



**DAVANT LA NOVA
ESTRUCTURA
DE LA FACULTAT,
TAXOL I FUL-LERÈ:
DOS EXEMPLES
DE RECERCA
INTERDISCIPLINÀRIA**

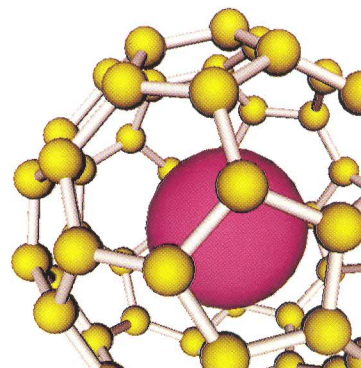
Josep Font Cierco

SANT ALBERT 2006

UAB

Universitat Autònoma de Barcelona

Facultat de Ciències
Facultat de Biociències



**Davant la nova
estructura de la Facultat,
taxol i ful·lerè: dos exemples
de recerca interdisciplinària**

Facultat de Ciències
Facultat de Biociències
Universitat Autònoma de Barcelona

**Davant la nova
estructura de la Facultat,
taxol i ful·lerè: dos exemples
de recerca interdisciplinària**

Josep Font Cierco

Conferència
pronunciada el 15 de novembre de 2006
a la sala d'actes de la Facultat de Ciències
i de la Facultat de Biociències
de la Universitat Autònoma de Barcelona
amb motiu de la festivitat
de sant Albert Magne,
patró de les Ciències

Bellaterra, novembre de 2006

EDITAT I IMPRÈS PEL
SERVEI DE PUBLICACIONS
DE LA
UNIVERSITAT AUTÒNOMA DE BARCELONA
08193 Bellaterra (Barcelona)

Dipòsit legal: B. 47954-2006

Imprès a Espanya

Aquesta conferència de Sant Albert pot ser l'última que programi la Facultat de Ciències de la Universitat Autònoma de Barcelona tal com l'hem coneguda al llarg dels anys.

Lentament, en el transcurs dels darrers decennis del segle xx, les facultats de Ciències, com a òrgans administratius i d'aixopluc de la docència i la recerca en ciències pures i experimentals, han anat desapareixent. Hom recorda, amb nostàlgia, els seus anys de joventut quan a la Facultat de Ciències de la Universitat de Barcelona els diferents estudis o seccions de Matemàtiques, Física, Química, Biologia i Geologia s'arreglaven al voltant del pati de Ciències. El trasllat de part d'aquestes dependències a Pedralbes i l'especialització cada cop més ferotge van impulsar l'edificació de facultats independents i aïllades entre si.

Paral·lelament, amb la creació de la Universitat Autònoma de Barcelona al campus de Bellaterra, va ressorgir el concepte de Facultat de Ciències com a ens que aglutinava carreres clàssiques —Matemàtiques, Física, Química, Biologia i Geologia— juntament amb d'altres de noves, dins d'un ampli ventall científic i tecnològic que es va anar implantant com a conseqüència de l'evolució dels temps i de la reforma dels plans d'estudi de 1989: Informàtica, Estadística, Enginyeria Química, Enginyeria Electrònica, Enginyeria de Materials, Bioquímica, Biotecnologia, Ciències del Medi Ambient, etc. Aquesta eclosió d'estudis comportà una compressió dels espais útils i provocà la creació de l'Escola Tècnica Superior d'Enginyeria, amb nous edificis per ubicar-hi tots els estudis relacionats amb les enginyeries, la qual cosa propicià l'esponjament de la facultat clàssica però allunyà les ciències dites pures de les arts tècniques.

Per arts tècniques —antigament simplement «arts», a diferència de les «bel·les arts»—, entenc totes les disciplines que tracten de l'aplicabilitat pràctica dels coneixements científics; això inclou tant el que podem anomenar

ciència aplicada com les enginyeries. Arts tècniques que, generalment, no són més que les aplicacions, gens menyspreables, a la vida diària dels avenços científics, els quals també, moltes vegades, s'avancen a aquests coneixements: penseu, per exemple, en la producció del paper o de la pólvora, que es van fer sense tenir ni idea de la química de la cel·lulosa o dels nitrats.

Arts tècniques que en els últims temps han acabat denominant-se «noves tecnologies» o simplement «tecnologies», i que en els mitjans s'han reduït, si més no, a les tecnologies lligades amb la informació. «Noves tecnologies» que estan desplaçant les velles tècniques consolidades al llarg dels temps per facilitar la transmissió del saber i del coneixement: paper, impremta, ràdio, televisió, etc., però que són alguna cosa més, com veurem més endavant.

No vull fer en aquesta xerrada una història de la Facultat, que ara, el setembre del 2006, quan escric això, ja està dividida oficialment, un altre cop, en dues: la Facultat de Ciències, amb els estudis de Matemàtiques, Estadística, Física, Química, Geologia i Ciències Ambientals, i la Facultat de Biociències, amb els estudis de Biologia, Bioquímica i Biotecnologia. Més aviat voldria donar una visió renaixentista, unificadora si voleu, dels avantatges de la interdisciplinarietat, de la unitat de la ciència. Sóc conscient de la dicotomia que hi ha entre universalitat i diversitat, i dels avantatges o desavantatges d'una i altra. La universalitat ens pot portar a la uniformitat, a emprar el mateix sedàs per a tot, però també obre la possibilitat de la interacció, de la fecundació mútua. La diversitat és necessària perquè es desenvolupin les capacitats i aptituds de cadascú; pensem que l'evolució s'ha basat en la biodiversitat. Però té el perill de la subdivisió, de l'especialització que perd la visió global del problema, dels regnes de taifes, de les torres d'ivori... Penseu que, com més es treballa en un camp concret, més necessària és la visió universal del problema, la interdisciplinarietat, la transferència de coneixements, el treball en equip, la interacció contínua entre ciències i arts tècniques, entre ciència bàsica i aplicada, entre científics i tecnòlegs. I fins i tot és absolutament necessària, si no volem deshumanitzar-nos, la interconnexió entre les dues cultures: la científica i la humanística o de lletres.

Durant un cert temps, a la nostra facultat s'hi donaven totes les condicions perquè fos universa i diversa alhora. Al bar es podia parlar amb fisiòlegs o amb hidrogeòlegs, amb químics o amb matemàtics... Crec que és bo tenir centres multidisciplinaris en els quals convisquin especialistes oberts a vi-

sions panoràmiques, a la interfecundació, al treball en equip, a compartir i intercanviar els problemes comuns amb gent d'altres camps per resoldre'ls en benefici de tots i especialment de la societat que ens finança. No m'agradaria perdre aquesta possibilitat.

Abans, però, d'exposar la meua idea de la «diversitat globalitzadora» amb dos o tres exemples, deixeu-me recordar el primer degà de la Facultat, el Dr. Vicente Gandia, que va ser el veritable impulsor de la configuració que ha durat fins avui. Han estat, per part de tots —sense distincions— gairebé quaranta anys plens de treball, de consecucions, de recerques importants, de col·laboracions amb la indústria i d'arrelament amb l'entorn i amb la societat civil. Quaranta anys de formació de cohorts i cohorts d'estudiants en tots els camps de les ciències i de les arts tècniques. Quaranta anys que molts hem pogut viure, però d'altres, i ho dic amb l'ànima torbada, ens han deixat pel camí: no cal que digui noms, cadascú de nosaltres els té en el seu record.

La història del taxol

La cura de les malalties canceroses representa encara avui dia un dels reptes més importants de la humanitat. S'ha avançat molt en el coneixement de la seva etiologia, però encara manca el fàrmac miraculós que eradiqui el creixement incontrolat dels tumors cancerosos. Mentre que les infeccions bacterianes es poden atacar, amb eficàcies notables, per mitjà d'una plèiade d'antibiòtics naturals, semisintètics o de síntesi *ex novo*, i les infeccions víriques es poden controlar amb vacunes i fàrmacs específics, el càncer, d'etiologia genètica encara poc coneguda, és curable, amb supervivències de cinc anys, de manera estadística només en un 40 o 50 % dels casos globals. Les noves tècniques de diagnòstic precoç, quirúrgiques i quimioterapèutiques han contribuït molt a fer pujar aquests freds números estadístics: però encara cal treballar-hi molt més.

Dos dels medicaments que han fet desviar la corba de defuncions en els últims anys són el Paclitaxel® i el Taxotère®, noms registrats de dos fàrmacs corresponents a una mateixa estructura molecular molt pròxima. Darrere d'aquests dos noms hi ha un veritable exemple de perllongat treball interdisciplinari o de diversitat globalitzadora: treball de botànics, biòlegs, químics, bioquímics, farmacòlegs, galènics, de diverses institucions públiques —l'US Department of Agriculture, la Florida State University,

l'Scripps Research Institute, el CNRS...— i privades —Bristol-Myers-Squibb, Rhône Poulenc, Sanofi...— de països diferents —Estats Units, Gran Bretanya, França...— al voltant d'un metabòlit secundari: el taxol.

La història del taxol començà el mes d'agost de 1962. Arthur S. Barclay, un botànic de trenta-dos anys, llicenciat a Harvard, que treballava per al United States Department of Agriculture (USDA) en la recollida generalitzada de plantes que després enviava a l'USDA dins d'un programa per trobar nous medicaments, va recollir mostres de l'escorça i les fulles —agulles— del teix del Pacífic, *Taxus brevifolia* (figura 1). De fet, aquesta recollida probablement no fou a l'atzar, ja que les propietats fisiològiques i medicinals dels teixos eren conegudes de segles anteriors. Juli Cèsar ja va publicar l'any 51 aC, a la *Guerra de les Gàl·lies*, que el comandant gàl·lic Catuvolcus es va suïcidar bevent una infusió d'escorça de teix. I moltes tribus natives de l'Amèrica del Nord, com els quinault, els multnomah i els nez percé, usaven l'escorça del teix del Pacífic com a desinfectant, avortiu i en el tractament del càncer de pell.

Després d'uns quants dies d'assecatge de les mostres, Barclay les va enviar als laboratoris de recerca de l'USDA a Beltsville, Maryland, perquè es fes el corresponent cribratge de l'activitat biològica i farmacològica dels seus components. Aquí, Robert Perdue va observar que els extractes d'aquest teix eren fortament actius davant de cèl·lules canceroses del tipus 9KB.



Figura 1. *Taxus brevifolia*, teix del Pacífic.

En aquells temps, el National Cancer Institute (NCI) a Bethesda, Maryland, subscriu programes de cribratge de metabòlits secundaris amb investigadors de productes naturals —fitoquímics, químics orgànics, farmacognosistes, etc.— de diverses institucions amb l'objecte de trobar productes antitumorals. Perdue es posà en contacte amb Jonathan L. Hartwell, cap d'un dels programes de cribratge d'antitumorals de l'NCI, qui, per esbrinar l'eventual composició de l'extracte, va signar un altre contracte amb un químic orgànic, Monroe Wall, del Research Triangle Park, un dels primers parcs científics establerts al món, a cavall de les universitats de Carolina del Nord, amb campus a Raleigh, Durham i Chapel Hill. La primera tramesa d'escorça i d'extracte de *Taxus brevifolia* es va efectuar el setembre de 1964, dos anys després de la recollida de mostres realitzada per Barclay.

