

MEMÒRIES
DE LA
REIAL ACADÈMIA DE CIÈNCIES I ARTS
DE BARCELONA

TERCERA ÈPOCA NÚM. 1071

VOL. LXIX NÚM. 5

CAP A PROCESSOS SOSTENIBLES PER A LA PRODUCCIÓ QUÍMICA:
UN CAMÍ PERSONAL

MEMÒRIA LLEGIDA PER L'ACADÈMIC ELECTE

Dr. MIQUEL ÀNGEL PERICÀS I BRONDO

A l'acte de la seva recepció del dia 26 de gener de 2023

DISCURS DE RESPOSTA PER L'ACADÈMIC NUMERARI

Excm. Sr. JOSEP FONT CIERCO

Publicada el mes de gener de 2023

B A R C E L O N A

2 0 2 3

© RACAB 2023
1a edició: gener de 2023
Tiratge: 400 exemplars
DL: B-2020-59
ISSN: 2462-3334
Maquetació i impressió: 9.disseny s.l.

Són rigorosament prohibides, sense l'autorització escrita dels titulars del *copyright*, la reproducció total o parcial d'aquesta obra per qualsevol procediment i suport, incloent-hi la reprografia i el tractament informàtic, la distribució d'exemplars mitjançant lloguer o préstec comercial, la inclusió total o parcial en bases de dades i la consulta a través de xarxa telemàtica o d'Internet. Les infraccions d'aquests drets estan sotmeses a les sancions establertes per les lleis.

CAP A PROCESSOS SOSTENIBLES PER A LA PRODUCCIÓ QUÍMICA:
UN CAMÍ PERSONAL

MEMÒRIA LLEGIDA PER L'ACADÈMIC ELECTE

Dr. MIQUEL ÀNGEL PERICÀS I BRONDO

A l'acte de la seva recepció del dia 26 de gener de 2023

Excel·lentíssim Senyor President,
Excel·lentíssimes senyores i senyors acadèmics,
Benvolguts familiars i amics que avui m'acompanyeu:

En primer lloc, vull expressar la satisfacció que em provoca haver estat elegit per a formar part de la Reial Acadèmia de Ciències i Arts de Barcelona (RACAB) i el meu agraïment als senyors acadèmics que van presentar i avalar la meva candidatura a la plaça de catàlisi per a la sostenibilitat de la Secció 3a.

Aquesta és una institució amb la qual em sento profundament identificat. Persones que considero els meus mentors en diferents aspectes, com els professors Fèlix Serratosa i Palet, Josep Castells i Guardiola i Santiago Olivella i Nel·lo, n'han format o en formen part actualment. Mestres que influïren en la meva formació com a enginyer químic a l'Institut Químic de Sarrià, com els professors Miquel Gassiot i Matas i Joan Bertran i Rusca, i amics i companys de professió entranyables com els professors Josep Font i Cierco i Ernest Giralt i Lledó, i el doctor Rafel Foguet i Ambrós, són també membres de la RACAB. Com poden imaginar, és per a mi un veritable orgull unir-me a ells en la pertinença a l'Acadèmia.

En particular, vull agrair al professor Josep Font el fet d'haver acceptat respondre al meu discurs en nom de l'Acadèmia.

INTRODUCCIÓ

Em costa recordar quan vaig sentir per primera vegada la paraula *sostenibilitat*, però estic gairebé segur que no formava part ni del llenguatge habitual ni de les preocupacions de la societat en els anys seixanta i setanta del segle passat, quan em vaig formar. Com en tants àmbits, conceptes i mots que persones visionàries posen en circulació passen un temps flotant, primer a penes percebuts i progressivament entesos i assumits, fins que cristal·litzen en els nostres cervells i passen a ocupar un lloc en les nostres consciències.

Les paraules són molt importants en aquest procés. Triar-les bé a l'hora de designar un fenomen determinat influeix molt notablement en la velocitat amb què el fenomen mateix és assumit d'una manera global.

Conceptes i paraules com *primavera silenciosa*, *forat d'ozó*, *guerra del petroli* o *canvi climàtic*, entre d'altres, es van introduir —en moments i contextos diferents— en la nostra manera de pensar i en el nostre llenguatge. Amb el temps, la relació entre totes aquestes paraules i les seves connotacions esdevé evident. El món que habitem és sensible a l'ús que en fem i, amb una capacitat limitada de metabolitzar els nostres desastres (que ja ha estat superada pel nivell actual de població i per les seves pràctiques), si volem lliurar a les generacions noves i futures un món habitable, no hi ha més remei que preocupar-nos des d'ara mateix de la sostenibilitat.

Tot i voler evitar centrar el meu discurs en un pla filosòfic (soc més aviat home d'acció i em moc millor en el terreny de les coses concretes), penso que és bo acotar mentalment els llinars de la sostenibilitat. La Terra és a la pràctica un sistema tancat i, fins i tot si la humanitat arriba a ser capaç de produir tot el que necessita de fonts renovables, emprant per a fer-ho energia també d'origen totalment renovable, el mateix creixement del sistema ha d'acabar per superar els límits de la sostenibilitat. Per tant, tot el que puguem fer per assolir-la es refereix a una determinada (i limitada) escala de temps.

Des d'un plantejament més radical, la química pot contribuir a la sostenibilitat de la nostra forma de vida assegurant que obtenim energia i primeres matèries de fonts totalment renovables. En aquest sentit, estic convençut que el procés situat al capdamunt de la piràmide de la sostenibilitat química és l'obtenció d'hidrogen a partir de l'aigua, emprant —directament o indirecta— energia solar per a fer-ho possible. Voldria raonar per què dic això. Actualment, prop d'un 80 % del consum energètic mundial és en forma de combustibles, mentre que l'altre 20 % és electricitat. Tot i que és raonable que aquesta relació s'alteri amb el temps (per exemple, per l'increment de la mobilitat elèctrica), el consum d'energia no susceptible de distribució es mantindrà elevat. La simple consideració de l'exhauriment progressiu dels combustibles fòssils i dels efectes climàtics de la seva combustió massiva converteix en preemptòria la necessitat de disposar d'un combustible alternatiu, inexhaustible

en la pràctica i lliure d'empremta de carboni. Clarament, l'hidrogen obtingut a partir de l'aigua utilitzant energia derivada de la llum solar compleix aquestes condicions.

La conversió de l'energia solar en *combustible solar* (hidrogen) es pot dur a terme emprant diverses estratègies, algunes de les quals ja estan desenvolupades tecnològicament. La conversió indirecta, per exemple, es basa a acoblar cel·les fotovoltaïques productores d'electricitat amb electrolitzadors. Les dues tecnologies estan ben desenvolupades i ja l'any 2016 es va descriure un sistema d'aquest tipus, constituït per dos electrolitzadors de membrana d'electròlit polimèric (PEM) acoblats en sèrie amb una cel·la solar de triple unió InGaP/GaAs/GaInNAsSb. Aquesta produeix un voltatge prou elevat perquè treballin els electrolitzadors sense cap entrada d'energia addicional. Al llarg de quaranta-vuit hores d'utilització, el sistema assolí una eficiència mitjana de conversió *solar-a-hidrogen* (STH) del 30 % [1].

Un segon procés amb un impacte potencial a escala global és la reducció fotocatalítica del diòxid de carboni cap a productes bàsics de la indústria química, que és actualment objecte d'un gran interès [2]. Caldria afegir a això l'evolució de la *fulla artificial* de Nocera [3] cap a la *fulla biònica*. Utilitzant les eines de la biologia sintètica, un bacteri modificat per bioenginyeria, *Ralstonia eutropha*, és capaç de convertir el diòxid de carboni de l'aire, juntament amb l'hidrogen produït mitjançant els sistemes catalítics de la *fulla artificial*, en biomassa i combustibles líquids, tancant així un cicle complet de fotosíntesi artificial. La *fulla biònica* treballa amb eficiències de conversió *solar-a-biomassa* i *solar-a-combustibles-líquids* que superen de llarg les eficiències més altes de la conversió *solar-a-biomassa* de la fotosíntesi natural [4].

Encara un tercer procés, com és ara el d'Haber-Bosch per a la síntesi de l'amoníac i que constitueix el pilar fonamental de la indústria dels adobs, clau per a l'alimentació humana, també es pot beneficiar de l'hidrogen d'origen no petroquímic (*hidrogen verd*) i de condicions de procés que impliquin un consum energètic més petit. De fet, s'ha descrit molt recentment la síntesi de l'amoníac a partir de nitrogen i hidrogen a temperatura ambient i a pressió atmosfèrica mitjançant un procés mecanocatalític, de moment encara amb un rendiment baix (0,2 %) [5].

El coneixement en aquestes tres àrees cristal·litzarà en el futur —esperem que no massa llunyà— en la implantació de refineries electrocatalítiques, com a pedra angular per a una estratègia més sostenible i més benigna des de la perspectiva ambiental per a la conversió de primeres matèries i energia d'origen renovable en combustibles transportables i productes químics amb valor afegit [6].

Amb vista a la consecució d'aquests objectius, calia també que els químics canviéssim profundament la nostra manera de fer les coses. Una simple visió crítica del treball habitual de laboratori i del que es duu a terme en plantes de producció mostra que els químics podem fer molt per a la millora de la sostenibilitat de la praxi de la ciència química, en qualsevol d'aquests dos nivells.

És clar que l'objectiu de millora pot estar guiat per principis totalment aliens o, fins i tot, oposats a la sostenibilitat (com és ara la maximització del rendiment econòmic), però també és veritat que si el principi que guia el nostre esforç és minimitzar el consum de recursos materials i energètics, fer minvar els riscos tèrmics i de formació de subproductes potencialment perillosos, així com reciclar i reutilitzar els materials emprats, la contribució a una producció sostenible pot ser molt notable amb independència de quin sigui l'origen últim de l'energia i les matèries emprades en els processos.

La implantació d'aquestes idees ha estat un procés llarg, de més de quaranta anys i que possiblement té l'origen en la primera crisi del petroli del 1973. En el meu cas concret, la focalització del meu pensament cap a la problemàtica de la sostenibilitat es remunta a principis de la dècada dels noranta del segle passat, i, inicialment, arrenca de la constatació que la realització pràctica dels processos químics al laboratori —malgrat més d'un segle de progrés científic i tecnològic— era essencialment la mateixa que quan s'havia desenvolupat la química orgànica sintètica, a la segona meitat del segle XIX.

UN CAMÍ PERSONAL CAP A LA SOSTENIBILITAT EN QUÍMICA: ELS ORÍGENS

En aquell moment inicial, la idea que em movia era millorar la reproductibilitat dels processos, per tal de contribuir a evitar resultats erràtics i minimitzar les repeticions no productives d'experiments. Pensava que la solució havia de ser tècnica, basada en l'ús d'instrumentació que incorporés automatismes, servocontrols i monitoratge en línia per a la millora dels processos (figura 1).

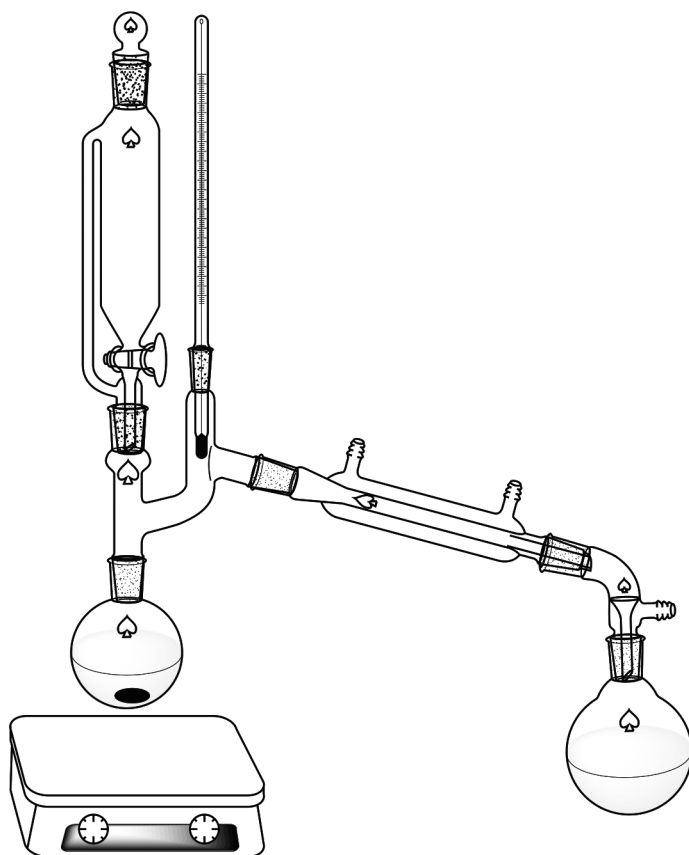


Fig. 1. Utillatge químic actual. Tan sols l'ús d'agitació magnètica i de boques esmerilades de mida estàndard el diferencien del que ja s'emprava al segle XIX.

Aquesta línia de pensament em va dur a impulsar la creació del Servei de Calorimetria de Reacció i Anàlisi Tèrmica de la Universitat de Barcelona, i vull esmentar aquí el professor Josep Maria Ribó, qui em va animar a fer-ho, i el doctor Lluís Solà, qui va ser l'ànima del Servei tot el temps en què jo en vaig ser responsable.

Aquest tipus de plantejament va assolir el *momentum* àlgid a l'inici del segle XXI, coincidint amb la màxima popularitat de la química combinatòria, però mai no va arribar a generalitzar-se per l'elevat cost econòmic dels equips comercials desenvolupats amb aquesta finalitat i per l'excessiva compartimentació dels departaments universitaris i els centres de recerca, que mantenien artificialment separades la química orgànica i l'enginyeria química, a més d'altres disciplines afins. En qualsevol cas, la meua confiança en aquesta aproximació no ha decaïgut amb els anys, com es veurà a la part final d'aquest discurs.

Cronològicament, la focalització en el camp de la síntesi asimètrica i la catàlisi enantioselectiva va jugar un paper clau en l'evolució de la meua visió sobre la temàtica i la problemàtica de la sostenibilitat. En la dècada dels setanta del segle passat, arran de la crisi del Contergan/talidomida que va tenir unes conseqüències terribles per a més de deu mil nadons, es va començar a apreciar la importància de la quiralitat molecular (la mateixa propietat de les mans, que no són superposables entre si, com es mostra a la figura 2) i la necessitat de desenvolupar metodologies que permetessin als químics accedir selectivament a un enantiòmer determinat de les molècules quirals.

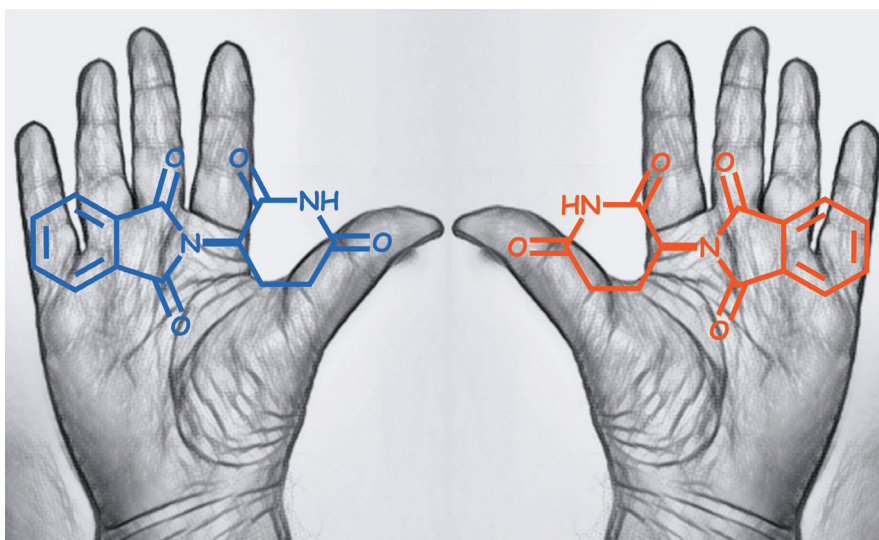


Fig. 2. Els dos enantiòmers de la talidomida que mostren la propietat de la *quiralitat* (la no superposabilitat de les mans).

Inicialment, les metodologies disponibles per a fer això eren molt limitades: alguns processos enzimàtics i la resolució de mesclures racèmiques [7]. A mitjans dels anys vuitanta, junt amb els meus col·legues Albert Moyano i Antoni Riera, vam raonar que el problema de la síntesi asimètrica era una cosa en la qual valia la pena treballar atès el potencial que tenia, i ens vam centrar inicialment en una metodologia que en aquells moments s'estava començant a desenvolupar, consistent en l'ús d'auxiliars quirals.

Un auxiliar quiral és una substància enantiomèricament pura, sovint d'origen natural, que pot introduir-se fàcilment en l'estructura d'un compost orgànic i dirigir la formació de nous centres quirals cap a una configuració determinada. La posterior eliminació química de l'auxiliar quiral permet accedir al compost enantiomèricament pur. El nostre «laboratori», és a dir, el nostre camp de treball, va ser la reacció de Pauson-Khand per a la síntesi de ciclopentenones (figura 3) [8].

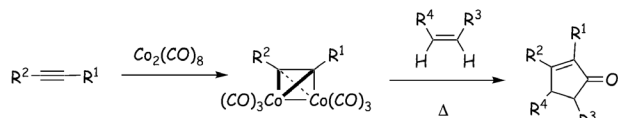


Fig. 3. La síntesi de ciclopentenones de Pauson-Khand.

Com a incís, i com a homenatge a Fèlix Serratosa —el meu director de tesi i qui va ser acadèmic de la RACAB—, voldria esmentar que el meu interès per la reacció de Pauson-Khand es va desfermar arran d'un dels projectes als quals va dedicar més esforç: la síntesi del dodecaedrà mitjançant l'acoblament entre els dos enantiòmers d'una tricetona tricíclica que, en si mateixa, era un objectiu sintètic d'una gran dificultat (figura 4). Treballant amb el meu col·lega Albert Moyano, vam desenvolupar una síntesi senzilla d'aquesta tricetona basada en la reacció de Pauson-Khand, la qual cosa va representar portar el projecte de la síntesi del dodecaedrà a un estadi més avançat.

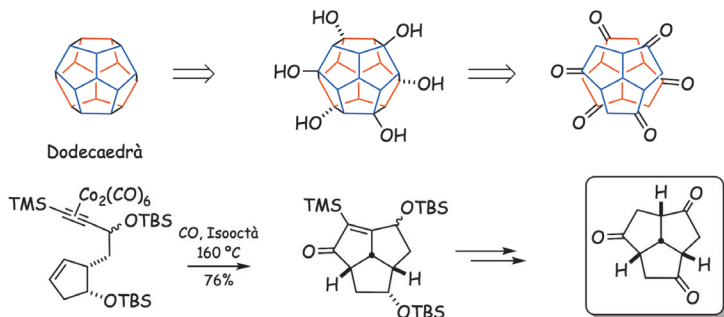


Fig. 4. Proposta de Fèlix Serratosa per a la síntesi del dodecaedrà per acoblament narcisista de dues molècules enantiomèriques de perhidrotriquinacentrona, i síntesi d'aquesta mitjançant la reacció de Pauson-Khand.

El nostre plantejament sobre la utilització d'auxiliars quirals per a la síntesi de ciclopentenones enantiopures mitjançant reaccions de Pauson-Khand es mostra a la figura 5. Quan l'auxiliar quiral forma part de l'esquelet carbonat de les molècules precursors, com es mostra a la part superior de la figura, aquesta aproximació sempre implica passos de reacció addicionals destinats a suprimir-lo dels productes. D'altra banda, si en comptes d'un auxiliar quiral s'empra un lligand quiral coordinat a cobalt, aquests processos addicionals ja no són necessaris. A més, aquesta aproximació podria permetre un ús del lligand quiral en quantitat catalítica i milloraria l'economia del procés.

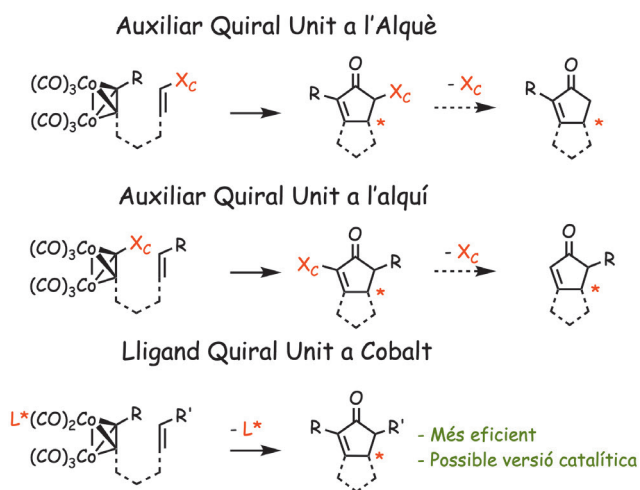
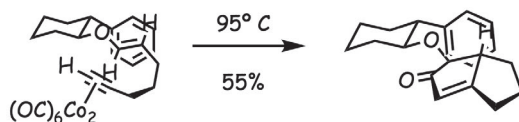
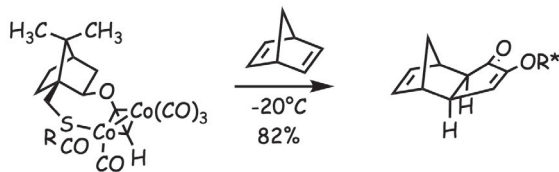


Fig 5. Aproximacions a la reacció de Pauson-Khand enantioselectiva mitjançant l'ús d'auxiliars i lligands quirals. Als dibuixos, un asterisc denota un centre quiral amb configuració definida.

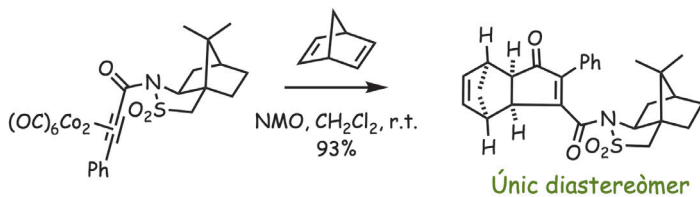
Emprant aquestes aproximacions, vam desenvolupar versions enantioselectives cada cop més eficients de la síntesi de Pauson-Khand de ciclopentenones, tal com es resumeix a la figura 6 [9].



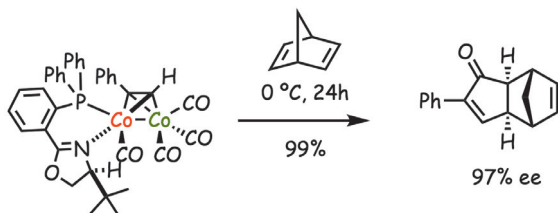
J. Am. Chem. Soc. **1990**, *112*, 9388-9389



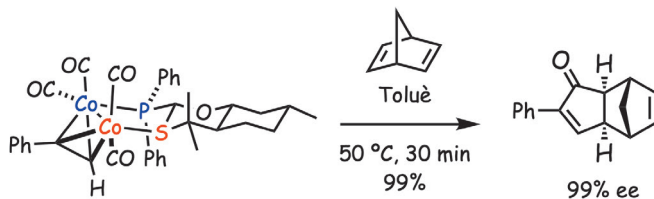
J. Am. Chem. Soc. **1994**, *116*, 2153-2154



J. Am. Chem. Soc. **1997**, *119*, 10225-10226



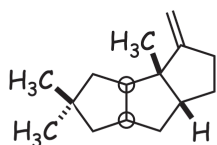
J. Am. Chem. Soc. **2000**, *122*, 7944-7952



J. Am. Chem. Soc. **2000**, *122*, 10242-10243

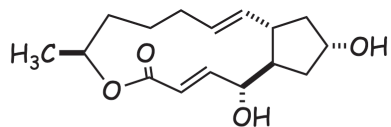
Fig. 6. Versions enantioselectives de la reacció de Pauson-Khand basades en auxiliars i lligands quirals.

Fent ús de les aproximacions basades en auxiliars quirals vam desenvolupar síntesis enantioselectives de diversos productes naturals, tal com es mostra a la figura 7 [9a, 10].



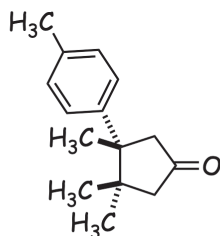
(+)-Hirsutè

J. Am. Chem. Soc. **1990**, *112*, 9388-9389



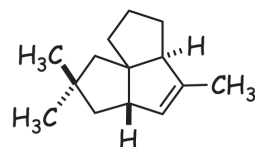
(+)-Brefeldina A

J. Org. Chem. **1995**, *60*, 6670-6671



(+)-β-Cuparenona

J. Org. Chem. **1996**, *61*, 9016-9020



(+)-15-Nor-Pentalenè

J. Org. Chem. **1997**, *62*, 4851-4856

Fig. 7. Productes naturals sintetitzats emprant en el pas clau reaccions de Pauson-Khand enantioselectives.

SÍNTESI ENANTIOSELECTIVA CATALÍTICA I QUÍMICA VERDA

A finals de la dècada dels vuitanta i els primers noranta del segle passat, la catalisi enantioselectiva guanyà un impuls enorme com a eina metodològica per a la producció de substàncies enantiopures. Prenent com a referència les metodologies químiques emprades fins aleshores amb la mateixa finalitat (resolució de mesclures racèmiques i utilització d'auxiliars quirals), la catalisi enantioselectiva representà un pas gegantí cap a la sostenibilitat (figura 8). Cal tenir present aquí que els compostos quirals enantiopurs són importants en el context de llurs activitats biològiques i que, en general, únicament un dels seus enantiòmers presenta l'activitat desitjada. D'aquesta manera, els mètodes que permeten accedir directament a l'enantiòmer que interessa d'aquests compostos (com és el cas de la *l*-DOPA que es mostra a la figura, on el catalitzador controla eficientment per quina cara de la molècula precursora té lloc l'addició d'hidrogen) [11] eviten processar el 50 % de material corresponent a l'enantiòmer no desitjat. Per aquestes característiques, la catalisi enantioselectiva ocupa un lloc prominent en el rànquing de la sostenibilitat.

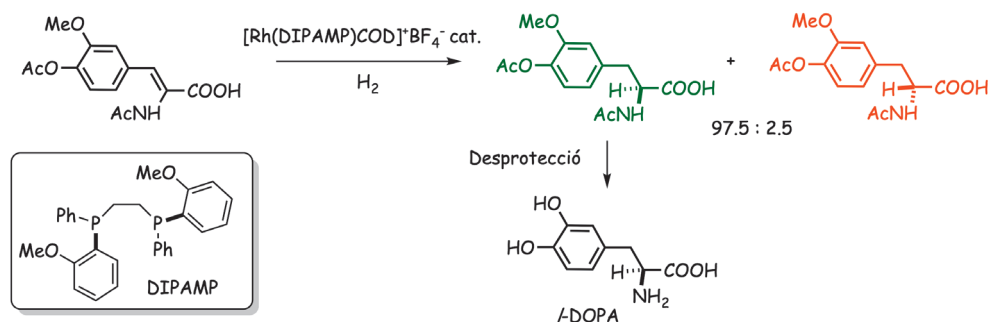


Fig. 8. Síntesi catalítica enantioselectiva de la *l*-DOPA.

En qualsevol cas, la percepció que els químics sintètics tenien sobre aquesta metodologia en les dècades dels setanta i vuitanta estava dominada per una mescla de curiositat i escepticisme. L'ús de metalls de transició, la química dels quals escapava als paradigmes de la química orgànica, i de fosfines complexes com el DIPAMP (una família d'illustres desconegudes per a molts químics) restringia l'interès per la catalisi asimètrica als laboratoris de química inorgànica. Una vegada més, l'excés de compartimentació científica que ubicava els químics sintètics (generalment, orgànics) i els inorgànics en estructures (departaments) diferents actuava com un fre per al desenvolupament del coneixement.

Amb molta probabilitat, el desenvolupament de l'epoxidació asimètrica de Sharpless d'alcohols al·lílics [12] (figura 9) va ser un factor clau per a la popularització

entre la comunitat orgànica dels mètodes de la catàlisi enantioselectiva. Aquesta reacció emprava un metall abundant i poc tòxic —com és el titani— en el seu sistema catalític, i lligands molt fàcilment assequibles —com són ara els èsters de l'àcid tartàric, com a element que controla el curs estereoquímic de la reacció. Una característica singular de l'epoxidació de Sharpless fou que, malgrat que no se'n coneixia el mecanisme, es podia predir quin seria la configuració absoluta del producte de reacció que s'obtidria, simplement coneixent quin dels dos enantiòmers de l'àcid tartàric s'emprava com a lligand.

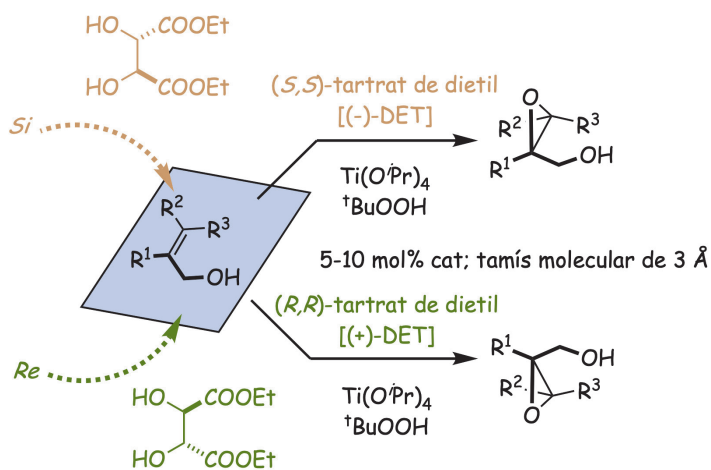
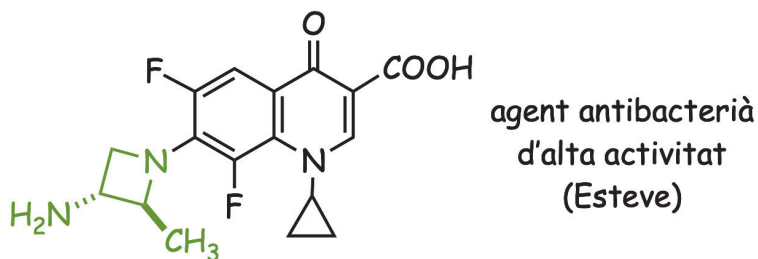


Fig. 9. Model mnemònic per a la predicció del curs estereoquímic de l'epoxidació asimètrica de Sharpless d'alcohols al·lílics.

