

Revista de la

Societat Catalana de Química

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



19 / 2020

URL: <http://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



19/2020

<http://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

Pere Grapi Vilumara

Josefina Guitart Mas

Ciril Jimeno Mollet

Lurdes Jordi Vilaró

Anna de Juan Capdevila

Josep Lluís Lliberia Blasco

Arben Merkoçi

Laia Pellejà i Puxeu

Nora Ventosa i Rull

Anton Vidal i Ferran

Vocal jove: Benjamí Oller Salvia

Delegat de l'IEC: Jordi Llorca Piqué

Revista de la Societat Catalana de Química

Director: Carles Bo i Jané (ICIQ)

Consell Editorial: Ciril Jimeno Mollet (IQAC-CSIC)

i Montserrat Heras Corominas (UdG)

Revisió lingüística: Unitat de Correcció del Servei Editorial de l'IEC

© 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: rscq@iec.cat

REVISTA ANUAL

ISSN: 2013-9853

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 conferenciants 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:

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

Aquesta obra està subjecta —llevat que s'indiqui el contrari en el text, en les fotografies o en altres il·lustracions— 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 <http://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
Nanopartícules inorgàniques per al diagnòstic i el tractament del càncer <i>per Carlota Ramos Casanova, Marina Llenas Martínez, Stefania Sandoval i Gerard Tobías Rossell</i>	p. 7
Access to new (Cat)[Cu(CF₃)₂] complexes as efficient trifluoromethylating agents in the activation of aryl halides <i>per Carlota Odena, Sara Martínez de Salinas i Mónica H. Pérez-Temprano</i>	p. 21
Nou funcional de la densitat per al càlcul de segones hiperpolaritzabilitats <i>per Pau Besalú-Sala, Pedro Salvador, Eduard Matito i Josep M. Luis</i>	p. 32
Metodologia per a la síntesi asimètrica de lligands P-estereogènics <i>per Pep Rojo, Antoni Riera i Xavier Verdaguer</i>	p. 38
Matar o repel·lir? Superfícies antimicrobianes basades en plata <i>per Cristina García-Bonillo, Robert Teixidó, Joan Gilabert-Porres i Salvador Borrós</i>	p. 46
Lligands tioèter-carbè N-heterocíclics per a la hidrogenació asimètrica d'olefines: perspectiva i oportunitats <i>per Pol de la Cruz-Sánchez, Òscar Pàmies i Montserrat Diéguez</i>	p. 56
Transport difús de contaminants orgànics persistents en zones d'alta muntanya i impacte sobre la salut dels ecosistemes <i>per Raimon M. Prats, Barend L. van Drooge, Pilar Fernández i Joan O. Grimalt</i>	p. 72
Quimiometria, imatges hiperespectrals i teixit vegetal: fem ús de tota la informació de les nostres dades? <i>per Adrián Gómez-Sánchez, Mónica Marro, María Marsal, Pablo Loza-Álvarez i Anna de Juan</i>	p. 83
Cinquanta anys del Concurs Internacional de Focs d'Artifici de Blanes. Celebrem-ho amb els cinquanta elements químics d'una nit de focs <i>per Pep Anton Vieta</i>	p. 96
Celebrem el Premi Nobel de Química 2019. El desenvolupament de les bateries d'ió liti: de la química d'intercalació al món recarregable <i>per M. Rosa Palacín</i>	p. 108
Químics catalans al món: Pilar Calleja Ramos. Wiley-VCH (Alemanya)	p. 116
Químics catalans al món: Marc Vendrell. Centre for Inflammation Research (Escòcia, Regne Unit)	p. 118
Activitats destacades de la Societat Catalana de Química	p. 121

Editorial

A causa de la pandèmia de la COVID-19, aquest 2020 ha estat un any, en el millor dels casos, complicat. Això també ha afectat el desenvolupament normal de l'activitat científica i educativa a Catalunya, amb la cancel·lació de classes, pràctiques, congressos i reunions, i la disminució de l'activitat investigadora pel tancament de laboratoris i la suspensió de les estades d'estudiants de grau, màster i doctorat.

La REVISTA DE LA SOCIETAT CATALANA DE QUÍMICA, però, ha pogut funcionar amb normalitat i estem molt contents de poder presentar-vos-la de nou en aquest número 19. En part, hem d'agrair al Servei Editorial de l'Institut d'Estudis Catalans (IEC) les innovacions que han posat en marxa per desenvolupar el procés editorial de manera totalment digital, que ens han permès d'agilitzar considerablement la publicació de la revista.

Afortunadament, es va poder dur a terme amb normalitat l'Onzena Trobada de Joves Investigadors dels Països Catalans entre el 28 i el 30 de gener, a l'Escola Politècnica Superior d'Enginyeria de Vilanova i la Geltrú, amb una bona participació i la barreja habitual de conferències plenàries i comunicacions distribuïdes entre diferents simposis. Els joves investigadors guanyadors dels premis als diversos simposis ens presenten els seus treballs en aquest número de la revista. També comptem amb l'article del Premi Sant Jordi 2019 al millor treball de fi de grau, un article sobre la utilització de nanopartícules inorgàniques per combatre el càncer, un article de divulgació sobre la pirotècnia i la química i les seccions habituals sobre el Premi Nobel de Química i «Químics catalans al món». Esperem que en gaudiu.

Cal destacar que també es va poder dur a terme la renovació de la Junta de la Societat Catalana de Química amb normalitat, emprant per primer cop exclusivament un sistema de votació electrònica que va afavorir la participació dels socis. Les eleccions van tenir lloc el 26 de febrer, i la nova Junta, presidida per Gregori Ujaque, es va posar a treballar immediatament. Des d'aquestes pàgines volem agrair l'extraordinària feina desenvolupada per la Junta anterior, encapçalada pel

seu president, Carles Bo, que, juntament amb Joan Cirujeda i Ramón Sayós, fins ara tresorer de la Societat Catalana de Química, no continuaran a la Junta actual. Cal destacar l'esforç incondicional dut a terme per Carles Bo i la seva Junta, aquest darrer any, per organitzar tots els actes de celebració de l'Any Internacional de la Taula Periòdica.

El primer article d'aquest número ha estat escrit per Gerard Tobías i col·laboradors, de l'Institut de Ciència de Materials de Barcelona (ICMAB-CSIC), i analitza l'ús de nanopartícules inorgàniques per al diagnòstic i el tractament del càncer. El segon article, basat en el treball guanyador del Premi Sant Jordi 2019, és de Carlota Odena i col·laboradors, de l'Institut Català d'Investigació Química (ICIQ); tracta sobre nous catalitzadors de coure com a agents trifluorometilants de compostos orgànics.

El tercer article és de Pau Besalú-Sala i col·laboradors, del Departament de Química i l'Institut de Química Computacional i Catàlisi de la Universitat de Girona, i parla d'un nou funcional de la densitat per al càlcul de segones hiperpolaritzabilitats. Pau Besalú-Sala va ser el guanyador del simposi «Teoria i modelatge» de l'Onzena Trobada de Joves Investigadors dels Països Catalans.

A continuació tenim un treball de Pep Rojo i col·laboradors, de l'Institut de Recerca Biomèdica (IRB) de Barcelona, sobre la preparació estereoselectiva de lligands *P*-estereogènics, com a guanyador del simposi «Metodologia sintètica de compostos orgànics i inorgànics» de l'Onzena Trobada de Joves Investigadors dels Països Catalans.

Tot seguit us presentem l'article de Cristina García-Bonillo i col·laboradors, de l'Institut Químic de Sarrià (IQS), com a resultat del premi obtingut a la millor presentació del simposi «Materials i química de l'estat sòlid». Tracta sobre els efectes antimicrobians de les superfícies basades en plata.

A continuació tenim un article signat per Pol de la Cruz-Sánchez i col·laboradors, de la Universitat Rovira i Virgili (URV), com a guanyador del premi a la millor presentació del simposi «Catàlisi». Versa sobre els lligands de tipus tioèter-carbè *N*-heterocíclics per a la hidrogenació asimètrica d'olefines.

Seguidament, a l'article de Raimon M. Prats i col·laboradors, de l'Institut de Diagnosi Ambiental i Estudis de l'Aigua (IDAEA-CSIC), se'ns exposa el transport de contaminants orgànics a l'alta muntanya i el seu impacte en els ecosistemes. Aquest treball va resultar guanyador al simposi «Medi ambient i qualitat de vida».

El premi a la millor presentació del simposi «Metodologia analítica» va correspondre a Adrián Gómez-Sánchez, de la Universitat de Barcelona (UB), que, juntament amb altres investigadors de la UB i l'Institut de Ciències Fotòniques (ICFO), ens presenta un article sobre el tractament quimiomètric de les dades generades per les imatges hiperespectrals de teixits vegetals.

D'altra banda, us oferim un article de Pep Anton Vieta (Saint George's School, Girona) sobre la relació entre la pirotècnia i els elements químics.

Amb motiu de la concessió del Premi Nobel de Química 2019 a Goodenough, Whittingham i Yoshino pel desenvolupament de les bateries d'ió liti, la doctora M. Rosa Palacín (ICMAB-CSIC) va pronunciar una conferència sobre aquest tema a la seu de l'IEC el desembre passat, en l'acte de celebració que ja ha esdevingut un clàssic de la Societat Catalana de Química (SCQ). La podeu trobar ara a la revista en forma d'article.

Finalment, acabem aquest número amb uns breus resums de la carrera científica i professional de dos químics catalans al món, Pilar Calleja (Alemanya) i Marc Vendrell (Escòcia), que

de ben segur seran font d'inspiració per als nostres joves investigadors, i amb la secció «Activitats destacades de la Societat Catalana de Química», que conté les activitats principals en què s'ha implicat la nostra Societat des de finals del 2019 fins al setembre del 2020. Cal destacar que, malgrat la pandèmia de la COVID-19, les activitats més rellevants que organitza periòdicament la SCQ s'han pogut dur a terme, ja que estaven programades per a finals del 2019 i per al primer trimestre del 2020.

Per acabar, us encoratgem a proposar-nos articles i treballs que puguin motivar l'interès d'un ampli ventall de lectors. El nostre objectiu és contribuir a la difusió de la química i dels diversos àmbits que hi estan relacionats, des d'un punt de vista tant acadèmic com divulgatiu. No dubteu a contactar amb nosaltres (a rscq@iec.cat o a les nostres adreces professionals) per enviar-nos treballs per publicar, així com qualsevol dubte o 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

Nanopartícules inorgàniques per al diagnòstic i el tractament del càncer *Inorganic nanoparticles for cancer diagnosis and therapy*

Carlota Ramos Casanova, Marina Llenas Martínez, Stefania Sandoval i Gerard Tobías Rossell
Institut de Ciència de Materials de Barcelona (ICMAB-CSIC)

Resum: La investigació de les nanopartícules en biomedicina ha registrat un interès creixent en els últims anys ateses les prometedores propietats que tenen per al diagnòstic i el tractament del càncer. En aquest article s'exposen els mecanismes d'actuació d'aquest tipus de nanomaterials contra les cèl·lules tumorals i les estratègies de disseny per a millorar-ne l'eficàcia. També s'exploren els principals tipus de nanopartícules inorgàniques que han destacat per les seves característiques en el camp de l'oncologia.

Paraules clau: Nanopartícules, tumors, càncer, tractament, diagnòstic.

Abstract: Research on nanoparticles in biomedicine has aroused growing interest in recent years due to their promising properties for cancer diagnosis and therapy. This paper discusses the mechanisms of action of this type of nanomaterials in relation to tumor cells, as well as the design strategies to improve their performance. The main types of inorganic nanoparticles that have stood out for their characteristics in the field of oncology are also presented.

Keywords: Nanoparticles, tumors, cancer, therapy, diagnosis.

Introducció

El càncer és la segona causa de mort a escala mundial i es calcula que, només el 2018, va ser responsable d'unes 9,6 milions de morts arreu del món [1]. Malgrat els esforços realitzats en termes de prevenció i per millorar el tractament de la malaltia, aproximadament una de cada sis morts a escala global és deguda al càncer, un 70% de les quals són produïdes en països de renda mitjana i baixa [1]. Els tractaments convencionals inclouen la cirurgia, la radioteràpia i la quimioteràpia. Són mètodes generalment invasius o que malmeten teixit sa. En el cas de la quimioteràpia, hi ha una distribució poc específica al llarg del cos, fet que comporta l'aparició de nombrosos efectes secundaris i restringeix la quantitat de fàrmac administrable al pacient. És per això que des de fa uns anys ha anat creixent un gran interès pel disseny de noves tecnologies que permetin dirigir el fàrmac de manera selectiva a les cèl·lules diana (en el cas del càncer, a les cèl·lules tumorals), per disminuir al màxim el nombre de cèl·lules sanes afectades i millorar l'especificitat del tractament [2]. Aquesta estratègia permet aconseguir la concentració adient al punt on es vol actuar, administrant una quantitat de fàrmac menor, per reduir l'aparició d'efectes secundaris i millorar la qualitat de vida dels pacients [3].

L'ús de la nanotecnologia està suposant un gran avenç en el diagnòstic i el tractament del càncer. Les nanopartícules (NP) emergeixen com a plataformes ideals per a l'encapsulació de fàrmacs i el seu alliberament posterior, no només per la seva acumulació específica en tumors i la captació activa en cèl·lules [4], sinó també per la biocompatibilitat i la possible biodegradabilitat dels materials que les componen. Actualment, s'estan investigant NP amb matrius tant orgàniques com inorgàniques, amb aplicacions específiques en funció de la mida, la morfologia i la naturalesa química, fet que obre un ventall de possibilitats per tractar diversos tipus de malalties. La figura 1 mostra alguns exemples de nanomaterials que s'exploren activament avui dia, amb propietats com a agents efectius per al diagnòstic i el tractament del càncer.

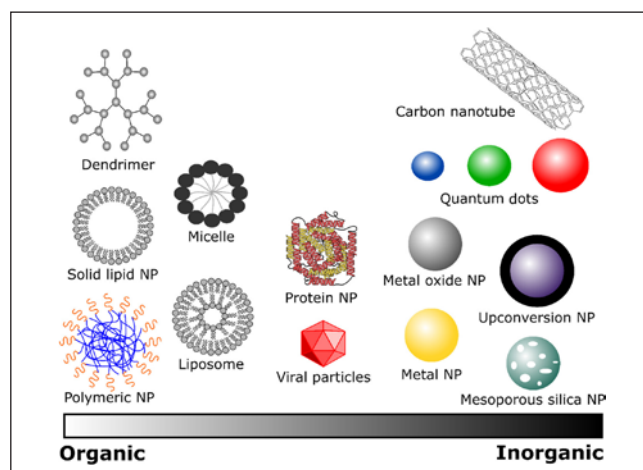


FIGURA 1. Tipus de nanomaterials amb aplicacions potencials per al diagnòstic i el tractament del càncer [5]. Reproduït d'Elsevier Ltd. 2019, sota llicència CC BY-NC-ND (<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/deed.ca>).

Les NP presenten avantatges clars respecte a l'administració convencional de fàrmacs. La integració del principi actiu en nanomaterials ofereix una protecció contra la degradació prematura i la interacció amb l'entorn biològic. A més, les NP augmenten l'absorció de fàrmacs en el teixit diana, permeten un millor control de la farmacocinètica i del perfil de distribució del fàrmac en el teixit i milloren la penetració intracel·lular [6].

Aquest article se centra a explorar la síntesi i l'ús dels diferents tipus de nanopartícules inorgàniques emprats en el diagnòstic i el tractament del càncer: NP metàl·liques i d'òxids metàl·lics, punts quàntics, NP de conversió ascendent, NP de sílice mesoporosa i nanomaterials de carboni. No s'hi aborden les NP orgàniques, perquè ja es van explorar parcialment en un treball previ publicat en aquesta mateixa revista [7]. En el present treball s'exposen també els mecanismes d'acumulació de les NP a les cèl·lules tumorals i d'alliberament dels fàrmacs un cop són dins la cèl·lula.

Distribució i acumulació de nanopartícules i alliberament controlat de l'agent actiu

Administració i biodistribució

Els fàrmacs poden entrar al cos per via oral, intravascular, transdèrmica o pulmonar, per arribar a la zona que s'ha de tractar [8]. En el cas del càncer, a més, hi ha la possibilitat d'una administració intratumoral. La via oral és la més simple de totes: les NP arriben a l'estómac i són absorbides a l'intestí, i d'allà seguidament entren al torrent sanguini. Tot i ser una via no invasiva, presenta diversos reptes, ja que la partícula ha de poder aguantar el pH fortament àcid de l'estómac i la mucosa intestinal del pacient ha d'estar en bones condicions. La via d'administració oral, junt amb la intravascular, presenten inherentment un efecte sistèmic més ràpid que altres vies, perquè les NP s'escampen per tot l'organisme a través del torrent sanguini. Aquesta característica, tanmateix, pot comportar que generin una toxicitat sistèmica [8]. Les NP en circulació han de superar diverses barreres fisiològiques per a poder transportar de manera controlada el fàrmac des del punt d'administració fins a les cèl·lules diana. La degradació, la captura per macròfags del sistema reticuloendotelial (RES, de l'anglès *reticuloendothelial system*), l'emascament de pro-

teïnes o l'acumulació en punts del cos no desitjats són alguns dels obstacles que cal vèncer durant el transport de les partícules a través del torrent sanguini [9]. El comportament del nanomaterial enfront d'aquests fenòmens està directament relacionat amb la seva geometria, mida o càrrega de superfície, així com amb la seva composició química; tot això en dicta la biodistribució i l'acumulació a l'organisme [10].

Les administracions transdèrmica, pulmonar i intratumoral són vies d'acció local que no requereixen que les NP passin al sistema circulatori i s'acumulin posteriorment a la zona per tractar. La via transdèrmica, en forma de pegats o cremes, és una via no invasiva amb una gran superfície per a l'administració. No obstant això, no només pot produir irritació local, sinó que també pot donar lloc a una translocació cap al sistema circulatori. Els mateixos inconvenients poden aparèixer en l'administració pulmonar mitjançant inhaladors o aerosols. Aquesta via, a més, pot resultar perillosa si es formen agregats de NP, ja que poden taponar els capil·lars dels pulmons i provocar l'asfíxia del pacient. D'altra banda, però, presenta l'avantatge distintiu que evita el pas de les partícules al fetge [8]. Finalment, la via intratumoral possibilita l'accés directe a les cèl·lules objectiu, sempre que no es produeixi una degradació de les NP i que la captació i la distribució intracel·lulars siguin satisfactòries [9].

Mecanismes d'acumulació de NP en cèl·lules tumorals

Les nanopartícules s'acumulen a les cèl·lules tumorals a través de dos tipus de mecanismes: de direccionament (*targeting*) passiu i actiu (figura 2).

El direccionament passiu es basa principalment en l'efecte de permeabilitat i retenció millorades (EPR, de l'anglès *enhanced permeability and retention effect*). En un tumor, la ràpida proliferació de les cèl·lules cancerígenes motiva la formació de nous vasos sanguinis (angiogènesi) i el desviament de vasos ja existents per al subministrament d'oxigen i nutrients suficients. D'això en resulta un desequilibri dels reguladors angiogènics, que provoca que els vasos al voltant del tumor presentin una arquitectura desorganitzada i nombrosos porus a l'endoteli. Aquests espais o fenestracions entre les cèl·lules endotelials afavoreixen que els vasos tumorals siguin més permeables i permeten que les macromolècules o nanopartí-

cules que circulen pel torrent sanguini puguin extravasar-se i acumular-se a la matriu del tumor. D'altra banda, el creixement accelerat del teixit tumoral ocasiona un deteriorament del drenatge limfàtic, que condueix a un augment de la retenció de les nanopartícules acumulades en aquest teixit. L'efecte EPR, doncs, descriu la suma de tots aquests factors [11-14].

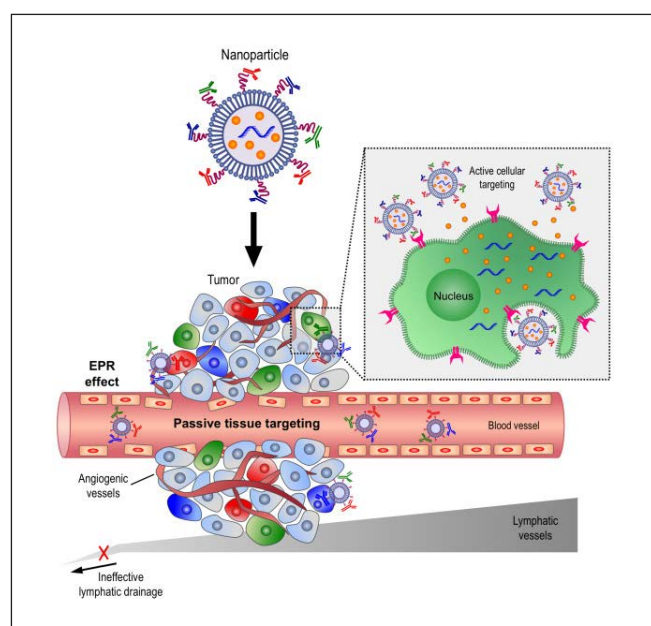


FIGURA 2. Representació esquemàtica dels mecanismes d'aproximació i acumulació dels nanomaterials a les cèl·lules tumorals [15]. Reproduït de BioMed Central Ltd. 2014, sota llicència CC BY (<https://creativecommons.org/licenses/by/2.0/deed.ca>).

Per a assegurar un direccionament òptim de les NP en els teixits tumorals i que siguin efectives com a nanotransportadors de fàrmacs, tanmateix, cal combinar el direccionament passiu amb l'actiu. El direccionament actiu es basa en processos de reconeixement molecular selectius per a les cèl·lules tumorals a través d'interaccions lligand-receptor o anticòs-antigen [16, 17]. L'estratègia consisteix a funcionalitzar la superfície de les NP amb lligands afins a receptors que estan sobreexpressats als tumors, perquè els reconeguin i s'hi enllacin. Alguns dels lligands més utilitzats són molècules petites, pèptids, anticòs o fragments d'anticòs i àcids nucleics, com, per exemple, aptàmers [18]. El direccionament actiu millora la retenció de NP a les zones per tractar i la seva internalització per endocitosis a les cèl·lules objectiu [18, 19].

Alguns factors, però, juguen en contra de l'acumulació de NP a les zones tumorals. És el cas de l'elevada pressió del líquid intersticial (IFP, de l'anglès *interstitial fluid pressure*) que s'experimenta als tumors, i que pot ser de deu a quaranta vegades

superior a la d'un teixit normal. Aquesta barrera suposa un obstacle en el tractament del càncer, ja que implica una baixa concentració de NP al tumor i la consegüent captació ineficient dels agents terapèutics [20, 21].

Mecanismes d'alliberament controlat dels fàrmacs

L'alliberament controlat dels fàrmacs integrats en NP es basa en la resposta dels nanomaterials a estímuls específics. Aquests estímuls provoquen un canvi en les propietats físico-químiques de les partícules, que permet, d'aquesta manera, l'alliberament del principi actiu.

Els estímuls es classifiquen en interns, entre els quals destaquen variacions en el pH, enzims o petites molècules, i externs, com ara la temperatura, la llum o els ultrasons, entre d'altres (figura 3). Els estímuls interns responen a diferències fisiològiques que hi ha entre l'entorn extracel·lular dels tumors sòlids i els teixits normals, mentre que els mecanismes d'activació externs es projecten específicament i des de l'exterior cap a la zona que es vol tractar. El principi de l'alliberament controlat de fàrmacs és especialment interessant i efectiu quan es volen evitar els efectes secundaris tòxics en òrgans sans [18, 22]. En NP poroses, per exemple, en les quals el fàrmac està contingut als porus, es dissenyen mecanismes coneguts com a *nanopores*, que bloquegen la sortida de l'agent terapèutic fins que no se n'activa l'alliberament. Altres mecanismes provoquen la degradació de la nanopartícula o canvis en les seves propietats físiques [18].

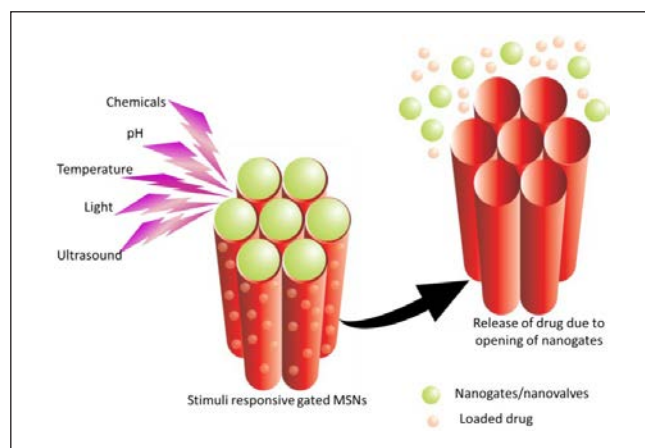


FIGURA 3. Diagrama esquemàtic de l'alliberament controlat de fàrmacs en NP poroses com a resposta als estímuls. L'alliberament pot ser motivat per estímuls tant interns com externs [22]. Reproduït de MDPI 2018, sota llicència CC BY (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/deed.ca>).

Disseny de nanopartícules per a aplicacions biomèdiques

Per a assegurar una vida mitjana de circulació a l'organisme adequada i una bona estabilitat, així com l'acumulació al lloc per tractar i l'alliberament controlat del fàrmac, els nanomaterials es poden dissenyar perquè compleixin una finalitat específica. Alguns dels mecanismes per a assolir els requisits esmentats són canviar-ne la forma i la mida, modificar-ne la superfície o afegir-hi elements de direccionalitat, ja que són paràmetres directament relacionats amb la biodistribució i l'acumulació de les NP a l'organisme [10].

Biodistribució i acumulació: modificació morfològica i superficial

Atès que les propietats fisicoquímiques de les partícules tenen un paper decisiu en la seva biodistribució i acumulació, i determinen així l'eficiència d'aquests agents, la síntesi de nanopartícules amb una geometria, porositat, mida i característiques de la superfície controlades és un tema de gran interès per a la recerca (figura 4). Per exemple, les NP amb més porositat tendeixen més a acumular-se als pulmons que les seves

homòlogues no poroses [23]. D'altra banda, les NP amb porus de mida petita mostren un comportament a l'hora d'alliberar els fàrmacs més sostingut i una activitat més gran contra el càncer respecte a les NP amb porus de mida més gran [24].

De manera similar, la forma té efecte en la biodistribució. En general, les partícules amb geometria no esfèrica presenten un temps de circulació més llarg [26], fet que es tradueix en una millora en l'extravasació als tumors. Per contra, les partícules esfèriques són internalitzades per les cèl·lules fins a un 500% més que les nanobarres [27], ja que la velocitat d'internalització de les NP no esfèriques depèn del seu direccionament angular relatiu a la membrana cel·lular [28]. Per altra banda, s'ha demostrat que les partícules discoidals s'acumulen més a la majoria d'òrgans que altres morfologies [29].

La mida és també un paràmetre crucial: mentre que les partícules petites (< 20–30 nm) s'eliminen generalment per excreció renal a través dels ronyons, les NP en el rang de 70 a 200 nm presenten propietats òptimes per a l'administració intravascular en el tractament del càncer, gràcies a un temps de circulació a la sang més llarg, una captació hepàtica baixa i una captació tumoral alta [30, 31]. Les NP més grans (> 200 nm) es filtren per la melsa i mostren temps de circulació baixos, alhora que presenten acumulació al fetge i la

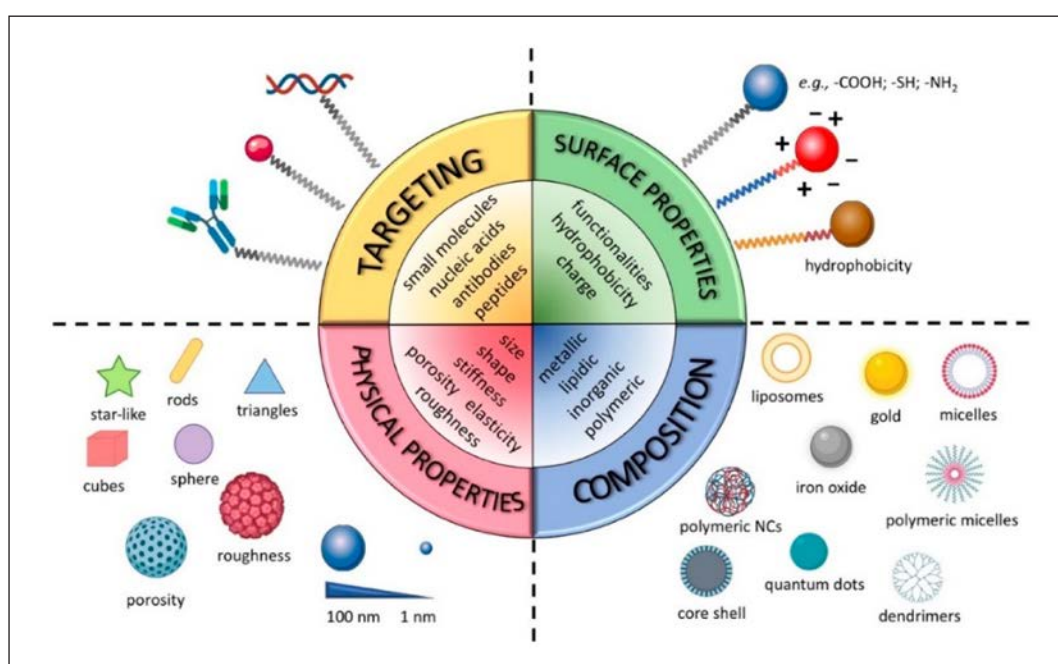


FIGURA 4. La composició, les propietats físiques i de la superfície i els elements de direccionalitat influeixen en la biodistribució i l'acumulació de les nanopartícules [25]. Reproduït de MDPI 2019, sota llicència CC BY (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/deed.ca>).

melsa i s'eliminen pel RES [30, 32]. A més de la mida, les propietats de superfície (com ara la càrrega) són considerades els aspectes més importants que influeixen en la biocompatibilitat de les NP. Les partícules neutres o amb una lleugera càrrega negativa són les que presenten temps de vida mitjans en circulació més prolongats, fet que es tradueix en una millor acumulació als tumors. Per contra, les NP molt catióniques o molt anióniques són ràpidament eliminades de la circulació [32]. La modificació superficial més eficient és a través del recobriment neutre amb polietilenglicol (PEG). La modificació de la superfície de les NP per pegilació comporta períodes de circulació a la sang prolongats, disminuint-ne l'eliminació, i redueix, a més, l'acumulació a la melsa de les NP grans [27, 32].

Finalment, la integració d'elements de direccionament a la superfície dels nanomaterials, com a part de l'estratègia de direccionament actiu, millora la retenció de NP a les zones per tractar i la seva internalització per endocitosi a les cèl·lules objectiu [18, 19]. Alguns dels elements de direccionament més utilitzats, com s'ha comentat anteriorment, són petits lligands, anticossos, àcids nucleics, pèptids i proteïnes [10].

Nanopartícules inorgàniques per al diagnòstic i el tractament del càncer

Nanopartícules metàl·liques i d'òxids metàl·lics

Les NP metàl·liques (MNP, de l'anglès *metal NP*) i d'òxids metàl·lics (MONP, de l'anglès *metal oxide NP*) són entitats submicromètriques fetes de metalls purs o els seus compostos (figures 5a i 5b). Són agents versàtils, que es poden sintetitzar amb una alta uniformitat de mida i unes propietats físiques i químiques úniques, fet pel qual han guanyat molta importància en el camp de les aplicacions biomèdiques. Concretament, l'alta relació superfície/volum; les propietats òptiques, magnètiques i elèctriques que presenten; l'elevada biocompatibilitat; l'estabilitat; la facilitat de síntesi i funcionalització, i la seva química superficial les fan especialment atractives per a aplicacions en el diagnòstic i la teràpia del càncer, soles o en combinació amb els tractaments convencionals [33-37].

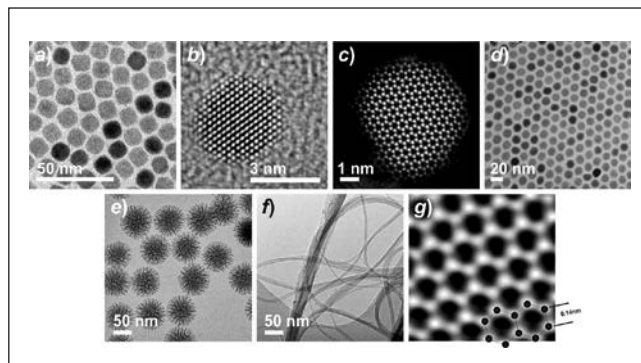


FIGURA 5. Imatges de microscòpia electrònica: a) NP d'òxid de ferro, adaptada de [38]; reproduït del National Institute for Material Science 2014, sota llicència CC BY (<https://creativecommons.org/licenses/by/3.0/deed.ca>); b) clústers de platí, adaptada de [39]; c) punts quàntics de CdSe, adaptada amb permís de [40]; copyright © 2012, American Chemical Society; d) NP de conversió ascendent, adaptada amb permís de [41]; copyright © 2012, American Chemical Society; e) NP de sílice mesoporosa; f) nanotubs de carboni; g) grafè, reproduït amb permís de [42]; copyright © 1996, The Royal Society of Chemistry.

Hi ha una gran varietat d'estratègies sintètiques per a obtenir MNP i MONP. Els mètodes descendents (*top-down*) inclouen processos com ara el fresatge mecànic, l'ablació amb làser o la polvorització catòdica (*sputtering*), en els quals es parteix dels materials massius (*bulk*) i es fragmenten en petites parts. Els mètodes ascendents (*bottom-up*), per la seva banda, parteixen d'àtoms o molècules que s'uneixen per obtenir NP, com ara els mètodes sol-gel, la síntesi hidrotermal, la coprecipitació, la reducció química, els mètodes biològics o d'altres (la síntesi per microones o ultrasons). La tria del mètode de síntesi té un efecte important en les propietats finals de les NP, ja que, en funció de la mida o la forma, per exemple, aquestes variaran [33, 43, 44]. Per a cada tipus de NP en concret, destaquen processos de síntesi específics, com ara el mètode de Turkevich, un dels més coneguts per a sintetitzar NP d'or, basat en la reducció de HAuCl_4 mitjançant citrat de sodi en aigua [35, 45].

Les propietats òptiques de les MNP són altament destacables. Moltes nanopartícules metàl·liques, com ara Au, Ag, Pt o Cu, presenten ressonància de plasmó de superfície (SPR, de l'anglès *surface plasmon resonance*) quan s'irradien amb llum de freqüències específiques. Aquest fenomen genera camps electromagnètics forts a la superfície de les partícules i en millora les propietats radiatives —absorció i dispersió (*scattering*)— i no radiatives —conversió de la llum absorbida a calor—, fet que permet que s'apliquin en teràpia fototèrmica (PTT, de l'anglès *photothermal therapy*) o imatge mèdica, entre d'altres. Una gran part de l'atenció se centra entorn de les NP d'or. La

mida és un factor molt rellevant; així, per a la imatge mèdica, són preferibles les NP d'or grans, perquè presenten o produeixen una dispersió major, mentre que les petites ho són per a la PTT, degut al fet que la llum és principalment absorbida per les nanopartícules i, per tant, es converteix de manera eficient en calor [35, 46, 47]. Les NP de plata i les de platí també han mostrat tenir unes propietats plasmòniques molt rellevants [35, 48].

Així mateix, les MNP i les MONP destaquen com a agents fotosensibilitzadors en teràpia fotodinàmica, basada en la generació d'espècies reactives de l'oxigen (ROS, de l'anglès *reactive oxygen species*), quan són irradiades amb llum de certes característiques. Les NP de TiO_2 i ZnO , entre d'altres, han estat àmpliament estudiades en aquest àmbit, actuant per si soles o conjugant-se amb fotosensibilitzadors clàssics, dels quals milloren la dispersió i l'estabilitat a la sang [49–51]. La generació de ROS o la hipertèrmia per al tractament del càncer no només són possibles mitjançant la interacció de les MNP i les MONP amb la llum, sinó que també es poden utilitzar altres estímuls externs, com ara la radiofreqüència o els ultrasons. A més, per a les NP magnètiques, com les NP d'òxid de ferro, destaca la hipertèrmia induïda per un camp magnètic, que és una de les seves aplicacions més prometedores [35, 47, 51].

En el camp de la radioteràpia, s'ha demostrat que les MNP i les MONP són útils com a agents radiosensibilitzadors, ja que presenten una alta interacció amb els raigs X i altres radiacions ionitzants: n'augmenten l'efecte sobre les cèl·lules tumorals i permeten l'administració de dosis inferiors [52, 53]. Les NP d'or s'estan estudiant molt en aquest àmbit, així com les NP d'òxids de ceri, que han destacat especialment perquè tenen la capacitat d'induir selectivament la mort de cèl·lules canceroses irradiades, alhora que protegeixen el teixit circumdant dels danys provocats per la radiació i l'estrès oxidatiu, actuant simultàniament com a agents radioprotectors i radiosensibilitzadors [50].

Molts estudis han mostrat que les MNP i les MONP presenten una activitat anticancerígena inherent. Les NP de plata, per exemple, afecten les proteïnes que neutralitzen les ROS, creant una acumulació d'espècies reactives d'oxigen a les cèl·lules tumorals que porta a la mort cel·lular programada, així com el factor de creixement de l'endoteli vascular; per tant, són útils per a la teràpia inhibidora de l'angiogènesi. També s'ha demostrat que les NP d'òxid de coure redueixen el creixement dels melanomes i indueixen selectivament la mort de cèl·lules can-

ceroses [50, 54–57]. A més, les MNP i les MONP es poden funcionalitzar fàcilment amb anticossos, pèptids, DNA o RNA, per dirigir-les a cèl·lules específiques, o amb polímers biocompatibles, per allargar-ne la circulació *in vivo* i poder-les aplicar en l'administració de fàrmacs i gens [33, 34, 58].

Finalment, les MNP i les MONP han destacat també en aplicacions per a la diagnòsi del càncer. Són útils en múltiples modalitats d'imatge: per exemple, com a agents de contrast en tomografia computada o en imatge per ressonància magnètica [34]. Dins d'aquesta segona modalitat, les NP d'òxid de ferro superparamagnètiques (SPION, de l'anglès *superparamagnetic iron oxide NP*) han rebut una atenció molt important [35, 59]. Molts estudis s'han centrat en la seva síntesi, soles o en combinació amb diferents suports, com ara l'òxid de grafè, per tal d'evitar l'agregació i la precipitació de les SPION dins de l'organisme i allargar-ne el temps de circulació a la sang [60].

Punts quàntics

El terme *punts quàntics* (QD, de l'anglès *quantum dots*) es refereix a totes les nanopartícules amb una mida de pocs nanòmetres (2–10 nm; figura 5c) [61]. Es caracteritzen perquè mostren confinament quàntic tridimensional, fet que provoca que les seves propietats òptiques i electròniques difereixin de les de les partícules més grans. La principal propietat distintiva dels QD és la fluorescència, ja que emeten llum de freqüències específiques quan se'ls aplica electricitat o llum [36].

El confinament quàntic és el confinament espacial de parells electró-forat (excitons) en una o més dimensions d'un material, atès que el radi de la nanopartícula és menor que el radi de Bohr de l'excitó en la forma macroscòpica del material [61, 62]. Quan el confinament és tridimensional, parlem de punts quàntics. El confinament quàntic és més pronunciat en materials semiconductors, perquè presenten una banda prohibida a l'estructura electrònica. Els metalls no tenen aquesta banda prohibida, per la qual cosa els seus efectes quàntics són menys destacats. És per això que, tot i que hi ha molts tipus de QD, el terme es refereix normalment a les nanopartícules semiconductores [61]. Els punts quàntics més comuns són els QD semiconductors de calcogenurs de cadmi, però també en trobem de calcogenurs de plata, carboni, silici, fòsfor negre o germani [36].

Les bandes prohibides dels punts quàntics són ajustables segons la mida: com més petita és la partícula, més gran és la banda prohibida. Conseqüentment, els espectres d'absorbància i luminescència varien cap al blau (energies altes) a mesura que decreix la mida de la partícula. Aquest fet permet definir i ajustar amb precisió les propietats òptiques i electròniques dels punts canviant-ne la forma, la mida i el material, i això obre la porta a un gran ventall d'aplicacions [61, 62]. Els QD s'utilitzen per al tractament del càncer com a agents fotosensibilitzadors en teràpia fotodinàmica i com a radiosensibilitzadors en radioteràpia [63]. A escala general, també es fan servir molt per a detectar i obtenir imatges de biomolècules, cèl·lules i teixits [64].

Els QD utilitzats en aplicacions biomèdiques són exclusivament nanocristalls col·loïdals. Els QD més emprats són nuclis de CdSe recoberts amb una capa de ZnS. Aquesta capa passiva la superfície del nucli, el protegeix de l'oxidació, evita la filtració de cadmi o seleni a l'entorn i, a més, produeix una millora substancial del rendiment de la fotoluminescència [65]. Els QD col·loïdals de CdSe amb una alta cristallinitat al nucli i distribucions de mida de partícula molt petites s'obtenen per síntesi a alta temperatura, que es basa en l'ús de solvents o lligands de creixement a alta temperatura [65]. Els precursors s'hi afegeixen per sobre d'una temperatura crítica, fet que crea la nucleació, i tot seguit es fa un refredament ràpid fins a una temperatura en la qual es deixa de produir la nucleació i comença el creixement [62].

Nanopartícules de conversió ascendent

La conversió ascendent es refereix a tots els processos òptics no lineals que converteixen dos o més fotons de baixa energia, generalment de llum d'infraroig proper, en un fotó de sortida d'energia més alta. Els processos es basen en l'existència de múltiples estats d'energia intermedis en un ió dopant, que està contingut en una partícula cristal·lina, en què es poden acumular els fotons de baixa energia. Aquests fenòmens, però, només es desenvolupen de manera eficient amb ions de lantànids trivalents, degut a l'excepcional llarg temps de vida dels seus estats d'energia intermedis [66].

Al llarg d'aquesta última dècada, la conversió ascendent ha esdevingut cada cop més destacada en el camp de la biomedicina per a preparar nanopartícules dopades de lantànids. Grà-

cies a les seves petites dimensions (figura 5d) i la seva biocompatibilitat, les nanopartícules de conversió ascendent (UCNP, de l'anglès *upconversion nanoparticles*) poden unir-se a proteïnes o altres sistemes biològics macromoleculars i utilitzar-se en una àmplia varietat d'aplicacions. A més, presenten una intensa emissió visible sota excitació en l'infraroig proper, menys nociva i amb més profunditat de penetració que l'excitació ultraviolada convencional; així doncs, són una eina molt interessant per a la bioimatge i la teràpia fotodinàmica del càncer [66, 67]. El procés de conversió ascendent únic de les UCNP es pot utilitzar per a activar agents terapèutics fotosensibles, mentre que la integració de les UCNP amb altres nanoestructures funcionals obre la porta a teràpies contra el càncer guiades per la imatge [68].

La síntesi de les UCNP en una composició, fase cristal·lina, forma i mida controlades es pot aconseguir a través d'una àmplia varietat d'estratègies, que inclouen la descomposició tèrmica, la síntesi hidrotermal, el mètode de maduració d'Ostwald, els processos sol-gel, el mètode de coprecipitació i la síntesi basada en líquids iònics [67]. En tots els casos es busca obtenir nanopartícules amb estructures d'un alt grau de cristallinitat, perquè d'aquesta manera hi ha un fort camp cristal·lí al voltant dels ions dopants i es minimitza la pèrdua d'energia deguda als defectes cristal·lins [66]. Els mètodes de descomposició tèrmica i hidrotermal són els més efectius per a obtenir UCNP monodisperses, monocristal·lines i d'una sola fase; per això, són els més utilitzats per a sintetitzar aquestes partícules [68]. El primer es basa en la descomposició tèrmica de trifluoroacetats metàl·lics en els corresponents fluorurs metàl·lics, mentre que el segon es refereix a tots els procediments de síntesi química que es duen a terme en un entorn aïllat i a temperatura i pressió altes, sovint per sobre del punt crític del solvent, i que inclouen l'ús de precursors i els lligands de càmping per a controlar la mida i la morfologia de les NP [69].

Nanopartícules de sílice mesoporosa

Les nanopartícules de sílice mesoporosa (MSN, de l'anglès *mesoporous silica nanoparticles*) s'han anat guanyant un espai en els últims anys com a plataforma d'administració de fàrmacs, gràcies al fet que no són citotòxiques i que la seva estructura permet una gran capacitat de càrrega de fàrmacs i la introducció de diferents modificacions superficials [36]. La síntesi de MSN, d'altra banda, permet obtenir mides de

partícula i porus específiques de manera molt controlada (figura 5e).

Les rutes sintètiques de materials de sílice mesoporosos es basen principalment en l'ús de tensioactius com a agents directors d'estructura (SDA, de l'anglès *structure directing agents*). Els mètodes de síntesi inclouen la síntesi basada en solució o sol-gel, la síntesi de microones, la síntesi hidrotermal, els mètodes d'aerogel modificats, els mètodes de plantilla tous i durs, l'autoassemblatge ràpid, etc. [70]. Els processos sol-gel són els més utilitzats a causa de la seva versatilitat. Inicialment descrita per Stöber *et al.* [71], la síntesi es basa en la hidròlisi i la condensació de silans en una solució aquosa bàsica, àcida o neutra [72]. El mètode es fonamenta en l'ús d'agents de SDA, que, quan estan presents en concentracions superiors a la concentració micel·lar crítica en solucions aquoses, s'autoassemblen en micelles esfèriques o en mesofases periòdiques líquides a concentracions encara més elevades, i formen el que es coneix com a *plantilla* [73]. Seguidament, s'afegeixen a la solució els precursors de sílice. Aquests es concentren a les interfícies hidrofíliques de la plantilla, i es condensen a través d'enllaços electroestàtics i d'hidrogen per

a formar motlles de sílice. Finalment, els SDA es poden extreure per calcinació o extracció per a produir les MSN (figura 6a). Amb la síntesi basada en solució es poden obtenir MSN esfèriques, toroidals, prismàtiques, en forma de barra o buides, de diferents dimensions [73].

En la síntesi de nanopartícules de sílice mesoporosa amb una morfologia i una mida de partícula controlades, hi influeixen nombrosos factors. Els principals paràmetres que determinen la química de les MSN són les velocitats relatives d'hidròlisi i condensació de la font de silici, i la magnitud de les interaccions entre el polímer creixent de sílice i les plantilles assemblades [74-76]. Hi ha altres factors que també poden influir en la morfologia i la mida, com l'estabilitat col·loidal, ja que, en cas d'agregació, es pot donar lloc a partícules irregulars. Algunes de les variables de síntesi amb més influència sobre les propietats de les MSN són les condicions de pH, temperatura o agitació en les quals es duu a terme la reacció; el tipus de tensioactiu; el precursor de sílice, o l'ús de cosolvents o additius. Tant les condicions de la reacció com la presència de micelles originen la formació de materials amb porus de forma i mida controlades.

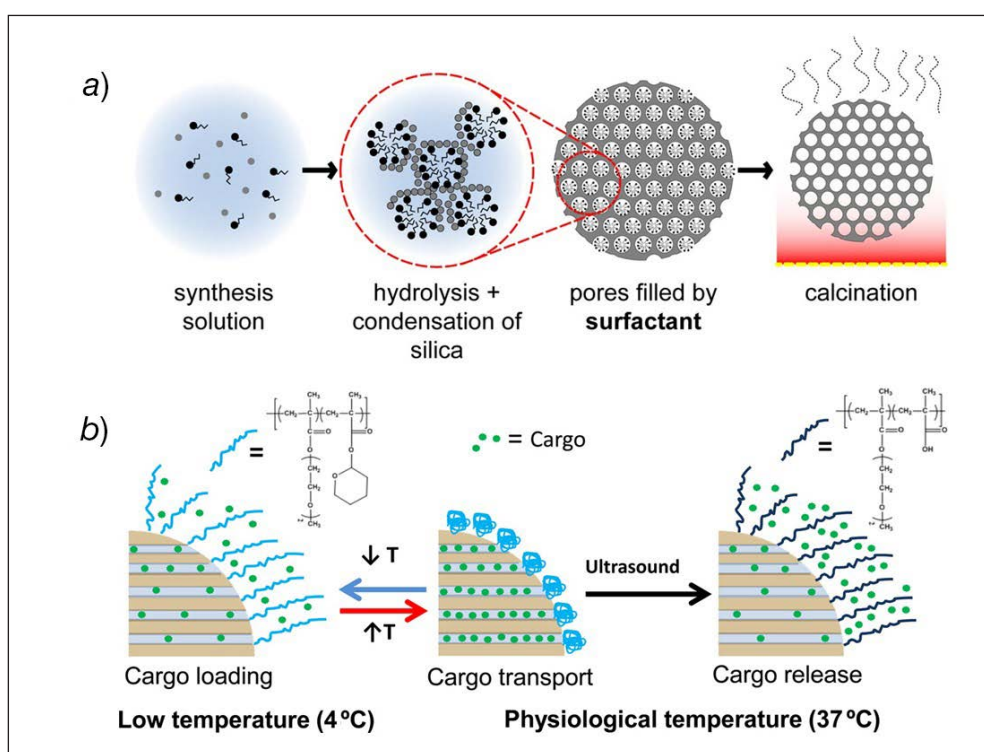


FIGURA 6. Il·lustracions esquemàtiques: a) síntesi de MSN pel mètode sol-gel, adaptada de [78]; reproduït de Springer Nature 2018, sota llicència CC BY (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/deed.ca>); b) sistema d'alliberament controlat amb nanoporcs, basat en un copolímer sensible als ultrasons i la temperatura, reimprès amb permís de [77]; copyright © 2015, American Chemical Society.

Les MSN s'utilitzen en el diagnòstic i el tractament del càncer principalment com a nanoportadors. La seva estructura porosa permet contenir-hi el fàrmac citotòxic, i la integració de mecanismes de nanoportes n'impedeix l'alliberament prematur. A la figura 6b [77] es mostra un exemple d'aquesta estratègia, amb el disseny d'un sistema de nanoportes basat en un copolímer que presenta una conformació oberta a temperatures baixes, la qual cosa permet la càrrega de la NP, i una conformació tancada a temperatura corporal. Quan es tanquen els porus, el fàrmac queda contingut a la MSN, i es pot transportar pel cos un cop administrades les NP. El copolímer és, a més, sensible als ultrasons, de manera que permet un alliberament controlat de la càrrega quan és irradiat externament amb ultrasons.

Nanomaterials de carboni (NMC)

El carboni és un dels elements més abundants, i és capaç d'adoptar diverses configuracions en funció del grau d'hibridació dels àtoms que conformen l'estructura del material. Les seves formes naturals més conegudes són el diamant i el grafit, i aquest últim és el polimorf més estable (a temperatura ambient i pressió atmosfèrica). El carboni és, a més, la unitat constitutiva d'una varietat de materials que presenten patrons d'enllaç idèntics als d'aquests al·lòtrops, però que tenen dimensions dins de l'escala nanomètrica: és el cas del grafit, els fullerenes, els nanotubs de carboni (CNT, de l'anglès *carbon nanotubes*) i els nanodiamants (ND) (figures 7a-d). En aquesta revista s'han publicat articles en números anteriors que s'han centrat en el grafit [79] i els CNT [80].

La síntesi del grafit i els seus derivats ha estat àmpliament documentada: les tècniques que s'hi empen més sovint són la deposició química de vapor, la descàrrega d'arc i l'exfoliació o

irradiació de grafit [81]. Per la seva banda, els ND se sintetitzen majoritàriament usant tècniques d'alta pressió, incloent-hi la piròlisi, la detonació i l'ablació làser [82].

L'ús dels NMC en teràpia i diagnòstic (figura 8) requereix, en la majoria dels casos, tractaments previs de modificació i/o de funcionalització per a millorar-ne la biocompatibilitat; els ND són els que presenten una toxicitat menor [83].

A més de les característiques generals de les NP inorgàniques prèviament descrites, i que afavoreixen l'aplicació d'aquests materials en el diagnòstic i el tractament del càncer, els NMC tenen propietats inherents a la seva estructura que produeixen un efecte millorat. La xarxa hexagonal bidimensional, tipus bresca d'abella, del grafit li confereix propietats fisicoquímiques excepcionals, com ara una forta capacitat d'absorció òptica, cosa que el fa un material potencialment útil per a aplicacions en teràpia fototèrmica (utilitzant radiació infraroja) a fi d'erradicar cèl·lules cancerígenes [84]. Com que pot ser funcionalitzat, la seva eficàcia en aquest camp s'ha vist considerablement millorada mitjançant l'ancoratge de molècules fotosensibilitzadores com el Chlorin e6 [85], o d'agents com l'àcid fòlic (en estratègies de direcció) i el fàrmac anticancerígen doxorubicina [86]. El grafit es proposa com un reeixit sistema d'alliberament. Té una àrea superficial àmplia, capaç d'admetre una gran varietat de compostos que, a més de millorar-ne la biocompatibilitat, en permeten l'ús com a agent tant per alliberament passiu com actiu. Així, s'han dut a terme nombrosos estudis que fan ús del grafit en sistemes d'alliberament de gens i d'una alta varietat d'agents quimioterapèutics. En l'àmbit del diagnòstic, les nanoplataformes basades en l'ancoratge de biomarcadors diversos s'han emprat per a construir nanobiosensors amb alta sensibilitat i especificitat, que milloren les possibilitats de detecció precoç de la malaltia [87].

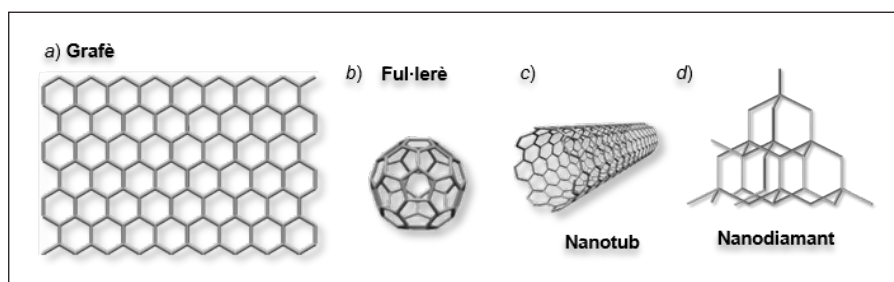


FIGURA 7. Representació esquemàtica dels principals nanomaterials de carboni, que inclouen a) el grafit, b) els fullerenes, c) els nanotubs i d) els nanodiamants. Elaboració pròpia.

A més de les possibilitats de funcionalització del grafè, per la seva banda, tant els fullerenes com els CNT compten amb una cavitat interna ben definida, capaç de contenir diversos agents actius. En el cas dels fullerenes, destaca la inclusió d'un àtom metàl·lic (com el gadolini) dins d'aquesta cavitat, que porta a la formació d'un híbrid (metalofullerenes), amb propietats millorades i aplicacions per al diagnòstic (imatge per ressonància magnètica) i la teràpia. S'ha publicat, també, l'ús de fullerenes funcionalitzats en tractament fototèrmic, teràpia fotodinàmica, radioteràpia i quimioteràpia [88]. Els CNT també es poden funcionalitzar amb una varietat d'agents com ara sucres, polímers, proteïnes o anticossos, i, a banda de la capacitat d'actuar com a vehicles d'espècies com ara fàrmacs o radioisòtops, la seva cavitat també permet que s'hi formin agents actius, mitjançant reaccions *in situ*, fet que els proporciona una gran versatilitat i una utilitat potencial en una àmplia gamma d'aproximacions de tractament. Finalment, els ND tenen propietats òptiques particulars, com ara l'emissió de fluorescència en el rang de 550–800 nm. Aquestes propietats es poden veure accentuades si se'n modifica l'estructura mitjançant el dopatge amb nitrogen. Per això, i gràcies a la seva destacada biocompatibilitat, s'han proposat majoritàriament com a agents molt útils per a la imatge i l'etiquetatge cel·lular [89].

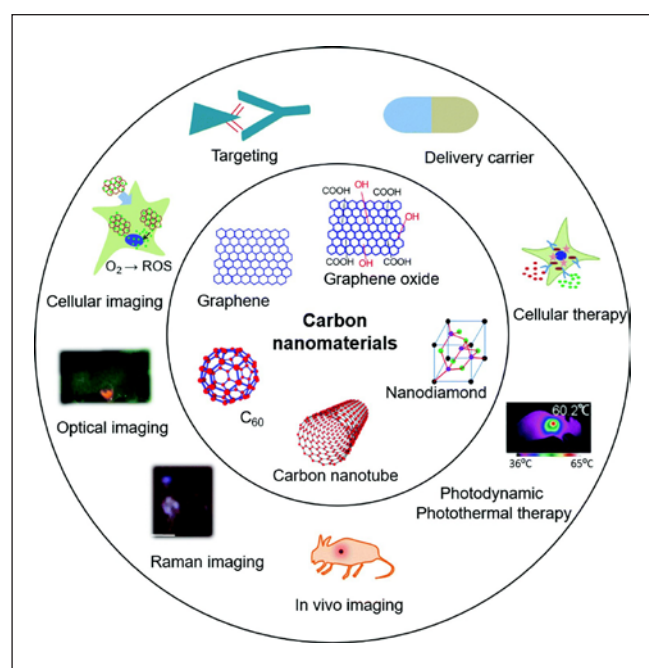


FIGURA 8. Aplicacions dels nanomaterials de carboni per a la teràpia i el diagnòstic del càncer, reproduït amb permís de [89]. Copyright © 2014, The Royal Society of Chemistry.

Conclusions

Les nanopartícules obren la porta a un gran ventall de noves possibilitats per a diagnosticar i tractar el càncer d'una manera menys invasiva i més eficient que les teràpies convencionals, fet que comporta una millora en la qualitat de vida dels pacients i en els pronòstics de tractament d'aquesta malaltia. La investigació en aquest àmbit avança ràpidament per proporcionar tècniques que permetin la síntesi d'aquests nanomaterials amb característiques fisicoquímiques molt variades i altament controlades, que engloben la forma, la mida, la càrrega superficial o la presència de lligands, entre d'altres.

La capacitat inherent de les nanopartícules per a acumular-se als teixits tumorals, combinada amb el disseny d'estratègies per a un direccionament òptim, han mostrat uns resultats prometedors en el reconeixement de teixits cancerosos, la visualització de tumors, l'alliberament localitzat de fàrmacs i la implementació de noves tècniques en el camp de l'oncologia. Per tant, és d'esperar que la nanotecnologia tingui un paper cabdal en els pròxims anys en la lluita contra el càncer.

Referències i altres fonts

- [1] WORLD HEALTH ORGANIZATION. *Cancer key facts* [en línia], 2018. <<https://www.who.int/en/news-room/fact-sheets/detail/cancer>> [Consulta: 12 juliol 2019].
- [2] RAWAL, S.; PATEL, M. M. «Threatening cancer with nanoparticle aided combination oncotherapy». *J. Control. Release*, 301 (maig 2019), p. 76-109.
- [3] MALAM, Y.; LOIZIDOU, M.; SEIFALIAN, A. M. «Liposomes and nanoparticles: Nanosized vehicles for drug delivery in cancer». *Trends Pharmacol. Sci.*, 30 (11) (novembre 2009), p. 592-599.
- [4] DAVIS, M. E.; CHEN, Z.; SHIN, D. M. «Nanoparticle therapeutics: An emerging treatment modality for cancer». *Nat. Rev. Drug Discov.*, 7 (9) (setembre 2008), p. 771-782.
- [5] CRYER, A. M.; THORLEY, A. J. «Nanotechnology in the diagnosis and treatment of lung cancer». *Pharmacol. Ther.*, 198 (juny 2019), p. 189-205.
- [6] PEER, D.; KARP, J. M.; HONG, S.; FAROKHZAD, O. C.; MARGALIT, R.; LANGER, R. «Nanocarriers as an emerging platform for cancer therapy». *Nat. Nanotechnol.*, 2 (12) (desembre 2007), p. 751-760.

- [7] CUSCÓ, C.; ROCAS, J.; GARCIA, J.; NICOLÁS, E. «Nanocàpsules polimèriques per a l'alliberament controlat de fàrmacs». *Rev. Soc. Cat. Quím.*, 14 (2015), p. 25-36.
- [8] YILDIRIMER, L.; THANH, N. T. K.; LOIZIDOU, M.; SEIFALIAN, A. M. «Toxicological considerations of clinically applicable nanoparticles». *Nano Today*, 6 (6) (2011), p. 585-607.
- [9] COUVREUR, P.; VAUTHIER, C. «Nanotechnology: intelligent design to treat complex disease». *Pharm Res.*, 23 (7) (2006), p. 1417-1450.
- [10] TAM, V. H.; SOSA, C.; LIU, R.; YAO, N.; PRIESTLEY, R. D. «Nanomedicine as a non-invasive strategy for drug delivery across the blood brain barrier». *Int. J. Pharm.*, 515 (1-2) (desembre 2016), p. 331-342.
- [11] MATSUMURA, Y.; MAEDA, H. «A new concept for macromolecular therapeutics in cancer chemotherapy: Mechanism of tumorotropic accumulation of proteins and the antitumor agent smancs». *Cancer Res.*, 46 (1986), p. 6387-6392.
- [12] MAEDA, H.; WU, J.; SAWA, T.; MATSUMURA, Y.; HORI, K. «Tumor vascular permeability and the EPR effect in macromolecular therapeutics: A review». *J. Control. Release*, 65 (1-2) (març 2000), p. 271-284.
- [13] CHO, K.; WANG, X.; NIE, S.; CHEN, Z.; SHIN, D. M. «Therapeutic nanoparticles for drug delivery in cancer». *Clin. Cancer Res.*, 14 (5) (març 2008), p. 1310-1316.
- [14] FANG, J.; NAKAMURA, H.; MAEDA, H. «The EPR effect: unique features of tumor blood vessels for drug delivery, factors involved, and limitations and augmentation of the effect». *Adv. Drug Deliv. Rev.*, 63 (3) (març 2011), p. 136-151.
- [15] PEER, D. «Harnessing RNAi nanomedicine for precision therapy». *Mol. Cell. Ther.*, 2 (1) (2014), p. 5.
- [16] BRIGGER, I.; DUBERNET, C.; COUVREUR, P. «Nanoparticles in cancer therapy and diagnosis». *Adv. Drug Deliv. Rev.*, 54 (agost 2002), p. 631-651.
- [17] SINHA, R.; KIM, G. J.; NIE, S.; SHIN, D. M. «Nanotechnology in cancer therapeutics: bioconjugated nanoparticles for drug delivery». *Mol. Cancer Ther.*, 5 (8) (2006), p. 1909-1917.
- [18] SUN, T.; ZHANG, Y. S.; PANG, B.; HYUN, D. C.; YANG, M.; XIA, Y. «Engineered nanoparticles for drug delivery in cancer therapy». *Angew. Chemie Int. Ed.*, 53 (46) (octubre 2014), p. 12320-12364.
- [19] WANG, M.; THANOU, M. «Targeting nanoparticles to cancer». *Pharmacol. Res.*, 62 (2) (agost 2010), p. 90-99.
- [20] HELDIN, C.-H.; RUBIN, K.; PIETRAS, K.; ÖSTMAN, A. «High interstitial fluid pressure: An obstacle in cancer therapy». *Nat. Rev. Cancer*, 4 (10) (octubre 2004), p. 806-813.
- [21] WATERMANN, A.; BRIEGER, J. «Mesoporous silica nanoparticles as drug delivery vehicles in cancer». *Nanomaterials*, 7 (189) (juliol 2017), p. 1-17.
- [22] NARAYAN, R.; NAYAK, U.; RAICHUR, A.; GARG, S. «Mesoporous silica nanoparticles: A comprehensive review on synthesis and recent advances». *Pharmaceutics*, 10 (118) (agost 2018), p. 1-49.
- [23] YU, T.; HUBBARD, D.; RAY, A.; GHANDEHARI, H. «In vivo biodistribution and pharmacokinetics of silica nanoparticles as a function of geometry, porosity and surface characteristics». *J. Control. Release*, 163 (1) (2012), p. 46-54.
- [24] ZHANG, Q. [et al.]. «In vitro and in vivo evaluation of paclitaxel-loaded mesoporous silica nanoparticles with three pore sizes». *Int. J. Pharm.*, 445 (1-2) (2013), p. 12-19.
- [25] SALVIONI, L.; RIZZUTO, M. A.; BERTOLINI, J. A.; PANDOLFI, L.; COLOMBO, M.; PROSPERI, D. «Thirty years of cancer nanomedicine: Success, frustration, and hope». *Cancers (Basel)*, 11 (12) (novembre 2019), p. 1855.
- [26] ERNSTING, M. J.; MURAKAMI, M.; ROY, A.; LI, S.-D. «Factors controlling the pharmacokinetics, biodistribution and intratumoral penetration of nanoparticles». *J. Control. Release*, 172 (3) (desembre 2013), p. 782-794.
- [27] VERMA, A.; STELLACCI, F. «Effect of surface properties on nanoparticle-cell interactions». *Small*, 6 (1) (gener 2010), p. 12-21.
- [28] TOY, R.; PEIRIS, P. M.; GHAGHADA, K. B.; KARATHANASIS, E. «Shaping cancer nanomedicine: The effect of particle shape on the in vivo journey of nanoparticles». *Nanomedicine*, 9 (1) (gener 2014), p. 121-134.
- [29] DECUZZI, P. [et al.]. «Size and shape effects in the biodistribution of intravascularly injected particles». *J. Control. Release*, 141 (3) (febrer 2010), p. 320-327.
- [30] GAUMET, M.; VARGAS, A.; GURNY, R.; DELIE, F. «Nanoparticles for drug delivery: The need for precision in reporting particle size parameters». *Eur. J. Pharm. Biopharm.*, 69 (1) (maig 2008), p. 1-9.
- [31] TANG, F.; LI, L.; CHEN, D. «Mesoporous silica nanoparticles: Synthesis, biocompatibility and drug delivery». *Adv. Mater.*, 24 (12) (març 2012), p. 1504-1534.
- [32] BLANCO, E.; SHEN, H.; FERRARI, M. «Principles of nanoparticle design for overcoming biological barriers to drug delivery». *Nat. Biotechnol.*, 33 (9) (setembre 2015), p. 941-951.
- [33] VENKATESH, N. «Metallic nanoparticle: a review». *Biomed. J. Sci. Tech. Res.*, 4 (2) (2018), p. 3765-3775.
- [34] CONDE, J.; DORIA, G.; BAPTISTA, P. «Noble metal nanoparticles applications in cancer». *J. Drug Deliv.*, 2012 (2012), art. 751075.

- [35] SHARMA, H.; MISHRA, P. K.; TALEGAONKAR, S.; VAIDYA, B. «Metal nanoparticles: A theranostic nanotool against cancer». *Drug Discov. Today*, 20 (9) (setembre 2015), p. 1143-1151.
- [36] GONÇALVES, G.; TOBIAS, G. (ed.). *Nanooncology: Engineering nanomaterials for cancer therapy and diagnosis*. Springer: Cham (Suïssa), 2018.
- [37] FICAI, D.; OPREA, O.; HOLBAN, A. F.; HOLBAN, A. M. «Metal oxide nanoparticles: Potential uses in biomedical applications». *Current Proteomics*, 11 (2) (2014), p. 139-149.
- [38] WETTERSKOG, E. [et al.]. «Precise control over shape and size of iron oxide nanocrystals suitable for assembly into ordered particle arrays». *Sci. Technol. Adv. Mater.*, 15 (5) (2014), p. 55010.
- [39] KARLSRUHE INSTITUTE OF TECHNOLOGY. *Nanoparticles and clusters* [en línia], 2018. <<https://www.lem.kit.edu/english/154.php>>.
- [40] PENNYCOOK, T. J.; MCBRIDE, J. R.; ROSENTHAL, S. J.; PENNYCOOK, S. J.; PANTELIDES, S. T. «Dynamic fluctuations in ultrasmall nanocrystals induce white light emission». *Nano Lett.*, 12 (6) (2012), p. 3038-3042.
- [41] JOHNSON, N. J. J.; KORINEK, A.; DONG, C.; VEGGEL, F. C. J. M. van. «Self-focusing by Ostwald ripening: A strategy for layer-by-layer epitaxial growth on upconverting nanocrystals». *J. Am. Chem. Soc.*, 134 (27) (juliol 2012), p. 11068-11071.
- [42] DATO, A. [et al.]. «Clean and highly ordered graphene synthesized in the gas phase». *Chem. Commun.*, 40 (2009), p. 6095-6097.
- [43] JAMKHANDE, P.; GHULE, N.; BAMER, A.; KALASKAR, M. «Metal nanoparticles synthesis: An overview on methods of preparation, advantages and disadvantages, and applications». *J. Drug Deliv. Sci. Technol.*, 53 (juliol 2019), p. 101174.
- [44] FERNÁNDEZ-GARCÍA, M.; RODRÍGUEZ, J. A. «Metal oxide nanoparticles». A: *Encyclopedia of inorganic and bioinorganic chemistry* [en línia]. Wiley, 15 desembre 2011.
- [45] HERIZCHI, R.; ABBASI, E.; MILANI, M.; AKBARZADEH, A. «Current methods for synthesis of gold nanoparticles». *Artif. Cells, Nanomed., Biotechnol.*, 44 (2) (febrer 2016), p. 596-602.
- [46] HUANG, X.; EL-SAYED, M. A. «Gold nanoparticles: Optical properties and implementations in cancer diagnosis and photothermal therapy». *J. Adv. Res.*, 1 (1) (2010), p. 13-28.
- [47] BEIK, J. [et al.]. «Gold nanoparticles in combinatorial cancer therapy strategies». *Coord. Chem. Rev.*, 387 (maig 2019), p. 299-324.
- [48] SAMADI, A.; KLINGBERG, H.; JAUFFRED, L.; KJÆR, A.; BENDIX, P. M.; ODDERSHEDE, L. B. «Platinum nanoparticles: A non-toxic, effective and thermally stable alternative plasmonic material for cancer therapy and bioengineering». *Nanoscale*, 10 (19) (2018), p. 9097-9107.
- [49] HE, X.; AKER, W.; HUANG, M.-J.; WATTS, J.; HWANG, H.-M. «Metal oxide nanomaterials in nanomedicine: Applications in photodynamic therapy and potential toxicity». *Curr. Top. Med. Chem.*, 15 (maig 2015), p. 1887-1900.
- [50] VINARDELL, M. P.; MITJANS, M. «Antitumor activities of metal oxide nanoparticles». *Nanomater. (Basel)*, 5 (2) (juny 2015), p. 1004-1021.
- [51] MCNAMARA, K.; TOFAIL, S. A. M. «Nanoparticles in biomedical applications». *Adv. Phys. X*, 2 (1) (gener 2017), p. 54-88.
- [52] KWATRA, D.; VENUGOPAL, A.; ANANT, S. «Nanoparticles in radiation therapy: A summary of various approaches to enhance radiosensitization in cancer». *Transl. Cancer Res.*, 2 (4) (2013), p. 330-342.
- [53] LIU, Y. [et al.]. «Metal-based nanoenhancers for future radiotherapy: Radiosensitizing and synergistic effects on tumor cells». *Theranostics*, 8 (7) (febrer 2018), p. 1824-1849.
- [54] YEŞİLOT, Ş.; YEŞİLOT, Ç. A. «Silver nanoparticles; a new hope in cancer therapy?». *East. J. Med.*, 24 (1) (2019), p. 111-116.
- [55] WANG, Y. [et al.]. «Cuprous oxide nanoparticles inhibit the growth and metastasis of melanoma by targeting mitochondria». *Cell Death Dis.*, 4 (8) (agost 2013), p. e783.
- [56] PUGAZHENDHI, A.; EDISON, T. N. J. I.; KARUPPUSAMY, I.; KATHIRVEL, B. «Inorganic nanoparticles: A potential cancer therapy for human welfare». *Int. J. Pharm.*, 539 (12) (2018), p. 104-111.
- [57] RAI, M.; SANTOS, C. A. dos. *Nanotechnology applied to pharmaceutical technology*. Cham: Springer, 2017.
- [58] RAI, M.; INGLE, A. P.; BIRLA, S.; YADAV, A.; SANTOS, C. A. dos. «Strategic role of selected noble metal nanoparticles in medicine». *Crit. Rev. Microbiol.*, 42 (5) (setembre 2016), p. 696-719.
- [59] ROSEN, J. E.; CHAN, L.; SHIEH, D.-B.; GU, F. X. «Iron oxide nanoparticles for targeted cancer imaging and diagnostics». *Nanomedicine*, 8 (3) (abril 2012), p. 275-290.
- [60] LLENAS, M. [et al.]. «Microwave-assisted synthesis of SPION-reduced graphene oxide hybrids for magnetic resonance imaging (MRI)». *Nanomater. (Basel)*, 9 (10) (setembre 2019), p. 1364.
- [61] THE PENNSYLVANIA STATE UNIVERSITY. *Quantum dots* [en línia], 2018. <http://nano4me.live.subhub.com/downloads/20110216_14> [Consulta: 8 agost 2019].
- [62] MASSACHUSETTS INSTITUTE OF TECHNOLOGY. *Quantum dots* [en línia], 2019. <<http://nanocluster.mit.edu/research.php>> [Consulta: 8 agost 2019].
- [63] JUZENAS, P. [et al.]. «Quantum dots and nanoparticles for photodynamic and radiation therapies of cancer». *Adv. Drug Deliv. Rev.*, 60 (15) (2008), p. 1600-1614.