El treball de Wall i dels seus col·laboradors, especialment M. C. Wani i H. L. Taylor, com a bons químics orgànics de productes naturals, va consistir a fraccionar l'extracte i a separar-ne i aïllar-ne els components en quantitat suficient per poder determinar la seva estructura química i realitzar els corresponents assaigs biològics per poder trobar l'activitat antitumoral de cadascun. Aquesta tasca no va ser fàcil. Van ser necessaris set anys de treball fins que, primer en un congrés —153rd National Meeting of the American Chemical Society, a Miami Beach, Florida, el 1967— i després en una comunicació a l'editor del *Journal of the American Chemical Society*, publicada conjuntament amb els cristal·lògrafs P. Coggon i A. T. McPhail, de la Duke University, a Durham, es pogué anunciar l'estructura química, constitucional i configuracional, d'un potent anticancerós: el taxol (figura 2). Aquesta publicació, tot i ser ben curta —dues pàgines— concentra tots els esforços de deu anys de recerca.¹

A més d'indicar que el taxol és altament actiu contra les leucèmies L-1210, P-388 i P-1534, la comunicació de Wall i Wani reporta que també és fortament inhibidor del carcinosarcoma WM-256 i d'altres sarcomes, com també de tumors pulmonars. Però, fonamentalment, està dedicada a l'elucidació estructural de la molècula, perquè es tracta del primer compost amb estructura anular de taxà, és a dir de bicycle[8.4.1^{3,7}], amb una potent activitat anti-leucèmica i antitumoral demostrada. El taxol és un diterpè polifuncionalitzat, amb estructura de taxà, que té com a característica notable la presència d'un anell extrafusionat d'oxetà. Aquesta elucidació va ser possible gràcies als espectres de ressonància magnètica nuclear (RMN), que ja al final dels anys

1. M. C. Wani, H. L. Taylor, M. E. Wall, P. Coggon, A. T. McPhail. *J. Amer. Chem. Soc.*, 93 (1971): 2325-2327.

seixanta es podien registrar amb tècniques d'alta resolució, i especialment als difractogrames de raigs X realitzats a Durham —Coggon i McPhail— del derivat *p*-bromobenzoat.

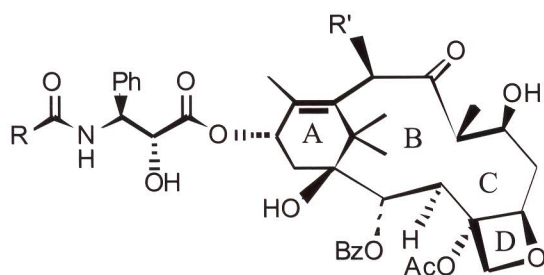


Figura 2. Estructura química del taxol i del Taxotère®.

R = Ph; R' = AcO: Taxol (Paclitaxel, BMS)

R = O'Bu; R' = OH: Taxotère (Docetaxel, Aventis)

BMS (Bristol-Myers-Squibb)

Aventis (Sanofi-Synthelabo-
Rhône Poulenc-Hoechst-Roussel-Uclaf-
Marion Merrell Dow)

Veiem, doncs, com gràcies a la col·laboració de botànics i fitoquímics —en la recollida de mostres—, biòlegs —en el cribratge— i químics —en l'aïllament de substàncies i l'elucidació estructural—, i amb l'ajut de tècniques desenvolupades per físics —com l'RMN—, i geòlegs —com la difracció de raigs X—, es va poder fixar l'estructura del taxol. Amb tot, faltava encara un llarg camí perquè els malalts poguessin beneficiar-se de les virtuts d'aquesta molècula.

El primer escull era la disponibilitat de material. El rendiment d'extracció era, i és encara, d'aproximadament un 0,006 % de l'escorça seca. Escorça que s'ha d'obtenir inexorablement talant l'arbre. És a dir, un arbre de mida normal dóna aproximadament 300 mg de taxol. Un arbre de 10-12 m d'alçada i dos-cents anys de vida! Si pensem que per a un tractament normal amb antitumorals es necessita una mitjana de sis dosis de prop de, cadascuna, 150 mg per cada 1,7 m² de superfície corporal, és fàcil arribar a la conclusió que cada malalt hauria de prendre aproximadament d'un a dos grams de

taxol per a una eventual curació: és a dir, s'haurien de tallar de dos a tres arbres centenaris de *Taxus brevifolia* per cada malalt de càncer.

El segon escull fou la insolubilitat del taxol en aigua. La via endovenosa quedava prohibida si no es trobava un medi de solució adient.

Al final dels anys setanta semblava que el taxol no reeixiria com a fàrmac, tot i les seves bondats farmacològiques i les petites proves clíniques que demostraven, fins i tot, que era extremament actiu davant els càncers d'ovari i de mama. Aquestes indicacions, però, van esperonar una recerca multidisciplinària.

En primer lloc, Susan B. Horwitz i un dels seus estudiants, Peter B. Schiff, van descobrir l'any 1978 com actuava el taxol. Aquests dos biòlegs treballaven a l'Albert Einstein College of Medicine al Bronx, a Nova York. Normalment, molts antitumorals actuen impedit la formació dels microtúbuls —l'arquitectura molecular cilíndrica no ramificada necessària per a la divisió del citoplasma cel·lular— i atacant o destruint la proteïna tubulina. El taxol actua de manera oposada: manté l'arquitectura microtubular de manera permanent, i impedeix també la divisió de la cèl·lula cancerosa, que es col·lapsa i mor. Per tant, el taxol no destrueix inicialment la tubulina sinó que s'associa amb els microtúbuls que es tornen extremament estables i estàtics, i fa impossible la separació dels cromosomes durant la mitosi.

En segon lloc, es va trobar una manera de solubilitzar el taxol en aigua per mitjà d'un emulsionant que s'obté per reacció de l'oli de ricí amb òxid d'etilè (figura 3), que té com a component hidrofòbic majoritari el triricinoleat de glicerol polioxietilenat, i com a components hidrofílics minoritaris, polietilenglicols i glicerina etoxilada —Cremophor® EL o Emulphor® EL620.

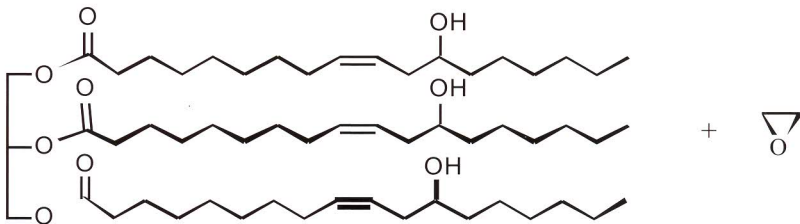


Figura 3. Productes de partida per a l'obtenció del Cremophor® EL.

Això ocasionà que es programessin molts més assaigs i una espiral de demanda de taxol i, per tant, de tala de teixos centenaris. El 1977 es van talar 1.500 arbres per aconseguir 3.000 kg d'escorça, de la qual es van aïllar uns 700 g de taxol. Aquesta tala era extremament difícil, perquè el teix del Pacífic es troba rodejat de moltes altres coníferes i per arribar-hi cal fer tals més nombroses i abundants d'altres arbres. La destrossa ecològica era considerable i podia ser-ho més si es volia comercialitzar el fàrmac (de fet, llavors ja hi havia empreses farmacèutiques interessades en la qüestió). En efecte, si s'haguessin volgut tractar només, per exemple, tots els càncers d'ovaris diagnosticats als Estats Units en un any —al voltant de 60.000, en dades de 1984— s'haurien d'haver talat uns 360.000 arbres. Si pensem en un ventall més ampli de càncers que es podrien tractar amb taxol —mama, leucèmies, pròstata, pulmó, etc.—, ràpidament s'arriba a la conclusió que l'extracció de taxol a partir de l'escorça del *Taxus brevifolia* no tenia futur.

El trasbals que això provocà fou enorme, ja que entre 1960 i 1981 el govern dels Estats Units, a través dels programes de recerca, havia subvencionat el cribratge de 114.045 extractes de plantes i més de 16.000 extractes d'animals, amb un resultat minso de dianes farmacològiques en el qual destacava només el taxol.

Quan s'arriba a aquest punt de la recerca d'un metabòlit secundari actiu, hi ha dues aproximacions possibles per continuar endavant: a) trobar una altra font natural més rendible; b) trobar una síntesi industrial efectiva i rendible. La solució es va trobar, però, en una aproximació intermèdia, la semi-síntesi o síntesi parcial a partir d'un producte natural pròxim a la molècula objectiu.

La primera aproximació no donà cap fruit: el taxol només es trobava a l'escorça del *brevifolia* o a l'escorça d'altres *Taxus*, cosa que significava sempre la tala i la mort de l'arbre. La segona aproximació va conduir a una lluita aferrissada entre diferents grups de recerca per trobar una síntesi total del taxol.

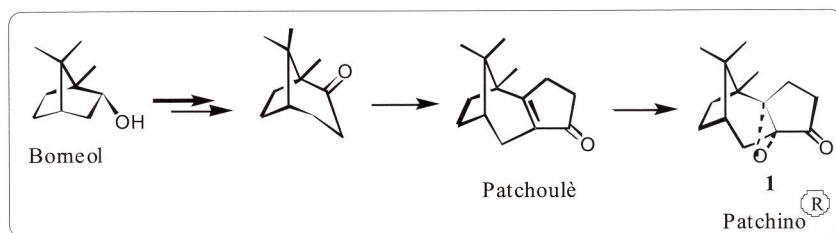
La síntesi del nucli diterpènic d'un taxà polifuncionalitzat com el taxol no era gens fàcil i representava un repte molt important. La molècula conté 112 àtoms, té quatre anells fusionats, un d'ells de vuit valves i un altre de quatre —un oxetà—, difícils de construir, juntament amb un apèndix o cadena lateral constituïda per un α -hidroxi- β -aminoàcid, bastant inusual. A més, la sín-

tesi havia de ser estereoselectiva per tal d'assegurar les configuracions dels onze àtoms de carboni asimètrics presents en la molècula: la bioactivitat del taxol —i en general de qualsevol metabòlit secundari— rau en un sol estereoisòmer de tots els possibles. En aquest cas, en poden existir 2^{11} , és a dir, 2.048 estereoisòmers possibles!

Entre 1983 i 1993, més de trenta grups de recerca es van embarcar a sintetitzar el taxol. Ràpidament en van destacar tres grups, que són els que es van disputar la primera síntesi: el grup del professor R. A. Holton, a la Florida State University, a Tallahassee, Florida; el grup del professor K. C. Nicolaou, a l'Scripps Research Institute, a La Jolla, Califòrnia; i el grup del professor S. J. Danishefsky, a l'Sloan-Kettering Institute for Cancer Research, a Nova York.

Holton i Nicolaou van publicar gairebé simultàniament les seves síntesis l'any 1994: Holton, al *Journal of the American Chemical Society*,² i Nicolaou, a *Nature*.³

La síntesi de Holton és lineal i parteix del (–)-borneol, que en tretze passos es converteix en l'epoxicetona **1**, que ara es comercialitza com una fragància amb el nom registrat de Patchino (esquema 1).

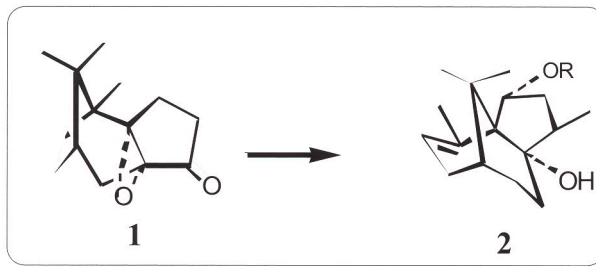


Esquema 1. Síntesi de Holton del taxol. Producte de partida.

