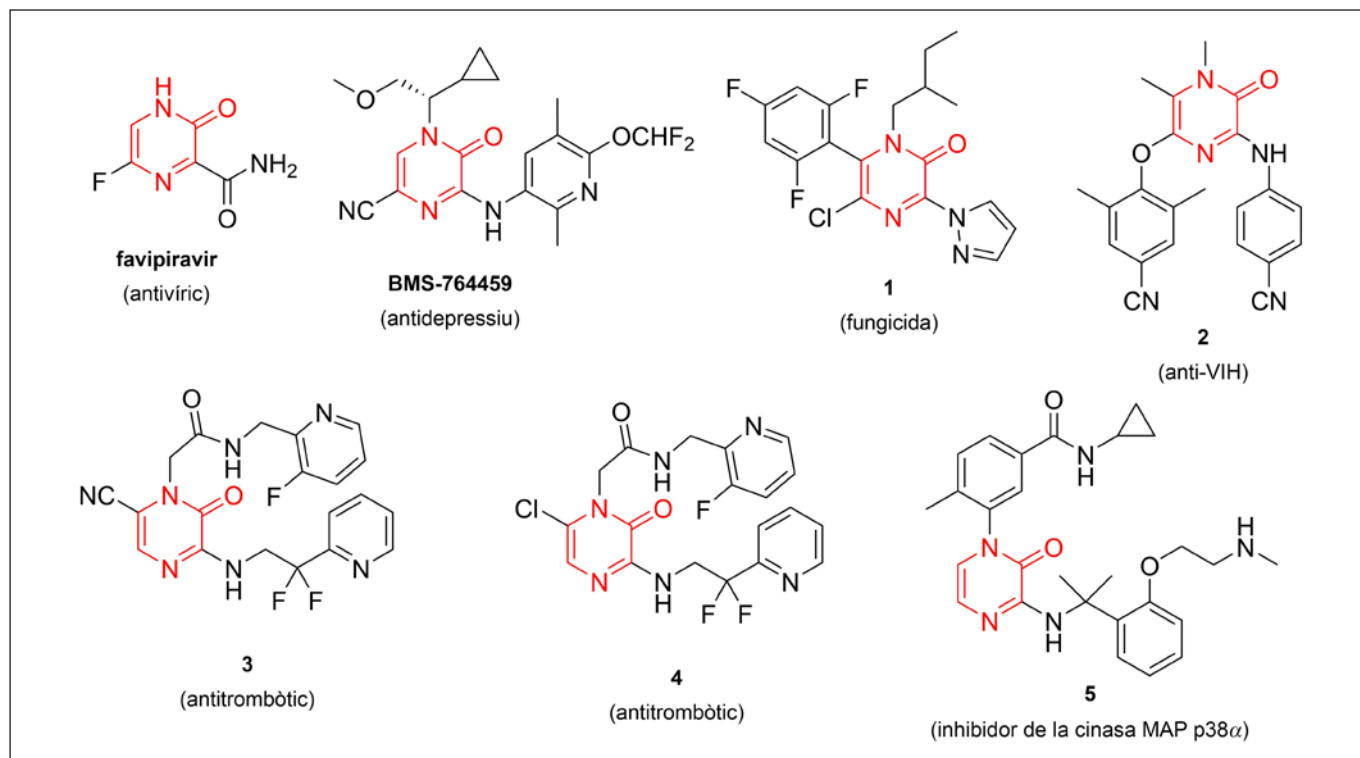


FIGURA 2. 2(1H)-pirazinones sintètiques amb activitat farmacològica. Elaboració pròpia.

Síntesi de 2(1H)-pirazinones a partir d' α -aminoàcids amida i de compostos 1,2-dicarbonílics

Una de les estratègies més emprades per a la preparació de 2(1H)-pirazinones consisteix en la condensació *one-pot* d'un α -aminoàcid amida amb un compost 1,2-dicarbonílic. En aquesta estratègia es formen els enllaços entre el N-1 i el C-6, i entre el N-4 i el C-5 d'aquest anell nitrogenat (figura 3). D'ençà que R. G. Jones va descriure aquesta reacció per primera vegada [28], s'han realitzat diferents estudis per optimitzar les condicions de reacció i determinar-ne la regioselectivitat. Aquests estudis han permès la preparació de compostos amb aplicacions interessants.

Pel que fa a les condicions de reacció, inicialment, Jones va utilitzar α -aminoàcids amida en presència d'hidroxid sòdic o potàssic, o piperidina (figura 3a) [28]. L'inconvenient principal d'aquest mètode és la preparació dels α -aminoàcids amida, especialment els que tenen un pes molecular baix. Posteriorment, Karmas i Spoerri van demostrar que la condensació també té lloc si es parteix dels α -aminoàcids amida en forma

d'hidrohalur, que són més fàcils de sintetitzar [29]. Més tard, Konakahara i Takagi van descriure que l'eficàcia de la reacció depèn de la temperatura i de la velocitat d'addició de la base. Van concloure que els millors resultats per a l'obtenció de 2(1H)-pirazinones s'assoleixen quan la reacció es duu a terme al voltant de $-50\text{ }^{\circ}\text{C}$ i addicionant una solució de NaOH a una velocitat entre 8,0 i 8,6 mmol min^{-1} (figura 3b) [30].

Aquesta reacció s'ha realitzat emprant com a productes de partida una gran varietat d'1,2-dicetones i 1,2-cetoaldehids (gloxal, metilgloxal, diacetil, fenilgloxal, benzil), així com d' α -aminoàcids amida (aminomalonamida, glicinamida,

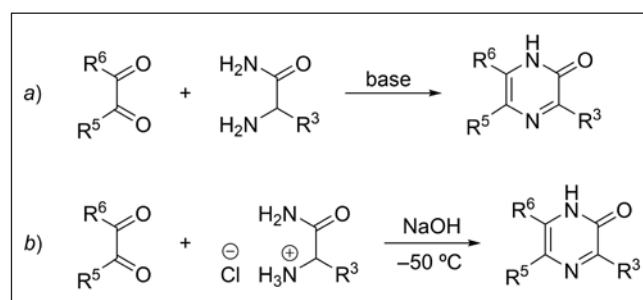


FIGURA 3. Síntesi de 2(1H)-pirazinones a partir d' α -aminoàcids amida (a) i compostos 1,2-dicarbonílics (b). Elaboració pròpia.

alaninamida, metioninamida, tirosinamida, α -aminofenilacetamida, leucinamida, α -aminobutiramida, norvalinamida i valinamida). A més, s'ha descrit que si s'utilitzen àcids α -amino-hidroxiàtics en comptes d' α -aminoàcids amida, s'obtenen 1-hidroxi-2(1*H*)-pirazinones **6**, les quals es poden transformar en les corresponents pirazinones per reducció amb hidrazina (figura 4) [31].

En el cas que el compost 1,2-dicarbonílic presenti dos substituents diferents, la condensació amb l' α -aminoàcid amida pot donar lloc a dos regioisòmers. Concretament, la reacció de metilglioal amb diferents α -aminoàcids amida proporciona la corresponent 5-metil-2(1*H*)-pirazinona com a isòmer únic o majoritari (figura 5) [28, 29, 32]. Posteriorment es va demostrar mitjançant cristal·lografia de raigs X que la reacció de metilglioal i alaninamida proporciona 3,5-dimetil-2(1*H*)-pirazinona [33]. En canvi, s'ha observat que la presència de bisulfat sòdic en aquestes reaccions afavoreix la formació de l'isòmer 6-metil-2(1*H*)-pirazinona [34].

Aquest mètode també s'ha aplicat a la preparació de 2(1*H*)-pirazinones a partir d' α -aminoàcids amida que formen part d'una seqüència peptídica (figura 6). En particular, la reacció de glioal amb dipèptids, tripèptids i tetrapèptids va proporcionar 2(1*H*)-pirazinones amb una cadena peptídica unida al N-1 [35, 36]. En aquest cas, la pirazinona s'obté per formació d'un enllaç entre els dos grups carbonil del glioal i el grup amino N-terminal del pèptid i el nitrogen de l'amida del residu de la posició 2 del pèptid.

Aquesta estratègia de preparació de 2(1*H*)-pirazinones s'ha utilitzat per a la preparació d'un ampli ventall de compostos. Així, s'han sintetitzat anàlegs de 2-isobutil-3-metoxipirazina, compost d'olor forta que es troba present en el pebrot i que té propietats aromatitzants. En primer lloc, es va preparar una sèrie de pirazinones a partir de glioal i aminoàcids amida (figura 7) [37, 38]. Posteriorment, aquestes pirazinones es van transformar en les corresponents alquilmtoxipirazines **7** per reacció amb diazometà.

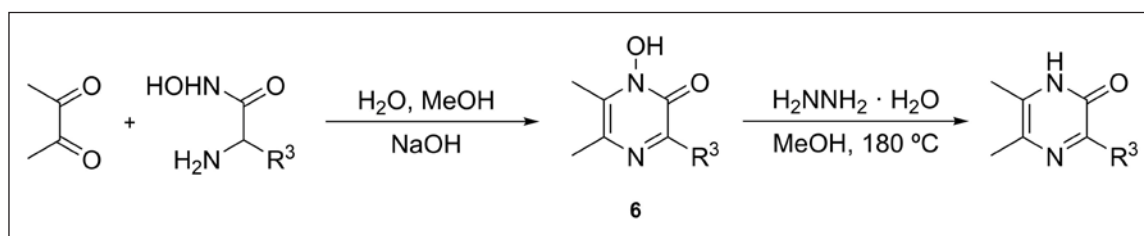


FIGURA 4. Síntesi de 2(1*H*)-pirazinones a partir d'àcids α -aminohidroxiàtics. Elaboració pròpia.

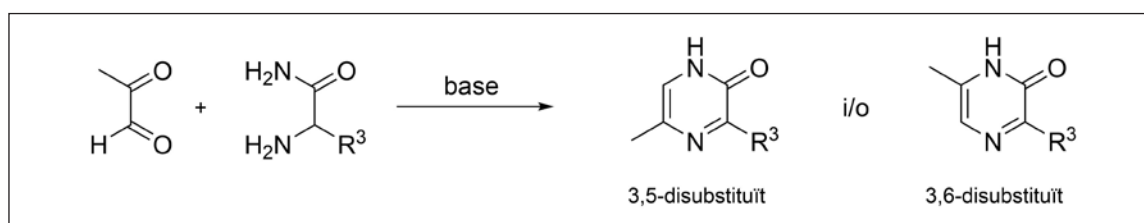


FIGURA 5. Regioselectivitat de la reacció d' α -aminoàcids amida amb compostos 1,2-dicarbonílics asimètrics. Elaboració pròpia.

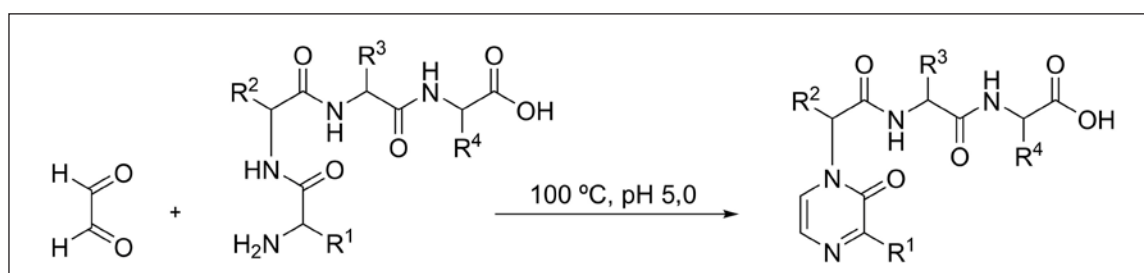


FIGURA 6. Reacció de glioal amb seqüències peptídiques. Elaboració pròpia.

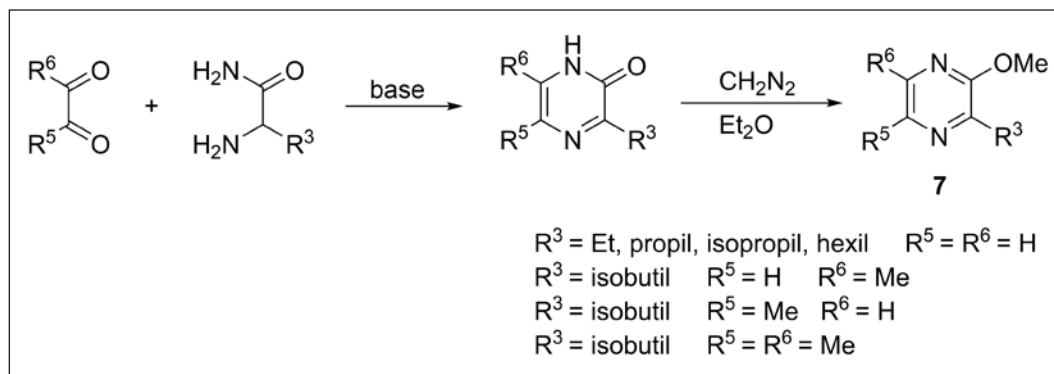


FIGURA 7. Síntesi d'alkilmetoxipirazines 7. Elaboració pròpia.

Aquest mètode també ha permès la síntesi de compostos potencialment útils en medicina. D'una banda, Lindsley *et al.* van preparar una col·lecció de derivats de 2(1*H*)-pirazinona com a potencials inhibidors al·lostèrics de la cinasa Akt (figura 8) [39]. Es va estudiar l'activitat inhibidora d'Akt dels dos regioisòmers **8a** i **8b** resultants de la reacció del compost dicarbònic **9** i vint-i-quatre α -aminoàcids amida. D'entre aquesta col·lecció de pirazinones, es van identificar inhibidors selectius d'isoenzims de l'Akt humà (Akt1, Akt2 o tots dos).

D'altra banda, algunes 2(1*H*)-pirazinones, preparades seguint el mètode anterior, s'han utilitzat per a la síntesi de

nucleòsids. Benjihad *et al.* van descriure els nucleòsids de piperazin-2-ona **10** resultants de la reducció de les corresponents 2(1*H*)-pirazinones unides a una ribofuranosa (figura 9a) [40]. La síntesi d'aquestes pirazinones es va aconseguir mitjançant el tractament de glicoxal amb glicinamida, alaninamida o 2-aminododecanamida. Els nucleòsids de piperazin-2-ona substituïts amb un grup decil a la posició 3 (isòmers *R* i *S*) van mostrar una activitat moderada contra el virus *visna*, relacionat amb el VIH. En un altre estudi, centrat en la cerca de nous anàlegs de nucleòsids antivírics, es va preparar 3-oxo-3,4-dihidropirazina-2-carboxamida (**11**) a partir de glicoxal i 2-aminopropandiamida i, a continuació,

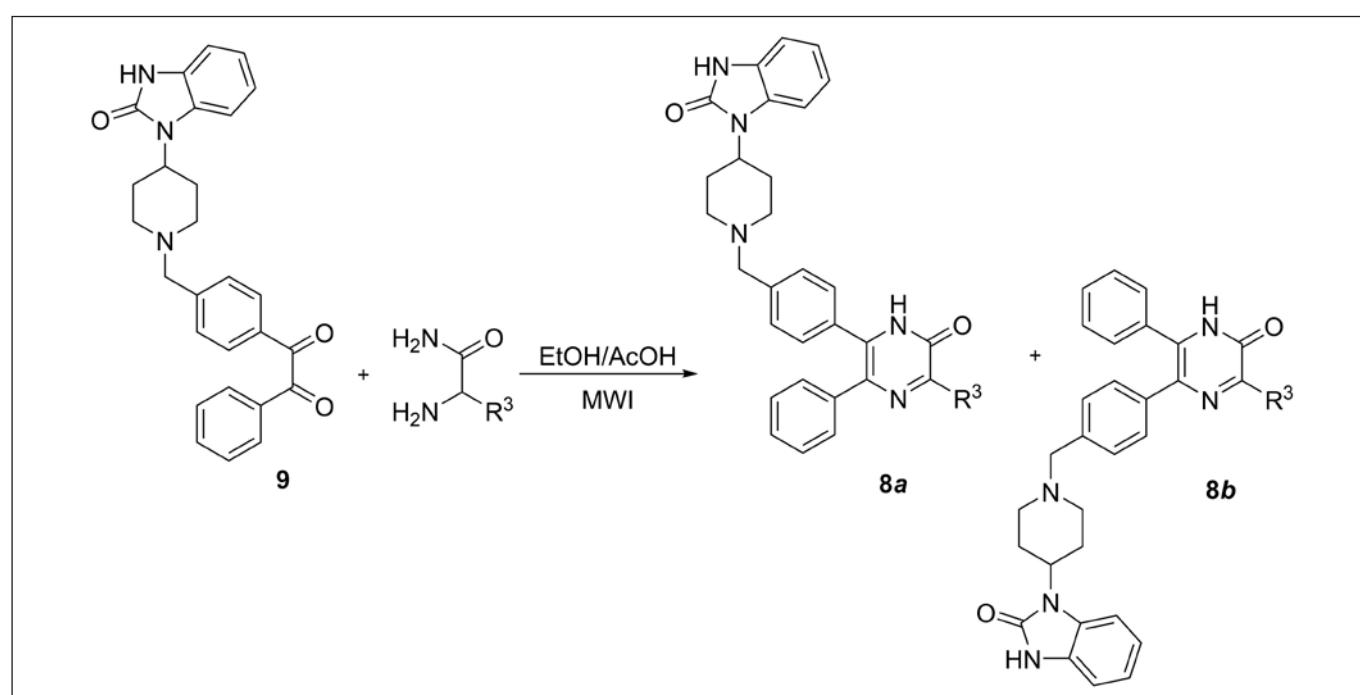


FIGURA 8. Síntesi de 2(1*H*)-pirazinones inhibidores d'Akt. Elaboració pròpia.

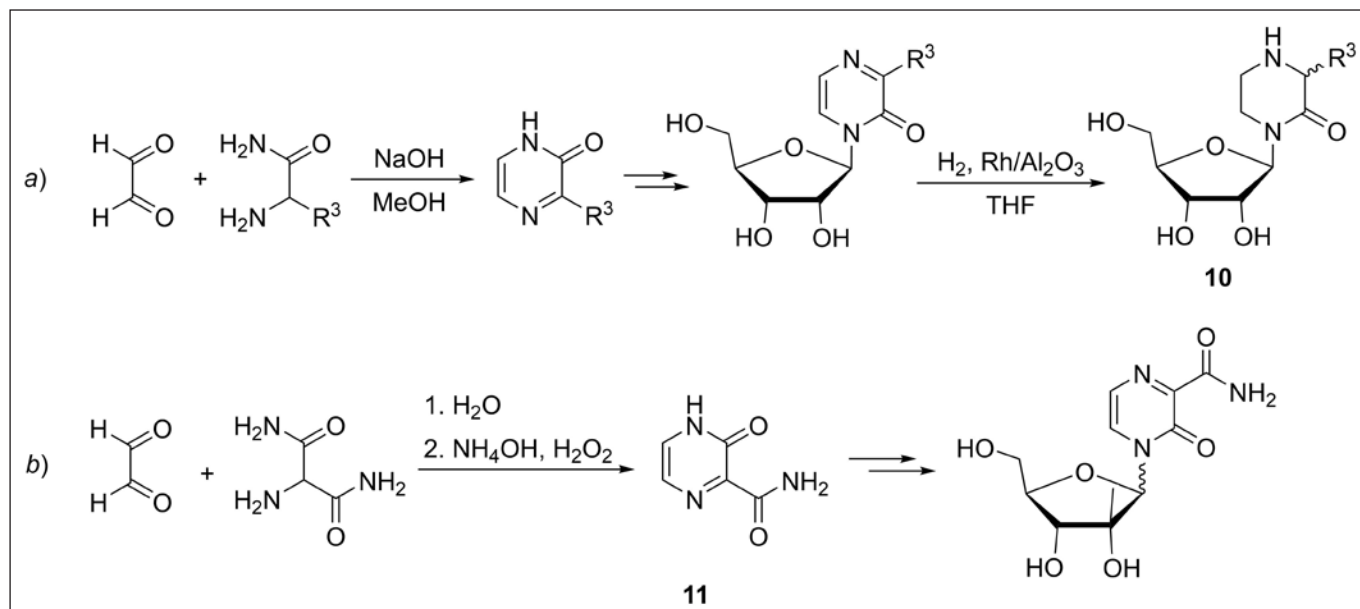


FIGURA 9. Síntesi de nucleòsids que contenen un anell de 2(1*H*)-pirazinona. Elaboració pròpia.

es va procedir a la glicosilació d'11 amb un derivat de ribofuranosa (figura 9b) [41].

En un altre treball, Weber *et al.* es van centrar en la síntesi prebiòtica de nucleòsids. En primer lloc, es va explorar la preparació de 2(1*H*)-pirazinones a partir de sucres (gliceraldehid o eritrosa) per reacció amb un aminoàcid amida (glicnamida, alaninamida o leucinamida) [42]. Uns anys més tard, es va assajar l'aplicació d'aquesta estratègia emprant com a productes de partida aldopentoses, com ara ribosa, arabinosa, xilosa i lixosa [43]. Malgrat que els resultats van ser prometedors, les pirazinones esperades no es van obtenir en prou quantitat per estudiar-ne la utilitat en la síntesi d'àcids nucleics de pirazina. En conseqüència, aquestes pirazinones es van preparar mitjançant el mètode descrit per Jones (figura 10). Concretament, la *D*-ribosa es va tractar amb alaninamida i es van obtenir els dos possibles regioisòmers 12a i 12b.

Síntesi de 3,5-dihalo-2(1*H*)-pirazinones a partir d'halurs d'oxalil i α -aminonitrils

El mètode més general per a la preparació de 3,5-dicloro- i 3,5-dibromo-2(1*H*)-pirazinones va ser descrit l'any 1983 per Vekemans *et al.* [44]. Aquest mètode consisteix en el tractament d'un α -aminonitril amb un excés de l'halur d'oxalil corresponent en toluè o *o*-diclorobenzè a 70-100 °C durant 4-6 h o a temperatura ambient durant uns quants dies (figura 11). En aquesta reacció es formen els enllaços entre el N-1 i el C-2, i entre el N-4 i el C-3 de l'anell de 2(1*H*)-pirazinona. L' α -aminonitril s'obté, generalment, a partir d'una amina primària, un aldehid i una font de cianur a través d'una reacció de tipus Strecker. Quan l'amina primària és poc nucleòfila, l' α -aminonitril es pot preparar emprant un protocol de dues etapes que inclou la síntesi d'una imina seguida del tracta-

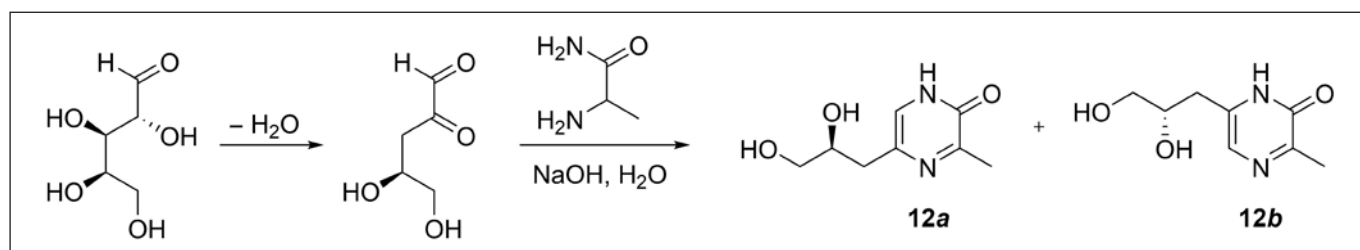


FIGURA 10. Síntesi de les 2(1*H*)-pirazinones 12a i 12b a partir d'alaninamida i *D*-ribosa. Elaboració pròpia.

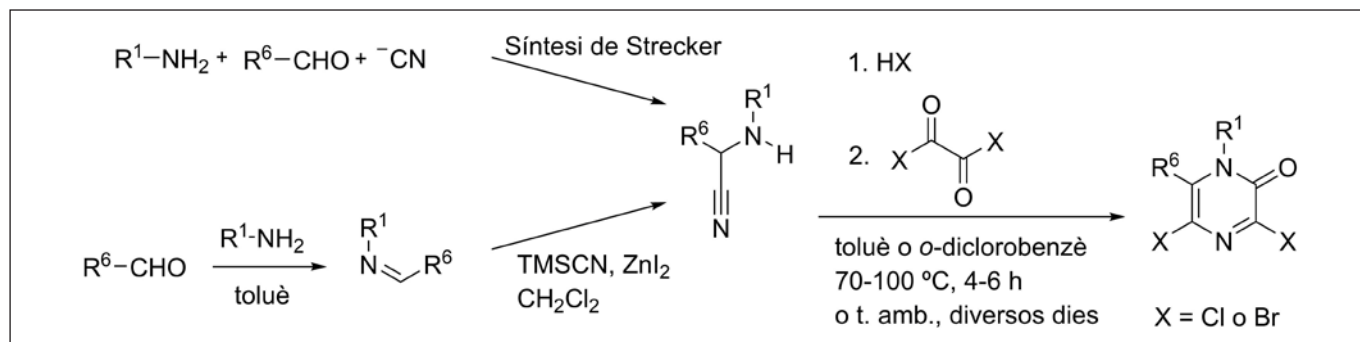


FIGURA 11. Síntesi de 3,5-dihalo-2(1H)-pirazinones a partir d'halurs d'oxalil i α -aminonitrils. Elaboració pròpia.

ment amb cianur de trimetilsilil (TMSCN) [19]. Cal tenir en compte que per a la formació de l'anell de pirazinona s'ha d'emprar l'hidrohalur de l' α -aminonitril a fi d'evitar la formació d'oxamides simètriques. Només s'utilitza l' α -aminonitril lliure quan és poc nucleòfil (per exemple, $R^1 = \text{Ph}$).

Aquest mètode s'ha utilitzat per obtenir 3,5-dihalo-2(1H)-pirazinones amb una varietat de substituents a les posicions 1 i 6. Tot i això, aquesta reacció no dona bons resultats quan R^1 és un grup acil i quan R^6 és un grup electroattractiu. A més, quan R^1 i R^6 són grups voluminosos, els rendiments són baixos [45]. L'addició d'una quantitat catalítica de dimetilformamida (DMF) pot accelerar la reacció [19, 45].

Kaval *et al.* van adaptar aquest mètode a la síntesi en fase sòlida de 3,5-dicloro-2(1H)-pirazinones amb l'objectiu d'aprofitar els avantatges de la química combinatòria i poder obtenir

quimioteques d'estructures amb interès biològic (figura 12) [46]. Aquest protocol consisteix a tractar una resina Wang amb un aldehid i TMSCN per generar un α -aminonitril unit al suport sòlid, el qual es tracta amb HCl i, a continuació, amb un excés de clorur d'oxalil en toluè. D'aquesta manera s'obtenen 3,5-dicloro-2(1H)-pirazinones unides al suport sòlid amb diferents substituents a la posició 6.

Aquest mètode de preparació de 3,5-dicloro-2(1H)-pirazinones també es va realitzar sota irradiació de microones, condicions que van suposar una disminució significativa dels temps de reacció [47-49]. En particular, es va desenvolupar un procediment *one-pot* que consisteix en: 1) una reacció de Strecker assistida per irradiació de microones que proporciona l' α -aminonitril i 2) l'addició de HCl gas, seguida de tractament amb clorur d'oxalil sota irradiació de microones, en què s'obté la 3,5-dicloro-2(1H)-pirazinona (figura 13).

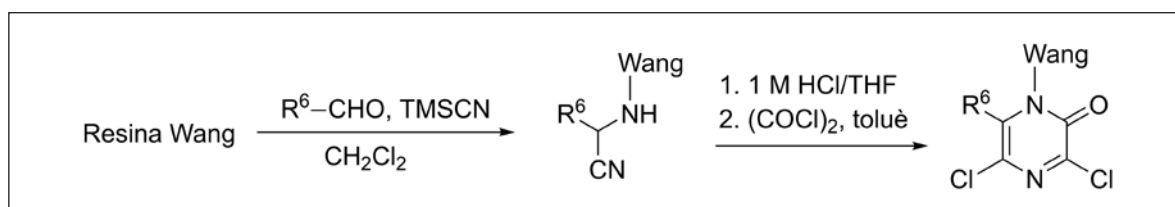


FIGURA 12. Síntesi en fase sòlida de 3,5-dicloro-2(1H)-pirazinones. Elaboració pròpia.

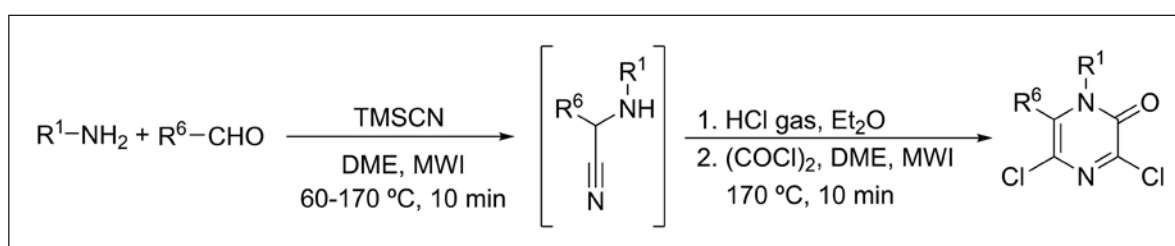


FIGURA 13. Síntesi de 3,5-dicloro-2(1H)-pirazinones amb irradiació de microones. Elaboració pròpia.

Els investigadors de Bristol-Myers Squibb van optimitzar la síntesi de 3,5-dihalo-2(1*H*)-pirazinones per a la seva obtenció a escala multigram. En aquest cas, la reacció té lloc a temperatures de reacció inferiors a les descrites per Vekemans *et al.* i s'utilitzen dissolvents amb un punt d'ebullició més baix [50, 51]. En aquest procediment, l' α -aminonitril es prepara per reacció de substitució nucleòfila de cloroacetnitril amb una amina primària en presència de KI i K_2CO_3 en CH_3CN . A continuació, s'acidifica l' α -aminonitril i es tracta amb clorur o bromur d'oxalil en toluè i s'obté la 3,5-dihalo-2(1*H*)-pirazinona (figura 14).

Les 3,5-dihalo-2(1*H*)-pirazinones són compostos que s'han emprat en la síntesi d'una diversitat de compostos amb propietats biològiques interessants. La posició C-3, que és un clorur d'imidoïl, es pot derivatitzar selectivament amb una varietat de nucleòfils a través de reaccions d'addició/eliminació. A més, en aquesta posició també s'hi han incorporat grups aril, heteroaril, alquil, alquenil o alquinil mitjançant reaccions catalitzades per metalls, tant en solució com en fase sòlida. En canvi, la funcionalització de la posició halovinílica C-5 és més difícil. Ara bé, una vegada derivatitzada la posició C-3, es poden introduir substituents en el C-5 a través d'una reacció d'acoblament creuat catalitzada per metalls. Així mateix, les dues posicions es poden deshalogenar per reacció amb format de sodi catalitzada per pal·ladi. També s'ha demostrat que el sistema azadiè de la pirazinona pot donar reaccions de cicloaddició intra- i intermoleculars amb olefines i acetilens. La reactivitat de les 3,5-dihalo-2(1*H*)-pirazinones, tant en solució com en fase sòlida, s'ha recopilat en diversos articles de revisió [52-55]. En aquesta publicació, es recullen els avenços que s'han fet en aquest àmbit a partir del 2010.

En un estudi de Bristol-Myers Squibb, a partir de 3,5-dihalo-2(1*H*)-pirazinones, es va desenvolupar una família de 3-*N*-(hetero)arilamino-2(1*H*)-pirazinones amb estructura general 13 com a antagonistes del receptor del factor alliberador de

corticotropina-1 (CRF₁R) que poden ser útils per al tractament de desordres psiquiàtrics (figura 15) [17, 50, 51, 56-58]. Les 3,5-dihalo-2(1*H*)-pirazinones es van sintetitzar seguint el procediment descrit a la figura 14 i, a continuació, es van tractar amb la corresponent (hetero)arilamina en medi bàsic o en presència d'un catalitzador de pal·ladi (figura 15a) [17]. Els substituents del C-5 es van introduir a partir de la 5-bromo-2(1*H*)-pirazinona 14 a través de reaccions d'acoblament creuat catalitzades per pal·ladi (figura 15b). També es va obtenir l'anàleg deshalogenat per hidrogenació de 14 en presència de Pd/C [17]. D'aquesta família de compostos destaquen **BMS-665053** i **BMS-764459**, que són antagonistes selectius del CRF₁R ($IC_{50} \leq 1,0$ nM), amb bones propietats farmacocinètiques en rates (figura 16). A més, **BMS-764459** mostra un bon perfil metabòlic [56, 57]. Amb base a aquesta activitat, es van preparar anàlegs fluorats i se'n va explorar el potencial com a radiolligands en tomografia per emissió de positrons (TEP) [59, 60].

El grup de Sandström va desenvolupar una família d'inhibidors aquirals de la proteasa NS3 del virus de l'hepatitis C amb l'estructura general 15 representada a la figura 17 [48, 49]. Van seleccionar l'anell de 2(1*H*)-pirazinona perquè manté el patró d'enllaços per pont d'hidrogen de l'esquelet peptídic i perquè pot actuar com a inductor d'estructures β . El punt de partida del disseny d'aquest compost va ser el tripèptid 16. La síntesi de l'anell de pirazinona es va realitzar seguint el procediment descrit per Gising *et al.* amb irradiació de microones (figura 13) [47]. La 3,5-dicloro-2(1*H*)-pirazinona resultant, que incorpora els substituents corresponents a les posicions 1 i 6, es va derivatitzar selectivament a la posició 3 amb carbamat de *tert*-butil o *tert*-butilurea mitjançant una *N*-arilació de Buchwald catalitzada per pal·ladi emprant $Pd(OAc)_2$, Xantphos i Cs_2CO_3 en 1,2-dimetoxietà (DME) amb irradiació de microones. Alternativament, aquesta posició es va derivatitzar amb un grup amino a través d'una substitució nucleòfila aromàtica amb l'amina corresponent en presència

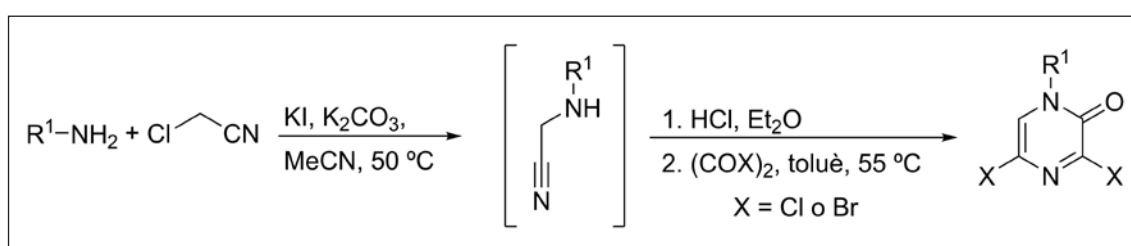


FIGURA 14. Síntesi de 3,5-halo-2(1*H*)-pirazinones a partir d'una amina primària i cloroacetnitril. Elaboració pròpia.

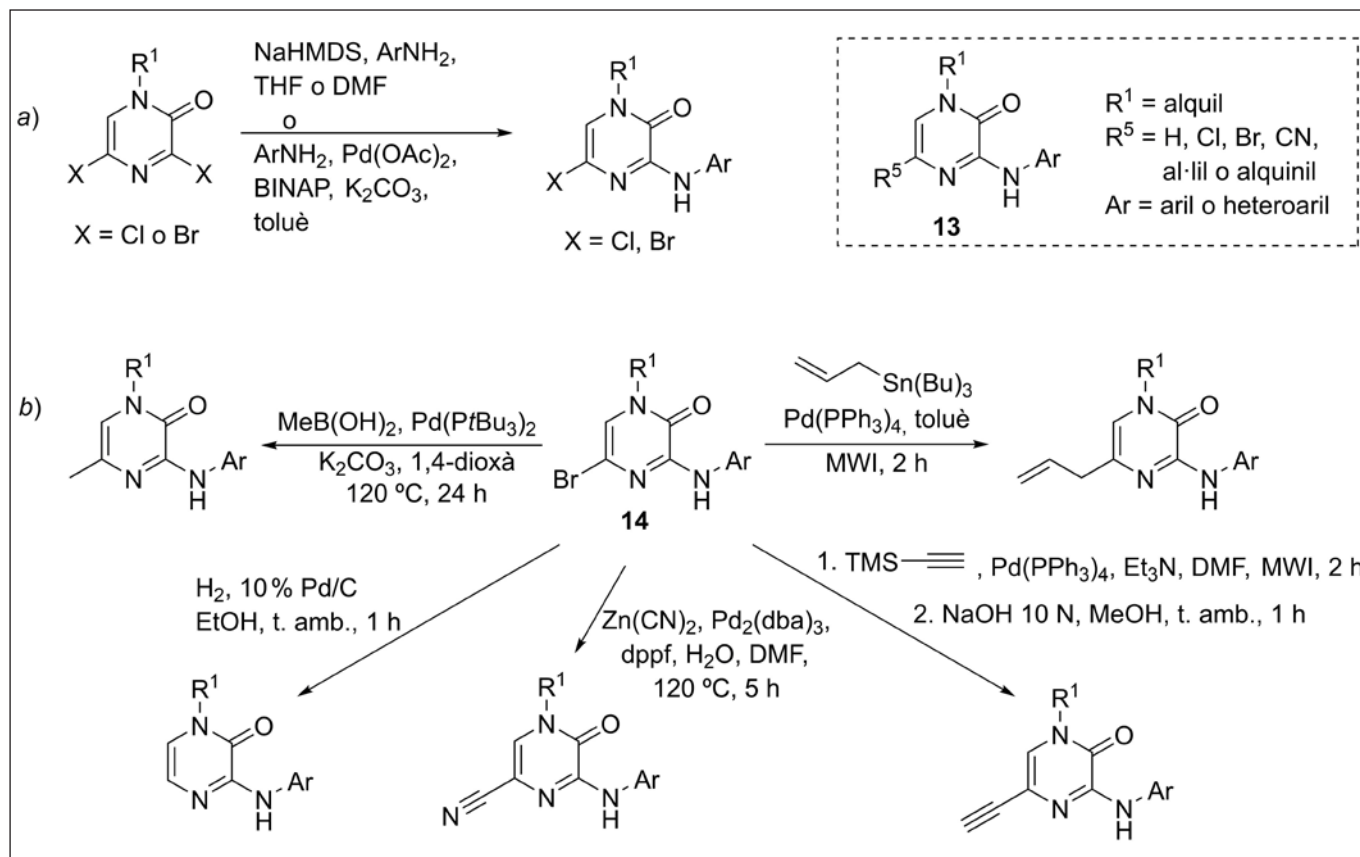


FIGURA 15. Síntesi de 2(1H)-pirazinones com a antagonistes del CRF₁R. Elaboració pròpia.

de *N,N*-diisopropiletilamina (DIEA) en CH₃CN [48, 49]. Aquest estudi va permetre identificar els compostos **15a** i **15b** [48]. Una optimització posterior del compost **15b** va proporcionar **15c** i **15d** com dos dels millors inhibidors de la proteasa NS3 que contenen un anell de 2(1H)-pirazinona [49]. Aquest estudi també va mostrar la importància per a l'activitat de la presència de substituents d'una certa longitud a la posició C-6.

En un altre estudi, Harker *et al.* van sintetitzar 3,5-dicloro-2(1H)-pirazinones en escala multigram seguint el procediment descrit pels investigadors de Bristol-Myers Squibb (figura 14). Aquestes 3,5-dicloro-2(1H)-pirazinones es van sotmetre a una cicloadició [4 + 2] amb un alquinilboronat a 180 °C en absència de dissolvent durant <2 h (figura 18) [61]. La reacció va proporcionar els derivats de l'àcid borònic de 2-piridona esperats com una mescla de regioisòmers 2:1. Aquests isòmers es van poder separar per cromatografia a contracorrent d'alta resolució (HPCC) i, posteriorment, es van derivatitzar i es va obtenir una col·lecció de 2-piridones funcionalitzades.

El 2006, DuPont va patentar el fungicida **1**, modulator de tubulina, que conté un anell de pirazinona (figura 19) [18]. En aquest cas, la corresponent 3,5-dicloro-2(1H)-pirazinona de partida es va sintetitzar seguint el procediment descrit a la figura 11. El substituent de la posició 3 es va introduir per tractament de la 3,5-dicloro-2(1H)-pirazinona amb una varietat

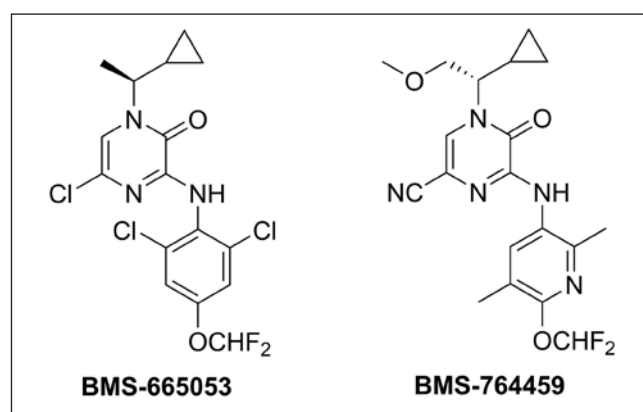


FIGURA 16. Estructura de dos antagonistes del CRF₁R. Elaboració pròpia.

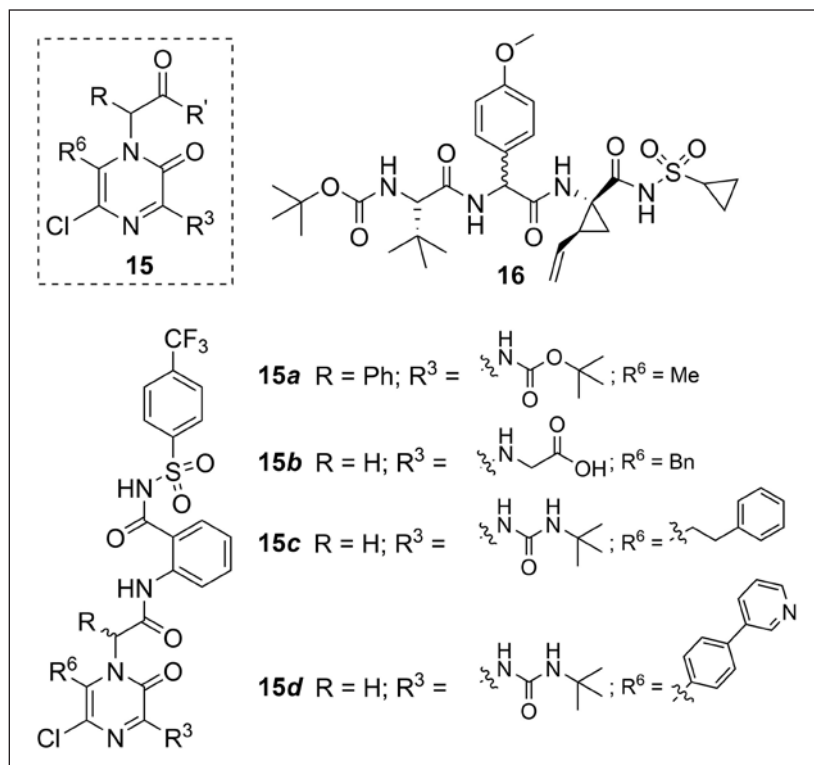


FIGURA 17. Inhibidors de la proteasa NS3 del virus de l'hepatitis C que contenen un anell de 2(1*H*)-pirazinona. Elaboració pròpia.

de nucleòfils o a través d'una reacció d'acoblament creuat catalitzada per metalls. D'aquesta manera, es van obtenir pirazinones substituïdes amb un heterocicle en aquesta posició [19]. També es va fer la introducció de grups amida tractant la 3,5-dicloro-2(1*H*)-pirazinona amb *N*-cianometilbenzotriazoles en presència d'una base, seguida d'oxidació amb àcid peracètic. Aquests investigadors van dur a terme una anàlisi de relació estructura-reactivitat a partir de 2(1*H*)-pirazinones incorporant una varietat de substituents a les posicions N-1, C-3, C-5 i C-6 de l'anell [19]. Els millors derivats, com ara 18 i 19, en general contenen un grup alquil ramificat al N-1, un anell de pirazole unit pel N a la posició 3, un grup clor a la

posició 5 i un grup fenil 2,4,6-trisubstituït a la posició 6 (figura 19). Aquests compostos van mostrar activitat fungicida envers fongs fitopatògens econòmicament importants i també una activitat similar a la del placlitaxel envers cèl·lules de rhabdomyosarcoma.

Yang *et al.* van sintetitzar una col·lecció de 2(1*H*)-pirazinones 1,3,5-trisubstituïdes 19 i van estudiar-ne l'activitat com a inhibidors de PB2 (figura 20) [62], una subunitat de la polimerasa del virus de la grip que constitueix una diana important per al disseny de nous fàrmacs contra aquesta malaltia. Com a base per al disseny d'aquestes noves pirazino-

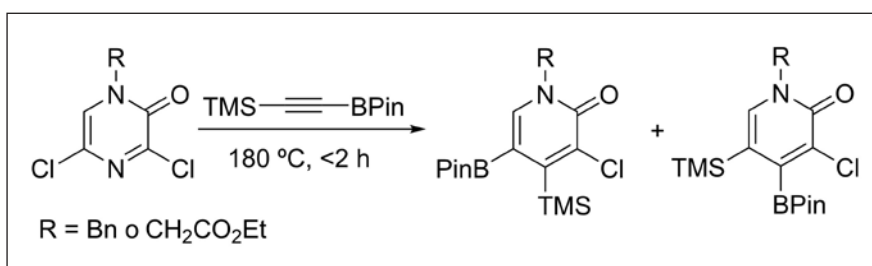


Figura 18. Síntesi de 2-piridones a partir de 2(1*H*)-pirazinones. Elaboració pròpia.

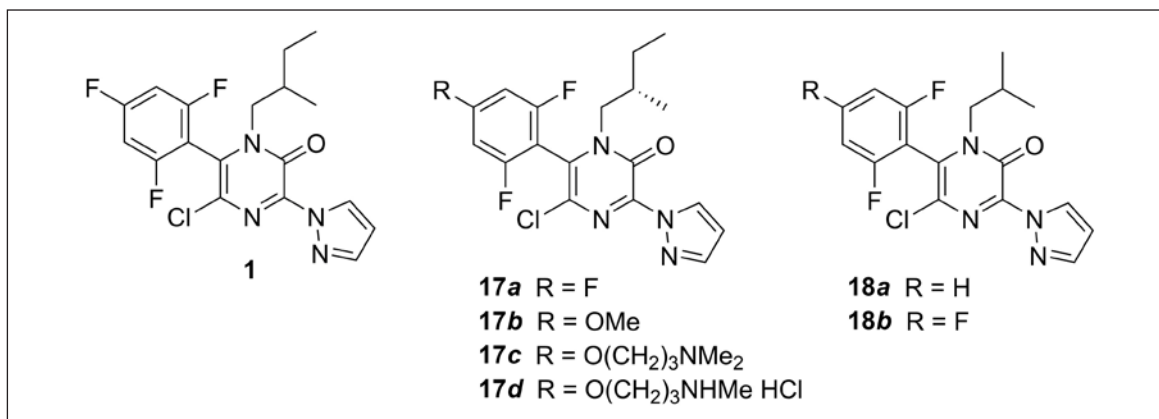


FIGURA 19. Moduladors de tubulina que contenen un anell de 2(1*H*)-pirazinona. Elaboració pròpia.

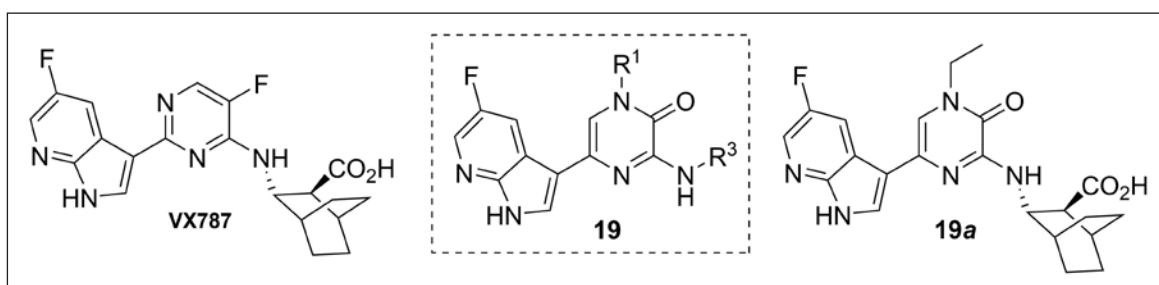


FIGURA 20. Inhibidors de PB2 que contenen un anell de 2(1*H*)-pirazinona. Elaboració pròpia.

nes van emprar l'estructura de **VX787**, un inhibidor de PB2 que ha entrat en assajos clínics de fase III. Concretament, van substituir l'anell de pirimidina de **VX787** per un de pirazinona. Aquesta família de compostos es va preparar a partir de la 3,5-dibromo-1-metil-2(1*H*)-pirazinona comercial o d'una 3,5-dibromo-2(1*H*)-pirazinona sintetitzada d'acord amb el protocol de la figura 14. Aquesta etapa proporciona el grup unit al N-1. El substituent del C-3 es va incorporar per reacció de la 3,5-dibromo-2(1*H*)-pirazinona corresponent amb una amina en presència de DIEA, mentre que el del C-5 es va introduir a través d'una reacció d'acoblament creuat de Suzuki-Miyaura emprant el pinacol ester de l'àcid 7-azaindole-3-borònic necessari. A la figura 20 es representa el millor anàleg **19a**.

Investigadors d'AstraZeneca van dissenyar anàlegs del compost *lead* **AZD6703** a partir de la substitució de l'anell de quinazolinona per un de 2(1*H*)-pirazinona per tal d'obtenir inhibidors selectius de la cinasa MAP p38α, que té un paper important en la regulació de la senyalització proinflamatòria (figura 21) [22]. La síntesi d'aquesta família de compostos es va dur a terme a partir de la corresponent 1-aril-3,5-dibro-

mo-2(1*H*)-pirazinona, que es va obtenir de la manera que es representa a la figura 14. El grup aminoalquil de la posició 3 es va incorporar a través d'una substitució nucleòfila aromàtica amb la corresponent amina en presència de Et₃N. El brom de la posició 5 es va eliminar per hidrogenació mitjançant una transferència d'hidrogen amb format d'amoni i Pd/C en EtOH sota irradiació de microones. Mitjançant una anàlisi de relació estructura-activitat a través de la incorporació de diferents grups aminoalquil a la posició 3 de l'anell de pirazi-

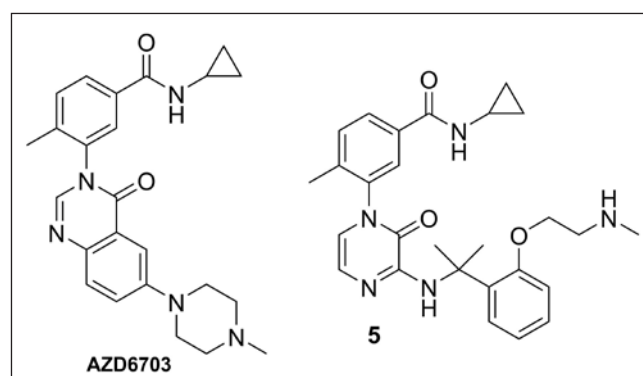


FIGURA 21. Inhibidors de la cinasa MAP p38α que contenen un anell de 2(1*H*)-pirazinona. Elaboració pròpia.

nona, es va identificar el compost 5 amb propietats biològiques *in vitro* i *in vivo* adequades per ser considerat un candidat a fàrmac que es pugui administrar per inhalació.

Conclusions

L'anell de 2(1*H*)-pirazinona, present en un gran nombre de productes naturals, es pot sintetitzar a partir de la combinació d'una àmplia varietat de components acíclics. Entre els diferents protocols existents destaquen, d'una banda, la condensació d'un α -aminoàcid amida amb un compost 1,2-dicarbonylic i, de l'altra, la reacció d'un halur d'oxalil amb un α -aminonitril. En aquest article s'han revisat aquests dos mètodes de síntesi per l'interès que tenen en la preparació de compostos heterocíclics altament funcionalitzats amb potencials aplicacions biològiques.

Referències

- [1] DUTCHER, J. D. «Aspergillilic acid: An antibiotic substance produced by *Aspergillus flavus*: I. General properties; formation of desoxyaspergillilic acid; structural conclusions». *J. Biol. Chem.*, 171 (1) (1947), p. 321-339.
- [2] DUNN, G.; NEWBOLD, G. T.; SPRING, F. S. «Synthesis of flavacol, a metabolic product of *Aspergillus flavus*». *J. Chem. Soc.* (1949), p. 2586-2587.
- [3] ÁLVAREZ, M. E.; WHITE, C. B.; GREGORY, J.; KYDD, G. C.; HARRIS, A.; SUN, H. H.; GILLUM, A. M.; COOPER, R. «Phevalin, a new calpain inhibitor, from a *Streptomyces* sp.». *J. Antibiot.*, 48 (10) (1995), p. 1165-1167.
- [4] ZIMMERMANN, M.; FISCHBACH, M. A. «A family of pyrazinone natural products from a conserved nonribosomal peptide synthetase in *Staphylococcus aureus*». *Chem. Biol.*, 17 (9) (2010), p. 925-930.
- [5] BÖHRINGER, N.; GÖTSCHOW, M.; KÖNIG, G. M.; SCHÄBERLE, T. F. «Phileucin - A cyclic dipeptide similar to phevalin (aureusimine B) from *Streptomyces coelicolor* M1146». *Nat. Prod. Commun.*, 12 (1) (2017), p. 107-109.
- [6] UMEZAWA, S.; TATSUTA, K.; TSUCHIYA, T.; UMEZAWA, H.; NAGANAWA, H. «The structure of arglecin, a new metabolite of *Streptomyces*». *Tetrahedron Lett.*, 12 (3) (1971), p. 259-262.
- [7] TATSUTA, K.; FUJIMOTO, K.; YAMASHITA, M.; TSUCHIYA, T.; UMEZAWA, S.; UMEZAWA, H. «Argvalin, a new microbial metabolite: Isolation and structure». *J. Antibiot.*, 26 (10) (1973), p. 606-608.
- [8] TANG, Y.-Q.; SATTLER, I.; THIERICKE, R.; GRABLEY, S.; FENG, X.-Z. «Maremycins C and D, new diketopiperazines, and maremycins E and F, novel polycyclic *spiro*-indole metabolites isolated from *Streptomyces* sp.». *Eur. J. Org. Chem.*, 2 (2001), p. 261-267.
- [9] JANSEN, R.; SOOD, S.; MOHR, K. I.; KUNZE, B.; IRSCHIK, H.; STADLER, M.; MÜLLER, R. «Nannoazinones and sorazinones, unprecedented pyrazinones from myxobacteria». *J. Nat. Prod.*, 77 (11) (2014), p. 2545-2552.
- [10] HIRANO, K.; KUBOTA, T.; TSUDA, M.; WATANABE, K.; FROMONT, J.; KOBAYASHI, J. «Ma'edamines A and B, cytotoxic bromotyrosine alkaloids with a unique 2(1*H*)-pyrazinone ring from sponge *Suberea* sp.». *Tetrahedron*, 56 (41) (2000), p. 8107-8110.
- [11] WRIGHT, A. E.; POMPONI, S. A.; CROSS, S. S.; MCCARTHY, P. «A new bis-(indole) alkaloid from a deep-water marine sponge of the genus *Spongosorites*». *J. Org. Chem.*, 57 (17) (1992), p. 4772-4775.
- [12] CAPON, R. J.; ROONEY, F.; MURRAY, L. M.; COLLINS, E.; SIM, A. T. R.; ROSTAS, J. A. P.; BUTLER, M. S.; CARROLL, A. R. «Dragmacidins: new protein phosphatase inhibitors from a southern Australian deep-water marine sponge, *Spongosorites* sp.». *J. Nat. Prod.*, 61 (5) (1998), p. 660-662.
- [13] CUTIGNANO, A.; BIFULCO, G.; BRUNO, I.; CASAPULLO, A.; GOMEZ-PALOMA, L.; RICCIO, R. «Dragmacidin F: A new antiviral bromindole alkaloid from the Mediterranean sponge *Halicortex* sp.». *Tetrahedron*, 56 (23) (2000), p. 3743-3748.
- [14] MOTOHASHI, K.; INABA, K.; FUSE, S.; DOI, T.; IZUMIKAWA, M.; KHAN, S. T.; TAKAGI, M.; TAKAHASHI, T.; SHIN-YA, K. «JBIR-56 and JBIR-57, 2(1*H*)-pyrazinones from a marine sponge-derived *Streptomyces* sp. SpD081030SC-03». *J. Nat. Prod.*, 74 (7) (2011), p. 1630-1635.
- [15] FURUTA, Y.; TAKAHASHI, K.; FUKUDA, Y.; KUNO, M.; KAMIYAMA, T.; KOZAKI, K.; NOMURA, N.; EGAWA, H.; MINAMI, S.; WATANABE, Y.; NARITA, H.; SHIRAKI, K. «*In vitro* and *in vivo* activities of anti-influenza virus compound T-705». *Antimicrob. Agents Chemother.*, 46 (4) (2002), p. 977-981.
- [16] JOSHI, S.; PARKAR, J.; ANSARI, A.; VORA, A.; TALWAR, D.; TIWASKAR, M.; PATIL, S.; BARKATE, H. «Role of favipiravir in the treatment of COVID-19». *Int. J. Infect. Dis.*, 102 (2021), p. 501-508.
- [17] HARTZ, R. A.; AHUJA, V. T.; ARVANITIS, A. G.; RAFALSKI, M.; YUE, E. W.; DENHART, D. J.; SCHMITZ, W. D.; DITTA, J. L.; DESKUS, J. A.; BRENNER, A. B.; HOBBS, F. W.; PAYNE, J.; LELAS, S.; LI, Y.-W.; MOLSKI, T. F.; MATTSON, G. K.; PENG, Y.; WONG, H.; GRACE, J. E.; LENTZ, K. A.; QIAN-CUTRONE, J.; ZHUO, X.; SHU, Y.-Z.; LODGE, N. J.; ZACZEK, R.; COMBS, A. P.; OLSON, R. E.; BRONSON, J. J.; MATTSON, R. J.; MACOR, J. E. «Synthesis, structure-activity relationships, and *in vivo*

- evaluation of *N*^β-phenylpyrazinones as novel corticotropin-releasing factor-1 (CRF₁) receptor antagonists». *J. Med. Chem.*, 52 (14) (2009), p. 4173–4191.
- [18] BEREZNAK, J. F.; SHARPE, P. L.; SHETH, R. B.; STEVENSON, T. M.; TAGGI, A. E.; TSENG, C.-P.; ZHANG, W. *Fungicidal pyrazine derivatives*. PCT Application WO 2006/089060. E. I. DuPont De Nemours, 2006.
- [19] TAGGI, A. E.; STEVENSON, T. M.; BEREZNAK, J. F.; SHARPE, P. L.; GUTTERIDGE, S.; FORMAN, R.; BISAHA, J. J.; CORDOVA, D.; CROMPTON, M.; GEIST, L.; KOVACS, P.; MARSHALL, E.; SHETH, R.; STAVIS, C.; TSENG, C.-P. «Tubulin modulating antifungal and antiproliferative pyrazinone derivatives». *Bioorg. Med. Chem.*, 24 (3) (2016), p. 435–443.
- [20] HEERES, J.; JONGE, M. R. de; KOYMANS, L. M. H.; DAEYAERT, F. F. D.; VINKERS, M.; AKEN, K. J. A. van; ARNOLD, E.; DAS, K.; KILONDA, A.; HOORNAERT, G. J.; COMPERNOLLE, F.; CEGLA, M.; AZZAM, R. A.; ANDRIES, K.; BÉTHUNE, M.-P. de; AZIJN, H.; PAUWELS, R.; LEWI, P. J.; JANSSEN, P. A. J. «Design, synthesis, and SAR of a Novel pyrazinone series with non-nucleoside HIV-1 reverse transcriptase inhibitory activity». *J. Med. Chem.*, 48 (6) (2005), p. 1910–1918.
- [21] BURGEY, C. S.; ROBINSON, K. A.; LYLE, T. A.; SANDERSON, P. E. J.; LEWIS, S. D.; LUCAS, B. J.; KRUEGER, J. A.; SINGH, R.; MILLER-STEIN, C.; WHITE, R. B.; WONG, B.; LYLE, E. A.; WILLIAMS, P. D.; COBURN, C. A.; DORSEY, B. D.; BARROW, J. C.; STRANIERI, M. T.; HOLAHAN, M. A.; SITKO, G. R.; COOK, J. J.; McMASTERS, D. R.; McDONOUGH, C. M.; SANDERS, W. M.; WALLACE, A. A.; CLAYTON, F. C.; BOHN, D.; LEONARD, Y. M.; DETWILER, T. J.; LYNCH, J. J.; YAN, Y.; CHEN, Z.; KUO, L.; GARDELL, S. J.; SHAFER, J. A.; VACCA, J. P. «Metabolism-directed optimization of 3-aminopyrazinone acetamide thrombin inhibitors. Development of an orally bioavailable series containing P1 and P3 pyridines». *J. Med. Chem.*, 46 (4) (2003), p. 461–473.
- [22] RAUBO, P.; EVANS, R.; WILLIS, P. «The discovery and evaluation of 3-amino-2(1*H*)-pyrazinones as a novel series of selective p38 α MAP kinase inhibitors». *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 30 (18) (2020), article 127412.
- [23] JAPP, F. R.; KNOX, J. «A condensation product of mandelonitrile». *J. Chem. Soc., Trans.*, 87 (1905), p. 701–707.
- [24] McCOMBIE, H.; PARRY, E. «Condensations of cyanohydrins. Part I. Condensation products from anisaldehyde cyanohydrin and cinnamaldehyde cyanohydrin». *J. Chem. Soc., Trans.*, 95 (1909), p. 584–590.
- [25] INGHAM, B. H. «The mechanism of reactions induced by hydrogen chloride between aromatic aldehydes and aldehyde-cyanohydrins in solution». *J. Chem. Soc.* (1927), p. 692–700.
- [26] BUSCH, M.; FOERST, W. «Phenacylhydrazine». *J. Prakt. Chem.*, 119 (1) (1928), p. 287–302.
- [27] RIESCO-LLACH, G.; PLANAS, M.; FELIU, L.; JOULE, J. A. «2(1*H*)-pyrazinones from acyclic building blocs: Methods of synthesis and further derivatizations». *RSC Adv.*, 13 (2) (2023), p. 1162–1184.
- [28] JONES, R. G. «Pyrazines and related compounds. I. A new synthesis of hydroxypyrazines». *J. Am. Chem. Soc.*, 71 (1) (1949), p. 78–81.
- [29] KARMAS, G.; SPOERRI, P. E. «The preparation of hydroxypyrazines and derived chloropyrazines». *J. Am. Chem. Soc.*, 74 (6) (1952), p. 1580–1584.
- [30] KONAKAHARA, T.; TAKAGI, Y. «Studies of pyrazines. II. Synthetic study of hydroxypyrazines». *Heterocycles*, 9 (12) (1978), p. 1733–1739.
- [31] DUNN, G.; ELVIDGE, J. A.; NEWBOLD, G. T.; RAMSAY, D. W. C.; SPRING, F. S.; SWEENEY, W. «Pyrazine derivatives. Part XI. Synthesis of cyclic hydroxamic acids related to aspergillitic acid». *J. Chem. Soc.* (1949), p. 2707–2712.
- [32] MAGUIRE, J.; PATON, D.; ROSE, F. L. «s-Triazolopyrazines». *J. Chem. Soc. C* (1969), p. 1593–1597.
- [33] HELLIWELL, M.; YUN, Y.; JOULE, J. A. «Surprising orientation in ring synthesis of 3,5-dimethylpyrazin-2(1*H*)-one». *Acta Cryst.*, E62 (2006), p. o955–o956.
- [34] MUEHLMANN, F. L.; DAY, A. R. «Metabolite analogs. V. Preparation of some substituted pyrazines and imidazo[*b*]pyrazines». *J. Am. Chem. Soc.*, 78 (1) (1956), p. 242–244.
- [35] CHUYEN, N. van; KURATA, T.; FUJIMAKI, M. «On the reaction of dipeptides with dicarbonyl compounds». *Agric. Biol. Chem.*, 36 (7) (1972), p. 1257–1258.
- [36] CHUYEN, N. van; KURATA, T.; FUJIMAKI, M. «Formation of *N*-[2(3-alkylpyrazin-2-on-1-yl)acyl]amino acids or -peptides on heating tri- or tetrapeptides with glyoxal». *Agric. Biol. Chem.*, 37 (7) (1973), p. 1613–1618.
- [37] SEIFERT, R. M.; BUTTERY, R. G.; GUADAGNI, D. G.; BLACK, D. R.; HARRIS, J. G. «Synthesis of some 2-methoxy-3-alkylpyrazines with strong bell pepper-like odors». *J. Agric. Food Chem.*, 18 (2) (1970), p. 246–249.
- [38] SEIFERT, R. M.; BUTTERY, R. G.; GUADAGNI, D. G.; BLACK, D. R.; HARRIS, J. G. «Synthesis and odor properties of some additional compounds related to 2-isobutyl-3-methoxypyrazine». *J. Agric. Food Chem.*, 20 (1) (1972), p. 135–137.
- [39] LINDSLEY, C. W.; ZHAO, Z.; LEISTER, W. H.; ROBINSON, R. G.; BARNETT, S. F.; DEFEQ-JONES, D.; JONES, R. E.; HARTMAN, G. D.; HUFF, J. R.; HUBER, H. E.; DUGGAN, M. E. «Allosteric Akt (PKB) inhibitors: Discovery and SAR of isozyme selective inhibitors». *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 15 (3) (2005), p. 761–764.
- [40] BENJAHAD, A.; GRANET, R.; KRAUSZ, P.; BOSGIRAUD, C.; DELEBASSÉE, S. «Synthesis of 3-alkyl piperazin-2-one nucleosides with

potential antiretroviral activity». *Nucleosides and Nucleotides*, 15 (11–12) (1996), p. 1849–1861.