- [64] BIJU, V. «Chemical modifications and bioconjugate reactions of nanomaterials for sensing, imaging, drug delivery and therapy». *Chem. Soc. Rev.*, 43 (3) (2014), p. 744-764.
- [65] MEDINTZ, I. L.; UYEDA, H. T.; GOLDMAN, E. R.; MATTOUSSI, H. «Quantum dot bioconjugates for imaging, labelling and sensing». *Nat. Mater.*, 4 (6) (2005), p. 435-446.
- [66] WANG, F.; BANERJEE, D.; LIU, Y.; CHEN, X.; LIU, X. «Upconversion nanoparticles in biological labeling, imaging, and therapy». *Analyst*, 135 (8) (2010), p. 1839-1854.
- [67] CHEN, G.; QIU, H.; PRASAD, P. N.; CHEN, X. «Upconversion nanoparticles: Design, nanochemistry, and applications in theranostics». *Chem. Rev.*, 114 (10) (2014), p. 5161-5214.
- [68] CHENG, L.; WANG, C.; LIU, Z. «Upconversion nanoparticles and their composite nanostructures for biomedical imaging and cancer therapy». *Nanoscale*, 5 (1) (2013), p. 23-37.
- [69] WANG, M.; ABBINENI, G.; CLEVENGER, A.; MAO, C.; XU, S. «Upconversion nanoparticles: Synthesis, surface modification and biological applications». *Nanomed., Nanotechnol., Biol. Med.*, 7 (6) (2011), p. 710-729.
- [70] FARJADIAN, F.; ROOINTAN, A.; MOHAMMADI SAMANI, S.; HOSSEINI, M. «Mesoporous silica nanoparticles: Synthesis, pharmaceutical applications, biodistribution, and biosafety assessment». *Chem. Eng. J.*, 359 (març 2019), p. 684-705.
- [71] STÖBER, W.; FINK, A.; BOHN, E. «Controlled growth of monodisperse silica spheres in the micron size range». *J. Colloid Interface Sci.*, 26 (1) (1968), p. 62-69.
- [72] CROISSANT, J. G.; FATIEV, Y.; ALMALIK, A.; KHASHAB, N. M. «Mesoporous silica and organosilica nanoparticles: Physical chemistry, biosafety, delivery strategies, and biomedical applications». *Adv. Healthc. Mater.*, 7 (4) (febrer 2018), p. 1700831.
- [73] LI, Z.; ZHANG, Y.; FENG, N. «Mesoporous silica nanoparticles: Synthesis, classification, drug loading, pharmacokinetics, biocompatibility, and application in drug delivery». *Expert Opin. Drug Deliv.*, 16 (3) (març 2019), p. 219-237.
- [74] SLOWING, I. I.; VIVERO-ESCOTO, J. L.; TREWYN, B. G.; LIN, V. S.-Y. «Mesoporous silica nanoparticles: Structural design and applications». *J. Mater. Chem.*, 20 (37) (2010), p. 7924-7937.
- [75] CHAN, H. B. S.; BUDD, P. M.; NAYLOR, T. de V. «Control of mesostructured silica particle morphology». *J. Mater. Chem.*, 11 (3) (2001), p. 951-957.
- [76] WU, S.-H.; MOU, C.-Y.; LIN, H.-P. «Synthesis of mesoporous silica nanoparticles». *Chem. Soc. Rev.*, 42 (9) (maig 2013), p. 3862-3875.
- [77] PARIS, J. L.; CABANAS, M. V.; MANZANO, M.; VALLET-REGÍ, M. «Polymer-grafted mesoporous silica nanoparticles as ultrasound-responsive drug carriers». *ACS Nano*, 9 (11) (2015), p. 11023-11033.
- [78] STEWART, C. A.; FINER, Y.; HATTON, B. D. «Drug self-assembly for synthesis of highly-loaded antimicrobial drug-silica particles». *Sci. Rep.*, 8 (1) (2018), p. 895.
- [79] CASTELLS I GUARDIOLA, J. «El grafè». *Rev. Soc. Cat. Quím.*, 12 (2013), p. 22-34.
- [80] TOBIÁS ROSSELL, G. «Els nanotubs de carboni com a plantilles per al creixement dels cristalls més petits del món». *Rev. Soc. Cat. Quím.*, 9 (2010), p. 33-44.
- [81] LEE, H. C. [et al.]. «Review of the synthesis, transfer, characterization and growth mechanisms of single and multi-layer graphene». *RSC Adv.*, 7 (26) (2017), p. 15644-15693.
- [82] SHAKUN, A.; VUORINEN, J.; HOIKKANEN, M.; POIKELISPÄÄ, M.; DAS, A. «Hard nanodiamonds in soft rubbers: Past, present and future. A review». *Compos. Part A Appl. Sci. Manuf.*, 64 (2014), p. 49-69.
- [83] CURCIO, M. [et al.]. «Functionalized carbon nanostructures versus drug resistance: Promising scenarios in cancer treatment». *Molecules*, 25 (9) (abril 2020), art. 2102.
- [84] YANG, K.; ZHANG, S.; ZHANG, G.; SUN, X.; LEE, S.-T.; LIU, Z. «Graphene in mice: Ultrahigh in vivo tumor uptake and efficient photothermal therapy». *Nano Lett.*, 10 (9) (setembre 2010), p. 3318-3323.
- [85] TIAN, B.; WANG, C.; ZHANG, S.; FENG, L.; LIU, Z. «Photothermally enhanced photodynamic therapy delivered by nano-graphene oxide». *ACS Nano*, 5 (9) (setembre 2011), p. 7000-7009.
- [86] LUCHERELLI, M. A.; YU, Y.; REINA, G.; ABELLÁN, G.; MIYAKO, E.; BIANCO, A. «Rational chemical multifunctionalization of graphene interface enhances targeted cancer therapy». *Angew. Chemie Int. Ed.* (abril 2020).
- [87] ESKIIZMIR, G.; BASKIN, Y.; YAPICI, K. «Graphene-based nanomaterials in cancer treatment and diagnosis». A: GRUMEZESCU, A. M. (ed.). *Fullerens, graphenes and nanotubes*. EUA: William Andrew, 2018, p. 331-374.
- [88] CHEN, Z.; MA, L.; LIU, Y.; CHEN, C. «Applications of functionalized fullerenes in tumor theranostics». *Theranostics*, 2 (3) (2012), p. 238-250.
- [89] PATEL, K. D.; SINGH, R. K.; KIM, H.-W. «Carbon-based nanomaterials as an emerging platform for theranostics». *Mater. Horiz.*, 6 (3) (2019), p. 434-469.



C. Ramos Casanova



M. Llenas Martínez



S. Sandoval



G. Tobías Rossell

Carlota Ramos Casanova és graduada en enginyeria química per l'Institut Químic de Sarrià (IQS-URL, 2019). Va rebre una beca CSIC JAE Intro 2018 per a dur a terme una estada d'investigació a l'Institut de Ciència de Materials de Barcelona (ICMAB-CSIC), al grup del doctor Gerard Tobías, i un ajut de l'AGAUR (2017 SGR 581). Actualment cursa el Màster en Enginyeria Química a l'IQS-URL.

Marina Llenas Martínez és graduada en nanociència i nanotecnologia per la Universitat Autònoma de Barcelona (UAB, 2015). Posteriorment va obtenir el Màster en Enginyeria Biomèdica de la Universitat de Barcelona i la Universitat Politècnica de Catalunya (UB-UPC, 2017). Actualment cursa el doctorat en ciència de materials de la UAB, al grup del doctor Gerard Tobías a l'Institut de Ciència de Materials de Barcelona (ICMAB-CSIC), centrat en la síntesi i la funcionalització de nanopartícules inorgàniques per al diagnòstic i la teràpia del càncer.

Stefania Sandoval va rebre la llicenciatura en química per la Universitat de l'Atlàntic (Colòmbia, 2009) i posteriorment va ser guardonada amb una beca de la Fundació Carolina per a cursar el Màster en Química Inorgànica i Molecular a la Universitat d'Alcalá de Henares. Va obtenir el doctorat en ciència de materials per la Universitat Autònoma de Barcelona (UAB, ICMAB, 2016) i actualment treballa com a investigadora postdoctoral al grup del doctor Gerard Tobías a l'Institut de Ciència de Materials de Barcelona (ICMAB-CSIC), en la síntesi i la modificació de nous nanomaterials inorgànics per a aplicacions biomèdiques.

Gerard Tobías Rossell és llicenciat en química per la Universitat Autònoma de Barcelona (2000) i doctor (UAB, ICMAB, 2004). Va ser investigador visitant a The Ames Laboratory (EUA) i a l'EMAT (Bèlgica). Entre 2004 i 2009 va realitzar una etapa postdoctoral a la Universitat d'Oxford (Regne Unit). El 2009 es va incorporar a l'Institut de Ciència de Materials de Barcelona (ICMAB-CSIC), on actualment és investigador científic del CSIC i lidera el projecte NEST (ERC Consolidator Grant, 725743).

Access to new $(Cat)[Cu(CF_3)_2]$ complexes as efficient trifluoromethylating agents in the activation of aryl halides *Accés a nous complexos de tipus $(Cat)[Cu(CF_3)_2]$ com a agents trifluorometilants eficients en l'activació d'halurs d'aril*

Carlota Odena, Sara Martínez de Salinas i Mónica H. Pérez-Temprano
Institut Català d'Investigació Química (ICIQ)

Abstract: In this paper, the formation of bis(trifluoromethyl)cuprate complexes through a transmetalation reaction using analogous silver complexes and different copper(I) sources is discussed. The rapid, selective and in situ synthesis of these complexes has been developed from the reaction of $(Cat)[Ag(CF_3)_2]$ and CuI under mild reaction conditions. Subsequently, their potential as trifluoromethylating agents in the formation of $C-CF_3$ bonds using different model substrates such as aryl halides that contain $C_{sp^2}-I$, $C_{sp^2}-Br$ and $C_{sp^3}-Br$ bonds has been evaluated. It is worth mentioning that this is the first time that the capability of these species has been demonstrated, since their reactivity had been neglected to date.

Keywords: Organometallic chemistry, transmetalation, copper, organocuprate complexes, trifluoromethylation.

Resum: En aquest treball s'ha estudiat la formació de complexos de tipus bis(trifluorometil)cuprat a través d'una reacció de transmetal·lació utilitzant complexos de plata anàlegs i diferents fonts de coure(I). S'ha desenvolupat la síntesi in situ d'aquests complexos de manera ràpida i selectiva a partir de $(Cat)[Ag(CF_3)_2]$ i CuI en condicions de reacció suaus. Posteriorment se n'ha avaluat la capacitat com a agents trifluorometilants en la formació d'enllaços $C-CF_3$ utilitzant diferents substrats model, halurs d'aril que contenen enllaços $C_{sp^2}-I$, $C_{sp^2}-Br$ i $C_{sp^3}-Br$. És important destacar que és la primera vegada que s'ha pogut demostrar el potencial d'aquestes espècies, ja que fins ara no se n'havia estudiat la reactivitat en profunditat.

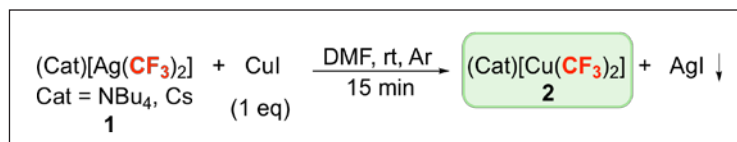
Paraules clau: Química organometàl·lica, transmetal·lació, coure, complexos organocuprats, trifluorometilació.

Introduction

In the last few decades, the addition of the CF_3 group to organic scaffolds has received special attention from the synthetic community [1]. The trifluoromethyl group (CF_3) is a prevalent structural motif in pharmaceuticals and agrochemicals due to its unique capability to modify physical, chemical and biological properties of organic molecules [2]. In particular, tremendous efforts have been devoted to the development of strategies for late-stage installation of this special functional group into diversely decorated molecules using transition metal (TM) catalysts [1]. Among the different methods described in literature, those that use trifluoromethylated copper complexes stand out since they are capable of functionalizing efficiently aryl halide derivatives (scheme 1) [3].

In most of these studies, the authors use neutral copper species such as $LCuCF_3$ (L = solvent or coordinating ligand). However, the reactivity of the trifluoromethylated derivatives such as $(Cat)[Cu(CF_3)_2]$, analogous to Gilman reagents [4], has hardly been explored in this type of reactions. Although the groups of Vicic [3a, b] and Hartwig [3c] have described the formation of this type of complexes in equilibrium with neutral copper(I) species in the trifluoromethylation reactions of aryl halides, their participation in these transformations has not been investigated in detail (scheme 1a). In this context, the Mikami group has explored the trifluoromethylation of aryl iodides by using a mixture of homoleptic and heteroleptic cuprates, combining a copper(I) salt with a zinc transmetalating agent as the initial source of CF_3 [3f, g]. However, the complex mixture of compounds observed by the authors in the reaction media made it impossible to determine the actual potential of these proposed reactive species (scheme 1b).

Therefore, this study seeks to (i) investigate the efficient and selective access to the $(Cat)[Cu(CF_3)_2]$ complexes from copper(I) sources and selective transmetalating agents, (ii) evaluate the reactivity of the $(Cat)[Cu(CF_3)_2]$ species in the trifluoromethylation reactions of different representative aryl



SCHEME 3. General procedure of the transmetalation reaction with 1 equivalent of CuI.
Source: Prepared by the authors.

ligand in the copper coordination sphere. In all cases, by ^{19}F NMR spectroscopy, one or two species in the region corresponding to CuCF_3 (from δ -25 to -32 ppm) were observed. One of the species unambiguously corresponds to the cuprate $[\text{Cu}(\text{CF}_3)_2]^-$ (**2**) ($\delta \approx -30.7$ ppm in all cases) and the other species whose δ is in the range of -26.04 to -26.95 ppm could not be conclusively identified as species **3a** or **3b**. The use of $[\text{Cu}(\text{NCMe})_4][\text{BF}_4]$ and CuBr as copper sources was discarded since species **2** and **3** were not formed selectively, and a mixture of different major species was obtained. On the other hand, when performing the same reaction with CuCl , the species **3** was formed quantitatively without detecting the cuprate $(\text{Cat})[\text{Cu}(\text{CF}_3)_2]$ (**2**) (entries 5 and 6, table 1). Finally, the reaction of the complexes $(\text{Cat})[\text{Ag}(\text{CF}_3)_2]$ (**1**) (Cat = Cs or NBu_4) with 10 equivalents of CuI in DMF during 15 minutes at room temperature led to a mixture of the species (**2**:**3**) in proportion [66:34 (Cat = Cs); 52:48 (Cat = NBu_4)] (entries 7 and 8, table 1).

TABLE 1. Transmetalation reaction with different copper sources.

Entry	Ag source	Cu source	δ species 3	Ratio 2:3	Comment
1	1 _{Cs}	$[\text{Cu}(\text{NCMe})_4][\text{BF}_4]$	-26.04	2:98	Mixture major species
2	1 _{NBu4}		-26.05	0:100	
3	1 _{Cs}	CuBr	-26.75	1:99	Mixture major species
4	1 _{NBu4}		-26.71	1:99	
5	1 _{Cs}	CuCl	-26.46	0:100	
6	1 _{NBu4}		-26.46	0:100	
7	1 _{Cs}	CuI	-26.95	66:34	
8	1 _{NBu4}		-26.86	52:48	

In view of these results, we evaluated the transmetalation reactions using stoichiometric amounts of CuI , in order to find a more selective synthesis for the complexes $(\text{Cat})[\text{Cu}(\text{CF}_3)_2]$ (**2**). Thus, using 1 equivalent of CuI , the complexes $(\text{Cat})[\text{Cu}(\text{CF}_3)_2]$ (**2**) (Cat = Cs or NBu_4) were obtained quantitatively, confirming their structure through ^{19}F NMR ($\delta = -30.66$ ppm in both cases) (scheme 3).

These compounds have not been isolated due to their instability, since when using the common Schlenk techniques, a rapid decomposition was observed. It is important to note that this is the first time that these bis(trifluoromethyl)cuprate species can be prepared in situ quantitatively under mild reaction conditions.

Study of the reactions in C-CF₃ bond formation using CuCF₃ to functionalize aryl halides

A first evaluation of the potential of these cuprate species as trifluoromethylating agents in the reaction of C-CF₃ bond formation was performed using 4-iodobiphenyl (**4**) as the model substrate. This was chosen not only because the $\text{C}_{\text{sp}^2}\text{-I}$ bond is the most accessible within the aryl halides [6], but also because Vicic *et al.* have recently performed an exhaustive evaluation of the efficiency of the most active CuCF_3 species to date, using this substrate as a model to establish an objective comparison of their reactivity (figure 1) [17].

Firstly, the conditions of the transmetalation reaction previously described were used (1 equivalent of CuI , 15 minutes at room temperature and DMF as solvent). Then, once $(\text{Cat})[\text{Cu}(\text{CF}_3)_2]$ (**2**) (Cat = Cs or NBu_4) species were formed, 0.8 or 1.6 equivalents of the substrate were added and the reaction mixture was heated at 50°C for 24 hours (scheme 4). It is important to mention that the substrate and copper source CuCF_3 ratio described by Vicic *et al.* is 0.8:1. In our case, as the complexes contain two trifluoromethyl groups, different substrate/copper source ratios were tested (0.8:1 and 1.6:1).

In all the cases evaluated, the bis-(trifluoromethyl)cuprate species (**2**) outperformed the copper species described by Vicic (figure 1), affording excellent yields of the targeted product, 4-trifluoromethylbiphenyl (**4**_{CF₃}), by ^{19}F NMR spectroscopy (table 2). It should be noted that the activity of **2** is independent of the nature of the cation. Finally, it is important to remark that when using 1.6 equivalents of substrate (entries 2 and 4,

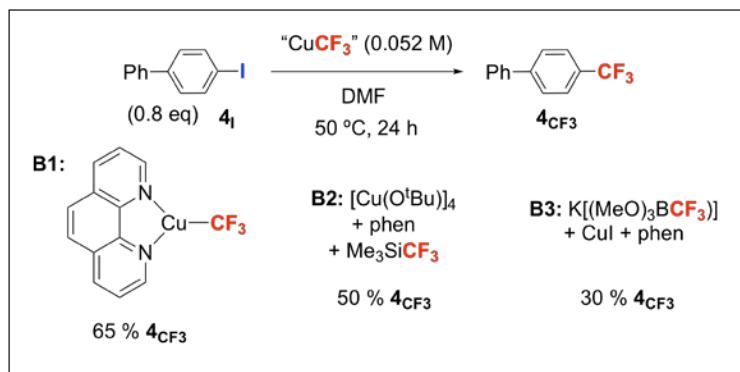
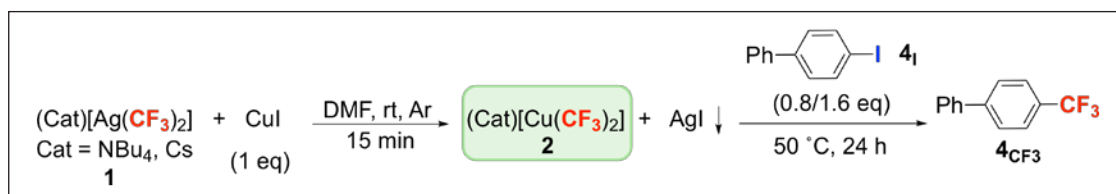


FIGURE 1. Copper complexes that provided best results in the trifluoromethylation reaction of **4_I**. Source: Prepared by the authors.



SCHEME 4. Trifluoromethylation reaction of **4_I** using 1 equivalent of CuI in the transmetalation reaction. Source: Prepared by the authors.

table 2), the bis-(trifluoromethyl)cuprate (**2**) species are capable of transferring the two trifluoromethyl groups. During the reaction, the accumulation of a transient intermediate, $[\text{Cu}(\text{CF}_3)\text{I}]^-$ (**3_a**), was observed in the range of -28.06 ppm to -28.29 ppm [3f, g] by ^{19}F NMR spectroscopy. Taking into account the amount of this species that is formed, it can be confirmed that it is also capable of transferring the trifluoromethyl group.

These preliminary results unambiguously confirm, for the first time, the capacity of the bis-(trifluoromethyl)cuprate species as trifluoromethylating agents in the activation of

substrates with $\text{C}_{\text{sp}^2}\text{-I}$ bonds. Curious about the potential activity of **3**-type species, we decided to mimic the reaction conditions previously described, but using 10 equivalents of CuI in order to assess the effect of the presence of species **3** in the reaction media. In all the experiments, almost 100% product conversion was achieved in 24 hours (entries 5–8, table 2).

In order to understand how the proportion between the CuCF_3 species changes in the activation reaction of 4-iodobiphenyl (**4_I**) using 10 equivalents of CuI and $(\text{Cs})[\text{Ag}(\text{CF}_3)_2]$ (**1_{Cs}**), a monitoring of the reaction by ^{19}F NMR spectroscopy was performed (figure 2). The analysis of the kinetic profile after 3 hours shows the formation of **4_{CF3}** in 73% yield, while complex **2_{Cs}** has decreased from an initial 60% to 12% and the complex **3_{Cs}** from an initial 40% to 29%. These data confirm that species **2_{Cs}** is involved in the trifluoromethylation of the aryl iodide (**4_I**), while more experiments would be necessary to determine the implication of the species **3_{Cs}** in the reaction [7]. It is worth mentioning the variation of the chemical shift of species **3_{Cs}** during the reaction, from -27.02 ppm to -28.18 ppm, due to the formation of $[\text{CuI}_2]^-$. Hu and co-workers reported that the amount of $[\text{CuI}_2]^-$ can affect the chemical shift of **3_a**-type species, so it is proposed that a more appropriate way of denominating these species would be $\{[\text{Cu}(\text{CF}_3)\text{I}]_x\}^x$ - $\{[\text{CuI}_2]_y\}^y$ [8].

TABLE 2. Trifluoromethylation reaction of **4_I** using 1 or 10 equivalents of CuI in the transmetalation reaction.

Entry	Ag source	Equiv. substrate	Equiv. CuI	4_{CF3} yield (%) ^a
1	1_{Cs}	0.8	1	100
2		1.6	1	90
3	1_{NBu_4}	0.8	1	100
4		1.6	1	83
5	1_{Cs}	0.8	10	100
6		1.6	10	93
7	1_{NBu_4}	0.8	10	100
8		1.6	10	100

a. The conversion value is calculated using two internal standards (see Experimental section).

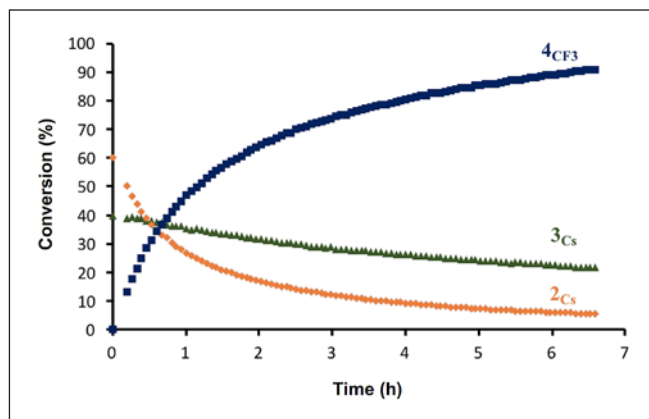
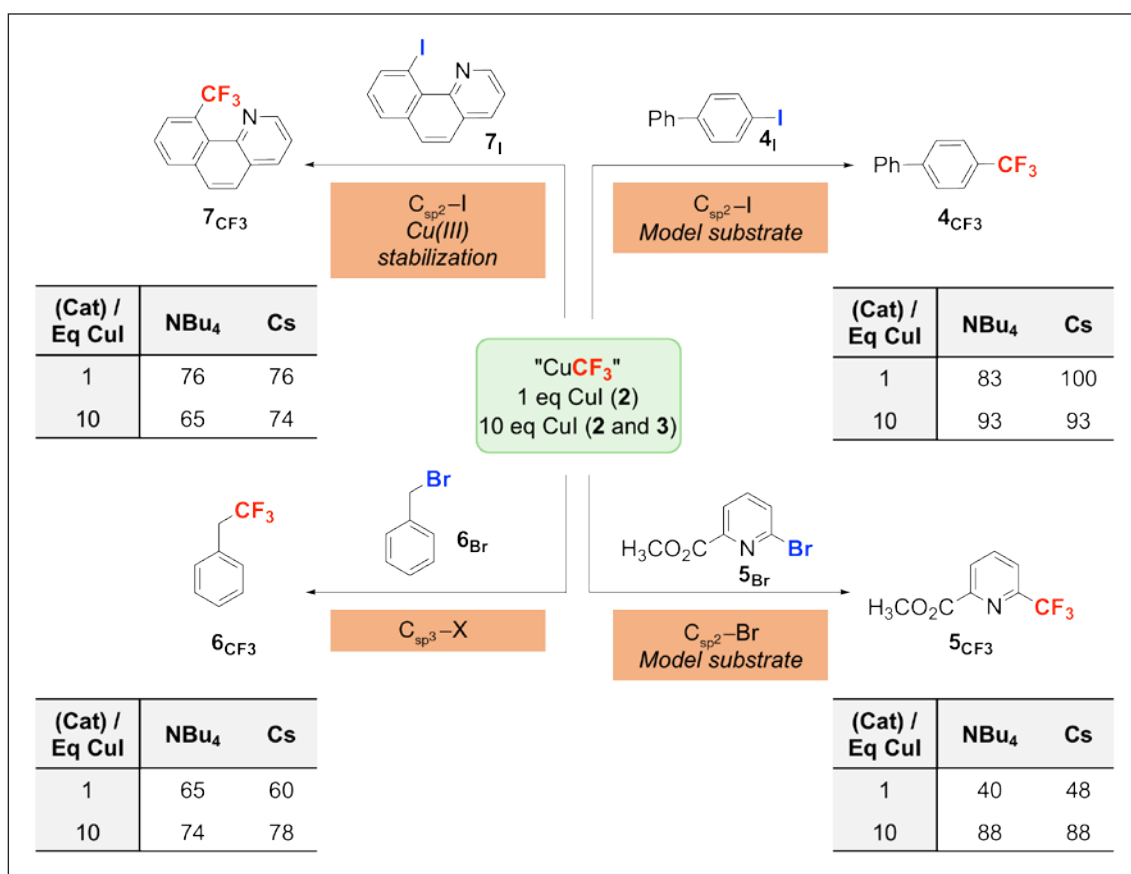


FIGURE 2. Formation of 4_{CF_3} in the activation reaction of **4**, using $(Cs)[Ag(CF_3)_2]$ and 10 equivalents of CuI in DMF at $50^\circ C$. Source: Prepared by the authors.

Once the trifluoromethylation capability of the $CuCF_3$ species was verified using the model substrate, we decided to study its reactivity with different representative organic molecules such as methyl-6-bromopyridine-2-carboxylate (5_{Br}), benzyl bromide (6_{Br}) or 10-iodobenzo[h]quinoline (**7**). From this

point on, the reactivity study is carried out with 1 or 10 equivalents of CuI and 1.6 equivalents of substrate to establish a comparison between the results.

The methyl-6-bromopyridine-2-carboxylate (5_{Br}) substrate was chosen not only for (a) the evaluation of the capability of copper species, and (2) to activate $C_{sp^2}-Br$ bonds, but also (b) to determine the efficiency of our system by comparing the results obtained with the ones reported by Hartwig and co-workers, who used different $CuCF_3$ species to functionalize this same substrate [9]. In this case, the reaction conditions are similar to those previously described, but they were carried out at $80^\circ C$ to compare our experimental results with the precedents in literature [9]. Hartwig *et al.* reported a 96% conversion to 5_{Br} using 0.8 equivalents of substrate, (Phen) $CuCF_3$ as $CuCF_3$ source, DMF as solvent at $80^\circ C$ for 8 hours [9]. In our first preliminary studies, we performed the reaction with more diluted concentrations (0.052 vs 0.12 M) and 1.6 equivalents of substrate 5_{Br} for 24 hours. In this case, the



SCHEME 5. Evaluation of the capability of $CuCF_3$ (**2** and **3**) as trifluoromethylating agents in $C-CF_3$ bond formation, using different representative aryl halides. Source: Prepared by the authors.

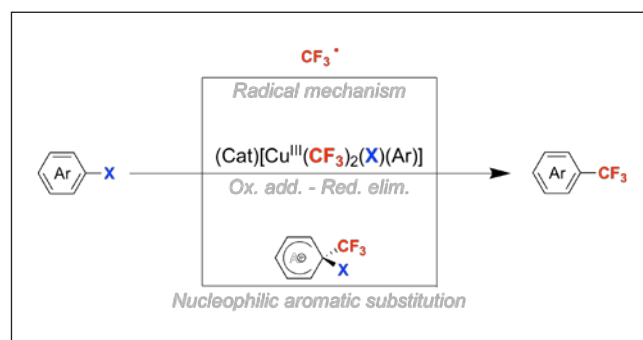
conversion values obtained using 1 equivalent of CuI were moderate (scheme 5) and this can be explained by the unknown potential reactivity of the $[\text{Cu}(\text{CF}_3)\text{Br}]^-$ species formed during the reaction ($\delta \approx -27.10$ ppm) ($3a_{\text{Br}}$), that have not been described to date. These mixed species, although more reactive per se than bis-(trifluoromethyl)cuprate, could decompose in the reaction media at this temperature before activating the $\text{C}_{\text{sp}^2}\text{-Br}$ bond. On the other hand, it should be mentioned that the yields obtained using 10 equivalents of CuI (scheme 5) are similar to those reported by Hartwig and co-workers [9]. Encouraged by the results obtained in the activation of $\text{C}_{\text{sp}^2}\text{-I}$ and $\text{C}_{\text{sp}^2}\text{-Br}$ bonds, we decided to extend the study and explore the functionalization of a substrate containing a $\text{C}_{\text{sp}^3}\text{-X}$ bond. In particular, we chose benzyl bromide (6_{Br}) as the model system. The reactions were carried out at 50 °C for 24 hours under the same reaction conditions used for 4-iodobiphenyl (4). In all cases the yields obtained were similar when using 1 or 10 equivalents of CuI (> 50%). These data suggest in this particular case that $[\text{Cu}(\text{CF}_3)\text{Br}]^-$ ($3a_{\text{Br}}$) species are also capable of transferring the second CF_3 molecule at 50 °C (scheme 5). These results are comparable to those obtained using other CuCF_3 complexes [3a, b, 10]. At the end of the reactions, one species at $\delta = -34.01$ ppm was observable by ^{19}F NMR spectroscopy, which is associated with Cu(III) species and in particular $[\text{Cu}(\text{CF}_3)_4]^-$ complexes, which are inactive in the activation of aryl halides [3f].

Finally, a more specific substrate was studied: 10-iodobenzo[h]quinoline (7). This scaffold presents a unique structure capable of stabilizing metals in high oxidation states [11]. In the case that the reaction mechanism would take place through oxidative addition-reductive elimination steps [6], this type of substrate could be used as a model to

isolate highly reactive Cu(III) species. Therefore, the first step was to evaluate the activation of 7 by species 2 and 3 . These preliminary studies were performed under optimized reaction conditions (1 or 10 equivalents of CuI, DMF, 50 °C, 24 hours and 0.052 M CF_3). In all cases, the yields obtained were promising [12], so this substrate or similar ones could be used as a model in a more exhaustive study in order to gain further insight into the reaction mechanism.

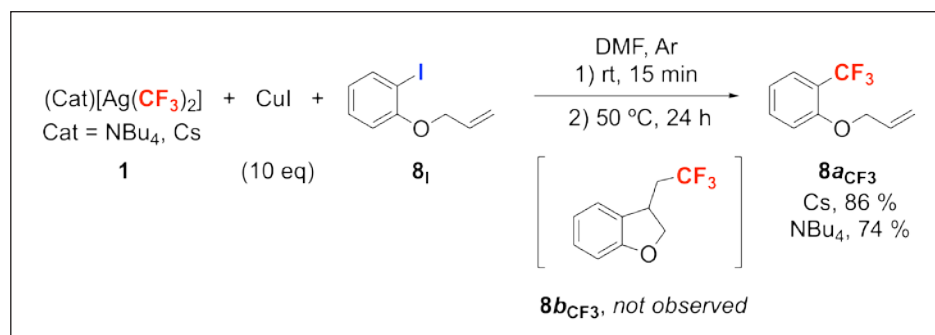
Preliminary studies of the trifluoromethylation reaction mechanism

Among the different proposed mechanisms for the activation reactions of $\text{C}_{\text{sp}^2}\text{-X}$ through CuCF_3 complexes, the radical mechanism, nucleophilic aromatic substitution, and oxidative addition-reductive elimination (scheme 6) [6] were of special interest.

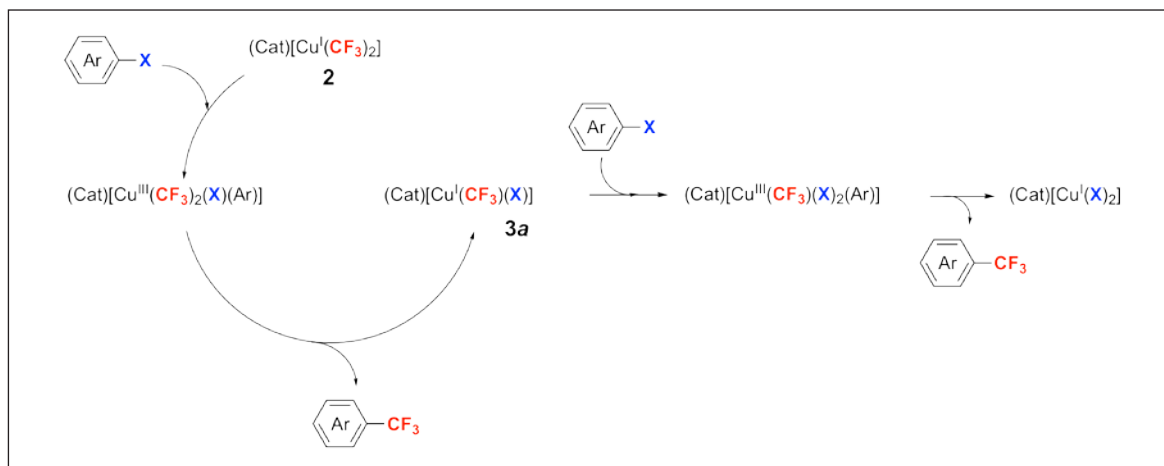


SCHEME 6. Different proposed mechanisms for the activation reactions of $\text{C}_{\text{sp}^2}\text{-X}$ through CuCF_3 complexes. Source: Prepared by the authors.

In order to evaluate the presence of radical species, the trifluoromethylation reaction of the substrate 1-(allyloxy)-2-iodobenzene (8) was performed [3c, 6, 13]. The aryl radical



SCHEME 7. Trifluoromethylation reaction of 8 , using 10 equivalents of CuI in the transmetalation reaction. Source: Prepared by the authors.



SCHEME 8. Proposed oxidative addition/reductive elimination mechanism. Source: Prepared by the authors.

derived from this iodoarene cyclizes with a rate constant of 10^{10} s^{-1} [14]. Thus, in case that trifluoromethylation took place through an aryl radical, the product $\mathbf{8b}_{\text{CF}_3}$ would be observed. However, if the product $\mathbf{8a}_{\text{CF}_3}$ is obtained, the presence of radical species can be discarded. Both compounds can be easily identified by ^{19}F NMR spectroscopy since the product $\mathbf{8a}_{\text{CF}_3}$ appears as a singlet signal at -61.4 ppm, while $\mathbf{8b}_{\text{CF}_3}$ is represented by a triplet signal at -65.2 ppm. The trifluoromethylation reaction was carried out, reproducing the optimal conditions for the rest of the iodide-containing substrates. In this case, only 10 equivalents of CuI were tested to promote the formation of species 2 and 3 in the reaction media.

Compound $\mathbf{8b}_{\text{CF}_3}$ was not observed by ^{19}F NMR spectroscopy and the yields obtained for $\mathbf{8a}_{\text{CF}_3}$ (scheme 7) are comparable to those obtained previously. These results show that these reactions proceed without the intermediacy of an aryl radical from electron transfer and iodide expulsion [3c, 6].

Finally, the mechanism represented in scheme 8 is proposed as a possible oxidative addition/reductive elimination mechanism, based on the precedents in literature and our experimental results [7, 15]. The real nature of the intermediates, their geometry or the presence of other steps among those represented remain unknown to date.

More experiments are necessary to gain further insight into this proposed mechanism. For example, substrate $\mathbf{7}_1$ could be used as a model for a further investigation of the suggested $(\text{Cat})[\text{Cu}^{\text{III}}(\text{CF}_3)_2\text{X}(\text{Ar})]$ intermediate [7].

Conclusions

In summary, a synthetic route that allows in situ, rapid and selective access to complexes of the bis-(trifluoromethyl)cuprate type has been established and the capacity of these complexes as trifluoromethylating agents in the C-CF₃ bond formation reactions has been evaluated using different representative aryl halides. The results obtained show the efficiency of these species, whose reactivity has been overlooked to date. Preliminary studies of the reaction mechanism have been carried out and the involvement of radical species can be discarded.

Experimental section

Materials and methods

Commercially available reagents AgF, AgOAc, NBu₄OAc, CsF, KF, Me₃SiCF₃, CuI, CuCl, CuBr, 4,4'-difluoro-1,1'-biphenyl, 4-iodobiphenyl, methyl-6-bromopyridine-2-carboxylate, benzyl bromide, 2-iodophenol, allyl bromide and K₂CO₃ were used without further purification, directly as received from the commercial supplier, and they were stored under inert gas and/or low temperature when required. When necessary, the solvents (THF, DMF) were used from a solvent purification system *pure-solv* (SPS-400, *Innovative Technology*) and stored under argon with 4 Å activated molecular sieves.

The copper source [Cu(NCMe)₄][BF₄] [16], the (Cat)Ag(CF₃)₂ [5] complexes, and the organic compounds 10-iodobenzo[h]quinoline [10] and 1-(allyloxy)-2-iodobenzene

[17] were synthesized according to procedures described in literature.

All the silver complexes were light-sensitive so the reactions were performed in the dark to avoid photodecomposition.

General procedures

All reactions were carried out in an argon-filled glovebox (mBraun Unilab 4420) with concentrations of O₂ and H₂O < 0.1 ppm or oven-dried glassware (at 100 °C overnight and cooled under vacuum before use) using Schlenk techniques under argon atmosphere.

The reactions described in this report have been monitored by fluorine-19 nuclear magnetic resonance spectroscopy (¹⁹F NMR). This same technique has been used for the characterization of copper complexes and trifluoromethylated organic compounds. NMR spectra were obtained on a Bruker 400 MHz. ¹H, ¹³C and ¹⁹F NMR chemical shifts are reported in parts per million (ppm), relative to tetramethylsilane (TMS) for ¹H and ¹³C with the residual solvent peak used as an internal reference and relative to CFC₃ (Freon) and 4,4'-difluoro-1,1'-biphenyl as internal standard for ¹⁹F. In the ¹⁹F spectra registered in non-deuterated solvents, a coaxial tube containing acetone-d₆ was used to maintain the lock 2H signal. Multiplicities are reported as follows: singlet (s), doublet (d), broad doublet (bd), triplet (t), doublet of quadruplet of quadruplets (dq), and multiplet (m). The monitorization of the reaction and the product quantification were determined by internal calibration using 4,4'-difluoro-1,1'-biphenyl (d -116.8 ppm) and fluorobenzene (d -113.15 ppm) with 32 scans for data acquisition.

High resolution mass spectrometry (HRMS) data were recorded on an LCT-Premier (Waters) or a MicroTOF Focus (Bruker Daltonics) mass spectrometer using ESI ionization technique and tetrahydrofuran as solvent.

CuCF₃ species from the transmetalation reaction of (Cat)[Ag(CF₃)₂] with different copper sources

In an argon atmosphere glovebox, a crimped vial was charged with (Cat)[Ag(CF₃)₂] (0.016 mmol), the corresponding copper

source (1 and 10 equivalents with respect to 1) and a known amount of the internal standard, 4,4'-difluoro-1,1'-biphenyl. The mixture was dissolved in 0.6 mL of DMF and stirred at room temperature for 15 minutes. The solution was then filtered using a 0.2 mm PTFE filter and transferred to an NMR tube to be analyzed by ¹⁹F NMR spectroscopy.

TABLE 3. Spectroscopic data obtained in the transmetalation reaction of 1_{Cs} and different copper sources

Cu source (equiv.)	¹⁹ F NMR (400 MHz, acetone-d ₆ insert, 25 °C) δ:
CuI (10 equiv.)	-26.94 (s) (3 _{C₂}), -30.65 (s) (2 _{C₂}) ppm
CuI (1 equiv.)	-30.66 (s) (2 _{C₂}) ppm
CuBr (10 equiv.)	-26.75 (s) (3 _{C₂}), -30.70 (s) (2 _{C₂}) ppm
CuCl (10 equiv.)	-26.46 (s) (3 _{C₂}), -33.84 (s) (Cu(III)) ppm
[Cu(NCMe) ₄][BF ₄] (10 equiv.)	-26.03 (s) (3 _{C₂}), -30.68 (s) (2 _{C₂}), -33.83 (s) (Cu(III)), -84.04 (s), -112.05 (s), -116.80 (s), -150.34 (s), -150.40 (s) ppm. The signals that range from -84.04 to -150.48 ppm are decomposition products.

TABLE 4. Spectroscopic data obtained in the transmetalation reaction of 1_{NBu₄} and different copper sources

Cu source (equiv.)	¹⁹ F NMR (400 MHz, acetone-d ₆ insert, 25 °C) δ:
CuI (10 equiv.)	-26.86 (s) (3 _{NBu₄}), -30.66 (s) (2 _{NBu₄}) ppm
CuI (1 equiv.)	-30.66 (s) (2 _{NBu₄}) ppm
CuBr (10 equiv.)	-26.71 (s) (3 _{NBu₄}), -30.68 (s) (2 _{NBu₄}) ppm
CuCl (10 equiv.)	-26.46 (s) (3 _{NBu₄}) ppm
[Cu(NCMe) ₄][BF ₄] (10 equiv.)	-26.05 (s) (3 _{NBu₄}), -30.69 (s) (2 _{NBu₄}), -33.84 (s) (Cu(III)), -83.70 (d), 84.04 (s), -112.06 (s), -150.43 (s), -150.48 (s) ppm. The signals that range from -83.70 to -150.48 ppm are decomposition products.

Synthesis and characterization of the trifluoromethylated organic compounds

4_{CF₃'}, 5_{CF₃'}, 6_{CF₃'}, 7_{CF₃} and 8_{CF₃}

In an argon atmosphere glovebox, a crimped vial was charged with (Cat)[Ag(CF₃)₂] [5.9 mg (Cat = Cs), 7.6 mg (Cat = NBu₄), 0.016 mmol] and the corresponding copper source (1 and 10 equivalents with respect to 1). The mixture was dissolved in 0.6 mL of DMF and stirred at room temperature for 15 minutes. The solution was then filtered using a 0.2 mm PTFE filter and transferred to another crimped vial, that contained the organic substrate [0.0128 mmol (0.8 equiv.) or 0.0256 mmol

(1.6 equiv.)) and a known amount of the internal standard, 4,4'-difluoro-1,1'-biphenyl. The mixture was stirred at 50 °C (substrates **4_r**, **6_{Br}**, **7**, and **8**) or 80 °C (substrate **5_{Br}**) for the corresponding time (24 hours) and it was directly transferred to an NMR tube to obtain the ¹⁹F NMR spectra.

The quantification of the trifluoromethylated substrate is determined by taking into account the limiting reagent (aryl halide) with respect to the known amount of the internal standard.

¹⁹F NMR (400 MHz, acetone-*d*₆ insert, 25 °C): δ -62.05 ppm (**4_{CF3}**); δ -67.61 ppm (**5_{CF3}**); δ -65.70 ppm (**6_{CF3}**); δ -56.10 ppm (**7_{CF3}**); δ -61.89 ppm (**8_{CF3}**).

References

- [1] For selected recent reviews on trifluoromethylation, see: (a) FURUYA, T.; KAMLET, A. S.; RITTER, T. "Catalysis for fluorination and trifluoromethylation". *Nature*, 473 (2011), 470-477; (b) TOMASHENKO, O. A.; GRUSHIN, V. V. "Aromatic trifluoromethylation with metal complexes". *Chem. Rev.*, 111 (2011), 4475-4521; (c) GARCÍA-MONFORTE, M. A.; MARTÍNEZ-SALVADOR, S.; MENJÓN, B. "The trifluoromethyl group in transition metal chemistry". *Eur. J. Inorg. Chem.* (2012), 4945-4966; (d) YE, Y.; SANFORD, M. S. "Investigations into transition-metal-catalyzed arene trifluoromethylation reactions". *Synlett*, 23 (2012), 2005-2013; (e) WU, X.-F.; NEUMANN, H.; BELLER, M. "Recent developments on the trifluoromethylation of (hetero)arenes". *Chem. Asian J.*, 7 (2012), 1744-1754; (f) WANG, H.; VICIC, D. A. "Organometallic aspects of fluoroalkylation reactions with copper and nickel". *Synlett*, 24 (2013), 1887-1898; (g) CHARPENTIER, J.; FRÜH, N.; TOGNI, A. "Electrophilic trifluoromethylation by use of hypervalent iodine reagents". *Chem. Rev.*, 115 (2015), 650-682; (h) YANG, X.; WU, T.; PHIPPS, R. J.; TOSTE, F. D. "Advances in catalytic enantioselective fluorination, mono-, di-, and trifluoromethylation, and trifluoromethylthiolation reactions". *Chem. Rev.*, 115 (2015), 826-870; (i) ALONSO, C.; MARTÍNEZ DE MARIGORTA, E.; RUBIALES, G.; PALACIOS, F. "Carbon trifluoromethylation reactions of hydrocarbon derivatives and heteroarenes". *Chem. Rev.*, 115 (2015), 1847-1935; (j) KAPLAN, P. T.; LLOYD, J. A.; CHIN, M. T.; VICIC, D. A. "Comparative profiling of well-defined copper reagents and precursors for the trifluoromethylation of aryl iodides". *Beilstein J. Org. Chem.*, 13 (2017), 2297-2303.
- [2] (a) MCCLINTON, M. A.; MCCLINTON, D. A. "Trifluoromethylations and related reactions in organic chemistry". *Tetrahedron*, 48 (1992), 6555-6756; (b) SCHLOSSER, M. "CF₃-bearing aromatic and heterocyclic building blocks". *Angew. Chem. Int. Ed.*, 45 (2006), 5432-5446; (c) MUELLER, K.; FAEH, C.; DIEDERICH, F. "Fluorine in pharmaceuticals: Looking beyond intuition". *Science*, 317 (2007), 1881-1886; (d) PURSER, S.; MOORE, P. R.; SWALLOW, S.; GOVERNEUR, V. "Fluorine in medicinal chemistry". *Chem. Soc. Rev.*, 37 (2008), 320-330; (e) NI, C.; HU, J. "The unique fluorine effects in organic reactions: Recent facts and insights into fluoroalkylations". *Chem. Soc. Rev.*, 45 (2016), 5441-5454; (f) ORSI, D. L.; ALTMAN, R. A. "Exploiting the unusual effects of fluorine in methodology". *Chem. Commun.*, 53 (2017), 7168-7181.
- [3] (a) DUBININA, G. G.; FURUTACHI, H.; VICIC, D. A. "Active trifluoromethylating agents from well-defined copper(I)-CF₃ complexes". *J. Am. Chem. Soc.*, 130 (2008), 8600-8601; (b) DUBININA, G. G.; OGIKUBO, J.; VICIC, D. A. "Structure of bis(trifluoromethyl)copper(I) and its role in trifluoromethylation reactions". *Organometallics*, 27 (2008), 6233-6235; (c) MORIMOTO, H.; TSUBOGO, T.; LITVINAS, N. D.; HARTWIG, J. H. "A broadly applicable copper reagent for trifluoromethylations and perfluoroalkylations of aryl iodides and bromides". *Angew. Chem. Int. Ed.*, 50 (2011), 3793-3798; (d) KNAUBER, T.; ARIKAN, F.; RÖSCHENTHALER, G. V.; GOOSSEN, L. J. "Copper-catalyzed trifluoromethylation of aryl iodides with potassium (trifluoromethyl)trimethoxyborate". *Chem. Eur. J.*, 17 (2011), 2689-2697; (e) LISHCHYNSKY, A.; NOVIKOV, M. A.; MARTIN, E.; ESCUDERO-ADÁN, E. C.; NOVÁK, P.; GRUSHIN, V. V. "Trifluoromethylation of aryl and heteroaryl halides with fluoroform-derived CuCF₃: Scope, limitations, and mechanistic features". *J. Org. Chem.*, 78 (2013), 11126-11146; (f) NAKAMURA, Y.; FUJII, M.; MURASE, T.; ITOH, Y.; SERIZAWA, H.; AIKAWA, K.; MIKAMI, K. "Cu-catalyzed trifluoromethylation of aryl iodides with trifluoromethylzinc reagent prepared in situ from trifluoromethyl iodide". *Beilstein J. Org. Chem.*, 9 (2013), 2404-2409; (g) AIKAWA, K.; NAKAMURA, Y.; YOKOTA, Y.; TOYA, W.; MIKAMI, K. "Stable but reactive perfluoroalkylzinc reagents: Application in ligand-free copper-catalyzed perfluoroalkylation of aryl iodides". *Chem. Eur. J.*, 21 (2015), 96-100.
- [4] RIJS, N. J.; YOSHIKAI, N.; NAKAMURA, E.; O'HAIR, R. A. J. "Unravelling organocuprate complexity: Fundamental insights into intrinsic group transfer selectivity in alkylation reactions". *J. Org. Chem.*, 79 (2014), 1320-1334.
- [5] MARTÍNEZ DE SALINAS, S.; MUDARRA, A. L.; BENET-BUCHHOLZ, J.; PARELLA, T.; MASERAS, F.; PÉREZ-TEMPRANO, M. H. "New vistas in transmetalation with discrete 'AgCF₃' species: Implications in Pd-mediated trifluoromethylation reactions". *Chem. Eur. J.*, 24 (2018), 11895-11898.

- [6] KONOVALOV, A. I.; LISHCHYNSKYI, A.; GRUSHIN V. V. "Mechanism of trifluoromethylation of aryl halides with CuCF_3 and the ortho effect". *J. Am. Chem. Soc.*, 136 (2014), 13410–13425.
- [7] After submitting the final degree thesis, computational studies were conducted in order to investigate the reaction mechanism. The work was published in 2019: MARTÍNEZ DE SALINAS, S.; MUDARRA, A. L.; ODENA, C.; MARTÍNEZ BELMONTE, M.; BENET-BUCHHOLZ, J.; MASERAS, F.; PÉREZ-TEMPRANO, M. H. "Exploring the role of coinage metallates in trifluoromethylation: A combined experimental and theoretical study". *Chem. Eur. J.*, 25 (2019), 9390–9394.
- [8] HU, M.; NI, C.; HU, J. "Copper-mediated trifluoromethylation of α -diazo esters with TMSCF_3 : The important role of water as a promoter". *J. Am. Chem. Soc.*, 134 (2012), 15257–15260.
- [9] MORMINO, M. G.; FIER, P. S.; HARTWIG, J. F. "Copper-mediated perfluoroalkylation of heteroaryl bromides with (phen)CuRF". *Org. Lett.*, 16 (2014), 1744–1747.
- [10] (a) CHEN, Q. Y.; DUAN, J. X. "Methyl 3-oxo- ω -fluorosulfonylperfluoropentanoate: A versatile trifluoromethylating agent for organic halides". *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* (1993), 1389–1391; (b) KIM, J.; SHREEVE, J. M. "The first Cu(I)-mediated nucleophilic trifluoromethylation reactions using (trifluoromethyl)trimethylsilane in ionic liquids". *Org. Biomol. Chem.*, 2 (2004), 2728–2734.
- [11] SERRA, J.; PARELLA, T.; RIBAS, X. "Au(III)-aryl intermediates in oxidant-free C–N and C–O cross-coupling catalysis". *Chem. Sci.*, 8 (2017), 946–952.
- [12] (a) WANG, X.; TRUESDALE, L.; YU, J. Q. "Pd(II)-catalyzed ortho-trifluoromethylation of arenes using TFA as a promoter". *J. Am. Chem. Soc.*, 132 (2010), 3648–3649; (b) YE, Y.; BALL, N. D.; KAMPF, J. W.; SANFORD, M. S. "Oxidation of a cyclometalated Pd(II) dimer with ' CF_3^+ ': Formation and reactivity of a catalytically competent monomeric Pd(IV) aquo complex". *J. Am. Chem. Soc.*, 132 (2010), 14682–14687; (c) DICCIANNI, J. B.; HU, C.; DIAO, T. "Binuclear, high-valent nickel complexes: Ni–Ni in aryl–halogen bond formation". *Angew. Chem.*, 129 (2017), 3689–3693.
- [13] DAI, J. J.; FANG, C.; XIAO, B.; YI, J.; XU, J.; LIU, Z. J.; LU, X.; LIU, L.; FU, Y. "Copper-promoted Sandmeyer trifluoromethylation reaction". *J. Am. Chem. Soc.*, 135 (2013), 8436–8439.
- [14] (a) ANNUNZIATA, A.; GALLI, C.; MARINELLI, M.; PAU, T. "Determination of rate constants for the reaction of aryl radicals with enolate ions". *Eur. J. Org. Chem.*, 7 (2001), 1323–1329; (b) ABEY WickREMA, A. N.; BECKWITH, A. L. J. "Rate constants for the cyclisation of some aryl radicals bearing unsaturated ortho-substituents". *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* (1986), 464–465.
- [15] GIRI, R.; BRUSOE, A.; TROSHIN, K.; WANG, J. Y.; FONT, M.; HARTWIG, J. F. "Mechanism of the Ullmann biaryl ether synthesis catalyzed by complexes of anionic ligands: Evidence for the reaction of iodoarenes with ligated anionic CuI intermediates". *J. Am. Chem. Soc.*, 140 (2018), 793–806.
- [16] KUBAS, G. J.; MONZYK, B.; CRUMBLIS, A. L. "Tetrakis(acetonitrile)copper(1+)hexafluorophosphate(1-)". *Inorganic Syntheses*, 28 (2007), 68–70.
- [17] ZHANGA, H.; HUANG, X. "Ligand-free heck reaction of aryl iodides: Significant acceleration of the rate through visible light irradiation of ambient temperature". *Adv. Synth. Catal.*, 358 (2016), 3736–3742.



C. Odena



S. Martínez de Salinas



M. H. Pérez-Temprano

Carlota Odena received her B.Sc. degree in Chemistry (2018) and her M.Sc. degree in Synthesis, Catalysis and Molecular Design (2019) from Rovira i Virgili University, doing both her Bachelor's degree and Master's Theses under the supervision of Prof Mónica H. Pérez-Temprano at the Institute of Chemical Research of Catalonia (ICIQ). Shortly afterwards, she joined the group of Dr Ruben Martin at ICIQ as a PhD student.

Sara Martínez de Salinas received her B.Sc. degree in Chemistry (2010) and her M.Sc. degree in Synthesis and Chemical Reactivity (2011) from the University of Oviedo, the latter under the supervision of Prof Elena Lastra. In 2015, she received her PhD in Organometallic Chemistry under the supervision of Prof Elena Lastra for work on rhodium systems. In December 2015, she joined the group of Dr Mónica H. Pérez-Temprano as a postdoctoral researcher.

Mónica H. Pérez-Temprano received her PhD from the University of Valladolid under the supervision of Prof Espinet and Prof Casares (2011). Next, she moved to the University of Michigan to work with Prof Sanford on the synthesis and reactivity of high-valent palladium(IV) complexes. In 2015, she began her independent career as junior group leader at the Institute of Chemical Research of Catalonia (ICIQ). Her research program is focused on the rational design of more sustainable approaches to the synthesis of organic molecules by using fundamental organometallic chemistry.

Nou funcional de la densitat per al càlcul de segones hiperpolaritzabilitats

New density functional for the calculation of second hyperpolarizabilities

Pau Besalú-Sala,¹ Pedro Salvador,¹ Eduard Matito^{2,3} i Josep M. Luis¹

¹ Universitat de Girona. Departament de Química i Institut de Química Computacional i Catàlisi

² Universitat del País Basc. Facultat de Química i Donostia International Physics Center

³ Ikerbasque. Basque Foundation for Science

Resum: El càlcul de propietats òptiques no lineals utilitzant la teoria del funcional de la densitat (DFT) continua sent un repte. Els funcionals híbrids de rang separat són els que aconseguen prediccions millors per a la segona hiperpolaritzabilitat (γ). Tot i això, els seus errors encara depenen molt de la família de molècules que s'estudii. En el nostre grup hem desenvolupat una nova estratègia per ajustar el funcional de rang separat LC-BLYP per a cada molècula, millorant-ne la precisió per calcular γ . Els errors en el càlcul de les γ que s'obtenen amb el nostre nou funcional (OT α -LC-BLYP) es redueixen a la meitat comparant-los amb els errors dels funcionals més acurats.

Paraules clau: DFT, química computacional, hiperpolaritzabilitat.

Abstract: Computation of nonlinear optical properties by means of the density functional theory (DFT) is still a challenge. Although range-separated hybrid functionals display the best performance for the second hyperpolarizabilities (γ) to date, their errors are still dependent on the type of molecules studied. Our research group has developed a new strategy to optimally tune the range-separated hybrid LC-BLYP functional for each molecule, improving the accuracies in γ calculation. The average error of γ values obtained with our new functional, OT α -LC-BLYP, is reduced by half as compared to the most accurate functionals applied up to now.

Keywords: DFT, computational chemistry, hyperpolarizability.

Introducció

Els materials que presenten propietats òptiques no lineals (NLOP) són d'un gran valor industrial i tecnològic, ja que s'utilitzen en aplicacions tan diverses com el desenvolupament de nous dispositius làser, les telecomunicacions o com a agents de contrast en medicina [1-5]. Per entendre d'una manera completa el comportament d'aquests materials i poder-ne dissenyar de nous amb NLOP a mida, la química computacional pren una gran rellevància. A escala molecular, l'energia en presència d'un camp elèctric es pot expandir en sèrie de Taylor:

$$E(F) = E(0) - \mu F - \frac{1}{2!} \alpha F^2 - \frac{1}{3!} \beta F^3 - \frac{1}{4!} \gamma F^4 - \sum_{i=5}^{\infty} \frac{1}{i!} \frac{\partial^i E}{\partial F^i} F^i \Big|_{F=0}. \quad (1)$$

En aquest cas, μ és el moment dipolar permanent, α la polaritzabilitat lineal, i β i γ la primera i la segona hiperpolaritzabili-

tats, les quals confereixen al sistema químic la capacitat d'experimentar una polarització electrònica no lineal respecte al camp elèctric aplicat. És a dir, com més rellevància tinguin β i γ a la sèrie de Taylor, més NLOP es preveuen per al sistema. Per calcular acuradament les hiperpolaritzabilitats, es requereix treballar amb una funció d'ona que inclogui la correlació electrònica, com, per exemple, els mètodes *ab initio* post-Hartree-Fock (post-HF). Aquest tipus de càlculs, tot i ser molt precisos, són molt costosos computacionalment i, per tant, només es poden obtenir per a sistemes molt petits o model. Així doncs, hi ha un gran interès per aconseguir calcular de manera acurada les hiperpolaritzabilitats amb la teoria del funcional de la densitat (DFT), que és un mètode que també inclou la correlació i que és computacionalment rendible. Malauradament, no es coneix la forma exacta del funcional i, per tant, s'ha de treballar amb aproximacions (DFA) d'aquest. Els DFA actuals fallen especialment a l'hora de calcular la segona hiperpolaritzabilitat (γ), que és la propietat en la qual se centra aquest estudi. Dins la immensitat de DFA de què disposem actualment, els millors funcionals per calcular γ són els funcionals híbrids. Entre aquesta família de DFA, concretament els funcionals híbrids de rang separat (RSH) són els que donen millors resultats. Aquests

Correspondència: Pau Besalú-Sala
Universitat de Girona. Departament de Química i Institut de Química Computacional i Catàlisi
C. de Maria Aurèlia Capmany, 69. 17003 Girona
Tel.: +34 972 418 367
A/e: pau.besalu@udg.edu

funcionals es caracteritzen per incorporar un percentatge d'intercanvi exacte en la definició del DFA que varia en funció de la distància electró-electró. Per fer-ho, l'operador $1/\hat{r}_{1,2}$ per a l'energia d'intercanvi se substitueix per una funció, que depèn dels paràmetres ρ , ζ i ω i de la distància interelectrònica:

$$\frac{1}{\hat{r}_{1,2}} \equiv \frac{1 - [\rho + \xi \cdot \text{erf}(\omega \cdot r_{1,2})]}{\hat{r}_{1,2}} + \frac{\rho + \xi \cdot \text{erf}(\omega \cdot r_{1,2})}{\hat{r}_{1,2}} \quad (2)$$

Aquí, ρ és la quantitat d'intercanvi exacte afegida a totes les distàncies electró-electró, ζ regeix la quantitat d'intercanvi exacte extra afegida només a llargues distàncies electró-electró i ω controla la rapidesa de la transició entre la zona de curta distància electró-electró i la de llarga distància electró-electró. Un exemple d'RSH ve donat per LC-BLYP, que es caracteritza per basar-se en el funcional pur BLYP [6-7], i el modifica emprant els paràmetres $\rho = 0,0$, $\zeta = 1,0$ i $\omega = 0,47 \text{ Bohr}^{-1}$; això assegura que, en distàncies interelectròniques llargues, el funcional utilitza un 100% d'intercanvi exacte, la qual cosa redueix molt l'anomenat error d'autointeracció (SIE) i també provoca que el potencial de correlació i intercanvi (V_{xc}) decaigui de manera proporcional a $1/r$, fet que no poden reproduir altres DFA.

Els paràmetres ρ , ζ i ω es van calibrar originalment a partir de diversos tests amb bases de dades de sistemes amb característiques electròniques particulars, però es poden modificar de manera més o menys arbitrària. Una manera de seleccionar paràmetres de manera no arbitrària és adaptar-los (habitualment modificant ω) específicament per a cada molècula de tal manera que s'imposi una condició que el funcional exacte compleix, fet que millora conceptualment la qualitat del funcional. Una de les estratègies més conegudes és imposar que l'energia de l'orbital ocupat de més alta energia correspongui a l'energia del potencial d'ionització canviada de signe, és a dir, imposar el teorema de Janak [8]. Si aquest requeriment es compleix tant per al sistema neutre com per al sistema aniónic, en què el potencial d'ionització correspon a l'afinitat electrònica del sistema neutre, l'equació que s'ha de minimitzar és la següent:

$$J(\omega) = \sum_{i=0}^1 IP(N + i, \omega) + E_{\text{homo}}(N + i, \omega), \quad (3)$$

on $IP(N + i, \omega)$ correspon al potencial d'ionització del sistema neutre o aniónic calculat amb un valor de ω determinat, i $E_{\text{homo}}(N + i, \omega)$ correspon a l'energia de l'orbital ocupat de més alta energia per al sistema neutre o aniónic calculada amb un valor de ω determinat. Aquesta estratègia s'ha utilitzat amb

èxit per calcular estats excitats de transferència de càrrega o absorcions òptiques en sòlids monodimensionals [9-10]. Però, malauradament, no ha donat bons resultats per als càlculs de γ i, per tant, és necessària una nova estratègia per adaptar el paràmetre ω . En aquest treball es proposa adaptar el paràmetre ω del funcional LC-BLYP per a cada molècula d'un conjunt representatiu de seixanta compostos amb característiques electròniques diverses, agrupant sistemes amb γ petita i γ gran (figura 1), de tal manera que el nou paràmetre ω triat per a cada molècula sigui capaç d'obtenir una γ molt més propera al resultat obtingut pel mètode *coupled-cluster* amb excitacions senzilles, dobles i inclusió de les triples pertorbacionalment (CCSD(T)), *a priori* de millor qualitat.

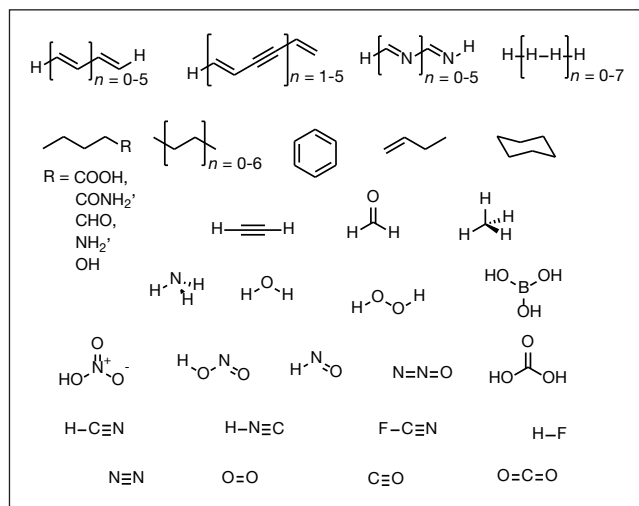


FIGURA 1. Les seixanta molècules que formen el test d'estudi. Elaboració pròpia.

Resultats i discussió

Correlació entre ω_{cc} i la polaritzabilitat

Per a cadascuna de les seixanta molècules estudiades, es va calcular el valor de ω que s'ha d'emprar per tal de reproduir els valors de γ calculats amb CCSD(T), que anomenarem ω_{cc} . Seguidament es van provar diversos descriptors relacionats amb la γ que fossin genèrics i fàcils de determinar. En concret, es van provar diversos índexs de deslocalització electrònica [11], energies d'excitació i la mateixa γ calculada amb el funcional sense modificar, per tal que actués com a autodescriptor. Finalment, es va veure que la polaritzabilitat (α) calculada per LC-BLYP era el descriptor que donava lloc a prediccions més acurades. Per tal de construir un descriptor amb la màxima extensió possible, es va decidir utilitzar α/N , on N és el nombre d'electrons. Com

que ω està comprès en el rang $[0,1]$ i, en canvi, α/N teòricament pot prendre qualsevol valor real, per tal de reduir-ne el domini, s'utilitza com a descriptor final $\log(\alpha/N)$, que anomenarem I_α . La correlació obtinguda presenta un valor de $R^2 = 0,77$ (figura 2). Tenint en compte que una desviació respecte a ω_{cc} de $\Delta\omega = 0,05 \text{ Bohr}^{-1}$ gairebé no afecta el valor final de γ , amb aquest valor de R^2 , que per a altres objectius es consideraria baix, n'hi ha prou per obtenir resultats de γ de bona qualitat.

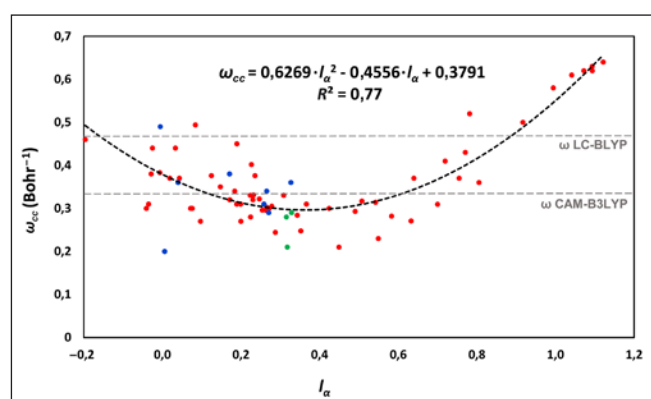


FIGURA 2. Correlació entre ω_{cc} i el descriptor I_α obtinguda amb les seixanta molècules de l'estudi (vermell). Addicionalment, posició de les molècules del conjunt A (verd) i B (blau) en el núvol de punts (vide infra). Elaboració pròpia.

Comparació respecte d'altres funcionals

A partir de la correlació entre $\log(\alpha/N)$ i ω_{cc} es pot obtenir una ω diferent adaptada per a cada molècula i, subseqüentment, calcular una γ de millor qualitat. Anomenarem aquest nou mètode OT_α -LC-BLYP. Aquest procediment es va dur a terme per a les seixanta molècules estudiades: es van comparar els errors absoluts mitjans (MAE) i els errors relatius mitjans (MAPE) respecte als valors amb CCSD(T), i es van comparar amb els errors que presenten diversos funcionals ja coneguts

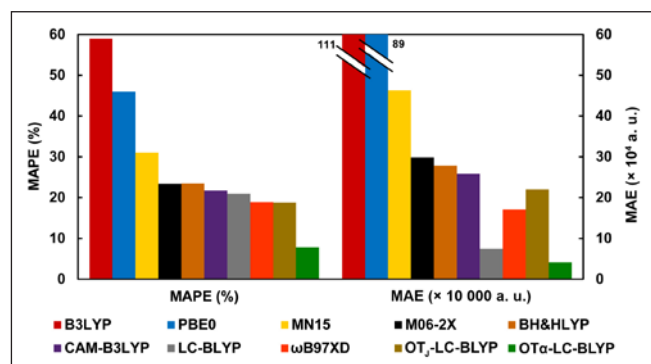


FIGURA 3. MAPE i MAE en la predicció de γ per a tots els funcionals estudiats respecte de CCSD(T). Elaboració pròpia.

a la literatura (figura 3). Concretament, es van estudiar els funcionals híbrids globals GGA (aproximacions de gradient generalitzat), com ara B3LYP [6-7], PBE0 [12] i BH&HLYP [13]; els híbrids globals meta-GGA M06-2X [14] i MN15 [15]; els funcionals de rang separat LC-BLYP [16], CAM-B3LYP [17] i ω B97XD [18], i el funcional LC-BLYP adaptat de manera òptima basant-se en la minimització de la funció $J(\omega)$ (eq. 3), que anomenarem a partir d'ara OT_α -LC-BLYP.