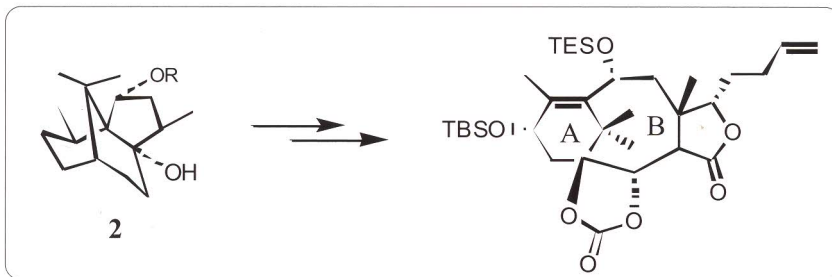
2. R. A. Holton, H. B. Kim, C. Somoza, F. Liang, R. J. Biediger, P. D. Boatman, M. Shindo, C. C. Smith, S. Kim, *et al. J. Amer. Chem. Soc.*, 116 (1994): 1597 i 1599.

3. K. C. Nicolaou, Z. Yang, J. J. Liu, H. Ueno, P. G. Nantermet, R. K. Guy, C. F. Clairbone, J. Renaud, E. A. Couladouros, *et al. Nature* (Londres), 367 (1994): 630; K. C. Nicolaou, P. G. Nantermet, H. Ueno, R. K. Guy. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* (1994): 295.

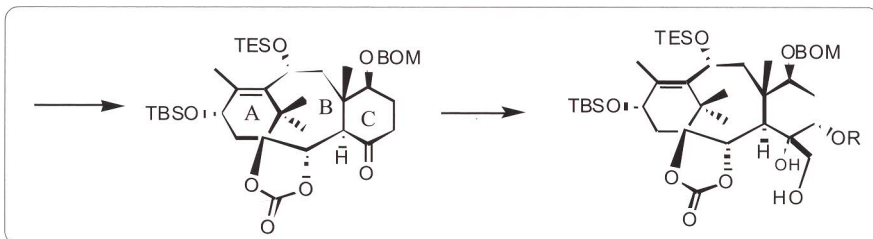
Aquesta cetona es transforma en l'alcohol terciari 2 (esquema 2), que després d'epoxidació i d'una reacció de fragmentació proporciona els anells A i B del taxol (esquema 3). L'anell C s'introdueix després per mitjà de la metodologia d'anellatge de Robinson-Stork (esquema 4).



Esquema 2. Síntesi de Holton del taxol. Transformació del producte de partida.

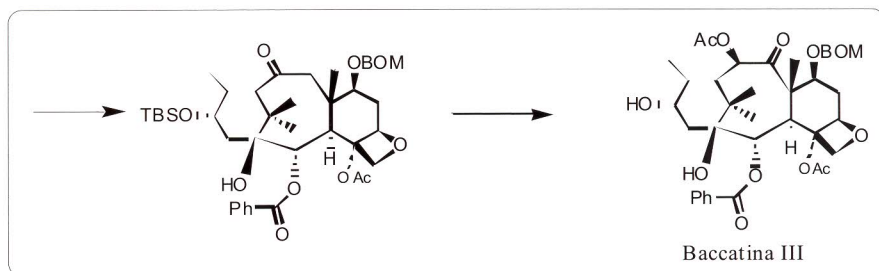


Esquema 3. Síntesi de Holton del taxol. Formació dels anells A i B.



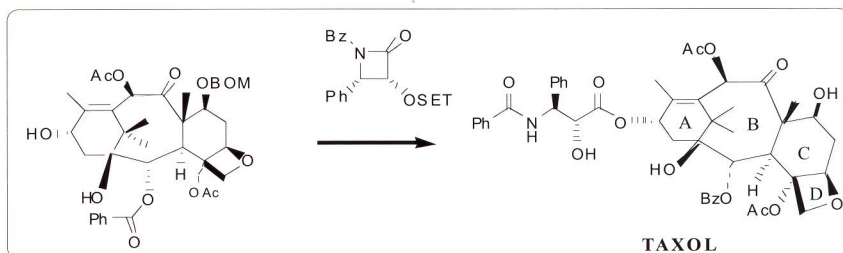
Esquema 4. Síntesi de Holton del taxol. Formació i funcionalització de l'anell C.

A continuació s'acaba decorant la funcionalització polioxygenada, especialment la construcció de l'anell d'oxetà, i s'obté un producte molt avançat, la baccatina III, que després resultarà pedra angular en la comercialització del taxol (esquema 5).



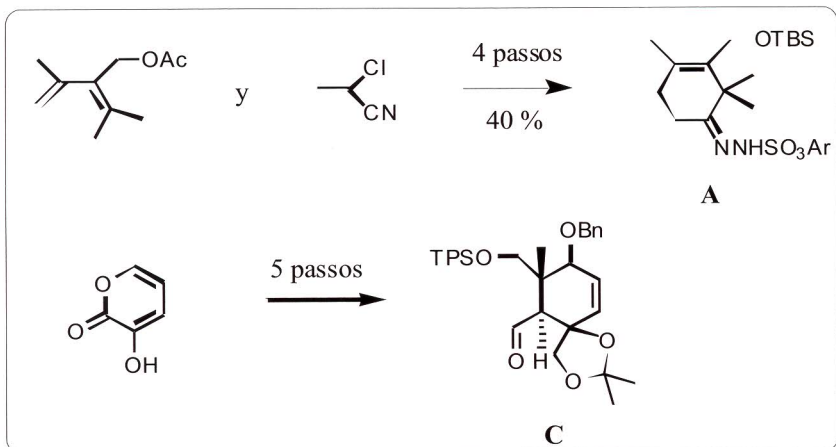
Esquema 5. Síntesi de Holton del taxol. Compost intermediari baccatina III.

Finalment, la introducció de l' α -hidroxi- β -aminoàcid com a cadena lateral completa la síntesi, que té més de vint passos i un rendiment global del 0,4 % a partir del borneol (esquema 6).

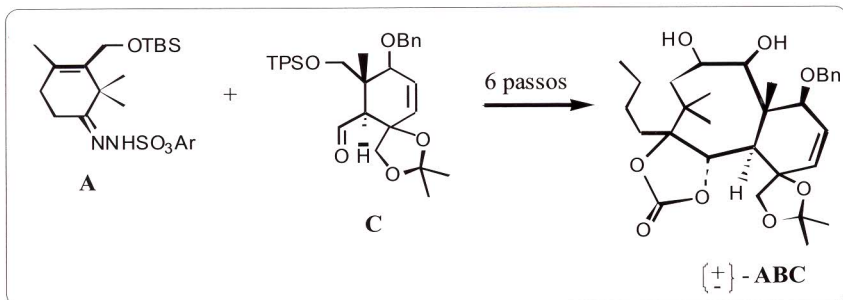


Esquema 6. Síntesi de Holton del taxol. Introducció de la cadena lateral.

La ruta de Nicolaou és convergent, és a dir, crea de manera separada seccions independents de la molècula que després s'ajunten. Els anells A i C del taxol se sintetitzen, doncs, separadament (esquema 7) i després s'uneixen per mitjà d'una reacció de Shapiro i d'un acoblament de McMurry, reaccions que completen l'anell B (esquema 8).

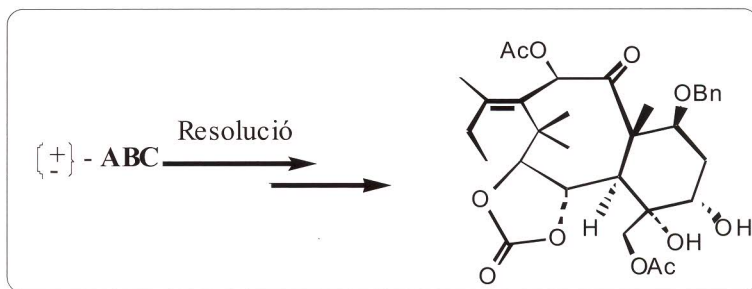


Esquema 7. Síntesi convergent del taxol de Nicolaou. Construcció dels anells A i C.



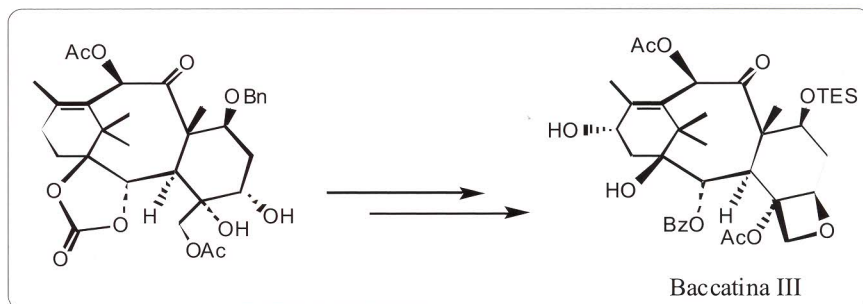
Esquema 8. Síntesi convergent del taxol de Nicolaou.
Construcció de l'anell B a partir dels blocs A i C.

Això li permet a Nicolaou tenir d'entrada totes les funcions polioxigenades en els anells, però en contrapartida ha d'efectuar una separació d'enantiòmers en una fase avançada de la síntesi que li fa perdre molt producte actiu (esquema 9).

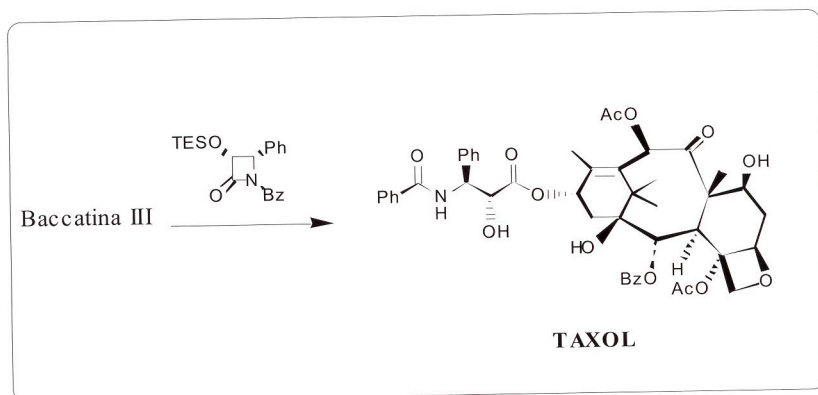


Esquema 9. Síntesi convergent del taxol de Nicolaou.
Resolució de la mescla racèmica intermèdia.

Finalment, també ha de construir l'anell d'oxetà, passar per la baccatina III (esquema 10) i introduir la cadena lateral (esquema 11).



Esquema 10. Síntesi convergent del taxol de Nicolaou. Baccatina III.



Esquema 11. Síntesi convergent del taxol de Nicolaou. Introducció de la cadena lateral.

Aquesta síntesi té trenta-un passos i un rendiment global del 0,08 %, a partir de substàncies assequibles comercialment però bastant elaborades.