[41] PIERRA, C.; COUNOR, C.; STORER, R.; GOSSELIN, G. «Synthesis and antiviral evaluation of the 2'-C-methyl branched derivative of a nucleoside analog inhibitor of RNA viral infections, T-1106». *Collect. Czech. Chem. Commun.*, 76 (11) (2011), p. 1327–1333.

[42] WEBER, A. L. «Sugar-driven prebiotic synthesis of 3,5(6)-dimethylpyrazin-2-one: A possible nucleobase of a primitive replication process». *Orig. Life Evol. Biosph.*, 38 (4) (2008), p. 279–292.

[43] GATELY, M.; WONG, S.; PEOPLES, J.; GALAMAY, D.; DELGADO, G.; WEBER, A. L.; CAMPBELL, T. «Synthesis and base-pairing properties of pyrazine nucleic acids». *Nucleosides, Nucleotides and Nucleic Acids*, 39 (6) (2020), p. 866–891.

[44] VEKEMANS, J.; POLLERS-WIEERS, C.; HOORNAERT, G. «A new synthesis of substituted 2(1H)-pyrazinones». *J. Heterocycl. Chem.*, 20 (4) (1983), p. 919–923.

[45] BORGGRAEVE, W. M. de; VERBIST, B. M. P.; ROMBOUTS, F. J. R.; PAWAR, V. G.; SMETS, W. J.; KAMOUNE, L.; ALEN, J.; EYCKEN, E. V. van der; COMPERNOLLE, F.; HOORNAERT, G. J. «Design and synthesis of Novel type VI-like β -turn mimetics. Diversity at the $i+1$ and the $i+2$ position». *Tetrahedron*, 60 (50) (2004), p. 11597–11612.

[46] KAVAL, N.; DEHAEN, W.; EYCKEN, E. van der. «Solid-phase synthesis of the 2(1H)-pyrazinone scaffold: A new approach toward diversely substituted heterocycles». *J. Comb. Chem.*, 7 (1) (2005), p. 90–95.

[47] GISING, J.; ÖRTQVIST, P.; SANDSTRÖM, A.; LARHED, M. «A straightforward microwave method for rapid synthesis of N-1, C-6 functionalized 3,5-dichloro-2(1H)-pyrazinones». *Org. Biomol. Chem.*, 7 (13) (2009), p. 2809–2815.

[48] ÖRTQVIST, P.; GISING, J.; EHRENBORG, A. E.; VEMA, A.; BORG, A.; KARLÉN, A.; LARHED, M.; DANIELSON, U. H.; SANDSTRÖM, A. «Discovery of achiral inhibitors of the hepatitis C virus NS3 protease based on 2(1H)-pyrazinones». *Bioorg. Med. Chem.*, 18 (17) (2010), p. 6512–6525.

[49] GISING, J.; BELFRAGE, A. K.; ALOGHELI, H.; EHRENBORG, A.; ÅKER-BLOM, E.; SVENSSON, R.; ARTURSSON, P.; KARLÉN, A.; DANIELSON, U. H.; LARHED, M.; SANDSTRÖM, A. «Achiral pyrazinone-based inhibitors of the hepatitis C virus NS3 protease and drug-resistant variants with elongated substituents directed toward the S2 pocket». *J. Med. Chem.*, 57 (5) (2014), p. 1790–1801.

[50] HARTZ, R. A.; AHUJA, V. T.; RAFALSKI, M.; SCHMITZ, W. D.; BRENNER, A. B.; DENHART, D. J.; DITTA, J. L.; DESKUS, J. A.; YUE, E. W.; ARVANITIS, A. G.; LELAS, S.; LI, Y.-W.; MOLSKI, T. F.; WONG, H.; GRACE,

J. E.; LENTZ, K. A.; LI, J.; LODGE, N. J.; ZACZEK, R.; COMBS, A. P.; OLSON, R. E.; MATTSON, R. J.; BRONSON, J. J.; MACOR, J. E. «*In vitro* intrinsic clearance-based optimization of N³-phenylpyrazinones as corticotropin-releasing factor-1 (CRF₁) receptor antagonists». *J. Med. Chem.*, 52 (14) (2009), p. 4161–4172.

[51] LI, J.; SMITH, D.; KRISHNANANTHAN, S.; HARTZ, R. A.; DASGUPTA, B.; AHUJA, V.; SCHMITZ, W. D.; BRONSON, J. J.; MATHUR, A.; BARRISH, J. C.; CHEN, B.-C. «An efficient, direct bis-ortho-chlorination of 4-(difluoromethoxy)aniline and its application to the synthesis of BMS-665053, a potent and selective pyrazinone-containing corticotropin-releasing factor-1 receptor antagonist». *Org. Process Res. Dev.*, 16 (1) (2012), p. 156–159.

[52] KAVAL, N.; BISZTRAY, K.; DEHAEN, W.; KAPPE, C. O.; EYCKEN, E. van der. «Microwave-enhanced transition metal-catalyzed decoration of 2(1H)-pyrazinone scaffolds». *Mol. Divers.*, 7 (2–4) (2003), p. 125–133.

[53] PAWAR, V. G.; BORGGRAEVE, W. M. de. «3,5-Dihalo-2(1H)-pyrazinones: Versatile scaffolds in organic synthesis». *Synthesis*, 17 (2006), p. 2799–2814.

[54] KAVAL, N.; APPUKKUTAN, P.; EYCKEN, E. van der. «The chemistry of 2-(1H)-pyrazinones in solution and on solid support». A: EYCKEN, E. van der; KAPPE, C. O. (ed.). *Microwave-assisted synthesis of heterocycles*. Berlin; Heidelberg: Springer, 2006. (Topics in Heterocyclic Chemistry; 1), p. 267–304.

[55] MEHTA, V. P.; APPUKKUTAN, P.; EYCKEN, E. van der. «Microwave-assisted chemistry of 2(1H)-pyrazinones». *Curr. Org. Chem.*, 15 (2) (2011), p. 265–283.

[56] HARTZ, R. A.; AHUJA, V. T.; ZHUO, X.; MATTSON, R. J.; DENHART, D. J.; DESKUS, J. A.; VRUDHULA, V. M.; PAN, S.; DITTA, J. L.; SHU, Y.-Z.; GRACE, J. E.; LENTZ, K. A.; LELAS, S.; LI, Y.-W.; MOLSKI, T. F.; KRISHNANANTHAN, S.; WONG, H.; QIAN-CUTRONE, J.; SCHARTMAN, R.; DENTON, R.; LODGE, N. J.; ZACZEK, R.; MACOR, J. E.; BRONSON, J. J. «A strategy to minimize reactive metabolite formation: Discovery of (S)-4-(1-cyclopropyl-2-methoxyethyl)-6-[6-(difluoromethoxy)-2,5-dimethylpyridin-3-ylamino]-5-oxo-4,5-dihydropyrazine-2-carbonitrile as a potent, orally bioavailable corticotropin-releasing factor-1 receptor antagonist». *J. Med. Chem.*, 52 (23) (2009), p. 7653–7668.

[57] ZHUO, X.; HARTZ, R. A.; BRONSON, J. J.; WONG, H.; AHUJA, V. T.; VRUDHULA, V. M.; LEET, J. E.; HUANG, S.; MACOR, J. E.; SHU, Y.-Z. «Comparative biotransformation of pyrazinone-containing corticotropin-releasing factor receptor-1 antagonists: Minimizing the reactive metabolite formation». *Drug Metab. Dispos.*, 38 (1) (2010), p. 5–15.

[58] HARTZ, R. A.; AHUJA, V. T.; SCHMITZ, W. D.; MOLSKI, T. F.; MATTSON, G. K.; LODGE, N. J.; BRONSON, J. J.; MACOR, J. E.

«Synthesis and structure-activity relationships of N^3 -pyridylpyrazinones as corticotropin-releasing factor-1 (CRF₁) receptor antagonists». *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 20 (6) (2010), p. 1890-1894.

[59] DESKUS, J. A.; DISCHINO, D. D.; MATTSON, R. J.; DITTA, J. L.; PARKER, M. F.; DENHART, D. J.; ZUEV, D.; HUANG, H.; HARTZ, R. A.; AHUJA, V. T.; WONG, H.; MATTSON, G. K.; MOLSKI, T. F.; GRACE JR., J. E.; ZUEVA, L.; NIELSEN, J. M.; DULAC, H.; LI, Y.-W.; GUARALDI, M.; AZURE, M.; ONTHANK, D.; HAYES, M.; WEXLER, E.; McDONALD, J.; LODGE, N. J.; BRONSON, J. J.; MACOR, J. E. «¹⁸F[(*R*)-5-Chloro-1-(1-cyclopropyl-2-methoxyethyl)-3-(4-(2-fluoroethoxy)-2,5-dimethylphenylamino)pyrazin-2(1*H*)-one: Introduction of N^3 -phenylpyrazinones as potential CRF-R₁ PET imaging agents». *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 22 (21) (2012), p. 6651-6655.

[60] DENHART, D. J.; ZUEV, D.; DITTA, J. L.; HARTZ, R. A.; AHUJA, V. T.; MATTSON, R. J.; HUANG, H.; MATTSON, G. K.; ZUEVA, L.; NIELSEN, J. M.; KOZLOWSKI, E. S.; LODGE, N. J.; BRONSON, J. J.; MACOR, J. E. «Potential CRF₁R PET imaging agents: 1-Fluoroalkylsubstituted 5-halo-3-(arylamino)pyrazin-2(1*H*)-ones». *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 23 (7) (2013), p. 2052-2055.

[61] HARKER, W. R. R.; DELANEY, P. M.; SIMMS, M.; TOZER, M. J.; HARRITY, J. P. A. «Scalable synthesis of functionalised 2-pyridones via [4 + 2] cycloaddition reactions of 2-pyrazinones and alkynylboronates». *Tetrahedron*, 69 (5) (2013), p. 1546-1552.

[62] YANG, J.; DU, J.; HUANG, C.; WANG, T.; HUANG, L.; YANG, S.; LI, L. «Discovery of 5-(5-fluoro-1*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyridin-3-yl)pyrazin-2(1*H*)-one derivatives as new potent PB2 inhibitors». *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 29 (13) (2019), p. 1609-1613.



G. Riesco-Llach



J. A. Joule



M. Planas



L. Feliu

Gerard Riesco-Llach es va graduar en química el 2018 per la Universitat de Girona (UdG). L'any següent va cursar el Màster en Catàlisi Avançada i Modelatge Molecular a la mateixa universitat. El 2020 es va incorporar al grup LIPPSO de la UdG per realitzar la tesi doctoral centrada en la síntesi de pèptids i de compostos heterocíclics, sota la supervisió de les doctores Lidia Feliu i Marta Planas.

John A. Joule es va doctorar al Departament de Química de la Universitat de Manchester el 1961. Després de cursar estudis postdoctorals a Princeton i Stanford, hi va tornar com a *lecturer*. Va romandre durant quaranta-un anys en aquesta universitat, on se li va concedir la categoria d'emèrit en jubilar-se el 2004. Les seves investigacions s'han centrat en la química heterocíclica, especialment en els alcaloides indòlics. Ha publicat 240 articles originals i 50 revisions, així com els llibres de text *Heterocyclic chemistry*, que es troba en la 5a edició (2010), i *Heterocyclic chemistry at a glance*, dirigit a estudiants universitaris i que es troba en la 2a edició (2013).

Marta Planas és doctora en química (1996) per la Universitat de Girona i actualment és catedràtica del Departament de Química d'aquesta mateixa universitat. La seva recerca se centra en la cerca de compostos bioactius amb activitat antimicrobiana o antitumoral. En particular, el seu principal interès és l'obtenció de pèptids antimicrobians i el desenvolupament de metodologies de síntesi d'aquest tipus de compostos.

Lidia Feliu és doctora en farmàcia (2000) per la Universitat de Barcelona i professora agregada del Departament de Química de la Universitat de Girona. La seva recerca se centra en el disseny i la síntesi de pèptids amb activitat biològica, principalment antimicrobiana o antitumoral. Concretament, està interessada en pèptids lineals o cíclics que incorporen aminoàcids naturals o no naturals, depsipèptids, lipopèptids, pèptids conjugats i pèptids penetradors de cèl·lules.

Nous mètodes computacionals basats en grafs per a tractar la reactivitat química i la catàlisi

New graph-based computational methods for dealing with chemical reactivity and catalysis

Diego Garay-Ruiz,¹ Enric Petrus¹ i Carles Bo^{1,2}

¹ Institut Català d'Investigació Química (ICIQ)

² Universitat Rovira i Virgili (URV). Departament de Química Física i Inorgànica

Resum: El creixement exponencial del poder de la computació ha comportat un impuls decisiu en la capacitat de predicció de la química teòrica i computacional. Malgrat aquests avenços, l'estudi de la reactivitat en sistemes químics complexos que implica el tractament de xarxes de reaccions molt denses és difícil. En aquest article mostrem tres mètodes nous que permeten crear, tractar i processar d'una manera eficient i automàtica cicles catalítics i xarxes de reaccions complexes. En primer lloc presentem una eina per a predir la freqüència de recanvi en cicles catalítics, tant en la catàlisi homogènia com en l'heterogènia. En segon lloc, tractem el que hem anomenat POMSimulator, un mètode que permet determinar mapes de reacció, predir l'especiació en funció del pH i de les concentracions, i també els mecanismes de formació dels òxids moleculars. Finalment, presentem OntoRXN, una nova ontologia orientada a definir formalment els mecanismes de reacció, que facilita el tractament i el processament d'aquesta informació química complexa.

Paraules clau: Xarxes de reacció, química computacional, catàlisi, quimioinformàtica.

Abstract: The exponential growth of computing power has crystallized in a breakthrough in the predictive capability of theoretical and computational chemistry. In spite of this leap forward, the study of the reactivity of complex chemical systems, implying the treatment of very dense reaction networks, is still a challenge. In this article, we showcase three new methods that allow the generation, treatment and processing of catalytic cycles and complex reaction networks in an efficient automated manner. First, we present a tool for predicting the turnover frequency in catalytic cycles, both for homogeneous and heterogeneous catalysis. Then, we present what we have named the POMSimulator, a method for generating reaction maps and predicting speciation on the basis of pH and concentrations, as well as the formation mechanisms of complex molecular oxides. Lastly, we present OntoRXN, a new ontology for the formal definition of reaction mechanisms whose goal is to simplify the treatment and processing of complex chemical information of this type.

Keywords: Reaction networks, computational chemistry, catalysis, cheminformatics.

Introducció

La química computacional (QC), com molts camps en la ciència i l'enginyeria que depenen de la potència de la computació, s'ha vist marcada per l'increment espectacular d'aquesta potència al llarg de les darreres dècades. Aviat farà cent anys que el reconegut Paul Dirac va vaticinar el present i el futur d'aquest camp de la química: «Les lleis físiques necessàries per a la totalitat de la química són completament conegudes [...] i, per tant, cal que es desenvolupin mètodes pràctics que condueixin a una explicació de les

característiques principals dels sistemes atòmics complexos sense gaire computació» [1]. Al primer quart del segle XXI podem dir que hem arribat al punt en què, gràcies a la computació, els mètodes de la QC proporcionen solucions pràctiques en el disseny de les molècules i dels materials nous que la societat necessita per a trobar solucions als múltiples problemes que cal afrontar: clima, salut, energia, etc.

Un dels mètodes quàntics més utilitzats actualment és la teoria del funcional de la densitat (DFT) [2]. El baix cost computacional que té i l'elevada precisió dels resultats que permet obtenir l'han convertit en l'estàndard en molts casos. La precisió d'aquests mètodes i el seu poder predictiu han esperonat la recerca en noves metodologies per a la generació automàtica de mecanismes de reacció. Hi ha nous algoritmes que permeten explorar l'espai molecular i descobrir les espècies i les reaccions necessàries per a caracteritzar un meca-

Correspondència: Carles Bo
Institut Català d'Investigació Química (ICIQ)
Av. dels Països Catalans, 16. 43007 Tarragona
Tel.: +34 977 929 201
A/e: [cbo@iciq.cat](mailto: cbo@iciq.cat)

nisme de reacció. Entre les nombroses solucions a aquest problema [3], podem destacar mètodes com ADDF [4-6], AFIR [7-9], AutoMeKin [10-13], *ab initio* nanoreactor [14] o AARON [15], focalitzats en la localització d'intermediaris i estats de transició.

Construir grans col·leccions de dades de forma automàtica pot arribar a ser un obstacle quan cal interpretar-les, ja que els mètodes d'anàlisi emprats per a conjunts petits de dades deixen de ser aplicables. Per tant, hi ha la necessitat de desenvolupar mètodes de gestió i tractament de les dades que també siguin automàtics. Aquest paradigma està en línia amb un problema molt més general: el processament del que s'anomena *big data* [16, 17].

A l'hora de tractar el *big data*, una pràctica habitual consisteix a comprimir o simplificar la informació química. Una opció molt emprada es basa a representar les molècules com si fossin cadenes de text, els SMILES (*simplified molecular input line entry specification*), que encara són un referent en aquest camp [18]. Les estructures de les molècules també es poden representar com a grafs moleculars. Això es tradueix en la conversió dels àtoms en vèrtexs i dels enllaços químics en arestes del graf. Aquesta transformació és molt convenient perquè permet tractar la informació química d'una manera modular. Recentment, els grafs moleculars també s'han aplicat a l'àmbit de la intel·ligència artificial per a predir energies de dissociació [19] i de solvatació [20]. Aquest increment en el nombre d'aplicacions basades en grafs es deu en gran part a la publicació de llibreries d'accés obert com la NetworkX [21].

En el cas concret dels mecanismes de reacció, una manera d'estructurar la informació són les xarxes de reaccions químiques (*chemical reaction networks* o CRN). En contraposició amb altres representacions com els perfils d'energia de reacció, aquestes xarxes tenen com a punt focal la interconnexió entre espècies químiques mitjançant reaccions. En aquest marc, les CRN es defineixen com a *grafs*, on els vèrtexs són els intermediaris de la reacció i les arestes, les transformacions entre aquests. Aquesta formulació, doncs, ens permet aplicar els mètodes de la teoria de grafs a sistemes químics reactius i facilita el tractament de xarxes complexes. Addicionalment, les propietats generades amb les eines de la QC es poden incloure en el graf com a atributs associats als vèrtexs i les arestes corresponents.

Metodologia

Els grafs són objectes matemàtics formats per un conjunt de vèrtexs $V(G)$ i un conjunt d'arestes $E(G)$ que connecten parelles de vèrtexs. En relació amb això, un aspecte fonamental és la definició de grafs dirigits i no dirigits (figura 1a i 1b). En els primers, les arestes corresponen a parells ordenats i, per tant, es representen com a fletxes amb un sentit determinat. En canvi, en els grafs no dirigits, les arestes tan sols determinen que hi ha una connexió entre dos vèrtexs, sense especificar-ne la direcció.

Una propietat important dels grafs és l'isomorfisme. Així, la correspondència morfològica entre dos grafs pot ser completa, cas en què els grafs són equivalents, o parcial, fet que dona lloc al concepte de *subgraf* (figura 1c). Si ens focalitzem en grafs d'interès químic, la idea de subgrafs ens permet tractar tant fragments moleculars com seccions d'un mecanisme determinat i, de fet, és clau per a les eines que introduïrem al llarg d'aquest article. Finalment, un altre aspecte destacat és la noció de *travessar* un graf, és a dir, de trobar camins diferents (figura 1d) a través de la xarxa. Si treballem amb una CRN, aquests camins es relacionen amb les seqüències d'intermediaris i reaccions que es poden trobar en el sistema. D'aquesta manera, trobar i classificar camins diferents permet avaluar els processos més afavorits i, per tant, els més probables.

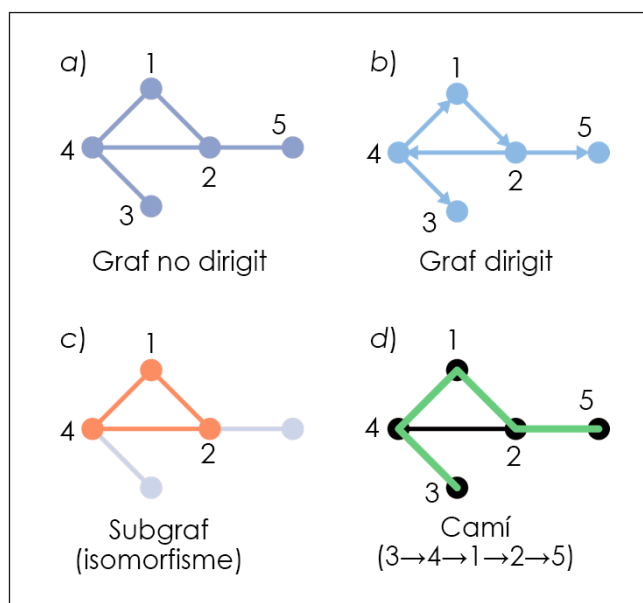


FIGURA 1. Representacions d'exemples corresponents a a) un graf no dirigit, b) un graf dirigit, c) un subgraf i d) un camí. Elaboració pròpia.

Resultats i discussió

En aquest article presentem tres mètodes computacionals que hem desenvolupat en el nostre grup de recerca en els darrers anys. En primer lloc, mostrem el gTOFfee, un codi que permet estimar d'una manera ràpida i acurada la freqüència de recanvi en la catàlisi homogènia i en l'heterogènia. En segon lloc, presentem el POMSimulator, un mètode que prediu l'especificació aquosa i els mecanismes d'autoassemblatge dels òxids moleculars. I, en tercer i darrer lloc, introduïm l'OntoRXN, una ontologia per a la definició de *grafs de coneixement* (*knowledge graphs* o KG) per tal d'organitzar i estandaritzar tota la informació relativa a una CRN.

gTOFfee

La caracterització computacional de mecanismes de reacció i cicles catalítics es fonamenta a proposar un conjunt d'intermediaris i d'estats de transició que justifiquin una transformació concreta, i, a partir d'aquí, determinar l'accessibilitat energètica del mecanisme.

Tanmateix, l'ús d'energies per a descriure la reactivitat dels sistemes troba limitacions a l'hora de comparar els resultats obtinguts amb estudis experimentals. En aquests estudis, per a mesurar l'activitat del sistema reactiu es tenen en compte unes altres propietats, com poden ser rendiments, selectivitats o constants de velocitat. En el cas de la catàlisi, la freqüència de recanvi (*turnover frequency* o TOF) s'empra habitualment per a determinar i comparar l'activitat dels catalitzadors.

Per tant, hi ha interès a desenvolupar estratègies que permetin obtenir d'una manera computacional propietats directament comparables amb les dades experimentals. En són un exemple les simulacions microcinètiques [22], per a predir l'evolució de les concentracions de totes les espècies implicades en un mecanisme al llarg del temps, així com les conversions o selectivitats. Pel que fa a la freqüència de recanvi en cicles catalítics, una altra aproximació, més senzilla matemàticament, és el model de l'abast energètic (*energy span model*, ESM) desenvolupat per S. Kozuch [23, 24]. Aquesta aproximació permet el càlcul de la TOF des del perfil d'energia lliure corresponent, tenint en compte a la vegada tots els altres intermediaris i estats de transició. A més del càlcul de la TOF, el model també pro-

porciona una formalització del concepte d'etapa determinant de la velocitat de la reacció, definint l'intermediari i l'estat de transició determinants del recanvi (TDI –*TOF determining intermediate* o intermediari determinant de la TOF– i TDTS –*TOF determining transition state* o estat de transició determinant de la TOF–), que és l'etapa que té més influència en l'activitat catalítica. La diferència d'energia entre el TDI i el TDTS és l'abast energètic que dona nom al model i, que per a CRN senzilles, es pot relacionar directament amb la TOF.

No obstant això, l'ús de perfils d'energia representa una limitació fonamental per a l'ESM, i és que, quan tractem amb sistemes complexos (cicles catalítics acoblats o espècies fora dels cicles) que no es poden definir com a perfils lineals, el model no és aplicable. En aquests casos, cal fer servir CRN en lloc dels perfils d'energia. El 2015, Kozuch va proposar una extensió teòrica [25] del model basada en el tractament de grafs, però no es va implementar fins al cap d'uns quants anys, gràcies al desenvolupament del codi gTOFfee [26, 27].

La variant de l'ESM basada en grafs defineix el concepte *meccanisme* com un *subgraf* de la xarxa de reacció, en què només hi hauria un sol cicle, que seria el cicle catalític. Així, d'una CRN complexa sorgirien múltiples mecanismes, cadascun dels quals amb diverses branques de reacció i, possiblement, diferents cicles productius que donarien lloc a productes diferents. Dependent de les branques concretes que apareguin en un mecanisme, aquest serà més o menys favorable des dels punts de vista cinètic i termodinàmic. A través del codi gTOFfee, es pot calcular la TOF per a cadascun d'aquests mecanismes possibles i, després, combinar-los en funció del cicle productiu corresponent. D'aquesta forma, per a una sola xarxa podem obtenir tantes TOF com tipus de reaccions hi ha codificats en aquesta xarxa, i caracteritzar-ne així la selectivitat corresponent. A més, a part de la TOF, vam introduir un altre descriptor, anomenat *abast energètic efectiu* (*effective energy span*), que transforma la freqüència de recanvi en unitats d'energia per tal de tenir una estimació de l'energia d'activació aparent del sistema, tant per a la xarxa en conjunt com per als tipus de reaccions o per als mecanismes individuals.

L'ESM, tant en la forma original com en la variant basada en grafs, també pot considerar l'efecte de les concentracions dels reactius i dels productes en l'activitat catalítica, que poden arribar a ser molt rellevants a l'hora de comparar resultats computacionals amb dades experimentals. Si bé altres mètodes

des com els models microcinètics permeten una descripció més completa dels efectes de concentració, l'ESM encara representa un avenç important, ja que aquests efectes habitualment s'ometen quan es fan anàlisis més tradicionals com la simple interpretació de perfils d'energia lliure.

En la catàlisi homogènia, una reacció especialment interessant és la hidroformilació d'alquens per a donar aldehids, catalitzada per complexos de metalls de transició com ara el rodi o el cobalt. Nombrosos estudis, tant experimentals com teòrics, han considerat el mecanisme de la reacció. En aquest cas, vam utilitzar la proposta mecanística de Rush, Pringle i Harvey [28] per al procés catalitzat amb cobalt per tal de construir la xarxa de reacció, que vam tractar amb gTOFfee (figura 2). Aquesta CRN inclou tres possibles reaccions globals: la hidroformilació del propè a butiraldehid (2 a 9x), la hidrogenació del propè a propà (2 a 5x) i la possible reducció del butiraldehid ja format amb alliberament de propà i monòxid de carboni (9x a 5x).

Mitjançant el codi gTOFfee, vam calcular l'energia d'activació efectiva de cadascuna d'aquestes reaccions (taula 1) i vam observar que la producció de butiraldehid (hidroformilació) és clarament el procés més favorable des del punt de vista cinètic, tal com es manifesta en els experiments. La inspecció directa del perfil d'energia, en canvi, no mostra d'una manera tan evident aquesta preferència per l'aldehid.

Per aprofundir en l'anàlisi de la selectivitat per a generar l'aldehid o l'alcà, vam tenir en compte les concentracions inicials de CO i de H₂. Així, vam utilitzar el quocient entre les TOF per als dos productes com a descriptor per a la selectivitat, a fi de construir un mapa bidimensional variant els valors de la concentració entre 0,5 i 5,0 m en els dos reactius (figura 3). El mapa de selectivitat mostra la necessitat de tenir concentracions relativament grans dels dos reactius per tal d'afavorir la producció d'aldehid (regió groga), en línia amb les condicions emprades experimentalment i industrialment. Així mateix, quan hi ha un excés d'hidrogen, consegüentment s'afavoreix la producció d'alcà, tal com s'observa en el mapa en desplaçar-s'hi horitzontalment. A més, la selectivitat màxima per a l'aldehid (~10:1) concorda quantitativament amb els resultats de simulacions microcinètiques de la mateixa xarxa.

En resum, la combinació de la simplicitat matemàtica de l'ESM amb la generalitat del tractament basat en grafs per a

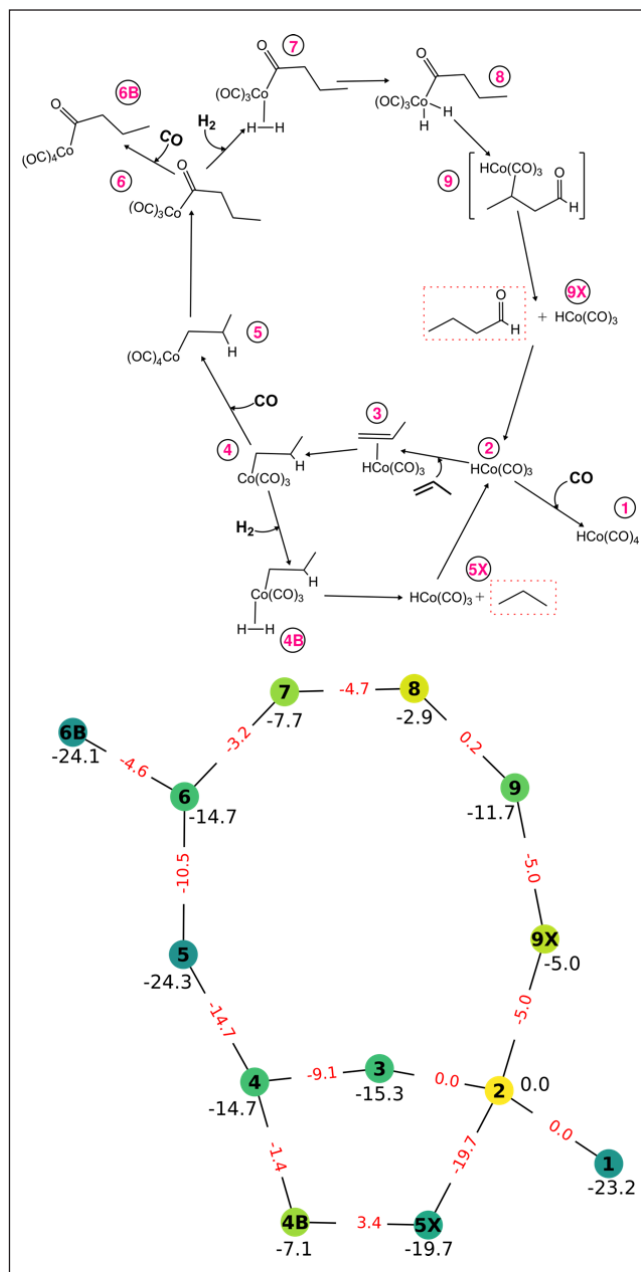


FIGURA 2. Cicle catalític i xarxa de reacció per a la hidroformilació de propè, catalitzada mitjançant cobalt, proposada per Rush, Pringle i Harvey. Elaboració pròpia.

TAULA 1. Energies d'activació efectives, en kcal · mol⁻¹, sense considerar els efectes de la concentració. Elaboració pròpia.

Reacció	∂E_{ef} (kcal · mol ⁻¹)
hidroformilació	25,2
hidrogenació	27,9
reducció aldehid	28,4

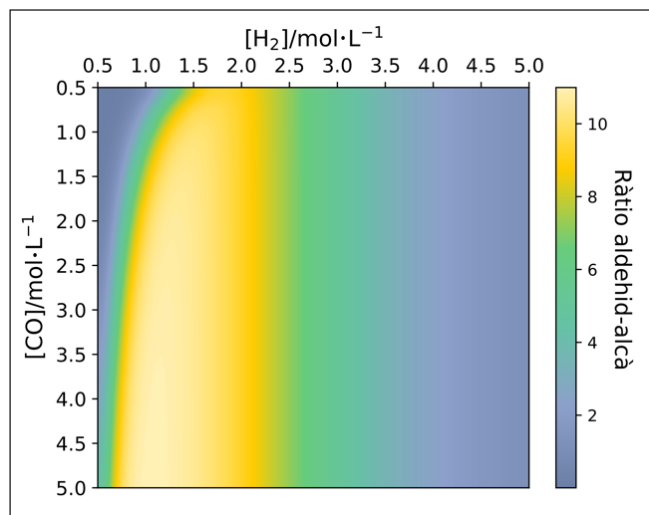


FIGURA 3. Selectivitat de la reacció en funció de les concentracions inicials de CO i H₂, en mol·L⁻¹. Elaboració pròpia.

xarxes complexes, tal com s'ha implementat a gTOFfee, proporciona una eina flexible i polivalent per al tractament de processos catalítics, que permet anar més enllà de l'exploració directa de perfils de reacció.

POMSimulator

Les reaccions d'autoassemblatge en la síntesi dels polioxometal·lats (POM) encara són un tema no resolt, tant des del punt de vista experimental com computacional. La complexitat d'aquesta qüestió prové del gran nombre de reaccions químiques simultànies que tenen lloc en dissolució. Tots els oxoclústers estan interconnectats amb altres espècies, ja sigui per reaccions àcid-base o per reaccions de nucleació. A més, el procés de nucleació depèn de diversos paràmetres, com el pH, la força iònica, la concentració total, la temperatura i la pressió. De fet, alguns òxids moleculars només es formen en un medi àcid, mentre que n'hi ha d'altres que són insolubles a un pH alt. Per tant, petits canvis en els paràmetres anteriors donen lloc a la formació de productes diferents. Malgrat aquesta dificultat, en les últimes dècades s'han fet molts avenços en aquest camp [29]; per exemple, a partir de la síntesi d'òxids moleculars gegants [30], de la descoberta de la reactivitat del niobi i el tàntal [31, 32] o de l'aplicació dels POM a la catàlisi i a les bateries [33]. D'una manera anàloga, la QC, arrelada en els principis de la mecànica quàntica, també ha millorat el coneixement dels POM [34]; per exemple, ha permès determinar mecanismes de reacció [35] i ha facilitat la interpretació de

les propietats electròniques [36], així com el refinament del desordre inherent en la tècnica de raigs X [37]. Tanmateix, hi havia una mancança: no existia cap mètode computacional que abordés el mecanisme i l'especiació simultàniament, per la qual cosa vam considerar que calia desenvolupar una nova metodologia que anés més enllà de l'enfocament clàssic i que vam anomenar POMSimulator, ja que és un mètode dissenyat per a simular les reaccions de nucleació dels polioxometal·lats [38-40].

La figura 4 mostra un esquema del funcionament d'aquesta metodologia. En primer lloc s'extreuen els resultats principals dels càlculs d'optimització de geometries i freqüències (l'energia de Gibbs, la càrrega i els punts crítics segons la teoria de Bader [41]). Amb aquests últims resultats podem deduir l'estructura molecular, així com tots els enllaços químics de cada molècula. El pas següent consisteix a convertir aquesta informació en grafs moleculars. Per tal de trobar les relacions morfològiques entre els grafs moleculars utilitzem la propietat anomenada *isomorfisme*, la qual és molt convenient ja que els isomorfismes estan relacionats amb les reaccions químiques. Per aquest motiu, el pas següent és assignar un tipus de reacció. Per exemple, si dos grafs són isomorfs i el balanç correspon a un àtom d'hidrogen, la relació correspon a una reacció àcid-base. Aquesta lògica és aplicada a les reaccions d'addició, de condensació, d'hidròlisi, d'isomerització i de dimerització. El resultat final és un mapa de reacció d'espècies en què els òxids moleculars són els vèrtexs i les reaccions són les arestes.

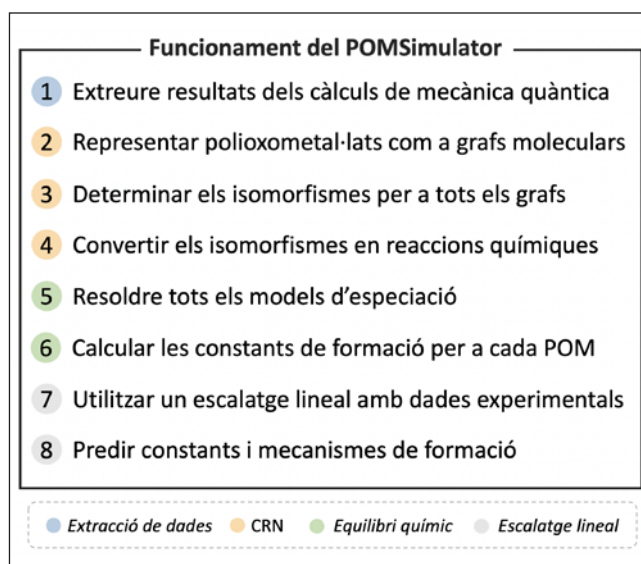


FIGURA 4. Esquema general del funcionament del POMSimulator. Elaboració pròpia.

Seguidament el mapa de reacció és utilitzat per a generar els models d'especiació. Aquests models consisteixen en sistemes d'equacions no lineals en què cada equació correspon a un equilibri químic més l'equació de balanç de massa. Les concentracions dels òxids són les variables dependents i el pH és la variable independent. A més, les concentracions són expressades com a activitats per tenir en compte l'efecte de la força iònica.

A l'hora de preparar els models d'especiació apareix un problema relacionat amb el nombre d'equacions i de variables dependents: hi ha més reaccions químiques que compostos químics. Així doncs, el sistema està sobredeterminat. A fi de resoldre aquest problema, utilitzem el coeficient binomial per a generar tants models com combinacions de reaccions químiques hi ha. Aquesta solució també té un inconvenient, ja que el nombre de combinacions creix de forma factorial. Cada model d'especiació es resol en un rang ampli de pH.

L'última part de la metodologia consisteix a realitzar un escalat lineal de les constants obtingudes (figura 5a). Aquest pas és necessari perquè les constants teòriques estan sobreestimades respecte de les experimentals, la qual cosa no és fortuïta i s'ha observat en múltiples estudis previs sobre la predicció de constants àcid-base en compostos orgànics [42, 43].

Cal remarcar que les constants teòriques predites pel POMSimulator estan correlacionades de forma molt acurada amb els valors experimentals. Una vegada s'han comparat les constants de cada model amb les experimentals, s'escull el model que té una desviació quadràtica mitjana (*root mean square error*, RMSE) més baixa. Utilitzem l'equació de la recta corresponent i escalem totes les constants del model, tant les reportades com les no reportades. D'aquesta manera podem predir constants que no estan disponibles en la literatura. Així mateix, el millor model d'especiació també proporciona informació sobre les reaccions que hi intervenen. L'últim pas de la metodologia no només proporciona noves constants de formació, sinó que també indica quin mecanisme termodinàmic és més probable.

La figura 5 mostra els resultats obtinguts per als òxids moleculars de vanadi. Per mitjà d'aquest sistema vam optimitzar la geometria de quaranta espècies d'òxids moleculars. Posteriorment, vam introduir els resultats al POMSimulator i vam obtenir les constants de formació teòriques. La figura 5a mostra

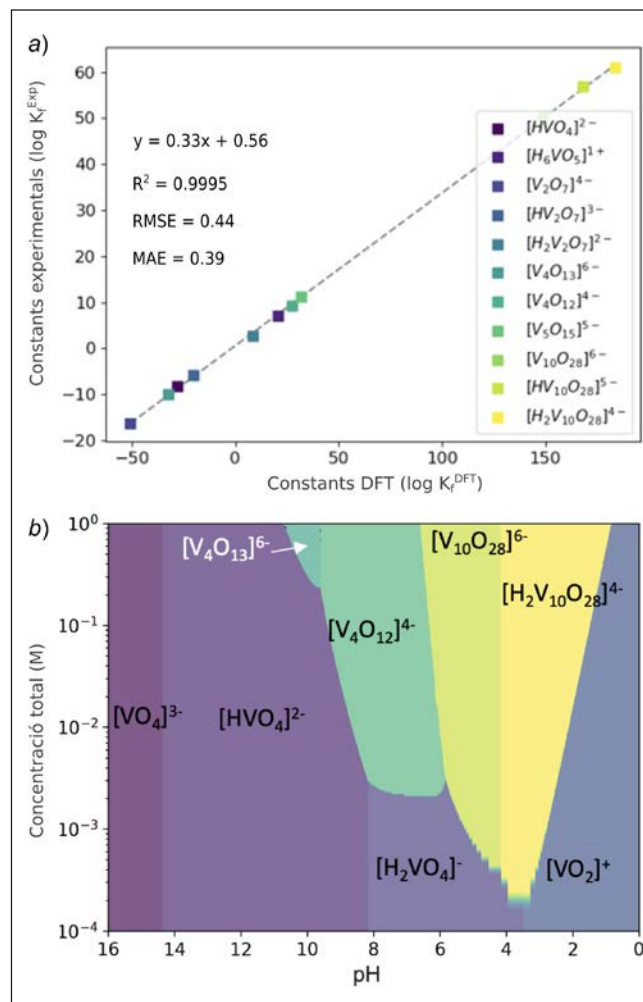


FIGURA 5. a) Escalat lineal entre les constants de formació experimentals i les obtingudes amb el POMSimulator. b) Diagrama de fases d'especiació per als isopolioxovanadats. Elaboració pròpia.

la regressió lineal més acurada respecte a les dades experimentals [44]. L'escalat és robust, ja que conté un ampli ventall de compostos amb un nombre d'àtoms diferents: des del monòmer, $[HVO_4]^{2-}$, al decavanadat, $[V_{10}O_{28}]^{6-}$. Així mateix, l'elevat valor de correlació lineal (0,9995) i la baixa desviació (0,44) ratifiquen l'excel·lent correlació.

La figura 5b mostra un diagrama de fases d'especiació. Aquesta representació permet analitzar quins compostos són més predominants a partir d'un valor de pH i de la concentració inicial total de monòmer. Com que els vanadats tenen una química aquosa molt rica, el diagrama conté un nombre elevat de fases. Tot i la complexitat d'aquest sistema, les fases calculades teòricament coincideixen amb els resultats experimentals [45]. En medi alcalí només predominen els monòmers en dos

estats de protonació: $[\text{VO}_4]^{3-}$ (pH 14–16) i el $[\text{HVO}_4]^{2-}$ (pH 8–14). La nucleació dels òxids de vanadi té lloc a pH més baixos que 8. El primer compost que apareix és el $[\text{V}_4\text{O}_{13}]^{6-}$, i només esdevé el més abundant a una concentració elevada ($\approx 1,0 \text{ mol}\cdot\text{L}^{-1}$). A un pH lleugerament més àcid (4–8) es troba la fase dels *metavanadats*, compostos cíclics amb fórmula general $[\text{V}_n\text{O}_{3n}]^{n-}$. Tant el $[\text{V}_5\text{O}_{15}]^{5-}$ com el $[\text{V}_4\text{O}_{12}]^{4-}$ són metavanadats importants. De fet, el $[\text{V}_4\text{O}_{12}]^{4-}$ és un compost rellevant biològicament ja que té propietats antibacterianes [46]. La fase següent correspon als decavanadats i es troba a la part més àcida del diagrama (pH 1–4). Aquests òxids moleculars també tenen propietats antibacterianes [47]. Per aquest motiu, és especialment important controlar l'especiació aquosa; en cas contrari, canvis lleugers en el pH fisiològic poden degradar el compost actiu a favor de la formació d'un altre òxid molecular.

La segona família de polioxometal·lats que tractem en aquest treball són els òxids moleculars de niobi. En les dues darreres dècades, el nombre de treballs sobre niobats ha augmentat notablement [48, 49], però encara és una química poc estudiada. En aquest context, el POMSimulator ha permès analitzar i predir constants de formació que no s'havien reportat prèviament. La figura 6a mostra un mapa de reacció que conté els quaranta-dos òxids de niobi considerats en aquest estudi. Com es pot observar, la major part de les reaccions són exergòniques. D'una manera especial, les reaccions de protonació (línies horitzontals) són molt favorables. Aquesta evidència es deu al fet que l'addició de protons rebaixa el caràcter aniònic de les molècules i les fa més estables.

La figura 6b mostra el diagrama d'especiació predit pel POMSimulator. Aquesta gràfica indica l'abundància dels niobats en funció del valor del pH i a una concentració inicial fixa. A diferència del diagrama de fases d'especiació, la figura 6b també recull els òxids moleculars que es troben en concentracions més baixes. El rang de pH estudiat és entre 4 i 14, ja que a valors inferiors o superiors l'especiació es manté constant. A un pH neutre el compost majoritari és el $[\text{Nb}_{10}\text{O}_{28}]^{6-}$. A mesura que el medi es basifica, la concentració del decaniobat decau i es forma el $[\text{H}_9\text{Nb}_{24}\text{O}_{72}]^{15-}$. Aquesta darrera molècula està en equilibri amb el $[\text{Nb}_{10}\text{O}_{28}]^{6-}$, i la seva formació es veu afavorida a concentracions de precursor més altes. A partir d'un pH alcalí de 10, l'especiació es veu dominada pels derivats dels hexanuclears. Concretament, a un pH 10 es troben les espècies tri- i diprotonades: $[\text{H}_3\text{Nb}_6\text{O}_{19}]^{5-}$ i $[\text{H}_2\text{Nb}_6\text{O}_{19}]^{6-}$. A un pH més alcalí encara trobaríem el monoprotonat,

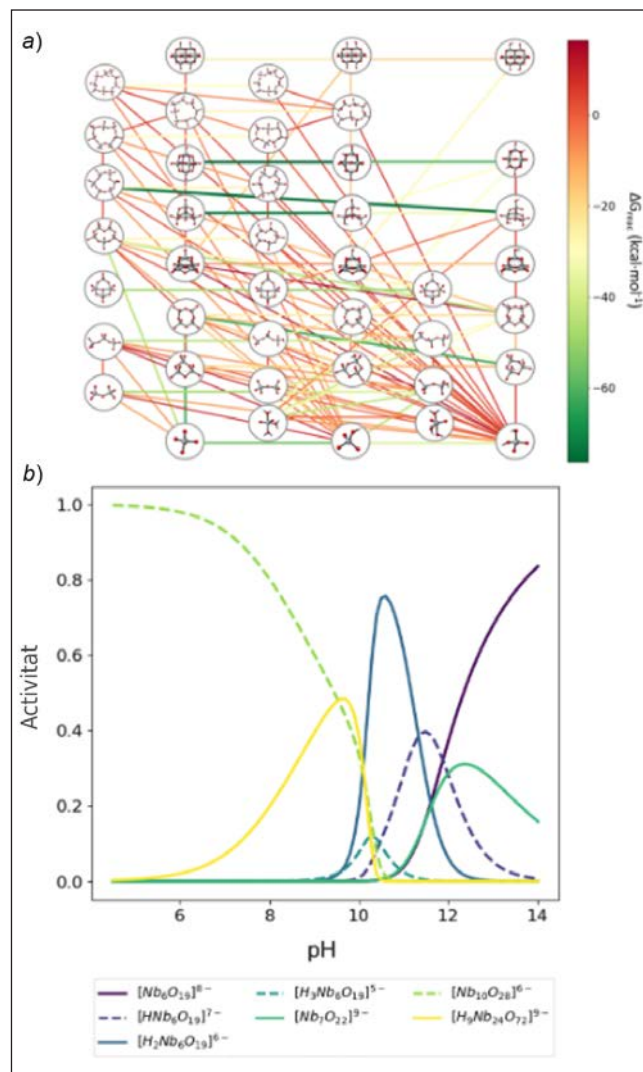


FIGURA 6. a) Mapa de reacció amb les energies lliures de Gibbs. b) Diagrama d'especiació a 298,15 K i 1 M de NaCl. Elaboració pròpia.

$[\text{HNb}_6\text{O}_{19}]^{7-}$, i no protonat, $[\text{Nb}_6\text{O}_{19}]^{8-}$. Cal remarcar que també en aquest rang de pH apareix un compost rellevant en la química dels niobats: l'heptaniobat, $[\text{Nb}_7\text{O}_{22}]^{3-}$. Aquesta molècula és estable a un pH 12, però té un paper important com a intermediari en l'equilibri entre el $[\text{Nb}_{10}\text{O}_{28}]^{6-}$ i el $[\text{H}_9\text{Nb}_{24}\text{O}_{72}]^{15-}$.

El POMSimulator representa una nova metodologia per a estudiar l'especiació en dissolució i els mecanismes de formació dels òxids moleculars *in silico*. Hem demostrat que el mètode és robust i pot ser aplicat de forma acurada a cinc sistemes de polioxometal·lats. Els bons resultats tant dels escalats lineals com dels diagrames d'especiació mostren la implementació correcta del mètode. Esperem que en el futur el POMSimulator pugui crear més sinergies amb la química experimental.

OntoRXN

Una qüestió clau en la gran majoria de les branques de la ciència és la gestió de les dades que es generen en la recerca, sobretot quan es tracta de grans volums de dades. Encara és més important que les dades estiguin vinculades al coneixement específic del camp i al context que dona a les dades un significat. Les dades, totes soles, no diuen res, i cal embolcallar-les amb informació addicional: qui les ha recollit i quan i com s'ha fet, ja sigui mitjançant l'observació, l'experimentació o la computació, entre d'altres; és el que en diem *metadades* i que, de fet, són tan importants com les dades. Per tant, cal desenvolupar estratègies per a organitzar les dades d'una manera adequada, per a simplificar-ne el processament i per a facilitar-ne la transformació en informació química.

Una d'aquestes aproximacions al tractament estructurat de la informació, és a dir, de les dades, és el concepte *dades semàntiques* (*semantic data*), introduït per Tim Berners-Lee [50], un dels fundadors principals de la World Wide Web, l'any 2001. Aquesta idea es fonamenta en l'addició d'estructura i significat a les dades «en cru» i que ja són presents a la web, amb l'objectiu de permetre una millor interacció de l'usuari amb aquestes dades. Aquesta nova estructura de les dades i el significat semàntic que aporta habiliten la possibilitat d'interrogar bases de dades enunciant qüestions complexes. Si bé aquesta implementació general de la *web semàntica* certament no va tenir gaire èxit, sí que hi ha iniciatives actives com la Wikidata [51], una font de dades creada amb base a projectes col·laboratius. L'organització semàntica es fa servir en dominis específics, en la indústria (J-Park Simulator [52], European Materials Modelling Consortium) i en les biociències [53-55].

Dos elements clau d'aquest sistema són el model d'organització de dades RDF (*resource description framework* o marc per a la descripció de recursos) [56] i les ontologies [57]. El model RDF permet la creació de bases de dades molt flexibles, codificant la informació en forma de triplets, que estan formats per un subjecte, un predicat i un objecte, anàlogament a les frases simples del llenguatge natural. Els predicats són el que donen significat a la frase. La concatenació d'aquests triplets produeix *grafs*, en què subjectes i objectes (les dades) formen un conjunt de vèrtexs connectats per arestes, que són els predicats. Així, és possible expandir el graf (i, per tant, la base de

dades) simplement afegint-hi més triplets per a generar nous nodes i connexions. Pot semblar que aquesta flexibilitat entra en col·lisió amb la idea central d'aportar *significat* a les dades, atès que els subjectes, els predicats i els objectes dels triplets poden ser immensament variats. Aquest problema es pot resoldre precisament amb la introducció d'ontologies: vocabularis que representen les diverses entitats d'una àrea del coneixement. Una ontologia defineix classes, que categoritzen els tipus d'entitats pròpies de l'àrea, i propietats, que són les relacions entre les classes. Així, les ontologies permeten estandarditzar l'estructura de la informació, les bases de dades d'un camp de coneixement, seguint els principis del *linked data* [58], per tal de compartir-la i reutilitzar-la. Partint, doncs, d'un conjunt de dades, l'organització segons una ontologia que segueixi el model RDF produeix un graf de coneixement on totes les dades estaran organitzades i ben etiquetades (figura 7). L'ús d'ontologies en química encara no està gaire estès. Hi ha esforços destacables per a processar dades de molècules d'interès biològic (ChEBI [59, 60]) o per a la formalització de protocols experimentals (Chemical Methods Ontology [61]), entre d'altres [62], però encara som lluny del grau d'estandardització que hi ha, per exemple, en les biociències.

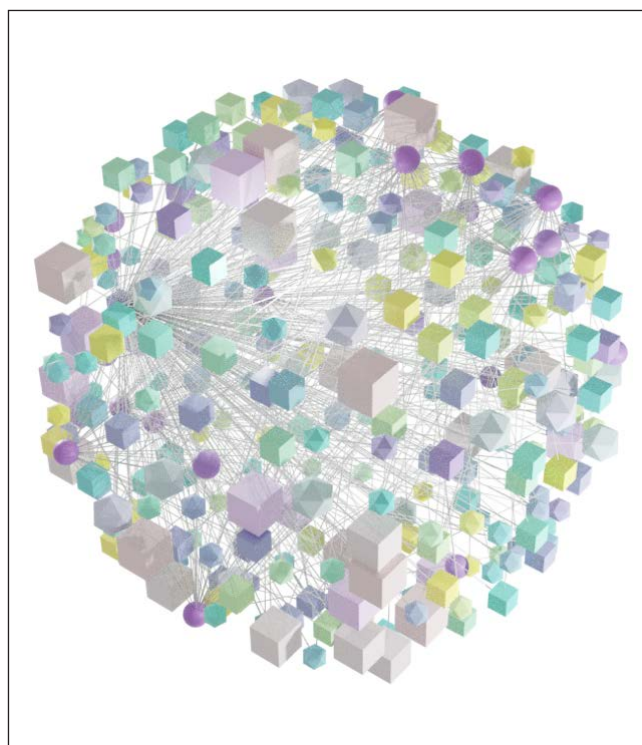


FIGURA 7. Representació tridimensional d'un graf de coneixement, utilitzant formes i colors diferents per a diversos tipus de dades i de propietats. Elaboració pròpia.

En el nostre cas, hem desenvolupat una nova ontologia que, encara que estigui dedicada a una part molt concreta de la química, pensem que té rellevància. L'objectiu va ser la definició d'una nova ontologia per a tractar semànticament totes les dades associades a mecanismes de reacció caracteritzats computacionalment, que hem anomenat OntoRXN [63, 64].

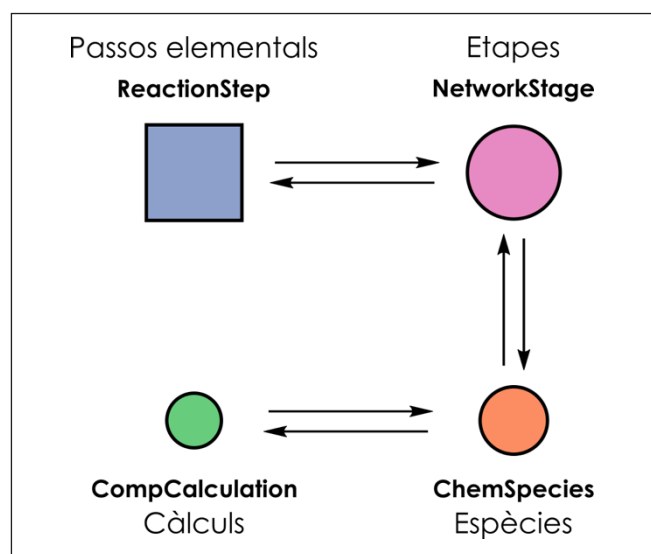


FIGURA 8. Classes principals introduïdes en OntoRXN. Elaboració pròpia.

L'entitat resultant, és a dir la nova base de dades, conté tota la informació d'una CRN, unificant l'estructura de la mateixa xarxa de reaccions amb les propietats calculades per a cada espècie, en el que es coneix com un *graf de coneixement*. Per exemple, en el graf es definirien quines espècies químiques hi intervenen i a través de quines reaccions es connecten amb totes les dades enllaçades. D'aquesta forma es facilita en gran manera l'accés a totes les dades associades a una xarxa de reaccions, de mecanismes de reacció o de cicles catalítics, que va més enllà del simple dibuix amb què representem avui el perfil d'energia d'un mecanisme de reacció. Per altra banda, la nova estructura de les dades permet desenvolupar protocols automatitzats per a processar i interpretar CRN, que són molt generalistes i àmpliament aplicables.

L'estructura de la nostra ontologia conté quatre classes principals per a modelitzar xarxes de reacció, tal com es mostra a la figura 8. En primer lloc, tenim els passos elementals de reacció. Com que considerem les CRN com a grafos no dirigits, no hi ha cap referència a la direccionalitat del pas, sinó que tan sols el definim com una connexió entre dues etapes, que poden tenir o no un estat de transició associat. Tant els inter-

mediaris com els estats de transició es defineixen com a *etapes*, en què hi ha una molècula o més que s'han considerat en conjunt per tal d'ajustar el nombre d'àtoms i així poder estimar les energies relatives de cada pas. Després, les altres dues classes serien ja les espècies químiques individuals, i els càlculs concrets que s'han emprat per a caracteritzar-les, juntament amb les propietats obtingudes. D'aquesta manera és possible modelitzar situacions en què per a una sola entitat química hi pot haver múltiples càlculs associats: anàlisi conformacional, combinació de nivells de teoria, etc.

A l'hora de definir un graf de coneixement a partir d'una CRN, a banda de l'ontologia mateixa, hem d'establir un protocol per a capturar l'estructura de la xarxa i les propietats dels càlculs. Amb vista a simplificar aquest pas, l'eina que hem desenvolupat s'ha connectat amb la plataforma ioChem-BD [65, 66], ja que permet disposar d'un format unificat, així com de la definició de perfils d'energia i xarxes de reacció dins de la mateixa plataforma, que engloba totes les peces necessàries per a construir el graf de coneixement final segons les «instruccions» expressades en l'ontologia.