Com es pot observar a la figura 3, els funcionals híbrids són els que donen errors de més magnitud, tant en valor absolut com de forma relativa. En concordança amb altres estudis [19], quan s'incorpora una quantitat superior d'intercanvi exacte dins la mateixa família de funcionals (passant de B3LYP a BH&HLYP o d'MN15 a M06-2X), es redueixen de manera significativa els errors obtinguts (MAPE \approx 60% a MAPE = 23%, en el cas de B3LYP a BH&HLYP). Tal com era previst, la família de funcionals que presenta errors més petits és la dels funcionals de rang separat. Tot i això, si es compara amb la resta de funcionals de rang separat, incloent-hi LC-BLYP (MAPE = 20%), que és el funcional en el qual es basa la nostra aproximació, OT_α -LC-BLYP redueix dràsticament l'error mitjà (i. e., MAPE = 6%). Per la seva banda, el MAE es redueix a la meitat en passar d'LC-BLYP a OT_α -LC-BLYP. Aquest fet remarca que un canvi en la manera de calcular l'energia d'intercanvi produeix un gran canvi en la precisió de la γ calculada.

Tests en noves molècules

Es van dissenyar dos conjunts de molècules (conjunt A i conjunt B; figura 4), que presenten possibles fonts de NLOP dife-

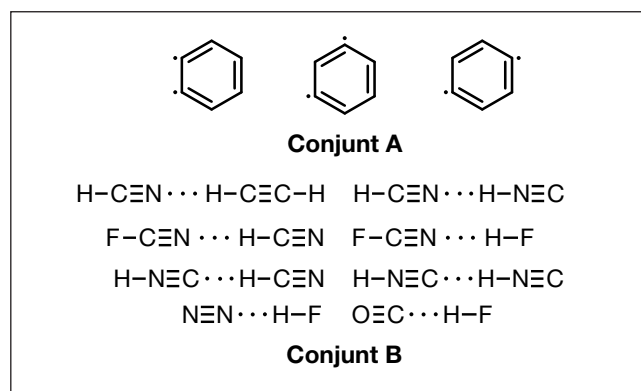


FIGURA 4. Conjunts moleculars A i B. Elaboració pròpia.

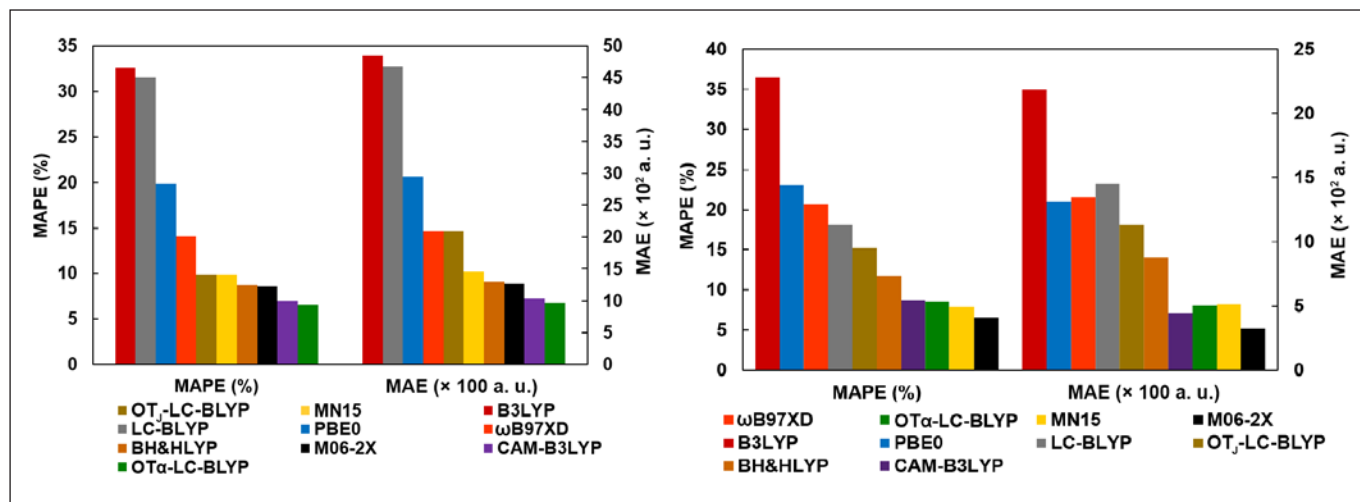


FIGURA 5. MAPE i MAE en la γ de tots els funcionals estudiats respecte de CCSD(T). A l'esquerra, el conjunt A, i a la dreta, el conjunt B. Elaboració pròpia.

rents a les seixanta molècules estudiades inicialment. El sistema A consisteix en les molècules d'*o*-, *m*- i *p*-benzì, les quals poden presentar NLOP grans degut al seu caràcter radical. El sistema B presenta un conjunt de dímers enllaçats per punts d'hidrogen, els quals poden incrementar les NLOP del sistema conjunt.

La γ d'aquestes molècules es va calcular amb OT_{α} -LC-BLYP, així com amb la resta de funcionals descrits prèviament i el mètode CCSD(T). Per al sistema A, el mètode OT_{α} -LC-BLYP va presentar el MAPE més reduït (6%) d'entre tots els mètodes provats, mentre que, per al conjunt B, el nostre nou funcional està entre els millors funcionals: tots presenten un MAPE molt similar (8%) (figura 5). Globalment, el funcional OT_{α} -LC-BLYP és una bona eina per calcular les propietats òptiques de tots els compostos estudiats.

Conclusions

En aquest treball es presenta un estudi complet de l'error de diversos funcionals per calcular la segona hiperpolaritzabilitat, utilitzant com a referència els valors obtinguts amb CCSD(T) per a un conjunt de seixanta molècules. Seguint la línia de diversos estudis previs, els funcionals de rang separat són els més acurats. Per a cadascun dels seixanta sistemes químics, i basant-nos en el funcional LC-BLYP, s'ha determinat el valor del paràmetre ω necessari per reproduir la γ obtinguda amb CCSD(T). Hem confirmat que aquest paràmetre és essen-

cial a l'hora de dissenyar nous funcionals de rang separat per al càlcul de les NLOP. La γ més precisa és la que s'obté després del càlcul amb el nou funcional OT_{α} -LC-BLYP, que aconsegueix reduir a un terç el MAPE, i a la meitat el MAE, d'LC-BLYP. El disseny d' OT_{α} -LC-BLYP es basa en una correlació quadràtica entre ω_{cc} i el descriptor $l\alpha$. El nou funcional de rang separat OT_{α} -LC-BLYP utilitza aquesta correlació per predir el valor adaptat de ω que reproduïx el valor de γ obtingut amb CCSD(T).

Els resultats obtinguts per als conjunts moleculars A i B són molt prometedors, i suggereixen que aquesta correlació es pot generalitzar per incloure un espectre més ampli de sistemes moleculars i molècules que presentin grans γ i degudes a motius diferents a la deslocalització de tipus π .

Agraïments

Aquest treball ha rebut el suport del finançament del Govern d'Espanya (Ministeri de Ciència i Innovació, PGC2018-098212-B-C22 a Pedro Salvador i Josep M. Luis, i PGC2018-098212-B-C21 i EUR2019-103825 a Eduardo Matito), la Generalitat de Catalunya (2017 SGR 39 a Josep M. Luis), la Diputació Foral de Guipúscoa (2019-CIEN-000092-01 a Eduardo Matito), el Govern Basc (IT1254-19 i PIBA19-0004 a Eduardo Matito) i de la beca predoctoral concedida a Pau Besalú-Sala (FPU 17/02058). També volem agrair els recursos computacionals al Consorci de Serveis Universitaris de Catalunya (CSUC).

Referències i altres fonts

- [1] DALTON, L. R.; SULLIVAN, P. A.; BALE, D. H. «Electric field poled organic electro-optic materials: State of the art and future prospects». *Chem. Rev.*, 110 (2010), p. 25–55.
- [2] DALTON, L. R.; BENIGHT, S. J.; JOHNSON, L. E.; KNORR, D. B.; KOSILKIN, I.; EICHINGER, B. E.; ROBINSON, B. H.; JEN, A. K. Y.; OVERNEY, R. M. «Systematic nanoengineering of soft mater organic electro-optic materials». *Chem. Mater.*, 23 (2011), p. 430–445.
- [3] BOIXEL, J.; GUERCHAIS, V.; LE BOZEC, H.; JACQUEMIN, D.; AMAR, A.; BOUCEKINE, A.; COLOMBO, A.; DRAGONETTI, C.; MARINOTTO, D.; ROBERTO, D.; RIGHETTO S.; DE ANGELIS, R. «Second-order NLO switches from molecules to polymer films based on photochromic cyclometalated platinum(II) complexes». *J. Am. Chem. Soc.*, 136 (2014), p. 5367–5375.
- [4] HALES, J. M.; MATICHAK, J.; BARLOW, S.; OHIRA, S.; YESUDAS, K.; BREDAS, J. L.; PERRY, J. W.; MARDER, S. R. «Excited-state dynamics and dye–dye interactions in dye-coated gold nanoparticles with varying alkyl spacer lengths». *Science*, 327 (2010), p. 1485–1488.
- [5] DENK, W.; STRICKLER, J.; WEBB, W. «Two-photon laser scanning fluorescence microscopy». *Science*, 248 (1990), p. 73–76.
- [6] BECKE, A. D. «Density-functional exchange-energy approximation with correct asymptotic behavior». *Phys. Rev. A*, 38 (1988), p. 3098–3100.
- [7] LEE, C.; YANG, W.; PARR, R. G. «Development of the Colle–Salvetti correlation-energy formula into a functional of the electron density». *Phys. Rev. B*, 37 (1988), p. 785–789.
- [8] JANAK, J. F. «Proof that $\partial E/\partial n_i = \epsilon$ in density-functional theory». *Phys. Rev. B*, 18 (1978), p. 7165–7168.
- [9] BHANDARI, S.; CHEUNG, M. S.; GEVA, E.; KRONIK, L.; DUNIETZ, B. D. «Fundamental gaps of condensed-phase organic semiconductors from single-molecule calculations using polarization-consistent optimally tuned screened range-separated hybrid functionals». *J. Chem. Theory Comput.*, 14 (2018), p. 6287–6294.
- [10] MANNA, A. K.; REFAELY-ABRAMSON, S.; REILLY, A. M.; TKATCHENKO, A.; NEATON, J. B.; KRONIK, L. «Quantitative prediction of optical absorption in molecular solids from an optimally tuned screened range-separated hybrid functional». *J. Chem. Theory Comput.*, 14 (2018), p. 2919–2929.
- [11] BADER, R. F. W. *Atoms in molecules: A quantum theory*. Oxford: Oxford University Press, 1990.
- [12] ADAMO, C.; BARONE, V. «Toward reliable density functional methods without adjustable parameters: The PBE0 model». *J. Chem. Phys.*, 110 (1999), p. 6158–6170.
- [13] BECKE, A. D. «A new mixing of Hartree–Fock and local density-functional theories». *J. Chem. Phys.*, 98 (1993), p. 1372–1377.
- [14] ZHAO, Y.; TRUHLAR, D. G. «The M06 suite of density functionals for main group thermochemistry, thermochemical kinetics, noncovalent interactions, excited states, and transition elements: Two new functionals and systematic testing of four M06-class functionals and 12 other functionals». *Theor. Chem. Acc.*, 120 (2008), p. 215–241.
- [15] YU, H. S.; HE, X.; LI, S. L.; TRUHLAR, D. G. «A Kohn–Sham global-hybrid exchange–correlation density functional with broad accuracy for multi-reference and single-reference systems and noncovalent interactions». *Chem. Sci.*, 7 (2016), p. 5032–5051.
- [16] IIKURA, H.; TSUNEDA, T.; YANAI, T.; HIRAO, K. «A long-range correction scheme for generalized-gradient approximation exchange functionals». *J. Chem. Phys.*, 115 (2001), p. 3540–3544.
- [17] YANAI, T.; TEW, D. P.; HANDY, N. C. «A new hybrid exchange–correlation functional using the Coulomb-attenuating method (CAM-B3LYP)». *Chem. Phys. Lett.*, 393 (2004), p. 51–57.
- [18] CHAI, J.-D.; HEAD-GORDON, M. «Long-range corrected hybrid density functionals with damped atom–atom dispersion corrections». *Phys. Chem. Chem. Phys.*, 10 (2008), p. 6615–6620.
- [19] ZALEŚNY, R.; MEDVED', M.; SITKIEWICZ, S. P.; MATITO, E.; LUIS, J. M. «Can density functional theory be trusted for high-order electric properties? The case of hydrogen-bonded complexes». *J. Chem. Theory Comput.*, 15 (2019), p. 3570–3579.



P. Besalú-Sala



P. Salvador



E. Matito



J. M. Luis

Pau Besalú-Sala es va graduar en química per la Universitat de Girona l'any 2017 i va obtenir el Premi Extraordinari de Grau. Ha estudiat el Màster de Catàlisi Avançada i Modelització Molecular, organitzat per l'Institut de Química Computacional i Catàlisi de la mateixa universitat. Des de 2018 duu a terme els estudis de doctorat al mateix institut de recerca, sota la supervisió del doctor Josep M. Luis i el doctor Miquel Solà. Les seves línies de recerca són el disseny de nous funcionals DFT per al càlcul acurat de propietats òptiques, així com l'estudi de mecanismes de reaccions i la catàlisi computacional.

Pedro Salvador és doctor en química per la Universitat de Girona (2001) i professor agregat a la mateixa universitat des de 2006. La seva principal línia de recerca es basa en el disseny i la implementació de mètodes d'anàlisi de la funció d'ona i de l'estructura electrònica.

Eduard Matito és doctor en química per la Universitat de Girona (2006) i investigador Ikerbasque al Donostia International Physics Center (DIPC). La seva recerca comprèn el desenvolupament de mètodes computacionals per resoldre l'equació de Schrödinger, l'estudi de l'enllaç químic i l'aromaticitat.

Josep M. Luis és doctor en química per la Universitat de Girona (1999) i professor agregat a la mateixa universitat des de 2005. La seva recerca inclou el desenvolupament de mètodes per al càlcul i la descomposició de les propietats òptiques no lineals, la caracterització i el disseny d'electrurs moleculars i l'estudi computacional del mecanisme de l'activació d'enllaços C-H i C-F per mitjà de complexos de metalls de transició.

Metodologia per a la síntesi asimètrica de lligands *P*-estereogènics *Methodology for the asymmetric synthesis of *P*-stereogenic ligands*

Pep Rojo,¹ Antoni Riera^{1,2} i Xavier Verdaguer^{1,2}

¹ Institut de Recerca Biomèdica (IRB) de Barcelona

² Universitat de Barcelona. Departament de Química Inorgànica i Orgànica. Secció de Química Orgànica

Resum: La catàlisi asimètrica ha esdevingut una eina clau per a la síntesi de compostos orgànics quirals, gràcies als seus avantatges econòmics i mediambientals. Els lligands *P*-estereogènics, aquells amb quiralitat a l'àtom de fòsfor, són un dels tipus de lligands quirals amb més potencial per a la catàlisi. El nostre grup ha desenvolupat un mètode per a la síntesi de sintons *P*-estereogènics amb substituents *tert*-butil i metil. Tanmateix, continuen mancant mètodes per a la síntesi d'altres intermediaris *P*-estereogènics d'aquest tipus. En aquest article proposem una nova metodologia per a la síntesi de fosfines terciàries quirals amb substituents *tert*-butil i metil.

Paraules clau: Catàlisi asimètrica, lligands, *P*-estereogènics, fosfines *tert*-butil i metil.

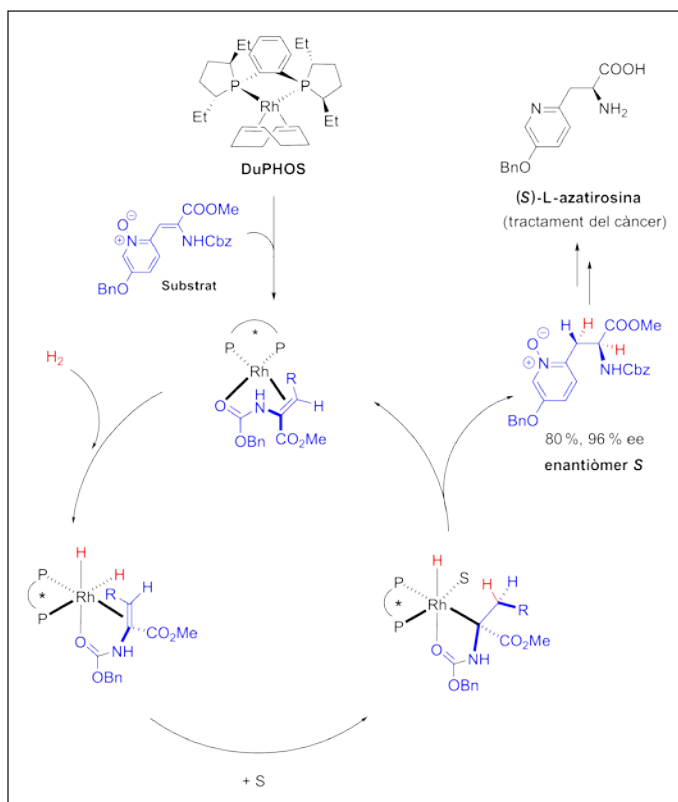
Abstract: Asymmetric catalysis has become a key tool for the synthesis of chiral organic compounds, due to its economic and environmental advantages. *P*-stereogenic ligands – those with chirality at the phosphorous atom – are one of the types of chiral ligands with a greater potential for catalysis. In our group, we have developed a method for the preparation of *P*-stereogenic synthons with *tert*-butyl and methyl substituents. However, there is still a need for methods to synthesize other *P*-stereogenic intermediates of this type. In this paper, we propose a new methodology for the preparation of chiral tertiary phosphines with *tert*-butyl and methyl substituents.

Keywords: Asymmetric catalysis, ligands, *P*-stereogenic, *tert*-butyl methyl phosphines.

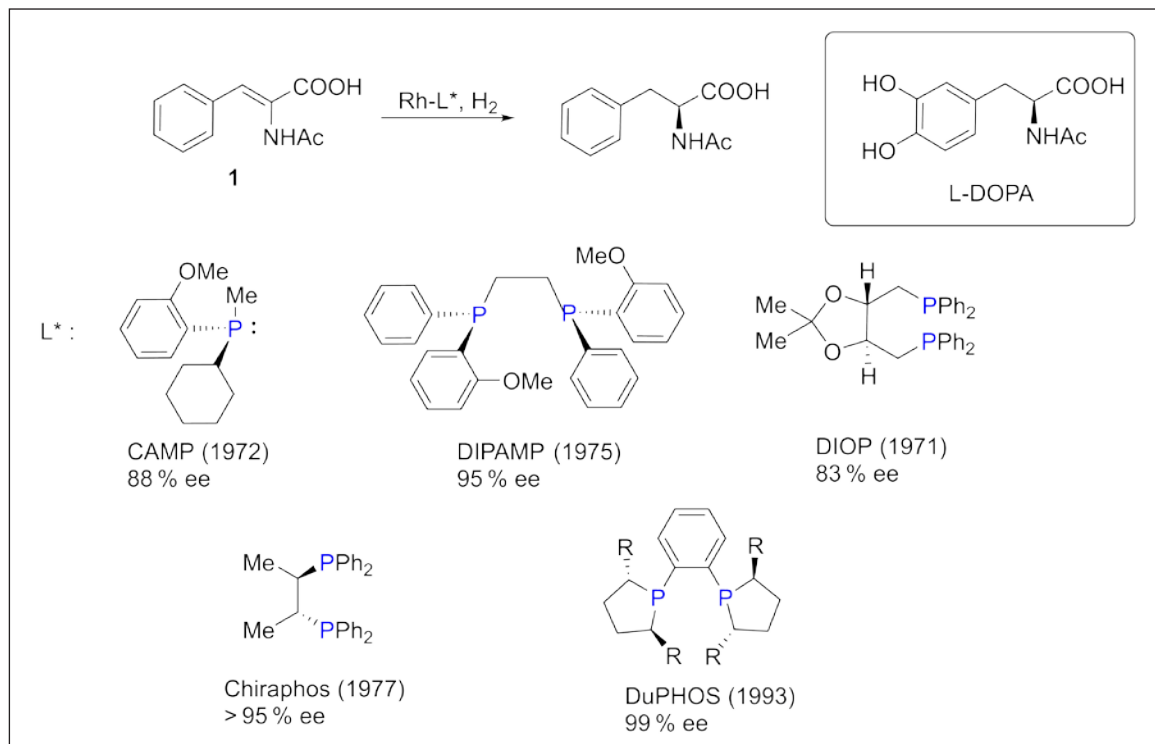
Introducció

La catàlisi asimètrica

Al llarg dels anys, la catàlisi asimètrica s'ha convertit en una eina molt important per a la síntesi de compostos orgànics enantiopurs de naturalesa diversa [1]. L'interès per aquest procés químic es deu a l'enorme potencial sintètic i als avantatges econòmics i mediambientals que presenta en comparació amb les reaccions estequiomètriques tradicionals, com ara la minimització dels reactius quirals utilitzats i dels que són nocius per al medi ambient. L'esquema 1 exemplifica el cicle catalític d'una hidrogenació asimètrica, que és la transformació catalítica més emprada en catàlisi asimètrica. Actualment, aquesta reacció s'utilitza en un gran nombre de processos industrials per obtenir fàrmacs òpticament purs, però també reactius químics, materials, herbicides o perfums [2].



ESQUEMA 1. Hidrogenació asimètrica per a la síntesi de la (*S*)-L-azatirosina. Elaboració pròpia.



ESQUEMA 2. Hidrogenació del substrat model 1 amb diferents lligands. Elaboració pròpia.

Des de l'inici de la catàlisi asimètrica, als anys seixanta, els lligands quirals basats en fòsfor s'han utilitzat en un gran nombre de reaccions catalítiques [3]. Dins aquest grup, els lligands en què la quiralitat rau en l'àtom de fòsfor, anomenats *P-estereogènics* (P*), han demostrat ser molt eficients per a la catàlisi, especialment per a la hidrogenació asimètrica [4].

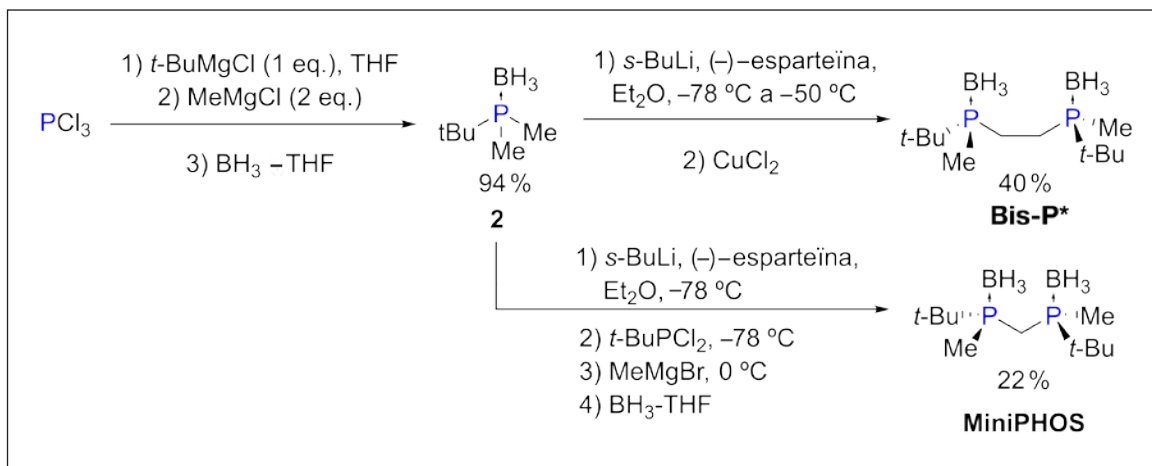
Knowles va fer un treball pioner en aquest camp als anys setanta amb la síntesi dels lligands CAMP i DIPAMP, que van mostrar excel·lents resultats en la hidrogenació asimètrica de deshidroaminoàcids [5, 6]. Per exemple, l'acetamida 1, precursor de la fenilalanina, es va utilitzar com a substrat model per a la síntesi industrial de l'-DOPA, fàrmac emprat per al tractament de la malaltia de Parkinson (esquema 2). Tanmateix, el DIOP, un lligand no *P-estereogènic* amb quiralitat a l'esquelet carbonat, va demostrar que la quiralitat a l'àtom de fòsfor no era indispensable per generar asimetria en el procés [7]. Més tard, altres lligands sense fòsfor estereogènic, com ara el ChiraPHOS [8] i el DuPHOS [9], van augmentar l'enantioselectivitat del procés fins a valors més alts que els del mateix DIPAMP [10].

Aquest fet, sumat a la síntesi complicada dels lligands *P-estereogènics* en comparació amb els lligands amb quiralitat a l'esquelet carbonat, va comportar que es perdés l'interès pels

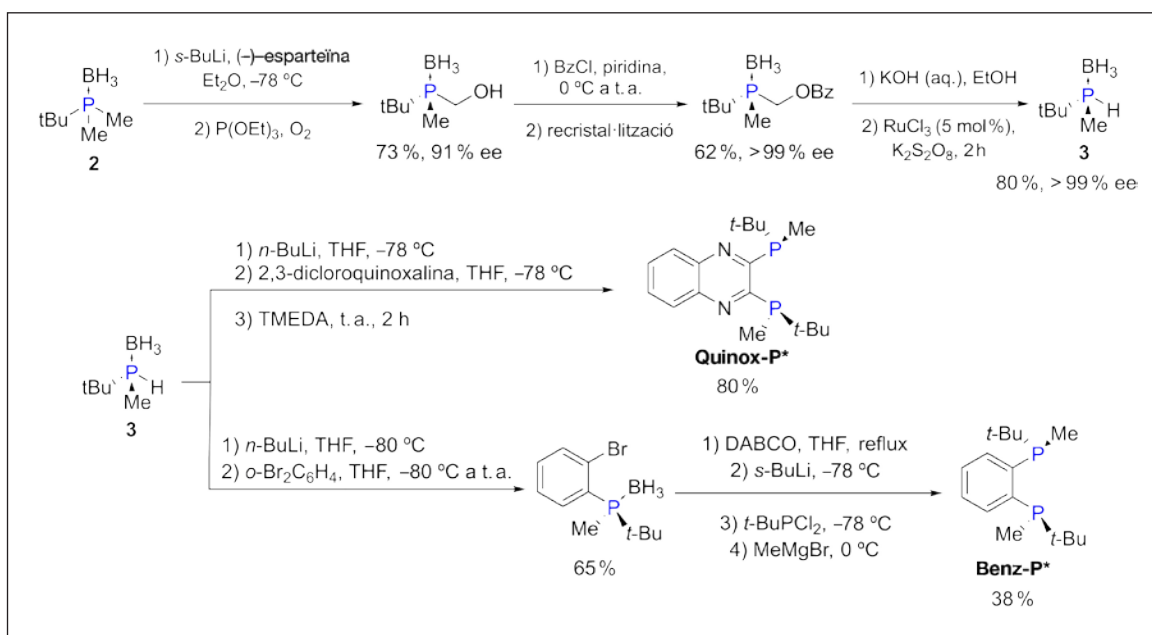
primers durant gairebé dues dècades. Als anys noranta, però, la introducció del borà com un nou grup protector versàtil per a l'àtom de fòsfor trivalent va facilitar el desenvolupament de nous mètodes per a la síntesi de compostos amb fòsfor estereogènic, fet que ha permès el ressorgiment d'aquest camp durant els darrers vint anys [11]. Tanmateix, la síntesi de compostos P* amb substituents voluminosos com el *tert*-butil continua sent complicada i hi ha pocs mètodes eficients per preparar-los.

Lligands *P-estereogènics* amb substituents *tert-butil* i *metil*

El potencial dels lligands P* rau en la proximitat entre el centre quiral i el lloc de reacció, cosa que permet una inducció efectiva de la quiralitat al substrat. Per aquest motiu, els substituents de l'àtom de fòsfor resulten clau en el procés catalític. Els lligands P* que han proporcionat millors resultats per a la catàlisi són aquells amb substituents de volums molt diferents, com ara el *tert*-butil i el metil. L'any 1998, Imamoto va descriure la síntesi asimètrica del Bis-P*, el primer lligand amb aquest parell de substituents, que va mostrar un gran potencial catalític (esquema 3) [12]. L'ús de la parella espar-



ESQUEMA 3. Síntesi dels lligands Bis-P* i MiniPHOS. Elaboració pròpia.



ESQUEMA 4. Síntesi del sintó 3 i dels lligands Quinox-P* i Benz-P*. Elaboració pròpia.

teïna i *sec*-butil liti com a base quiral permet la desprotonació selectiva d'un dels grups metil de la fosfina 2. Després, la catàlisi per coure promou l'acoblament radicalari per formar la difosfina protegida Bis-P*. Emprant la mateixa metodologia, Imamoto també va preparar el lligand anàleg MiniPHOS, amb un esquelet més rígid i un angle de coordinació inferior [13]. Els complexos de rodi del Bis-P* i el MiniPHOS han mostrat resultats molt bons en reaccions d'hidrogenació asimètrica de diferents substrats [12-14].

Poc després, utilitzant la mateixa estratègia, Imamoto va descriure la síntesi del sintó 3 enantiomèricament pur, que va per-

metre la preparació dels lligands Quinox-P* i Benz-P* (esquema 4) [15]. Aquests lligands han estat molt utilitzats en un gran nombre de reaccions catalítiques, entre les quals destaquen la hidrogenació asimètrica d'alquens [15b, 15c, 16] i diverses reaccions d'acoblament carboni-carboni [17] i carboni-bor [18].

Precedents en el nostre grup

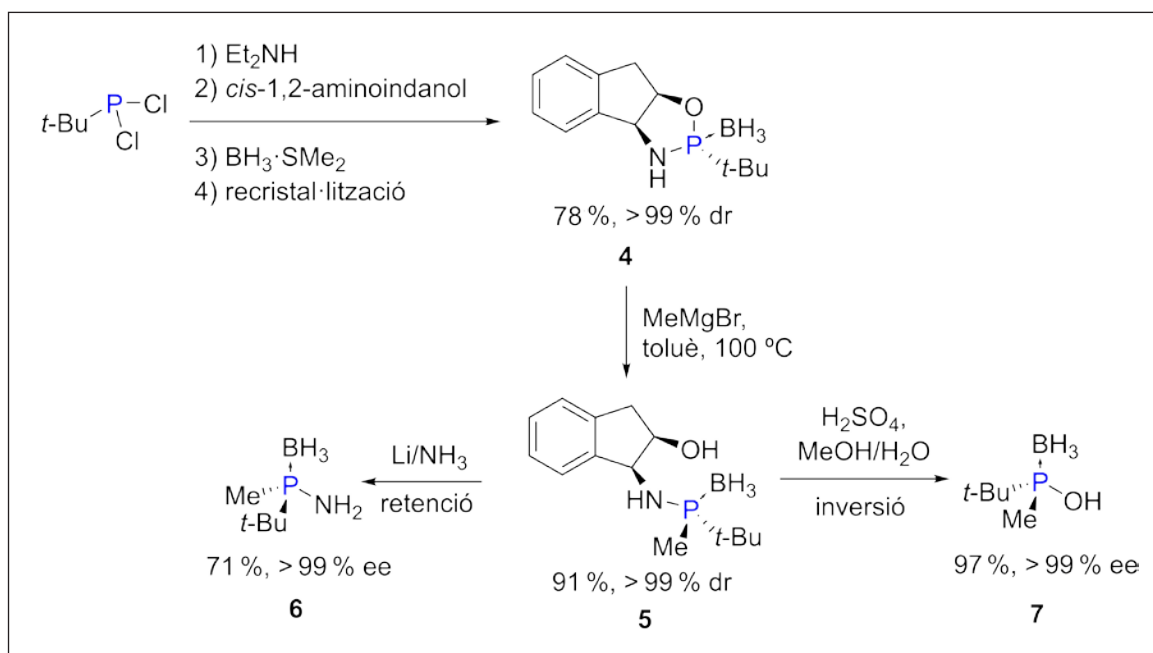
En els darrers deu anys, a la Unitat de Recerca en Síntesi Asimètrica (URSA) també ens hem interessat en el desenvolupament de lligands *P*-estereogènics [19]. El nostre grup ha des-

envolupat una estratègia per a la síntesi de sintons *P*-estereogènics amb substituents *tert*-butil i metil a l'àtom de fòsfor (esquema 5) [20]. Partint del *cis*-1,2-aminoindanol, emprat com a auxiliar quiral, i la dicloro-*tert*-butilfosfina, s'obté l'oxazafosfolidina 4. A continuació es duu a terme una obertura estereoespecífica de l'anell amb bromur de metil magnesi per obtenir l'intermediari 5. En aquest punt, una reducció de Birch o la hidròlisi en medi àcid porten als sintons 6 o 7, respectivament.

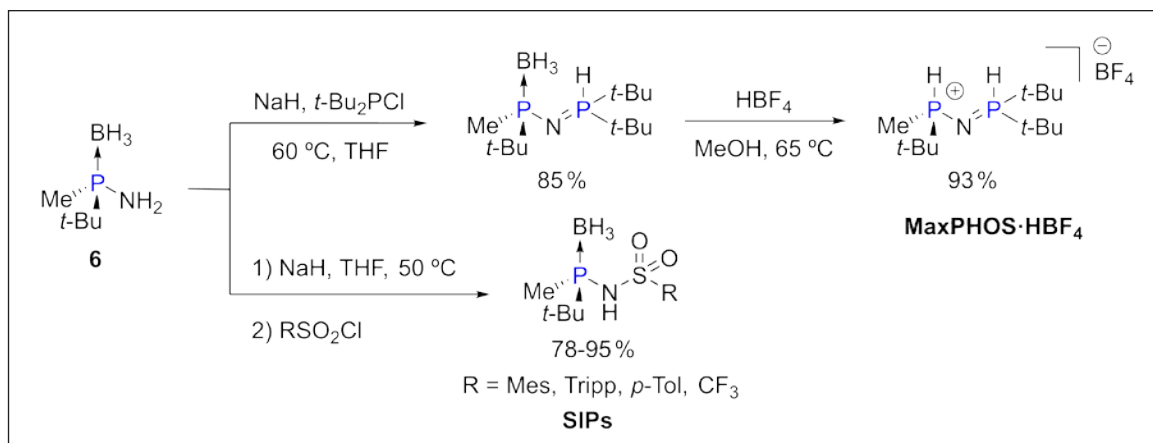
L'aminofosfina 6 ha estat utilitzada en la síntesi dels lligands MaxPHOS i SIP (esquema 6) [21, 22]. El lligand MaxPHOS

ha mostrat excel·lents resultats en la hidrogenació asimètrica catalitzada per rodi d'una gran varietat d' α - i β -acetamides, enamides cícliques i acícliques i èsters conjugats [21, 23]. Els lligands de tipus SIP han mostrat bons resultats en reaccions de cicloadició intramolecular [2 + 2 + 2] d'endiins [22].

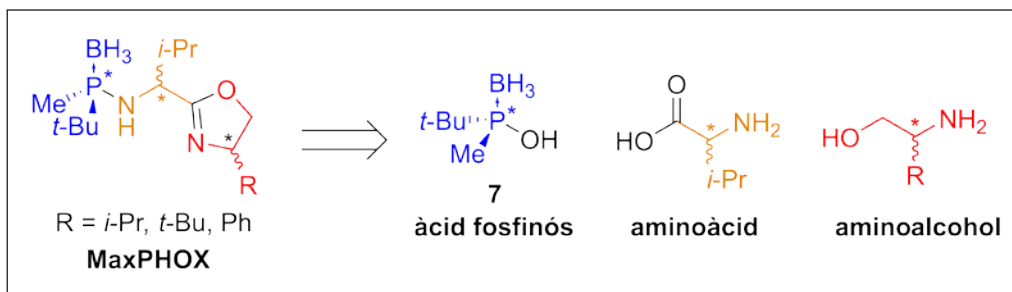
Per altra banda, l'àcid fosfinós 7 s'ha emprat en la síntesi dels lligands MaxPHOX, una família de lligands amb una síntesi molt versàtil, ja que cadascun dels seus tres centres estereogènics prové d'un compost quiral diferent (esquema 7) [20b]. Aquest lligand ha mostrat resultats molt bons en la hidrogen-



ESQUEMA 5. Síntesi enantiopura dels sintons *P*-estereogènics 6 i 7. Elaboració pròpia.



ESQUEMA 6. Síntesi dels lligands MaxPHOS i SIP a partir de 6. Elaboració pròpia.



ESQUEMA 7. Retrosíntesi del lligand MaxPHOX. Elaboració pròpia.

nació asimètrica catalitzada per iridi d'èsters conjugats, enamides cícliques, imines, *N*-ftalimido 2-àril alquilamines i olefines tetrasubstituïdes [20b, 24]. Tant en la hidrogenació d'enamides cícliques com d'*N*-alquilamines, els complexos d'iridi del lligand MaxPHOX van donar els excessos enantiomèrics més elevats descrits fins al moment.

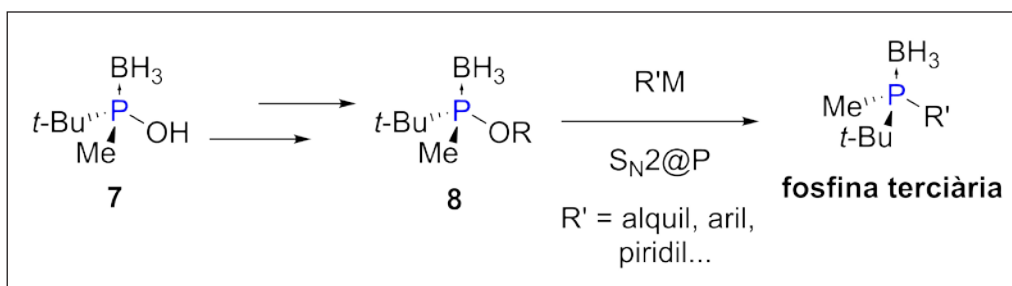
Desenvolupament d'una nova síntesi de lligands *P*-estereogènics

A banda dels exemples mencionats, hi ha pocs mètodes sintètics que permetin introduir els grups *tert*-butil i metil en fosfines *P*-estereogèniques [25]. Per tant, seria desitjable el desenvolupament de mètodes per a la preparació asimètrica d'altres compostos d'aquest tipus. Per aquest motiu, en el

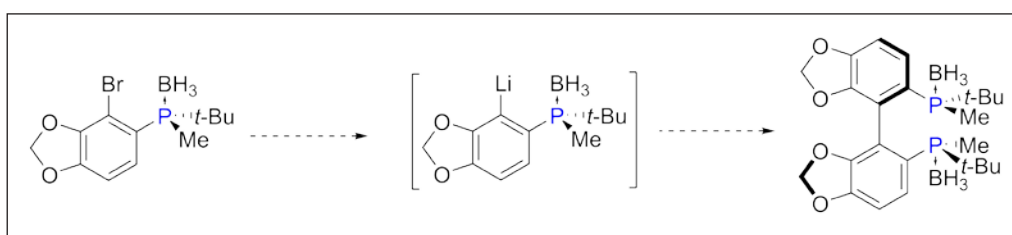
nostre grup hem dissenyat un nou mètode sintètic que permeti la preparació de fosfines terciàries amb aquests substituents. L'estratègia ideada consisteix a generar un fosfinit 8, derivat de l'àcid fosfinós 7, amb un bon grup sortint. Així, podríem dur a terme substitucions nucleòfiles sobre l'àtom de fòsfor amb diversos reactius organometàl·lics per tal d'introduir diferents fragments R' de manera estereoespecífica (esquema 8).

Els compostos *P*-estereogènics terciaris obtinguts a través d'aquest mètode podrien utilitzar-se com a sintons quirals per a la síntesi de nous lligands *P*-estereogènics, tal com exemplifica l'esquema 9.

Aquest projecte és el tema de treball de la tesi doctoral d'un dels autors (Pep Rojo), que s'està elaborant a l'Institut de Recerca Biomèdica (IRB) de Barcelona, en el grup de recerca dels professors Antoni Riera i Xavier Verdager.



ESQUEMA 8. Estratègia per a la síntesi de fosfines terciàries amb grups *tert*-butil i metil. Elaboració pròpia.



ESQUEMA 9. Exemple d'aplicació d'un sintó *P*-estereogènic terciari. Elaboració pròpia.

Agraïments

Agraïm el suport econòmic al Ministeri d'Economia i Competitivitat (MINECO, CTQ2017-87840-P) i l'IRB de Barcelona.

També volem donar les gràcies al finançament institucional del premi Severo Ochoa (MINECO) i al programa CERCA (Generalitat de Catalunya). Pep Rojo també agraeix el suport de la Secretaria d'Universitats i Recerca de la Generalitat de Catalunya i del Fons Social Europeu per a una beca.

Referències

- [1] POMBEIRO, A. J. L. (ed.). *Advances in organometallic chemistry and catalysis*. Hoboken: John Wiley & Sons, 2014.
- [2] ETAYO, P.; VIDAL-FERRAN, A. «Rhodium-catalysed asymmetric hydrogenation as a valuable synthetic tool for the preparation of chiral drugs». *Chem. Soc. Rev.*, 42 (2013), p. 728-754.
- [3] BÖRNER, A. (ed.). *Phosphorous ligands in asymmetric catalysis: Synthesis and applications*. Weinheim: Wiley-VCH, 2008.
- [4] a) GRABULOSA, A.; SPIVEY, J. J. (ed.). *P-stereogenic ligands in enantioselective catalysis*. Cambridge: RSC, 2007. (RSC Catalysis Series; 7) b) DUTARTRE, M.; BAYARDON, J.; JUGÉ, S. «Applications and stereoselective synthesis of P-chirogenic phosphorous compounds». *Chem. Soc. Rev.*, 45 (2016), p. 5771-5794.
- [5] KNOWLES, W. S.; SABACKY, M. J.; VINEYARD, B. D. «Catalytic asymmetric hydrogenation». *J. C. S. Chem. Comm.* (1972), p. 10-11.
- [6] KNOWLES, W. S.; SABACKY, M. J.; VINEYARD, B. D.; WEINKAUFF, D. J. «Asymmetric hydrogenation with a complex of rhodium and a chiral bisphosphine». *J. Am. Chem. Soc.*, 97 (1975), p. 2567-2568.
- [7] KAGAN, H. B.; DANG, T. P. «Asymmetric catalytic reduction with transition metal complexes. I. A catalytic system of rhodium(I) with (-)-2,3-O-isopropylidene-2,3-dihydroxy,1-4-bis(diphenyl-phosphino)butane, a new chiral diphosphine». *J. Am. Chem. Soc.*, 94 (1972), p. 6429-6433.
- [8] FRYZUK, M. D.; BOSNICH, B. «Asymmetric synthesis. Production of optically active amino acids by catalytic hydrogenation». *J. Am. Chem. Soc.*, 99 (1977), p. 6262-6267.
- [9] BURK, M. J.; FEASTER, J. E.; NUGENT, W. A.; HARLOW, R. L. «Preparation and use of C₂-symmetric bis(phospholanes) production of α -amino acid derivatives via highly enantioselective hydrogenation reactions». *J. Am. Chem. Soc.*, 115 (1993), p. 10125-10138.
- [10] KNOWLES, W. S. «Asymmetric hydrogenation». *Acc. Chem. Res.*, 16 (1984), p. 106-112.
- [11] a) IMAMOTO, T.; HOSHIKI, T.; ONOZAWA, T.; KUSUMOTO, T.; SATO, K. «Synthesis and reactions of phosphine-boranes. Synthesis of new bidentate ligands with homochiral phosphine centers via optically pure phosphine-boranes». *J. Am. Chem. Soc.*, 112 (1990), p. 5244-5252. b) PIETRUSIEWICZ, K. M.; ZABLOCKA, M. «Preparation of scalemic P-chiral phosphines and their derivatives». *Chem. Rev.*, 94 (1994), p. 1375-1411.
- [12] IMAMOTO, T.; WATANABE, J.; WADA, Y.; MASUDA, H.; YAMADA, H.; TSURUTA, H.; MATSUKAWA, S.; YAMAGUCHI, K. «P-chiral bis(trialkylphosphine) ligands and their use in highly enantioselective hydrogenation reactions». *J. Am. Chem. Soc.*, 120 (1998), p. 1635-1636.
- [13] YAMANOI, Y.; IMAMOTO, T. «Methylene-bridged P-chiral diphosphines in highly enantioselective reactions». *J. Org. Chem.*, 64 (1999), p. 2988-2989.
- [14] GRIDNEV, I. D.; YAMANOI, Y.; HIGASHI, N.; TSURUTA, H.; YASUTAKE, M.; IMAMOTO, T. «Asymmetric hydrogenation catalyzed by (S,S)-R-Bis-P*-Rh and (R,R)-R-MiniPHOS complexes: Scope, limitations, and mechanism». *Adv. Synth. Catal.*, 343 (2001), p. 118-136.
- [15] a) NAGATA, K.; MATSUKAWA, S.; IMAMOTO, T. «Stereoselective, oxidative one-carbon degradation of alkyl(dimethyl)phosphine-boranes. Synthesis of enantiomerically enriched secondary phosphine-boranes». *J. Org. Chem.*, 65 (2000), p. 4185-4188. b) IMAMOTO, T.; SUGITA, K.; YOSHIDA, K. «An air-stable P-chiral phosphine ligand for highly enantioselective transition-metal-catalyzed reactions». *J. Am. Chem. Soc.*, 127 (2005), p. 11934-11935. c) KAMURA, K.; SUGIYA, M.; YOSHIDA, K.; YANAGISAWA, A.; IMAMOTO, T. «Enantiopure 1,2-bis(tert-butylmethylphosphino)benzene as a highly efficient ligand in rhodium-catalyzed asymmetric hydrogenation». *Org. Lett.*, 12 (2010), p. 4400-4403.
- [16] IMAMOTO, T.; KAMURA, K.; ZHANG, Z.; HORIUCHI, Y.; SUGIYA, M.; YOSHIDA, K.; YANAGISAWA, A.; GRIDNEV, I. D. «Rigid P-chiral phosphine ligands with tert-butylmethylphosphino groups for rhodium-catalyzed asymmetric hydrogenation of functionalized alkenes». *J. Am. Chem. Soc.*, 134 (2012), p. 1754-1769.
- [17] JIN, M.; ADAK, L.; NAKAMURA, M. «Iron-catalyzed enantioselective cross-coupling reactions of α -chloroesters with aryl grignard reagents». *J. Am. Chem. Soc.*, 137 (2015), p. 7128-7134.
- [18] YAMAMOTO, E.; TAKENOCHI, Y.; OZAKI, T.; MIYA, T.; ITO, H. «Copper(I)-catalyzed enantioselective synthesis of α -chiral linear or carbocyclic (E)-(y-alkoxyallyl)boronates». *J. Am. Chem. Soc.*, 136 (2014), p. 16515-16521.

- [19] CABRÉ, A.; RIERA, A.; VERDAGUER, X. «P-stereogenic amino-phosphines as chiral ligands: From privileged intermediates to asymmetric catalysis». *Acc. Chem. Res.*, 53 (2020), p. 676-689.
- [20] a) LEÓN, T.; RIERA, A.; VERDAGUER, X. «Stereoselective synthesis of P-stereogenic aminophosphines: Ring opening of bulky oxazaphospholidines». *J. Am. Chem. Soc.*, 133 (2011), p. 5740-5743. b) ORGUÉ, S.; FLORES-GASPAR, A.; BIOSCA, M.; PÀMIES, Ò.; DIÉGUEZ, M.; RIERA, A.; VERDAGUER, X. «Stereospecific $S_N2@P$ reactions: Novel access to bulky P-stereogenic ligands». *Chem. Commun.*, 51 (2015), p. 17548-17551.
- [21] REVÉS, M.; FERRER, C.; LEÓN, T.; DORAN, S.; ETAYO, P.; VIDAL-FERRAN, A.; RIERA, A.; VERDAGUER, X. «Primary and secondary aminophosphines as novel P-stereogenic building blocks for ligand synthesis». *Angew. Chem. Int. Ed.*, 49 (2010), p. 9452-9455.
- [22] LEÓN, T.; PARERA, M.; ROGLANS, A.; RIERA, A.; VERDAGUER, X. «P-stereogenic secondary iminophosphorane ligands and their rhodium(I) complexes: Taking advantage of NH/PH tautomerism». *Angew. Chem. Int. Ed.*, 51 (2012), p. 6951-6955.
- [23] CRISTÓBAL-LECINA, E.; ETAYO, P.; DORAN, S.; REVÉS, M.; MARTÍN-GAGO, P.; GRABULOSA, A.; COSTANTINO, A. R.; VIDAL-FERRAN, A.; RIERA, A.; VERDAGUER, X. «MaxPHOS ligand: PH/NH tautomerism and rhodium-catalyzed asymmetric hydrogenations». *Adv. Synth. Catal.*, 356 (2014), p. 795-804.
- [24] a) SALOMÓ, E.; ORGUÉ, S.; RIERA, A.; VERDAGUER, X. «Highly enantioselective iridium-catalyzed hydrogenation of cyclic enamides». *Angew. Chem. Int. Ed.*, 55 (2016), p. 7988-7992. b) SALOMÓ, E.; GALLEN, A.; SCIORTINO, G.; UJAQUE, G.; GRABULOSA, A.; LLEDÓS, A.; RIERA, A.; VERDAGUER, X. «Direct asymmetric hydrogenation of N-methyl and N-alkyl imines with an Ir(III)H catalyst». *J. Am. Chem. Soc.*, 140 (2018), p. 16967-16970. c) SALOMÓ, E.; ROJO, P.; HERNÁNDEZ-LLADÓ, P.; RIERA, A.; VERDAGUER, X. «P-stereogenic and non-P-stereogenic Ir-MaxPHOX in the asymmetric hydrogenation of N-aryl imines. Isolation and X-ray analysis of imine iridacycles». *J. Org. Chem.*, 83 (2018), p. 4618-4627. d) CABRÉ, A.; ROMAGNOLI, E.; MARTÍNEZ-BALART, P.; VERDAGUER, X.; RIERA, A. «Highly enantioselective iridium-catalyzed hydrogenation of 2-aryl allyl phthalimides». *Org. Lett.*, 21 (2019), p. 9709-9713. e) BIOSCA, M.; SALOMÓ, E.; CRUZ-SÁNCHEZ, P. de la; RIERA, A.; VERDAGUER, X.; PÀMIES, Ò.; DIÉGUEZ, M. «Extending the substrate scope in the hydrogenation of unfunctionalized tetrasubstituted olefins with Ir-P stereogenic aminophosphine-oxazoline catalysts». *Org. Lett.*, 21 (2019), p. 807-811.
- [25] a) GATINEAU, D.; GIORDANO, L.; BUONO, G. «Bulky, optically active P-stereogenic phosphine-boranes from pure H-menthylphosphinates». *J. Am. Chem. Soc.*, 133 (2011), p. 10728-10731. b) LI, S.-G.; YUAN, M.; TOPIC, F.; HAN, Z. S.; SENANAYAKE, C. H.; TSANTRIZOS, Y. S. «Asymmetric library synthesis of P-chiral t-butyl-substituted secondary and tertiary phosphine oxides». *J. Org. Chem.*, 84 (2019), p. 7291-7302.



P. Rojo



A. Riera



X. Verdaguer

Pep Rojo va néixer a Sant Joan de Vilatorrada i va graduar-se en química per la Universitat Autònoma de Barcelona (UAB) l'any 2016. Va estudiar el Màster de Química Orgànica per la Universitat de Barcelona (UB) el curs 2017-2018. Actualment duu a terme el doctorat al grup del professor Antoni Riera, sota la supervisió del professor Xavier Verdaguer, a l'Institut de Recerca Biomèdica (IRB) de Barcelona.

Antoni Riera va néixer a Balsareny. Es va llicenciar en química per la Universitat de Barcelona (UB), on va obtenir el doctorat sota la supervisió dels professors Miquel Àngel Pericàs i Fèlix Serratosa l'any 1987. Actualment és catedràtic a la UB i investigador principal a l'Institut de Recerca Biomèdica (IRB) de Barcelona.

Xavier Verdaguer va néixer a Vic. Es va llicenciar en química per la Universitat de Barcelona (UB), i va obtenir el doctorat sota la supervisió dels professors Antoni Riera i Miquel Àngel Pericàs l'any 1994. Actualment és professor titular a la UB i investigador associat a l'Institut de Recerca Biomèdica (IRB) de Barcelona.

Matar o repel·lir? Superfícies antimicrobianes basades en plata *Kill or repel? Silver-based antimicrobial surfaces*

Cristina García-Bonillo,^{1,2} Robert Teixidó,^{1,3} Joan Gilabert-Porres³ i Salvador Borrós^{1,3}

¹ Universitat Ramon Llull, Institut Químic de Sarrià (IQS), Grup d'Enginyeria de Materials (GEMAT)

² Laboratoris Rubió, SL i Products and Technology, SL

³ Tractivus, SL

Resum: Els dispositius mèdics són essencials per a la prevenció i el tractament d'un gran nombre de malalties. Tanmateix, el seu ús generalitzat pot provocar-ne la colonització bacteriana. Per açò, actualment hi ha un esforç global per desenvolupar tecnologies que dotin els dispositius mèdics de propietats antimicrobianes [1, 2]. Entre aquestes estratègies, es troba la deposició de plata sobre les superfícies d'aquests dispositius. Aquesta estratègia, però, obre un debat interessant: què és més efec-tiu, matar els bacteris mitjançant l'alliberament controlat de plata per evitar la infecció, o impedir només que colonitzin el dispositiu mèdic?

Paraules clau: Modificació de superfícies, dispositiu mèdic, superfície bacteriofòbica, superfície bactericida, biopel·lícula.

Abstract: Medical devices are essential for prevention and treatment of a wide range of diseases. However, their widespread use can cause bacterial colonization. For this reason, there is a global effort to develop new technologies that give anti-microbial properties to medical devices. Among these technologies, surface modification with silver to prevent bacterial coloni-zation is one of the most widely proposed techniques,¹ launching a debate on what is most efficient: to kill bacteria to prevent infection by releasing silver, or just to prevent the bacterial colonization of medical devices?

Keywords: Surface modification, medical device, bacteriophobic surface, bactericide surface, biofilm.

Els dispositius mèdics són essencials per a la prevenció, el tractament i l'alleujament de les malalties dels pacients. De tots els dispositius, els invasius són els més usats, principalment per al diagnòstic i els propòsits terapèutics en gairebé totes les especialitats mèdiques.

No sorprèn que les infeccions en aquests dispositius siguin el seu principal problema, que causa la pèrdua d'efectivitat del dispositiu i la infecció del pacient. Aquestes infeccions associades a la implantació d'un dispositiu mèdic i desenvolupades a l'àmbit hospitalari s'anomenen *infeccions nosocomials* [3, 4], i actualment són considerades un problema de salut pública global i prioritari per l'Organització Mundial de la Salut [5].

Com a exemple, als Estats Units s'implanten anualment més de 5 milions de catèters venosos centrals, dels quals més de 80 000 s'han de retirar a causa de les obstruccions provocades per la proliferació dels bacteris [4, 6], fet que obliga a tractar de manera crònica més del 50% dels pacients a qui s'havia col·locat aquests catèters, perquè presenten bacteriè-

mia i sèpsia [6]. En el cas de la Unió Europea, les complicacions relacionades amb la implantació d'un catèter venós sumen de mitjana més de 1 000 morts per any i país [7, 8], mentre que si s'implanta un catèter urinari, el risc d'infecció en el cinquè dia d'implantació està al voltant del 75%, independentment de la malaltia original o de l'estat del pacient [9-11]. S'estima que la mortalitat associada a aquestes infeccions és del 21% [12]. Als Estats Units s'informa d'1,7 milions d'infeccions anuals associades a la colonització de catèters urinaris: en aquest cas, les infeccions causen al voltant de 99 000 morts i un sobrecost de més de 20 000 milions de dò-lars al sistema sanitari americà per any [8].

Els patògens que causen aquestes infeccions nosocomials solen ser bacteris o altres microorganismes amb una alta tole-rància als antibiòtics i biocides d'ús comú als hospitals [13]. A causa de la pressió selectiva que pateixen als ambients hospi-talaris, els bacteris en els últims anys han incorporat elements genètics de resistència als antibiòtics que els confereixen la capacitat de sobreviure als tractaments actuals i prolongats, i això pot provocar infeccions greus o cròniques als pacients [3, 14]. Entre les infeccions adquirides cròniques per als pacients, les més habituals són les infeccions urinàries, les pneumònies i les sèpsies [8, 14]. Per tant, els bacteris que causen al voltant del 80% de les malalties infeccioses nosocomials són patò-gens associats principalment al tracte respiratori i l'urinari, entre els quals destaquen diferents soques de les espècies se-

Correspondència: Salvador Borrós
Universitat Ramon Llull, Institut Químic de Sarrià, Grup d'Enginyeria de Materials (GEMAT)
Via Augusta, 390. 08017 Barcelona
Tel.: +34 932 672 000
A/e: salvador.borros@iqs.url.edu

güents: *Staphylococcus aureus* [15], *Clostridium difficile* [16], *Escherichia coli* [17], *Pseudomonas aeruginosa* [18] i *Klebsiella pneumoniae* [19]. Els antibiòtics més usats per combatre aquestes soques són els pertanyents a la família de les β -lactamases, com ara les cefotaximes i les oxacil·lines, l'ampicil·lina de tipus C i els carbapenems [19]. Aquests antibiòtics són d'ús oral o intravenós i poden arribar a utilitzar-se entre una setmana i quinze dies. Això prolonga l'estada del pacient a l'hospital, la qual cosa incrementa el risc que adquireixi una altra infecció o complicació relacionada i augmenta considerablement el cost total del tractament [8, 19, 20].

Les soques bacterianes que colonitzen els dispositius mèdics habitualment ho fan per adherència física a la superfície després d'una contaminació puntual del dispositiu [21]. Els bacteris comencen la infecció utilitzant els seus apèndixs, com ara els flagels, els *pili*, les fibres *curli* i diferents sistemes d'adhesió, i passen de bacteris planctònics a bacteris adherits de manera puntual, que progressivament perden els apèndixs, es fixen a la superfície, es dupliquen i construeixen estructures de protecció al seu voltant, també anomenades *biopehícles* [22, 23].

És interessant destacar que la interacció de qualsevol tractament antimicrobià amb els bacteris té lloc principalment a les membranes externes d'aquests [24]. Aquesta interacció es perd en el mateix moment en què els bacteris s'autoprotegeixen amb estructures basades principalment en exopolisacàrids, les quals es coneixen com a *biopehícles* o *biofilms*, sense haver d'adquirir prèviament resistències als antibiòtics [25]. Per això, per evitar la infecció, primerament cal impedir la colonització de la superfície del dispositiu mèdic i, en conseqüència, la formació d'aquests *biofilms*.

És per aquesta raó que s'està duent a terme un esforç global per frenar la incidència d'aquestes infeccions utilitzant noves estratègies que no impliquin els antibiòtics. El panorama actual gira al voltant d'aconseguir dispositius mèdics resistents a la colonització bacteriana modificant-ne les superfícies, per atorgar-los la característica de dispositiu antimicrobià bactericida o bacteriofòbic. La diferència entre aquests dos tipus rau en el fet que l'agent bactericida està dissenyat per matar el 99,9% de la població bacteriana en un període d'entre 18 i 24 hores, mentre que un agent bacteriofòbic tan sols inhibeix l'adhesió del bacteri a la superfície [26]. Com a exemples del primer cas, es poden trobar dispositius mèdics amb agents bactericides a la superfície, com són els antibiòtics embeguts

en un hidrogel que en controla l'alliberament, que es van comercialitzar cap al 2001 [27]. Però, actualment, aquests tipus d'aparells estan fora del mercat i el seu ús està associat a la investigació, perquè tenen una efectivitat baixa i no solucionen el problema de la resistència als antibiòtics, en comparació amb el seu cost de fabricació.

Com a antimicrobians alternatius als antibiòtics, s'estan explorant noves teràpies basades en pèptids antimicrobians [28], nanopartícules [29], vacunes [30], enzims lítics [13] o fagoteràpia [31], però aquestes tècniques estan en un primer estadi de desenvolupament o no s'han considerat solucions generals, i el seu ús es redueix a aplicacions específiques o, de nou, a finalitats de recerca [32, 33].

També es poden afegir bactericides a les superfícies dels dispositius mèdics usant metalls. Alguns metalls compleixen funcions cel·lulars que no poden complir les molècules orgàniques i, per tant, són indispensables per als bacteris [34]. No obstant això, metalls com la plata (Ag) són extremament verinosos per a la majoria dels bacteris i tenen una alta activitat microbicida a concentracions baixes en forma d'ió [29, 34].

En concret, les sals de plata com a agent antimicrobià en l'àmbit mèdic han tingut un recorregut històric interessant. Durant segles, l'efecte antibacterià de l'ió de plata s'ha utilitzat per prevenir infeccions en ferides obertes: per exemple, per a les sutures de reparació de les llàgrimes vaginals després del part o per a la desinfecció dels ulls [34]. Actualment podem trobar al mercat pel·lícules o apòsits amb sals de plata [35] i recobriments basats en sals de plata per a dispositius mèdics, com ara catèters urinaris amb hidrogels que contenen aquestes sals i alliberen els ions fins que s'esgoten o es dissolen completament en el medi [36, 37].

Però, fins ara, el mecanisme d'acció d'aquest efecte antimicrobià de la plata difícilment es troba explicat a la bibliografia científica. Únicament hi ha pinzellades sobre el mecanisme amb què l'ió plata pot afectar la cadena de transport d'electrons a la membrana bacteriana, com es pot intercalar amb el DNA i dificultar-ne la replicació introduint mutacions o com pot afectar els grups tiol de les proteïnes i els enzims [38-41]. Degut al fet que la plata no pareix afectar d'una manera dirigida ni a un sistema en concret dels bacteris, aquests no han desenvolupat sistemes de resistència específics per a l'ió plata: els sistemes de resistència que s'han detectat són efectes

físics [42] o mutacions puntuals que no reporten avantatges als bacteris [41, 43].

Aquesta relació entre versatilitat i efectivitat antibacteriana ha permès que la plata trobi un lloc en la lluita contra les infeccions nosocomials. Com s'ha comentat prèviament, hi ha dispositius implantables amb alliberament de sals de plata [44], alliberament de nanopartícules [45] i, fins i tot, superfícies contínues de plata metàl·lica [1]. Aquesta varietat de plataformes per garantir la interacció entre la plata i el bacteri posa de manifest la incertesa que hi ha entorn de la manera com la plata aconsegueix el seu efecte antibacterià en entorns biològics. Depenent del tipus de dispositiu, de l'entorn on estigui implantat i del tipus de bacteri que hi hagi al medi, podem observar que cada estratègia de difusió de la plata té un comportament antibacterià diferent, degut a les diferències en la interacció de la plata amb els bacteris.

En aquest escenari, podem establir que hi ha diferents perspectives en l'ús de la plata com a agent antimicrobià: matar els bacteris mitjançant l'alliberament d'ions plata, creant una superfície bactericida, o repel·lir-ne l'adhesió a la superfície modificada amb plata, creant una superfície bacteriofòbica. Per aquest motiu, en el present article ens agradaria discutir quina és l'estratègia més adequada per evitar la colonització bacteriana dels dispositius mèdics amb l'ús de la plata. Per a això, considerem dues superfícies on s'ha immobilitzat plata mitjançant un film polimèric sobre silicona, el material principal de la majoria dels dispositius mèdics esmentats prèviament.

Les dues superfícies presentades en aquest treball es basen en dos films polimèrics capaços de reduir l'ió plata a partir d'una sal i dipositar-lo sobre la superfície, per obtenir dues superfícies recobertes amb plata metàl·lica, flexibles i estables. Les diferències entre aquestes dues superfícies rau en la quantitat de plata dipositada, la forma en què està estructurada i la capacitat d'alliberament d'ions plata al medi que tenen. Aquestes diferències entre estructures marquen el comportament que tenen enfront dels bacteris i en determinen l'activitat antimicrobiana: si es tracta d'una superfície bactericida o bacteriofòbica.

Aquestes dues superfícies tenen com a característiques en comú la base (polidimetilsiloxà, o PDMS), la hidrofobicitat (amb angles de contacte superiors a 130°; dades no mostrades) i la nanoestructuració i l'homogeneïtat (figura 1). La diferència més important entre elles rau en la quantitat total de plata que s'hi ha dipositat: el procediment A és capaç de retenir més quantitat de plata sobre la seva estructura, mentre que el procediment B en reté aproximadament vint-i-cinc vegades menys (dades no mostrades).

Com s'ha comentat prèviament, les superfícies proposades poden reduir la plata i establir una capa de plata metàl·lica. Aquesta capa metàl·lica serà la que alliberi els ions plata mitjançant una oxidació localitzada de la superfície en entrar en contacte amb un medi aquós, i ho farà fins que s'esgoti, es bloquegi o el medi se satura. Per altra banda, certa quantitat de plata pot quedar quimioabsorbida a la superfície després de la reacció, en forma no reduïda, i alliberar-se en els primers

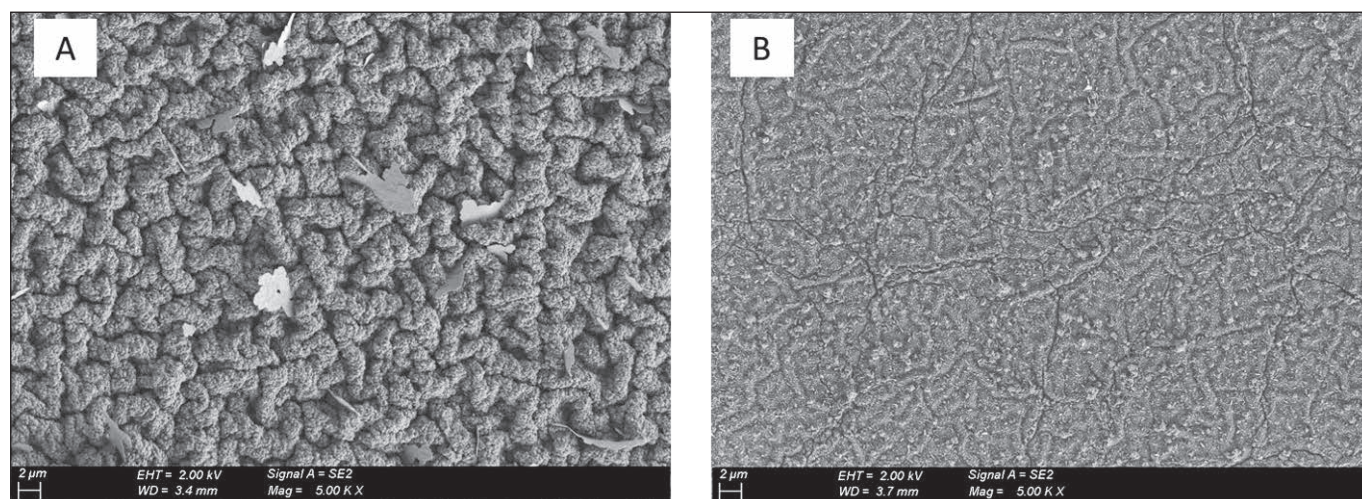


FIGURA 1. Imatges de microscòpia electrònica de rastreig d'emissió de camp de les dues superfícies proposades, A i B, sobre PDMS després de la seva fabricació. Es pot observar que els diferents recobriments polimèrics atorguen al PDMS diferents nanoestructures sobre les quals es diposita la plata. Arxiu dels autors.

minuts de contacte amb el medi aquós. Per comprovar l'alliberament de la plata des de les superfícies, així com mesurar la velocitat d'aquest alliberament, es va estudiar la quantitat de plata alliberada submergint les superfícies en tampó fosfat a 37°C durant 529 hores (aproximadament 23 dies). Es va prendre una mostra en diversos punts i es va quantificar la plata dissolta en el medi mitjançant plasma acoblat inductivament (ICP), que va mostrar la plata acumulada al medi per hora (figura 2).

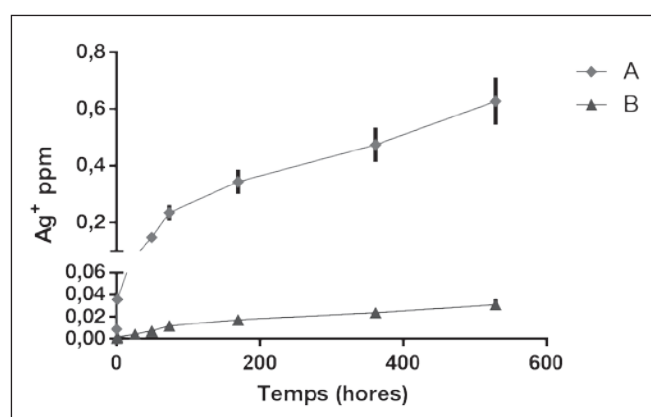


FIGURA 2. Dades de plata dissolta i acumulada al medi salí durant 23 dies a 37 °C. Les dades es van analitzar mitjançant plasma acoblat inductivament. Elaboració pròpia.

La figura 2 mostra dos perfils d'alliberament de plata. Inicialment, els dos recobriments alliberen plata ràpidament en els primers minuts, quan la superfície entra en contacte amb el medi per primera vegada. Després d'aquest primer punt, l'alliberament de plata és sostingut en el temps. Es pot observar que la superfície A és la superfície que allibera més quantitat de plata al medi, sense arribar a un estancament definit al llarg de la durada de l'estudi. Aquest comportament pot estar causat pel fet que hi hagi plata dipositada sobre la superfície en forma no reduïda (químioabsorbida), que és alliberada ràpidament en entrar en contacte amb el medi i produeix un efecte de xoc. A més a més, l'estructura de la superfície A ofereix una superfície específica més àmplia, amb un gran nombre de solcs, com es pot observar en la figura 1. Aquests solcs sobre els quals descansa el film de plata metàl·lica proporcionen més superfície d'oxidació, cosa que pot traduir-se en un alliberament més gran d'ions plata al medi. Per altra banda, la superfície B allibera plata en quantitats molt menors, amb una clara tendència a l'estancament. Aquest fet pot indicar que la quantitat de plata químioabsorbida a la superfície és inferior a la registrada a la superfície A i que,

a més, com que disposa de menys superfície específica, l'oxidació del film de plata metàl·lica és menor, ja que està menys exposat.

Per tant, tot i que es registra una mateixa dinàmica d'alliberament de plata en ambdues superfícies, hi ha clares diferències en la quantitat de plata alliberada en tots dos casos, que indiquen que es tracta de superfícies amb comportaments diferents en medi aquós. Aquestes diferències poden ser clau a l'hora d'evitar la colonització bacteriana i de veure com interaccionen aquestes superfícies amb els bacteris.

En primer lloc, s'estudia l'afectació dels ions plata alliberats al creixement dels bacteris. En concret, a *Pseudomonas aeruginosa* PAO1, soca gramnegativa; se n'analitza el model d'adhesió, la formació de biopel·lícules i la infecció. Per a això, es posa en contacte un inòcul bacterià en medi complet a 37 °C amb les superfícies durant més de 18 hores. S'estudia l'evolució dels bacteris per mitjà d'espectrofotometria: se'n mesura la densitat òptica a 600 nm. Com a control de creixement, s'utilitza un cupó de PDMS sense recobrir, i es té aquesta corba com a referència del desenvolupament bacterià correcte (figura 3).

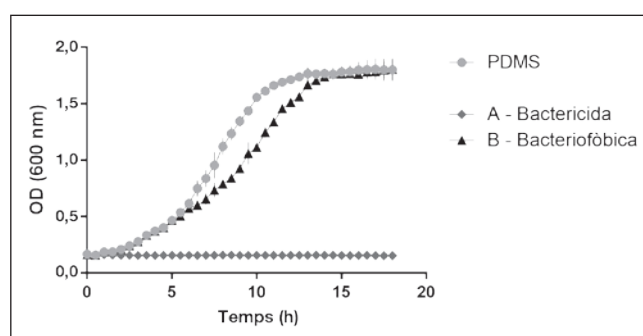


FIGURA 3. Corbes de creixement de *P. aeruginosa* PAO1 a 37 °C en medi complet (mesures per espectrofotometria a 600 nm). Elaboració pròpia.