El model que permet aquesta racionalització està representat a la figura i d'una manera general es compleix. Aquesta predictibilitat pot semblar a hores d'ara banal, però va representar un pas gegantí cap a la conquesta de la tercera dimensió en química. Per aquest treball, Barry Sharpless compartí amb W. S. Knowles i R. Noyori el Premi Nobel de Química de l'any 2001.

Com comentaré més detalladament una mica més endavant, l'epoxidació de Sharpless ha estat per a mi un instrument extraordinàriament útil per a preparar lligands modulars en la catàlisi enantioselectiva. Tanmateix, el meu primer contacte amb aquest procés va ser en el context d'un projecte industrial desenvolupat amb el Grup Esteve i centrat en la preparació d'agents antibacterians del tipus fluoroquinolona en forma enantiopura (figura 10) [13].



Anàlisi Retrosintètica del Fragment Azetidina

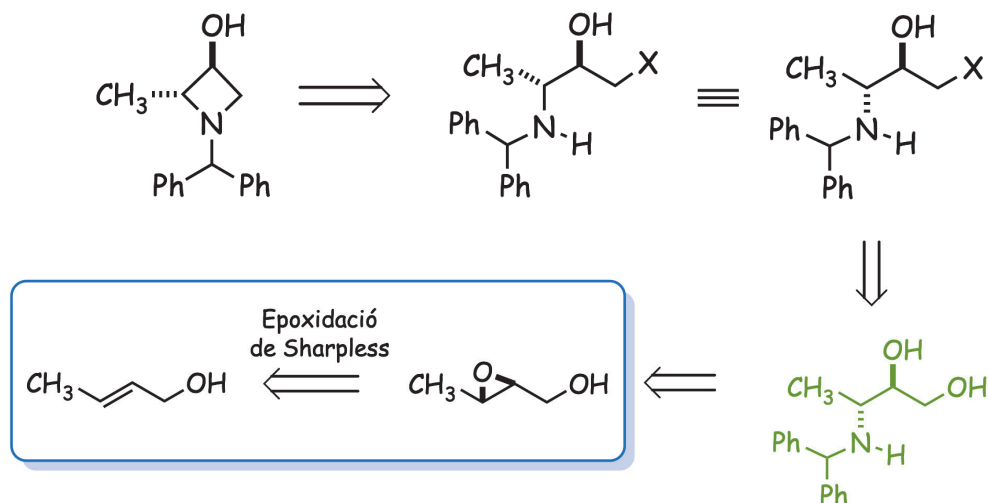


Fig. 10. Aproximació sintètica a azetidines enantiopures mitjançant l'epoxidació de Sharpless.

Voldria fer ara un incís en aquest discurs, que he enquadrat en el meu camí personal cap a la sostenibilitat en química, per a destacar un fet que ha tingut una influència profunda en la sensibilització dels químics davant la problemàtica de la sostenibilitat i que, a la llarga, ha marcat molt notablement el prisma a través del qual mirem els processos químics. Em refereixo a la introducció, des de finals de la dècada dels vuitanta, dels principis del que acabaria essent la *química verda* (figura 11) [14].

1. Prevenió. Prevenir els residus és millor que tractar-los.
2. Economia atòmica. És a dir, intentar maximitzar la incorporació de tots els materials utilitzats en el procés al producte final.
3. Síntesis químiques menys perilloses, a fi d'evitar l'ús o la generació de substàncies tòxiques per als humans i/o el medi ambient.
4. Disseny de productes químics més segurs, garantint-ne la funció i minimitzant-ne la toxicitat.
5. Solvents i substàncies auxiliars més segurs; evitar-los quan sigui possible i, en tot cas, emprar els menys perillosos.
6. Disseny per a l'eficiència energètica de manera que es tendeixi cap a processos que es puguin dur a terme a temperatura i pressió ambient.
7. Ús de primeres matèries renovables quan sigui possible.
8. En els processos sintètics, minimitzar sempre que es pugui les etapes de protecció/desprotecció, activació, etc., que generen productes intermedis amb consum de reactius i solvents i que poden generar residus addicionals.
9. Catalisi. Els processos catalítics són superiors als estequiomètrics.
10. Disseny pensant en la degradació. Els productes químics s'han de dissenyar de manera que no contaminin el medi ambient; un cop acomplerta la seva missió, s'haurien de descompondre en productes no nocius.
11. Anàlisi en temps real per a prevenir la contaminació. Cal desenvolupar metodologies analítiques per al control de processos en temps real per a prevenir la formació de substàncies perilloses no desitjades.
12. Disseny de processos químics intrínsecament més segurs per a la prevenció d'accidents.

Fig. 11. Els dotze principis de la *química verda*.

El poder dels noms pot arribar a ser molt gran, ja que s'unifiquen en una paraula moltes idees relacionades entre si i es poden crear categories. En aquest sentit, la formulació per part de Paul Anastas i John Warner, l'any 1998, dels dotze principis que constitueixen el corpus doctrinal de la química verda va ser fonamental per a la disseminació i la popularització d'aquesta nova forma d'entendre la química des de la perspectiva de la sostenibilitat. Considero important remarcar que aquests principis van ser percebuts inicialment com un grup d'obvietats; tanmateix, la seva formulació unificada és la fita que marca la irrupció de la preocupació per la sostenibilitat dels processos químics entre els que practiquem aquesta disciplina i la societat més informada.

Molts dels treballs inicials sobre química verda se centraren en el desenvolupament i l'aplicació de mètriques [15] a diferents processos químics per a analitzar-ne les característiques de *verdor*. Cronològicament, les primeres d'aquestes foren el conegut com a *factor E* de Roger A. Sheldon [16], que es defineix com el quocient entre la massa de residus generats i la massa de producte obtingut en un procés determinat, i l'*economia atòmica* de Barry Trost [17], que és el quocient entre el pes molecular del producte i la suma dels pesos moleculars dels reactius que hi porten, expressat com a percentatge (figura 12).

$$E = \frac{\text{massa de residus generats}}{\text{massa de producte obtingut}}$$

$$AE = \frac{\text{pes molecular del producte} \times 100}{\sum \text{pesos moleculars dels reactius}}$$

Figura 12. Les principals mètriques de la química verda: el *factor E* de Sheldon i l'*economia atòmica (AE)* de Trost.

D'una manera progressiva, però, la preocupació per la sostenibilitat es va estendre entre el col·lectiu químic i va provocar (almenys en el meu cas) un canvi en la focalització dels nostres interessos i objectius, de manera que el *com* guanyava centralitat i importància respecte al *què*. En aquest context, la catàlisi passava a ocupar una posició central per a la totalitat del col·lectiu químic en el camí cap a una pràctica més sostenible d'aquesta disciplina.

Esperonats per aquestes idees, el petit grup que constituïem la Unitat de Recerca en Síntesi Asimètrica, a la Universitat de Barcelona, vam dedicar un esforç important a la síntesi asimètrica catalítica entre els anys 1992 i 1996. Emprant com a intermediaris clau els 3-amino-1,2-diols enantiopurs, obtinguts mitjançant l'epoxidació asimètrica catalítica de Sharpless i obertura regioselectiva i estereoespecífica dels epòxids obtinguts amb amines, vam desenvolupar una metodologia nova per a la síntesi d'aminoàcids enantiopurs i espècies relacionades amb aquests (figura 13) [18].

En paral·lel, vam demostrar l'aplicabilitat dels mateixos intermediaris en la síntesi d'aminoàcids funcionalitzats que mimetitzen l'estat de transició en la degradació enzimàtica de dipèptids i que són components clau d'inhibidors de proteases [19] o d'agents antitumorals com el Taxotere/docetaxel (figura 14) [20].

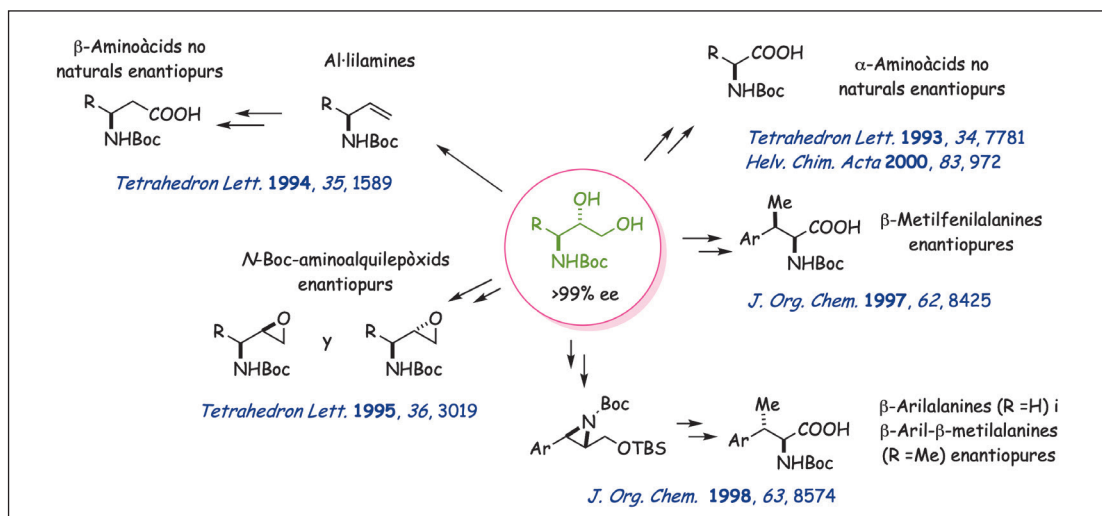


Fig. 13. Aplicacions sintètiques de 3-amino-1,2-diols enantiopurs.

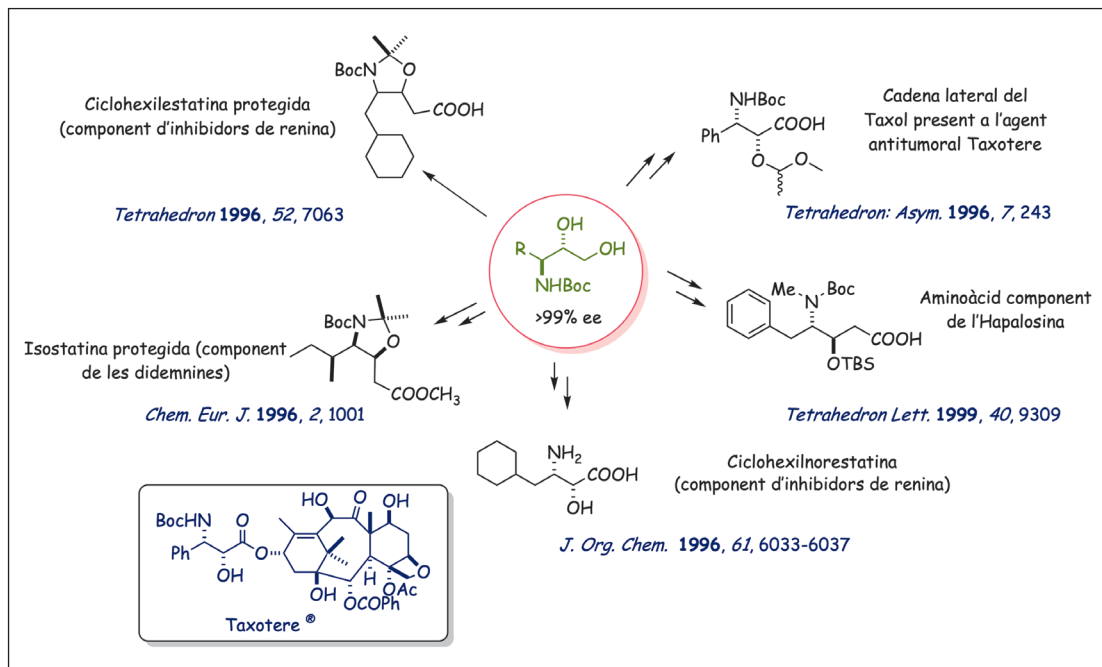


Fig. 14. Síntesi d'aminoàcids funcionalitzats a partir de 3-amino-1,2-diols enantiopurs.

DESENVOLUPAMENT DE LLIGANDS MODULARS A PARTIR D'EPÒXIDS ENANTIOPURS

Com ja he comentat abans, al llarg de la dècada dels noranta del segle passat l'estudi i la utilització de la catàlisi homogènia enantioselectiva es va generalitzar entre la comunitat química. Tant el seu potencial amb vista a la millora de la sostenibilitat dels processos químics [14] com el desenvolupament d'una plèthora de processos catalítics molt polivalents i de realització sovint senzilla [21] contribuïren d'una manera positiva a aquesta popularització.

En aquell moment, la síntesi asimètrica catalítica era portada a terme gairebé exclusivament mitjançant l'ús de catalitzadors metàl·lics. Aquests són complexos constituïts per una espècie metàl·lica i una molècula orgànica quiral que conté grups polars i que s'uneix sòlidament al metall i formen un quelat. La part orgànica d'aquesta unió s'anomena *ligand* i és responsable de crear l'entorn dissimètric en el qual té lloc el procés de conduir selectivament un dels enantiòmers del producte (figura 15).

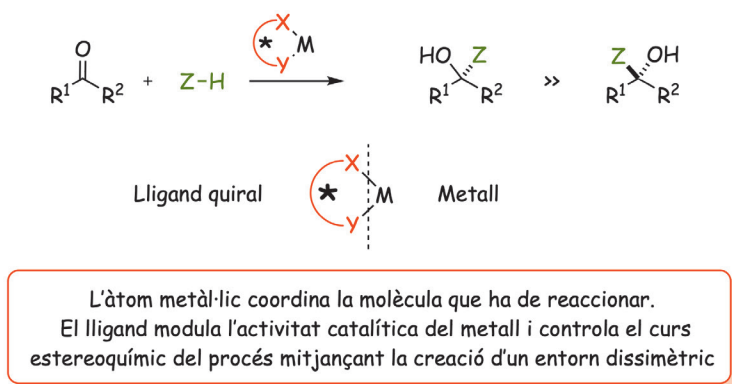


Fig. 15. Representació esquemàtica d'un procés catalític enantioselectiu basat en complexos metàl·lics.

Molts aminoalcohols quirals d'origen natural s'havien emprat amb més o menys èxit com a lligands en catàlisi enantioselectiva. En qualsevol cas, pertanyien a un nombre molt limitat de tipus estructural, de manera que era difícil que poguessin donar una resposta positiva en la gran diversitat de situacions concebibles en catàlisi [22]. Des d'aquesta consideració, i inspirats sens dubte en el nostre treball basat en l'obertura regioselectiva d'epòxids de Sharpless, vam raonar que l'obertura amb nucleòfils d'epòxids enantiopurs d'origen sintètic, molt fàcilment assequibles, podria donar lloc a una gran diversitat de compostos difuncionals en forma enantiopura, i que aquests haurien de ser capaços de controlar el curs estereoquímic de qualsevol procés controlat per espècies 1,2-difuncionals (figura 16).

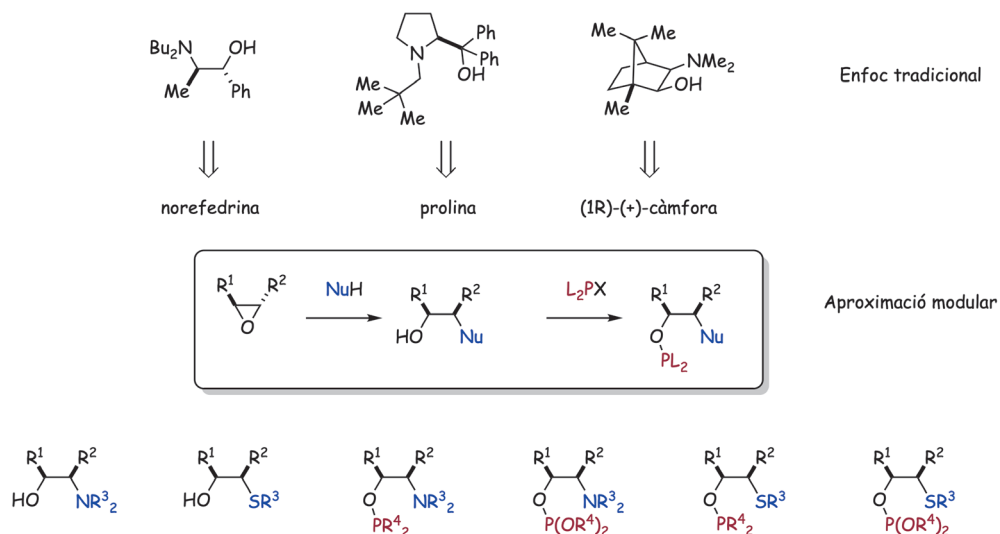


Fig. 16. Síntesi de lligands modulars a partir d'epòxids enantiopurs d'origen sintètic.

En els nostres estudis inicials ens vam centrar en l'avaluació d'aminoalcohols modulars preparats a partir d'epòxids enantiopurs obtinguts pels procediments de Sharpless [12] o de Jacobsen [23]. D'aquesta manera i mitjançant processos sintètics molt senzills, es van poder preparar famílies diverses d'aminoalcohols amb un control absolut de l'estereoquímica i la regioquímica de les molècules (figura 17) [24].

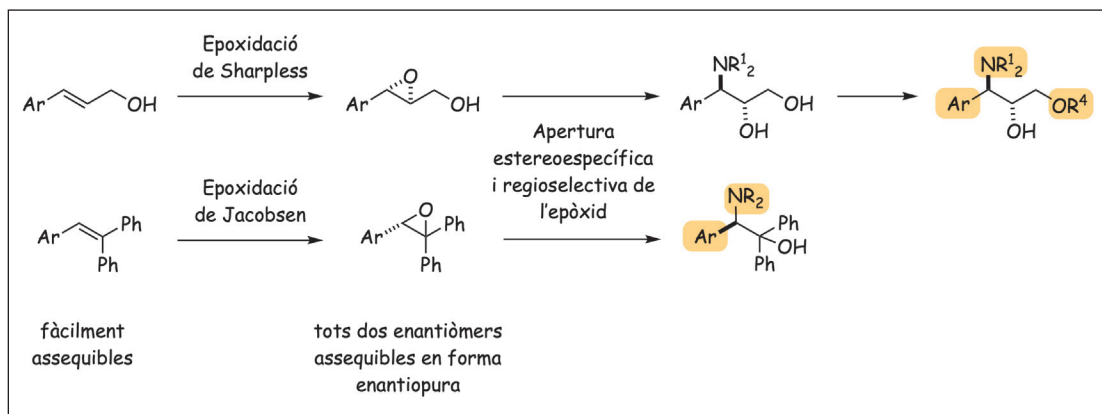


Fig. 17. Síntesi d'aminoalcohols modulars a partir d'epòxids enantiopurs. Les parts remarcades indiquen fragments (mòduls) que poden ser optimitzats individualment.

La importància pràctica del disseny modular (en catàlisi i en qualsevol àmbit en què es vulgui assolir una activitat determinada) es troba en el fet que possibilita l'optimització ràpida d'aquesta activitat mitjançant la variació racional dels diferents fragments moleculars. En el nostre cas, el nostre «laboratori conceptual» per a validar aquesta hipòtesi va ser l'alquilació/arilació enantioselectiva d'aldehids mitjançant addició de reactius organozínics. Aquesta és una de les reaccions d'abast més general per a la preparació d'alcohols secundaris enantiopurs i és utilitzada a escala industrial en el camp de la farmàcia.

A la figura 18 es mostra que, a partir de monoèters de 3-amino-1,2-diols enantiopurs, va ser possible en dues etapes d'optimització passar de lligands que tenien un comportament mediocre a un dels lligands més eficients coneguts en aquell moment per a la reacció d'etilació d'aldehids. Després d'una primera exploració estructural pel mètode d'assaig i error [24a] es van poder establir els requeriments fonamentals per a una enantioselectivitat alta. En una segona fase, emprant tècniques computacionals pioneres en aquell moment [25], es va completar l'optimització. Amb posterioritat, emprant tècniques d'anàlisi cinètica del progrés de reaccions (*reaction progress kinetic analysis*) [26] i estudis computacionals, es va poder establir amb precisió quins factors estructurals controlen l'elevada activitat del lligand optimitzat [27].

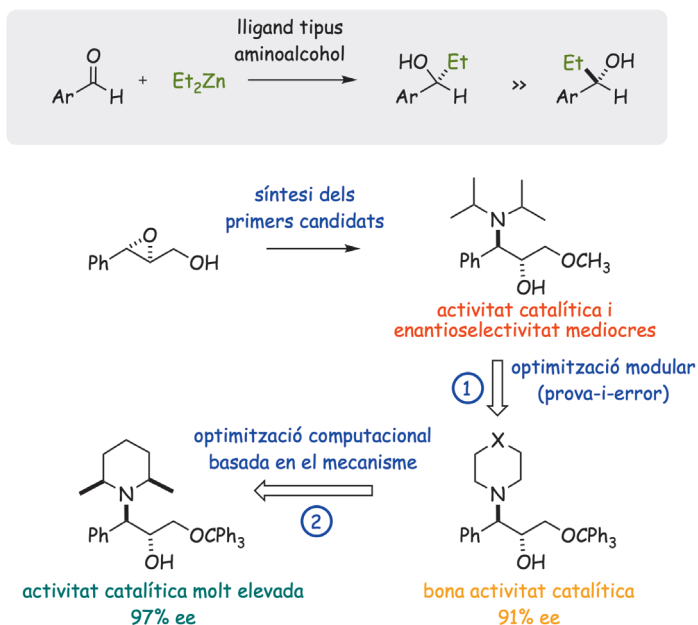


Fig. 18. Optimització de lligands modulars derivats d'epoxialcohols enantiopurs (epòxids de Sharpless) per a l'etilació enantioselectiva d'aldehids.

D'una manera anàloga, ha estat possible identificar lligands òptims derivats d'epoxialcohols enantiopurs per a processos de reducció amb borà de cetones proquirals [28], addicions a imines activades [29], hidrogenació per transferència de cetones [30], alquilació al·lílica catalitzada per pal·ladi [31] i hidrogenació d'olefines de tipus estructural molt divers catalitzada per iridi [32] (figura 19).

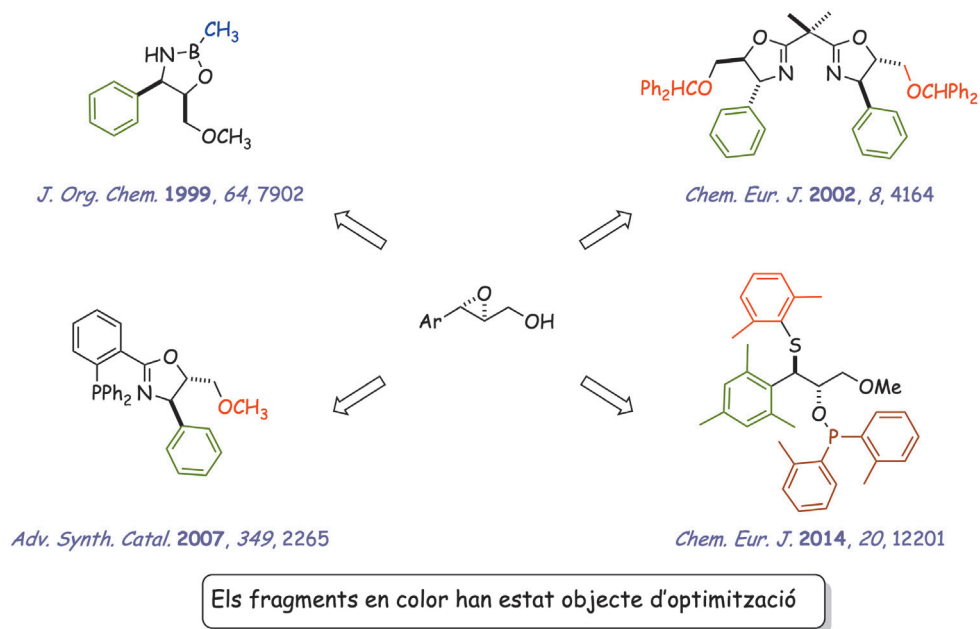


Fig. 19. Optimització de lligands modulars derivats d'epoxialcohols enantiopurs (epòxids de Sharpless) per a diferents processos catalítics enantioselectius.

Els epòxids enantiopurs resultants de l'epoxidació de Jacobsen ofereixen fins i tot més potencial com a precursors de lligands catalítics des de la perspectiva de la sostenibilitat. D'una banda, són molt més fàcilment assequibles experimentalment que els derivats de l'epoxidació de Sharpless. De l'altra, la seva obertura amb nucleòfils té lloc d'una manera totalment estereoespecífica i regiocontrolada, fent tota una varietat de compostos 1,2-difuncionals que, *a priori*, podien oferir un elevat potencial com a lligands catalítics.

Per al nostre treball vam seleccionar dos tipus d'estructures olefíniques: *a)* els triariletilens, com a precursors d'estructures altament modulars [33], i *b)* l'indè, per la seva disponibilitat i facilitat de conversió en un epòxid enantiopur [34] (figura 20).

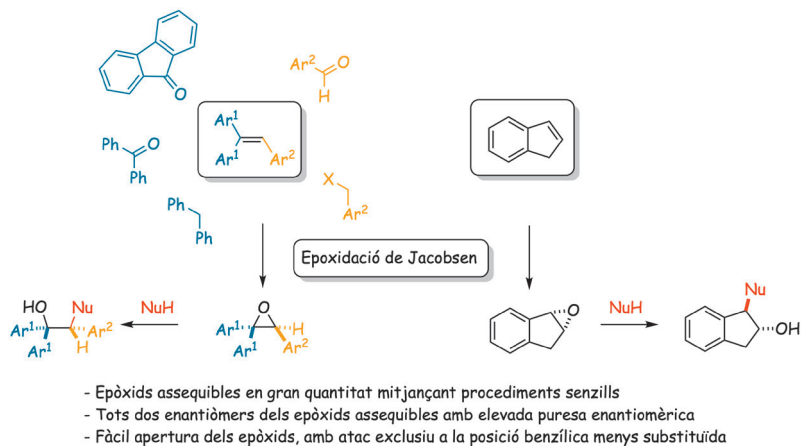


Fig. 20. Optimització de lligands modulars derivats d'epòxids de Jacobsen enantiopurs per a diferents processos catalítics enantioselectius.

L'optimització modular d'aquestes biblioteques de lligands va donar lloc a lligands notables per a tota una varietat de processos catalítics enantioselectius [35]. Entre aquests, s'ha d'esmentar en particular el 2-piperidino-1,1,2-trifeniletanol, un dels lligands més actius, enantioselectius i d'aplicabilitat més àmplia desenvolupats per a l'alquilació [36] i l'arilació [37] enantioselectives d'aldehids (figura 21).

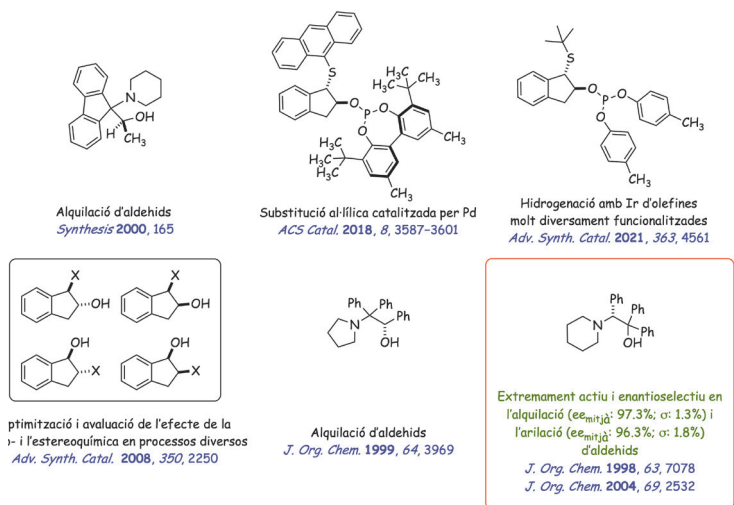


Fig. 20. Optimització de lligands modulars derivats d'epòxids de Jacobsen enantiopurs per a diferents processos catalítics enantioselectius.

És important remarcar aquí que l'arilació enantioselectiva d'aldehids és possiblement el camí més directe als diarilcarbinols enantiopurs, una estructura present en tota una varietat de principis actius en farmàcia, i que el 2-piperidino-1,1,2-trifeniletanol en permet una síntesi molt avantatjosa. En vista d'aquest potencial, vam desenvolupar un procediment alternatiu per a l'arilació que incrementa molt notablement els seus paràmetres de sostenibilitat, ja que evita l'ús d'espècies de tipus diarilzinc [38]. Aquest procés va ser dut a terme per Lilly a escala multiquilo en la preparació de potenciadors del receptor mGlu2 [39] (figura 22).

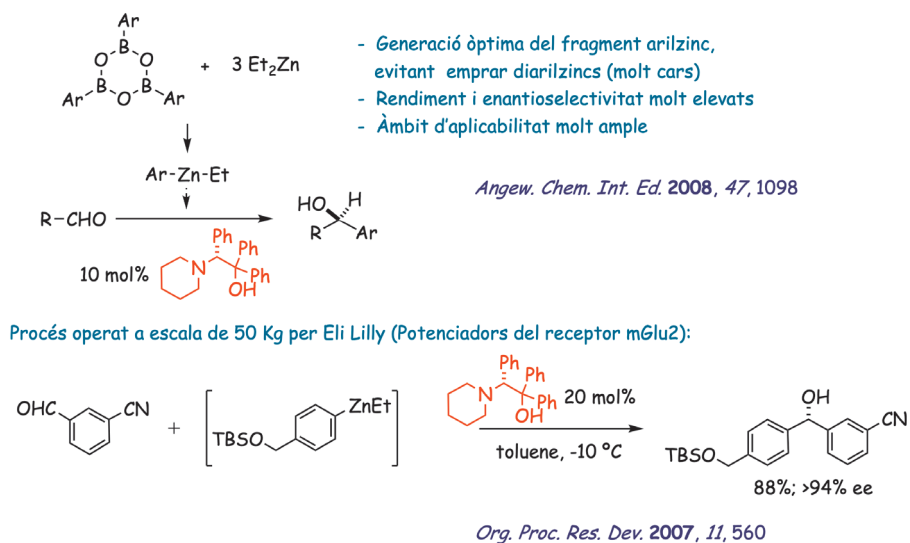


Fig. 22. Procés optimitzat per a l'arilació enantioselectiva d'aldehids basat en l'ús de 2-piperidino-1,1,2-trifeniletanol enantiopur com a lligand, i aplicació industrial d'aquest.