L'objectiu final del marc semàntic per al tractament de dades és permetre la formulació de qüestions complexes, inferint respostes a partir de les dades disponibles i de la seva estructura. El procés de consulta d'un graf de coneixement implica la filtració de les dades, aportant tan sols la part del graf (o subgraf) que conté la informació sol·licitada. Idealment, seria possible combinar grafos de coneixement basats en diverses ontologies per a aspectes diferents, que permetessin fer preguntes del tipus «quin seria el catalitzador més eficaç per a una reacció X, sintetitzat en menys de Y passos, amb el cost més reduït possible?». Si bé aquesta situació implicaria un grau de desenvolupament d'ontologies molt per sobre del que tenim avui dia, el concepte de consultes semàntiques amb grafos de coneixement més específics que els proposats per OntoRXN pot ser interessant en si mateix.

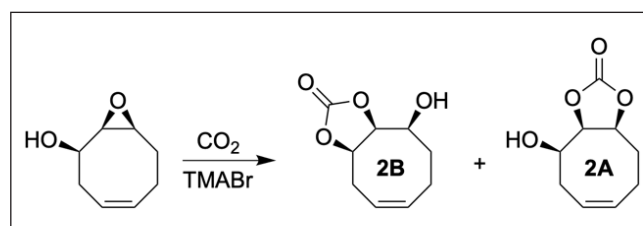


FIGURA 9. Reacció de fixació de CO₂ en epoxialcohol, amb dos productes (carbonats cíclics) diastereoisomèrics. Elaboració pròpia.

Una vegada establert el nostre marc de treball, presentem un exemple concret d'utilització de grafs de coneixement per al processament d'un mecanisme de reacció; concretament, un procés de fixació de diòxid de carboni amb un epòxid bicíclic [67] (figura 9). Aquesta reacció s'observa experimentalment amb molt bona selectivitat per al carbonat cíclic 2B, el producte termodinàmic. El mecanisme detallat, però, és relativament complex, a conseqüència de la disposició espacial de l'anell de ciclooctè, que permet la transferència del protó de l'alcohol a l'epòxid i facilita que pugui tenir lloc un procés concertat d'obertura de l'epòxid i inserció del CO_2 . Per tal de predir la conversió i la selectivitat del procés i confirmar la concordança del mecanisme proposat amb els experiments, vam portar a terme una simulació microcinètica del sistema. Així doncs, vam generar el graf de coneixement per al mecanisme i vam fer servir consultes semàntiques (figura 10) per tal de construir el model, que després vam simular mitjançant el programa COPASI [68].

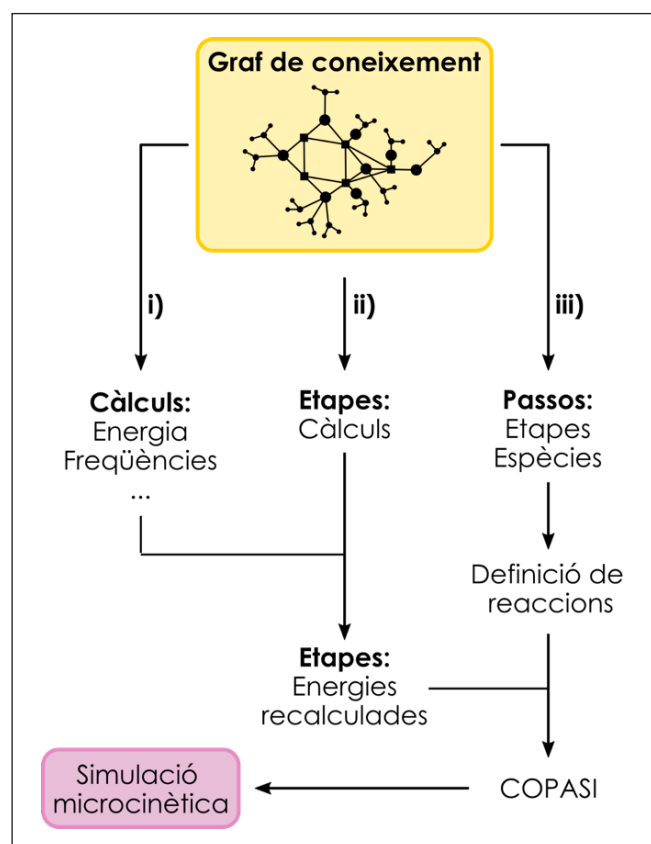


FIGURA 10. Esquema del protocol de consulta emprat per a la construcció automatitzada d'un model microcinètic. Elaboració pròpia.

El primer pas del protocol és l'extracció de les propietats necessàries per a modificar l'estat de referència de l'estudi ter-

moquímic del sistema dels 298,15 K i 1,0 atm utilitzats normalment per defecte a la temperatura de treball (353,15 K) i la concentració estàndard per a solucions (1,0 M). Després, la segona consulta associa totes les etapes del mecanisme (intermediaris i estats de transició) als càlculs corresponents, per tal d'obtenir energies relatives per a cadascuna. Finalment, la darrera consulta processa els passos elementals de la xarxa per extreure'n totes les reaccions úniques que s'hi han codificat, a partir de la determinació de les espècies que apareixen a cada banda i la generació de les estequiometries de tots els processos. A partir d'aquestes definicions i energies, podem calcular les constants de velocitat directa i inversa de cada reacció i completar així el model microcinètic.

L'avantatge principal d'aquesta aproximació és que el protocol proposat a la figura 10 és totalment general, i, per tant, aplicable a qualsevol xarxa de reacció definida com a graf de coneixement, amb la qual cosa se simplifica d'una manera notable el processament de dades complexes. Tornant a l'exemple concret de la fixació de CO_2 , els resultats de la simulació es recullen a la figura 11.

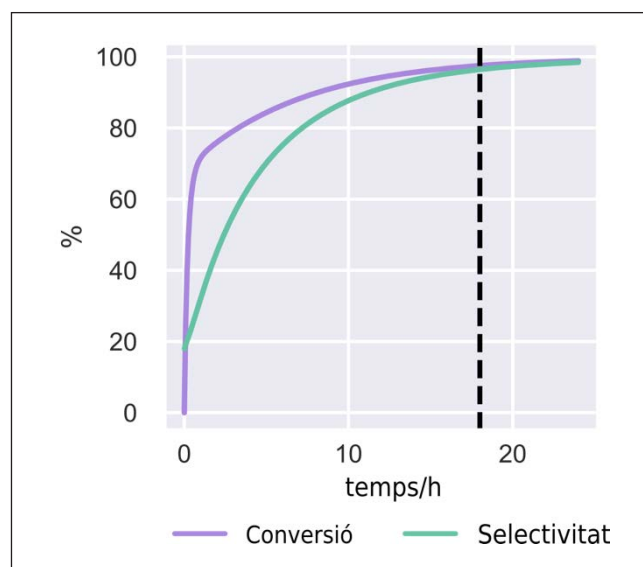


FIGURA 11. Resultats de la simulació microcinètica per a la formació de carbonat cíclic, amb $[\text{CO}_2] = 4,98 \text{ M}$, $[\text{TMABr}] = 0,625 \text{ M}$ i $[\text{Epoxide}] = 2,5 \text{ M}$. La corba de selectivitat es refereix a la formació de 2B, el producte majoritari experimentalment. Elaboració pròpia.

Les prediccions de conversió i selectivitat al temps de reacció (18 hores) són, respectivament, del 98 % i del 96 %, que concorden excel·lentment amb els valors experimentals (99 % i 92 %) i donen suport així a la nostra proposta mecanística. Hem de destacar un cop més, però, que l'interès principal del

mètode que proposem no és l'aplicació a aquest sistema concret, ni tampoc específicament a la generació de models microcinètics, sinó el fet de disposar d'un format estandarditzat per a xarxes de reacció. Això permetrà desenvolupar tota mena de *fluxos de treball* (*workflows*), tant senzills com complexos, i així millorar la reproductibilitat dels resultats computacionals, la reutilització dels estudis ja fets i la col·laboració entre grups. Per acabar, volem destacar que tant la mateixa ontologia com les eines per a aplicar-la a xarxes definides en ioChem-BD són d'accés i codi obert [64, 69]. Addicionalment, hem habilitat un servei web [70] basat en el motor Blazegraph [71] per donar accés a una base de dades RDF i poder realitzar consultes semàntiques amb tres exemples de mecanismes expressats com a grafs de coneixement, incloent-hi la fixació de diòxid de carboni que hem discutit anteriorment. Aquest servei dona accés tant a les dades com a una selecció de consultes sobre aquestes, amb la finalitat de demostrar la utilitat de la nostra aproximació a la informació química i fer-la més accessible a la comunitat.

Conclusions

Un tractament computacional adequat de sistemes químics complexos requereix no tan sols incrementar la precisió dels mètodes teòrics utilitzats o la quantitat d'entitats químiques considerades, sinó també desenvolupar noves estratègies per a la utilització d'aquestes dades. En aquest context, hem presentat tres mètodes desenvolupats en el nostre grup, fonamentats en la descripció de mecanismes com els grafs, que permeten afrontar una varietat de problemes d'interès químic.

En primer lloc, s'ha introduït una implementació del model de l'abast energètic (gTOFfee) per a simplificar l'anàlisi de cicles catalítics complexos. Així, es generen de manera automàtica tots els tipus de reaccions als quals una xarxa determinada dona lloc, i es calculen les freqüències de recanvi i les energies d'activació efectives per a tots ells. Els resultats obtinguts concorden tant amb estudis experimentals com amb altres mètodes teoricocomputacionals, com s'ha demostrat a partir del procés d'hydroformilació de propè.

En segon lloc, hem desenvolupat un mètode per a predir l'especiació aquosa i mecanismes de formació d'òxids metàl·lics moleculars. L'hem anomenat POMSimulator, ja que permet simular la reactivitat química d'aquesta família de compostos

inorgànics. La seva aplicació obre la possibilitat a crear mapes de reacció que considerin tots els processos d'agregació i àcid-base presents en dissolució. A més, cal remarcar que aquest mètode no només reproduïx d'una manera acurada l'especiació reportada experimentalment, sinó que també permet predir constants d'equilibri no reportades.

Darrerament, s'ha buscat l'estandardització d'aquestes xarxes de reacció basades en la química computacional definint una ontologia (OntoRXN) per a conceptualitzar tant l'estructura de la xarxa com les propietats associades als càlculs. L'ontologia prové d'un esquema d'organització molt polivalent per a la construcció de grafs de coneixement, que després es poden sotmetre a *consultes semàntiques* per tal d'extreure la informació d'interès en cada situació. D'aquesta manera, com un tipus de prova de concepte, s'ha proposat un protocol per a la generació automàtica de models microcinètics. Finalment, i a més de l'ontologia, s'han introduït també les eines necessàries per a generar els grafs a partir de la plataforma ioChem-BD.

Agraïments

Aquest treball ha estat finançat pel Ministeri de Ciència i Innovació, MCIN/AEI/10.13039/501100011033, mitjançant els projectes PID2020-112806RB-I00 i TED2021-132850B-I00; per l'Accreditació d'Excel·lència Severo Ochoa 2020-2023 (CEX2019-000925-S, MCI/AEI); per la Fundació ICIQ, i pel programa CERCA de la Generalitat de Catalunya.

Referències i altres fonts

- [1] DIRAC, P. A. M. «Quantum mechanics of many-electron systems». *Proc. R. Soc. Lond. A*, 123 (1929), p. 714-733.
- [2] KOHN, W.; SHAM, L. J. «Self-consistent equations including exchange and correlation effects». *Phys. Rev.*, 140 (4A) (1965), p. A1133-A1138.
- [3] SIMM, G. N.; VAUCHER, A. C.; REIHER, M. «Exploration of reaction pathways and chemical transformation networks». *J. Phys. Chem. A* [en línia], 123 (2) (2019), p. 385-399. <<https://doi.org/10.1021/acs.jpca.8b10007>>.
- [4] OHNO, K.; MAEDA, S. A. «Scaled hypersphere search method for the topography of reaction pathways on the potential energy surface». *Chem. Phys. Lett.* [en línia], 384 (4-6) (2004), p. 277-282. <<https://doi.org/10.1016/j.cplett.2003.12.030>>.

- [5] OHNO, K.; MAEDA, S. «Global reaction route mapping on potential energy surfaces of formaldehyde, formic acid, and their metal-substituted analogues». *J. Phys. Chem. A* [en línia], 110 (28) (2006), p. 8933–8941. <<https://doi.org/10.1021/jp061149l>>.
- [6] MAEDA, S.; OHNO, K.; MOROKUMA, K. «Systematic exploration of the mechanism of chemical reactions: The global reaction route mapping (GRRM) strategy using the ADDF and AFIR methods». *Phys. Chem. Chem. Phys.* [en línia], 15 (11) (2013), p. 3683–3701. <<https://doi.org/10.1039/C3CP44063J>>.
- [7] MAEDA, S.; MOROKUMA, K. «Finding reaction pathways of type $A + B \rightarrow X$: Toward systematic prediction of reaction mechanisms». *J. Chem. Theory Comput.* [en línia], 7 (8) (2011), p. 2335–2345. <<https://doi.org/10.1021/ct200290m>>.
- [8] MAEDA, S.; TAKETSUGU, T.; MOROKUMA, K. «Exploring transition state structures for intramolecular pathways by the artificial force induced reaction method». *J. Comput. Chem.* [en línia], 35 (2) (2014), p. 166–173. <<https://doi.org/10.1002/jcc.23481>>.
- [9] MAEDA, S.; HARABUCHI, Y.; TAKAGI, M.; TAKETSUGU, T.; MOROKUMA, K. «Artificial force induced reaction (AFIR) method for exploring quantum chemical potential energy surfaces». *Chem. Rec.* [en línia], 16 (5) (2016), p. 2232–2248. <<https://doi.org/10.1002/tcr.201600043>>.
- [10] MARTÍNEZ-NÚÑEZ, E. «An automated method to find transition states using chemical dynamics simulations». *J. Comput. Chem.* [en línia], 36 (4) (2015), p. 222–234. <<https://doi.org/10.1002/jcc.23790>>.
- [11] MARTÍNEZ-NÚÑEZ, E. «An automated transition state search using classical trajectories initialized at multiple minima». *Phys. Chem. Chem. Phys.* [en línia], 17 (22) (2015), p. 14912–14921. <<https://doi.org/10.1039/c5cp02175h>>.
- [12] VÁZQUEZ, S. A.; OTERO, X. L.; MARTÍNEZ-NÚÑEZ, E. «A trajectory-based method to explore reaction mechanisms». *Molecules* [en línia], 23 (12) (2018), p. 1–19. <<https://doi.org/10.3390/molecules23123156>>.
- [13] MARTÍNEZ-NÚÑEZ, E.; BARNES, G. L.; GLOWACKI, D. R.; KOPEC, S.; PELÁEZ, D.; RODRÍGUEZ, A.; RODRÍGUEZ-FERNÁNDEZ, R.; SHANNON, R. J.; STEWART, J. J. P.; TAHOCES, P. G.; VÁZQUEZ, S. A. «AutoMeKin2021: An open-source program for automated reaction discovery». *J. Comput. Chem.* [en línia], 42 (28) (2021), p. 2036–2048. <<https://doi.org/10.1002/jcc.26734>>.
- [14] WANG, L.-P.; TITOV, A.; MCGIBBON, R.; LIU, F.; PANDE, V. S.; MARTÍNEZ, T. J. «Discovering chemistry with an ab initio nano-reactor». *Nat. Chem.* [en línia], 6 (12) (2014), p. 1044–1048. <<https://doi.org/10.1038/nchem.2099>>.
- [15] GUAN, Y.; INGMAN, V. M.; ROOKS, B. J.; WHEELER, S. E. «AARON: An automated reaction optimizer for new catalysts». *J. Chem. Theory Comput.* [en línia], 14 (10) (2018), p. 5249–5261. <<https://doi.org/10.1021/acs.jctc.8b00578>>.
- [16] SCHADT, E. E.; LINDERMAN, M. D.; SORENSON, J.; LEE, L.; NOLAN, G. P. «Computational solutions to large-scale data management and analysis». *Nat. Rev. Genet.* [en línia], 11 (9) (2010), p. 647–657. <<https://doi.org/10.1038/nrg2857>>.
- [17] SAGIROGLU, S.; SINANC, D. «Big data: A review». A: *2013 International Conference on Collaboration Technologies and Systems (CTS)* [en línia]. San Diego, CA: IEEE, 2013, p. 42–47. <<https://doi.org/10.1109/CTS.2013.6567202>>.
- [18] WEININGER, D. «SMILES, a chemical language and information system. 1. Introduction to methodology and encoding rules». *J. Chem. Inf. Comput. Sci.* [en línia], 28 (1) (1988), p. 31–36. <<https://doi.org/10.1021/ci00057a005>>.
- [19] WEN, M.; BLAU, S. M.; SPOTTE-SMITH, E. W. C.; DWARAKNATH, S.; PERSSON, K. A. «BonDNet: A graph neural network for the prediction of bond dissociation energies for charged molecules». *Chem. Sci.* [en línia], 5 (2021). <<https://doi.org/10.1039/d0sc05251e>>.
- [20] PATHAK, Y.; MEHTA, S.; PRIYAKUMAR, U. D. «Learning atomic interactions through solvation free energy prediction using graph neural networks». *J. Chem. Inf. Model.* [en línia], 61 (2) (2021), p. 689–698. <<https://doi.org/10.1021/acs.jcim.0c01413>>.
- [21] HAGBERG, A. A.; SCHULT, D. A.; SWART, P. J. «Exploring network structure, dynamics, and function using NetworkX». VAROQUAUX, G.; VAUGHT, T.; MILLMAN, J. (ed.). *Proceedings of 7th Python in Science Conference* (Pasadena, 2008), p. 11–15.
- [22] BESORA, M.; MASERAS, F. «Microkinetic modeling in homogeneous catalysis». *Wiley Interdiscip. Rev. Comput. Mol. Sci.* [en línia], 8 (6) (2018), p. 1–13. <<https://doi.org/10.1002/wcms.1372>>.
- [23] KOZUCH, S.; SHAIK, S. «How to conceptualize catalytic cycles? The energetic span model». *Acc. Chem. Res.* [en línia], 44 (2) (2011), p. 101–110. <<https://doi.org/10.1021/ar1000956>>.
- [24] KOZUCH, S. «A refinement of everyday thinking: The energetic span model for kinetic assessment of catalytic cycles». *Wiley Interdiscip. Rev. Comput. Mol. Sci.* [en línia], 2 (5) (2012), p. 795–815. <<https://doi.org/10.1002/wcms.1100>>.
- [25] KOZUCH, S. «Steady state kinetics of any catalytic network: Graph theory, the energy span model, the analogy

- between catalysis and electrical circuits, and the meaning of "mechanism". *ACS Catal.* [en línia], 5 (9) (2015), p. 5242-5255. <<https://doi.org/10.1021/acscatal.5b00694>>.
- [26] GARAY-RUIZ, D.; BO, C. «Revisiting catalytic cycles: A broader view through the energy span model». *ACS Catal.* [en línia], 10 (21) (2020), p. 12627-12635. <<https://doi.org/10.1021/acscatal.0c02332>>.
- [27] GARAY-RUIZ, D. *gTOFFee*. Repositori GitLab [en línia]. <<https://gitlab.com/dgarayr/gtoffee>> [Consulta: 26 agost 2022].
- [28] RUSH, L. E.; PRINGLE, P. G.; HARVEY, J. N. «Computational kinetics of cobalt-catalyzed alkene hydroformylation». *Angew. Chem. - Int. Ed.* [en línia], 53 (33) (2014), p. 8672-8676. <<https://doi.org/10.1002/anie.201402115>>.
- [29] GUMEROVA, N. I.; ROMPEL, A. «Polyoxometalates in solution: Speciation under spotlight». *Chem. Soc. Rev.* [en línia], 49 (21) (2020), p. 7568-7601. <<https://doi.org/10.1039/DOCS00392A>>.
- [30] MIRAS, H. N.; COOPER, G. J. T.; LONG, D. L.; BÖGGE, H.; MÜLLER, A.; STREB, C.; CRONIN, L. «Unveiling the transient template in the self-assembly of a molecular oxide nanowheel». *Science* [en línia], 327 (5961) (2010), p. 72-74. <<https://doi.org/10.1126/science.1181735>>.
- [31] FILELLA, M.; MAY, P. M. «The aqueous solution thermodynamics of niobium under conditions of environmental and biological interest». *Appl. Geochem.* [en línia], 122 (2020), p. 104729. <<https://doi.org/10.1016/j.apgeochem.2020.104729>>.
- [32] FILELLA, M.; MAY, P. M. «The aqueous solution thermodynamics of tantalum under conditions of environmental and biological interest». *Appl. Geochem.* [en línia], 109 (abril 2019), p. 104402. <<https://doi.org/10.1016/j.apgeochem.2019.104402>>.
- [33] ANJASS, M.; LOWE, G. A.; STREB, C. «Molecular vanadium oxides for energy conversion and energy storage: Current trends and emerging opportunities». *Angew. Chem. - Int. Ed.* [en línia], 60 (14) (2021), p. 7522-7532. <<https://doi.org/10.1002/anie.202010577>>.
- [34] LÓPEZ, X.; CARBÓ, J. J.; BO, C.; POBLET, J. M. «Structure, properties and reactivity of polyoxometalates: A theoretical perspective». *Chem. Soc. Rev.* [en línia], 41 (22) (2012), p. 7537-7571.
- [35] DIAB, M.; MATEO, A.; CHEIKH, J. A.; HAOUAS, M.; RANJIBARI, A.; BOURDREUX, F.; NAOUFAL, D.; CADOT, E.; BO, C.; FLOQUET, S. «Unprecedented coupling reaction between two anionic species of a closo-decahydrodecaborate cluster and an Anderson-type polyoxometalate». *Dalton Trans.* [en línia], 49 (15) (2020), p. 4685-4689. <<https://doi.org/10.1039/c9dt04676c>>.
- [36] MELGAR, D.; BANDEIRA, N. A. G.; BO, C. «Electronic structure studies on the whole keplerate family: Predicting new members». *Chem. - Eur. J.* [en línia], 23 (22) (2017), p. 5338-5344. <<https://doi.org/10.1002/chem.201605981>>.
- [37] MARTIN, N. P.; PETRUS, E.; SEGADO, M.; ARTEAGA, A.; ZAKHAROV, L. N.; BO, C.; NYMAN, M. «Strategic capture of the {Nb7} polyoxometalate». *Chem. - Eur. J.* [en línia], 25 (45) (2019), p. 10580-10584. <<https://doi.org/10.1002/chem.201902770>>.
- [38] PETRUS, E.; SEGADO, M.; BO, C. «Nucleation mechanisms and speciation of metal oxide clusters». *Chem. Sci.* [en línia], 11 (32) (2020), p. 8448-8456. <<https://doi.org/10.1039/d0sc03530k>>.
- [39] PETRUS, E.; BO, C. «Unlocking phase diagrams for molybdenum and tungsten nanoclusters and prediction of their formation constants». *J. Phys. Chem. A*, 125 (23) (2021), p. 5212-5219.
- [40] PETRUS, E.; SEGADO-CENTELLAS, M.; BO, C. «Computational prediction of speciation diagrams and nucleation mechanisms: Molecular vanadium, niobium, and tantalum oxide nanoclusters in solution». *Inorg. Chem.* [en línia], 61 (35) (2022), p. 13708-13718. <<https://doi.org/10.1021/acs.inorgchem.2c00925>>.
- [41] BADER, R. F. W. «A quantum theory of molecular structure and its applications». *Chem. Rev.* [en línia], 91 (5) (1991), p. 893-928. <<https://doi.org/10.1021/cr00005a013>>.
- [42] SEYBOLD, P. G. «Quantum chemical estimation of the acidities of some inorganic oxoacids». *Mol. Phys.* [en línia], 113 (3-4) (2015), p. 232-236. <<https://doi.org/10.1080/00268976.2014.927080>>.
- [43] BALDASARE, C. A.; SEYBOLD, P. G. «Computational estimation of the aqueous acidities of alcohols, hydrates, and enols». *J. Phys. Chem. A* [en línia], 125 (17) (2021), p. 3600-3605. <<https://doi.org/10.1021/acs.jpca.1c01330>>.
- [44] ELVINGSON, K.; BARÓ, A. G.; PETERSSON, L. «Speciation in vanadium bioinorganic systems. 2. An NMR, ESR, and potentiometric study of the aqueous H⁺-vanadate-maltol system». *Inorg. Chem.* [en línia], 35 (11) (1996), p. 3388-3393. <<https://doi.org/10.1021/ic951195s>>.
- [45] SADOC, A.; MESSAOUDI, S.; FURET, E.; GAUTIER, R.; FUR, E. L.; POLLÈS, L. L.; PIVAN, J. Y. «Structure and stability of VO₂⁺ in aqueous solution: A Car-Parrinello and static *ab initio* study». *Inorg. Chem.* [en línia], 46 (12) (2007), p. 4835-4843. <<https://doi.org/10.1021/ic0614519>>.

- [46] FUKUDA, N.; YAMASE, T. «In vitro antibacterial activity of vanadate and vanadyl compounds against *Streptococcus pneumoniae*». *Biol. Pharm. Bull.*, 20 (8) (1997), p. 927-930.
- [47] AURELIANO, M.; CRANS, D. C. «Decavanadate (V100286-) and oxovanadates: Oxometalates with many biological activities». *J. Inorg. Biochem.* [en línia], 103 (4) (2009), p. 536-546. <<https://doi.org/10.1016/j.jinorgbio.2008.11.010>>.
- [48] BONTCHEV, R. P.; NYMAN, M. «Evolution of polyoxoniobate cluster anions». *Angew. Chem. - Int. Ed.* [en línia], 45 (40) (2006), p. 6670-6672. <<https://doi.org/10.1002/anie.200602200>>.
- [49] AMIRI, M.; MARTIN, N. P.; FENG, C.; LOVIO, J. K.; NYMAN, M. «Deliberate construction of polyoxoniobates exploiting the carbonate ligand». *Angew. Chem.* [en línia], 133 (22) (2021), p. 12569-12574. <<https://doi.org/10.1002/ange.202017367>>.
- [50] BERNERS-LEE, T.; HENDLER, J.; LASSILA, O. «The semantic web». *Sci. Am.* [en línia], 284 (5) (2001), p. 34-43. <<https://doi.org/10.1038/scientificamerican0501-34>>.
- [51] WIKIMEDIA. *Wikidata*. <<https://www.wikidata.org/wiki>> [Consulta: 5 setembre 2022].
- [52] EIBECK, A.; LIM, M. Q.; KRAFT, M. «J-Park Simulator: An ontology-based platform for cross-domain scenarios in process industry». *Comput. Chem. Eng.* [en línia], 131 (2019), p. 106586. <<https://doi.org/10.1016/j.compchemeng.2019.106586>>.
- [53] ASHBURNER, M.; BALL, C. A.; BLAKE, J. A.; BOTSTEIN, D.; BUTLER, H.; CHERRY, J. M.; DAVIS, A. P.; DOLINSKI, K.; DWIGHT, S. S.; EPPIG, J. T.; HARRIS, M. A.; HILL, D. P.; ISSEL-TARVER, L.; KASARSKIS, A.; LEWIS, S.; MATESE, J. C.; RICHARDSON, J. E.; RINGWALD, M.; RUBIN, G. M.; SHERLOCK, G. «Gene ontology: Tool for the unification of biology». *Nat. Genet.* [en línia], 25 (2000), p. 25-29. <<https://doi.org/10.1038/75556>>.
- [54] JACKSON, R.; MATENTZOGLU, N.; OVERTON, J. A.; VITA, R.; BALHOFF, J. P.; BUTTIGIEG, P. L.; CARBON, S.; COURTOT, M.; DIEHL, A. D.; DOOLEY, D. M.; DUNCAN, W. D.; HARRIS, N. L.; HAENDEL, M. A.; LEWIS, S. E.; NATALE, D. A.; OSUMI-SUTHERLAND, D.; RUTTENBERG, A.; SCHRIML, L. M.; SMITH, B.; STOECKERT JR., C. J.; VASILEVSKY, N. A.; WALLS, R. L.; ZHENG, J.; MUNGALL, C. J.; PETERS, B. «OBO Foundry in 2021: Operationalizing open data principles to evaluate ontologies». *Database* [en línia], 2021 (2021), baab069. <<https://doi.org/10.1093/database/baab069>>.
- [55] CARBON, S. [et al.]. «The gene ontology resource: Enriching a GOld mine». *Nucleic Acids Res.* [en línia], 49 (D1) (2021), p. D325-D334. <<https://doi.org/10.1093/nar/gkaa1113>>.
- [56] CYGANIAK, R.; WOOD, D.; LANTHALER, M. *Resource Description Framework (RDF) 1.1: Concepts and abstract syntax. W3C Recommendation* [en línia]. <<https://www.w3.org/TR/rdf-concepts/>> [Consulta: 11 novembre 2022].
- [57] GRUBER, T. R. «A translation approach to portable ontology specifications». *Knowl. Acquis.* [en línia], 5 (2) (1993), p. 199-220. <<https://doi.org/10.1006/knac.1993.1008>>.
- [58] BIZER, C.; HEATH, T.; BERNERS-LEE, T. «Linked data: The story so far». A: *Semantic services, interoperability and web applications* [en línia]. Hershey, PA: IGI Global, 2011, p. 205-227. <<https://doi.org/10.4018/978-1-60960-593-3.ch008>>.
- [59] DEGTYARENKO, K.; MATOS, P. de; ENNIS, M.; HASTINGS, J.; ZBINDEN, M.; MCNAUGHT, A.; ALCÁNTARA, R.; DARSOW, M.; GUEDJ, M.; ASHBURNER, M. «ChEBI: A database and ontology for chemical entities of biological interest». *Nucleic Acids Res.* [en línia], 36 (supl. 1) (2008), p. 344-350. <<https://doi.org/10.1093/nar/gkm791>>.
- [60] HASTINGS, J.; OWEN, G.; DEKKER, A.; ENNIS, M.; KALE, N.; MUTHUKRISHNAN, V.; TURNER, S.; SWAINSTON, N.; MENDES, P.; STEINBECK, C. «ChEBI in 2016: Improved services and an expanding collection of metabolites». *Nucleic Acids Res.* [en línia], 44 (D1) (2016), p. D1214-D1219. <<https://doi.org/10.1093/nar/gkv1031>>.
- [61] BATCHELOR, C. *Chemical Methods Ontology (CHMO)* [en línia]. Repositori GitHub. <<https://github.com/rsc-ontologies/rsc-cmo>> [Consulta: 11 novembre 2022].
- [62] STRÖMERT, P.; HUNOLD, J.; CASTRO, A.; NEUMANN, S.; KOEPLER, O. «Ontologies4Chem: The landscape of ontologies in chemistry». *Pure Appl. Chem.* [en línia], 94 (6) (2022), p. 605-622. <<https://doi.org/10.1515/pac-2021-2007>>.
- [63] GARAY-RUIZ, D.; BO, C. «Chemical reaction network knowledge graphs: The OntoRXN ontology». *J. Cheminformatics* [en línia], 14 (1) (2022), p. 29. <<https://doi.org/10.1186/s13321-022-00610-x>>.
- [64] GARAY-RUIZ, D. *OntoRXN-Tools* [en línia]. Repositori GitLab. <https://gitlab.com/dgarayr/ontorxn_tools> [Consulta: 11 novembre 2022].
- [65] ÁLVAREZ-MORENO, M.; GRAAF, C. de; LÓPEZ, N.; MASERAS, F.; POBLET, J. M.; BO, C. «Managing the computational chemistry big data problem: The loChem-BD platform». *J. Chem. Inf. Model.* [en línia], 55 (1) (2015), p. 95-103. <<https://doi.org/10.1021/ci500593j>>.
- [66] BO, C.; MASERAS, F.; LÓPEZ, N. «The role of computational results databases in accelerating the discovery of catalysts». *Nat. Catal.* [en línia], 1 (11) (2018), p. 809-810. <<https://doi.org/10.1038/s41929-018-0176-4>>.
- [67] MAQUILÓN, C.; LIMBURG, B.; LASERNA, V.; GARAY-RUIZ, D.; GONZÁLEZ-FABRA, J.; BO, C.; MARTÍNEZ BELMONTE, M.; ESCUDERO-ADÁN,

E. C.; KLEIJ, A. W. «Effect of an Al[III] complex on the regio- and stereoisomeric formation of bicyclic organic carbonates». *Organometallics* [en línia], 39 (9) (2020), p. 1642-1651. <<https://doi.org/10.1021/acs.organomet.9b00773>>.

[68] HOOPS, S.; GAUGES, R.; LEE, C.; PAHLE, J.; SIMUS, N.; SINGHAL, M.; XU, L.; MENDES, P.; KUMMER, U. «COPASI - A COMplex PATHway Simulator». *Bioinformatics* [en línia], 22 (24) (2006), p. 3067-3074. <<https://doi.org/10.1093/bioinformatics/btl485>>.

[69] GARAY-RUIZ, D. *OntoRXN* [en línia]. Repositori GitLab. <<https://gitlab.com/dgarayr/ontorxn>> [Consulta: 11 novembre 2022].

[70] GARAY-RUIZ, D. *CRN-KG Web Service* [en línia]. <<https://doi.org/10.19061/crn-kg-ontorxn.2022>> [Consulta: 11 novembre 2022].

[71] BLAZEGRAPH. *BlazeGraph RDF Database* [en línia]. Repositori GitHub. <<https://github.com/blazegraph/database>> [Consulta: 11 novembre 2022].



D. Garay



E. Petrus



C. Bo

Diego Garay-Ruiz és graduat en química per la Universitat de Valladolid i va estudiar el Màster en Modelització Computacional Atomística i Multiescala en Física, Química i Bioquímica de la Universitat de Barcelona i la Universitat Politècnica de Catalunya. L'any 2023 va finalitzar el seu doctorat sota la supervisió del doctor Carles Bo, a l'Institut Català d'Investigació Química (ICIQ), on ara treballa com a investigador postdoctoral. La seva recerca està centrada en el desenvolupament d'eines i programes per al processament de xarxes de reacció complexes.

Enric Petrus Pérez és doctor en química per la Universitat Rovira i Virgili (URV) i l'Institut Català d'Investigació Química (ICIQ), en el camp de la química quàntica i computacional (2022). La seva tesi es va centrar en el desenvolupament d'un programari anomenat POMSimulator, que permet predir l'especiació aquosa i els mecanismes de reacció dels òxids metàl·lics moleculars. Actualment treballa com a investigador postdoctoral a l'Institut Federal Suís de Ciència i Tecnologia Aquàtica (Eawag). En l'àmbit de la divulgació, ha participat en programes de ràdio i en monòlegs científics.

Carles Bo Jané és cap de grup de l'Institut Català d'Investigació Química (ICIQ) des de la seva fundació, el 2004, i professor titular de química física en excedència a la Universitat Rovira i Virgili. La seva recerca s'ha centrat en el desenvolupament i l'aplicació de mètodes teòrics i computacionals a una diversitat de temes químics, molt sovint en estreta col·laboració amb grups de químics experimentals. En els darrers anys ha liderat el disseny i el desenvolupament de projectes que implementen i faciliten els tractaments avançats de dades.

The *solera* system for ageing wines and spirits: A graphical model *El sistema de solera per a la criança de vins i begudes espirituoses: un model gràfic*

Ciril Jimeno

Institut de Química Avançada de Catalunya – Consell Superior d'Investigacions Científiques (IQAC-CSIC)

Abstract: The *solera* system for ageing wines and spirits is a dynamic method in which the contents of the upper casks (younger) is slowly mixed with that of the lower casks (older) until it is bottled. In this article, a graphical method generated with a spreadsheet is proposed. The time/age evolution of all levels of the *solera* system can thus be tracked and visualized.

Keywords: *Solera* system, ageing of spirits, Jerez, sherry, brandy.

Resum: El sistema de solera per a la criança de vins i begudes espirituoses és un mètode dinàmic en què el contingut de les botes superiors (més jove) es va mesclant a poc a poc amb el de les botes inferiors (més vell) fins que és embotellat. En aquest article es proposa un mètode gràfic fet amb un full de càlcul que permet visualitzar i seguir l'evolució del temps d'envelliment en tots els nivells del sistema de solera.

Paraules clau: Sistema de solera, criança de licors, xerès, brandi.

Introduction

The improvement of organoleptic qualities of wines and spirits achieved through their ageing in wooden barrels (and in particular oak barrels) has been known for centuries. Aged wines and spirits are highly appreciated by consumers and therefore they are very important from an economic point of view as well. There are essentially two ways to age wines and spirits: the static method, which simply consists of storing the alcoholic beverage in a wooden cask for a certain amount of time until it is bottled, and the dynamic method. The latter, which is better known as the *solera* system, involves a set of stacked casks from which only a fraction of the ground level casks (the *solera*) is retrieved for bottling. This fraction is then replenished with the same amount from upper casks (the *criaderas*), until finally new wine or freshly distilled spirits fill the top level of casks (figure 1). The *solera* system was developed in the Jerez area of Andalusia (southern Spain) for the production of sherry wines and brandies. However, it is also used in other countries for the production of sherries, port and fortified wines, rum, brandy, etc. [1]. Contrasting examples would be Brandy de Jerez, which is typically made by the *solera* system, and French brandies such as Cognac and Armagnac, which are aged by the static method.

The *solera* system is labor-intensive but ensures a thorough mixing of the different barrels that yields a consistent, homogeneous beverage over the years. The transfer and mixing of variable amounts of the liquid also favors aeration and thus the oxidation of some of the compounds, contributing to flavor and taste [2–8]. Nevertheless, the organoleptic properties of aged wines and spirits are a very complex issue dependent on many factors besides time: type of grapes and terrain, winemaking method, distillation, storage conditions (temperature, humidity), and the cask and its previous content.

In this article I propose a simple graphical method generated with a spreadsheet to understand, compare and simulate ageing by the *solera* system. Some illustrative examples will be discussed and, lastly, a simulation based on a real example will be carried out.

Discussion

To begin with, a simple case of a 3-level system (two *criaderas* and one *solera*) will be discussed. Let's assume that one third of the *solera* is bottled every year, and therefore removed from the system. All levels have the same total volume. With the spreadsheet, one column (A) for time in years and one column for each level (B, C and D) are generated. All the casks are filled with new wine or distillate, and therefore after one year, the liquid on all the levels is one year old (line 1). Then one third of the *solera* level is removed and replenished with one third of the liquid from the level above,



FIGURE 1. (a) The solera system for ageing wines and spirits (left). Adapted from Denkhak – Own work, CC BY-SA 3.0, <https://commons.wikimedia.org/w/index.php?curid=12367724>. (b) An example of the solera system in the Jerez area (right). From Anual – Own work, CC BY-SA 4.0, <https://commons.wikimedia.org/w/index.php?curid=68975178>.

which is in turn replenished with one third of the liquid stored in the upper level. Eventually, this upper level is filled (to one third of its volume) with new wine or distillate. After one more year (line 2), we formulate this in the solera as $B2 = +(0,6666*(B1+1)) + (0,3333*(C1+1))$, in the first criadera as $C2 = +(0,6666*(C1+1)) + (0,3333*(D1+1))$, and in the second criadera as $D2 = +(0,6666*(D1+1)) + (0,3333*1)$. These formulae are then copy-pasted to as many years as desired and the time/age plots can be constructed (table 1). The amount of liquid retrieved can be modified very easily and

to change the time scale (for example to simulate the liquid retrieved every six months), fractions can be used in the formulae and the time column A. Lastly, more columns can be added to simulate more levels. A plot for different cases of the 3-level solera system was constructed in this way, as shown in figure 2.

It may be immediately noted that the solera system leads asymptotically to a particular ageing: the smaller the fraction re-

TABLE 1. Spreadsheet results for the first ten rows (years) in a 3-level solera, 33% retrieval per year simulation. Source: Prepared by the author.

Year	Solera	2nd level	3rd level
1	1	1	1
2	1,9998	1,9998	1,6665
3	2,99950002	2,88841113	2,1107889
4	3,96207414	3,6288408	2,40695188
5	4,85051126	4,22112234	2,60437412
6	5,64015088	4,68173805	2,73597579
7	6,32004787	5,03264731	2,82370146
8	6,89022526	5,2958024	2,88217939
9	7,3580151	5,49071227	2,92116078
10	7,73480726	5,63363169	2,94714578

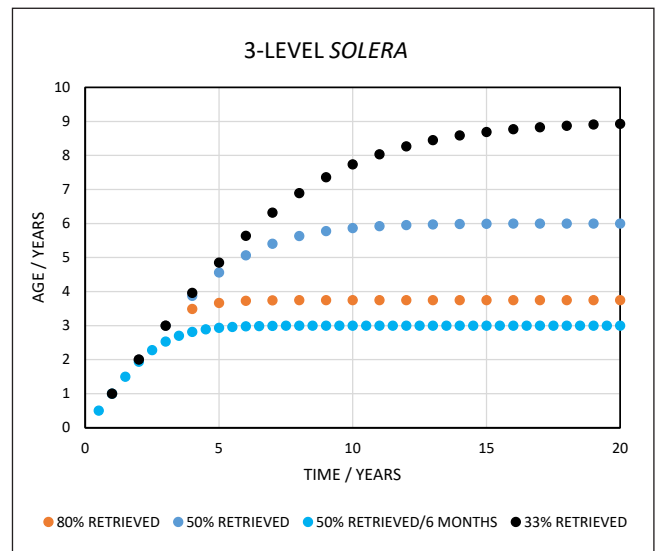


FIGURE 2. Age vs. time plot for several fractions retrieved from a 3-level solera. Source: Prepared by the author.

tried, the older the liquor will be when the system stabilizes. Hence, removing one third of the *solera* every year will consistently lead to a 9-year-old product, but this will begin to occur after 16 years! (figure 2, black dots)

Of course, it might be impractical from an economic standpoint to keep such a 3-level *solera* system operational, and therefore larger fractions of liquid are usually removed and bottled. Still, bottling 50% of the *solera* level every year would lead to a 6-year-old liquor after 10 years, and bottling 80% of the *solera* level would produce a *ca.* 4-year-old spirit after 6 years (figure 2, dark blue and orange dots, respectively). In practice, fractions are retrieved more than once a year to facilitate production. For example, retrieving 50% of the *solera* twice a year would lead to a 3-year-old beverage after 4 years of operation (figure 2, light blue dots).

If longer ageing is required, for example to produce higher-end ports and brandies, it is more convenient to use bigger *solera* systems and to bottle relatively large fractions more than once per year. In figure 3, a representative example of the ageing achieved with different *solera* systems over time is shown for a 50% retrieval every six months. As commented previously, a 3-level *solera* system achieves a 3-year-old product after *ca.* 4 years (figure 3, light blue dots). In contrast, a 5-level system leads to a 5-year-old beverage after 7 years of operation and a 10-level system leads to a 10-year-old product after 13 years (figure 3, orange and violet dots, respectively). So as a rule of thumb, the number of levels of the

system defines the age of the final product upon stabilization as long as 50% of the *solera* level is retrieved every six months. Different fractions and numbers of retrievals per year would lead to different results.

An interesting point of the spreadsheet approach used here is that actually the age of the liquid contained in any level is known and, therefore, the evolution of the whole system (not just the fraction to be bottled) is determined (figure 4). For example, this would be useful if it was necessary to know the age of a particular level to be transferred to a different *solera* system or for blending before reaching the final level.

Lastly, we now discuss a real case as an example. Cardenal Mendoza is a classic well-known brand of Solera Gran Reserva Brandy de Jerez. In its webpage, the company claims that it is aged for 15 years on average, and it provides some details on its production too: its *solera* system has 8 levels and a maximum of one third of the *solera* level is bottled (no information is provided on how often). Moreover, the young distillate used to refill the 8th level has been aged (statically?) for 3 years [9]. With this information, two simulations were carried out, using either one or two retrievals per year (figure 5). It is clear that one retrieval per year for bottling would lead to a highly aged brandy (*ca.* 25 years) after a very long time of operation, whereas two retrievals would lead to a 13 year-old brandy in a much shorter time, which is fairly close to the cellar's claims.

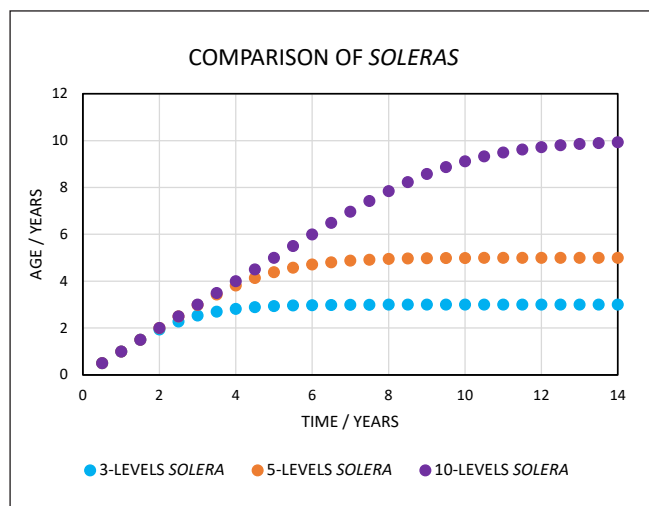


FIGURE 3. Product age achieved by *solera* systems with different levels, retrieving 50% of the *solera* volume every 6 months. Source: Prepared by the author.

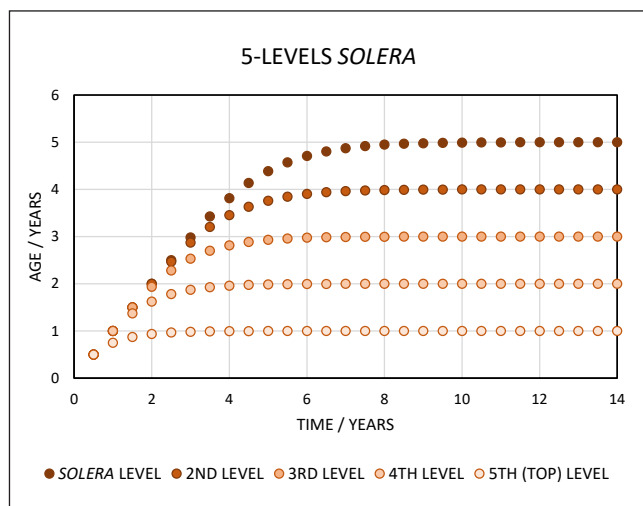


FIGURE 4. Age achieved for every level in a 5-level system retrieving 50% of the *solera* volume every 6 months. Source: Prepared by the author.

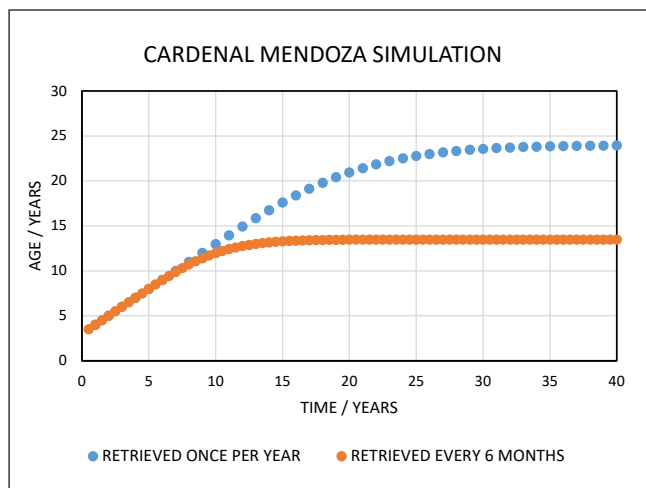


FIGURE 5. Simulation of Cardenal Mendoza ageing, retrieving 33% of the *solera* brandy once (blue dots) or twice (orange dots) a year. Source: Prepared by the author.

Concluding remarks

Spreadsheets are a useful tool to understand and simulate how a *solera* system for the ageing of wines and spirits works. This method allows us to understand the ageing process at each level (*solera* and *criaderas*) over time, considering the parameters that affect ageing exclusively: the number of levels of the *solera* system, the fraction removed from the *solera* every year and the frequency of removal, and even the age of the new liquid introduced into the system (as we have seen in the Cardenal Mendoza simulation). Although we have not considered the angels' share (the amount of liquid that evaporates due to the transpiration of oak casks), this parameter can be easily included into the calculations, too.

Conflicts of interest

The author declares no conflicts of interest. The only reason for using a particular brand for the final simulation has been the availability of public data on its *solera* process.

References and other sources

[1] AVDANINA, D.; ZGHUN, A. "Sherry wines: Worldwide production, chemical composition and screening conception for flor yeasts". *Fermentation*, 8 (2022), 381. DOI: 10.3390/fermentation8080381.

[2] SCHWARZ, M.; RODRÍGUEZ, M. C.; GUILLÉN, D. A.; BARROSO, C. G. "Analytical characterisation of a Brandy de Jerez during its ageing". *Eur. Food Res. Technol.*, 232 (2011), p. 813–819. DOI: 10.1007/s00217-011-1448-2.

[3] MUÑOZ-REDONDO, J. M.; VALCÁRCEL-MUÑOZ, M. J.; RODRÍGUEZ SOLANA, R.; PUERTAS, B.; CANTOS-VILLAR, E.; MORENO-ROJAS, J. M. "Development of a methodology based on headspace solid-phase microextraction coupled to gas chromatography-mass spectrometry for the analysis of esters in brandies". *J. Food Comp. Anal.*, 108 (2022), 104458. DOI: 10.1016/j.jfca.2022.104458.

[4] VALCÁRCEL-MUÑOZ, M. J.; BUTRÓN-BENÍTEZ, D.; GUERREO-CHANIVET, M.; GARCÍA-MORENO, M. V.; RODRÍGUEZ-DODERO, M. C.; GUILLÉN-SÁNCHEZ, D. A. "Influence of alcoholic strength on the characteristics of brandy de Jerez aged in sherry casks". *J. Food Comp. Anal.*, 111 (2022), 104618. DOI: 10.1016/j.jfca.2022.104618.

[5] DURÁN GUERRERO, E.; CEJUDO BASTANTE, M. J.; CASTRO MEJÍAS, R.; NATERA MARÍN, R.; GARCÍA BARROSO, C. "Characterization and differentiation of sherry brandies using their aromatic profile". *J. Agric. Food Chem.*, 59 (2011), p. 2410–2415. DOI: 10.1021/jf104409n.

[6] RODRÍGUEZ DODERO, M. C.; GUILLÉN SÁNCHEZ, D. A.; SCHWARZ RODRÍGUEZ, M.; GARCÍA BARROSO, C. "Phenolic compounds and furanic derivatives in the characterization and quality control of Brandy de Jerez". *J. Agric. Food Chem.*, 58 (2010), p. 990–997. DOI: 10.1021/jf902965p.

[7] MARTÍNEZ MONTERO, C.; RODRÍGUEZ DODERO, M. C.; GUILLÉN SÁNCHEZ, D. A.; GARCÍA BARROSO, C. "Sugar contents of Brandy de Jerez during its aging". *J. Agric. Food Chem.*, 53 (2005), p. 1058–1064. DOI: 10.1021/jf040307.

[8] SCHWARZ, M.; RODRÍGUEZ, M. C.; MARTÍNEZ, C.; BOSQUET, V.; GUILLÉN, D.; GARCÍA BARROSO, C. "Antioxidant activity of Brandy de Jerez and other aged distillates, and correlation with their polyphenolic content". *Food Chem.*, 116 (2009), p. 29–33. DOI: 10.1016/j.foodchem.2009.01.096.

[9] CARDENAL MENDOZA. *El arte de la elaboración del brandy de Jerez* [online]. <<https://www.cardenalmendoza.com/es/historia-romate/elaboracion-del-brandy>> [Last checked: May 17th, 2023].



C. Jimeno

Ciril Jimeno obtained his Ph.D. at the University of Barcelona in 2001 under the supervision of M. A. Pericàs, working on asymmetric catalysis, which has been his main topic of research since then. He underwent post-doctoral training at the University of Pennsylvania (USA) in 2001-2002 and at the University of Berne (Switzerland) in 2008, and was a research associate at the Catalan Institute of Chemical Research (ICIQ, Tarragona, 2003-2007 and 2009-2010). He subsequently joined IQAC-CSIC in Barcelona, where he currently holds the position of tenured scientist. His main research interests combine asymmetric catalysis and supramolecular chemistry.

Disseny i síntesi d'inhibidors de cisteïna-proteases *Design and synthesis of cysteine protease inhibitors*

Florenci V. González

Universitat Jaume I (UJI). Departament de Química Inorgànica i Orgànica

Resum: A partir del mecanisme d'acció dels enzims, s'han dissenyat molècules menudes que actuen com a inhibidors de cisteïna-proteases. Aquests inhibidors s'han sintetitzat i assajat contra cisteïna-proteases parasitàries relacionades amb malalties infeccioses. Els inhibidors tenen una estructura general amb dues parts: una de peptidomimètica, reconeguda pel centre actiu, i una de reactiva, en què un grup electròfil (*warhead*) reacciona amb la cisteïna. La reactivitat d'aquesta última part amb el tiol de la cisteïna determina la cinètica d'inhibició.

Paraules clau: Cisteïna-proteases, inhibidors, peptidomimètics.

Abstract: Small molecules acting as cysteine protease inhibitors have been designed according to the enzyme's mechanism of action. These inhibitors have been synthesized and tested against parasitic cysteine proteases related to infectious diseases. The inhibitors display a general structure with two parts: a peptidomimetic part recognized by the active center and an electrophilic group ("warhead") which is reactive with cysteine. The reactivity of the warhead with the cysteine thiol determines the inhibition kinetics.

Keywords: Cysteine proteases, inhibitors, peptidomimetics.

Introducció

La inactivació d'un enzim amb una molècula menuda, anomenada *inhibidor*, representa una estratègia per al descobriment de fàrmacs nous, especialment contra malalties per a les quals hi ha identificats enzims clau en el desenvolupament de la malaltia. Per exemple, els inhibidors de l'enzim convertidor de l'angiotensina són fàrmacs que permeten controlar la tensió arterial, els inhibidors de la proteasa del virus de la immunodeficiència humana (VIH) formen part del còctel de fàrmacs que s'utilitza per tractar la SIDA o l'inhibidor de la proteasa principal del SARS-CoV-2 (Mpro) nirmatrelvir es troba en el fàrmac Paxlovid, entre d'altres.

Les proteases són un tipus d'enzim que catalitzen la hidròlisi dels enllaços amida dels pèptids. L'enllaç peptídic específic que es vol hidrolitzar és reconegut pel centre actiu de l'enzim. Segons la nomenclatura de Schechter i Berger [1], la zona d'unió al centre actiu es pot subdividir en llocs S (S_1, S_2, \dots), cadascun dels quals permet la ubicació d'un residu d'aminoàcid P del substrat (P_1, P_2, \dots) (vegeu la figura 1).

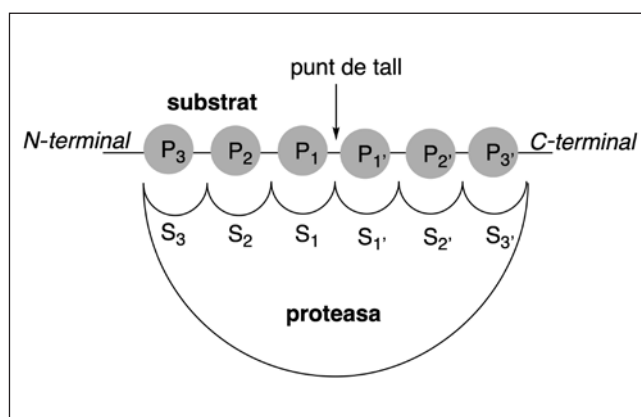


FIGURA 1. Nomenclatura de Schechter i Berger. Elaboració pròpia.

Les cisteïna-proteases són enzims molt estesos a la natura que catalitzen la hidròlisi d'enllaços peptídics per l'acció d'una cisteïna del centre actiu. Les malalties tropicals infeccioses —com la malaltia de Chagas, la malaltia de la son, la leishmaniosi visceral o la malària— afecten milions de persones en zones deprimides del món. Hi ha una necessitat urgent de trobar fàrmacs nous per a aquestes malalties, perquè els que hi ha són poc efectius o mostren efectes secundaris, a més dels problemes de resistència que presenten. S'han identificat les cisteïna-proteases *cruciaïna* en el *Trypanosoma cruzi*, causant de la malaltia de Chagas [2], *rodosaïna* en el *Trypanosoma brucei*, causant de la malaltia de la son [3], *falcipaïnes* en el *Plasmodium falciparum*, causant de la malària [4], i hi ha identificades cisteïna-proteases en *Leishmania*, causant de la leishmaniosi [5]. Tot i que aquestes cisteïna-proteases mostren algunes diferències entre elles, totes

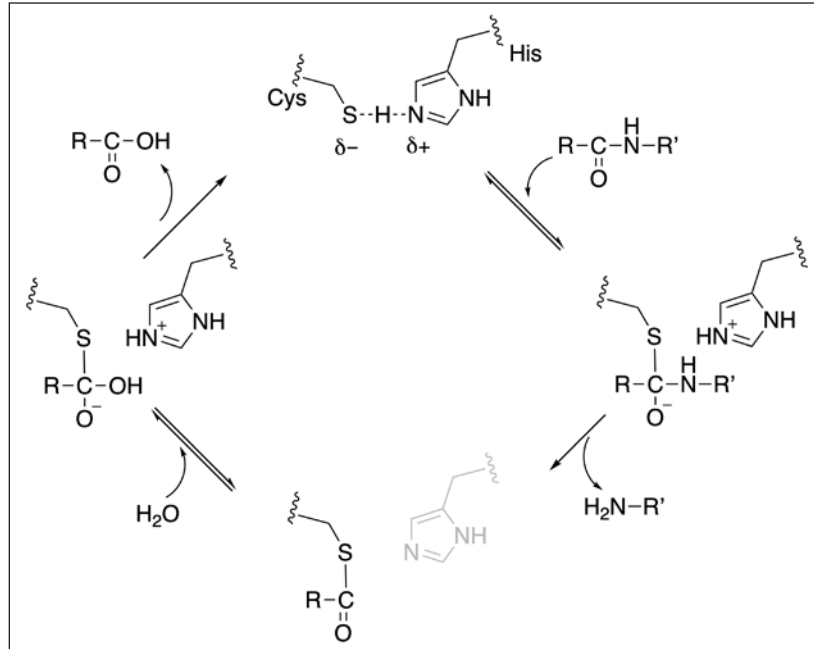


FIGURA 2. Mecanisme de les cisteïna-proteases. Elaboració pròpia.

pertanyen a l'anomenada *família de la papaïna*, amb un origen filogenètic comú.

El mecanisme d'hidròlisi catalitzat per una cisteïna-proteasa es pot resumir en quatre passos (figura 2). En aquest mecanisme, hi participa la cisteïna i també un residu d'histidina l'anell d'imidazole de la qual queda a prop del tiol de la cisteïna, que el desprotona i el fa més nucleòfil (vegeu la figura 2). Com a primer pas, el tiolat ataca el carbonil de l'amida i origina un intermediari tetraèdric que dona lloc a l'amina i es forma un intermediari tioèster. A continuació, una molècula d'aigua hidrolitza el tioèster mitjançant un procés d'addició-eliminació i s'alliberarà l'àcid carboxílic (vegeu la figura 2).

Els inhibidors de cisteïna-proteases són molècules menudes que competeixen amb el substrat. Segons la cinètica d'inhibició, els inhibidors poden ser reversibles o irreversibles, i, dins dels reversibles, trobem els covalents i els no covalents, depenent que tingui lloc o no, respectivament, la formació d'un complex covalent enzim-inhibidor. El mecanisme per als inhibidors covalents irreversibles té dues etapes: en primer lloc es forma el complex reversible enzim-inhibidor i, a continuació, el tiol s'uneix covalentment i d'una manera irreversible a l'inhibidor (vegeu la figura 3). En aquests tipus d'inhibidors, la mesura de la inhibició s'indica mitjançant el quocient k_{inact}/K_i (equivalent a K_{2n}), la qual és preferible als valors d'inhibició

d' IC_{50} perquè aquest canvia segons el temps d'incubació de l'inhibidor. Per contra, els inhibidors covalents reversibles es mesuren amb la IC_{50} o amb la K_i^* , la constant d'equilibri per a la formació del complex covalent reversible (figura 3).

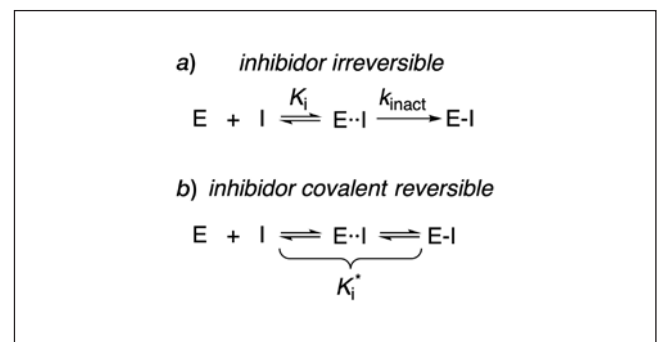


FIGURA 3. Tipus d'inhibició covalent: a) irreversible i b) reversible. Elaboració pròpia.

Inhibidors de cisteïna-proteases

En el nostre grup d'investigació hem sintetitzat inhibidors de cisteïna-proteases que responen a una mateixa estructura química general: una seqüència peptídica curta que ocupa eficaçment els llocs S_1 , S_2 i S_3 (part de reconeixement) i un grup electròfil a l'extrem carboxi-terminal del pèptid susceptible de reaccionar amb el tiol de la cisteïna (part reactiva o *warhead*) (vegeu la figura 4).