Com es pot observar en el gràfic de creixement de la figura 3, l'ió produeix efectes molt diferents en el creixement dels bacteris a les dues superfícies (A i B), fet que pot associar-se directament a la quantitat d'ions alliberada (figura 2). Com més ions s'alliberen al medi, com és el cas de la superfície A, més afectat queda el creixement dels bacteris. De fet, la superfície A l'inhibeix completament, ja que no s'aprecia un canvi en la mesura de la densitat òptica al llarg de les hores d'observació del cultiu. En el cas de la superfície B, es pot observar que té una fase d'adaptació una mica més prolongada que el control,

però que arriba a la fase exponencial i a la fase estacionària amb normalitat, desplaçant el creixement un temps. Aquest desplaçament pot venir donat per l'alliberament d'ions plata al medi, que afecten el creixement dels bacteris, però que són metabolitzats per aquests; en minimitzen l'efecte bactericida a causa de la baixa concentració en què es troben. Només aquest aspecte de retard del creixement i adaptació al medi ja és beneficiós per a un dispositiu mèdic modificat amb aquesta tecnologia contra infeccions de bacteris oportunistes o patògens, ja que aquests se solen trobar en una proporció molt baixa, i encara que no siguin eliminats pel dispositiu, sí que poden ser inhibits i alentits.

Després de finalitzar l'estudi es comprova la viabilitat dels bacteris en contacte amb la superfície A per veure si aquesta té un efecte bactericida o bacteriostàtic sobre la població. Es recull una alíquota procedent de l'estudi de la corba de creixement i es reinocula en medi fresc. Els bacteris recollits creixen amb dificultat, i s'observa una corba aberrant i amb una fase d'adaptació anormalment llarga. Això indica que els ions plata alliberats des de la superfície A afecten la viabilitat dels bacteris i n'inhibeixen el creixement, encara que sense arribar a eliminar la població completament. D'aquesta manera, la superfície A pot definir-se com a bactericida, ja que és capaç d'eliminar aproximadament el 90% de la població (dades no mostrades). Des del punt de vista de la superfície B, la viabilitat dels bacteris en contacte amb la superfície esmentada ha quedat demostrada pel mateix experiment de creixement.

Amb l'objectiu de comprovar que l'efecte dels ions alliberats no depèn de la soca d'estudi, s'han inclòs diferents soques bacterianes i s'han elaborat corbes de creixement amb els medis, la temperatura i el temps apropiats (medis complets, entre 25 °C i 42 °C i entre 18 h i 50 h, segons la soca). Les soques bacterianes s'han escollit d'acord amb les seves característiques: models d'infecció i de formació de biofilm en laboratori (*P. aeruginosa* PAO1, *E. coli* HB101), models d'infecció en diferents òrgans gramnegatius (*E. coli* UPEC, *K. pneumoniae*) i grampositiu (*S. aureus* VR), i soques probiòtiques (*Lactobacillus*).

Per poder comparar l'efecte entre soques, s'ha escollit l'últim punt de la corba de creixement i s'ha representat respecte al control, a fi d'obtenir el percentatge d'inhibició de creixement (figura 4).

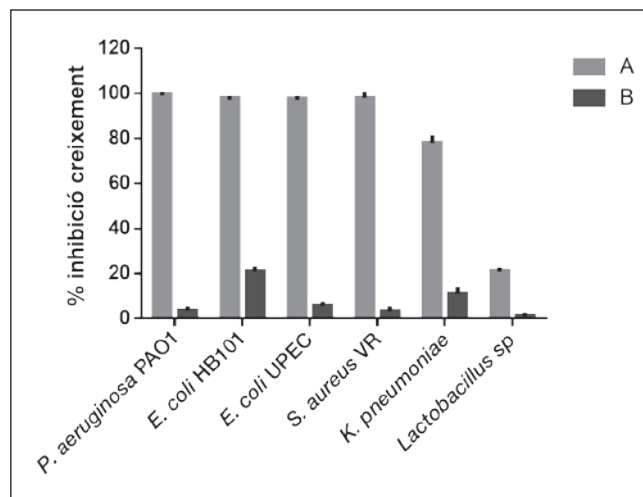


FIGURA 4. Percentatge d'inhibició del creixement de diferents soques bacterianes en contacte amb les dues superfícies proposades (A i B) respecte al control de creixement, en presència de PDMS. Elaboració pròpia.

Com es pot observar en la figura 4, l'efecte bactericida de la superfície A es manté en totes les soques, a excepció dels probiòtics. Això pot ser degut al fet que aquestes soques probiòtiques del gènere *Lactobacillus* tenen la capacitat de reduir l'ió plata present al medi a plata metàl·lica, cosa que genera nanopartícules no tòxiques per a si mateixes. D'aquesta manera, metabolitzarien l'ió plata i n'eliminarien els efectes tòxics [46]. Tot i així, actualment no es coneix amb exactitud aquest mecanisme ni com el bacteri és capaç d'internalitzar els ions de manera selectiva i reduir-los eficaçment. No obstant això, es pot observar com la quantitat d'ions alliberats per la superfície A és tan elevada que fins i tot la població total de bacteris amb mecanismes de defensa enfront de l'ió plata es redueix al voltant del 20%. En aquest cas, com que són bacteris del gènere *Lactobacillus* íntegrament probiòtics, una reducció de la població no es considera un efecte beneficiós de la superfície envers el dispositiu mèdic i el pacient, ja que, si es redueix la població de probiòtics, es pot deixar lliure un nínxol colonitzable per espècies patògenes oportunistes.

D'altra banda, la superfície B no afecta el creixement de les soques probiòtiques, mentre que pot inhibir la resta de soques estudiades entre el 10% i el 20%.

Un cop determinat l'efecte bactericida de la superfície A i establert que la quantitat d'ions plata alliberada per la superfície B afecta molt lleugerament el creixement dels bacteris, es procedeix a determinar el grau d'adhesió bacteriana a aquestes superfícies.

Per fer això, es posen en contacte les superfícies A i B i un control de PDMS amb *P. aeruginosa* PAO1 durant 18 hores a 37 °C, en medi complet i condicions estàtiques per afavorir l'adhesió dels bacteris a les superfícies. Després, els cupons es renten en tampó fosfat per retirar els bacteris que no s'hagin adherit correctament a la superfície, s'aplica un procediment d'extracció de biofilm i bacteris adherits i, posteriorment, es compten les unitats formadores de colònia (CFU). Així doncs, la figura 5 mostra un recompte de CFU sobre les superfícies proposades respecte al control de PDMS.

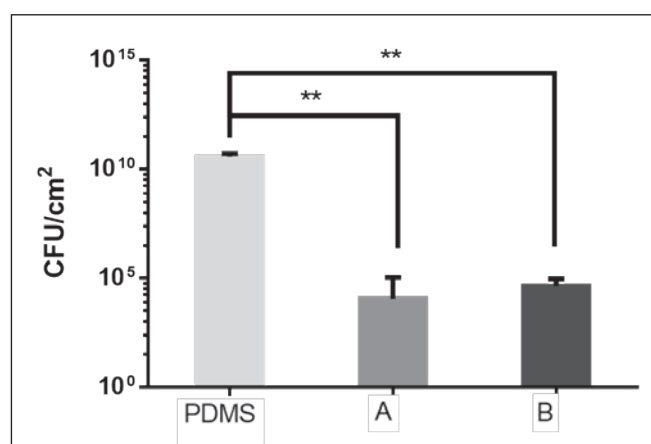


FIGURA 5. Recompte d'unitats formadores de colònia en els diferents cupons proposats: control amb PDMS i superfícies A i B, després de 18 hores d'incubació a 37 °C en condicions estàtiques amb *P. aeruginosa* PAO1. Elaboració pròpia.

En el gràfic de la figura 5 podem observar que el nombre de CFU recuperades del cupó de PDMS està al voltant de 10¹¹ CFU/cm², segurament en forma de multicapa bacteriana estructurada com a biopel·lícula. Amb aquesta dada com a referència, podem observar que a les dues superfícies el nombre de CFU disminueix aproximadament en 5 ordres de magnitud.

Observant les CFU recuperades de la superfície A, es pot observar que no difereixen de les obtingudes de la superfície B. Aquesta dada inicialment sorprèn, ja que, com s'ha exposat anteriorment, la superfície A és capaç de reduir la població de bacteris al medi i inhibir-ne el creixement, de manera que el nombre de bacteris en estat planctònic al medi és molt més reduït que el dels bacteris que estan en contacte amb la superfície B. No obstant això, la superfície B manté un nombre igual de CFU que el de la superfície A, i les diferències no són significatives.

Atès que la superfície B presenta la mateixa adhesió bacteriana que la superfície A, es pot concloure que aquesta té característiques bacteriofòbiques, ja que és capaç de repel·lir el

nombre més alt de bacteris presents al medi. Ja s'ha comentat que les superfícies dissenyades presenten una hidrofobicitat elevada (angle de contacte superior a 130°, condicions de superhidrofobicitat), que, juntament amb la topografia específica, pot ser la causa d'aquest efecte bacteriofòbic. És important remarcar que aquest efecte no està relacionat amb la quantitat d'ions plata que les superfícies poden alliberar al medi, fet que obre una nova via per obtenir superfícies antibacterianes en dispositius mèdics que no impliquin l'eliminació dels bacteris, sinó que en previnguin l'adhesió i la formació de biofilms a la superfície.

Aquesta aproximació presenta l'avantatge que s'eliminen els problemes de resistències i no afecta la flora bacteriana no patògena.

Conclusions

Les dues superfícies basades en plata que s'han presentat en aquest treball tenen propietats antimicrobianes en grau divers, determinades per les seves diferents característiques fisicoquímiques. Les principals diferències entre aquestes superfícies rauen en la quantitat de plata metàl·lica dipositada sobre seu i en el comportament que presenten en medis aquosos. S'ha estudiat l'alliberament de plata des d'aquestes superfícies i com afecta el creixement dels bacteris: destaca la superfície A, amb efecte inhibitor i bactericida a causa de la quantitat d'ions alliberada. A més a més, l'efecte de l'ió no depèn de la soca bacteriana que s'estudiï. La superfície B també allibera plata: pot reduir la velocitat de creixement dels bacteris, però no n'afecta la viabilitat final. No obstant això, la superfície B presenta un efecte bacteriofòbic remarcable. Per tant, controlant la manera de dipositar la plata es poden dissenyar superfícies amb un efecte fonamentalment bactericida, o amb capacitat d'inhibir el creixement del biofilm sobre la superfície, fet que obre un ventall de possibilitats per a la protecció antibacteriana dels dispositius mèdics.

Es pot dir que les dues superfícies presentades en aquest treball s'han desenvolupat amb propòsits diferents i es poden aplicar a dispositius mèdics basats en silicona que requereixin tractar de manera diferencial els bacteris presents al medi. Si la necessitat del dispositiu és combatre els bacteris pròxims amb un efecte bactericida localitzat, evitant la colonització però també actuant contra la població bacteriana local, es

podrà implementar la superfície tipus A sobre el dispositiu. Ara bé, un efecte bactericida sostingut en el temps podria no ser recomanable, a causa de la pèrdua clara de microbiota a la qual estaria exposat el pacient. Aquesta pèrdua de població bacteriana natural pot arribar a alliberar nínxols colonitzables per espècies oportunistes o patògens a dosis infectives baixes, i agreujar o començar una infecció. A més, com s'ha exposat anteriorment, el fet d'alliberar un antimicrobià com a únic mètode de defensa del dispositiu mèdic contra una colonització no seria desitjable. Per aquest motiu, defensem l'estratègia obtinguda amb la superfície B, que evita la deposició de qualsevol resta biològica sobre la superfície i exerceix un efecte de repulsió sobre l'adhesió dels bacteris. Aquest mètode d'ús de la plata com a substància bacteriofòbica creiem que és clau per evitar la colonització bacteriana de qualsevol dispositiu mèdic basat en silicó, i les infeccions conseqüents, al mateix temps que s'eliminen els problemes de resistències i no s'afecta la flora bacteriana no patògena.

Agraïments

Volem agrair a la Generalitat de Catalunya la distinció de Grup de Recerca Consolidat 2017 SGR 1559 al Grup d'Enginyeria de Materials (GEMAT), i a la Secretaria d'Universitats i Recerca del Departament d'Empresa i Coneixement, la beca predoctoral 2016 DI 073 concedida a Cristina García-Bonillo en col·laboració amb Laboratorios Rubió, SL i Products and Technology, SL.

Referències i altres fonts

[1] GILBERT-PORRES, J.; MARTÍ, S.; CALATAYUD, L.; RAMOS, V.; ROSELL, A.; BORRÓS, S. «Design of a nanostructured active surface against gram-positive and gram-negative bacteria through plasma activation and in situ silver reduction». *ACS Appl. Mater. Interfaces* [en línia], 8 (1) (2016), p. 64-73. <<https://doi.org/10.1021/acsami.5b07115>>.

[2] YANG, Z.; WU, Y.; WANG, J.; CAO, B.; TANG, C. Y. «In situ reduction of silver by polydopamine: a novel antimicrobial modification of a thin-film composite polyamide membrane». *Environ. Sci. Technol.* [en línia], 50 (17) (2016), p. 9543-9550. <<https://doi.org/10.1021/acs.est.6b01867>>.

[3] KHAN, H. A.; AHMAD, A.; MEHBOOB, R. «Nosocomial infections and their control strategies». *Asian Pacific Journal of Tropical*

Biomedicine [en línia] [Elsevier], 5 (7) (2015), p. 509-514.

<<https://doi.org/10.1016/j.apjtb.2015.05.001>>.

[4] DESROUSSEAUX, C.; SAUTOU, V.; DESCAMPS, S.; TRAORÉ, O. «Modification of the surfaces of medical devices to prevent microbial adhesion and biofilm formation». *J. Hosp. Infect.* [en línia], 85 (2) (2013), p. 87-93. <<https://doi.org/10.1016/j.jhin.2013.06.015>>.

[5] WORLD HEALTH ORGANIZATION. *The burden of health care-associated infection worldwide* [en línia], 2011. <http://www.who.int/infection-prevention/publications/burden_hcai/en/>.

[6] BJÖRLING, G.; JOHANSSON, D.; BERGSTRÖM, L.; STREKALOVSKY, A.; SÁNCHEZ, J.; FROSTELL, C.; KALMAN, S. «Evaluation of central venous catheters coated with a noble metal alloy: A randomized clinical pilot study of coating durability, performance and tolerability». *J. Biomed. Mater. Res. - Part B Appl. Biomater.* [en línia], 106 (6) (2018), p. 2337-2344. <<https://doi.org/10.1002/jbm.b.34041>>.

[7] TACCONELLI, E.; SMITH, G.; HIEKE, K.; LAFUMA, A.; BASTIDE, P. «Epidemiology, medical outcomes and costs of catheter-related bloodstream infections in intensive care units of four European countries: Literature- and registry-based estimates». *J. Hosp. Infect.* [en línia], 72 (2) (2009), p. 97-103. <<https://doi.org/10.1016/j.jhin.2008.12.012>>.

[8] KLEEVENS, R. M.; EDWARDS, J. R.; RICHARDS, C. L.; HORAN, T. C.; GAYNES, R. P.; POLLOCK, D. A.; CARDO, D. M. «Estimating health care-associated infections and deaths in U.S. hospitals, 2002». *Public Health Rep.* [en línia], 122 (2) (2007), p. 160-166. <<https://doi.org/10.1177/003335490712200205>>.

[9] VERLEYEN, P.; RIDDER, D. de; POPPEL, H. van; BAERT, L. «Clinical application of the Bardex IC Foley catheter». *Eur. Urol.* [en línia], 36 (3) (1999), p. 240-246. <<https://doi.org/10.1159/000068005>>.

[10] AL-HAZMI, H. «Role of duration of catheterization and length of hospital stay on the rate of catheter-related hospital-acquired urinary tract infections». *Res. Reports Urol.* [en línia], 7 (2015), p. 41-47. <<https://doi.org/10.2147/RRU.S75419>>.

[11] EUROPEAN CENTRE FOR DISEASE PREVENTION AND CONTROL. «Health-care-associated infections acquired in intensive care units». A: *Annual Epidemiological Report for 2017*. Estocolm, 2019.

[12] HA, U.-S.; CHO, Y.-H. «Catheter-associated urinary tract infections: New aspects of novel urinary catheters». *Int. J. Antimicrob. Agents* [en línia], 28 (6) (2006), p. 485-490. <<https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2006.08.020>>.

[13] RIBEIRO, S. M.; FELÍCIO, M. R.; BOAS, E. V.; GONÇALVES, S.; COSTA, F. F.; SAMY, R. P.; SANTOS, N. C.; FRANCO, O. L. «New fron-

- tiers for anti-biofilm drug development». *Pharmacol. Ther.* [en línea], 160 (2016), p. 133-144. <<https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2016.02.006>>.
- [14] HAQUE, M.; SARTELLI, M.; MCKIMM, J.; BAKAR, M. A. «Health care-associated infections: An overview». *Infect. Drug Resist.* [en línea], 11 (2018), p. 2321-2333. <<https://doi.org/10.2147/IDR.S177247>>.
- [15] SALMANOV, A.; LITUS, V.; VDOVYCHENKO, S.; LITUS, O.; DAVTIAN, L.; UBGOV, S.; BISOYUK, Y.; DROZDOVA, A.; VLASENKO, I. «Healthcare-associated infections in intensive care units». *Wiad. Lek.*, 72 (5 cz 2) (2019), p. 963-969.
- [16] THOMAS, C.; STEVENSON, M.; RILEY, T. V. «Antibiotics and hospital-acquired clostridium difficile-associated diarrhoea: A systematic review». *J. Antimicrob. Chemother.* [en línea], 51 (6) (2003), p. 1339-1350. <<https://doi.org/10.1093/jac/dkg254>>.
- [17] HAGAN, E. C.; DONNENBERG, M. S.; MOBLEY, H. L. T. «Uropathogenic Escherichia coli». *EcoSal Plus* [en línea], 3 (2) (2009), p. 1-39. <<https://doi.org/10.1128/ecosalplus.8.6.1.3>>.
- [18] PENDLETON, J. N.; GORMAN, S. P.; GILMORE, B. F. «Clinical relevance of the ESKAPE pathogens». *Expert Rev. Anti. Infect. Ther.* [en línea], 11 (3) (2013), p. 297-308. <<https://doi.org/10.1586/eri.13.12>>.
- [19] FLORES-MIRELES, A. L.; WALKER, J. N.; CAPARON, M.; HULTGREN, S. J. «Urinary tract infections: Epidemiology, mechanisms of infection and treatment options». *Nat. Rev. Microbiol.* [en línea], 13 (5) (2015), p. 269-284. <<https://doi.org/10.1038/nrmicro3432>>.
- [20] REDACCIÓN. «Gasto de la infección nosocomial o cómo mejorar la calidad: un programa dirigido a clínicos y gestores». *EIDON* [en línea], 39 (2013), p. 68-75. <<https://doi.org/10.13184/eidon.39.2013.68-75>>.
- [21] DANIELS, K. R.; LEE, G. C.; FREI, C. R. «Trends in catheter-associated urinary tract infections among a national cohort of hospitalized adults, 2001-2010». *Am. J. Infect. Control* [en línea], 42 (1) (2014), p. 17-22. <<https://doi.org/10.1016/j.ajic.2013.06.026>>.
- [22] GUTMAN, J.; WALKER, S. L.; FREGER, V.; HERZBERG, M. «Bacterial attachment and viscoelasticity: Physicochemical and motility effects analyzed using quartz crystal microbalance with dissipation (QCM-D)». *Environ. Sci. Technol.* [en línea], 47 (1) (2013), p. 398-404. <<https://doi.org/10.1021/es303394w>>.
- [23] FLOYD, K. A.; EBERLY, A. R.; HADJIFRANGISKOU, M. «Adhesion of bacteria to surfaces and biofilm formation on medical devices». *A: Biofilms and implantable medical devices* [en línea]. Elsevier, 2017, p. 47-95. ISBN: 9780081003985. <<https://doi.org/10.1016/B978-0-08-100382-4.00003-4>>.
- [24] FERNANDES, P.; MARTENS, E. «Antibiotics in late clinical development». *Biochem. Pharmacol.* [en línea], 133 (2017), p. 152-163. <<https://doi.org/10.1016/j.bcp.2016.09.025>>.
- [25] PALLASCH, T. J. «Antibiotic resistance». *Dent. Clin. North Am.* [en línea], 47 (4) (2003), p. 623-639. <[https://doi.org/10.1016/S0011-8532\(03\)00039-9](https://doi.org/10.1016/S0011-8532(03)00039-9)>.
- [26] RHEE, K. Y.; GARDINER, D. F. «Clinical relevance of bacteriostatic versus bactericidal activity in the treatment of gram-positive bacterial infections». *Clin. Infect. Dis.* [en línea], 39 (5) (2004), p. 755-756. <<https://doi.org/10.1086/422881>>.
- [27] PUGACH, J. L.; DI TIZIO, V.; MITTELMAN, M. W.; BRUCE, A. W.; DICOSMO, F.; KHOURY, A. E. «Antibiotic hydrogel coated Foley catheters for prevention of urinary tract infection in a rabbit model». *J. Urol.* [en línea], 162 (3 I) (1999), p. 883-887. <<https://doi.org/10.1097/00005392-199909010-00084>>.
- [28] RISSO, A.; BRAIDOT, E.; SORDANO, M. C.; VIANELLO, A.; MACRI, F.; SKERLAVAJ, B.; ZANETTI, M.; GENNARO, R.; BERNARDI, P. «BMAP-28, an antibiotic peptide of innate immunity, induces cell death through opening of the mitochondrial permeability transition pore». *Mol. Cell. Biol.* [en línea], 22 (6) (2002), p. 1926-1935. <<https://doi.org/10.1128/MCB.22.6.1926>>.
- [29] WANG, L.; HU, C.; SHAO, L. «The antimicrobial activity of nanoparticles: Present situation and prospects for the future». *Int. J. Nanomedicine* [en línea], 12 (2017), p. 1227-1249. <<https://doi.org/10.2147/IJN.S121956>>.
- [30] CHRISTIE, R. J.; FINDLEY, D. J.; DUNFEE, M.; HANSEN, R. D.; OLSEN, S. C.; GRAINGER, D. W. «Photopolymerized hydrogel carriers for live vaccine ballistic delivery». *Vaccine* [en línea], 24 (9) (2006), p. 1462-1469. <<https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2005.05.048>>.
- [31] ROSSMANN, F. S.; RACEK, T.; WOBSE, D.; PUCHALKA, J.; RABENER, E. M.; REIGER, M.; HENDRICKX, A. P. A.; DIEDERICH, A. K.; JUNG, K.; KLEIN, C. [et al.]. «Phage-mediated dispersal of biofilm and distribution of bacterial virulence genes is induced by quorum sensing». *PLoS Pathog.* [en línea], 11 (2) (2015), p. 1-17. <<https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1004653>>.
- [32] SIMÕES, M.; SIMÕES, L. C.; VIEIRA, M. J. «A review of current and emergent biofilm control strategies». *LWT - Food Sci. Technol.* [en línea], 43 (4) (2010), p. 573-583. <<https://doi.org/10.1016/j.lwt.2009.12.008>>.
- [33] BELOIN, C.; RENARD, S.; GHIGO, J. M.; LEBEAUX, D. «Novel approaches to combat bacterial biofilms». *Curr. Opin. Pharmacol.* [en línea], 18 (2014), p. 61-68. <<https://doi.org/10.1016/j.coph.2014.09.005>>.
- [34] LEMIRE, J. A.; HARRISON, J. J.; TURNER, R. J. «Antimicrobial activity of metals: mechanisms, molecular targets and applica-

- tions». *Nat. Rev. Microbiol.* [en línia], 11 (6) (2013), p. 371–384. <<https://doi.org/10.1038/nrmicro3028>>.
- [35] ZOU, X.; DENG, P.; ZHOU, C.; HOU, Y.; CHEN, R.; LIANG, F.; LIAO, L. «Preparation of a novel antibacterial chitosan–poly(ethylene glycol) cryogel/silver nanoparticles composites». *J. Biomater. Sci. Polym. Ed.* [en línia], 28 (13) (2017), p. 1324–1337. <<https://doi.org/10.1080/09205063.2017.1321346>>.
- [36] DIKON, A.; OLAH, R. «Silver coated Foley catheters: Initial cost is not the only thing to consider». *Am. J. Infect. Control* [en línia], 34 (5) (2006), E39–E40. <<https://doi.org/10.1016/j.ajic.2006.05.204>>.
- [37] BEATTIE, M.; TAYLOR, J. «Silver alloy vs. uncoated urinary catheters: A systematic review of the literature». *J. Clin. Nurs.* [en línia], 20 (15–16) (2011), p. 2098–2108. <<https://doi.org/10.1111/j.1365-2702.2010.03561.x>>.
- [38] QING, Y.; CHENG, L.; LI, R.; LIU, G.; ZHANG, Y.; TANG, X.; WANG, J.; LIU, H.; QIN, Y. «Potential antibacterial mechanism of silver nanoparticles and the optimization of orthopedic implants by advanced modification technologies». *Int. J. Nanomedicine* [en línia], 13 (2018), p. 3311–3327. <<https://doi.org/10.2147/IJN.S165125>>.
- [39] HOLT, K. B.; BARD, A. J. «Interaction of silver(I) ions with the respiratory chain of Escherichia coli: an electrochemical and scanning electrochemical microscopy study of the antimicrobial mechanism of micromolar Ag». *Biochemistry* [en línia], 44 (39) (2005), p. 13214–13223. <<https://doi.org/10.1021/bi0508542>>.
- [40] TIAN, X.; JIANG, X.; WELCH, C.; CROLEY, T. R.; WONG, T.-Y.; CHEN, C.; FAN, S.; CHONG, Y.; LI, R.; GE, C. [et al.]. «Bactericidal effects of silver nanoparticles on Lactobacilli and the underlying mechanism». *ACS Appl. Mater. Interfaces* [en línia], 10 (10) (2018), p. 8443–8450. <<https://doi.org/10.1021/acsami.7b17274>>.
- [41] GUPTA, A.; MATSUI, K.; LO, J. F.; SILVER, S. «Molecular basis for resistance to silver cations in Salmonella». *Nat. Med.* [en línia], 5 (2) (1999), p. 183–188. <<https://doi.org/10.1038/5545>>.
- [42] PANÁČEK, A.; KVÍTEK, L.; SMÉKALOVÁ, M.; VEČEŘOVÁ, R.; KOLÁŘ, M.; RÖDEROVÁ, M.; DYČKA, F.; ŠEBELA, M.; PRUCEK, R.; TOMANEC, O. [et al.]. «Bacterial resistance to silver nanoparticles and how to overcome it». *Nat. Nanotechnol.* [en línia], 13 (2017), p. 1–7. <<https://doi.org/10.1038/s41565-017-0013-y>>.
- [43] LIAO, S.; ZHANG, Y.; PAN, X.; ZHU, F.; JIANG, C.; LIU, Q.; CHENG, Z.; DAI, G.; WU, G.; WANG, L. [et al.]. «Antibacterial activity and mechanism of silver nanoparticles against multidrug-resistant Pseudomonas aeruginosa». *Int. J. Nanomedicine* [en línia], 14 (2019), p. 1469–1487. <<https://doi.org/10.2147/IJN.S191340>>.
- [44] GOSHEGER, G.; HARDES, J.; AHRENS, H.; STREITBURGER, A.; BUERGER, H.; ERREN, M.; GUNSEL, A.; KEMPER, F. H.; WINKELMANN, W.; EIFF, C. von. «Silver-coated megaendoprostheses in a rabbit model: An analysis of the infection rate and toxicological side effects». *Biomaterials* [en línia], 25 (24) (2004), p. 5547–5556. <<https://doi.org/10.1016/j.biomaterials.2004.01.008>>.
- [45] LEE, S. H.; JUN, B. H. «Silver nanoparticles: Synthesis and application for nanomedicine». *Int. J. Mol. Sci.* [en línia], 20 (4) (2019), p. 219–223. <<https://doi.org/10.3390/ijms20040865>>.
- [46] GARMASHEVA, I.; KOVALENKO, N.; VOYCHUK, S.; OSTAPCHUK, A.; LIVINS'KA, O.; OLESCHENKO, L. «Lactobacillus species mediated synthesis of silver nanoparticles and their antibacterial activity against opportunistic pathogens in vitro». *BiolImpacts* [en línia], 6 (4) (2016), p. 219–223. <<https://doi.org/10.15171/bi.2016.29>>.



C. García-Bonillo



R. Teixidó



J. Gilabert-Porres



S. Borrós

Cristina García-Bonillo és graduada en biotecnologia per la Universitat Politècnica de València (UPV) i especialitzada en microbiologia clínica per la Universitat de Barcelona (UB). Actualment desenvolupa el seu projecte de doctorat en bioenginyeria amb el Grup d'Enginyeria de Materials (GEMAT) a l'Institut Químic de Sarrià de la Universitat Ramon Llull (IQS-URL), sota la direcció del professor Salvador Borrós i col·laborant amb Laboratorios Rubió, SL; Products and Technology, SL, i Tractivus, SL.

Robert Teixidó és enginyer industrial per l'Institut Químic de Sarrià de la Universitat Ramon Llull (IQS-URL), on també es va doctorar en química i enginyeria química. Es va especialitzar en nous materials bioelectrònics, per millorar-ne la interacció i la implantabilitat al cos humà. Després d'això, va cofundar Tractivus, SL, empresa emergent centrada en l'avenç dels dispositius mèdics i les tecnologies d'impressió en 3D, de la qual és director tecnològic.

Joan Gilabert-Porres és graduat en química per l'Institut Químic de Sarrià de la Universitat Ramon Llull (IQS-URL), on també va obtenir el doctorat en bioenginyeria, focalitzat en la funcionalització de superfícies bioactives. Ha estès el seu camp d'investigació a la fabricació additiva de dispositius biomèdics personalitzats. A més, és cofundador i conseller delegat (CEO) de Tractivus, SL.

Salvador Borrós és doctor en enginyeria química per l'Institut Químic de Sarrià de la Universitat Ramon Llull (IQS-URL). Després de liderar una companyia de modificació de superfícies, va tornar a l'IQS-URL com a professor de ciència dels materials, i recentment n'ha estat nomenat director. Actualment és també el cap del Departament de Bioenginyeria i director del Grup d'Enginyeria de Materials (GEMAT), grup d'excel·lència reconegut per la Generalitat de Catalunya i centre de referència en la transferència de tecnologia. Ha liderat més de cinquanta projectes i ha fundat cinc empreses derivades com a resultat de la feina desenvolupada al GEMAT.

Lligands tioèter-carbè *N*-heterocíclics per a la hidrogenació asimètrica d'olefines: perspectiva i oportunitats

Thioether-N-heterocyclic carbene ligands for the asymmetric hydrogenation of olefins: Perspective and opportunities

Pol de la Cruz-Sánchez, Òscar Pàmies i Montserrat Diéguez
Universitat Rovira i Virgili. Departament de Química Física i Inorgànica

Resum: La catàlisi asimètrica s'ha convertit en una de les eines més efectives per a la síntesi de productes orgànics d'alt valor afegit (per exemple, fàrmacs, fragàncies, productes agroquímics...). Dins d'aquest camp, la hidrogenació asimètrica (HA) d'olefines és un dels processos més sostenibles, degut a la seva economia atòmica, eficiència i simplicitat operativa. Els lligands fosfina han dominat la hidrogenació asimètrica, però l'èxit recent dels lligands tioèter (desenvolupats en el nostre grup) i els lligands carbè fan d'aquestes estructures un camp ideal per a futures investigacions. En aquest cas, hem decidit combinar ambdues tipologies de lligands amb la preparació de nous lligands tioèter-carbè, i n'hem comparat l'eficiència per a la HA d'olefines amb els seus anàlegs de fòsfor, juntament amb estudis mecanístics (reactivitats amb deuteri i hidrogen).

Paraules clau: Catalitzadors de Ir, carbens *N*-heterocíclics, olefines, tioèter, hidrogenació asimètrica.

Abstract: *Asymmetric catalysis has emerged as one of the most powerful tools for the synthesis of high value organic compounds (i.e. pharmaceuticals, fragrances, agrochemicals, etc.). In this field, the asymmetric hydrogenation (AH) of olefins is one of the most sustainable methods due to its perfect atomic economy, high efficiency and operational simplicity. Phosphine ligands have dominated the field of asymmetric hydrogenation during the past decades, but the recent success of thioether-based ligands (developed in our group) and carbene-based ligands make these scaffolds an ideal field for further investigations. In this case, we decided to combine these two scaffolds with the preparation of new thioether-carbene ligands and compare their efficiency in the AH of olefins with their phosphorus-based analogues, together with mechanistic studies (reactivities with deuterium and hydrogen).*

Keywords: *Ir-catalysts, N-heterocyclic carbenes, olefins, thioether, asymmetric hydrogenation.*

Introducció

La demanda creixent de productes enantiomèricament purs, necessaris per a la preparació tant de compostos d'interès tecnològic com de compostos que tinguin activitat biològica, ha impulsat el desenvolupament de processos catalítics asimètrics d'elevada eficàcia que presentin una alta selectivitat i activitat, un consum d'energia mínim i una generació de subproductes també mínima [1]. En comparació amb altres tècniques, la catàlisi asimètrica és una estratègia atractiva, ja que utilitza una petita quantitat de catalitzador per produir una gran quantitat del compost desitjat, i disminueix la formació de subproductes. També té l'avantatge de reduir el nombre de passos de reacció i d'operacions sintètiques, amb la qual cosa disminueix el cost global de producció.

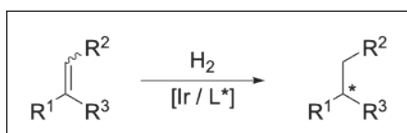
Diversos paràmetres entren en joc a l'hora d'obtenir els millors resultats en una reacció catalítica enantioselectiva. La selecció i el disseny del lligand quiral, que forma part del catalitzador, és probablement el paràmetre més important [1, 2]. La seva estructura té un paper crucial en l'actuació del catalitzador, on un esquelet ben definit electrònicament i estèricament és fonamental. La modularitat d'aquests lligands és també clau, ja que permet la síntesi i el cribratge de sèries sistemàtiques de lligands (lligandteques) amb l'objectiu de maximitzar l'activitat i selectivitat per a cada reacció. El descobriment de lligands eficients, preparats en poques etapes a partir de matèries primeres econòmiques, fàcils de manipular (és a dir, sòlids i estables en l'aire) i que tolerin una àmplia gamma de reaccions, ha centrat la recerca de molts investigadors. El nostre grup té una elevada experiència en la preparació de lligandteques fàcils de manipular i preparades a partir de productes de baix cost [3]. Així, l'objectiu de la nostra investigació és avançar en el disseny i la síntesi de catalitzadors molt actius i selectius per a reaccions asimètriques d'interès industrial. Concretament, en processos no optimitzats com la hidrogenació asimètrica (HA) d'olefines no funcionalitzades o

Correspondència: Pol de la Cruz-Sánchez
Universitat Rovira i Virgili. Departament de Química Física i Inorgànica
C. de Marcehí Domingo, 1. 43007 Tarragona
Tel.: +34 977 558 786. Fax: +34 977 558 237
A/e: pol.delacruzsanchez@urv.cat

amb grups funcionals no coordinants i olefines funcionalitzades tipus β -enamides cíclicues.

Hidrogenació asimètrica d'olefines

La hidrogenació asimètrica d'olefines catalitzada per metalls és un dels processos més directes i sostenibles per a la síntesi de productes farmacèutics, fragàncies, productes agroquímics i de química fina. Aproximadament, un 10% dels passos en la producció d'aquests compostos són hidrogenacions [1, 4]. En la hidrogenació asimètrica, un complex organometàl·lic quiral catalitza l'addició d'hidrogen a una olefina proquiral, i d'això en resulta un nou enllaç C-H quiral (esquema 1) [1].



ESQUEMA 1. Hidrogenació asimètrica d'una olefina proquiral. Elaboració pròpia.

S'han dedicat molts recursos a aquest tema i durant les darreres dècades s'han aconseguit avenços importants. Això pot fer l'efecte que la hidrogenació asimètrica és un problema resolt, però queden reptes per superar. Una limitació important és que la majoria dels catalitzadors només funcionen amb un rang limitat de substrats i que cada tipus de substrat (funcionalitzat i no funcionalitzat) requereix un lligand particular per obtenir resultats òptims. En conseqüència, la identificació de lligands «privilegiats» continua sent una tasca fonamental en la hidrogenació d'alquens (i, per extensió, en la HA d'altres tipus de compostos).

Avui en dia s'han desenvolupat un gran nombre de lligandteques que permeten la hidrogenació efectiva d'una àmplia gamma de substrats. Així, els millors resultats s'obtenen quan el substrat té un grup coordinant, perquè la seva capacitat quelatant facilita la transferència de la quiralitat del catalitzador al producte [5]. Els catalitzadors de Rh i Ru amb lligands difosfines quirals han proporcionat els millors resultats. El nombre i els tipus de substrats funcionalitzats s'han ampliat notablement i el seu ús és habitual, tal com s'il·lustra amb la producció comercial del fàrmac L-DOPA per a la malaltia de Parkinson [6a], l'antibiòtic d'ampli espectre levofloxacina (Daichii-Sankyo Co.) [6b] i la sitagliptina (Merck) [6c], així com amb la síntesi del pesticida (*S*)-metolaclor [6d].

Hi ha, però, substrats funcionalitzats la hidrogenació dels quals encara no està resolta. Entre ells, tenim les β -enamides cíclicues, que han cridat recentment l'atenció perquè els seus productes d'hidrogenació es troben en molts productes farmacèutics i biològicament actius. Dos exemples representatius en són la rotigotina, utilitzat per al tractament de la malaltia de Parkinson, i l'anespirona, un receptor selectiu 5-HT1A amb propietats antidepressives i ansiolítiques (figura 1) [7].

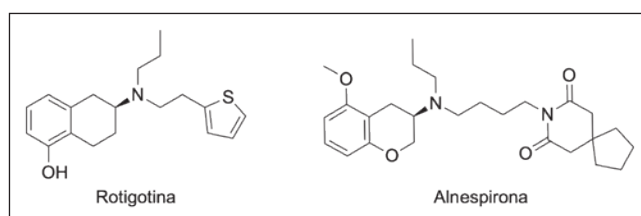


FIGURA 1. Estructura de dos productes farmacèutics: la rotigotina i l'anespirona. Elaboració pròpia.

En comparació amb la HA d'olefines funcionalitzades, la reducció d'olefines no funcionalitzades o amb grups funcionals no coordinants està menys desenvolupada, ja que la fórmula òptima del catalitzador depèn del tipus d'olefina i cal desenvolupar un catalitzador diferent per a cadascuna [8]. Per exemple, els millors resultats s'han produït en la hidrogenació d'olefines trisubstituïdes amb geometria *E*; la HA d'olefines amb geometria *Z* i d'olefines disubstituïdes ha estat menys efectiva. Un progrés important seria desenvolupar catalitzadors que es poguessin aplicar al nombre més alt possible d'olefines, cosa que reduiria el temps invertit a descobrir-ne i preparar-ne de nous.

Un dels avenços més rellevants en la hidrogenació d'olefines no funcionalitzades o amb grups funcionals no coordinants va tenir lloc el 1997, amb la utilització de catalitzadors de Ir amb lligands fosfina-oxazolina tipus PHOX ($[\text{Ir}(\text{cod})(\text{PHOX})]\text{PF}_6^-$, figura 2a) [8a], anàlegs quirals del catalitzador de Crabtree ($[\text{Ir}(\text{cod})(\text{Pcy}_3)(\text{Py})]\text{PF}_6^-$) [8b]. De la substitució posterior de l'aníon PF_6^- per $[\text{BAR}_f]^-$ (figura 2b) en van resultar, per primera vegada, catalitzadors estables, actius i selectius per a la hidrogenació d'aquest tipus d'olefines, si bé el nombre d'olefines hidrogenades amb èxit es va limitar a les *E*-trisubstituïdes [8c].

A partir d'aquí, la recerca s'ha centrat en modificacions sistemàtiques del tipus de lligand que forma part del catalitzador de Ir (figura 3) [9-11].

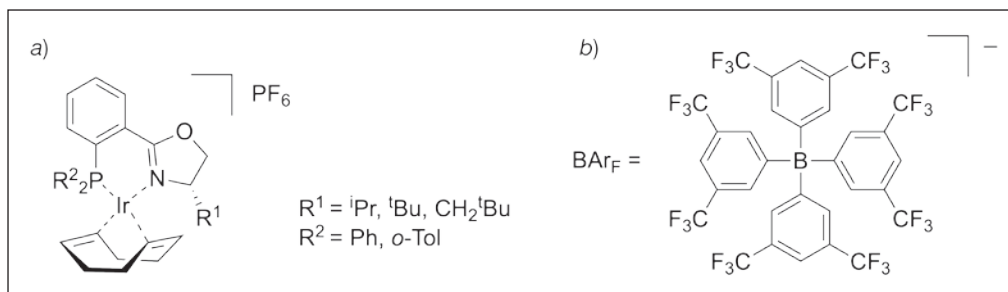


FIGURA 2. a) Precursors de catalitzadors Ir-PHOX desenvolupats per Pfaltz *et al.* b) Estructura molecular de l'anió BAr_F⁻. Elaboració pròpia.

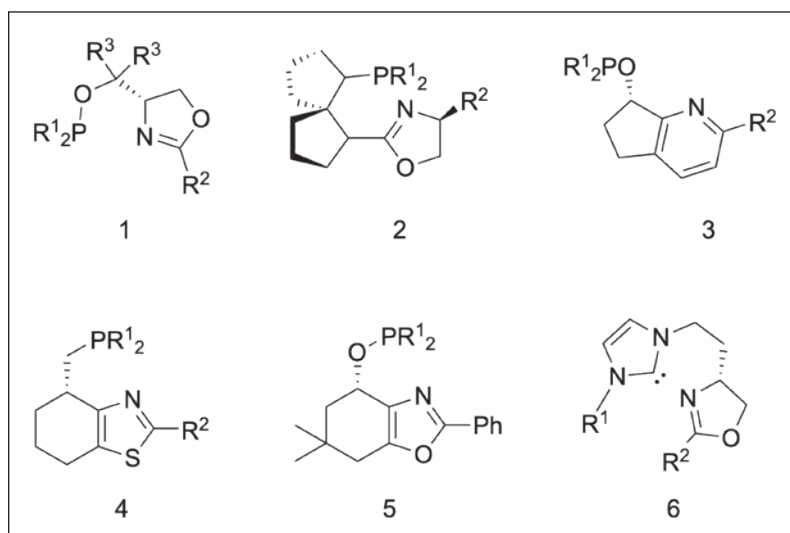


FIGURA 3. Selecció de lligands desenvolupats per a la hidrogenació asimètrica d'olefines no funcionalitzades o amb grups funcionals no coordinants. Elaboració pròpia.

S'ha modificat l'estructura de l'esquelet del lligand. El grup fosfina ha estat reemplaçat inicialment per grups fosfinits i, més recentment, per grups fosfins biaril [12]. El grup oxazolina s'ha substituït per altres grups nitrogen (piridina [9c], oxazol [9d] i tiazol [9h]). Més recentment, s'ha substituït el grup N per grups oxigen [13] o tioèter [14] i el P, per grups carbens [9a, 15]. Les combinacions fosfit-N i fosfit/fosfinit-tioèter han permès augmentar considerablement el nombre i els tipus d'olefines que es poden hidrogenar amb èxit (figures 4 i 6). El nostre grup ha estat pioner en la introducció dels grups fosfins i tioèter. Els estudis mecanístics van confirmar que la flexibilitat atorgada pels grups biarils del fosfit ha estat clau per a l'èxit d'aquests lligands, ja que ha permès adaptar l'entorn quiral del catalitzador a les demandes estèriques del substrat [12]. Així, els nous catalitzadors amb lligands fosfit-N (figura 4) van permetre ampliar el nombre d'olefines trisubstituïdes hidrogenades amb èxit (fins a tot les olefines-Z) i, per primera vegada, es van hidrogenar un gran nombre d'olefines 1,1'-disubs-

tituïdes. Més recentment, es va estudiar reemplaçar el grup tioèter, més robust que el típic grup oxazolina. L'àtom de sofre es transforma en un centre estereogènic en coordinar-se, i d'aquesta manera apropa la quiralitat al metall. Així, s'han desenvolupat diverses biblioteques de lligands tioèter-fosfit/fosfinit (figura 5) que han expandit considerablement el nombre d'olefines hidrogenades efectivament [14].

Els carbens *N*-heterocíclics (NHC) s'han convertit en una font important de lligands i s'han considerat substituïts òptims de les fosfines, degut a la seva baixa toxicitat, i estabilitat en l'aire i capacitat σ -donadora més grans, en comparació amb les fosfines [16]. Així, Burgess *et al.* van aprofitar aquests avantatges per dissenyar la primera lligandteca carbè-oxazolina aplicada amb èxit en la hidrogenació d'olefines no funcionalitzades (fins al 98% ee), catalitzada per Ir (figures 3 i 6), si bé en un rang limitat d'olefines [9a]. Des d'aleshores s'han publicat unes poques lligandteques carbè-oxazolina més, amb resultats catalítics pitjors

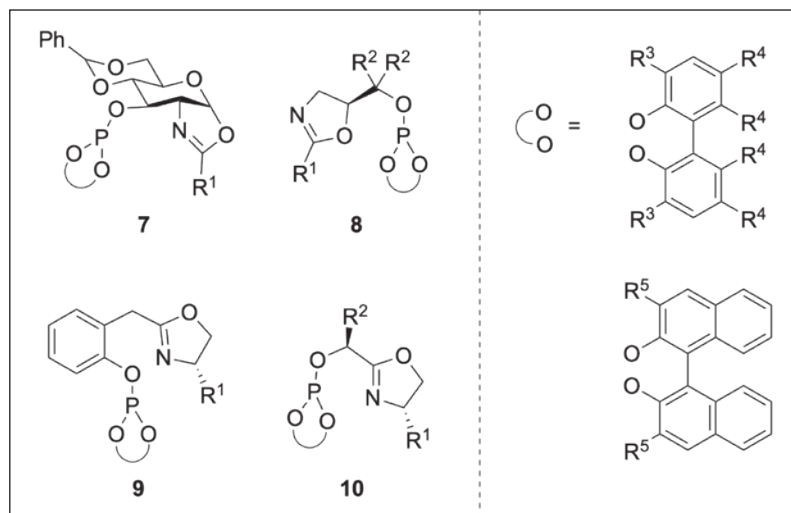


FIGURA 4. Selecció de lligands fosfit-N desenvolupats per a la hidrogenació asimètrica d'olefines no funcionalitzades o amb grups funcionals no coordinants. Elaboració pròpia.

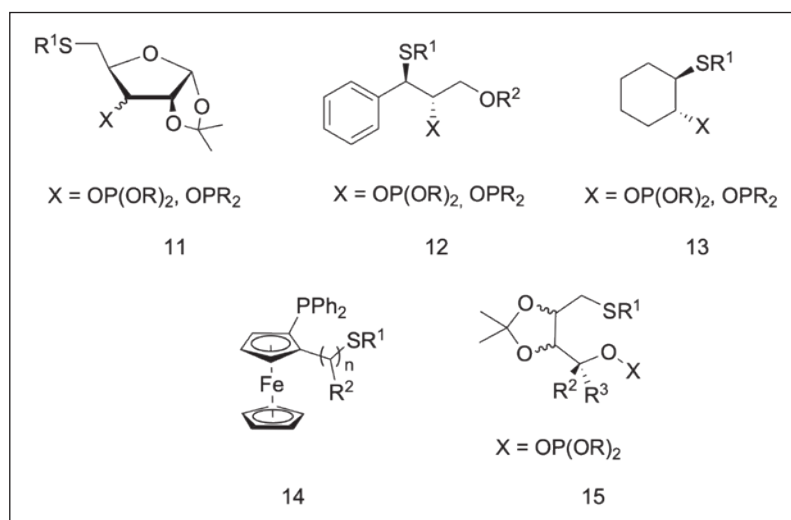


FIGURA 5. Lligands tioèter-fosfina/fosfinit/fosfit desenvolupats per a la hidrogenació asimètrica d'olefines no funcionalitzades o amb grups funcionals no coordinants. Elaboració pròpia.

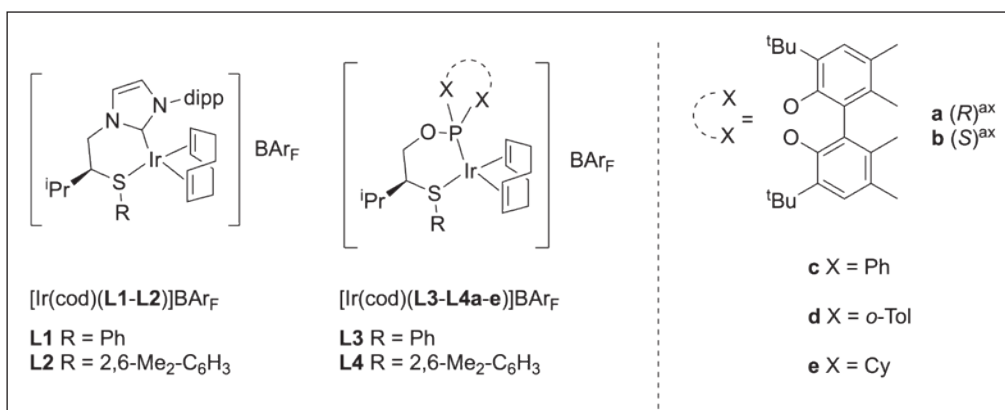


FIGURA 6. Precursors de catalitzadors $[\text{Ir}(\text{cod})(\text{L1-L2})]\text{BAR}_F$ amb els lligands tioèter-carbè (L1-L2H-Br) i $[\text{Ir}(\text{cod})(\text{L3-L4a-e})]\text{BAR}_F$ amb els lligands tioèter-fosfit/fosfinit (L3-L4a-e). Elaboració pròpia.

[15a, 15b], tret de la família de catalitzadors Ir/NHC-piridina desenvolupada per Pfaltz *et al.*, amb enantioselectivitats similars a les de Burgess [15c]. La combinació del grup carbè amb altres grups heterodonadors no ha estat aplicada en aquesta reacció i continua sent un camp pendent d'explorar.

En un esforç per trobar un sistema catalític més general, a continuació es presenta una estratègia que consisteix en el disseny dels primers catalitzadors Ir/tioèter-carbè (figura 6), que uneix els avantatges d'ambdós grups funcionals; es pretén que es puguin aplicar tant a la HA d'olefines no funcionalitzades com a la d'olefines funcionalitzades. Per comparar-los, també s'han preparat els anàlegs Ir/tioèter-fosfinit/fosfit (figura 6). Els catalitzadors són complexos sòlids, estables en l'aire i que se sintetitzen per una ruta eficient i senzilla [17].

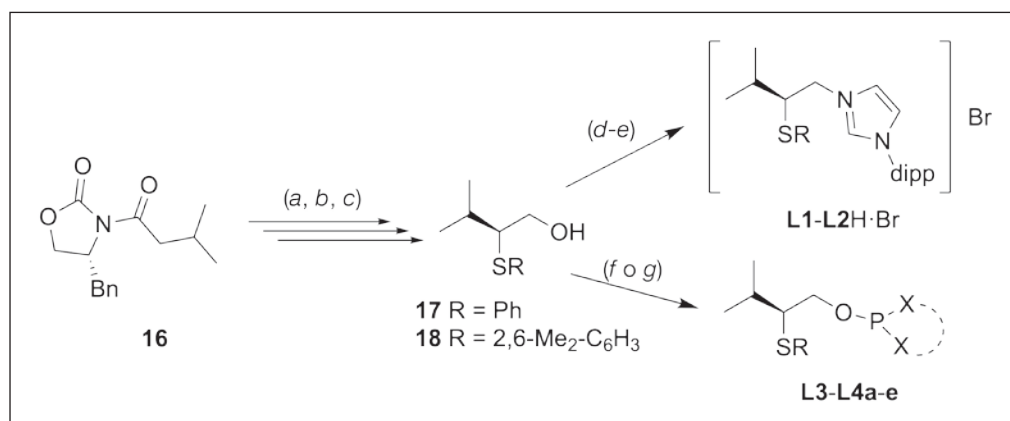
Síntesi de les sals tioèter-imidazoli (L1-L2H·Br) i lligands tioèter-fosfinit/fosfit (L3-L4a-e)

Les noves sals tioèter-imidazoli (L1-L2H·Br) i els lligands tioèter-fosfinit/fosfit (L3-L4a-e) (esquema 2) s'han preparat a partir dels corresponents intermediaris tioèter-hidroxils 17 i 18, sintetitzats en poques etapes a partir d'un producte fàcilment disponible com és l'*N*-acil carboxiimida d'Evans (16), seguint una metodologia descrita prèviament en la bibliografia [18-20]. Així, les sals tioèter-imidazoli s'han preparat per reacció dels corresponents tioèter-hidroxils 17 i 18 amb tetrabromometà i trifenilfosfina, per donar els intermediaris tioèter-brom (pas *d*)

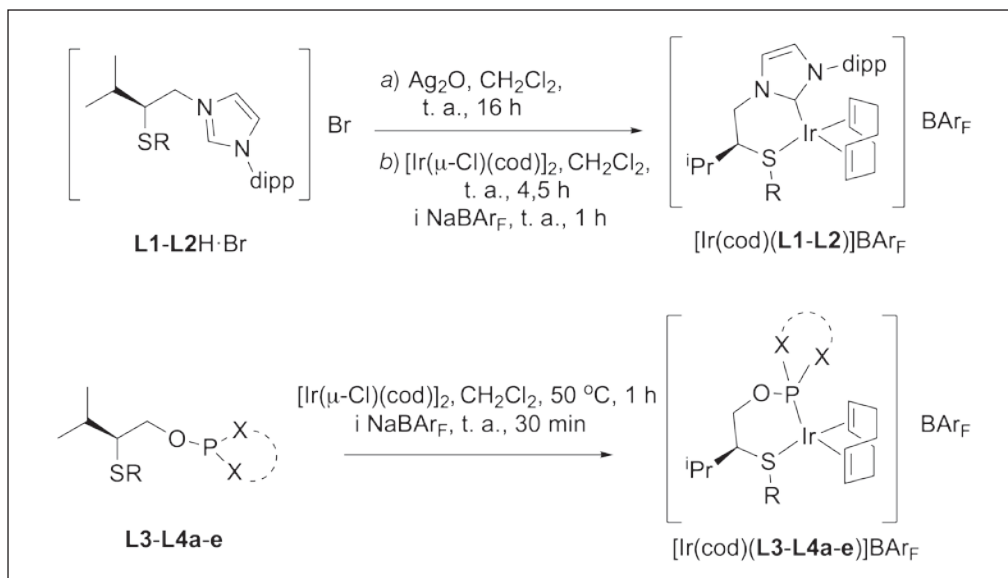
[21]. La reacció posterior amb 1-(2,6-diisopropilfenil)-1*H*-imidazole [22] dona accés als precursors dels lligands (L1-L2H·Br) (pas *e*). Per a la síntesi dels lligands tioèter-fosfinit/fosfit (L3-L4a-e), els tioèter-hidroxils 17 i 18 s'han tractat amb el corresponent fosforocloridit (pas *f*) [23] o clorofosfina (pas *g*). Les sals de tioèter-imidazoli (L1-L2H·Br) i els lligands tioèter-fosfit (L3-L4a-b) són sòlids estables en l'aire; en canvi, els lligands tioèter-fosfinit (L3-L4c-e) s'han aïllat com a olis, que s'han de guardar sota argó o a baixa temperatura; per tant, han estat complexats immediatament a l'iridi i s'han obtingut els corresponents precursors de catalitzadors estables en l'aire.

Síntesi dels precursors de catalitzadors [Ir(cod)(L1-L4a-e)]Bar_F

Per a la preparació dels precursors de catalitzador d'iridi que contenen els lligands tioèter-carbè ([Ir(cod)(L1-L2)]Bar_F), les sals tioèter-imidazoli preparades en l'apartat anterior (L1-L2H·Br) es tracten inicialment amb Ag₂O. La subseqüent transmetal·lació dels compostos generats amb 0,5 eq. de la font d'iridi [Ir(μ-Cl)cod]₂, seguida de l'intercanvi d'anió Cl⁻/Bar_F⁻ *in situ*, dona lloc als precursors de catalitzadors (passos *a*, *b*). La síntesi dels precursors de catalitzadors que contenen els lligands tioèter-fosfit/fosfinit ([Ir(cod)(L3-L4a-e)]Bar_F) s'ha dut a terme per coordinació directa dels lligands amb la font d'iridi, [Ir(μ-Cl)cod]₂, i el subseqüent intercanvi d'anió Cl⁻/Bar_F⁻ *in situ* (esquema 3). Tots els precursors de catalitzadors, fins i tot els que contenen els lligands tioèter-fosfinit, han estat aïllats com a sòlids taronges estables en l'aire.



ESQUEMA 2. Preparació dels precursors dels lligands L1-L2H·Br i els seus anàlegs L3-L4a-e: *a*) DIPEA, ⁿBu₄BOTf, NBS, CH₂Cl₂, -78 °C, 3 h; *b*) RSH, DBU, THF, -10 °C durant 1,5 h i a t. a. durant 2,5 h; *c*) LiBH₄, H₂O, THF, t. a., 16 h; *d*) CBr₄, PPh₃, CH₂Cl₂, 0 °C, 16 h; *e*) 1-(2,6-diisopropilfenil)-1*H*-imidazole, CH₃CN, reflux, 1,5 d; *f*) ClP(OR')₂ (OR' = a-b), Py, toluè, 80 °C, 16 h; *g*) ClPX₂ (X = c-e), NEt₃, DMAP, toluè, t. a., 20 min. Elaboració pròpia.



ESQUEMA 3. Preparació dels precursors de catalitzador de Ir. Elaboració pròpia.

 S1	 S2	 S3
L1: 5 % Conv. 2 % (<i>R</i>) ee L2: 25 % Conv. 4 % (<i>S</i>) ee L3a: 100 % Conv. 48 % (<i>S</i>) ee L3b: 85 % Conv. 36 % (<i>S</i>) ee L3c: 95 % Conv. 61 % (<i>S</i>) ee L4a: 100 % Conv. 43 % (<i>S</i>) ee L4b: 95 % Conv. 39 % (<i>S</i>) ee L4c: 100 % Conv. 90 % (<i>S</i>) ee L4d: 100 % Conv. 91 % (<i>S</i>) ee L4e: 100 % Conv. 89 % (<i>S</i>) ee	L1: 10 % Conv. 9 % (<i>R</i>) ee L2: 25 % Conv. 5 % (<i>S</i>) ee L3c: 95 % Conv. 82 % (<i>S</i>) ee	L1: 20 % Conv. 25 % (<i>R</i>) ee L2: 30 % Conv. 8 % (<i>S</i>) ee L4e: 100 % Conv. 93 % (<i>S</i>) ee
	 S4	 S5
	L1: 20 % Conv. 2 % (<i>R</i>) ee L2: 10 % Conv. 4 % (<i>S</i>) ee L4b: 100 % Conv. 97 % (<i>S</i>) ee	L1: 100 % Conv. 75 % (<i>R</i>) ee L2: 95 % Conv. 70 % (<i>S</i>) ee L4c: 100 % Conv. 85 % (<i>S</i>) ee

FIGURA 7. Resultats representatius de la hidrogenació asimètrica d'olefines trisubstituídes S1-S5 utilitzant els precursors de catalitzador $[\text{Ir}(\text{cod})(\text{L1-L4})]\text{BAR}_F$. Condicions de reacció: 1 % mol de catalitzador de Ir, olefina (0,5 M), CH_2Cl_2 , t. a. durant 16 h, $P_{\text{H}_2} = 100$ bar. Elaboració pròpia.

Hidrogenació asimètrica. Resultats catalítics

Inicialment, els precursors de catalitzador sintetitzats en l'apartat anterior s'han aplicat a la hidrogenació d'olefines trisubstituídes (figura 7) utilitzant les condicions de reacció òptimes trobades en estudis anteriors amb sistemes Ir/P-tioèter [14]. S'ha fet un estudi comparatiu amb diferents substrats (S1-S5), els quals tenen diferents patrons de substitució, grups funcionals i propietats coordinatives. S'ha cobert des del substrat S1,

que no té cap grup funcional coordinant, fins al substrat S5, que conté un grup que es pot coordinar amb el metall. Els substrats S2-S4 també tenen grups coordinatius, però no es coordinen amb Ir, ja que el cicle format no és estable [8j].

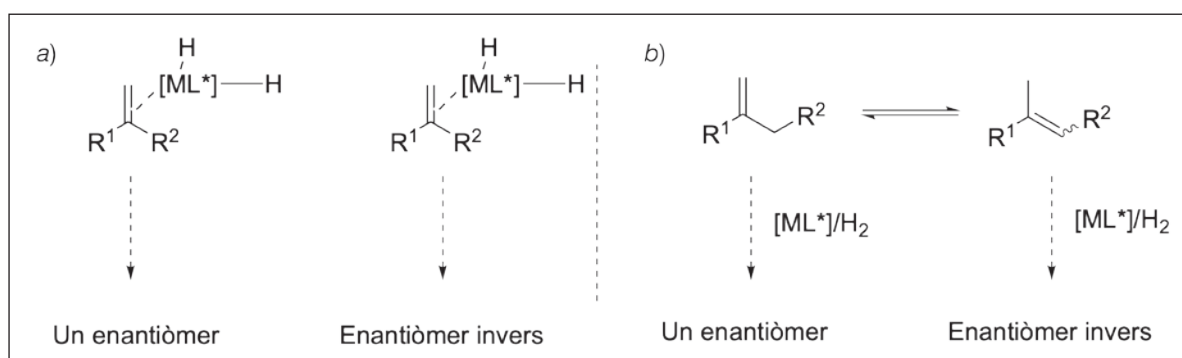
Els resultats indiquen que els sistemes Ir/tioèter-fòsfor proporcionen activitats i enantioselectivitats millors que els seus anàlegs Ir/tioèter-carbè, excepte per al substrat S5, que conté un grup coordinant. Aquests resultats d'activitat s'expliquen per l'impediment estèric més gran generat pel grup 2,6-diiso-

propilfenil del carbè al voltant de Ir que pels anàlegs amb fosfit/fosfinit. La congestió dificulta la coordinació de l'olefina i desencadena la desactivació del catalitzador, amb la formació d'espècies trimèriques inactives (vegeu els estudis de reactivitat més endavant) [8b]. Aquesta desactivació s'anul·la en presència d'un bon grup coordinant, com el del substrat S5. Per altra banda, també s'observa que cada substrat requereix un catalitzador diferent per maximitzar l'enantioselectivitat. Així, les millors enantioselectivitats s'han aconseguit amb els sistemes Ir/tioèter-fosfinit, excepte per al substrat S4, en què la millor enantioselectivitat s'ha aconseguit amb el sistema de Ir que conté el lligand tioèter-fosfit L4b (97 % ee).

A continuació, els precursors de catalitzador $[\text{Ir}(\text{cod})(\text{L1-L4})]\text{BAR}_f$ s'han aplicat a la hidrogenació asimètrica d'olefines

1,1'-disubstituídes (figura 8). Aquests tipus de substrats estan menys impeditos estèricament que els substrats anteriors; per tant, són més fàcils d'hidrogenar, però alhora la selecció de la cara proquiral és més difícil, cosa que provoca una disminució de l'enantioselectivitat (esquema 4a) [8k]. A més a més, la hidrogenació pot competir amb el procés d'isomerització i formar l'alquè intern més estable [24], el qual condueix a la formació de l'altre enantiòmer del producte hidrogenat (esquema 4b).

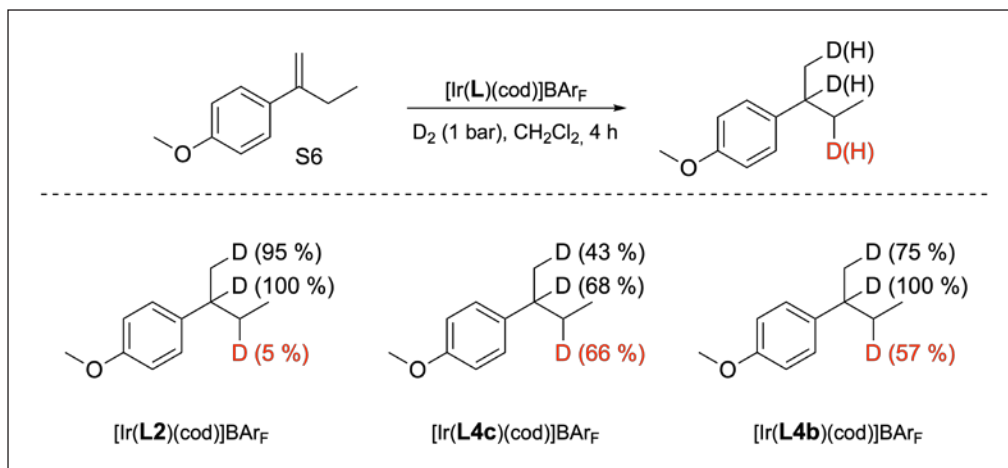
Com en el cas de les olefines trisubstituídes, s'han escollit substrats (S6-S9) amb diferents grups funcionals i habilitats coordinatives. Com era previsible, en els alquens disubstituíts s'observa una conversió total en tots els casos, menys en el substrat S7, que conté un substituent més voluminós i, per tant, dona lloc a la formació d'espècies trimèriques inactives.



ESQUEMA 4. a) Cares proquirals; b) procés d'isomerització. Elaboració pròpia.

<p>S6</p> <p>L1: 100 % Conv. 2 % (S) ee L2: 100 % Conv. 3 % (R) ee L4c: 100 % Conv. 60 % (R) ee L4d: 100 % Conv. 60 % (R) ee</p>	<p>S7</p> <p>L1: < 5 % Conv. No ee L2: < 5 % Conv. No ee L4b: 100 % Conv. 97 % (R) ee</p>
<p>S8</p> <p>L1: 100 % Conv. 10 % (R) ee L2: 100 % Conv. 9 % (R) ee L3c: 100 % Conv. 74 % (R) ee</p>	<p>S9</p> <p>L1: 100 % Conv. 91 % (S) ee L2: 100 % Conv. 61 % (S) ee L3b: 100 % Conv. 98 % (R) ee</p>

FIGURA 8. Resultats representatius de la hidrogenació asimètrica d'olefines 1,1'-disubstituídes S6-S9 amb els precursors de catalitzador $[\text{Ir}(\text{cod})(\text{L1-L4})]\text{BAR}_f$. Condicions de reacció: 1 % mol de catalitzador de Ir, olefina (0,5 M), CH_2Cl_2 , t. a. durant 16 h, $P_{\text{H}_2} = 1$ bar (S6-S8), $P_{\text{H}_2} = 50$ bar (S9). Elaboració pròpia.



ESQUEMA 5. Estudis de reducció amb deuteri del substrat S6 amb els precursors de catalitzador Ir/L2, Ir/L4b i Ir/L4c. Entre parèntesis, s'indica el percentatge d'addició de deuteri. En vermell, s'indica el percentatge degut a la isomerització. Elaboració pròpia.

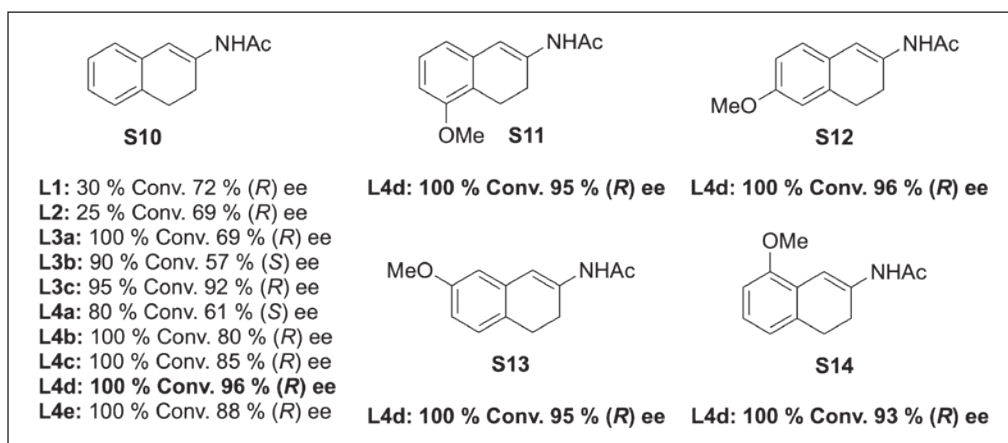


FIGURA 9. Hidrogenació asimètrica d'olefines β -enamides cíclics amb els precursors catalítics [Ir(cod)(L1-L4)]BARF. Condicions de reacció: 1 % mol de catalitzador de Ir, olefina (0,25 M), CH₂Cl₂, t. a. durant 20 h, P_{H₂} = 100 bar. Elaboració pròpia.

Seguint en la línia dels resultats amb les olefines trisubstituídes, també s'obtenen enantioselectivitats millors amb els sistemes catalítics que contenen els lligands tioèter-*P* que amb els anàlegs amb carbè, excepte en la hidrogenació del substrat coordinatiu S9, en què els valors d'enantioselectivitat són similars. De nou, la selecció del sistema catalític és clau per obtenir el resultat òptim per a cada olefina. Cal destacar les excel·lents enantioselectivitats obtingudes amb els lligands tioèter-fosfit en la hidrogenació dels substrats S7 i S9 (fins al 98% ee), les quals són comparables amb les millors que s'han descrit en la bibliografia [8h, 10e, 25].

De manera anàloga a la majoria d'exemples publicats, la hidrogenació del substrat S6 succeeix amb una selectivitat inferior [8h, 25]. Per determinar-ne la raó, s'han dut a terme estudis de deuteració utilitzant un complex d'iridi representatiu

de cada tipus de lligand, *S*-fosfit, *S*-fosfinit i *S*-carbè (esquema 5). Els resultats de deuteració per als sistemes catalítics de Ir/*S*-fosfinit/fosfit mostren la incorporació de deuteri tant a l'enllaç doble com a les posicions al·liliques, i indiquen que la isomerització és la responsable de la baixa selectivitat, tal com s'ha observat en altres exemples publicats en la bibliografia [8h, 25]. Sorprenentment, per al catalitzador que conté el lligand *S*-carbè, hi ha molt poca isomerització, i això indica que la selecció de la cara proquiral és la causant de la baixa enantioselectivitat. Per tant, les futures modificacions del lligand podrien millorar aquesta baixa selectivitat.

Finalment, s'ha estudiat la hidrogenació d'un tipus de substrat funcionalitzat com són les β -enamides cíclics (S10-S14, figura 9) [7]. En la bibliografia s'han descrit pocs exemples d'hidrogenació amb èxit, basats principalment en catalitzadors de

Rh i Ru [26]. Recentment, s'ha demostrat que els catalitzadors Ir-P,X (X = N o S) poden reduir de manera efectiva aquests tipus de substrats, amb enantioselectivitats millors que els catalitzadors Rh i Ru [10*i*, 14*f*, 27].

S'ha estudiat la reducció de diversos substrats (S10-S14, figura 9), que inclouen tots els patrons de monosubstitució possibles. L'optimització dels paràmetres del lligand es va fer amb el substrat S10. Cal destacar l'assoliment d'enantioselectivitats de fins al 96% ee, comparables a les millors que s'han publicat en la bibliografia, amb el sistema catalític Ir/tioèter-fosfinit (L4d). Entre els substrats hidrogenats, és important remarcar l'alta enantioselectivitat obtinguda amb el substrat S11, intermediari clau per a la síntesi de la rotingotina.

