

Els radicals lliures inerts i el seu potencial d'aplicació

Manuel Ballester i Boix (Barcelona, 1919) és doctor en ciències químiques (1948). Ha estat professor a la Universitat de Barcelona i professor invitat a diferents universitats nord-ame-

ricanes. Des del 1971 és director de l'Institut de Química Orgànica Aplicada de Catalunya (CSIC). És autor de diferents publicacions de la seva especialitat i de més de cent treballs de

recerca. Entre els premis i distincions que posseeix destaquem el recentment atorgat premi Príncep d'Astúries (1982) a la recerca científica i tècnica.

Excm. Sr. vice-rector de la Universitat de Barcelona; Excm. Sr. degà d'aquesta Facultat de Medicina; Excms. i Il.lms. professors; estimats estudiants; senyores i senyors:

Ha estat una veritable sorpresa, al mateix temps que un honor, de rebre una invitació per parlar a la inauguració del curs 1982-1983 d'aquesta prestigiosa Facultat davant d'un auditori tan selecte al mateix temps que per a mi desacostumat: el pertanyent al món de la medicina. I també ha d'ésser per a tots vostès una cosa insòlita que jo, un investigador químic orgànic, sigui qui s'encarregui de pronunciar la conferència de la festa patronal d'enguany.

Parlaré d'una qüestió de la recerca científica que des de fa bastants anys ens ocupa tant teòricament com experimental i que estem desenvolupant a l'Institut de Química Orgànica Aplicada del Consell Superior d'Investigacions Científiques a Barcelona. I si bé això és clarament avantatjós per a mi, temo que pugui arribar a ser un xic massa feixuc per a vostès, ja que sovint ho és fins i tot per a nosaltres mateixos. Així, doncs, lamentaria profundament que la meua participació en aquest acte acadèmic resultés massa avorrida i fins i tot soporífera. Per tot això, des d'ara invoco el recurs suprem: la benevolència de tots vostès si, malgrat el meu esforç, no assoleixo l'objectiu que aquesta Facultat espera de mi.

Els resultats obtinguts per nosaltres, i que presentaré a continuació a grans trets, vulneren clarament alguns principis de la química elemental que hem estudiat en els llibres i que ens han ensenyat els nostres mestres. I en aquest punt desitjo retre homenatge a la memòria d'un gran mestre que durant molts anys ho fou de metges i de químics: el doctor Josep Pascual i Vila, un dels catedràtics més eminents que la Universitat de Barcelona mai hagi tingut i del qual estem ben orgullosos de ser i de sentir-nos deixebles.

Concretament parlaré dels radicals lliures inerts, descobrint que ha tingut certa ressonància

mundial, no pas pels nostres mèrits com a practicants de la ciència i exploradors dins ella, sinó per les virtuts excepcionals que assoleixen aquestes noves espècies químiques. Però abans d'endinsar-nos en el tema, és necessari que fem un petit parèntesi per parlar del que són els radicals lliures a seques.

Hom ha dit que la medicina i la química són cosines germanes. Veritablement, un nexa existent entre vostès, els professionals de la medicina, i nosaltres, els químics orgànics és que els uns i els altres tractem de la matèria orgànica. Els uns i els altres també restem colpits, gairebé paralitzats, davant les meravelles infinitament complexes de la vida.

L'element carboni és el component essencial de la matèria orgànica, viva o inerta, que juga un paper decisiu en els processos dinàmics generadors de la vida, de les malalties i de la mort.

Segons Wöhler i Liebig, dos dels químics més grans de la història de la humanitat, els radicals són unes agrupacions d'àtoms que en certes reaccions es transfereixen en bloc de molècula a molècula. Per descomptat que no es creia que aquestes agrupacions o radicals, hipotètics fragments de molècula, arribessin a assolir una existència pròpia independent; eren ens imaginaris que servien simplement per explicar sobre el paper les transformacions de la matèria orgànica en virtut del procés químic.