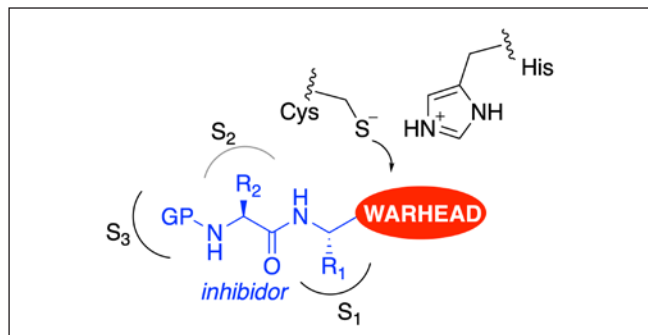


FIGURA 4. Estructura general dels inhibidors. Elaboració pròpia.

Dipeptidil epoxièsters

Els primers inhibidors que vam sintetitzar van ser els dipeptidil epoxièsters [6]. El disseny dels dipeptidil epoxièsters es va fer a partir de l'estructura química de dos inhibidors coneguts, que són la fluorometilcetona Z-F-A-FMK, de la qual es va prendre la part dipeptídica, i el E-64c, del qual es va agafar la funció epoxièster (vegeu la figura 5). A més, el residu d'alani-na es va canviar per un d'homofenilalanina per tal d'augmen-tar les interaccions hidrofòbiques al lloc S₁.

Per a la síntesi dels dipeptidil epoxièsters es va posar a punt una reacció aldòlica d'Evans emprant 4-oxobutenoat d'etil i una tiazolidintona acilada amb 4-fenilbutanoic. La reacció va donar lloc a una mescla d'aldols en què l'isòmer *anti* va ser el majoritari. Els aldols es van separar per cromatografia. La se-paració posterior de l'auxiliar quiral va generar un hidroxiaïcíd que primer es va sotmetre a protecció i després a reacció de Curtius; l'isocianat resultant es va acoblar amb el segon ami-noàcid fent servir 4-(dimetilamino)piridina [7]. La desprotec-ció posterior de l'alcohol secundari va donar lloc a un alcohol

al·lilic l'epoxidació nucleòfila del qual va generar l'epoxialcohol *sin*, que, per oxidació, va originar el producte final FGA3 (ve-geu la figura 6).

La mateixa ruta sintètica a partir de l'aldol *sin* va donar lloc a l'inhibidor amb l'epòxid de configuració contrària FGA4.

Les epoxicetones diastereoisomèriques FGA3 i FGA4 es van assajar contra la cruzaina, la rodesaina i la catepsina B de *Trypanosoma brucei* (vegeu la taula 1). Els compostos van ser molt actius davant la cruzaina i la rodesaina amb una inhi-bició irreversible.

El compost FGA3 va ser més actiu que el FGA4, la qual cosa denota una influència de l'estereoquímica de l'epòxid sobre l'activitat biològica.

Dipeptidil cetoenoats

Posteriorment, vam pensar de preparar anàlegs als epoxiès-ters, però que, en lloc de tindre un epòxid com a part reactiva, tingueren un doble enllaç carboni-carboni que estaria conju-gat per un costat amb la cetona i per l'altre amb l'èster. L'in-hibidor resultant és un acceptor Michael que podria ser atacat pel tiolat de la cisteïna. Per a la preparació dels dipeptidil ce-toenoats es va emprar una nova ruta sintètica, que s'indica a la figura 7 [8, 9]. A partir del corresponent dipèptid en forma d'èster es va preparar el fosfonat per reacció amb metilfosfo-nat de dimetil ionitzat. Posteriorment, el fosfonat es va sot-metre a una reacció de Horner-Wadsworth-Emmons amb etil glio-xal. D'aquesta manera es va preparar una família de dipeptidil enoats (figura 7).

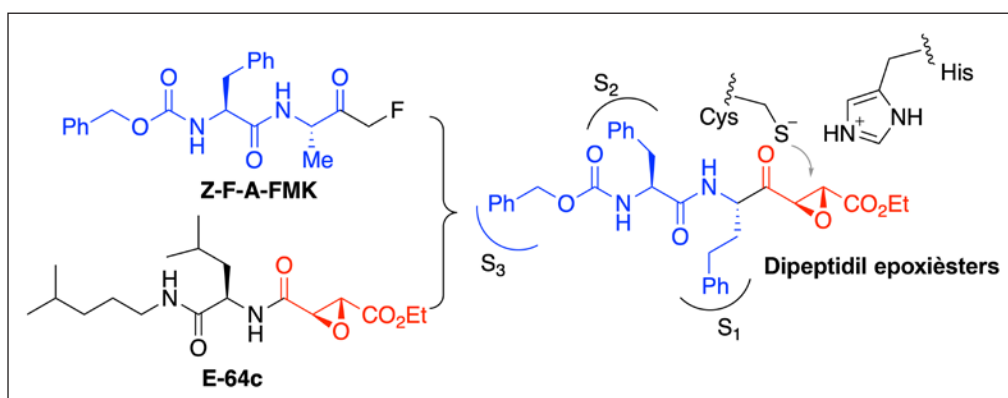


FIGURA 5. Disseny dels dipeptidil epoxièsters. Elaboració pròpia.

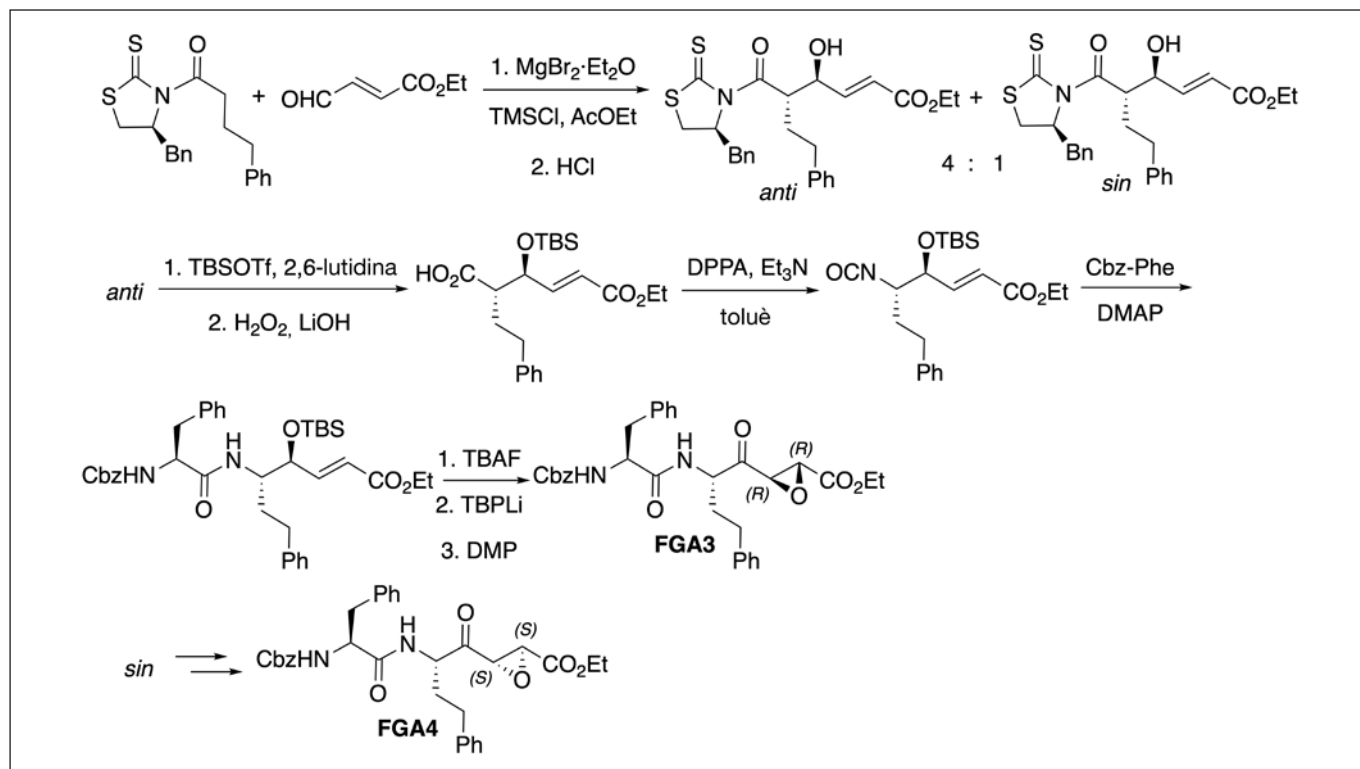


FIGURA 6. Ruta sintètica dels dipeptidil epoxièsters. Elaboració pròpia.

TAULA 1. Dades d'inhibició per als dipeptidil epoxièsters. RD = rodesaina, CZ = cruzaïna, *Tbb* CB = catepsina B de *Trypanosoma brucei brucei*. Elaboració pròpia.

Inhibidor	IC ₅₀ (nM)			K _{inact} /K _i (M ⁻¹ s ⁻¹)		
	RD	CZ	<i>Tbb</i> CB	RD	CZ	<i>Tbb</i> CB
FGA44	3,5	20	>>1.000	92,090	82,900	120
FGA47	30	50	400	23,500	25,200	84,5

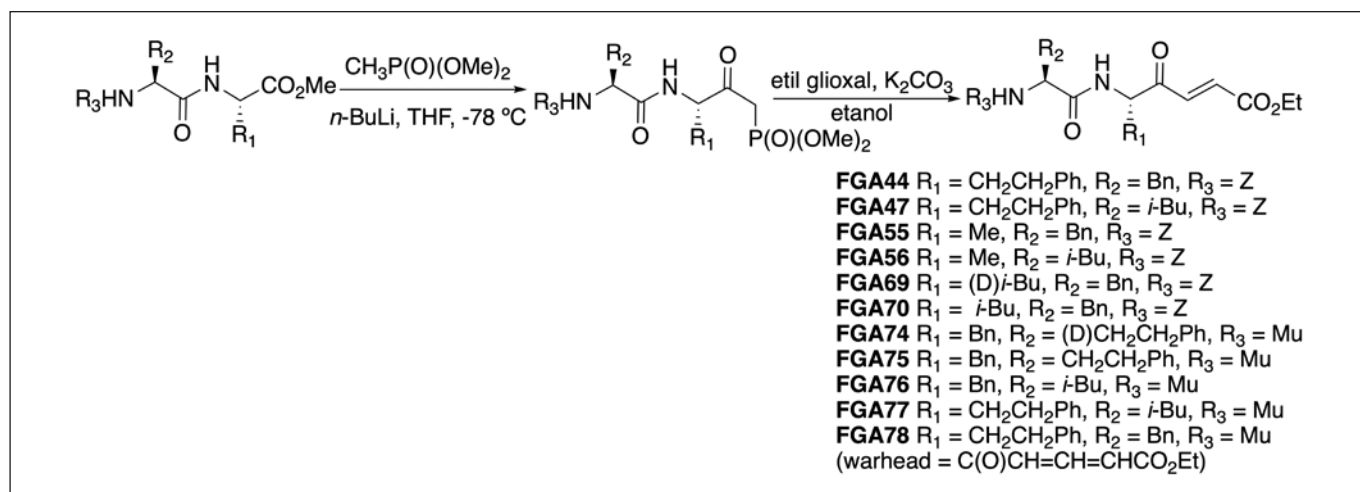


FIGURA 7. Ruta sintètica dels dipeptidil cetoenoats. Elaboració pròpia.

Els dipeptidil cetoenoats es van assajar contra les cisteïna-proteases humanes catepsina B i L, i contra les parasitàries cruzaïna, rodesaïna i falcipaïna-2, relacionades amb la malaltia de Chagas, la tripanosomiasi africana i la malària, respectivament. Els inhibidors **FGA44**, **FGA69** i **FGA70** van donar valors nanomolars d' IC_{50} i van mostrar una cinètica d'inhibició dependent del temps amb valors de la constant k_{2nr} per a tres dels inhibidors, de més d'un milió en $M^{-1} s^{-1}$ contra rodesaïna amb una preferència per la fenilalanina en el lloc P_2 (vegeu la taula 2). El cetodienoat **FGA78** resultant de la reacció del fosfonat amb oxobutenoat d'etil va ser un inhibidor reversible, ja que l'anió resultant de l'addició conjugada està estabilitzat per ressonància.

Els cetoenoats van mostrar una inhibició dual, de manera que a concentracions baixes d'inhibidor es comporten com a inhibidors reversibles, però a concentracions més altes són irreversibles. El mecanisme d'inhibició es deu al fet que el tiolat de la cisteïna pot atacar la cetona o l'enllaç doble. Si el tiolat ataca la cetona es forma un tiohemiacetal reversible i si ataca l'enllaç doble es forma un enolat que és protonat per l'histidini i dona lloc a un complex irreversible. Les constants cinètiques afavoreixen el mecanisme dual (vegeu la figura 8); la formació del tiohemiacetal és més ràpida, de manera que a concentracions baixes d'inhibidor és l'únic que es dona, men-

TAULA 2. Dades d'inhibició per als dipeptidil cetoenoats (K_{2n} en $M^{-1} s^{-1}$). RD = rodesaïna, CZ = cruzaïna, FP-2 = falcipaïna-2, CB = catepsina B humana, CL = catepsina L humana. Elaboració pròpia.

Inhibidor	RD	CZ	FP-2	CB	CL
FGA44	1.274.500	—	17.100	45.500	45.300
FGA47	116.200	60.800	6.000	42.400	29.900
FGA55	6.500	139.600	28.300	47.000	197.300
FGA56	14.200	14.400	12.000	85.500	9.800
FGA69	1.611.100	516.700	—	138.500	758.600
FGA70	1.533.300	311.800	—	116.700	704.500
FGA74	62.400	22.000	—	108.400	—
FGA75	142.000	23.400	—	97.000	28.500
FGA76	324.500	10.600	—	49.500	52.200
FGA77	120.000	5.600	—	31.400	19.600
FGA78	$K_i = 0,044$ mM	$K_i = 0,56$ mM	—	$K_i = 1,4$ mM	$K_i = 0,78$ mM

tre que a concentracions elevades competeix amb l'addició conjugada i acaba donant el complex irreversible. Hi ha càlculs computacionals mitjançant simulacions de dinàmica molecular amb potencials híbrids QM/MM que mostren barreres d'energia lliure baixes per a aquest mecanisme dual, la qual cosa confirma el mecanisme que s'indica a la figura 8 [10].

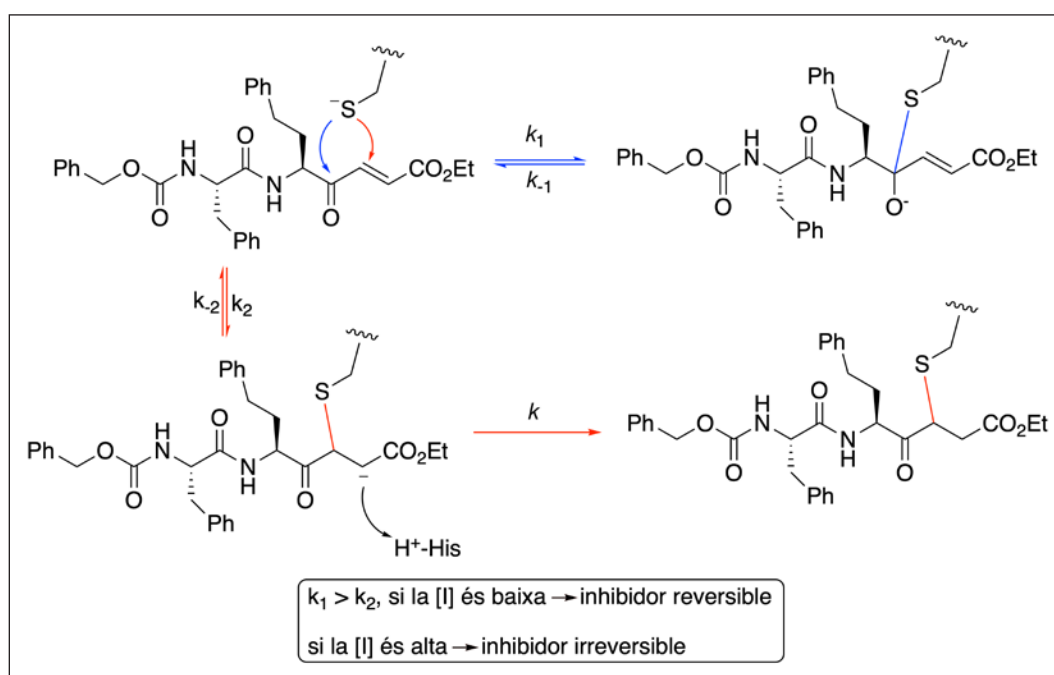


Figura 8. Mecanisme d'inhibició dels cetoenoats. Elaboració pròpia.

Aminoacilepoxisulfones

Les vinilsulfones eren inhibidors de cisteïna-proteases potents, com també els epoxièsters i les epoxicetones, de manera que es van intentar preparar epoxisulfones com a inhibidors. Els intents de Powers per preparar epoxisulfones mitjançant epoxidació nucleòfila de vinilsulfones van ser infructuosos i la reacció donava lloc a ahlisulfones, les quals, d'altra banda, són inhibidors de cisteïna-proteases [11].

Al nostre grup vam preparar epoxisulfones a partir de les clorhidrines resultants de la reacció de Darzens entre l'alani-*N*-protegit i la clorometilsulfona (vegeu la figura 9) [12]. La reacció genera una mescla dels quatre diastereoisòmers, que es van separar per cromatografia. La clorhidrina majoritària es va convertir en la corresponent epoxisulfona per tractament bàsic. Es va preparar també la clorosulfonilcetona per oxidació de la clorhidrina (figura 9).

L'epoxisulfona i la clorosulfonilcetona es van assajar contra un lisat de fetge de ratolí ric en catepsines. Per mesurar la potència inhibidòria es va dur a terme un experiment competitiu amb la sonda DCG04 específica de catepsines. Els dos inhibidors van ser actius davant les catepsines H, S i C a una concentració d'1 micromolar (vegeu la figura 10).

Dipeptidil nitroalquens

Les vinilsulfones són inhibidors irreversibles de les cisteïna-proteases. Els inhibidors irreversibles poden comportar pro-

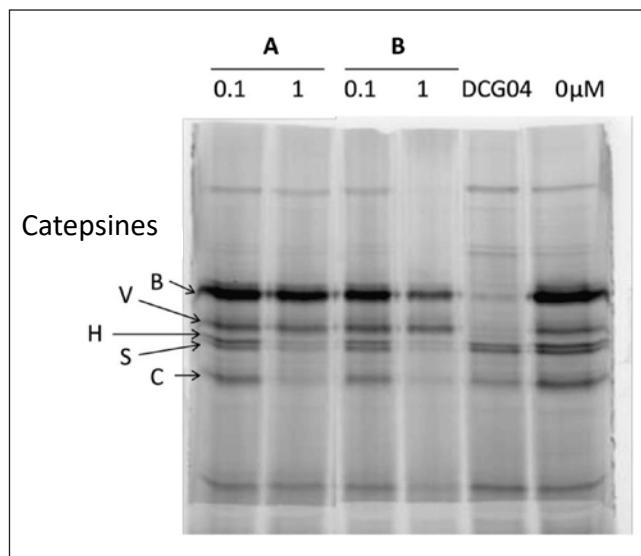


FIGURA 10. Assaig competitiu del tipus perfil de proteïnes segons l'activitat (*activity-based protein profiling*, ABPP) dels compostos A i B contra la sonda DCG04-Bodipy-FL en lisat de fetge de ratolí a pH 5,0. Elaboració pròpia.

blemes de toxicitat. Tenint en compte el mecanisme d'acció de les vinilsulfones que s'indica a la figura 11, vam dissenyar els nitroalquens com a *warhead* reversible alternatiu a les vinilsulfones irreversibles. Als *warheads* del tipus acceptor Michael, després de l'atac del tiolat es forma un carbaní que es pot protonar amb l'histidini. Com que els nitronats són més estables que els carbanions de sulfones (valors de pKa en DMSO = 29 i 17,2 per a sulfones i nitrocompostos, respectivament), el canvi d'una sulfona per un grup nitro podria donar lloc a nous inhibidors reversibles (figura 11).

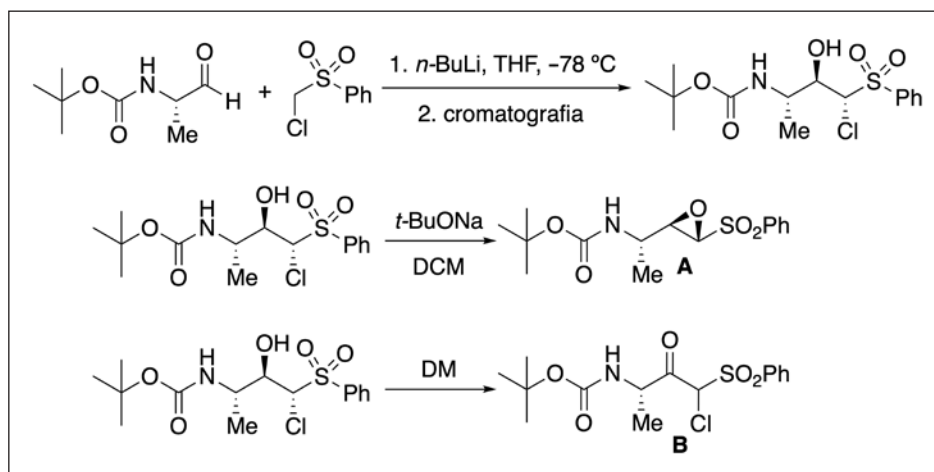


FIGURA 9. Síntesi d'epoxisulfones. Elaboració pròpia.

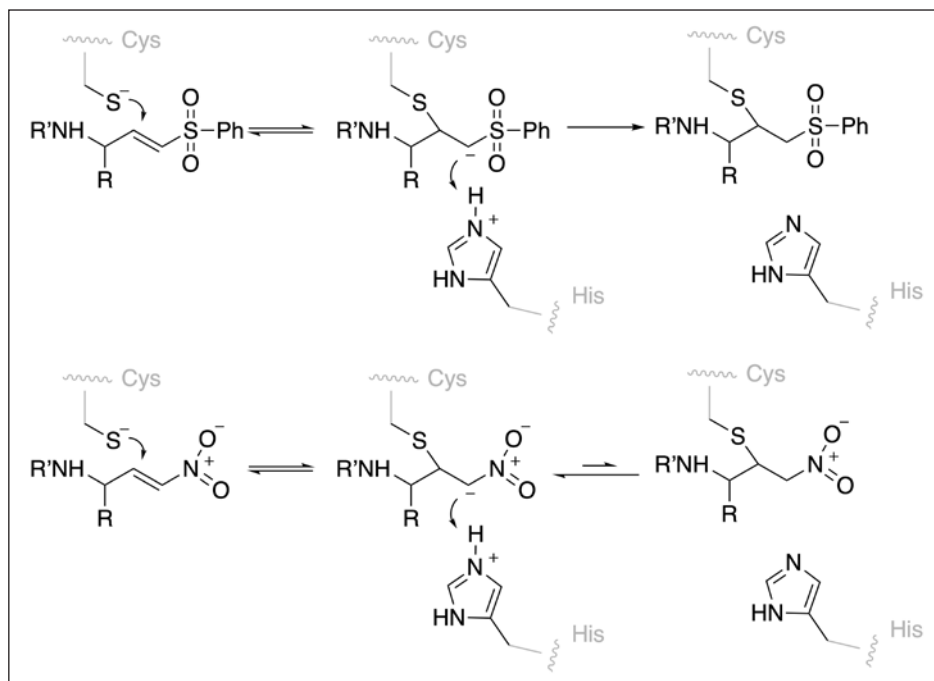


FIGURA 11. Mecanisme d'inhibició de les vinilsulfones i dels nitroalquens. Elaboració pròpia.

En el nostre grup d'investigació vam preparar una família de deu dipeptidil nitroalquens (es mostren a la figura 12) [13]. La ruta sintètica comença amb la reacció de Henry entre l'aminoaldehyd *N*-protegit i el nitroalcà. Tot seguit, la mescla de nitroaldols diastereoisomèrics es va sotmetre a desprotecció i l'amina resultant es va acoblar amb el segon aminoàcid

protegit com a carbamat de benzil. Finalment, la deshidratació del nitroaldol donava lloc al nitroalquè (figura 12).

Els dipeptidil nitroalquens es van assajar contra les proteases parasitàries rodesaina i cruzaina, i també contra les catepsines B i L humanes. Els valors de la constant K_i (taula 3) mos-

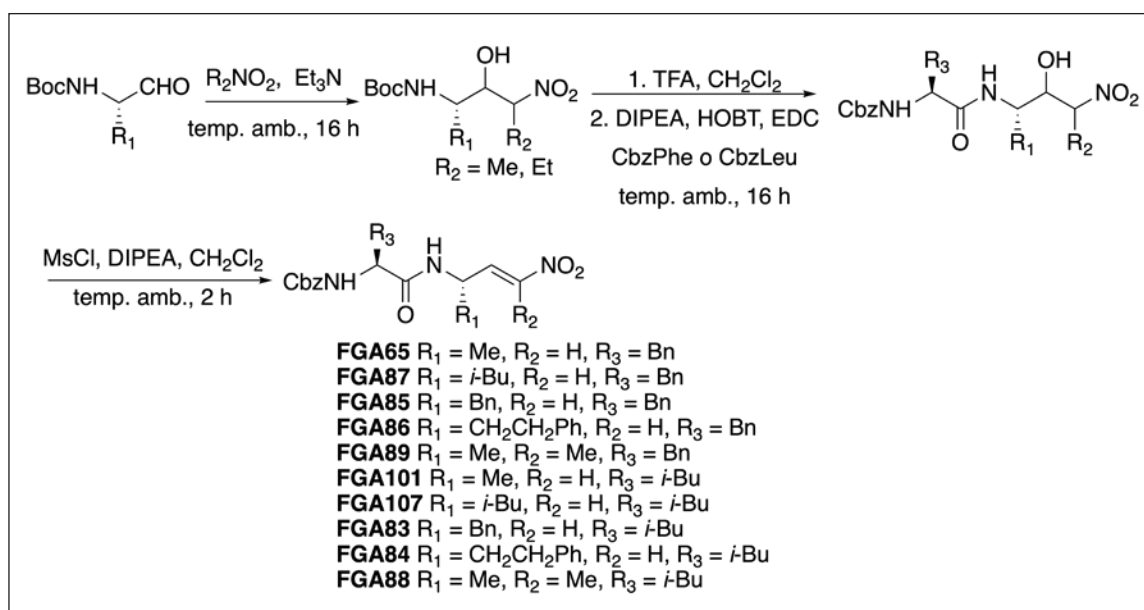


FIGURA 12. Ruta sintètica per a la preparació dels dipeptidil nitroalquens. Elaboració pròpia.

TAULA 3. Dades d'inhibició per als dipeptidil nitroalquens (K_i^* en nM).
Elaboració pròpia.

Inhibidor	RD	CZ	CB	CL
FGA65	0,49	0,44	8	11
FGA87	6,5	16	68	30
FGA85	29	130	310	110
FGA86	4,2	11	34	19,6
FGA89	50	—	6.300	280
FGA101	30	130	310	200
FGA107	18,4	25	210	46
FGA83	18	28	710	49
FGA84	14	17	72	27
FGA88	544	—	3.200	2.020

tren que els compostos són inhibidors reversibles potents d'aquests enzims. L'activitat inhibidòria depèn de l'esquelet peptídic. El compost **FGA65** amb L-alanina al lloc P₁ i L-fenilalanina al P₂ va ser el més actiu amb un valor de K_i en el rang picomolar contra rodesaïna i cruzaïna.

L'activitat antitripanocida dels nitroalquens més potents es va determinar amb assaigs contra *Trypanosoma brucei brucei*. Els valors d'EC₅₀ van estar entre 0,43 i 10,82 micromolar.

Es van dur a terme simulacions de dinàmica molecular amb potencials híbrids QM/MM entre l'inhibidor **FGA65** i les proteases cruzaïna, rodesaïna i catepsina L. Les superfícies d'energia potencial van confirmar el mecanisme d'inhibició mitjançant la formació d'un enllaç covalent entre l'enzim i l'inhibidor [14].

Més recentment, càlculs computacionals van indicar que al lloc S₂ es podien establir interaccions si l'inhibidor de tipus nitroalquè tenia un aminoàcid polar al lloc P₂ amb un augment conseqüent de l'activitat inhibidòria respecte als preparats prèviament, que contenen un residu hidrofòbic. Es van preparar dos inhibidors de tipus nitroalquè: un d'ells contenia un triptòfan al lloc P₂ i l'altre, una 4-nitrofenilalanina. Els dos inhibidors van donar valors de la constant d'inhibició d'unitats de nanomolar contra cruzaïna i catepsina L (figura 13). Aquest estudi va demostrar que quan hi ha un triptòfan al lloc P₂ s'estableixen noves interaccions amb quatre residus del lloc S₂ de la catepsina L [15].

Conclusions

S'han dissenyat i sintetitzat quatre famílies d'inhibidors de cisteïna-proteases relacionades amb malalties tropicals. Els inhibidors tenen una estructura general amb una part peptídica complementària amb els llocs del centre actiu de l'enzim i un grup a l'extrem carboxi del pèptid que reacciona covalentment amb el tiol de la cisteïna. Entre els tipus d'inhibidors preparats, els dipeptidil epoxièsters, els cetoenoats i les epoxi-sulfones actuen com a inhibidors irreversibles, mentre que els dipeptidil nitroalquens són inhibidors covalents reversibles.

Agraïments

Aquest treball ha estat possible gràcies a la dedicació i la feina dels investigadors Javier Izquierdo, Antonio Latorre, Santiago Royo, Lledó Bou Iserte i Santiago Rodríguez. Gràcies també a James H. McKerrow, Tanja Schirmeister i Vicent Moliner per les profitoses col·laboracions.

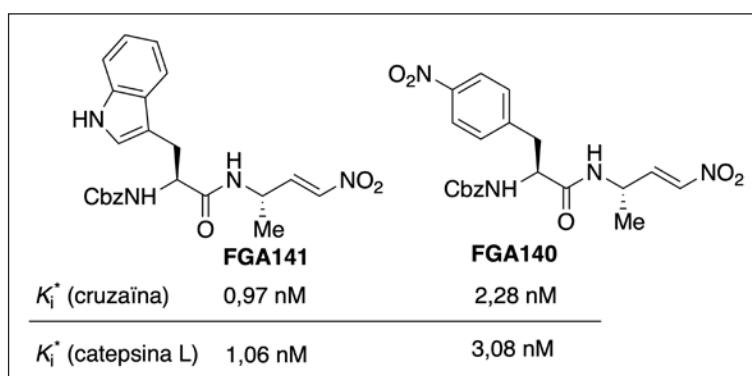


FIGURA 13. Estructura dels nitroalquens amb residus polars al lloc P₂. Elaboració pròpia.

Referències

- [1] SCHECHTER, I.; BERGER, A. «On the active site of proteases». *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 20 (1967), p. 157-162.
- [2] EAKIN, A. E.; MCGRATH, M. E.; MCKERROW, J. H.; FLETTERICK, R. J.; CRAIK, C. S. M. «The crystal structure of cruzain: A therapeutic target for Chagas' disease». *J. Mol. Biol.*, 247 (1995), p. 251-259.
- [3] KERR, L. D.; WU, P.; MARION-TSUKAMAKI, R.; MACKAY, Z. B.; BRINEN, L. S. «Crystal structures of TbCatB and rhodesain, potential chemotherapeutic targets and major cysteine proteases of *Trypanosoma brucei*». *PLoS Neglected Trop. Dis.*, 4 (2010), p. e701.
- [4] PANDEY, K. C.; WANG, S. X.; SIJWALI, P. S.; LAU, A. L.; MCKERROW, J. H.; ROSENTHAL, P. J. «The *Plasmodium falciparum* cysteine protease falcipain-2 captures its substrate, hemoglobin, via a unique motif». *PNAS*, 26 (2005), p. 9138-9143.
- [5] SIQUEIRA-NETO, J. L.; DEBNATH, A.; MCCALL, L.; BERNATCHEZ, J. A.; NDAO, N.; REED, S. L.; ROSENTHAL, P. J. «Cysteine proteases in protozoan parasites». *PLoS Negl. Trop. Dis.*, 12 (2018), p. e0006512.
- [6] GONZÁLEZ, F. V.; IZQUIERDO, J.; RODRÍGUEZ, S.; MCKERROW, J. H.; HANSELL, E. «Dipeptidyl- α,β -epoxyesters as potent irreversible inhibitors of the cysteine proteases cruzain and rhodesain». *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 17 (2007), p. 6697-6700.
- [7] SCHUEMACHER, A. C.; HOFFMANN, R. W. «Condensation between isocyanates and carboxylic acids in the presence of 4-dimethylaminopyridine (DMAP), a mild and efficient synthesis of amides». *Synthesis*, 2 (2001), p. 243-246.
- [8] ROYO, S.; RODRÍGUEZ, S.; SCHIRMEISTER, T.; KESSELING, J.; KAISER, M.; GONZÁLEZ, F. V. «Dipeptidyl enoates as potent rhodesain inhibitors that display a dual mode of action». *Chem. Med. Chem.*, 10 (2015), p. 1484-1487.
- [9] ROYO, S.; SCHIRMEISTER, T.; KAISER, M.; JUNG, S.; RODRÍGUEZ, S.; BAUTISTA, J. M.; GONZÁLEZ, F. V. «Antiprotozoal and cysteine proteases inhibitory activity of dipeptidyl enoates». *Bioorg. Med. Chem.*, 26 (2018), p. 4624-4634.
- [10] ARAFET, K.; GONZÁLEZ, F. V.; MOLINER, V. «Elucidating the dual mode of action of dipeptidyl enoates in the inhibition of rhodesain cysteine proteases». *Chem. Eur. J.*, 27 (2021), p. 10142-10150.
- [11] GÖTZ, M. G.; CAFFREY, C. R.; HANSELL, E.; MCKERROW, J. H.; POWERS, J. C. «Peptidyl allyl sulfones: a new class of inhibitors for clan CA cysteine proteases». *Bioorg. Med. Chem.*, 12 (2004), p. 5203-5211.
- [12] LATORRE, A.; RODRÍGUEZ, S.; GONZÁLEZ, F. V.; FLOREA, B. I.; OVERKLEEF, H. S. «Synthetic studies on the preparation of alanyl epoxysulfones as cathepsins cysteine protease electrophilic traps». *J. Org. Chem.*, 80 (2015), p. 7752-7756.
- [13] LATORRE, A.; SCHIRMEISTER, T.; KESSELING, J.; JUNG, S.; JOHÉ, P.; HELLMICH, U. A.; HEILOS, A.; ENGELS, B.; KRAUTH-SIEGEL, R. L.; DIRDJAJA, N.; BOU-ISERTE, L.; RODRÍGUEZ, S.; GONZÁLEZ, F. V. «Dipeptidyl nitroalkenes as potent reversible inhibitors of cysteine proteases rhodesain and cruzain». *ACS Med. Chem. Lett.*, 12 (2016), p. 1073-1076.
- [14] ARAFET, K.; GONZÁLEZ, F. V.; MOLINER, V. «Quantum mechanics/molecular mechanics studies of the mechanism of cysteine proteases inhibition by dipeptidyl nitroalkenes». *Chem. Eur. J.*, 26 (2020), p. 2002-2012.
- [15] ARAFET, K.; ROYO, S.; SCHIRMEISTER, T.; BARTHEL, F.; GONZÁLEZ, F. V.; MOLINER, V. «Impact of the recognition part of dipeptidyl nitroalkene compounds on the inhibition mechanism of cysteine proteases cruzain and cathepsin L». *ACS Catal.*, 13 (2023), p. 6289-6300.



Florenci V. González

Florenci V. González és doctor en química per la Universitat Jaume I (UJI) des del 1995. Els anys 1997-1998 va fer una estada postdoctoral a la Universitat d'Indiana amb el professor William R. Roush, i el 1999, a la Universitat Estatal de Colorado amb el professor Robert M. Williams. El 2001 va ser professor titular de l'UJI i des d'enguany és catedràtic de química orgànica d'aquesta mateixa universitat. Els seus camps d'investigació són el descobriment de fàrmacs i el desenvolupament de noves reaccions químiques. Ha publicat més de seixanta articles d'investigació i ha estat professor visitant a la Universitat de Bath i a la Northwestern University.

Acoblaments C–H impulsats per iode hipervalent *Hypervalent iodine-driven C–H couplings*

Wei Wen Chen,^{1,2} Ana Belén Cuenca² i Alexandr Shafir¹

¹ Institut de Química Avançada de Catalunya – Consell Superior d'Investigacions Científiques (IQAC-CSIC). Grup BISI–Bonds

² Institut Químic de Sarrià – Universitat Ramon Llull (IQS-URL). Departament de Química Orgànica i Farmacèutica. Grup BISI–Bonds

Resum: Els reactius orgànics que contenen un substituent de iode hipervalent són omnipresents en la síntesi orgànica, notablement com a oxidants i també com a agents electròfils de transferència de grups. A la darrera dècada, ha sorgit una nova estratègia de funcionalització de grups C–H basada en la transferència d'un grup alifàtic des d'un fragment d'aryl- λ^3 -iodat cap a posicions C–H del mateix anell aromàtic, mitjançant processos de reordenació sigmatròpica. Aquest article recull les contribucions recents del nostre grup en aquests tipus de processos d'acoblament oxidatiu per a generar diverses famílies d'iodarens *orto*- i *para*-funcionalitzats.

Paraules clau: Iode hipervalent, funcionalització C–H, reordenació sigmatròpica, acoblament oxidatiu.

Abstract: Organic reagents containing a hypervalent iodine substituent are ubiquitous in organic synthesis, notably as oxidants and likewise as electrophilic group transfer agents. In the last decade, a new C–H functionalization strategy has emerged, based on the transfer of an aliphatic group from an aryl- λ^3 -iodane fragment to C–H positions of the aromatic ring itself through sigmatropic rearrangement processes. This article presents the recent contributions of our group to these types of oxidative coupling processes for the generation of several families of *ortho*- and *para*-functionalized iodoarenes.

Keywords: Hypervalent iodine, C–H functionalization, sigmatropic rearrangement, oxidative coupling.

Introducció

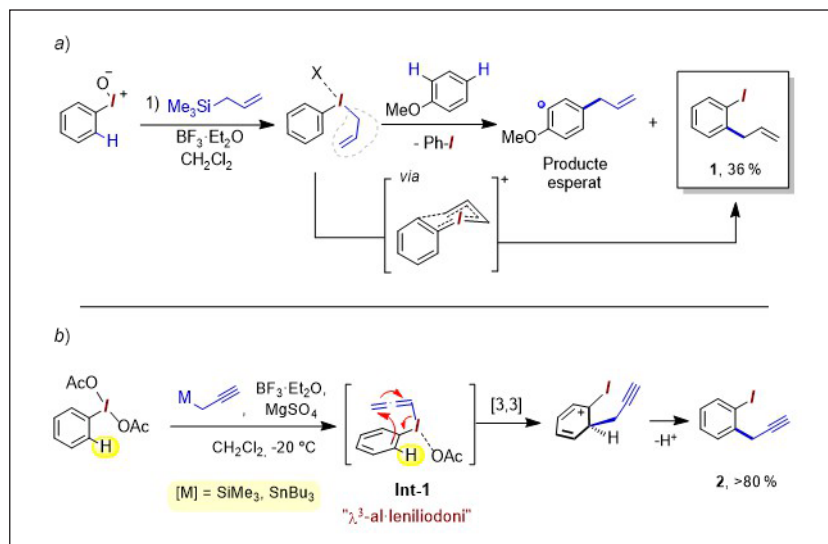
El primer reactiu de iode hipervalent, PhICl_2 , va ser sintetitzat l'any 1886 pel químic alemany Willgerodt [1]. Des d'aleshores, la química del iode hipervalent ha experimentat una expansió ràpida i s'ha convertit en una eina sintètica molt emprada dins el camp de la síntesi orgànica. A més d'una reactivitat polivalent, els derivats de iode(III) i iode(V) presenten altres propietats atractives, com són un cost baix i la facilitat de maneig, així com la capacitat de substituir metalls de transició en certes transformacions [2]. Entre les seves aplicacions més conegudes, es pot destacar l'ús que tenen com a agents oxidants i com a font de grups electròfils en diverses reaccions de substitució nucleòfila [2, 3]. No obstant això, darrerament ha guanyat impuls un nou patró de reactivitat que implica la utilització de compostos de iode hipervalent en una estratègia de funcionalització C–H. En aquest tipus de processos es promou la transferència d'un fragment alifàtic des de l'àtom de iode al mateix anell aromàtic, i es forma així un nou enllaç carboni-carboni (C–C) sense que calguin catalitzadors metàl·lics [4]. A més a més,

la reacció té lloc amb la retenció de l'àtom de iode en el producte final, la qual cosa possibilita transformacions posteriors de l'enllaç carboni-iode (C–I), com, per exemple, l'acoblament creuat mitjançant catàlisi amb metalls de transició.

Antecedents

L'any 1988, el grup d'Oh va observar, durant uns estudis d'inversió de reactivitat (*umpolung*) amb compostos hipervalents, que l'exposició d'una mescla de iodossilbenzè (PhI=O) i $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ sobre $\text{alHil}(\text{trimetil})\text{silà}$ dona lloc a la formació —inesperada— de l'*orto*- alHil iodobenzè **1** amb un 36% de rendiment (esquema 1a) [5]. Tenint en compte això, van atribuir aquest resultat a un procés concertat de transferència del grup alHil mitjançant un estat de transició de sis membres (esquema 1a). Al cap d'uns quants anys, aquesta reordenació [3,3]-sigmatròpica va ser batejada com a *reacció «iodonio-Claisen»* pels grups d'Ochiai i de Norton, que la van estudiar més a fons i en van dissenyar els primers estudis mecanístics. Com a part d'aquests estudis, es va desenvolupar una nova reacció, estretament relacionada amb l'anterior, que combina compostos hipervalents de iodarens amb derivats propargílics de Si i Sn per a formar *orto*-propargil-iodobenzè **2** (esquema 1b) [6]. Pel que fa al mecanisme, es va proposar una seqüència basada en l'intermediari $\text{alHil}(\text{fenil})\text{iodoni}$, **Int-1**, que es forma a partir de la transmetal·lació del precursor de propargilsilà cap al

Correspondència: Wei Wen Chen
Institut Químic de Sarrià – Universitat Ramon Llull (IQS-URL). Departament de Química Orgànica i Farmacèutica. Grup BISI–Bonds
Via Augusta, 390. 08017 Barcelona
Tel.: +34 934 006 100. Fax: +34 932 045 904
A/e: weichenc@iqs.url.edu

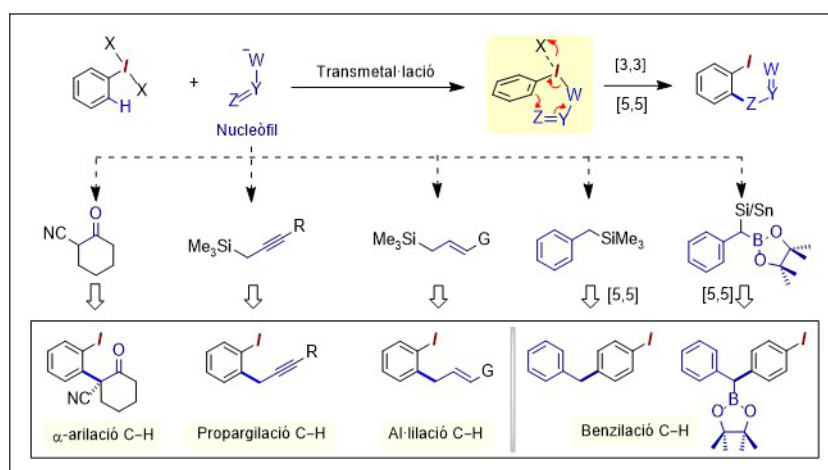


ESQUEMA 1. Primers exemples de processos *iodonio-Claisen*. a) *Orto*-al·lilació C-H de λ^3 -iodosilbenzè (Oh i col·laboradors, 1988) i b) *orto*-propargilació C-H de λ^3 -iodobenzè (Ochiai i col·laboradors, 1991). Elaboració pròpia.

centre de iode (III). Seguidament, una ràpida reordenació [3,3]-sigmatròpica dona lloc al nou enllaç C-C, i la rearomatització posterior proporciona el producte *orto*-propargilat 2.

Tot i la capacitat d'aquesta darrera transformació per a produir haloarens *orto*-propargilats potencialment valuosos, inicialment aquest mètode d'acoblament carboni-carboni no va cridar gaire l'atenció com a eina sintètica, possiblement, a causa del seu aspecte massa exòtic i del seu abast aparentment limitat. Tanmateix, el 2014 el nostre grup de recerca va demostrar que transformacions del tipus *iodonio-Claisen* poden tenir lloc també amb derivats enòlics [7], amb la qual

cosa s'amplia així la capacitat d'accés a derivats més complexos i es genera un interès renovat per les possibilitats sintètiques de les reaccions de reordenació amb iode hipervalent. Com a resultat d'això, en l'última dècada s'han descrit un seguit de processos nous de formació d'enllaços carboni-carboni amb capacitat per a proporcionar iodarens estructuralment diversos. Se n'il·lustren alguns exemples a l'esquema 2, amb les contribucions principals del nostre grup d'investigació. Com es pot apreciar, la formació del nou enllaç C-C té lloc preferentment a la posició C-H *orto* respecte al iode, a conseqüència del mecanisme de reordenació [3,3]-sigmatròpica esmentat anteriorment. Ara bé, com s'il·lustra en els darrers



ESQUEMA 2. Processos de reaccions d'acoblament C-H dirigits per iode desenvolupades pel nostre grup. Elaboració pròpia.

exemples de l'esquema 2, i com es mostrarà més endavant en aquest article, certes famílies de nucleòfils poliinsaturats també poden causar un procés inusual de reordenació [5,5]-sigmatròpica que té com a resultat l'acoblament selectiu en la posició C–H *para* respecte a l'àtom de iode.

Tot i la denominació *iodonio-Claisen* emprada en els treballs inicials, des del nostre grup hem suggerit la designació *acoblament C–H dirigit per iode (iodine-guided C–H coupling)*, per tal de reflectir millor una base mecanística que es troba a mig camí entre una reordenació sigmatròpica i un procés de tipus Friedel-Craft. Així mateix, en aquest article es resumeixen principalment les contribucions del nostre grup al desenvolupament de noves reaccions d'acoblament C–H dirigides pel fragment del iode hipervalent fins avui. Cal destacar que hi ha diversos grups de recerca que treballen d'una manera activa en aquest camp, tot i que les seves contribucions queden fora de l'abast d'aquest escrit [4d].

Propargilació C–H dirigit per iode

Com ja s'ha comentat a l'apartat anterior, els esforços inicials dels grups d'Ochiai i Norton sobre l'*orto*-propargilació C–H van permetre establir les bases per a entendre els processos de *iodonio-Claisen* [6]. Un aspecte important de la reacció de propargilació C–H és la formació del iodoarè reduït (Ar–I) deguda a una reducció improductiva de l'aril- λ^3 -iodà. Aquest procés no desitjat es va atribuir a un mecanisme dissociatiu S_N1 , pel qual l'Int-1 es dissocia en un catió lliure d'al·lenil/propargil i iodobenzè (esquema 3) [8]. El catió propargil resultant pot ser atrapat per nucleòfils externs, com ara el AcOH, el ROH o fins i tot el CH_3CN (aquest últim mitjançant una reacció de tipus Ritter) (esquema 3).

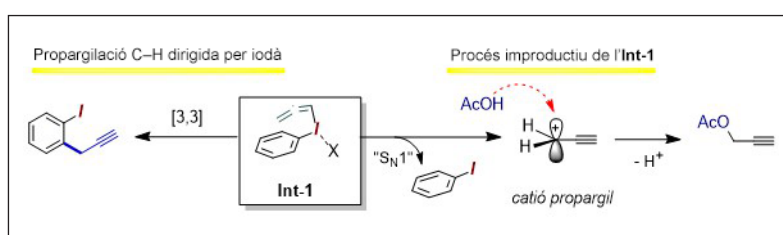
No va ser fins al 2018 que el nostre grup, amb experiència prèvia en aquest camp, va explorar els límits i l'aplicabilitat

sintètica de la propargilació C–H [9]. La reoptimització inicial del model de reacció va revelar que la reducció improductiva del λ^3 -iodà es pot suprimir significativament realitzant la reacció en una barreja de CH_2Cl_2 / CH_3CN com a dissolvent a $-78^\circ C$ (esquema 4a). També es va confirmar que l'acoblament no té lloc en absència de $BF_3 \cdot Et_2O$ o un altre additiu àcid, com ara TMSOTf. Aleshores, l'acoblament amb aquestes noves condicions va permetre la formació d'una àmplia varietat de iodarens electrònicament diversos (substrats 3, 5, 7 i 8 a 12, esquema 4b). Cal destacar que l'eficiència del mètode es manté en gran manera fins i tot amb derivats del iodoarè amb substituents moderadament acceptors d'electrons, com es demostra amb la formació dels productes 4 i 6. De fet, fins i tot els λ^3 -iodans substituïts amb *para*- NO_2 i *para*-CN van donar lloc als corresponents productes d'*orto*-propargil 13 i 14, per bé que amb rendiments moderats.

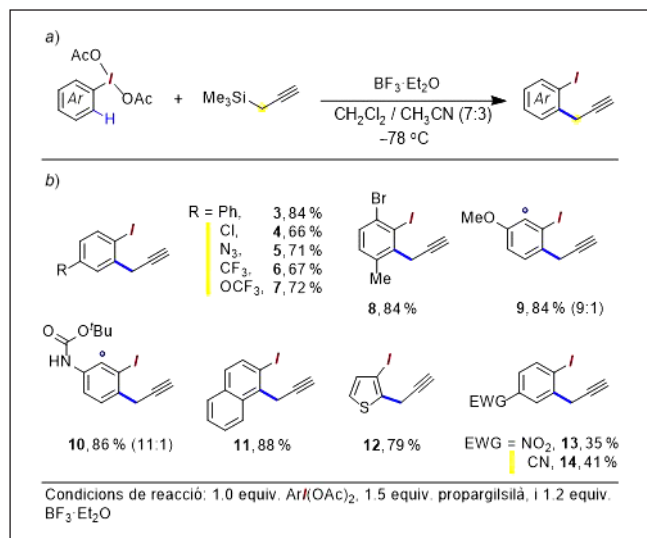
Al·lilació C–H dirigit per iode

Mentre que la reacció de propargilació C–H té lloc a través de l'intermediari basat en una espècie d'al·leniliodoni (és a dir, Int-1), es pot concebre una reacció d'al·lilació C–H a través d'un intermediari anàleg d'al·liliodoni Int-2 (esquema 5).

Ara bé, la reacció d'al·lilació C–H utilitzant l'al·lil(trimetil)silà amb el model simple de $PhI(OAc)_2$ no és gaire eficient, com ja es va descriure en un estudi dut a terme en el grup de Zhu [10]. No obstant això, el nostre grup ha descobert recentment que la introducció d'un grup atraient d'electrons en la posició 3 del fragment d'al·lilsilà permet desbloquejar la limitació prèvia i millorar l'eficiència de la transformació. De fet, la reacció d'un derivat d'al·lilfosfonat 15 amb el $PhI(OAc)_2$ proporciona el corresponent producte *orto*-al·lilat 17 amb un 71% de rendiment, mentre que la reacció amb l'al·lil(trimetil)silà sense substituir proporciona 16 amb menys d'un 10% de rendiment (esquema 6) [11].



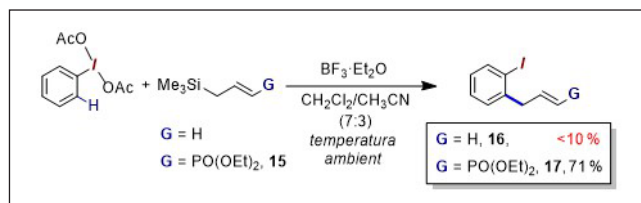
ESQUEMA 3. Oxidació del propargilsilà a través del mecanisme dissociatiu S_N1 . Elaboració pròpia.



ESQUEMA 4. Propargilació C-H. a) Esquema general de la reacció i b) exemples seleccionats. Elaboració pròpia.

Aquesta millora ha permès expandir l'abast de la reacció d'al·lilació C-H tal com s'il·lustra en l'esquema 7. Per una part, l'acoblament C-H mostra que és compatible amb derivats d'al·lilsilà amb diferents substituents atraients d'electrons, com ara grups sulfones i derivats carbonílics (esquema 7b). A més a més, la reacció tolera d'una manera excel·lent una àmplia varietat electrònica de nuclis de iodarens, que van des d'anells aromàtics altament deficientes fins a derivats heterocíclics rics en electrons, com és el cas del iodotiofè (vegeu els substrats 18 a 27, esquema 7b). Com a exemple de substrat més complex, el precursor hipervalent de iodofenilalanina 28 es va transformar en el corresponent producte al·lilat 29 amb un 91 % de rendiment, acompanyat de la desprotecció *in situ* del grup *N*-Boc degut al medi àcid de la reacció (esquema 7c).

Un aspecte curiós de la reacció d'al·lilació C-H és el seu transcurs estereoquímic. Sembla lògic pensar que el fet de partir d'un substrat *trans* acabarà donant lloc al producte amb una configuració *trans*, i que, per tant, l'estereoquímica del pro-

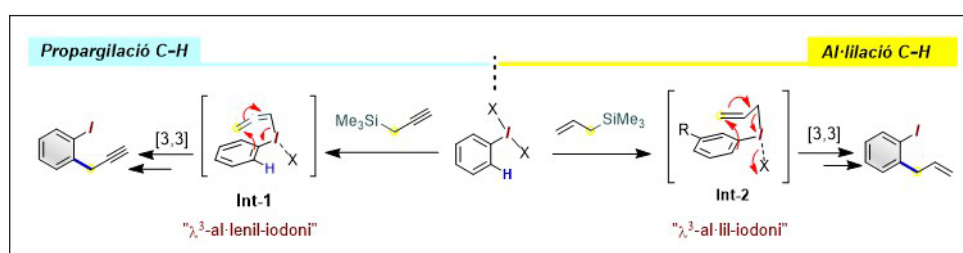


ESQUEMA 6. Comparació de la reactivitat d'al·lilació C-H amb l'al·lil(trimetil)silà i l'al·lilfosfonat 15. Elaboració pròpia.

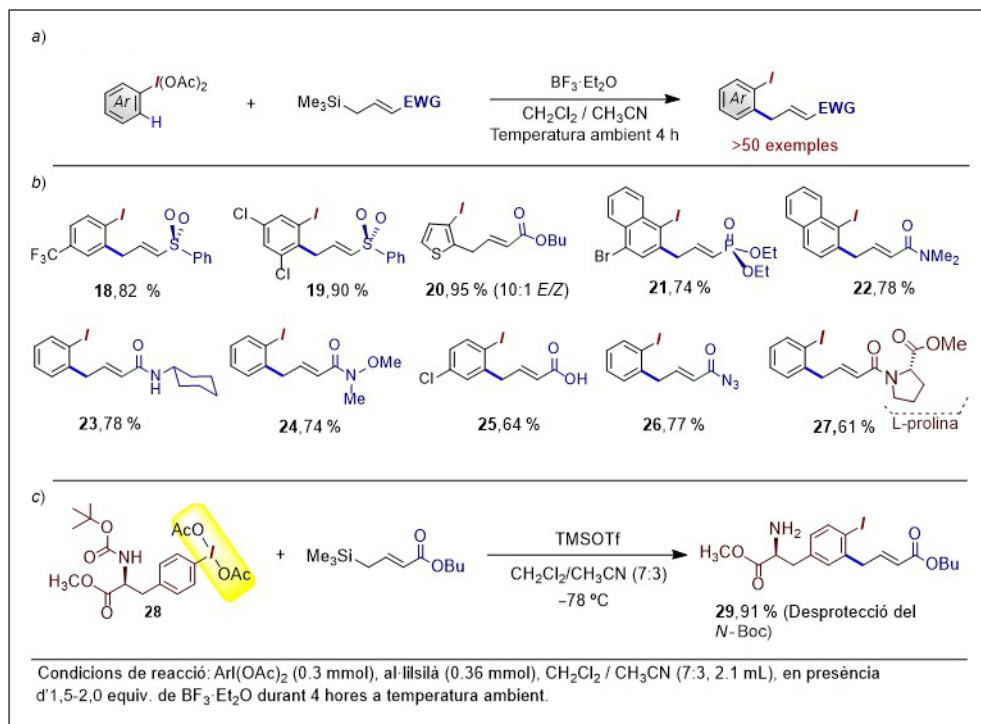
ducte de partida i del producte final estan correlacionades. Tanmateix, el pas de la transmetal·lació per a formar l'Int-3 s'esdevé amb una pèrdua de la informació estereoquímica inicial. Aleshores, l'Int-3 pot evolucionar cap a dos intermediaris en el pas següent de la reordenació. D'una banda, l'Int-3-A amb el G orientat cap endins acabaria donant el compost amb conformació *cis*, i de l'altra, l'Int-3-B amb el G orientat cap a l'observador proporcionaria el corresponent producte *trans* (esquema 8a). En aquest context, per a demostrar aquest fenomen s'ha fet reaccionar el PhI(OAc)₂ amb un derivat d'al·lilsilà de sulfona 30 amb una configuració *cis*. S'observa que el producte format correspon exclusivament a l'isòmer *trans*-31 amb uns rendiments similars a quan s'acobla amb l'isòmer *trans* de partida (esquema 8a). A més a més, la utilització d'un derivat d'al·lilsilà 32 amb una geometria *cis* bloquejada ha proporcionat el corresponent producte acoblat 33 amb un 60% de rendiment (esquema 8b), fet que demostra que la reacció d'al·lilació forma d'una manera preferent el producte *trans*. Aquesta preferència dona lloc a una gran oportunitat sintètica per a utilitzar precursors amb mescles de configuració *trans* i *cis*.

Benzilació C-H dirigida per iodà

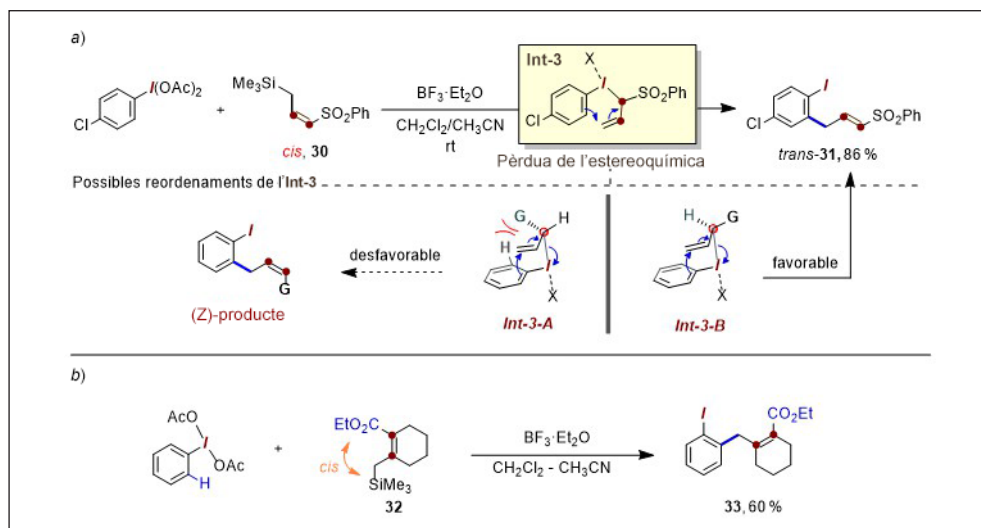
Com a part de la nostra recerca de nucleòfils compatibles amb processos d'acoblament C-H dirigit per iodà, es va assajar també la reactivitat del compost model PhI(OAc)₂ amb benzil(trimetil)silà [12]. D'una manera sorprenent, la utilitza-



ESQUEMA 5. Comparació de les reaccions de propargilació i al·lilació C-H dirigides per iodà. Elaboració pròpia.



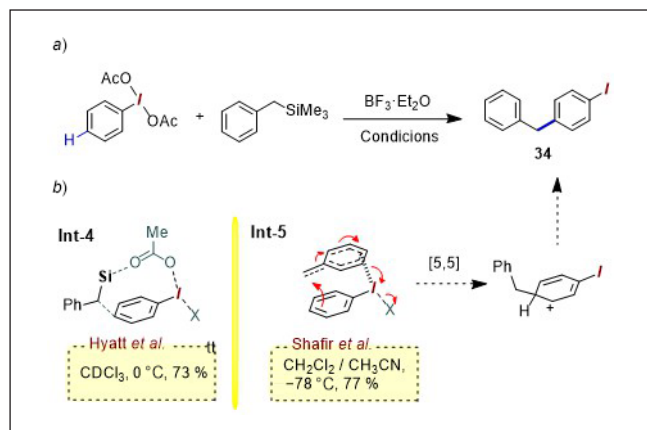
ESQUEMA 7. Abast de la reacció d'aHilació C–H dirigida per iode. a) Esquema general de l'aHilació C–H, b) exemples seleccionats i c) aplicació a nuclis de ArI més complexos. Elaboració pròpia.



