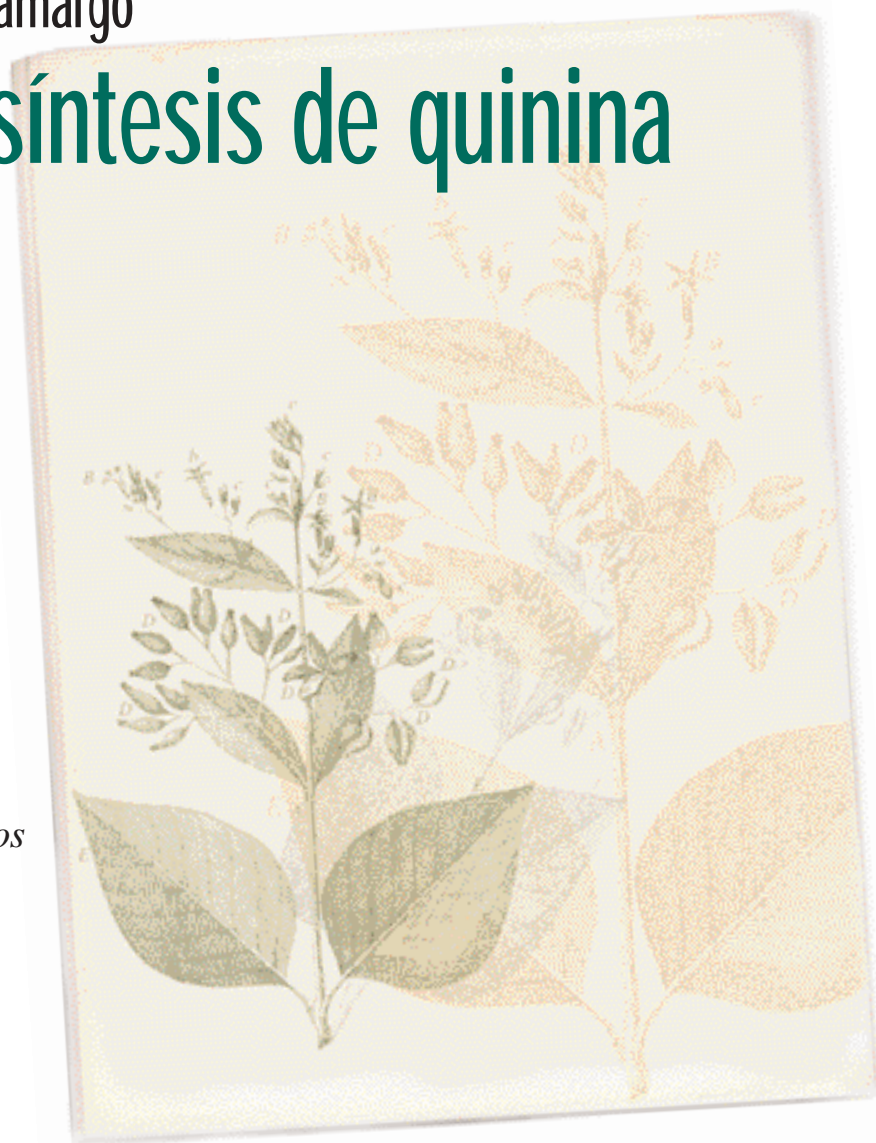


Cuando el éxito tiene sabor amargo

Aislamiento y síntesis de quinina

Teodoro S. Kaufman
Edmundo A. Rúveda
Instituto de Química Orgánica de Síntesis
(CONICET-UNR) y Facultad de Ciencias Bioquímicas
y Farmacéuticas, Universidad Nacional de Rosario



La malaria es una enfermedad que ha sido descrita en reiteradas ocasiones, desde la más remota antigüedad. A pesar de los progresos médicos y sanitarios quinientos millones de personas todavía están expuestas a la malaria endémica y alrededor de dos millones y medio, de los cuales un millón son niños, mueren anualmente de esta enfermedad.

El primer tratamiento efectivo de la malaria se logró cuando se descubrió a principios del siglo XVII que la corteza de la quina, un género de plantas oriundas de los Andes, era capaz de curarla; siglos después se demostró que quinina era el principio activo de la corteza.

En el siglo XIX se logró caracterizar la estructura química de la quinina y solo en 2001 se obtuvo su síntesis total de manera completamente estereocontrolada.