Molts anys més tard, un descobriment canvià espectacularment la fesomia de la química orgànica. El seu autor: Moisès Gomberg. La joventut de Gomberg fou veritablement curulla de contrarietats. L'any 1884, a l'edat de 18 anys, va haver d'emigrar de Rússia, perquè el seu pare fou acusat d'activitats antitaristes. Arribà als Estats Units sense saber un mot d'anglès i li calgué cercar un salari fent les feines més humils. Lluitant contra tota mena d'adversitats, va aconseguir de graduar-se a la Universitat d'Ann Arbor, l'actual Universitat de Michigan, i més tard, l'any 1894, obtingué el doctorat. Estudià amb

Bayer, a Munic, i amb Víctor Meyer, a Heidelberg, i tres anys més tard descobrí que els radicals podien tenir existència com a entitats independents, com unes espècies moleculars més. Aquestes espècies foren batejades amb el nom de radicals lliures.

Com ja havia somniat Kekulé, cada àtom de carboni és com un simi; un animal de quatre mans i, a més, extremament sociable, ja que té una força interior que l'impel·leix a agafar fortament les mans d'altres àtoms i agermanar-se així, no solament amb àtoms de la mateixa espècie —és a dir, de carboni—, sinó a més, mostrant un gran esperit antiracista, àdhuc amb àtoms d'altres espècies provistos d'un nombre de mans diferent, com per exemple de nitrogen, que té tres mans, d'oxigen, que en té dues, o d'hidrogen, que solament en té una; així forma les molècules orgàniques.

El radical de Gomberg és el radical trifenilmetil i, com tots els radicals, tant reals com imaginaris, té un àtom anormal, que en aquest cas és de l'element carboni; com es diria en medicina, un àtom teratològic, ja que en comptes de quatre mans o valències en té tres només, descobrint no sols sorprenent sinó, a més, com veurem, realment inoportú.

Efectivament, després de molts anys de continuades i àdhuc violentes polèmiques, sostingudes per la banda dels "bons" per Pasteur, Van't Hoff i Le Bel, la tetravalència dels àtoms de carboni havia quedat establerta fermament a final del segle passat.

I ara resulta que ve un senyor, un antic mosso d'escorxadador, un desconegut anomenat Gomberg, i l'any 1900 anuncia en el "Berichte" de la Societat de Química Alemanya, en un article intitulat: *Ein Fall von dreiwertbigem Kohlenstoff*, que ha trobat un exemple de molècula amb un àtom de carboni trivalent: l'àtom de carboni de tres mans, una veritable heretgia.

No és estrany que el món de la química —la major part dels químics d'aquella època— se sentís aclaparat i fastiguejat de tanta dissensió i tanta discussió i es di-

58 (386/Volum 3/juny 1983)



Els simis de Kekulé. Segons Kekulé, l'esquelet de les molècules orgàniques és constituït d'àtoms de carboni. Aquests àtoms són com simis que s'agafessin entre ells i amb altres subjectes emprant les quatre mans. En canvi, un àtom de carboni en els radicals lliures inerts empra, de manera gairebé permanent, solament tres mans.

Model molecular a escala. Aquest és l'aspecte que tindrà la molècula del radical lliure inert anomenat "perclorotrifenilmetil" (o PTM) quan existeixi una tècnica que permeti observar les molècules individualment. Les boles són àtoms de clor; i les zones fosques a les quals són unides, l'esquelet d'àtoms de carboni. Observeu que la molècula té una simetria de trèvol (com una hèlix de vaixell), car l'àtom de carboni central —que gairebé no es veu— té tres valències, que formen un angle de 120°.



gués: "Ja hi som altra vegada!". I veritablement van haver de passar molts anys perquè l'existència dels radicals lliures del carboni trivalent fos acceptada.

Gomberg va detectar el seu radical com una espècie química que existia a la temperatura ordinària; això sí, en condicions absolutes d'aïllament, és a dir, sota rigorosa asèpsia química respecte a la presència d'altres espècies. Efectivament, el radical trifenilmetil no s'ha pogut aïllar mai, i mai no es podrà, perquè, quan s'intenta fer-ho, els radicals s'ajunten de dos en dos —és a dir, es dimeritzen— i els seus àtoms de carboni trivalent es transformen en àtoms de carboni tetravalent. Quan en el recipient que conté el radical lliure de Gomberg es deixa entrar aire a la bombolla asèptica on es troba, el radical reacciona immediatament amb l'oxigen i es destrueix.

