

«Quin futur ens espera als químics»

José Elguero Bertolini

Conferència impartida pel Dr. José Elguero el dia 25 de gener de 2001, a la seu de l'Institut d'Estudis Catalans, dins el marc de l'exposició «Tot és química»

Capítol I

Els científics, el finançament, la ciència bàsica, la biomedicina, les patents

Als científics, en general, no ens sorprenen les vacil·lacions de l'Administració en allò que es refereix al nostre finançament. Les acceptem amb paciència, fins i tot amb resignació. Però, un dia, algú, jove, un alumne nostre, cau malalt de gravetat. La seva malaltia no té cura coneguda. Aleshores, tantes vacil·lacions, tants retalls, tantes petites trampes, ens semblen insuportables. Ens han enganyat. I, el que és pitjor, ens han obligat a enganyar. No hem pogut fer el que havíem de fer, allò a què estàvem moralment compromesos.

Hi ha persones que pensen que això és veritat només per a les ciències biomèdiques i que si aquest tipus d'investigació es finança correctament, el problema desapareix.

La meua intenció era demostrar que dos científics espanyols prestigiosos, el metge José López Barneo (que acaba de rebre de la Fundació March 150 milions de pessetes per les seves investigacions sobre transplantament de cèl·lules del cos carotídi per a la seva possible utilitat en el tractament del parkinsonisme) i el nostre company, el químic orgànic José Barluenga, tenen antecessors comuns. Amb aquest fi pensava remuntar, usant una referència recent de cada un, a les referències citades per ells mateixos fins a trobar un avantpassat comú. Però és molta feina i ho reemplaçaré per un raonament sobre els arbres genealògics.

Tothom que conegui el conte oriental del taulell d'escacs i els grans d'arròs sap que de pressa creixen les potències de 2. De la mateixa manera creixen els nostres avantpassats: 2 pares, 4 avis, 8 besavis, 16 rebesavis, 32 en la cinquena generació, etc.

La paradoxa dels arbres genealògics és que semblen expandir-se exponencialment, quan és obvi que al principi només hi va haver Adam i Eva, o l'Eva mitocondrial, o unes quantes Eves primigènies. Forçosament han de convergir. Els arbres descen-

dents (oblidem tabús d'incest) són molt més complicats, i fins i tot una representació molt simplificada (sense creuaments intergeneracionals) dona una idea de la complexitat amb línies que no tenen descendència, etc, etc.

Si els ajuntem, veiem que tots venim de la mateixa parella. El mateix passa en ciència. Si construïssim els arbres genealògics dels treballs de Barluenga i de López-Barneo¹ arribaríem a Pauling, Pasteur, Helmholtz... De la mateixa manera, d'aquí a deu o quinze generacions, la descendència científica de Barluenga i López-Barneo estarà íntimament barrejada. Suprimir la d'un és suprimir la de l'altre.

El que vull dir és que no es pot cultivar amorosament un jardí, sigui aquest tan important com la salut o les telecomunicacions, i descuidar la resta. És veritat que això és així escala mundial i que durant algun temps un petit país, com Espanya, pot viure parasitant altres nacions. Però ni és bo, ni és digne, i a més a més és ineficaç a mitjà termini.

Com pot ser que una cosa tan evident no sigui compartida pels qui ens governen? És que potser són indiferents al sofriment? Creuen més important una fragata o un estadi olímpic que curar l'esclerosi múltiple? Amb franquesa, jo crec que no. I doncs? Penso que no creuen en nosaltres.

Allò que fem els sembla que dona un cert prestigi (un Premi Nobel = 8 medalles d'or?; tornaré sobre aquest tema). Però en el fons pensen que els científics espanyols no resoldran cap gran problema. Potser, si se'ls empipa, deixaran les seves línies bàsiques i es dedicaran a resoldre petits problemes, i així es podran economitza despeses de regalies.

De vegades tinc la impressió que aquesta poca estima en què ens tenen ha destenyit en nosaltres. Hem perdut autoestima.

La culpa és nostra, i tant! Hi ha una tradició del segle passat, amb il·lustríssims representants, de dir públicament: «Investigar és com jugar», «Ho faria de franc i a més em paguen!», «És una activitat lúdica»... Sona desinteressat i cavallerívol.

És veritat que és divertit (a vegades), però com moltes altres tasques: el qui s'hagi despertat abans d'hora de l'anestèsia

1. Dec al Dr. Sergi Erill, director científic dels Laboratoris del Dr. Esteve SA, aquests comentaris sobre l'obra del professor José López-Barneo.

sap quin ambient regna en un quiròfan. Però també és dur, irritant, penós, decebedor.

El treball que fem és necessari per a la societat en la qual vivim. Els diners que la societat gasta, inclosos els nostres sous, són una de les seves inversions més rendibles. Això genera obligacions de qualitat, d'esforç, de dignitat, com en tota relació contractual.

Investigar, doncs, és un ofici com un altre qualsevol? En part, sí. Estic segur que cap dels presents creu que fa una feina superior a la d'altres professionals. Som coneguts per la nostra vanitat, però no fins a aquest punt. Però tampoc no és un ofici rutinari. Sense una vocació de creativitat, sense una ànsia d'originalitat, el sol esforç no és suficient.

Us recordaré un text del professor Rolf Tarrach, recent, però anterior al seu nomenament com a president del CSIC:

«Hem après a publicar, però encara no hem après a publicar bé. I hem limitat el nostre aprenentatge exclusivament a la investigació bàsica i teòrica, descurant l'aplicada i experimental, que requereix accés i domini de tecnologies científiques avançades, costoses, de les quals la política científica espanyola de l'últim decenni no ha permès disposar. No hi ha motiu per llançar les campanes al vol, com, esperem que per ignorància, fan sovint els nostres polítics quan parlen de la producció científica espanyola. [...] El sistema universitari espanyol ha ensenyat a publicar, en els últims vint anys, als seus doctors, però ni ell ni les empreses que fan, o intenten fer, R+D els han ensenyat a patentar.»²

També vull fer notar que hi ha molts professors universitaris que pensen (n'hi ha que ho diuen) que la universitat ha de dedicar-se a la investigació bàsica i el CSIC a l'aplicada, a patentar. Els parlaré, una vegada i prou, del meu cas particular, amb relació a la investigació bàsica i les patents. Vaig acabar la carrera a Madrid el 1957. Me'n vaig anar a França a fer la tesi el 1961 i m'hi vaig quedar fins a finals del 79. A França no vaig fer cap patent. El meu director de tesi i del departament sí que va patentar part de les nostres tesis, sense comunicar-nos-ho. Com que la nostra bibliografia estava i està basada

quasi exclusivament en publicacions, no ens en vam assabentar fins fa pocs anys.