Ateses les característiques del 2-piperidino-1,1,2-trifeniletanol, que el converteixen en un *ligand privilegiat*, vam dedicar un esforç considerable a comprendre l'origen del seu comportament. Un estudi teòric emprant metodologia QM/MM va permetre entendre l'origen de l'elevada enantioselectivitat, que es pot adscriure a la natura i la disposició dels substituents [40]. D'altra banda, estudis cinètics i la constatació de l'absència d'efectes no lineals en l'addició de reactius organozíncics a aldehids accelerats per aquest lligand van posar de manifest que la seva natura estèricament congestionada impedia que l'espècie catalítica generada per interacció amb una molècula de dietilzinc adquirís l'estructura dimèrica inactiva. D'aquesta manera, la concentració catalítica efectiva en el medi de reacció és molt més elevada i això redunda en velocitats de reacció molt més altes per a una concentració de lligand determinada [41].

IMMOBILITZACIÓ COVALENT DE L·LIGANDS MODULARS PER A PROCESSOS CATALITZATS PER METALLS

En aquell moment, l'esforç dedicat a la síntesi i l'aplicació de lligands modulars havia donat ja els seus fruits i ens trobàvem en condicions de fer un pas més en el camí cap al desenvolupament de processos químics més sostenibles. El que desitjàvem era dissenyar catalitzadors que fossin reciclables d'una manera senzilla, sense que calguessin processos d'aïllament i de purificació intermedis. El camí que vam decidir explorar va ser el de la immobilització covalent sobre polímers orgànics.

Voldria fer un breu incís en el meu discurs per a retre homenatge al professor Josep Castells i Guardiola, el qual considero el meu mentor en molts aspectes relatius a la docència de la química orgànica, que en una sèrie de treballs pioners havia delineat amb vint-i-cinc anys d'anticipació molts dels avantatges derivats de la síntesi química amb reactius immobilitzats covalentment sobre polímers [42].

En aquell moment (1997) ja començava a ser habitual la immobilització de lligands catalítics, però un problema molt general era la greu disminució d'activitat catalítica i, sovint, també d'enantioselectivitat associades al procés d'immobilització. Una revisió de la literatura centrada en la reacció d'alquilació enantioselectiva d'aldehids, en la qual treballàvem, va mostrar que el problema radicava molt probablement en la utilització per al procés d'immobilització d'un punt de la molècula (el grup amino dels lligands de tipus aminoalcohol) directament implicat en el procés catalític, de manera que tant l'activitat com l'enantioselectivitat resultaven pertorbades (figura 23) [43].

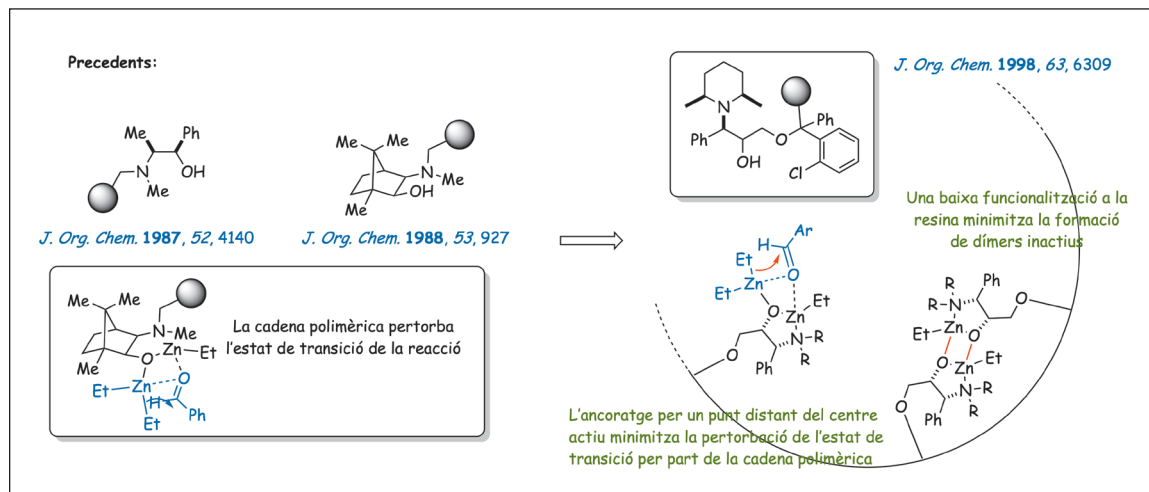


Fig. 23. Evolució en l'estratègia d'immobilització d'aminoalcohols per a l'alquilació catalítica enantioselectiva d'aldehids.

Un primer intent d'immobilització d'un dels aminoalcohols més eficients que havíem preparat, mostrat a la dreta de la figura 23, va resultar molt reeixit pel que fa a l'activitat catalítica i a l'enantioselectivitat [44]. A més, ens va permetre aprendre dues lliçons que hem aplicat posteriorment al disseny de nombrosos lligands: *a)* la immobilització per un punt distant del centre actiu és un principi que convé respectar sempre, i *b)* d'una manera contraintuïtiva, un excés de funcionalització de la resina polimèrica pot conduir a una disminució d'activitat catalítica pel fet d'afavorir-se associacions desactivants entre espècies individuals.

Aplicant aquests principis, vam desenvolupar versions immobilitzades de catalitzadors per a diversos tipus de processos tant enantioselectius com no. En particular, vam desenvolupar aminoalcohols immobilitzats sobre poliestirè que igualaven les característiques dels seus anàlegs homogenis [45], aminoalcohols ancorats sobre nanopartícules magnètiques (que permeten la seva recuperació del medi de reacció per decantació magnètica) per a la hidrogenació enantioselectiva per transferència de cetones catalitzada per Ru [46], diamines immobilitzades sobre sulfonilpoliestirè (anàlogues al TsDPEN de Noyori) [47] per al mateix procés [48], un complex d'or immobilitzat sobre poliestirè per a la cicloisomerització d'olefines [49], un complex de π -al·lilpal·ladi per a l'aminació enantioselectiva d'acetats al·lilics [50] i un complex de titani-BINOL per a l'al·lilació enantioselectiva de cetones ancorat sobre poliestirè [51]. En aquests dos darrers exemples, l'ancoratge es va fer mitjançant un lligador (*linker*) de tipus 1,2,3-triazole (figura 24).

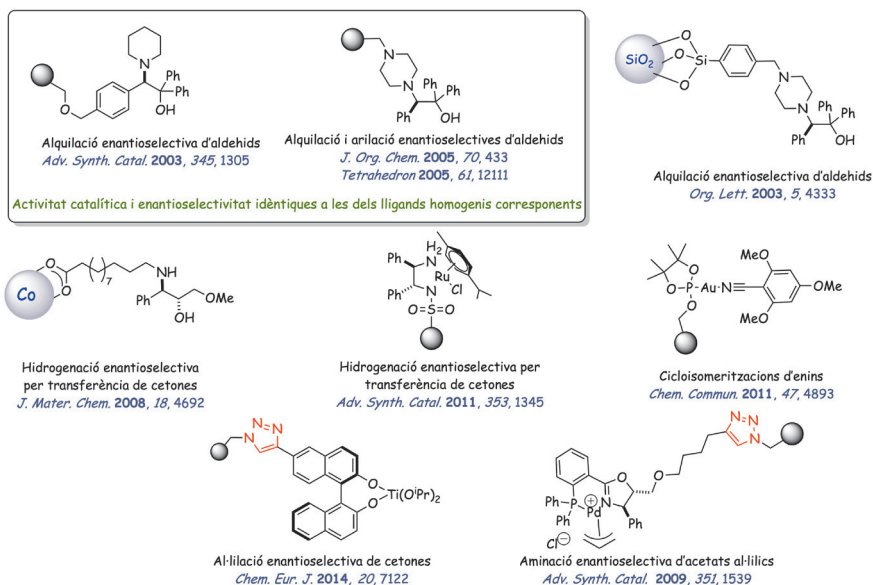


Fig. 24. Lligands i catalitzadors immobilitzats covalentment sobre diversos tipus de suport per a processos catalítics diferents.

He volgut remarcar en aquests exemples l'ús d'un fragment triazole per a connectar el lligand amb el polímer. Aquests fragments s'obtenen d'una manera molt convenient mitjançant la cicloaddició 1,3-dipolar regioselectiva entre alquins i azides catalitzada per coure (reacció CuAAC), desenvolupada independentment per Sharpless [52] i Meldal [53] (figura 25). Quan aquesta reacció es catalitza per Cu(I), generat *in situ* per reducció de Cu(II) o en forma de complexos estables, esdevé una eina d'abast general per a assemblejar alquins terminals i azides d'una manera totalment regioselectiva, i es forma un triazole 1,5-disubstituit. Precisament per aquest caràcter d'aplicabilitat molt general i per la seva facilitat de realització experimental, la reacció CuAAC ha esdevingut el paradigma de la *química clic* (*click chemistry*) [54].

El nostre laboratori va ser pioner a reconèixer el potencial d'aquesta metodologia per a la immobilització d'espècies catalítiques. Com es veurà més endavant, aquesta va ser una iniciativa reeixida; la reacció és compatible amb una gran diversitat de grups funcionals i ocorre en condicions molt suaus, tant en medis aquosos com orgànics, el que garanteix la no alteració de les substàncies que cal immobilitzar. A la part inferior de la figura 25 es mostren les estratègies complementàries d'immobilització mitjançant la reacció CuAAC que es poden emprar per a un mateix lligand.

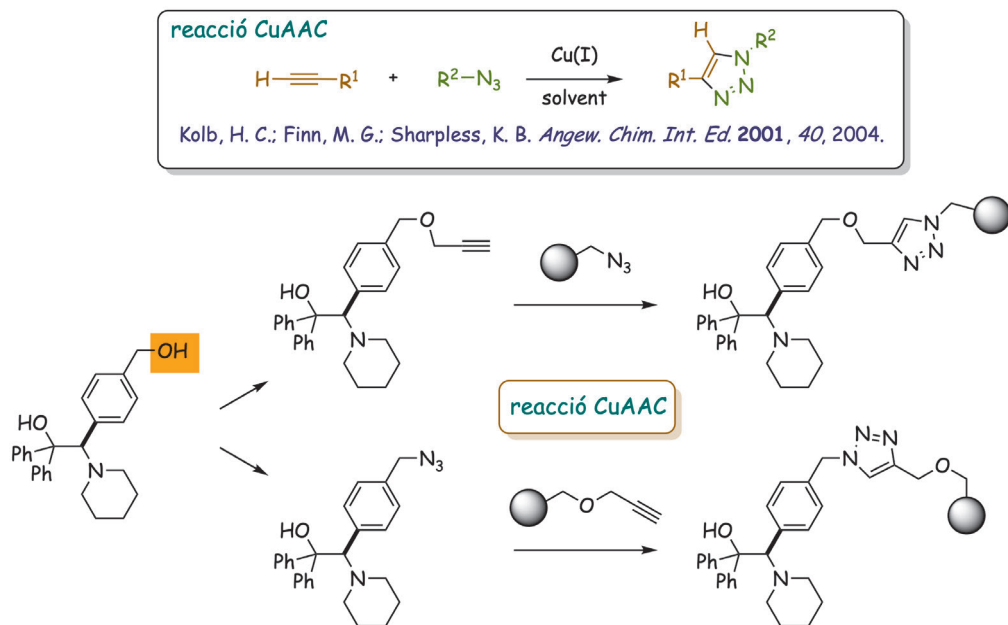
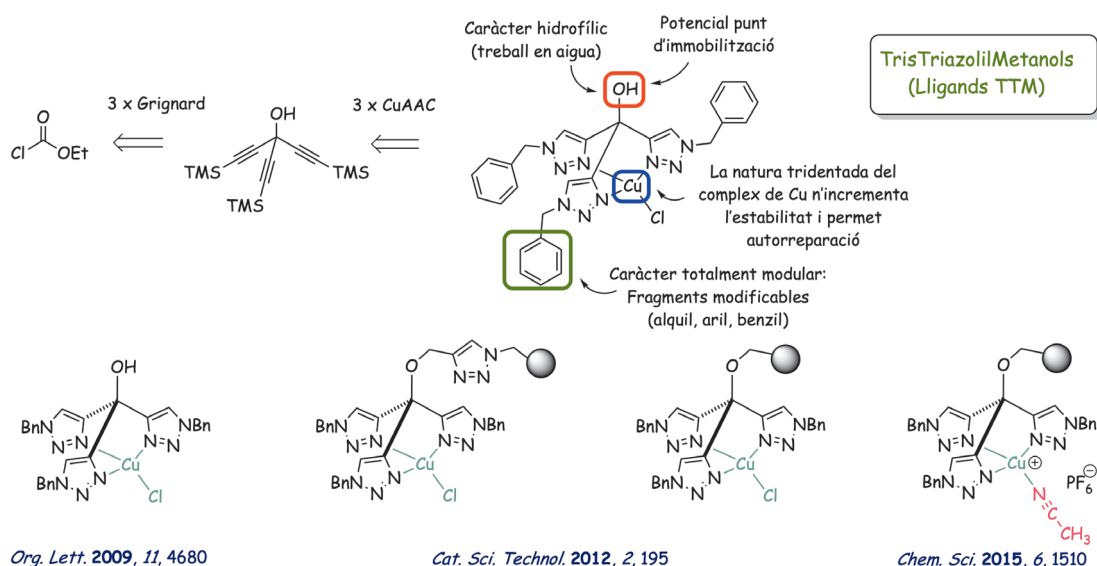


Fig. 25. La reacció CuAAC i la seva aplicació estratègica en la immobilització de lligands catalítics.

En aquest context, ens vam plantejar la síntesi d'un nou catalitzador per a la reacció CuAAC que fos fàcilment assequible i que tingués una estructura que estabilitzés sòlidament el Cu(I), de manera que en permetés la utilització a molt baixa concentració catalítica. D'aquesta manera, vam arribar als lligands de tipus TTM (de TrisTriazolilMetanol), altament modulars i que es preparen, ells mateixos, mitjançant una triple reacció CuAAC [55]. En vista de l'interès que van despertar entre la comunitat química, se'n va publicar la síntesi optimitzada a escala de 0,1 mol [56]. Cal destacar que aquests compostos contenen d'una manera innata un grup hidroxil que afavoreix la compatibilitat amb medis aquosos i que està perfectament ubicat, en una estructura de tipus *Janus*, per a permetre la immobilització covalent sense pertorbar el centre catalític [57]. La triple coordinació de l'àtom de coure incrementa molt notablement l'estabilitat del complex i en permet l'autoreparació. Aquesta estabilitat encara es veu incrementada, com es discutirà més endavant, quan el complex de Cu(I) és de natura catiònica [58].



Síntesi a escala de 0.1 mol: *Adv. Synth. Catal.* 2014, 356, 857
 Review: *Chem. Commun.* 2016, 52, 1997

Fig. 26. Desenvolupament dels lligands TTM per a reaccions CuAAC i immobilització covalent d'aquests lligands.

IMMOBILITZACIÓ COVALENT D'ORGANOCATALITZADORS MITJANÇANT REACCIONS CuAAC: ROL DELS CONNECTORS DE TIPUS 1,2,3-TRIAZOLE

En qualsevol cas, l'ús de connectors de tipus triazole en reaccions en què el procés no catalític de fons (*background*) és particularment ràpid o bé la catàlisi accelerada per lligand [59] és poc específica (com pot ser el cas de l'arilació d'aldehids catalitzada per aminoalcohols), va resultar problemàtic i es va produir una disminució important de l'enantioselectivitat [60]. Aquest fet es va racionalitzar considerant que el fragment triazole era també apte per a coordinar l'espècie reactiva de zinc, de natura fortament azafílica, i desencadenava un procés no enantioselectiu que competia d'una manera important amb la reacció accelerada pel fragment aminoalcohol (figura 27).

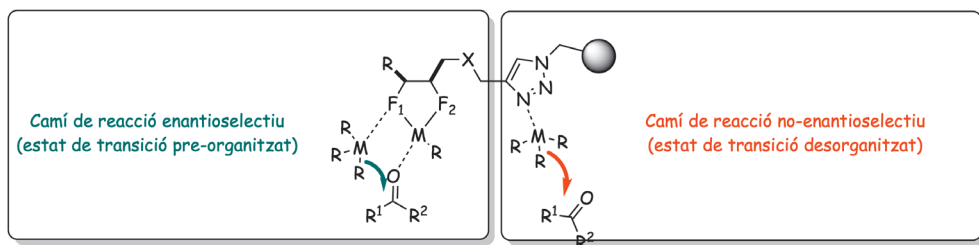


Fig. 27. Possible participació de connectors de tipus 1,2,3-triazole en l'esdeveniment catalític de forma no enantioselectiva.

A partir d'aquesta situació, vam raonar que molt probablement aquest problema no es presentaria si empréssim la reacció CuAAC per a la immobilització covalent d'organocatalitzadors. Vam iniciar aquesta línia de treball el 2005, en el marc de la tesi doctoral de Daniel Font, i amb la perspectiva del temps puc dir que va ser una decisió molt encertada. Fórem els primers a emprendre aquest camí i els resultats obtinguts han estat abundants i molt positius.

En aquell moment, arran dels resultats inicials de List i Barbas sobre reaccions aldoliques organocatalítiques promogudes per prolina [61], diversos grups treballaven en la idea que la presència d'un substituent apolar i voluminós situat en la posició 4 de la prolina podria mimetitzar la cavitat hidrofòbica de les aldolases i originar un enzim minimalista capaç de dur a terme reaccions aldoliques enantioselectives en medi aquós [62]. A la figura 28 es mostra el disseny de Hayashi comparat amb el nostre disseny inicial [63]. La nostra idea era que el fragment fortament hidrofòbic del poliestirè, el suport que planificàvem emprar, acompliria satisfactòriament aquesta funció i afavoriria la realització i l'enantiocontrol de reaccions aldoliques en

medi aquós. A la pràctica, el catalitzador de primera generació immobilitzat derivat de la *trans*-4-hidroxiprolina (**PS-Prol1**) va funcionar molt bé des del punt de vista de l'estereoselectivitat quan es va emprar per a promoure reaccions aldòliques entre aldehids aromàtics i cetones cíclics en medi aquós, si bé les reaccions eren lentes per un transport deficient de matèria. Per a incrementar-ne la velocitat, va caldre emprar dimetoxipolietilenglicol, que facilita la miscibilitat de la fase orgànica constituïda pels reactius amb la fase aquosa. Posteriorment, el disseny es va modificar, emprant la *trans*-4-azidoprolina com a monòmer [64]. Les conseqüències d'aquesta modificació van ser molt més profundes del que s'esperava; sorprenentment, la resina de poliestirè de segona generació funcionalitzada amb aquest monòmer (**PS-Prol2**) s'inflava en aigua i això permetia un transport de matèria òptim en medi aquós. En la pràctica, això es va traduir en reaccions aldòliques més ràpides en medi aquós i amb estereoselectivitat millorada. Un estudi computacional emprant primer metodologia Montecarlo amb un camp de forces de mecànica molecular, i després metodologia ONIOM (MP2-FC/6-31G(d,p):PM3/ZDO), va posar de manifest l'existència d'una xarxa d'enllaços d'hidrogen fortament estabilitzadora, connectant la unitat triazole amb la unitat catalítica (quadre a la figura 28), i que podria explicar el comportament de la resina en medi aquós. La inclusió en el disseny d'un espaiador *p*-fenilè en el nostre catalitzador de tercera generació (**PS-Prol3**) va resultar en una espècie encara més activa en medi aquós i amb molt bones característiques de reciclabilitat (sense cap índex de desactivació en deu cicles consecutius de reacció autoaldòlica del butanal) [65]. L'increment d'activitat catalítica en aquesta espècie és degut molt probablement a la presència de l'espaiador que situa la unitat catalítica al si de la fase aquosa. D'altra banda, l'elevada reciclabilitat supera una limitació ben coneguda de la prolina quan és emprada com a organocatalitzador de reaccions aldòliques en medi orgànic, com és la desactivació per descarboxilació d'intermediaris de tipus imini [66].

Si analitzem l'estructura del catalitzador **PS-Prol3**, podem identificar fins a cinc factors que tenen un paper important amb vista al seu èxit en medi aquós: 1) l'ús d'una estratègia d'immobilització que dona lloc a catàlisi cooperativa; 2) la presència d'un espaiador que allunya la unitat polimèrica de l'esquelet del polímer, projectant-la cap al si de la fase aquosa; 3) l'ús d'un suport polimèric que facilita una transferència eficient de massa (en inflar-se bé); 4) un disseny de l'organocatalitzador que implica la seva immobilització per una posició remota respecte al centre catalític, de manera que el polímer no el pertorba, i 5) l'ús d'una unitat catalítica estable en el medi de reacció. A tot això, s'hi podria afegir encara que les possibles desactivacions de la prolina per processos àcid-base són fàcilment reversibles mitjançant rentats de la resina amb tampó de fosfats.

La nostra prolina immobilitzada de primera generació també va poder ser emprada amb èxit en la reacció d'aminoxilació d'aldehids i cetones [67], en el que va ser la primera versió d'aquest procés catalitzat per una espècie immobilitzada [68].

En els anys següents, aplicant els mateixos principis que en el cas de la immobilització de la prolina, vam ser capaços de desenvolupar versions immobilitzades mitjançant la reacció CuAAC dels principals tipus d'organocatalitzadors (figura 29).

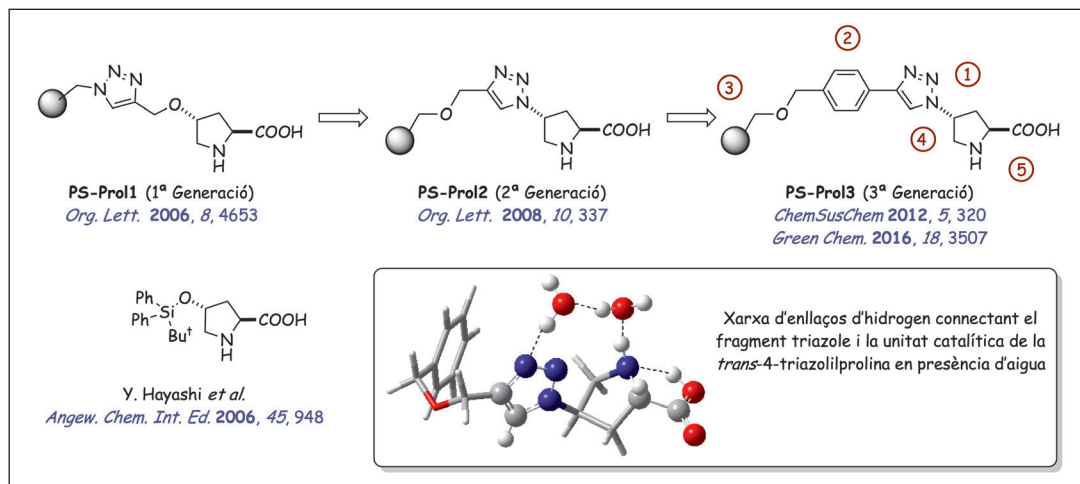


Fig. 28. Evolució d'organocatalitzadors de prolina immobilitzada mitjançant connectors de tipus 1,2,3-triazole per a reaccions aldòliques.

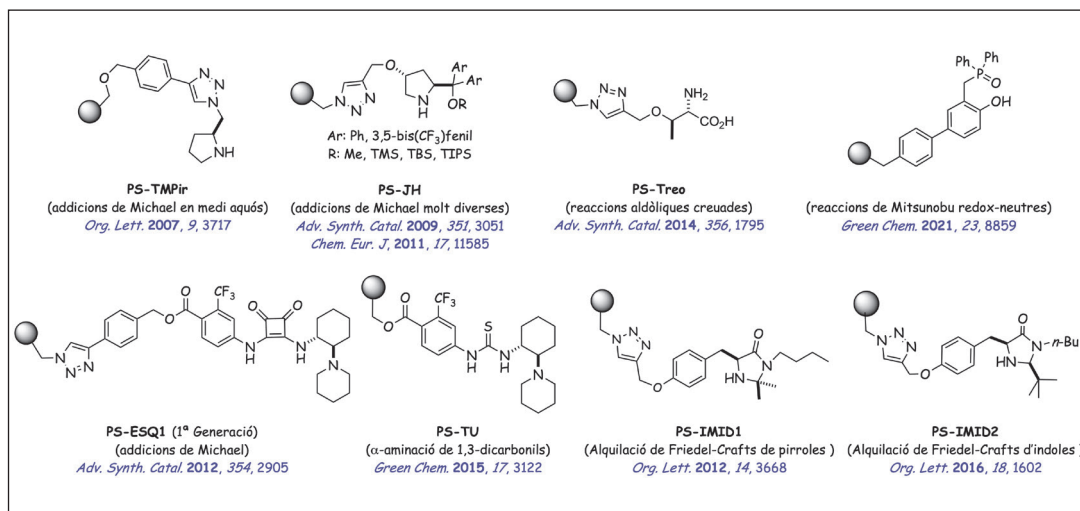


Fig. 29. Principals tipus d'organocatalitzadors immobilitzats sobre poliestirè i la seva aplicació.

Així, es va desenvolupar la triazolimetilpirrolidina immobilitzada **PS-TMPir**, un organocatalitzador pioner per a la realització de reaccions de Michael en medi aquós, en què la unitat de triazole té una funció doble: d'una banda, és fonamental per a l'activitat catalítica, i, de l'altra, és l'element d'unió (*linker*) entre el fragment pirrolidina i la cadena polimèrica [69]. Igualment, es van desenvolupar versions immobilitzades dels diferents tipus de catalitzadors de Jørgensen-Hayashi [70], que van mostrar un comportament excel·lent d'activitat i enantioselectivitat en diversos tipus d'addicions conjugades (**PS-JH**) [71]. En particular, aquests catalitzadors immobilitzats presentaren una gran preferència per a l'activació d'aldehids no ramificats a la posició α respecte als substituïts en aquella posició, cosa que els dotava d'una interessant selectivitat que permetia la utilització com a espècie nucleòfila de mesclures lineal/ramificat industrials provinents, per exemple, del procés *oxo* [72]. Cal destacar que, entre aquestes espècies, les que contenen un grup *O*-silil difícilment hidrolitzable o un grup *O*-metil són les més resistents a la desactivació. Això és un indicatiu clar sobre el principal mecanisme de desactivació d'aquestes espècies, com també ho és el fet de la seva possible reactivació per sililació de mostres polimèriques desactivades [71*b*]. També s'explorà la immobilització de diversos aminoàcids lineals primaris. Aquests compostos tenen un interessant potencial en el camp de l'organocatàlisi, però han romàs molt poc explorats respecte als seus anàlegs cíclics. D'entre totes les espècies explorades, la treonina fou la que va tenir millors resultats. Així, el catalitzador **PS-Treo** (l'únic substituït al carboni β entre els que es van explorar) va mostrar un comportament excel·lent en reaccions aldòliques enantioselectives en DMF/aigua [73].

Els catalitzadors de tipus esquaramida, introduïts per Rawal [74], van ser també immobilitzats sobre resines de poliestirè. La **PS-ESQ1** de primera generació va mostrar un comportament catalític i una reciclabilitat molt bons [75]. Convé destacar que el grup carboxil en *para*, respecte al nitrogen dins el grup *N*-aril, actua simultàniament com a punt d'ancoratge al polímer i, per la seva natura atraient d'electrons, com a grup activador de cara al procés catalític. Les tiourees quirals s'han postulat com una alternativa a les esquaramides actuant amb un mecanisme d'activació semblant, basat en enllaços d'hidrogen direccionals. Per tal d'explorar el comportament d'una versió suportada d'aquestes espècies, vam desenvolupar la tiourea **PS-TU**, que va catalitzar amb una enantioselectivitat elevada l'aminació de compostos 1,3 dicarbo-nílics i mostrà una bona reciclabilitat [76].

També, les imidazolidin-4-ones introduïdes per MacMillan com a organocatalitzadors per a l'activació de compostos carbonílics a través de la formació de cations imini van poder ser heterogeneïtzades amb èxit, i s'obtingueren els catalitzadors **PS-IMID1**, derivat del catalitzador de MacMillan de primera generació [77], i **PS-IMID2**, derivat del de segona generació [78]. En tots dos casos, les espècies immobilitzades sobre poliestirè van catalitzar eficientment alquilacions de Friedel-Crafts de pirroles o indoles i mostraren bona reciclabilitat.

Molt recentment, hem desenvolupat el primer catalitzador immobilitzat per a reaccions de Mitsunobu neutres des del punt de vista redox. Aquest concepte, introduït fa poc temps per Denton [79], és particularment interessant atès que allibera la inversió de configuració d'alcohols secundaris pel mètode de Mitsunobu del seu inconvenient principal des del punt de vista de la sostenibilitat, com és la generació de subproductes d'oxidació (òxids de fosfina) i de reducció (derivats d'hidrazina). D'una manera remarcable, les característiques del catalitzador homogeni no experimenten pràcticament cap erosió amb el procés d'immobilització, de manera que l'ús del catalitzador immobilitzat esdevé una alternativa pràctica i altament reciclable per a la inversió d'alcohols secundaris enantiopurs [80].

Per a alguns dels catalitzadors comentats, s'han estudiat estratègies alternatives d'ancoratge: immobilització covalent sobre matrius polimèriques alternatives, com els polinorborens [81], immobilització no covalent sobre materials inorgànics, com ara el fluorur potàssic (immobilització per enllaç d'hidrogen) [82] o el carbonat càlcic microcristal·lí [83], i immobilització en una fase fluorosa [84]. Tot i que els resultats obtinguts en les diverses reaccions en què es van aplicar aquests catalitzadors van ser positius, en general els resultats aconseguits amb les espècies immobilitzades covalentment sobre poliestirè són superiors.

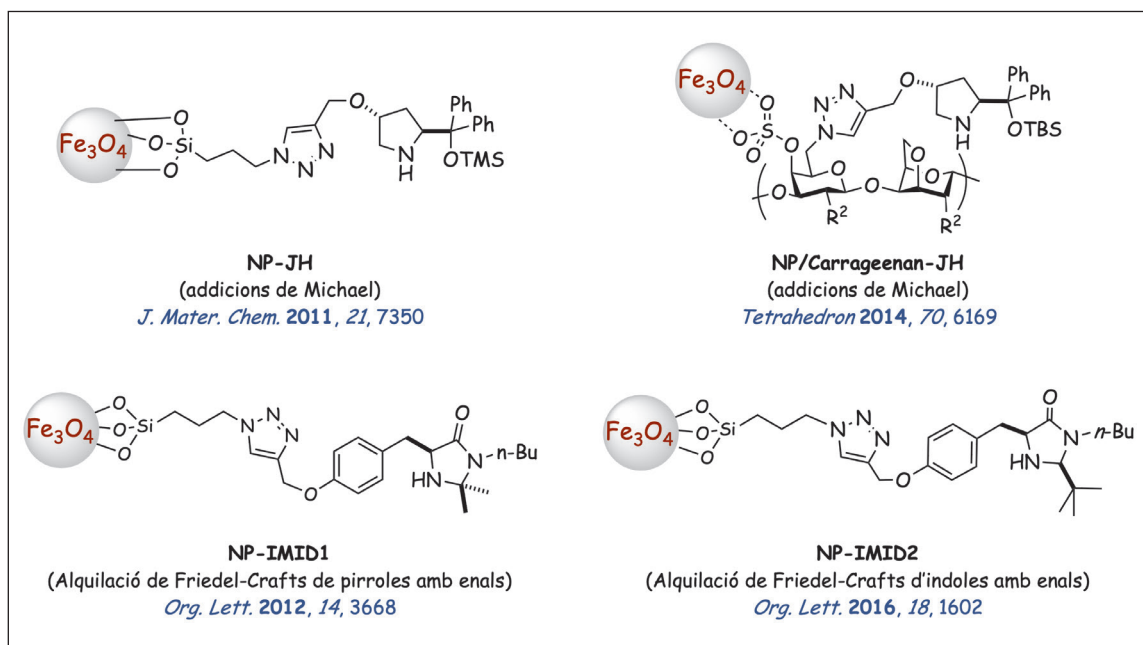


Fig. 30. Immobilització d'organocatalitzadors sobre nanopartícules superparamagnètiques.