Descripción del árbol de quina contenida en la *Memoria* de Charles Marie de La Condamine a la Academia Francesa de Ciencias y leída en su ausencia en 1738. Esta *Memoria* sirvió de base e inspiración al botánico Linneo para crear el género *Cinchona*. (Gentileza del Ing. Chuck Brown, EEUU).

La síntesis química de productos naturales, en cuya concepción y elaborada planificación se requiere un equilibrado uso de todas las herramientas y conocimientos disponibles sobre el tema, es considerada por muchos la forma más exigente de investigación en química orgánica. Esta disciplina intelectual, de la cual Woodward fue uno de sus iniciadores, se ha transformado en objeto del mayor énfasis de la química orgánica.

Del profesor James Hendrikson (Brandeis University) sobre RB Woodward

La búsqueda del tesoro

Durante las décadas iniciales del siglo XVII se descubrieron en América las propiedades anti-maláricas de la corteza de quina (o *chinchona*, un género de plantas oriundas de los Andes que abarca aproximadamente cuarenta especies, la mayoría de ellas árboles; ver figura 1), que los amerindios ya empleaban como tratamiento para los estados febriles. Los jesuitas, con sus frecuentes viajes al Viejo Mundo, introdujeron esta corteza en Europa (figura 2). A pesar de cierta reticencia inicial, manifiesta particularmente en Europa central e Inglaterra, para 1685 toda Europa conocía las virtudes de esta corteza, lo que generó un importante tráfico de la misma entre ambos continentes. Varias potencias europeas trataron de quebrar el monopolio español de este comercio; recién lo lograron en 1872, con el establecimiento de plantaciones de quina en la entonces colonia holandesa de Java (actual Indonesia).

A mediados del siglo XVIII se comenzó a estudiar la corteza para determinar su calidad y detectar adulteraciones. En 1811, el cirujano portugués Bernardo Gomes extrajo quina de corteza gris. Para ello agregó alcohol, luego trató la corteza con una solución acuosa de hidróxido de potasio y obtuvo cristales a los que denominó *cinconina*.

En 1817, Friedrich Wilhelm Sertürner aisló morfina tras descubrir que esta reacciona con ácidos formando sales. En Francia, Pierre Joseph Pelletier

fue designado para investigar este descubrimiento y sus posibles aplicaciones prácticas. Así, siguiendo la estrategia de Sertürner, Pelletier aisló emetina de la ipecacuana, droga importada de Sudamérica cuyos rizomas y raíces se utilizaban para tratar la disentería. Junto con Jean Bienaimé Caventou, Pelletier también aisló *estricnina*, *brucina*, *veratrina*, *piperina* y *delfinina*. En 1819 el químico alemán Wilhelm Meissner denominó a estas sustancias *alcaloides* por su comportamiento similar a los álcalis.

Hacia 1820, Pelletier y Caventou iniciaron el aislamiento de alcaloides de la corteza amarilla de quina, más efectiva contra la malaria que la corteza gris usada por Gomes. El extracto alcohólico diluido con agua y alcalinizado con hidróxido de potasio obtenido por estos investigadores no dio un precipitado cristalino como el de Gomes sino que formó una masa pegajosa color amarillo pálido, extraordinariamente amarga, soluble en agua, alcohol y éter; diferencia fundamental, esta última, con el comportamiento del material del lusitano Gomes. A partir de esta observación, Pelletier y Caventou lograron demostrar que la 'cinconina' de Gomes era una mezcla de dos alcaloides, quinina y cinconina, y pusieron fin de este modo a setenta años de investigaciones.

El aislamiento de quinina permitió evaluar cuantitativamente la calidad de las cortezas y llevar adelante regímenes más exactos de dosificación al poder administrar un producto químico puro como remedio específico para la malaria. Sin embargo,



Figura 1. Fotografía de *Cinchona pubescens*, una de las especies de quina, tomada por CH Lamoureux (Universidad de Hawai). (Reproducida por gentileza del Prof. Gerald D Carr, Departamento de Botánica de la misma Universidad).