Com cal suposar, aquestes síntesis, i totes les que les han succeït fins ara, no són comercials a causa del baix rendiment global i de la necessitat d'usar reactius i condicions de reacció molt sofisticats en una munió de passos sintètics. Són síntesis de laboratori, amb el mèrit acadèmic d'haver reeixit en el repte de realitzar una síntesi total d'una molècula molt complexa. Aquest tipus de síntesis acadèmiques tenen també el mèrit que els compostos intermedis obtinguts, de vegades, són tan o més actius que el producte objectiu i han contribuït a eixamplar el ventall de substàncies bioactives. Afortunadament, a més, van proporcionar la clau per desenvolupar una semisíntesi del taxol.

En efecte, a mitjan dècada dels anys vuitanta, Pierre Potier, director de l'Institut de Chimie des Substances Naturelles du CNRS a Gif-sur-Yvette, França, va descriure que la 10-desacetilbaccatina III (10-DAB-III) (figura 4) es podia extreure en alts rendiments de les fulles del teix europeu, *Taxus baccata*. A més, les agulles d'aquest teix es regeneraven ràpidament i, en conseqüència, contínuament es podien obtenir grans quantitats de 10-DAB-III sense malbaratar la població d'aquests teixos, que, d'altra banda, es poden cultivar fàcilment. El rendiment d'extracció és d'un gram de 10-DAB-III per quilogram de fulles fresques de *T. baccata*. La 10-DAB III té tots els anells del taxol —és, per tant, un taxanoide— amb totes les funcions polioxigenades característi-

ques d'aquest antitumoral. Només li falta acetilar l'hidròxil en C-10 i introduir la cadena lateral d' α -hidroxi- β -aminoàcid per convertir-se en taxol. Aquesta transformació no va ser trivial, però Potier, amb l'ajut financer del govern francès, de la companyia Rhône-Poulenc i del químic Andrew E. Greene de Grenoble, hi va reeixir d'una manera espectacular.

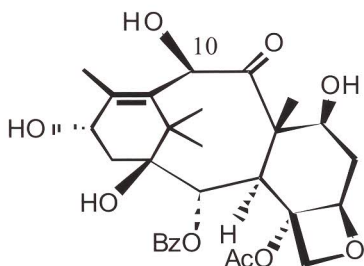
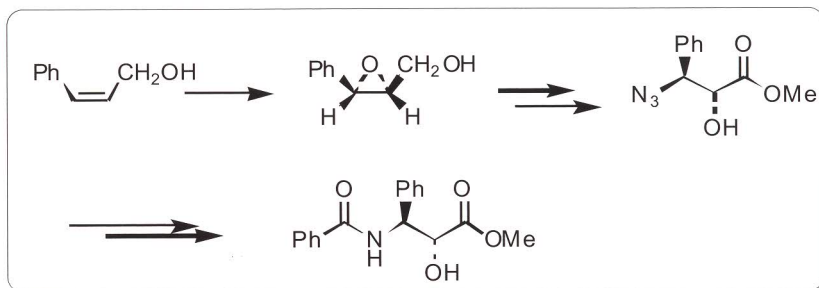


Figura 4. 10-desacetil-baccatina III (10-DAB III)

En primer lloc, Greene va elaborar una síntesi eficient i enantioselectiva de la cadena lateral protegida (2*R*,3*S*)-*N*-benzoi-O-(1-etoxietil)-3-fenilisoserina, a partir de l'alcohol *cis*-cinàmic, emprant la metodologia d'epoxidació asimètrica de Sharpless. Síntesi que es va publicar al *Journal of Organic Chemistry* (esquema 12).⁴



Esquema 12. Síntesi de la cadena lateral del taxol de Greene.

4. J. N. Denis, A. E. Greene, A. Serra, M. J. LUCHE. *J. Org. Chem.*, 51 (1986): 46-50.

En segon lloc, Potier va patentar l'acoblament d'aquesta cadena lateral a la 10-DAB III amb grups protectors degudament instal·lats per dirigir-lo de manera adient, grups que finalment s'havien de treure (patent francesa Fr 2601676, de 1986). Aquest procés es va publicar després conjuntament amb A. E. Greene al *Journal of the American Chemical Society* de 1988.⁵ Aquest protocol, tot i ser complex, és molt més simple que les síntesis totals que hem esmentat abans i d'altres que s'han publicat al llarg dels anys, com les de Danishefski, Yamamoto, etc. Una frase ingènua de l'article de Greene al *Journal of Organic Chemistry* resumeix la idea que intento transmetre:

The unusually potent antileukemic and tumor inhibitory properties of taxol combined with its highly challenging structure have served to stimulate recently in a number of laboratories considerable synthetic activity, much of which is apparently aimed at its eventual total synthesis. In the context of a more modest, but potentially quite rewarding, program directed toward a partial synthesis of taxol as well as the preparation of some analogues of taxol, we have developed a highly efficient synthesis of the taxol side chain.

Greene tenia raó. La semisíntesi del taxol a partir de la 10-DAB-III no solament va obrir les portes a una producció industrial, continuada i estable del taxol (Paclitaxel®), sinó que va donar entrada al descobriment d'anàlegs com el Taxotère® (docetaxel) (figura 5). Aquest últim té la cadena lateral lleugerament modificada: el nitrogen de l'aminoàcid està protegit en forma de carbamat, exactament de *tert*-butoxicarbonil, i el C-10 està desacetilat, igual que la 10-DAB III.

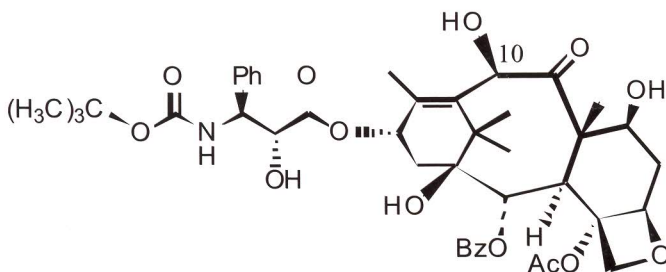


Figura 5. Taxotère® (docetaxel).

5. J. N. Denis, A. E. Greene, D. Guenard, F. Gueritte-Voegelien, L. Mangatal, P. Potier. *J. Amer. Chem. Soc.* 110 (1988): 5917.

En aquest punt hauríem de començar a parlar de la transferència de coneixements i de la tecnologia que fa possible l'aplicació de la recerca bàsica en forma de béns tangibles per al conjunt de la humanitat. Aquesta transferència es realitza generalment a través d'òrgans i teixits socials complexos, capil·laritzats i ben greixats, amb osmosis directes i inverses. Només les nacions desenvolupades sembla que tenen aquest teixit, i probablement la història demostrarà que uns sistemes polítics són superiors a d'altres a l'hora d'elevat els coneixements bàsics fins a l'ús massiu de les seves aplicacions.

És evident que els coneixements bàsics sobre el taxol no eren ignorats per científics i tecnòlegs d'altres institucions públiques i privades de la resta del món. Però, només els Estats Units i França, a través dels seus governs i sobretot per mitjà d'empreses farmacèutiques concretes —Bristol-Myers-Squibb als Estats Units i Rhône Poulenc a França—, van saber concretar la idea comercial i mobilitzar el capital adequat per fer possible la comercialització del taxol o dels seus anàlegs.

Bristol-Myers-Squibb va ser la companyia que va donar suport a la recerca bàsica als Estats Units, va recollir la transferència tecnològica i va fer la recerca aplicada i la innovació conseqüent, com ara trobar medis de solubilització del taxol, afanyar-se a explotar l'extracció del principi actiu, fer les proves biològiques i clíniques de les diferents fases requerides per la Food and Drug Administration (FDA), etc. De fet, Bristol registrà el nom *taxol* per anomenar la molècula, per afavorir que els científics usessin el nom de Paclitaxel®. Aquest desig no s'ha fet realitat i *taxol* ha quedat com a nom comú o trivial per designar el metabòlit present al *Taxus brevifolia*. També va ser la mateixa Bristol la que, el 1993, va anunciar que no faria més tals d'arbres i que adoptaria la recerca inicialment i independentment desenvolupada per Iwao Ojima, de la State University of New York a Stony Brook, i per Robert A. Holton, de la Florida State University, per a la producció comercial del taxol. Aquests dos investigadors havien emprat mètodes de semisíntesi, però la manera de sintetitzar la cadena lateral i la manera d'unir aquesta cadena al nucli de taxà eren diferents de les utilitzades pels investigadors francesos.

Rhône Poulenc va ser la companyia francesa que donà suport a la recerca de Pierre Potier. I molt especialment va ser l'empresa que desenvolupà el taxol modificat registrat amb el nom de Taxotère. Igual que Bristol, va im-

pulsar els estudis clínics i va promoure la producció comercial de la 10-DAB III, nucli a partir del qual es pot obtenir tant el taxol com el Taxotère®. Aquesta producció comercial, però, es va transferir a una empresa italiana d'extracció, Inverni della Beffa, que més tard va prendre el nom d'Indena i, finalment, es va convertir en una filial de Sanofi-Aventis. Cal recordar que Rhône Poulenc s'havia amalgamat amb Hoechst per crear Aventis, que Sanofi-Synthelabo es va cruspir Aventis l'any 2004, i que el Taxotère® representava aleshores per a Aventis un negoci de vendes de 1.400 milions d'euros anuals... i encara no s'havia donat llum verda per part de l'FDA a usar el Taxotère® en els càncers d'estómac i d'esòfag, cosa que s'ha produït aquest any 2006.

En aquest punt, voldria parlar d'una experiència personal que diu molt de l'estat deficitari en què sempre s'han trobat la recerca i el desenvolupament tecnològic al nostre país. Als anys noranta, tenia un contracte d'assessoria amb una empresa alemanya d'extractes naturals amb planta a Catalunya. El descobriment per part de Potier de la 10-DAB III no va ser desconegut per mi, ni la síntesi de Greene de la cadena lateral reportada en un petit congrés dels «quatre motors d'Europa» a Lió. La comercialització del taxol era, doncs, factible a curt termini, sempre que es pogués tenir 10-DAB III en grans quantitats. Vaig fer una proposta d'extracció industrial d'aquest compost de les fulles del *Taxus baccata* europeu, proposta que va ser rebutjada adduint problemes de desenvolupament de la idea, de volum de la planta extractora, de capital, etc. Finalment, va guanyar l'empresa italiana Indena, competidora de l'alemanya. D'aquells temps només em queda un *Taxus baccata* que vaig plantar al meu jardinet d'Arcavell, a l'Alt Urgell.

També puc donar fe que les relacions dels centres de recerca bàsica amb les empreses són ben diferents en altres països. Per exemple, el professor Holton va tenir inicialment un ajut importantíssim per part de Bristol, encara que aquesta col·laboració acabà amb una batalla legal en la qual es dirimien unes quantitats ingents de dòlars. Fonamentalment, el litigi es plantejà en la patent de semisíntesi anomenada «de l'alcòxid metàl·lic», i en les possibilitats farmacològiques dels compostos intermedis que havia sintetitzat Holton. Aquesta batalla donà en part la raó a la Florida State University (FSU): el 1996, la fundació de recerca d'aquesta universitat —i, en definitiva, l'equip de Holton, que n'obtenia el 40 %— va rebre més de 28 milions de dòlars en concepte dels *royalties* relacionats amb el taxol. Una dècada

després, els ingressos per aquest concepte han sobrepassat els dos-cents milions de dòlars, cosa que representa un dels ingressos més grans per patents en una única universitat al llarg de tota la història.