A Espanya, quan vaig tornar el 1980, s'havia acabat en el Consell el costum de fer patents espanyoles, molt barates i poc exigents. Les internacionals, i més tard les europees, són molt cares de mantenir. He participat en un parell d'aquestes últimes, que van ésser abandonades. Confesso que durant uns quants anys, quan arribava a l'apartat de patents en els *currícula*, em sentia incòmode. Tot el que havíem fet, no tenia cap aplicació?

Un dia, el Dr. Javier López Facal, que va ésser vicepresident del CSIC, em va dir que hi havia una base de dades de patents nord-americana que es podia consultar gratuïtament *on line*. En particular, es podia buscar per autors citats en les referències de la patent. D'això fa uns quants mesos i ara, per a aquesta xerrada, l'he consultat. S'hi ha d'entrar per primer autor, i això no és còmode quan s'ha publicat amb 230 primers autors diferents. I tampoc no és fàcil si el primer autor es diu López, o Boyer, o Martin (a la base no hi ha accents). En fi, que he trobat un centenar de referències a treballs nostres i m'imagino que el total deu arribar al doble. Modest, però tranquil·litzador, oi?

INCÍ 1

PREMIS NOBEL I MEDALLES OLÍMPIQUES

Fa un quant temps, el professor Sánchez Ron va publicar un article a *El País* sobre medalles olímpiques i premis Nobel (química, física i medicina/fisiologia). Crec que a tots se'ns han acudit idees similars. Tractem d'ésser una mica més quantitativus. Suposem que ambdós esdeveniments tenen el mateix valor per jutjar un país. Per calcular l'equivalència PN/medalles només cal dividir el total de medalles d'or (3.538) o el total de medalles d'or, plata i bronze (10.579, aproximadament el triple) pel nombre de PN (468): 7,6 medalles d'or per PN o 22,6 medalles de tota classe per PN.

En quants anys s'han aconseguit aquestes distincions? Els PN van començar el 1901 i els Jocs Olímpics a Atenes el 1896. Posem cent anys en ambdós casos, oblidant-nos de guerres mundials i de diferències en periodicitat. Tenim que en un any es donen 35 medalles d'or, 106 medalles de tota classe i 4,7 PN.

2. Prof. Rolf Tarrach, catedràtic de física teòrica a la Universitat de Barcelona, a Opinió quiral: investigació y desarrollo en España, Barcelona, Fundació Vila Casas, 2000, p. 24-25.

On es troba Espanya?

Primer, algunes precisions metodològiques. Només he considerat aquells països que han obtingut almenys un PN (que són molts menys que els que han aconseguit alguna medalla). Hi ha problemes amb països, com l'antiga URSS i Alemanya, i amb persones. Seguint Sánchez-Ron, hem considerat Severo Ochoa com a nord-americà. És a dir, hem considerat que Espanya només ha tingut un PN científic, Santiago Ramón y Cajal (el 1906 a 54 anys). A més, notem que hi ha proporcionalitat ($R^2 = 0,98$) entre el nombre total de medalles i les medalles d'or; és a dir, els països que tenen moltes medalles, en tenen moltes d'or. Per tant, tant se val usar les d'or com les totals.

Si representem en un sistema de coordenades cartesianes el nombre total de PN i el nombre total de medalles (O + P + B) (figura 1), no es veu Espanya, està perduda a l'origen. Si traiem els EUA, Alemanya(es), el Regne Unit i Rússia, es pot identificar Espanya (figura 2; les relacions medalles/PN han canviat una mica en ésser aquest subconjunt diferent del total).

Confesso que quan vaig buscar les dades per fer aquests gràfics esperava que Espanya ocupés una posició més honorable

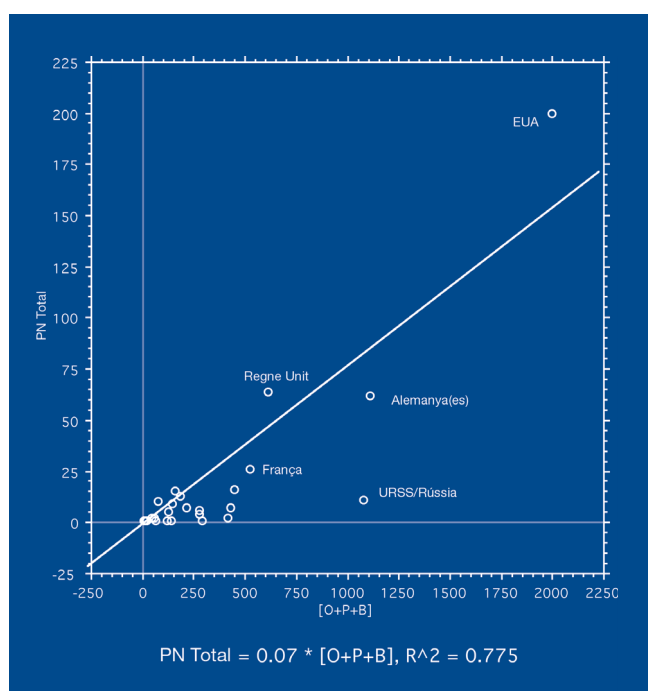


FIGURA 1.

en *muscle*, però no és així. Per les medalles que tenim, ens correspondrien dos PN. Una altra representació és emprar com a coordenades el rang o ordre de classificació (figura 3): nova-

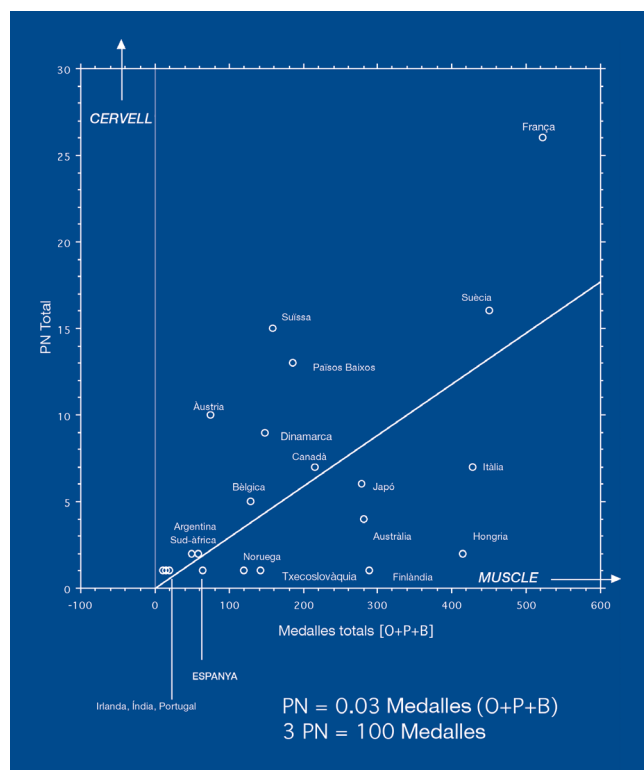


FIGURA 2.