La immobilització de catalitzadors sobre nanopartícules superparamagnètiques és, en principi, una alternativa interessant respecte a l'ús de matrius polimèriques [85]. L'elevada superfície específica d'aquests nanomaterials pot permetre una funcionalització per unitat de pes molt elevada, mentre que la localització de les espècies catalítiques a la superfície exterior de les partícules ha de disminuir les limitacions a la reactivitat derivades del transport de matèria. Finalment, la gran facilitat per a la separació del catalitzador després de la seva utilització mitjançant decantació magnètica (és a dir, per aplicació d'un imant de neodimi a la paret del flascó on s'ha portat a terme la reacció) en facilita molt notablement el reciclatge.

Nosaltres vam explorar aquesta possibilitat en els casos mostrats a la figura 30. Tot i que els resultats obtinguts foren interessants com a prova de concepte, ni en els casos en què es va poder fer una comparació directa entre les dues estratègies d'immobilització [77, 78] ni en els altres casos explorats [86], els resultats obtinguts no justificaren la major complexitat associada a l'ús de nanopartícules com a suport.

ÚS DE CATALITZADORS IMMOBILITZATS EN FLUX CONTINU: PROCESSOS CATALITZATS PER METALLS

Com ja s'ha comentat a l'inici d'aquest text, a una escala global la sostenibilitat és un concepte transversal que sorgeix de la idea que els recursos naturals són finits i que la petjada humana al planeta ha de ser tan tènue com sigui possible [87]. Tot i que aquest concepte s'ha volgut ignorar o, almenys, no se li ha prestat l'atenció que mereixia durant el període en què el creixement ha estat el principal eix de desenvolupament de la nostra societat, la sostenibilitat està ara al centre de totes les discussions i visions sobre el futur de la nostra societat. Així, alguns principis que es van formular des d'una perspectiva global fa dues dècades [88], i que es van definir contemporàniament per a la pràctica química (els principis de la química verda) [14], han requerit un temps d'inducció força llarg per a ser acceptats i adoptats gairebé universalment.

Actualment, amb el paradigma de les tres R (*reduir, reutilitzar i reciclar*) acceptat com a guia cap a una vida sostenible, alguns conceptes químics clau adquireixen una gran centralitat amb vista a desenvolupaments futurs. Així, la catàlisi, pel potencial que té de reducció del consum d'energia i generació de subproductes; la immobilització de catalitzadors, per les possibilitats intrínseques de reutilització que ofereix, i el processament en flux continu (com una alternativa a la producció per lots), per les oportunitats d'aprofitar tot el potencial de la catàlisi de cara a la reducció de riscos tèrmics i la minimització del consum d'energia i de la generació de subproductes. Encara més, el processament en flux permet inherentment la intensificació dels processos amb un estalvi important de temps i de costos [89].

Tal com s'apunta en un informe prospectiu recent de l'Oficina de Responsabilitat del Govern dels EUA (GAO) [90], hi ha tres categories de tecnologia que poden fer que la producció química sigui més sostenible: els catalitzadors, que redueixen l'energia necessària per als processos químics; els dissolvents derivats de materials renovables o menys perillosos que els que s'utilitzen actualment, i el processament en continu en substitució del processament per lots. Sembla clar que estem a punt d'assistir a un canvi de paradigma, de lot a flux (*from batch to flow*), en la manera de dur a terme les reaccions químiques.

De fet, aquesta idea era subjacent a tot el nostre treball sobre immobilització de catalitzadors des de finals de la dècada dels noranta del segle passat. Tanmateix, possiblement les arrels del meu interès per la química en flux continu són molt més llunyanes. Recordo haver llegit al *Chemistry in Britain*, mentre feia la tesi doctoral, una entrevista amb al premi Nobel de química de 1975, Sir John W. Cornforth, en què definia el que per a ell seria el procés químic ideal: «[...] It does, for example, no good to offer an elegant, difficult and expensive process to an industrial manufacturing chemist, whose ideal is something to be carried out in a disused bathtub

by a one-armed man who cannot read, the product being collected continuously through the drain hole in 100% purity and yield» [91]. Aquesta definició, que portava implícita la idea de flux, em va impressionar i em va resultar inspiradora; encara més quan, molt més tard, vaig saber que el mateix Cornforth patia una profunda discapacitat auditiva que no li va impedir realitzar el seu excel·lent treball sobre biosíntesi i estereoquímica de reaccions enzimàtiques.

Tot i que ara aportem una visió diacrònica del desenvolupament dels processos en flux continu als nostres laboratoris, aquest es va produir d'una manera sincrònica amb el dels catalitzadors immobilitzats. Tan aviat com vam disposar d'espècies catalítiques immobilitzades que, per la seva activitat i estabilitat en les condicions d'ús, ho permeteren, vam iniciar la transició mental des dels processos en *batch* cap als processos en flux continu.

Atès que la realització de processos en flux continu no constitueix encara una pràctica generalitzada als laboratoris químics, comento breument les diferències més importants que hi ha respecte als processos en *batch* i que ens condicionen la manera d'analitzar-los (figura 31).

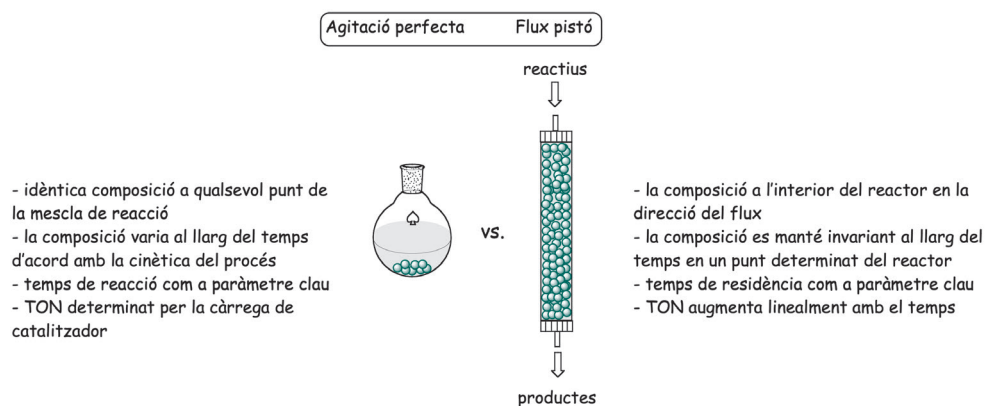


Fig. 31. Diferències principals entre els processos en *batch* i en flux continu basats en catalitzadors immobilitzats.

Independentment de la natura, catalítica o no, un procés en *batch* que té lloc en un reactor perfectament agitat es caracteritza perquè la composició de la mescla de reacció, a un temps determinat, és la mateixa a qualsevol lloc del reactor i aquesta composició varia al llarg del temps d'acord amb la llei cinètica que governa el procés. En un procés en continu, en canvi, si aquest es produeix en condicions de flux en pistó (*plug flow*), l'equivalent a una agitació perfecta en un matràs de reacció

convencional, la composició de la mescla de reacció varia a l'interior del reactor en la direcció del flux, però és manté invariànt al llarg del temps en un punt determinat d'aquest. El paràmetre més habitual dels processos en *batch*, com és el temps de reacció, deixa de tenir sentit en flux i el paràmetre corresponent passa a ser el temps de residència ($\bar{\tau}$), el temps que la mescla reaccionant passa a l'interior del reactor i que, desitjablement, hauria de ser suficient per a transformar totalment el producte de partida en els productes finals.

Si es porta a terme un procés en continu amb un reactor reblert amb un catalitzador immobilitzat en un suport polimèric, cal que es compleixin algunes condicions per tal que el procés resulti pràctic: *a*) la resina polimèrica s'ha d'inflar adequadament en el solvent amb què s'efectua el procés (això permet que s'assoleixi la condició de flux en pistó i les condicions òptimes de transferència de massa); *b*) el catalitzador immobilitzat ha de ser prou actiu per a permetre que s'assoleixi conversió completa en un temps de residència raonable, i *c*) el catalitzador immobilitzat ha de ser estable, tant químicament com física, en les condicions de treball, de manera que la seva activitat catalítica es mantingui constant en el temps. De forma addicional, és també important que els mecanismes de desactivació del catalitzador, si és que existeixen, siguin coneguts i permetin una reactivació senzilla en cas de desactivació.

Quan aquestes condicions es donen simultàniament, els processos en flux amb catalitzadors immobilitzats presenten un nombre important d'avantatges, a més de tots els inherents als processos en flux (seguretat, minimització de l'ús de solvents o facilitat d'escalat). Així, *a*) l'aïllament dels productes es veu molt facilitat perquè no hi ha la necessitat de separar-los del catalitzador; *b*) a l'interior del reactor es treballa instantàniament en condicions superesteqüiomètriques respecte al catalitzador, cosa que permet disposar de mostres de producte amb temps d'operació molt curts, i *c*) a diferència del que passa en processos en *batch*, el nombre de recanvi (*turnover number*, TON) del catalitzador no és un valor fix, determinat pel percentatge de catalitzador emprat, sinó que (en el cas òptim) s'incrementa linealment amb el temps. Això vol dir, essencialment, que és possible adaptar una instal·lació de mida petita i cost limitat a la producció de volums importants de producte, simplement incrementant el temps d'operació.

Un darrer aspecte general que cal tenir en compte és la facilitat d'optimització dels processos catalítics en flux continu. Per a un reactor que conté una quantitat de catalitzador determinada i pel qual circulen solucions de reactius d'una concentració específica treballant en condicions de flux en pistó, la conversió assolida a la sortida del reactor depèn únicament de dos factors: la temperatura i la velocitat de flux (o temps de residència). La implementació de dispositius d'anàlisi en línia i la modificació consegüent dels paràmetres esmentats (susceptible de robotització) permeten una optimització ràpida d'aquests paràmetres i, si cal, la correcció dels seus valors al llarg d'una operació.

Cronològicament, els primers processos enantioselectius en flux continu catalitzats per espècies immobilitzades que vam abordar van ser alquilacions i arilacions d'aldehids amb reactius organozincics. Emprant com a lligand el mateix piperazinotrifeniletanol immobilitzat que havia mostrat un comportament excepcionalment bo en les mateixes reaccions realitzades en *batch*, vam poder desenvolupar els processos en flux continu corresponents [92]. Tot i que els resultats van ser molt positius, els lligands amb l'estructura de triarilaminoetanol presentaren un problema, que només es manifesta quan se'n fa un ús continuat per un període llarg de temps, i que consisteix en la fragmentació induïda per base (figura 32, part superior). Vam raonar que aquesta fragmentació havia d'estar afavorida per substituents que establintessin un α -aminocarbaní i, per tal de resoldre el problema, vam preparar el **PS-PIB**, un piperazinoisoborneol immobilitzat en què la fragmentació no hauria d'estar afavorida. Aquest catalitzador va mostrar un comportament en *batch* excel·lent; va furnir 1-ariletanols d'una puresa enantiomèrica molt elevada i va mostrar una reciclabilitat molt bona (no es va produir cap disminució d'activitat catalítica o d'enantioselectivitat en sis cicles de reacció consecutius). En vista d'aquest comportament, es va implementar un procés continu que es va poder mantenir operatiu durant trenta hores (figura 32, part inferior). Al llarg d'aquest període, es van preparar 0,1 mol de producte d'addició i s'assolí un TON > 250. D'una manera notable, el temps de residència va ser de només sis minuts i la productivitat mitjana fou de $7,5 \text{ mmol} \cdot \text{mmol}_{\text{Cat}}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$ [93].

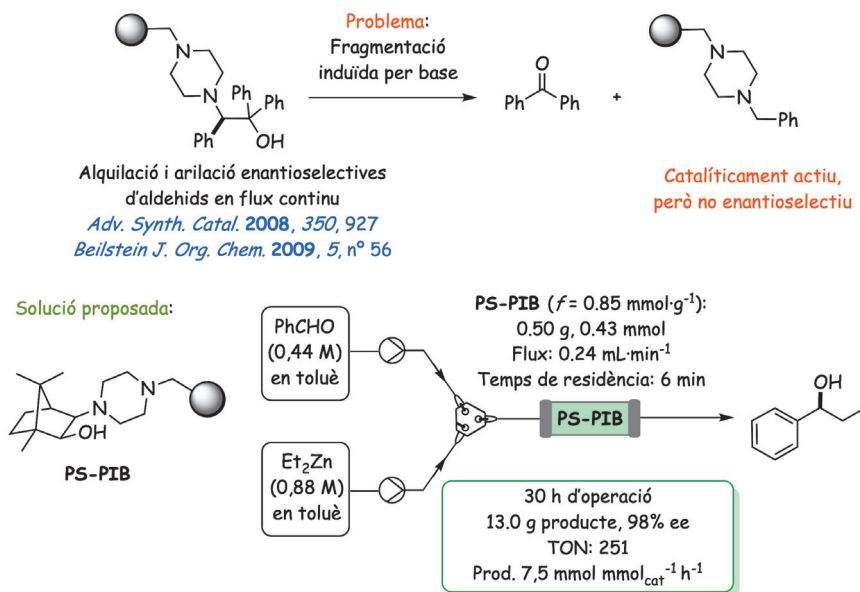


Fig. 32. Etilació de benzaldehid en flux continu catalitzada per **PS-PIB**.

En qualsevol cas, la utilització en continu de catalitzadors metàl·lics sovint presenta problemes de natura diferent de la comentada suara. Per exemple, una fosfinooxazolina immobilitzada que havíem desenvolupat per a l'aminació al·lílica catalitzada per Pd es desactivava d'una manera relativament ràpida quan s'emprava en condicions de flux per lixiviació del metall [50], i un catalitzador d'or desenvolupat per a processos de cicloisomerització va fracassar en flux continu, molt possiblement per l'arrossegament del lligand estabilitzador (2,4,6-trimetoxibenzonitril) i la subseqüent desactivació irreversible del metall per auriació de la cadena polimèrica [49, 94].

Aquests tipus de problemes, que ja han estat discutits en el marc d'una revisió crítica sobre les perspectives d'utilització industrial de catalitzadors metàl·lics immobilitzats [95], es mitiguen molt considerablement en el cas d'espècies molt estabilitzades pels lligands, com és l'espècie catiònica **PS-TTMCu(NCMe)PF₆** [58]. Emprant una única mostra d'aquest catalitzador va ser possible realitzar seqüencialment tota una sèrie d'experiments d'inserció de carbè en enllaços O–H, C–H i N–H, així com de ciclopropenació amb temps de residència extremament curts (1 minut) i sense que s'observés cap mena de disminució de l'activitat al llarg del temps. Cal destacar un experiment de 48 hores d'inserció a l'enllaç O–H de l'etanol, en què s'obtingué aproximadament 0,1 mol de producte, amb un TON de 820 (figura 33).

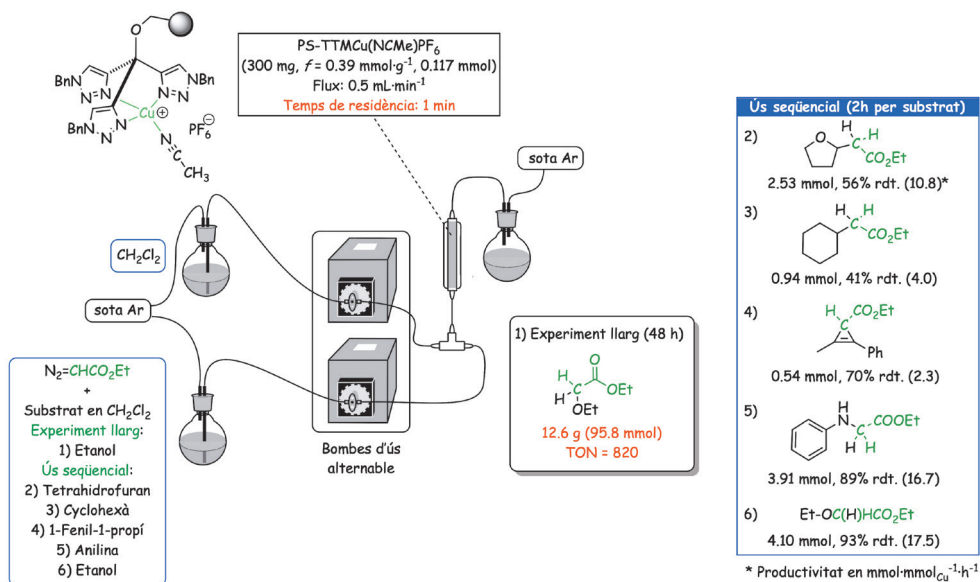


Fig. 33. Reaccions d'inserció de carbè en flux continu catalitzades per **PS-TTMCu(NCMe)PF₆**.

Sigui com sigui, els processos en flux continu basats en catalitzadors metàl·lics immobilitzats sempre tenen els perills potencials de la contaminació dels productes per espècies metàl·liques sovint tòxiques i, relacionat amb això, la desactivació del catalitzador per lixiviació del metall. Per aquests motius, hem centrat fonamentalment la nostra activitat en el desenvolupament de processos enantioselectius en continu basats en organocatalitzadors immobilitzats, en què s'eviten aquests problemes.

ÚS DE CATALITZADORS IMMOBILITZATS EN FLUX CONTINU: PROCESSOS ORGANOCATALÍTICS

En una primera fase d'aquests treballs, vam poder posar de manifest que alguns dels organocatalitzadors immobilitzats inicialment dissenyats per al treball en *batch* eren també aptes per a l'ús en flux continu. Així, la prolina immobilitzada de primera generació (**PS-Pro11**) va resultar també apta per a l' α -aminoxilació enantioselectiva d'aldehids en flux continu [96], i la tiourea **PS-TU** (figura 29) [76] va poder ser emprada en flux continu per a l'aminació de la 2-etoxicarbonilciclopentanona amb azodicarboxilat de di-*tert*-butil (93 % ee), si bé la seva estabilitat va ser únicament moderada en aquestes condicions (TON: 37 en 7,5 hores d'ús). En aquest estadi, també vam desenvolupar una versió immobilitzada sobre poliestirè de la 9-amino(9-desoxi)epiquinina (**PS-ADEQ**) que es va emprar amb èxit en tota una varietat d'addicions de Michael de nucleòfils estabilitzats en *batch* i en flux (figura 34) [97]. En aquest treball es va poder posar de manifest l'aplicabilitat dels organocatalitzadors immobilitzats per a la preparació seqüencial en flux continu de biblioteques de compostos enantiopurs. Aquesta aplicació té interès en el camp de la química farmacèutica per l'estalvi de temps i de mitjans que representa.

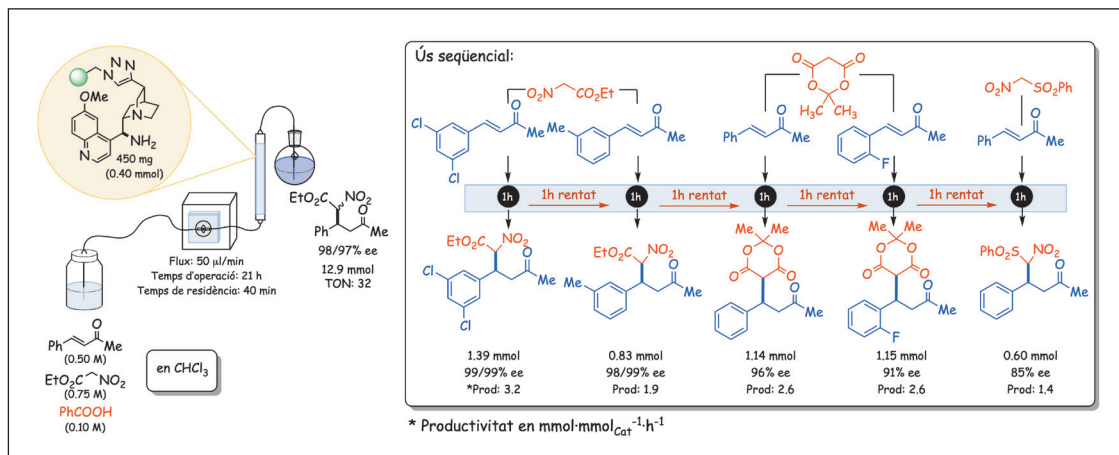


Fig. 34. Addicions de Michael en flux continu catalitzades per 9-amino(9-desoxi)epiquinina (**PS-ADEQ**).

Una vegada consolidada la metodologia de treball sobre processos enantioselectius en continu, la nostra recerca va evolucionar en dues direccions: *a*) el desenvolupament de nous processos basats en catalitzadors immobilitzats establerts i *b*) el desenvolupament de solucions específiques per a la realització en continu de processos d'interès.

De la primera categoria, comentaré breument el nostre treball sobre catalitzadors de Jørgensen-Hayashi, isotiourees, esquaramides i àcids fosfòrics quirals, per la importància i les múltiples aplicacions que tenen tots ells.

DESENVOLUPAMENT DE NOUS PROCESSOS EN FLUX CONTINU BASATS EN CATALITZADORS IMMOBILITZATS ESTABLERTS

Ja hem comentat abans el nostre treball sobre la síntesi de catalitzadors de Jørgensen-Hayashi (JH) immobilitzats, i la relació entre la seva estabilitat química i la natura dels grups protectors de la unitat diarilcarbinol de la seva estructura. A la pràctica, per a la investigació de l'ús en flux continu d'aquestes espècies se'n van preparar diverses versions, adaptades als processos per estudiar. Partint de l'esquelet de *trans*-4-hidroxiprolina, es van preparar espècies immobilitzades sobre resines de Merrifield [**PS-JH(OTMS)** i **PS-JH(OTBS)**] i de Wang [**PSW-JH(OTBS)**]. A partir de prolina, es van preparar copolímers d'un diarilprolinol polimeritzable [**COP-JH(OTBS)**] i del corresponent anàleg fluorat [**COP-JH(F)**], desenvolupat com a monòmer per Gilmour. A més de les resines microporoses, habituals en el nostre treball, les resines **PS-JH(OTBS)**, **PSW-JH(OTBS)** i **COP-JH(OTBS)** també es van preparar en forma macroporosa (monòlits) per tal de comparar-ne les característiques (figura 35).

En un treball pioner sobre organocatàlisi en flux continu amb catalitzadors immobilitzats, la resina **PS-JH(OTMS)** es va poder emprar per a desenvolupar un procés tàndem d'addició de Michael i condensació de Knoevenagel que, després de reducció *in situ* del producte primari de la reacció, conduïa a un derivat ciclohexànic amb quatre estereocentres adjacents de forma totalment estereodefinida i amb una puresa enantiomèrica elevada (97 % ee) [98]. Algunes característiques del procés, prèviament desenvolupat en *batch* [99], eren remarcables: el temps de residència era de només deu minuts emprant un reactor empaquetat de mida molt petita, i mantenint en funcionament el sistema durant tres dies es podien obtenir uns nou grams del producte cíclic, amb un TON de 66.

Per la seva banda, el catalitzador **PS-JH(OTBS)** es va emprar en un procés d' α -aminació enantioselectiva en *batch* i en flux d'aldehids amb azodicarboxilat de dibenzil. Tot i requerir condicions especials d'ús per l'existència d'un mecanisme de desactivació del catalitzador, propi de la reacció estudiada, el catalitzador va poder ser reciclat deu cops en *batch* (TON: 480), mentre que el procés en continu es va perllongar vuit hores (temps de residència de 6 minuts); es va assolir un TON de 59 i s'obtingué producte d'aminació amb un 90 % ee [100].

Les resines **PS-JH(OTBS)**, **PSW-JH(OTBS)** i **COP-JH(OTBS)**, tant en forma microporosa com de monòlits, es van provar en la formació de ciclopropans a partir de bromomalonat de dimetil i aldehids α,β -insaturats diversos, mitjançant un procés que implica addició conjugada i ciclació del bromoenolat intermediari. De tots els catalitzadors estudiats, el que utilitza com a suport una resina de Wang microporosa [**PSW-JH(OTBS)**] va ser el que mostrà millors característiques. El procés en flux, esquematitzat a la figura 35, incorpora un *work-up* aquós en línia, per tal d'extreure el bromur d'*N*-metilimidazoli format com a subproducte de la reacció, i una separació

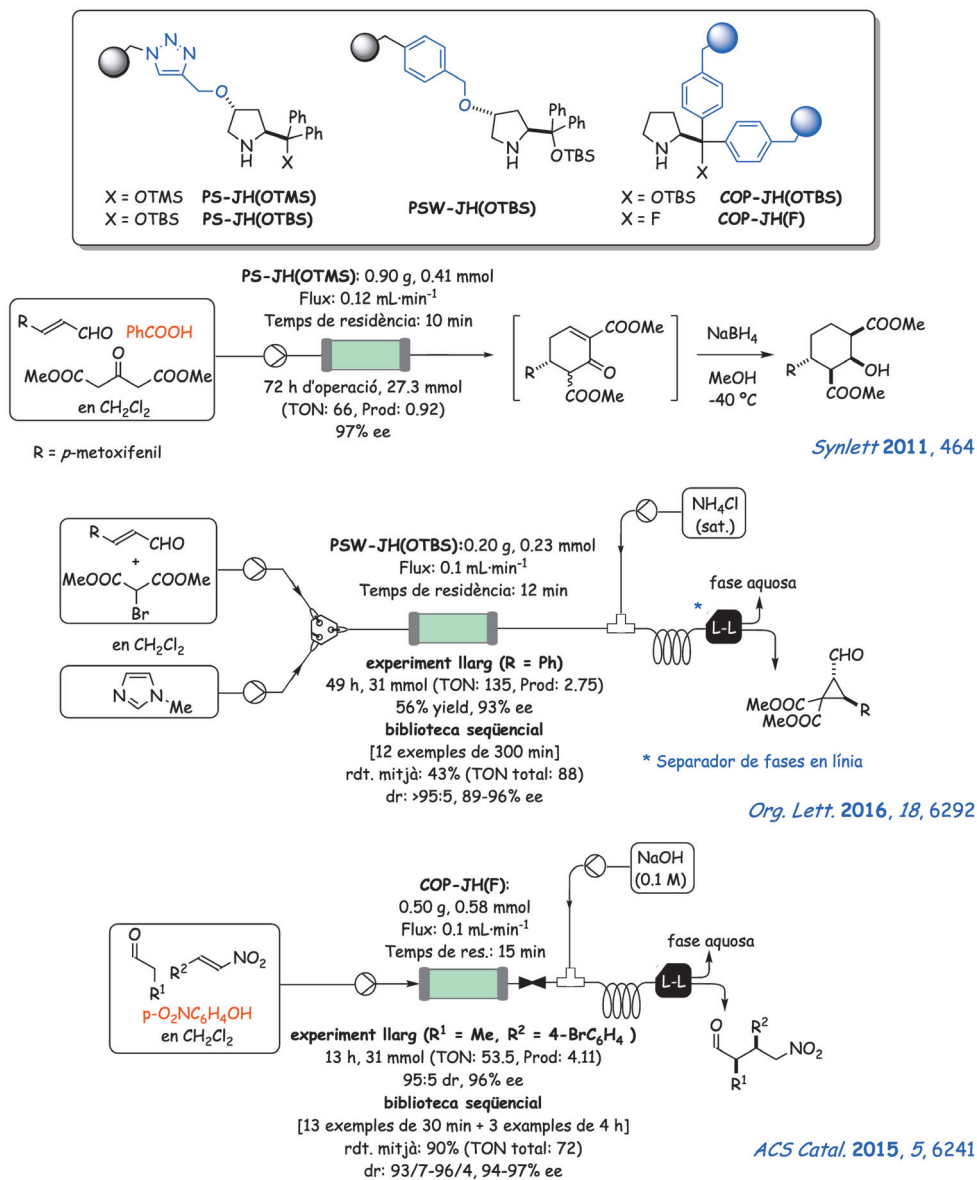


Fig. 35. Catalitzadors de Jørgensen-Hayashi immobilitzats i aplicació d'aquests en processos en flux continu.

de fases també en línia (una solució tècnica molt útil per a la química en flux continu). Aquest muntatge es va poder emprar tant per a la preparació de quantitats multigram de productes individuals (8 g en dos dies d'utilització) com per a la preparació seqüencial d'una biblioteca de dotze productes en quantitats de l'ordre del gram, en experiments individuals de cinc hores de durada. La puresa enantiomèrica dels productes fou del 89-96 %, i l'estabilitat del catalitzador en les condicions de treball, excel·lent (un mateix reactor farcit amb la resina **PSW-JH(OTBS)** es pot emprar al llarg d'un any sense desactivació) [101]. És interessant assenyalar que va ser possible implementar un procés telescòpic en què el derivat ciclopropànic era tractat a la sortida del reactor amb un ilur de fòsfor estabilitzat, i que la reacció de Wittig corresponent permetia aïllar amb un molt bon rendiment el corresponent èster α,β -insaturat sense cap erosió en la diastereoselectivitat.

Finalment, la resina **COP-JH(F)**, una forma immobilitzada del catalitzador de Gilmour que evita de soca-rel el problema de la desactivació hidrolítica [102], fou emprada amb un èxit notable en addicions de tipus Michael d'aldehids a nitroolefines, i va mostrar també una polivalència excel·lent tant en la síntesi multigram de γ -nitroaldehids amb dos centres quirals adjacents, tal com es mostra a la part inferior de la figura 34 [103].