Estudis de reactivitat amb l'hidrogen

Per entendre millor els resultats catalítics, s'ha investigat la reactivitat dels precursors de catalitzador $[\text{Ir}(\text{cod})(\text{P-S})]\text{BAR}_F$ amb l'hidrogen. S'ha dut a terme un estudi comparatiu de la reactivitat d'aquests precursors amb un lligand de cada tipus: tioèter-carbè (L2), tioèter-fosfinit (L4b) i tioèter-fosfit (L4d). L'addició oxidant de H_2 al complex $[\text{Ir}(\text{cod})(\text{L2})]\text{BAR}_F$, que conté el lligand més σ -donador tioèter-carbè, és més favorable que amb els anàlegs fosfinit i fosfit.

L'addició de H_2 al complex que conté el lligand tioèter-carbè, a 195 K, ha permès formar dues espècies *cis*-dihidriridí(III) 19 i 20 en proporcions 85:15 (figura 10). En augmentar la temperatura fins a -78°C , s'observa la formació de l'espècie trinuclear $[\text{Ir}_3(\mu_3\text{-H})(\text{H})_6(\text{C-S})_3]\text{-(BAR}_F)_2$ 21, estable i catalíticament inactiva (figura 10) [28]. Aquest comportament concorda amb els resultats catalítics de baixa conversió dels precursors que contenen els lligands Ir/tioèter-carbè, en què l'absència d'un substrat coordinant provoca la formació de l'espècie 21. Les estructures en 3D de les espècies dihidririd 19 i 20 (figura 5b) s'han confirmat mitjançant càlculs teòrics (teoria del funcional de la densitat, o DFT) i estudis de ressonància magnètica (NOESY) [17]. En aquest cas, l'espècie majoritària 19 presenta una configuració *S* de l'àtom de sofre, l'hidrur *trans* a l'olefina apuntat cap avall i una conformació de bot de l'anell quelat amb el grup metilènic de l'esquelet del lligand apuntat cap amunt. L'isòmer minoritari 20 manté la mateixa configuració a l'àtom de sofre, però l'hidrur està apuntat cap amunt i el grup metilènic del lligand, cap avall.

L'addició de H_2 al complex que conté el lligand tioèter-fosfinit condueix a un equilibri amb el complex de partida i les dues espècies *cis*-dihidriridí(III) 22 i 23 (figura 11). En aquest cas, no s'observa la formació de l'espècie d'iridí trinuclear 21. L'espècie majoritària 22 presenta una configuració *S* de l'àtom de sofre, l'hidrur *trans* a l'olefina apuntat cap avall i una conformació de bot de l'anell quelat amb el grup metilènic del lligand apuntat cap avall. L'isòmer minoritari 23 només es dife-

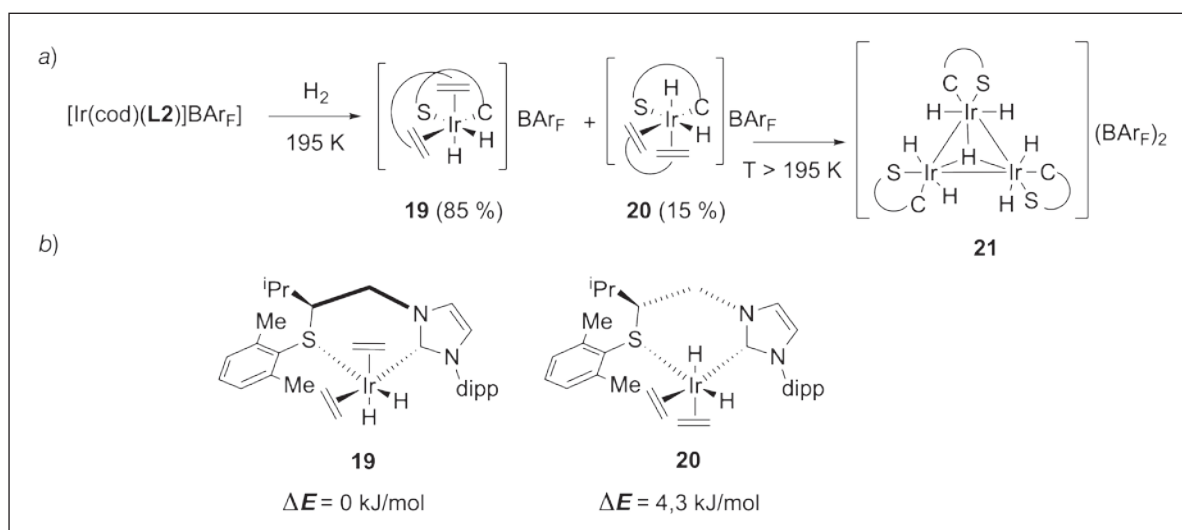


FIGURA 10. a) Reactivitat del compost $[\text{Ir}(\text{cod})(\text{L})]\text{BAR}_F$ (L = lligand tioèter-carbè L2) amb H_2 . b) Representació de les estructures en 3D dels isòmers 19 i 20. Hidrògens omesos per claredat, excepte els hidrurs. Elaboració pròpia.

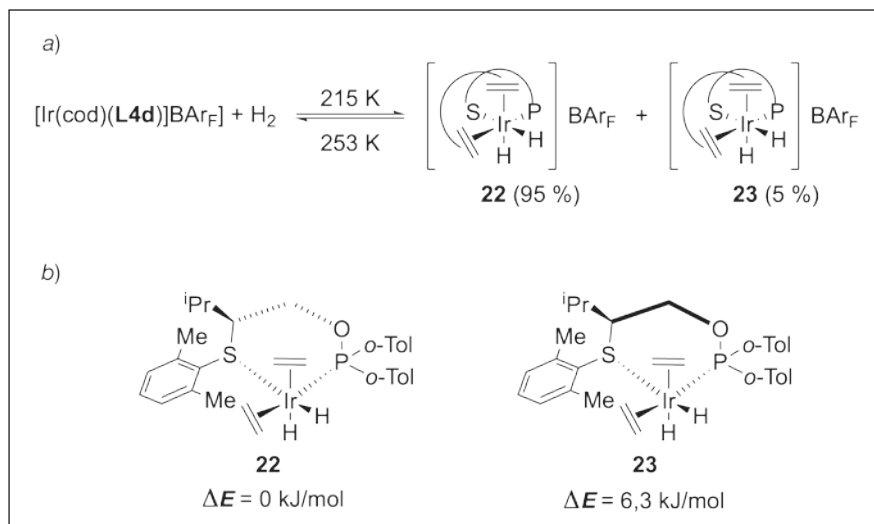


FIGURA 11. a) Reactivitat del compost $[\text{Ir}(\text{cod})(\text{L})\text{BAr}_F]$ ($\text{L} =$ lligand tioèter-fosfinit L2) amb H_2 . b) Representació de les estructures en 3D dels isòmers 22 i 23. Hidrògens omesos per claredat, excepte els hidrurs. Elaboració pròpia.

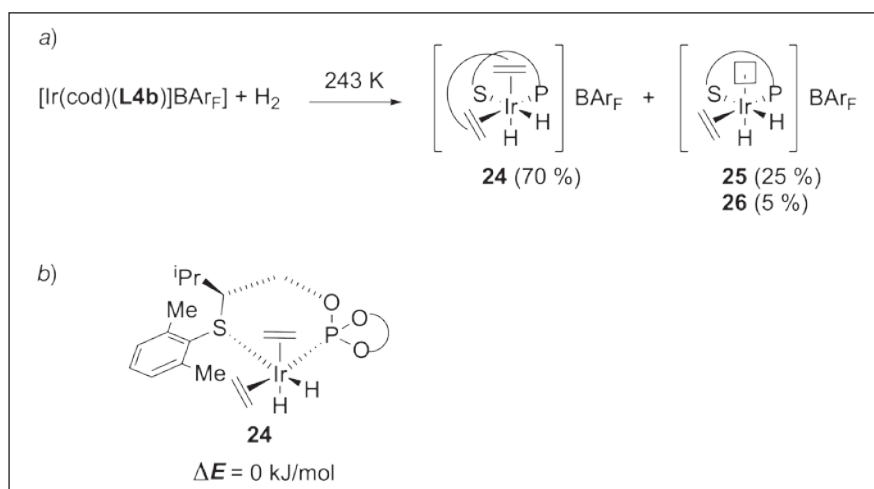


FIGURA 12. a) Reactivitat del complex $[\text{Ir}(\text{cod})(\text{L})\text{BAr}_F]$ ($\text{L} =$ lligand tioèter-fosfit L4b) amb H_2 . b) Representació de l'estructura en 3D de l'isòmer 24. Hidrògens omesos per claredat, excepte els hidrurs. Elaboració pròpia.

rencia en el fet que el grup metilènic del lligand apunta cap amunt, però adopta la mateixa estructura en 3D que l'isòmer majoritari 19 anterior.

Finalment, el compost $[\text{Ir}(\text{cod})(\text{L4b})\text{BAr}_F]$, que conté el lligand tioèter-fosfit, més π -acceptor, necessita la temperatura més alta (243 K) per aconseguir l'addició oxidant de H_2 i desplaçar l'equilibri a les espècies *cis*-dihidruiriridi(III). En aquest cas, es formen tres espècies dihidruiriridi(III) en una proporció 75:25:5. L'espècie majoritària 24 correspon a l'espècie *cis*-dihidruiriridi, en què ambdós hidrurs es troben *cis* al grup fòsfor, i que adopta la mateixa estructura en 3D que l'isòmer majoritari 22 anterior. En canvi, els compostos minoritaris 25

i 26 apareixen amb un desplaçament químic més alt a la zona d'hidrurs (aproximadament -28 ppm), característics d'un lligand hidruir *trans* a una vacant coordinativa o a una interacció de tipus agòstic [29]. A diferència del que s'ha observat anteriorment, no només es produeix l'addició oxidant, sinó també la hidrogenació parcial del ciclooctadiè coordinat.

En resum, les espècies resultants de la reactivitat amb H_2 depenen del tipus de lligand, d'acord amb els resultats catalítics, en què cada tipus de substrat requereix un catalitzador diferent per maximitzar els valors d'activitat i enantioselectivitat. Així, els catalitzadors que contenen els lligands tioèter-carbè formen espècies trinuclears inactives, que n'expliquen les bai-

xes conversions quan s'apliquen a substrats no coordinants. D'altra banda, les reactivitats amb H_2 tenen en comú la formació, per a cada precursor catalític, d'intermediaris *cis*-dihidrur. En tots ells, la configuració del grup de tioèter és la mateixa. Tanmateix, mentre que per als lligands que contenen grups fosfinit/fosfins, les espècies majoritàries tenen les mateixes estructures en 3D, per als precursors de carbè, l'espècie majoritària mostra una disposició diferent de l'anell quelat. A diferència dels precursors catalítics amb lligands tioèter-carbè/fosfinit, en els corresponents amb tioèter-fosfit també s'hi han detectat intermediaris amb un dels lligands hidrurs *trans* a una vacant de coordinació i amb la hidrogenació parcial del ciclooctadiè.

Conclusions

S'ha estudiat per primera vegada el potencial com a catalitzadors dels complexos Ir/tioèter-carbè en la hidrogenació asimètrica d'olefines no funcionalitzades i β -enamides cícliques. Per comparar-los, també s'han preparat els anàlegs Ir/tioèter-fosfins/fosfins. Els nous catalitzadors són complexos sòlids, estables en l'aire i se sintetitzen per una ruta eficient i senzilla. Es troba que l'eficiència dels catalitzadors Ir/tioèter-carbè varia amb el tipus d'olefina hidrogenada. Així, mentre que els catalitzadors Ir/tioèter-carbè tenen activitats inferiors als anàlegs Ir/tioèter-P en la hidrogenació d'olefines no funcionalitzades, les activitats en la reducció d'olefines funcionalitzades són similars. Els estudis mecanístics (deuteració i reactivitat amb H_2) han estat clau a l'hora d'explicar els resultats catalítics obtinguts. També es constata el descobriment de nous catalitzadors Ir/tioèter-P, amb esquelets molt senzills i, per tant, fàcils de sintetitzar, que proporcionen elevades enantioselectivitats, comparables a les millors que s'han descrit en la bibliografia, en la hidrogenació d'olefines tri- i disubstituïdes, i β -enamides cícliques (fins al 98 % ee).

Encara que la selectivitat obtinguda amb els lligands tioèter-carbè no ha estat l'òptima, els resultats en la reducció de substrats funcionalitzats són molt prometedors (enantioselectivitats de fins al 91 %, incloent-hi les β -enamides cícliques); això, juntament amb l'alta modularitat, fa dels lligands tioèter-carbè un camp interessant per a una futura investigació. En aquest aspecte, treballem en noves modificacions, com ara l'ampliació de la mida de l'anell quelat, de 6 a 7, que permetrà alliberar la congestió estèrica observada i, per tant, millorar la

conversió. Per altra banda, per obtenir millors resultats d'enantioselectivitat, s'estudia variar els substituents al grup tioèter i a l'esquelet del lligand.

Agraïments

Agraïm el suport econòmic del Ministeri d'Economia i Competitivitat espanyol (CTQ2016-74878-P), el Fons Europeu de Desenvolupament Regional (AEI/FEDER, UE), el Govern català (2017SGR1472) i la Fundació ICREA (Premi ICREA Acadèmia a Montserrat Diéguez). També agraïm a la Societat Catalana de Química l'oportunitat de divulgar part de la investigació doctoral de Pol de la Cruz-Sánchez.

Referències

- [1] a) BALSER, H.-U.; FEDERSEL, H.-J. *Asymmetric catalysis in industrial scale: Challenges, approaches and solutions*. 2a ed. Weinheim: Wiley, 2010. b) OJIMA, I. (ed.). *Catalytic asymmetric synthesis*. 3a ed. Hoboken: John Wiley & Sons, 2010. c) BROWN, J. M. *In comprehensive asymmetric catalysis*. Edició a cura d'E. N. Jacobsen, A. Pfaltz i H. Yamamoto. Berlín: Springer, 1999. d) NOYORI, R. *Asymmetric catalysis in organic synthesis*. Nova York: Wiley, 1994. e) CORNILS, B.; HERRMANN, W. A. (ed.). *Applied homogeneous catalysis with organometallic compounds*. 2a ed. Weinheim: Wiley-VCH, 2002.
- [2] a) YOON, T. P.; JACOBSEN, E. N. «Privileged chiral catalysts». *Science*, 299 (2003), p. 1691-1993. b) *Privileged chiral ligands and catalysts*. Edició a cura de Q.-L. Zhou. Weinheim: Wiley-VCH, 2011.
- [3] a) LEEUWEN, P. W. N. M. van.; KAMER, P. C. J.; CLAVER, C.; PÀMIÉS, Ò.; DIÉGUEZ, M. «Phosphite-containing ligands for asymmetric catalysis». *Chem. Rev.*, 11 (2011), p. 2077-2118. b) PÀMIÉS, Ò.; DIÉGUEZ, M. «Adaptable P-X biaryl phosphite/phosphoramidite-containing ligands for asymmetric hydrogenation and C-X bond-forming reactions: Ligand libraries with exceptionally wide substrate scope». *Chem. Rec.*, 16 (2016), p. 2460-2481. c) PÀMIÉS, Ò.; DIÉGUEZ, M. «Biaryl phosphites: New efficient adaptive ligands for Pd-catalyzed asymmetric allylic substitution reactions». *Acc. Chem. Res.*, 43 (2010), p. 312-322. d) DIÉGUEZ, M.; PÀMIÉS, Ò. «Asymmetric intermolecular Mizoroki-Heck reaction: From phosphine/phosphinite-nitrogen to phosphite-nitrogen ligands». *Isr. J. Chem.*, 52 (2012), p. 572-581.

- [4] a) VRIES, J. G. de; ELSEVIER, C. J. (ed.). *Handbook of homogeneous hydrogenation*. Weinheim: Wiley-VCH, 2007. b) ZHANG, Z.; BUTT, N. A.; ZHANG, W. «Asymmetric hydrogenation of non-aromatic cyclic substrates». *Chem. Rev.*, 116 (2016), p. 14769–14827.
- [5] a) GENÉT, J. P. *In modern reduction methods*. Edició a cura de P. G. Andersson i I. J. Munslow. Weinheim: Wiley-VCH, 2008, p. 3–38. b) TANG, W.; ZANG, X. «New chiral phosphorus ligands for enantioselective hydrogenation». *Chem. Rev.*, 103 (2003), p. 3029–3069. c) KITAMORA, M.; NOYORI, R. *Ruthenium in organic synthesis*. Edició a cura de S.-I. Murahashi. Weinheim: Wiley-VCH, 2004, p. 3–52. d) WEINER, B.; SZYMANSKI, W.; JANSSEN D. B.; MINNAARD, A. J.; FERINGA, B. L. «Recent advances in the catalytic asymmetric synthesis of β -amino acids». *Chem. Soc. Rev.*, 39 (2010), p. 1656–1691. e) XIE, J.-H.; ZHU, S.-F.; ZHOU, Q.-L. «Transition metal-catalyzed enantioselective hydrogenation of enamines and imines». *Chem. Rev.*, 111 (2011), p. 1713–1760.
- [6] a) KNOWLES, W. S. «Asymmetric hydrogenation». *Acc. Chem. Res.*, 16 (1983), p. 106–112. b) NOYORI, R. «Asymmetric catalysis: Science and opportunities». *Angew. Chem. Int. Ed.*, 41 (2002), p. 2008–2022. c) HANSEN, K. B.; HSIAO, Y.; RIVERA, N.; CLAUSEN, A.; KUBRYK, M.; KRASKA, S.; ROSNER, T.; SIMMONS, B.; BALSSELLS, J.; IKEMOTO, N.; SUN, Y.; SPINDLER, F.; MALAN, C.; GRABOWSKU, E. J. J.; ARMSTRONG III, J. D. «Highly efficient asymmetric synthesis of sitagliptin». *J. Am. Chem. Soc.*, 131 (2009), p. 8798–8804. d) BLASER, H.-U.; SPINDLER, F. «Enantioselective catalysis for agrochemicals. The case histories of (S)-metolachlor, (R)-metalaxyl and clozylacon». *Topics in Catalysis*, 4 (1997), p. 275–282.
- [7] a) PHAM, D. Q.; NOGID, A. «Rotigotine transdermal system for the treatment of Parkinson's disease». *Clin. Ther.*, 30 (2008), p. 813–824. b) OSENDE, J. I.; SHIMBO, D.; FUSTER, V.; DUBAR, M.; BADIMON, J. J. «Antithrombotic effects of S 18886, a novel orally active thromboxane A2 receptor antagonist». *J. Thromb. Haemost.*, 2 (2004), p. 492–498. c) ROSS, S. B.; THORBERG, S.-O.; JERNING, E.; MOHELL, N.; STENFORS, C.; WALLSTEN, C.; MILCHERT, I. G.; OJTEG, G. A. «Robalzotan (NAD-299), a novel selective 5-HT1A-Receptor antagonist». *CNS Drug Rev.*, 5 (1999), p. 213–232. d) ASTIER, B.; LAMBÁS SEÑAS, L.; SOULIÈRE, F.; SCHMITT, P.; URBAIN, N.; RENTERO, N.; BERT, L.; DENORAY, L.; RENAUD, B.; LESOURD, M.; MUÑOZ, C.; CHOUVET, G. «In vivo comparison of two 5-HT1A receptors agonists alnespirone (S-20499) and buspirone on locus coeruleus neuronal activity». *Eur. J. Pharmacol.*, 459 (2003), p. 17–26.
- [8] a) SCHNIDER, P.; KOCH, G.; PRÉTÔT, R.; WANG, G.; BOHNEN, F. M.; KRÜGER, C.; PFALTZ, A. «Enantioselective hydrogenation of imines with chiral (phosphanodihydrooxazole)iridium catalysts». *Chem. Eur. J.*, 3 (1997), p. 887–892. b) CRABTREE, R. H. «Iridium compounds in catalysis». *Acc. Chem. Res.*, 12 (1979), p. 331–337. c) LIGHTFOOT, A.; SCHNIDER, P.; PFALTZ, A. «Enantioselective hydrogenation of olefins with iridium-phosphanodihydrooxazole catalysts». *Angew. Chem. Int. Ed.*, 37 (1998), p. 2897–2899. d) CUI, X.; BURGESS, K. «Catalytic homogeneous asymmetric hydrogenations of largely unfunctionalized alkenes». *Chem. Rev.*, 105 (2005), p. 3272–3296. e) KÄLLSTRÖM, K.; MUNSLow, I.; ANDERSSON, P. G. «Ir-catalysed asymmetric hydrogenation: Ligands, substrates and mechanism». *Chem. Eur. J.*, 12 (2006), p. 3194–3200. f) ROSEBLADE, S. J.; PFALTZ, A. «Iridium-catalyzed asymmetric hydrogenation of olefins». *Acc. Chem. Res.*, 40 (2007), p. 1402–1411. g) CHURCH, T. L.; ANDERSSON, P. G. «Iridium catalysts for the asymmetric hydrogenation of olefins with non-traditional functional substituents». *Coord. Chem. Rev.*, 252 (2008), p. 513–531. h) PÀMIES, Ò.; ANDERSSON, P. G.; DIÉGUEZ, M. «Asymmetric hydrogenation of minimally functionalised terminal olefins: An alternative sustainable and direct strategy for preparing enantioenriched hydrocarbons». *Chem. Eur. J.*, 16 (2010), p. 14232–14240. i) WOODMANSEE, D. H.; PFALTZ, A. «Asymmetric hydrogenation of alkenes lacking coordinating groups». *Chem. Commun.*, 47 (2011), p. 7912–7916. j) ZHU, Y.; BURGESS, K. «Filling gaps in asymmetric hydrogenation methods for acyclic stereocontrol: Application to chirons for polyketide-derived natural products». *Acc. Chem. Res.*, 45 (2012), p. 1623–1636. k) VERENDEL, J. J.; PÀMIES, Ò.; DIÉGUEZ, M.; ANDERSSON, P. G. «Asymmetric hydrogenation of olefins using chiral Crabtree-type catalysts: Scope and limitations». *Chem. Rev.*, 114 (2014), p. 2130–2169. l) MARGARITA, C.; ANDERSSON, P. G. «Evolution and prospects of the asymmetric hydrogenation of unfunctionalized olefins». *J. Am. Chem. Soc.*, 139 (2017), p. 1346–1356.
- [9] a) PERRY, M. C.; CUI, X.; POWELL, M. T.; HOU, D.-R.; REIBENSPIES, J. H.; BURGESS, K. «Optically active iridium imidazol-2-ylidene-oxazoline complexes: Preparation and use in asymmetric hydrogenation of arylalkenes». *J. Am. Chem. Soc.*, 125 (2003), p. 113–123. b) BLANKESTEIN, J.; PFALTZ, A. «A new class of modular phosphinite-oxazoline ligands: Ir-catalyzed enantioselective hydrogenation of alkenes». *Angew. Chem. Int. Ed.*, 40 (2001), p. 4445–4447. c) KAISER, S.; SMIDT, S. P.; PFALTZ, A. «Iridium catalysts with bicyclic pyridine-phosphinite ligands: Asymmetric hydrogenation of olefins and furan derivatives». *Angew. Chem. Int. Ed.*, 45 (2006), p. 5194–5197. d) KÄLLSTRÖM, K.; HEDBERG, C.; BRANDT, P.; BAYER, P.; ANDERSSON, P. G. «Rationally designed ligands for asymmetric iridium-catalyzed hydrogenation of olefins». *J. Am. Chem. Soc.*, 126 (2004), p. 14308–14309. e) ENGMAN, M.; DIESEN, J. S.; PAPTCHIKHINE, A.; ANDERSSON, P. G. «Iridium-catalyzed

asymmetric hydrogenation of fluorinated olefins using N, P-ligands: A struggle with hydrogenolysis and selectivity». *J. Am. Chem. Soc.*, 129 (2007), p. 4536–4537. *f*) TRIFONOVA, A.; DIESEN, J. S.; ANDERSSON, P. G. «Asymmetric hydrogenation of imines and olefins using phosphine-oxazoline iridium complexes as catalysts». *Chem. Eur. J.*, 12 (2006), p. 2318–2328. *g*) MENGES, F.; PFALTZ, A. «Threonine-derived phosphinite-oxazoline ligands for the Ir-catalyzed enantioselective hydrogenation». *Adv. Synth. Catal.*, 344 (2002), p. 40–44. *h*) HEDBERG, C.; KÄLLSTRÖM, K.; BRANDT, P.; HANSEN, L. K.; ANDERSSON, P. G. «Asymmetric hydrogenation of trisubstituted olefins with iridium-phosphine thiazole complexes: A further investigation of the ligand structure». *J. Am. Chem. Soc.*, 128 (2006), p. 2995–3001.

[10] *a*) DIÉGUEZ, M.; MAZUELA, J.; PÀMIES, Ò.; VERENDEL, J. J.; ANDERSSON, P. G. «Chiral pyranoside phosphite-oxazolines: A new class of ligand for asymmetric catalytic hydrogenation of alkenes». *J. Am. Chem. Soc.*, 130 (2008), p. 7208–7209. *b*) DIÉGUEZ, M.; MAZUELA, J.; PÀMIES, Ò.; VERENDEL, J. J.; ANDERSSON, P. G. «Biaryl phosphite-oxazolines from hydroxyl aminoacid derivatives: Highly efficient modular ligands for Ir-catalyzed hydrogenation of alkenes». *Chem. Commun.*, 33 (2008), p. 3888–3890. *c*) MAZUELA, J.; VERENDEL, J. J.; COLL, M.; SCHÄFFNER, B.; BÖRNER, A.; ANDERSSON, P. G.; PÀMIES, Ò.; DIÉGUEZ, M. «Iridium phosphite-oxazoline catalysts for the highly enantioselective hydrogenation of terminal alkenes». *J. Am. Chem. Soc.*, 131 (2009), p. 12344–12353. *d*) MAZUELA, J.; PAPTCHIKHINE, A.; PÀMIES, Ò.; ANDERSSON, P. G.; DIÉGUEZ, M. «Adaptative biaryl phosphite-oxazole and phosphite-thiazole ligands for asymmetric Ir-catalyzed hydrogenation of alkenes». *Chem. Eur. J.*, 16 (2010), p. 4567–4576. *e*) MAZUELA, J.; NORRBY, P.-O.; ANDERSSON, P. G.; PÀMIES, Ò.; DIÉGUEZ, M. «Pyranoside phosphite-oxazoline ligands for the highly versatile and enantioselective Ir-catalyzed hydrogenation of minimally functionalized olefins. A combined theoretical and experimental study». *J. Am. Chem. Soc.*, 133 (2011), p. 13634–13645. *f*) MAZUELA, J.; PÀMIES, Ò.; DIÉGUEZ, M. «A phosphite-pyridine/iridium complex library as highly selective catalysts for the hydrogenation of minimally functionalized olefins». *Adv. Synth. Catal.*, 355 (2013), p. 2569–2583. *g*) MAZUELA, J.; PÀMIES, Ò.; DIÉGUEZ, M. «Expanded scope of the asymmetric hydrogenation of minimally functionalized olefins catalyzed by iridium complexes with phosphite-thiazoline ligands». *ChemCatChem*, 5 (2013), p. 2410–2417. *h*) BIOSCA, M.; PAPTCHIKHINE, A.; PÀMIES, Ò.; ANDERSSON, P. G.; DIÉGUEZ, M. «Extending the substrate scope of bicyclic P-oxazoline/thiazole ligands for Ir-catalyzed hydrogenation of unfunctionalized olefins by introducing a biaryl phosphoramidite group». *Chem. Eur. J.*,

21 (2015), p. 3455–3464. *i*) BIOSCA, M.; MAGRE, M.; PÀMIES, Ò.; DIÉGUEZ, M. «Asymmetric hydrogenation of disubstituted, trisubstituted, and tetrasubstituted minimally functionalized olefins and cyclic β -enamides with easily accessible Ir-P, oxazoline catalysts». *ACS Catal.*, 8 (2018), p. 10316–10320. *j*) BIOSCA, M.; SALOMÓ, E.; CRUZ-SÁNCHEZ, P. de la; RIERA, A.; VERDAGUER, X.; PÀMIES, Ò.; DIÉGUEZ, M. «Extending the substrate scope in the hydrogenation of unfunctionalized tetrasubstituted olefins with Ir-P stereogenic aminophosphine-oxazoline catalysts». *Org. Lett.*, 21 (2019), p. 807–811. *k*) KERDPHON, S.; PONRA, S.; YANG, J.; WU, H.; ERIKSSON, L.; ANDERSSON, P. G. «Diastereo- and enantioselective synthesis of structurally diverse succinate, butyrolactone, and trifluoromethyl derivatives by iridium-catalyzed hydrogenation of tetrasubstituted olefins». *ACS Catal.*, 9 (2019), p. 6169–6176.

[11] Les difosfines quirals s'han utilitzat amb menys èxit. *a*) CO, T. T.; KIM, T. J. «Chiral (iminophosphoranyl)ferrocenes: Highly efficient ligands for rhodium- and iridium-catalyzed enantioselective hydrogenation of unfunctionalized olefins». *Chem. Commun.*, 33 (2006), p. 3537–3539. *b*) FORMAN, G. S.; OHKUMA, T.; HEMS, W. P.; NOYORI, R. «Asymmetric hydrogenation of α -ethylstyrenes catalyzed by chiral ruthenium complexes». *Tetrahedron Lett.*, 41 (2000), p. 9471–9475.

[12] BIOSCA, M.; PÀMIES, Ò.; DIÉGUEZ, M. «Ir-biaryl phosphite-oxazoline catalyst libraries: A Breakthrough in the asymmetric hydrogenation of challenging olefins». *Catal. Sci. Technol.*, 10 (2020), p. 613–624.

[13] *a*) RAGEOT, D.; WOODMANSEE, D. H.; PUGIN, B.; PFALTZ, A. «Proline-based P,O ligand/iridium complexes as highly selective catalysts: Asymmetric hydrogenation of trisubstituted alkenes». *Angew. Chem. Int. Ed.*, 50 (2011), p. 9598–9601. *b*) ELÍAS-RODRÍGUEZ, P.; BORRÁS, C.; CARMONA, A.; FAIGES, J.; ROBINA, I.; PÀMIES, Ò.; DIÉGUEZ, M. «Pyrrolidine-based P,O ligands from carbohydrates: Easily accessible and modular ligands for the Ir-catalyzed asymmetric hydrogenation of minimally functionalized olefins». *ChemCatChem*, 10 (2018), p. 5414–5424.

[14] *a*) COLL, M.; PÀMIES, Ò.; DIÉGUEZ, M. «Thioether-phosphite: New ligands for the highly enantioselective Ir-catalyzed hydrogenation of minimally functionalized olefins». *Chem. Commun.*, 47 (2011), p. 9215–9217. *b*) COLL, M.; PÀMIES, Ò.; DIÉGUEZ, M. «A modular furanoside thioether-phosphite/phosphinite/phosphine ligand library for asymmetric iridium-catalyzed hydrogenation of minimally functionalized olefins: Scope and limitations». *Adv. Synth. Catal.*, 355 (2012), p. 143–163. *c*) COLL, M.; PÀMIES, Ò.; DIÉGUEZ, M. «Highly versatile Pd-thioether-phosphite catalytic systems for asymmetric allylic alkylation, ami-

- nation, and etherification reactions». *Org. Lett.*, 16 (2014), p. 1892–1895. d) BORRÁS, C.; BIOSCA, M.; PÀMIES, Ò.; DIÉGUEZ, M. «Iridium-catalyzed asymmetric hydrogenation with simple cyclohexane-based P/S ligands: *In situ* HP-NMR and DFT calculations for the characterization of reaction intermediates». *Organometallics*, 34 (2015), p. 5321–5334. e) MARGALEF, J.; CALDENTEY, X.; KARLSSON, E. A.; COLL, M.; MAZUELA, J.; PÀMIES, Ò.; DIÉGUEZ, M.; PERICÁS, M. À. «A theoretically-guided optimization of a new family of modular P,S-ligands for iridium-catalyzed hydrogenation of minimally functionalized olefins». *Chem. Eur. J. Chem.*, 20 (2014), p. 12201–12214. f) BIOSCA, M.; COLL, M.; LAGARDE, F.; BRÉMOND, E.; ROUTABOUL, L.; MANOURY, E.; PÀMIES, Ò.; POLI, R.; DIÉGUEZ, M. «Chiral ferrocene-based P,S ligands for Ir-catalyzed hydrogenation of minimally functionalized olefins. Scope and limitations». *Tetrahedron*, 72 (2016), p. 2623–2631. g) MARGALEF, J.; BORRÁS, C.; ALEGRE, S.; ALBERICO, E.; PÀMIES, Ò.; DIÉGUEZ, M. «Phosphite-thioether/selenoether ligands from carbohydrates: An easily accessible ligand library for the asymmetric hydrogenation of functionalized and unfunctionalized olefins». *ChemCatChem*, 11 (2019), p. 2142–2168.
- [15] a) NANCHEN, S.; PFALTZ, A. «Synthesis and application of chiral *N*-heterocyclic carbene-oxazoline ligands: Iridium-catalyzed enantioselective hydrogenation». *Chem. Eur. J.*, 12 (2006), p. 4550–4558. b) KÄLLSTRÖM, K.; ANDERSSON, P. G. «Asymmetric hydrogenation of tri-substituted alkenes with Ir-N-HC-thiazole complexes». *Tetrahedron Lett.*, 47 (2006), p. 7477–7480. c) SCHUMACHER, A.; BERNASCONI, M.; PFALTZ, A. «Chiral *N*-heterocyclic carbene/pyridine ligands for the iridium-catalyzed asymmetric hydrogenation of olefins». *Angew. Chem. Int. Ed.*, 52 (2013), p. 7422–7425.
- [16] a) BOURISSOU, D.; GUERRET, O.; GABBAÏ, F. P.; BERTRAND, G. «Stable carbenes». *Chem. Rev.*, 100 (2000), p. 39–92. b) ARDUENGO, A. J.; BERTRAND, G. «Carbenes introduction». *Chem. Rev.*, 109 (2009), p. 3209–3210. c) MERCS, L.; ALBRECHT, M. «Beyond catalysis: *N*-heterocyclic carbene complexes as components for medicinal, luminescent, and functional materials applications». *Chem. Soc. Rev.*, 39 (2010), p. 1903–1912. d) HERRMANN, W. A. «*N*-heterocyclic carbenes: A new concept in organometallic catalysis». *Angew. Chem. Int. Ed.*, 41 (2002), p. 1290–1309. e) DIEZ-GONZÁLEZ, S.; MARION, N.; NOLAN, S. P. «*N*-heterocyclic carbenes in late transition metal catalysis». *Chem. Rev.*, 109 (2009), p. 3612–3676. f) EKKEHARDT, F.; JAHNKE, M. C. «*N*-heterocyclic carbenes: Synthesis and coordination chemistry». *Angew. Chem. Int. Ed.*, 47 (2008), p. 3122–3172. g) PERIS, E. «Smart *N*-heterocyclic carbene ligands in catalysis». *Chem. Rev.*, 118 (2017), p. 9988–10031. h) GLORIOUS, F. *Topics in organometallic chemistry*. Berlin: Springer, 2007. i) CAZIN, C. S. J. **N*-heterocyclic carbenes in transition metal catalysis and organocatalysis*. Berlin: Springer, 2011. j) DIEZ-GONZÁLEZ, S. **N*-heterocyclic carbenes: From laboratory curiosities to efficient synthetic tools*. Cambridge: RSC, 2011. k) HUYNH, H. V. *The organometallic chemistry of *N*-heterocyclic carbenes*. Chichester: Wiley, 2017. l) HOPKINSON, M. N.; RICHTER, C.; SCHEDLER, M.; GLORIUS, F. «An overview of *N*-heterocyclic carbenes». *Nature*, 510 (2014), p. 485–496. m) CRUDDEN, C. M.; ALLEN, D. P. «Stability and reactivity of *N*-heterocyclic carbene complexes». *Coord. Chem. Rev.*, 248 (2004), p. 2247–2273. n) CRABTREE, R. H. «Recent developments in the organometallic chemistry of *N*-heterocyclic carbenes». *Coord. Chem. Rev.*, 251 (2007), p. 595.
- [17] CRUZ-SÁNCHEZ, P. de la; FAIGES, J.; MAZLOOMI, Z.; BORRÁS, C.; BIOSCA, M.; PÀMIES, Ò.; DIÉGUEZ, M. «Ir/thioether-carbene, -phosphinite, and -phosphite complexes for asymmetric hydrogenation. A case for comparison». *Organometallics*, 38 (2019), p. 4193–4205.
- [18] OHTAKA, J.; HAMAJIMA, A.; NEMOTO, T.; HAMADA, Y. «Efficient diastereoselective synthesis of (2R,3R,4R)-2-amino-3-hydroxy-4,5-L-dimethylhexanoic acid, the lactone linkage unit of homophymine A». *Chem. Pharm. Bull.*, 61 (2013), p. 245–250.
- [19] EVANS, D. A.; BRITTON, T. C.; ELLMAN, J. A.; DOROW, R. L. «The asymmetric synthesis of alpha-amino acids. Electrophilic azidation of chiral imide enolates, a practical approach to the synthesis of (R)- and (S)-. Alpha-azido carboxylic acids». *J. Am. Chem. Soc.*, 112 (1990), p. 4011–4030.
- [20] EVANS, D. A.; CAMPOS, K. R.; TEDROW, J. S.; MICHAEL, F. E.; GAGNÉ, M. R. «Application of chiral mixed phosphorus/sulfur ligands to palladium-catalyzed allylic substitutions». *J. Am. Chem. Soc.*, 122 (2000), p. 7905–7920.
- [21] IGLESIAS-SIGÜENZA, J.; ROS, A.; DIEZ, E.; MAGRIZ, A.; VÁZQUEZ, A.; ÁLVAREZ, E.; FERNÁNDEZ, R.; LASSALETTA, J. M. «C₂-symmetric C/S ligands based on *N*-heterocyclic carbenes: a new ligand architecture for asymmetric catalysis». *Dalton Trans.* (2009), p. 8485–8488.
- [22] KUMAR, M. R.; PARK, K.; LEE, S. «Synthesis of amido-*N*-imidazolium salts and their applications as ligands in Suzuki-Miyaura reactions: Coupling of hetero- aromatic halides and the synthesis of milrinone and irbesartan». *Adv. Synth. Catal.*, 352 (2000), p. 3255–3266.
- [23] BUISMAN, G. J. H.; KAMER, P. C. J.; LEEUWEN, P. W. N. M. van. «Rhodium catalysed asymmetric hydroformylation with chiral diphosphite ligands». *Tetrahedron: Asymmetry*, 4 (1993), p. 1625–1634.

- [24] S'ha suggerit que el procés d'isomerització pot procedir a través d'un intermediari π -al·lil o la protonació del doble enllaç a la posició terminal, el qual genera un carbocatió estable. Vegeu [9a] i BROWN, J. M.; DEROME, A. E.; HUGHES, G. D.; MONGHAN, P. K. «Homogeneous hydrogenation with iridium complexes. Evidence for polyhydride intermediates in the reduction of α -pinene». *Aust. J. Chem.*, 45 (1992), p. 143-153.
- [25] a) PÀMIES, Ò.; MAGRE, M.; DIÉGUEZ, M. «Extending the substrate scope for the asymmetric iridium-catalyzed hydrogenation of minimally functionalized olefins by using biaryl phosphite-based modular ligand libraries». *Chem. Rec.*, 16 (2016), p. 1578-1590. b) BIOSCA, M.; MAGRE, M.; COLL, M.; PÀMIES, Ò.; DIÉGUEZ, M. «Alternatives to phosphinooxazoline (t-BuPHOX) ligands in the metal-catalyzed hydrogenation of minimally functionalized olefins and cyclic β -enamides». *Adv. Synth. Catal.*, 359 (2017), p. 2801-2814.
- [26] a) RENAUD, J. L.; DUPAU, P.; HAY, A.-E.; GUINGOUAIN, M.; DIXNEOUF, P. H.; BRUNEAU, C. «Ruthenium-catalysed enantioselective hydrogenation of trisubstituted enamides derived from 2-tetralone and 3-chromanone: Influence of substitution on the amide arm and the aromatic ring». *Adv. Synth. Catal.*, 345 (2003), p. 230-238. b) HOEN, R.; BERG, M. van den; BERNSMANN, H.; MINNAARD, A. J.; VRIES, J. G. de; FERGINGA, B. L. «Catechol-based phosphoramidites: A new class of chiral ligands for rhodium-catalyzed asymmetric hydrogenations». *Org. Lett.*, 6 (2004), p. 1433-1436. c) JIANG, X.-B.; LEFORT, L.; GOUDRIAAN, P. E.; VRIES, A. H. M. de; LEEUWEN, P. W. N. M. van; VRIES, J. G. de; REEK, J. N. H. «Screening of a supramolecular catalyst library in the search for selective catalysts for the asymmetric hydrogenation of a difficult amide substrate». *Angew. Chem. Int. Ed.*, 45 (2006), p. 1223-1227. d) SANDEE, A. J.; BURG, A. M. van der; REEK, J. N. H. «UREAphos: Supramolecular bidentate ligands for asymmetric hydrogenation». *Chem. Commun.*, 8 (2007), p. 864-866. e) REVÉS, M.; FERRER, C.; LEÓN, T.; DORAN, S.; ETAYO, P.; VIDAL-FERRAN, A.; RIERA, A.; VERDAGUER, X. «Primary and secondary aminophosphines as novel *P*-stereogenic building blocks for ligand synthesis». *Angew. Chem. Int. Ed.*, 49 (2010), p. 9452-9455. f) WU, Z.; AYAD, T.; RATOVELOMANANA-VIDAL, V. «Efficient enantioselective synthesis of 3-aminochroman derivatives through ruthenium-synphos catalyzed asymmetric hydrogenation». *Org. Lett.*, 13 (2011), p. 3782-3785. g) PIGNATARO, L.; BOGHI, M.; CIVERA, M.; CARBONI, S.; PIARULLI, U.; GENNARI, C. «Rhodium-catalyzed asymmetric hydrogenation of olefins with PhthalaPhos, a new class of chiral supramolecular ligands». *Chem. Eur. J.*, 18 (2012), p. 1383-1400. h) FRANK, D. J.; FRANZKE, A.; PFALTZ, A. «Asymmetric hydrogenation using rhodium complexes generated from mixtures of monodentate neutral and anionic phosphorus ligands». *Chem. Eur. J.*, 19 (2013), p. 2405-2415. i) BRAVO, M. J.; CEDER, R. M.; MULLER, G.; ROCAMORA, M. «New enantiopure P,P-bidentate bis- (diamidophosphite) ligands. Application in asymmetric rhodium-catalyzed hydrogenation». *Organometallics*, 32 (2013), p. 2632-2542. j) ARRIBAS, I.; RUBIO, M.; KLEMAN, P.; PIZZANO, A. «Rhodium phosphine-phosphite catalysts in the hydrogenation of challenging *N*-(3,4-dihydronaphthalen-2-yl) amide derivatives». *J. Org. Chem.*, 78 (2013), p. 3997-4005. k) LIU, G.; LIU, X.; CAI, Z.; JIAO, G.; XU, G.; TANG, W. «Design of phosphorus ligands with deep chiral pockets: Practical synthesis of chiral β -arylamines by asymmetric hydrogenation». *Angew. Chem. Int. Ed.*, 52 (2013), p. 4235-4238.
- [27] a) SALOMÓ, E.; ORGUÉ, S.; RIERA, A.; VERDAGUER, X. «D highly enantioselective iridium-catalyzed hydrogenation of cyclic enamides». *Angew. Chem. Int. Ed.*, 55 (2016), p. 7988-7992. b) MAGRE, M.; PÀMIES, Ò.; DIÉGUEZ, M. «PHOX-based phosphite-oxazoline ligands for the enantioselective Ir-catalyzed hydrogenation of cyclic β -enamides». *ACS Catal.*, 6 (2016), p. 5186-5190. c) MARGALEF, J.; PÀMIES, Ò.; DIÉGUEZ, M. «Phosphite-thioether ligands derived from carbohydrates allow the enantioswitchable hydrogenation of cyclic β -enamides by using either Rh or Ir catalysts». *Chem. Eur. J.*, 23 (2016), p. 813-322.
- [28] a) CHODOSH, D. F.; CRABTREE, R. H.; FELKIN, H.; MORRIS, G. E. «A tri-coordinate hydrogen ligand in a trinuclear iridium cluster». *J. Organomet. Chem.*, 161 (1978), p. C67-C70. b) SMIDT, S. P.; PFALTZ, A.; MARTÍNEZ-VIVIENTE, E.; PREGOSIN, P. S.; ALBINATI, A. «X-ray and NOE studies on trinuclear iridium hydride phosphino oxazoline (PHOX) complexes». *Organometallics*, 22 (2003), p. 1000-1009.
- [29] GRUBER, S.; PFALTZ, A. «Asymmetric hydrogenation with iridium C,N and N,P-ligand complexes: Characterization of dihydride intermediates with a coordinated alkene». *Angew. Chem. Int. Ed.*, 53 (2014), p. 1896-1900.



P. de la Cruz-Sánchez



Ò. Pàmies



M. Diéguez

Pol de la Cruz-Sánchez va graduar-se en química per la Universitat Rovira i Virgili (URV) l'any 2016. Va cursar el Màster en Síntesi, Catàlisi i Disseny Molecular durant el 2016-2017 a la URV. Va començar el doctorat el 2017, sota la supervisió dels doctors Montserrat Diéguez i Òscar Pàmies. La seva recerca se centra en el disseny, la síntesi i el cribratge de lligandteques altament modulars i la seva aplicació en reaccions catalítiques asimètriques d'interès industrial.

Òscar Pàmies va doctorar-se sota la supervisió de la doctora Carmen Claver el 1999 a la Universitat Rovira i Virgili (URV). Després de tres anys de treball postdoctoral en el grup del doctor Jan-Erling Bäckvall, a Estocolm, el 2002 va tornar a Tarragona. Els seus principals temes de recerca són la catàlisi asimètrica, la química organometàlica i la síntesi combinatòria.

Montserrat Diéguez va doctorar-se sota la supervisió de la doctora Carmen Claver el 1997 a la Universitat Rovira i Virgili (URV). Després va fer una estada postdoctoral a la Universitat de Yale (New Haven, EUA), sota la supervisió del doctor Robert Howard Crabtree. El 2011 va aconseguir la càtedra a la URV. La seva investigació se centra en el disseny sostenible, la síntesi i el cribratge de catalitzadors per a reaccions d'interès biològic, farmacèutic i nanotecnològic.

Transport difús de contaminants orgànics persistents en zones d'alta muntanya i impacte sobre la salut dels ecosistemes

Diffusive transport of persistent organic pollutants in high-mountain areas and its impact on the health of ecosystems

Raimon M. Prats, Barend L. van Drooge, Pilar Fernández i Joan O. Grimalt
Institut de Diagnosi Ambiental i Estudis de l'Aigua (IDAEA-CSIC)

Resum: Les activitats antropogèniques han generat una contaminació difusa i global que afecta tots els ecosistemes i organismes, incloent-hi zones continentals tan remotes com l'alta muntanya. En aquestes zones remotes, els contaminants orgànics persistents s'hi incorporen a través del transport de llarg abast i la deposició atmosfèrica. El projecte CUANTOX respon a la necessitat de conèixer la composició química real d'aquesta contaminació, estudiant-la a l'aire, a l'aigua i als peixos de llacs d'alta muntanya del Parc Nacional d'Aigüestortes i Estany de Sant Maurici; utilitzant metodologies de mostreig passiu de baix cost i d'impacte reduït sobre l'entorn, i avaluant-ne les tendències temporals i espacials.

Paraules clau: Contaminants orgànics persistents, llacs d'alta muntanya, mostreig passiu, aire, aigua, peixos.

Abstract: Anthropogenic activities have generated a diffuse global pollution that affects all ecosystems and organisms, including continental areas as remote as high mountains. Persistent organic pollutants reach these remote sites through long-range atmospheric transport and deposition. The CUANTOX project answers the need to determine the actual chemical composition of this pollution, studying the air, water, and fish from high-mountain lakes from the Aigüestortes i Estany de Sant Maurici National Park by using low-cost passive sampling methodologies with a small impact on the environment, and evaluating the temporal and spatial trends.

Keywords: Persistent organic pollutants, high-mountain lakes, passive sampling, air, water, fish.

Introducció

L'augment i la intensificació de l'activitat humana relacionada amb l'increment poblacional i el desenvolupament de la societat industrialitzada, especialment a partir del segle xx, han donat lloc a un agreujament desmesurat de l'impacte de l'espècie humana sobre el planeta i els ecosistemes. La contaminació dels components físics i biològics del planeta suposa un gran risc, fins al punt que els processos ambientals es poden veure afectats adversament com a resultat de la incapacitat del medi per processar, neutralitzar o descompondre els subproductes nocius de l'activitat humana. Això pot pertorbar els ecosistemes, la biodiversitat i la salut. L'Organització per a la Cooperació i el Desenvolupament Econòmic (OCDE) estima que, actualment, la producció global de productes sintètics és d'uns 300 milions de tones anuals i que s'utilitzen diàriament més de 100.000 compostos sintètics en tot tipus d'activitats. Aquest ús massiu d'espècies químiques ha

generat una capa de contaminació difusa que s'estén per tot el planeta, fins i tot a les zones més remotes i aïllades.

Un grup de compostos que interessen i preocupen especialment en química ambiental són els contaminants orgànics persistents (*persistent organic pollutants*, POP), que majoritàriament són compostos organohalogenats. La seva presència i distribució global s'han incrementat de manera substancial en les últimes dècades com a resultat de la utilització que se n'ha fet en diverses aplicacions (pesticides i herbicides en agricultura, additius en processos industrials, transformadors elèctrics, fluids hidràulics i intercanviadors de calor, additius en pintures, lubricants, etc.). Tot i que alguns d'ells ja estan prohibits o regulats per convenis internacionals, com el Conveni d'Estocolm de 2001 i les revisions posteriors (www.pops.int), aquests compostos tenen una combinació particular de propietats fisicoquímiques que els fan romandre intactes durant períodes excepcionalment llargs de temps i en faciliten la distribució pel medi ambient. A més, tendeixen a acumular-se al teixit adipós dels organismes i poden mostrar toxicitat en els éssers vius, incloent-hi els humans.

Donada la seva tendència a escampar-se per tot el planeta amb relativa facilitat, és de vital importància l'estudi

d'aquests compostos en les diferents zones que en quedin afectades, no només per aclarir on se'n produeixen les principals emissions, sinó també per determinar l'abast de la seva influència en els ecosistemes més remots i fràgils.

Distribució global de contaminants: model de destil·lació global

Les propietats fisicoquímiques de molts d'aquests contaminants, juntament amb les condicions ambientals, en permeten la transferència a zones del planeta allunyades dels seus focus d'emissió. Així, quan un compost químic s'introdueix al medi natural, passa per un seguit de processos físics, químics i biològics que poden derivar en canvis de fase en sèrie (volatilitzacions, condensacions, dissolucions, etc.) que determinin el transport i la destinació final d'aquests contaminants. El 1993, Wania i Mackay [1] van proposar l'efecte de destil·lació global com a model de distribució d'aquests compostos al planeta. Aquest model descriu el transport de contaminants orgànics persistents com una successió de cicles de volatilització i condensació en direcció a latituds més elevades i, per tant, més fredes (figura 1). El descens de la temperatura suposa un augment en la tendència dels contaminants a condensar-se o adsorbir-se en superfícies degut a l'alteració de les seves propietats fisicoquímiques,

de manera que se n'afavoreix l'acumulació en latituds i altituds altes, com és el cas dels pols i les zones d'alta muntanya.

El projecte CUANTOX

L'estudi que aquí es presenta es desenvolupa dins el projecte CUANTOX («¿Cuán tóxica es la contaminación difusa?», CTM2015-71832-P), que planteja la caracterització química de la contaminació difusa, de caràcter ubic i d'origen antropogènic, en zones lacustres remotes d'alta muntanya. El projecte pretén determinar la presència, la concentració i la distribució de diversos contaminants orgànics persistents d'especial rellevància mediambiental a l'aire (fase gasosa i aerosols), a l'aigua (fase particulada i fase dissolta) i als peixos (truita comuna, *Salmo trutta*) de sis llacs de muntanya del Parc Nacional d'Aigüestortes i Estany de Sant Maurici i de la Vall d'Aran (Alt Pirineu català), situats en un gradient altitudinal d'entre 1 600 i 2 500 metres sobre el nivell del mar (figura 2): l'estany de Llebre (1 619 m), l'estany Llong (2 004 m), l'estany de Sarradé (2 123 m), l'estany Redon (2 235 m), l'estany de Dellui (2 350 m) i l'estany de la Collada (2 453 m). No només es vol determinar els contaminants orgànics persistents d'origen industrial (com ara l'hexaclorobenzè, o HCB, o els bifenils policlorats, o PCB), els plaguicides (com ara el di-

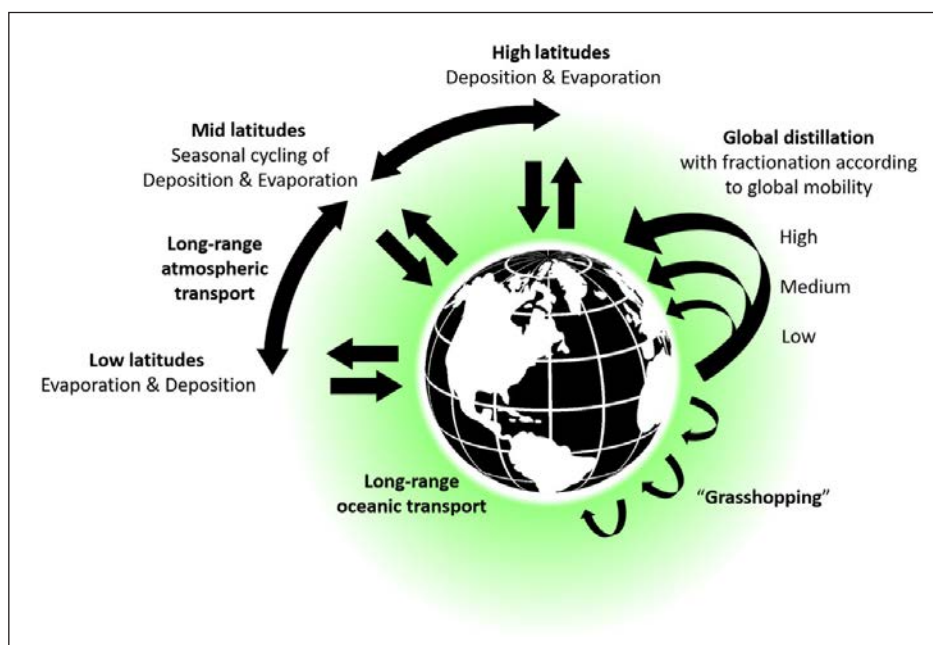


FIGURA 1. Representació gràfica dels processos de transport i distribució global de contaminants, segons el model de destil·lació global. Adaptat de Wania i Mackay [2].



FIGURA 2. Localització, al Pirineu català, dels llacs d'estudi al Parc Nacional d'Aigüestortes i Estany de Sant Maurici i a la Vall d'Aran (estany Redon). Elaboració pròpia, amb mapes extrets de Google Maps.

clorodifeniltricloroetà, o DDT) o els subproductes de la combustió incompleta de matèria orgànica per a la generació d'energia (hidrocarburs aromàtics policíclics, o PAH), i comparar-los amb uns nivells determinats del passat, sinó que també es vol valorar l'impacte de nous grups de contaminants emergents, com ara els retardants de flama organofosforats (OPFR), cada vegada més utilitzats en productes de consum i construcció i sense regulacions establertes per al seu ús.

Una de les característiques més importants d'aquesta localització, per la qual s'ha triat per a aquest estudi, és l'aïllament geogràfic i la protecció institucional respecte de la resta d'espais ocupats i habitats per l'ésser humà. Aquest fet redueix l'afectació de l'activitat antropogènica sobre l'ecosistema i les possibles fonts locals de contaminació, i assegura en un grau més elevat que els contaminants que hi arriben ho fan a través del transport atmosfèric de llarg abast. Gràcies a aquesta mínima pertorbació de les condicions ambientals, també és possible l'estudi de diversos factors que determinen la distribució de contaminants en aquestes zones i entre els diferents compartiments ambientals, com ara la meteorologia, la temperatura atmosfèrica i de l'aigua, l'origen de les masses d'aire o les característiques de la conca hidrogràfica. D'altra banda, el fet que aquesta zona sigui remota i de difícil accés, degut a la seva orografia complexa, també és la raó principal de la utilització de mostrejadors passius per dur a terme la major part de l'estudi, tot i que es completarà amb altres dades obtingudes a partir de la recollida activa de mostres.

Finalment, s'estudiarà la possible associació entre els efectes toxicològics observats en els peixos d'aquestes zones i els nivells de contaminants, a través de la combinació d'anàlisis químiques i biològiques per a la determinació dels compostos potencialment responsables, tenint en compte que aquesta contaminació difusa representa el nivell basal al qual estan exposats tots els organismes, no només els que habiten les zones remotes.

Mostreig passiu de contaminants

Tots els canvis de fase que experimenten els contaminants, descrits en una sèrie d'estudis de Mackay *et al.* [3], impliquen una distribució o partició de l'espècie química entre dues fases que es pot caracteritzar per coeficients de partició (K , ràtio de la quantitat d'un compost entre fases en situació d'equilibri). Així, hi ha coeficients de partició entre dues fases qualssevol en què un contaminant pugui distribuir-se, específics per a cada fase i compost, i dependents de les condicions ambientals: K_{AW} (aire-aigua), K_{WS} (aigua-sediment), etc. La determinació d'aquests valors obre les portes a l'estudi de la distribució de contaminants en el medi ambient no només de manera directa, sinó també a través de tècniques de mostreig passiu basades en la variació de la situació d'equilibri dels contaminants.

Normalment, l'obtenció de volums o quantitats grans de mostra de diferents compartiments ambientals (aire, aigua, sedi-

ments de llacs i estanys, vegetació i altres organismes) facilita la detecció de compostos a través del seu tractament i anàlisi química, de manera que els aparells captadors de grans dimensions, com ara les bombes d'aigua o d'aire, resulten molt eficaços. Tanmateix, les característiques de les localitzacions aïllades i de difícil accés, com les zones d'alta muntanya, en dificulten o impossibiliten la utilització: són aparells costosos, pesants, difícils de transportar i requereixen accedir a una font energètica per funcionar, per la qual cosa les seves emissions també poden ser contaminants en ambients relativament nets.

Durant les darreres dècades, l'avenç en el coneixement del comportament i de la partició dels compostos entre diferents fases ha derivat en l'aprofitament d'un altre tipus de metodologies de mostreig: els mostrejadors passius. Els dispositius de mostreig passiu (*passive sampling medium*, PSM) es basen en l'intercanvi de contaminants en el medi ambient amb una substància o material adsorbent a través d'equilibris de partició. La determinació dels coeficients de partició entre la fase estudiada (aire, aigua, etc.) i el material del PSM permet estimar els fluxos de compost entre fases i, per tant, les concentracions en els compartiments ambientals. Són fàcils d'utilitzar, econòmics, es poden desplegar a qualsevol lloc i no requereixen supervisió ni accés a una font energètica. Entre d'altres, dos esforços de cooperació global per a l'estudi de contaminants a l'aire i l'aigua arreu del món mitjançant la utilització de mostrejadors passius són les xarxes GAPS (Global Atmospheric Passive Sampling [4, 5]) i AQUA-GAPS (Global Aquatic Passive Sampling [6, 7]).

El càlcul de concentracions de contaminants a través del mostreig i l'anàlisi per mitjà de tècniques clàssiques de captació activa de mostra, només requereix el coneixement de la quantitat de compost en una mostra i del volum de la mostra analitzada. En el cas del mostreig passiu, el volum de mostra és, *a priori*, desconegut, per la qual cosa és necessària una estratègia analítica que en permeti l'estimació. En aquest estudi s'ha utilitzat l'aproximació amb *performance reference compounds* (PRC). Els PRC són una sèrie de compostos no presents a la natura que comprenen un ampli rang de propietats fisicoquímiques. S'introdueixen dins el PSM abans d'exposar-lo, en quantitats molt petites però conegudes, i s'analitzen juntament amb la resta de compostos d'estudi després de recuperar el mostrejador. La comparació dels

nivells de PRC entre els PSM exposats i d'altres de no exposats (controls) permet determinar el nivell d'alliberament d'aquests compostos des del PSM cap a la fase estudiada (figura 3). Altres estudis han permès comprovar que aquest alliberament és inversament proporcional a la captació de contaminants de la fase estudiada al PSM [8, 9], per la qual cosa la determinació d'aquests fluxos per a cada compost, depenent de les seves propietats i les condicions ambientals (com la temperatura), permet obtenir una estimació dels volums efectius mostrejats.

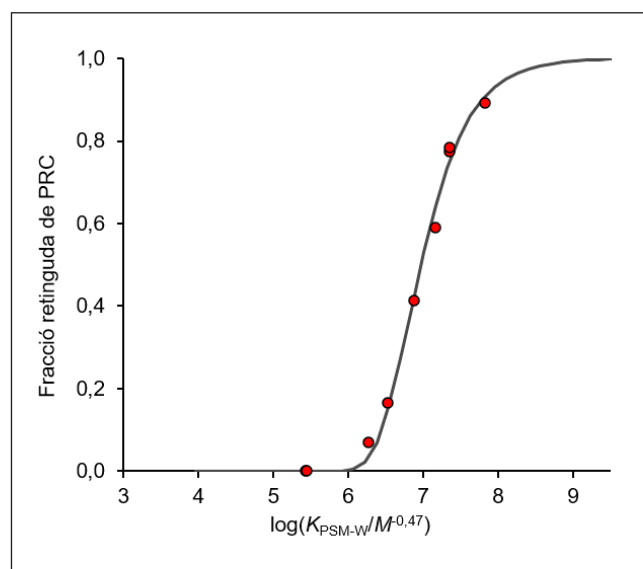


FIGURA 3. Corba ajustada per regressió no lineal de mínims quadrats al grau d'alliberament de PRC per a cada compost (expressat com a coeficient de partició d'un PRC entre el PSM i la fase estudiada: $\log[K_{\text{PSM-W}}/M^{0,47}]$), calculat com la divisió entre la quantitat de PRC detectada en una mostra exposada al medi ambient i una de no exposada (control) durant el mateix període de temps (expressada com a fracció retinguda de PRC). Elaboració pròpia.

Contaminants a l'aire de zones d'alta muntanya

Entre l'estiu de 2017 i l'hivern de 2019 es van recollir quatre sèries de mostres d'aire al voltant dels sis estanys estudiats utilitzant mostrejadors passius d'aire (*passive air samplers*, PAS). Es tracta de discs d'escuma de poliuretà (*polyurethane foam*, PUF) situats dins de recipients oberts al pas de l'aire però protegits contra la radiació solar i la precipitació [10] (figura 4). Es van desplegar durant períodes de mostreig de quatre a cinc mesos de mitjana, i se'ls va injectar una solució de PRC composta per sis congèneres de bifenils policlorats no presents al medi ambient (PCB 3, 9, 15, 32, 107 i 198). Junta-

ment amb els PAS-PUF, el desplegament d'aparells enregistradors de temperatura i humitat ambientals (enregistradors de dades o *data loggers*) a cada lloc de mostreig va permetre el control de les condicions climatològiques *in situ* i de manera individualitzada per a cada mostra.



FIGURA 4. Dispositius de mostreig passiu d'aire amb escumes de poliuretà (PAS-PUF, esquerra) i d'aigua amb làmines de polietilè de baixa densitat (PWS-LDPE, dreta). Fotografies: Raimon M. Prats.

Els PAS-PUF es recullen i es porten segellats dins de bosses d'ús tècnic i refrigerats a $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ al laboratori, on s'extreuen els compostos amb Soxhlet durant sis hores amb hexà. Els extractes es purifiquen per cromatografia de líquids d'alta resolució (HPLC) i es concentren, i finalment s'analitzen per cromatografia de gasos acoblada a espectrometria de masses (GC-MS), a espectrometria de masses en tàndem (GC-MS/MS) o a espectrometria de masses d'alta resolució i exactitud (GC - Orbitrap MS), per detectar-hi i quantificar-hi els compostos.

L'equació que permet calcular la concentració d'un compost a l'aire (C_A) a través dels PRC i les condicions ambientals del període de mostreig és la següent [11]:

$$C_A = \frac{n_{\text{PSM}}}{V_A} = \frac{n_{\text{PSM}}}{K'_{\text{PSM-A}} V_{\text{PSM}} \left\{ 1 - \exp \left[- \frac{k_A t}{K'_{\text{PSM-A}} D_{\text{film}}} \right] \right\}} \quad (\text{eq. 1}),$$

on n_{PSM} és la quantitat de compost analitzada al PSM i V_A és el volum efectiu d'aire calculat per al període de mostreig.

Aquest volum es pot calcular a partir de $K'_{\text{PSM-A}}$ (coeficient de partició PSM-aire de cada compost corregit per la densitat del

PSM), V_{PSM} (volum del PSM), k_A (coeficient de transferència de massa de la capa límit d'aire, calculat per a cada compost en funció de l'alliberament de PRC), t (temps de mostreig) i D_{film} (gruix efectiu del film). V_A és diferent per a cada zona de mostreig i per a cada contaminant, segons les seves propietats fisicoquímiques, ja que $K'_{\text{PSM-A}}$ depèn de la constant de partició octanol-aire del compost (K_{OA} , un valor que permet predir el comportament de partició d'un compost entre fases quan una d'elles és l'aire), que depèn, al seu torn, de la temperatura mitjana del període de mostreig (T).

Resultats

Mitjançant l'equació 1, la quantitat de cada compost trobada a cada PAS-PUF pot traduir-se en una concentració a l'aire. A manera d'exemple, a la figura 5 es pot observar la mitjana de la suma de concentracions observades per als tres primers períodes de mostreig de vint PAH (no tots s'han detectat a les mostres), set PCB, cinc OPFR i un pesticida organoclorat (HCB).

Generalment, les concentracions de contaminants en aquestes zones remotes són relativament baixes, de l'ordre de pocs pg m^{-3} . S'han observat concentracions d'alguns PAH, com ara el fluorè i el fenantrè, de $50\text{-}300\text{ pg m}^{-3}$, o el fluorantè, de $30\text{-}50\text{ pg m}^{-3}$, i concentracions més baixes d'altres compostos. Una dada a la qual cal fer menció és el nivell de ΣOPFR a l'estany Redon (observeu que l'escala del gràfic és logarítmica): tot i que la majoria d'OPFR es troben sovint per sota d' 1 pg m^{-3} , i ben pocs, per sobre de 50 pg m^{-3} , un dels compostos (el trifetil fosfat, TPHP) s'ha trobat en concentracions de $0,5\text{-}15\text{ ng m}^{-3}$ en repetides ocasions i en duplicats, fet probablement causat per una contaminació local a la zona de mostreig. La presència d'alguns d'aquests compostos emergents a l'aire de zones d'alta muntanya en concentracions perceptibles és motiu de preocupació. Aquests, però, són resultats preliminars de l'estudi i és difícil establir tendències quant a la variació de la concentració d'aquests compostos entre llacs o entre períodes de mostreig. Tot i així, la poca variació observada indica una distribució bastant homogènia a l'atmosfera remota de les muntanyes. No obstant això, està previst dur a terme una anàlisi més exhaustiva que tingui en compte els compostos individuals, així com totes les variables ambientals, climatològiques, temporals i geogràfiques que puguin afectar aquests nivells.

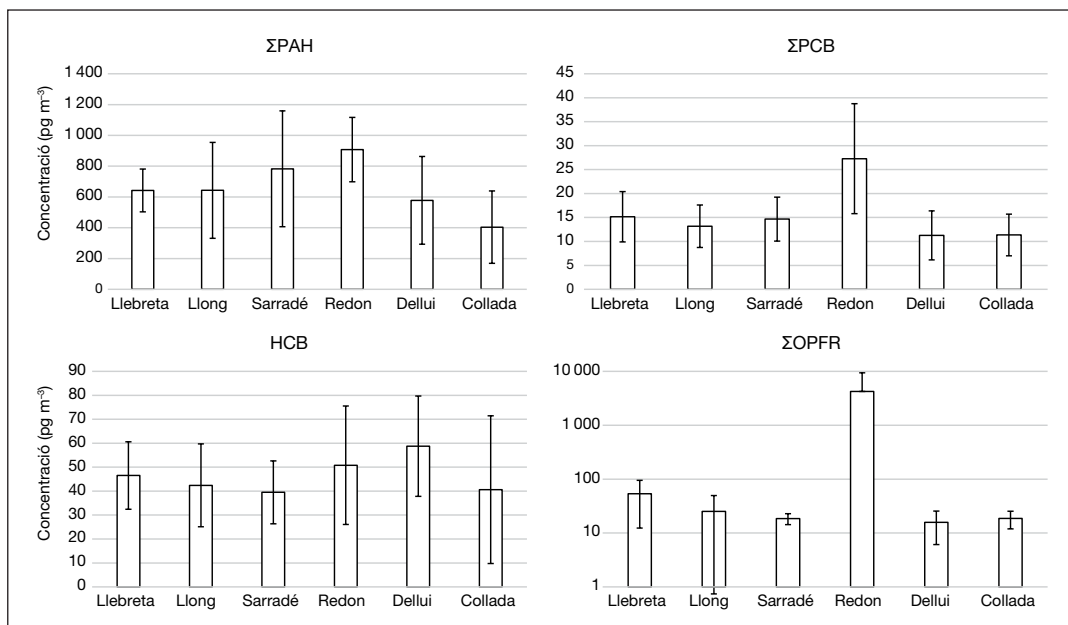


FIGURA 5. Mitjanes (i desviacions estàndard) de les sumes de les concentracions (PAS, en pg m^{-3}) de diferents grups de compostos orgànics persistents (PAH, PCB, OPFR i HCB) als sis llacs durant els tres primers períodes d'exposició. Elaboració pròpia.

Contaminants a l'aigua d'estanys d'alta muntanya

Entre l'estiu de 2017 i l'estiu de 2019 es van recollir dues sèries de mostres d'aigua dels sis llacs estudiats utilitzant mostrejadors passius d'aigua (*passive water samplers*, PWS). En aquest cas, són làmines de polietilè de baixa densitat (*low-density polyethylene*, LDPE) que queden submergides sota la superfície (i, a l'hivern, el gel) dels llacs durant períodes d'un any [12] (figura 4), dins la matriu de les quals es va introduir un grup de dotze PRC no presents a la natura (PCB 1, 2, 3, 10, 14, 21, 50, 55, 104, 145, 78 i 204) abans d'exposar-les.

Els PWS es recullen, se'n neteja el biofilm que hi hagi pogut créixer i es refrigeren a $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ fins que s'extreuen per Soxhlet amb acetonitril durant sis hores. De nou, els extractes es purifiquen per HPLC, es concentren i s'analitzen per GC-MS, GC-MS/MS, o GC - Orbitrap MS a fi de detectar-hi i quantificar-hi els compostos.

De manera anàloga al càlcul de concentracions a l'aire, en el cas de la concentració a l'aigua (C_w) també és necessari determinar un volum efectiu d'aigua mostrejat, V_w [13, 14]:

$$C_w = \frac{n_{\text{PSM}}}{V_w} = \frac{n_{\text{PSM}}}{K_{\text{PSM-W}} m_{\text{PSM}} \left\{ 1 - \exp \left[-\frac{F A t}{K_{\text{PSM-W}} m_{\text{PSM}} M^{-0,47}} \right] \right\}} \quad (\text{eq. 2}),$$

on, en aquest cas, $K_{\text{PSM-W}}$ és la constant de partició PSM-aigua, m_{PSM} és la massa del PSM, M és la massa molecular de cada compost i F i A són paràmetres amb significació ambiental que s'ajusten per a cada mostra en funció de l'alliberament dels PRC, influïts per altres paràmetres com ara la temperatura i el flux de l'aigua. Novament, V_w serà diferent per a cada compost, ja que depèn de M i de $K_{\text{PSM-W}}$, que, al seu torn, depèn de la constant de partició octanol-aigua de cada espècie química, K_{ow} .