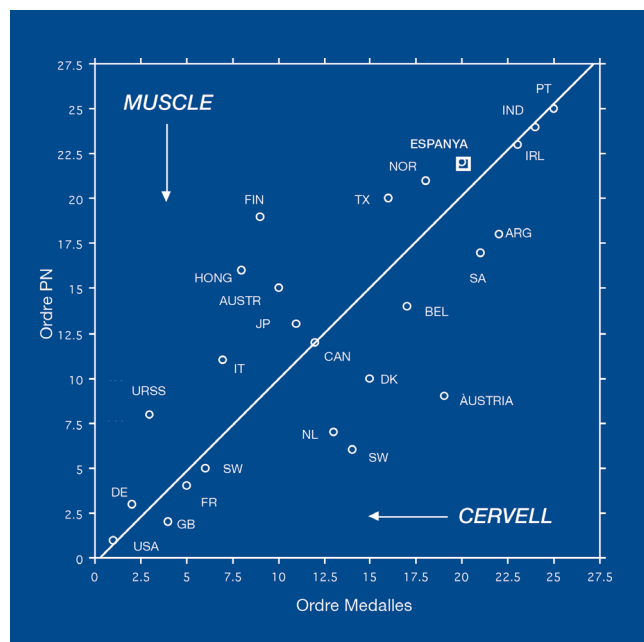


FIGURA 3.

ment el nostre lloc relegat i el lleuger excés de múscle o defecte de cervell és aparent.

Per als curiosos diré que aquestes classificacions per rang es connecten com a lleis de Pareto i de Zipf-Mandelbrot (figures 4 i 5).

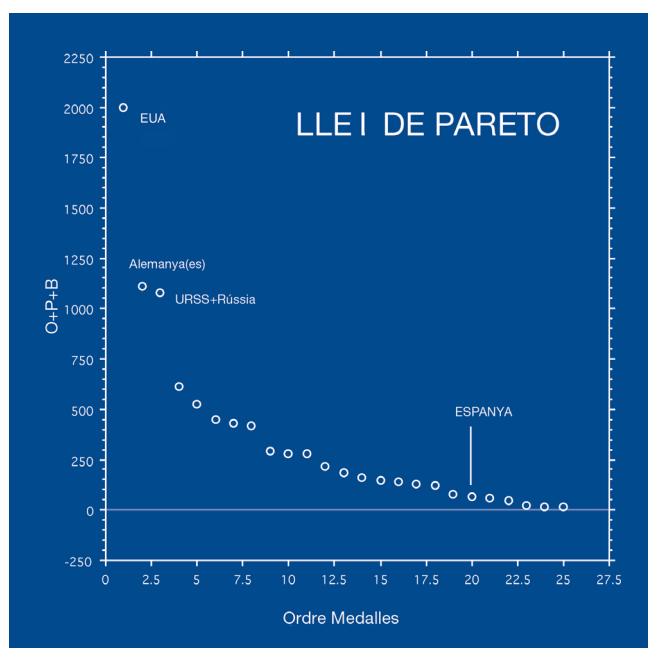


FIGURA 4.

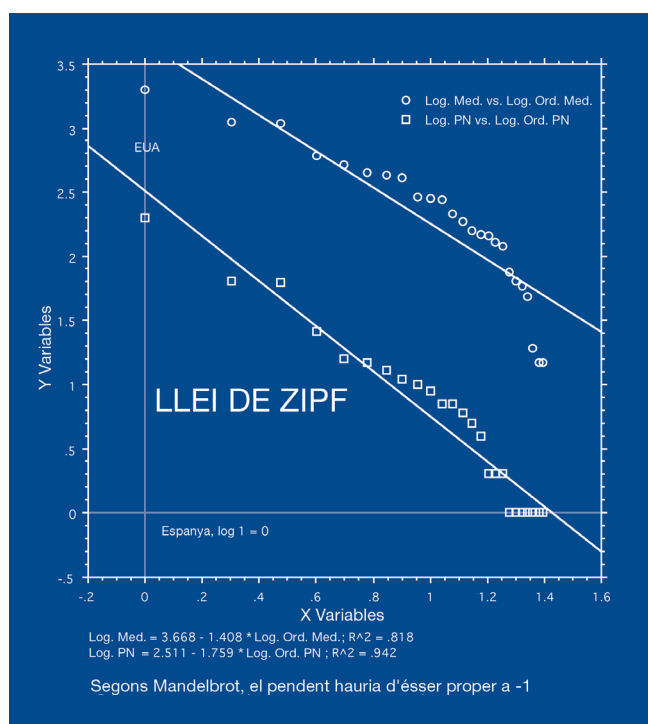


FIGURA 5.

Es poden preguntar: i què té a veure tot això amb la química? Bé, estem intentant fer prediccions. Per a això necessitem models basats en el passat, necessitem extrapolar. Això és molt perillós, em recorda l'acudit de l'irlandès, que no traduiré ni llegiré en veu alta, incapaç d'imitar-ne l'accent:

«There is a well-known story about an Irishman who loses his key on his way home on a very dark night and is discovered searching for it underneath a lamp-post. "Paddy" his friend asks, "did you lose your key here, then?" "Sure, no" Paddy replies, "but it's the only bloody place I'd be able to find it, isn't, isn't it!"»³

Espanya ha trigat uns cent anys a obtenir 64 medalles olímpiques i un PN. Si tots els països progressessin a velocitat constant, el gràfic (figura 2) no canviaria; només es contraurien les escales. Si Espanya vol moure's relativament a d'altres països europeus, necessita que s'acceleri el seu sistema de ciència, el d'esports, o tots dos. Aquesta és una hipòtesi raonable: hauríem de recuperar una part del nostre retard històric, almenys respecte a Europa. Per tant, és d'esperar que obtinguem un Premi Nobel o dos en els propers cinquanta anys.

Capítol 2

Una història gloriosa del passat. Químics i metges. Universitat i empresa. Irrepetible? La fi de la innocència

Us explicaré una història molt coneguda, però tan exemplar, tan plena de motius de reflexió, que espero que no us avorri recordant-vos-la.