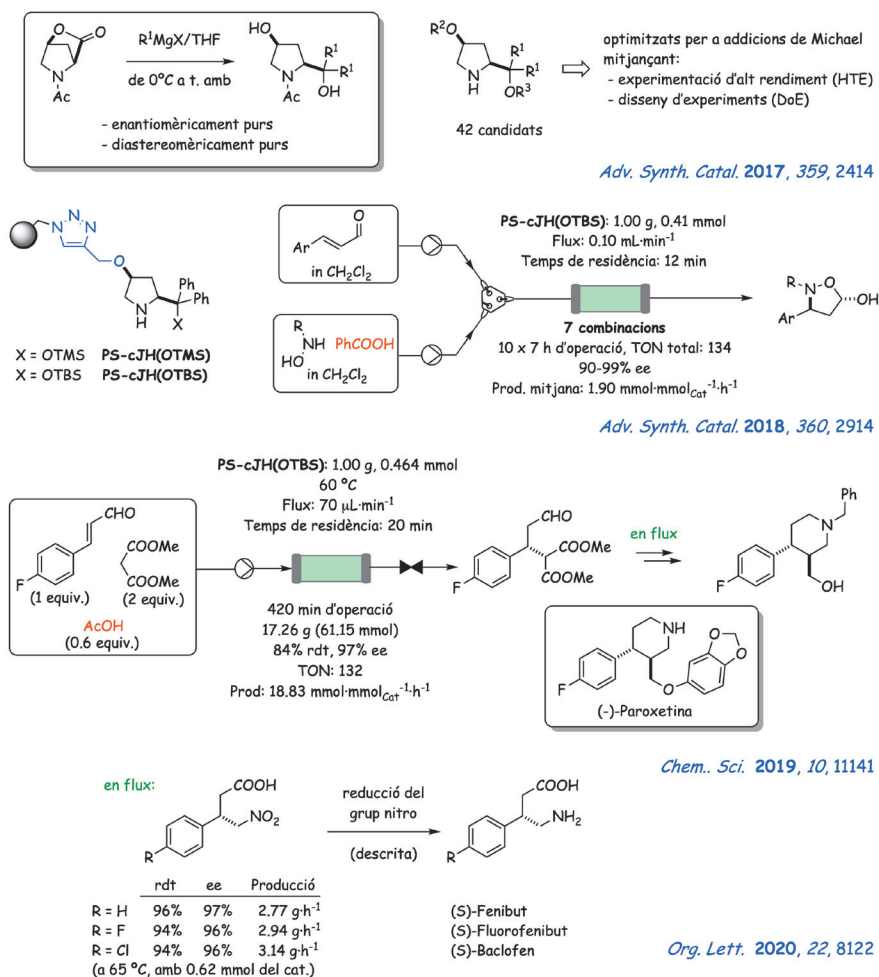
La preparació dels catalitzadors de Jørgensen-Hayashi derivats de la *trans*-4-hidroxiprolina pot presentar problemes d'epimerització al carboni que suporta el grup diarilcarbinol, ocorreguts al llarg de la síntesi. Això sovint fa necessària la purificació curosa dels intermediaris de síntesi, per tal de no veure disminuïda l'enantioselectivitat dels catalitzadors finals. A fi d'evitar aquest problema i incrementar encara més la capacitat de discriminació facial d'aquestes espècies, vam decidir estudiar espècies anàlogues en què els substituents en 2 i 4 es trobessin en disposició *cis* i en què l'estratègia de preparació (mostrada a la part superior de la figura 36) fes impossible la pèrdua d'integritat estereoquímica.

A partir d'aquesta aproximació, altament modular, es va preparar una biblioteca de 42 catalitzadors. Tots ells van resultar ser diastereo- i enantiomèricament purs. Emprant tècniques d'experimentació d'alt rendiment (HTE), disponibles a l'Institut Català d'Investigació Química de forma pionera gràcies a una generosa donació de la Fundació CELLEX, i de disseny factorial d'experiments (DoE), vam poder determinar d'una manera molt ràpida i eficient els millors organocatalitzadors per a addicions de Michael com a prova de concepte [104].

Un cop establertes les característiques estructurals òptimes, es va procedir a la immobilització sobre resina de Merrifield de dos candidats amb un potencial elevat [**PS-cJH(OTMS)** i **PS-cJH(OTBS)**]. Tots dos catalitzadors van ser avaluats en l'addició enantioselectiva d'hidroxilamines a enals, en què el segon va ser molt superior. La utilització en flux continu de **PS-cJH(OTBS)** va ser reeixida. Les reaccions eren com-

pletes, amb un temps de residència de 12 minuts, emprant 0,4 mmol de catalitzador i tenien lloc amb una enantioselectivitat molt elevada (fins al 99 % ee); el catalitzador mostrava una estabilitat química molt bona [105].

Un indicatiu important de la utilitat d'una metodologia és la seva utilització amb èxit per part d'altri. En aquest sentit, Oliver C. Kappe i Sandor B. Ötvös van mostrar interès a emprar **PS-cJH(OTBS)** en la síntesi enantioselectiva de fàrmacs en flux continu (figura 36, part inferior). En una primera col·laboració, es va desenvolupar la síntesi



en flux continu (totes les etapes) d'un intermediari avançat de la (-)-paroxetina, un fàrmac antidepressiu important [106]. El pas clau del procés, una addició conjugada de malonat de dimetil sobre un aldehyd α,β -insaturat, es va poder portar a terme sense dissolvent. Emprant únicament 0,46 mmol del catalitzador i amb un temps de residència de 20 minuts, es va assolir una conversió pràcticament completa i s'obtingué un producte molt pur i de molt bona riquesa enantiomèrica (97 % ee). En set hores d'operació es prepararen més de 17 g de producte, amb una productivitat de $18,8 \text{ mmol} \cdot \text{mmol}_{\text{cat}}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$ (TON: 132).

En una segona col·laboració amb el mateix grup, es van desenvolupar les síntesis en flux de tres fàrmacs més, igualment importants [(S)-fenibut, (S)-fluorofenibut, i (S)-baclofen] [107]. Es va emprar el mateix catalitzador i, com en el cas de la (-)-paroxetina, les addicions conjugades es van portar a terme sense dissolvent. Els aldehyds resultants de les addicions conjugades es van oxidar a àcids carboxílics de forma *telescòpica* en el mateix procés en flux, utilitzant àcid peroxifòrmic generat *in situ*. Aquest és un altre detall important des del punt de vista de la sostenibilitat dels processos, ja que s'evita un risc tèrmic important.

Les bases de Lewis quirals han trobat múltiples aplicacions en organocatàlisi. En aquesta categoria, les isotiourees ocupen una posició de privilegi per la seva idoneïtat en dos tipus de processos: en primer lloc, la generació *in situ* d'enolats d'amoni a partir de precursors simples i en condicions suaus i, en segon lloc, la resolució cinètica mitjançant acilació (AKR) d'alcohols [108]. En vista d'aquesta versatilitat, ens vam interessar per la immobilització covalent de les isotiourees, per tal de permetre'n el reciclatge i el desenvolupament de processos de flux continu basats en isotiourees immobilitzades. Conceptualment, ens basarem en el benzotetramisole (**BTM**), la isotiourea més emprada en organocatàlisi. El catalitzador immobilitzat de primera generació (**PS-BTM1**) es va preparar en forma enantiopura a partir de fenilglicidol (obtingut en forma enantiopura per epoxidació de Sharpless) i es va ancorar posteriorment a azidometilpoliestirè mitjançant una reacció CuAAC (figura 37) [109].

El catalitzador **PS-BTM1** va promoure eficaçment la cicloaddició formal [4+2], resultant d'una addició de Michael enantioselectiva seguida de ciclació, entre enolats d'amoni quirals i sulfonilimines derivades de la calcona tant en *batch* com en flux continu. L'abast de la reacció va resultar molt ampli; va ser tolerada una gran diversitat estructural en els dos components i altament estereoselectiva (diastereoselectivitat > 90: 10 i enantioselectivitat > 93 % ee en disset exemples estudiats). El catalitzador va mostrar una reciclabilitat elevada. Es va poder implementar un procés en continu (figura 36) en el qual es generava *in situ* l'anhídrid mixt necessari per a la reacció mitjançant un procés no catalític i es feia reaccionar després amb la tosylimina α,β -insaturada en un reactor farcit amb **PS-BTM1**. Un espectrofotòmetre IR de flux en línia col·locat a la sortida del reactor va permetre ajustar els cabals a la conversió desitjada. En onze hores de funcionament, es van preparar > 4,4 g de dihidropiridona

amb > 99,9 % ee (TON: 22,5) com a únic diastereòmer. Remarcablement, **PS-BTM1** dona lloc a diastereoselectivitats molt superiors al seu anàleg homogeni, molt possiblement, per un control conformacional degut a la cadena polimèrica.

Posteriorment, **PS-BTM1** es va emprar en anel·lacions [4+2] asimètriques en *batch* i en flux continu, emprant com a acceptors pirazolones i tiazolones. Els adductes corresponents s'obtingueren amb una puresa enantiomèrica molt alta (sovint > 99 % ee) i el catalitzador mostrà una reciclabilitat molt elevada. Val la pena esmentar que les estructures dels productes d'anel·lació obtinguts són molt habituals en substàncies farmacològicament actives, i que aquesta metodologia representa una alternativa molt convenient per a la seva preparació amb una puresa enantiomèrica elevada [110]. Anàlogament, **PS-BTM1** va catalitzar la cicloadició periselectiva [8+2] entre enolats d'amoni quirals (generats *in situ* a partir d'àcids carboxílics) i azaheptafulvens amb una enantioselectivitat elevada [111].

Per a l'ús d'isotiourees immobilitzades en processos de resolució cinètica d'alcohols racèmics mitjançant acilació (AKR), vam establir una col·laboració amb el grup de recerca d'Andrew D. Smith. Es van emprar espècies immobilitzades desenvolupades als dos laboratoris, i es van implementar processos molt eficients i selectius de resolució per a alcohols d'una gran diversitat estructural tant en *batch* com en flux continu [112]. En particular, nosaltres estàvem interessats a desenvolupar metodologia AKR que permetés la resolució en flux continu de diols amb quiralitat axial, per tal de poder assolir la resolució del BINOL, un component clau en tota la indústria catalítica enantioselectiva, en flux continu.

Emprant la isotiourea immobilitzada de segona generació (**PS-BTM2**) es pogué portar a terme l'AKR del monoacetil-BINOL i alguns dels seus derivats amb anhidrid isobutíric. En solució de diclorometà, el catalitzador va treballar en flux continu durant 84 hores sense mostrar cap disminució d'activitat catalítica o de selectivitat; es transformaren 0,1 mol de monoacetil-BINOL racèmic. Amb l'ús d'una resina altament funcionalitzada ($f = 0,88 \text{ mmol} \cdot \text{g}^{-1}$), s'aconseguí una conversió del 58 % ($S = 17$) en un temps de residència de 10 minuts en un reactor que contenia únicament 1 g de la resina funcional. Així, s'assolí una productivitat conjunta de $5,5 \text{ mmol} \cdot \text{mmol}_{\text{Cat}}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$ d'una manera molt senzilla. Pendents encara d'una optimització final, el present procediment es planteja com una alternativa molt prometedora per a la preparació a gran escala d'aquests diols d'importància industrial [113].

Com ja s'ha comentat abans, els organocatalitzadors que actuen activant les molècules de forma no covalent ofereixen molt bones perspectives d'utilització en flux continu, atès que el nombre de possibles vies de desactivació per transformació no desitjada d'intermediaris de reacció on intervé el catalitzador està molt disminuït. D'entre els organocatalitzadors d'aquest tipus, vam decidir avaluar el potencial d'ús en flux continu de les esquaramides immobilitzades (que ja havíem estudiat per a la utilització en *batch*) [75], i els àcids fosfòrics quirals immobilitzats.

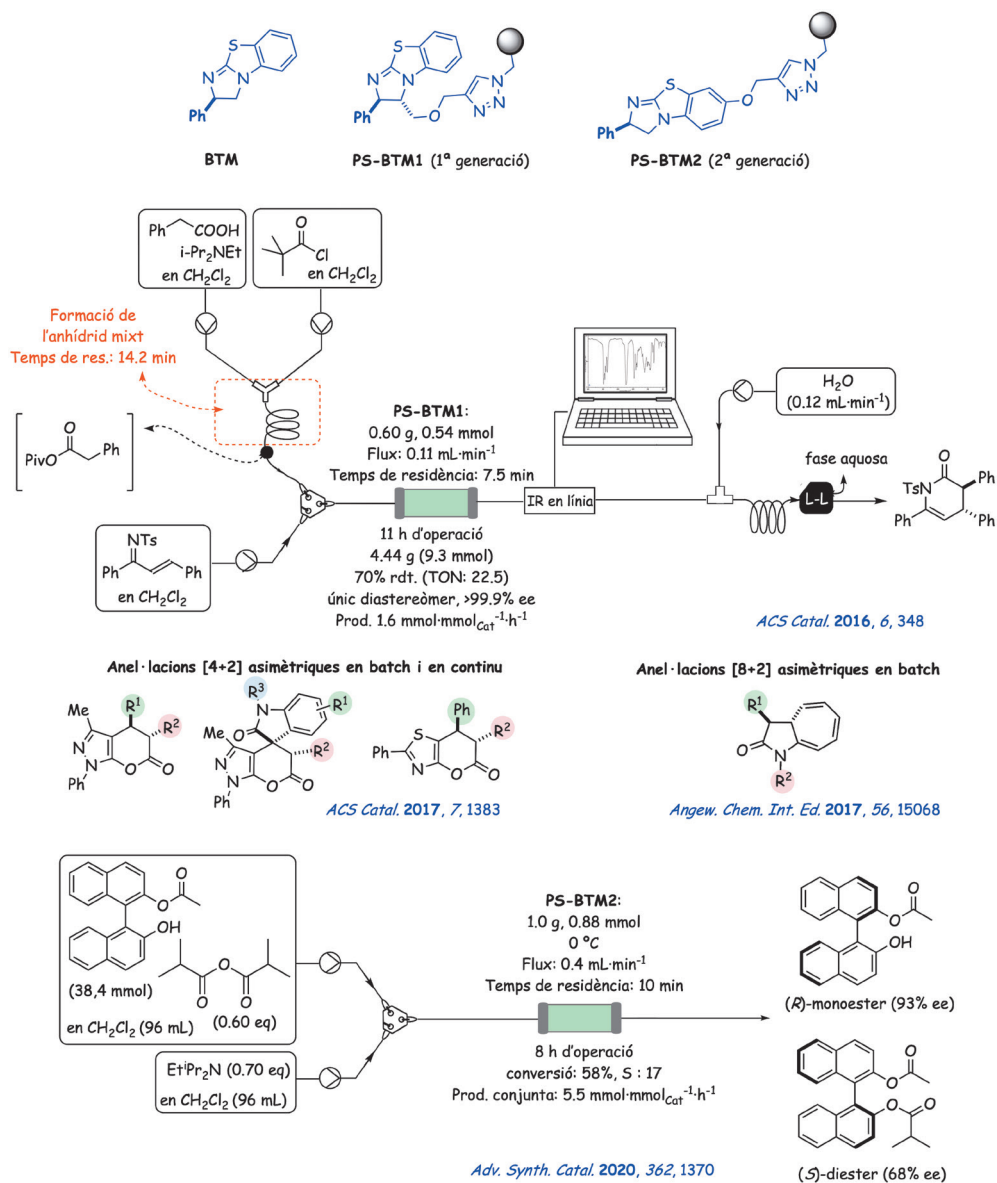


Fig. 37. Desenvolupament i aplicacions d'isotiourees immobilitzades anàlogues del benzotetramisole.

La mateixa esquaramida prèviament estudiada en *batch* (**PS-ESQ1**) va mostrar una gran aptitud per al treball en flux continu. Així, es va poder emprar en l'addició de Michael enantioselectiva de 2-hidroxinaftoquinona a compostos nitro α,β -insaturats en flux continu amb uns resultats excel·lents. En un experiment llarg, a escala multigram, l'addició sobre el β -nitroestirè operada durant 20 hores forní 6,6 g de producte amb un 96 % ee (TON: 200; productivitat: $10,7 \text{ mmol} \cdot \text{mmol}_{\text{Cat}}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$). D'altra banda, es pogué preparar seqüencialment una biblioteca de sis productes amb bons rendiments i enantioselectivitats [114].

Posteriorment, es va desenvolupar el catalitzador immobilitzat sobre una resina de Wang **PS-ESQ2**, en què el disseny es va simplificar suprimint el grup trifluorometil de l'estructura del *p*-aminobenzoat (figura 38). Tot i l'absència d'aquest substituent, que sempre s'havia considerat necessari en els organocatalitzadors de tipus esquaramida, **PS-ESQ2** va resultar totalment apte per al treball en flux continu, i trobà aplicació en un procés tàndem (Michael + β -eliminació + oxa-Michael) que subministra piranoaftoquinones totalment estereodefinides amb una puresa enantiomèrica molt elevada [115]. Malgrat que les productivitats assolides amb **PS-ESQ2** són lleugerament inferiors a les que s'obtenien amb **PS-ESQ1**, la simplicitat de disseny i la fàcil preparació el converteixen en una alternativa molt valuosa per al treball en flux continu.

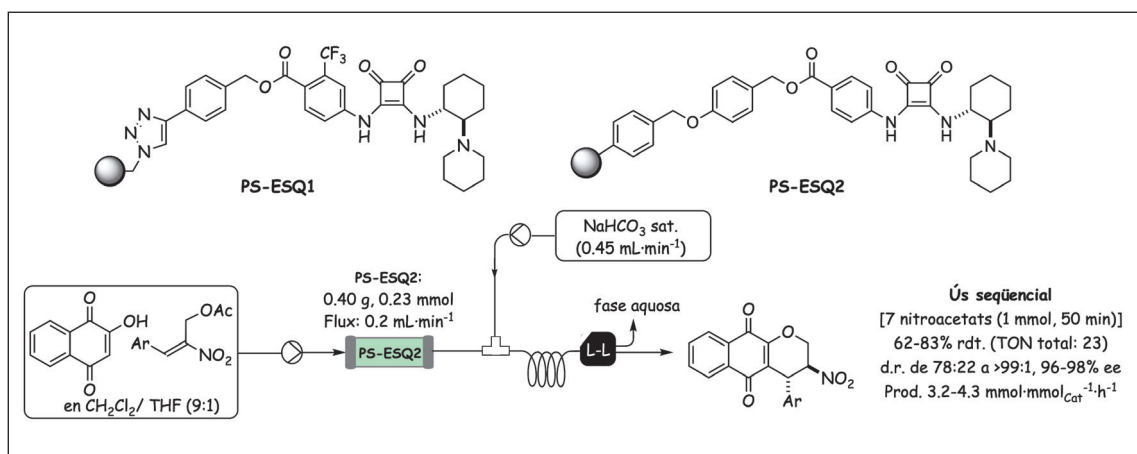


Fig. 38. Esquaramides immobilitzades sobre poliestirè i el seu ús en la síntesi de piranoaftoquinones en flux continu mitjançant un procés en tàndem.

Els àcids fosfòrics quirals (CPA), desenvolupats d'una manera independent per Akiyama [116] i Terada [117], han esdevingut uns dels organocatalitzadors més polivalents, amb un nombre d'aplicacions molt elevat [118]. Tanmateix, són productes molt cars per la complexitat de preparació i presenten problemes derivats de l'exis-

tència d'impureses difícilment detectables i que en modifiquen el comportament [119]. En vista d'aquesta situació, i tenint en compte que intents previs d'immobilització havien resultat poc reeixits [120], vam plantejar aplicar la nostra metodologia per a fer assequibles versions immobilitzades dels principals CPA que en permetessin un reciclatge eficient i la utilització en flux continu. La natura no covalent del seu mecanisme d'activació i la possibilitat clara de reactivació per protonació, en el cas d'una desactivació eventual, eren arguments que atorgaven bones garanties d'èxit a aquest projecte.

El nostre primer candidat ve ser el catalitzador **PS-CPA**, derivat d'un àcid fosfòric quirals homogeni ben establert, i en què la immobilització sobre una resina de Merrifield s'efectuava per una posició remota respecte al centre catalític (figura 39) [121]. El **PS-CPA** es va avaluar en la reacció de Friedel-Crafts enantioselectiva entre indoles i *N*-tosilimines en *batch*, i s'obtingueren productes d'aminoalquilació amb bons rendiments i excessos enantiomèrics elevats. Les nostres expectatives sobre reciclabilitat i reactivació de **PS-CPA** es confirmaren i, quan es va observar una disminució de l'activitat catalítica, després d'un ús reiterat, el simple recondicionament de la resina amb àcid clorhídric en acetat d'etil va permetre recuperar completament l'eficiència original. Tenint en compte aquestes característiques, se'n va estudiar l'ús en flux continu. Es va preparar un reactor farcit (PBR, per *packed bed reactor*) que contenia 0,09 mmol de **PS-CPA** i es van fer circular a través seua solucions dels dos reactius a $0,2 \text{ mL} \cdot \text{min}^{-1}$, de manera que el temps de residència era de 9,3 minuts. En un experiment de sis hores de durada es van preparar 3,6 g (TON: 102) de producte d'alquilació del 94 % de puresa enantiomèrica. Una dada il·lustrativa sobre l'activitat i l'estabilitat de **PS-CPA** és que tant la conversió com l'enantioselectivitat es mantingueren constants al llarg de tot el període, i es va aconseguir una productivitat molt notable de $17,0 \text{ mmol} \cdot \text{mmol}_{\text{Cat}}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$. Posteriorment, el mateix PBR també es va utilitzar per a la producció seqüencial de cinc productes d'aminoalquilació amb tres punts de diversitat, amb productivitats i enantioselectivitats igualment elevades.

El CPA conegut com a *TRIP*, desenvolupat per List [122], és probablement l'àcid fosfòric quirals més polivalent descrit fins ara. Per aquest motiu, ens hi vam interessar i en desenvoluparem una versió immobilitzada (**COP-TRIP**) mitjançant una estratègia de copolimerització, i la vam utilitzar en l'al·lilboració d'aldehids [123]. Després d'un estudi d'optimització de condicions experimentals en *batch*, en què el catalitzador va mostrar unes característiques òptimes d'activitat i enantioselectivitat per al procés, la reacció es va portar també a terme en flux continu (figura 39, part central). Amb l'ús d'una quantitat relativament petita de catalitzador (0,11 mmol) fou possible assolir una conversió pràcticament completa en uns 8 minuts de temps de residència, i s'assolí un TON de 282 en 28 hores d'utilització (92 % de rendiment, 91 % d'ee i $10,1 \text{ mmol} \cdot \text{mmol}_{\text{Cat}}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$ de productivitat). La possible reacció no catalítica entre restes de substrats no convertides es va controlar per addició d'una solució de bisulfat sòdic a

la sortida del reactor de flux per a la destrucció de l'aldehid residual. Pel que fa a la reciclabilitat i l'estabilitat de **COP-TRIP**, cal esmentar que tota l'optimització i determinació d'aplicabilitat en *batch* (18 productes), així com els diversos estudis en flux continu, es van realitzar amb la mateixa mostra de catalitzador. Quan aquest es va desactivar per l'ús d'un substrat bàsic (piridina-3-carbaldehid), un simple tractament amb àcid clorhídric en acetat d'etil va regenerar totalment l'activitat.

A més de BINOL, l'esquelet amb quiralitat axial de l'SPINOL s'ha emprat també amb èxit per a la construcció d'àcids fosfòrics quirals catalíticament actius. En concret, els CPA d'aquesta família que presenten sistemes π extensos a prop del fragment d'àcid fosfòric presenten un comportament organocatalític excel·lent [124]. Com a resultat d'un estudi sistemàtic, dedicat al desenvolupament de versions immobilitzades d'aquests CPA, vam identificar l'espècie **COP-SPICPA**, obtinguda per copolimerització, com un organocatalitzador òptim [125]. Aquesta espècie presenta una cavitat molt rica en densitat electrònica al voltant del centre catalític, amb l'avantatge addicional que els dos substituents pentacíclics poden sortir de la planaritat i adaptar-se a les espècies reactives, amb un cost energètic molt baix. Un estudi teòric detallat, realitzat amb metodologia DFT, va permetre racionalitzar l'efecte d'aquests substituents sobre les reaccions promogudes per **COP-SPICPA**.

Tal com es mostra a la part inferior de la figura 39, aquesta resina catalítica presenta característiques òptimes en la dessimetrització nucleòfila d'oxetans. Es va utilitzar un únic lot de resina (2,0 g, 0,34 mmol) per a l'optimització de les condicions de reacció en flux continu, l'estudi de l'aplicabilitat de la reacció (17 combinacions d'oxetà i tiol) i els experiments per a la producció a escala multigram dels productes d'obertura dels oxetans. Treballant a 60 °C, era possible emprar un flux d'1 mL · min⁻¹ amb un temps de residència d'uns 7 minuts (productivitat: 14 mmol · mmol_{Cat}⁻¹ · h⁻¹). A la pràctica, però, es treballà a 0,5 mL · min⁻¹ per tal de garantir una millor conversió (productivitat: 7,7-8,0 mmol · mmol_{Cat}⁻¹ · h⁻¹). També en aquest cas, el CPA immobilitzat va mostrar un comportament molt robust. Era perfectament reactivable en cas de desactivació induïda per base, i el seu ús es va prolongar més d'un any sense que s'observessin símptomes de desactivació.

Contràriament a l'evolució habitual de *batch* a flux, en aquest cas particular el catalitzador immobilitzat **COP-SPICPA** va guiar el disseny de l'anàleg **SPICPA**, simplificat i homogeni, que presenta un comportament catalític gairebé equivalent al de la versió immobilitzada. Aquesta espècie homogènia pot representar una alternativa molt econòmica quan interressi disposar d'un catalitzador fàcilment assequible per a un sol ús en *batch*.

Com a resum, tota l'experiència acumulada fins ara al laboratori tendeix a indicar que els àcids fosfòrics quirals immobilitzats són espècies que satisfan tots els requisits per a una aplicació pràctica a gran escala, cosa que en justifica una possible aplicació industrial futura.

D'una manera breu, tot seguit comentaré tres petits projectes de tipus finalista, en què ens hem plantejat problemes químics concrets, que presenten un repte sintètic, per als quals hem pensat i desenvolupat solucions específiques basades en processos en flux continu que emprin catalitzadors immobilitzats.

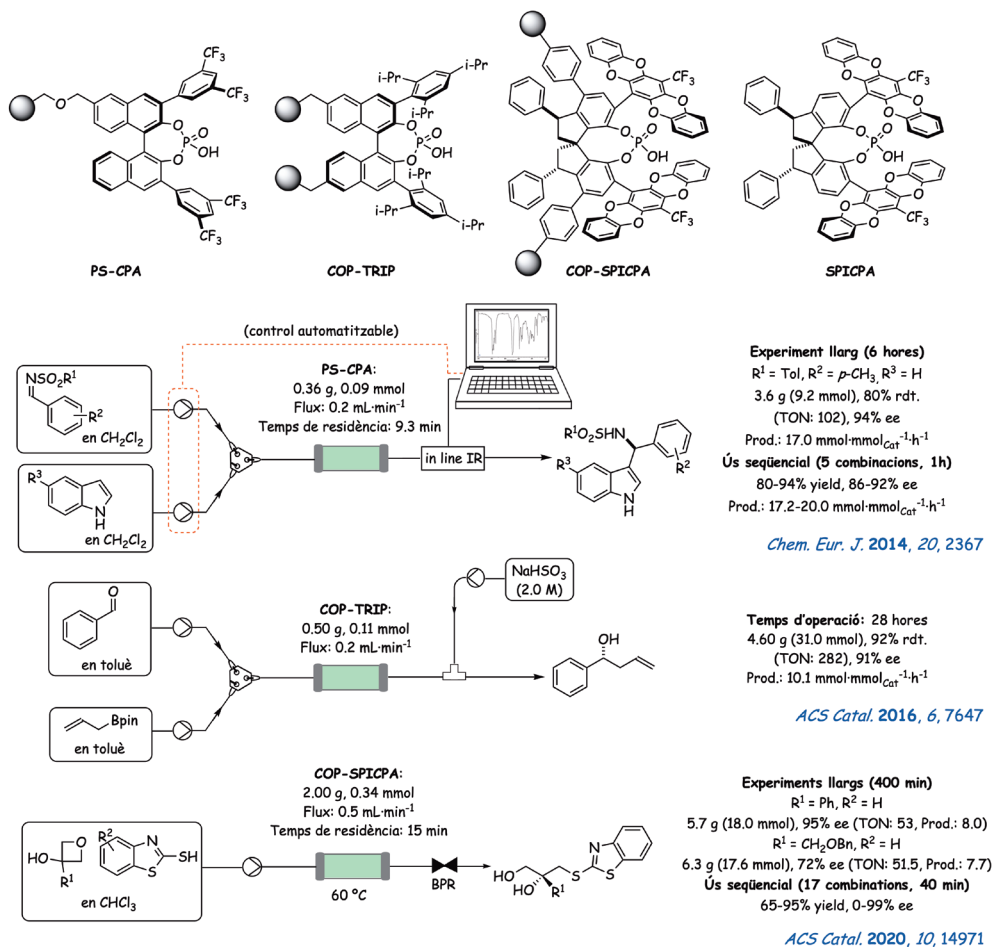


Fig. 39. Desenvolupament d'àcids fosfòrics quirals immobilitzats i aplicació en diversos processos enantioselectius en flux continu.

DISSENY DE NOUS CATALITZADORS IMMOBILITZATS PER AL DESENVOLUPAMENT DE VERSIONS EN FLUX CONTINU DE PROCESSOS RELLEVANTS

Em referiré en primer lloc a l'anel·lació de Robinson (figura 40), un procés clau en la química sintètica d'esteroides ja que s'usa en la preparació de la cetona de Wieland-Miescher. Anant una mica enrere, el professor Pascual Vila havia fet una estada postdoctoral amb Wieland el 1922, i Fèlix Serratos, doctorant del doctor Pascual i director de la meua tesi, em va transmetre l'interès per aquesta reacció quan empràrem la cetona de Wieland-Miescher com a producte de partida d'una síntesi no reeixida de l'alcohol pàtxuli.