Figura 2. Portada del libro de Sebastiano Bado (1663), donde se relata por primera vez la tan legendaria como dudosa cura de la condesa de Chinchón, esposa del virrey del Perú, producida merced al uso de corteza de quina. El libro, una férrea defensa de las virtudes de esta corteza, apareció en Europa en una época en la que buena parte de la población dudaba de sus propiedades curativas. (Reproducido por gentileza del Ing. Chuck Brown).

como farmacéuticos, Pelletier y Caventou no se arriesgaron a demostrar la capacidad curativa del producto natural e indicaron que *...algún médico hábil... uniendo la prudencia a la sagacidad* realizaría los ensayos clínicos necesarios.

Los sagaces y prudentes médicos no tardaron en aparecer, demostrando que la quinina era eficaz mientras que la cinchonina carecía de valor terapéutico como antimalárico. El distinguido farmacólogo François Magendie empleó quinina entre sus pacientes, mientras que François Clément Maillot,



Figura 3. Homenaje de Francia a Pelletier y Caventou en el sesquicentenario del aislamiento de quinina. Derecha, arriba: Sello postal conmemorativo. Abajo e izquierda, arriba: Sello postal conmemorativo en sobres alegóricos del primer día de emisión. (Reproducido por gentileza del filatelista Sr. Larry Fillion).

médico del ejército francés quien había utilizado quina en Córcega, ensayó quinina exitosamente en 1834 con las tropas estacionadas en Argel.

Más tarde se aislaron otros alcaloides de diversas especies de quina; en 1833, Delondre y Henry aislaron *quinidina*, mientras que en 1844, M Winckler aisló lo que Louis Pasteur denominaría *cinconidina*. Fue este científico francés quien también produjo las *toxinas* *cincotoxina* y *quinotoxina* haciendo actuar ácidos débiles sobre los alcaloides naturales. Estos derivados resultaron ser de singular importancia en los intentos para sintetizar quinina, que se llevarían a cabo cincuenta años después.

Pelletier y Caventou no patentaron su descubrimiento pero fueron generosamente recompensados por Francia (figura 3) con empleos, honores y con el premio Montyon de la Academia de Ciencias de París. Como empresarios, ambos farmacéuticos establecieron en la capital francesa una fábrica para extraer la droga y pronto estuvieron produciéndola a granel. Para 1826, elaboraban anualmente unos 2500kg, cantidad insuficiente para satisfacer la demanda. Esta actividad es generalmente señalada como el inicio de la industria farmacéutica moderna.

Si bien Pelletier y Caventou fueron los primeros en aislar quinina, no fueron los únicos en industrializarla. En Inglaterra, Luke Howard y su hijo John Eliot Howard hicieron lo propio, convirtiendo la suya en la empresa más importante de Inglaterra en su género. Para 1823 ya se extraía quinina en Inglaterra y, en 1854, se llegó a una producción anual de 4200kg. Colombia, que hasta 1876 no realizaba exportaciones de corteza de quina, en 1880 comercializaba unas 3000 toneladas anuales de ella, sin alcanzar a satisfacer completamente la creciente demanda.

Química aplicada para satisfacer necesidades sociales. Tras la síntesis de quinina

A sabiendas de que este alcaloide, cuyas reservas naturales eran reducidas, constituía el único tratamiento efectivo para la malaria, y que como insumo resultaba tan crítico que hasta podía determinar la prosperidad de un imperio como el británico, surgió la idea de obtener quinina sintética gracias a la entonces nueva ciencia de la química orgánica.

El primero en proponer la síntesis de quinina fue el químico alemán August Wilhelm Hofmann que trabajaba en Inglaterra por invitación del también alemán príncipe Alberto, esposo de la reina Victoria. La propuesta de Hofmann tenía como finalidad demostrar la capacidad de la química orgánica para ofrecer soluciones a las necesidades de la sociedad. En 1856 William Henry Perkin, joven discípulo de

Hofmann, siguiendo las ideas de su maestro realizó una serie de experiencias que, a pesar de no haber logrado sintetizar quinina, configurarían la base de la industria de los colorantes de anilina (ver recuadro 'Perkin y sus intentos...') y de su fortuna personal.

Paul Rabe elabora una estrategia que parece funcionar...

Cincuenta años después del famoso intento fallido de Perkin de sintetizar quinina, de mediados del

siglo XIX, se elucida completamente su estructura (figura 4). Aunque varios científicos hicieron aportes de manera concomitante, los progresos más notables en la síntesis de quinina a principios del siglo XX fueron los obtenidos en el laboratorio del químico alemán Paul Rabe, quien también había contribuido a la elucidación estructural de quinina (ver el recuadro 'El rompecabezas:...') y continuó trabajando en su síntesis por más de un cuarto de siglo. Un hito fundamental se dio en una escueta publicación de 1918 titulada *Über die partielle Synthese des Chinins* (*Sobre la síntesis parcial de quininas*), en la que

Perkin y sus intentos de síntesis de quinina. A falta de pan...