Aquest estiu va aparèixer a *El País* una notícia titulada «Primer test biològic per a l'esquizofrènia». Estava basada en un arti-

3. «Una coneguda història diu que un irlandès, una nit molt fosca, de camí cap a casa, va perdre les claus i un amic el va trobar buscant al peu d'un fanal. "Paddy", li va dir l'amic, "així que és aquí on has perdut les claus?" "Home", li va respondre en Paddy, "no és segur que les hagi perdut aquí, però segurament és l'únic lloc on les puc trobar."» Paul Davies, *The New Physics*, cap. 6.

cle publicat pels doctors Kumari, Soni, Mathew i Sharma, de l'Institut de Psiquiatria de la Universitat de Londres.

Es tracta d'un treball molt interessant en el qual, entre d'altres coses, s'estableix una distinció entre pacients esquizofrènics d'aparició precoç i d'aparició tardana i també entre antipsicòtics típics i atípics (els nord-americans usen el terme *antipsicòtic*, mentre que a Europa, a França principalment, es prefereix *neuroleptic*). El mètode utilitzat és l'anomenat PPI (*prepulse inhibition*: inhibició produïda per un pols sonor previ o prepuls) i consisteix a mesurar el parpelleig produït per un soroll intens. Si una mica abans del soroll intens es fa sentir un pols de menor intensitat, els voluntaris sans parpellegen menys en sentir el soroll intens, mentre que els pacients esquizofrènics són poc sensibles al PPI.

Es disposa, doncs, d'un test objectiu per mesurar l'eficàcia dels medicaments antipsicòtics. Els autors del treball van triar cinc antipsicòtics clàssics i quatre d'atípics (figura 6).

Fixeu-vos en els derivats de la fenotiazina. Perquè les fenotiazines es troben al cor de la història que us contaré. Una histò-

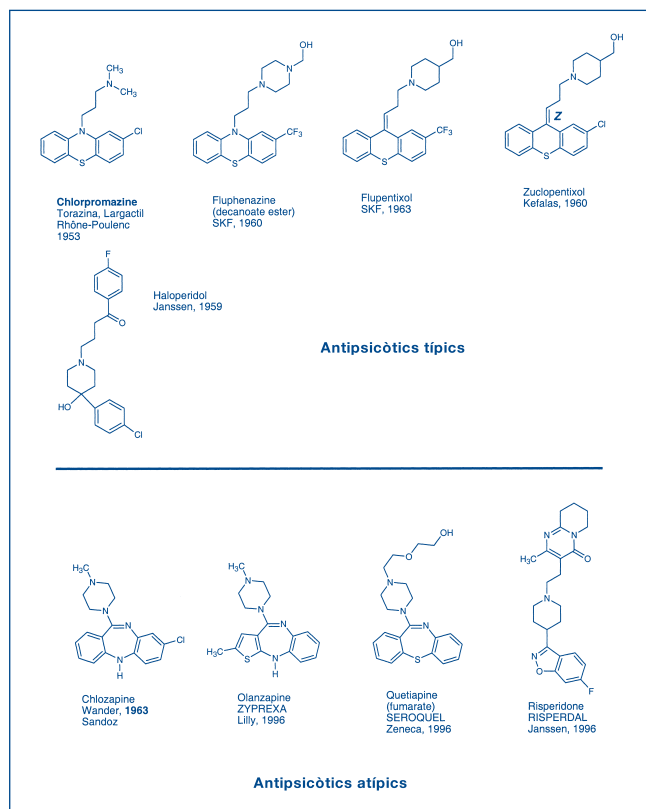


FIGURA 6.

ria que es podria anomenar: «Ni Freud (figura 7), ni Cajal (figura 8): Laborit (figura 9), Delay i Deniker (figura 10)».

Durant el segle XIX van començar dues aventures que estan relacionades amb la curació o, almenys, amb el tractament de

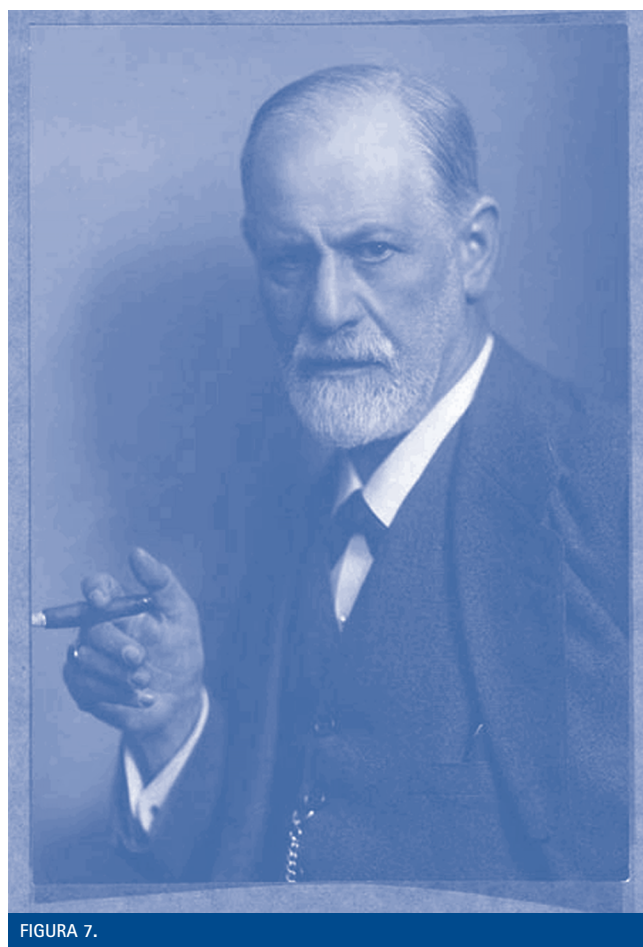


FIGURA 7.



FIGURA 8.



FIGURA 9.

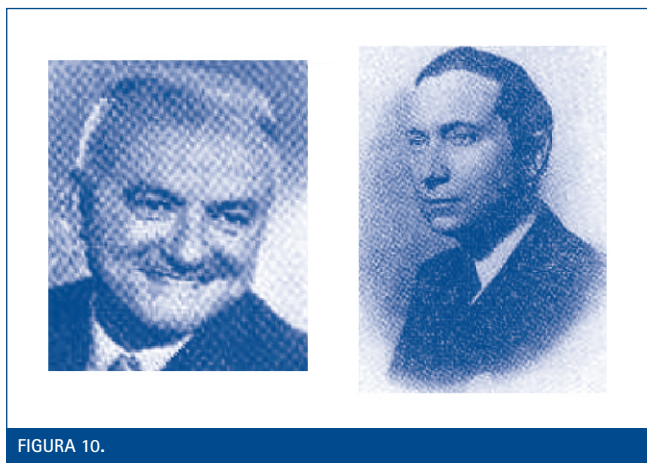


FIGURA 10.

les malalties mentals. Per una banda, Freud va proposar una teràpia no invasiva, basada en el diàleg psicoanalista-pacient; per una altra banda, Cajal va crear les neurociències que avui dia floreixen. Tot i que un camí cada vegada es fa més estret (recordem tanmateix que Freud mai no va proposar la psicoanàlisi per a les psicosis majors, com l'esquizofrènia) i l'altre s'amplia dia rere dia, qui va buidar els manicomis no van ser ni Freud ni Cajal ni els seus deixebles, sinó una empresa farmacèutica, Rhône-Poulenc, i uns metges francesos: Laborit, Delay i Deniker.