Resultats

Igual que amb els PAS-PUF, amb els PWS-LDPE utilitzem l'equació 2 per calcular les concentracions en fase dissolta d'aigua dels contaminants analitzats. A la figura 6 es poden observar les mitjanes de la suma de concentracions per a diversos grups de PAH, PCB, OPFR i HCB dels primers dos anys de mostreig.

Podem veure que les concentracions de compostos individuals sempre solen trobar-se en el rang dels pg L^{-1} , especialment en el cas dels PCB (concentracions de congèneres individuals de $0,01-0,7\text{ pg L}^{-1}$) i els pesticides com l'HCB ($3-14\text{ pg L}^{-1}$). Aquí, però, sí que podem observar *a priori* una tendència de la majoria dels PAH i algun altre compost, com l'HCB, amb la zona

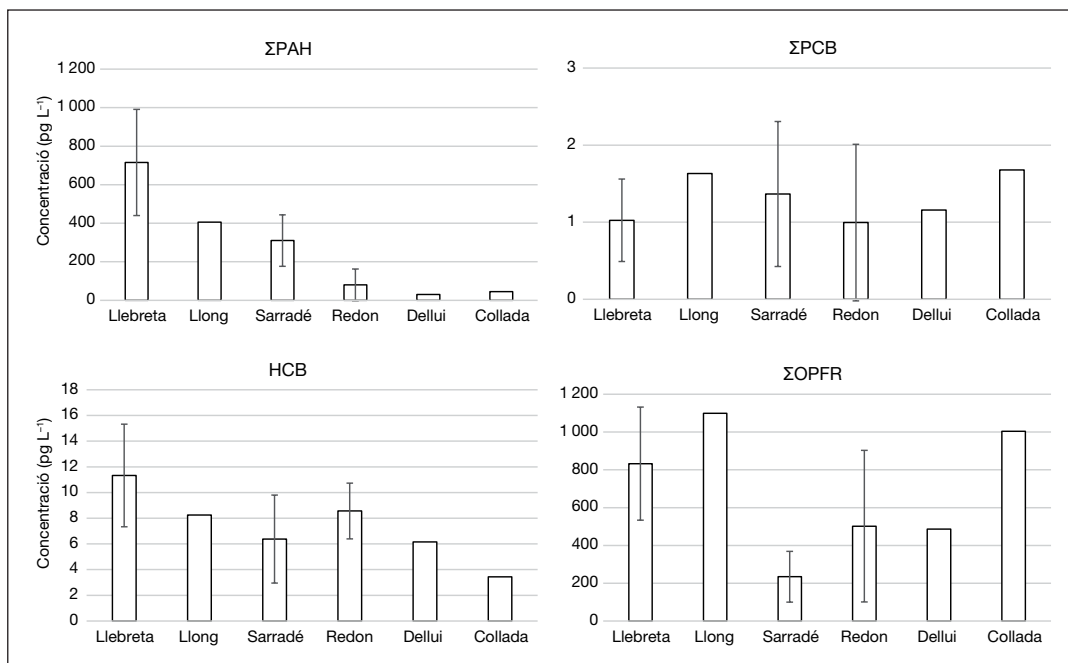


FIGURA 6. Mitjanes de les sumes de les concentracions (PWS, en pg L^{-1}) de diferents grups de compostos orgànics persistents (PAH, PCB, OPFR i HCB) als sis llacs durant els dos primers períodes d'exposició. Elaboració pròpia.

de mostreig, que indica una disminució potencial de la concentració en la fase dissolta de l'aigua quan s'incrementa l'altitud. Aquestes tendències en la fase dissolta de l'aigua no necessàriament contradiuen el model de destil·lació global (pel qual els estanys a una temperatura inferior tendeixen a acumular més compostos), ja que a baixes temperatures s'incrementa l'adsorció de compostos en partícules i sediments i l'absorció en organismes. En el cas dels PAH, aquesta tendència aparent és causada principalment pel retè, un compost dissolt en grans quantitats a l'aigua dels tres estanys d'altitud inferior, que probablement és producte de processos naturals de diagènesi a partir de la degradació de compostos com l'àcid deshidroabiètic present a la matèria vegetal. El pas següent en la recerca consisteix en una anàlisi més concreta, compost a compost i on intervinguin la resta de variables, per poder extreure'n conclusions sòlides i sense biaix.

Contaminants en peixos d'estanys d'alta muntanya

Les regions d'alta muntanya que tenen llacs i estanys amb població de peixos constitueixen ecosistemes clau per investigar els efectes de la contaminació. Molts dels components de la contaminació difusa no tenen un equivalent al medi natural i

són d'origen estrictament antropogènic, per la qual cosa els organismes vius al llarg de l'evolució mai hi han estat exposats i el seu metabolisme no té mecanismes específics per eliminar-los. En genètica molecular es tendeix a utilitzar peixos com a models de toxicitat en vertebrats per investigar els modes d'acció dels contaminants, fet que situa els peixos d'alta muntanya com a organismes sentinella especialment útils per estudiar els efectes provocats per la contaminació difusa.

En treballs anteriors s'ha mostrat una distribució altitudinal de les concentracions d'alguns compostos d'especial rellevància al teixit muscular dels peixos en llacs d'alta muntanya europeus: les concentracions més elevades s'han registrat als llacs de més altitud i a una temperatura inferior [15, 16]. Aquesta tendència altitudinal és coherent amb el model de destil·lació global, pel qual els compostos que arriben a zones d'alta muntanya de latituds temperades es condensen, s'adsorbeixen en matèria particulada i s'acumulen en sediments dels llacs en zones de temperatura inferior amb més facilitat, donades les seves propietats fisicoquímiques [17]. Aquests compostos són hidrofòbics, per la qual cosa tendeixen a bioacumular-se als teixits lipídics dels organismes presents en aquests sistemes aquàtics, i es biomagnifiquen al llarg de les cadenes tròfiques [18, 19], fet que n'augmenta el potencial per provocar efectes tòxics. En estudis anteriors s'ha demos-

trat que les concentracions d'alguns contaminants en truites de llacs d'alta muntanya són suficients per donar lloc a una activitat estrogènica [20], i s'han observat per primera vegada conseqüències fisiològiques en individus mascles sotmesos a estrès de feminització [21], així com altres activitats biològiques que es poden relacionar amb la contaminació ambiental [22, 23].

Aquests treballs estudiaven les distribucions dels contaminants en diferents llacs d'Europa, per la qual cosa no es pot descartar la influència regional en les tendències altitudinals observades. Per eliminar aquesta influència, altres treballs s'han centrat en l'estudi de llacs d'una determinada regió situats al llarg d'un gradient vertical d'altitud, per investigar l'efecte específic de la temperatura en la distribució dels contaminants en truites d'estanys europeus [24, 25], i han mostrat l'existència de correlacions entre la concentració d'alguns compostos i l'altitud, però no sempre amb resultats concordan- tants. Per això, en aquest projecte no només es planteja la in- vestigació de la presència i les concentracions de contami- nants als peixos en llacs dels Pirineus situats a altituds diferents, sinó que també es té la intenció de comparar els re- sultats amb la resta d'informació extreta de les anàlisis d'aire i aigua dels llacs d'estudi, així com amb anàlisis de contami- nants orgànics persistents fetes amb anterioritat.

Mostreig i anàlisi química i toxicològica de peixos

El setembre de 2017 es va dur a terme la captació d'una mit- jana de quinze espècimens de truita comuna (*Salmo trutta*) de cadascun dels sis llacs d'alta muntanya estudiats. De cada or- ganisme se'n va determinar la mida, el pes i l'edat (*a postero- ri*, mitjançant l'anàlisi dels otòlits), i se'n van prendre mostres de teixit muscular, de l'hepatopàncrees i de la vesícula biliar.

Alguns resultats preliminars de les anàlisis biològiques realit- zades a partir de les mostres d'hepatopàncrees confirmen la correlació entre els gens de resposta als estrògens (receptor d'estrògens, *zrp1*, vitelHogenina) i l'estat reproductiu de les fe- melles, però no dels mascles, i també el gradient tèrmic i alti- tudinal observat prèviament per a l'expressió del citocrom *cyp1a*, probablement relacionat amb el nivell de diversos con- taminants persistents [22]. De tota manera, encara cal estu- diar aquests resultats en combinació amb els que s'estan ob- tenint actualment de les anàlisis químiques en mostres de

múscul i hepatopàncrees dels peixos dels llacs. Així, s'espera obtenir una visió global de les interaccions entre la presència i la concentració de contaminants i els possibles efectes to- xicològics en els individus analitzats, i també conclusions sò- lides pel que fa a la caracterització dels efectes de la conta- minació difusa.

Conclusions

Els sistemes de mostreig utilitzats per estudiar la contamina- ció difusa en zones lacustres de sis estanys remots d'alta muntanya del Parc Nacional d'Aigüestortes i Estany de Sant Maurici i de la Vall d'Aran són eines eficients i eficaces que han permès determinar la presència i la concentració de dife- rents famílies de contaminants persistents en la fase gasosa de l'aire i la fase dissolta de l'aigua. Els resultats obtinguts es troben generalment en rangs de concentració baixos, que són els que s'esperen en una zona continental remota. Els com- postos orgànics persistents, en general, presenten unes con- centracions homogènies entre els llacs pel que fa als nivells en la fase gasosa de l'aire, i una disminució de les concentra- cions als llacs de més altitud quant a la fase dissolta de l'ai- gua. Tanmateix, és necessari un estudi precís de la distribució entre compartiments ambientals; la variació entre períodes de mostreig, i l'efecte de diverses variables ambientals, geogràfi- ques i geològiques, com ara la temperatura, la precipitació o la cobertura de les conques hidrogràfiques, per poder establir associacions entre les observacions i els models de predicció o els resultats obtinguts en les anàlisis químiques i toxicològi- ques dels peixos que habiten aquests ecosistemes.

Agraïments

Aquest treball ha estat finançat pel Pla Nacional d'R+D+I del Ministeri de Ciència i Innovació (CUANTOX, CTM2015- 71832-P). Raimon M. Prats agraeix també la beca predoctoral FPI del Ministeri de Ciència i Innovació (BES-2016-076339).

Referències i altres fonts

[1] WANIA, F.; MACKAY, D. «Global fractionation and cold con- densation of low volatility organochlorine compounds in Polar Regions». *Ambio*, 22 (1993), p. 10-18.

- [2] WANIA, F.; MACKAY, D. «Tracking the distribution of persistent organic pollutants». *Environ. Sci. Technol.*, 30 (1996), p. 390A-396A.
- [3] MACKAY, D.; ARNOT, J. A.; WEBSTER, E.; REID, L. «The evolution and future of environmental fugacity models». A: DEVILLERS, J. (ed.). *Ecotoxicology modelling*. Berlin: Springer, 2009, p. 355-375.
- [4] POZO, K.; HARNER, H.; WANIA, F.; MUIR, D. C. G.; JONES, K. C.; BARRIE, L. A. «Toward a global network for persistent organic pollutants in air: Results from the GAPS study». *Environ. Sci. Technol.*, 40 (2006), p. 4867-4873.
- [5] POZO, K.; HARNER, T.; LEE, S. C.; WANIA, F.; MUIR, D. C. G.; JONES, K. C. «Seasonally resolved concentrations of persistent organic pollutants in the global atmosphere from the first year of the GAPS study». *Environ. Sci. Technol.*, 43 (2009), p. 796-803.
- [6] LOHMANN, R.; MUIR, D. C. G. «Global aquatic passive sampling (AQUA-GAPS): Using passive samplers to monitor POPs in the waters of the world». *Environ. Sci. Technol.*, 44 (2010), p. 860-864.
- [7] LOHMANN, R.; MUIR, D. C. G.; ZENG, E. Y.; BAO, L.-J.; ALLAN, I. J.; ARINAITWE, K.; BOOIJ, K.; HELM, P.; KASERZON, S.; MUELLER, J. F.; SHIBATA, Y.; SMEDES, F.; TSAPAKIS, M.; WONG, C. S.; YOU, J. «Aquatic global passive sampling (AQUA-GAPS) revisited: First steps toward a network of networks for monitoring organic contaminants in the aquatic environment». *Environ. Sci. Technol.*, 51 (2017), p. 1060-1067.
- [8] MOECKEL, C.; HARNER, T.; NIZZETTO, L.; STRANDBERG, B.; LINDROTH, A.; JONES, K. C. «Use of depuration compounds in passive air samplers: Results from active sampling-supported field deployment, potential uses, and recommendations». *Environ. Sci. Technol.*, 43 (2009), p. 3227-3232.
- [9] RUSINA, T. P.; SMEDES, F.; KOBILIZKOVA, M.; KLANOVA, J. «Calibration of silicone rubber passive samplers: Experimental and modeled relations between sampling rate and compound properties». *Environ. Sci. Technol.*, 44 (2010), p. 362-367.
- [10] SHOEIB, M.; HARNER, T. «Characterization and comparison of three passive air samplers for persistent organic pollutants». *Environ. Sci. Technol.*, 36 (2002), p. 4142-4151.
- [11] HARNER, T.; SU, K.; GENUALDI, S.; KARPOWICZ, J.; AHRENS, L.; MIHELE, C.; SCHUSTER, J.; CHARLAND, J.-P.; NARAYAN, J. «Calibration and application of PUF disk passive samplers for tracking polycyclic aromatic compounds (PACs)». *Atmos. Environ.*, 75 (2013), p. 123-128.
- [12] ADAMS, R. G.; LOHMANN, R.; FERNÁNDEZ, L. A.; MACFARLANE, J. K.; GSCHWEND, P. M. «Polyethylene devices: Passive samplers for measuring dissolved hydrophobic organic compounds in aquatic environments». *Environ. Sci. Technol.*, 41 (2007), p. 1317-1323.
- [13] BOOIJ, K.; SMEDES, F. «An improved method for estimating in situ sampling rates of nonpolar passive samplers». *Environ. Sci. Technol.*, 44 (2010), p. 6789-6794.
- [14] LOHMANN, R.; BOOIJ, K.; SMEDES, F.; VRANA, B. «Use of passive sampling devices for monitoring and compliance checking of POP concentrations in water». *Environ. Sci. Pollut. Res. Int.*, 19 (2012), p. 1885-1895.
- [15] GRIMALT, J. O.; FERNÁNDEZ, P.; BERDIÉ, L.; VILANOVA, R.; CATALÁN, J.; PSENNER, R.; HOFER, R.; APPLEBY, P. G.; LIEN, L.; ROSSELAND, B. O.; MASSABUAU, J. C.; BATTARBEE, R. W. «Selective trapping of organochlorine compounds in mountain lakes of temperate areas». *Environ. Sci. Technol.*, 35 (2001), p. 2690-2697.
- [16] VIVES, I.; GRIMALT, J. O.; CATALÁN, J.; ROSSELAND, B.; BATTARBEE, R. «Influence of altitude and age in the accumulation of organochlorine compounds in fish from high mountain lakes». *Environ. Sci. Technol.*, 38 (2004), p. 690-698.
- [17] FERNÁNDEZ, P.; GRIMALT, J. O. «On the global distribution of persistent organic pollutants». *Chimia*, 57 (2003), p. 514-521.
- [18] SCHINDLER, D. W.; KIDD, K. A.; MUIR, D. C. G.; LOCKHART, W. L. «The effects of ecosystem characteristics on contaminant distribution in northern freshwater lakes». *Sci. Total Environ.*, 160-161 (1995), p. 1-17.
- [19] SHUNTHIRASINGHAM, CH.; WANIA, F.; MACLEOD, M.; LEI, Y.; QUINN, C. L.; ZHANG, X.; SCHERINGER, M.; WEGMANN, F.; HUNGERBÜHLER, K.; IVEMEYER, S.; HEIL, F.; KLOCKE, P.; PACEPAVICIUS, G.; ALAEE, M. «Mountain cold-trapping increases transfer of persistent organic pollutants from atmosphere to cows' milk». *Environ. Sci. Technol.*, 47 (2013), p. 9175-9181.
- [20] GARCÍA-REYERO, N.; VIVES, I.; FERNÁNDEZ, P.; GRIMALT, J. O.; PIÑA, B. «Endocrine disruption activity associated to organo-chlorine compounds in fish extracts from European mountain lakes». *Environ. Pollut.*, 145 (2007), p. 745-752.
- [21] JARQUE, S.; QUIRÓS, L.; GRIMALT, J. O.; GALLEGO, E.; CATALÁN, J.; LACKNER, R.; PIÑA, B. «Background fish feminization effects in European remote sites». *Nature Sci. Rep.*, 5 (2015), p. 11292-11297.
- [22] JARQUE, S.; GALLEGO, E.; BARTRONS, M.; CATALÁN, J.; GRIMALT, J. O.; PIÑA, B. «Altitudinal and thermal gradients of hepatic Cyp1A gene expression in natural populations of *Salmo trutta* from high mountain lakes and their correlation with organohalogen loads». *Environ. Pollut.*, 158 (2010), p. 1392-1398.
- [23] JARQUE, S.; BOSCH, C.; CASADO, M.; GRIMALT, J. O.; RALDÚA, D.; PIÑA, B. «Analysis of hepatic deiodinase 2 mRNA levels in natural fish lake populations exposed to different levels of

putative thyroid disrupters». *Environ. Pollut.*, 187 (2014), p. 210-213.

[24] GALLEGO, E.; GRIMALT, J. O.; BARTRONS, M.; LÓPEZ, J. F.; CAMARERO, L.; CATALÁN, J.; STUCHLIK, E.; BATTARBEE, R. «Altitudinal gradients of PBDEs and PCBs in fish from European high mountain

lakes». *Environ. Sci. Technol.*, 41 (2007), p. 2196-2202.

[25] VIVES, I.; GRIMALT, J. O.; LACORTE, S.; GUILLAMON, M.; BARCELÓ, B.; ROSSELAND, B. O. «Polybromodiphenyl ether flame retardants in fish from lakes in European high mountains and Greenland». *Environ. Sci. Technol.*, 38 (2004), p. 2338-2344.



R. M. Prats



B. L. van Drooge



P. Fernández



J. O. Grimalt

Raimon M. Prats és graduat en química per la Universitat de Barcelona (UB) des de l'any 2015 i màster oficial en química analítica per la UB, i va cursar una beca ERASMUS als departaments de Limnologia i Química Analítica de la Universitat d'Uppsala (Suècia) l'any 2016. Actualment és doctorand a l'Institut de Diagnosi Ambiental i Estudis de l'Aigua (IDAEA-CSIC) pel programa de química analítica i medi ambient de la UB: estudia la contaminació orgànica ambiental a l'aire, l'aigua i els peixos de zones remotes d'alta muntanya al Pirineu català.

Barend L. van Drooge és llicenciat en ciències ambientals als Països Baixos des de l'any 1998 i doctor en ciències ambientals per la Universitat Autònoma de Barcelona (UAB) des de l'any 2004. Després d'una estada postdoctoral al Joint Research Centre (JRC) de la Comissió Europea (Itàlia), és investigador Ramón y Cajal a l'Institut de Diagnosi Ambiental i Estudis de l'Aigua (IDAEA-CSIC) des de 2009. La seva recerca gira entorn de l'estudi dels contaminants atmosfèrics, el seu mode de transport i el seu impacte en la salut i el medi natural en zones remotes, rurals i urbanes.

Pilar Fernández és llicenciada en química des de l'any 1985 i doctora en química ambiental des de 1991, en ambdós casos per la Universitat de Barcelona (UB). Després d'una estada postdoctoral a l'Institut Federal Suís de Ciència i Tecnologia Aquàtiques (EAWAG), és científica titular a l'Institut de Diagnosi Ambiental i Estudis de l'Aigua (IDAEA-CSIC) des de 2002. La seva recerca més recent estudia la contaminació per compostos orgànics i la seva distribució en zones remotes d'alta muntanya europees, així com urbanes i industrials, i la influència de les condicions ambientals i meteorològiques sobre els nivells de contaminació.

Joan O. Grimalt és enginyer químic per l'Institut Químic de Sarrià (IQS) des de l'any 1978, llicenciat en ciències químiques per la Universitat Autònoma de Barcelona (UAB) des de 1979, doctor en ciències químiques per la UAB des de 1983 i professor d'investigació del Consell Superior d'Investigacions Científiques (CSIC) des de 1992. Va ser director de l'Institut de Diagnosi Ambiental i Estudis de l'Aigua (IDAEA-CSIC) entre 2008 i 2018, i director del Centre d'Investigació i Desenvolupament (CID-CSIC) entre 2012 i 2018. Geoquímic orgànic ambiental de trajectòria llogarada, ha dedicat la seva investigació a l'estudi dels compostos orgànics naturals i antropogènics com a indicadors del canvi climàtic i de l'estat de salut dels ecosistemes i organismes (incloent-hi els humans).

Quimiometria, imatges hiperespectrals i teixit vegetal: fem ús de tota la informació de les nostres dades?

Chemometrics, hyperspectral images and plant tissue: Do we use all the information in our data?

Adrián Gómez-Sánchez,¹ Mónica Marro,² María Marsal,² Pablo Loza-Álvarez² i Anna de Juan¹

¹ Universitat de Barcelona. Grup de Quimiometria

² Barcelona Institute of Science and Technology (BIST). Institut de Ciències Fotòniques (ICFO)

Resum: Descobrir quins compostos químics hi ha en un teixit biològic i on estan localitzats ens dona una informació crucial sobre la funcionalitat d'aquests compostos i del mateix teixit. Aquesta informació la proporcionen les tècniques d'imatgeria hiperespectral (HI), que associen la informació espectral a la posició dels píxels a la mostra. Aquestes tècniques, però, generen una gran quantitat de dades complexes que s'han de gestionar amb l'ús d'eines quimiomètriques, com ara el mètode de resolució multivariant de corbes per mínims quadrats alternats (MCR-ALS), per poder fer una interpretació correcta de la mesura. A més, la informació complementària proporcionada per les diferents plataformes espectroscòpiques d'imatgeria hiperespectral es pot combinar mitjançant estratègies de fusió d'imatges per ajudar a obtenir una descripció més completa del teixit en estudi. Aquest treball s'orienta a mostrar el potencial de la combinació de la imatgeria hiperespectral i la quimiometria per interpretar la informació associada als teixits biològics. Per il·lustrar-ho, es mostra l'estudi de diverses microseccions de fulles de planta d'arròs mitjançant les imatges Raman, de fluorescència i la seva fusió.

Paraules clau: Imatgeria hiperespectral, fusió d'imatges, quimiometria, teixit vegetal.

Abstract: Discovering the nature and location of chemical compounds in a biological tissue provides crucial information about the functionality of the compounds and the tissue. This information is provided by hyperspectral imaging (HI) techniques, which associate spectral information with the pixel position in the sample. These techniques, however, generate a large amount of complex data that must be processed with chemometric tools, such as the Multivariate Curve Resolution-Alternating Least Squares (MCR-ALS) method, to enable a proper interpretation of the measurement. In addition, the complementary information provided by different spectroscopic hyperspectral imaging platforms can be combined using suitable image fusion strategies to obtain a more complete description of the biological tissue. This paper seeks to show the potential of the combination of hyperspectral imaging and chemometric tools to gather information associated with biological tissues. For this purpose, a study performed on several rice leaf and root microsections using Raman and fluorescence image fusion is described.

Keywords: Hyperspectral imaging, image fusion, chemometrics, plant tissue.

Introducció

Quan s'estudia un teixit biològic, els esforços s'orienten principalment a resoldre dues qüestions. La primera és: quins compostos químics hi ha al teixit? El fet de trobar determinades molècules en un teixit ens dona informació química valuosa sobre la funcionalitat tant de la molècula trobada com de la zona del teixit estudiada. A una fulla, per exemple, hi trobem proteïnes amb diferents funcions, com poden ser dur a terme reaccions enzimàtiques im-

plicades en la fotosíntesi o exercir un paper més estructural, entre d'altres. Només amb la informació química, però, és difícil esbrinar de manera clara el paper de la molècula al teixit. Quin paper hi tenen les proteïnes, en una fulla? Les proteïnes són presents només a les zones verdes de la fulla? N'hi ha, a l'esquelet de la fulla? Com les podem diferenciar? Si agafem una fulla i l'analitzem amb tècniques analítiques que demanen fer un extracte en solució de la mostra, com ara la cromatografia de líquids amb detecció d'espectrometria de masses (LC-MS), aconseguirem un molt bon perfil proteic, però haurèrem esborrat completament la connexió entre la molècula i la zona del teixit en què es localitza. Saber on es troba concretament el compost químic al teixit ens dona indicacions sobre la seva funció. Podem dir, llavors, que la informació química és necessària, però no sempre suficient, per estudiar el rol dels compostos químics en un teixit biològic.

Correspondència: Adrián Gómez-Sánchez
Universitat de Barcelona. Facultat de Química. Departament d'Enginyeria Química i Química Analítica. Grup de Quimiometria
C. de Martí i Franquès, 1-11. 08028 Barcelona
A/e: adrian.gomez.sanchez@ub.edu

Així doncs, la segona pregunta que cal respondre és: on es localitzen els compostos químics al teixit? Saber on és un compost químic al teixit vegetal ens ajuda a formular hipòtesis (o confirmar-les) sobre la funció tant del compost químic com del teixit. Per exemple, si trobem unes proteïnes a l'esquelet de la fulla de la planta, podem relacionar ràpidament aquestes molècules amb funcions estructurals. Si les trobem a les zones verdes (on es desenvolupa la fotosíntesi), podem connectar-les amb la producció d'energia (vegeu la figura 1). La informació espacial és aleshores tan valuosa com la informació química. La relació que neix d'aquí, entre la molècula i la localització, és una peça clau per comprendre l'estructura i la funció dels teixits biològics.

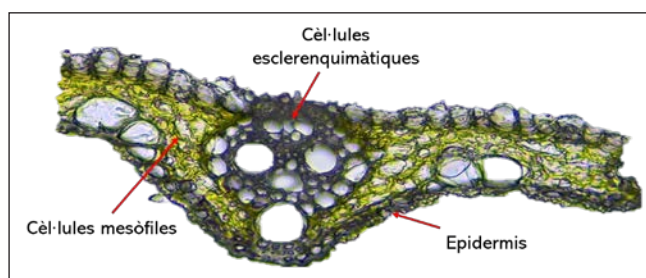


FIGURA 1. Imatge de microscopi òptic de la secció transversal d'una fulla d'arròs. S'hi poden veure les diferents zones de la fulla, com el sistema vascular, on es troben les cèl·lules esclerenquimàtiques, fortament lignificades, que donen robustesa a la fulla; les zones verdes, on es duu a terme la fotosíntesi a les cèl·lules mesòfiles, i, finalment, l'epidermis. Elaboració pròpia.

Per poder obtenir simultàniament la informació espacial i química d'un sistema, han sorgit tècniques analítiques com la imatgeria hiperespectral [1]. És una tècnica espectroscòpica que consisteix a fotografiar la mostra en diferents longituds d'ona. Com a resultat d'aquest procés, obtenim una imatge hiperespectral, que està formada per la superfície escanejada de la mostra dividida en píxels, de cadascun dels quals es mesura un espectre relacionat amb el material que conté. Així doncs, una imatge hiperespectral es visualitza molt clarament com un cub de dades de tres dimensions (3D), on dues dimensions són espacials (coordenades x i y dels píxels de l'àrea escanejada de la mostra) i una dimensió conté informació química (les diferents longituds d'ona) (figura 2).

Hi ha moltes imatges que responen a l'estructura en 3D que acabem d'esmentar, com ara les imatges Raman, d'infraroig (IR) o MS. També les imatges hiperespectrals de fluorescència més comunes s'adquireixen recollint l'espectre d'emissió associat a l'excitació dels píxels de la mostra mitjançant un làser discret, és a dir, d'una longitud d'ona concreta. No obstant

això, els avenços en microscòpia i espectrometria han permès el desenvolupament de nous microscopis de fluorescència, equipats amb làsers d'excitació d'espectre continu, que possibiliten treballar en un interval de longituds d'ona d'excitació. Això permet adquirir un nou tipus d'imatge hiperespectral, on a cada píxel li correspon una mesura en 2D d'excitació-emissió associada al material que conté. Així doncs, la imatge total obtinguda té quatre dimensions (4D), dues de les quals, espacials (les coordenades x i y dels píxels a l'àrea escanejada de la mostra), i dues d'informació química (associades a les longituds d'ona d'excitació i d'emissió) [2]. Aquesta dimensió extra és de gran ajuda quan els fluoròfors naturals dels teixits tenen un espectre d'emissió molt semblant entre ells i es fa difícil diferenciar-los. Si, a més de l'espectre d'emissió, tenim l'espectre d'excitació, la distinció de fluoròfors resulta més senzilla.

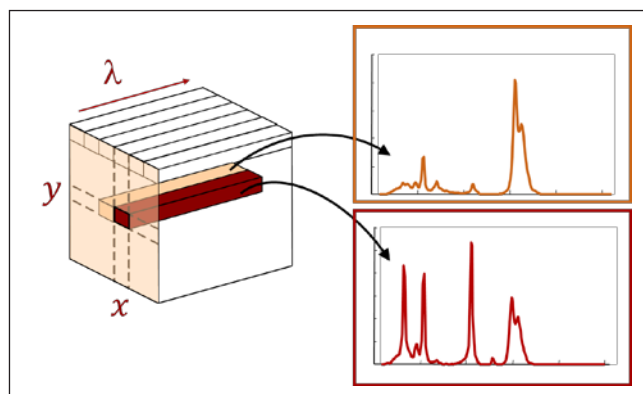


FIGURA 2. Esquema d'una imatge hiperespectral, formada per espectres associats als píxels de coordenades x i y . Elaboració pròpia.

Un altre aspecte rellevant és la possibilitat de combinar les dades procedents de diferents tècniques d'imatgeria hiperespectral i aprofitar la informació espectroscòpica complementària que presenten per caracteritzar millor morfològicament i químicament els components de la mostra. Aquesta aproximació es fa mitjançant estratègies de fusió d'imatges i s'aconsegueix combinar i tractar adequadament imatges en 3D que tenen diferents resolucions espacials [3] o imatges en 3D i 4D [2].

En els propers apartats, es mostrarà la utilitat de la imatgeria hiperespectral, en les modalitats d'imatges Raman, imatges en 3D i 4D de fluorescència, i es farà ús de la seva fusió per estudiar i descobrir els compostos químics que hi ha en seccions transversals de fulles de plantes d'arròs. La interpretació de la mesura es farà amb eines quimiomètriques, necessàries per gestionar la informació que contenen les dades de les imatges adquirides.

Les imatgeries hiperespectrals utilitzades

La imatgeria Raman és una de les tècniques usades en aquest treball. L'espectroscòpia Raman és una tècnica que consisteix a il·luminar la mostra amb un làser i recollir la dispersió de Raman. Els espectres Raman tenen una estructura molt fina i són molt útils per identificar molècules a partir de la seva empremta espectral. Les imatges Raman adquirides tenen una mida de píxel de 0,5 micres. En la figura 3c podem veure un exemple d'imatge Raman de la zona vascular d'una fulla, d'una llargària de 70 micres i una amplària de 20 micres, corresponent al senyal recollit en un desplaçament de Raman de $1\ 600\text{ cm}^{-1}$, propi d'una de les bandes de la lignina [4]. A la dreta es mostra l'espectre d'un píxel de la imatge, registrat en un interval de desplaçament de Raman de 270 fins a $2\ 015\text{ cm}^{-1}$.

Per complementar la mesura Raman, també s'han fet servir imatges hiperespectrals de fluorescència, que aprofiten la presència de fluoròfors naturals a les fulles. Una imatge hiperespectral de fluorescència s'obté excitant la mostra amb un làser

(discret en imatges en 3D i continu en imatges en 4D) i recollint l'emissió de fluorescència als diferents píxels. Les tècniques d'imatgeria de fluorescència permeten treballar amb una mida de píxel molt petita (fins i tot de desenes de nanòmetres). Això fa que sigui una tècnica molt atractiva, amb la qual és possible veure fins i tot cèl·lules individuals amb molt bona resolució espacial. La figura 3a mostra una imatge en 3D de fluorescència obtinguda utilitzant un làser d'excitació de 405 nm. La mida del píxel és de 200 nm i la imatge té unes dimensions de 190 micres de llargària i 190 micres d'amplària. L'interval espectral d'emissió recollit va de 420 fins a 750 nm. En la imatge mostrada, que correspon a la longitud d'ona d'emissió de 520 nm, hi podem veure clarament l'estructura de la fulla d'arròs: el sistema vascular central, format per cèl·lules estructurals (esclerenquimàtiques i col·lenquimàtiques), i les zones toves de la fulla, on se situen les cèl·lules encarregades de la fotosíntesi (mesòfiles) [5].

A diferència de l'espectroscòpia Raman, la informació química de les imatges de fluorescència no és tan específica, ja que els espectres tenen bandes amples i molt arrodonides i menys es-

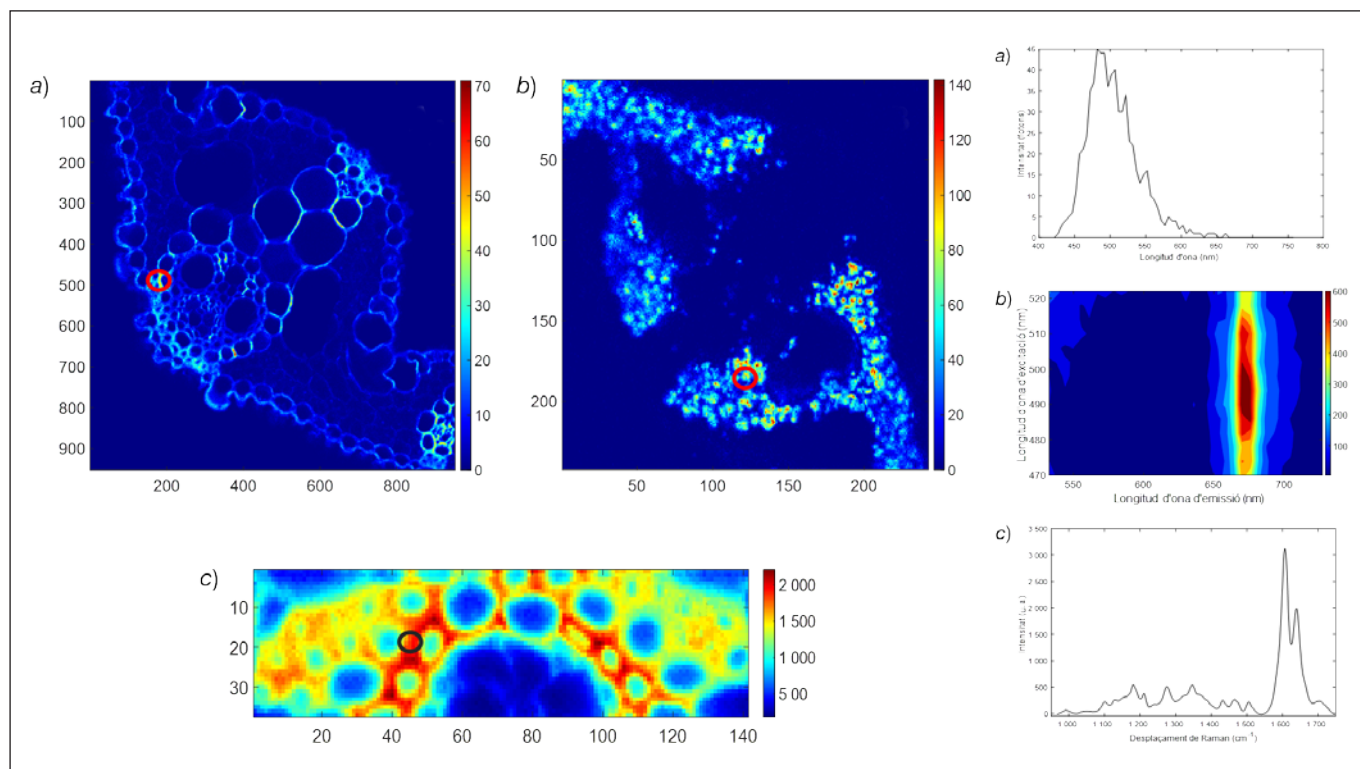


FIGURA 3. A l'esquerra: a) exemple d'una imatge de fluorescència en 3D d'una fulla de planta d'arròs, a una longitud d'ona d'excitació de 405 nm i d'emissió de 520 nm; b) exemple d'una imatge de fluorescència en 4D d'una fulla de planta d'arròs, a una longitud d'ona d'excitació de 490 nm i d'emissió de 650 nm; c) exemple d'una imatge Raman en 3D de la zona vascular d'una fulla d'arròs, a un desplaçament de Raman de $1\ 600\text{ cm}^{-1}$. A la dreta: espectres associats als píxels marcats a les imatges (a) espectre d'emissió de fluorescència; b) mapa en 2D d'excitació-emissió; c) espectre Raman). Elaboració pròpia.

tractura, com es pot observar a l'espectre d'emissió del píxel de la figura 3a. Una manera de compensar aquesta menor informació espectroscòpica és treballar amb la modalitat d'imatges de fluorescència en 4D, que, en afegir l'interval de longituds d'ona d'excitació, proporcionen una informació estructural més completa. En la figura 3b podem observar un exemple d'imatge de fluorescència en 4D, corresponent a una longitud d'ona d'excitació de 490 nm i d'emissió de 650 nm. Aquesta imatge té una mida de píxel de 700 nm, unes dimensions de 180 micres de llargària i amplària, i les mesures en 2D d'excitació-emissió de cada píxel cobreixen un interval d'excitació de 470 a 526 nm, i un interval d'emissió de 532,5 a 727,5 nm. A la dreta es representa el mapa en 2D d'excitació-emissió d'un píxel determinat.

La interpretació de les imatges hiperespectrals

Analitzar una imatge hiperespectral no és una qüestió trivial. Les imatges de fluorescència contenen milions d'espectres i , a més, amb informació poc selectiva. La situació no és gaire més simple en el cas de les imatges Raman. En ambdós casos, cal gestionar cubs o hiper Cubs de dades de grandària considerable i amb informació complexa.

La llei de Beer-Lambert. El model natural de la mesura de la imatge hiperespectral

Per triar eines útils de tractament de dades, cal conèixer el comportament natural de la mesura que es vol analitzar. Les imatges hiperespectrals estan formades per un gran conjunt d'espectres i , per tant, la llei de Beer-Lambert ens pot ser de gran ajuda com a model natural d'aquesta mesura.

Així, les imatges en 3D es poden entendre com un cub de dades i , alhora, aquest cub es pot desplegar com una taula o matriu de dades (D), on cada fila és l'espectre d'un píxel. El senyal dels espectres d'aquesta taula de dades es pot descriure com la suma de les contribucions al senyal (D) de cada compost present als píxels analitzats (equació 1). Cada contribució individual al senyal total es pot expressar com el producte de la concentració d'un determinat compost en cada píxel (c) per la seva signatura espectral pura (s_i^T) (equació 2). De manera més compacta, és possible expressar el senyal de tots els espectres de la taula D com a producte de la matriu C , que conté els perfils de concentració de tots els compostos presents en la imatge, per la matriu S^T , que conté les signatures espectrals pures que s'hi relacionen. L'equació 3 és el model bilineal que reflecteix la llei de Beer-Lambert i que podeu veure representat gràficament en la figura 4.

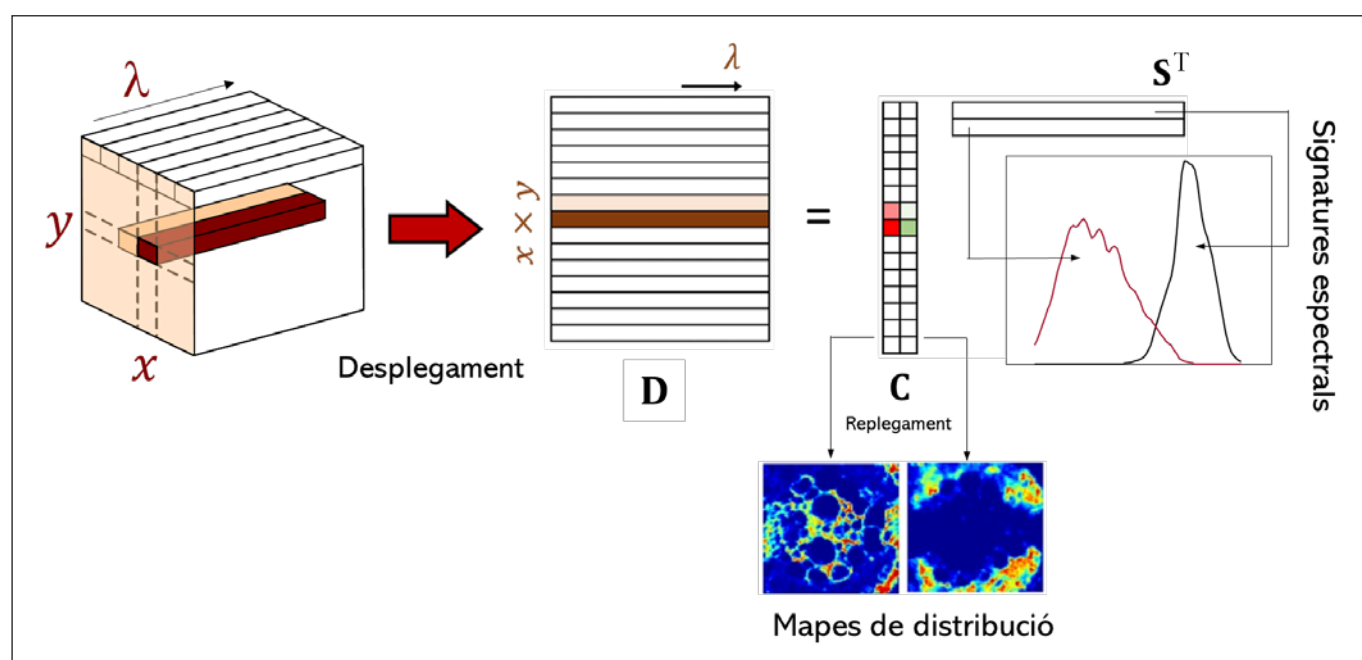


FIGURA 4. Esquema general del model bilineal propi d'una imatge hiperespectral en 3D. Elaboració pròpia.

$$\mathbf{D} = \sum_i \mathbf{D}_i + \quad (\text{eq. 1})$$

$$\mathbf{D} = \sum_i \mathbf{c}_i \mathbf{s}_i^T + \mathbf{E} \quad (\text{eq. 2})$$

$$\mathbf{D} = \mathbf{C}\mathbf{S}^T + \mathbf{E} \quad (\text{eq. 3})$$

Les signatures espectrals de la matriu \mathbf{S}^T descriuen la informació química de cada component de la imatge. Si volem recuperar la informació espacial de la imatge, cada perfil de concentració relacionat es pot replegar segons l'estructura en 2D original de la imatge i s'obtidran els mapes de distribució. És a dir, podrem saber on està situat el component a la mostra i en quina proporció.

Les imatges en 4D de fluorescència d'excitació-emissió no segueixen un model bilineal, sinó un model trilineal. Aquest model trilineal es pot entendre com una extensió de la llei de Beer-Lambert i es representa gràficament en la figura 5. En aquest cas, cada contribució d'un compost químic i ve representada per l'espectre d'emissió (\mathbf{s}_i^T), l'espectre d'excitació (\mathbf{k}_i) i el perfil de concentració (\mathbf{c}_i) [2].

La llei de Beer-Lambert proporciona un model matemàtic senzill, útil per interpretar les imatges hiperespectrals. Ara bé, experimentalment només disposem de la matriu \mathbf{D} dels espectres de la imatge. Com podem obtenir la informació de les

matrius \mathbf{C} i \mathbf{S} , en el cas de les imatges en 3D, i \mathbf{C} , \mathbf{K} i \mathbf{S} , en el cas d'imatges en 4D, només a partir de la imatge inicial?

Mètode de resolució multivariant de corbes per mínims quadrats alternats (MCR-ALS).

La recuperació del model de Beer-Lambert

Els mètodes de resolució multivariant són els encarregats d'obtenir les matrius \mathbf{C} i \mathbf{S} pròpies del model bilineal de Beer-Lambert a partir de la informació continguda en la matriu \mathbf{D} dels espectres de la imatge [6]. En certs camps d'aplicació de la imatge, com el dels sensors remots, aquests mateixos procediments reben el nom de *mètodes de desmesclament (unmixing methods)*, perquè el seu objectiu és, en efecte, recuperar els senyals i els mapes de distribució dels components purs a partir dels senyals mesclats propis dels espectres dels píxels de la imatge [7].

En aquest treball hem fet ús d'un algorisme de resolució multivariant de base matemàtica simple, molt potent i que s'adapta perfectament a la natura de la mesura espectroscòpica: el mètode de resolució multivariant de corbes per mínims quadrats alternats (MCR-ALS) [8, 9]. Aquest mètode recupera el model bilineal de Beer-Lambert associat als espectres de la imatge experimental \mathbf{D} seguint tres etapes:

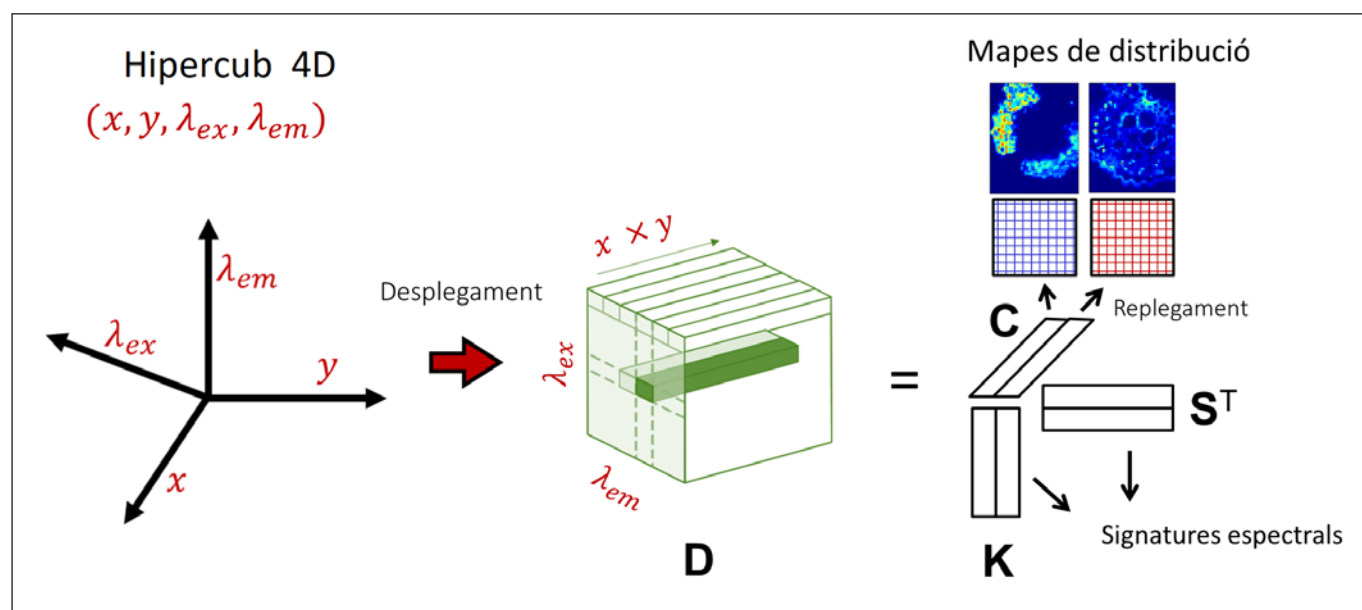


FIGURA 5. Esquema general del model trilineal propi d'una imatge hiperespectral en 4D de fluorescència d'excitació-emissió. Elaboració pròpia.

- 1) *Estimació del nombre de components químics presents a la mostra* i que es poden detectar amb la tècnica espectroscòpica utilitzada. Aquesta etapa es pot basar en el coneixement químic del teixit (o, en general, de la mostra estudiada). Des del punt de vista matemàtic, es poden usar mètodes quimiomètrics auxiliars, com l'anàlisi de components principals (PCA), que també descriu conjunts de dades mitjançant models bilineals de natura abstracta [10]. En general, el nombre de components principals necessari per descriure la matriu D en un model de PCA coincideix amb el nombre real de components de la imatge.
- 2) *Generació d'una estimació inicial de les matrius C o S^T* . Es poden construir a partir d'informació prèvia (per exemple, el coneixement d'algunes signatures espectrals pures, entre d'altres), però generalment s'utilitzen algorismes de selecció de variables pures, com el mètode *simple-to-use interactive self-modeling mixture analysis* (SIMPLISMA) [11], que permeten, a partir de les dades experimentals, seleccionar els espectres de la imatge que siguin més diferents

entre ells (S^T). Aquest tipus d'estimació inicial és un bon punt de partida per trobar les signatures espectrals pures dels components de la imatge.

- 3) *Optimització iterativa de les matrius C i S^T mitjançant un procediment de mínims quadrats alternats sota restriccions*. En cada cicle iteratiu, es calculen iterativament les matrius C i S fins que s'arriba a la convergència, segons el criteri que hàgim definit prèviament. En aquell punt, la solució correspon als perfils de concentració (C), que permetran recuperar els mapes de distribució dels components, i els espectres purs (S).

Durant el càlcul de l'etapa 3 es poden aplicar restriccions matemàtiques als perfils de les matrius C i S^T , que fan que les solucions obtingudes tinguin sentit químic [8, 9]. Per exemple, la restricció de no negativitat força els perfils de concentració i els espectres purs a no presentar valors negatius, per aconseguir una solució coherent amb la natura de la mesura, en què els valors negatius de concentracions, d'intensitats de

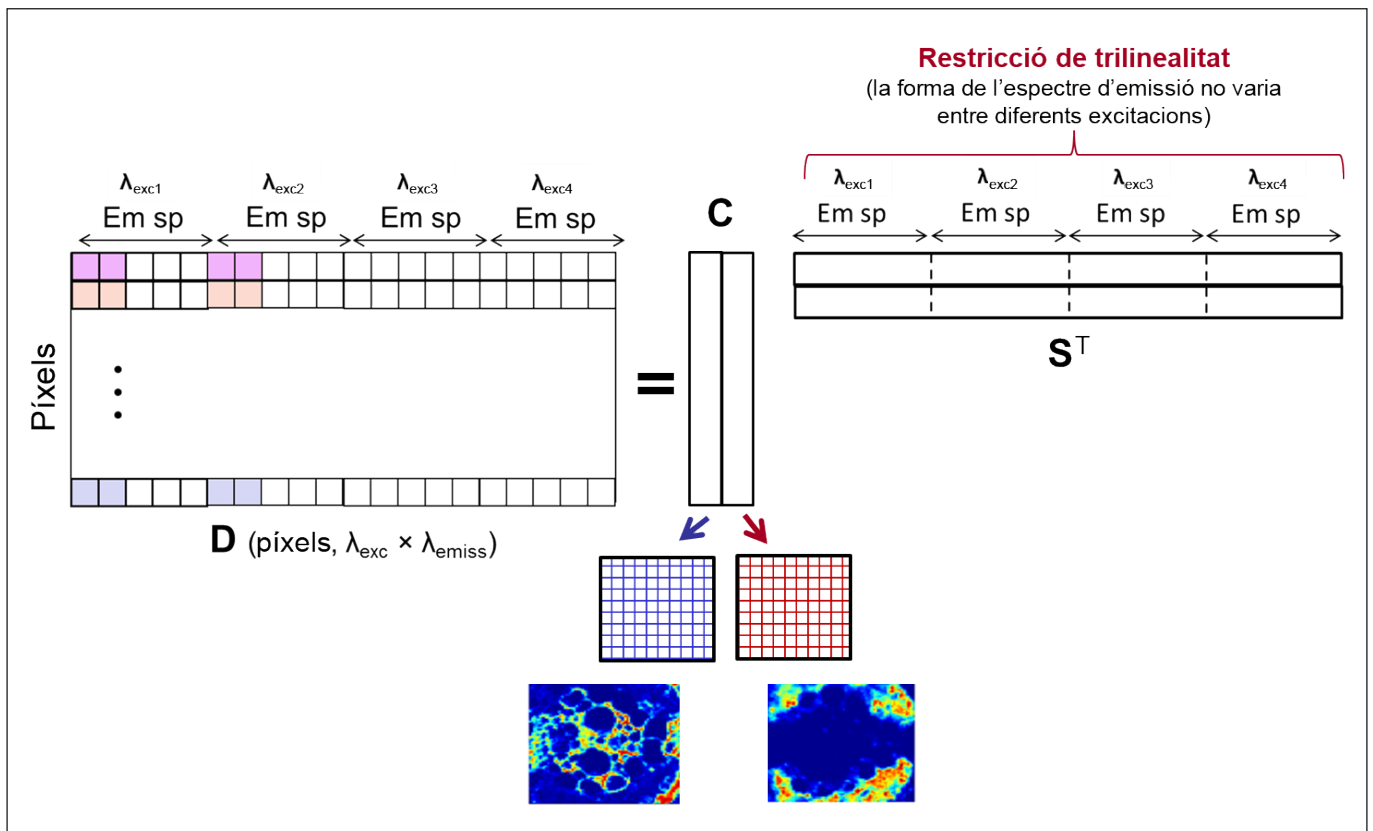


FIGURA 6. Transformació d'una imatge en 4D de fluorescència en una taula de dades. La imatge de quatre dimensions es desplega en forma de taula de dades concatenant en la mateixa fila tots els espectres d'emissió adquirits a diferents longituds d'ona d'excitació per a cada píxel. Elaboració pròpia.

fluorescència o d'intensitats Raman serien inacceptables. El mètode MCR-ALS permet implementar restriccions diferents a les matrius C i S i també als diferents components, si escau. Això converteix aquest algorisme en una eina molt potent i versàtil, capaç d'adaptar les restriccions a la natura de les tècniques emprades, al comportament dels components en les imatges analitzades i, en general, a multitud de sistemes químics d'altres tipologies [8, 9, 12, 13].

Per poder analitzar imatges en 4D, el mètode MCR-ALS permet, a través d'una restricció, aplicar un model trilineal en lloc d'un model bilineal i, així, respectar el model natural d'excitació-emissió de la mesura de les imatges hiperespectrals. Per fer-ho, la imatge en 4D s'ha de desplegar en forma de taula de dades concatenant a la mateixa fila tots els espectres d'emissió adquirits a diferents longituds d'ona d'excitació per a cada píxel, tal com es veu a la figura 6. La restricció de trilinealitat fa que els espectres d'emissió d'un component pur (és a dir, els blocs de cada fila de la matriu S^T de la figura 6) tinguin la mateixa forma i només variïn en intensitat [14]. En acabar l'anàlisi, es repleguen els perfils de concentració per obtenir els mapes de distribució. En el cas de la matriu S^T , es pot replegar cada perfil i mostrar la matriu en 2D d'excitació-emissió pura associada a cada component,

o simplement es poden representar les formes pures de l'espectre d'excitació i el d'emissió.

És important esmentar que el mètode MCR-ALS també pot treballar amb estructures multiconjunt (*multisets*), pròpies de la fusió d'imatges i que contenen blocs d'informació de diverses imatges relacionades [9, 14, 15]. En aquest cas, la matriu D es pot ampliar en la direcció de les columnes connectant espectres d'imatges hiperespectrals procedents de mostres mesurades mitjançant la mateixa tècnica espectroscòpica, sempre que l'interval espectral mesurat sigui comú per a totes elles. D'altra banda, les imatges adquirides sobre la mateixa mostra amb diferents plataformes espectroscòpiques també es poden fusionar ampliant la matriu D en la direcció de les files, sempre que els píxels tinguin la mateixa grandària i representin el mateix material en les imatges combinades. Respectant les condicions anteriors, es poden arribar a fusionar imatges captades sobre diferents mostres amb diferents plataformes espectroscòpiques. L'aplicació de restriccions en l'anàlisi d'estructures multiconjunt pren una importància especial perquè la tria de les restriccions pot canviar també segons els diferents blocs de les matrius C i S , lligats a diferents mostres o a diferents plataformes espectroscòpiques, respectivament [9, 14].

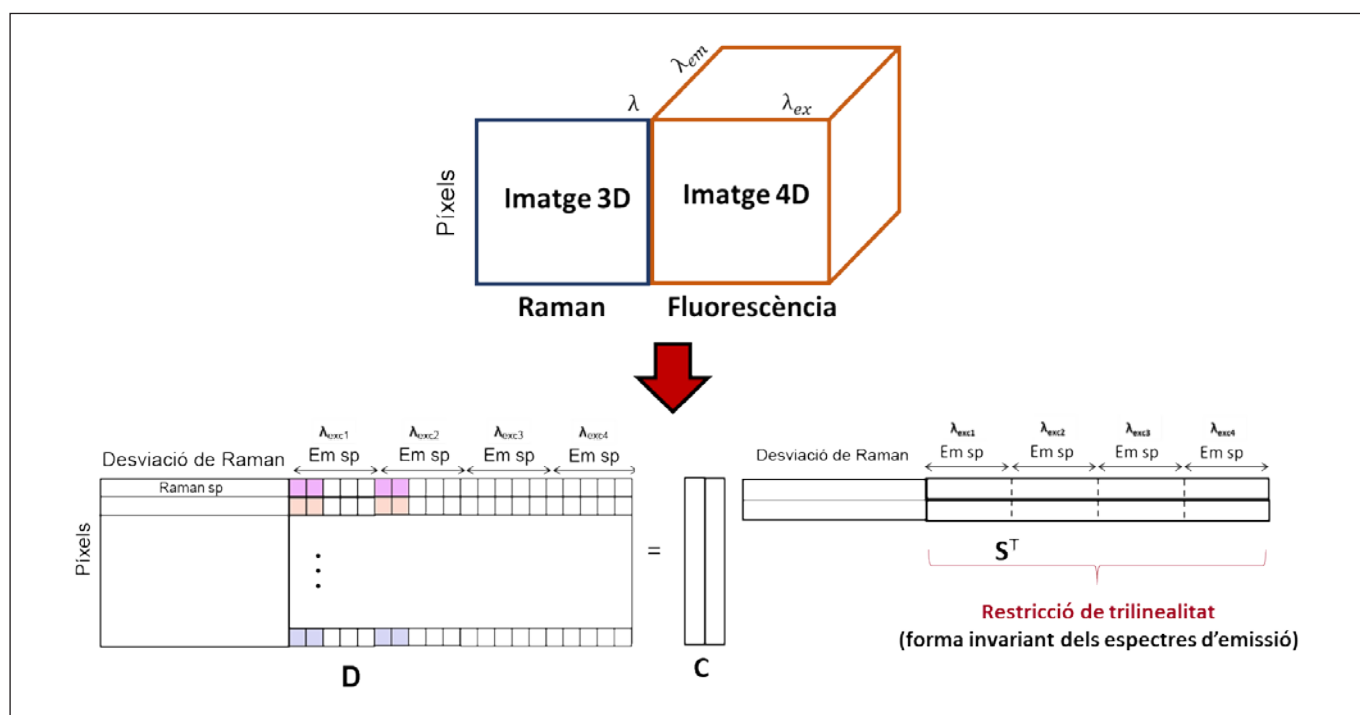


FIGURA 7. Esquema d'aplicació del mètode MCR-ALS per a la fusió d'imatges en 3D i 4D a partir de l'ús d'un model híbrid bilineal-trilineal. Elaboració pròpia.

Dins de la fusió d'imatges, s'ha aconseguit resoldre reptes importants utilitzant modificacions de l'algorisme MCR-ALS, que han permès treballar amb imatges de plataformes espectroscòpiques amb una resolució espacial diferent [3], o que han facilitat la gestió de la fusió d'imatges en 3D i 4D preservant els models bilineals i trilineals propis de cadascuna de les mesures [2]. La idea d'aquesta darrera variant està relacionada amb l'estudi de les fulles d'arròs mitjançant imatges en 3D Raman i en 4D de fluorescència; se'n mostra el funcionament d'una manera esquemàtica en la figura 7.

Com es pot veure a la figura 7, el primer pas consisteix a construir una estructura multiconjunt on es concatenen els espectres de la imatge en 3D Raman i en 4D de fluorescència (aquesta darrera, transformada en forma de taula, tal com ja s'ha explicat per a la figura 6). Per poder fer aquesta fusió, s'ha procedit a un preprocessament previ que ha igualat la mida de píxel de les dues tècniques i l'orientació espacial de les imatges adquirides [16]. Un cop es té la matriu D , s'aprofita el fet que les restriccions poden actuar en estructures multiconjunt per blocs i, així, només els blocs corresponents als espectres de fluorescència d'emissió de la matriu S^T són sotmesos a la restricció de trilinealitat, mentre que el bloc espectral de la imatge Raman queda exempt d'aquesta restricció [2]. Aquesta estratègia fa que, tot i ser a la mateixa estructura fusionada, cada imatge es descriu amb el model que és natural a la seva mesura (bilineal, en el cas de la imatge en 3D Raman, i trilineal, per a la imatge en 4D de fluorescència).

Els resultats de l'estudi de les fulles d'arròs. Imatges en 3D, 4D i fusió 3D-4D

La interpretació d'imatges hiperespectrals en 3D de fulles d'arròs

A continuació es mostraran dos exemples d'imatges hiperespectrals en 3D analitzades amb MCR-ALS: la imatge en 3D de fluorescència i la de Raman que s'han mostrat a les figures 3a i 3c, respectivament. Aquestes imatges tenen espectres de molta qualitat i han permès elucidar components amb diferències morfològiques i/o espectrals molt petites entre ells. Per a cada anàlisi, MCR-ALS dona com a resultat els mapes de distribució dels components amb els seus respectius espectres.

La figura 8 mostra els resultats de l'anàlisi de la imatge hiperespectral de fluorescència de la secció transversal d'una fulla d'arròs de la figura 3a. S'hi van poder detectar quatre components diferents i la variància explicada pel model bilineal va ser del 97,0%. Dos dels components, representats en vermell i groc, corresponen a diferents tipus de lignina [5]. La lignina és un component essencial a l'estructura de les plantes: els dona rigidesa i està situada principalment al sistema vascular. Tot i que les signatures espectrals d'aquests dos components són similars i només mostren un petit desplaçament entre elles, i que els seus mapes de distribució són mor-

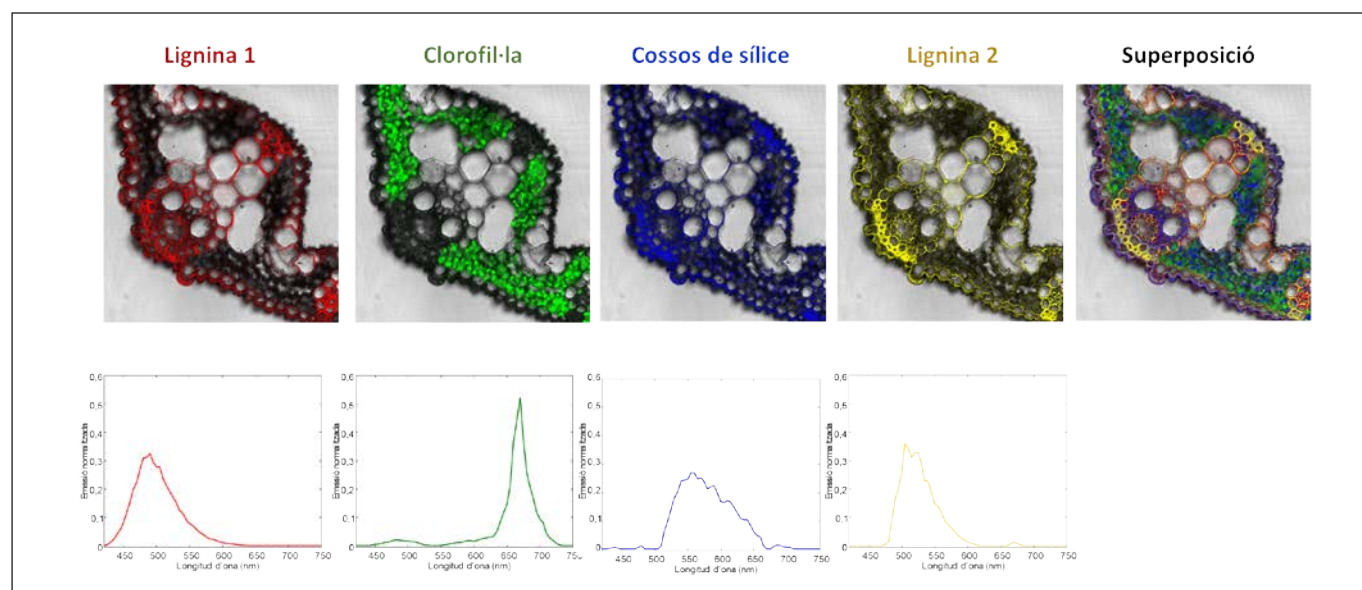


FIGURA 8. Mapes de distribució i signatures espectrals pures dels fluoròfors d'una imatge en 3D de fluorescència d'una fulla d'arròs. Elaboració pròpia.

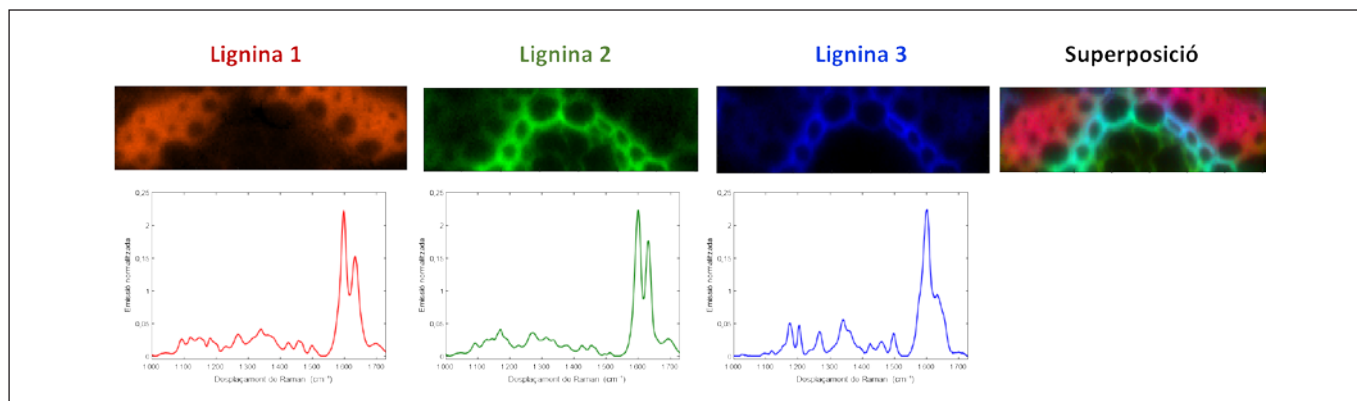


FIGURA 9. Mapes de distribució i signatures espectrals pures de compostos detectats amb la imatge en 3D Raman del sistema vascular de la fulla d'arròs. Elaboració pròpia.

foliògicament semblants, s'arriben a distingir, gràcies a la qualitat dels espectres inicials i a la gran resolució espacial de la tècnica. El component en blau apareix localitzat a la cutícula de la fulla i en petites acumulacions. Aquest component podria estar relacionat amb cossos de sílice, que ajuden a defensar la planta de possibles atacs [17]. Finalment, en verd, podem veure el component de la clorofil·la, amb un màxim d'emissió al voltant de 680 nm, definit en la bibliografia, i situat als cloroplasts [18]. El mapa en què estan representats tots els components dona idea de la potència de MCR-ALS, que aconsegueix destriar la contribució de cada component, tot i la seva superposició espacial i, en alguns casos, la similitud entre les signatures espectrals.

El segon exemple és de la imatge hiperespectral Raman de la zona vascular d'una secció transversal de fulla d'arròs, presentada en la figura 3c. Aquesta imatge és petita i molt localitzada a la zona vascular, i els espectres es van mesurar en condicions que van proporcionar una relació senyal/soroll molt elevada. En aquest cas, l'anàlisi per MCR-ALS hi va detectar tres components diferents, tal com es mostra en la figura 9, i el model bilineal va proporcionar una variància explicada del 99,98%. L'espectre Raman és molt selectiu i dona indicacions sobre els grups funcionals del compost. Com hem esmentat abans, la lignina és present al sistema vascular de les plantes. Podem veure que els tres components tenen un fort senyal de lignina (les dues bandes, prop de 1600 cm^{-1}) [4]. Hi ha, però, petites diferències en les signatures espectrals pures. La lignina està composta per tres monòmers diferents. A més, pot estar associada a diferents sucres, com la cel·lulosa. Aquestes diferències als espectres poden ser degudes a diferents proporcions dels monòmers constituents de la lignina o a la presència de diferents sucres associats. Es pot observar

com a les zones exteriors del sistema vascular hi predomina una lignina (en vermell), mentre que a l'interior hi predominen les formes representades en blau i verd.

La interpretació d'imatges hiperespectrals en 4D de fulles d'arròs

L'exemple següent és l'anàlisi de la imatge de fluorescència en 4D presentada en la figura 3b. Aquesta imatge està formada per intensitats de fluorescència mesurades en un interval de longituds d'ona d'excitació i d'emissió. En aquest cas, l'adquisició de la mesura és molt llarga i els espectres adquirits no tenen la mateixa qualitat que en el cas de la imatge en 3D de fluorescència mostrada anteriorment. A més, l'interval de longituds d'ona d'emissió també comença en longituds d'ona més elevades i la mostra és diferent. Per fer l'anàlisi MCR-ALS de la imatge, l'hipercub es va desplegar tal com s'ha esmentat anteriorment i es va aplicar la restricció de trilinealitat. En aquest cas, l'anàlisi per MCR-ALS hi va detectar dos components, com es veu en la figura 10, i el model va proporcionar una variància explicada del 99,34%. Els components identificats són la clorofil·la i la lignina, dels quals es presenten els espectres d'excitació i emissió. La posició dels dos components a la fulla és coherent amb la descripció esmentada anteriorment.