ESQUEMA 8. Experiments estereoquímics de la reacció d'aHilació C–H. a) Experiment estereoquímic amb un *cis*-aHililà 30 i b) aHilació C–H amb l'aHililà 32 amb configuració *cis* bloquejada. Elaboració pròpia.

ció d'aquest precursor benzílic va donar lloc a un canvi dràstic en la selectivitat d'acoblament C–H, com es pot observar en l'esquema 9 i es va formar selectivament el derivat *para*-benzil iodobenzè 34 amb un rendiment >70%. Tot i que la reacció es desvia clarament del prototípic procés *orto*-selectiu, els experiments creuats han permès descartar que es tracti d'una

simple benzilació *umpolung* de tipus Friedel–Craft. Per tant, igual que en els processos d'aHilació i propargilació explicats anteriorment, aquesta nova reacció sembla que té lloc a través d'una transferència interna del fragment alifàtic, facilitada per un centre de iode hipervalent, cap a una posició C–H del iodoarè.



ESQUEMA 9. Reacció general de la benzilació C-H. a) Esquema general de la benzilació C-H i b) propostes mecanístiques. Elaboració pròpia.

Cal destacar que, de forma paral·lela i independent, aquest procés també va ser estudiat pel grup de Hyatt als Estats Units d'Amèrica [13]. Malgrat que l'origen mecanístic d'aquest acoblament remot encara està per dilucidar, se n'han plantejat dues hipòtesis. Hyatt *et al.* van suggerir una seqüència de transferència del grup benzil, mitjançant una interacció inicial Si...O entre el substrat benzílic i el grup I-OAc, en el qual dirigeix el grup CH₂ benzílic per promoure una interacció atractiva amb la posició *para* C-H de l'anell ArI (vegeu Int-4). Com a explicació alternativa, el nostre grup va proposar que la transferència inicial del grup benzil cap al iode(III) genera un complex π-catiónic de tipus «cap a cua» (vegeu Int-5, esquema 9), que, segons els càlculs de la teoria funcional de la densitat (DFT), podria evolucionar cap a la formació d'un enllaç C-C amb una barrera energètica baixa. Aquesta hipòtesi, equivalent a una reordenació formal [5,5]-sigmatròpica, amplia l'àmbit de reaccions d'acoblament dirigides pel iode(III) més enllà del model de reordenació de tipus [3,3].

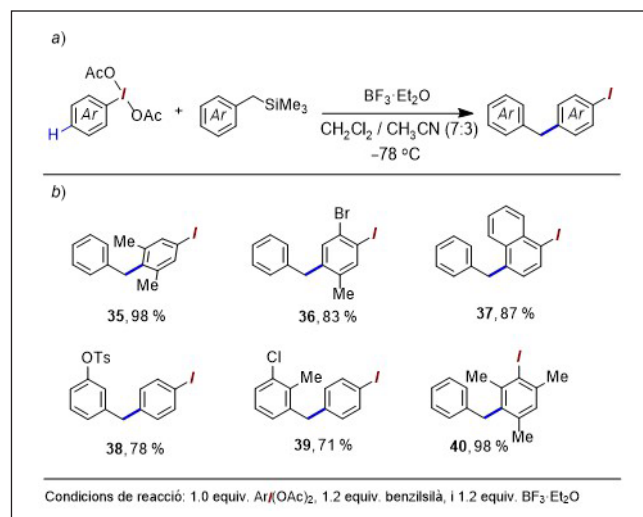
Tot i demostrar una certa sensibilitat al patró de substitució dels dos precursors de partida, la reacció procedeix eficaçment amb un seguit de precursors de λ³-iodà substituïts, tal com s'il·lustra en la formació dels arens benzilats 35 a 37 (esquema 10). També tolera certs reactius benzílics substituïts, com s'evidencia amb la formació dels iodarens substituïts 38 i 39. Curiosament, es va observar la benzilació a la posició *meta* C-H per a nuclis de iodarens amb una posició *para* bloquejada (vegeu el producte 40).

En el context de la síntesi orientada a la diversitat, els substrats que contenen un àtom de carboni unit a dos grups metal-

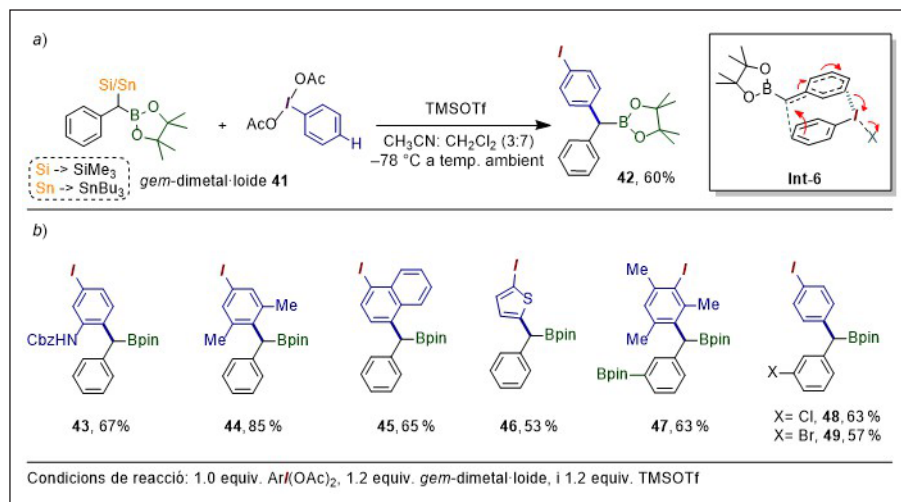
loides (disposició geminal) representen una atractiva classe d'unitats de construcció amb capacitat de generar estructures variades per a cobrir l'espai químic d'interès. D'aquesta manera, sobre aquests compostos *bis*-nucleòfils es poden aplicar estratègies seqüencials i/o ortogonals per a incorporar fins a dos fragments electròfils, com podria ser mitjançant l'acoblament creuat per metalls de transició. Com a resultat d'això, es poden generar compostos amb centres de carboni altament substituïts de gran valor afegit [14]. Així mateix, a partir del procés precedent de la benzilació C-H, es va aplicar també la metodologia d'acoblament C-H dirigit per iode a compostos benzílics α,α-dimetal·loides que contenen les parelles *gem*-bor/silici o *gem*-bor/estany [15]. D'aquesta forma, la reacció entre el substrat benzílic α,α-dimetal·loide 41 i PhI(OAc)₂ genera el compost *bis*-arilboronat 42 amb un 60% de rendiment (esquema 11a). En aquest cas, s'ha proposat que la transferència del fragment α-benzil boronat a la posició *para* de l'anell de iodebenzè té lloc a través d'un intermediari π-apilat Int-6, anàleg a la benzilació C-H il·lustrada en l'exemple anterior. Tal com es demostra a l'esquema 12, aquesta reacció permet acoblar d'una manera eficient diversos iodoarens i derivats de benzil *gem*-dimetal·loide (vegeu els productes 43 a 49, esquema 11b).

Funcionalització dels nous productes formats

Sens dubte, uns dels aspectes més atractius d'aquesta metodologia d'acoblament dirigit per iode hipervalent és la retenció



ESQUEMA 10. Abast de la benzilació C-H. a) Esquema general de la benzilació C-H i b) exemples seleccionats. Elaboració pròpia.

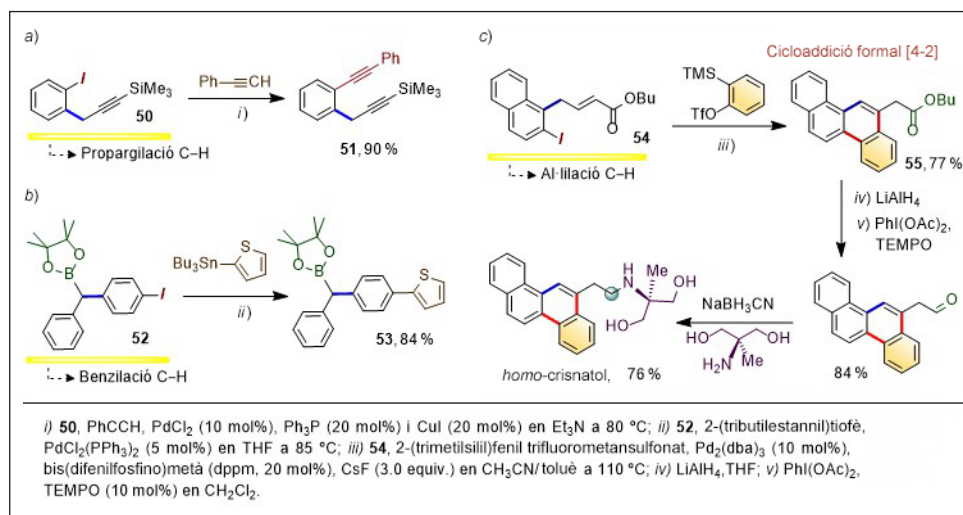


ESQUEMA 11. Reacció (α -boril)benzilació C–H. a) Esquema general de l'(α -boril)benzilació C–H i b) exemples seleccionats. Elaboració pròpia.

de l'àtom de iode en la molècula resultant, fet que possibilita la posterior transformació de l'enllaç carboni–iode mitjançant acoblaments catalitzats per metalls de transició, com l'ús de pal·ladi. A l'esquema 12 es mostra una petita selecció de funcionalitzacions que s'han aplicat a productes obtinguts de les diferents metodologies d'acoblament dirigit per iode. D'una banda, el compost *ortho*-propargil-iodobenzè **50** es va sotmetre a una reacció d'acoblament creuat de Sonogashira per tal d'obtenir el corresponent producte dialquí **51** amb un 90% de rendiment (esquema 12a). Continuant amb els acoblaments carboni–carboni, al compost α -boronat *bis*-arilmetà **52** es va incorporar un fragment de tiofè a través d'una reacció de Stille per tal d'obtenir el corresponent producte poliinsaturat

53 amb un 84% (esquema 12b). Finalment, l'*ortho*-al·lilester-2-iodonaftalè **54** es va transformar d'una manera eficient en un derivat policíclic aromàtic de crisè **55** amb un 77% de rendiment a través d'una cicloaddició formal [4+2] amb ari i catalitzada per pal·ladi. Així mateix, a partir d'aquest derivat **55**, per mitjà d'unes transformacions successives es va poder arribar a l'*homo*-crisnatol, un derivat anàleg d'un agent anticancerós experimental de tipus intercalador (esquema 12c) [15].

Finalment, la idea que es vol transmetre amb aquestes transformacions és el potencial dels acoblaments C–H dirigits per iode com una eina sintètica per a escanejar ràpidament franges d'espai químic d'interès.



ESQUEMA 12. Funcionalitzacions dels productes obtinguts d'acoblaments C–H dirigits per iode. a) Acoblament creuat de Sonogashira, b) acoblament creuat de Stille i c) síntesi concisa de l'*homo*-crisnatol. Elaboració pròpia.

Conclusions

La química del iode hipervalent ha demostrat ser una eina sintètica molt útil en el camp de la síntesi orgànica que ofereix un ampli ventall de reactivitat diferenciada. En particular, la transformació d'acoblament C–H dirigit per iode hipervalent proporciona un accés còmode i convenient a una àmplia varietat d'unitats de construcció valuoses. De fet, les metodologies desenvolupades fins ara, tant pel nostre grup com per d'altres, només representen la punta de l'iceberg del potencial d'aquesta transformació. D'aquesta manera, un dels objectius principals d'aquest camp és la recerca de noves classes de precursors nucleòfils compatibles amb l'acoblament C–H impulsat per iode.

Agraïments

Agraïm el suport econòmic del Ministeri de Ciència i Innovació (PID2020-113661GB-I00) i AGAUR (2021 SGR 00520, 2017 SGR 01051). Wei Wen Chen també agraeix el suport de l'Institut Químic de Sarrià - Universitat Ramon Llull (IQS-URL) per la beca doctoral.

Referències

- [1] WILLGERODT, C. «Ueber einige aromatische Jodidchloride». *J. Prakt. Chem.*, 33 (1886), p. 154-160.
- [2] a) WIRTH, T. «Hypervalent iodine chemistry in synthesis: Scope and new directions». *Angew. Chem. Int. Ed.*, 44 (2005), p. 3656-3665; b) YOSHIMURA, A.; ZHDANKIN, V. V. «Advances in synthetic applications of hypervalent iodine compounds». *Chem. Rev.*, 116 (2016), p. 3328-3435.
- [3] a) CHARPENTIER, J.; FRUH, N.; TOGNI, A. «Electrophilic trifluoromethylation by use of hypervalent iodine reagents». *Chem. Rev.*, 115 (2015), p. 650-682; b) SUN, C.-L.; SHI, Z.-J. «Transition-metal-free coupling reactions». *Chem. Rev.*, 114 (2014), p. 9219-9280; c) DONG, D.-Q.; HAO, S.-H.; WANG, Z.-L.; CHEN, C. «Hypervalent iodine: A powerful electrophile for asymmetric α -functionalization of carbonyl compounds». *Org. Biomol. Chem.*, 12 (2014), p. 4278-4289; d) SAMANTA, R.; MATCHA, K.; ANTONCHICK, A. P. «Metal-free oxidative carbon-heteroatom bond formation through C–H bond functionalization». *Eur. J. Org. Chem.*, 2013 (2013), p. 5769-5804.
- [4] a) SHAFIR, A. «The emergence of sulfoxide and iodonio-based redox arylation as a synthetic tool». *Tetrahedron Lett.*, 57 (2016), p. 2673-2682; b) CHEN, W. W.; CUENCA, A. B.; SHAFIR, A. «The power of iodane-guided C–H coupling: A group-transfer strategy in which a halogen works for its money». *Angew. Chem. Int. Ed.*, 59 (2020), p. 16294-16309; c) WENGRYNIUK, S. E.; CANESI, S. «Rearrangements and fragmentations mediated by hypervalent iodine reagents». A: *PATAI'S chemistry of functional groups*. Chichester: Wiley, 2018, p. 1-41; d) LIANG, Y.; PENG, B. «Revisiting aromatic Claisen rearrangement using unstable aryl sulfonium/iodonium species: The strategy of breaking up the whole into parts». *Acc. Chem. Res.*, 55 (2022), p. 2103-2122.
- [5] LEE, K.; KIM, D. Y.; OH, D. Y. «Reaction of allyltrimethylsilane with an aromatic compound using hypervalent organoiodine compound: A new allylation of aromatic compounds». *Tetrahedron Lett.*, 29 (1988), p. 667-668.
- [6] a) OCHIAI, M.; ITO, T.; TAKAOKA, Y.; MASAKI, Y. «Generation of allenylidodanes and their reductive iodonio-Claisen rearrangement». *J. Am. Chem. Soc.*, 113 (1991), p. 1319-1323; b) OCHIAI, M.; ITO, T.; MASAKI, Y. «Ipso selectivity in the reductive iodonio-Claisen rearrangement of allenyl(p-methoxyaryl)iododanes». *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* (1992), p. 15-16; c) GATELY, D. A.; LUTHER, T. A.; NORTON, J. R.; MILLER, M. M.; ANDERSON, O. P. «Reaction of μ -oxobis[(trifluoromethanesulfonato)(phenyl)iodine(III)] with group 14 propargyl derivatives and a propargyl ether». *J. Org. Chem.*, 57 (1992), p. 6496-6502.
- [7] JIA, Z.; GÁLVEZ, E.; SEBASTIÁN, R. M.; PLEIXATS, R.; ÁLVAREZ-LARENA, A.; MARTIN, E.; VALLRIBERA, A.; SHAFIR, A. «An alternative to the classical α -arylation: The transfer of an intact 2-iodoaryl from $\text{Ar}(\text{O}_2\text{CCF}_3)_2$ ». *Angew. Chem. Int. Ed.*, 53 (2014), p. 11298-11301.
- [8] a) OCHIAI, M.; KIDA, M.; OKUYAMA, T. «On the mechanism of nucleophilic substitution of allenyl(aryl)iodine(III): Formation of propargyl cation and competition with sigmatropic rearrangement». *Tetrahedron Lett.*, 39 (1998), p. 6207-6210; b) OKUYAMA, T.; TAKINO, T.; SUEDA, T.; OCHIAI, M. «Solvolysis of cyclohexenylidodanium salt, a new precursor for the vinyl cation: Remarkable nucleofugality of the phenylidodanium group and evidence for internal return from an intimate ion-molecule pair». *J. Am. Chem. Soc.*, 117 (1995), p. 3360-3367.
- [9] KHATRI, H. R.; ZHU, J. «Synthesis of complex ortho-allyliodoarenes by employing the reductive iodonio-Claisen rearrangement». *Chem. Eur. J.*, 18 (2012), p. 12232-12236.
- [10] IZQUIERDO, S.; BOUVET, S.; WU, Y.; MOLINA, S.; SHAFIR, A. «The coming of age in iodane-guided ortho-C–H propargylation: From insight to synthetic potential». *Chem. Eur. J.*, 24 (2018), p. 15517-15521.

- [11] CHEN, W. W.; CUNILLERA, A.; CHEN, D.; LETHU, S.; LÓPEZ DE MORAGAS, A.; ZHU, J.; SOLÀ, M.; CUENCA, A. B.; SHAFIR, A.; «Iodane-guided *ortho* C–H allylation». *Angew. Chem. Int. Ed.*, 59 (2020), p. 20201–20207.
- [12] a) WU, Y.; BOUVET, S.; IZQUIERDO, S.; SHAFIR, A. «Synthesis of polysubstituted iodoarenes enabled by iterative iodine-directed *para* and *ortho* C–H functionalization». *Angew. Chem. Int. Ed.*, 58 (2019), p. 2617–2621, i *Angew. Chem.*, 131 (2019), p. 2643–2647; b) WU, Y. *Hypervalent iodine as directing tool in iodine-retentive transformation of C–H bonds*. Tesi doctoral. Tarragona: ICIQ: Universitat Rovira i Virgili, 2017.
- [13] a) MOWDAWALLA, C.; AHMED, F.; LI, T.; PHAM, K.; DAVE, L.; KIM, G.; HYATT, I. F. D. «Hypervalent iodine-guided electrophilic substitution: Para-selective substitution across aryl iodonium compounds with benzyl groups». *Beilstein J. Org. Chem.*, 14 (2018), p. 1039–1045; b) NOOROLLAH, J.; IM, H.; SIDDIQI, F.; SINGH, N.; SPATOLA, N. R.; CHAUDHRY, A.; JONES, T. J.; HYATT, I. F. D. «*para*-Selective benzylation of aryl iodides by the *in situ* preparation of ArIF₂: A hypervalent iodine-guided electrophilic substitution». *Eur. J. Org. Chem.*, 2020 (2020), p. 2302–2305.
- [14] MAREK, I.; NORMANT, J. F. «Synthesis and reactivity of sp³-geminated organodimetallics». *Chem. Rev.*, 96 (1996), p. 3241–3267.
- [15] CHEN, W. W.; PIPAÓN, N.; DÍAZ, M.; CUNILLERA, A.; RODRÍGUEZ, L. G.; SHAFIR, A.; CUENCA, A. B. «Exploring benzylic gem-C(sp³)-boron–silicon and boron–tin centers as a synthetic platform». *Chem. Sci.*, 12 (2021), p. 10514–10521.



W. W. Chen



A. B. Cuenca



A. Shafir

Wei Wen Chen es va graduar en química per la Universitat de Barcelona. Posteriorment, va cursar el Màster en Química Farmacèutica a l'Institut Químic de Sarrià - Universitat Ramon Llull (IQS-URL). Actualment realitza la tesi doctoral sota la direcció d'Ana B. Cuenca i Alexandr Shafir i reparteix el seu temps entre l'IQS-URL i l'Institut de Química Avançada de Catalunya - Consell Superior d'Investigacions Científiques (IQAC-CSIC). El seu projecte, que té com a objectiu crear noves eines de síntesi, es fonamenta en l'ús d'halogen hipervalent per a desenvolupar noves transformacions, entre les quals destaquen les noves reaccions d'acoblament C-H dirigides per iodà.

Ana Belén Cuenca es va llicenciar en farmàcia per la Universitat de València (UV). A la mateixa institució va realitzar el doctorat en protonació enantioselectiva sota la supervisió del professor Gregorio Asensio i la professora Mercedes Medio. Va completar dues estades postdoctorals, primer a l'Institut de Recherche de Chimie Organique Fine - Centre National de la Recherche Scientifique (IRCOF-CNRS) (Rouen) i després a l'Institut de Tecnologia de Massachusetts (MIT) sota la supervisió del professor Stephen L. Buchwald. Posteriorment, va exercir com a investigadora a la UV i a la Universitat Rovira i Virgili en el grup de la professora E. Fernández. El 2016 es va incorporar a l'Institut Químic de Sarrià - Universitat Ramon Llull (IQS-URL) a Barcelona, on ara és professora titular al Departament de Química Orgànica i Farmacèutica.

Alexandr Shafir es va llicenciar en química pel Hunter College (Nova York) i va obtenir el doctorat sota la supervisió de John Arnold (Universitat de Califòrnia a Berkeley). Després es va traslladar a l'Institut de Tecnologia de Massachusetts (MIT) per a la formació postdoctoral amb Stephen L. Buchwald. Posteriorment, va començar la seva carrera acadèmica a Espanya, primer a la Universitat Autònoma de Barcelona amb un ajut Ramón y Cajal, i després a l'Institut Català d'Investigació Química (ICIQ, Tarragona). Des del 2018 és titular científic de l'Institut de Química Avançada de Catalunya - Consell Superior d'Investigacions Científiques (IQAC-CSIC).

Retorn als inicis de la química teòrica i computacional de Catalunya *Revisiting the early days of theoretical and computational chemistry in Catalonia*

Rosa Caballol Lorenzo

Universitat Rovira i Virgili (URV). Departament de Química Física i Inorgànica

Resum: En aquest article recorrem els primers temps de la química teòrica i computacional de Catalunya, en reconeixença dels pioners que van possibilitar que aquesta branca de la química en sigui avui un dels motors. La consolidació i el reconeixement que ha assolit es deuen a les recerques específiques que han permès aportar claus d'interpretació i de predicció en diferents camps de la química, dels materials i de la bioquímica, però també, a la potent xarxa col·lectiva que va trobar les vies per a fer visible el paper tan important d'aquesta especialitat.

Paraules clau: Química quàntica, química teòrica, química computacional.

Abstract: In this paper we retrace the early days of theoretical and computational chemistry in Catalonia, in recognition of the pioneers who made it possible for this research field to be one of the driving forces of chemistry today. Its consolidation and recognition has been due to the specific research providing keys for interpretation and prediction in different fields of chemistry, materials science and biochemistry, as well as to the strong collective network that found ways to enhance the prominence of theoretical and computational chemistry's important role.

Keywords: Quantum chemistry, theoretical chemistry, computational chemistry.

Aquesta nota històrica vol transmetre a les generacions més joves com van ser fa poc més de cinquanta anys els primers passos de la química teòrica i computacional a Catalunya, en el gris context de la recerca a l'Espanya dels anys seixanta del segle passat. La informàtica ha evolucionat de tal manera des dels ordinadors d'aquella època que la capacitat de càlcul ha multiplicat per unes quantes potències de deu la dimensió dels objectes d'estudi i la velocitat d'obtenció dels resultats. El progrés del coneixement ha estat exponencial i ha convertit la química teòrica i computacional en una eina indispensable per a la interpretació i la predicció de fenòmens químics i bioquímics complexos en contextos científics clarament multidisciplinaris. Una visió històrica de l'evolució a Espanya, completa i extensament documentada, la dona el treball «Historia de la química teòrica en España», de Joan Bertran [1], de lectura obligada per a qui vulgui una informació detallada del camí ascendent seguit. Ens centrarem aquí més modestament en els inicis a Catalunya, en la consolidació i en les formes d'organització col·lectiva que van contribuir a fer visible la importància de la nostra branca científica, malgrat l'escepticisme amb què sectors experimentals acollien les primeres aportacions, considerades de mer interès acadèmic. Volem aprofitar

aquesta ocasió per a retre homenatge als pioners que en van assentar les bases a Catalunya i van estimular el creixement d'un col·lectiu avui molt nombrós i qualificat que ha convertit la química teòrica i computacional en una branca de la recerca química indiscutiblement potent al nostre país.

Els inicis

Poc després que Schrödinger formulés la seva equació [2], es van publicar les primeres aplicacions de la mecànica quàntica a sistemes químics de més d'un electró que obligaven a plantejar aproximacions, ja que l'equació en qüestió no té una solució exacta. L'estudi de l'enllaç en la molècula d'hidrogen mitjançant el mètode de l'enllaç de valència de Heiter i London [3] i el dels orbitals moleculars de Hund [4] i Mulliken [5] van marcar l'inici del que s'anomenà *química quàntica*. El 1929 Lennard-Jones va donar expressió matemàtica als orbitals moleculars com la combinació lineal d'orbitals atòmics (CLOA) [6]. L'estudi d'àtoms polieletrònics, com el He, mitjançant l'aproximació del camp autoconsistent (*self-consistent field*, SCF) de Hartree-Fock [7] inicià també una metodologia que, juntament amb l'aproximació CLOA, continua sent d'ús habitual avui dia.

Molt aviat, el 1931, Hückel [8] va idear l'aproximació més senzilla de la teoria dels orbitals moleculars, per al sistema π d'hidrocarburs plans conjugats. Aquest mètode totalment pa-

ramètric molt senzill, que parteix d'una simple matriu topològica i que es va anar sofisticant per a incloure heteroàtoms i altres variacions, va permetre explicar d'una manera qualitativa aspectes de la reactivitat d'aquests sistemes durant un parell de dècades.

El mètode de Hartree-Fock i les equacions que se'n deriven permetien plantejar des d'un punt de vista més rigorós i no paramètric sistemes de pocs electrons, però amb resolucions iteratives extremament feixugues. El gran salt cap als sistemes d'interès químic el va propiciar Roothaan [9] el 1951, aplicant el mètode CLOA a aquestes equacions, que les convertí en equacions matricials resolubles amb les eines usuals de l'àlgebra lineal. És la combinació d'aquesta formulació i del desenvolupament creixent de la informàtica el que va donar l'autèntic impuls a la química quàntica, el nucli inicial del que més endavant eixamplaria els seus horitzons cap al que avui coneixem com a *química teòrica i computacional*.

La química quàntica arriba a Espanya a l'inici dels anys cinquanta, amb José Ignacio Fernández Alonso i Salvador Senent Pérez, catedràtics joves de la Universitat de València (UV) i de la Universidad de Valladolid, respectivament. Senent va estar al King's College London i al grup de Coulson al Mathematical Institute de la University of Oxford, i orientà la seva recerca al camp de les vibracions moleculars. Fernández Alonso va fer estades al Centre de Mécanique Ondulatoire Appliquée (CMOA) de París, que dirigia Raymond Daudel, i al grup de Linus Pauling al California Institute of Technology (Caltech). Quan torna a València crea un grup on, al cap de poc temps, el 1957, es defensa la que probablement és la primera tesi de química quàntica defensada a Espanya: *Estudio teórico de la reacción Diels-Alder mediante el método Femo*. La nova doctora, Rosario Domingo, marca també una altra fita en ser la primera dona doctora de la UV. També les seves publicacions [10] són probablement les primeres en el camp efectuat des d'una universitat espanyola.

Els tres pilars de la química teòrica i computacional a Catalunya

A Catalunya encara ha de passar una dècada perquè s'iniciï la investigació en aquest camp. El punt de sortida es produeix a

l'Institut Químic de Sarrià (IQS), a Barcelona, quan el jove doctor Ramon Carbó (que més tard signarà com a Ramon Carbó-Dorca) s'hi incorpora el 1968, després d'estades al CMOA i a la University of Alberta, a Edmonton, amb Serafín Fraga. Ja en la seva tesi hi havia inclòs estudis teòrics [11], fet que permet situar a l'any 1965 la primera publicació feta en aquest camp des d'una institució catalana. Molt aviat hi crea un grup i, sota la seva direcció, el 1974 Josep Maria Riera presenta la primera tesi doctoral [12], que marca el caràcter eminentment metodològic —que en l'època implica també un treball intens de programació— de la investigació que s'hi desenvolupava. Durant aquells primers anys s'estén el mètode de Hartree-Fock a sistemes de capa oberta, es desenvolupa la teoria de pertorbacions i s'introdueixen estudis de potencial electroestàtic a les relacions estructura-activitat. En cada un d'aquests camps es defensa alguna tesi doctoral entre el 1975 i el 1976.

Per una altra banda, el 1968 Santiago Olivella Nello, acabat de llicenciar, s'incorpora com a doctorand al grup de Manel Ballester, a l'Institut de Química Orgànica (d'on sorgirà més endavant l'actual Institut de Química Avançada de Catalunya) del Consell Superior d'Investigacions Científiques, especialitzat en química de radicals lliures estables, una química molt nova en aquells moments. L'Institut, que disposa d'unes instal·lacions i d'un equipament moderns, aplega els investigadors químics més prestigiosos del moment; rep investigadors estrangers, i acull conferències i cursos, entre els quals, un curs de química quàntica a càrrec de Ramon Carbó i de Serafín Fraga. Santiago Olivella s'hi interessa i estableix contacte amb el grup de l'IQS. Un cop defensada la tesi doctoral el 1973, decideix seguir en el camp teòric i fer una estada postdoctoral en el grup de Michel Dewar, a la University of Texas, a Austin. En l'àmbit internacional estan ja en auge els mètodes semiempírics. Els objectius comencen a ser més ambiciosos i s'orienten a interpretar l'estructura i la reactivitat de molècules que interessin als químics sintètics, més complexes que les que s'havien pogut estudiar amb el mètode de Hückel, i també a assolir resultats més quantitius. Roald Hoffmann ja havia proposat el mètode de Hückel estès a tots els electrons de valència [13]. Hi ha dos grups que desenvolupen mètodes per a poder aplicar l'aproximació de Hartree-Fock als sistemes d'interès, i que seran les bases de paquets de programes avui ben coneguts: a la Carnegie Mellon University, a Pittsburgh, John Pople desenvolupa la sèrie d'aproximacions CNDO/INDO [14, 15], embrions del programari GAUSSIAN; i amb diferents

critèris de parametrització, tot i que basant-se en la mateixa aproximació formal, a Austin s'hi desenvolupa la sèrie MINDO/MNDO [16, 17], que constitueix la base del programari MOPAC. Santiago Olivella, durant la seva estada a Austin, adquireix experiència en el programari i en la seva utilització, de manera que, quan torna al CSIC, el 1976, l'introdueix, hi facilita l'accés instal·lant-lo als ordinadors disponibles en aquell moment i —a través de cursos, seminaris i atenent innumerable consultes— exerceix una ingent tasca formativa d'un gran nombre d'investigadors novells en el camp. A més, sap despertar l'interès de químics experimentals, amb qui estableix moltes col·laboracions, particularment quan, a partir del 1981, es trasllada al Departament de Química Orgànica de la Universitat de Barcelona (UB).

El 1969, Joan Bertran Rusca, recentment tornat del CMOA, on havia treballat amb Raymond Daudel, defensa a la UB la tesi doctoral *Estudio teórico de la variación de equilibrios de transferencia protónica inter e intramolecular bajo la influencia de la luz*. El 1970, juntament amb Ramon Carbó, imparteix un curs d'introducció a la química quàntica a estudiants que estan acabant la carrera a l'IQS. Uns quants d'ells, entre els quals tinc el goig d'haver-me trobat, fascinats per aquesta branca nova de la química que acaben de descobrir, s'incorporaran al grup de Ramon Carbó que abans he esmentat. D'altra banda, les universitats autònomes s'acabaven de crear, José Ignacio Fernández Alonso s'havia desplaçat de València a la recentment creada càtedra de química física de la Universidad Autónoma de Madrid i s'obrien possibilitats d'incorporació a la vida acadèmica per a un bon nombre de joves investigadors. Joan Bertran s'incorpora al grup de Fernández Alonso a Madrid, que seria el gresol més important de creació de grups de química teòrica i computacional espanyols, quan es van disseminar cap a altres universitats un gran nombre de professors ja consolidats que investigaven en el camp. Joan Bertran, després d'un període que inclou la Universidad de Oviedo, la Universitat Autònoma de Barcelona (UAB) i la Universidad de Sevilla, s'incorpora finalment el 1983 a la càtedra de química física de la UAB. El grup que ja s'havia format a la seva primera estada es consolida ràpidament i aborda molts problemes de reactivitat orgànica i organometàl·lica en fase gasosa i en solució.

Tots tres, Ramon Carbó, Santiago Olivella i Joan Bertran (figura 1), cadascun amb les seves experteses, són els pioners que constitueixen els tres pilars de la química teòrica i computacional de Catalunya i en determinen ben aviat el camí ascen-



FIGURA 1. Ramon Carbó (fotografia cedida per ell mateix del seu fons personal), Joan Bertran i Santiago Olivella (fotografies efectuades i cedides per Santiago Álvarez).

dent. Amb la consolidació dels estudis de química en els centres de Tarragona i de Girona, que el 1991 es convertirien en Universitat Rovira i Virgili i Universitat de Girona, durant la dècada dels vuitanta els grups s'estenen territorialment fora de l'àmbit metropolità barceloní.

Els mitjans

L'IQS, a finals dels anys seixanta, disposava d'un ordinador IBM amb 16 kilobytes (kB) de memòria (sí, 16 kB!), en una instal·lació que ocupava tota una sala. Durant la dècada dels seixanta, algunes universitats s'havien anat dotant de centres de càlcul, amb ordinadors IBM 360, IBM 1620... de 32 kB, 64 kB o 128 kB de memòria, unitats de disc addicionals, unitat lectora de fitxes o impressora de paper continu. La figura 2 mostra la primera instal·lació del centre de càlcul de la UV. La comunicació amb l'ordinador es feia a través de fitxes perforades. Tots els centres de càlcul tenien almenys una perforadora, com la que es mostra a la figura 3.



FIGURA 2. Ordinador 1620 de la Universitat de València (UV). Fotografia cedida per l'Archivo Luis Vidal.



FIGURA 3. Perforadora de fitxes IBM 29. Fotografia extreta de la Wikipedia (https://es.wikipedia.org/wiki/Perforadora_de_tarjetas) i publicada sota una llicència Creative Commons Attribution–NonCommercial 2.5 Generic (CC BY 2.5 DEED) (<https://creativecommons.org/licenses/by/2.5/>).

El 1971, el Ministeri d'Educació i Ciència va adquirir un ordinador Univac 1108, que va instal·lar al recentment creat Centro de Proceso de Datos, situat al carrer de Vitrubio de Madrid. S'hi van connectar diverses universitats, entre les primeres, la Universitat Politècnica de Barcelona (avui, Politècnica de Catalunya), a través d'un terminal DCT-2000 a l'antic edifici del rectorat, que va ser operatiu des del 1973. Hi portàvem els paquets de fitxes, de programes o de dades, i uns dies després hi recollíem els resultats. Encara que avui sembli increïble, va representar un progrés notable respecte a la capacitat dels centres de càlcul locals. Afortunadament, la informàtica anava evolucionant ràpidament i el cost de l'equipament cada cop era més accessible, de manera que a la dècada dels vuitanta els grups de recerca es van poder anar dotant del seu propi equipament.

Pel que fa als mètodes de càlcul, per diferents vies, entre les quals va tenir un paper cabdal la programació de codi propi, aviat es va disposar d'un ventall considerable de mètodes avançats: semiempírics, com els que hem esmentat; amb formalismes per a capes obertes; *ab initio*, amb inclusió limitada de correlació electrònica mitjançant teoria de perturbacions o interacció de configuracions; càlculs multiconfiguracionals amb poques configuracions, i alguns càlculs de clúster acoblat (*coupled-cluster*). També es disposava de programari per a analitzar superfícies de potencial i caracteritzar-ne punts estacionaris. A la dècada dels vuitanta, els interessos es van anar diversificant, ja que els mètodes del funcional de la densitat oferien solucions econòmiques per a sistemes de mida creixent, la mecànica molecular combinada amb els mètodes quàntics permetia un altre salt de creixement i hi havia pro-

blemes que requerien tractaments dinàmics o estadístics, entre altres factors. En definitiva, el marc de la química quàntica va quedar petit per a incloure-hi l'evolució del nostre camp de recerca i es va anar eixamplant cap a la química teòrica i computacional.

La Xarxa de Química Teòrica i Computacional de Catalunya

A la dècada dels vuitanta, a Catalunya ja hi havia un col·lectiu important d'investigadors d'aquest camp. L'abril del 1985, Ramon Carbó, Joan Bertran i Santiago Olivella, amb el suport de la Secció de Ciències de l'Institut d'Estudis Catalans (IEC), van crear el Grup de Químics Quàntics de Catalunya, amb l'objectiu de vertebrar els investigadors en química quàntica de Catalunya, promoure la comunicació i el debat científics, potenciar la participació dels més joves i assolir una excel·lència científica reconeguda internacionalment.

El 29 de maig de 1985 es va celebrar la constitució del grup i la primera reunió (figura 4), amb la conferència inaugural a càrrec d'Alan Hinchliffe, seguida l'endemà per una sessió de comunicacions curtes a l'Aula Capella, a l'Escola Tècnica Superior d'Enginyers Industrials de Barcelona. A aquesta primera reunió, hi van participar cinc grups i trenta-un assistents. Des d'aleshores, es va fer una reunió anual (figura 5), organitzada rotatòriament per un dels grups, d'un parell de dies de durada, amb conferències a càrrec de ponents invitats i una trentena o més, segons l'any, de comunicacions curtes a càrrec de joves investigadors dels grups (figura 5). Els joves han tingut sem-

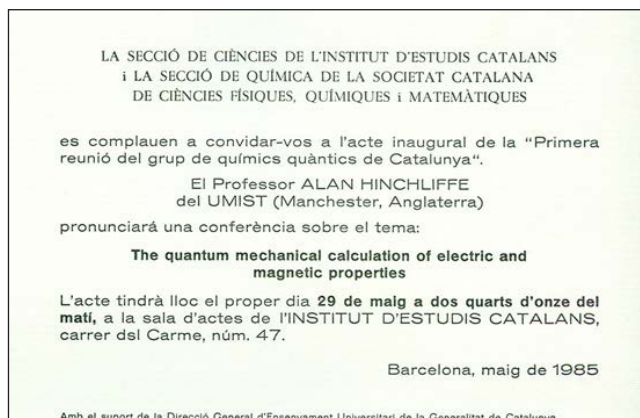


FIGURA 4. Invitació a la I Reunió del Grup de Químics Quàntics de Catalunya. Dissenyada i cedida per Juan Jesús Pérez.



FIGURA 5. V Reunió del Grup de Químics Quàntics de Catalunya, Bellaterra, 1989. Fotografia cedida per Joan Bertran.

pre un paper protagonista en les reunions successives. A les reunions hi assistien també col·legues de Castelló i de València, on es va fer alguna de les reunions. La Secció de Ciències de l'IEC va mantenir uns pocs anys més el seu suport.

La Generalitat de Catalunya va crear el programa «Xarxes temàtiques» i ens hi vam acollir l'any 1994, amb la Xarxa de Química Teòrica, que ja s'estenia a dotze grups, amb activitats centrades no solament en els mètodes quàntics. El finançament era limitat i calia sol·licitar-lo cada any, però permetia continuar organitzant la reunió anual sense ensurts, tot i el creixement constant del col·lectiu, que, a la reunió de l'any 2002, va aplegar 183 participants de vint-i-dos grups. A la figura 6 es mostra una fotografia del col·lectiu a la XIX Reunió, celebrada a Girona l'any 2003.



FIGURA 6. XIX Reunió del Grup de Químics Quàntics de Catalunya, Girona, 2003. Fotografia efectuada i cedida per Miquel Duran.

La via de finançament de les xarxes temàtiques es va tancar, però es va decidir que el col·lectiu era prou madur per a optar a un tipus d'organització més exigent i, l'any 2006, es va crear la Xarxa de Referència d'R+D+I en Química Teòrica i Computacional, subvencionada pel Departament d'Innovació, Universitats i Empresa de la Generalitat de Catalunya, i en la qual es van declarar els objectius següents: fer convergir les línies d'investigació dels grups de recerca, potenciar el caràcter interdisciplinari de la recerca dels grups, donar una imatge coordinada de la recerca en química teòrica que es realitza a Catalunya i promoure activitats de formació científica d'alt nivell en el camp de la química teòrica. Inicialment hi van participar disset grups de recerca reconeguts per la Generalitat de Catalunya, amb 190 investigadors, dels quals, uns vuitanta doctorands, agrupats en les línies de recerca següents:

- modelatge de la cinètica i la dinàmica de reaccions químiques;
- modelatge de superfícies, sòlids i nanopartícules;
- modelatge de sistemes moleculars amb metalls de transició;
- processos fisicoquímics no lineals en sistemes amb matèria tova;
- modelatge de sistemes biològics a nivell mesoscòpic;
- relacions estructura-activitat quàntiques;
- desenvolupament de noves eines.

La nova xarxa, de la qual va ser director Francesc Illas durant tot el període, va representar un canvi força radical de funcionament i d'exigència, ja que implicava un contracte amb objectius definits, l'administració a través d'una entitat gestora —la Fundació Bosch i Gimpera—, la creació d'un consell científic i d'un consell de direcció i l'aprovació d'un pressupost anual, amb una memòria i un rendiment de comptes de l'any. Entre les activitats que es van programar, hi havia la reunió anual; d'aquestes reunions en destaquem la XXV, el 2009, convertida en congrés internacional dedicat al seixanta-cinquè aniversari de Santiago Olivella (figura 7). També es va organitzar anualment una escola d'estiu amb tres mòduls de vint a trenta hores i, de forma bianual, el simposi «New trends in computational chemistry for industry applications». Així mateix, es va participar d'una manera activa en el Màster Interuniversitari en Química Teòrica i Computacional que, del 2007 al 2013, van compartir la UB, la UAB, la Universitat de Girona i la Universitat Rovira i Virgili.

El contracte es va anar renovant, sobretot gràcies als magnífics resultats científics, ja que l'objectiu d'R+D+I s'ajustava



FIGURA 7. XXV Reunió del Grup de Químics Quàntics de Catalunya (simposi «Theoretical chemistry: Modeling reactivity from gas phase to biomolecules and solids»), dedicada a Santiago Olivella amb motiu del seu seixanta-cinquè aniversari. Fotografia del fons de la Xarxa de Referència en Química Teòrica i Computacional (XRQTC).

amb dificultat al perfil científic de la xarxa. Així, l'any 2017, el darrer que va rebre finançament, la xarxa agrupava vint-i-tres grups de recerca reconeguts per la Generalitat de Catalunya, amb 320 investigadors, dels quals uns 130 eren doctorands. Per assenyalar només dos indicadors objectius, aquell any es van publicar més de 400 articles i es van defensar vint-i-una tesis doctorals.

És obligat esmentar la participació activa dels químics teòrics de Catalunya en la xarxa de químics teòrics espanyols. En particular, després d'una reunió organitzada per Manuel Yáñez i Otilia Mò a Miraflores de la Sierra, el 1998, aprofitant la regulació del doctorat recentment modificada, es va crear el Doctorado Interuniversitario en Química Teórica y Computacional, que es va iniciar el curs 1999-2000 a la Universitat Jaume I de Castelló i en el qual van participar amb èxit moltes universitats espanyoles i entre elles les catalanes. A la mateixa reunió va néixer també la sèrie de congressos ESPA que s'organitza cada dos anys.

Una nova etapa

A la XXXV Reunió, l'any 2019, s'hi notava un cert cansament, potser una certa desmoralització, que presagiava la necessitat d'un canvi. La pandèmia va acabar de tancar l'etapa. Però la Societat Catalana de Química (SCQ) té una junta motivada que ha decidit augmentar la visibilitat de l'activitat científica que es desenvolupa a Catalunya i, entre trobades de joves investigadors que s'organitzen cada dos anys, ha decidit organitzar reunions especialitzades, que s'han iniciat el 2023 amb

la 1a Reunió de Química Inorgànica i Organometàlica de la SCQ i la 1a Reunió de Química Teòrica i Computacional de la SCQ. Sota el guiatge d'organitzadors i organitzadores joves, capaços de donar un impuls nou i un format més adient, tot pinta diferent! La magnífica resposta a aquesta reunió de químics teòrics —per cert, un altre cop a l'edifici de l'IEC com l'any 1985—, ara organitzada per la SCQ, ha demostrat clarament les ganes i la motivació que hi ha perquè tiri endavant. Llarga vida a la nova etapa!

Agraïments

Aquesta nota històrica està dedicada a Joan Bertran, Ramon Carbó-Dorca i Santiago Olivella, que van ser capaços de fer creure a una generació de joves aventurers, i també alguna aventurera, que iniciarien el camí en una novíssima branca de la química. El meu agraïment més sincer, així mateix, als dos magnífics fotògrafs reconeguts del col·lectiu, Santiago Álvarez i Miquel Duran, per haver deixat constància de tants moments inoblidables, alguns dels quals s'han reproduït aquí. I al company Juan Jesús Pérez. També he d'agrair als amics de la Universitat de València el fet d'haver fet camí amb nosaltres durant uns quants anys i, en particular, a Nacho Nebot i Paco Tomás la cessió d'algunes fotografies: un agraïment especial a la Universitat de València i a l'Archivo Luis Vidal per a autoritzar-nos a utilitzar la de la figura 2. Finalment, vull agrair la invitació del president de la Societat Catalana de Química (SCQ), Gregori Ujaque, i la insistència de Mercè Deumal i Maria Besora, perquè posés negre sobre blanc aquest viatge més aviat sentimental de la química teòrica i computacional de Catalunya.

Referències

- [1] BERTRAN, J. «Historia de la química teórica en España». *An. Quim.*, 107 (2011), p. 102-109.
- [2] a) SCHRÖDINGER, E. «Quantisierung als Eigenwertproblem». *Ann. Physik*, 79 (1926), p. 361-365, 437-490 i 489-527.
b) SCHRÖDINGER, E. «An undulatory theory of the mechanics of atoms and molecules». *Phys. Rev.*, 79 (1926), p. 1049-1070.
- [3] HEITLER, W.; LONDON, F. «Wechselwirkung neutraler Atome und homöopolare Bindung nach der Quantenmechanik». *Z. Physik*, 44 (1927), p. 455-472.
- [4] HUND, F. «Zur Deutung der Molekelspektren. I». *Z. Physik*, 51 (1928), p. 759-763.

- [5] MULLIKEN, R. S. «Electronic structures of polyatomic molecules and valence. II. General considerations». *Phys. Rev.*, 41 (1932), p. 49-71.
- [6] LENNARD-JONES, J. «The electronic structure of some diatomic molecules». *Trans. Farad. Soc.*, 25 (1929), p. 668-685.
- [7] a) HARTREE, D. R. «The wave mechanics of an atom with a non-Coulomb central field. Part I. Theory and methods». *Proc. Cambridge Phil. Soc.*, 24 (1928), p. 89-110. b) FOCK, V. «Approximation method for the solution of the quantum mechanical multibody problems». *Z. Physik*, 61 (1930), p. 126-148.
- [8] HÜCKEL, E. «Quantentheoretische Beiträge zum Benzolproblem». *Z. Physik*, 70 (1931), p. 204-286.
- [9] ROOHTAAN, C. C. J. «New developments in molecular orbital theory». *Rev. Modern Phys.*, 23 (1951), p. 69-89.
- [10] FERNÁNDEZ ALONSO, J. I.; DOMINGO, R. «Para-localization energy (free-electron molecular-orbital method) and polarographic half-wave potential of some polynuclear hydrocarbons». *Nature*, 179 (1957), p. 828-829.
- [11] a) CARBÓ, R.; MOLINA, J. «Cálculo teórico del calor de quimisorción de moléculas con enlaces pi sobre metales». *An. RSEFQ*, B61 (1965), p. 1169-1178. b) CARBÓ, R.; MOLINA, J. «Cálculo teórico del calor de quimisorción del hidrógeno sobre metales». *Afinidad*, 22 (1965), p. 101-107.
- [12] RIERA ANGUERA, J. M. *Teoría generalizada del campo auto-coherente: Aplicación al estudio del dióxido de nitrógeno*. Barcelona: Institut Químic de Sarrià, 1974.
- [13] HOFFMANN, R. «An extended Hückel theory. I. Hydrocarbons». *J. Chem. Phys.*, 39 (1963), p. 1397-1412.
- [14] a) POPLE, J. A.; SANTY, D. P.; SEGAL, G. A. «Approximate self-consistent molecular-orbital theory. 1. Invariant procedures». *J. Chem. Phys.*, 43 (1965), p. S129-S136. b) POPLE, J. A.; SEGAL, G. A. «Approximate self-consistent molecular-orbital theory. II. Calculations with complete neglect of differential overlap». *J. Chem. Phys.*, 43 (1965), p. S136-S151.
- [15] POPLE, J. A.; BEVERIDGE, D. L.; DOBOSH, P. A. «Approximate self-consistent molecular-orbital theory. V. Intermediate neglect of differential overlap». *J. Chem. Phys.*, 47 (1967), p. 2026-2033.
- [16] BINGHAM, R. C.; DEWAR, M. J. S.; LO, D. H. «Ground-states of molecules. 25. MINDO-3 - improved version of MINDO semiempirical SCF-MO method». *J. Am. Chem. Soc.*, 97 (1975), p. 1275-1293, 1294-1301, 1302-1306 i 1307-1311.
- [17] DEWAR, M. J. S.; THIEL, W. «Ground-states of molecules. 38. MNDO method. Approximations and parameters». *J. Am. Chem. Soc.*, 99 (1977), p. 4899-4907.



R. Caballo

Rosa Caballo Lorenz és doctora per l'Institut Químic de Sarrià (IQS), on va dur a terme la tesi doctoral sota la direcció de Ramon Carbó. És llicenciada en ciències químiques i doctora per la Universitat de Barcelona (UB). Actualment és catedràtica emèrita de la Universitat Rovira i Virgili (URV), on treballa des del 1977, quan el centre encara era la Delegació de la Facultat de Ciències de la UB. Hi ha desenvolupat la seva recerca en química teòrica, en el camp del desenvolupament metodològic en tècniques d'interacció de configuracions amb aplicacions en el camp del magnetisme molecular. A més de docència, entre les seves activitats acadèmiques, destaquen la coordinació del Màster Interuniversitari en Química Teòrica i Computacional entre la URV, la UB, la Universitat Autònoma de Barcelona (UAB) i la Universitat de Girona (UdG), del 2007 al 2013, i la coordinació del programa de Doctorat en Ciència i Tecnologia Química de la URV, del 2013 al 2022. Ha estat membre de la Junta de la Societat Catalana de Química (SCQ) del 2002 al 2007. El 1998 va rebre la Medalla Narcís Monturiol atorgada per la Generalitat de Catalunya.

Synthesis of metal–organic frameworks and their immobilization on surfaces

Síntesi de metal–organic frameworks i la seva immobilització en superfícies

Andrea Suárez–Herrera i Arántzazu González–Campo
Institut de Ciència de Materials de Barcelona (ICMAB–CSIC)

Abstract: Metal–organic frameworks (MOFs) are porous materials made of metal ions bonded to organic ligands by coordination bonds, resulting in the obtention of structures with two or more dimensions from repeatable units. Lately, research on the use of MOFs in biology has led to the creation of biological MOFs (BioMOFs). In addition, the preparation of MOF films and their growth on functionalized surfaces is required in order to incorporate MOFs into devices and produce surface–coordinated MOFs (SURMOFs). For this reason, SURMOFs' classification, synthesis and applications are presented in this review.

Keywords: Metal–organic framework (MOF), self–assembled monolayer (SAM), surface–coordinated metal–organic framework (SURMOF).

Resum: Els marcs orgànics metàl·lics (MOF, de metal–organic framework) són materials porosos fets d'ions metàl·lics enllaçats a lligands orgànics mitjançant enllaços de coordinació, en què s'obtenen com a resultat estructures amb dues o més dimensions d'unitats repetibles. Últimament, la investigació sobre l'ús de MOF en biologia ha portat a la creació de MOF biològics (BioMOF). A més, la preparació de pel·lícules de MOF i el creixement en superfícies són necessaris per a incorporar MOF en dispositius i produir MOF de superfície coordinada (SURMOF, de surface–coordinated metal–organic framework). En aquest article es presenten la classificació, la síntesi i les aplicacions dels SURMOF.

Paraules clau: marc orgànic metàl·lic (MOF, metal–organic framework), monocapa autoassemblada (SAM, self–assembled monolayer), marc orgànic metàl·lic de superfície coordinada (SURMOF, surface–coordinated metal–organic framework).

Introduction

Metal–organic frameworks (MOFs), also known as porous coordination polymers (PCPs), are synthetic materials composed of metal ions or clusters linked via coordination bonds to organic ligands. These components come together to produce two- or three-dimensional network nanostructures, leading to the obtention of crystalline structures with cavities of different shapes and sizes (figure 1) [1–3].

The modular crystalline structure of MOFs allows the creation of a vast variety of structures with distinct characteristics, topologies, and functionalities [4]. Lanthanides, alkaline metals, and transition metals are employed as metal ions for the synthesis of MOFs, along with additional elements like car-

boxylates, phosphonates, and azolates as organic ligands [1]. Pore size and shape, as well as density and surface area, can vary in MOFs depending on the functionality and the length of the organic linkers [4]. The capability of controlling the porosity, structure, and functionality of MOFs gives rise to a variety of applications, such as catalysis, molecular recognition, gas storage, drug carriers, biomedical applications, and molecular recognition [5, 6].

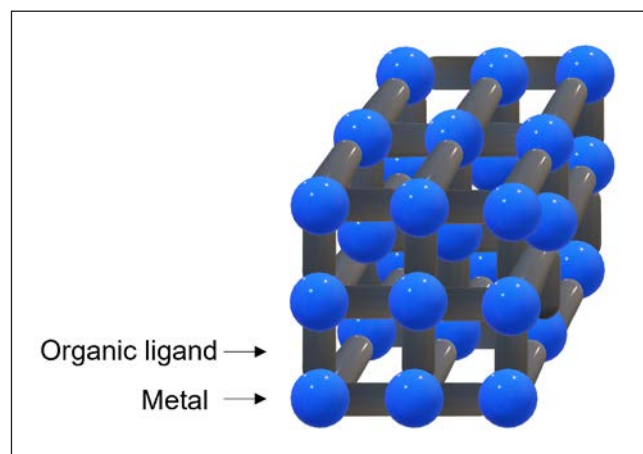


FIGURE 1. Representation of a metal–organic framework structure. Source: Prepared by the authors.

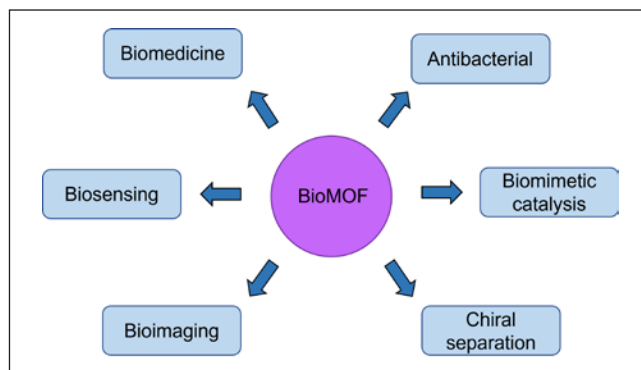
Biological metal-organic frameworks (BioMOFs)

Recent research on MOFs for biological applications has led to the creation of BioMOFs. Both of the following definitions apply to these structures: (1) BioMOFs are porous MOFs that have one or more organic ligands which are biomolecules, or (2) BioMOFs are structures that can be utilized in a variety of biological and medical applications [5].

The interaction between a material and a living organism is what determines biocompatibility, which is the primary prerequisite for bioapplications. As a result, MOFs' potential toxicity must be taken into account. According to reports, morphology, surface charge, and size all affect how well MOFs perform, which means that an improper formulation could result in major hazardous problems and reduced efficacies [1]. Therefore, when entering a living organism, the features of these structures must be stable [7].

To prevent toxicity, BioMOFs employ biomolecules such as proteins and nucleobases, among others, as organic ligands, and Ca^{2+} , Mg^{2+} and Zn^{2+} as non-toxic cations [8]. Another important element to take into account is the solvent employed: using non-toxic solvents makes it possible to create more biologically compatible structures [7]. If Zn^{2+} is employed as the metal ion and curcumin (CCM) as the organic ligand, a Bio-MOF named Medi-MOF-1 ($[\text{Zn}_3(\text{CCM})_2]$) can be obtained. This porous structure is characterized as acting as a host for the delivery of molecules such as ibuprofen and having a large surface area ($3002 \text{ m}^2/\text{g}$) [9, 10].

In recent years, BioMOFs have been widely used in a vast variety of bioapplications. First of all, BioMOFs can be employed in biomedical applications because they are excellent candidates for drug delivery hosts due to their drug-loading capacity and biocompatibility. Also, BioMOFs are present in the biosensing and bioimaging fields as biosensors due to their range of functionalities and structures. Likewise, they can be employed in antimicrobial applications if they have low-toxic cations such as Zn and Co ions; in biomimetic catalysis if they have hydrophilic and hydrophobic pores that mimic the environment of the enzymes' active sites; and in the separation of chiral molecules if they have chiral ligands. Hence, they are excellent candidates for enantioselective separations when interacting with chiral molecules (scheme 1) [11].



SCHEME 1. Applications of biological metal-organic frameworks. Source: Prepared by the authors.

Surface-coordinated metal-organic frameworks (SURMOFs)

Some reported MOF structures have now demonstrated exceptional performance in terms of environmentally friendly energy. However, their current bulk or powder forms restrict their practical applicability to some extent. For this reason, the precise control of MOFs during their application has gained considerable attention. The ability to attach a MOF to a solid substrate to form MOF thin films opens up possibilities that are not offered by the conventional MOF powders produced by standard bulk synthesis methods. Hence, using uniform substrates or surfaces can lead to the controlled growth of thin films due to an increased exposure of active sites [12].

Nevertheless, it is important to distinguish between polycrystalline films and surface-coordinated metal-organic frameworks (SURMOFs), two different groups of MOF thin films. Polycrystalline films are obtained from the assembly of random-oriented MOF crystals and deposited onto a substrate. The attachment of crystals in a particular direction is enhanced by interactions with the corresponding substrate. In this particular instance, the crystals' size is on the micrometer scale and it affects the thickness of the film. These films can be obtained using a variety of techniques, such as growth at room temperature or slow diffusion reactants.

SURMOFs are ultrathin crystal multilayers and are exceptionally oriented, at least in one direction. These films exhibit low roughness, nearly no defects, and are constructed from large in-plane single crystal domains [3, 13].

SURMOF synthesis

When synthesizing SURMOFs, it is essential to control the size, orientation, and crystallinity of the crystals, for which reason functionalized substrates with ordered molecules or self-assembled monolayers (SAMs) are employed [3, 13]. SAMs are two-dimensional orientated structures of ordered molecules that spontaneously grow as layers on surfaces [14].

Three elements compose the structure of a SAM: the head group, which binds to the substrate; the aliphatic chain, which provides thickness to the layer and orientates it; and the terminal group, which determines the SAM's reactivity as well as its chemical and physical characteristics (figure 2) [14].

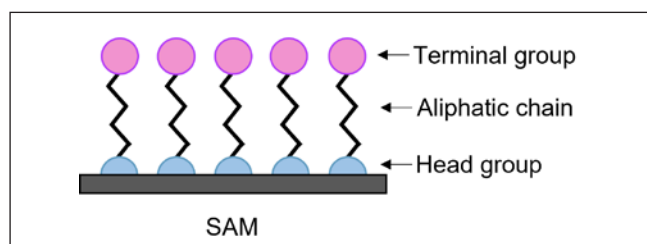


FIGURE 2. A representation of a SAM structure, consisting of the terminal group, the aliphatic chain, and the head group. Source: Prepared by the authors.

Surface functionalization enables the alteration of different properties, the creation of new applications, and better control of a system when it is attached to a substrate. In this case, covalent bonds allow the molecules to be attached

to the substrate. In addition, SAMs are commonly utilized in electronic devices as sensors and film transistors [15, 16].

Two different approaches have been developed for growing MOFs onto a functionalized substrate with control of orientation and thickness: liquid-phase epitaxy (LPE) and Langmuir Blodgett layer-by-layer deposition (LB).

Liquid-phase epitaxy

Liquid-phase epitaxy is a technique that consists in the absorption of the solution components onto the surface by immersing the substrate in a saturated solution of the starting materials to grow crystals, in this case the respective SURMOF (figure 3). In relation to this method, there are several notions that have to be considered. First, the substrate must be functionalized in order to allow the nucleation of the MOF and the subsequent growth of the SURMOF. In addition, this method must be carried out at low temperatures under kinetic control. Also, the thickness and crystal orientation are greatly controllable [17]. LPE was originally created for polyelectrolytes attached via ionic interactions, but this method was subsequently extended to metal complexes and coordination polymers [3].

In 2019, Yu and co-workers employed this method to successfully synthesize twenty-six multivariate SURMOFs (MTV-SURMOFs) by using different dicarboxylate linkers, such as NO_2 -bdc (bdc = 1,4-benzenedicarboxylate), C_4H_4 -bdc, bdc, Br-bdc and F_4 -bdc, and employing Cu^{2+} as the metal ion [18].

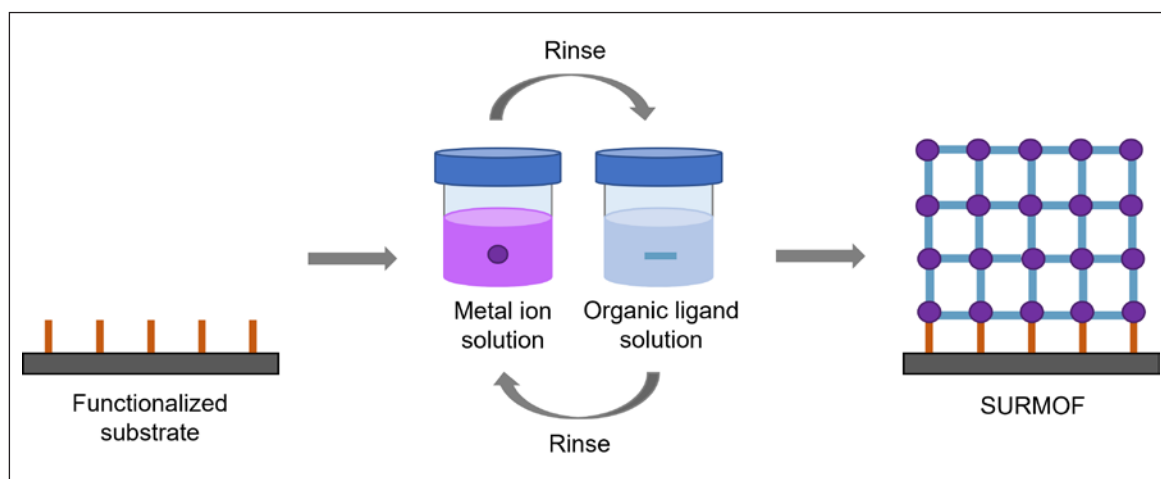


FIGURE 3. Representation of the liquid-phase epitaxy technique. Source: Prepared by the authors.