Encara vivien, tot i que ja eren molt grans, Cajal (va morir el 1934) i Freud (va morir el 1939) quan es van produir els primers avenços en el tractament de les malalties mentals (figura 11). Als anys trenta, quasi simultàniament, es van introduir tres teràpies noves: la insulina, la lobotomia i l'electroxoc. El 1933, a Àustria, Manfred Sakel va observar que els pacients que es recuperaven d'un coma insulínic milloraven dels seus símptomes depressius; malgrat que avui la tècnica està en desús, durant anys la teràpia per xoc insulínic va ésser usada a

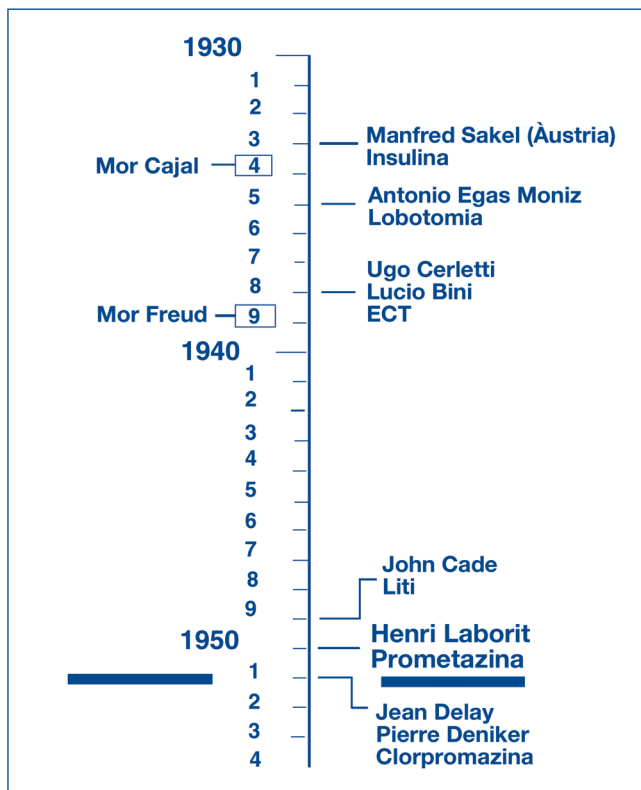


FIGURA 11.

tot el món. El 1935, António Egas Moniz (figura 12), un psiquiatre portuguès, va introduir la lobotomia prefrontal o leucotomia, és a dir, l'ablació del lòbul temporal, per tractar pacients agitats o perillosos, i per això, i també per l'angiografia, li va ésser atorgat el Premi Nobel de Medicina i Fisiologia el 1949; avui aquesta tècnica està abandonada. El 1938, els psiquiatres italians Ugo Cerletti i Lucio Bini van introduir la teràpia electroconvulsiva (ECT), coneguda habitualment com a electroxoc, l'única de les tres que continua en ús.

El descobriment per John Cade a Austràlia el 1949 que les sals de liti eren eficaces contra la mania marca el començament de la psicofarmacologia moderna. La trobada del liti té una



FIGURA 12.

història curiosa i exemplar, però us explicaré la d'un altre descobriment.

Tal com passa amb molts medicaments, el descobriment del primer agent antiesquizofrènic va ésser conseqüència d'una combinació de sort i de sentit comú. Va tenir lloc el 1950, quan el cirurgià naval francès Henri Laborit intentava preparar un còctel de diversos medicaments per donar als pacients abans de sotmetre'ls a una anestèsia general. La seva intenció era sedar-los abans d'adormir-los. També buscava protegir-los dels riscos de l'anestèsia (atur cardíac). Laborit creia que la histamina alliberada durant l'anestèsia era la responsable de les morts sobtades.

En conseqüència, va demanar als laboratoris Rhône-Poulenc que li enviessin Prometazina, un antihistamínic que era conegut com un bon sedant. Com que els resultats van ésser satisfactoris, Laborit va demanar a Rhône-Poulenc que li enviessin qualsevol fàrmac relacionat amb la Prometazina. Un d'aquests, la Clorpromazina, havia estat desenvolupat com a antihistamínic, però Rhône-Poulenc considerava que era massa sedant i no prou antihistamínic. Laborit, en canvi, va quedar tan entusiasmat amb la «tranquil·litat beatífica» que la Clorpromazina exercia sobre els seus pacients en cirurgia, que va recomanar el fàrmac als seus col·legues psiquiatres de l'Hospital Militar perquè l'empessin per calmar els pacients agitats.

La majoria dels psiquiatres que van emprar la Clorpromazina a les dosis baixes que utilitzava Laborit no la van trobar eficaç. Afortunadament, dos psiquiatres parisencs, Jean Delay i Pierre Deniker, no es van assabentar dels resultats negatius dels altres psiquiatres. El 1951, Delay i Deniker van començar a administrar Clorpromazina als seus pacients en dosis creixents, assolint així nivells bastant més alts que els seus col·legues. Amb aquestes dosis altes van començar a veure millores substancials: una gran varietat de pacients (agitats, ansiosos, maníacs hiperactius, esquizofrènics) es

van tornar més tractables. I això, sense produir la somnolència dels barbitúrics. Com a anècdota, assenyalarem que ningú no va rebre un Premi Nobel pel que havia estat, sens dubte, el més gran descobriment de tots els temps en psiquiatria. Hi ha un abans i un després de la Clorpromazina. Notem tanmateix que Deniker i Laborit van rebre el Premi Lasker el 1957.

Aquesta història que us he explicat, és molt improbable que torni a passar. En els nombrosos i detallats estudis clínics que les empreses farmacèutiques estan obligades a fer, qualsevol aplicació terapèutica inesperada serà probablement descoberta. Però l'he triada perquè il·lustra bé el paper dels químics, en aquest cas els que treballaven a l'empresa Rhône-Poulenc, en la solució d'un dels grans problemes sanitaris del nostre temps: la salut mental. Quan es comparen les corbes de la població hospitalària als EUA pel que fa a hospitals mentals, es veu a partir del 1955 (any a partir del qual els psicofàrmacs es van usar massivament) un canvi dràstic de tendència (figura 13).