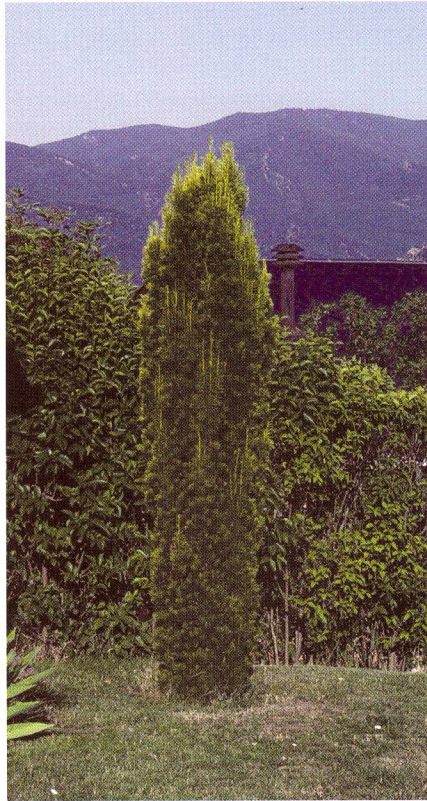


Figura 6. *Taxus baccata* a Arcavell (Alt Urgell).

A més, Holton creà, amb la col·laboració d'economistes i de gent experta en negocis, la seva pròpia empresa, tipus empresa derivada o *spin-off*, signant un acord amb l'FSU, la Taxalog, Inc. Sembla que un dels compostos desenvolupats en el si d'aquesta, el TL-139, que aviat estarà disponible comercialment, amb llicència de Wyeth Pharmaceuticals, és mil vegades més potent que el taxol.

També em consta que el professor Potier, tristament traspasat al començament d'aquest any 2006, ha deixat un bon testament a la seva àmplia família gràcies als *royalties* del Taxotère®.

Aquesta història és, doncs, un clar exemple de recerca interdisciplinària i de transferència de coneixements bàsics a la resolució, encara que parcial, del tractament d'una malaltia tan cruel i colpidora com el càncer. Biòlegs de diferents especialitats, químics orgànics i analítics, cristal·lògrafs, farmacòlegs, metges, oncòlegs, advocats, economistes, gent d'empresa, tots han contribuït a fer realitat un fàrmac, si no miraculós, com a mínim esperançador per a milions de persones. No cal dir que, com aquesta història, n'hi ha, en el camp de la química farmacèutica, moltes d'altres, però poques de tan apassionants, pel temps que va trigar a reeixir, com aquesta.⁶

També demostra, aquesta història, que només en els països on hi ha una forta interrelació entre universitat i indústria, una fertilització de la recerca bàsica amb el capital i una clara predisposició per a la innovació, es dona la capacitat de crear una xarxa fecunda que fa avançar el coneixement i desenvolupar noves tecnologies.

La història del ful·lerè

La història que narraré a continuació demostra, encara més, com la interacció i la col·laboració entre científics de diferents camps pot donar lloc a la formulació de nous paradigmes i a l'inici d'un nou horitzó de la ciència completament original i inexplorat. Em refereixo al descobriment dels ful·lerens i al naixement de la nanotecnologia.

Els científics que van col·laborar més intensament en el descobriment dels ful·lerens van ser Harold W. Kroto, un espectroscopista de la School of Chemistry de la University of Sussex, a Brighton, Gran Bretanya; Robert F. Curl Jr., del Chemistry Department i Rice Quantum Institute de la Rice University, a Houston, Texas; i Richard E. Smalley, del Center for Nanoscale Science and Technology del Rice Quantum Institute and Department of Chemistry and Physics de la mateixa universitat de Texas. Però, com apunta Smalley en el seu discurs de recepció del premi Nobel l'any 1996, van

6. K. C. Nicolaou, E. J. Sorensen, *Classics in Total Synthesis* (Weinheim, Nova York, Basilea, Cambridge, Tòquio: VCH, 1996).

ser molts més els que hi van col·laborar. Directament involucrats, n'hi va haver cinc: els tres citats més S. C. O'Brien i J. R. Heath; i indirectament, s'haurien de comptar tots els estudiants de doctorat que treballaven amb els investigadors principals. És un exemple de treball en comú del qual, probablement, ningú no se'n pot apuntar l'èxit per ell mateix. És més, l'estructura del ful·lerè més conegut —el C_{60} —, com a ens geomètric ja fou concebuda per Arquimedes i per Leonardo da Vinci en el llibre de Luca Pacioli *Divina Proportione*, de 1509.

Kroto treballava des de 1967 en l'espectroscòpia de microones de molècules petites, com el tioacetaldehid ($CH_3CH=S$) i el tiocetè ($CH_2=C=S$), i en d'altres, com $CH_2=PH$, $HC\equiv P$, etc.; molècules que sintetitzava i de les quals feia l'estudi espectroscòpic. A partir de 1970, es va interessar també en la formació i l'estudi espectroscòpic de molècules lineals de carboni —amb algun àtom de nitrogen—, com ara HC_5N , HC_7N i HC_9N , a causa del fet que en aquella època els radioastrònoms espectroscopistes estaven descobrint que en la matèria interestel·lar —els núvols gegants freds i negres, les estrelles gegantes vermelles, etc.— hi havia molècules orgàniques com ara metanol, etanol, monòxid de carboni, formaldehid, cianur d'hidrogen, formamida, cianoacetilè ($HC\equiv C-CN$), etc. Precisament Kroto volia estudiar homòlegs superiors lineals d'aquesta última: HC_5N ($HC\equiv C-C\equiv C-CN$), HC_7N ($HC\equiv C-C\equiv C-C\equiv C-CN$) i HC_9N ($HC\equiv C-C\equiv C-C\equiv C-C\equiv C-CN$), per poder determinar-ne l'existència en la matèria interestel·lar i, en darrer terme, relacionar-la amb la formació de matèria orgànica més complexa que es pogués correlacionar amb els blocs constituents de la matèria viva. Era, doncs, la recerca de Kroto, una investigació completament fonamental i bàsica sense cap aplicació tecnològica a la vista.

El 1980, Robert Curl visità Kroto a Sussex, i aquest li va tornar la visita a la Rice University el 1984. Allí va assabentar-se que Curl, juntament amb Richard Smalley, tenien un programa de recerca consistent en la formació de petits clústers d'àtoms metàl·lics obtinguts per mitjà d'una tècnica desenvolupada a Houston. Els clústers s'obtenien fent incidir un làser polsat focalitzat sobre un disc metàl·lic: el material vaporitzat es refredava amb polsos d'heli i es formaven els clústers, que s'analitzaven tot seguit amb un espectròmetre de masses de temps de vol.

Kroto va pensar i proposar —atès que no tenia la possibilitat de muntar una instrumentació similar a Sussex— que, si substituïssin el disc metàl·lic

per un disc de grafit, el plasma produït pel làser podria simular la capa circumestel·lar de les estrelles gegantes vermelles —com la IRC-10216, en la qual s'havia trobat una profusió de molècules orgàniques— i donar les cadenes carbonades que ell estudiava a Sussex. Fins i tot podria estudiar amb més detall les bandes interestel·lars difoses (DIB), que resultaven un puzzle per als astrònoms i espectroscopistes des dels anys trenta.

Curl i Smalley es van interessar en el canvi, però fins un any després no van estar en disposició d'efectuar l'experiment. El 1985, Kroto es va traslladar de nou a Houston i el primer de setembre van començar els treballs de polsar el làser sobre un disc de grafit. Immediatament van veure que les cadenes lineals de 5 a 9 àtoms de carboni que havia predit Kroto es detectaven, i que es confirmava la hipòtesi que, segurament, es podien també formar en les estrelles gegantes vermelles. Però el més sorprenent va ser l'observació d'una forta banda de 720 uma en l'espectròmetre de masses de temps de vol, corresponent a 60 àtoms de carboni, acompanyada sempre d'una, menys intensa, de 70 àtoms de carboni (figura 7).

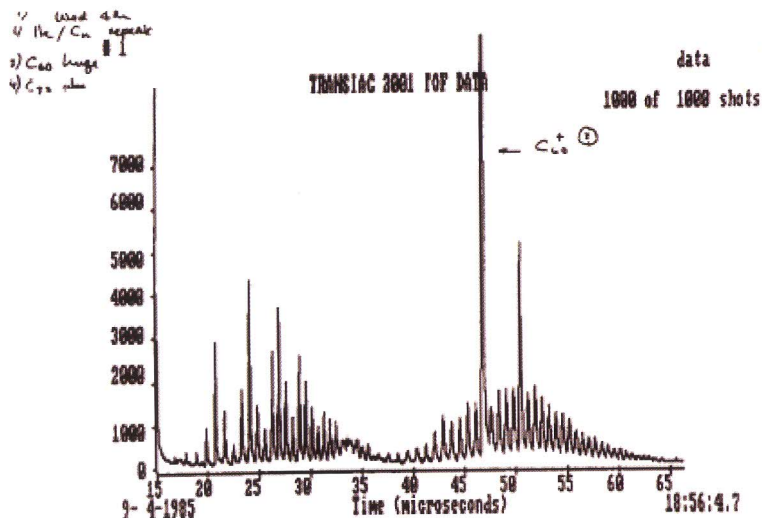


Figura 7. Espectre de masses en temps de vol dels clústers obtinguts a Houston.

Un cop refinat l'experiment, els tres científics —i, evidentment, els estudiants i ajudants de laboratori que treballaven en l'experiment— van obtenir, sense cap dubte, l'evidència que en aquestes condicions es formaven dos nous compostos o clústers de carboni, desconeguts fins aleshores, i que podrien representar noves formes al·lotròpiques del carboni. Fins aquell moment només se'n coneixien les formes diamant i grafit (figures 8 i 9).

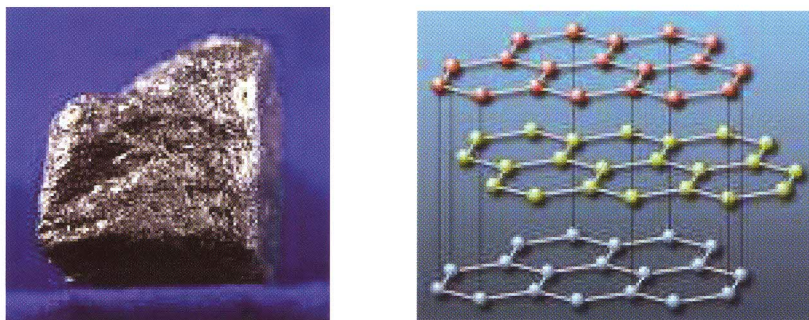


Figura 8. Estructura molecular (dreta) d'una de les dues formes al·lotròpiques del carboni conegudes fins al 1985: el grafit.

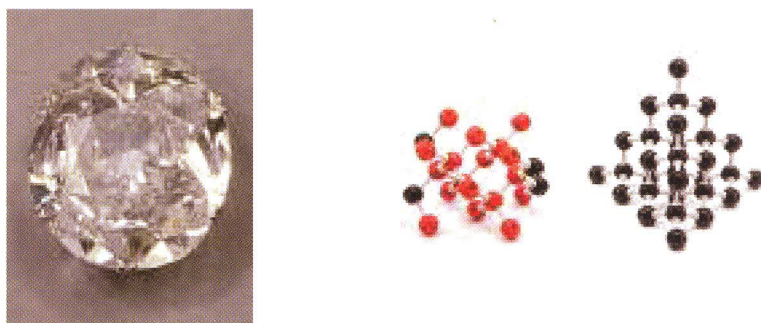


Figura 9. Estructura molecular (dreta) d'una de les dues formes al·lotròpiques del carboni conegudes fins al 1985: el diamant.