Els resultats anteriors van suggerir que també podrien existir radicals lliures molt més inestables que el de Gomberg, de vida àdhuc de l'ordre d'una milionèsima de segon, per dir un nombre, i que serien necessàriament intermediaris d'algunes transformacions químiques de la matèria, de la mateixa manera que els ions, amb càrrega elèctrica positiva o negativa, intervenen en els processos químics inorgànics.

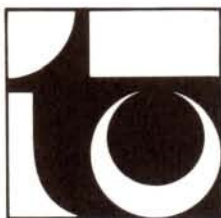
Avui dia sabem que una gran part de les reaccions de la química orgànica, de la bioquímica i de la biologia molecular s'esdevenen per mitjà de radicals lliures de vida curtíssima, que apareixen i desapareixen com llampecs. Aquests processos inclouen reaccions de tanta importància com, per exemple, les polimeritzacions que donen els plàstics industrials. Els mecanismes radicalaris són actualment ben establerts dins els processos metabòlics normals dels organismes vivents. Se sap que alguns processos radicalaris són iniciats per enzims; que intervenen en la formació d'estructures ceratíniques, particularment l'exosquelet dels insectes; que són essencials en la biosíntesi d'alguns alcaloides, com la morfina, etc. Malgrat tot, l'estudi de la participació dels radicals lliures en els processos vitals encara va amb bolquers.

Un dels aspectes de l'acció dels radicals lliures més ben estudiats és, malgrat tot, l'efecte dels radicals estranys respecte a l'organisme vivent, particularment aquells que podríem anomenar "radicals lliures malèfics".

Efectivament, els radicals lliures són, en general, espècies químiques d'una enorme agressivitat; són partícules kamikaze especialitzades a morir matant —gairebé indiscriminadament— les molècu-



investigació i tècniques del buit



- * Bombes de buit de paletes TORRICELLI.
- * Bombes Roots i equips HIDRORROOTS per indústries químiques.
- * Equips especials de buit.
- * Instal·lacions de buit per impregnació, metal·lització, liofilització, etc.
- * Equips de esterilització.
- * Cabines i sales de fluxe laminar.

REPRESENTANTS PER AL NOSTRE PAÍS DE



LEYBOLD-HERAEUS

- * Bombes de buit de paletes, de pistó, de difusió, criogèniques i turbomoleculares.
- * Equips especials d'ultra alt buit, vacuòmetres i detectors de fugues, metal·lúrgia, liofilització, destil·lació i secat al buit.
- * Tècniques de metal·lúrgia al buit.
- * Tècniques nuclears.
- * Soldadura per feix d'electrons.
- * Anàlisi de superfícies AUGER, ESCA, SIMS.
- * Sistemes de recubriment per òptica i microelectrònica

NAVALLES

telstar

APLICACIONS TÈCNIQUES DEL BUIT

José Tapiolas, 120 • Tel. 785 28 00 • Apartat 317 • TERRASSA • Telex 56.101 LIOF-E
DELEGACIÓ CENTRE: Amado Nervo, 15 • Tel. 433 72 96 i 433 73 46 • MADRID-7

les orgàniques que troben a l'entorn d'on es formen.

Sabem que els radicals lliures aliens a l'organisme poden atacar les proteïnes i formar defectes moleculars decisius, particularment en els seus grups tiols; les membranes constituïdes per conjunts ben ordenats de molècules de lipoproteïnes; els enzims dels nucleòtids; i àdhuc els polinucleòtids, que tenen un paper essencial en el metabolisme i en la determinació de l'herència biològica. Aquests radicals lliures deleters poden formar-se dins els organismes vivents de maneres ben diverses. Un exemple és l'acció de l'oxigen de l'aire sobre els lípids insaturats, que forma peròxids, precursors de radicals lliures.