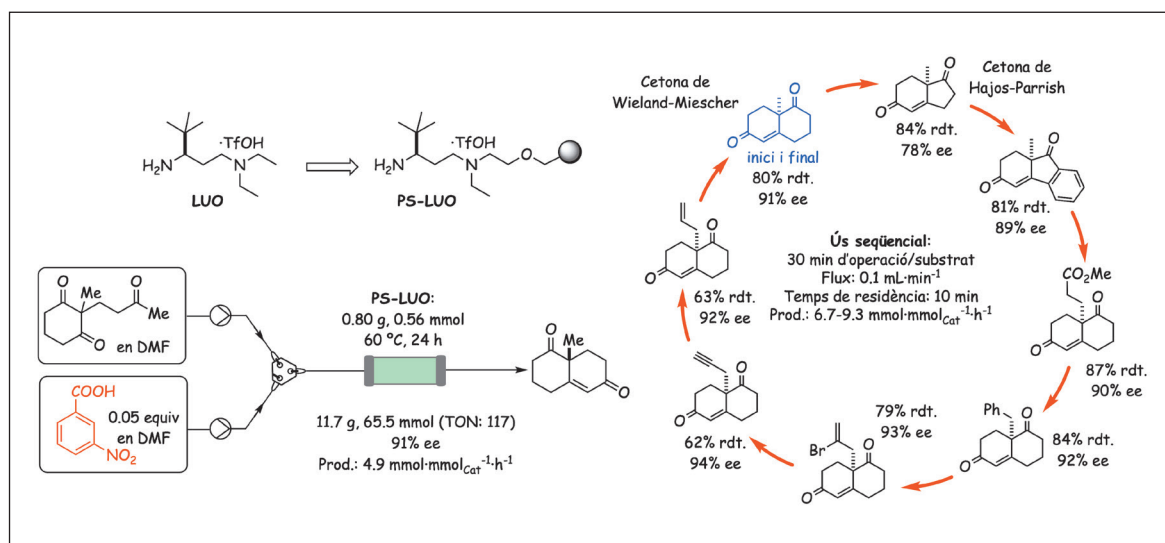


Fig. 40. Desenvolupament d'un catalitzador immobilitzat eficient per a l'anel·lació de Robinson enantioselectiva en flux continu.

Analizant el treball sobre versions organocatalítiques de l'anel·lació de Robinson enantioselectiva [126], va fer-se evident que la diamina primària-terciària enantiopura desenvolupada per Luo (**LUO**) presentava un perfil d'activitat/selectivitat excel·lent en el procés [127]. Per aquest motiu, es va prestar una atenció especial al desenvolupament d'una versió immobilitzada d'aquesta diamina. Partint de *tert*-leucina enantiopura, es va sintetitzar l'espècie immobilitzada sobre poliestirè **PS-LUO** i se'n va estudiar l'ús en l'anel·lació de Robinson enantioselectiva en *batch* i en flux continu [128]. D'una forma remarcable, la resina **PS-LUO** presentà un perfil de temperatura/selectivitat molt interessant, de manera que un increment de temperatura des de l'am-

bient fins als 55 °C no tenia pràcticament cap efecte negatiu sobre l'enantioselectivitat del procés, mentre que el temps de reacció disminuïa en un ordre de magnitud. Aquest comportament, que probablement obeeix a una millora en la transferència de massa a causa de l'augment de la mobilitat del polímer, va tenir una importància fonamental en el desenvolupament del procés en flux continu.

Així, treballant a 60 °C amb un PBR encamisat farcit amb 0,80 g (0,56 mmol) de **PS-LUO** i utilitzant DMF com a dissolvent, es va poder dur a terme un procés en flux per a la preparació de la cetona de Wieland-Miescher durant 24 h (figura 40). En aquest temps, es van preparar 11,7 g (TON: 117) de la dicetona amb una puresa enantiomèrica del 91 %, i es va assolir una productivitat de $4,9 \text{ mmol} \cdot \text{mmol}_{\text{Cat}}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$. D'una manera similar, es preparà seqüencialment una biblioteca de vuit dicetones bi- i tricícliques, començant i acabant per la cetona de Wieland-Miescher en quantitats de 3-5 mmol, amb pureses enantiomèriques elevades, mitjançant processos individuals de només 30 minuts. D'aquesta manera, el nostre objectiu respecte al desenvolupament d'un procés continu per a la realització de l'anel·lació de Robinson enantioselectiva en flux continu es podia considerar assolit.

Pràcticament a l'inici del nostre treball amb organocatalitzadors immobilitzats vam voler comprovar si la prolina de primera generació (**PS-Prol1**) era capaç de catalitzar addicions sobre altres electròfils. Entre aquests, les imines eren particularment atractives pel gran interès sintètic dels productes (adductes de Mannich) i per la gran dificultat de purificació d'aquests compostos quan es preparen mitjançant metodologia convencional en fase homogènia. A la pràctica, la reacció va funcionar molt bé emprant tant aldehids com cetones enfront d'imines de glioxilat preformades. Les velocitats de reacció dels aldehids en *batch* foren molt ràpides (1-2 h amb un 20 % mol de **PS-Prol1**), i això ens va animar a considerar la implementació d'un experiment en flux continu (figura 41). Cal esmentar que en aquell moment l'equipament de flux del qual disposàvem era molt precari; el nostre PBR era un senzill tub de PTFE d'¼ de polzada i es bombejava una mescla d'imina preformada i aldehyd en DMF a través d'aquest reactor a un flux de $0,2 \text{ mL} \cdot \text{min}^{-1}$ amb una bomba de pistó. Amb un temps de residència de tan sols sis minuts, la conversió era completa i els adductes s'obtenien amb una diastereoselectivitat *syn* > 97/3 i una enantioselectivitat > 99 %. Remarcablement, la productivitat en flux continu era molt superior a l'assolida en *batch*. Des del punt de vista pràctic, els adductes s'obtenien en forma pura per evaporació després d'un simple tractament extractiu, i s'evitava qualsevol tipus de cromatografia. Aquest treball va ser el primer en què un organocatalitzador immobilitzat es va utilitzar en flux continu [129].

L'obtenció d'adductes de Mannich amb configuració *anti* és, en general, més problemàtica que la dels corresponents adductes *syn*. Era conegut que les pirrolidines substituïdes a la posició 3 (i, encara més, si eren també substituïdes a la posició 5) afavoreixen la formació d'adductes *anti* [130]. Aquest fet es justifica pels canvis que

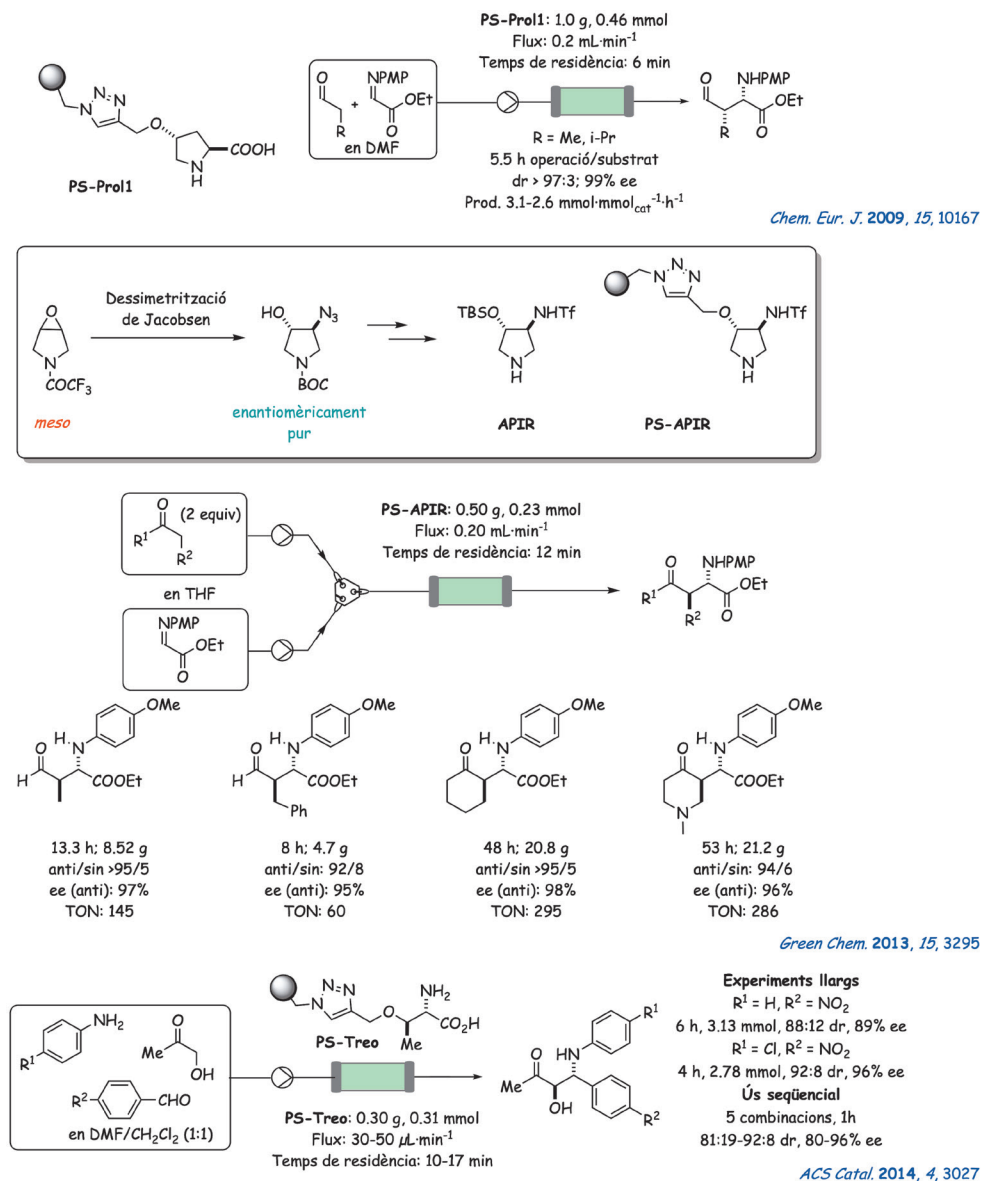


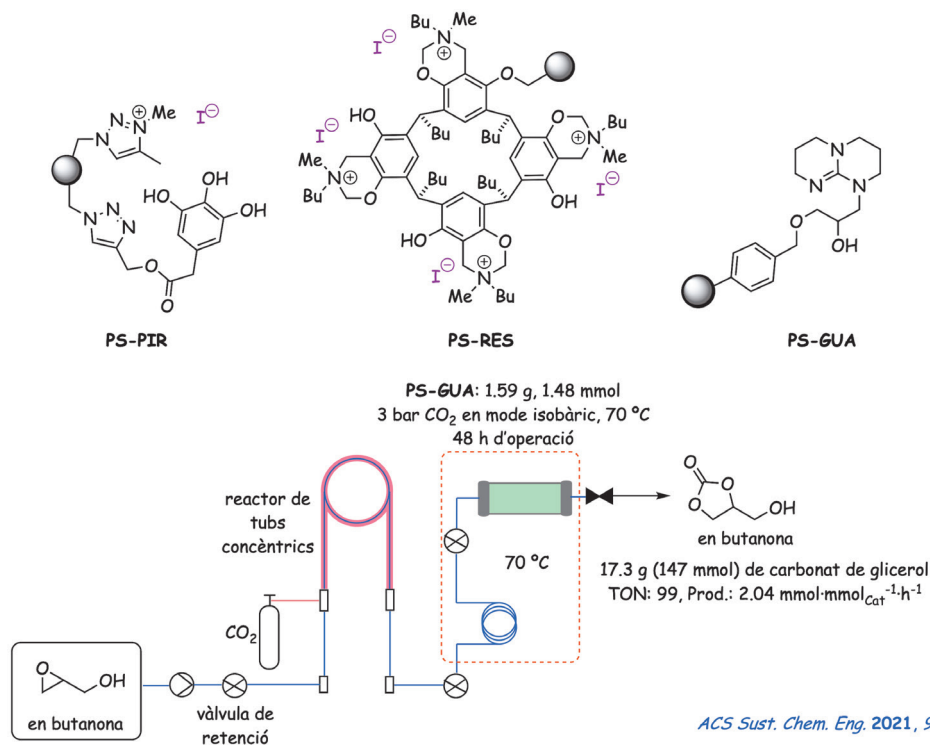
Fig. 41. Desenvolupament de versions en flux continu de versions *sin*- i *anti*-selectives de la reacció de Mannich asimètrica basades en organocatalitzadors immobilitzats.

aquestes substitucions provoquen en les preferències conformacionals dels estats de transició diastereomèrics de la reacció. Partint d'aquesta consideració, vam pensar que els epòxids de 3-pirrolina (que són compostos *meso*, aquirals) eren substrats molt adequats per a processos d'obertura d'anell amb dessimetrització [131], cosa que portaria a pirrolidines 3,4-disubstituïdes enantiopures. Emprant aquesta estratègia, il·lustrada a la figura 40, es va poder preparar el compost **APIR**, que mostrà un comportament excel·lent en la reacció de Mannich amb selectivitat *anti* d'aldehids i cetones. Les enantioselectivitats assolides amb substrats de tipus cetona (menys reactius) eren > 94 %, i els temps de reacció, d'entre 3 h i 6 h (5 mol % de catalitzador) o de 20 h (1 mol % de catalitzador). Amb aldehids com a substrats, va resultar possible disminuir de forma habitual les quantitats de catalitzador fins a 0,5-0,1 % i, d'una manera excepcional, fins a les 100 ppm (0,01 %). En aquest darrer cas, s'assolí un TON de 6.700, gens habitual en processos organocatalítics [132].

Aquests resultats ens animaren a desenvolupar la versió del catalitzador immobilitzada sobre resina de Merrifield, amb l'objectiu de portar la reacció al règim de flux continu. El disseny dels nostres catalitzadors, amb un grup hidroxil innat, provinent de l'obertura de l'epòxid inicial, va facilitar la preparació de **PS-APIR** a través d'una reacció CuAAC amb azidometilpoliestirè, després de la conversió prèvia de l'alcohol secundari en un èter propargílic. El catalitzador **PS-APIR** va tenir en *batch* un comportament pràcticament idèntic a la versió homogènia i mostrà una gran estabilitat. Es va implementar un procés en flux continu, i un mateix PBR farcit amb només 0,5 g (0,23 mmol) de **PS-APIR** es va emprar en la preparació seqüencial de tota una varietat d'adductes *anti*-Mannich d'alta puresa enantiomèrica, amb un temps de residència de 12 minuts. La característica més destacada del sistema de flux continu desenvolupat va ser la seva idoneïtat per a la preparació de quantitats notables (desenes de grams) de productes d'alta puresa enantiomèrica, de manera que s'assoliren TON de l'ordre de 300 en dos dies d'utilització. Així, un reactor de la mida d'un bolígraf substitueix amb avantatge en aquesta aplicació sistemes de reacció complexos, com són ara els habituals en *kilolabs* convencionals [133].

Finalment, també es va modificar i immobilitzar sobre PS lleugerament reticulat una família d'aminoàcids primaris; s'avaluaren les espècies resultants en la reacció de Mannich de tres components. De totes les espècies estudiades, el derivat de treonina **PS-Treo** va oferir els millors resultats (figura 41, part inferior). Tot i que el procés estudiat no és ràpid (s'han de dur a terme dos processos diferents d'una manera seqüencial) i això es reflecteix en la necessitat d'emprar cabals baixos, amb el corresponent increment del temps de residència, la transició de *batch* cap a flux també es va demostrar en aquest procés multicomponent [134].

L'últim dels projectes als quals hem dedicat esforç ha estat el del desenvolupament d'un sistema organocatalític immobilitzat que permetés la reacció en flux continu entre diòxid de carboni i epòxids per a generar carbonats cíclics [135]. Aquest pro-



ACS Sust. Chem. Eng. 2021, 9, 4391

Fig. 42. Desenvolupament d'un procés continu per a la formació de carbonats cíclics a partir d'epòxids i diòxid de carboni mitjançant l'ús de catalitzadors immobilitzats covalentment.

jecte s'ha desenvolupat en col·laboració amb el professor Arjan W. Kleij i té el doble interès de plantejar una solució tècnicament sostenible per a un problema que, en si mateix, incideix també sobre la problemàtica global de la sostenibilitat per la implicació que té en la reintroducció del diòxid de carboni en productes químics amb un valor afegit, eliminant-lo de l'atmosfera.

Ens vam fer el plantejament de desenvolupar sistemes en què el catalitzador fos un sol component, tenint en compte que molts dels organocatalitzadors que efectuen aquesta transformació requereixen la presència simultània d'halurs.

En la nostra aproximació inicial a aquest problema, vam dissenyar el catalitzador **PS-PIR** que implica la immobilització simultània mitjançant química clic (la reacció CuAAC) d'unitats de pirogal·lol (1,2,3-trihidroxibenzè) i de nilacetilè sobre azido-metilpoliestirè [136]. Les unitats triazole d'aquesta estructura bifuncional es poden

sotmetre a metilació amb iodur de metil, cosa que proporciona un material que conté els dos components necessaris per a la conversió de CO_2 i epòxids en carbonats orgànics cíclics (figura 42). A la pràctica, el catalitzador **PS-PIR** va mostrar ser actiu a temperatures significativament més baixes (45 °C) que els organocatalitzadors heterogenis que s'havien descrit anteriorment (> 100 °C). Altres característiques importants del catalitzador **PS-PIR** són la seva reciclabilitat i que, en cas de pèrdua d'activitat, es pot regenerar fàcilment per reacció amb iodur de metil.

En qualsevol cas, el grau d'activitat assolit encara no era suficient per a plantejar un procés en continu i, per a avançar en la direcció volguda, ens vam plantejar la preparació d'organocatalitzadors immobilitzats sobre poliestirè basats en resorcina-rens, en què l'acumulació d'unitats catalítiques en una mateixa estructura molecular podria desencadenar un increment de l'activitat catalítica. Es prepararen diverses estructures i la que mostrà un millor comportament catalític fou **PS-RES**. També en aquesta estructura, la metilació amb iodur de metil garanteix la presència de ions iodur, necessaris per a l'activació nucleofílica de la reacció i, a més, la metilació dels àtoms de nitrogen estabilitza els sistemes de benzoxazina, i s'incrementa la vida útil del catalitzador [137]. Quan es va aplicar el catalitzador bifuncional heterogeni **PS-RES** (0,89 mol %) a l'acoblament de l'òxid d'1-hexè i CO_2 (80 °C, pressió de CO_2 de 0,5 MPa, 18 h), la reacció va transcórrer adequadament (rendiment quantitatiu i selectivitat cap al carbonat cíclic > 99 %) i el catalitzador va mostrar molt bona reciclabilitat; s'emprà en dotze cicles consecutius en què la lleugera disminució observada en el rendiment semblava atribuïble a les petites pèrdues de catalitzador entre cicle i cicle. Tanmateix, el temps de reacció necessari, relativament llarg, mostrava que no s'havia assolit encara l'activitat catalítica que es requeria per a permetre el salt de *batch* a flux continu.

Finalment, ens vam fixar en els organocatalitzadors del tipus guanidina [138]. Entre les seves múltiples activitats, és conegut que l'1,5,7-triazabicyclodec-5-è (TBD), un dels catalitzadors més utilitzats d'aquesta família, activa el diòxid de carboni amb vista a la seva reacció amb epòxids [139]. D'altra banda, les guanidines no requereixen la presència simultània d'halurs per a la seva actuació catalítica, cosa que n'incrementa notablement l'interès. Per tal de valorar l'ús d'aquest tipus de catalitzadors d'una manera suportada, es va preparar una família de guanidines immobilitzades i se'n va avaluar l'activitat en la formació de carbonat de glicerol, un producte d'importància industrial. De totes les espècies preparades, **PS-GUA** fou la que donà millors resultats (88 % de rendiment en *batch*) [140].

Les condicions, ara sí, permetien pensar en un procés en continu, i amb aquesta finalitat es va construir el sistema que es mostra a la part inferior de la figura 41. La part fonamental d'aquest sistema és un reactor de tubs concèntrics (*tube in tube*) emprat per a introduir el diòxid de carboni al sistema, amb el tub interior fet de tefló AF-2400, el qual actua com a membrana permeable que permet la saturació del

corrent de glicidol en butanona que circula a través del catalitzador immobilitzat amb CO_2 . Després d'una optimització exhaustiva, es va trobar que utilitzant **PS-GUA** altament funcionalitzat ($f = 0,933 \text{ mmol} \cdot \text{g}^{-1}$), i treballant a 3 bar de CO_2 a $70 \text{ }^\circ\text{C}$, tant la quantitat de catalitzador com l'alimentació del substrat es podien ajustar per a proporcionar una conversió gairebé completa. Ajustant adequadament el regulador de contrapressió (*back pressure regulator*, BPR) per tal de no danyar físicament la resina catalítica, el funcionament del sistema es va mantenir durant 48 h després d'arribar a l'estat estacionari. D'aquesta manera, es van obtenir 17,3 g (147 mmol) de carbonat de glicerol amb un TON acumulat de 99 i una productivitat de $2,04 \text{ mmol} \cdot \text{h}^{-1} \cdot \text{mmol}_{\text{Cat}}^{-1}$, que es va mantenir sense canvis durant tot el període. Així doncs, l'objectiu plantejat quedava assolit.

EPÍLEG I PERSPECTIVES

El treball que he exposat s'ha desenvolupat al llarg de més de trenta anys i, tot i que alguna idea (o dèria) meves n'hagi estat el fil conductor, no hagués estat possible sense els treballs i les aportacions intel·lectuals de les moltes persones amb les quals he tingut el plaer de col·laborar. Voldria enumerar de forma cronològica aquells amics amb qui he compartit parts més llargues i significatives d'aquest viatge: n'Albert Moyano i en Toni Riera, en Xavier Verdaguer i en Lluís Solà, n'Anton Vidal, en Ciril Jimeno, na Sonia Sayalero, n'Esther Alza i en Carles Rodríguez-Escrich. A tots ells, i a tots els altres col·laboradors, els vull donar les gràcies més sinceres. Igualment, vull agrair a les dues institucions que m'han acollit al llarg de la meva carrera —l'antic Departament de Química Orgànica de la Universitat de Barcelona i l'Institut Català d'Investigació Química— totes les facilitats rebudes per a la realització del meu treball.

No menys important, també vull agrair el suport continuat i la paciència a la meva família: Anneliese, Elisabet i Miquel. La sostenibilitat de la vida familiar pot xocar sovint amb els esforços professionals i científics, ni que aquests estiguin centrats en la sostenibilitat química, i la resiliència per les dues parts ha estat l'eina principal per a lograr que tot plegat hagi funcionat bé.

Mirant en perspectiva el que hem fet i on som ara, no m'és senzill predir cap on evolucionarà un camp de recerca en el moment en què hom atura (en el meu cas, per jubilació) l'activitat en aquest camp. Molt probablement, la nostra implicació ens fa ser subjectius i creure que allò a què hàgim pogut contribuir tindrà una influència futura.

Tanmateix, el camí cap a la sostenibilitat és un camí compartit per les noves generacions de químics i és (ha de ser!) un camí sense marxa enrere. En aquest camí, gosaria dir que el canvi de paradigma, de la química en *batch* cap a la química en flux continu, ocuparà un paper destacat. També penso que la catàlisi, independentment del tipus i de la natura (homogènia o heterogènia), hi tindrà un paper clau. Potser, com a conseqüència d'aquestes dues consideracions, penso que els catalitzadors immobilitzats tindran un rol en aquesta «obra».

Si em plantejo què faria jo ara en aquest camp si tingués la perspectiva de cinc o deu anys més d'activitat, possiblement treballaria en la comprensió i l'aplicació de formes alternatives d'aportar energia a les molècules de cara al procés catalític. Així, la llum, amb la perspectiva de desenvolupar química de precisió, com un objectiu científic més ampli, i formes alternatives de treball (reaccions sense solvent, activació mecanoquímica, activació per ultrasons...) en combinació amb el treball en flux continu, per tal de desenvolupar solucions pràctiques per a una pràctica industrial més sostenible.

Afortunadament, encara queda molta cosa per fer.

RESUM

El concepte de sostenibilitat ha guanyat presència mediàtica i ha esdevingut una preocupació global a mesura que l'activitat humana a la Terra, un sistema tancat, ha anat apropant-se als seus límits de creixement. La química té un gran rol assignat per a l'assegurament d'un futur sostenible. A una escala global, arribar a controlar la descomposició de l'aigua en oxigen i hidrogen per efecte de la llum del Sol pot proporcionar una font d'energia inesgotable, i alliberar així el petroli i el gas natural del seu ús com a combustibles. D'altra banda, la reducció química del diòxid de carboni cap a primeres matèries C1, també amb l'ajut d'energia i d'hidrogen derivats de la llum del Sol, pot contribuir a limitar l'escalfament global i frenar d'aquesta manera el canvi climàtic.

Més enllà del canvi de paradigma energètic que acabem d'esmentar, i que depèn possiblement en més gran manera de condicionants econòmics i geopolítics que de la mateixa generació del coneixement necessari per a implementar-lo, un canvi radical en la forma de realització dels processos químics cap a la sostenibilitat del dia a dia és possible. En aquest article, seguint la trajectòria professional del seu autor, es discuteix el canvi de paradigma des de la realització de processos químics en lots (*batches*) emprant recursos tècnics convencionals fins a la realització de processos catalítics i enantioselectius en flux continu (*continuous flow*) en condicions totalment controlades. Aquest camí cobreix diferents etapes que van des de: *a*) la síntesi d'alta eficàcia basada en processos organometàl·lics, *b*) la síntesi asimètrica, *c*) la catàlisi enantioselectiva, *d*) la immobilització covalent de lligands i organocatalitzadors i, com a culminació, *e*) la implementació de processos en flux continu basats en aquests catalitzadors.

RESUMEN

El concepto de sostenibilidad ha ganado presencia mediática y se ha convertido en una preocupación global a medida que la actividad humana en la Tierra, un sistema cerrado, ha ido acercándose a sus límites de crecimiento. La química tiene asignado un gran rol en el proceso de asegurar un futuro sostenible. A nivel global, llegar a controlar la descomposición del agua en oxígeno e hidrógeno por efecto de la luz del Sol puede proporcionar una fuente de energía inagotable, liberando al petróleo y al gas natural de su uso como combustibles. Por otra parte, la reducción química del dióxido de carbono hacia materias primas C1, también con la ayuda de energía y de hidrógeno derivados de la luz del Sol, puede contribuir a limitar el calentamiento global frenando así el cambio climático.

Más allá del cambio de paradigma energético que acabamos de mencionar, y que depende posiblemente en mayor medida de condicionantes económicos y geopolíticos que de la propia generación del conocimiento necesario para implementarlo, un cambio radical en la forma de realización de los procesos químicos hacia la sostenibilidad del día a día es posible. En este artículo, siguiendo la trayectoria profesional de su autor, se discute el cambio de paradigma desde la realización de procesos químicos en lotes (*batches*) utilizando recursos técnicos convencionales hasta la realización de procesos catalíticos y enantioselectivos en flujo continuo (*continuous flow*) en condiciones totalmente controladas. Este camino cubre diferentes etapas que van desde: *a*) la síntesis de alta eficacia basada en procesos organometálicos, *b*) la síntesis asimétrica, *c*) la catálisis enantioselectiva, *d*) la inmovilización covalente de ligandos y organocatalizadores y, como culminación, *e*) la implementación de procesos en flujo continuo basados en estos catalizadores.

SUMMARY

The concept of sustainability has gained much presence in the media and has become a global concern as human activity on Earth, a closed system, is approaching its growth limits. Chemistry has a major role to play in ensuring a sustainable future. From a global perspective, controlling the breakdown of water into oxygen and hydrogen by the effect of sunlight can provide an inexhaustible source of energy, freeing oil and natural gas from their use as fuels. On the other hand, the chemical reduction of carbon dioxide to C1 raw materials, also with the help of energy and hydrogen derived from sunlight, can help limit global warming, thus slowing down the ongoing climate change.

Beyond the paradigm change with respect to energy supply that we have just mentioned, which possibly depends to a greater extent on economic and geopolitical conditions than on the very generation of knowledge necessary to implement it, a radical change in the way of performing chemical processes towards day-to-day sustainability is possible. In this article, following the professional trajectory of its author, the paradigm change from performing chemical processes in batch using conventional technical resources to performing catalytic enantioselective processes in continuous flow under fully controlled conditions is discussed. This path covers different stages spanning from: *a*) high-efficiency synthesis based on organometallic processes, *b*) asymmetric synthesis, *c*) enantioselective catalysis, *d*) covalent immobilization of ligands and organocatalysts, and, as an ultimate stage, *e*) the implementation of continuous flow processes based on these catalysts.