Conocedor del valor que podría tener la síntesis de quinina Hofmann, director del Royal College of Chemistry de Londres, expuso a mediados de la década de 1840 su idea de obtenerla a partir de naftilamina (desecho de la industria del gas de carbón) por hidratación con dos moléculas de agua.



Pero dado que la fórmula empírica para quinina que Hofmann intentaba usar en su proyecto ($C_{20}H_{22}N_2O_2$) era errónea ya que postulaba dos hidrógenos menos que la correcta ($C_{20}H_{24}N_2O_2$) –establecida por Adolf Strecker recién en 1854– su precoz intento estaba destinado al fracaso.

William Henry Perkin había entrado en el College en 1853 y pronto comprendió la importancia de las ideas de Hofmann, quien en 1855 lo tomó como discípulo. Contando con la fórmula empírica correcta de quinina y viendo en la aliltoluidina ($C_{10}H_{13}N$) el equivalente de casi media molécula de quinina, Perkin decidió que este constituiría un excelente material de partida para su síntesis, la cual solo requeriría de la adición de oxígeno (oxidación) con condensación de dos moléculas de aliltoluidina y posterior remoción de agua (deshidratación) del producto de esa transformación, esto es:



En su laboratorio casero durante el receso de Pascua de 1856, Perkin –que tenía en ese entonces 18 años– realizó su ansiado experimento utilizando dicromato de potasio como oxidante. Obtuvo una pasta roja que poco prometía para devolver

quinina. Repitió por eso la experiencia con anilina y observó la formación de una masa negra. Lejos de descartar el producto o desanimarse, Perkin genialmente experimentó disolver esta masa en diversos medios y encontró que, al ser disuelta en metanol, su pasta oscura adquiría un maravilloso color púrpura. Entonces tuvo un segundo chispazo de genialidad y probó sumergir unos trozos de seda en la solución. Estos resultaron magníficamente coloreados. Reconociendo que la química orgánica aplicada podría ser útil y lucrativa, Perkin estableció una fábrica para producir el nuevo colorante, al que denominó *púrpura de anilina* y que luego se conocería con la designación francesa de *mauve* (mauveína).

El nuevo color se puso de moda en 1859: la reina Victoria utilizó vestidos de ese color en la Exposición Internacional de 1862 y en el casamiento de Eugenia de Montijo con Napoleón III. En 1880 se imprimieron estampillas conocidas como *penny mauve* o *penny lilac*, que se utilizaron hasta 1901 (ver figura 1). En cinco años, gracias a la mauveína, Perkin hizo su fortuna; obtuvo una patente para su invención en 1865.

Los colorantes de anilina, derivados del intento de Perkin de sintetizar quinina, constituyeron el catalizador del desarrollo de la industria química

durante el siglo XIX. Muchas de las gigantescas compañías químicas como BASF, Hoechst, Ciba e ICI, comenzaron su existencia como fábricas de colorantes de anilina antes de diversificarse hacia la fabricación de otros productos. Irónicamente, durante sus más que centenarias existencias, el único producto que ninguna de ellas logró sintetizar fue el que estimuló el trabajo inicial de Perkin: quinina.



Figura 1. Sello postal de un penique color malva, conocido como *penny lilac*. Fue impreso por primera vez en 1880 y se mantuvo en vigencia hasta 1901. Mauveína, preparada accidentalmente por William H Perkin durante sus infructuosos intentos de síntesis de quinina, fue el primer colorante sintético.

Lecturas sugeridas

- DEULOFEU V, 1956, 'William Henry Perkin y el Desarrollo de la Industria Química Orgánica - Centenario del Descubrimiento del Primer Colorante Sintético', *Ciencia e Investigación*, 12, 387-394.
- GARFIELD S, 2001, *Mauve: How One Man Invented a Color that Changed the World*, Norton & Company, Nueva York.
- METH-COHN O y SMITH M, 1994, 'What Did W. H. Perkin Actually Make When He Oxidised Aniline to Obtain Mauvein?', *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1*, 5-7.