Però els químics, els biòlegs, els farmacòlegs i els metges encara tenen molt a fer. Els antipsicòtics típics produeixen una sèrie d'efectes biològics negatius. Dos en particular: la discinèsia tardana i el parkinsonisme. El segon, tots vostès saben el que és. La discinèsia tardana és un quadre clínic caracteritzat per una sèrie de moviments involuntaris (com treure la

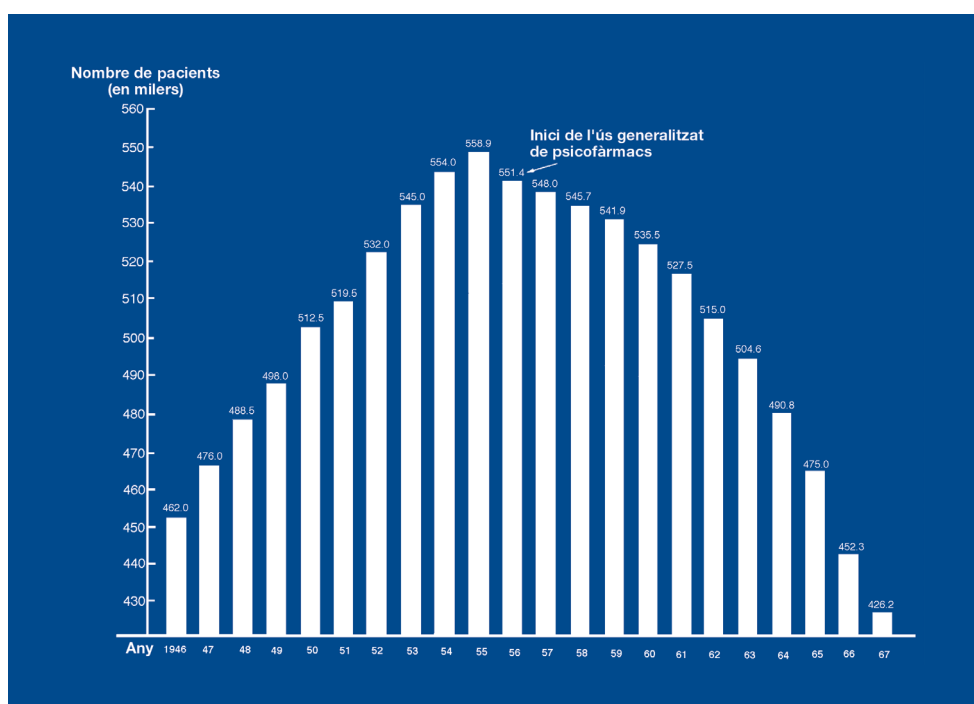


FIGURA 13.

llengua) que, encara que no amenacen la vida del pacient, sí que són profundament discapacitants.

Els antipsicòtics atípics, o de segona generació, han estat introduïts al mercat precisament perquè superen aquests problemes: no produeixen símptomes extrapiramidals ni discinèsia tardana. L'únic antic, la Clozapina, causa agranulocitosi, cosa que obliga a monitoritzar el nombre de glòbuls blancs a la sang, i per això el seu ús ha estat progressivament abandonat. Els més recents són molt més segurs, encara que no desproveïts de certs problemes, que no detallaré aquí.

L'enviament de pacients mentals a casa, és a dir, el pas de la medicina hospitalària a la comunitària, ha influït notablement en el canvi de la curvatura de la gràfica que representa el nombre de pacients residents en hospitals en funció del temps (figura 13). Avui dia, molts psiquiatres es mostren reticents davant aquesta actitud, que té una clara connotació econòmica. Penseu, per exemple, que molts pacients mentals no s'han casat i viuen amb pares que tenen més de seixanta anys. És clar que no és una solució òptima. Temen també conductes antisocials o perilloses d'alguns pacients. Avui dia apareix clarament la importància de combinar la psicoteràpia o teràpia ocupacional amb la farmacoteràpia, i també la necessitat de metges generalistes amb coneixements en psiquiatria i unitats de cura als malalts mentals en els centres comunitaris.

Passem ara a tractar un aspecte molt conegut: la perillositat dels fàrmacs (s'ha dit que els antipsicòtics eren com camises de força químiques). S'exigeix molt als medicaments, però pregunteu a qualsevol malalt que prefereix, si una medicació amb alguns riscos o una intervenció quirúrgica.

El fet d'introduir una molècula nova en la biosfera té conseqüències positives i negatives. S'ha acabat l'edat de la innocència: no es pot crear un compost nou que tingui només aspectes positius. La societat, no el químic, ha de decidir si el balanç és positiu i introduir la nova molècula al mercat o no. Pot ésser que els països rics diguin que no i els països pobres diguin que sí. En tot cas, ni sabem dissenyar bé ni les molècules que hem creat són satisfactòries. Dissenyar, en aquest context, significa predir les propietats, bé físiques, bé químiques o biològiques, d'una molècula nova abans de sintetitzar-la.

Atesa aquesta dificultat de disseny i atès que els medicaments actuals, bé poden ésser millorats (cas dels antipsicò-

tics), bé poden ésser descoberts (fàrmacs *orfes* per a malalties estranyes), les empreses farmacèutiques i els centres públics tenen molta feina a fer. No entraré en la problemàtica de les relacions entre investigadors del sector públic (universitats, CSIC) i empreses, ja que en parlaran (o n'han parlat) altres persones dins aquest cicle. Avui dia, les empreses de talla suficient opten a tot: disseny per ordinador, química combinatòria, proteòmica, genòmica, *screening* de productes naturals (terres, organismes marins), modificació dels compostos *leader* d'altres empreses, biologia molecular, etc. En uns quants anys, algunes maneres de trobar medicaments s'hauran quedat obsoletes i d'altres (relacionades amb el genoma humà?) s'hauran desenvolupat espectacularment.

Com a químic, vull recordar un cop més que les molècules actives que apareixen avui (patents, revistes) són, en la seva majoria, molècules petites sintetitzades als laboratoris de tot el món.