Durant aquella setmana, aquests dos clústers els van anomenar Don Quixot i Sancho Panza, a causa de les seves abundàncies relatives, que en l'espectre de masses reproduïen les figures estilitzades d'aquests dos personatges universals de Cervantes.

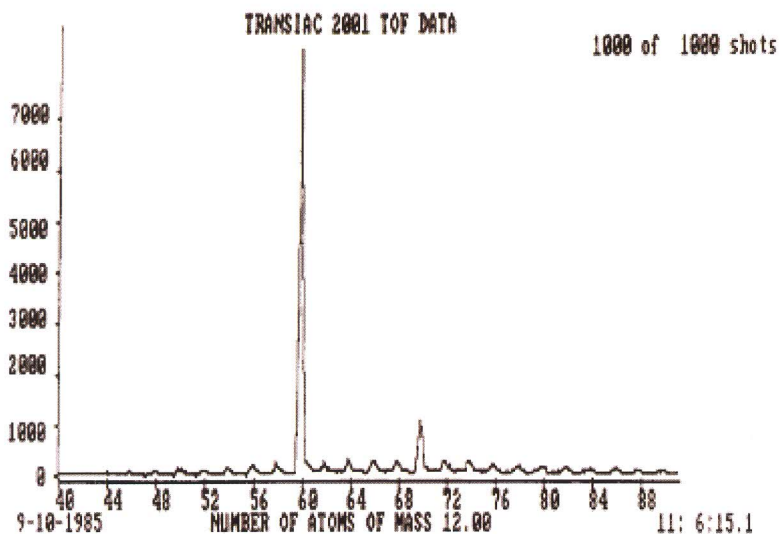


Figura 10. Espectre de masses en temps de vol obtingut per Heath, a Houston, en les condicions òptimes per detectar el C_{60} .

Quan hom es troba amb un nou compost, cal pensar de seguida en una estructura acceptable per a aquest. La primera estructura en què van pensar va ser la d'un capes o làmines planes de grafè hexagonal que s'haguessin extrudit del grafit. Però aquesta hipòtesi no podia suportar les regles de valència sense l'existència d'àtoms d'hidrogen: una làmina de grafè hexagonal de 60 àtoms de carboni hauria de contenir un mínim de 20 àtoms d'hidrogen.

Curiosament, els tres investigadors no tenien coneixença de diverses publicacions que ja s'havien fet sobre l'estructura polièdrica d'una hipotètica molècula C_{60} . En efecte, Eiji Osawa ja havia publicat, primer l'any 1970 a la revista *Kagaku*, en japonès,⁷ i després en un llibre, en col·laboració amb Z. Yoshida, les possibles propietats aromàtiques d'una molècula C_{60} d'estructura polièdrica.⁸ Osawa és un químic teòric que ha fet estades a la nostra universitat convidat pel professor Carles Jaime, qui, al seu moment, havia fet una estada postdoctoral a Sapporo amb ell. També David Jones havia

7. E. Osawa, *Kagaku* (Kyoto), 25 (1970): 854; *Chem. Abstr.*, 74 (1971): 75698v.

8. Z. Yoshida, E. Osawa, *Aromaticity* (Kyoto: Kogakudojin, 1971): 174.

llançat una sèrie de conjectures l'any 1966 al *New Scientist* —signava sota el pseudònim de Daedalus a la columna «Ariadne»—, en què havia pronosticat molècules només d'àtoms de carboni, entre les quals hi havia un icosaedre truncat de seixanta vèrtexs.

Amb tot, Kroto, Curl i Smalley, juntament amb els seus estudiants, van començar a pensar aquella setmana de setembre de 1985 quina mena d'estructura podria tenir una molècula C_{60} . Segons el mateix Kroto, va ser a ell a qui li van venir al cap dues visions de joventut: un mapa estel·lar tridimensional amb estructura icosaèdrica que havia construït de petit, i el pavelló dels Estats Units d'Amèrica a l'Expo 67 de Montreal, en forma de cúpula icosaèdrica truncada formada per hexàgons i algun pentàgon, necessari perquè es pogués fer el tancament esferoïdal (figures 11 i 12). De fet, polítops d'aquest tipus ja havien estat estudiats pels matemàtics, especialment pels dedicats a la topologia, que ampliaven els cossos platònics regulars.

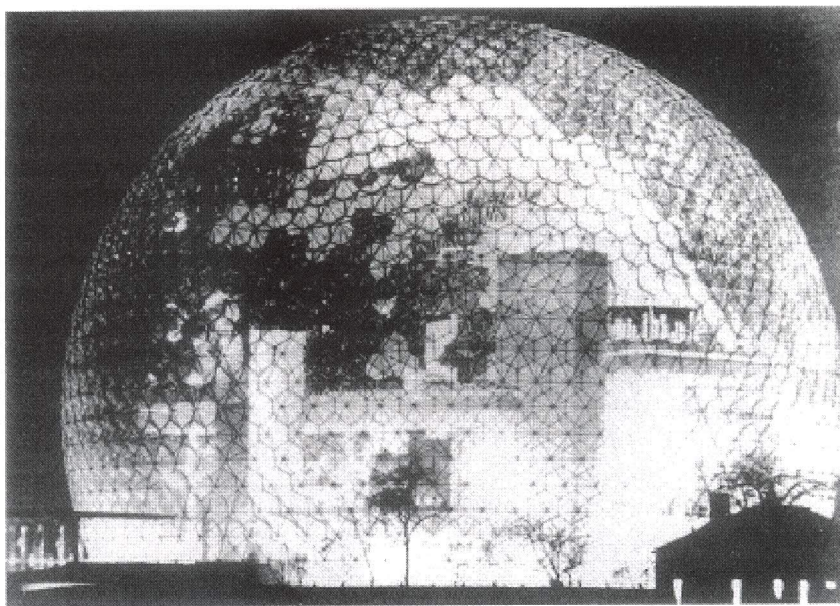


Figura 11. Cúpula del pavelló dels Estats Units a l'Expo 67 de Montreal, dissenyada per Buckminster Fuller.

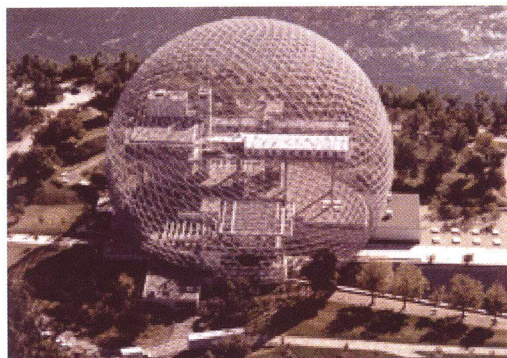


Figura 12. Una altra visió de la cúpula del pavelló dels Estats Units a l'Expo 67 de Montreal.

Seixanta punts a l'espai només es poden distribuir en forma d'hexàgons regulars «lligats» amb dotze pentàgons no adjacents. D'aquesta manera, tots els carbonis havien de tenir hibridació trigonal sp^2 , i es complien, així, les regles de valència. Com que l'arquitecte dissenyador de la cúpula de Montreal era Buckminster Fuller, els compostos o clústers obtinguts a Houston es van anomenar finalment *buckminsterful·lerens*, o més simplement *ful·lerens* (figures 13,14 i 15).

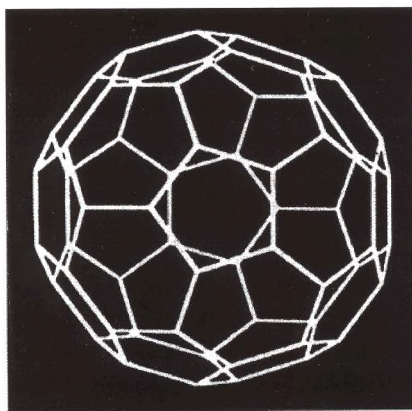


Figura 13. Estructura concebuda per Kroto per a la forma al·lotròpica C_{60} del carboni.

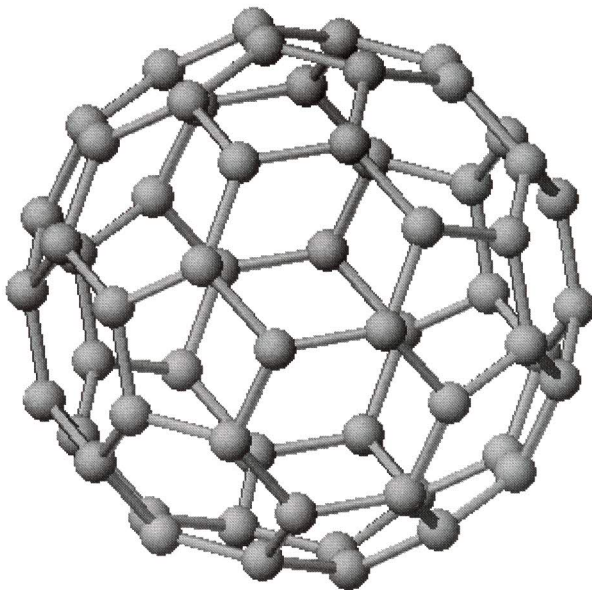


Figura 14. Una altra visió del ful·lerè C_{60} .

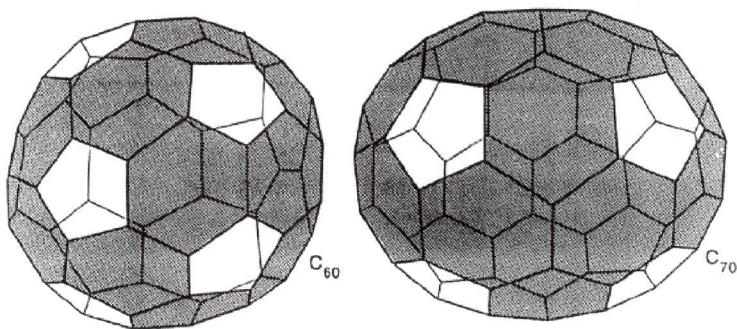


Figura 15. Per a les espècies de menys de setanta àtoms, aquestes dues estructures són les úniques que es poden construir sense pentàgons adjacents. Per tant, sobre la base del principi d'aïllament dels pentàgons i les consideracions geodèsiques, els C_{60} i C_{70} són el primer i el segon dels nombres màgics per als ful·lerens (Kroto, *Nobel Lecture*, 1996).

El treball d'aquella intensa setmana del començament de setembre de 1985 fou publicat a *Nature* i va representar un *breakthrough* o trencament de paradigma.⁹ Faltaven, però, dues o tres coses molt importants: primer, obtenir-ne quantitats commensurables, ja que fins aleshores només s'havien detectat en l'espectròmetre de masses; segon, demostrar-ne l'estructura mitjançant mètodes espectroscòpics —per exemple, infraroig o ressonància magnètica nuclear de carboni-13—, o per difracció de raigs X; i tercer, estudiar-ne el comportament químic i físic, i també evidenciar la possible existència d'estructures similars amb més o menys àtoms de carboni. Com veiem, una línia de treball i una problemàtica molt similar a l'explicada abans per al taxol.