La fusió d'imatges en 3D Raman i en 4D de fluorescència en fulles d'arròs

La fusió d'imatges de diferents plataformes permet utilitzar la informació complementària de les tècniques per desmes-

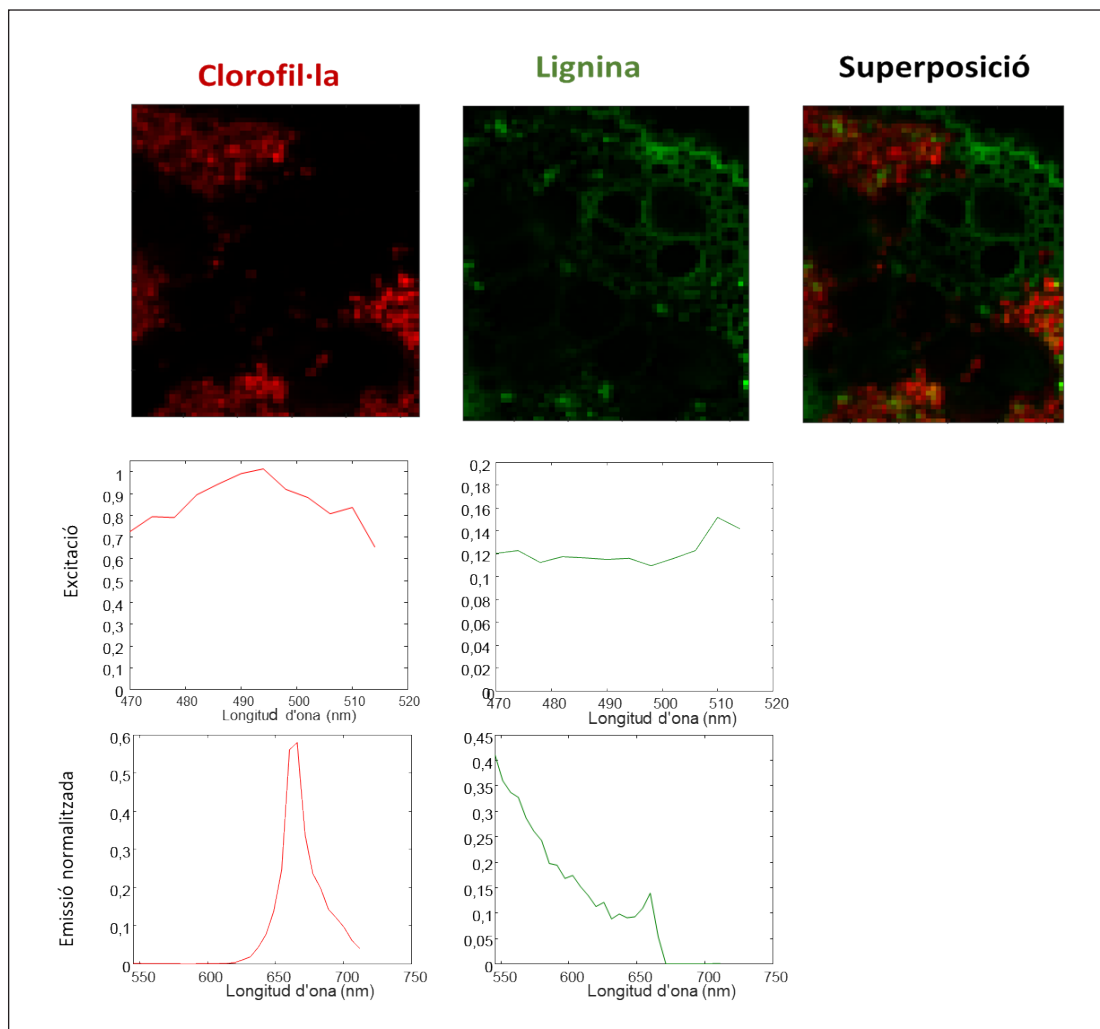


FIGURA 10. Mapes de distribució i signatures espectrals pures d'excitació i emissió dels fluoròfors de la fulla d'arròs. Elaboració pròpia.

clar millor els components de la mostra. Com hem descrit abans, la imatge en 3D Raman i la imatge en 4D de fluorescència responen a un model bilineal i a un model trilineal, respectivament. Per solucionar aquest problema, s'ha usat MCR-ALS amb un model híbrid que conserva la natura bilineal i trilineal de les dades que fusionem [2], tal com es mostrava en la figura 7.

En l'exemple que il·lustra la fusió, es van utilitzar imatges en 4D de fluorescència i imatges en 3D Raman d'una secció transversal que cobreix completament un vas secundari de la fulla d'arròs. L'anàlisi amb MCR-ALS distingeix la presència de tres components i el model té una variància explicada del 98,98%. La figura 11 mostra els mapes dels diferents components detectats i els seus respectius espectres purs. Com s'hi

observa, les dues tècniques utilitzades no detecten els mateixos components; per això, la fusió d'imatges és important per a una descripció més integral de la mostra. Així, es pot veure com la clorofil·la no té senyal Raman i el β -carotè no té fluorescència. Per aquest motiu, no se'n presenten espectres purs en les tècniques en què els components són indetectables. En canvi, la lignina mostra fluorescència i senyal Raman. La lignina i la clorofil·la presenten les característiques morfològiques i químiques esmentades anteriorment. El β -carotè s'identifica de manera inconfusible per les dues bandes Raman situades en desplaçaments de Raman d'entre 1 150 i 1 520 cm^{-1} , i perquè se situa a la zona pigmentada de la fulla, juntament amb la clorofil·la [19]. Com en altres casos, és la signatura espectral i la localització a la mostra el que permet identificar els components resultants.

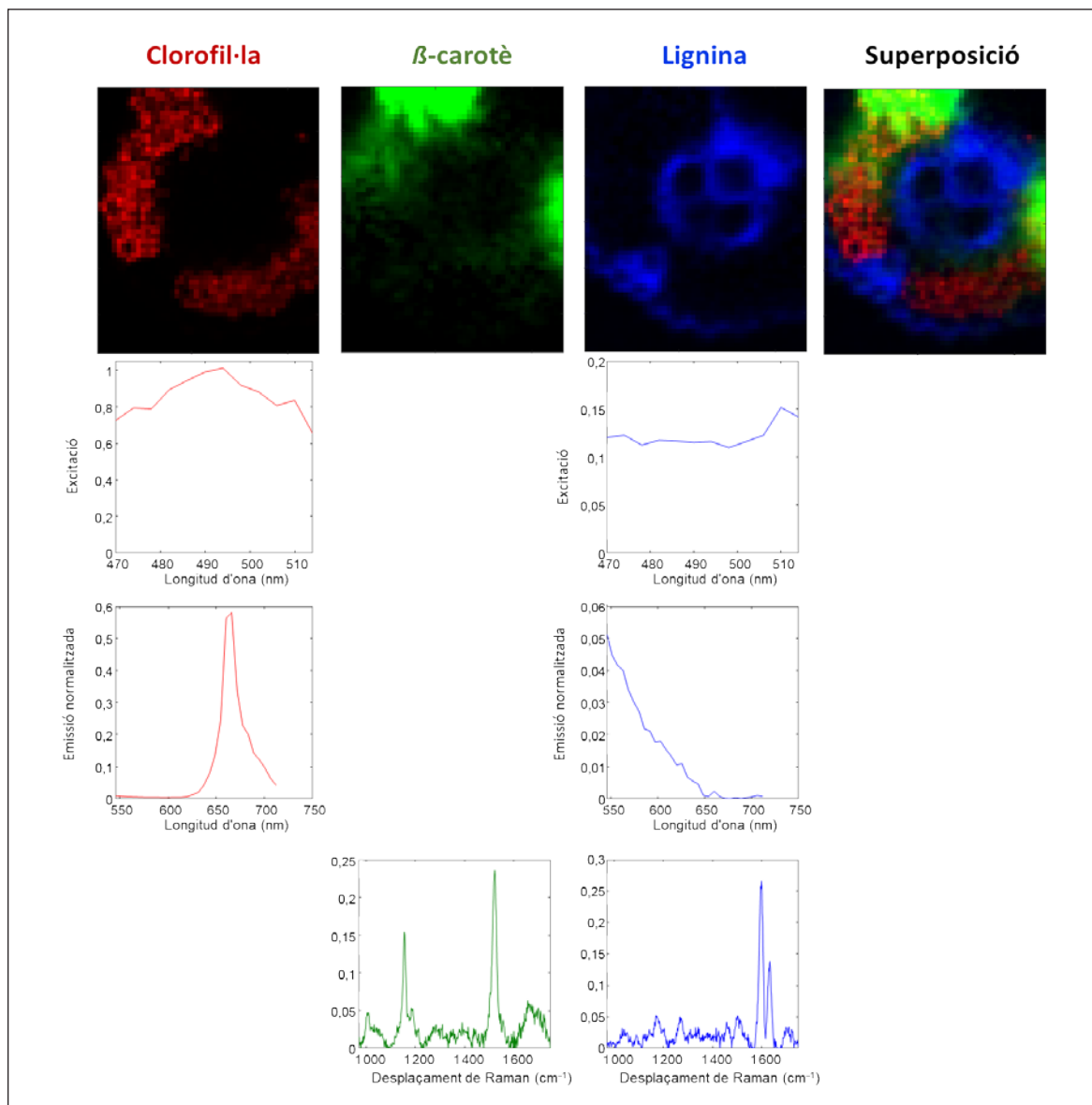


FIGURA 11. Mapes de distribució i signatures espectrals pures d'excitació, emissió i Raman de la secció d'un vas secundari d'una fulla d'arròs. Elaboració pròpia.

Conclusions

En resum, podem dir que les tècniques d'imatgeria hiperespectral combinades amb mètodes d'anàlisi de dades de resolució multivariant són eines excel·lents per caracteritzar morfològicament i químicament els compostos presents en mostres biològiques. En aquest sentit, quan diferents plataformes espectroscòpiques es combinen mitjançant estratègies adequades de fusió de dades, la informació complementària que proporcionen millora substancialment la capacitat de diferenciar components i la descripció integral de les mostres.

En l'ús de la imatgeria hiperespectral per estudiar teixits biològics s'han aconseguit fites importants, però resten fronts oberts connectats a la millora de les tècniques d'imatge i dels procediments de mesura, per fer-los menys fotolèsius i per alterar mínimament les mostres estudiades, i també al disseny de tractaments de dades que resolguin situacions en què la fusió d'imatges connecti plataformes amb diferents dimensions espacials (imatges en un pla i multicapa), o imatges estàtiques amb més resolució espectral i imatges dinàmiques (*light sheet*) amb poques bandes espectrals sobre mostres relacionades. Aquests i altres reptes fan que aquest camp d'investigació ofereixi un llarg i apassionant camí per recórrer.

Agraïments

Adrián Gómez-Sánchez i Anna de Juan agraeixen el suport econòmic del Ministeri de Ciència i Innovació, lligat al projecte PID 2019-1071586B-I00. Mónica Marro, María Marsal i Pablo Loza-Álvarez agraeixen el suport econòmic del Ministeri d'Economia i Competitivitat, mitjançant la beca AEI/FEDER; de la Fundació Privada Cellex; de la Fundació Privada Mir-Puig, i de la Generalitat de Catalunya, mitjançant el programa CERCA i Laserlab-Europe (acord núm. 871124).

Referències

- [1] AMIGO, J. M. (ed.). *Hyperspectral imaging*. 1a ed. Oxford: Elsevier, 2020. (Data Handling in Science and Technology; 32)
- [2] GÓMEZ-SÁNCHEZ, A.; MARRO, M.; MARSAL, M.; LOZA-ÁLVAREZ, P.; JUAN, A. de. «3D and 4D image fusion: Coping with differences in spectroscopic modes among hyperspectral images». *Anal. Chem.*, 92 (14) (2020), p. 9591-9602. DOI: 10.1021/acs.analchem.0c00780.
- [3] PIQUERAS, S.; BEDIA, C.; BELEITES, C.; KRAFFT, C.; POPP, J.; MAEDER, M.; TAULER, R.; JUAN, A. de. «Handling different spatial resolutions in image fusion by multivariate curve resolution: Alternating least squares for incomplete image multisets». *Anal. Chem.*, 90 (11) (2018), p. 6757-6765.
- [4] ZHANG, X.; CHEN, S.; XU, F. «Combining Raman imaging and multivariate analysis to visualize lignin, cellulose, and hemicellulose in the plant cell wall». *J. Vis. Exp.*, 124 (2017), e55910.
- [5] DONALDSON, L. «Softwood and hardwood lignin fluorescence spectra of wood cell walls in different mounting media». *IAWA J.*, 34 (1) (2013), p. 3-19.
- [6] RUTAN, S. C.; JUAN, A. de; TAULER, R. «Introduction to multivariate curve resolution: Iterative resolution methods». A: BROWN, S. D.; TAULER, R.; WALCZAK, B. (ed.). *Comprehensive chemometrics*. Vol. 2. 2a ed. Oxford: Elsevier, 2020, p. 85-94.
- [7] BIOCAS-DIAS, J. M.; PLAZA, A.; DOBIGEON, N.; PARENTE, M.; DU, Q.; GADER, P.; CHANUSSOT, J. «Hyperspectral unmixing overview: Geometrical, statistical, and sparse regression-based approaches». *IEEE JSTARS*, 5 (2) (2012), p. 354-379.
- [8] JUAN, A. de; RUTAN, S. C.; TAULER, R. «Two-way data analysis: Multivariate curve resolution: Iterative resolution methods». A: BROWN, S. D.; TAULER, R.; WALCZAK, B. (ed.). *Comprehensive chemometrics*. Vol. 2. 2a ed. Oxford: Elsevier, 2020, p. 153-171.
- [9] JUAN, A. de. «Multivariate curve resolution for hyperspectral image analysis». A: AMIGO, J. M. (ed.). *Hyperspectral imaging*. 1a ed. Oxford: Elsevier, 2020. (Data Handling in Science and Technology; 32), p. 115-150.
- [10] JOLIFFE, I. T. *Principal component analysis*. Springer, 1986.
- [11] WINDIG, W.; GUILMENT, J. «Interactive self-modeling mixture analysis». *Anal. Chem.*, 63 (1991), p. 1425-1432.
- [12] HUGELIER, S.; DEVOS, O.; RUCKEBUSCH, C. «On the implementation of spatial constraints in multivariate curve resolution alternating least squares for hyperspectral image analysis». *J. Chemom.*, 29 (2015), p. 557-561.
- [13] HUGELIER, S.; PIQUERAS, S.; BEDIA, C.; JUAN, A. de; RUCKEBUSCH, C. «Application of a sparseness constraint in multivariate curve resolution-alternating least squares». *Anal. Chim. Acta*, 1000 (2018), p. 100-108.
- [14] TAULER, R.; MAEDER, M.; JUAN, A. de. «Multiset data analysis: Extended multivariate curve resolution». A: BROWN, S. D.; TAULER, R.; WALCZAK, B. (ed.). *Comprehensive chemometrics*. Vol. 2. 2a ed. Oxford: Elsevier, 2020, p. 305-336.
- [15] JUAN, A. de; GOWEN, A.; DUPONCHEL, L.; RUCKEBUSCH, C. «Image fusion». A: COCCHI, M. *Data fusion methodology and applications*. Amsterdam: Elsevier, 2019, p. 311-344.
- [16] PIQUERAS, S.; MAEDER, M.; TAULER, R.; JUAN, A. de. «A new matching image preprocessing for image data fusion». *Chemom. Intell. Lab. Sys.*, 164 (2017), p. 32-42.
- [17] AGARIE, S.; AGATA, W.; UCHIDA, H.; KUBOTA, F.; KAUFMAN, P. B. «Function of silica bodies in the epidermal system of rice (*Oryza sativa* L.): Testing the window hypothesis». *J. Exp.*, 47 (1996), p. 655-660.
- [18] NDAO, A. S.; KONTÉ, A.; BIAYE, M.; FAYE, M. E.; FAYE, N. A. B.; WAGUÉ, A. «Analysis of chlorophyll fluorescence spectra in some tropical plants». *J. Fluoresc.*, 15 (2) (2005), p. 123-129.
- [19] TSCHIRNER, N.; SCHENDERLEIN, M.; BROSE, K.; SCHLODDER, E.; MROGINSKI, M. A.; THOMSEN, C.; HILDEBRANDT, P. «Resonance Raman spectra of β -carotene in solution and in photosystems revisited: An experimental and theoretical study». *Phys. Chem. Chem. Phys.*, 11 (2009), p. 11471-11478.



A. Gómez-Sánchez



M. Marro



M. Marsal



P. Loza-Álvarez



A. de Juan

Adrián Gómez-Sánchez és graduat en química per la Universitat de Barcelona (UB). Actualment és estudiant de doctorat al Grup de Quimiometria de la UB. La seva tesi doctoral té com a objectiu el desenvolupament i l'aplicació de noves tècniques de fusió de dades en el camp de la imatgeria hiperespectral.

Mónica Marro és doctora en fotònica i biofotònica per la Universitat Politècnica de Catalunya (UPC, 2013) i actualment forma part de la Unitat de Microscòpia de Superresolució i Nanoscòpia de l'Institut de Ciències Fotòniques (ICFO). La seva recerca se centra a explotar l'espectroscòpia Raman en un ampli rang d'aplicacions biomèdiques: des de les molècules individuals fins a les cèl·lules i els teixits.

María Marsal és doctora en biologia per la Universitat de Barcelona (UB, 2005) i actualment és investigadora postdoctoral a l'equip de Pablo Loza-Álvarez, a la Unitat de Microscòpia de Superresolució i Nanoscòpia de l'Institut de Ciències Fotòniques (ICFO). La seva recerca se centra en els avenços tècnics de la microscòpia de superresolució i confocal, en estudis d'imatge de calci i en estudis del desenvolupament del peix zebra a partir de tècniques d'imatge.

Pablo Loza-Álvarez es va doctorar en física de làsers per la Universitat de Saint Andrews (Escòcia, Regne Unit) l'any 2000 i la seva investigació se centra en el desenvolupament de noves tècniques de microscòpia que van des de la superresolució fins al nivell macroscòpic, i per a aplicacions en biomedicina. Actualment és el cap de la Unitat de Microscòpia de Superresolució i Nanoscòpia de l'Institut de Ciències Fotòniques (ICFO).

Anna de Juan és doctora en química per la Universitat de Barcelona (UB, 1997) i la seva recerca se centra en el desenvolupament i l'aplicació de mètodes quimiomètrics a imatges hiperespectrals i processos. Ha estat professora convidada a la Universitat de Mòdena i Reggio de l'Emília (Itàlia), a la Universitat Dalhousie (Canadà) i a la Universitat de Lilla I (França). Rebé el Chemometrics Elsevier Award el 2004. Pertany a l'equip editorial de les revistes *Analytica Chimica Acta* i *Chemometrics and Intelligent Laboratory Systems*. Actualment és professora titular de la Facultat de Química de la UB.

Cinquanta anys del Concurs Internacional de Focs d'Artifici de Blanes. Celebrem-ho amb els cinquanta elements químics d'una nit de focs

50th anniversary of the Blanes International Fireworks Competition: Celebrating it with 50 chemical elements on a fireworks night

Pep Anton Vieta

Saint George's School, Girona

Resum: Amb motiu de la celebració del cinquantè aniversari del Concurs Internacional de Focs d'Artifici de la Costa Brava: Trofeu Vila de Blanes, ens fixarem en la química que envolta una nit de focs. I ho farem anant més enllà de la mateixa composició química dels artefactes pirotècnics. Ho farem *in situ*, descobrint un total de cinquanta elements químics mentre contemplem l'espectacle des de la sorra, arran de mar, una nit de finals de juliol. Cinquanta elements per a cinquanta anys de Concurs de Focs.

Paraules clau: Focs artificials, pirotècnia, Blanes, química quotidiana, elements químics, taula periòdica.

Abstract: On the occasion of the 50th anniversary of the Blanes International Fireworks Competition – City of Blanes Trophy, we discuss the chemistry involved in a fireworks night. To do so, we go beyond the chemical composition of pyrotechnic devices by presenting 50 chemical elements, one for each year of the celebration, while watching the show from the sandy beach at the seaside on a warm night at the end of July.

Keywords: Fireworks, pyrotechnics, Blanes, everyday chemistry, chemical elements, periodic table.

Advertiment

Aquest paràgraf és l'últim que escric d'aquest article. Avui, 26 de maig de 2020, l'Ajuntament de Blanes ha fet pública la notícia que tots ens temiem. Aquest any, precisament quan la festa havia de ser ben especial amb motiu del cinquantè aniversari, no tindrem Concurs de Focs d'Artifici per Santa Anna, a causa de la pandèmia que estem vivint. És evident que les mesures de seguretat per evitar el contagi de la COVID-19 fan impossible celebrar l'esdeveniment que cada any acabava essent seguit per prop d'un milió de persones, després de les cinc nits de focs (i que aquest any havien de ser sis). La celebració del cinquantè aniversari ha quedat posposada per a l'estiu que ve, el juliol de 2021 [1].

El com i el perquè d'aquest article

Amb aquest assaig divulgatiu, intento fer reaccionar les que són dues de les meves grans passions des que tinc memòria, perquè ambdues me les va encomanar el meu pare. D'una

banda, la química i, de l'altra, la nostra vila de Blanes. Espero que el producte d'aquesta reacció resulti prou interessant per al lector, potser llunyà a la disciplina o a la població selvatana. I quin ha estat el catalitzador d'aquest procés? En són dos. El que m'ha mogut a fer aquest experiment és la commemoració del cinquantè aniversari del Concurs Internacional de Focs d'Artifici de la Costa Brava: Trofeu Vila de Blanes i, molt especialment, la pena de no poder-la celebrar a causa de la pandèmia que fa uns quants mesos que ens afecta.

Una nit de focs és l'ocasió ideal per insistir en allò que als amants de la química ens agrada tant recordar: la química és a tot arreu, ens envolta [2]! La pirotècnia, evidentment, és fruit de la química [3], però anirem més enllà de la mateixa composició dels petards. Després de fer una breu introducció a la química de la pirotècnia i al vincle que té la vila de Blanes amb els focs artificials, redacto la part principal d'aquest assaig experimentant amb l'*storytelling* com a recurs per comunicar ciència [4]. Podríem dir que és una història basada en fets reals, com diuen a Hollywood, o més ben dit, inspirada en aquests fets. Ens trobarem que l'estil de l'escriptura canvia i entrem en una espècie de gravació dels pensaments d'una noia estrangera que, gaudint de l'espectacle des de la platja de Blanes, va fent un exercici mental de repàs de diversos elements químics. Cinquanta, concretament; com si fossin les espelmes del pastís d'aquest aniversari tan rodó.

Correspondència: Pep Anton Vieta
Saint George's School. Urbanització Fornells Park
C. de Josep Pla, 4-6. 17458 Fornells de la Selva, Girona
Tel.: +34 972 476 065
A/e: pepquimic@gmail.com

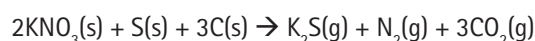
Cada vegada que ens trobem un element per primer cop, el nom d'aquest anirà acompanyat pel símbol i el nombre atòmic amb els quals es representa a la taula periòdica. Precisament, recomano llegir l'article amb una taula periòdica al costat. Serà més enriquidor. Si no en teniu cap de penjada a la paret, potser en teniu alguna aplicació instal·lada al mòbil (recomano la de la Royal Society of Chemistry [5]), o, si no, escriviu «ptable» a Google i accedireu a la taula periòdica en línia per excel·lència [6], o consulteu el PDF de la taula periòdica de la Societat Catalana de Química [7] o la interactiva del TERMCAT [8].

La pirotècnia: química, molta química

La química dels focs artificials és molt àmplia [9], però sobretot és una química redox [10]. Diverses substàncies estan implicades en processos d'oxidació i reducció per obtenir els sorprenents efectes de llum, color i so. La substància que actua com a agent oxidant (clorat o nitrat de potassi) proporciona l'oxigen necessari per a la combustió del combustible, que actua com a agent reductor. Aquest procés, empès per l'aportació d'energia inicial per mitjà de la metxa, allibera energia en forma de llum i calor [11].

L'origen dels focs artificials va lligat, com és evident, al descobriment de la pólvora. Segons esmenten les incertes referències històriques, la pólvora negra podria haver estat descoberta a la Xina del segle IX dC gràcies a la, tan habitual en ciència, serendipitat, i reinventada a Europa durant l'edat mitjana pel frare i alquimista Roger Bacon, qui, en la seva defensa contra les acusacions de bruixeria, el 1242, revelà la composició de la mescla com a 7 parts de salnitre (nitrat de potassi), 5 de carbó i 5 de sofre [12, 13]. Aquesta proporció en massa d'aproximadament 40% / 30% / 30% evolucionà fins a la que s'ha conservat al llarg dels segles fins avui dia: 75% de KNO_3 , 15% de C i 10% de S [14].

La pólvora s'inflama a una temperatura de 300 °C, crema ràpidament mitjançant una aportació moderada d'energia (guspira o metxa) i només explota si es comprimeix en un recipient hermèticament tancat, degut a la violenta formació de gasos calents en expansió [11], productes de la reacció de combustió de la pólvora:



A l'interior de les carcasses dels focs artificials, algunes d'estructura tan complexa com les filigranes i el nombre d'efectes visuals i sons que produeixen [15] un cop esclaten al cel, hi ha diferents càrregues de pólvora negra [16]. Gràcies a la

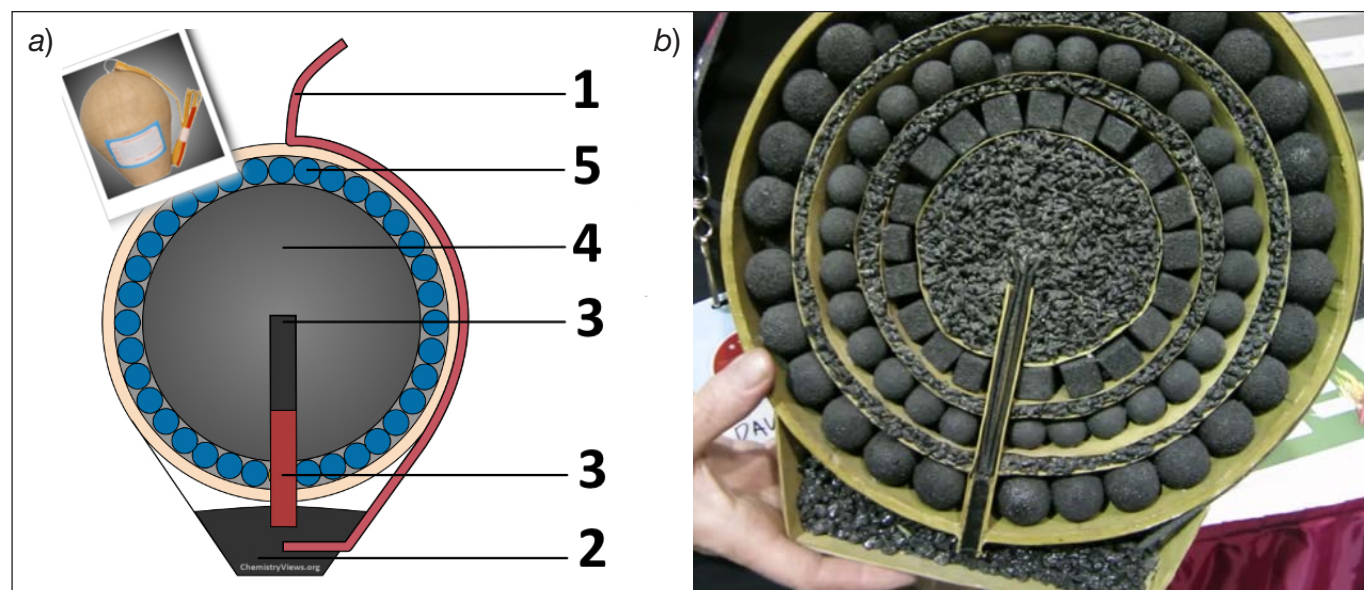


FIGURA 1. a) Composició d'una carcassa japonesa (s'anomenen així les esfèriques, mentre que l'europea, la italiana i la valenciana, i també l'americana, són de forma cilíndrica). Reproduït de [17]. b) Fotografia de la secció d'una carcassa japonesa de 300 mm de calibre. La dextrina sol ser l'aglutinant utilitzat per preparar aquests *pellets* esfèrics o cúbics que contenen pólvora negra i les sals que donaran color al foc. Reproduït de [18].

metxa ràpida (1), una corda de cotó recoberta de pólvora negra embolicada amb paper, s'encén la càrrega d'elevació (2), que és la càrrega de pólvora negra situada a la base de la carcassa, la responsable que s'expulsi la carcassa del morter (el tub de llançament, que sol ser metàl·lic o de plàstic) i que s'enlairi cap al cel. Mentre s'eleva la carcassa, pot anar deixant rastre, dibuixant la seva trajectòria amb les conegudes cues d'espurnes enceses. L'altura màxima a què arribarà la carcassa abans d'explotar és una funció de la velocitat amb què crema la metxa de retard interior, l'espoleta, la composició química de la qual determina aquesta velocitat (3). La carcassa explota a causa de la combustió de l'altra càrrega de pólvora, quan la metxa arriba a la segona càmera, que està comprimida al centre de la carcassa aèria i sol ser esfèrica (4); això provoca l'alliberació de forma radial i la combustió de les altres substàncies que s'hi contenen (5), com les sals i pólvores de metalls, per oferir, així, els efectes artístics perseguits (figura 1).

El 2013 entrà en vigor la nova normativa europea segons la qual el diàmetre màxim dels morters ha de ser de 180 mm (figura 2). Per aquest motiu, els darrers anys ja no hem vist aquelles esferes immenses que esclataven a gran altura, amb l'immens retruny que ens feia vibrar, literalment. Som afortunats si recordem l'esclat d'aquelles esferes de fins a 300 mm o 350 mm de calibre. Avui, aquí, formen part de la història de la pirotècnia. També és història veure els coets clavats a la sorra i els tècnics encenent-los amb una torxa a la mà. Avui el sistema d'encesa i



FIGURA 2. Morters plantats a la platja de Blanes, a la zona de Sant Andreu de sa Palomera. El paper d'alumini s'utilitza per protegir les carcasses de l'interior de la humitat, durant les hores d'espera fins al llançament. Per l'etiquetatge, veiem que han estat preparats per la pirotècnia Igual de Barcelona i que són de 150 mm de calibre. També s'aprecia el cablejat i els inflamadors per a la detonació electrònica. Pirotècnia Festival Fireworks (Regne Unit), 23 de juliol de 2007. Fotografia: Pep Anton Vieta.

llançament és totalment electrònic i les seqüències són supervisades per ordinadors des d'una cabina de control.

Més enllà de la pólvora, la qual és bàsica en els focs artificials com a propulsora, un aspecte complex, i segurament el més valorat pel públic assistent a un espectacle pirotècnic, rau en les diferents coloracions que presenten els focs artificials.

Els diversos colors que presenten les espurnes lluminoses depenen de la longitud d'ona, anant del vermell al violeta en disminuir-ne el valor. Els principals mecanismes responsables de l'emissió lluminosa són dos: la incandescència i la luminescència [19].

La incandescència és el fenomen d'emissió de llum per un sòlid degut a la seva temperatura. En anar augmentant-ne la temperatura, aquest material comença emetent radiació a l'infraroig; després al vermell, al taronja i al groc, i, finalment, emet llum blanca. Segons la llei del desplaçament de Wien, quan augmenta la temperatura del cos, disminueix la longitud d'ona de la radiació emesa [11]. Aquest mateix fenomen era el responsable que les bombetes incandescentes il·luminessin les nostres llars. Per mitjà d'aquest procés, metalls com l'alumini, el magnesi o el ferro s'utilitzen per produir una brillantor blanca, platejada o daurada als focs artificials, així com per generar el bonic efecte d'espurnes brillants a l'espectacle [20].



FIGURA 3. Els diversos colors d'aquestes candeles romanes s'aconsegueixen amb sals de diferents cations metàl·lics. Pirotècnia María Angustias Pérez (Granada), guanyadora del 44è Concurs Internacional de Focs d'Artifici de la Costa Brava. Blanes, 25 de juliol de 2014. Fotografia: Pep Anton Vieta.

Per altra banda, la luminescència és un fenomen d'emissió de llum degut al retorn dels electrons promoguts a estats excitats i inestables (per absorció prèvia d'energia) al seu estat fonamental. L'energia dels fotons emesos determina la longitud d'ona i, per tant, el color de la llum observada. En aquest cas, l'addició de diferents sals a la mescla de deflagració donarà a cada petard un color o un altre, en funció del catió metàl·lic que les forma (figura 3). Amb sals o altres compostos d'estranci o liti, s'aconsegueix el color vermell. En el cas del verd, hi intervé el bari; el coure, per al blau; el calci, per al taronja, i el sodi, per al groc. A partir d'aquests colors bàsics i mitjançant combinacions binàries, ternàries o quaternàries, aconseguim la resta de colors. Per exemple, el color violeta es prepara mitjançant compostos d'estranci i coure [21].

És un fet experimental que, sota determinades condicions, els àtoms emeten lluminositat d'una freqüència particular, amb colors dins el ventall visible, com ara el vermell per al liti, el groc per al sodi, el verd per al bari o el blau per al coure. Durant molt de temps es va disposar de la prova experimental dels espectres, però no hi hagué el suport de la teoria fins que, a principis del segle xx, es va començar a descriure l'estructura atòmica. El 1666, Newton va fer incidir un feix de llum blanca sobre un prisma, i en va aconseguir la refracció i dispersió en els colors de l'arc de Sant Martí, de longituds d'ona diferents. Precisament, la famosa caràtula de Pink Floyd protagonitzada per aquest fenomen és incorrecta en els angles dels raigs refractats. El color violeta té un índex de refracció superior al del vermell, de manera que la seva desviació també hauria de ser superior, a diferència del que mostra la icònica imatge del grup musical [22, 23]. El 1834, Talbot observava amb el prisma òptic que els espectres d'una sal de liti i una d'estranci (ambdues cremaven de color vermell) eren diferents. Va ser més endavant, gràcies a l'espectroscopi dissenyat el 1859 per Bunsen i Kirchhoff, quan es va poder determinar les freqüències d'emissió característiques de cada element, i aquesta eina ha estat la clau per a la descoberta de nous elements químics amagats als minerals [24].

Els espectres d'emissió dels diversos elements químics els trobem recollits a l'interessant projecte *Homenatge als elements*, publicat per Eugènia Balcells l'any 2011 amb motiu de la celebració de l'Any Internacional de la Taula Periòdica [25].

Cinquanta anys del Concurs Internacional

L'estiu de 1970 té lloc a Blanes la prova pilot del que acabarà essent un concurs internacional de focs artificials reconegut arreu del món i dels més destacats d'Europa. La primera població de la Costa Brava es trobava enmig de l'esclat turístic que experimentava tota aquesta costa i, volent aprofitar la bona situació socioeconòmica, el consistori va optar per potenciar un dels actes més singulars en aquell temps per promocionar la vila: els focs d'artifici [26].

El 26 de juliol de 1970, la pirotècnia Brunchú de Godella (País Valencià) va ser l'encarregada d'oferir aquesta especial exhibició, bressol del concurs internacional, molt més espectacular que la de costum i que es disparà simultàniament des del moll i sa Palomera. Arran de l'èxit obtingut, per la gran afluència de públic i la bona crítica dels blanencs, l'Ajuntament de Blanes decidí organitzar l'estiu següent el Concurs Internacional de Focs d'Artifici de la Costa Brava, que donava cabuda a pirotècnies nacionals i estrangeres (figura 4). Per aquest motiu, el 2020 celebrem el cinquantè aniversari del concurs, si bé la primera edició de la competició va tenir lloc el 1971. Tres pirotècnies van competir pel primer Trofeu Vila de Blanes: la Igual de Barcelona, que va disparar el 24 de juliol i que s'acabaria emportant el primer premi; la Societé E. Lacroix de Muret (França), que disparà la nit del 25, i la pirotècnia Brunchú de Godella, que ho feu la nit de Santa Anna, dia central de la Festa Major blanenca [27].



FIGURA 4. Cartells del 1r i del 49è (el darrer celebrat fins al moment) Concurs Internacional de Focs d'Artifici de la Costa Brava: Trofeu Vila de Blanes. Imatges cedides per l'Arxiu Municipal de Blanes (AMBL).

El premi econòmic per guanyar a Blanes no és el factor que motiva les empreses pirotècniques a participar-hi, ja que qui vol guanyar ha de gastar més del que rep per participar-hi més el que sumaria si guanyés. El gran prestigi amb què compta el concurs entre les pirotècnies de tot el món és la clau, perquè haver guanyat a Blanes és un segell de qualitat que llueixen al currículum per participar en altres concursos o vendre els seus espectacles. I una gran part d'aquest prestigi rau en la peculiaritat que el veredict del concurs es fa ponderant la valoració de la Comissió Tècnica i la del jurat popular.



FIGURA 5. Els vuit membres de la Comissió Tècnica del concurs a la sala de plens de l'Ajuntament de Blanes durant la presentació del concurs al jurat popular (19 de juliol de 2018). El segon per l'esquerra, Pep Anton Vieta, i el sisè, l'aleshores alcalde i regidor de Cultura i Festes, Mario Ros. Fotografia: Ajuntament de Blanes.

El jurat qualificador del concurs està format per cinquantes persones: vuit són els membres de la Comissió Tècnica especialitzada, presidida pel regidor de Cultura i Festes i de la qual vaig tenir l'honor de formar part uns quants anys (fi-



FIGURA 6. El conjunt rocós de sa Palomera, pòrtic de la Costa Brava, amb una platja al sud i l'altra al nord, constitueix l'emblemàtic escenari de llançament dels focs de Blanes. La seva potenciació és molt valorada al concurs. Espectacular plantada de bateries de morters per la pirotècnica Europlá, SL (València) la tarda del 25 de juliol de 2010, hores abans d'oferir l'espectacle que els donaria el primer premi del concurs d'aquell any. Fotografia: Pep Anton Vieta.

gura 5), i les altres quaranta-cinc són els components del jurat popular, veïns de Blanes (amb ulls experts a causa de l'experiència de tants anys veient bons espectacles de les millors pirotècnies) que cada any van canviant. Els criteris que els membres del jurat han de qualificar són cinc: la riquesa i varietat de colors, el ritme, l'originalitat, el foc aquàtic i la potenciació de l'escenari i conjunt artístic (figura 6). Els cinc ítems han de ser qualificats amb una nota de l'1 al 10; per tant, cada pirotècnica pot obtenir un màxim de 50 punts. Quan es posen sobre la taula les valoracions de cada membre del jurat, el dia del recompte i el veredict, totes les empreses solen estar entre els 35 i els 50 punts; no hi sol haver sorpreses desagradables al concurs, i és que el mes de gener comencen les reunions de la Comissió Tècnica per aprovar les bases que s'envien a les pirotècnies per poder participar al concurs, i rebre i valorar les pliques i els currículums que li arriben per fer la tria de les pirotècnies participants.

TAULA 1. Pirotècnies guanyadores, al llarg dels darrers vint anys, del Concurs Internacional de Focs d'Artifici de la Costa Brava: Trofeu Vila de Blanes [26]

Any	Pirotècnica guanyadora	Origen	Llançament
2000	Pablo, SL	Astúries	26/07
2001	Tomás, SL	València	25/07
2002	Pablo, SL	Astúries	25/07
2003	Turis	València	27/07
2004	A. Caballer, SL	València	25/07
2005	Europlá, SL	València	27/07
2006	Europlá, SL	València	23/07
2007	Tomás, SL	València	24/07
2008	Valenciana	València	26/07
2009	Vulcano	Madrid	25/07
2010	Europlá, SL	València	25/07
2011	Hermanos Ferrández, SL	Múrcia	23/07
2012	Vaccaluzzo Zio Piro Fireworks	Itàlia	25/07
2013	María Angustias Pérez	Granada	27/07
2014	María Angustias Pérez	Granada	25/07
2015	Accitana María Angustias Pérez	Granada	25/07
2016	Hermanos Ferrández, SL	Múrcia	26/07
2017	Hermanos Ferrández, SL	Múrcia	24/07
2018	Hermanos Ferrández, SL	Múrcia	24/07
2019	Valenciana	València	25/07

Si bé el concurs és internacional i cada any compta amb la participació d'empreses estrangeres, la majoria de les premiadades són de l'Estat espanyol, amb una regió especialment guardonada: el País Valencià (taula 1). La seva llarga tradició pirotècnica ha forjat unes empreses que han assolit una gran qualitat, tant en la preparació dels artefactes pirotècnics com en el disseny dels espectacles.

Malgrat aquest mig segle de Concurs Internacional, la tradició blanenca de celebrar la Festa Major amb focs d'artifici ve de molt més enrere, com a mínim de fa cent trenta anys.

Cent trenta anys de focs artificials a Blanes

Tenim constància del festeig de la diada de Santa Anna amb focs artificials des de finals del segle XIX, i encara podria venir de més antic. Concretament, la primera referència escrita d'un espectacle pirotècnic a la vila per la Festa Major és de 1891 i la trobem al diari personal de Josep Alemany i Borràs (figura 7),

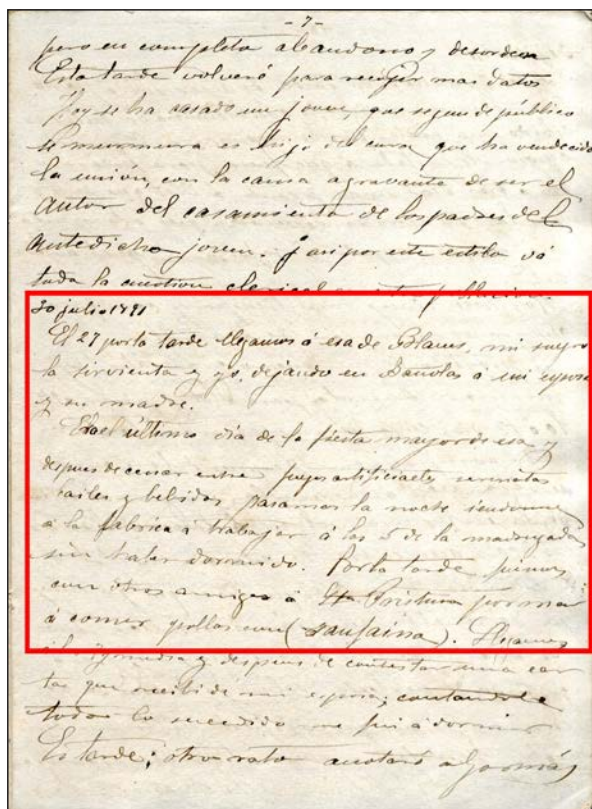


FIGURA 7. Primera referència a un espectacle pirotècnic a Blanes, durant la Festa Major de 1891. Imatge cedida pel Fons Josep Alemany Borràs (AMBL).

escriptor, periodista i fotògraf blanenc, qui fou una de les grans figures de la Renaixença catalana [28].

Es tracta de la pàgina número 7, escrita el 30 de juliol de 1891 fent referència al dia 27 del mateix mes. Transcripció, literalment, per a una millor comprensió, el text que he emmarcat sobre la pàgina original escanejada (document cedit per l'Arxiu Municipal de Blanes): «30 julio 1891. El 27 por la tarde llegamos á esa [ininteligible] de Blanes, mi suegra, la sirvienta y yo, dejando en Bañolas á mi esposa y su madre. Era el último día de la fiesta mayor de esa y despues de cenar entre fuegos artificiales, serenatas, bailes y bebidas pasamos la noche y entramos á la fábrica á trabajar á las 5 de la madrugada sin haber dormido. Por la tarde fuimos con otros amigos a Santa Cristina por mar, á comer pollo con sañaina».

No podem assegurar que la periodicitat de l'espectacle pirotècnic hagi estat anual des de llavors, però tenim constància escrita de molts altres estius amb focs, i durant les primeres tres dècades del segle XX, fins al 1936, gairebé totes les empreses pirotècniques contractades són indústries catalanes, concretament, de Barcelona i rodalia. D'entre aquestes empreses, destaquen la casa El Relámpago, que tenia la fàbrica al carrer d'Aragó de Barcelona, o la Casa Morgades, amb la fàbrica a Esplugues de Llobregat. Precisament, aquesta darrera empresa, la Morgades, fou contractada per al castell de la Festa Major de 1936: l'aixecament militar del 18 de juliol va impedir que es disparés. Tant la guerra com el període de postguerra van condicionar tots els aspectes de la societat i, naturalment, també les festes. Però no van fer desaparèixer els focs. Això sí, l'espectacle es va interrompre el mateix any 1936 i no en trobem cap més fins a la Festa Major de l'any 1944, amb una modesta represa [27]. D'aleshores ençà fins avui dia no han deixat mai d'organitzar-se anualment. El 2020, coincidint precisament amb el cinquantè aniversari del Concurs Internacional, per primer cop en setanta-sis anys el cel nocturn de Blanes la nit de Santa Anna no serà il·luminat per la màgia i la química dels focs artificials.

Precisament per aquest motiu, com que aquest estiu de 2020 no podem viure en primera persona els focs de Blanes, us convido a llegir la història següent, que ens traslladarà arran de mar, una nit de juliol, i ens adonarem que descobrir la química que ens envolta pot ser tan apassionant com gaudir d'un magnífic espectacle pirotècnic.

Els cinquanta elements químics d'una nit de focs. Una història inspirada en fets reals

La Lina ja es considera universitària, tot i que falten un parell de mesos perquè comenci la carrera de química a la Universitat de Memphis. Ha estat durant els darrers cursos d'institut quan, gràcies a l'apassionada professora Snape, ha nascut en ella la vocació d'endinsar-se en aquesta disciplina científica. Les amigues ja fa anys que li fan broma, prenent el seu nom com un acrònim format per dos símbols químics, i amistosament la criden com a «Lithium sodium!».

La Lina, el seu germà petit i els pares ja fa quinze dies que volten pel sud-oest d'Europa i se'ls acaben les vacances. Han quedat meravellats amb Granada, el cap de Gata, Menorca, Barcelona i el Museu Dalí de Figueres. Abans de tornar a casa, acostant-se el final del mes de juliol, els han recomanat reposar uns dies a la Costa Brava i no perdre's el Concurs Internacional de Focs d'Artifici que celebren a la seva primera població, Blanes. Els han assegurat que és dels millors del continent.

La família és nord-americana, d'un poblet que es troba entre Nashville i Memphis, terra musical, entre el *blues* i el *country*. De manera que tots quatre gaudeixen d'allò més amb l'ambient de fira que troben pel passeig de Mar de Blanes, amb tanta música diversa, atraccions i parades de menjar. En una d'elles els preparen uns bons entrepans de botifarra que els emboliquen amb paper d'alumini (Al, 13). D'alumini —almenys ella pensa que en té tota la pinta— el nen també en porta, lligat a un parell de metres de distància. Aquest material o un de similar, juntament amb capes plàstiques, encapsula amb forma de Doraemon, el gat còsmic, un parell de centenars de litres d'heli (He, 2). Com si no es fiés del nus que el firaire li ha fet al canell, en George té el cordill ben agafat amb l'altra mà. Té por de perdre el globus.

S'asseuen a la sorra, entre la gentada, mirant cap a sa Palomera, encara fosca. Tant la sorra que els fa de coixí com l'imponent pòrtic natural de la Costa Brava estan fets sobretot de silici (Si, 14), oxigen (O, 8), alumini, sodi (Na, 11) i potassi (K, 19). Roques granítiques i sauló. Quan la filla gran s'ajup, se sent un dringar a la seva butxaca. Porta algunes monedes per anar a la fira. Les d'1, 2 i 5 cèntims d'euro estan recobertes de coure (Cu, 29), com indica el color, i la peça que hi ha sota aquest recobriment és

d'acer: per tant, ferro (Fe, 26) i carboni (C, 6). Les de 10, 20 i 50 cèntims contenen coure, alumini, zinc (Zn, 30) i una mica d'estany (Sn, 50). Les d'1 i 2 euros incorporen el níquel (Ni, 28) i també contenen coure i zinc. Entre aquestes monedes encara conserva 1 dòlar que no va canviar per les monedes europees en arribar a l'aeroport del Prat. Aquesta moneda americana està feta de coure, zinc, níquel i manganès (Mn, 25). A la butxaca, rebregat, també hi porta un bitllet de 10 euros. Com a mesura de seguretat contra la falsificació, conté uns petits i fins filets que brillen quan el venedor els posa sota la llum ultraviolada. Estan fets d'europi (Eu, 63), un element força rar que precisament va ser batejat en honor al Vell Continent.

Ai, quina sort! S'acaba d'adonar que una de les monedes de 2 euros li havia caigut de la butxaca, i l'ha recuperat abans que quedés completament enterrada. Pensa: «Amb tanta gent com hi ha avui en aquesta platja, segur que se'n perdran moltes, de monedes». S'imagina que si l'endemà al matí algú passa amb un detector de metalls, es farà d'or. I, parlant de l'or i de l'espavilat del detector, segurament que també es perdran arracades i anells i, amb ells, metalls nobles que els componen. Elements químics molt valuosos passaran a ser el gran tresor per ser desenterrat. L'or (Au, 79) i la plata (Ag, 47) són les estrelles de la joieria, però per fer joies també s'empra el coure; el pal·ladi (Pd, 46), per preparar l'or blanc; el caríssim platí (Pt, 78), o el resistent i lleuger titani (Ti, 22). Aquest darrer s'usa molt en pírcings, igual que el niobi (Nb, 41). Prefereix no seguir pensant en pírcings, que prou guerra van tenir, ella i el pare, per una d'aquestes minúscules peces.

«El tercer dispar d'avis!», crida el pare. «Ens hem distret tant parlant de química que no ens hem adonat que comença l'espectacle», pensa la Lina. Ara sí, la química més espectacular esclata oferint múltiples efectes visuals i sonors. Entre els elements químics presents als focs artificials, podem diferenciar els que componen la pólvora i els de les mescles que contenen les carcasses per als efectes visuals: colors, flaixos, espurnes... La pólvora negra es prepara amb carbó vegetal, que conté l'element carboni, mesclat amb sofre (S, 16) i nitrat de potassi: per tant, potassi, nitrogen (N, 7) i oxigen. I perquè la pólvora cremi i enlairi el coet, calen compostos que li proporcionin oxigen, i així es doni la reacció de combustió. Són els clorats o perclorats: per tant, amb el clor (Cl, 17) i l'oxigen com a elements destacats, així com nitrats, amb nitrogen i oxigen a l'estructura. Els colors s'aconsegueixen afegint sals, de diferents cations metàl·lics, a la mescla explosiva. El sodi, per al color

groc; el liti (Li, 3) i l'estranci (Sr, 38), per al vermell; el calci (Ca, 20), per al taronja; el bari (Ba, 56), per al verd, i el coure, per al blau. I, fent-ne combinacions, s'aconsegueixen els altres colors. Per altra banda, l'efecte de flaixos o d'espurnes blanques, platejades o daurades, com el que veiem a les famoses palmeres o a les bengales amb què juga la canalla, s'aconsegueix cremant pols de metalls purs com el magnesi (Mg, 12), l'alumini, el titani o el ferro. El fòsfor (P, 15) també és un element de la pirotècnia, si bé és massa reactiu i tot perquè sigui pràctic amb seguretat; a la Lina li ha fet gràcia descobrir en aquestes vacances que dels *mistos* en castellà en diuen *fósforos*. El nom fa referència a l'element químic que contenen i que en contacte violent (fricció) amb el clorat de potassi, un al cap del misto i l'altre a la banda de la capsula, provoca la deflagració que encén la petita peça de fusta. Un procés molt similar als que ara està veient al cel de Blanes i, si tanca els ulls, l'olor també és ben similar a quan encén un misto.

De sobte, uns projectils cauen, seguint la trajectòria d'un tir parabòlic de llibre, sobre la superfície de l'aigua, on esclaten amb precioses semiesferes de colors. Encara que no sap què és la química, en George ja sap que la fórmula química de l'aigua és H_2O : per tant, l'hidrogen (H, 1) i l'oxigen són els elements que la formen. Però l'aigua de mar es diferencia de la de la pluja perquè conté sals dissoltes, com clorurs o sulfats, on els elements més abundants són el clor, el sofre, el sodi, el magnesi, el calci i el potassi.

Els que no esclaten a l'aigua ho fan a l'aire. L'atmosfera on ens trobem està composta per diversos gasos. L'oxigen, format per molècules de dos àtoms de l'element que té el mateix nom i, molt més abundant, el nitrogen, format per molècules de dos àtoms de nitrogen. També hi ha diòxid de carboni (carboni i oxigen a l'estructura) i vapor d'aigua (hidrogen i oxigen). Molt més escassos, però també presents a l'aire que respirem, són els gasos nobles. En aquest ordre, pel que fa a l'abundància: argó (Ar, 18), neó (Ne, 10), criptó (Kr, 36) i xenó (Xe, 54). Això la fa pensar en el Doraemon del seu germà. El mira i... ai! No hi és! El globus d'heli ha volat i ell ni se n'ha adonat. No li diu res, prefereix que segueixi gaudint de l'espectacle, mentre rumia el destí del pobre Doraemon. On deu ser? Fins on arribarà? I si és interceptat per un d'aquests coets? Intenta recordar com anava aquella llei (de Boyle, es deia?) amb què van fer tants problemes a classe de química. Com que allà dalt (on sigui) la pressió atmosfèrica ha de ser més baixa que aquí (oi? El matalàs de gasos que té a sobre és més prim que aquí, arran

de mar... Oi que ho deia així la professora?), per tant, el volum del globus ha de ser més elevat. Ai! Havia de tenir en compte que la temperatura és constant, i això no pot pas ser cert...

S'adona que el pare està gratant a la sorra. Veu que, gràcies a la resplendor dels focs, ell ha vist brillar, al trencant de les onades, un fil de pescar que ara està estirant. Després de fer força, per la resistència que presenta, un plom i un ham que estava enrocat salten enlaire. El primer ja rep el nom de l'element que el forma, el plom (Pb, 82), i els hams estan fets d'acer inoxidable: per tant, ferro, carboni i crom (Cr, 24); i n'hi ha que es fan amb vanadi (V, 23) o tungstè (W, 74), o un aliatge dels dos metalls. Per cert, aquests reflexos de tants colors sobre la superfície de l'aigua li recorden la iridescència d'aquella preciosa peça de bismut (Bi, 83) cristallitzat que té a la col·lecció de minerals.

La intensitat dels petards augmenta, la mare mira el rellotge i confirma el que es temia: la busca llarga es troba entre els números 9 i 10. «Fa 17 minuts que dura l'espectacle; per tant, això és la traca final!», anuncia a la família. Ha pogut veure l'hora en plena foscor gràcies al radi (Ra, 88), que conté la pintura amb què es van pintar les busques i els números de l'esfera. Aquest rellotge és molt antic: l'hi va regalar l'avi i, per això, li té una estima especial. La Lina s'adona com a la mare se li humitegen els ulls, com li passa sempre que s'atura a mirar la relíquia, i recorda que a classe van descobrir una història apassionant rere el radi i la seva descobridora. Maria Skłodowska, esposa de Curie, com l'anomenava sempre la professora, també va descobrir el poloni (Po, 84), element que batejà en honor a la seva pàtria en aquells moments ocupada. I també recorda com n'és de reivindicativa, Miss Snape, que sempre insisteix que és molt descarat que només un element i mig hagin estat anomenats en honor a dones (dels setze que fan referència a científics): el meitneri (Mt, 109), recordant Lise Meitner, i el curi (Cm, 96), dedicat a la memòria del matrimoni Curie (d'això ve la meitat). Quan la mare s'ha exclamat, la Lina també ha mirat el seu rellotge, instintivament. El que ella té al canell és digital i «intelligent» —almenys així l'anomenen—, un *smartwatch*. Ara mateix, per exemple, a més de l'hora, li indica que té les pulsacions accelerades, cosa evident amb l'espectacle que està vivint. I just al costat de la pantalleta encara s'aprecia la taca fosca que li tonyeix la pell. Abans de dinar, aquella noia que l'ha fet pensar en la sèrie dels vigilants de la platja l'ha hagut de curar amb Beta-dine, una solució de povidona i iode (I, 53), després de caure a les roquetes que hi ha entre sa Pujola i sa Palomera. I a sobre el cranc se li ha escapat!

La Lina sent com algú del seu voltant fa referència a la bandera que oneja al cim de sa Palomera (només entén la paraula *bandera* del català). S'ha encès i ella ho troba ben normal, no més s'estranya que hagi durat tant. Mentre crema, es fixa en la creu blanca sobre fons vermell i es pregunta què hi fa allà aquesta bandera [la Lina no ho sap, però durant la Festa Major de Santa Anna la bandera de Blanes (creu blanca sobre fons vermell) substitueix la senyera, que oneja la resta de l'any al cim de sa Palomera]. No és cap de les banderes que coneix d'aquest país: ni la blava d'Europa, ni la d'Espanya o la de Catalunya, que són de colors groc i vermell. Sembla la que apareix a l'embolcall de les tauletes de la seva xocolata preferida, però allà la creu és més petita. A més, que fos la bandera de Suïssa només tindria sentit si la roca lluis la bandera del país d'origen de l'empresa pirotècnica participant al concurs, però ha llegit a Twitter que la d'avui és francesa. En aquest moment pensa que els francesos també són afortunats, com ella, ja que el seu país també és a la taula periòdica amb el franci (Fr, 87) i el gal·li (Ga, 31). Fa exactament quatre anys —recorda perfectament el curs que feia— que la professora de química els va anunciar amb gran emoció que la penúltima casella de la taula periòdica seria ocupada per l'element tennes (Ts, 117), en honor al seu estat. Ja tenien l'americ (Am, 95), el primer element sintètic, però el Ts se'l sent més seu. Altres països d'Europa que també compten amb

un element dedicat són Polònia, amb el poloni, i Alemanya, amb el germani (Ge, 32).

Amb tres solemnes trons, l'espectacle arriba al final. És el *The end* dels pirotècnics. Immediatament s'encenen els fanals del passeig i la música i les llumetes de totes les parades de la fira esclaten, com si el temps s'hagués aturat durant l'exhibició. Ella no se n'ha adonat, però els seus pensaments, al llarg d'aquesta màgica (i química) nit de focs, han recollit un total de 49 elements químics. El mateix Mendelèiev estaria tan content de saber que això està passant 151 anys després de la seva proposta... Per cert, tenim un element dedicat al pare de la taula periòdica: és el mendelevi (Md, 101). Ja ho tenim! Cinquanta elements químics per a cinquanta anys de Concurs de Focs a Blanes. Per molts anys!

La taula periòdica d'una nit de focs

A la Lina li agrada jugar amb els símbols dels elements. Quan gaudeix d'una estona lliure, agafa la llibreteta que porta sempre a sobre i sacia la seva dèria de combinar-los per construir paraules. Per això, li agrada tant, en el fons, que les amigues l'anomenin entre elles «Lithium sodium» per

1																	2																																																												
H																	He																																																												
3	4											5	6	7	8	9	10																																																												
Li												C	N	O		Ne																																																													
11	12											13	14	15	16	17	18																																																												
Na	Mg											Al	Si	P	S	Cl	Ar																																																												
19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30	31	32	33	34	35	36																																																												
K	Ca		Ti	V	Cr	Mn	Fe		Ni	Cu	Zn	Ga	Ge				Kr																																																												
37	38	39	40	41	42	43	44	45	46	47	48	49	50	51	52	53	54																																																												
	Sr			Nb					Pd	Ag			Sn			I	Xe																																																												
55	56	57-71	72	73	74	75	76	77	78	79	80	81	82	83	84	85	86																																																												
	Ba			W					Pt	Au			Pb	Bi	Po																																																														
87	88	89-103	104	105	106	107	108	109	110	111	112	113	114	115	116	117	118																																																												
Fr	Ra							Mt								Ts																																																													
<table border="1"> <tbody> <tr> <td>57</td> <td>58</td> <td>59</td> <td>60</td> <td>61</td> <td>62</td> <td>63</td> <td>64</td> <td>65</td> <td>66</td> <td>67</td> <td>68</td> <td>69</td> <td>70</td> <td>71</td> </tr> <tr> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td>Eu</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>89</td> <td>90</td> <td>91</td> <td>92</td> <td>93</td> <td>94</td> <td>95</td> <td>96</td> <td>97</td> <td>98</td> <td>99</td> <td>100</td> <td>101</td> <td>102</td> <td>103</td> </tr> <tr> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td>Am</td> <td>Cm</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td>Md</td> <td></td> <td></td> </tr> </tbody> </table>																		57	58	59	60	61	62	63	64	65	66	67	68	69	70	71							Eu									89	90	91	92	93	94	95	96	97	98	99	100	101	102	103							Am	Cm					Md		
57	58	59	60	61	62	63	64	65	66	67	68	69	70	71																																																															
						Eu																																																																							
89	90	91	92	93	94	95	96	97	98	99	100	101	102	103																																																															
						Am	Cm					Md																																																																	

FIGURA 8. Taula dels focs artificials de Blanes. Cinquanta elements químics per celebrar els cinquanta anys del Concurs Internacional de Focs. Disseny: Pep Anton Vieta.

riure una mica de la seva passió desenfrenada que la porta a ser bastant friqui. Ben mirat, ella s'està plantejant començar a signar amb [Li][Na].

Tornant cap al càmping on s'allotgen, caminant entre una gornació d'estiuejants, intenta recordar quins han estat els cinquanta elements amb què ha ensopegat aquesta màgica i química nit. I pensa que els hauria de situar a la taula periòdica, potser encara hi sabrà veure algun patró interessant (figura 8). I s'adona que en català, llengua que aquests dies està descobrint de manera senzilla, ja que domina el francès i l'italià, pot construir un títol amb símbols que en anglès no seria possible. L'anomena la [Ta][U][La] dels [F][O][Cs] [Ar][Ti][F][I][C][I][Al][S] de [B][La][Ne][S].

Agraïments

Agraeixo a l'Arxiu Municipal de Blanes (AMBL) la cessió de l'arxiu referent a la pàgina escanejada del diari personal de Josep Alemany i Borràs, de 1891 (figura 7). És un document històric que aporta un valor afegit a aquest treball.

Referències i altres fonts

- [1] «Blanes ajorna pel 2021 el 50è Concurs Internacional de Focs d'Artifici i celebrarà una Festa Major alternativa». A: *Ajuntament de Blanes* [en línia]. <<https://www.blanes.cat/docweb/2020-05-26-focs>> [Consulta: 26 maig 2020].
- [2] VIETA, P. A. «Focs artificials per Santa Anna, química de Festa Major». *RECVLL*, 2002 (setembre 2010), p. 10-11.
- [3] ÀLVAREZ, S.; CREMADES, E.; DURAN, J.; DURAN, X.; MANS, C.; VIETA, P. A. *100 curiositats sobre la taula periòdica i els elements químics*. Valls: Cossetània, 2019.
- [4] VIETA, P. A. *Nous formats en la comunicació de la química: Explorant el seu paper en el foment de la cultura i les vocacions científiques*. Tesi doctoral. Girona: Universitat de Girona, 2017.
- [5] ROYAL SOCIETY OF CHEMISTRY. *Periodic table* [en línia], 2019. <<http://www.rsc.org/periodic-table>> [Consulta: 26 maig 2020].
- [6] *Ptable* [en línia], 2017. <<https://ptable.com/>> [Consulta: 26 maig 2020].
- [7] *Societat Catalana de Química* [en línia]. <<http://blogs.iec.cat/scq/>> [Consulta: 26 maig 2020].
- [8] TERM CAT. *Taula periòdica dels elements* [en línia], 2016. <<https://www.termcat.cat/ca/recursos/productes-multimedia/taula-periodica-dels-elements>> [Consulta: 26 maig 2020].
- [9] DE ANTONIS, K. *Fireworks! ChemMatters* [en línia]. ACS, 2010.
- [10] CONKLING, J. A.; MOCELLA, C. J. *Chemistry of pyrotechnics: Basic principles and theory*. 3a ed. Boca Raton: CRC Press, 2018.
- [11] PRADA PÉREZ, F. I. «El fuego: química y espectáculo». *Anales de Química*, 102 (2) (2006), p. 54-59.
- [12] PRADA PÉREZ, F. I. «Fundamento científico de los pirotécnicos». *Revista Eureka sobre Enseñanza y Divulgación de las Ciencias*, 10 (2) (2013), p. 273-281.
- [13] ÀLVAREZ, S.; SALES, J.; SECO, M. «El bagul dels llibres. 6. Els elements i el sistema periòdic». *Revista de la Societat Catalana de Química*, 9 (2010), p. 51-65.
- [14] EMSLEY, J. *Nature's building blocks: An A-Z guide to the elements*. Oxford: Oxford University Press, 2003.
- [15] SHIMIZU, T. *Fireworks: The art, science, and technique*. Austin: Pyrotechnica Publications, 1981.
- [16] *Passfire.com* [en línia]. Passfire Labs, 2002-2005. <<http://pyrobin.com/files/Ball%20Shells.pdf>> [Consulta: 26 maig 2020].
- [17] «The chemistry of fireworks». *ChemViews Magazine* [en línia]. <https://www.chemistryviews.org/details/ezine/7049061/The_Chemistry_of_Fireworks.html> [Consulta: 26 maig 2020].
- [18] ARTIFACTPRODUCTIONS. *How to make professional fireworks: 12 inch mortar. Maker's faire* [en línia]. <<https://youtu.be/bBAwXD-6BT8>> [Consulta: 26 maig 2020].
- [19] VIETA, P. A. «Focs artificials, química pura». *PepQuímic* [en línia]. <<https://pepquimic.wordpress.com/2009/07/30/focs-artificials-quimica-pura/>> [Consulta: 26 maig 2020].
- [20] «The chemistry of sparklers». *Compound interest* [en línia]. <<https://www.compoundchem.com/2014/11/04/sparklers/>> [Consulta: 26 maig 2020].
- [21] FERRIOLS, J. E. *La pirotecnia valenciana: Historia, peculiaridades, entrevistas a prestigiosos pirotécnicos*. València: Carena, 1998.
- [22] CASELLAS, T. «Refracció... quin error!». *FisLab... el bloc* [en línia]. <<https://fislab.wordpress.com/2015/04/09/refraccio-quin-error/>> [Consulta: 26 maig 2020].
- [23] SIMANEK, D. *Whoops! Blunders and mistakes of science and engineering* [en línia]. Lock Haven University. <<https://www.lockhaven.edu/~dsimane/whoops.htm>> [Consulta: 26 maig 2020].
- [24] GRIBBIN, J. *Historia de la ciencia 1543-2001*. Barcelona: Crítica, 2003.

[25] BALCELLS, E. «Homenatge als elements / Homenaje a los elementos / Tribute to the elements». *Ara Ahora Now* [en línia]. <<http://araahoranow.blogspot.com/2011/08/homenatge-als-elements.html>> [Consulta: 26 maig 2020].

[26] AJUNTAMENT DE BLANES. *Concurs de Focs d'Artifici de la Costa Brava. Trofeu Vila de Blanes. Història dels focs* [en línia]. <<https://www.blanes.cat/focs/cat/frhist.html>> [Consulta: 26 maig 2020].

[27] ROGER, A. «50 anys del Concurs Internacional de Focs d'Artifici de la Costa Brava». *Blanda: Publicació de l'Arxiu Municipal de Blanes*, 22 (2020), p. 19-25.

[28] «Josep Alemany i Borràs». A: *Viquipèdia* [en línia]. <https://ca.wikipedia.org/wiki/Josep_Alemany_i_Borr%C3%A0s> [Consulta: 26 maig 2020].



P. A. Vieta

Pep Anton Vieta és doctor en química per la Universitat de Girona i professor de ciències a secundària a Saint George's School (Fornells de la Selva). Entusiasta de la taula periòdica dels elements com a símbol de la cultura científica, és també un apassionat dels experiments de ciència recreativa i les eines TIC i 2.0, especialment Twitter (*@pquimic*), com a recursos per a la comunicació, la divulgació i la didàctica de la ciència. El 2019 formà part de l'equip impulsor de la celebració de l'Any Internacional de la Taula Periòdica a Catalunya des de la Societat Catalana de Química (SCQ).

Celebrem el Premi Nobel de Química 2019. El desenvolupament de les bateries d'ió liti: de la química d'intercalació al món recarregable

Celebrating the Nobel Prize in Chemistry 2019. The development of Li-ion batteries: From intercalation chemistry to a rechargeable world

M. Rosa Palacín

Institut de Ciència de Materials de Barcelona (ICMAB-CSIC)

ALISTORE European Research Institute

Resum: El Premi Nobel de Química 2019 va ser atorgat a John B. Goodenough, M. Stanley Whittingham i Akira Yoshino pel «desenvolupament de les bateries d'ió liti». L'origen d'aquesta tecnologia és l'estudi dels compostos d'intercalació, que ben aviat van mostrar el seu potencial per a l'emmagatzemament d'energia electroquímica. Malgrat els reptes que va caldre superar, la tecnologia va arribar al mercat el 1990 i no només ha fet possible la revolució de l'electrònica portàtil, sinó que a més avui en dia és essencial en l'electrificació del transport i sembla que en el futur ho serà també en altres camps.

Paraules clau: Bateries, bateries de liti, Premi Nobel de Química.

Abstract: *The Nobel Prize in Chemistry 2019 was awarded jointly to John B. Goodenough, M. Stanley Whittingham and Akira Yoshino for the development of lithium-ion batteries. This technology is rooted in the study of intercalation compounds, for which the potential in electrochemical energy storage was soon harnessed. Despite the challenges encountered, the technology reached the market in 1990. Besides powering the revolution in portable electronics, lithium-ion batteries are essential in transport electrification and would seem to have a bright future in alternative applications.*

Keywords: *Batteries, lithium-ion batteries, Nobel Prize in Chemistry.*

Introducció

Una bateria és un dispositiu que converteix energia química en energia elèctrica. Tot i que va ser Benjamin Franklin qui el 1749 va fer servir per primer cop el mot *battery* per anomenar un dispositiu que consistia en ampolles de Leiden (el primer tipus de condensador) connectades en sèrie, després va generalitzar-se i avui en dia es fa servir tant per descriure cel·les electroquímiques connectades com també per descriure'n una de sola. Cada cel·la està formada per un electròlit conductor d'ions i aïllant electrònic i dos elèctrodes que contenen compostos electroactius. Els electrons es transmeten d'un elèctrode a l'altre pel circuit extern i al mateix temps els ions es transporten a través de l'electròlit per compensar la càrrega. Quan un dels materials d'elèctrode s'ha exhaurit, el flux d'electrons s'atura: la bateria s'ha descarregat completament. Si la reacció és reversible, la bateria pot recarregar-se aplicant-hi un corrent extern en sentit invers (vegeu la figura 1). Sovint les bateries recarregables s'anomenen

també *bateries secundàries*, mentre que el terme *bateries primàries* s'aplica a les no recarregables. En principi, els elèctrodes podrien basar-se en qualsevol parell redox, però només unes quantes combinacions han resultat ser viables pràcticament i han arribat a comercialitzar-se a gran escala.

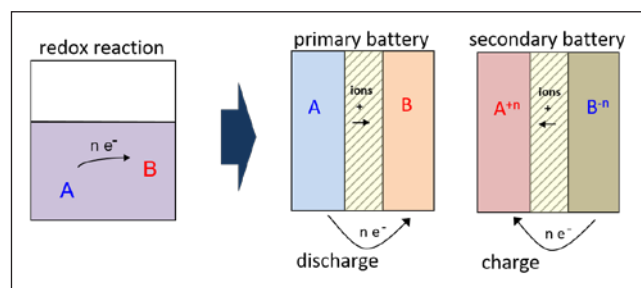


FIGURA 1. Esquema d'una reacció redox i de la descàrrega d'una bateria primària (no recarregable) i la càrrega d'una bateria secundària (recarregable). Adaptat amb permís de la Royal Society of Chemistry (© 2009); per a més detalls, vegeu [1].

La invenció de la primera bateria la devem a Alessandro Volta (figura 2), com a part dels seus esforços per rebatre les teories de Galvani sobre l'origen animal de l'electricitat. Cap a finals de 1799 va poder demostrar que, efectivament, podia generar-se electricitat a partir de dos metalls diferents separats per un medi humit. Va experimentar amb discs de diferents metalls apilats l'un sobre l'altre i separats per una làmina de cartró o roba mullada en aigua salada, i va aconseguir produir electri-

citat. Tot i que aquesta pila només produïa electricitat durant una hora, com a màxim, va representar una revolució científica. Volta va ser convidat a París per l'Institut de França, Napoleó li va donar la Medalla d'Or i Humphry Davy va fer una subscripció popular per poder construir una bateria amb dos mil elements que li va permetre aïllar diversos metalls alcalins emprant mètodes electroquímics. Tot i que l'explicació final del funcionament d'aquest dispositiu no va arribar fins al 1890 amb Nernst, això no va ser problema per començar a aplicar-lo de manera pràctica tan bon punt la millora del disseny ho va permetre, amb la pila Daniell, inventada el 1836 emprant elèctrodes de zinc i coure, que va ser clau en el desenvolupament del telègraf.

El següent avenç significatiu fou l'arribada dels sistemes recarregables, per mitjà de Gaston Planté, que el 1859 inventà les bateries de plom que encara avui en dia es fan servir per arrencar els motors de combustió interna als cotxes convencionals. Aquesta bateria fa servir plom en els dos elèctrodes, un dels quals es basa en el parell redox Pb/Pb(II), i l'altre en el Pb(II)/Pb(IV), i l'electròlit és una dissolució d'àcid sulfúric. Quaranta anys després, Jungner patentà la tecnologia Ni/Cd a Suècia, que fa servir hidròxid de níquel a l'elèctrode positiu i cadmi a l'elèctrode negatiu i un electròlit alcalí, i poc després Edison va desenvolupar un sistema

semblant als Estats Units emprant ferro a l'elèctrode negatiu. Tot i que aquestes darreres tecnologies estan en desús avui dia, per la toxicitat del cadmi i les males prestacions del concepte Ni/Fe, les bateries que s'empenen als vehicles híbrids no endollables en són un concepte derivat (Ni/MH): fan servir un aliatge metàl·lic a l'elèctrode negatiu, que pot formar hidrurs.