Capítol 3

L'error dels químics. Química i contaminació. El desprestigi de la química

La majoria dels químics senten que la seva disciplina ha perdut prestigi tant en la societat com davant els seus companys universitaris. Només cal fullejar les pàgines de ciència de qualsevol diari, veure el contingut de qualsevol número de la revista *Nature*, o prestar atenció als temes de conversa de la gent, per adonar-se que la química només interessa els químics. De vegades també interessa altres professionals (físics de materials, biòlegs), però com a ciència subsidiària. També és significatiu recollir informació sobre quins estudis superiors trien els fills dels químics o llegir a quin àmbit pertanyen els col·lectius de becaris que protesten de les seves condicions de treball. Per què? Jo hi veig dues raons:

1. La química és poc interessant davant d'altres disciplines.
2. La química contamina. Només el que és natural és bo.

Durant anys hem dedicat les nostres forces a combatre el segon punt. Teníem (i tenim) molts i molt sòlids arguments. En certa mesura hem guanyat aquesta batalla; però no podem

guanyar la guerra: hem de preparar-nos per a una sèrie indefinida de batalles, perquè el nostre enemic és la superstició, la qual no es pot derrotar definitivament. D'altres, com John Emsley, han escrit molt i molt bé sobre aquest tema.⁴

Però temo que hem comès un greu error d'estratègia. Ens hem fixat en l'argument més feble. Perquè el nostre problema principal no és que siguem objecte dels atacs dels ignorants, que prenen per un costat aspirina i per l'altre tomàquets *naturals* (cultivats amb fem); el nostre problema és la desafecció dels joves vers la química. La química ja no és una aventura. La química és massa fàcil. La química és rutinària.

En una conferència del professor Julio Delgado Martín, li vaig sentir explicar que als biòlegs moleculars no tan sols no els interessa la química, sinó que no els interessa que els químics expliquin certs processos a nivell molecular. «Bé, si ho volen fer...», però no n'esperen res: és com anar reduint petits focus de resistència molt endarrere del front en una Blitzkrieg.

Si no assolim, amb el nostre entusiasme, amb cicles com aquest (quants joves hi ha?), motivar els millors estudiants que trïin la química, i, un cop triada, que s'hi dediquin amb la passió que animava els Pascual i Vila, els Serratoso i molts dels químics de la nostra generació, la química, o almenys la química espanyola, està perduda.

INCÍS 2

EL QUE DIFERENCIA LA QUÍMICA DE LES ALTRES DISCIPLINES

Una de les coses que no deixa de sorprendre'm és l'extraordinària riquesa de la química. Mentre que els nostres companys físics i biòlegs, en pretendre esgotar el domini del real, tenen la sensació que com més avancen menys queda per descobrir, els químics com més treballen més avingudes noves obren.

Tots vosaltres sabeu que el nombre de molècules possibles és infinit si acceptem un dels postulats bàsics de la química: la formació d'un nou enllaç carboni-carboni no afecta l'estabilitat dels ja existents. Però si es vol evitar aquesta noció abs-

tracta d'infinít, us donaré un parell d'exemples de com és de gran el nombre de molècules possibles. Imagineu-vos que un ésser superior, exterior al nostre univers tancat, us diu: «La molècula de la immortalitat és un hidrocarbur de fórmula $C_{167}H_{336}$. Prepareu-la i sereu immortals. Només un isòmer és actiu, tots els altres són inactius» (figura 14).

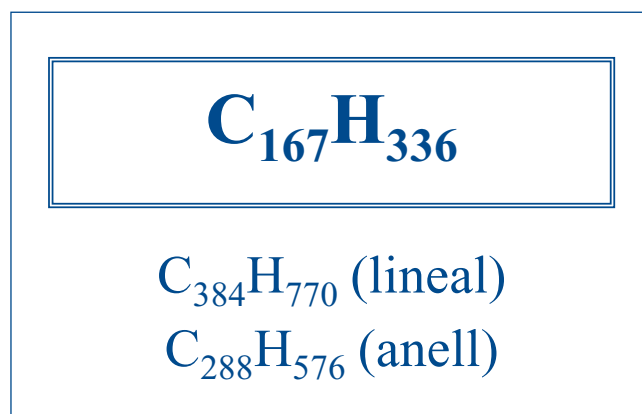


FIGURA 14.

No es tracta d'una molècula inaccessible; els químics han preparat i preparen molècules molt més grans i molt més complicades, com per exemple els hidrocarburs $C_{384}H_{770}$ (lineal) i $C_{288}H_{576}$ (anell), que han estat sintetitzats. Llavors? És ben senzill: l'hidrocarbur $C_{167}H_{336}$ té més de 10^{80} isòmers, i en el nostre univers només hi ha 10^{80} partícules elementals. No hi ha prou matèria a l'univers per sintetitzar tots els isòmers, ni tan sols la meitat per tenir un cinquanta per cent de probabilitats de trobar el compost desitjat. Sense parlar del temps, encara que sintetitzéssim una molècula per milionèsima de segon, necessitariem 10^{64} segles per sintetitzar-les totes; és poc probable que ens donés temps a nosaltres o als nostres descendents per preparar aquella que confereix la immortalitat abans de regni el desordre perfecte, el caos.

El segon exemple és encara més cridaner, per com resulta d'enganyós. El grafit està format per anells de benzè, com alguns paviments de cases antigues estan formats de rajoles hexagonals. És fàcil veure que si ens donen un bon nombre d'hexàgons els podem disposar de moltes maneres en el pla: formant naftalè, antracè, fenantrè, crisè, pirè, kekulè, etc. Triem un nombre petit, per exemple, quinze *rajoles*: quantes maneres hi ha de col·locar-les per formar un paviment, per sintetitzar un sistema benzenoide? 74.207.910!

Setanta quatre milions és un objectiu inassolible, ja que l'estructura del conjunt *quinze anells benzènics* no es pot preparar per mètodes combinatoris en comprendre des de compostos del tipus $C_{62}H_{34}$ (pentadecacè) fins a compostos policondensats com el $C_{45}H_{17}$.

Amb conjunts més petits, per exemple amb set *llosetes*, es poden construir 333 sistemes i amb 8, 1448. Ja hi ha treballs teòrics sobre aquests conjunts: quin és més acolorit? quin el de major moment dipolar? quin és més cancerígen?

A parer meu, aquests exemples d'explosió combinatoria són un bon argument a favor de la computació: calculem primer i sintetitzem després.

Capítol 4

Tenen futur els químics? La química en el proper mil·lenni

Entrem ara a la fase més especulativa d'aquest relat: predir el futur. Una vegada van preguntar a Groucho Marx quin era el seu llegat per a la posteritat, i Groucho va contestar: «Què ha fet la posteritat per a mi?» Amb el seu genial sentit de l'humor, la pregunta il·lustra la nostra peculiar relació amb el futur. Nosaltres canviem el futur, però aquest futur que avui construïm no té efecte sobre nosaltres. Tanmateix els éssers humans viuen constantment pensant en el futur, fent prediccions, sobre aquesta nit, sobre demà, sobre la setmana o fins i tot l'any que ve.