La manera en què es va arribar a l'obtenció de quantitats acceptables de ful·lerè C_{60} també demostra de quina forma, de vegades estranya i curiosa, avança la ciència. Kroto, de retorn a Sussex, pensà que la formació del C_{60} i d'altres ful·lerens podria estar relacionada amb la producció de sutge en la combustió del carbó. Per provar-ho va adquirir una antiga unitat de vaporització d'arc voltaic de carbó i hi va fer un petit forat a la base per permetre l'admissió d'heli. En el dipòsit que es va formar observà, per mitjà d'un microscopi electrònic d'escaneig, la formació de partícules esferoïdals de carbó a mesura que augmentava la pressió de l'heli i com canviaven les propietats d'aquest dipòsit en relació amb el carbó inicial. Aleshores va cometre un error fatal per als seus interessos, error relacionat amb la manca de finançament de la seva recerca per part de les agències britàniques corresponents. Va pensar que només calia analitzar el dipòsit amb un espectròmetre de masses acoblat a l'arc voltaic —amb una tècnica similar a la de Houston— per detectar les minúscules quantitats de ful·lerens que s'haurien format. Però l'espectròmetre, del tipus quadrupol, no es va poder adquirir per falta de lliures esterlines.

Mentrestant, a Heidelberg, W. Krätschmer i els seus col·laboradors, K. Fostiropoulos i D. R. Huffman, i sense saber el que es feia a Sussex, és a dir, sense competència establerta, van fer un experiment similar, però van analitzar el dipòsit carbonat amb la tècnica més simple i menys sensible de l'espectroscòpia d'infraroig, i van observar les quatre bandes predites teòricament per al C_{60} atesa la seva simetria!¹⁰ Això volia dir que, com a mínim, al dipòsit carbonat de l'arc voltaic hi havia un 1 % de C_{60} ; quantitat suficient per poder estudiar-lo amb més detall. Krätschmer publicà els seus resultats i

9. H. W. Kroto, J. R. Heath, S. C. O'Brien, R. F. Curl, R. E. Smalley. *Nature* (Londres), 318 (1985): 162.

10. W. Krätschmer, K. Fostiropoulos, D. R. Huffman. *Dusty Objects in the Universe*, Bussolet & Vittone eds. (Dordrecht: Kluwer, 1990). Conferència pronunciada el 1989.

Kroto va poder contrastar-los i va obtenir un espectre de masses convencional del seu dipòsit en què s'observava el pic de 720 uma. A més, un dels seus estudiants, August Jonathan, va trobar que el C_{60} es podia extreure del dipòsit carbonat amb benzè i que obtenia una solució de color vermell intens. Faltava poc, doncs, per aconseguir cristalls de C_{60} i poder determinar-ne de manera exacta l'estructura per difractometria de raigs X. Però, el mateix dia d'aquesta troballa, Kroto va rebre una trucada de l'editor de *Nature*, Philip Ball, que li preguntava si volia referenciar un altre article de Krätschmer en el qual es demostrava que havia obtingut cristalls del ful·lerè C_{60} i que la difractometria de raigs X demostrava l'estructura d'icosaedre truncat amb una xarxa d'anells hexagonals i dotze anells pentagonals no adjacents que feien plegar el clúster en forma esferoïdal.¹¹ El desencís de Kroto per no haver pogut arrodonir ell mateix la seva obra va ser considerable. Però, a la vegada, penso que la demostració definitiva del que havia iniciat, proposat i perseguit durant tant de temps, el va omplir també de joia. La ciència mai no és obra d'un de sol, sinó de la intersecció de molta gent, especialment quan una idea està flotant en l'aire.

A partir d'aquests treballs, el mètode més comú establert per produir ful·lerens ha estat enviar un corrent elèctric molt intens entre dos elèctrodes pròxims de grafit en una atmosfera inert. El plasma d'arc de carbó resultant entre els dos elèctrodes es refreda i dona un sutge del qual s'aïllen els diferents ful·lerens per cromatografia en columna. Els ful·lerens són dèbilment solubles en molts dissolvents, com per exemple el toluè i el disulfur de carboni. Són les úniques formes al·lotròpiques del carboni que es poden dissoldre en dissolvents comuns a temperatura ambient. Com a exemple, direm que la mescla C_{60}/C_{70} es dissol en 1,2,4-triclorobenzè (20 mg/ml), en disulfur de carboni (12 mg/ml) i en toluè (3,2 mg/ml), i en quantitats més petites, en benzè, cloroform, tetraclorur de carboni, ciclohexà, tetrahidrofur, acetonitril, etc.

La simetria del ful·lerè C_{60} és del tipus I_h i és la mateixa que tenen determinades pilotes de futbol, fetes també amb hexàgons i pentàgons. De fet, té dues longituds d'enllaç: la dels enllaços C-C de dos hexàgons adjacents, que es poden considerar «dobles enllaços», i la dels enllaços C-C entre hexàgons i pentàgons que són una mica més curts. Recordem que tots els àtoms de carboni tenen hibridació sp^2 , i que no hi ha hidrògens en la molècula. En

11. W. Krätschmer, L. D. Lamb, K. Fostiropoulos, D. R. Huffman. *Nature* (Londres), 347 (1990): 354.

termes matemàtics, l'estructura d'un ful·lerè és la d'un poliedre convex trivalent amb cares pentagonals i hexagonals. En la teoria de grafs, el terme *ful·lerè* es refereix a qualsevol graf planar regular i tridimensional amb totes les cares de cinc o sis vèrtexs, inclosa la cara externa. Utilitzant la fórmula d'Euler, $F - E + V = 2$ i considerant que cada vèrtex en l'estructura d'un ful·lerè pertany exactament a tres cares, es pot demostrar fàcilment que un ful·lerè ha de tenir exactament dotze pentàgons. El més petit dels ful·lerens és el dodecaedre — C_{20} —, però no necessàriament és el més estable. No hi ha ful·lerens amb 22 vèrtexs. El nombre de ful·lerens C_{2n} creix en incrementar-se $n = 12, 13, 14...$ Així, hi ha 1812 ful·lerens no isomòrfics C_{60} . L'estabilitat del buckminsterful·lerè C_{60} és deguda al fet que no té cap parell de pentàgons adjacents. Del ful·lerè C_{200} , per exemple, en poden existir 214.127.713 ful·lerens no isomòrfics, dels quals 15.655.672 no tenen pentàgons adjacents.

El nom correcte dels ful·lerens, segons les regles de la IUPAC, encara està avui dia en discussió. Un dels noms dels possibles hidrocarburs C_nH_n ja el van donar dos antics professors d'aquesta casa, J. Castells i F. Serratosa, per al que creien que podria ser el $C_{60}H_{60}$, i que visualitzaven com a dodecaedrà expandit. En una primera comunicació el 1983, li van donar un nom sistemàtic no totalment correcte, que es va rectificar el 1986: comhentriacontació [29.29.0.0^{2,47}.0^{3,45}.0^{4,29}.0^{5,27}.0^{6,44}.0^{7,42}.0^{8,26}.0^{9,24}.0^{10,41}.0^{11,39}.0^{12,23}.0^{13,37}.0^{14,22}.0^{15,35}.0^{16,33}.0^{17,21}.0^{18,31}.0^{19,28}.0^{20,25}.0^{32,60}.0^{34,58}.0^{36,56}.0^{38,55}.0^{40,53}.0^{43,52}.0^{46,51}.0^{48,59}.0^{49,57}.0^{50,54}] hexacontà.¹²

En general, els ful·lerens són estables però no totalment inerts. Els buckminsterful·lerens no exhibeixen aromaticitat ni superaromaticitat. Els àtoms de carboni amb hibridació sp^2 no estan en el seu mínim d'energia, perquè la molècula no és plana sinó que es torça per formar l'esfera o el cilindre. En conseqüència, es forma una tensió angular i els enllaços dels costats 6,6-hexagonals tenen tendència a donar addicions electrofíliques, de manera que es redueix la tensió angular quan els àtoms de carboni híbrids sp^2 passen a híbrids sp^3 .

El professor José Luis Bourdelande, d'aquesta facultat, ha tingut ocasió d'observar aquesta reactivitat i de fer-ne ús per obtenir un poliestirè funcionalitzat amb C_{60} , en el qual les molècules de ful·lerè estan permanentment unides i poden actuar com a fotosensibilitzadors en reaccions de foto-

12. J. Castells, F. Serratosa. *J. Chem. Ed.* 60 (1983): 941; *ibid* 63 (1986): 630. Basilea, Cambridge, Tòquio.

oxidació sense perdre's en el procés posterior de treball. També n'ha pogut determinar les propietats fotofísiques i fotoquímiques mitjançant un làser de reflectància difosa, tècnica que ell ha ajudat a fer popular.

A partir del descobriment de Kroto, va aparèixer una plèiade d'articles sobre el ful·lerè C_{60} i altres ful·lerens. Se'n van trobar homòlegs superiors, com el C_{70} ; ful·lerens que inclouen ful·lerens com si fossin capes de ceba —especialment en carbons procedents de la Xina, segons treballs d'E. Osawa, abans esmentat—; ful·lerens cilíndrics —nanotubs—, etc. Totes aquestes estructures van ser el començament de la nanociència, ja que les distàncies dels forats que deixen internament són de l'ordre dels nanòmetres, mentre que les distàncies interatòmiques són d'un centenar de picòmetres, o sigui 0,1 nm. D'altra banda, els nanotubs poden tenir des d'un micròmetre fins a un metre de longitud (figures 16 i 17).

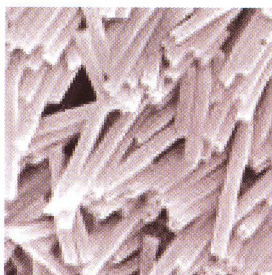
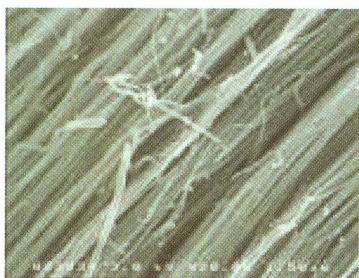
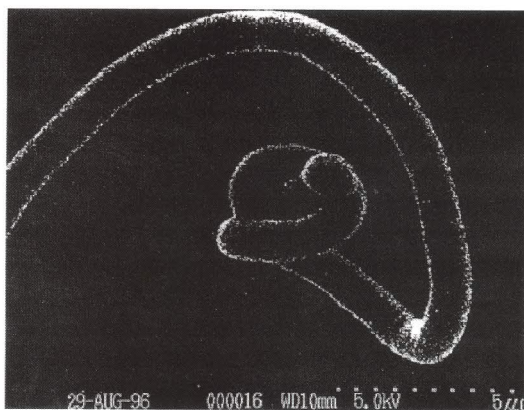


Figura 16. Imatges de nanotubs obtingudes per microscòpia electrònica.

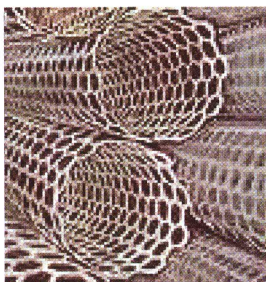
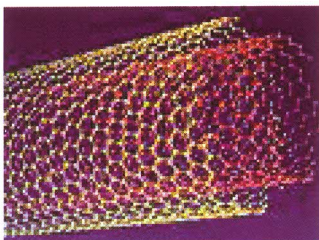


Figura 17. Imatges virtuals de nanotubs.