Layer-by-layer dipping method

Layer-by-layer dipping methodology is an LPE procedure which consists in immersion of the functionalized substrate in the organic ligand solution, followed by immersion in the metal ion solution, or vice versa, rinsing the surface after every immersion and repeating the same steps in a cycle. The layer-by-layer dipping method is suitable for different forms of substrate, including particle and foam substrates. The previously mentioned HKUST-1 SURMOF was synthesized using this method by employing a functionalized Au substrate with COOH-terminated SAM and immersing it in a $\text{Cu}(\text{OAc})_2$ solution, rinsing with ethanol and dipping in a benzene-1,3,5-tricarboxylic acid solution [12, 19].

Layer-by-layer pump method

In this case, the initial objective of the layer-by-layer pump approach to synthesizing SURMOFs was to establish reliable conditions for LPE LBL standardization. This technique involves a pump system in a completely enclosed space in which the precursor solutions are controlled by the pumps in the reaction cell. The pump system consists of four different pumps, three of which are in charge of introducing the organic ligands and metal ions, of rinsing solvent into the reaction cell and, hence, of covering the substrate completely. Lastly, the fourth pump is employed for the extraction of the reactor's waste solution. Consequently, the fabrication of SURMOFs can be precisely controlled while significantly reducing the negative effects of the environment by using the pump method [15]. SURMOFs such as

$[\text{Zn}_2(\text{bdc})_2(\text{H}_2\text{O})_2]$ and $[\text{Cu}_2(\text{bdc})_2(\text{H}_2\text{O})_2]$ were synthesized by Arslan, Shekhah, and coworkers by means of this method [20, 21].

Layer-by-layer spray method

The layer-by-layer spray method uses a minute nozzle system that creates an aerosol by expanding the metal ion and organic ligand solutions in order to spray them onto the substrate-forming layers. The organic ligand and metal ion solutions are sprayed successively, followed by solvent for rinsing after each step (figure 4). The main advantage of this method is that it can quickly prepare SURMOF films while maintaining a high level of orientation and crystallinity. In addition, this is considered an excellent method for producing uniform homogeneous SURMOFs; it takes less time, uses less solution and produces thicker SURMOFs, and it is faster than the dipping and pumping methods [12, 20, 22].

Layer-by-layer spin-coating method

The layer-by-layer spin-coating approach allows the obtention of homogeneous thin films from solutions of starting materials, with shortened preparation time and consumption of lesser amounts of chemicals and solvents. This method is carried out on a spin-coating machine, where the different compound solutions and rinsing solvents are dropped onto a rotating substrate that has been chemically functionalized. By this approach, the droplets can be manually applied, or automated micro syringes can be used, causing the dripping liquid to spread uniformly on the surface due to centrifugal force, which

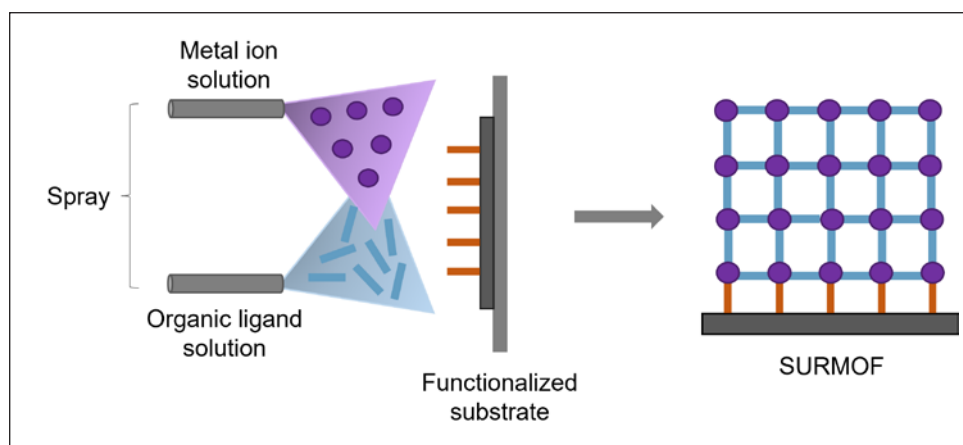


FIGURE 4. Representation of the layer-by-layer spray method. Source: Prepared by the authors.

leads to the formation of the respective SURMOF (figure 5). The rotation speed and time and the drop volume are also key factors for the optimization of SURMOF growth [12, 20]. Using this method, Chernikova and coworkers reported the obtention of zeolitic imidazole framework-8 (ZIF-8 SURMOF), composed of Zn^{2+} ions and imidazole as ligand [23].

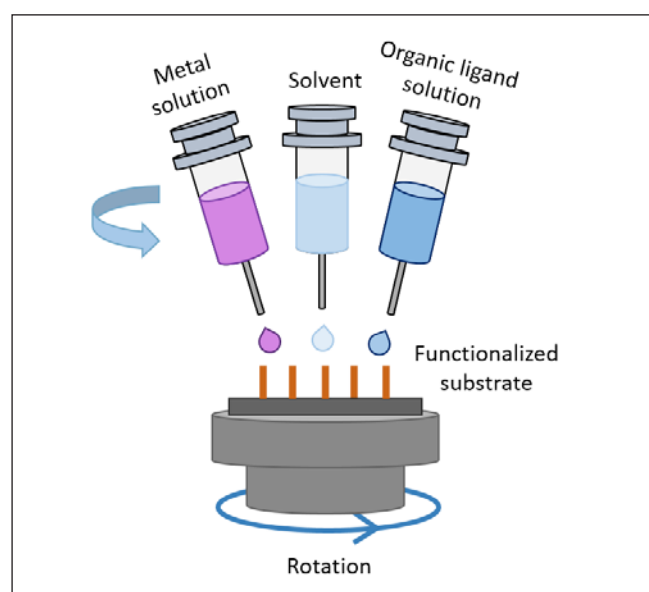


FIGURE 5. Representation of the layer-by-layer spin-coating method. Source: Prepared by the authors.

Langmuir Blodgett layer-by-layer deposition

The second technique for the synthesis of SURMOFs, which was developed by Kitagawa, Makiura, and coworkers, consists in the obtention of MOF layers employing a Langmuir-Blodgett instrument and then transferring them from an air or water medium onto a solid substrate with rinsing steps (figure 6) [3, 24, 25]. The layers obtained are attached to the substrate via weak interactions such as π stacking and the thickness of the respective SURMOF can be determined by the number of deposited organic layers. HKUST-1 MOF ($[Cu_3(BTC)_2(H_2O)_3]_n$) was the first MOF synthesized by the LBL method by Williams *et al.* in 1999 [14] and it is formed by Cu^{2+} clusters linked to benzene-1,3,5-tricarboxylate (BTC^{3-}) ligands. In 2007, HKUST-1 MOF thin films were reported by Shekhah *et al.* and, shortly after, the synthesis of the HKUST-1 SURMOF was reported [20, 26].

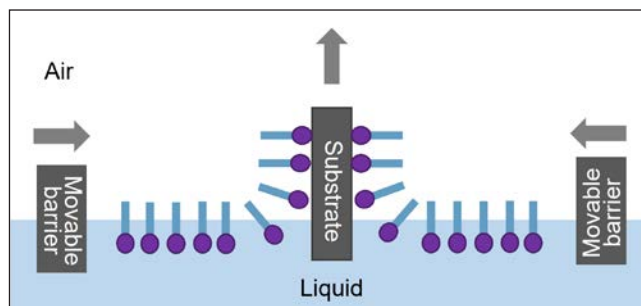


FIGURE 6. Representation of the Langmuir Blodgett layer-by-layer deposition technique. Source: Prepared by the authors.

The approaches previously mentioned allow the controlled obtention of ultrathin MOF films, or SURMOFs, which are characterized as being intriguing from both a conceptual and practical standpoint. Even so, the characterization of these films is challenging from different perspectives, such as porosity, structure identification, and thickness [3, 25].

Classification of SURMOFs

SURMOFs can be categorized into different groups depending on the building blocks chosen. SURMOFs that employ one type of metal ion and organic ligand are pristine SURMOFs, whereas SURMOFs that contain more than one type of metal ion and/or organic ligand are heterostructural SURMOFs.

Pristine SURMOFs

The MOF compounds directly produced using the LPE LBL methodology, with no postprocessing, are pristine SURMOFs. It is potentially feasible to convert thousands of MOF materials into SURMOFs using the proper substrates, solution, and precursors. Pristine SURMOFs can be categorized into four different classes depending on the building blocks chosen: transition metal, lanthanide, porphyrinic and chiral SURMOFs.

Representative transition metal SURMOF

The first SURMOF to be obtained was synthesized by using a transition metal node. These types of metals are characterized as having several coordination units, which are crucial to the connection of organic ligands when forming the SURMOF.

Ions of transition metals such as Fe, Co and Ni provide various coordination numbers when coordinating organic ligands, therefore different combinations can lead to the synthesis of a vast variety of SURMOFs with different structures and properties. As previously mentioned, the first-ever MOF to be investigated and synthesized for the obtention of the respective SURMOF by the LBL technique was the HKUST-1 MOF, which is made up of Cu^{2+} nodes and 1,3,5-benzenetricarboxylic acid as the organic ligand [12].

Lanthanide SURMOF

Lanthanide-based MOF thin films, also known as Ln-SURMOFs, have a great deal of potential for energy conversion devices on account of their distinctive photophysical features. In addition, they are employed in the fields of optics, lasers, and biomedicine. Thus, lanthanide-based SURMOFs are important for many different applications. Specifically, lanthanides are widely employed in photonics due to their optical properties, for example, for narrow bandwidth signal. Generally, lanthanides with an oxidation state of Ln^{3+} are used for the synthesis of the respective MOFs and SURMOFs, such as Eu^{3+} and Tb^{3+} . In 2019, Chen and coworkers reported two different Ln-SURMOFs using the layer-by-layer method: Eu-SURMOF, which is made from Eu^{3+} as the metal ion ($\text{Eu}(\text{NO}_3)_3$) and BTC as the organic ligand, and Tb-SURMOF, constructed from Tb^{3+} and BTC [12, 27, 28].

Porphyritic SURMOF

The SURMOFs of this type are characterized as presenting potential photoelectric properties and combine functional and synthetic versatility in a defined single porous structure. As a result, these structures are extremely promising for fields such as catalysis, sensing, and optoelectronics due to their outstanding combination of features. In 2018, Meshkov and coworkers reported several SURMOFs based on porphyrins. The layer-by-layer technique was employed to grow SURMOFs built from Zn^{2+} and substituted tetracarboxyphenyl porphyrins on monolayers of graphene oxide. Accordingly, four different porphyrins were used: [5,10,15,20-tetra(3-carboxyphenyl)porphyrinato]zinc(II) (*m*-ZnTCPP); [5,10,15,20-tetra(4-carboxyphenyl)porphyrinato]zinc(II) (*p*-ZnTCPP); [5,15-di(4-carboxyphenyl)-10,20-di(4-pyridyl)porphyrinato]zinc(II) (ZnDPyDCPP); and [5,10,15,20-tetra(4-pyridyl)porphyrinato]zinc(II) (ZnTPyP) [12, 29].

Chiral SURMOF

Chirality plays a crucial role in nature since many organic molecules are chiral. When it comes to synthesizing SURMOFs, if chiral molecules coordinate with metal ions, the cavities of the initial MOF will acquire the property of having chiral resolution. In addition, chiral SURMOF thin films can be applied in fields such as enantioselective adsorption and sensors, functions that achiral SURMOFs cannot provide. Cu^{2+} is usually employed in the synthesis of chiral SURMOFs alongside different chiral organic ligands to obtain crystalline structures with different pore sizes, for example, $\text{Cu}_2(\text{Dcam})_2(\text{BiPyB})$ (BiPyB = 1,4-bis(4-pyridyl)benzene; Dcam = (1*R*,3*S*)-(+)-camphoric acid) and $\text{Cu}_2(\text{Dcam})_2(\text{BiPy})$ (BiPy = 4,4'-bipyridine) [12, 30].

Heterostructural SURMOFs

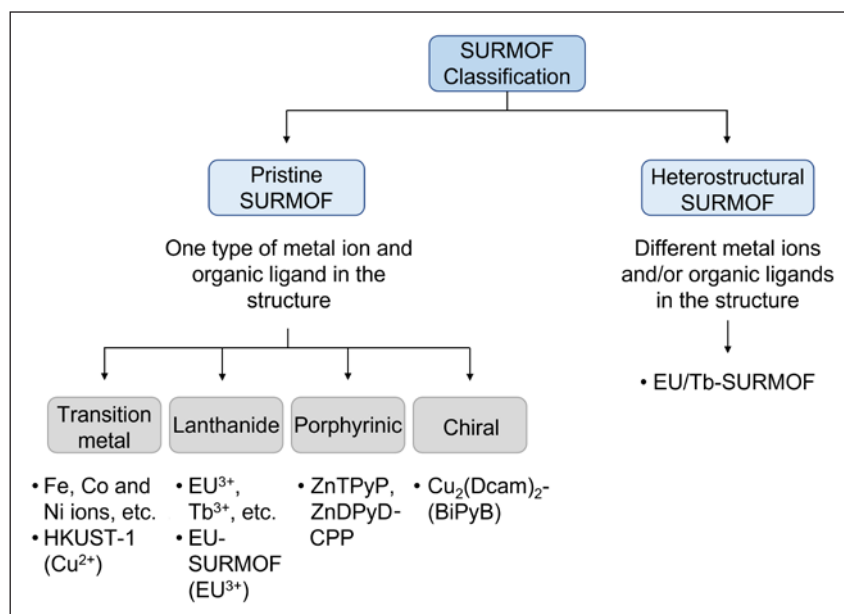
Heterostructural SURMOFs have recently gained attention due to their hybrid properties, using different elements in one structure. The ligands and metal ion solutions can be changed during the fabrication process when the LPE LBL method is employed, allowing hetero ligand- and metal-based SURMOFs structures to be obtained [12]. In 2019, Chen and coworkers reported a hetero metal-based SURMOF, known as Eu/Tb-SURMOF, which was synthesized by the layer-by-layer method, immersing the substrate in a solution of $\text{Tb}(\text{NO}_3)_3$ followed by its immersion in a BTC solution and rinsing between steps. Then, after 44 cycles of this process, the same steps were performed using an $\text{Eu}(\text{NO}_3)_3$ solution as the metal source, executing this method for 55 cycles (scheme 2) [12, 28].

Application of SURMOFs

Nowadays, SURMOFs can be employed in a wide range of areas due to their flexible characteristics and diverse topological structures, which make them convenient for electrocatalysis, photovoltaics, water splitting, and membranes.

Electrocatalysis

SURMOFs offer great potential in the electrocatalytic field and serve as excellent candidates due to their high



SCHEME 2. Classification of SURMOFs. Source: Prepared by the authors.

orientation, manageable growth thickness and accessible active sites [20]. SURMOFs can be employed in different electrocatalytic applications, such as electrocatalytic HER, which is an efficient and promising method for hydrogen production; electrocatalytic OER, which differs from the previous application in being a four proton-coupled electron transfer instead of two-coupled electron one and which consists in water splitting for the obtention of renewable energy; and CO_2 reduction, in which the SURMOF offers an electrocatalytic surface area and is in charge of CO_2 adsorption [12, 20]. Examples of SURMOFs employed for each application are, respectively, NiFe-PBA film, which was prepared by immersing a Ni foam into a $\text{Ni}(\text{OAc})_2$ solution, followed by a $\text{K}_3[\text{Fe}(\text{CN})_6]$ solution, using the LPE LBL method [12]; Co/Ni(BDC)₂TED (TED = triethylenediamine; BDC = 1,4-benzenedicarboxylate), which presents an efficient OER performance and was obtained by the LBL dipping method [31]; and Re-SURMOF, reported in 2016 by Liu, Sun, and coworkers, who prepared it by using $\text{Zn}(\text{OAc})_2$ and $\text{ReL}(\text{CO})_3\text{Cl}$ (L = 2,2'-bipyridine-5,5'-dicarboxylic acid) as the organic ligand [32].

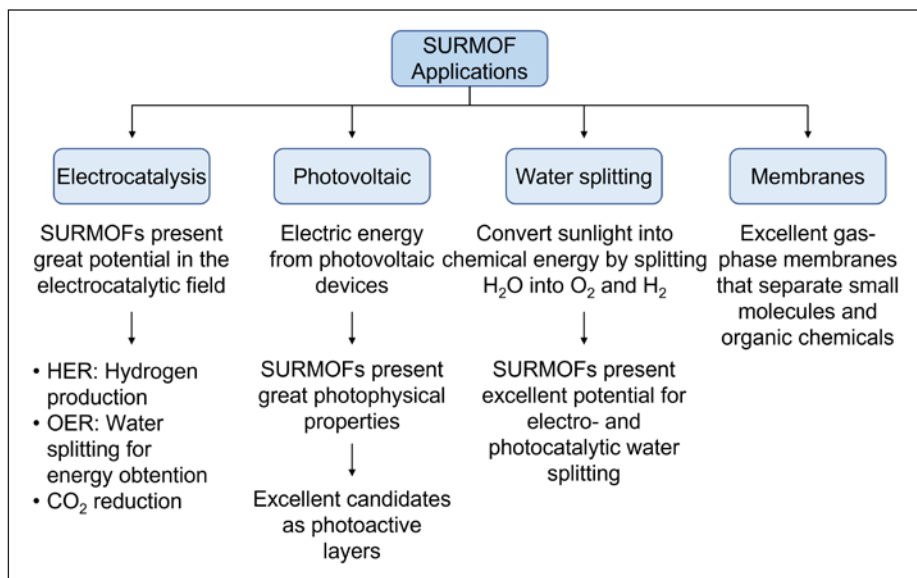
Photovoltaics

In past years, silicon or semiconductor materials have been used for photovoltaic devices in order to obtain electric energy. Indeed, SURMOFs are excellent candidates as photoactive

layers, as was already demonstrated by a wide range of MOF structures including Ru-BTC, $\text{Al}_2(\text{BDC})_3$ and Cu-BTC, and they can be grown on conductive substrates such as FTO or TiO_2/FTO , therefore providing greater photophysical properties for a better outcome [12, 13].

Water splitting

There are numerous possibilities for converting sunlight into chemical energy if water, an abundant source of hydrogen, can be divided into O_2 and H_2 . Water splitting consists of two reactions: first, the oxidation of water (OER) and, second, water reduction (HER). However, H-H and O=O bond formation in and from water is either naturally slow or demands large electrochemical potentials. Wang and coworkers reported a NiCo bimetal-organic framework (NiCo-UMOFNs) built from Ni^{2+} and Co^{2+} as the metal nodes and benzenedicarboxylic acid as the linker, which presented high electrocatalytic activity for OER. In addition, Farha and coworkers reported a MOF material (NU-1000), obtained from $\text{Zr}_6(\mu_3\text{-O})_4(\mu_3\text{-OH})_4(\text{OH})_4(\text{OH}_2)_4$ nodes and BAPy⁺ as the ligand (H_4TBAPy = 1,3,6,8-tetrakis(*p*-benzoic acid)pyrene), which can grow onto an FTO electrode and accelerate the hydrogen evolution reaction (HER). Therefore, it has been shown that SURMOFs can offer excellent potential for electro- and photocatalytic water splitting [13, 33, 34].



SCHEME 3. Applications of SURMOFs. Source: Prepared by the authors.

Membranes

According to recent studies, MOF thin films have a remarkable potential for application as gas-phase membranes for separating small molecules such as CH_4 , CO_2 , H_2 , or CO , as well as volatile organic chemicals like hydrocarbons and alcohols. This may be possible since they provide qualities such as pore size tunability and structural flexibility. $\text{Cu}_2(\text{AzoBPDC})_2(\text{Azo-BiPyB})$, which is a photoswitchable MOF membrane, can be employed for this application and was obtained using the LPE method and $\alpha\text{-Al}_2\text{O}_3$ as the substrate (scheme 3) [13].

Conclusions

This paper makes a review of metal-organic frameworks, including their properties and capabilities, the characteristics of BioMOFs and their applications, and the classification of SURMOFs, the methodologies employed for their synthesis, and the applications for which SURMOFs are suited. Techniques such as liquid-phase epitaxy and Langmuir Blodgett layer-by-layer deposition can lead to the obtention of thin films which present a homogeneous surface, low roughness, almost no defects, and thickness tunability. In addition, depending on the building blocks chosen, different SURMOFs can be synthesized, leading to the obtention of structures with different properties and, therefore, different applications, including electrocatalysis, photovoltaics, water splitting, and membranes.

However, even though SURMOFs show excellent performance in several applications, it is still necessary to continue studying their synthesis, properties, and capabilities so that they can be further employed in a wider range of applications and extended to new fields.

References

- [1] ROJAS, S.; DEVIC, T.; HORCAJADA, P. "Metal organic frameworks based on bioactive components". *J. Mater. Chem. B.*, 5 (2017), p. 2560-2573.
- [2] REDFERN, L. R.; FARHA, O. K. "Mechanical properties of metal-organic frameworks". *Chem. Sci.*, 10 (2019), p. 10666-10679.
- [3] BÉTARD, A.; FISCHER, R. A. "Metal-organic frameworks thin films: From fundamentals to applications". *Chem. Rev.*, 112 (2012), p. 1055-1083.
- [4] MOROZOVA, S. M.; SHARSHEVA, A.; MOROZOV, M. I. "Bioresponsible metal-organic frameworks: Rational design and functions". *Coord. Chem. Rev.*, 431 (2021), p. 4069-4083.
- [5] CAI, H.; HUANG, Y.-L.; LI, D. "Biological metal-organic frameworks: Structures, host-guest chemistry and bio-applications". *Coord. Chem. Rev.*, 378 (2019), p. 207-221.
- [6] GILÉS-MAZÓN, E. A.; GERMÁN-RAMOS, I.; ROMERO-ROMERO, F.; REINHEIMER, E.; TOSCANO, R. A.; LÓPEZ, N.; BARRERA-DÍAZ, C. E.; VARELA-GUERRERO, V.; BALLESTEROS-RIVAS, M. F. "Synthesis and characterization of a Bio-MOF based on mixed adeninate/

tricarboxylate ligand and zinc ions". *Chim. Acta.*, 469 (2018), p. 306-311.

[7] ROJAS, S.; ARENAS-VIVO, A.; HORCAJADA, P. "Metal-organic frameworks: A novel platform for combined advanced therapies". *Coord. Chem. Rev.*, 388 (2019), p. 202-206.

[8] PORTOLÉS-GIL, N.; LANZA, A.; ALIAGA-ALCALDE, N.; AYLLÓN, J. A.; MUGNAIOLI, M. G. E.; LÓPEZ-PERIAGO, A. M.; DOMINGO, C. "Crystalline curcumin BioMOF obtained by precipitation in supercritical CO₂ and structural determination by electron diffraction tomography". *ACS Sustainable Chem. Eng.*, 6 (2018), p. 12309-12319.

[9] FENG, X.; WANG, Y.; FAHEEM, M.; SUN, F.; TIAN, Y.; ZHU, G. "Size, shape, and porosity control of medi-MOF-1 via growth modulation under microwave heating". *Cryst. Growth Des.*, 19 (2019), p. 889-895.

[10] SU, H.; SUN, F.; JIA, J.; HE, H.; WANG, A.; ZHU, G. "A highly porous medical metal-organic framework constructed from bioactive curcumin". *Chem. Commun.*, 51 (2015), p. 5774-5777.

[11] SUN, B.; BILAL, M.; JIA, S.; JIANG, Y.; CUI, J. "Design and bio-applications of biological metal-organic frameworks". *Korean J. Chem. Eng.*, 36 (2019), p. 1949-1964.

[12] XIAO, Y.-H.; TIAN, Y.-B.; GU, Z.-G.; ZHANG, J. "Surface-coordinated metal-organic framework thin films (SURMOFs): From fabrication to energy applications". *J. Energy Chem.*, 3 (2021), 100065.

[13] LIU, J.; WÖLL, C. "Surface-supported metal-organic framework thin films: Fabrication methods, applications and challenges". *Chem. Soc. Rev.*, 46 (2017), p. 5730-5770.

[14] SINGH, M.; KAUR, N.; COMINI, E. "The role of self-assembled monolayers in electronic devices". *J. Master. Chem. C.*, 8 (2020), p. 2938-3955.

[15] HASAN, A.; PANDEY, L. M. "Self-assembled monolayers in biomaterials". In: NARAVAN, R. (ed.). *Nanobiomaterials* (2018), p. 138-178.

[16] KÄFER, D.; WITTE, G.; CYGANIK, P.; TERFORT, A.; WÖLL, C. "A comprehensive study of self-assembled monolayers of anthracenethiol on gold: Solvent effects, structure, and stability". *J. Am. Chem. Soc.*, 128 (2006), p. 1723-1732.

[17] HASHEM, T.; VALADEZ SÁNCHEZ, E. P.; WEIDLER, P. G.; GLIEMANN, H.; ALKORDI, M. H.; WÖLL, C. "Liquid-phase quasi-epitaxial growth of highly stable, monolithic UiO-66-NH₂ MOF thin films on solid substrates". *ChemistryOpen*, 9 (2020), p. 524-527.

[18] YU, X.-J.; XIAN, Y.-M.; WANG, C.; MAO, H.-L.; KIND, M.; ABU-HUSEIN, T.; CHEN, Z.; ZHU, S.-B.; REN, B.; TERFORT, A.; ZHUANG,

J.-L. "Liquid-phase epitaxial growth of highly oriented and multivariate surface-attached metal-organic frameworks". *J. Am. Chem. Soc.*, 141 (2019), p. 18984-18993.

[19] SHEKHAH, O.; WANG, H.; KOWARIK, S.; SCHREIBER, F.; PAULUS, M.; TOLAN, M.; STERNEMANN, C.; EVERS, F.; ZACHER, D.; FISCHER, R. A.; WÖLL, C. "Step-by-step route for the synthesis of metal-organic frameworks". *J. Am. Chem. Soc.*, 129 (2007), p. 15118-15119.

[20] CHEN, D.-H.; GLIEMANN, H.; WÖLL, C. "Layer-by-layer assembly of metal-organic framework thin films: Fabrication and advanced applications". *Chem. Phys. Rev.*, 4 (2023), 011305.

[21] ARSLAN, H. K.; SHEKHAH, O.; FLORIAN WIELAND, D. C.; PAULUS, M.; STERNEMANN, C.; SCHROER, M. A.; TIEMEYER, S.; TOLAN, M.; FISCHER, R. A.; WÖLL, C. "Intercalation in layered metal-organic frameworks: Reversible inclusion of an extended π -system". *J. Am. Chem. Soc.*, 133 (2011), p. 8158-8161.

[22] GLIEMANN, H.; WÖLL, C. "Epitaxially grown metal-organic frameworks". *Mater. Today*, 15 (3) (2012), p. 110-116.

[23] CHERNIKOVA, V.; SHEKHAH, O.; EDDAOUDI, M. "Advanced fabrication method for the preparation of MOF thin films: Liquid-phase epitaxy approach meets spin coating method". *ACS Appl. Mater. Interfaces*, 8 (31) (2016), p. 20459-20464.

[24] SWIERCZEWSKI, M.; BÜRGI, T. "Langmuir and Langmuir-Blodgett films of gold and silver nanoparticles". *Langmuir*, 39 (6) (2023), p. 2135-2151.

[25] XIAO, Y.-H.; GU, Z.-G.; ZHANG, J. "Surface-coordinated metal-organic framework thin films (SURMOFs) for electrocatalytic applications". *Nanoscale*, 12 (2020), p. 127112-12730.

[26] SHEKHAH, O. "Layer-by-layer method for the synthesis and growth of surface mounted metal-organic frameworks (SURMOFs)". *Materials*, 3 (2010), p. 1302-1315.

[27] CHEN, D.-H.; SEDYKH, A. E.; GÓMEZ, G. E.; NEUMEIER, B. L.; SANTOS, J. C. C.; GVILAVA, V.; MAILE, R.; FELDMANN, C.; WÖLL, C.; JANIÁK, C.; MÜLLER-BUSCHBAUM, K.; REDEL, E. "SURMOF devices based on heteroepitaxial architectures with white-light emission and luminescent thermal-dependent performance". *Adv. Mater. Interfaces*, 7 (24) (2020), p. 1-28.

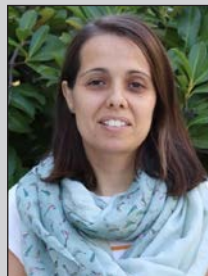
[28] CHEN, D.-H.; HALDAR, R.; NEUMEIER, B. L.; FU, Z.-H.; FELDMANN, C.; WÖLL, C.; REDEL, E. "Tunable emission in heteroepitaxial Ln-SURMOFs". *Adv. Mater. Interfaces*, 29 (37) (2019), p. 1-7.

[29] MESHKOV, I. N.; ZVYAGINA, A. I.; SHIRYAEV, A. A.; NICKOLSKY, M. S.; BARANCHIKOV, A. E.; EZHOV, A. A.; NUGMANOVA, A. G.; ENAKIEVA, Y. Y.; GORBUNOVA, Y. G.; ARSLANOV, V. V.; KALININA, M. A. "Understanding self-assembly of porphyrin-based SURMOFs: How layered minerals can be useful". *Langmuir*, 34 (2018), p. 5184-5192.

- [30] LI, C.; HEINKE, L. "Thin films of homochiral metal-organic frameworks for chiropractical spectroscopy and enantiomer separation". *Symmetry*, 12 (2020), 686.
- [31] LI, D.-J.; LI, Q.-H.; GU, Z.-G.; ZHANG, J. "Surface-mounted MOF thin film with oriented nanosheet arrays for enhancing oxygen evolution reaction". *J. Mater. Chem. A.*, 7 (2019), p. 18519-18528.
- [32] YE, L.; LIU, J.; GAO, Y.; GONG, C.; ADDICOAT, M.; HEINE, T.; WÖLL, C.; SUN, L. "Highly oriented MOF thin film-based electrocatalytic device for the reduction of CO₂ to CO exhibiting high faradaic efficiency". *J. Mater. Chem., A* 4 (2016), p. 15320-15326.
- [33] ZHAO, S.; YUN, W.; DONG, J.; HE, C.-T.; YIN, H.; AN, P.; ZHAO, K.; ZHANG, X.; GAO, C.; ZHANG, L.; LV, J.; WANG, J.; ZHANG, J.; KHATTAK, A. M.; KHAN, N. A.; WEI, Z.; ZHANG, J.; LIU, S.; ZHAO, H.; TANG, Z. "Ultrathin metal-organic framework nanosheets for electrocatalytic oxygen evolution". *Nat. Energy*, 1 (2016), p. 184-194.
- [34] HOD, I.; DERIA, P.; BURY, W.; MONDLOCH, J. E.; KUNG, C. W.; SO, M.; SAMPSON, M. D.; PETERS, A. W.; KUBIAK, C. P.; FARHA O. K.; HUPP, J. T. "A porous proton-relaying metal-organic framework material that accelerates electrochemical hydrogen evolution". *Nat. Commun.*, 6 (2015), p. 8304-8313.



A. Suárez



A. González

Andrea Suárez-Herrera graduated in Chemistry at the University of Barcelona (UB) in 2021. Her career as a researcher began at the Materials Science Institute of Barcelona (ICMAB-CSIC), where she completed her final undergraduate project and served an internship under the supervision of Dr. Arántzazu González Campos. She subsequently specialized in Organic Chemistry in a master's program at the University of Barcelona in 2022 and did her final master's degree project in that institution's Inorganic and Organic Chemistry Department under the supervision of Dr. Pere Romea García and Dr. Fèlix Urpí Tubella, in addition to working as a synthetic organic chemist there until 2023.

Arántzazu González-Campo was granted a doctorate in Chemistry at the Autonomous University of Barcelona (UAB) in 2006. She subsequently joined the Imperial College London (United Kingdom) to direct a project with Toyota Motors (2006-2007) and after that was a Beatriu de Pinós grant-holder (2007-2009) at the University of Twente/MESA+ Institute for Nanotechnology (Netherlands). She is currently a Ramón y Cajal researcher, directing the FunNanoSurf group at the Materials Science Institute of Barcelona (ICMAB-CSIC). Her research is focused on the development of multifunctional sensitive materials for biomedical and electronic applications, using supramolecular and surface chemistry.

Celebrem el Premi Nobel de Química 2022. Com la química clic i la química bioortogonal estan transformant la biomedicina? *Celebrating the 2022 Nobel Prize in Chemistry. How are click chemistry and bioorthogonal chemistry transforming biomedicine?*

Benjamí Oller-Salvia

Institut Químic de Sarrià - Universitat Ramon Llull (IQS-URL)

Resum: La química clic i la química bioortogonal han obert nous camins en la modificació de sistemes complexos i han contribuït a posar la química a l'abast de tothom. La química clic permet enllaçar molècules altament funcionalitzades d'una manera ràpida, senzilla i robusta, mentre que la química bioortogonal permet realitzar modificacions en entorns biològics. Tant una química com l'altra ofereixen moltes possibilitats i han obert nous horitzons en camps com la biomedicina, entre d'altres. Dins de la biomedicina, la química clic i la química bioortogonal permeten generar eines tant per a entendre fenòmens en cèl·lules i organismes com per a generar nous fàrmacs i estratègies terapèutiques.

Paraules clau: Química clic, química bioortogonal, Premi Nobel.

Abstract: Click and bioorthogonal chemistry have opened new paths in the modification of complex systems and have contributed to making chemistry accessible to everyone. Click chemistry allows richly functionalized molecules to be linked quickly, easily and robustly, while bioorthogonal chemistry enables modifications to be made in biological environments. Both these branches of chemistry are highly versatile and have opened up new horizons in biomedicine, among other fields. Specifically, within the field of biomedicine, click and bioorthogonal chemistry permit the generation of tools both to understand phenomena in cells and organisms and to generate new drugs and therapeutic strategies.

Keywords: Click chemistry, bioorthogonal chemistry, Nobel Prize.

Introducció

El Premi Nobel de Química de 2022 va ser concedit a Carolyn R. Bertozzi, Morten Meldal i K. Barry Sharpless pel desenvolupament de la química clic i la química bioortogonal. Aquestes químiques han permès simplificar en gran manera la unió covalent de dues molècules complexes. Això ha facilitat crear una gran varietat de compostos nous i ha obert les portes a la manipulació química selectiva de sistemes biològics. En aquest article es fa esment d'algunes fites clau de la història d'aquest camp i es dona una perspectiva de les aplicacions actuals d'aquestes químiques, amb un èmfasi especial en les aplicacions biomèdiques.

A la recerca d'una química a l'abast de tothom

En els anys noranta del segle xx, Barry Sharpless i d'altres ja afirmaven que la química desenvolupada fins al moment permetia fer pràcticament qualsevol molècula. Ara bé, el mateix Sharpless admetia que la major part de les reaccions per aconseguir-ho eren complexes i requerien habilitat i molt d'esforç d'optimització. Això era especialment problemàtic en el desenvolupament de quimioteràpacs combinatòries, les quals s'han emprat extensament per al descobriment de fàrmacs nous. Per tal de superar les limitacions esmentades, Sharpless treballava en el desenvolupament d'una química que permetés unir dues molècules complexes d'una manera senzilla, fent un simple «clic» [1, 2]. Idealment, la química que volia desenvolupar havia de reunir una llista de condicions força extensa, que incloïa la presència de grups reactius d'espectre molt ampli, condicions de reacció senzilles, baixa sensibilitat a les condicions atmosfèriques (sobretot, oxigen i aigua), ús d'un solvent benigne o fàcilment eliminable, rendiments elevats, estereoespecificitat, generació mínima de subproductes, aïllament fàcil dels productes mitjançant tècniques no cromatogràfiques, ús de reactius assequibles i estables en condicions ambientals i fisiològiques i generació de productes estables en les mateixes condicions.

L'azida: un grup funcional privilegiat

Per a aconseguir la reacció somniada per Sharpless, es necessitava un grup funcional molt especial. El grup havia de reaccionar només amb la seva parella de reacció i, a més d'això, ser tan inert com fos possible. També havia de ser petit per tal que la seva incorporació alterés mínimament les propietats de la molècula que calia enllaçar. Un grup que complia aquestes condicions, malgrat la seva naturalesa relativament explosiva a temperatures elevades, era l'azida.

El 1893, Arthur Michael va demostrar la reactivitat de la fenilazida amb el butindioat de metil [3]. Més tard, al segle xx, la naturalesa bipolar de l'azida i les seves estructures de ressonància ja van ser descrites per Pauling i Brockway en la dècada dels anys trenta [4]. Gràcies a aquesta estructura, l'azida té una reactivitat com a 1,3-dípol i és un electròfil «tou» amb una selectivitat molt interessant. En els anys cinquanta, Kurt Alder i Karl Ziegler van començar a caracteritzar la reacció de cicloaddició entre l'azida i el norbornè [5, 6]. Durant la mateixa dècada, Huisgen va contribuir a desxifrar el mecanisme concertat d'aquestes cicloaddicions [7]. Malgrat aquests avenços, la cicloaddició [3 + 2] entre alquins i azides no va rebre cap atenció especial en les dècades següents perquè tenia una energia d'activació elevada, de manera que calia escalfar considerablement la reacció, i perquè es formaven barreges d'isòmers d'1,2,3-triazoles 1,4- i 1,5-disubstituïts (figura 1).

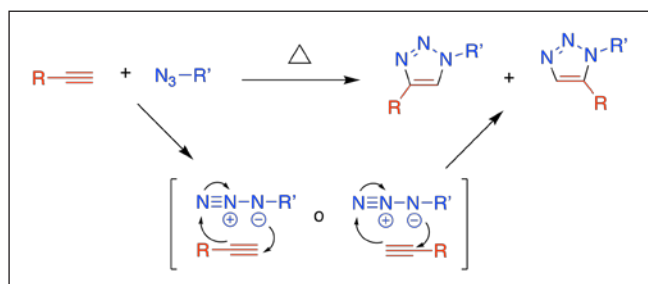


FIGURA 1. Reactivitat de l'azida amb alquins terminals [8]. Elaboració pròpia.

La catàlisi per coure: salvació i maledicció

El 2001, treballant d'una manera independent, Morten Meldal i Barry Sharpless van trobar la mateixa solució per a accelerar la reacció entre l'azida i l'alquí terminal: l'ús del Cu(I) com a

catalitzador (figura 2) [9, 10]. Aquest catalitzador accelerava la reacció fins a 10^7 vegades i permetia realitzar-la en hores o minuts a temperatura ambient. A més, tots dos grups de recerca van demostrar la gran varietat de possibles substituents tant de l'azida com de l'alquí i, en la reacció catalitzada, l'isòmer de l'1,2,3-triazole que es formava era gairebé exclusivament 1,4-disubstituït amb un rendiment pràcticament quantitatiu. L'1,2,3-triazole té una gran compatibilitat amb diferents solvents i es pot considerar un isòster de l'enllaç amida [11].

Sharpless va proposar la generació del Cu(I) *in situ* a partir de Cu(II) mitjançant un reductor molt suau i assequible, l'ascorbat. A més, va demostrar que la reacció es podia realitzar en aigua, que tolera un ampli ventall de pH, sense necessitat de cosolvents. Aquestes característiques, així com la possibilitat de modificar molècules complexes sense haver de fer servir grups protectors, permetien començar a apuntar també cap a la química verda.

La gran eficàcia de la reacció, així com la gran diversitat de molècules en les quals es pot aplicar, van fer que s'estengués ràpidament i que molts fabricants afegissin als seus catàlegs una gran quantitat de productes derivatitzats amb azides i alquins. Per aquests motius, la cicloaddició azida-alquí catalitzada per coure (CuAAC, per les seves sigles en anglès) ha esdevingut el paradigma de les reaccions clic. Poques vegades la comunitat científica ha vist un canvi tan gran causat per una sola reacció química.

El coure (Cu) va ser la clau de l'èxit de la química clic i va permetre emprar aquesta química en biblioteques combinatòries, així com per a produir molècules amb aplicacions molt diverses, incloent-hi nombrosos fàrmacs i fins i tot pèptids conjugats amb radiotraqadors per a diagnosi.

La CuAAC es basa en grups funcionals biocompatibles, abiòtics i amb reactivitat relativament ortogonal als grups funcionals habituals dels sistemes biològics. És per això que també s'ha popularitzat per a la modificació d'un ampli ventall de biomolècules, que inclou pèptids, proteïnes, oligonucleòtids, oligosacàrids i lípids. Tot i això, l'ús de la CuAAC en l'àmbit biològic està limitat precisament pels ions de coure perquè poden afectar directament l'activitat d'algunes biomolècules i també generar espècies reactives d'oxigen. En el cas de biomolècules per a un ús terapèutic, la presència de traces de coure és molt difícil d'evitar perquè poden quedar ions com-

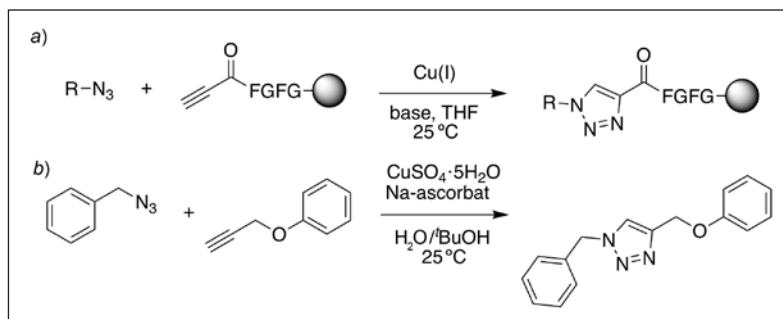


FIGURA 2. Inicis de la química clic: primeres reaccions CuAAC descrites [9 i 10]. Elaboració pròpia.

plexats per les histidines de les proteïnes o d'altres grups que-
lants. Així doncs, la CuAAC presenta certes limitacions per a
modificar biomolècules, però on té un ús més restringit és en
cèl·lules o medis biològics més complexos.

Per tal d'estabilitzar el Cu(I) i minimitzar la presència d'aquest
ió lliure, s'han desenvolupat lligands que generen complexos
de coordinació (figura 3) [12]. Aquest avenç ha permès una
major aplicació dins del món de la bioconjugació i fins i tot en
la modificació de la superfície de les cèl·lules. Tanmateix, la
citotoxicitat del coure no s'elimina completament. Per tant,
la CuAAC no és viable en aplicacions que requereixen un ús
posterior de les cèl·lules modificades o modificacions directa-
ment en éssers vius.

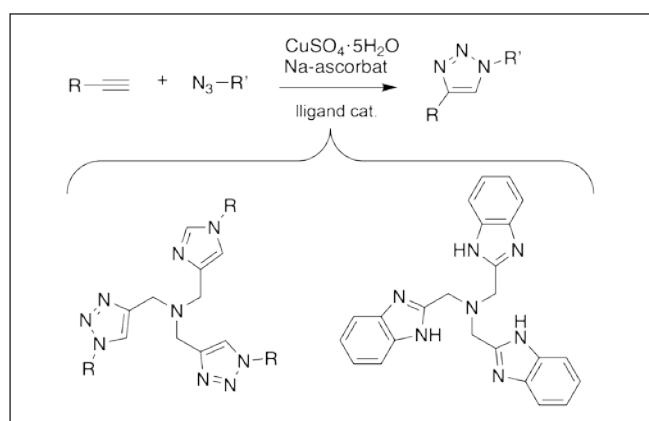


FIGURA 3. Lligands emprats per a estabilitzar el Cu(I) en les reaccions CuAAC [13].
Elaboració pròpia.

A la recerca de la bioortogonalitat

L'expansió de la química clic en el medi biològic va ser possi-
ble gràcies al desenvolupament de l'anomenada *química bio-*
ortogonal. Carolyn R. Bertozzi va començar a treballar en

aquest concepte a finals dels anys noranta. Tanmateix, no va
ser fins a l'any 2003 que ella mateixa va establir el terme *quí-*
mica bioortogonal i el va definir com aquella química que té
lloc entre grups funcionals que són tan selectius l'un per l'al-
tre que només reaccionen entre ells encara que estiguin en un
medi biològic complex, és a dir, amb una gran varietat de
grups funcionals (figura 4) [14, 15]. En aquest context, s'em-
pra el terme *ortogonal* per a referir-se a reaccions mútuament
excloents, un terme formulat per Merrifield en els seus estudis
sobre els grups protectors de la química de pèptids en fase
sòlida [16].

La primera aportació de Bertozzi a la química bioortogonal va
ser la modificació de la reacció de Staudinger per a poder-la
emprar en el medi biològic [17]. Aquesta reacció permet la
conjugació de dues biomolècules, l'una amb una azida i l'altra
amb una fosfina. També va contribuir a desenvolupar una va-
riant d'aquesta reacció que permetia generar un enllaç amida
gràcies a l'eliminació del fosfonat resultant. El grup de Ber-
tozzi va demostrar que aquestes reaccions són altament se-
lectives i bioortogonals, de manera que es poden dur a terme
no tan sols en cèl·lules, sinó també dins d'animals vius [18,
19]. Tanmateix, l'aplicabilitat de les reaccions de Staudinger
es veu limitada per la velocitat tan reduïda a què es produï-
xen, ja que poden arribar a tardar un dia a transcórrer en les
concentracions emprades.

Esperonada per l'èxit de la CuAAC, Bertozzi va veure l'oportu-
nitat de traslladar aquesta reacció en el medi biològic em-
prant-ne una versió que no requereix el catalitzador metàl·lic.
Per aconseguir-ho, es va basar en els estudis que Wittig havia
dut a terme ja als anys seixanta del segle xx, en els quals va
observar que la tensió en els dipolaròfils com els ciclooctins
disminuïa prou l'energia d'activació perquè la reacció amb
azides es produís a temperatura ambient sense catalitzador

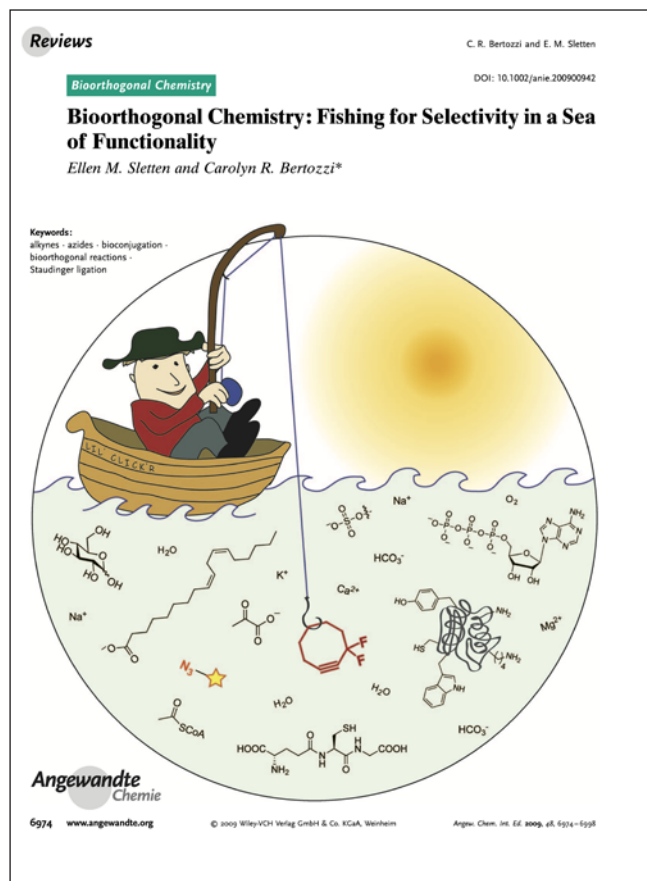


FIGURA 4. Portada de revista que il·lustra el concepte de química bioortogonal. Reproduït de [15].

[20]. Aquesta reacció es coneix com a *cicloaddició azida-alquí facilitada per tensió* (o SPAAC, per les seves sigles en anglès). El grup de Bertozzi va desenvolupar diversos ciclooctins, amb una velocitat creixent de reacció i reactivitat bioortogonal, i va demostrar-ne l'aplicabilitat en medis biològics tan complexos com els animals vius [21].

A partir dels estudis pioners de Bertozzi amb la reacció de Staudinger i la SPAAC, s'han desenvolupat diversos reactius i químiques que permeten nivells de bioortogonalitat i velocitats de reacció diferents (figura 5). Pel que fa a la velocitat, així com la reacció de Staudinger i la formació d'oximes es troben entre les reaccions més lentes, la reacció de Diels-Alder de demanda inversa entre tetrazines i alquens o alquins tensionats (IEDDA, per les seves sigles en anglès), desenvolupada per Joseph M. Fox i Scott A. Hilderbrand [22, 23], es troba entre les més ràpides (figura 6b). Existeix també un ampli espectre de bioortogonalitat (figura 6a). Com a reaccions amb bioortogonalitat baixa precursors de les desenvolupades per Bertozzi es troben, per exemple, les addicions de tipus tio-Michael i la lligació química nativa. Aquestes reaccions tenen una certa bioortogonalitat perquè els tiols lliures són molt poc abundants en el medi biològic. També es considera que tenen bioortogonalitat les condensacions entre hidrazines, hidrazides o oximes i cetones o aldehids. Aquestes reaccions es poden emprar per a modificar biomolècules,

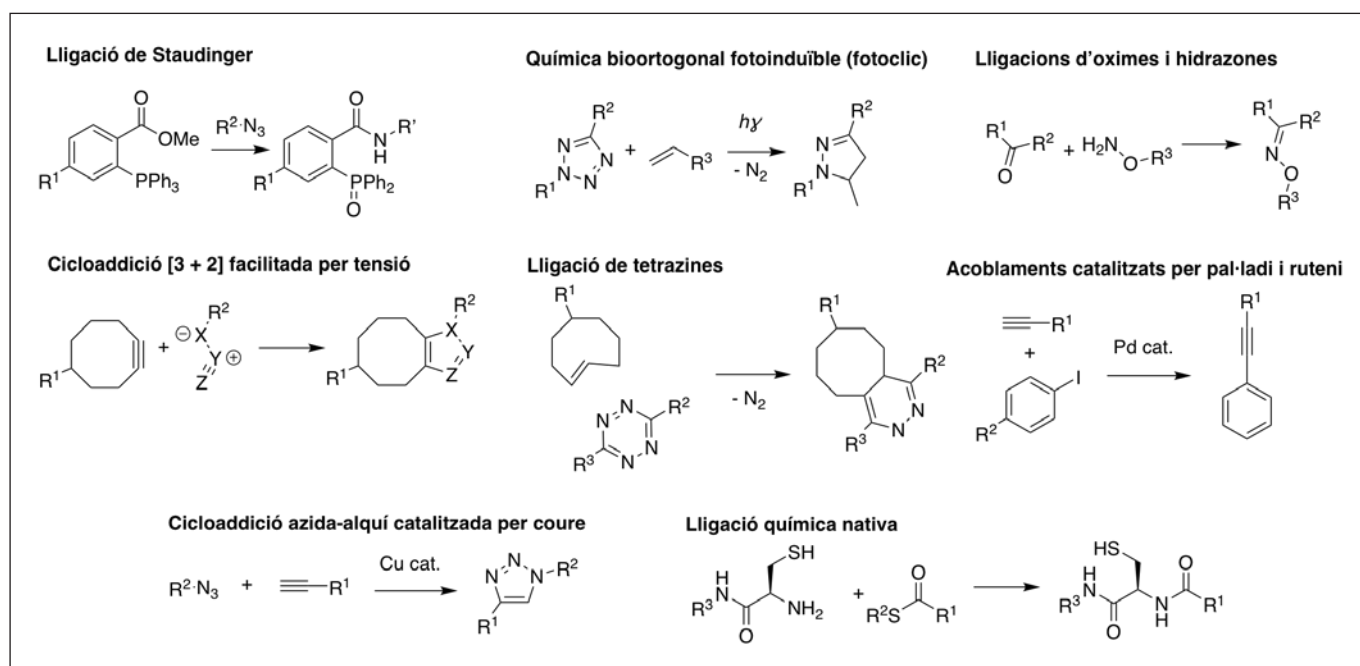


FIGURA 5. Reaccions bioortogonals més emprades [24]. Elaboració pròpia.

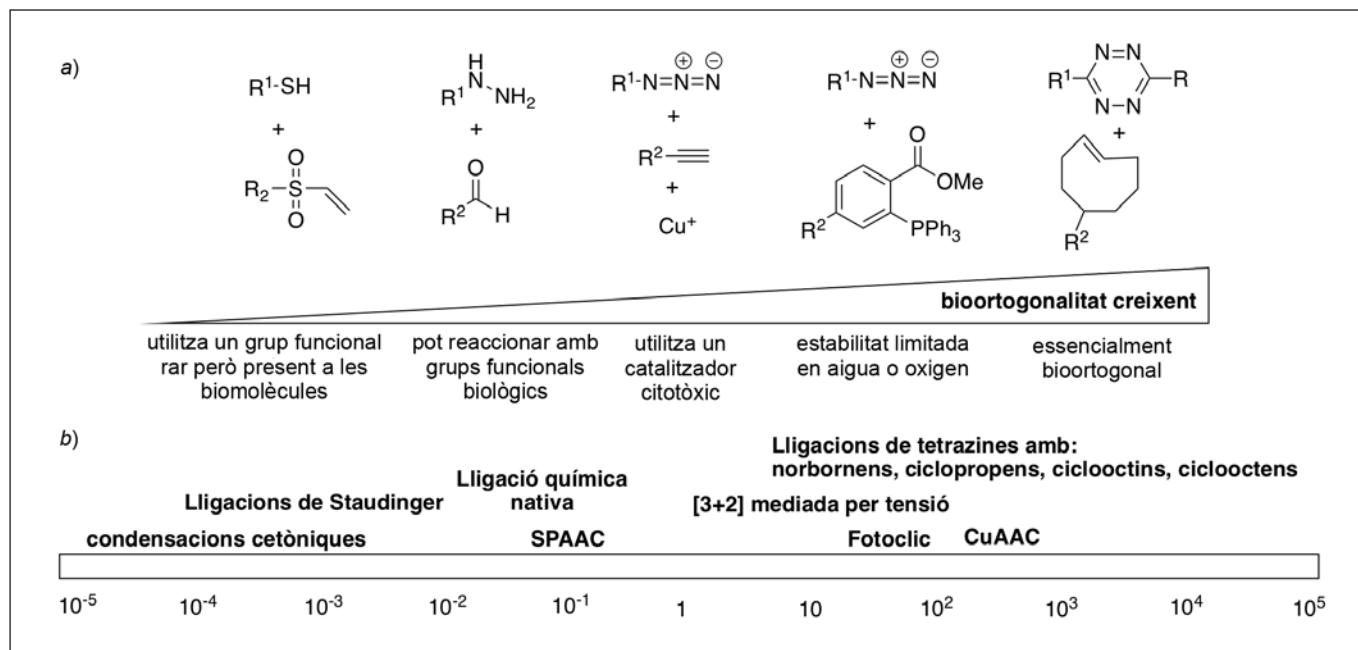


FIGURA 6. a) Grau de bioortogonalitat i b) velocitat de reacció [25 i 26]. Elaboració pròpia.

però cap d'elles no es pot donar dins de cèl·lules o organismes vius. Per tant, el punt d'inflexió es va produir amb la feina de Bertozzi, quan va introduir l'ús de grups completament abiòtics com azides, fosfines, alquins terminals, alquins i alquens tensionats.

Les reaccions bioortogonals sovint s'associen a la química clic perquè s'han de donar en medi aquós i han de ser prou ràpides per a marcar molècules biològiques que generalment tenen una estabilitat i un temps de vida limitats. Tanmateix, la velocitat de reacció de les químiques bioortogonals és altament variable, des de 10^{-5} a $10^5 \text{ M}^{-1} \cdot \text{s}^{-1}$. A l'extrem més baix, hi ha les condensacions amb cetones i la reacció de Staudinger, que poden durar dies en les concentracions habituals de treball, mentre que a l'altre extrem hi ha les reaccions entre tetrazines i transciclooctens, que poden transcórrer en pocs segons o minuts, al mateix nivell que moltes reaccions enzimàtiques.

Aplicacions de la química bioortogonal

La gran revolució de l'ús de grups abiòtics amb reactivitat bioortogonal que va iniciar Bertozzi va ser dins del camp del marcatge metabòlic (figura 7). Introduir metabòlits amb grups

reactius que es poden incorporar en rutes biosintètiques obre la porta a diverses aplicacions impensables d'una altra manera. A partir de la feina de Werner Reutter [27], Bertozzi va estudiar àmpliament la incorporació de monosacàrids marcats amb azides en proteoglicans de membrana. Gràcies a la reacció de l'azida amb un fluoròfor que contingués un alquí tensionat, la localització i l'abundància dels sucres es podia estudiar mitjançant tècniques com la microscòpia de fluorescència. Aquestes eines van permetre estudis pioners de la composició i la generació de la glicosilació en cèl·lules i fins i tot en organismes vius.

Una altra aplicació més recent i cada vegada més comuna del marcatge metabòlic mitjançant la química bioortogonal és l'enriquiment selectiu de metabòlits generats en unes condicions determinades amb detecció mitjançant espectrometria de masses. També s'ha emprat el marcatge metabòlic per a marcar cèl·lules canceroses amb un metabolisme elevat que incorporen més eficientment uns certs monosacàrids. D'aquesta manera, mitjançant la química bioortogonal, es poden concentrar selectivament a les cèl·lules canceroses molècules que permeten la visualització o el tractament del tumor.

Més enllà del marcatge metabòlic, la química bioortogonal també permet modificar les proteïnes regioselectivament

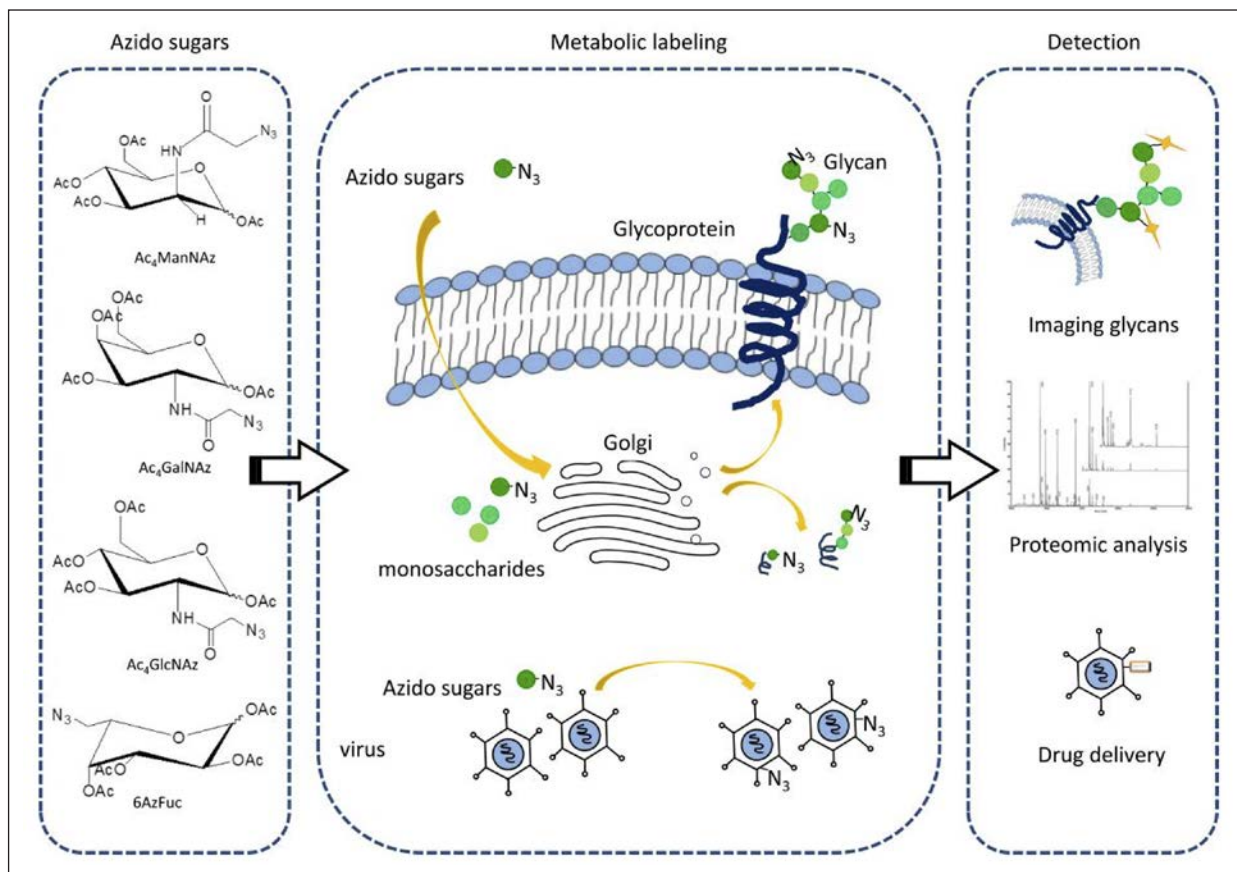


FIGURA 7. Aplicacions del marcatge metabòlic amb química bioortogonal. Reproduït de [28].