En aquesta època, el progrés tecnològic tenia encara un fort component empíric i les millores eren sovint simplement el resultat de molts experiments d'assaig i error; els mecanismes de reacció eren relativament desconeguts. Això no implicava, però, que les aplicacions es multipliquessin. A banda del telègraf, l'automoció fou un dels camps on l'ús de bateries resultava més atractiu. Com a curiositat, el primer vehicle que va sobrepassar el llindar de velocitat dels 100 km/h fou La Jamais Contente el 1899, propulsat per bateries de plom (100 cel·les) que pesaven aproximadament 700 kg, la meitat del pes total del vehicle (vegeu la figura 3). Poc després, Edison també va apostar fermament pel concepte, emprant les bateries Ni/Fe. Malauradament, el progrés en el desenvolupament del motor de combustió interna fou més accelerat que en el camp de les bateries, i el nombre de vehicles elèctrics va anar minvant durant el transcurs del segle xx fins a esdevenir només un concepte testimonial. Altrament, les bateries recarregables van tenir també un mercat significatiu en altres aplicacions: tradicionals, com ara les làmpades de miner (vegeu la figura 3), o bé noves de trinca, com la ràdio.

En paral·lel a aquests desenvolupaments tecnològics, la química anava progressant com a ciència i el nombre d'ele-



FIGURA 2. Imatge d'un prototip de pila de Volta (Tempio Voltiano, Como, Itàlia). Reproduït de https://ca.wikipedia.org/wiki/Pila_voltaica i <https://commons.wikimedia.org/w/index.php?curid=2249821> (GuidoB, CC BY-SA 3.0).



FIGURA 3. Imatge del vehicle elèctric La Jamais Contente, exposat al Saló de l'Automòbil de Barcelona (2011), i d'una làmpada de miner emprada als anys trenta a les mines de Cercs (amb un pes de 2 kg). Fotografies: Martí Ferrer.



ments descoberts no parava d'augmentar. El liti es descobrí el 1818 i no fou aïllat en estat metàl·lic fins tres anys més tard, gràcies als mètodes electroquímics. Donada la seva reactivitat, l'estudi de les seves propietats era complicat i els progressos, lents. El 1913 es va publicar un article en què se'n descrivia la mesura del potencial estàndard, que va permetre determinar que era el metall conegut més electropositiu [2]. Aquesta característica el feia molt atractiu perquè fos emprat com a elèctrode negatiu en bateries, però això implicava una sèrie d'inconvenients pràctics per resoldre, ja que els electròlits aquosos que s'havien fet servir fins aleshores no es podien utilitzar i calien dissolvents estables en contacte amb el liti. L'ús generalitzat de dissolvents orgànics en laboratoris arreu del món no va arribar fins als anys cinquanta, associat al desenvolupament de la indústria química. La recerca en bateries de liti es va dur a terme sobretot als anys seixanta: en va ser una part rellevant la que es va desenvolupar a la NASA i als laboratoris del Govern americà, que no sempre acabava formant part de publicacions científiques, tot i que sovint es patentava. Aquests treballs foren la base de la comercialització de les piles de liti el 1971, primer per l'empresa Matsushita (actualment Panasonic). L'espectre de materials emprats en l'elèctrode negatiu i el mercat van anar creixent: van passar d'emprar-se en aplicacions aeroespacials i en marcapassos a començar-se a fer servir en petits aparells electrònics, com ara les calculadores, els rellotges i les càmeres fotogràfiques [3].

Compostos d'intercalació i emmagatzemament d'energia

Als anys seixanta i setanta, els compostos d'intercalació, que contenen ions o molècules hoste en una xarxa amfitriona que manté les seves característiques estructurals, despertaven un gran interès en la comunitat d'especialistes en química inorgànica de l'estat sòlid. El primer compost d'intercalació, tot i que llavors no es va anomenar així, es va descriure el 1840 com a resultat de la reacció del grafit amb l'àcid sulfúric. La química d'intercalació del grafit és molt rica, i aviat es va veure que el procés d'intercalació podia ser també induït electroquímicament [4]. A banda del grafit, diversos sulfurs (MoS_2 , TiS_2) i òxids (MoO_3 , V_2O_5) van resultar que eren xarxes hoste interessants per intercalar-hi tant ions com molècules polars al seu espai de Van der Waals [5].

El seu potencial per a l'emmagatzemament d'energia aviat va ser evident, no només per als científics acadèmics, sinó també per a aquells que treballaven en els laboratoris de recerca americans de les empreses fabricants d'automòbils i les petrolieres, que hi estaven interessades degut als problemes de contaminació i la crisi del petroli.

Tot i que l'interès en el desenvolupament de bateries recarregables de liti era evident, presentava dos inconvenients: trobar un electròlit que permetés l'electrodeposició eficient del

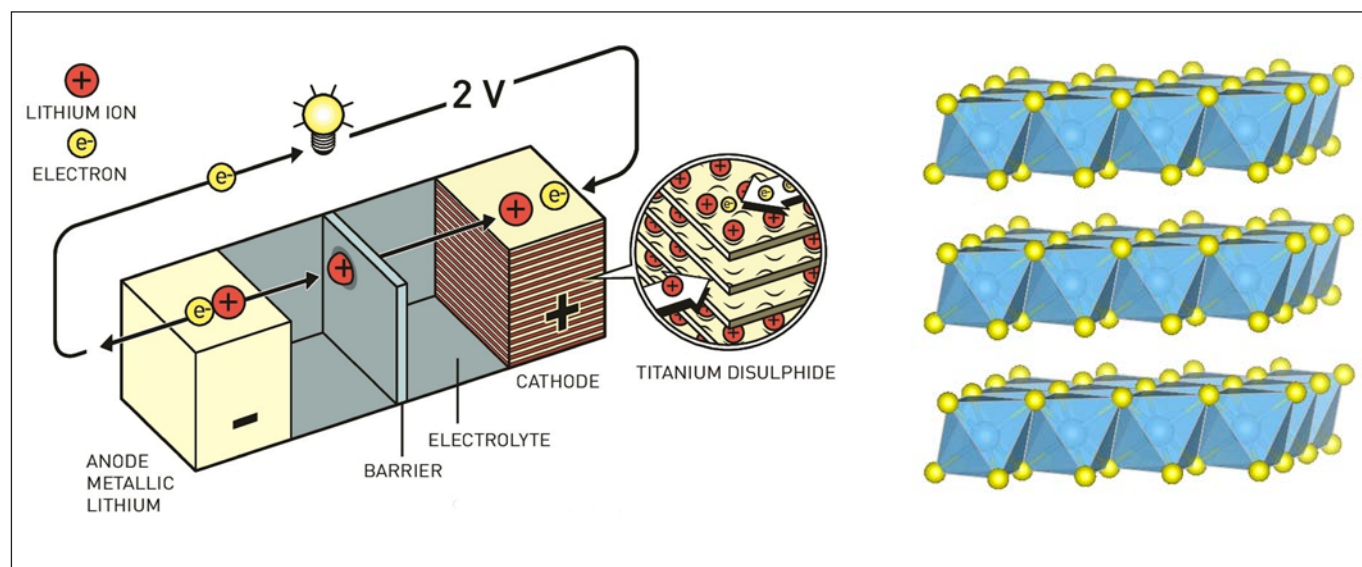


FIGURA 4. A la dreta, esquema de l'estructura cristal·lina del TiS_2 , amb els àtoms de sofre en groc i els àtoms de titani en blau (font: Ashley Black), i, a l'esquerra, de la bateria desenvolupada per M. Stanley Whittingham a Exxon (© Johan Jarnestad / The Royal Swedish Academy of Sciences).

metall i un compost que reaccionés de manera reversible amb els ions liti per emprar-lo com a elèctrode positiu. Mentre que en el primer cas semblava que hi havia diverses possibilitats, com ara el carbonat de propilè o el dioxolà, amb una sal de liti dissolta, en el segon cas la solució arribà a través dels compostos d'intercalació, que, com que es mantenien amb poques modificacions estructurals en intercalar-hi i desintercalar-hi ions, podien suportar molts cicles de càrrega i descàrrega sense degradar-se.

M. Stanley Whittingham, un jove doctor que treballava als laboratoris de recerca d'Exxon el 1973, contribuï a l'estudi del TiS_2 , interessant per l'estructura laminar i el baix pes fórmula, i va desenvolupar els primers prototips de bateries de liti (vegeu la figura 4), amb un potencial de 2,5 V.

Les prestacions de les primeres cel·les es van mostrar molt bones: el TiS_2 és capaç d'intercalar i desintercalar reversiblement un mol d'ions liti per fórmula unitat (amb la consegüent reducció formal del titani de Ti(IV) a Ti(III)). A més, aquest fet no implicava modificacions estructurals significatives, ni tan sols transicions de fase [6]. Els únics aspectes per millorar continuaven essent l'elèctrode de liti i l'electròlit, ja que no hi havia combinacions totalment satisfactòries. Es van fer assajos amb aliatges entre liti i alumini a l'elèctrode negatiu i amb diverses sals, però, tot i que es va arribar a fer un prototip de 45 Wh que es va presentar el 1977 a Chicago, la companyia només va desenvolupar cel·les més petites perquè s'empressin

en rellotges que es carregaven amb la llum del sol, i que tenen excel·lents prestacions fins i tot després de funcionar durant trenta-cinc anys [7].

Aquests descobriments van generar molt d'interès, i aviat van aparèixer empreses competidores, com ara Moli Energy, al Canadà, que com a alternativa al TiS_2 emprava MoS_2 , que té un cost més baix perquè es troba a la natura. L'interès industrial anava en augment, degut a la revolució en electrònica portàtil que estava començant al Japó i que demanava bateries d'alta densitat d'energia i sense elements tòxics com el plom o el cadmi.

Mentre els productes començaven a arribar al mercat, la recerca continuava, i malgrat que la tecnologia de liti ja es pot considerar fruit del disseny racional i no d'experiments d'assaig i error, la comprensió dels mecanismes encara no era total. Una contribució decisiva arribà a través de John B. Goodenough, físic americà que ocupava la càtedra de química a Oxford, era un gran expert en òxids i havia fet contribucions decisives al camp del magnetisme. Comprengué ben aviat que el potencial de la cel·la de liti ve determinat pel nivell de fermi del material que s'empra com a elèctrode positiu, i que fer servir òxids en lloc de sulfurs hauria de permetre d'augmentar-lo significativament i donar lloc a densitats d'energia molt més grans. L'any 1980 proposà d'emprar, en lloc de TiS_2 , $LiCoO_2$, que donava un potencial de cel·la entorn de 4 V [8] (vegeu la figura 5). Aquest fet posava encara més requeriments a l'elec-

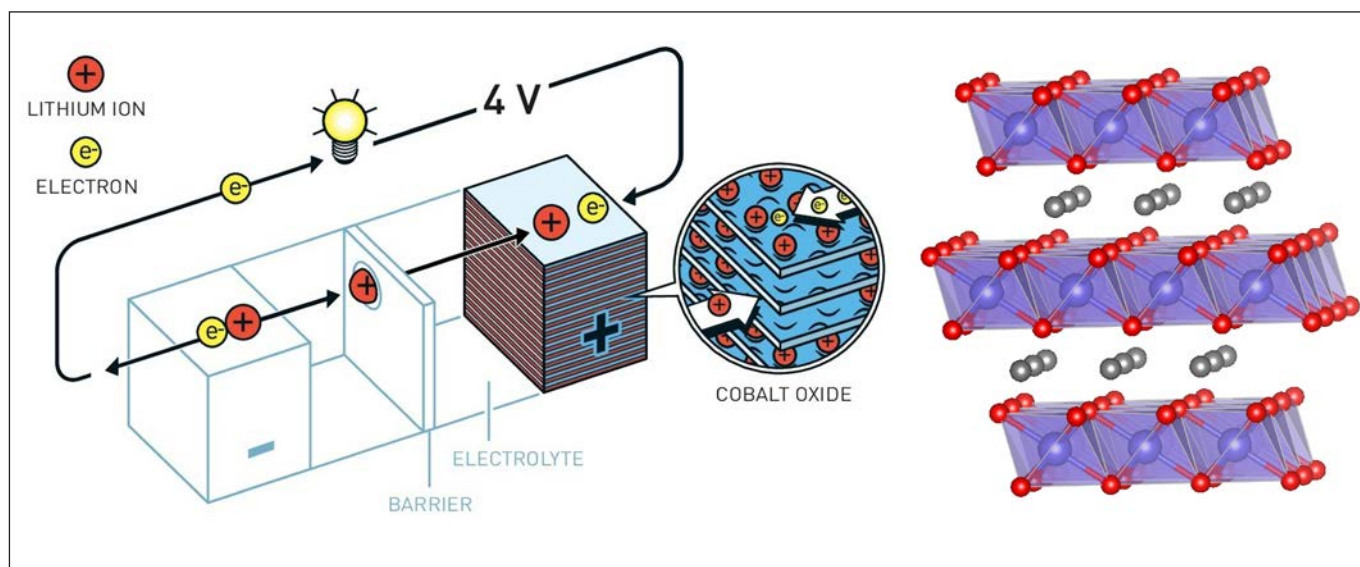


FIGURA 5. A la dreta, esquema de l'estructura cristal·lina del $LiCoO_2$, amb els àtoms d'oxigen en vermell, els àtoms de cobalt en lila i els àtoms de liti en gris (font: Ashley Black), i, a l'esquerra, del concepte de bateria desenvolupat per John B. Goodenough (© Johan Jarnestad / The Royal Swedish Academy of Sciences).

tròlit, que havia de ser estable en un rang de potencial molt gran, però obria la porta a assolir densitats d'energia impen-sables fins llavors. LiCoO_2 té una estructura cristal·lina laminar anàloga a la de TiS_2 ; ambdues estan formades per capes d'oc-taedres (CoO_6 o TiS_6) que comparteixen arestes, i deixen entre elles un espai de Van der Waals on se situen els ions liti. El fet que el compost LiCoO_2 fos estable a l'aire en l'estat litiat obrí també la porta a la possibilitat de fabricar les bateries en estat descarregat, i a un aspecte que en el futur esdevingué crucial: la possibilitat d'emprar un elèctrode negatiu que no con-tingués liti.

El llarg i tortuós camí cap al domini del mercat

A mitjans dels anys vuitanta, les bateries de liti semblava que tenien un futur brillant com a producte comercial per alimentar els ordinadors portàtils i els telèfons mòbils que irrompien amb força al mercat. Però alguns incidents van fer esvair aquestes perspectives. Diversos telèfons mòbils NTT alimentats per bateries Moli van tenir incidents de seguretat: van arribar a explotar, i en un cas van ferir un usuari. La causa en va ser un curtcircuit provocat pel creixement dendrític del liti durant la recàrrega (vegeu la figura 6).

Això va representar la retirada definitiva de la tecnologia del mercat el 1989, de manera que la indústria japonesa cercava desesperadament una tecnologia de bateries segura i no tòxi-

ca, i s'investigaven diverses rutes en paral·lel, una de les quals va culminar amb la comercialització de la tecnologia Ni/MH per Matsushita (ara Panasonic), que encara avui en dia es fa servir en vehicles híbrids no endollables.

En aquesta època, Akira Yoshino era investigador a l'em-presa química Asahi Kasei, i tenia clar que la solució al pro-blema de seguretat de les bateries de liti era substituir el metall a l'elèctrode negatiu. Els esforços arreu per fer servir aliatges no semblaven donar resultat i algunes recerques científiques publicades en què es feien servir compostos d'intercalació tant a l'elèctrode positiu com al negatiu, tot i que interessants, tenien prestacions limitades en termes de densitat d'energia. Yoshino decidí començar a assajar amb materials com ara el poliacetilè o diferents tipus de carbó, i va patentar una bateria que empraria un d'aquests materials com a elèctrode negatiu i LiCoO_2 com a elèctrode positiu [9], motiu pel qual se'l considera l'inventor de la tecnologia d'ió liti (vegeu la figura 7). El 1986 ja van fabricar 200 cel·les i van poder començar a fer assajos de seguretat, que van ser reeixits [10] i els van permetre arribar a un acord amb Sony, que va llançar un projecte a gran escala per optimitzar la tecnologia, a l'èxit del qual va contribuir la seva experiència en la fabricació de cintes magnètiques, que també contenien òxids de metalls de transició. Finalment, el llançament de la tecnologia d'ió liti s'anuncià el febrer de 1990, i ben aviat va arribar al mercat en càmeres de vídeo i altres dispositius que han anat canviant les nostres vides: ordinadors i telèfons portàtils, tauletes, etcètera [11].

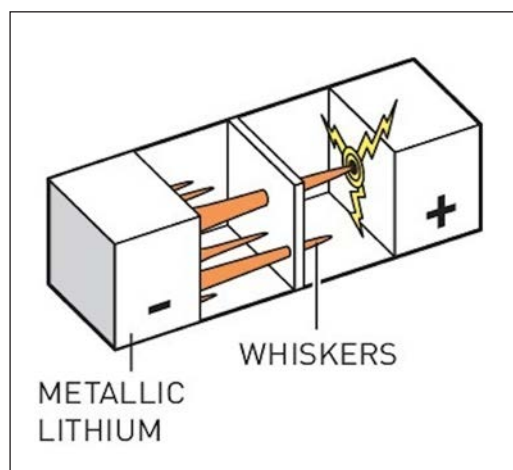


FIGURA 6. Esquema que mostra com el creixement de dendrites a l'elèctrode de liti pot provocar un curtcircuit a la bateria que l'empra. © Johan Jarnestad / The Royal Swedish Academy of Sciences.

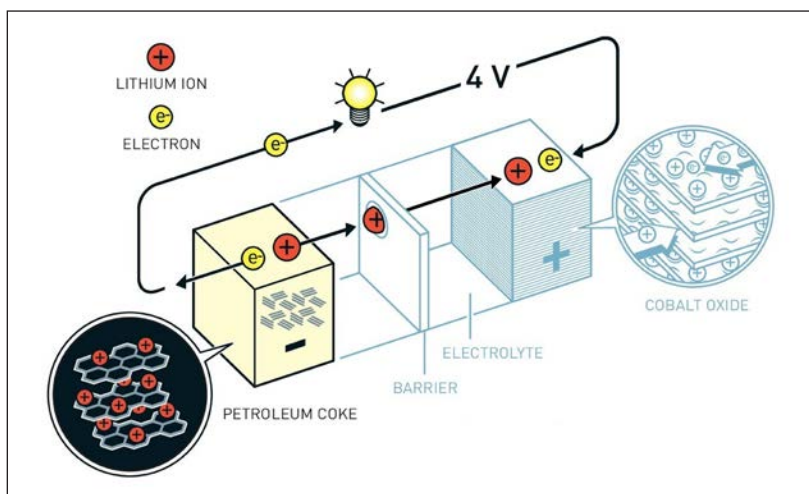


FIGURA 7. Esquema del concepte de bateria desenvolupat per Akira Yoshino. © Johan Jarnestad / The Royal Swedish Academy of Sciences.

Situació actual i perspectives de futur

Les prestacions de les bateries d'ió liti han anat millorant gràcies tant a la millora en l'enginyeria del producte com a la química de materials. S'han desenvolupat altres materials per a l'elèctrode positiu, com ara LiMn_2O_4 i LiFePO_4 , recerca que també devem a John B. Goodenough, així com derivats de LiCoO_2 on una part del cobalt s'ha substituït per níquel i manganès, per millorar-ne la capacitat i abaixar-ne el preu [12].

En el cas de l'elèctrode negatiu, la majoria de bateries comercials continuen emprant grafit, tot i que en alguns casos es fa servir $\text{Li}_4\text{Ti}_5\text{O}_{12}$, que té una capacitat més baixa i un potencial més alt que penalitzen la densitat d'energia de la cèl·lula, però té una cinètica de reacció molt ràpida, fet que comporta que les bateries puguin carregar-se i descarregar-se a intensitats més elevades. Els elèctrodes negatiu i positiu estan formats per làmines metàl·liques de coure i alumini, respectivament, que actuen com a col·lectors de corrent, sobre els quals s'ha dipositat una suspensió del material actiu i additius, principalment negre de carbó, per augmentar-ne la conductivitat electrònica, i un polímer, per millorar l'adhesió i les propietats mecàniques. El separador és una làmina de polímer porós impregnada de l'electròlit (normalment, una dissolució de LiPF_6 en una barreja de carbonat d'etilè i carbonat de dimetil). Amb la millora de la tecnologia, els compo-

nents inerts (col·lectors de corrent, separador) s'han anat fent més prims, cosa que ha permès també d'augmentar la densitat d'energia [13].

Avui en dia, les bateries d'ió liti són omnipresents. El 2018 se'n van comercialitzar prou per emmagatzemar més de 160 000 MWh d'energia, amb un mercat entorn dels 30 000 milions d'euros [15]. Són un producte madur que ha permès la revolució electrònica que ha canviat la nostra manera de comunicar-nos, i està ampliant el seu camp d'aplicació a la mobilitat elèctrica o l'emmagatzemament d'energia renovable. Això representa també un canvi d'escala: es passa dels aproximadament 10 Wh de l'única cèl·lula que alimenta un telèfon mòbil als 50-100 Wh d'algunes cèl·lules connectades que alimenten dispositius una mica més grans, els kWh dels vehicles elèctrics i els MWh de la bateria que Tesla ha instal·lat a Austràlia i que està inscrita al llibre Guinness com la més gran del món. Les aplicacions a una escala més gran impliquen l'ús de diversos mòduls de cèl·lules, controlats per un «cervell» electrònic (*battery management system*), i també requeriments més estrictes en termes de cost, seguretat i durada, que fan que el desenvolupament tecnològic sigui crucial. A més a més, plantegen també la necessitat de tenir protocols de reciclatge eficients tant econòmicament com mediambientalment.

Donat que aplicacions diverses tenen requisits diferents, és previsible que en el futur es desenvolupin encara més variants diferents de la tecnologia d'ió liti, adaptades *ad hoc* a cada

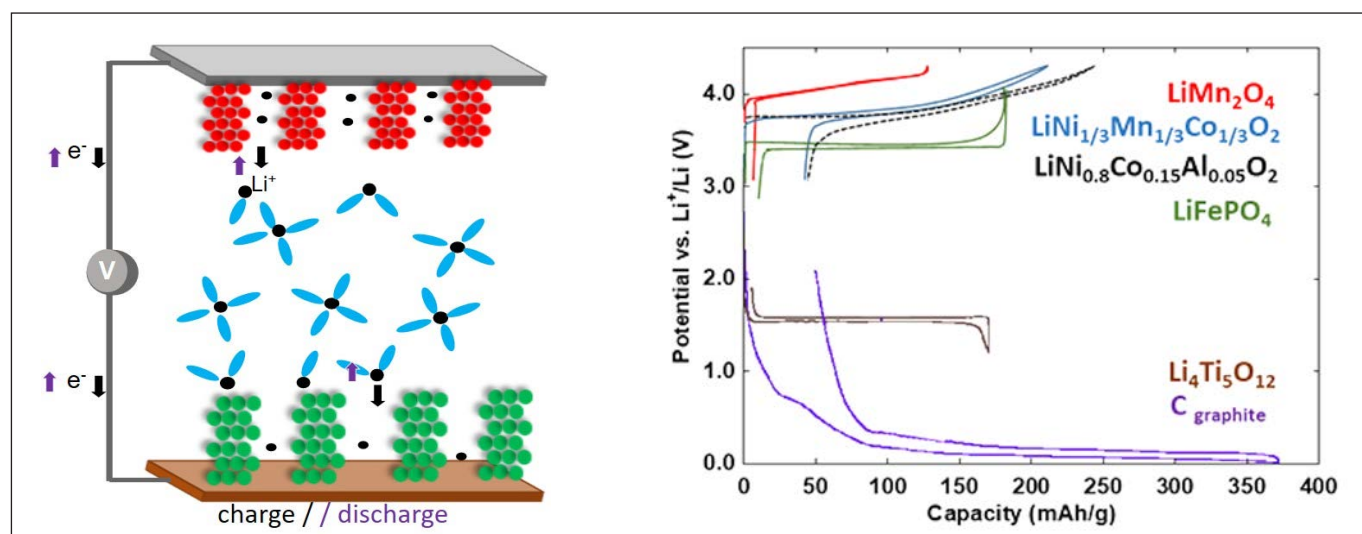


FIGURA 8. Esquema del funcionament d'una bateria d'ió liti emprant compostos d'intercalació com a elèctrodes positiu (vermell) i negatiu (verd); els ions liti es mostren en negre i les molècules de dissolvent de l'electròlit, en blau. Es mostra també la corba de potencial respecte a la capacitat específica dels materials d'elèctrode que es fan servir més habitualment a les bateries comercials. Reproduït amb permís de la Royal Society of Chemistry (© 2018); per a més detalls, vegeu [14].

cas. En el cas de les aplicacions a la xarxa elèctrica, en què la densitat d'energia de les bateries és menys important perquè no s'han de moure, la clau serà poder arribar a vides molt llargues (idealment, més de cinquanta anys) i a un cost baix emprant materials abundants. En aquest sentit, la tecnologia d'ió sodi sembla una opció interessant per tenir en compte. En aplicacions en què la densitat d'energia és clau, la revolució vindria del desenvolupament de la tecnologia de liti metàl·lic, però els entrebancs derivats de la formació de dendrites encara no s'han resolt. Una possibilitat seria fer servir electròlits sòlids, però això no evita completament el creixement dendrític i el transport d'ions a través d'interfícies sòlides no és fàcil d'optimitzar. Altres conceptes, com les cel·les Li/S o Li/aire (Li/O₂), són també interessants, però plantegen reptes rellevants, com la solubilitat dels ions polisulfur formats per reducció del sofre, o la reactivitat dels radicals formats per reducció de la molècula d'oxigen i la complexitat dels processos catalítics que cal tenir en compte en un elèctrode d'oxigen reversible. Altres conceptes, com l'ús d'elèctrodes de metalls lleugers diferents del liti i que poden arribar a estats d'oxidació més elevats (magnesi, calci, alumini), no són tampoc fàcils de desenvolupar. Tots ells, però, necessiten la recerca fonamental, en què la química i l'electroquímica de l'estat sòlid exerceixen un paper clau [16].

Referències i altres fonts

- [1] PALACÍN, M. R. «Recent advances in rechargeable battery materials: A chemist's perspective». *Chem. Soc. Rev.* [en línia], 38 (2009), p. 2565-2575. <<https://doi.org/10.1039/B820555H>>.
- [2] LEWIS, G. N.; KEYES, F. G. «The potential of the lithium electrode». *J. Am. Chem. Soc.* [en línia], 35 (1913), p. 340-344. <<https://doi.org/10.1021/ja02193a004>>.
- [3] WINTER, M.; XU, K. «Before Li ion batteries». *Chem. Rev.* [en línia], 118 (2018), p. 11433-11456. <<https://doi.org/10.1021/acs.chemrev.8b00422>>.
- [4] HOFMANN, U.; RÜDORFF, W. «The formation of salts from graphite by strong acids». *Trans. Faraday Soc.* [en línia], 34 (1938), p. 1017-1021. <<https://doi.org/10.1039/TF9383401017>>.
- [5] WHITTINGHAM, M. S. «Chemistry of intercalation compounds: metal guests in chalcogenide hosts». *Prog. Solid State Chem.* [en línia], 12 (1978), p. 41-99. <[https://doi.org/10.1016/0079-6786\(78\)90003-1](https://doi.org/10.1016/0079-6786(78)90003-1)>.
- [6] WHITTINGHAM, M. S. «Electrical energy storage and intercalation chemistry». *Science*, 192 (1976), p. 1126-1127. DOI: 10.1126/science.192.4244.1126.
- [7] PEREIRA, N.; AMATUCCI, G. G.; WHITTINGHAM, M. S.; HAMLIN, R. «Lithium-titanium disulfide rechargeable cell performance after 35 years of storage». *J. Power Sources* [en línia], 280 (2015), p. 18-22. <<https://doi.org/10.1016/j.jpowsour.2015.01.056>>.
- [8] MIZUSHIMA, K.; JONES, P. C.; WISEMAN, P. J.; GOODENOUGH, J. B. «Li_xCoO₂ (0 < x ≤ 1): A new cathode material for batteries of high energy density». *Mat. Res. Bull.* [en línia], 15 (1976), p. 783-789. <[https://doi.org/10.1016/0025-5408\(80\)90012-4](https://doi.org/10.1016/0025-5408(80)90012-4)>.
- [9] YOSHINO, A.; SANECHIKA, K.; NAKAJIMA, T. «Secondary battery». United States Patent 4,668,595 (26 maig 1987).
- [10] YOSHINO, A. «The birth of the lithium-ion battery». *Angew. Chem. Int. Ed.* [en línia], 51 (2012), p. 5798-5800. <<https://doi.org/10.1002/anie.201105006>>.
- [11] *The Nobel Prize in Chemistry 2019. Advanced information* [en línia]. <<https://www.nobelprize.org/prizes/chemistry/2019/advanced-information/>> [Consulta: 29 octubre 2019].
- [12] TARASCON, J. M. «The Li-ion battery: 25 years of exciting and enriching experiences». *Electrochem. Soc. Interface*, 25 (2016), p. 79-83. DOI: 10.1149/2.F08163if.
- [13] BLOMGREN, G. E. «The development and future of Lithium ion batteries». *J. Electrochem. Soc.*, 164 (2017), p. A5019-A5025. DOI: 10.1149/2.0251701jes.
- [14] PALACÍN, M. R. «Understanding ageing in Li-ion batteries: a chemical issue». *Chem. Soc. Rev.* [en línia], 47 (2018), p. 4924-4933. <<https://doi.org/10.1039/C7CS00889A>>.
- [15] PILLOT, C. «The rechargeable battery market and main trends 2018-2020». Presentació a *International Battery Seminar and Exhibit* (Fort Lauderdale, EUA, 25 març 2019).
- [16] PLACKE, T.; KLOEPSCH, R.; DÜHNER, S.; WINTER, M. «Lithium ion, lithium metal, and alternative rechargeable battery technologies: The odyssey for high energy density». *J. Solid State Electrochem.* [en línia], 21 (2017), p. 1939-1964. <[https://doi.org/10.1016/0022-4596\(79\)90189-0](https://doi.org/10.1016/0022-4596(79)90189-0)>.



M. R. Palacín

M. Rosa Palacín és llicenciada en química per la Universitat Autònoma de Barcelona (UAB, 1991) i obtingué el doctorat en química en el pla de ciència de materials per la mateixa universitat l'any 1995. Després d'una estada postdoctoral a la Universitat de Picardia Jules Verne (Amiens, França), es reincorporà a l'Institut de Ciència de Materials de Barcelona (ICMAB-CSIC), on actualment és professora d'investigació. Tota la seva carrera científica s'ha centrat en l'estudi dels materials per a bateries recarregables, tant en tecnologies comercials (níquel o ió liti) com emergents (ió sodi), i fins i tot en nous conceptes basats en altres metalls (magnesi, calci). Ha liderat diversos projectes de recerca nacionals i internacionals amb finançament tant públic com industrial. Va ser codirectora científica de l'institut europeu virtual de recerca en el camp de les bateries ALISTORE-ERI (2010-2017), i actualment és membre de la Junta de Govern de Batteries Europe ETIP i presidenta de la International Battery Association. Ha contribuït a diversos comitès d'experts tant a Europa com als Estats Units, i ha escrit articles de revisió en revistes com *Chemical Reviews*, *Chemical Society Reviews* o *Science*. És també coautora de més de cent trenta articles científics i coinventora de vuit patents, la majoria de les quals en cotitularitat entre el Consell Superior d'Investigacions Científiques (CSIC) i Toyota Motor Europe. Ha aconseguit un notable reconeixement internacional en el seu camp de recerca, i ha impartit un gran nombre de conferències convidades i plenàries en diversos congressos del camp de la química, la ciència de materials i la tecnologia de bateries.

Químics catalans al món: Pilar Calleja Ramos Wiley-VCH (Alemanya)



Pilar Calleja a Heidelberg (Alemanya). Fotografies cedides per Pilar Calleja.



Wiley-VCH (Weinheim, Alemanya).
Fotografia cedida per Pilar Calleja.

Trajectòria professional

Pilar Calleja Ramos (Barcelona, 1988) es va graduar en ciències químiques a la Universitat de Barcelona (UB) el 2011. Durant el darrer any de llicenciatura va dur a terme una beca de col·laboració en el Departament de Química Física de la UB, sota la supervisió de la professora Elvira Gómez Valentín [1]. Aquell mateix estiu va rebre una beca Summer Fellowship [2] per treballar uns mesos a l'Institut Català d'Investigació Química (ICIQ), al grup del professor Antonio M. Echavarren. Aquella estada va donar-li l'oportunitat de viure una fantàstica experiència i reforçar la seva passió per la recerca, en el millor dels entorns. Va cursar el Màster Universitari de Síntesi i Catàlisi [3], ofert per la Universitat Rovira i Virgili (URV) en col·laboració amb l'ICIQ, i va decidir continuar els seus estudis doctorals al mateix grup de recerca, per als quals va comptar amb una beca FPU del Ministeri d'Educació i Ciència (MEC) d'Espanya. La tesi doctoral es va centrar en l'aplicació de la catàlisi homogènia d'or per a la construcció de diversitat molecular, incloent-hi tant la síntesi de compostos poliaromàtics com la preparació de productes naturals i els seus derivats [4, 5]. Durant la tesi va fer una estada doctoral de tres mesos al grup de la professora M. Christina

White, a la Universitat d'Illinois a Urbana-Champaign (UIUC), on va estudiar l'aminació de posicions al·líiques C-H en condicions aeròbiques utilitzant catalitzadors de pal·ladi [6].

Poc després de defensar la tesi i motivada per descobrir altres opcions professionals més enllà de la carrera purament acadèmica, Pilar Calleja va traslladar-se a Heidelberg (Alemanya), on va incorporar-se al centre de recerca Catalysis Research Laboratory (CaRLa). Dirigit pel doctor Thomas Schaub, investigador principal a la BASF, i assessorat pel professor Stephen K. Hashmi, de la Universitat de Heidelberg, la recerca que s'hi desenvolupa se centra en l'optimització i l'aplicació de mètodes catalítics per a la millora de processos industrials. Durant dos anys va poder expandir els seus coneixements en l'àrea de la catàlisi homogènia i va guanyar certa perspectiva en els aspectes més rellevants dins de la indústria química. Va ser especialment important per a la BASF el projecte dedicat a la síntesi directa d'1,2-aminoalcohols catalitzada per ruteni a partir d' α -aminonitrils [7].

Canvi de trajectòria: del laboratori al món editorial

Gairebé al final de la seva estada postdoctoral, CaRLa va rebre la visita d'una representant de Wiley-VCH (VCH és la sigla de Verlag Chemie, 'Editorial de Química') [8], entitat dedicada a publicar informació científica, tècnica i especialitzada (llibres, revistes i col·leccions de dades), i a

Correspondència: Pilar Calleja
Wiley-VCH
Boschstraße 12
69469 Weinheim (Germany)
Tel.: +49 6201 606 335
A/e: pcallejara@wiley.com
Twitter: [@pcalleja515](https://twitter.com/pcalleja515)

col·laborar amb un nombre cada cop més gran de societats i associacions científiques, entre les quals, la Gesellschaft Deutscher Chemiker (GDCh) o Chemistry Europe [9]. Poc després d'aquella inesperada visita, Pilar Calleja va tenir l'oportunitat de veure'n les oficines principals, situades a Weinheim, a pocs kilòmetres de Heidelberg.

Intrigada per conèixer més coses sobre el món editorial, l'abril de 2019 va començar a treballar com a editora científica per a *Chemistry - A European Journal*, i des de fa uns mesos forma part també de l'equip editorial de *ChemCatChem*. En el dia a dia es fa càrrec dels processos d'avaluació (*peer review*), edició i correcció d'articles científics, principalment enfocats a les àrees de síntesi orgànica, química organometàl·lica i catàlisi. Està en contacte constant amb els autors de molts grups de recerca i gaudeix de l'oportunitat de viatjar a congressos per tal de fomentar la comunicació científica, resoldre dubtes i crear nous vincles professionals. Actualment està implicada en diversos projectes (per exemple, *Special Issues*, *Virtual Collections* o *Science Voices* [10]) i en l'organització i la difusió d'activitats relacionades amb el 25è aniversari de *Chemistry - A European Journal* [11], i també forma part de l'equip encarregat de les xarxes socials de Chemistry Europe. En definitiva, la feina d'editora és molt més dinàmica i enriquidora del que de vegades es podria imaginar, i permet mantenir un contacte de primera mà amb la ciència i la recerca.

Referències i altres fonts

- [1] CALLEJA, P.; ESTEVE, J.; COJOCARU, P.; MAGAGNIN, L.; VALLÉS, E.; GÓMEZ, E. «Developing plating baths for the production of reflective Ni-Cu films». *Electrochim. Acta*, 62 (2012) p. 381-389.
- [2] *ICIQ Summer Fellows* [en línia]. <<http://www.iciq.org/outreach/undergraduates/iciq-summer-fellows>> [Consulta: 28 abril 2020].
- [3] Premi Extraordinari del Màster Síntesi i Catàlisi (2011-2012). Universitat Rovira i Virgili (URV) i Institut Català d'Investigació Química (ICIQ).
- [4] CALLEJA RAMOS, P. *Gold-catalyzed synthesis of 5 and 6-membered rings for the construction of molecular diversity*. Tesi doctoral. Tarragona: Universitat Rovira i Virgili, 2017. També disponible en línia a: <<https://www.tdx.cat/handle/10803/440511>> [Consulta: 28 abril 2020].
- [5] a) CALLEJA, P.; MURATORE, M. E.; JIMÉNEZ, T.; ECHAVARREN, A. M. «Diastereoselective gold(I)-catalyzed [2+2+2] cycloaddition of oxo-1,5-enynes». *Synthesis*, 48 (2016), p. 3183-3198.
- b) CALLEJA, P.; PABLO, Ó.; RANIERI, B.; GAYDOU, M.; PITAVAL, A.; MORENO, M.; RADUCAN, M.; ECHAVARREN, A. M. « α,β -unsaturated gold(I) carbenes by tandem cyclization and 1,5-alkoxy migration of 1,6-enynes: Mechanisms and applications». *Chem. Eur. J.*, 22 (2016), p. 13613-13618. Vegeu la tesi doctoral [4], per a altres publicacions relacionades.
- [6] PATILLO, C. C.; STRAMBEANU, I. I.; CALLEJA, P.; VERMEULEN, N. A.; MIZUNO, T.; WHITE, M. C. «Aerobic linear allylic C-H amination: Overcoming benzoquinone inhibition». *J. Am. Chem. Soc.*, 138 (2016), p. 1265-1272.
- [7] CALLEJA, P.; ERNST, M.; HASHMI, A. S. K.; SCHAUB, T. «Ruthenium-catalyzed deaminative hydrogenation of amino nitriles: Direct access to 1,2-amino alcohols». *Chem. Eur. J.*, 25 (2019), p. 9498-9503.
- [8] *Wiley-VCH* [en línia]. <<http://www.wiley-vch.de/en>> [Consulta: 28 abril 2020].
- [9] *Chemistry Europe* [en línia]. <<http://chemistry-europe.onlinelibrary.wiley.com>> [Consulta: 28 abril 2020].
- [10] *Science Voices* són un nou tipus d'articles dedicats a compartir punts de vista. Podeu trobar-ne més informació a: <[http://chemistry-europe.onlinelibrary.wiley.com/doi/toc/10.1002/\(ISSN\)1521-3765.science-voices](http://chemistry-europe.onlinelibrary.wiley.com/doi/toc/10.1002/(ISSN)1521-3765.science-voices)> [Consulta: 28 abril 2020].
- [11] *25th Anniversary of Chemistry - A European Journal* [en línia]. <<http://chemistry-europe.onlinelibrary.wiley.com/hub/journal/15213765/twenty-five>> [Consulta: 28 abril 2020].

Químics catalans al món: Marc Vendrell Centre for Inflammation Research (Escòcia, Regne Unit)



Marc Vendrell i el Centre for Inflammation Research (Escòcia, Regne Unit). Fotografies cedides per Marc Vendrell.

Trajectòria professional

Marc Vendrell es va doctorar en ciències químiques a la Universitat de Barcelona (UB) el 2007, incloent-hi una estada a la Universitat de Nottingham, al Regne Unit (2005-2006). Després d'una estada postdoctoral al Singapore Bioimaging Consortium (pertanyent a l'Agència de Ciència, Tecnologia i Recerca de Singapur, A*STAR), un centre d'excel·lència en tecnologies de la imatge fundat per Sir George Radda, el doctor Vendrell va començar la seva carrera independent a la Universitat d'Edimburg l'any 2012, amb la visió de desenvolupar sondes químiques fluorescents que es poguessin aplicar en l'àmbit clínic. Des de l'any 2020, ocupa a la Universitat d'Edimburg una càtedra de química translacional i imatge biomèdica.

Química i medicina

L'any 2012, el professor Vendrell va rebre una prestigiosa beca del Consell de Recerca Mèdica del Regne Unit per treballar a la Facultat de Medicina de la Universitat d'Edimburg, amb una llarga tradició en investigació mèdica pionera i exalumnes com

els professors James Young Simpson, Charles Darwin, Arthur Conan Doyle o Valentí Fuster. L'estada a la Facultat de Medicina li va permetre establir vincles amb biòlegs, immunòlegs, metges i empreses biotecnològiques i farmacèutiques que han estat vitals per desenvolupar noves tecnologies clíniques. El grup del professor Vendrell ha estat pioner en el disseny de nous agents d'imatge amb una selectivitat i sensibilitat sense precedents. En els darrers vuit anys, el seu grup ha creat un ambiciós programa d'investigació que ha combinat química, biologia i medicina, i ha rebut més de deu milions d'euros de finançament per part d'institucions d'Europa i del Regne Unit. El 2017, el professor Vendrell va rebre una prestigiosa ERC Consolidator Grant per produir les primeres sondes químiques que permetin estudiar la funció de cèl·lules immunològiques en tumors en temps real. Aquest nivell excepcional de suport econòmic i institucional és un testimoni de la recerca innovadora i d'alt impacte del professor Vendrell, que ha rebut diversos premis i distincions internacionals (Fellow of the Royal Society of Chemistry 2017, Premi Marcial Moreno 2018, Premi Talent Emergent de la Societat de Científics Espanyols al Regne Unit 2019).

La nova generació de científics multidisciplinaris

Atès que treballa tant a la Facultat de Química com a la Facultat de Medicina d'Edimburg, el professor Vendrell té un gran compromís per educar les noves generacions de científics multidisciplinaris. El seu laboratori està format per una quinzena de persones de múltiples països i en el seu grup hi han estudiat

Correspondència: Marc Vendrell
Centre for Inflammation Research
Edinburgh BioQuarter
The University of Edinburgh
47 Little France Crescent
Edinburgh EH16 4TJ (UK)
Tel.: +44 131 242 7788
A/e: Marc.Vendrell@ed.ac.uk

més de quaranta científics, alguns dels quals han seguit carreres independents d'èxit a l'acadèmia i a la indústria. Un dels valors principals del grup de recerca del professor Vendrell és educar estudiants de doctorat i científics postdoctorals en un entorn altament interdisciplinari, de manera que puguin col·laborar amb altres grups acadèmics i empreses d'arreu del món. En aquest sentit, el grup del professor Vendrell ha establert col·laboracions múltiples amb grups de recerca a Catalunya i a Espanya que han facilitat la formació bilateral de científics: són els grups dels professors Lavilla i Delgado (Barcelona), el professor Goñi (Bilbao), els professors Álvarez-Manzaneda i Díaz-Mochón (Granada), el doctor Montenegro (Santiago de Compostella) i el professor Chiara (Madrid). Des de l'any 2012, el grup del professor Vendrell ha acollit nombrosos estudiants de doctorat d'universitats espanyoles i científics postdoctorals amb beques Marie Curie o de la Fundació Martín Escudero. Aquestes col·laboracions han donat lloc a publicacions científiques d'alt impacte, patents, projectes europeus i invitacions per examinar tesis en diferents institucions catalanes i espanyoles.

Recerca innovadora

El grup de recerca del professor Vendrell ha demostrat una productivitat científica del més alt nivell, amb múltiples pu-

blicacions en revistes d'alt impacte en el camp de la química biològica (per exemple, *Nature Chemical Biology*, *Nature Communications*, *Nature Protocols*, *JACS*, *ACS Central Science*, *Angewandte* i *Chemical Science*, entre d'altres) i onze patents (set d'elles des de la formació del grup a Edimburg). La seva recerca ha estat destacada al portal del Servei d'Informació Comunitari sobre Recerca i Desenvolupament (CORDIS), que selecciona els projectes europeus més innovadors i d'impacte més alt, i en nombroses publicacions especials que destaquen la recerca de talents emergents: *2018 Future of Biochemistry*, *2018 Chem. Soc. Rev. Emerging Investigators*, *2017 Biological Optical Imaging*, *2017 Chemosensors & Logic Gates* o *2016 ChemComm Emerging Investigators*.

La contribució acadèmica més important del grup de recerca del professor Vendrell ha estat el desenvolupament de noves estratègies per produir sondes químiques amb característiques òptiques, algunes de les quals s'han provat en estudis amb humans a Edimburg. Preparar-les ha estat possible gràcies a noves aproximacions sintètiques (*JACS*, 2013 [1]; *ACS Cent. Sci.*, 2017 [2]; *Angew. Chem.*, 2017 [3]; *Angew. Chem.*, 2019a [4]) que han donat lloc a sondes fluorescents que ara són d'ús general per part de la comunitat científica. El grup del professor Vendrell també ha inventat la tecnologia Trp-BODIPY per produir marcadors basats en pèptids fluores-

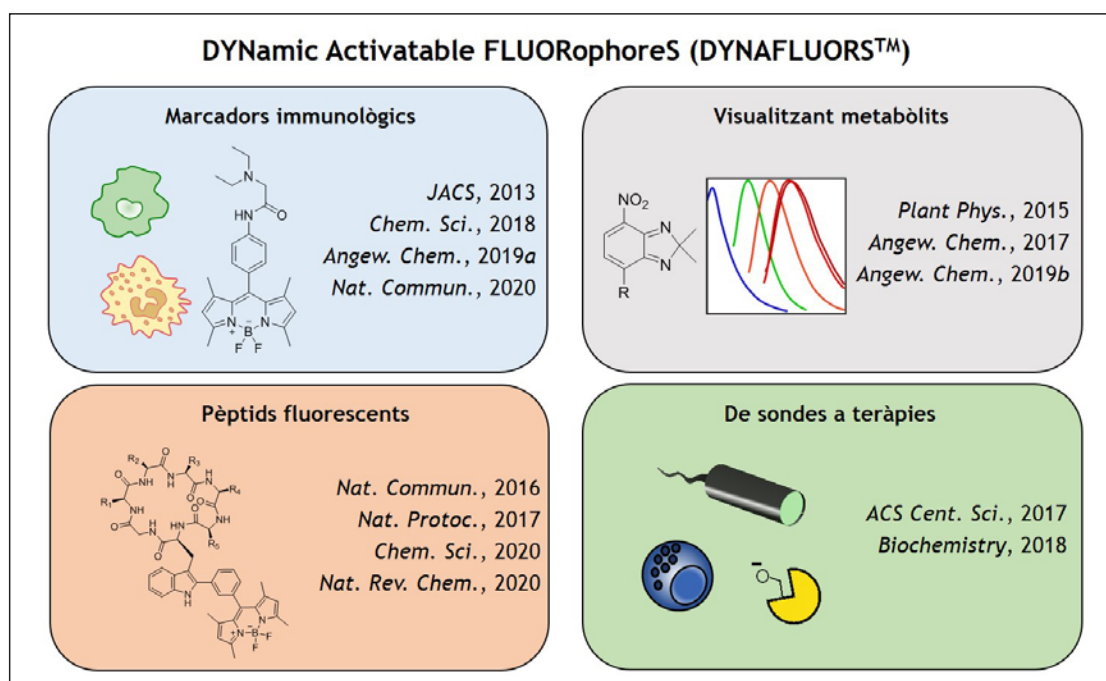


FIGURA 1. Tipus de sondes fluorescents i teràpies, amb les corresponents publicacions, desenvolupades al grup del doctor Vendrell. Elaboració pròpia a partir de les referències [1-13].

cents compatibles amb l'anàlisi de mostres humanes (*Nat. Comm.*, 2016 [5]; *Nat. Comm.*, 2020 [6]; *Nat. Rev. Chem.*, 2020 [7]) (figura 1). Les sondes han estat patentades i llicenciades a diferents empreses (Sigma, BioLegend, CRB), que les comercialitzen arreu del món. Les col·laboracions amb la indústria són una part molt important de la recerca del professor Vendrell, que ha dirigit diferents projectes amb empreses biotecnològiques i farmacèutiques. També forma part de consultories i comitès d'assessorament d'algunes empreses.

No només ciència: el compromís amb la societat

Finalment, el grup de recerca del professor Vendrell està compromès a organitzar activitats per construir ponts entre els científics i la societat: en especial, activitats per atraure l'interès de les futures generacions de científics i implicar-los. L'any 2017, el professor Vendrell va fer la xerrada plenària al IV Simposi de Joves Investigadors de la Societat Espanyola de Química Terapèutica (SEQT) i també ha ofert xerrades a escoles com a ambaixador Marie Curie. El professor Vendrell també s'ha implicat en l'organització de tallers per a nenes i nens al Festival Internacional de Ciència d'Edimburg des de l'any 2014 (figura 2). Aquest lideratge en projectes entre sectors ha estat valorat recentment per l'Acadèmia de Ciències Mèdiques del Regne Unit per seleccionar-lo com un dels membres del programa Future Leaders in Innovation, Enterprise and Research (FLIER), per ajudar joves innovadors a crear projectes de col·laboració entre els acadèmics, els clínics, la indústria i la societat.

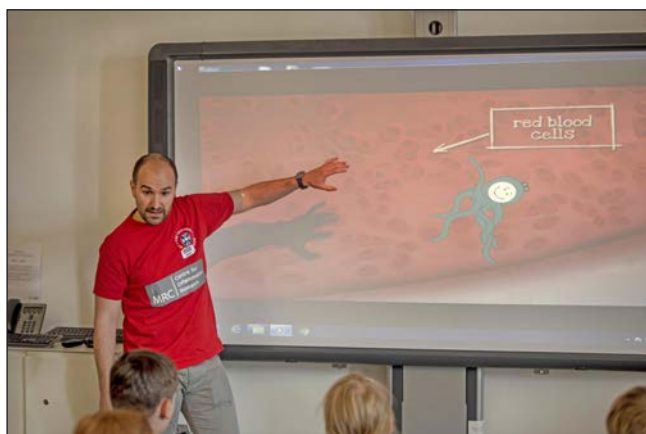


FIGURA 2. Xerrada de divulgació del doctor Vendrell. Fotografia cedida per Marc Vendrell.

Referències

- [1] VENDRELL, M. [et al.]. «Multicomponent reactions for de novo synthesis of BODIPY probes: In vivo imaging of phagocytic macrophages». *JACS*, 135 (2013), p. 16018-16021.
- [2] VENDRELL, M. [et al.]. «Chemical modulation of in vivo macrophage function with subpopulation-specific fluorescent prodrug conjugates». *ACS Cent. Sci.*, 3 (2017), p. 995-1005.
- [3] VENDRELL, M. [et al.]. «Modern synthetic avenues for the preparation of functional fluorophores». *Angew. Chem. Int. Ed.*, 56 (2017), p. 3758-3769.
- [4] VENDRELL, M. [et al.]. «SCOTfluors: Small, conjugatable, orthogonal and tunable fluorophores for in vivo imaging of cell metabolism». *Angew. Chem. Int. Ed.*, 58 (2019), p. 6911-6915.
- [5] VENDRELL, M. [et al.]. «Spacer-free BODIPY fluorogens in antimicrobial peptides for direct imaging of fungal infection in human tissue». *Nat. Commun.*, 7 (2016), p. 10940-10948.
- [6] VENDRELL, M. [et al.]. «A fluorogenic cyclic peptide for imaging and quantification of drug-induced apoptosis». *Nat. Commun.* [en línia] (2020). <<https://doi.org/10.1038/s41467-020-17772-7>>.
- [7] VENDRELL, M. [et al.]. «Fluorescent amino acids as versatile building blocks for chemical biology». *Nat. Rev. Chem.*, 4 (2020), p. 275-290.
- [8] VENDRELL, M. [et al.]. «Tricarbocyanine N-triazoles: The scaffold-of-choice for long-term near-infrared imaging of immune cells in vivo». *Chem. Sci.*, 9 (2018), p. 7261-7270.
- [9] VENDRELL, M. [et al.]. «A fluorescent activatable AND-Gate chemokine CCL2 enables in vivo detection of metastasis-associated macrophages». *Angew. Chem. Int. Ed.*, 58 (2019), p. 16894-16898.
- [10] VENDRELL, M. [et al.]. «Preparation of a Trp-BODIPY fluorogenic amino acid to label peptides for enhanced live-cell imaging». *Nat. Protocols*, 12 (2017), p. 1588-1619.
- [11] VENDRELL, M. [et al.]. «Fluorogenic Trp(redBODIPY) cyclopeptide targeting keratin 1 for imaging of aggressive carcinomas». *Chem. Sci.*, 11 (2020), p. 1368-1374.
- [12] VENDRELL, M. [et al.]. «Multispectral phloem-mobile probes: Properties and applications». *Plant Physiology*, 167 (2015), p. 1211-1220.
- [13] VENDRELL, M. [et al.]. «Fluorophore-drug conjugates to unravel the mechanisms of action of therapeutic assets». *Biochemistry*, 57 (2018), p. 175-176.

Activitats destacades de la Societat Catalana de Química

Conferències Enric Casassas i Fèlix Serratosa

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

La XIX Conferència Enric Casassas es va celebrar al Parc Científic i Tecnològic de la Universitat de Girona (UdG) el 17 de desembre de 2019. A la jornada d'enguany, sota el títol «Metodologia analítica en investigació mèdica», es van presentar algunes de les darreres aportacions de la química analítica a l'àmbit del diagnòstic, el tractament i la prevenció de les malalties humanes. El programa de l'acte va incloure quatre ponències: «Aplicació assistencial de diferents metodologies d'anàlisi bioquímica», per Maite Serrando i Querol, del Servei d'Anàlisis Clíniques de l'Hospital Universitari de Girona Doctor Josep Trueta; «Potencial de la metabolòmica dirigida en investigació mèdica», per Óscar Pozo Mendoza, de l'Institut Hospital del Mar d'Investigacions Mèdiques (IMIM); «La doble problemàtica actual del dolor patològic: ni diagnòstic adequat ni tractaments eficients», per Pere Boadas Vaello, del Departament de Ciències Mèdiques de la UdG, i «Espectrometria de masses MALDI-TOF y quimiometria: el tándem que proporciona una herramienta de diagnóstico del dolor en modelos preclínicos», per Eladia María Peña Méndez, del Departament de Química de la Universitat de La Laguna.

La primera sessió de la 25a Conferència Fèlix Serratosa va tenir lloc a l'auditori de l'Institut Català d'Investigació Química (ICIQ) el 20 de gener de 2020, amb la conferència del doctor Rubén Martín Romo, de l'ICIQ, titulada «Ni-catalyzed functionalization of remote sp³ C-H bonds», i la del professor Erick M. Carreira, de l'Escola Politècnica Federal de Zuric (Suïssa), titulada «Advances in catalysis». La segona sessió d'aquesta edició es va celebrar el 21 de gener de 2020 a la Facultat de Química de la Universitat de Barcelona (UB), amb la segona conferència del professor Erick M. Carreira, titulada «Surprises and discovery with chemistry and biology with natural products».

Commemoració del Premi Nobel de Química 2019

El 19 de desembre de 2019 es va dur a terme, a la seu de l'Institut d'Estudis Catalans (IEC), l'acte científic amb motiu de la commemoració del Premi Nobel de Química 2019, que en-

guany es va concedir als investigadors John B. Goodenough, M. Stanley Whittingham i Akira Yoshino pel desenvolupament de les bateries de liti que alimenten els telèfons mòbils. L'acte va ser presidit per Joandomènec Ros, president de l'IEC, i per Carles Bo, president de la Societat Catalana de Química. En el transcurs de la sessió, la professora M. Rosa Palacín, de l'Institut de Ciència de Materials de Barcelona (ICMAB-CSIC) i experta en el camp de recerca del Premi Nobel del 2019, va pronunciar la conferència «Les bateries d'ió liti: de la química d'intercalació al món recarregable». La seva xerrada es recull en aquest número de la revista en format d'article.

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 2018-2019. L'acte es va cloure amb la lectura teatralitzada del poema «La taula periòdica», de David Jou, membre de l'IEC, a càrrec de Sílvia Panisello, rapso-
da, i Sinta Salvadó, violoncellista.



Davant, d'esquerra a dreta, el president de la SCQ; el president de l'IEC, i la vicepresidenta de la SCQ, Nora Ventosa, amb els nous doctors del curs 2018-2019 en l'àmbit de la química, darrere. Fotografia cedida per l'Institut d'Estudis Catalans (IEC).

Onzena Trobada de Joves Investigadors dels Països Catalans

L'Onzena Trobada de Joves Investigadors dels Països Catalans va tenir lloc a Vilanova i la Geltrú, entre el 28 i el 30 de gener de 2020, a la seu de l'Escola Politècnica Superior d'Enginyeria (EPSEVG-UPC). El Comitè Organitzador el van integrar tots els membres de la Junta de la Societat Catalana de Química. El Comitè Local d'Organització va estar format pels professors de l'EPSEVG-UPC Salvador Butí Papiol, Joaquim Olivé Duran, Nati Salvadó Cabré i Montserrat Mestres Romeu.

Aquesta edició es va celebrar com a continuació de la reunió anual de la Xarxa Europea de Químics Joves (European Young Chemists' Network, EYCN), que es va desenvolupar a Sitges del 26 al 28 de gener, per la qual cosa la trobada va comptar amb la intervenció del president de l'EYCN, Antonio M. Rodríguez, investigador de la Universitat de Castella-la Manxa.

En aquesta edició es va poder gaudir de quatre conferències plenàries impartides per investigadors de prestigi reconegut. Els professors Nati Salvadó i Salvador Butí, del Departament d'Enginyeria Química de l'EPSEVG-UPC, van impartir la conferència inaugural, titulada «Una pinzellada química: els carboxilats de metall». Sílvia Lacorte, de l'Institut de Diagnosi Ambiental i Estudis de l'Aigua (IDAEA-CSIC); Claudia Bonfio, del Medical Research Council Laboratory of Molecular Biology de la Universitat de Cambridge, i Julio Lloret-Fillol, de l'ICIQ, van ser els responsables de les altres tres conferències plenàries.

Seguint la mateixa filosofia de les edicions anteriors, la part primordial de la trobada es va centrar en les comunicacions orals dels joves investigadors. Les diferents xerrades es van organitzar en sessions paral·leles per poder atendre totes les sol·licituds. Concretament, la jornada es va dividir en set simposis: «Teoria i modelatge», «Metodologia sintètica de compostos orgànics i inorgànics», «Materials i química de l'estat sòlid», «Biomolècules, metal·labiomolècules i biomimetisme», «Catàlisi», «Metodologia analítica» i «Medi ambient i qualitat de vida». També, com a les edicions anteriors, es va premiar la comunicació oral més destacada de cada simposi. En aquest número de la revista es recullen en format d'article sis de les set xerrades premiades.

La trobada d'enguany es va clausurar amb una taula rodona, que, sota el títol «Nous horitzons per a joves doctors», pretenia mostrar als joves doctors altres sortides professionals més enllà de la recerca i la innovació en institucions públiques o privades. La taula rodona va reunir quatre ponents procedents d'àmbits professionals molt diversos. Concretament, hi van intervenir com a ponents Anna May Masnou, responsable de Comunicació i Divulgació de l'ICMAB-CSIC; Dolores Melgar Freire, de la Science Foundation Ireland Fellow for International Affairs; Stefan Platikanov, consultor científic i investigador de l'IDAEA-CSIC, i Santi Sala i Vergés, conseller delegat de Nanomol Technologies, SL.

Des de la Junta de la Societat Catalana de Química volem agrair a tots els joves la participació i felicitar-los per l'eleva-

da qualitat de tots els treballs presentats i l'entusiasme que van mostrar.



Assistents a l'Onzena Trobada de Joves Investigadors dels Països Catalans. Fotografia cedida per l'Institut d'Estudis Catalans (IEC).

Premis Sant Jordi 2020

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 elaborat per alumnes d'universitats de terres de llengua catalana, va premiar, a l'edició d'enguany, el treball de Marina de la Cruz Hernández titulat *Valorització de la canola com a biosorbent de metalls pesants en aigües. Efecte dels microorganismes presents en la canola*.

L'acte de lliurament dels Premis Sant Jordi es va cancel·lar, degut a la situació d'alerta provocada per la COVID-19.

Patrocini d'altres actes científics

La Societat Catalana de Química, en la mesura de les seves possibilitats, patrocina i col·labora en l'organització de diverses activitats que tenen lloc en diferents institucions del país. Enguany, a causa de l'estat d'emergència originat per la COVID-19, alguns dels actes que s'organitzaven periòdicament en col·laboració amb la Societat Catalana de Química, com, per exemple, la jornada *Medi ambient i societat*, han estat cancel·lats.

El 30 de gener i el 4 i 6 de febrer de 2020 es van celebrar a la Universitat Rovira i Virgili (URV) les XIII Jornades sobre Quími-

ca Verda. Aquest any, el títol de l'activitat va ser «El paper de la química a l'alimentació». En aquesta edició es van oferir activitats diverses, com ara visites a empreses i una conferència sobre els insectes com a nous ingredients per dissenyar productes alimentaris.

El 27 de novembre, Amical Wikimedia i la Societat Catalana de Química van organitzar la viquimarató *150è aniversari de la taula periòdica*. L'objectiu principal de la viquimarató era millorar i incrementar la qualitat dels continguts disponibles a la *Viquipèdia* sobre els elements de la taula periòdica (la *Viquipèdia* en català oferia un article per a cadascun dels cent divuit elements químics, per bé que una vintena estaven mancats de referències i poc més d'una quinzena eren textos molt curts i amb un gran marge de millora pel que fa a la qualitat de la informació proporcionada). El programa de la jornada va incloure un breu taller d'introducció sobre la *Viquipèdia*, a càrrec de voluntaris socis d'Amical Wikimedia, i la marató d'edicions, en què els participants van col·laborar a engrandir i millorar les pàgines de la *Viquipèdia* emprant els materials que la Societat Catalana de Química va posar al seu abast.

Catorzena edició dels Premis de Batxillerat i XXXII Debat de Química a l'Institut d'Estudis Catalans

En l'edició d'enguany dels premis als millors treballs de recerca de batxillerat dins l'àmbit de la química, es van mantenir tant l'elevada participació com l'excellent qualitat de tots els treballs presentats, segons la comissió avaluadora encarregada de seleccionar els treballs guanyadors. Tanmateix, en aquesta edició, degut a les restriccions per la pandèmia de la COVID-19, els estudiants premiats i els finalistes no van poder gaudir d'una estada científica en una institució catalana de recerca.

Els guanyadors de l'edició del 2020 van ser dos primers premis *ex aequo*: *Recuperació de metalls preuats de residus electrònics mitjançant un catalitzador biològic*, elaborat per Paula Gràcia Rodríguez i David Pujol Raluy, de l'Institut d'Auro (Santpedor), i *L'aigua d'Esparreguera, 2019*, elaborat per Ferran Estrella Serra i Anna Raya Muñoz, de l'Institut El Cairat (Esparreguera). La dotació de cada primer premi (*ex aequo*) va ser de 600 euros.

També es van concedir tres accèssits de 300 euros cadascun: a Arnau García Labaila, de l'Institut Creu de Saba (Olesa de Montserrat), pel treball titulat *Nanomedicina: un (r)evolucionari camí per combatre el càncer*; a Judit Gorgori Díez del Corral, del Col·legi Lestonnac (Barcelona), pel treball titulat *El color de la llet*, i a Núria Agustí Vilaró, de l'Institut Seròs (Seròs), pel treball titulat *Anàlisi quantitativa de dotze plaguicides en cabell*.

Onze treballs més van rebre una menció honorífica: els dels estudiants Fernando Enriquez Barrero, del Col·legi Claret (Barcelona); Marina Travé Ferrer, de l'Institut Alt Penedès (Vilafranca del Penedès); Sofia Dávila Bernal, de l'Institut de Celrà (Celrà); Ona Pallejà i Martínez, de l'Institut XXV Olimpíada (Barcelona); Aina Mena Grañó, de l'Institut Pau Casals (Badalona); Eric Garcia Barraza, del col·legi Saint George's School (Fornells de la Selva); Ariadna Val Prieto, de l'Institut Matadepera (Matadepera); Blanca Cusiné Jiménez, de l'Institut Alt Penedès (Vilafranca del Penedès); Joan Llorens i Font, de l'Institut Pere Alsius i Torrent (Banyoles); Clàudia Segura Gavallda, del Col·legi Mare de Déu del Carme (Tarragona), i Aina Morros Torres, de l'Institut Torredembarra (Torredembarra).



Moment de la ponència de Neus Sanmartí en el XXXII Debat de Química. Fotografia cedida per l'Institut d'Estudis Catalans (IEC).

L'acte de lliurament dels premis, que generalment se celebra al maig, dins la jornada del Debat de Química a l'IEC, es va ajornar. Finalment, es van fer el lliurament dels premis i el XXXII Debat de Química, en format reduït, el 16 de setembre de 2020, al Pati de la Casa de Convalescència de l'Institut d'Estudis Catalans. En la jornada d'enguany, la professora Neus Sanmartí, del Departament de Didàctica de la Matemàtica i de les Ciències Experimentals de la Universitat Autònoma de Barcelona, va presentar la ponència titulada «Els treballs de recerca en química i la relació amb els ODS».

Tot seguit, es va iniciar el debat «Els treballs de recerca a batxillerat: què aporten i què haurien d'aportar a l'alumnat?» entre la ponent i els assistents a l'acte. A continuació, les dues parelles d'alumnes guanyadores del premi al millor treball de recerca van exposar un resum del seu treball. En aquesta edició, la casa Pidiscat va entregar als dos centres guanyadors un val de 250 euros per a l'adquisició de material de laboratori.

A tots, moltes felicitats des de la Junta de la Societat Catalana de Química.



Presentació del treball de recerca premiat de Paula Gràcia Rodríguez i David Pujol Raluy. Fotografia cedida per l'Institut d'Estudis Catalans (IEC).

Activitats del darrer trimestre de l'Any Internacional de la Taula Periòdica

Durant el darrer trimestre del 2019, la Societat Catalana de Química va continuar col·laborant, impulsant o promovent múltiples activitats per celebrar l'Any Internacional de la Taula Periòdica dels Elements Químics (AITP 2019). A continuació en detalllem les més rellevants.

VII Jornades sobre l'Ensenyament de la Física i la Química a l'Educació Secundària

Les VII Jornades sobre l'Ensenyament de la Física i la Química a l'Educació Secundària d'enguany es van sumar a la commemoració de l'AITP 2019. Sota el títol «Any Internacional de la Taula Periòdica dels Elements Químics», es van

programar un seguit d'activitats al voltant de la taula periòdica en l'ensenyament de la química i la millor manera de treballar-la a l'aula. Les jornades van tenir lloc del 24 al 26 d'octubre a la seu de l'IEC (el dia 24) i a l'Institut Químic de Sarrià (els dies 25 i 26), i van consistir en tres conferències, una sessió de comunicacions (en format de xerrada i de pòster) i tres sessions de tallers. Les conferències van ser impartides pel president de la Societat Catalana de Física, Joan Parellada; el professor Josep Ramon Bertomeu, de la Universitat de València, i els doctors Josep Duran i Josep Anton Vieta, de la UdG.

Col·loquis dins el marc de la Festa de la Ciència

El 27 d'octubre de 2019 es va celebrar, al parc de la Ciutadella de Barcelona, un col·loqui sobre l'energia i la mobilitat i un altre sobre la salut i l'aigua en el marc de la Festa de la Ciència 2019.

En el primer col·loqui, moderat pel professor Jordi Llorca, de la Universitat Politècnica de Catalunya (UPC), i titulat «Els elements químics i el seu rol en el subministrament d'energia i la mobilitat», hi van participar com a ponents Lidcaj Herrera (BASF), Miguel Ángel Montero (Covestro) i Marc Torrell (Institut de Recerca en Energia de Catalunya, IREC). Els ponents van exposar amb diversos exemples que ens cal disposar d'un profund coneixement dels elements més complexos per poder generar, emmagatzemar i transportar energia d'una manera molt més sostenible. En el segon col·loqui, moderat per Pau Serra, del Grup Agbar, i titulat «Els elements químics i el seu rol en l'àrea de la salut i l'aigua», hi van participar Sílvia Díaz (IDAEA-CSIC), Teresa García (Institut de Química Avançada de Catalunya, IQAC-CSIC), Manuel Tierno (Ercros) i Carles Pallé (Carbuross Metàlics). Els ponents van exposar els processos de gestió de l'aigua i quins elements són els que permeten que una vegada i una altra l'aigua utilitzada pugui tornar a la natura en condicions.

Acte de cloenda de l'Any Internacional de la Taula Periòdica

El 14 de novembre, coincidint amb la Setmana de la Ciència 2019, es va celebrar a l'Auditori de la Diputació de Tarragona l'acte de cloenda de l'AITP 2019. L'acte va ser conduït pel comunicador científic i escriptor Pere Estupinyà.

Durant l'esdeveniment, el professor de genètica de la UB i divulgador científic David Bueno va presentar el monòleg *La química dels sentiments*. Tot seguit es va projectar el vídeo *The Periodic Table High School*, realitzat per estudiants de l'Institut Guindàvols de Lleida, que va ser premiat per la Societat Catalana de Química i per la Societat Europea de Química (EuChemS) en el concurs de vídeos *In your element*. A continuació va tenir lloc el col·loqui «*Quo vadis química?*», moderat per Pere Estupinyà i amb la participació de Carmen Claver, directora científica del Centre Tecnològic de la Química de Catalunya (CTQC); Xavier Marcet, consultor en estratègia, innovació i empenedoria corporativa; Carles Navarro, director general de BASF Española i president de la Federació Empresarial de la Indústria Química Espanyola (FEIQUE), i Cinta Pastor, química i vicedegana del Col·legi d'Enginyers Graduats i Enginyers Tècnics Industrials de Barcelona. Tot seguit es va interpretar la lectura teatralitzada del poema de David Jou, membre de l'IEC, «La taula periòdica», a càrrec de Sílvia Panisello, rapsoda, i Sinta Salvadó, violoncel·lista.

L'acte va concloure amb els parlaments de Jaume de Puig, vicepresident de l'IEC, i de Carles Bo, president de la Societat Catalana de Química. Bo va agrair, tant a la comissió de la Societat Catalana de Química organitzadora de l'AITP 2019 com a les entitats col·laboradores, la implicació, la dedicació i l'entusiasme. El primer balanç del gran projecte que ha representat la celebració de l'AITP 2019 ha estat més que positiu, tant pel que fa a la qualitat i a la diversitat dels actes organitzats, com a l'assistència amb què han comptat.



Col·loqui «*Quo vadis química?*», a l'Auditori de la Diputació de Tarragona, dins l'acte de cloenda de l'AITP 2019. Fotografia cedida per l'Institut d'Estudis Catalans (IEC).



Lectura teatralitzada del poema «La taula periòdica», de David Jou, a l'Auditori de la Diputació de Tarragona, dins l'acte de cloenda de l'AITP 2019. Fotografia cedida per l'Institut d'Estudis Catalans (IEC).