BIBLIOGRAFIA

- 1 JIA, J.; SEITZ, L. C.; BENCK, J. D.; HUO, Y.; CHEN, Y.; NG, J. W. D.; BILIR, T.; HARRIS, J. S.; JARAMILLO, T. F. *Nat. Commun.*, **2016**, *7*, 13237.
- 2 Únicament l'any 2021 s'han publicat fins a vuit revisions sobre aquest tipus de procés. Les quatre més recents són: *a)* GU, J.; CHEN, W.; SHAN, G.-G.; LI, G.; SUN, C.; WANG, X.-L.; SU, Z. *Mater. Today Energy*, **2021**, *21*, 100760; *b)* CHEN, H.; CHEN, L.; CHEN, G.; ROBERT, M.; LAU, T.-C. *ChemPhysChem*, **2021**, *22*, 1835-1843; *c)* LIU, X.; XIAO, J.; MA, S.; SHI, C.; PAN, L.; ZOU, J.-J. *ChemNanoMat*, **2021**, *7*, 684-698; *d)* LE, Q. V.; NGUYEN, V.-H.; NGUYEN, T. D.; SHARMA, A.; RAHMAN, G.; NGUYEN, D. L. T. *Chem. Eng. Sci.*, **2021**, *237*, 116547.
- 3 NÓCERA, D. G. *Acc. Chem. Res.*, **2012**, *45*, 767-776.
- 4 DOGUTAN, D. K.; NÓCERA, D. G. *Acc. Chem. Res.*, **2019**, *52*, 3143-3148.
- 5 REICHLÉ, M.; FELDERHOFF, M.; SCHÜTH, F. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2021**, *60*, 26385-26389.
- 6 TANG, C.; ZHENG, Y.; JARONIEK, M.; QIAO, S.-Z. *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2021, *60*, 19572-19590.
- 7 MORRISON, J. D.; MOSHER, H. S. *Asymmetric Organic Reactions*, Londres, The Chemical Society, 1977.
- 8 PAUSON, P. L.; KHAND, I. U. *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, 1977, *295*, 2-14.
- 9 *a)* CASTRO, J.; SÖRENSEN, H.; RIERA, A.; MORIN, C.; MOYANO, A.; PERICÀS, M. A.; GREENE, A. E. *J. Am. Chem. Soc.*, 1990, *112*, 9388-9389; *b)* VERDAGUER, X.; MOYANO, A.; PERICÀS, M. A.; RIERA, A.; BERNARDES, V.; GREENE, A.E.; ALVAREZ-LARENA, A.; PINIELLA, J. F. *J. Am. Chem. Soc.*, 1994, *116*, 2153-2154; *c)* FONQUERNA, S.; MOYANO, A.; PERICÀS, M. A.; RIERA, A. *J. Am. Chem. Soc.*, **1997**, *119*, 10225-10226; *d)* CASTRO, J.; MOYANO, A.; PERICÀS, M. A.; RIERA, A.; ALVAREZ-LARENA, A.; PINIELLA, J. F. *J. Am. Chem. Soc.*, 2000, *122*, 7944-7952; *e)* VERDAGUER, X.; MOYANO, A.; PERICÀS, M. A.; RIERA, A.; MAESTRO, M. A.; MAHÍA, J. *J. Am. Chem. Soc.*, **2000**, *122*, 10242-10243.
- 10 *a)* BERNARDES, V.; KANN, N.; RIERA, A.; MOYANO, A.; PERICÀS, M. A.; GREENE, A. E. *J. Org. Chem.*, 1995, *60*, 6670-6671; *b)* CASTRO, J.; MOYANO, A.; PERICÀS, M. A.; RIERA, A.; GREENE, A.E.; ALVAREZ-LARENA, A.; PINIELLA, J. F. *J. Org. Chem.*, **1996**, *61*, 9016-9020; *c)* TORMO, J.; MOYANO, A.; PERICÀS, M. A.; RIERA, A. *J. Org. Chem.*, **1997**, *62*, 4851-4856.
- 11 La difosfina quiral DIPAMP i el procés catalític per a la síntesi de la l-DOPA van ser desenvolupats per W. S. Knowles, coguanyador del Premi Nobel de Química l'any 2001, a l'empresa Monsanto: *a)* KNOWLES, W. S.; SABACKY, M. J. *J. Chem. Soc. Chem. Comm.*, **1968**, 1445-1446; *b)* VINEYARD, B. D.; KNOWLES, W. S.; SABACKY, M. J. *J. Mol. Catal.*, **1983**, *19*, 159-169; *c)* KNOWLES, W. S.; SABACKY, M. J.; VINEYARD, B. D. *US Patent* 4005127, 1977.
- 12 GAO, Y.; HANSON, R. M.; KLUNDER, J. M.; KO, S. Y.; MASAMUNE, H.; SHARPLESS, K. B. *J. Am. Chem. Soc.*, **1987**, *109*, 5765-5780.
- 13 *a)* CANAS, M.; POCH, M.; VERDAGUER, X.; MOYANO, A.; PERICÀS, M. A.; RIERA, A. *Tetrahedron Lett.*, **1991**, *32*, 6931-6934; *b)* POCH, M.; VERDAGUER, X.; MOYANO, A.; PERICÀS, M. A.; RIERA, A. *Tetrahedron Lett.*, **1991**, *32*, 6935-6938.

- 14 a) ANASTAS, P. T.; WARNER, J. C. *Green Chemistry: Theory and Practice*, Nova York, Oxford University Press, 1998; b) ANASTAS, P.; EGBALL, N. *Chem. Soc. Rev.*, **2010**, 39, 301-312.
- 15 Per a una revisió sobre mètriques de la química verda, vegeu: SHELDON, R. A. *ACS Sustainable Chem. Eng.*, **2018**, 6, 32-48.
- 16 SHELDON, R. A. *Chem. Ind. (London)*, **1992**, 903-906.
- 17 TROST, B. M. *Science*, **1991**, 254, 1471-1477.
- 18 a) POCH, M.; ALCÓN, M.; MOYANO, A.; PERICÀS, M. A.; RIERA, A. *Tetrahedron Lett.*, **1993**, 34, 7781-7784; b) CASTEJÓN, P.; MOYANO, A.; PERICÀS, M. A.; RIERA, A. *Synth. Commun.*, **1994**, 24, 1231-1238; c) ALCÓN, M.; CANAS, M.; POCH, M.; MOYANO, A.; PERICÀS, M. A.; RIERA, A. *Tetrahedron Lett.*, **1994**, 35, 1589-1592; d) CASTEJÓN, P.; PASTÓ, M.; MOYANO, A.; PERICÀS, M. A.; RIERA, A. *Tetrahedron Lett.*, **1995**, 36, 3019-3022; e) ALCÓN, M.; POCH, M.; MOYANO, A.; PERICÀS, M. A.; RIERA, A. *Tetrahedron: Asymmetry*, **1997**, 8, 2967-2974; f) PASTÓ, M.; MOYANO, A.; PERICÀS, M. A.; RIERA, A. *J. Org. Chem.*, **1997**, 62, 8425-8431; g) MEDINA, E.; MOYANO, A.; PERICÀS, M. A.; RIERA, A. *J. Org. Chem.*, **1998**, 63, 8574-8578; h) ALCÓN, M.; MOYANO, A.; PERICÀS, M. A.; RIERA, A. *Tetrahedron: Asymmetry*, **1999**, 10, 4639-4651; i) MEDINA, E.; MOYANO, A.; PERICÀS, M. A.; RIERA, A. *Helv. Chim. Acta*, **2000**, 83, 972-988.
- 19 Aquests compostos normalment són denominats *isòmers de dipèptids*. Per a un manual recent sobre aquest tema, vegeu: TRABOCCHI, A.; GUARNA, A. *Peptidomimetics in Organic and Medicinal Chemistry: The Art of Transforming Peptides in Drugs*, Chichester, John Wiley & Sons, **2014**.
- 20 a) PASTÓ, M.; MOYANO, A.; PERICÀS, M. A.; RIERA, A. *Tetrahedron: Asymmetry*, **1996**, 7, 243-262; b) CASTEJÓN, P.; MOYANO, A.; PERICÀS, M. A.; RIERA, A. *Tetrahedron*, **1996**, 52, 7063-7086; c) CASTEJÓN, P.; MOYANO, A.; PERICÀS, M. A.; RIERA, A. *Chem. Eur. J.*, **1996**, 2, 1001-1006; d) PASTÓ, M.; CASTEJÓN, P.; MOYANO, A.; PERICÀS, M. A.; RIERA, A. *J. Org. Chem.*, **1996**, 61, 6033-6037; e) PASTÓ, M.; MOYANO, A.; PERICÀS, M. A.; RIERA, A. *Tetrahedron Lett.*, **1998**, 39, 1233-1236; f) AGUILAR, N.; MOYANO, A.; PERICÀS, M. A.; RIERA, A. *J. Org. Chem.*, **1998**, 63, 3560-3567; g) AGUILAR, N.; MOYANO, A.; PERICÀS, M. A.; RIERA, A. *Tetrahedron Lett.*, **1999**, 40, 3913-3916; h) AGUILAR, N.; MOYANO, A.; PERICÀS, M. A.; RIERA, A. *Tetrahedron Lett.*, **1999**, 40, 3917-3920; i) CATASÚS, M.; MOYANO, A.; PERICÀS, M. A.; RIERA, A. *Tetrahedron Lett.*, **1999**, 40, 9309-9312.
- 21 a) OJIMA, I. (ed). *Catalytic Asymmetric Synthesis* Wiley-VCH Verlag: Weinheim, **1993**; b) JACOBSEN, E. N.; PFALTZ, A.; YAMOMOTO, H. (ed). *Comprehensive Asymmetric Catalysis*, Springer: Berlín-Heidelberg, **2000**.
- 22 Per a compilacions dels lligands i auxiliars quirals populars en la dècada dels noranta del segle passat, vegeu: a) BLASER, H. U. *Chem. Rev.*, **1992**, 92, 935-952; b) SEYDEN-PENNE, J. (ed.). *Chiral Auxiliaries and Ligands in Asymmetric Synthesis*, Nova York, John Wiley & Sons, 1995.
- 23 a) ZHANG, W.; LOEBACH, J. L.; WILSON, S. R.; JACOBSEN, E. N. *J. Am. Chem. Soc.*, **1990**, 112, 2801-2803; b) JACOBSEN, E. N.; ZHANG, W.; MUCL, A. R.; ECKER, J. R.; DENG, L. *J. Am. Chem. Soc.*, **1991**, 113, 7063-7064.

- 24 a) VIDAL-FERRAN, A.; MOYANO, A.; PERICÀS, M. A.; RIERA, A. *J. Org. Chem.*, **1997**, *62*, 4970-4982; b) SOLÀ, L.; REDDY, K. S.; VIDAL-FERRAN, A.; MOYANO, A.; PERICÀS, M. A.; RIERA, A.; ALVAREZ-LARENA, A.; PINIELLA, J. F. *J. Org. Chem.*, **1998**, *63*, 7078-7082.
- 25 VIDAL-FERRAN, A.; MOYANO, A.; PERICÀS, M. A.; RIERA, A. *Tetrahedron Lett.*, **1997**, *38*, 8773-8776.
- 26 BLACKMOND, D. G. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2005**, *44*, 4302-4320.
- 27 a) JIMENO, C.; VIDAL-FERRAN, A.; PERICÀS, M. A. *Org. Lett.*, **2006**, *8*, 3895-3898; b) JIMENO, C.; PASTÓ, M.; PERICÀS, M. A.; RIERA, A. *J. Org. Chem.*, **2003**, *68*, 3130-3138.
- 28 PUIGJANER, C.; VIDAL-FERRAN, A.; MOYANO, A.; PERICÀS, M. A.; RIERA, A. *J. Org. Chem.*, **1999**, *64*, 7902-7911.
- 29 JIMENO, C.; SUBBA REDDY, K.; SOLÀ, L.; MOYANO, A.; PERICÀS, M. A.; RIERA, A. *Org. Lett.*, **2000**, *2*, 3157-3159.
- 30 PASTÓ, M.; RIERA, A.; PERICÀS, M. A. *Eur. J. Org. Chem.*, **2002**, 2337-2341.
- 31 a) POPA, D.; PUIGJANER, C.; GÓMEZ, M.; BENET-BUCHHOLZ, J.; VIDAL-FERRAN, A.; PERICÀS, M. A., *Adv. Synth. Catal.*, **2007**, *349*, 2265-2278; b) CALDENTY, X.; PERICÀS, M. A. *J. Org. Chem.*, **2010**, *75*, 2628-2644.
- 32 MARGALEF, J.; CALDENTY, X.; KARLSSON, E. A.; COLL, M.; MAZUELA, J.; PÀMIES, O.; DIÉGUEZ, M.; PERICÀS, M. A., *Chem. Eur. J.*, **2014**, *20*, 12201-12214.
- 33 GARCÍA-DELGADO, N.; REDDY, K. S.; SOLÀ, L.; RIERA, A.; PERICÀS, M. A.; VERDAGUER, X. *J. Org. Chem.*, **2005**, *70*, 7426-7428.
- 34 PALUCKI, M.; MCCORMICK, G. J.; JACOBSEN, E. N. *Tetrahedron Lett.*, **1995**, *36*, 5457-5460.
- 35 a) REDDY, K. S.; SOLÀ, L.; MOYANO, A.; PERICÀS, M. A.; RIERA, A. *J. Org. Chem.*, **1999**, *64*, 3969-3974; b) REDDY, K. S.; SOLÀ, L.; MOYANO, A.; PERICÀS, M. A.; RIERA, A. *Synthesis*, **2000**, 165-176; c) RODRÍGUEZ-ESCRICH, S.; SOLÀ, L.; JIMENO, C.; RODRÍGUEZ-ESCRICH, C.; PERICÀS, M. A. *Adv. Synth. Catal.*, **2008**, *350*, 2250-2263; d) BIOSCA, M.; MARGALEF, J.; CALDENTY, X.; BESORA, M.; RODRÍGUEZ-ESCRICH, C.; SALTÓ, J.; CAMBEIRO, X. C.; MASERAS, F.; PÀMIES, O.; DIÉGUEZ, M.; PERICÀS, M. A. *ACS Catal.*, **2018**, *8*, 3587-3601; e) MARGALEF, J.; BIOSCA, M.; DE LA CRUZ-SÁNCHEZ, P.; CALDENTY, X.; RODRÍGUEZ-ESCRICH, C.; PÀMIES, O.; PERICÀS, M. A.; MONTSERRAT DIÉGUEZ, M. *Adv. Synth. Catal.*, **2021**, *363*, 4561-4574.
- 36 SOLÀ, L.; REDDY, K. S.; VIDAL-FERRAN, A.; MOYANO, A.; PERICÀS, M. A.; RIERA, A.; ALVAREZ-LARENA, A.; PINIELLA, J. F. *J. Org. Chem.*, **1998**, *63*, 7078-7082.
- 37 FONTES, M.; VERDAGUER, X.; SOLÀ, L.; PERICÀS, M. A.; RIERA, A. *J. Org. Chem.*, **2004**, *69*, 2532-2543.
- 38 JIMENO, C.; SAYALERO, S.; FJERMESTAD, T.; COLET, G.; MASERAS, F.; PERICÀS, M. A. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2008**, *47*, 1098-1101.
- 39 MAGNUS, N. A.; ANZEVENO, P. B.; COFFEY, D. S.; HAY, D. A.; LAURILA, M. F.; SCHKERYANTZ, J. M.; SHAW, B. W.; STASZAK, M. A. *Org. Proc. Res. Dev.*, **2007**, *11*, 560-567.

- 40 VÁZQUEZ, J.; PERICÀS, M. A.; MASERAS, F.; LLEDÓS, A. *J. Org. Chem.*, **2000**, *65*, 7303-7309.
- 41 RODRÍGUEZ-ESCRICH, S.; REDDY, K. S.; JIMENO, C.; COLET, G.; RODRÍGUEZ-ESCRICH, C.; SOLÀ, L.; VIDAL-FERRAN, A.; PERICÀS, M. A. *J. Org. Chem.*, **2008**, *73*, 5340-5353.
- 42 a) CAMPS, F.; CASTELLS, J.; FERRANDO, M. J.; FONT, J. *Tetrahedron Lett.*, **1971**, 1713-1714; b) CAMPS, F.; CASTELLS, J.; FONT, J.; VELA, F. *Tetrahedron Lett.*, **1971**, 1715-1716; c) CAMPS, F.; CASTELLS, J.; VELA, F. *An. Quim.*, **1974**, *70*, 374-375; d) CAMPS, F.; CASTELLS, J.; PI, J. *An. Quim.*, **1976**, *72*, 483-484; e) CAMPS, F.; CASTELLS, J.; PI, J. *An. Quim.*, **1977**, *73*, 153-154.
- 43 a) ITSUNO, S.; FRÉCHET, J. M. J. *J. Org. Chem.*, **1987**, *52*, 4140-4142. b) SOAI, K.; NIWA, S.; WATANABE, M. *J. Org. Chem.*, **1988**, *53*, 927-928.
- 44 VIDAL-FERRAN, A.; BAMPOS, N.; MOYANO, A.; PERICÀS, M. A.; RIERA, A.; SANDERS, J. K. M. *J. Org. Chem.*, **1998**, *63*, 6309-6318.
- 45 a) PERICÀS, M. A.; CASTELLNOU, D.; RODRÍGUEZ, I.; RIERA, A.; SOLÀ, L. *Adv. Synth. Catal.*, **2003**, *345*, 1305-1313; b) CASTELLNOU, D.; SOLÀ, L.; JIMENO, C.; FRAILE, J. M.; MAYORAL, J. A.; RIERA, A.; PERICÀS, M. A. *J. Org. Chem.*, **2005**, *70*, 433-438; c) CASTELLNOU, D.; FONTES, M.; JIMENO, C.; FONT, D.; SOLÀ, L.; VERDAGUER, X.; PERICÀS, M. A. *Tetrahedron Symposia-in-Print*, **2005**, *49*, 12111-12120; d) Per a una versió immobilitzada sobre gel de sílice del mateix catalitzador, vegeu: FRAILE, J. M.; MAYORAL, J. A.; SERRANO, J.; PERICÀS, M. A.; SOLÀ, L.; CASTELLNOU, D. *Org. Lett.*, **2003**, *5*, 4333-4335.
- 46 MICHALEK, F.; LAGUNAS, A.; JIMENO, C.; PERICÀS, M. A. *J. Mater. Chem.*, **2008**, *18*, 4692-4697.
- 47 a) HASHIGUCHI, S.; FUJII, A.; TAKEHARA, J.; IKARIYA, T.; NOYORI, R. *J. Am. Chem. Soc.*, **1995**, *117*, 7562-7563; b) TAKEHARA, J.; HASHIGUCHI, S.; FUJII, A.; INOUE, S.; IKARIYA, T.; NOYORI, R. *Chem. Commun.*, **1996**, 233-234; c) FUJII, A.; HASHIGUCHI, S.; UEMATSU, N.; IKARIYA, T.; NOYORI, R. *J. Am. Chem. Soc.*, **1996**, *118*, 2521-2522; d) HAACK, K.-J.; HASHIGUCHI, S.; FUJII, A.; IKARIYA, T.; NOYORI, R. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1997**, *36*, 285-288.
- 48 MARCOS, R.; JIMENO, C.; PERICÀS, M. A. *Adv. Synth. Catal.*, **2011**, *353*, 1345-1352.
- 49 RADUCAN, M.; RODRIGUEZ-ESCRICH, C.; CAMBEIRO, X. C.; ESCUDERO-ADAN, E. C.; PERICÀS, M. A.; ECHAVARREN, A. M. *Chem. Commun.*, **2011**, *47*, 4893-4895.
- 50 POPA, D.; MARCOS, R.; SAYALERO, S.; VIDAL-FERRAN, A.; PERICÀS, M. A. *Adv. Synth. Catal.*, **2009**, *351*, 1539-1556.
- 51 YADAV, J.; STANTON, G. R.; FAN, X.; ROBINSON, J. R.; SCHELTER, E. J.; WALSH, P. J.; PERICÀS, M. A. *Chem. Eur. J.*, **2014**, *20*, 7122-7127.
- 52 a) KOLB, H. C.; FINN, M. G.; SHARPLESS, K. B. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2001**, *40*, 2004-2021; b) ROSTOVTSSEV, V. V.; GREEN, L. G.; FOKIN, V. V.; SHARPLESS, K. B. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2002**, *41*, 2596-2599.
- 53 TORNØE, C. W.; CHRISTENSEN, C.; MELDAL, M. *J. Org. Chem.*, **2002**, *67*, 3057-3064.
- 54 FINN, M. G.; FOKIN, V. V. *Chem. Soc. Rev.*, **2010**, *39*, 1231-1232.
- 55 OZÇUBUKÇU, S.; OZKAL, E.; JIMENO, C.; PERICÀS, M. A. *Org. Lett.*, **2009**, *11*, 4680-4683.

- 56 OZKAL, E.; LLANES, P.; BRAVO, F.; FERRALI, A.; PERICÀS, M. A. *Adv. Synth. Catal.*, **2014**, *356*, 857-869.
- 57 OZKAL, E.; ÖZÇUBUKÇU, S.; JIMENO, C.; PERICÀS, M. A. *Cat. Sci. Technol.*, **2012**, *2*, 195-200.
- 58 MAESTRE, L.; OZKAL, E.; AYATS, C.; BELTRAN, A.; DIAZ-REQUEJO, M. M.; PEREZ, P. J.; PERICÀS, M. A. *Chem. Sci.*, **2015**, *6*, 1510-1515.
- 59 BERRISFORD, D. J.; BOLM, C.; SHARPLESS, K. B. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **1995**, *34*, 1059-1070.
- 60 BASTERO, A.; FONT, D.; PERICÀS, M. A. *J. Org. Chem.*, **2007**, *72*, 2460-2468.
- 61 LIST, B.; LERNER, R. A.; BARBAS, C. F., III. *J. Am. Chem. Soc.*, **2000**, *122*, 2395-2396.
- 62 a) MASE, N.; NAKAI, Y.; OHARA, N.; YODA, H.; TAKABE, K.; TANAKA, F.; BARBAS, C. F., III. *J. Am. Chem. Soc.*, **2006**, *128*, 734-735; b) HAYASHI, Y.; SUMIYA, T.; TAKAHASHI, J.; GOTOH, H.; URUSHIMA, T.; SHOJI, M. *Angew. Chem., Int. Ed.*, **2006**, *45*, 958-961.
- 63 FONT, D.; JIMENO, C.; PERICÀS, M. A. *Org. Lett.*, **2006**, *8*, 4653-4655.
- 64 FONT, D.; SAYALERO, S.; BASTERO, A.; JIMENO, C.; PERICÀS, M. A. *Org. Lett.*, **2008**, *10*, 337-340.
- 65 a) AYATS, C.; HENSELER, A. H.; PERICÀS, M. A. *ChemSusChem*, **2012**, *5*, 320-325; b) LLANES, P.; SAYALERO, S.; RODRÍGUEZ-ESCRICH, C.; PERICÀS, M. A. *Green Chem.*, **2016**, *18*, 3507-3512.
- 66 ZOTOVA, N.; FRANZKE, A.; ARMSTRONG, A.; BLACKMOND, D. G. *J. Am. Chem. Soc.*, **2007**, *129*, 15100-15101.
- 67 a) MOMIYAMA, N.; YAMAMOTO, H. *J. Am. Chem. Soc.*, **2003**, *125*, 6038-6039; b) ZHONG, G. *Angew. Chem., Int. Ed.*, **2003**, *42*, 4247-4250; c) BROWN, S. P.; BROCHU, M. P.; SINZ, C. J.; MAC-MILLAN, D. W. C. *J. Am. Chem. Soc.*, **2003**, *125*, 10808-10809; d) HAYASHI, Y.; YAMAGUCHI, J.; HIBINO, K.; SHOJI, M. *Tetrahedron Lett.*, **2003**, *44*, 8293-8296; e) HAYASHI, Y.; YAMAGUCHI, J.; SUMIYA, T.; SHOJI, M. *Angew. Chem., Int. Ed.*, **2004**, *43*, 1112-1115.
- 68 FONT, D.; BASTERO, A.; SAYALERO, S.; JIMENO, C.; PERICÀS, M. A. *Org. Lett.*, **2007**, *9*, 1943-1946.
- 69 ALZA, E.; CAMBEIRO, X. C.; JIMENO, C.; PERICÀS, M. A. *Org. Lett.*, **2007**, *9*, 3717-3720.
- 70 a) MARIGO, M.; WABNITZ, T. C.; FIELENBACH, D.; JØRGENSEN, K. A. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2005**, *44*, 794-797; b) HAYASHI, Y.; GOTOH, H.; HAYASHI, T.; SHOJI, M. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2005**, *44*, 4212-4215.
- 71 a) ALZA, E.; PERICÀS, M. A. *Adv. Synth. Catal.*, **2009**, *351*, 3051-3056; b) ALZA, E.; SAYALERO, S.; KASAPLAR, P.; ALMAŞI, D.; PERICÀS, M. A. *Chem. Eur. J.*, **2011**, *17*, 11585-11595.
- 72 Per a una revisió recent, vegeu: FRANKE, R.; SELENT, D.; BÖRNER, A. *Chem. Rev.*, **2012**, *112*, 5675-5732.
- 73 HENSELER, A. H.; AYATS, C.; PERICÀS, M. A. *Adv. Synth. Catal.*, **2014**, *356*, 1795-1802.
- 74 a) MALERICH, J. P.; HAGIHARA, K.; RAWAL, V. H. *J. Am. Chem. Soc.*, **2008**, *130*, 14416-14417; b) KONISHI, H.; LAM, T. Y.; MALERICH, J. P.; RAWAL, V. H. *Org. Lett.*, **2010**, *12*, 2028-2031; c) QIAN, Y.; MA, G.; LV, A.; ZHU, H. L.; ZHAO, J.; RAWAL, V. H. *Chem. Commun.*, **2010**, *46*, 3004-3006; d) ZHU, Y.; MALERICH, J. P.; RAWAL, V. H. *Angew. Chem., Int. Ed.*, **2010**, *49*, 153-156.

- 75 KASAPLAR, P.; RIENTE, P.; HARTMANN, C.; PERICÀS, M. A. *Adv. Synth. Catal.*, **2012**, *354*, 2905-2910.
- 76 KASAPLAR, P.; OZKAL, E.; RODRÍGUEZ-ESCRICH, C.; PERICÀS, M. A. *Green Chem.*, **2015**, *17*, 3122-3129.
- 77 RIENTE, P.; YADAV, J.; PERICÀS, M. A. *Org. Lett.*, **2012**, *14*, 3668-3671.
- 78 RANJBAR, S.; RIENTE, P.; RODRÍGUEZ-ESCRICH, C.; YADAV, J.; RAMINENI, K.; PERICÀS, M. A. *Org. Lett.*, **2016**, *18*, 1602-1605.
- 79 BEDDOE, R. H.; ANDREWS, K. G.; MAGNÉ, V.; CUTHBERTSON, J. D.; SASKA, J.; SHANNON-LITTLE, A. L.; SHANAHAN, S. E.; SNEDDON, H. F.; DENTON, R. M. *Science*, **2019**, *365*, 910-914.
- 80 ZHOU, L.; PERULLI, S.; MASTANDREA, M. M.; LLANES, P.; LAI, J.; PERICÀS, M. A. *Green Chem.*, **2021**, *23*, 8859-8864.
- 81 SAGAMANOVA, I.; SAYALERO, S.; MARTÍNEZ-ARRANZ, S.; ALBÉNIZ, A. C.; PERICÀS, M. A. *Cat. Sci. Technol.*, **2015**, *5*, 754-764.
- 82 MIRANDA, P. O.; LIZANDARA-PUEYO, C.; PERICÀS, M. A. *J. Catal.*, **2013**, *305*, 169-179.
- 83 LIZANDARA-PUEYO, C.; FAN, X, M.; AYATS, C.; PERICÀS, M. A. *J. Catal.*, **2021**, *393*, 107-115.
- 84 MIRANDA, P. O.; LLANES, P.; TORKIAN, L.; PERICÀS, M. A. *Eur. J. Org. Chem.*, **2013**, 6254-6258.
- 85 ROY, S.; PERICÀS, M. A. *Org. Biomol. Chem.*, **2009**, *7*, 2669-2677.
- 86 a) RIENTE, P.; MENDOZA, C.; PERICÀS, M. A. *J. Mater. Chem.*, **2011**, *21*, 7350-7355; b) MAK, C. A.; RANJBAR, S.; RIENTE, P.; RODRÍGUEZ-ESCRICH, C.; PERICÀS, M. A. *Tetrahedron*, **2014**, *70*, 6169-6173.
- 87 Per a un assaig recent sobre química sostenible, vegeu: KÜMMERER, K. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2017**, *56*, 16420-16421.
- 88 a) McDONOUGH, W.; BRAUNGART, M. *Cradle to Cradle: Remaking the Way we Make Things*, Nova York, North Point Press, 2002; b) McDONOUGH, W.; BRAUNGART, M., *The Upcycle: Beyond Sustainability-Designing for Abundance*, Nova York, North Point Press, 2013.
- 89 a) HESSEL, V. *Chem. Eng. Technol.*, **2009**, *32*, 1655-1681; b) RAZZAQ, T.; KAPPE, C. O. *Chem. Asian J.*, **2010**, *5*, 1274-1289; c) VACCARO, L.; LANARI, D.; MARROCCHI, A.; STRAPPAVECCIA, G., *Green. Chem.*, **2014**, *16*, 3680-3704; d) KRALISCH, D.; OTT, D.; GERICKE, D., *Green. Chem.*, **2015**, *17*, 123-145; e) ROSSETTI, I.; COMPAGNONI, M., *Chem. Eng. J.*, **2016**, *296*, 56-70.
- 90 US Government Accountability Office, GAO-18-307, febrer de 2018.
- 91 Entrevista a Sir John Cornforth amb motiu de la concessió del Premi Nobel de Química. *Chemistry in Britain*, **1975**, 432.
- 92 a) Etilació en flux continu: PERICÀS, M. A.; HERRERÍAS, C. I.; SOLÀ, L. *Adv. Synth. Catal.*, **2008**, *350*, 927-932; b) Arilació en flux continu: ROLLAND, J.; CAMBEIRO, X. C.; RODRÍGUEZ-ESCRICH, C.; PERICÀS, M. A. *Beilstein J. Org. Chem.*, **2009**, *5*, núm. 56.
- 93 OSORIO-PLANES, L.; RODRÍGUEZ-ESCRICH, C.; PERICÀS, M. A. *Org. Lett.*, **2012**, *14*, 1816-1819.