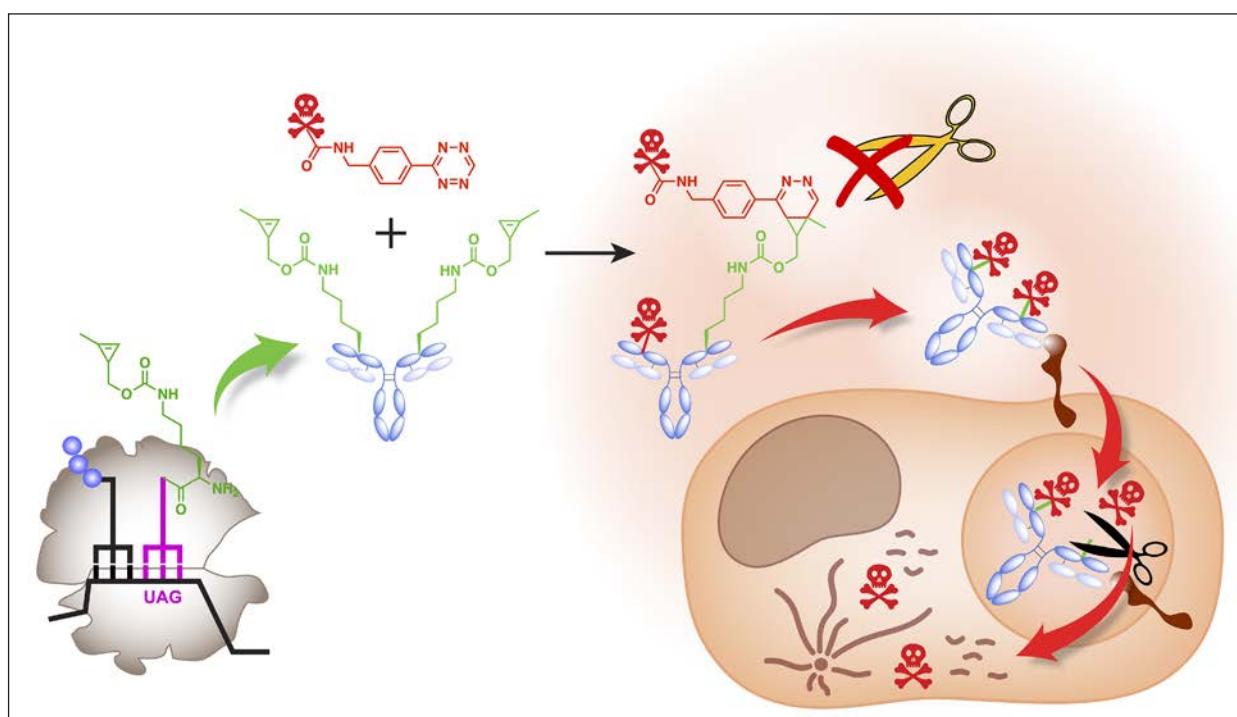


FIGURA 8. Exemple d'aplicacions biomèdiques de la química bioortogonal [29]. Elaboració pròpia.

per a diverses aplicacions biomèdiques. La introducció regioselectiva dels grups reactius a les biomolècules requereix l'ús de tècniques com l'anomenada *expansió del codi genètic* o les lligacions enzimàtiques. En biologia molecular i cel·lular, la modificació regioselectiva amb fluoròfors permet seguir la localització intracel·lular de proteïnes, estudiar-ne el moviment conformacional o, fins i tot, controlar-ne l'activitat.

La modificació regioselectiva amb química bioortogonal també permet generar bioconjugats terapèutics, especialment conjugats d'anticòs-fàrmac, per tal d'eliminar les cèl·lules canceroses amb menys efectes secundaris i un millor índex terapèutic (figura 8). Un exemple especial d'aplicació de la química bioortogonal en bioteràpies és l'ús de la cicloadició tetrazina-transciclooctè per a trencar un enllaç. Aquesta estratègia s'ha aplicat per a alliberar fàrmacs conjugats a uns anticòsos que interaccionen amb receptors que no s'internalitzen. D'aquesta manera, el fàrmac es pot difondre lliurement a través de la membrana cel·lular. Actualment diverses d'aquestes estratègies es troben en fases clíniques i s'espera que en els propers anys esdevinguin fàrmacs d'ús clínic.

Conclusions

La química clic i la química bioortogonal han canviat el paradigma de la química tradicional, ja que han simplificat radicalment la unió de dues molècules altament funcionalitzades. D'aquesta manera, s'ha posat la química a l'abast de tothom. L'aportació d'aquestes reaccions tan accessibles i polivalentes a la comunitat científica reforça la visió de la química com una ciència central, que proporciona estratègies terapèutiques sense precedents i eines úniques per a resoldre preguntes que són fonamentals en biologia.

Finalment, caldria destacar que les químiques clic i bioortogonals desenvolupades pels guardonats d'enguany, Bertozzi, Meldal i Sharpless, s'han construït sobre investigacions fonamentals, com les de Huisgen, Wittig o Staudinger, que només perseguien la curiositat científica sense buscar cap aplicació. Això demostra, una vegada més, la rellevància de la ciència més bàsica per a desenvolupar eines que acaben revertint en grans beneficis per a la societat.

Referències

- [1] SHARPLESS, K. B.; KOLB, H. C. «Click chemistry: A concept for merging process and discovery chemistry». A: *Book of Abstracts, 217th ACS National Meeting, Anaheim, Calif. March 21–25, 1999*.
- [2] KOLB, H. C.; FINN, M. G.; SHARPLESS, B. «Click chemistry: Diverse chemical function from a few good reactions». *Angew. Chem. Int. Ed.*, 40 (2001), p. 2004–2021.
- [3] MICHAEL, A. «Ueber Die Einwirkung von Diazobenzolimid Auf Acetylcendicarbonsäuremethylester». *J. Prakt. Chem.*, 48 (1893), p. 94–95.
- [4] BROCKWAY, L. O.; PAULING, L. «The electron-diffraction investigation of the structure of molecules of methyl azide and carbon suboxide». *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 19 (1933), p. 860–867.
- [5] ALDER, K.; STEIN, G. «Über Das Abgestufte Additionsvermögen von Ungesättigten Ringsystemen. II». *Liebigs Ann.*, 501 (1933), p. 1–48.
- [6] ZIEGLER, K.; SAUER, H.; BURNS, L.; FROITZHEIM-KÜHLHORN, H.; SCHNEIDER, J. «Über Vielgliedrige Ringsysteme XIV: Cycloolefine Mittlerer Ringgröße». *Justus Liebigs Ann. Chem.*, 589 (1954), p. 122–156.
- [7] HUISGEN, R. «1,3-Dipolar cycloadditions. Past and future». *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2 (1963), p. 565–598.
- [8] RAMSTRÖM, Olof. *Click chemistry and bioorthogonal chemistry* [en línia]. The Royal Swedish Academy of Sciences. <<https://www.nobelprize.org/uploads/2022/10/advanced-chemistryprize2022-2.pdf>> [Consulta: 1 desembre 2022].
- [9] TORNOE, C. W.; CHRISTIANSEN, C.; MELDAL, M. «Peptidotriazoles on solid phase: [1,2,3]-triazoles by regioselective copper(I)-catalyzed 1,3-dipolar cycloadditions of terminal alkynes to azides». *J. Org. Chem.*, 67 (2002), p. 3057–3064.
- [10] ROSTOVTSSEV, V. V.; GREEN, L. G.; FOKIN, V. V.; SHARPLESS, K. B. «A stepwise Huisgen cycloaddition process: Copper(I)-catalyzed regioselective "ligation" of azides and terminal alkynes». *Angew. Chem. Int. Ed.*, 41 (2002), p. 2596–2599.
- [11] REČNIK, L.-M.; KANDIOLLER, W.; MINDT, T. L. «1,4-Disubstituted 1,2,3-triazoles as amide bond surrogates for the stabilisation of linear peptides with biological activity». *Molecules*, 25 (2020), p. 3576.
- [12] CHAN, T. R.; HILGRAF, R.; SHARPLESS, K. B.; FOKIN, V. V. «Polytriazoles as copper(I)-stabilizing ligands in catalysis». *Org. Lett.*, 6 (2004), p. 2853–2855.
- [13] SAXON, E.; BERTOZZI, C. R. «Cell surface engineering by a modified Staudinger reaction». *Science*, 287 (2000), p. 2007–2010.

- [14] HANG, H. C.; YU, C.; KATO, D. L.; BERTOZZI, C. R. «A metabolic labeling approach toward proteomic analysis of mucin-type O-linked glycosylation». *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 100 (2003), p. 14846–14851.
- [15] SLETTEN, E. M.; BERTOZZI, C. R. «Bioorthogonal chemistry: Fishing for a selectivity in a sea of functionality». *Angew. Chem. Int. Ed.*, 48 (2009), p. 6974–6998.
- [16] BARANY, G.; MERRIFIELD, R. B. «A new amino protecting group removable by reduction. Chemistry of the dithiasuccinoyl (Dts) function». *J. Am. Chem. Soc.*, 99 (1977), p. 7363–7365.
- [17] STAUDINGER, H.; MEYER, J. «Über neue organische Phosphorverbindungen III. Phosphinmethylderivate und Phosphinimine». *Helv. Chim. Acta*, 2 (1919), p. 635–646.
- [18] PRESHER, S. A.; DUBE, D. H.; BERTOZZI, C. R. «Chemical remodeling of cell surfaces in living animals». *Nature*, 430 (2004), p. 873–877.
- [19] SAXON, E.; BERTOZZI, C. R. «Cell surface engineering by a modified Staudinger reaction». *Science*, 287 (2000), p. 2007–2010.
- [20] WITTIG, G.; KREBS, A. «Zur Existenz niedergliedriger Cycloalkine, I». *Chem. Ber.*, 94 (1961), p. 3260.
- [21] LAUGHLIN, S. T.; BASKIN, J. M.; AMACHER, S. L.; BERTOZZI, C. R. «In vivo imaging of membrane-associated glycans in developing zebrafish». *Science*, 320 (2008), p. 664–667.
- [22] BLACKMAN, M. L.; ROYZEN, M.; FOX, J. M. «Tetrazine ligation: Fast bioconjugation based on inverse-electron-demand Diels–Alder reactivity». *J. Am. Chem. Soc.*, 130 (2008), p. 13518–13519.
- [23] DEVARAJ, N. K.; WEISSLEDER, R.; HILDERBRAND, S. A. «Tetrazine-based cycloadditions: Application to pretargeted live cell imaging». *Bioconjug. Chem.*, 19 (2008), p. 2297–2299.
- [24] SCINTO, S. L.; BILODEAU, D. A.; HINCAPIE, R.; WANKYU, L.; NGUYEN, S. S.; XU, M.; AM ENDE, C. W.; FINN, M. G.; LANG, K.; LIN, Q.; PEZACKI, J. P.; PRESCHER, J. A.; ROBILLARD, M. S.; FOX, J. M. «Bioorthogonal chemistry». *Nat. Rev. Methods Primers*, 1 (30) (2021).
- [25] MADL, C. M.; HEILSHORN, S. C. «Bioorthogonal strategies for engineering extracellular matrices». *Adv. Funct. Mater.*, 28 (2018), p. 1706046.
- [26] LANG, K.; CHIN, J. W. «Bioorthogonal reactions for labeling proteins». *ACS Chem. Biol.*, 9 (2014), p. 16–20.
- [27] KEPPLER, O. T.; STEHLING, P.; HERRMANN, M.; KAYSER, H.; GRUNOW, D.; REUTTER, W.; PAWLITA, M. «Biosynthetic modulation of sialic acid-dependent virus–receptor interactions of two primate polyoma viruses». *J. Biol. Chem.*, 270 (1995), p. 1308–1314.
- [28] ZHANG, X.; ZHANG, Y. «Applications of azide-based bioorthogonal click chemistry in glycobiology». *Molecules*, 18 (2013), p. 7145–7159.
- [29] OLLER-SALVIA, B.; KYM, G.; CHIN, J. W. «Rapid and efficient generation of stable antibody–drug conjugates via an encoded cyclopropene and an inverse-electron-demand Diels–Alder reaction». *Angew. Chem. Int. Ed.*, 57 (2018), p. 2831–2834.



B. Oller-Salvia

Benjamí Oller-Salvia és professor titular a l'Institut Químic de Sarrià de la Universitat Ramon Llull (IQS-URL). Va obtenir la llicenciatura en química a l'IQS-URL. Posteriorment va aconseguir el doctorat a la Universitat de Barcelona (UB) investigant a l'Institut de Recerca en Biomedicina (IRB) de Barcelona i va realitzar un postdoctorat al Laboratori de Biologia Molecular del Consell d'Investigació Mèdica a Cambridge. Actualment lidera el Grup de Recerca en Química Biològica i Biologia Sintètica Aplicades a Bioteràpies a l'IQS-URL, amb finançament del Consell Europeu de Recerca (ERC Starting Grant).

Projecte Articles Mirall. Les regles de l'aromaticitat*

Miquel Solà

Universitat de Girona (UdG). Institut de Química Computacional i Catàlisi (IQCC) i Departament de Química

El 1931, Erich Hückel va publicar un article transcendental, la llavor de la que ara és la famosa fórmula $4n + 2$, la regla de l'aromaticitat en annulens que porta el seu nom. Des d'aleshores, el recompte d'electrons s'ha estès a altres classes de compostos, fet que ha generat una multitud de regles que intenten descriure el concepte d'aromaticitat i el seu impacte en la química.

L'aromaticitat té un paper important en la química, malgrat que és un concepte amb una definició una mica imprecisa [1-3]. El consens és que els compostos aromàtics són especialment estables i poc reactius, mentre que els antiaromàtics són inestables i reactius. La presència de reactius, intermediaris de reacció, estats de transició o productes d'un tipus o de l'altre té, per tant, una gran influència en els mecanismes de reacció [4].

A l'inici de la seva recerca, Hückel va explicar l'estabilitat particular de les molècules amb enllaços π conjugats mitjançant la seva teoria dels orbitals moleculars (OM). Va demostrar que un nombre específic d'electrons π dotava el benzè i els compostos relacionats d'una estructura electrònica de capa tancada que els augmentava l'estabilitat [5]. Això va obrir el camí perquè el 1951 Doering i Detert establissin la primera regla de l'aromaticitat, l'ara famosa regla dels $4n + 2$ electrons π , més coneguda com la *regla de Hückel*, segons la qual els annulens amb $4n + 2$ electrons π (en què n és un nombre enter) són aromàtics. La van obtenir aplicant la teoria dels OM de Hückel a molècules monocíclics amb enllaços π conjugats i, en concret, a l'ió cicloheptatrienil [6].

Des de llavors, s'han proposat diverses regles per a determinar si una molècula és aromàtica que permeten als químics entendre millor les molècules i les seves propietats, així com identificar la formació i l'eliminació d'espècies aromàtiques o antiaromàtiques en una reacció, fet que facilita la comprensió i la predicció dels resultats possibles. Aquest article comença amb una breu des-

cripció de les regles més conegudes associades als diversos tipus d'aromaticitat, després en destaca les limitacions i, per acabar, proposa nous camins per a l'evolució d'aquest tema fascinant.

Les formes més habituals d'aromaticitat

La regla de Hückel

La majoria dels compostos aromàtics típics són molt simètrics i tenen OM degenerats amb una estructura de capa tancada o bé amb l'última capa semiplena amb electrons amb el mateix *spin*. Totes dues distribucions electròniques ofereixen una estabilitat addicional que és la base de l'aromaticitat. En el cas de les molècules monocíclics amb el nombre màxim d'enllaços conjugats (annulens, C_NH_N) amb simetria D_{Nh} , l'OM més estable té tots els orbitals atòmics $2p_z$ superposats en fase (la figura 1a, esquerra, mostra els orbitals atòmics $2p_z$ del benzè). La resta dels OM estan doblement degenerats, excepte l'OM més energètic dels annulens amb un valor de n parell (vegeu el diagrama d'OM del benzè a la figura 1a, esquerra). Amb aquesta distribució d'OM s'obtenen estructures electròniques de capa tancada amb 2, 6, 10, 14... electrons π , és a dir, amb $4n + 2$ electrons π ($n = 1, 2, 3...$), com diu la regla de Hückel [5]. Quan Doering i Knox van sintetitzar el catió cicloheptatrienil ($C_7H_7^+$) el 1954 [7], que, efectivament, mostrava una gran «quantitat d'estabilització per ressonància», va ser una de les primeres confirmacions experimentals amb èxit d'aquesta regla. Els annulens D_{Nh} cíclics amb $4n$ electrons π són antiaromàtics [8].

Aromaticitat de capa oberta

Ara bé, es va descobrir que aquestes regles de recompte de $4n + 2$ o $4n$ electrons π per als annulens aromàtics i antiaromàtics, respectivament, depenien de l'estat de *spin* de les molècules i de la topologia molecular. Per exemple, fa cinquanta anys Colin Baird va demostrar [9, 10] que, quan els annulens D_{Nh} estan en l'estat excitat triplet de menys energia (T_1), són

* Aquest article forma part del projecte Articles Mirall de l'Institut d'Estudis Catalans, dins el marc del Pla d'Enfortiment de la Llengua Catalana en el Sistema Universitari i de Recerca de Catalunya, impulsat pel Departament de Recerca i Universitats de la Generalitat de Catalunya. Article original: Miquel Solà, «Aromaticity rules», *Nature Chemistry* (Springer Nature), 14 (juny 2022), p. 585-590. Reproduït amb l'autorització de SNCSC. Copyright © 2022, Springer Nature. Traduït per Òscar Aznar Alemany.

els de $4n$ electrons π (amb una capa externa semiplena amb electrons amb el mateix *spin*) els que són aromàtics, mentre que els que tenen $4n + 2$ electrons π presenten caràcter antiaromàtic (vegeu la figura 1b, exemple de l'ocupació de l'orbital π del ciclooctatetraè en l'estat excitat triplet de menys energia, segons l'aromaticitat de Baird). La validesa de la *regla de Baird* es va confirmar amb l'anàlisi dels estats fonamentals triplet planars d'alguns cations ciclopentadienil [11]. Observacions espectroscòpiques recents de l'estat diradical triplet del ciclobutadiè [12] i l'aïllament del dianió benzè en estat triplet [13] també donen suport a aquesta regla.

El 2008 Soncini i Fowler [14] van estendre totes dues regles a estats de *spin* alt en dir que els annulens de $4n + 2$ electrons π en els estats electrònics més baixos amb *spin* parell (singlet, quintet, etc.) i els de $4n$ electrons π en els estats electrònics més baixos amb *spin* imparell (triplet, septet, etc.) són aromàtics. Curiosament, en considerar per separat els electrons α (amb *spin* $S = 1/2$) i els electrons β ($S = -1/2$), Mandado *et al.* [15], van demostrar que les regles de Hückel i Baird i l'extensió

de Soncini i Fowler es podien unir per a crear una sola regla que anunciava que els annulens amb un nombre imparell ($2n + 1$) d'electrons α i β són aromàtics, mentre que els que tenen un nombre parell ($2n$) d'electrons α i β són antiaromàtics. Per exemple, la figura 1b mostra la configuració electrònica dels electrons π en l'estat triplet aromàtic del ciclooctatetraè. Com es pot veure, el nombre d'electrons α (cinc fletxes en vermell) i el nombre d'electrons β (tres fletxes en blau) són imparells. En el cas d'un anul·le amb un nombre parell d'electrons α i un nombre imparell d'electrons β , o a l'inrevés, el recompte d'electrons no ofereix cap informació sobre el seu caràcter aromàtic.

Topologia molecular

Un altre fenomen fascinant és l'aromaticitat de Möbius, que s'observa en espècies cícliques conjugades amb una topologia molecular similar a la cinta de Möbius. Craig i Paddock [16] van fer una descripció teòrica de l'aromaticitat de Möbius per primer cop per als sistemes organometàl·lics el 1958 i sis anys després

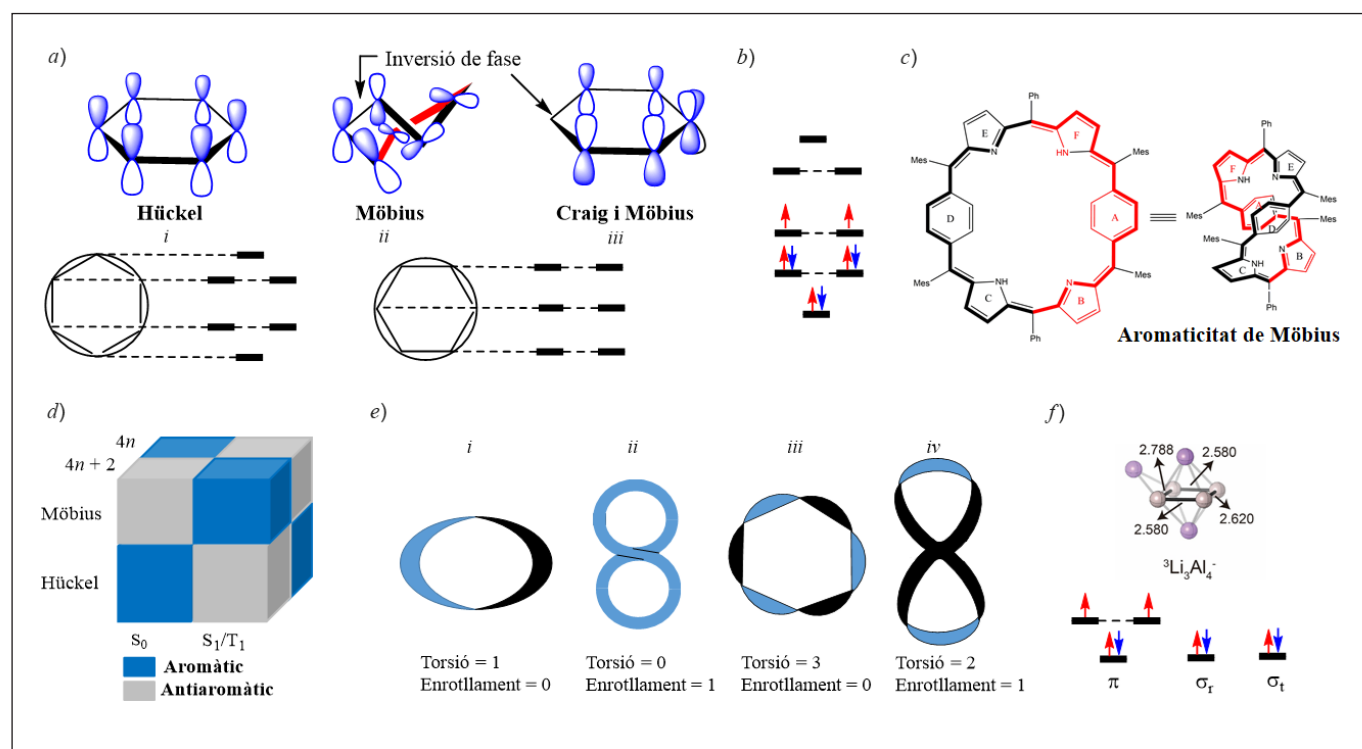


FIGURA 1. Regles d'aromaticitat per als annulens. a) Distribució orbital en les topologies de Hückel i Möbius. Esquerra: orbitals atòmics $2p_z$ del benzè superposats en fase; a baix, diagrama d'OM. Centre i dreta: els OM en espècies aromàtiques de Möbius, per a un sistema orgànic amb una torsió (centre) i un anul·le metaHoaromàtic, que pot tenir un ió metàl·lic com a centre d'inversió de fase (dreta); a baix, diagrama d'OM. b) Distribució dels electrons π en els OM del ciclooctatetraè. c) Estructura molecular de la di-*p*-benzihexafirina. Les línies gruixudes marquen la via de conjugació dels 28 electrons π . Conformacions de Hückel (esquerra) i de Möbius (dreta). d) Cub d'Ottosson per a determinar l'aromaticitat segons les característiques d'un sistema: $4n$ o $4n + 2$ electrons, estat electrònic S_0 o T_1/S_1 , i topologia de Hückel o de Möbius. e) Exemples de cintes amb nombres d'enllaç L_k de valor 1 (1 torsió (i) o 1 enrotllament (ii)) o 3 (3 torsions (iii) o 2 torsions i 1 enrotllament (iv)). f) Estructura molecular i configuració electrònica del Li_3Al_4^- en l'estat triplet.

Heilbronner la va estendre als annulens [17]. Els OM de les espècies aromàtiques de Möbius tenen un nombre imparell de superposicions fora de fase (figura 1a, centre). En espècies monocíclics aromàtiques de Möbius, la configuració electrònica aromàtica de capa tancada s'aconsegueix amb $4n$ electrons π .

Ajami, Herges i el seu equip van documentar aquest tipus d'aromaticitat experimentalment per primer cop el 2003 amb la síntesi de la primera molècula aromàtica de Möbius estable [18]. Quatre anys després, Stepien *et al.* [19] van sintetitzar el primer sistema de Hückel i Möbius dinàmic (vegeu la figura 1c). L'estructura del confórmer de Möbius té forma de vuit amb una única torsió. En annulens metaloaromàtics, hi pot haver aromaticitat sense la torsió en l'estructura molecular (l'anomenada *aromaticitat de Craig i Möbius* [20]; figura 1a, dreta).

Ottosson i el seu equip [21] van proposar el *cube de l'aromaticitat* que es veu a la figura 1d per condensar les diferents combinacions d'aromaticitat i antiaromaticitat en annulens segons el nombre d'electrons π ($4n$ o $4n + 2$), la topologia (de Hückel o de Möbius) i l'estat electrònic (S_0 o T_1/S_1). Per acabar, es pot obtenir una generalització de les regles de Hückel i Möbius mitjançant el nombre d'enllaç (L_k), que representa el nombre de deformacions d'un anul·le, ja siguin enrotllaments o torsions [22]. Per exemple, vegeu dues cintes amb $L_k = 1$ i dues amb $L_k = 3$ (amb diferents deformacions) a la figura 1e. Els annulens cíclics conjugats amb un L_k parell segueixen la regla d'aromaticitat de Hückel, mentre que els que tenen un L_k imparell obeeixen la de Möbius.

Metaloaromaticitat

Les regles d'aromaticitat $4n + 2$ i $4n$, que al principi s'apliquen als compostos orgànics, s'han estès durant les últimes dècades a les espècies organometàl·liques, metàl·liques o semi-metàl·liques. En aquests sistemes, l'aromaticitat és molt més complexa que en les molècules orgàniques perquè no hi ha deslocalització només dels electrons π , sinó també dels electrons σ , δ o, fins i tot, φ . A més, poden combinar diferents tipus d'aromaticitat alhora, fet que genera una aromaticitat doble o triple, que es coneix com a *aromaticitat múltiple* [23]. Per exemple, l'anell Al_4^{4+} de l'estat triplet d'un clúster de $Li_3Al_4^-$ presenta aromaticitat de Baird π amb 4 electrons π alhora que mostra aromaticitat de Hückel radial σ_r i tangencial σ_t amb 2 electrons a cada orbital σ_r i σ_t [24] (vegeu a la figura 1f

l'estructura molecular i la configuració electrònica de l'anell Al_4^{4+}). De la mateixa manera, el B_{19}^- , amb 12 electrons π , és aromàtic en dos sistemes π independents de 2 i 10 electrons π [25].

Hidrocarburs aromàtics policíclics

La regla de Hückel només funciona per a sistemes monocíclics amb conjugació π en l'estat fonamental, com el benzè i el ciclooctatetraè. Ben al principi es va veure que els seus homòlegs policíclics (els hidrocarburs aromàtics policíclics, HAP) no obeïen aquesta regla. El pirè, per exemple, és aromàtic malgrat tenir 16 electrons π (figura 2a). El primer intent d'estendre la regla de Hückel dels annulens monocíclics als HAP va ser el model del perímetre de l'anell de Platt [26], que dividia els HAP en dues parts: el perímetre i la part interior. Aquest model considerava que el caràcter aromàtic d'un HAP era el de l'annulè del perímetre (14 electrons π per al pirè). Aquesta adaptació simple de la regla de Hückel, però, no aconseguia explicar l'aromaticitat de molts hidrocarburs conjugats policíclics (HCP) no benzenoides, com ara el biciclo-deca[6.2.0]pentà (figura 2b).

La regla del sextet π , proposada el 1972 per Clar [27, 28] per a descriure l'aromaticitat en benzenoides (HAP que contenen només anells de sis membres), va resultar ser un model més general. En aquest model l'aromaticitat es tracta com una propietat local dels anells de sis membres. Un sextet π aromàtic es defineix com un únic anell similar al benzè, amb 6 electrons π localitzats separats d'anells adjacents per enllaços simples C-C formals. Per exemple, la ressonància de l'estructura del fenantrè en vermell a la figura 2c té un sextet π més que l'estructura en blau, fet que, segons el model de Clar, significa que l'estructura en vermell és una descripció més realista de l'estructura molecular i l'aromaticitat del fenantrè.

Una alternativa a la regla de Clar és la regla de Fries [29], que s'utilitza sobretot per a determinar l'estructura de Kekulé dominant, la que té més sextets de Fries (anells amb 6 electrons π formals). La diferència principal entre els sextets de Clar i de Fries és que el parell d'electrons π d'un enllaç doble C=C compartit per dos anells adjacents es pot assignar a tots dos anells en la regla de Fries.

El 1984 Glidewell i Lloyd [30] van estendre la regla de Clar als HCP afirmant que la població total d'electrons π en sistemes

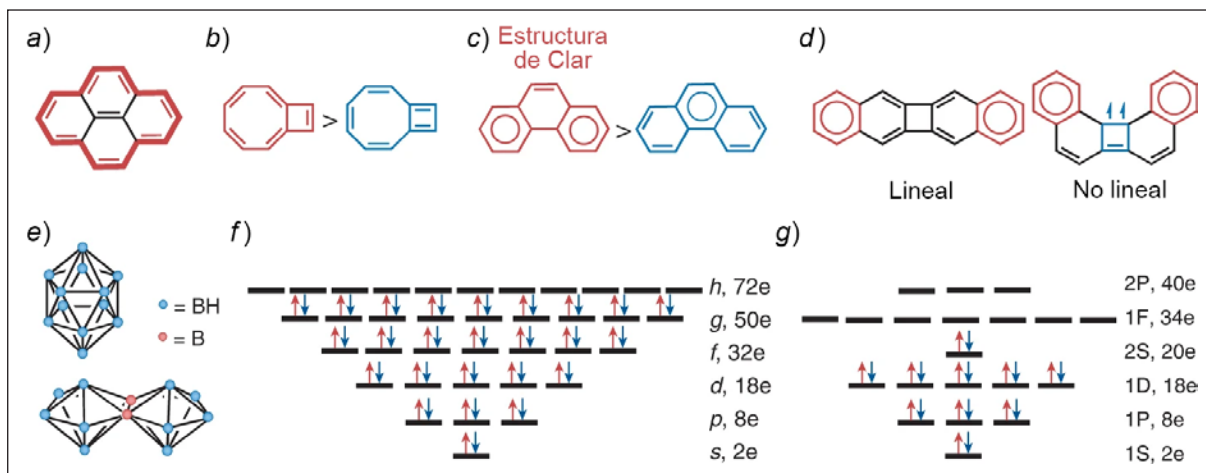


FIGURA 2. Extensió de les regles d'aromaticitat als hidrocarburs aromàtics policíclics i als sistemes 3D. a) Il·lustració de la regla del perímetre de Platt per al pirè amb el perímetre destacat en vermell. b) Exemplificació de la regla de Glidewell i Lloyd amb l'estructura del biciclodeca[6.2.0]pentaè. L'estructura de ressonància en vermell (amb un anell $4n + 2$ petit amb 2 electrons π i un anell $4n$ gran amb 8 electrons π) és més important que l'estructura en blau (amb un anell $4n$ petit amb 4 electrons π i un anell $4n + 2$ gran amb 6 electrons π) per a entendre la molècula. c) Il·lustració de la regla del sextet π de Clar per al fenantrè. L'estructura de ressonància en vermell, a l'esquerra, té dos sextets π , mentre que l'estructura en blau, a la dreta, només en té un i, per tant, l'estructura de l'esquerra és una descripció més realista de l'estructura molecular i l'aromaticitat del sistema. d) La combinació de les regles de Clar i de Baird justifica el fet que l'estructura no lineal del dibenzobifenilè és més estable que la lineal a causa d'un quartet π aromàtic de Baird biradical triplet de la forma no lineal. e) Estructura molecular del $[B_{12}H_{12}]^{2-}$ (a dalt) i del $[B_{10}H_{10}]^{2-}$ (a baix). f) Diagrama d'OM del C_{60}^{10+} . Amb 50 electrons π s'ajusta a la regla de Hirsch d'aromaticitat esfèrica. g) Diagrama d'OM del Na_{20} . Amb 20 electrons de valència és aromàtic segons el model del gas d'electrons homogeni.

policíclics conjugats prefereix que els grups més petits siguin $4n + 2$ i evita que siguin $4n$. Si s'aplica la regla de Glidewell i Lloyd al biciclodeca[6.2.0]pentaè (figura 2b), per exemple, es conclou que l'estructura de ressonància en vermell (amb un anell $4n + 2$ petit amb 2 electrons π i un anell $4n$ gran amb 8 electrons π) és més important que l'estructura en blau (amb un anell $4n$ petit amb 4 electrons π i un anell $4n + 2$ gran amb 6 electrons π) per a entendre l'estructura molecular i electrònica de l'espècie; cosa que la regla de Clar no podia predir. Curiosament, les regles de Baird i de Clar es poden combinar per a explicar les energies d'estat triplet dels HCP amb anells $4n$ i anells $4n + 2$ fusionats [31]. Per exemple, la diferència d'energia entre el singlet i el triplet es redueix en 1,7 eV quan es passa del dibenzo[b,h]bifenilè lineal al dibenzo[a,i]bifenilè no lineal (figura 2d). Aquesta reducció s'explica per la presència d'un quartet π aromàtic de Baird biradical triplet addicional (a l'anell central de quatre membres) de l'isòmer no lineal respecte al lineal (a part dels dos sextets π amb aromaticitat de Hückel, marcats en vermell), que estabilitza l'estat triplet de l'isòmer no lineal.

Aromaticitat tridimensional

La determinació de l'estructura de l'ió $B_{10}H_{10}^{2-}$ el 1959 per part de Lipscomb i el seu equip [32] i la síntesi dels primers

derivats del *closo*-dodecaborat (figura 2e, a dalt) i del *closo*-decaborat el 1962 per part del grup de Muetterties [33] van introduir el concepte d'aromaticitat tridimensional. Els *closo*-borans, $[B_nH_n]^{2-}$, són clústers aromàtics tridimensionals (3D) amb una estructura polièdrica de cares triangulars (vegeu el $[B_{12}H_{12}]^{2-}$ a la figura 2e, a dalt). Es van crear regles de recompte d'electrons per a justificar l'estructura molecular i la configuració electrònica d'aquests clústers de borà i carborà, en especial la regla d'electrons $2N + 2$ de Wade i la regla d'electrons $4N + 2$ de Mingos [34, 35], en què N és el nombre de vèrtexs del poliedre. Com que la regla de Wade es refereix als electrons de l'esquelet (tots els electrons de valència excepte els dels enllaços B-H), però la de Mingos també inclou els electrons externs dels enllaços B-H, les regles són equivalents. Per exemple, el $[B_6H_6]^{2-}$, amb 26 electrons de valència, segueix la regla de Mingos ($N = 6$), però amb 14 electrons de l'esquelet (26 electrons de valència menys els 12 en els 6 enllaços B-H) també segueix la regla de Wade ($N = 6$).

La regla de Wade i Mingos no és vàlida per als borans polièdrics condensats, és a dir, clústers de borà creats per la fusió de més d'un clúster de borà individual (vegeu a la figura 2e, a baix, l'exemple del $[B_{12}H_{10}]^{2-}$, un borà nascut de la fusió de dos clústers $[B_7H_7]^{2-}$). Per determinar l'aromaticitat dels borans fusionats (o borans polièdrics condensats), Jemmis *et al.* [36]

van proposar l'extensió coneguda com la *regla mno*, segons la qual el nombre de parells d'electrons de l'esquelet necessaris perquè un borà polièdric condensat sigui aromàtic ve donat per $m + n + o$ (en què m és el nombre de subclústers, n és el nombre de vèrtexs i o és el nombre de condensacions que comparteixen un sol vèrtex en el borà polièdric). Curiosament, tot i que la regla de Wade i Mingos funciona per als ions de Zintl, com el $[\text{Sn}_{12}]^{2-}$ [37, 38], no es pot aplicar als compostos aromàtics esfèrics 3D, com ara alguns fullerens amb càrrega. Per a aquests sistemes es va crear la regla d'aromaticitat $2(N+1)^2$ de Hirsch [39]. Es basa en el fet que, en una primera aproximació, el sistema d'electrons π d'una espècie esferoide es pot considerar com un gas d'electrons homogeni que envolta la superfície de l'esfera. Això causa una distribució d'OM com la que es mostra a la figura 2f. Per tant, aquests sistemes tenen configuracions de capa tancada amb 2, 8, 18, 32, 50, 72... electrons. Segons la regla de Hirsch, els icosaedres C_{20}^{2+} , C_{60}^{10+} o C_{70}^{2-} són fullerens aromàtics [39]. De la mateixa manera que la regla $4n$ de Baird era l'extensió de la regla $4n + 2$ de Hückel per als estats triplet de menys energia, aquests sistemes esfèrics amb l'últim nivell energètic semiplè d'electrons amb el mateix *spin* i la resta de nivells plens són aromàtics. Aquesta aromaticitat esfèrica de capa oberta [40] s'aconsegueix quan els compostos esfèrics tenen $2N^2 + 2N + 1$ electrons amb un *spin* $S = N + 1/2$, com en el cas del C_{60}^- amb $N = 5$ i $S = 11/2$.

De la mateixa manera, l'abundància experimental observada en espectres de masses de clústers de metalls alcalins, de metalls alcalinoterris i d'or de 2, 8, 18, 20, 34, 40... àtoms es podien explicar amb el model esfèric del gas d'electrons homogeni [41]. Aquest model mecanoquàntic considera que les càrregues positives dels nuclis i la densitat electrònica es distribueixen de manera homogènia en una esfera. Els nivells d'energia dels electrons de valència per a aquest model són $1S^2 1P^6 1D^{10} 2S^2 1F^{14} 2P^6 1G^{18} 2D^{10} \dots$ i, per tant, amb 2, 8, 18, 20, 34, 40... electrons s'obté una estructura electrònica de capa tancada (vegeu la figura 2g), que, en conseqüència, presenta aromaticitat del gas d'electrons homogeni. Això va causar la formulació d'una regla d'aromaticitat del gas d'electrons homogeni de capa oberta [42]. Cal destacar que tant la regla de Wade i Mingos com la del gas d'electrons homogeni es refereixen a l'aromaticitat interna dels electrons de valència de l'esquelet, mentre que la regla de Hirsch descriu l'aromaticitat externa dels electrons π deslocalitzats a la superfície de les espècies esfèriques.

En algunes molècules cilíndriques grosses com els nanotubs, els cicloparafenilens o determinats clústers de bor i nitrur de bor, entre d'altres, l'aromaticitat es pot definir amb el model de cilindre buit (MCB) [43]. Si es resol l'equació de Schrödinger per a una partícula en el MCB s'obtenen uns OM que es poden dividir entre radials (localitzats en diferents capes del cilindre i perpendiculars al seu eix) i tangencials (localitzats a la part exterior del cilindre i paral·lels al seu eix) (vegeu la figura 3). Aquesta distribució genera la regla $4n + 2m$ d'aromaticitat radial i tangencial, en què n i m són el nombre d'OM degenerats i no degenerats, respectivament. A més, algunes ocupacions orbitals s'han atribuït a l'aromaticitat discal [44], cúbica [45] o tetraèdrica [46].

Limitacions de les regles

Tot i que les regles d'aromaticitat es poden utilitzar en molts casos com una eina senzilla per a justificar les propietats fisicoquímiques de molts compostos, tenen una aplicació limitada que s'evidencia quan s'analitzen algunes de les seves deficiències específiques.

1. Les regles de recompte d'electrons són útils per a identificar compostos aromàtics i antiaromàtics, però no ofereixen una mesura quantitativa d'aquestes propietats.
2. Hi ha anells aromàtics que no encaixen en el model de Hückel ni en el de Baird perquè són una combinació de tots dos. És el cas del TMTQ (vegeu la figura 4a), una molècula amb un anell 1,6-dimetilenmetano[10]annulè (M10A) exosubstituint amb dos grups 5-(dicianometil)tiofè als extrems. En el seu estat fonamental singlet (S_0), el TMTQ té una estructura quinoide (figura 4a, esquerra) amb una diferència d'energia entre el singlet i el triplet (ΔE_{ST}) petita, de només 4,9 kcal mol⁻¹. L'elevada estabilitat de l'estat T_1 del TMTQ es pot explicar amb l'aromaticitat de Baird de l'anell central, amb els 8 electrons π del grup dicatònic 1,6-metano[10]annulenil ($M10A^{2+}$, figura 4a, dreta, estructura iònica) o amb l'aromaticitat de Hückel de l'anell aromàtic de Hückel de 10 electrons π de capa tancada i els dos radicals dicianometil terminals (figura 4a, centre, estructura diradical). Els càlculs indiquen que l'anell M10A en l'estat T_1 ($i S_1$) del TMTQ s'ajusta aproximadament un 85% al model de Hückel i un 15% al de Baird [47].

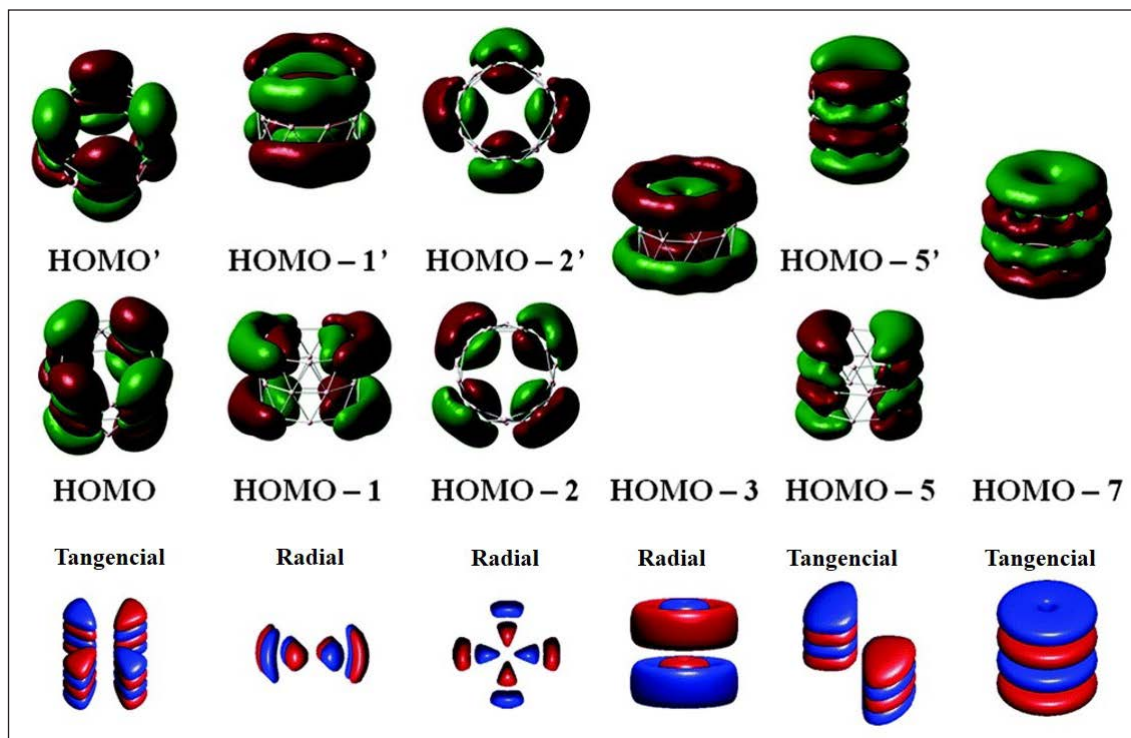


FIGURA 3. Aromaticitat cilíndrica. A dalt: forma d'alguns orbitals moleculars ocupats més alts (HOMO) del B_{27}^+ . Els OM tenen components radials i tangencials. A baix: es representen, en vermell i en blau, les funcions d'ona corresponents resultants de resoldre l'equació de Schrödinger per a una partícula en un model de cilindre buit. Reproduït de [43] amb permís de la Royal Society of Chemistry.

3. Existeix una situació similar per a alguns metal·locicles als quals no es pot atribuir només un caràcter de Hückel o de Craig i Möbius perquè són un híbrid dels dos [48], amb diferents contribucions de totes dues aromaticitats (la figura 4b mostra un metal·lobenzè qualsevol, com ara el $\text{Ir}(\text{C}_5\text{H}_5)(\text{PPh}_3)_2$).

4. A més, sobretot per a metal·locicles, el recompte d'electrons no sol ser tan senzill. Per exemple, a l'anell de sis membres dels metal·lobenzens (com el del $(\text{PPh}_3)_2\text{Os}(\text{C}_5\text{H}_5)(\text{CO})_2^+$) se li atribueix aromaticitat de Hückel amb 6 o 10 electrons π o aromaticitat de Möbius amb 8 electrons π [49]. La diferència del recompte d'electrons es deu a la participació qüestionable dels orbitals d del metall en l'enllaç π .

5. També s'ha comprovat que el caràcter aromàtic o antiaromàtic dels anul·lens s'esvaeix bastant de pressa quan augmenta la mida de l'anell [50]. Els anul·lens amb anells grans tenen una energia d'estabilització aromàtica negligible independentment de si segueixen la regla de Hückel o no [51–53].

6. El $\text{C}_{80}\text{H}_{30}$ és un nanogràfè no planar amb anells de cinc i set membres. S'ha documentat [54] que aquesta espècie té un

circuit aromàtic π (un circuit amb una deslocalització d'electrons elevada) amb 75 electrons π formals, fet que no s'ajusta a cap regla d'aromaticitat existent. És probable que aquest no sigui un cas únic i que succeeixi en altres flocs de nanogràfè.

Possibilitats per al futur

Des que es va proposar la regla de Hückel, no han parat d'aparèixer noves regles d'aromaticitat i diverses connexions entre elles amb l'objectiu de descriure el concepte d'aromaticitat i explicar i quantificar l'impacte que té en la reactivitat d'un nombre creixent de compostos químics. Com s'ha vist, aplicar la regla de Hückel als HAP no va ser possible fins que no es va desenvolupar el model del sextet π de Clar. De la mateixa manera, aplicar la regla de Clar als nanogràfens amb anells de mides diferents és un repte que encara requereix més recerca.

Actualment, una àrea creixent del disseny molecular consisteix a identificar en els flocs de nanogràfè o els HAP no alterants nous patrons moleculars que aportin propietats útils —com ara una ΔE_{ST} adequada per a aplicacions d'optoelectrò-

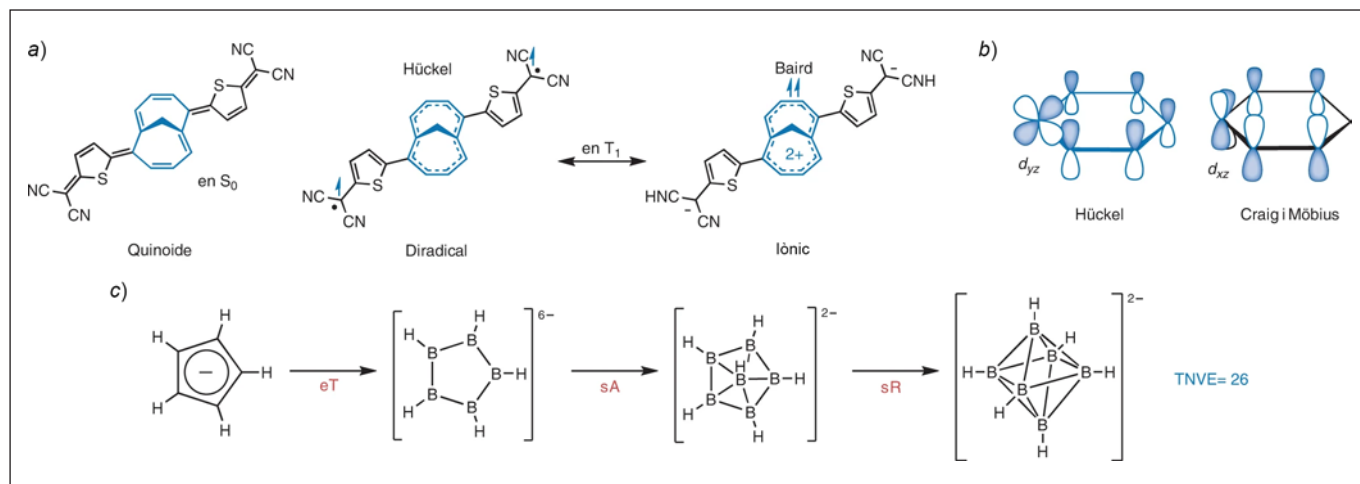


FIGURA 4. Combinació o connexió entre regles. a) Combinació de les regles de Hückel i Baird per al TMTQ. b) Combinació dels models de Hückel i el de Craig i Möbius en metallocenes. El metall central amb els seus lligands se situa al vèrtex amb els orbitals d_{yz} i d_{yz} . c) Equivalència de les regles de Hückel i de Wade i Mingos mitjançant l'analogia d'espai electrònic confinat [59]. Es mostra com l'anió ciclo-pentadienil es converteix en un clúster de *closo*-hexaborà $[B_6H_6]^{2-}$ per transmutació electrònica (eT, en què el C se substitueix per B⁻ isoelectrònic), seguida de l'addició d'un agent de sacrifici BH⁺ i la posterior relaxació de l'estructura en forma d'un clúster octaèdric de $[B_6H_6]^{2-}$.

nica orgànica (per exemple, com a materials per a fissió de singlet, fluorescència retardada activada tèrmicament o anihilació triplet-triplet)—o una forta complexació no covalent en química supramolecular. Entendre millor les regles que regeixen l'aromaticitat local i global dels flocs de nanografè o els HAP no alternants serà, sens dubte, un camp de recerca experimental (amb microscopis de forces atòmiques o microscopis d'efecte túnel) i teòrica molt actiu en el futur. Aquests avenços són necessaris perquè alguns d'aquests flocs de nanografè són poc estables i, per tant, difícils de sintetitzar i sense aplicació pràctica. Es podrien preparar nanografens més estables si sabéssim la manera d'augmentar-ne l'aromaticitat.

De la mateixa manera, les regles de Hückel i de Baird no funcionen per als anul·lens grans. Sembla que uns resultats preliminars suggereixen que la generalització de Soncini i Fowler de les regles de Hückel i Baird per a estats de *spin* alt podria no ser vàlida per a estats amb *spins* més grans que 2 o 3 [55]. És probable que la generalització de les regles de Hückel i de Möbius amb L_k falli per a valors de L_k grans perquè, després d'uns quants enrotllaments i torsions, els anul·lens podrien perdre la capacitat de deslocalitzar els electrons a causa de la reducció de l'eficiència de la superposició dels orbitals 2p_z. També sembla que la regla de Hirsch només funciona per a espècies amb un màxim de 50 electrons π [56]. Aquestes observacions ressalten de nou els límits de les regles de recompte d'electrons i la necessitat d'establir d'una manera clara quines regles serveixen per a cada sistema.

Potser, en comptes de crear regles per a cada situació o classe de compostos, caldria generalitzar les regles existents i interconnectar-les mitjançant diferents fórmules i procediments [57], un assumpte que la recerca en aromaticitat arrossega de fa temps. En són exemples la regla de Mandado, que unifica les de Hückel, de Baird i de Soncini i Fowler, o el cub d'Ottosson, que connecta les regles de Hückel, de Baird i de Möbius i les seves extensions (les regles de Soncini i Fowler i del nombre d'enllaç, L_k). Les regles de Hückel i de Hirsch també es poden connectar a través de la solució de l'equació de Schrödinger per a una partícula en una esfera de n dimensions (amb $n=2$ i 3, respectivament) [58], mentre que la regla $4n+2$ de Hückel i la regla de Wade i Mingos es relacionen amb l'analogia d'espai electrònic confinat [59]. En aquesta analogia, qualsevol anul·le bidimensional clàssic, com ara l'anió ciclo-pentadienil (figura 4c), es pot transformar en un clúster de *closo*-borà per transmutació electrònica (eT, en què el C se substitueix per un B⁻ isoelectrònic), seguida de l'addició d'un agent de sacrifici BH⁺ (sA) i la posterior relaxació de l'estructura (sR). Al llarg del procés, el nombre total d'electrons de valència es manté constant (NTEV = 26) [59], fet que destaca l'equivalència entre les aromaticitats π i 3D en aquests sistemes.

Totes les connexions són un pas endavant cap a una teoria unificada de l'aromaticitat, la qual podria ajudar a definir millor aquest concepte clau de la química i l'impacte que té en la reactivitat de les molècules.

Nota de l'editor: Aquest article s'ha sotmès a l'avaluació d'experts.

Publicat en línia: 6 de juny de 2022

<https://doi.org/10.1038/s41557-022-00961-w>

Agraïments

Agraeixo el suport financer de les organitzacions següents: el Ministeri de Ciència i Innovació (MICINN, número de projecte PID2020-113711GB-I00) i la Generalitat de Catalunya (número de projecte 2017SGR0039). I agraeixo a A. Artigas i K. Jorner la lectura detallada i el suggeriment de millores que han fet de l'article.

Conflicte d'interessos

L'autor declara que no hi ha conflicte d'interessos.

Referències

- [1] STANGER, A. *Chem. Commun.*, (2009), p. 1939–1947.
- [2] SOLÀ, M. *Front. Chem.*, 5 (2017), 22.
- [3] HOFFMANN, R. *Am. Sci.*, 103 (2015), p. 18–22.
- [4] FERNÁNDEZ, I. (ed.) *Aromaticity: Modern Computational Methods and Applications*. 1a ed. Elsevier, 2021.
- [5] HÜCKEL, E. *Z. Physik.*, 70 (1931), p. 104–186.
- [6] DOERING, W. V. E.; DETERT, F. L. *J. Am. Chem. Soc.*, 73 (1951), p. 876–877.
- [7] DOERING, W. V. E.; KNOX, L. H. *J. Am. Chem. Soc.*, 76 (1954), p. 3203–3206.
- [8] BRESLOW, R. *Chem. Eng. News.*, 43 (1965), p. 90–100.
- [9] BAIRD, N. C. *J. Am. Chem. Soc.*, 94 (1972), p. 4941–4948.
- [10] OTTOSSON, H. *Nat. Chem.*, 4 (2012), p. 969–971.
- [11] BRESLOW, R.; CHANG, H. W.; HILL, R.; WASSERMAN, E. *J. Am. Chem. Soc.*, 89 (1967), p. 1112–1119.
- [12] KOSTENKO, A. [et al.]. *Angew. Chem. Int. Ed.*, 56 (2017), p. 10183–10187.
- [13] GOULD, C. A. [et al.]. *Nat. Chem.*, 13 (2021), p. 1001–1005.
- [14] SONCINI, A.; FOWLER, P. W. *Chem. Phys. Lett.*, 450 (2008), p. 431–436.
- [15] MANDADO, M.; GRAÑA, A. M.; PÉREZ-JUSTE, I. *J. Chem. Phys.*, 129 (2008), 164114.
- [16] CRAIG, D. P.; PADDOCK, N. L. *Nature*, 181 (1958), p. 1052–1053.
- [17] HEILBRONNER, E. *Tetrahedron Lett.*, 5 (1964), p. 1923–1928.
- [18] AJAMI, D.; OECKLER, O.; SIMON, A.; HERGES, R. *Nature*, 426 (2003), p. 819–821.
- [19] STĘPIEŃ, M.; LATOS-GRAŻYŃSKI, L.; SPRUTTA, N.; CHWALISZ, P.; SZTERENBERG, L. *Angew. Chem. Int. Ed.*, 46 (2007), p. 7869–7873.
- [20] MAUKSCH, M.; TSOGOIEVA, S. B. *Chem. Eur. J.*, 16 (2010), p. 7843–7851.
- [21] ROSENBERG, M.; DAHLSTRAND, C.; KILSÅ, K.; OTTOSSON, H. *Chem. Rev.*, 114 (2014), p. 5379–5425.
- [22] RAPPAPORT, S. M.; RZEPA, H. S. *J. Am. Chem. Soc.*, 130 (2008), p. 7613–7619.
- [23] BOLDYREV, A. I.; WANG, L.-S. *Chem. Rev.*, 105 (2005), p. 3716–3757.
- [24] CHEN, D.; SZCZEPANIK, D. W.; ZHU, J.; SOLÀ, M. *Chem. Commun.*, 56 (2020), p. 12522–12525.
- [25] OTA, K.; KINJO, R. *Commun. Chem.*, 4 (2021), 105.
- [26] PLATT, J. R. *J. Chem. Phys.*, 17 (1949), p. 484–495.
- [27] CLAR, E. *The Aromatic Sextet*. Wiley, 1972.
- [28] SOLÀ, M. *Front. Chem.*, 1 (2013), 22.
- [29] WANG, Y. *J. Chem. Inf. Model.*, 62 (2022), p. 5136–5148.
- [30] GLIDEWELL, C.; LLOYD, D. *Tetrahedron*, 40 (1984), p. 4455–4472.
- [31] AYUB, R.; BAKOURI, O. E.; JORNER, K.; SOLÀ, M.; OTTOSSON, H. *J. Org. Chem.*, 82 (2017), p. 6327–6340.
- [32] LIPSCOMB, W. N.; PITOCELLI, A. R.; HAWTHORNE, M. F. *J. Am. Chem. Soc.*, 81 (1959), p. 5833–5834.
- [33] KNOTH, W. H.; MILLER, H. C.; ENGLAND, D. C.; PARSHALL, G. W.; MUETTERTIES, E. L. *J. Am. Chem. Soc.*, 84 (1962), p. 1056–1057.
- [34] WADE, K. *J. Chem. Soc. D.*, (1971) p. 792–793.
- [35] MINGOS, D. M. P. *Nat. Phys. Sci.*, 236 (1972), p. 99–102.
- [36] JEMMIS, E. D.; BALAKRISHNARAJAN, M. M.; PANCHARATNA, P. D. *Chem. Rev.*, 102 (2002), p. 93–144.
- [37] LIU, C.; POPOV, I. A.; CHEN, Z.; BOLDYREV, A. I.; SUN, Z.-M. *Chem. Eur. J.*, 24 (2018), p. 14583–14597.
- [38] HIRSCH, A.; CHEN, Z.; JIAO, H. *Angew. Chem. Int. Ed.*, 40 (2001), p. 2834–2838.
- [39] HIRSCH, A.; CHEN, Z.; JIAO, H. *Angew. Chem. Int. Ed.*, 39 (2000), p. 3915–3917.
- [40] POATER, J.; SOLÀ, M. *Chem. Commun.*, 47 (2011), p. 11647–11649.
- [41] COHEN, M. L.; CHOU, M. Y.; KNIGHT, W. D.; DE HEER, W. A. J. *Phys. Chem.*, 91 (1987), p. 3141–3149.
- [42] POATER, J.; SOLÀ, M. *Chem. Commun.*, 55 (2019), p. 5559–5562.

- [43] DUONG, L. V.; PHAM, H. T.; TAM, N. M.; NGUYEN, M. T. *Phys. Chem. Chem. Phys.*, 16 (2014), p. 19470–19478.
- [44] TAI, T. B. [et al.]. *Inorg. Chem.*, 52 (2013), p. 10595–10600.
- [45] CUI, P. [et al.]. *Nat. Commun.*, 6 (2015), 6331.
- [46] GLUKHOVTSEV, M. N.; SCHLEYER, P. v. R.; STEIN, A. *J. Phys. Chem.*, 97 (1993), p. 5541–5546.
- [47] ESCAYOLA, S. [et al.]. *Angew. Chem. Int. Ed.*, 60 (2021), p. 10255–10265.
- [48] SZCZEPANIK, D. W.; SOLÀ, M. *ChemistryOpen*, 8 (2019), p. 219–227.
- [49] EL-HAMDI, M. [et al.]. *Organometallics*, 32 (2013), p. 4892–4903.
- [50] CASADEMONT-REIG, I.; RAMOS-CORDOBA, E.; TORRENT-SUCARRAT, M.; MATITO, E. *Molecules*, 25 (2020), 711.
- [51] AIHARA, J.-i. *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, 91 (2018), p. 274–303.
- [52] JIRÁSEK, M.; RICKHAUS, M.; TEJERINA, L.; ANDERSON, H. L. *J. Am. Chem. Soc.*, 143 (2021), p. 2403–2412.
- [53] CASADEMONT-REIG, I.; GUERRERO-AVILÉS, R.; RAMOS-CORDOBA, E.; TORRENT-SUCARRAT, M.; MATITO, E. *Angew. Chem. Int. Ed.*, 60 (2021), p. 24080–24088.
- [54] ESCAYOLA, S.; POATER, A.; MUÑOZ-CASTRO, A.; SOLÀ, M. *Chem. Commun.*, 57 (2021), p. 3087–3090.
- [55] FEIXAS, F.; VANDENBUSSCHE, J.; BULTINCK, P.; MATITO, E.; SOLÀ, M. *Phys. Chem. Chem. Phys.*, 13 (2011), p. 20690–20703.
- [56] CHEN, Z. [et al.]. *Phys. Chem. Chem. Phys.*, 14 (2012), p. 14886–14891.
- [57] SOLÀ, M. *WIREs Comput. Mol. Sci.*, 9 (2019), e1404.
- [58] RUBIN, M. A.; ORDÓÑEZ, C. R. *J. Math. Phys.*, 25 (1984), p. 2888–2894.
- [59] POATER, J.; SOLÀ, M.; VIÑAS, C.; TEIXIDOR, F. *Angew. Chem. Int. Ed.*, 53 (2014), p. 12191–12195.