La potencialitat d'aquestes estructures és enorme. El ful·lerè C_{60} pot hostatjar àtoms individuals i ful·lerens més grans poden contenir i vehicular molècules més complexes com ara antibiòtics: són com càpsules nanomètriques (figura 18). Els nanotubs poden incloure àtoms metàl·lics i constituir, aleshores, estructures de resistència a la tracció molt alta i a la vegada d'elevada conductivitat elèctrica, alta resistència tèrmica i gran inactivitat química.

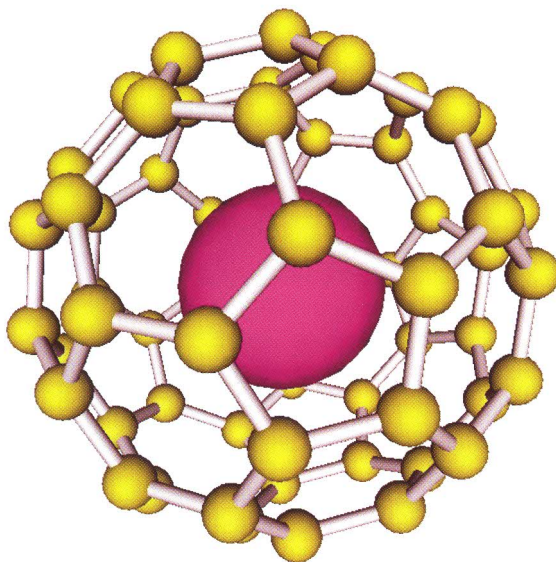


Figura 18. Imatge virtual del ful·lerè C_{60} que hostatja un àtom metàl·lic.

La història dels ful·lerens es diferencia de la del taxol en un punt crucial. El taxol i les seves propietats farmacològiques es van trobar seguint una planificació ben establerta: agències de finançament americanes tenien programes per buscar nous agents antineoplàstics presents com a metabòlits secundaris en el regne vegetal. Era com buscar una agulla en un paller, però la recerca es feia de manera sistemàtica. Un cop trobada l'activitat dels extractes de teix, arribar a determinar quin compost n'era el responsable, quina estructura tenia i, fins i tot, elaborar-ne la síntesi era qüestió de temps. Això sí, amb esforços considerables, multidisciplinaris i fets per grups diversos; i amb una certa dosi de sort en el moment de trobar que una altra espècie biosintetitzava un compost ben pròxim al taxol. Però el conjunt de la recerca sembla que segueix prou bé el mètode científic i el de prova i error típic de l'avenç de la ciència. Es buscava un nou antineoplàstic i al final es va trobar, i fins i tot es va comercialitzar amb èxit.

La història dels ful·lerens i de la nanotecnologia en química és completament diferent. Es basa més en la serendipitat que no pas en una recerca sistemàtica. Kroto i els seus col·legues americans buscaven estructures de la matèria interestel·lar. I van trobar noves formes al·lotròpiques del carboni i noves estructures que van revolucionar el concepte de molècula, ja que les propietats d'aquests clústers són supramoleculares. La «xamba» no vol dir, però, que fos gratuïta: darrere del nou paradigma, de la nova nanotecnologia, hi va haver un esforç considerable, un treball també sistemàtic i una dedicació fora del comú. I sobretot, fet per molta gent, de manera internacional i globalitzadora. Aquest penso que és el gran mèrit de la recerca científica.

La metodologia emprada en el descobriment del taxol és la que s'usa encara en la recerca bàsica que es fa en aquesta universitat, encara que s'han desenvolupat nous mètodes de cribratge i de síntesi ràpida i massiva de molècules —com la química combinatòria i la química en paral·lel. Aquestes tecnologies quedaran recollides, de segur, en els nous plans d'estudis de Química o de Biologia.

La recerca sobre els ful·lerens ha anat acompanyada al llarg d'aquests últims decennis d'un interès creixent en l'estudi d'estructures supramoleculares. Els treballs de J. M. Lehn, J. F. Stoddart, J. Rebek Jr., B. Feringa, D. A. Tomalia, J. M. Frechet, A. Corma, J. P. Majoral, etc. han obert les portes a la síntesi i l'estudi del comportament químic i físic de grans molècules no biolò-

giques que a hores d'ara constitueixen capítols sencers de la química, com poden ser el reconeixement molecular, l'autoorganització molecular, els dendrímers (figura 19), les nanopartícules (figura 20), els nanotubs, els rotoxans (figura 21), les màquines moleculars —motors, disruptors, circuits moleculars lògics, etc. (figura 21 i esquemes 13 i 14)—, materials nanoporosos, etc. El conjunt d'aquests avenços queden recollits en la paraula *nanociència*. Les nanociències poden constituir uns estudis curriculars per elles mateixes i és molt possible que trobin acollida en algun lloc de la nova estructura de facultats, com l'antiga Ciència dels Materials, que va ser engolida com a Enginyeria de Materials per l'Escola Tècnica Superior d'Enginyeria.

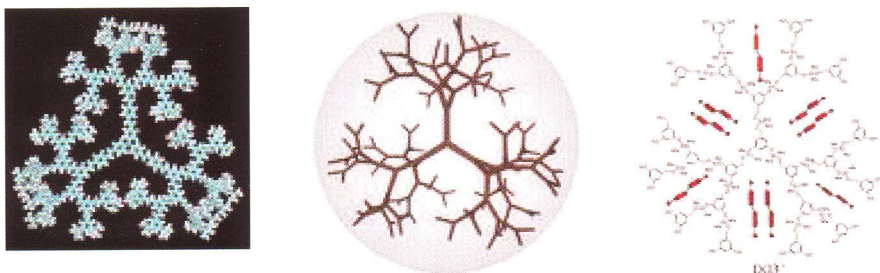


Figura 19. Imatges virtuals de diferents dendrímers; una d'elles mostra l'encapsulament d'altres molècules.

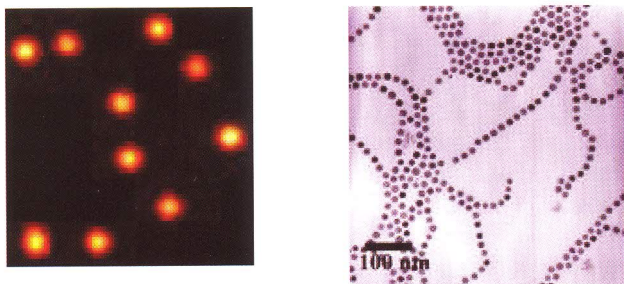


Figura 20. Imatges de nanopartícules metàl·liques.

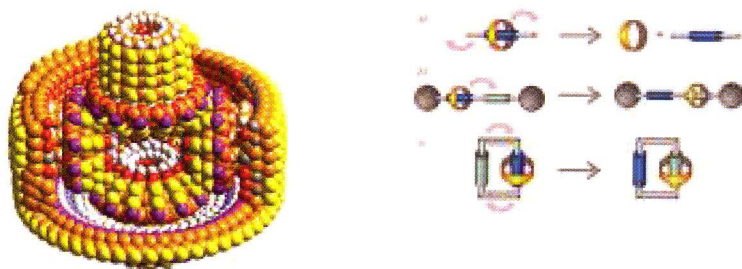
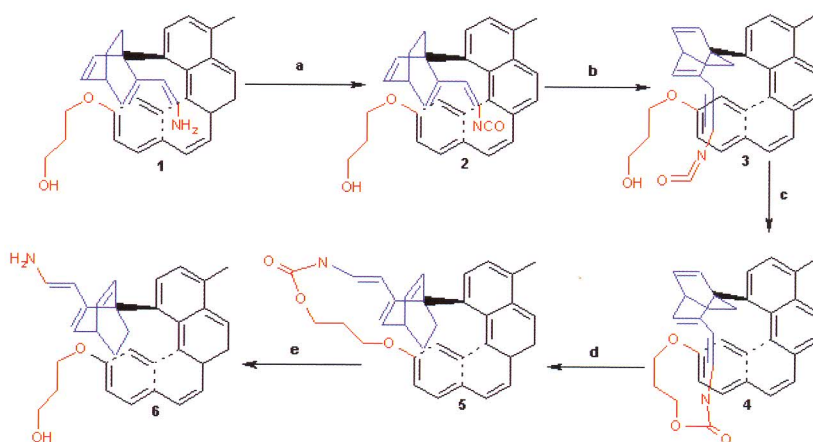
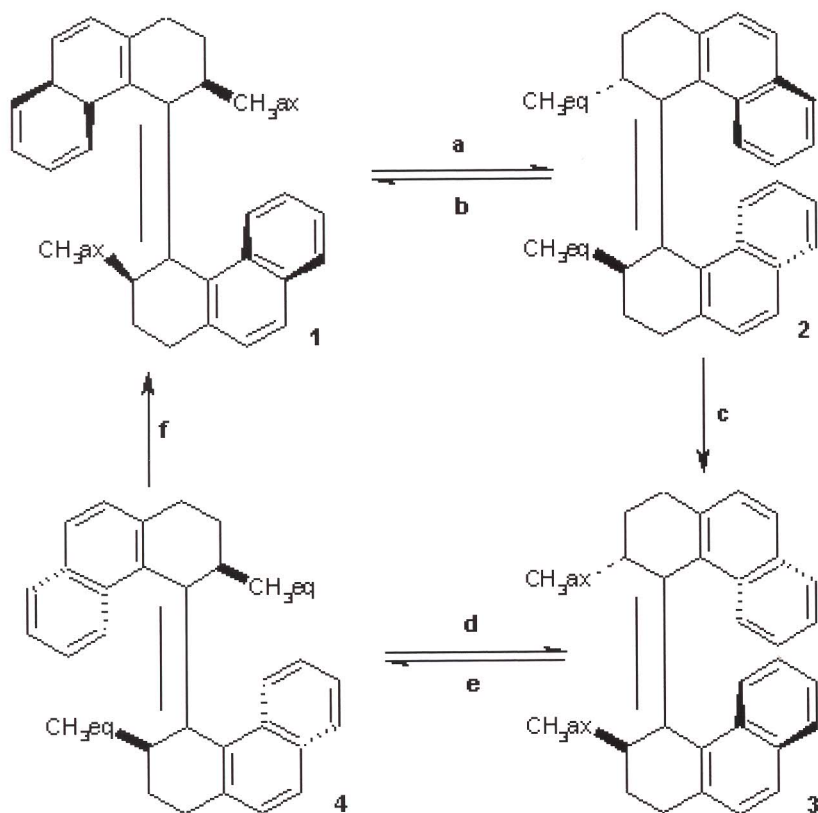


Figura 21. Disseny de rotors i motors moleculars.



Esquema 13. Motor molecular de Kelly.



Esquema 14. Motor molecular de Feringa.

De tota manera, no em toca a mi revelar plans de futur. En primer lloc, perquè el meu temps com a professor actiu ja s'esgota. En segon lloc, perquè han de ser les noves generacions les que facin plans. Per això, i encara que sigui de manera sobtada, acabo aquí la meua xerrada de Sant Albert 2006. Gràcies per la vostra atenció.¹³

13. Bona part de la història del taxol i les *Nobel Lectures* dels tres premis Nobel de Química de l'any 1996 (Kroto, Curl i Smalley) s'han obtingut a través del web.