- 94 En canvi, va ser possible desenvolupar un procés en continu per a l'aminació reductora d'aldehids basada en un catalitzador de nanopartícules d'or immobilitzades sobre sílica mesoporosa: CARRILLO, A. I.; LLANES, P.; PERICÀS, M. A. *React. Chem. Eng.*, **2018**, *3*, 714-721.
- 95 HÜBNER, S.; VRIES, J. G. DE; FARINA, V. *Adv. Synth. Catal.*, **2016**, *356*, 3-25.
- 96 CAMBEIRO, X. C.; MARTÍN-RAPÚN, R.; MIRANDA, P. O.; SAYALERO, S.; ALZA, E.; LLANES, P.; PERICÀS, M. A. *Beilstein J. Org. Chem.*, **2011**, *7*, 1486-1493.
- 97 IZQUIERDO, J.; AYATS, C.; HENSELER, A. H.; PERICÀS, M. A. *Org. Biomol. Chem.*, **2015**, 4204-4209.
- 98 ALZA, E.; SAYALERO, S.; CAMBEIRO, X. C.; MARTÍN-RAPUN, R.; MIRANDA, P. O.; PERICÀS, M. A. *Synlett*, **2011**, 464-468.
- 99 HAYASHI, Y.; TOYOSHIMA, M.; GOTOH, H.; ISHIKAWA, H. *Org. Lett.*, **2009**, *11*, 45-48.
- 100 FAN, X.; SAYALERO, S.; PERICÀS, M. A. *Adv. Synth. Catal.*, **2012**, *354*, 2971-2976.
- 101 LLANES, P.; RODRÍGUEZ-ESCRICH, C.; SAYALERO, S.; PERICÀS, M. A. *Org. Lett.*, **2016**, *18*, 6292-6295.
- 102 SPARR, C.; SCHWEIZER, W. B.; SENN, H. M.; GILMOUR, R. *Angew. Chem., Int. Ed.*, **2009**, *48*, 3065.
- 103 SAGAMANOVA, I.; RODRIGUEZ-ESCRICH, C.; MOLNAR, I. G.; SAYALERO, S.; GILMOUR, R.; PERICÀS, M. A. *ACS Catal.*, **2015**, *5*, 6241-6248.
- 104 ARENAS, I.; FERRALI, A.; RODRÍGUEZ-ESCRICH, C.; BRAVO, F.; PERICÀS, M. A. *Adv. Synth. Catal.*, **2017**, *359*, 2414-2424.
- 105 LAI, J.; SAYALERO, S.; FERRALI, A.; OSORIO-PLANES, L.; BRAVO, F.; RODRÍGUEZ-ESCRICH, C.; PERICÀS, M. A. *Adv. Synth. Catal.*, **2018**, *360*, 2914-2924.
- 106 ÖTVÖS, S. B.; PERICÀS, M. A.; KAPPE, C. O. *Chem. Sci.*, **2019**, *10*, 11141-11146.
- 107 ÖTVÖS, S.; LLANES, P.; PERICÀS, M. A.; KAPPE, C. O. *Org. Lett.*, **2020**, *22*, 8122-8126.
- 108 Treballs pioners: *a*) BIRMAN, V. B.; JIANG, H.; LI, X.; GUO, L.; UFFMAN, E. W. *J. Am. Chem. Soc.*, **2006**, *128*, 6536-6537; *b*) BIRMAN, V. B.; JIANG, H.; LI, X. *Org. Lett.*, **2007**, *9*, 3237-3240; *c*) KOBAYASHI, M.; OKAMOTO, S. *Tetrahedron Lett.*, **2006**, *47*, 4347-4350. Revisions recents: *d*) TAYLOR, J. E.; BULL, S. D.; WILLIAMS, J. M. J. *Chem. Soc. Rev.*, **2012**, *41*, 2109-2121; *e*) BIRMAN, V. B. *Aldrichimica Acta*, **2016**, *49*, 23-33; *f*) VAN, K. N.; MORRILL, L. C.; SMITH, A. D.; ROMO, D. *Lewis Base Catalysis in Organic Synthesis*, Wiley-VCH, Weinheim, **2016**, pp. 527-654; *g*) MERAD, J.; PONS, J.-M.; CHUZEL, O.; BRESSY, C. *Eur. J. Org. Chem.*, **2016**, 5589-5610; *h*) McLAUGHLIN, C.; SMITH, A. D. *Chem. Eur. J.*, **2021**, *27*, 1533-1555.
- 109 IZQUIERDO, J.; PERICÀS, M. A. *ACS Catal.*, **2016**, *6*, 348-356.
- 110 WANG, S.; IZQUIERDO, J.; RODRÍGUEZ-ESCRICH, C.; PERICÀS, M. A. *ACS Catal.*, **2017**, *7*, 2780-2785.
- 111 WANG, S.; RODRÍGUEZ-ESCRICH, C.; PERICÀS, M. A. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2017**, *56*, 15068-15072.
- 112 *a*) NEYYAPPADATH, R. M.; CHISHOLM, R.; GREENHALGH, M. D.; RODRIGUEZ-ESCRICH, C.; PERICÀS, M. A.; HAHNER, G.; SMITH, A. D. *ACS Catal.*, **2018**, *8*, 1067-1075; *b*) GUHA, N. R.; NEYYAPPADATH, R. M.; GREENHALGH, M. D.; CHISHOLM, R.; SMITH, S. M.; McEVOY, M. L.; YOUNG, C. M.; RODRIGUEZ-ESCRICH, C.; PERICÀS, M. A.; HAHNER, G.; SMITH, A. D. *Green Chem.*, **2018**, *20*, 4537-4546.

- 113 LAI, J.; NEYYAPPADATH, R. M.; SMITH, A. D.; PERICÀS, M. A. *Adv. Synth. Catal.*, **2020**, *362*, 1370-1377.
- 114 KASAPLAR, P.; RODRÍGUEZ-ESCRICH, C.; PERICÀS, M. A. *Org. Lett.*, **2013**, *15*, 3498-3501.
- 115 OSORIO-PLANES, L.; RODRÍGUEZ-ESCRICH, C.; PERICÀS, M. A. *Cat. Sci. Technol.*, **2016**, *6*, 4686-4689.
- 116 AKIYAMA, T.; ITOH, J.; YOKOTA, K.; FUCHIBE, K. *Angew. Chem., Int. Ed.*, **2004**, *43*, 1566-1568.
- 117 URAGUCHI, D.; TERADA, M. *J. Am. Chem. Soc.*, **2004**, *126*, 5356-5357.
- 118 Per a algunes revisions sobre el tema, vegeu: *a*) PARMAR, D.; SUGIONO, E.; RAJA, S.; RUEPING, M. *Chem. Rev.*, **2014**, *114*, 9047-9153. *b*) LV, F.; LIU, S.; HU, W. *Asian J. Org. Chem.*, **2013**, *2*, 824-836. *c*) TERADA, M. *Chem. Commun.*, **2008**, 4097-4112. *d*) ZAMFIR, A.; SCHENKER, S.; FREUND, M.; TSOGOEVA, S. B. *Org. Biomol. Chem.*, **2010**, *8*, 5262-5276. *e*) AKIYAMA, T.; ITOH, J.; FUCHIBE, K. *Adv. Synth. Catal.*, **2006**, *348*, 999-1010. *f*) CONNON, S. J. *Angew. Chem., Int. Ed.*, **2006**, *45*, 3909-3912.
- 119 KLUSSMANN, M.; RATJEN, L.; HOFFMANN, S.; WAKCHAURE, V.; GODDARD, R.; LIST, B.; GODDARD, R.; LIST, B. *Synlett*, **2010**, 2189-2192.
- 120 *a*) RUEPING, M.; SUGIONO, E.; STECK, A.; THEISSMANN, T. *Adv. Synth. Catal.*, **2010**, *352*, 281-287. *b*) BLESCHKE, C.; SCHMIDT, J.; KUNDU, D. S.; BLECHERT, S.; THOMAS, A. *Adv. Synth. Catal.*, **2011**, *353*, 3101-3106. *c*) KUNDU, D. S.; SCHMIDT, J.; BLESCHKE, C.; THOMAS, A.; BLECHERT, S. *Angew. Chem., Int. Ed.*, **2012**, *51*, 5456-5459.
- 121 OSORIO-PLANES, L.; RODRÍGUEZ-ESCRICH, C.; PERICÀS, M. A. *Chem. Eur. J.*, **2014**, *20*, 2367-2372.
- 122 HOFFMANN, S.; SEAYAD, A. M.; LIST, B. *Angew. Chem., Int. Ed.*, **2005**, *44*, 7424-7427.
- 123 CLOT-ALMENARA, L.; RODRÍGUEZ-ESCRICH, C.; OSORIO-PLANES, L.; PERICÀS, M. A. *ACS Catal.*, **2016**, *6*, 7647-7651.
- 124 WANG, Z.; CHEN, Z.; SUN, J. *Angew. Chem., Int. Ed.*, **2013**, *52*, 6685-6688.
- 125 LAI, J.; FIANCHINI, M.; PERICÀS, M. A. *ACS Catal.*, **2020**, *10*, 14971-14983.
- 126 Per al desenvolupament inicial del procés, vegeu: *a*) EDER, U.; SAUER, G.; WIECHERT, R. *Angew. Chem.*, **1971**, *83*, 492-493; *b*) HAJOS, Z. G.; PARRISH, D. R. *J. Org. Chem.*, **1973**, *38*, 3239-3243; *c*) HAJOS, Z. G.; PARRISH, D. R. *J. Org. Chem.*, **1974**, *39*, 1615-1621; *d*) MICHELI, R. A.; HAJOS, Z. G.; COHEN, N.; PARRISH, D. R.; PORTLAND, L. A.; SCIAMANNA, W.; SCOTT, M. A.; WEHRLI, P. A. *J. Org. Chem.*, **1975**, *40*, 675-681.
- 127 *a*) ZHOU, P.; ZHANG, L.; LUO, S.; CHENG, J.-P. *J. Org. Chem.*, **2012**, *77*, 2526-2530; *b*) XU, C.; ZHANG, L.; ZHOU, P.; LUO, S.; CHENG, J.-P. *Synthesis*, **2013**, *45*, 1939-1945.
- 128 CAÑELLAS, S.; AYATS, C.; HENSELER, A. H.; PERICÀS, M. A. *ACS Catal.*, **2017**, *7*, 1383-1391.
- 129 ALZA, E.; RODRÍGUEZ-ESCRICH, C.; SAYALERO, S.; BASTERO, A.; PERICÀS, M. A. *Chem. Eur. J.*, **2009**, *15*, 10167-10172.

- 130 a) ZHANG, H.; MITSUMORI, S.; UTSUMI, N.; IMAI, M.; GARCÍA-DELGADO, N.; MIFSUD, M.; ALBERTSHOFER, K.; CHEONG, P. H.-Y.; HOUK, K. N.; TANAKA, F.; BARBAS, C. F., III *J. Am. Chem. Soc.*, **2008**, *130*, 875-886; b) POULIQUEN, M.; BLANCHET, J.; LASNE, M.-C.; ROUDEN, J. *Org. Lett.*, **2008**, *10*, 1029-1032; c) KANO, T.; YAMAGUCHI, Y.; MARUOKA, K. *Chem. Eur. J.*, **2009**, *15*, 6678-6687.
- 131 a) MARTÍNEZ, L. E.; LEIGHTON, J. L.; CARSTEN, D. H.; JACOBSEN, E. N. *J. Am. Chem. Soc.*, **1995**, *117*, 5897-5898; b) SCHAUS, S. E.; LARROW, J. F.; JACOBSEN, E. N. *J. Org. Chem.*, **1997**, *62*, 4197-4199.
- 132 MARTÍN-RAPÚN, R.; FAN, X.; SAYALERO, S.; BAHRAMNEJAD, M.; CUEVAS, F.; PERICÀS, M. A. *Chem. Eur. J.*, **2011**, *17*, 8780-8783.
- 133 MARTÍN-RAPÚN, R.; SAYALERO, S.; PERICÀS, M. A. *Green Chem.*, **2013**, *15*, 3295-3301.
- 134 AYATS, C.; HENSELER, A. H.; DIBELLO, E.; PERICÀS, M. A. *ACS Catal.*, **2014**, *4*, 3027-3033.
- 135 Per a revisions recents sobre aquest tema, vegeu: a) WANG, S.; XI, C. *Chem. Soc. Rev.*, **2019**, *48*, 382-404; b) KAMPHUIS, A. J.; PICCHIONI, F.; PESCARMONA, P. P. *Green Chem.*, **2019**, *21*, 406-448; c) ARTZ, J.; MÜLLER, T. E.; THENERT, K.; KLEINEKORTE, J.; MEYS, R.; STERNBERG, A.; BARDOW, A.; LEITNER, W. *Chem. Rev.*, **2018**, *118*, 434-504; d) LIU, Q.; WU, L.; JACKSTELL, R.; BELLER, M. *Nat. Commun.*, **2015**, *6*, 5933.
- 136 WHITEOAK, C.; HENSELER, A. H.; AYATS, C.; KLEIJ, A. W.; PERICÀS, M. A. *Green Chem.*, **2014**, *16*, 1552-1559.
- 137 JOSE, T.; CAÑELLAS, S.; PERICÀS, M. A.; KLEIJ, A. W. *Green Chem.*, **2017**, *19*, 5488-5493.
- 138 Per a revisions recents, vegeu: a) DONG, S.; FENG, X.; LIU, X., *Chem. Soc. Rev.*, **2018**, *47*, 8525-8540; b) KEE, C. W.; TAN, C.-H. *RSC Green Chemistry Series*, **2016**, *41*, 381-405; c) SELIG, P., *Synthesis*, **2013**, *45*, 703-718.
- 139 BARBARINI, A.; MAGGI, R.; MAZZACANI, A.; MORI, G.; SARTORIA, G.; SARTORIO, R., *Tetrahedron Lett.*, **2003**, *44*, 2931-2934.
- 140 ZANDA, N.; SOBOLEWSKA, A.; ALZA, E.; KLEIJ, A. W.; PERICÀS, M. A. *ACS Sust. Chem. Eng.*, **2021**, *9*, 4391-4397.

DISCURS DE RESPOSTA PER L'ACADÈMIC NUMERARI
EXCM. SR. JOSEP FONT CIERCO

Excel·lentíssim Senyor President,
Excel·lentíssimes Senyores i Senyors Acadèmics,
Senyores i Senyors:

És un honor i un plaer per a mi respondre al discurs d'entrada que ens acaba de llegir el doctor Miquel Àngel Pericàs, que opta per una plaça d'acadèmic numerari a la Secció de Química d'aquesta Reial Acadèmia de Ciències i Arts de Barcelona (RACAB) intitulada *Catàlisi per a la sostenibilitat*.

La química ha contribuït, des de la seva implantació com a disciplina científica fins als nostres dies, al fet que la humanitat disposi de nous materials que han permès un canvi tecnològic i sanitari d'una magnitud enorme i sense precedents. Podem recordar el coneixement de tots els elements de la taula periòdica i de les seves propietats: des dels semiconductors —per posar-ne un exemple bàsic per a la intel·ligència artificial— fins als milions de compostos que genera l'element carboni —pedra angular de la vida i dels fàrmacs que han contribuït a fer-la més llarga i esperançadora.

Però la química té mala premsa. Qui no ha sentit a dir que la química contamina? O que «aquest vi —o qualsevol altre producte— està fet de química»? Per això trobo important que el doctor Pericàs ens hagi presentat una lliçó en què, mitjançant les recerques actuals —en les quals ell i el seu equip han contribuït molt positivament—, es poden obtenir catalitzadors i procediments tecnològics que minorin els impactes mediambientals que acompanyen moltes reaccions químiques; en definitiva, fer una química sostenible.

Per fer una recerca d'aquest tipus es necessita un bagatge científic obtingut en un entorn fecund, i permeteu-me que, abans de parlar del currículum del doctor Pericàs i del concret de la seva recerca, m'estengui breument a parlar de l'entorn Barcelona.

El conreu de la recerca en química a Barcelona ciutat ha anat tradicionalment lligat a dues institucions: la Universitat de Barcelona (UB; a partir de 1835) i l'Institut de Química de Sarrià (IQS, 1905). Abans, la recerca i l'ensenyament d'aquesta disciplina foren molt escassos.

La Universitat de Barcelona

Hem de pensar que el 1715 els Estudis Generals es traslladen a Cervera, on un decret estatal estableix la Universitat amb set facultats i queda solament la de Medicina com l'única relacionada amb la ciència experimental.

Quasi tot el segle XVIII, i part del XIX, les matèries basades en el mètode científic —fonamentalment, les matemàtiques, la física i l'astronomia— foren tractades en dues institucions: la Reial Junta Particular de Comerç de Barcelona (creada entre 1758 i 1763, a partir de dues juntes de comerç anteriors) i la Conferencia Physicomatemática Experimental (1764) —després, Real Conferencia de Física (1765), Real Academia de Ciencias Naturales y Artes de Barcelona (1770) i, finalment, Reial Acadèmia de Ciències i Arts de Barcelona (RACAB, 1887), nom actual.

La Junta de Comerç, a banda de promocionar el comerç i la indústria catalans, va promoure una sèrie d'escoles tècniques com la de Nàutica (1769), la de Dibuix i Belles Arts (1775), la de Química (1808) o la de Física (1814), que foren el germen de la posterior Escola Superior d'Enginyers Industrials.

La RACAB va promoure per mitjà de prohoms que esdevenien acadèmics la difusió dels avenços en matemàtiques, física, mecànica, arts tècniques, botànica... que es produïen arreu, però descuidant la química, que requeria uns laboratoris que no existien a l'Estat espanyol. Així, dels 440 acadèmics històrics que he repassat d'entre els nascuts a finals del XVIII i traspassats fins al voltant del 1900, només 78 es pot dir que estaven relacionats amb la química, com a tal o a través de la botànica i/o la farmàcia.

La Universitat no retornà a Barcelona fins al 1835, amb estudis de jurisprudència, i no es converteix en una Universitat completa —amb cinc grans facultats (Dret, Filosofia i Lletres, Ciències, Farmàcia i Medicina)— fins al 1893, quan aquestes es van ubicar en edificis adequats en els quals es podia fer una recerca experimental més o menys equiparable a la que es feia a la resta d'Europa.

És a dir, al llarg de tot el segle XIX, mentre arreu del món —Europa, Rússia i Estats Units d'Amèrica— es desenvolupen les bases de la química moderna, aquí aquests nous coneixements només es transmeten en la nostra Acadèmia, encara que molt esbiaixats cap a les matemàtiques, la física i la denominada *pneumàtica*.

Quan més amunt he mencionat un entorn fecund, aquest s'ha de concretar en persones, que són les que el construeixen. Entre els molts químics que en el segle XIX van crear aquest entorn, podem esmentar des d'Antoine Lavoisier (1743-1794) fins a Hermann Emil Fischer (1852-1919), passant per John Dalton (1766-1844), Jöns Jacob Berzelius (1779-1848), Amedeo Avogadro (1776-1856), Friedrich Wöhler (1800-1882), Friedrich August Kekulé (1829-1896), William Henry Perkin (1838-1907), Dmitri Mendeléiev (1834-1907)... i tants d'altres. Però difícilment hi trobaríem un hispànic.

A la RACAB es van incorporar alguns acadèmics procedents dels estudis de farmàcia, però no van fer aportacions importants a la química orgànica, ja que més aviat eren analítics, botànics o pneumàtics. Cal remarcar Antoni de Martí i Franquès (1750-1832), que va rectificar algunes dades de Lavoisier; Francesc Arola i Domènech (1842-1901), premiat a Viena i a Madrid pels seus productes farmacèutics; Josep A.

Balcells i Camps (1777-1857) i el seu deixeble Salvador Devesa, amb aportacions interessants a la química inorgànica i orgànica; Josep Camps i Camps (1796-1877), farmacèutic que participà en la redacció de la *Farmacopea Española*; Francesc Carbonell i Bravo (1768-1836), doctor per la Universitat de Montpeller; José Ramón de Luanco y Riego (1825-1905), catedràtic de química general a la UB i a altres universitats espanyoles; Miguel Maisterra Prieto (1825-1897); Josep Roure i Estrada (1787-1860), doctorat a Montpeller, catedràtic a la Junta de Comerç i a l'Escola Industrial; Agustí Yáñez i Girona (1789-1857) i el seu deixeble Fructuós Planas i Pujol (1833-1890), que va ser catedràtic a Santiago de Compostel·la (1865). Aquest elenc, entre d'altres —escassos—, són els que amb penes i treballs van introduir les matèries químiques a l'entorn català tot esperant el retorn de la Universitat a Barcelona i la disposició de laboratoris adients.

En conclusió, creiem que durant tot el segle XIX es va perdre a Catalunya l'oportunitat de posar-nos al dia en l'evolució de la química respecte al que s'estava fent a la resta d'Europa.

No va ser fins al segle XX, a partir dels contactes amb la ciència europea, que es van començar a produir els avenços en relació amb la química. A Madrid, gràcies als mèrits de la Institución Libre de Enseñanza (amb la Residencia de Estudiantes i la Junta para Ampliación de Estudios), i a Barcelona, gràcies a la Universitat de Barcelona —especialment, quan es convertir en Universitat Autònoma.

Circumscriuint-me només a la química orgànica, destaco tot seguit alguns noms concrets amb indicació d'on van anar a formar-se.

La Facultat de Ciències de la UB

Cal esmentar Antonio García-Banús (València, 1888; Caracas 1955), format a Zúric amb Julius Schmidlin, entre 1906 i 1907, amb quatre publicacions al *Berichte*, 1912. Catedràtic de la UB entre 1914 i 1937, es traslladà per motius polítics a l'École de Médecine de París i no tornà més a Barcelona; emigrà a Veneçuela. El professor Augustus Trowbridge (Princeton), després de visitar el 1923 l'actuació de la Junta de Ampliación de Estudios, va indicar que els laboratoris de G. Banús eren molt millors que els de la Universitat de Madrid. Com a curiositat, el professor Banús va formar part el 15 d'abril de 1920 del tribunal (amb Eugenio Mascareñas), que va convalidar els estudis d'Enrique Moles a llicenciat.

El successor a la càtedra de la Facultat de Ciències de Química Orgànica de la UB va ser Josep Pascual Vila, alumne de Banús que s'havia doctorat amb ell el 3 de gener de 1922. El doctor Pascual Vila havia fet estudis postdoctorals amb Heinrich Wieland (premi Nobel de Química el 1927) a Friburg (Alemanya), sobre els àcids biliars, i amb Fritz Pregl (premi Nobel de Química el 1923) a Graz (Àustria) aprenent la tècnica de la microanàlisi, i obtingué la càtedra de química orgànica de la Univer-

sitat de Salamanca el novembre de 1922. El 1926 es va traslladar a Sevilla (el rector de Salamanca, Miguel de Unamuno, li deia: «Don José, no trabaje tanto y véngase a tomar el café cada día con nosotros»). A Sevilla va establir uns nous i moderns laboratoris que van ser la joia de la corona de qui aleshores n'era el rector. Quan el rei Alfons XIII visità la universitat, el rector li va mostrar aquests laboratoris i presentà el doctor Pascual dient: «Su Majestad, estos son los laboratorios creados por el doctor Pascual, es catalán pero buena persona». Josep Pascual va romandre a Sevilla fins al 1935 i després passà a la Universitat Autònoma de Barcelona (UAB) d'aleshores.

La Guerra Civil i la immediata Segona Guerra Mundial van traspasar la incipient recerca científica, però el doctor Pascual, amb l'ajut del Consejo Superior de Investigaciones Científicas (CSIC), que s'havia acabat de crear, va saber fer un entramat Càtedra-CSIC que va donar uns fruits esplendorosos al llarg de la segona meitat del segle xx: ell i un nucli d'investigadors formats a l'estranger (Manuel Ballester, a Harvard; Josep Castells, a Manchester; Fèlix Serratosa, al MIT) van fundar l'anomenada *Escola de Química Orgànica de Barcelona*, d'on van sortir una sèrie de professors-investigadors i de la qual el doctor Miquel Angel Pericàs forma part.

La Facultat de Farmàcia de la UB

La química orgànica tal com la coneixem ara es va iniciar amb el catedràtic Casimir Brugués i Escuder (1863-1940), que impartí una química orgànica aplicada a primer i a segon curs. Però no va prosperar adequadament en aquesta Facultat fins a mitjans del segle xx, primer amb les aportacions durant trenta anys, iniciades el 1940, pel professor Juan Marino G. Marquina Rodrigo (1905-1989); i molt especialment després, amb Enrique Meléndez Andreu (1933-?), que fou professor agregat de la Facultat entre 1968 i 1974, i el professor Ricard Granados Jarque (1917-2006), que quan era catedràtic a la Facultat de Química de la UB —1968-1975— passà a ocupar la càtedra de química orgànica a la Facultat de Farmàcia el 1975 fins a la seva jubilació el 1987, deixant un nombrós equip d'investigadors i docents entre els quals destaquen Joan Bosch Cartes, Mercedes Amat o Pelayo Camps, entre d'altres.

L'Institut Químic de Sarrià

L'altra institució esmentada més amunt, l'Institut Químic de Sarrià (IQS), es va fundar a principis del segle xx, amb l'impuls de la Companyia de Jesús. Primer, sota els auspicis d'Eduard Vitòria i Miralles SJ (1864-1958), amb el Laboratori de Química de l'Ebre (1905), que acabà convertint-se en l'IQS el 1916, conreant tant la docència com la recerca de la química, en uns edificis moderns construïts al costat del Col·legi de Sant Ignasi. Aquest Institut es dedicà a la formació de químics de les especialitats analítica, orgànica, inorgànica i industrial per cobrir les necessitats de les indústries químiques i farmacèutiques de Catalunya i de l'Estat. El pare Vitòria va ser elegit acadèmic de la RACAB el 1918.

L'IQS, un cop instal·lat a Barcelona el 1918, es va dedicar —com ja he dit— a formar fonamentalment químics industrials, és a dir, tècnics per a les indústries químiques que s'anaven establint al voltant de Barcelona. Aquests químics hi obtenien una titulació d'enginyers químics. Avançada la dècada dels seixanta, es podien convalidar aquests títols per una llicenciatura en ciències químiques. Finalment, el 1990 es creà la Universitat Ramon Llull, de la qual l'IQS forma part amb dues institucions, IQS School of Engineering i IQS School of Management. La primera imparteix graus de química i farmàcia, entre d'altres. Les instal·lacions permeten l'estudi en plantes pilot i en laboratoris.

Però l'IQS també ha cultivat la recerca bàsica. El mateix fundador, Eduard Vitòria SJ, es va llicenciar en química el 1892, amb estudis primer a la UB i després a la Universitat de València, on es llicencià el 1986, i finalment obtingué el doctorat en química a la Universitat Catòlica de Lovaina el 1904. Un ràpid i curt recordatori de professors que han fet recerca de qualitat en química orgànica ens porta a noms com Pedro Victory SJ, que va regir la càtedra de química orgànica; Juan Julio Bonet Sugrañes (1940-2006) —amb estudis a l'ETH de Zuric i especialitzat en esteroides— o Santiago Nonell —especialista en fotoquímica—, entre d'altres.

És en aquest ambient preinternacional present a Barcelona a la segona meitat del segle xx que es va formar el professor Miquel Àngel Pericàs. Nascut a Palma de Mallorca el 10 de març de 1951, el doctor Pericàs va venir a estudiar la titulació d'enginyeria química a l'IQS entre 1968 i 1973, i posteriorment adaptà aquests estudis a la llicenciatura de ciències químiques de la UB (1972-1974). A continuació treballà per a la tesi doctoral sota la direcció del professor Fèlix Serratosa Palet (CSIC-UB) en el tema dels dièters acetilènics —espècies químiques amb el triple enllaç molt activat—, tant la seva part sintètica com les seves aplicacions en síntesi orgànica; tesi que defensà l'any 1979. Cal fer notar que el doctor Serratosa en aquells moments era el màxim referent nacional de la síntesi orgànica.

El 1979 va fer una estada postdoctoral al Centre d'Investigació i Desenvolupament del CSIC a Barcelona amb el professor Francesc Camps, i el 1980 començà un període de cinc anys com a professor adjunt de la UB, alternant com a professor visitant a la Université Scientifique et Médicale de Grenoble. Finalment, fou nomenat professor agregat al Departament de Química Orgànica de la UB i catedràtic en el mateix lloc el 1991.

El 2000 fou nomenat director i *group leader* del recentment creat Institut Català d'Investigació Química (ICIQ) a Tarragona. Aquest centre —en el desenvolupament del qual el doctor Pericàs ha estat l'ànima— té actualment un merescut reconeixement internacional per la recerca que s'hi fa.

Els interessos científics del doctor Pericàs han quedat ben plasmats i exposats en el seu discurs d'entrada. Els primers treballs arrenquen amb el desenvolupament de

la reacció de Pauson-Khand (una cicloaddició entre un alquí, un alquè i monòxid de carboni, catalitzada per dicobalt octacarbonil) que el professor Serratosa pensava com a inici de sintons vers el dodecaedrà. El doctor Pericàs va poder transformar aquesta reacció en asimètrica utilitzant lligands quirals units al cobalt. La possibilitat d'obtenir compostos enantiomèricament purs (sense necessitat de passar per mescles racèmiques) ha estat una fita pel que fa a la química sostenible al llarg dels últims cinquanta anys. Eminents químics (Geoffrey Wilkinson —premi Nobel de Química el 1973—, Karl B. Sharpless —premi Nobel de Química el 2001—, E. N. Jacobsen, Robert H. Grubbs —premi Nobel de Química el 2005) han emprat catalitzadors quirals lligats a diferents metalls, cobalt, platí, titani, manganès, ruteni, etc., dins de la denominada *química organometàl·lica*. Però últimament s'han començat a utilitzar simplement catalitzadors orgànics —és a dir, molècules enantiomèricament pures constituïdes només per àtoms de carboni, hidrogen, oxigen, nitrogen i sofre, com les molècules presents en els éssers vius i que actuen com a enzims —per exemple, la L-prolina o alguns dels seus derivats com la (2*S*,4*R*)-4-hidroxi-prolina. Aquestes espècies químiques simples amb comportament similar a la catàlisi enzimàtica —l'anomenada *catàlisi orgànica* o *organocatàlisi*; és a dir, sense metalls presents— poden ser aplicades en forma soluble o immobilitzades en suports polimèrics insolubles o en nanopartícules magnètiques. Aquests dos suports, amb estabilitat il·limitada, són apropiats per a processos de flux continu i amb aplicació a una producció sostenible de substàncies enantiomèricament pures d'un valor afegit elevat. Molts d'aquests treballs tenen arrels en les recerques de Robert B. Merrifield (premi Nobel de Química el 1984 per la síntesi de pèptids en fase sòlida) —i, a casa nostra, de Josep Castells—, d'una banda, i de David W. C. MacMillan (premi Nobel de Química el 2021 pel desenvolupament de l'organocatàlisi asimètrica), de l'altra.

El doctor Pericàs ha treballat extensament en l'organocatàlisi, com ha quedat reflectit en la síntesi d'un gran nombre de molècules farmacològicament actives, tot i que és molt important destacar l'interès que hi ha darrerament per convertir aquestes reaccions en processos de flux continu.

També són dignes de menció els treballs del doctor Pericàs relacionats amb la denominada *química clic* (*click chemistry*) —en què reaccions entre azides i alquins en presència de catalitzadors de coure permeten d'una manera molt simple assemblar molècules petites en unes altres de molt més grans—, procediment pel qual han rebut el Premi Nobel de Química 2022 Carolyn Bertozzi, Morten Meldal i Barry Sharpless (que obté aquest guardó per segona vegada).

El doctor Pericàs és autor de tres-centes publicacions en les revistes més importants de la química orgànica (*Journal of the American Chemical Society*, *The Journal of Organic Chemistry*, *Angewandte Chemie*, etc.), amb un valor *h* = 52 (WOS) o 58 (Google Scholar), ha escrit sis capítols de llibres i registrat vint-i-set patents. Així ma-

teix, ha dirigit cinquanta tesis doctorals i quaranta-vuit postdoctors associats i ha estat àmpliament finançat per agències autonòmiques, estatals i europees i per fundacions privades. Ha participat en nombrosos congressos nacionals i internacionals, i ha estat nomenat membre de moltes comissions científiques nacionals i internacionals. Per la seva tasca, ha rebut diversos honors i premis, dels quals destaco la Medalla Narcís Monturiol de la Generalitat de Catalunya al mèrit científic i tecnològic, la Medalla d'Or de la Real Sociedad Española de Química o el Premi de la Generalitat de Catalunya per la promoció de la recerca universitària, entre d'altres. Miquel Pericàs forma part de la nombrosa tercera generació de l'Escola de Química Orgànica de Barcelona que finalment ha fet aquesta disciplina plenament internacional.

Per tot el que ha exposat, entenc que el professor Miquel Àngel Pericàs és totalment mereixedor d'ocupar la plaça de la Secció 3a d'aquesta Acadèmia intitulada *Catàlisi per la sostenibilitat* i prego, Senyor President, que així sigui corroborat. Miquel Àngel, sigues benvingut a la Reial Acadèmia de Ciències i Arts de Barcelona i esperem que aportis els teus coneixements i treballs en el desenvolupament d'aquesta casa.