Químics catalans al món: Alicia Casitas Montero

Universitat Philipps de Marburg (Alemanya)



Alicia Casitas Montero i la Universitat Philipps de Marburg. Fotografies cedides per Alicia Casitas Montero.

Trajectòria científica i professional

Alicia Casitas Montero (Girona, 1985) es va llicenciar en ciències químiques a la Universitat de Girona (UdG) el 2007. Després d'obtenir el títol de doctora el 2012 a la mateixa universitat i de realitzar dues estades postdoctorals (al Max-Planck-Institut für Kohlenforschung, Alemanya, i a l'Institut Català d'Investigació Química, Tarragona), el 2018 va iniciar la seva carrera professional com a cap de grup de recerca a la UdG. Un any després es va traslladar a Alemanya per continuar la seva carrera com a professora de química orgànica a la Universitat Philipps de Marburg, on es troba actualment. A part de gestionar el seu propi grup de recerca, està implicada en la docència de química orgànica, impartida en alemany en l'àmbit de la carrera i en anglès en l'àmbit del màster.

Període predoctoral

Durant els seus estudis doctorals a la UdG es va centrar a explorar la química organometàl·lica dels compostos de coure en estats d'oxidació alts, sota la supervisió dels professors Xavi

Ribas i Miquel Costas. En concret, va estudiar la síntesi i la reactivitat dels complexos aril-coure(III)-halur, els quals són sistemes rellevants per a entendre les reaccions d'acoblament creuat catalitzades per coure (figura 1) [1]. Durant aquest període també va realitzar dues estades científiques de tres mesos cadascuna a la Universitat de Wisconsin a Madison (Estats Units), el 2009, i a la Universitat de Cambridge (Regne Unit), el 2011. Aquestes estades a l'estranger li van permetre treballar en diferents laboratoris, conèixer experts d'altres àrees de recerca, aprendre diverses maneres de solucionar problemes científics i comprendre noves cultures.

Període postdoctoral

Un cop doctorada, va decidir endinsar-se a explorar la química d'un altre metall de la primera sèrie de transició, el ferro. Per aquest motiu, el 2013 es va traslladar a Mülheim an der Ruhr (Alemanya) per unir-se al grup d'investigació del professor Alois Fürstner al Max-Planck-Institut für Kohlenforschung, amb el finançament d'una beca de la Fundació Ramón Areces. En concret, el seu projecte es va centrar a estudiar complexos de ferro en estat d'oxidació zero, i investigar-ne la rellevància en processos d'activació d'enllaços C-H i acoblament creuat (figura 2) [2]. D'una manera paral·lela, també va treballar en la síntesi de complexos organometàl·lics de ferro en què el metall es troba en estat d'oxidació +4 [3]. Aquests complexos són difícils d'aïllar i de caracteritzar i, per tant, el nombre d'exemples que se'n coneixen és limitat.

Correspondència: Alicia Casitas Montero
Philipps-Universität Marburg
Hans-Meerwein-Str. 4. 35032 Marburg (Hessen, Alemanya)
Tel.: +49 6421 28 25601
A/e: casitasm@chemie.uni-marburg.de

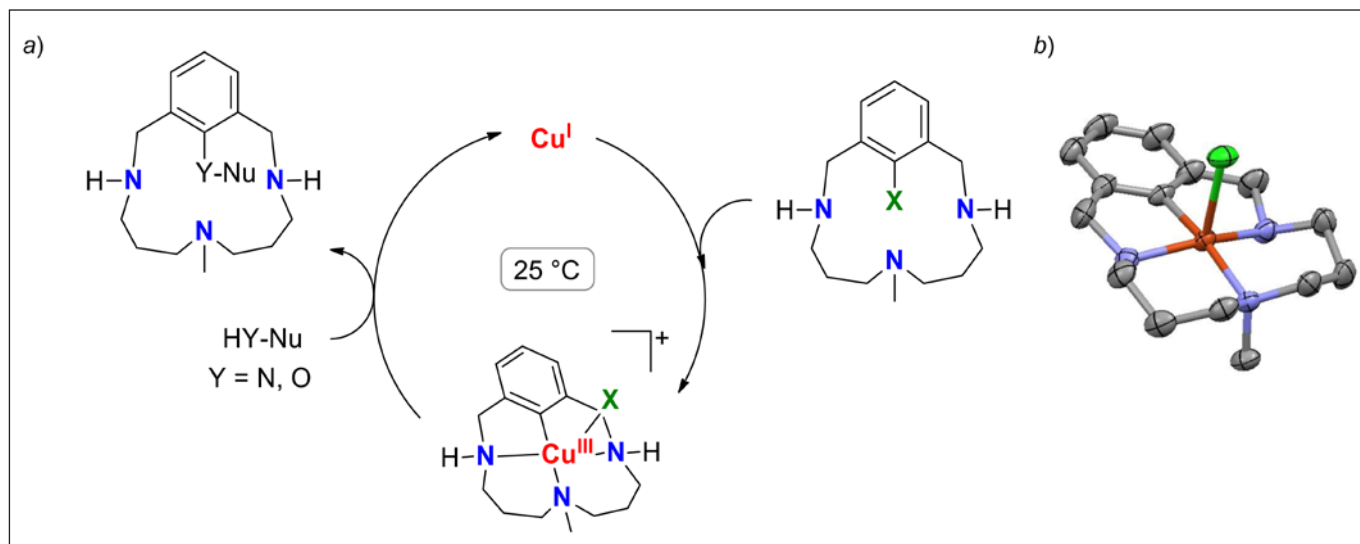


FIGURA 1. a) Cicle catalític Cu/Cu^{III} proposat per a reaccions de formació d'enllaç C–heteroàtom en un sistema model. b) Estructura de raigs X del complex aril–Cu^{III}–clorur estabilitzat en un lligand macrocíclic que conté amines. Elaboració pròpia.

El 2016 va tornar a Catalunya amb una beca del programa «Juan de la Cierva – Incorporación» per treballar a l'Institut Català d'Investigació Química (ICIQ, Tarragona). Juntament amb el professor Julio Lloret-Fillol, va desenvolupar processos fotocatalítics que utilitzen la llum visible com a font d'energia i catalitzadors basats en metalls abundants (cobalt, níquel i coure) [4]. En concret, la combinació de les propietats catalítiques de dos complexos de coordinació a la vegada permet el desenvolupament de les reaccions: un complex de coure absorbeix la llum visible i un altre de cobalt o níquel reacciona amb el substrat orgànic per a formar el producte desitjat. El primer projecte en el qual es va implicar estava enfocat a la reducció d'enllaços C=O de cetones i d'enllaços C=C d'alquens a través d'hidrurs metàl·lics (Co–H o Ni–H) com a compostos intermedis de reacció catalítica [5]. En aquest cas, la introducció d'un cicle catalític fotoredox permet utilitzar aigua i una molècula donadora d'electrons per a formar els hidrurs de cobalt o níquel

sota irradiació de llum visible. En el segon projecte, va desenvolupar una metodologia sintètica fotocatalítica per a formar carbocicles a través de l'activació d'enllaços forts carboni–clor en clorurs d'alquil que contenen enllaços dobles [6].

Etapa com a investigadora principal

El 2018 va aconseguir una beca Junior Leader de la Fundació "la Caixa" que li va donar l'oportunitat de començar el seu propi grup de recerca a la UdG. Tot i així, un any després, va tornar a marxar a Alemanya ja que va guanyar una plaça com a professora al Departament de Química de la Universitat Philipps de Marburg. Aquesta universitat de l'estat de Hessen té una llarga tradició en química, i noms com Wittig, Meerwein i Hückel es troben entre la llista d'antics professors del seu Departament de Química que han guanyat el Premi Nobel de Química. Actualment,

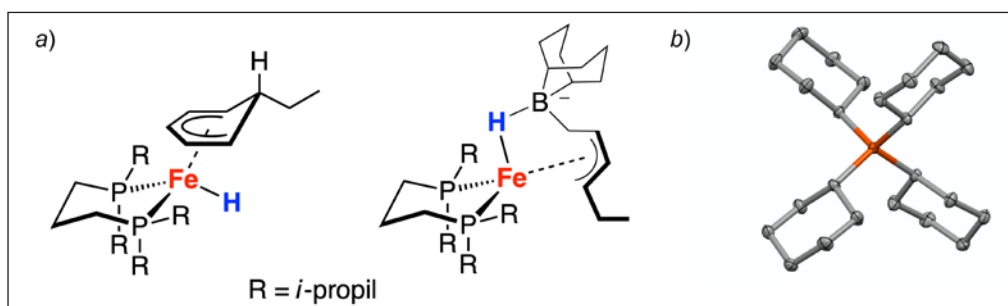


FIGURA 2. a) Complexos de ferro organometàl·lics preparats a través d'addició oxidant C–H al·lílica. b) Estructura de raigs X del complex tetraalquílic de Fe(IV), Fe(ciclohexil)₄. Elaboració pròpia.

els projectes del seu grup de recerca se centren a desenvolupar nous processos sintètics catalítics i sostenibles utilitzant com a catalitzadors metalls de transició abundants de la primera sèrie de transició (com el ferro, el cobalt i el níquel). A més a més, s'interessen en l'estudi dels mecanismes de reacció dels processos desenvolupats al laboratori per tal de comprendre'ls amb detall i millorar-ne l'eficiència i la robustesa. Això sovint comporta fer servir diverses tècniques analítiques i espectroscòpiques per a caracteritzar compostos que són difícils de capturar a causa de la inestabilitat i l'alta reactivitat que tenen.

Catàlisi amb cobalt

Dins del grup de la doctora Casitas, hi ha una àrea de recerca que inclou l'estudi de complexos de coordinació de cobalt en estats d'oxidació baixos i les seves aplicacions catalítiques. Concretament, desenvolupen catalitzadors de cobalt(I) que contenen lligands comercials de tipus fosfina i els exploren en reaccions de substitució al·liliques nucleòfiles, cicloaddicions entre dobles i triples enllaços carboni-carboni o funcionalització d'enllaços C-H, entre d'altres.

Complexos organometàl·lics de ferro en estats d'oxidació alts

Una altra línia d'investigació del grup és la síntesi de complexos de ferro en estats d'oxidació alts per a estudiar-ne la reactivitat en reaccions de formació d'enllaç carboni-carboni

i carboni-heteroàtom. Els complexos de ferro d'alta valència (en estats d'oxidació +4 i +5) es postulen com a compostos intermedis de reacció en diversos processos biològics rellevants en metalloenzims de ferro. Tot i que es coneixen complexos de ferro en estats d'oxidació alts, són difícils de sintetitzar al laboratori a causa de la seva reactivitat elevada. En particular, la síntesi i l'estabilització de complexos de ferro organometàl·lics que contenen un enllaç ferro-carboni són especialment difícils. Per a aconseguir-ho cal treballar a una temperatura baixa (per sota de $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$) i evitar traces d'oxigen i aigua durant la síntesi i la manipulació d'aquestes espècies organometàl·liques.

La primera publicació del grup en aquesta àrea de recerca s'ha centrat en l'estudi de la reactivitat de complexos de Fe(II) amb reactius de iode(III) que contenen cianur (figura 3) [7]. Aquest estudi mostra que els reactius cíclics de iode(III) ciano-3,3-dimetil-1,2-benziodoxole (CDBX) i cianobenziodoxolone (CBX) es comporten com a oxidants a un electró que alhora transfereixen el grup cianur quan reaccionen amb el complex de ferro(II) i formen el complex de ferro(III) cianur corresponent. Amb un segon equivalent del reactiu de iode(III) més oxidant, el CBX, s'aconsegueix sintetitzar el complex de ferro(IV) cianur. Aquesta estratègia sintètica ha permès obtenir material cristal·lí per a poder caracteritzar aquests complexos de ferro per difracció de raigs X. Cal destacar que abans de la publicació d'aquest estudi no hi havia estructures cristal·lines de complexos del seu tipus.

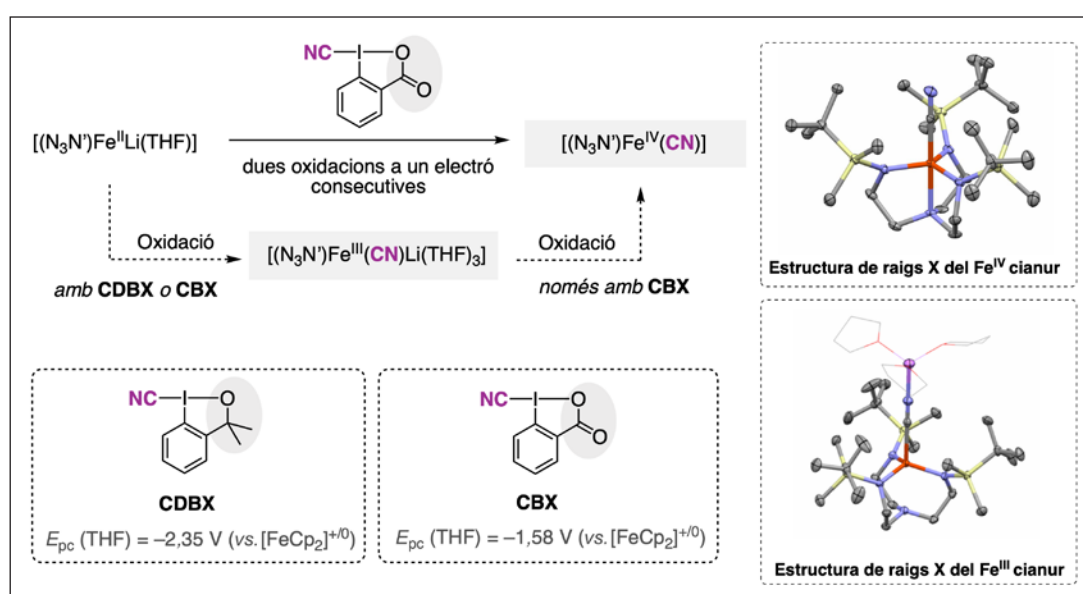


FIGURA 3. Reactivitat d'un complex de Fe^{II} amb reactius cíclics de iode^{III} que contenen cianur per a formar complexos de Fe^{III} cianur i Fe^{IV} cianur. CDBX = ciano-3,3-dimetil-1,2-benziodoxole; CBX = cianobenziodoxolone, i E_{pc} = potencial de reducció. Elaboració pròpia.

Referències

- [1] a) CASITAS, A.; RIBAS, X. «The role of organometallic copper(III) complexes in homogeneous catalysis». *Chem. Sci.*, 4 (2013), p. 2301-2318; b) CASITAS, A.; CANTA, M.; SOLÀ, M.; COSTAS, M.; RIBAS, X. «Nucleophilic aryl fluorination and aryl halide exchange mediated by a Cu^I/Cu^{III} catalytic cycle». *J. Am. Chem. Soc.*, 133 (2011), p. 19386-19392; c) KING, A. E.; HUFFMAN, L. M.; CASITAS, A.; COSTAS, M.; RIBAS, X.; STAHL, S. S. «Copper-catalyzed aerobic oxidative functionalization of an arene C-H bond: Evidence for an aryl-copper(III) intermediate». *J. Am. Chem. Soc.*, 132 (2010), p. 12068-12073; d) CASITAS, A.; KING, A. E.; PARELLA, T.; COSTAS, M.; STAHL, S. S.; RIBAS, X. «Direct observation of Cu^I/Cu^{III} redox steps relevant to Ullmann-type coupling reactions». *Chem. Sci.*, 1 (2010), p. 326-330.
- [2] a) CASITAS, A.; KRAUSE, H.; GODDARD, R.; FÜRSTNER, A. «Elementary steps of iron catalysis: Exploring the links between iron alkyl and iron olefin complexes for their relevance in C-H activation and C-C bond formation». *Angew. Chem. Int. Ed.*, 54 (2015), p. 1521-1526; b) CASITAS, A.; KRAUSE, H.; LUTZ, S.; GODDARD, R.; BILL, E.; FÜRSTNER, A. «Ligand exchange on and allylic C-H activation by iron(0) fragments: π -complexes, allyliron species, and metallacycles». *Organometallics*, 37 (2018), p. 729-739.
- [3] CASITAS, A.; REES, J. A.; GODDARD, R.; BILL, E.; DEBEER, S.; FÜRSTNER, A. «Two exceptional homoleptic iron(IV) tetraalkyl complexes». *Angew. Chem. Int. Ed.*, 56 (2017), p. 10108-10113.
- [4] CLAROS, M.; CASITAS, A.; LLORET-FILLOL, J. «Visible-light reductive cyclization of nonactivated alkyl chlorides». *Synlett*, 30 (2019), p. 1496-1507.
- [5] a) CALL, A.; CASADEVALL, C.; ACUÑA-PARÉS, F.; CASITAS, A.; LLORET-FILLOL, J. «Dual cobalt-copper light-driven catalytic reduction of aldehydes and aromatic ketones in aqueous media». *J. Chem. Sci.*, 8 (2017), p. 4739-4749; b) CASADEVALL, C.; PASCUAL, D.; ARAGÓN, J.; CALL, A.; CASITAS, A.; CASADEMONT-REIG, I.; LLORET-FILLOL, J. «Light-driven reduction of aromatic olefins in aqueous media catalysed by aminopyridine cobalt complexes». *Chem. Sci.*, 13 (2022), p. 4270-4282.
- [6] CLAROS, M.; UNGEHEUER, F.; FRANCO, F.; MARTÍN-DIACONESCU, V.; CASITAS, A.; LLORET-FILLOL, J. «Reductive cyclization of unactivated alkyl chlorides with tethered alkenes under visible-light photoredox catalysis». *Angew. Chem. Int. Ed.*, 58 (2019), p. 4869-4874.
- [7] SOUILAH, C.; JANNUZI, S. A. V.; DEMIRBAS, D.; IVLEV, S.; SWART, M.; DEBEER, S.; CASITAS, A. «Synthesis of Fe^{III} and Fe^{IV} cyanide complexes using hypervalent iodine reagents as cyano-transfer one-electron oxidants». *Angew. Chem. Int. Ed.*, 61 (2022), p. e202201699.

Químics catalans al món: Joan Serrano Plana

Springer Nature (Berlín, Alemanya)



Joan Serrano Plana, amb un model d'un enzim artificial, i l'oficina de l'editorial Springer Nature, a Berlín. Fotografies cedides per Joan Serrano Plana.

Trajectòria científica i professional

Inicis en la recerca científica: màster i doctorat sobre la síntesi de complexos de coordinació bioinspirats

Joan Serrano Plana (Tarragona, 1988) es va llicenciar en química per la Universitat de Girona (UdG) el 2012. Durant el darrer any de llicenciatura va dur a terme una estada de mig any als laboratoris del professor Knud J. Jensen, a la Universitat de Copenhaguen, on va treballar en la síntesi de pèptids amb propietats antimicrobianes. Tot seguit, va cursar el Màster en Catàlisi Homògena organitzat conjuntament per la UdG, la Universitat de Barcelona (UB), la Universitat Jaume I (UJI) i la Universitat de Castella-la Manxa (UCLM). Va realitzar el treball de fi de màster a la UdG, sota la supervisió del professor Miquel Costas i la doctora Anna Company. La seva tesi de màster es va centrar a estudiar l'activació d'oxigen mitjançant complexos de coordinació bioinspirats basats en centres metàl·lics de coure, així com la reactivitat dels complexos de coure-oxigen resultants (figura 1) [1]. Els adductes de coure-oxigen són interessants perquè aquests compostos es formen durant el cicle catalític

de certs enzims que contenen coure al seu centre actiu, com, per exemple, la tirosinasa (que té un paper important en la producció de melanina) o l'hemocianina (que intervé en el transport d'oxigen a la sang d'artròpodes o mol·luscs). Aquests enzims serveixen d'inspiració per a desenvolupar noves metodologies en síntesi que permetin dur a terme reaccions d'oxidació utilitzant oxidants benignes com oxigen o peròxid d'hidrogen. Tot i així, cal remarcar que la preparació i l'estudi de la reactivitat dels complexos de coure-dioxigen al laboratori no és res trivial. Aquests compostos són altament inestables, la qual cosa requereix treballar a temperatures criogèniques (sovint per sota de $-60\text{ }^{\circ}\text{C}$). Entre molts altres factors, la seva formació depèn en gran manera del disseny del lligand que coordina el centre metàl·lic. En aquest sentit, hi ha molts exemples de la literatura científica que estan basats en lligands nitrogenats [2].

A continuació, va realitzar la tesi doctoral al mateix grup de recerca. Durant aquest període, la major part dels seus esforços es van centrar a sintetitzar complexos metàl·lics basats en metalls de la primera sèrie de transició, principalment, ferro. Aquests poden servir com a sistemes model d'enzims que contenen ferro al centre actiu, com les dioxigenases de Rieske, la taurina-dioxigenasa o els citocroms P450, catalitzadors de processos oxidatius en els sistemes naturals. En concret, es va focalitzar a desenvolupar un nou complex de ferro(II) que reacciona amb peràcids a baixa temperatura per a donar lloc a una espècie metaestable que és cinèticament competent per a l'oxidació d'alcanis i alquens [3]. Una combinació de tècniques espectroscòpiques va permetre assignar aquesta espècie

Correspondència: Joan Serrano Plana
Springer Nature
Tiergartenstraße, 17. 69121 Heidelberg
A/e: joan.serranoplana@nature.com
X: @JoanSP

altament reactiva com a ferro-oxo, en què el ferro es troba en un estat d'oxidació +5 (figura 1). Aquest tipus de compostos s'havien postulat abans en el cicle catalític de les oxidacions mitjançades per sistemes no hemo, però fins aleshores no s'havien pogut generar amb un rendiment suficient per a estudiar-ne la reactivitat amb detall.

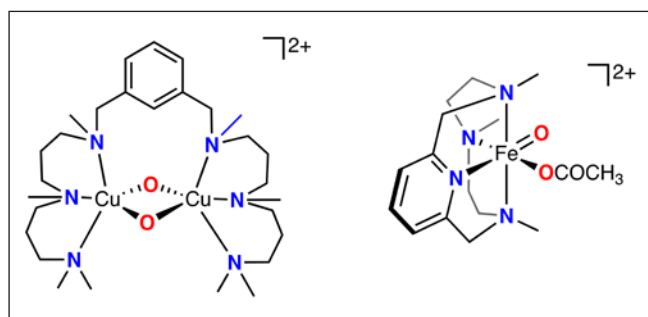


FIGURA 1. Exemples de complexos de coure-dioxigen (esquerra) i ferro-oxo (dreta). Elaboració pròpia.

Període postdoctoral: preparació d'enzims artificials amb aplicacions en catalàlisi

Després de defensar la tesi doctoral, es va traslladar a Basilea (Suïssa). Allà va continuar fent recerca com a investigador postdoctoral al grup del professor Thomas R. Ward, amb una beca Marie Skłodowska Curie Individual Fellowship. Motivat pel repte de dissenyar sistemes sintètics que puguin mimetitzar la reactivitat dels enzims de la natura, el seu projecte principal es va centrar en el desenvolupament de metal·loenzims artificials [4]. Aquest camp relativament modern combina conceptes de la química tradicional (*síntesi, catàlisi o química de coordinació*) i de l'enzimologia. En termes generals, l'objectiu és incorporar complexos metàl·lics a les proteïnes,

ja siguin naturals o modificades, i explorar-ne les aplicacions en la catàlisi. Aquesta estratègia permet crear sistemes complementaris als enzims presents a la natura i desenvolupar reaccions químiques que no existeixen en els sistemes naturals. La presència de la segona esfera de coordinació proveïda per la proteïna permet induir nous patrons de selectivitat, incloent-hi l'enantioselectivitat. De fet, un dels avenços clau per al progrés del camp dels enzims artificials va ser el desenvolupament de l'evolució dirigida d'enzims, que permet modificar l'estructura de la proteïna d'una manera controlada. Aquest fet va ser reconegut amb el Premi Nobel de Química el 2018 [5]. Així doncs, la introducció de modificacions estructurals tant en el centre actiu (el complex metàl·lic) com en la proteïna permet modular la reactivitat d'aquests enzims artificials. Durant el període de postdoctorat, el doctor Serrano Plana va preparar una hidroxilasa artificial mitjançant la incorporació d'un complex aquiral de ferro a les cavitats de la proteïna estreptavidina (figura 2) [6]. Resumidament, en afegir-hi peròxid d'hidrogen, el complex de ferro present a la cavitat de la proteïna dona lloc a la formació d'una espècie de ferro-oxo. Aquests compostos són oxidants i poden hidroxilar enllaços C—H d'hidrocarburs. Quan es troben dins d'un entorn quiral, proveït per la proteïna, la reacció procedeix amb estereoselectivitat. Aquesta estratègia permet realitzar hidroxilacions a les posicions benziliques d'hidrocarburs d'una manera asimètrica.

Del laboratori a editor científic

El maig del 2020 es traslladà a Alemanya, on va començar a treballar com a editor científic per a la revista *Nature Communications* [7] del grup Springer Nature. Actualment, és edi-

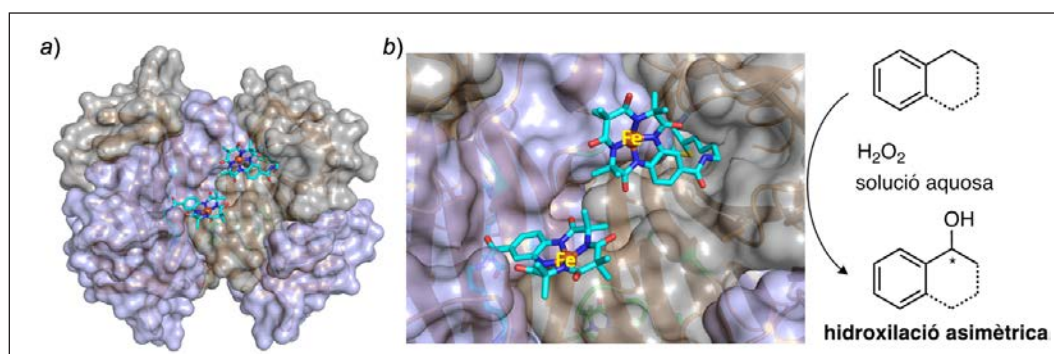


FIGURA 2. a) Estructura d'una hidroxilasa artificial preparada mitjançant la incorporació d'un complex aquiral de ferro a les cavitats de la proteïna estreptavidina. b) Detall de l'estructura del centre actiu de la hidroxilasa artificial (esquerra) i reacció d'hidroxilació asimètrica d'hidrocarburs (dreta). Vegeu [6] per a més detalls. Elaboració pròpia.

tor científic sènior de la revista *Nature Chemistry* [8], del mateix grup editorial. El càrrec d'editor científic implica diferents funcions que fan que sigui una feina dinàmica. Una gran part del temps el dedica a avaluar els manuscrits que científics d'arreu del món envien a la revista, decidir quins articles són d'interès per a la publicació i gestionar-ne el procés de revisió (*peer review*). Aquesta responsabilitat fa que hagi d'aprendre i d'estar al dia dels progressos en diversos camps de la ciència. Els temes en què s'ha especialitzat són la química inorgànica, l'organometàlica, la supramolecular i de materials. A més de les tasques relacionades amb l'avaluació de manuscrits, la feina li permet viatjar a congressos científics. Aquesta funció és clau per a interaccionar amb la comunitat científica, com també ho és escoltar xerrades de recerca per a conèixer noves tendències i línies de recerca. Altres funcions importants d'aquest càrrec són preparar contingut per a la revista, inclouent-hi la redacció de petits assaigs on es destaquen publicacions científiques recents que considera rellevants [9], preparar reculls d'articles científics [10], fer xerrades formatives sobre el procés de publicació o formar altres editores i editors, entre d'altres.

Referències i altres fonts

- [1] a) SERRANO-PLANA, J.; COSTAS, M.; COMPANY, A. «Building complexity in O₂-binding copper complexes. Site-selective metalation and intermolecular O₂-binding at dicopper and heterometallic complexes derived from an unsymmetric ligand». *Inorg. Chem.*, 53 (2014), p. 12929-12938. b) SERRANO-PLANA, J.; GARCIA-BOSCH, I.; MIYAKE, R.; COSTAS, M.; COMPANY, A. «Selective ortho-hydroxylation-defluorination of 2-fluorophenolates with a bis(μ-oxo)dicopper(III) species». *Angew. Chem. Int. Ed.*, 55 (2016), p. 6310-6314.
- [2] ELWELL, C. E.; GAGNON, N. L.; NEISEN, B. D.; DHAR, D.; SPAETH, A. D.; YEE, G. M.; TOLMAN, W. B. «Copper-oxygen complexes revisited: Structures, spectroscopy, and reactivity». *Chem. Rev.*, 117 (2017), p. 2059-2107.
- [3] a) SERRANO-PLANA, J.; OLOO, W. N.; ACOSTA-RUEDA, L.; MEIER, K. K.; VERDEJO, B.; GARCÍA-ESPAÑA, E.; BASALLOTE, M. G.; MÜNCK, E.; QUE JR., L.; COMPANY, A.; COSTAS, M. «Trapping a highly reactive non-heme iron intermediate that oxygenates strong C-H bonds with stereoretention». *J. Am. Chem. Soc.*, 137 (2015), p. 15833-15842; b) SERRANO-PLANA, J.; AGUINACO, A.; BELDA, R.; GARCÍA ESPAÑA, E.; BASALLOTE, M. G.; COMPANY, A.; COSTAS, M. «Exceedingly fast oxygen atom transfer to olefins via a catalytically competent nonheme iron species». *Angew. Chem. Int. Ed.*, 55 (2016), p. 6310-6314; c) FAN, R.; SERRANO-PLANA, J.; OLOO, W. N.; DRAKSHARAPU, A.; DELGADO-PINAR, E.; COMPANY, A.; MARTIN-DIACONESCU, V.; BORRELL, M.; LLORET-FILLOL, J.; GARCÍA-ESPAÑA, E.; GUO, Y.; BOMINAAR, E. L.; QUE JR., L.; COSTAS, M.; MÜNCK, E. «Spectroscopic and DFT characterization of a highly reactive non-heme FeV-oxo intermediate». *J. Am. Chem. Soc.*, 140 (2018), p. 3916-3928.
- [4] SCHWIZER, F.; OKAMOTO, Y.; HEINISCH, T.; GU, Y.; PELLIZZONI, M. M.; LEBRUN, V.; REUTER, R.; KÖHLER, V.; LEWIS, J. C.; WARD, T. R. «Artificial metalloenzymes: Reaction scope and optimization strategies». *Chem. Rev.*, 181 (2018), p. 142-231.
- [5] *The Nobel Prize in Chemistry 2018. Summary* [en línia]. <<https://www.nobelprize.org/prizes/chemistry/2018/summary/>> [Consulta: 29 maig 2023].
- [6] SERRANO-PLANA, J.; RUMO, C.; REBELEIN, J. G.; PETERSON, R. L.; BARNET, M.; WARD, T. R. «Enantioselective hydroxylation of benzylic C(sp³)-H bonds by an artificial iron hydroxylase based on the biotin-streptavidin technology». *J. Am. Chem. Soc.*, 142 (2020), p. 10617-10623.
- [7] *Nature Communications* [en línia]. <<https://www.nature.com/ncomms/>> [Consulta: 29 maig 2023].
- [8] *Nature Chemistry* [en línia]. <<https://www.nature.com/nchem/>> [Consulta: 27 agost 2023].
- [9] a) SERRANO-PLANA, J. «Double-walled design for tetrahedral cages». *Nat. Chem.*, 13 (2021), p. 729. b) SERRANO-PLANA, J. «Aluminium analogue of oxirane». *Nat. Chem.*, 14 (2022), p. 14.
- [10] *Nature Communications. Collection: f-block elements* [en línia]. <<https://www.nature.com/collections/highbeiiij>> [Consulta: 29 maig 2023].

Entrevista a Alexandre Cevallos, director tècnic de Lucta, S. A. i president de l'AEFAA

Ciril Jimeno i Montserrat Heras

Editors de la REVISTA DE LA SOCIETAT CATALANA DE QUÍMICA



Alexandre Cevallos. Imatge cedida per Lucta, S. A.

Iniciem aquesta entrevista presentant breument el senyor Alexandre Cevallos (Barcelona, 1976), llicenciat en química per la Universitat de Barcelona, que actualment treballa com a director tècnic de l'empresa de fragàncies, aromes i additius per a l'alimentació animal Lucta, S. A., fundada a Barcelona el 1949 [1]. Des de fa un any aproximadament ha estat nomenat president de l'Asociación Española de Fragancias y Aromas Alimentarios (AEFAA) [2].

Com ha estat la seva carrera professional des que va acabar la llicenciatura en química? Ens en podria fer cinc cèntims?

En acabar la carrera vaig fer el Màster en Química Experimental a la Universitat de Barcelona. A més d'ampliar els meus coneixements i adquirir experiència en un laboratori de síntesi, el màster també em va ajudar a trobar la meva primera feina, ja que el grup de recerca feia projectes amb Novartis.

Així que vaig iniciar la meva carrera a Itàlia l'any 1999 a una de les plantes de fabricació de principis actius farmacèutics del grup Novartis. Vaig començar com a químic de laboratori i vaig evolucionar ràpidament cap a químic de processos, responsable d'R+D i finalment responsable de producció, seguint el creixement en aquell moment del negoci dels antibiòtics genèrics.

Vaig tornar a Barcelona l'any 2005 i em vaig incorporar a una fàbrica de cosmètics per a tercers. Vaig començar com a di-

rector tècnic i seguidament d'innovació, responsable de la formulació i ampliació de productes com ombres d'ulls, llapis de llavis o rímel. L'any 2011 em vaig traslladar a una empresa de fragàncies, on vaig tenir a càrrec meu totes les àrees implicades en el disseny del producte (perfumistes, aplicacions, anàlisi de productes de mercat). Aquesta va ser també la meva primera experiència en l'àmbit normatiu, com a responsable del compliment del producte i com a representant de l'empresa en converses amb organismes reguladors, proveïdors i equips centrals de la indústria.

Des del 2015 treballa a Lucta, on lidero un equip global basat en cinc centres (Espanya, els Estats Units, la Xina, Mèxic i Colòmbia) que cobreix les àrees de qualitat, regulació, anàlisi i dades mestres per a les tres divisions del grup (aromes, fragàncies i additius per a l'alimentació animal).

Com va ser el salt de la indústria farmacèutica al de la indústria de fragàncies i aromes? Quines diferències hi ha respecte a la indústria química convencional o farmacèutica?

La base del negoci de les aromes i les fragàncies és la formulació del producte a partir d'una paleta de més de tres mil ingredients, naturals o sintètics. La química convencional apareix en l'obtenció dels ingredients sintètics, amb un ventall molt ampli de reaccions (algunes de senzilles i altres de bastant complexes). La majoria d'aquestes matèries primeres estan disponibles comercialment, de manera que poques



FIGURA 1. Laboratori i unitat de producció de fragàncies de Lucta, S. A. Imatges cedides per Lucta, S. A.

empreses del sector tenen capacitat de síntesi pròpia (entre aquestes, Lucta).

Quina diferència hi ha entre *aroma* i *fragància*? Les fragàncies representen un nivell més alt (i car) de complexitat química o es tracta simplement d'aplicacions diferents?

Tant les aromes com les fragàncies es componen de molècules volàtils que donen lloc a un determinat efecte olfatiu (nota i intensitat) en l'aplicació desitjada (per exemple, un suavitzant o una llaminadura). Però tenen una composició molt diferent, tant per la tecnologia associada a l'aplicació final (per exemple, solubilitat, procés tèrmic o interacció amb la matriu) com per les regulacions (matèries primeres que estan permeses en cada cas i estàndards que han de seguir les plantes de producció corresponents).

Quin paper tenen els químics en la indústria de fragàncies i aromes? Per exemple, en quins camps treballen a Lucta?

Quines tasques hi fan? Quants químics treballen a l'empresa en total?

A Lucta tenim químics en pràcticament totes les àrees de l'empresa: recerca, disseny del producte, analítica, control de qualitat, producció i, fins i tot, compra i venda. Però també tenim enginyers, veterinaris i llicenciats en ciència i tecnologia d'aliments.

No tinc presents les xifres pel que fa al grup (som més de mil treballadors), però als centres que tenim a Espanya hi ha més de cinquanta químics.

Una pregunta tècnica: les patates fregides amb gust de pernil fa molt temps que existeixen. N'hem tastat també amb gust d'ou ferrat. Ens imaginem que aquestes patates no han vist ni el pernil ni un ou en sa vida, però, a més a més d'aquests exemples, quins productes fan les empreses



FIGURA 2. Laboratori d'aplicacions d'aromes dolces i unitat de producció d'aromes sòlides de Lucta, S. A. Imatges cedides per Lucta, S. A.

d'aromes i fragàncies? Quants tipus de compostos es fabriquen i quines aplicacions tenen?

Les aromes emprades a les patates amb gust de pernil o d'ou ferrat es componen d'una combinació de molècules volàtils que són presents al pernil o als ous ferrats reals, però que s'han obtingut a través de processos d'extracció o de síntesi i després s'han combinat per a reproduir l'efecte organolèptic de l'aliment o apropar-s'hi.

Les aplicacions de les aromes i les fragàncies són gairebé infinites! Les aromes són clau en la majoria d'aliments que consumim: galetes, cereals, iogurts, gelats, laminadures, begudes alcohòliques, margarines, embotits, hamburgueses veganes, pizzes, snacks, salses o menjars preparats.

Dins les fragàncies tots tenim presents els perfums, les cremes o els suavitzants, però també en trobem als pintallavis, les joguines infantils, els repel·lents per a insectes, les pastes de dents, els bolquers, el paper higiènic, les espelmes, les pintures o els productes per a enllustar les sabates.

Hi ha aromes adaptades a uns països o uns col·lectius determinats? Com és d'important la percepció que es té d'un producte perquè triomfi en el mercat? El que es considera que fa «bona olor» o «mala olor» depèn del lloc? Tornant a l'exemple de les patates amb gust d'ou ferrat, existeixen i tenen èxit a països com el Regne Unit, Rússia o l'Índia?
Els gustos són molt locals i l'olor del producte (per tant, l'aroma o la fragància) és determinant en la tria del consumidor per a decantar-se per un producte o un altre. Com a exemple dins les fragàncies em venen al cap els perfums orientals,

molt diferents dels perfums a què estem habituats a Occident, fins al punt que per a un no iniciat és molt difícil distingir si un perfum és masculí o femení. En el cas de les aromes, també hi ha notes molt característiques segons la geografia, com els snacks picants a Mèxic, els refrescs als Estats Units (recordeu la Cherry Coke?) o les galetes amb notes dolces i càrnies a la Xina.

Per tant, les patates fregides amb gust de pernil o d'ou ferrat són específiques per al mercat espanyol i rarament les trobarem o tindran èxit fora del nostre territori.

Parlem ara del seu càrrec com a president de l'AEFAA. Quina funció té l'AEFAA i quines tasques hi fa com a president?

L'associació es va fundar el 1982 i representa el 90% de la indústria espanyola d'aromes i fragàncies. La nostra missió és representar el sector espanyol davant la indústria europea i davant les autoritats nacionals i internacionals, interaccionant amb les autoritats i col·laborant-hi a l'hora de preparar les noves regulacions que afecten el sector, proporcionant un fòrum de diàleg en què la nostra indústria desenvolupi posicions i directrius i ajudant els membres perquè els seus productes compleixin aquest entorn regulador en evolució constant.

Com a president represento l'associació davant les autoritats i les altres associacions espanyoles i europees, però també soc responsable d'implementar les iniciatives i els projectes encomanats per la junta directiva, al costat del director executiu.



FIGURA 3. Laboratori d'aplicacions d'aromes de Lucta, S. A. Imatges cedides per Lucta, S. A.

Com és d'important la indústria catalana d'aromes i fragàncies dins el conjunt de l'espanyola? I a escala internacional?

De les trenta-sis empreses que formen l'associació, vint-i-tres es troben a Catalunya. L'aportació del sector al producte interior brut nacional és molt rellevant, gairebé 1.700 milions d'euros, dels quals el 75% correspon a les empreses amb seu a Catalunya.

El sector ha aconseguit aquesta xifra de negoci gràcies a un creixement sostingut al llarg dels anys pel seu dinamisme, creativitat i vocació exportadora. Aquest dinamisme i aquesta creativitat són clau, atès que les aromes i les fragàncies són ingredients diferencials en el desenvolupament de nous llançaments de productes d'alimentació, cosmètica i cura de la llar.

Creu que, actualment, els graduats en química catalans arriben a la indústria amb les competències suficients per a desenvolupar la feina?

Els graduats en química arriben a la indústria amb una bona base, però per a desenvolupar la feina necessiten formar-se i agafar experiència a l'empresa. Les competències poden ser

suficients per a tasques molt concretes de laboratori, però per a altres àrees com la regulació o la garantia de qualitat veiem que venen més preparats d'altres graus, com ciència i tecnologia d'aliments.

Per acabar, què aconsellaria als químics joves que han acabat els estudis recentment i que es volen incorporar a la indústria?

Tot i la gran implantació de la indústria química a Catalunya, jo aconsellaria als joves que no es limitin a cercar dins del territori i que es plantegin la possibilitat de tenir una experiència laboral en un altre país abans de començar a establir lligams que després faran que sigui més complicat marxar.

Fonts d'Internet

[1] *Lucta* [en línia]. <<https://www.lucta.com/>> [Consulta: 3 juliol 2023].

[2] *Asociación Española de Fragancias y Aromas Alimentarios* [en línia]. <<https://www.aefaa.com/>> [Consulta: 3 juliol 2023].

Activitats destacades de la Societat Catalana de Química

Conferències Enric Casassas i Fèlix Serratosa

La Societat Catalana de Química (SCQ), com cada any, ha col·laborat en l'organització de les conferències Enric Casassas i Fèlix Serratosa.

La XXII Conferència Enric Casassas es va celebrar el 16 de desembre de 2022 a la Facultat de Ciències i Biociències de la Universitat Autònoma de Barcelona (UAB). En aquesta jornada, sota el títol *Teledetecció*, s'hi van presentar tres ponències sobre anàlisi remota: «Mètodes i aplicacions de l'observació de la Terra en l'agricultura», per Jordi Cristóbal, investigador de l'Institut de Recerca i Tecnologia Agroalimentàries (IRTA); «Optical remote sensing instruments: LIDAR», per Markus Gaug, professor de la UAB, i «Chemical analysis in planetary exploration. The instrument suite of the NASA's MARS 2020 mission Perseverance rover», per Javier Laserna, professor de la Universitat de Màlaga.

La primera sessió de la 27a Conferència Fèlix Serratosa va tenir lloc a la sala d'actes de la Facultat de Ciències i Biociències de la UAB el 31 de gener de 2023, amb la conferència de la professora Mercedes Amat, de la Universitat de Barcelona (UB), titulada «Enantioselective total synthesis of structurally diverse natural products from common scaffolds», i la del professor Richmond Sarpong, de la Universitat de Califòrnia a Berkeley (EUA), que portava per títol «Break-it-to-make-it strategies for synthesis inspired by complex natural products». La segona sessió d'aquesta edició es va celebrar l'1 de febrer de 2023 a la sala d'actes de l'Institut de Química Avançada de Catalunya (IQAC-CSIC) amb la segona conferència del professor Richmond Sarpong, titulada «Skeletal editing in complex molecule synthesis».

Jornada Any Internacional del Vidre (IYoG-2022)

L'Assemblea General de les Nacions Unides va declarar el 2022 l'Any Internacional del Vidre (International Year of Glass, IYoG-2022) amb l'objectiu de fer visible la importància científica, econòmica, ambiental i cultural d'aquest material, que ha tingut un paper fonamental en el desenvolupament de la humanitat. La Societat Catalana de Química (SCQ) es va sumar a la commemoració de l'IYoG-2022 organitzant la jornada *El món del vidre i dels vidriats*. La jornada, que tenia la finalitat de

mostrar diversos aspectes del món del vidre i dels vidriats del nostre país, es va celebrar el 29 de novembre de 2022 a la Sala Pere i Joan Coromines de l'IEC en format dual, presencial i virtual. El secretari general de l'IEC, Àngel Messeguer, va donar la benvinguda als assistents i va inaugurar la jornada, que es va dividir en tres blocs. En el primer bloc, amb el títol *La fabricació del vidre*, s'hi van presentar les ponències «La fàbrica de vidre del Masnou: passat, present i futur», a càrrec de Vicenç Pedret i Clemente, president de l'empresa Ramon Clemente, SA; «El museu del vidre de Vimbodí, vida i activitat d'un poble», a càrrec de Joan Canela i Ríos, alcalde de Vimbodí i Poblet, i «Evolució històrica de la fabricació de vidre i vitralls», a càrrec de Trinitat Pradell i Cara, del Grup de Recerca de Materials Metaestables i Nanoestructurats de la Universitat Politècnica de Catalunya. En el segon bloc, amb el títol *Ceràmica vidriada*, s'hi van presentar les ponències «Efectes del foc reductor en la cuita de ceràmica d'alta temperatura», a càrrec de Pep Madrenas i Palou, ceramista de Folgueroles; «La ceràmica com a ofici», a càrrec de Toni Cumella i Vendrell, ceramista de Granollers, i «Els vidrats: la unió del vidre i la ceràmica», a càrrec de Judit Molera i Marimon, del Grup de Recerca Mecamat de la Universitat de Vic. En el darrer bloc, titulat *El vidre: art i construcció*, s'hi van presentar les ponències «Confecció i restauració de vitralls», a càrrec de Joan Serra i Renom, mestre vitraller de Sabadell; «El vidre en l'art contemporani», a càrrec de Laia Moretó i Alvarado, del Departament d'Arts Visuals i Disseny de



Detalls d'algunes diapositives presentades pels ponents durant la jornada. a) Portada de la jornada amb la claraboia de la casa Arimon de Sabadell restaurada per Joan Serra i Renom, 2004-2005. Fotografia cedida pel restaurador. b) *Aiè*, obra de Laia Moretó i Alvarado, 2017. Fotografia cedida per l'autora. c) L'ús estructural del vidre, Bombay Sapphire Distillery, 2014. Fotografia cedida per Francesc Arbós i Bellapart, dissenyador i productor de l'edifici. d) Ceràmica vidriada del Mercat de Santa Caterina de Barcelona, 2004. Fotografia cedida per Toni Cumella i Vendrell, autor de l'obra.

la Facultat de Belles Arts de la Universitat de Barcelona, i «L'ús estructural del vidre», a càrrec de Francesc Arbós i Bellapart, president de la companyia Bellapart Grup. En finalitzar cada bloc, va tenir lloc una taula rodona amb força participació dels assistents. La pausa cafè va permetre una comunicació més distesa entre els conferenciants i els participants a la jornada. En la cloenda de la jornada, el president de la SCQ, Gregori Ujaque, va adreçar unes paraules d'agraïment als ponents, als assistents i als organitzadors de l'acte, el qual es va retransmetre en directe pel canal YouTube de l'IEC i es troba disponible a l'adreça <https://youtu.be/cXy0M2bHetw>.

Commemoració del Premi Nobel de Química 2022

L'1 de desembre de 2022 es va dur a terme l'acte científic amb motiu de la commemoració del Premi Nobel de Química 2022, que enguany es va atorgar, a parts iguals, a l'investigador nord-americà Karl Barry Sharpless, a l'investigador danès Morten Meldal i a la investigadora nord-americana Carolyn Ruth Bertozzi pels seus treballs en el camp de la química clic i bioortogonal. L'acte va ser presidit per Gregori Ujaque, president de la Societat Catalana de Química (SCQ). En el transcurs de l'acte el doctor Benjamí Oller-Salvia, professor de l'Institut Químic de Sarrià (IQS) i expert en el camp de recerca del Premi Nobel del 2022, va pronunciar la conferència «Com la química clic i la química ortogonal estan transformant la biomedicina i els biomaterials?». La seva aportació es recull en aquest número de la revista en format d'article.



Els nous doctors del curs 2021–2022 amb membres de la Junta de la SCQ. Fotografia cedida per l'IEC.

En acabar la conferència, es van lliurar els diplomes a les persones doctorades a les universitats catalanes en l'àmbit de la química durant el curs 2021–2022. La cloenda de l'acte es va celebrar amb una copa de cava.

1a Reunió de Química Teòrica i Computacional de la SCQ

Els dies 30 i 31 de gener de 2023 va tenir lloc a la Sala Prat de la Riba de la Casa de Convalescència, seu de l'IEC, la 1a Reunió de Química Teòrica i Computacional (RQTC) de la Societat Catalana de Química (SCQ) amb l'objectiu de potenciar la riquesa de joves investigadors en aquest àmbit, com s'havia fet en d'altres reunions de la comunitat de químics teòrics i computacionals dels Països Catalans. Però en aquest nou format es va incorporar la participació més activa d'investigadors sèniors. Aquesta primera edició va ser tot un èxit d'assistència i de qualitat dels treballs presentats, amb un total de 138 participants repartits en sis conferències plenàries, quinze comunicacions orals, trenta-vuit presentacions flaix de pòsters i vint-i-cinc pòsters. La intenció de la SCQ és continuar organitzant aquesta trobada bianualment.



Assistents a la 1a Reunió de Química Teòrica i Computacional de la SCQ. Fotografia cedida per l'IEC.

1a Reunió de Química Inorgànica i Organometàlica de la SCQ

Amb la mateixa filosofia amb què es va organitzar la 1a Reunió de Química Teòrica i Computacional de la Societat Catalana de Química (SCQ), els dies 2 i 3 de febrer, també a la Casa de Con-

valescència de l'IEC, es va celebrar la 1a Reunió de Química Inorgànica i Organometàlica (RQIO) de la SCQ. En aquesta reunió es va donar el protagonisme a joves investigadors, però també a investigadors sèniors de l'àmbit de la química inorgànica i organometàlica dels Països Catalans. A diferència de la reunió dels químics teòrics i computacionals, no hi havia cap precedent de trobades de químics d'aquest àmbit al territori català. Tot i això, també va ser un èxit d'assistència i de qualitat dels treballs presentats, amb un total de 93 inscrits repartits en quatre conferències plenàries, vint-i-set comunicacions orals i trenta-set pòsters. La intenció de la SCQ també és instaurar l'organització d'aquesta reunió bianualment. Cal destacar que, en ambdues reunions, hi van participar investigadors de tot el territori català, de Catalunya, del País Valencià i de les Illes Balears.



Assistents a la 1a Reunió de Química Inorgànica i Organometàlica de la SCQ. Fotografia cedida per Gregori Ujaque.

Patrocini d'altres actes científics

La Societat Catalana de Química (SCQ), en la mesura de les seves possibilitats, patrocina l'organització de diferents activitats relacionades amb la química o amb disciplines afins i hi col·labora.

Els dies 13, 14 i 28 de febrer de 2023 es van celebrar a la Universitat Rovira i Virgili (URV) les XVI Jornades de Química Verda. Aquestes jornades, organitzades per la Facultat de Química de la URV amb el patrocini de la SCQ i l'Associació Empresarial Química de Tarragona (AEQT), enguany van portar per títol *Ètica i química* i es van centrar a reflexionar sobre la responsabilitat dels químics en aspectes tan controvertits com el desenvolupament d'armament químic, els vessaments i accidents químics o la comercialització de productes químics nocius per a la salut i per al medi ambient, amb l'objectiu de reforçar les implicacions ètiques dels científics i dels ciutadans. Al llarg dels tres dies de la jornada es van programar conferències, debats i tallers.

El 7 de juny de 2023 es va celebrar a l'IEC l'XI Jornada Medi Ambient i Societat, que cada any organitzen conjuntament el Departament de Química Ambiental de l'Institut de Diagnòstic Ambiental i Estudis de l'Aigua (IDAEA-CSIC), l'associació Dones d'Avui.Cat, Aigües de Barcelona i la SCQ per commemorar el Dia Mundial del Medi Ambient i per millorar la visibilitat de les dones investigadores del nostre país. Sota el títol *Pautes per a la gestió ambiental*, les ponències van ser impartides per dones que treballen amb vista a paliar els efectes de la sequera, tant per garantir el subministrament d'aigua com per establir mesures i mètodes de control que en garanteixin la qualitat.

Premis Sant Jordi 2023

El Premi de la Societat Catalana de Química dins el marc dels Premis Sant Jordi de l'IEC, que cada any distingeix un treball de fi de grau (TFG) de química realitzat per alumnes d'universitats de terres de llengua catalana, va premiar, en l'edició d'enguany, el treball de Pau Godori i Gironès, titulat *Síntesi d'enins per la funcionalització de C_{60} mitjançant un procés en cascada catalitzat per ruteni*.

L'acte de lliurament dels Premis Sant Jordi 2023 va tenir lloc el divendres 21 d'abril a la Sala Prat de la Riba de la Casa de Convalescència de l'IEC. Teresa Cabré, presidenta de l'Institut, va presidir l'acte acompanyada del conseller de Recerca i Universitats, Joaquim Nadal.



Acte de lliurament dels Premis Sant Jordi 2023. De dreta a esquerra, Pau Godori, premiat per la SCQ; Joaquim Nadal, conseller de Recerca i Universitats; Teresa Cabré, presidenta de l'IEC, i Sonia Gascó i Elsa Xifre, premiades per la Societat Catalana de Tecnologia. Fotografia cedida per l'IEC.

Dissetena edició dels Premis de Batxillerat i XXXV Debat de Química a l'Institut d'Estudis Catalans

Els premis als millors treballs de recerca de batxillerat dins l'àmbit de la química, que cada any convoca la Societat Catalana de Química (SCQ), han arribat a la dissetena edició. La Comissió Avaluadora encarregada de seleccionar els treballs guanyadors d'aquesta edició va valorar molt positivament tant el nombre de treballs presentats com la qualitat excel·lent de tots els treballs participants.

Els guanyadors en l'edició de 2023 van ser dos primers premis *ex aequo*: *L'energia del que queda*, realitzat per Martí Mota Llobet, de l'Institut Alexandre Deulofeu (Figueres), i *Estudi de la vida útil del iogurt*, realitzat per Júlia Figuerola Lorenzana, de l'Institut La Segarra (Cervera).

També es van concedir dos accèssits a Mireia Guash Espinosa, del Col·legi Virolai (Molins de Rei), pel treball titulat *Els cristalls de la xocolata i el 'fat bloom'*, i a Laia Otal Salvans, de l'Institut Lluís de Peguera (Manresa), pel treball titulat *Absorció de la salinitat del sòl amb borratges*.

Nou treballs més van rebre una menció honorífica: els dels estudiants Júlia Escalé, de l'Institut Escola Intermunicipal del Penedès (Sant Sadurn d'Anoia); Mireia Font, de l'Escola Immaculada Concepció (Gavà); Pau Crosas, de l'Institut Ramon Turró i Darder (Malgrat de Mar); Emma Sierra i Naji Abdallah, del Col·legi Santo Angel (Gavà); Marina Hattink, de l'Institut Baix Montseny (Sant Celoni); Jan Salat, de l'Institut La Segarra (Cervera); Helga Colomer, del Saint George's School (Fornells de la Selva); Lucas Larrosa, de l'Institut Gabriel Ferrater i Soler (Reus), i Miquel Fibla, de l'Institut Sòl de Riu (Alcanar).

El lliurament dels premis es va dur a terme durant la jornada del XXXV Debat de Química a l'Institut d'Estudis Catalans, que tingué lloc el 24 de maig de 2023 a la Sala Pere i Joan Corominas de l'IEC. En aquesta edició, el ponent convidat va ser el professor Antoni Planas, del Departament de Bioenginyeria de l'Institut Químic de Sarrià (IQS), que va pronunciar la conferència «La biocatàlisi per a una química sostenible». En el debat central de l'acte, titulat «Quins estudis poden apropar-nos a l'àmbit professional d'aquesta branca del saber. Què hi apor-



Els guanyadors de la 17a edició dels Premis als Treballs de Recerca de Batxillerat dins l'Àmbit de la Química amb membres de la Junta de la SCQ. Fotografia cedida per l'IEC.

ta la química?», es va reflexionar sobre els efectes de la biocatàlisi en l'adaptació o la creació de nous perfils professionals.

En aquest mateix acte es van lliurar els premis als guanyadors del concurs de vídeos «La química de la vida». El concurs va ser organitzat per la SCQ dins el marc de les activitats de l'Any Joan Oró impulsades pel Departament de Recerca i Universitats de la Generalitat de Catalunya i la Fundació Joan Oró, en què es commemorava el centenari del naixement del cèlebre bioquímic lleidatà. Les activitats programades per a l'Any Joan Oró es van centrar a apropar el llegat científic i els valors personals d'aquesta figura cabdal en l'estudi de l'origen de la vida. La SCQ, amb aquest concurs de vídeos, va voler divulgar la importància que ha tingut el científic català Joan Oró, així com el paper de la química en la seva vida. Els guanyadors del concurs de vídeos van ser Mar Carrera Olomí, Amal Bouddouch El Benaissati, Aminata Mballo, Asiaa Kajeious Ennasri i Mariana Hnytko, de l'Institut Guindàvols (Lleida) en la modalitat «ESO». En aquesta mateixa modalitat també es va concedir una menció honorífica a Irene Pueyo París i Stefania Larisa Grigore, de l'Institut Alcarràs. En la modalitat «Batxillerat» el premi es va atorgar al vídeo presentat per Martina Riera López, Ivan Korolev Klonitskiy, Unai Otondo Pozuelo, Biel Nadal Ciurana i Lourdes García Barraza, del Saint George's School (Fornells de la Selva). En aquesta modalitat també es va concedir una menció honorífica a Dora Dereli i Jan Duran Orero, de l'Institut Joaquina Pla i Ferreras (Sant Cugat del Vallès).

Premis de la Societat Catalana de Química en Recerca, Educació i Divulgació 2023

En la tercera edició dels Premis de la SCQ en Recerca, Educació i Divulgació, el professor Arjan W. Kleij, de l'Institut Català d'Investigació Química (ICIQ), ha estat distingit amb el Premi a l'Excel·lència Científica, que reconeix la trajectòria científica d'un investigador o investigadora en l'àmbit de la química que hagi desenvolupat majoritàriament la seva carrera científica en territori català. Els dos premis al Talent Científic Emergent s'han atorgat a la doctora Carla Casadevall Serrano, investigadora Ramón y Cajal de la Universitat Rovira i Virgili (URV) i de l'ICIQ, i a la doctora Sílvia Osuna Oliveras, investigadora ICREA de la Universitat de Girona (UdG), per les seves capacitats de lideratge científic ascendent en l'àrea de la química. El Premi a la Innovació Educativa s'ha atorgat a la doctora Lidia Feliu Soley, de la UdG, pels seus treballs i les seves tasques educatives innovadores en la millora de l'ensenyament de la química. El Premi a l'Activitat Divulgadora de l'edició d'enguany s'ha concedit a Pilar González Duarte, professora emèrita de la Universitat Autònoma de Barcelona (UAB), per les tasques que ha dut a terme en la divulgació de la cultura química en tots els àmbits de la ciutadania.

L'acte públic de lliurament dels Premis es va celebrar el 22 de juny a la Sala Prat de la Riba de l'Institut d'Estudis Catalans i va ser presidit pel secretari general de l'IEC. El lliurament va ser enregistrat i es troba disponible al canal de YouTube de l'IEC.



Acte de lliurament dels Premis de la SCQ en Recerca, Educació i Divulgació 2023. D'esquerra a dreta: Rosa M. Marcé, vicepresidenta de la SCQ; Gregori Ujaque, president de la SCQ; Sílvia Osuna, premi al Talent Científic Emergent; Lidia Feliu, premi a la Innovació Educativa; Carla Casadevall, premi al Talent Científic Emergent; Arjan W. Kleij, premi a l'Excel·lència Científica; Pilar González, premi a l'Activitat Divulgadora; Montserrat Heras, secretària de la SCQ, i Jordi Cuadros, tesorero de la SCQ. Fotografia cedida per Santiago Álvarez.

Reconeixement d'Emplaçaments Històrics Representatius de la Química en el Territori de Parla Catalana 2023

El reconeixement de la Societat Catalana de Química (SCQ) que distingeix aquells emplaçaments històrics (edificis, laboratoris, universitats, indústries, institucions, ciutats, explotacions, manufactures...) representatius de la química en el territori de parla catalana ha arribat ja a la seva tercera edició. En aquesta convocatòria del 2023, la candidatura premiada ha estat la del Laboratori Químic de l'Ebre, precursor de l'actual Institut Químic de Sarrià, que fou creat el 1905 per la Companyia de Jesús, al municipi de Roquetes (Baix Ebre), amb l'objectiu de proporcionar a joves jesuïtes una formació química que conciliés la fe i la ciència. Ben aviat, la formació de química experimental que s'oferia al Laboratori Químic de l'Ebre va atreure llicenciats i enginyers laics. Aquesta nova situació va evidenciar que la ubicació del laboratori no era l'adequada i el 1916 les seves instal·lacions es van traslladar a l'actual seu de la Via Augusta, al districte de Sarrià de Barcelona.

L'acte de descobriment de la placa al Laboratori Químic de l'Ebre, en reconeixement de la rellevància de l'emplaçament, va tenir lloc el 22 de novembre de 2023.



Acte de descobriment de la placa al Laboratori Químic de l'Ebre, en reconeixement de la rellevància de l'emplaçament. D'esquerra a dreta, Ivan Garcia, alcalde de Roquetes; Gregori Ujaque, president de la SCQ; Salvador Borrós, director de l'IQS, i Àngel Messeguer, secretari general de l'IEC. Fotografia cedida per Rosa Maria Marcé.