Se sap que els polihalurs de carboni, com el tetraclorur de carboni i el cloroform —que malauradament són a l'aigua que el món civilitzat beu a les grans ciutats—, generen dins l'organisme radicals polihalurmetils, que són la causa de la seva hepatotoxicitat, ja que interfereixen severament en el metabolisme normal i produeixen lesions parenquimàtiques. Se sap que els radicals lliures estranys, de gran agressivitat, solen produir no solament respostes inflamàto-ries severes, degeneracions tissulars i necrosi, sinó fins i tot tumors malignes. Indubtablement que l'efecte hepatotòxic de l'alcohol és produït per radicals lliures. No és estrany, doncs, que també l'acció de l'oli de colza tòxic s'hagi atribuït a la formació de radicals lliures deleters dins l'organisme humà.

Però deixem ara de banda les accions dels radicals lliures, tant les benèfiques com les malèfiques, i passem a considerar-los com a partícules elementals d'un tipus de matèria diferent de la que ens és familiar. Malauradament, la seva vida curtíssima fa que sigui

impossible aplegar-los en quantitats ben substancials que formin matèria tangible i persistent. Per això, al marge del paper dels radicals lliures en química o bioquímica, des del descobriment del radical de Gomberg s'ha intentat insistentment fer-los més i més estables, a fi de poder estudiar a fons les seves propietats mecàniques, elèctriques, magnètiques, bioquímiques i àdhuc farmacològiques, en part amb vista a les seves aplicacions pràctiques.

Malauradament, fins no fa pas gaire aquesta línia, pel que fa als radicals de carboni trivalent, era considerada gairebé exhaurida. Prop de setanta anys després del descobriment del primer radical, com a màxim Richard Kuhn, premi Nobel de química, havia reeixit, a l'Institut Max Planck de Heidelberg, a sintetitzar un radical lliure que tenia una vida, en solució i en contacte amb l'aire, de vuit hores, cosa que, si bé es considera com un gran pas endavant, feia la impressió d'haver-se arribat gairebé al límit.

Quan Kuhn, juntament amb Neugebauer, van publicar el seu treball a mitjan anys seixanta, nosaltres, a l'Institut de Química Orgànica Aplicada de Barcelona, estàvem ocupats desenvolupant un domini de la química, formalment paral·lel a la química orgànica convencional, que era considerat un camp desert i erm: la química percloro-orgànica, formada per una gran varietat de molècules que tenen una qualitat comuna: la d'ésser molècules cuirassades o blindades contra l'atac d'altres molècules, i que per això poden assolir resistències químiques i tèrmiques veritablement excepcionals.

Dins el domini d'aquestes molècules vam trobar casualment, tot explorant, unes substàncies cristal·lines de color roig que sorprenentment resultaren ésser uns radicals lliures de carboni trivalent d'una passivitat química i d'una estabilitat tèrmica colossals. Efectivament, els sòlids cristal·lins obtinguts per nosaltres resisteixen l'acció d'agents químics tan agressius com, per exemple, l'àcid sulfúric concentrat, l'àcid nítric concentrat, el clor, el brom, etc. La seva vida, en solució i en contacte amb l'aire, no és ja de vuit hores, com la del radical de Kuhn, sinó de l'ordre d'un segle. A més, resisteixen temperatures a l'aire de fins a uns 300°C sense descomposició.

Des que vam descobrir el primer radical d'aquest nou tipus, n'hem sintetitzat més d'una centena; per tant, hem pogut estudiar-los bastant bé des del punt de vista químic, i podem afirmar rotundament que els nostres radicals lliures de carboni trivalent són més

estables, en el sentit més general, que la majoria dels compostos i les matèries orgàniques que es coneixen i que ens envolten. Aquesta treballa és considerada un pas gegantesc, gairebé definitiu, no solament quant a l'estabilització d'aquest tipus de matèria d'àtoms esguerrats, sinó, a més, cap a múltiples i diverses aplicacions pràctiques dels radicals lliures, la majoria de les quals encara no podem ni tan sols imaginar. Aquests nous radicals lliures de carboni trivalent, que es coneixen actualment amb el nom de radicals lliures inerts, gaudeixen de propietats insòlites, com, per exemple, el paramagnetisme —és a dir, que són atrets per potents imants— i la capacitat d'emmagatzemar energia elèctrica —construcció de bateries elèctriques orgàniques—, com han demostrat els Laboratoris de Recerca Aeroespacial dels Estats Units.