El Dr. Philip Brown ha comparat els nostres models predictius, basats forçosament en el passat, amb conduir un automòbil mirant al retrovisor:

«Tots fem prediccions del futur prenent com a base l'experiència passada. No podem fer altra cosa. Però recordem que fer això no és pas més útil que conduir un vehicle mirant tota l'estona pel retrovisor. Ep! No havia vist que venia aquest camió!»⁵

La metàfora és divertida, encara que cap camió no avancés

cap a nosaltres venint del futur. Realment, crec que es pot conduir per una carretera que no tingui corbes brusques, en funció del tram que ja hem recorregut. No ha de ser fàcil, però si la carretera és ampla i conduïm a poc a poc...

Quan baixem a la biblioteca (en el meu edifici és a la planta baixa) i fullegem els últims números de les revistes, d'una manera automàtica fem una extrapolació: imaginem cap on va tal grup o tal línia de treball. Cada article és un punt en un espai vectorial. I, fidels a Guillem d'Occam, suposem que la trajectòria és senzilla, llisa.

Aquest model funciona a distàncies temporals curtes. Naturalment, fa quaranta anys, quan vaig començar a fer química, hauria estat incapaç de predir com es troba la química avui. Robert Woodward potser sí que ho hauria fet... D'altra banda, tampoc no hi ha hagut grans sorpreses en aquests anys. Per a mi, una de les més grans ha estat el descobriment, per Kroto i Smalley, dels fulerens el 1985. No és que no hi hagi hagut pistes, al contrari. En recordo unes quantes, que, per ordre cronològic, són:

- El 1971, en un llibre en japonès *Aromaticity*, escrit per dos químics eminents, els professors Zen-ichi Yoshida i Eiji Osa-wa, es descriu el C_{60} com un objectiu sintètic assolible.
- El 1973, els russos Botchvar i Gal'pern calculen el C_{60} , que anomenen *carbo-s-icosahedrà*, i arriben a la conclusió que ha d'ésser estable i aromàtic.
- El 1981, Davidson n'estudia teòricament l'estructura i arriba a les mateixes conclusions que els autors anteriors.
- La publicació el 1983 (*J. Chem. Educ.*) per Castells i Serratosa del nombre sistemàtic del futbolà o soccerà, $C_{60}H_{60}$.

Els va faltar el salt al futbolè C_{60} , probablement perquè hi van arribar partint del dodecaedrà, $C_{20}H_{20}$, en el qual Serratosa havia treballat i que ambdós havien anomenat sistemàticament el 1982. Llàstima, perquè el $C_{60}H_{60}$ és un producte desconegut, probablement molt inestable, amb certs hidrògens cap a dintre, mentre que el C_{60} ...

Però l'existència, l'estabilitat, i el que és més important, l'abundància i la facilitat de síntesi dels fulerens no era previsible des de cap model *estàndard*.

Preval l'opinió que som capaços de predir els objectius amb prou seguretat, però que falla estrepitosament la cinètica: ens

5. Dr. Philip Brown, *Scrip Magazine*, gener 2000.

equivoquem en la predicció del temps que trigarem a assolir els objectius (recordeu que a 2001, una odissea de l'espai no usaven el correu electrònic!).

Escriu el Dr. Richard Klausner, director del National Cancer Institute:

«És sempre sorprenent que per a algunes coses subestimem moltíssim com venint de lluny han arribat al futur i, en canvi, per a d'altres coses, ho sobreestimem moltíssim. No som pas tan dolents quan prediem coses del futur, però quan sí que som molt dolents és a l'hora de predir el temps, la dinàmica i el camí cap a aquestes coses.»⁶

D'altres, molt més competents (Lippert, Cotton, Seebach), han predit el que s'esdevindrà, o, una mica més fàcilment, han assenyalat els grans *forats* existents. Particularment estimulants és la llista de vint-i-dues coses que ens agradaria poder o saber fer establerta per Lippert (del MIT). Jo aconsello vivament aquest exercici intel·lectual (*gedanken experiment*): pregunteu-vos cada u de vosaltres quines coses us agradaria poder fer.

D'aquesta llista, les coses més properes a les meves preocupacions són: «desitgem controlar el sentit i l'orientació d'una molècula que s'acosta a una altra amb la qual reaccionarà» i «desitgem controlar la química de les espècies atrapades i saber com alliberar-les sota la influència d'un producte químic o d'un camp magnètic o elèctric.» Jo hi afegiria: «desitgem comprendre com les proteïnes reconeixen els fàrmacs abans que arribin al lloc actiu» i «desitgem disposar d'un mètode físic de preparar compostos enriquits en isòtops estables com ara ¹³C, ¹⁵N, ¹⁷O, o almenys disposar de processos químics d'intercanvi en la molècula sencera.»

Sigui com sigui, hem de recordar que quan exigim que la investigació bàsica sigui ajudada pels governs estem fent una predicció basada en les conseqüències que la investigació passada ha tingut sobre la situació actual. Recordeu que, segons les acadèmies franceses de Ciències i de Farmàcia, el declivi de la indústria farmacèutica d'aquest país es deu al fet que no fan (ni han fet en els últims trenta anys) prou investigació bàsica.

Amb això acabo aquest ventall de notes i impressions que, so-

bretot afegides a la resta de conferències del cicle «Tot és química», espero que assoleixin l'objectiu dels seus organitzadors: donar a la societat catalana una imatge real de la química i als químics un mirall no deformat en el qual mirar-se.

Agraïments

A totes aquelles persones que, de forma oral o impresa, m'han fet arribar informacions, algunes de les quals reconeixeran aquí. Com que, probablement, no m'he expressat tal com els hauria agradat, no en diré els noms. Sí que puc i he d'agrair a la doctora Pilar González i al doctor Gregori València la seva invitació. Algunes citacions, me les ha comunicat el Dr. Antoni Farré (Esteve SA), encara que ell no sàpiga, essent com és farmacòleg, que les he utilitzat aquí.

Autor

José Elguero Bertolini va néixer a Madrid el 1934, es va llicenciar en ciències químiques a la Universitat de Madrid (avui Complutense), el 1961 i va obtenir el seu doctorat a Montpeller el 1961 i més tard a Madrid el 1977. És doctor honoris causa per les universitats Autònoma de Madrid, Castilla-La Mancha, Alcalá de Henares i Politècnica de Sant Petersburg i Premi Nacional Santiago Ramón y Cajal. Va ésser president del CSIC i del Consejo Social de l'UAM.