Tanmateix, no crec convenient parlar ara de les sorprenents propietats químiques, electroquímiques i espectrals dels radicals lliures inerts, perquè són qüestions un xic esotèriques, fins i tot moltes vegades per a nosaltres mateixos, els especialistes; però sí que vull remarcar que actualment s'han assolit ja certes aplicacions i que d'altres estan en curs d'estudi. Des de fa uns anys, els nostres radicals lliures inerts s'apliquen amb èxit a la localització de camps de petroli i de gas natural en certs països productors; i així substitueixen avantatjosament els traçadors clàssics, com les substàncies fluorescentes i el comprometedor iode radioactiu, emprats fins fa poc ben extensament.

Aquesta aplicació, que s'ha desenvolupat sense la nostra intervenció i, fins fa poc, sense el nostre coneixement, ens ha suggerit la possibilitat d'emprar els radicals lliures inerts com a traçadors en prospecció hidrològica, és a dir, per a la localització i l'estudi de les aigües subterrànies, qüestió d'evident interès per a la millora de l'aprofitament dels recursos hidràulics del subsòl, especialment de les zones àrides i semiàrides, i també per a l'estudi de la contaminació de les aigües subterrànies de les zones poblades.

Per això era indispensable reeixir en la síntesi química de radicals lliures inerts que, a diferència dels que havíem obtingut, fossin solubles en aigua. Recentment hem pogut preparar radicals lliures inerts hidrosolubles i dins d'uns quants dies tindrè probablement l'oportunitat de fer-ne les primeres provatures, conjuntament amb els experts en hidrologia de la Universitat d'Arizona, a Tucson.

Una altra aplicació, en la qual estem esmerçant els nostres esfor-

ços, consisteix a enganxar un radical lliure inert a grans molècules d'interès bioquímic o industrial per estudiar la seva estructura, en sentit ampli, per mitjà de la tècnica anomenada de ressonància de spin electrònic. Es tracta d'una cosa així com fixar una cambra de televisió a una balena a fi d'esbrinar còmodament la seva vida i miracles.

Una altra aplicació que actualment estem investigant, que està estretament relacionada amb els radicals lliures inerts, és la síntesi de materials orgànics conductors de l'electricitat (conductors, semiconductors i superconductors orgànics).

La pregunta crucial que vostès ja es deuen haver formulat, és: Perquè els radicals lliures inerts són inerts? La raó és la següent: Perquè el seu àtom de carboni teratològic, el seu àtom de tres mans o valències, està perfectament protegit de l'atac des de l'exterior per la cuirassa característica dels compostos de la química percloro-orgànica ja esmentada anteriorment. Jo diria que la cuirassa percloro-orgànica dels radicals lliures inerts, més que protegir-los, impedeix que aquesta bestia agressiva i monstruosa que és l'àtom de carboni de tres mans ataquí les espècies que l'envolten, de la mateixa manera que les reixes de ferro protegeixen els ciutadans que visiten un parc zoològic de les escames de les feres engabiades. Per acabar, desitjo remarcar un fet veritablement sorprenent. Ja he dit que els nostres radicals lliures inerts resisteixen, entre altres, l'acció d'agents de gran agressivitat química, com l'oli de vidriol (l'àcid sulfúric concentrat) i l'aiguafort (l'àcid nítric concentrat). Doncs bé, un àcid tan suau i fins i tot tan saludable com l'àcid ascòrbic o vitamina C —que el nostre amic Linus Pauling, doble premi Nobel, s'empassa a raó de tres grams diaris des de fa molts anys— destrueix netament i ràpidament els nostres radicals lliures. Veritablement, hi ha quelcom de màgic a la vitamina C que se'n escapa contínuament!

Així doncs, les accions farmacològiques d'una matèria tan diferent de la que normalment ens és assequible, com són els radicals lliures inerts del carboni trivalent, poden ésser no solament sorprenents sinó potser fins i tot veritablement revolucionàries.

Un estudi, que des de fa anys tenim projectat, referent a l'acció dels radicals lliures inerts sobre el metabolisme, resta encara pendent de la seva instrumentalització. Per tant, heus aquí una incògnita apassionant: Què poden fer els àtoms de carboni teratològics per a la medicina?

Manuel Ballester i Boix