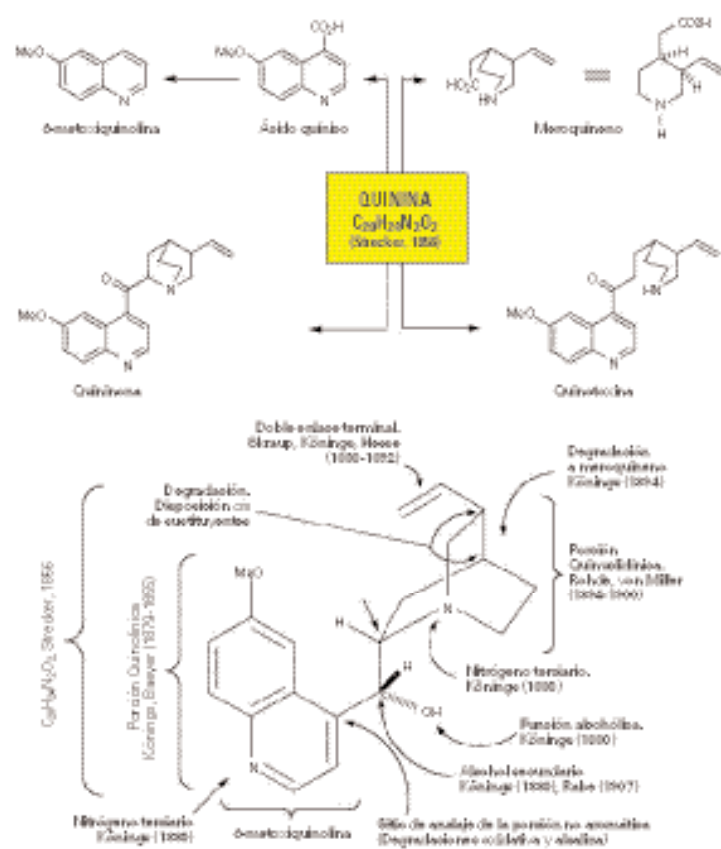


Figura 4. Determinación estructural de quinina mediante procesos de degradación (parte superior) y reacciones características de grupos funcionales. En la parte inferior se detallan algunas de las pistas claves conducentes a la elucidación estructural del producto natural.

Rabe y Kindler dieron a conocer una secuencia de pasos de síntesis para reconstruir quinina desde quinotoxina. La etapa clave de este procedimiento era la ciclación de *N*-bromoquinotoxina, para regenerar la porción quinclidínica por formación de la unión C₈-N, con producción de una mezcla de quinonina y quinidina (figura 5). Las contribuciones de Rabe, incluyendo la síntesis de dihidroquinina, publicada en 1931 (figura 6), sugirieron que la síntesis total de quinina podía reducirse a sintetizar quinotoxina.

...y Robert B Woodward la usa 25 años después, asombrando al mundo entero

Durante la segunda guerra mundial, la provisión de quinina fue considerada crítica para los ejércitos aliados ya que miles de soldados murieron de malaria en las campañas de África y del Pacífico. Las plantaciones holandesas de quina en la isla de Java habían sido la mayor fuente de corteza y Amsterdam reunía las reservas europeas de quinina, pero la toma de Holanda por Alemania en 1940 y la invasión militar

japonesa a Java en marzo de 1942 cortaron abruptamente los suministros. Esto causó alarma entre los aliados y originó una serie de programas de investigación en búsqueda de drogas alternativas.

Edwin Land, fundador de Polaroid, en búsqueda de un sustituto de quinina para mantener a su empresa en actividad recurrió en 1942 al profesor Robert Burns Woodward, de la Universidad de Harvard, quien resolvió su problema, y aprovechó la ocasión para solicitar al empresario ayuda económica para desarrollar su propio plan para la síntesis de quinina.

Mientras tanto, Vladimir Prelog, quien ya había hecho aportes a la estereoquímica de quinina (ver recuadro 'El rompecabezas...'), logró en 1943 degradar quinotoxina a un derivado de homomeroquineno (homólogo de meroquineno), volviendo a obtener quinotoxina a partir de los productos de degradación. Así se fortaleció en Woodward la idea de que una buena ruta hacia la quinotoxina podría partir de la condensación de un derivado de homomeroquineno con el fácilmente accesible quininato

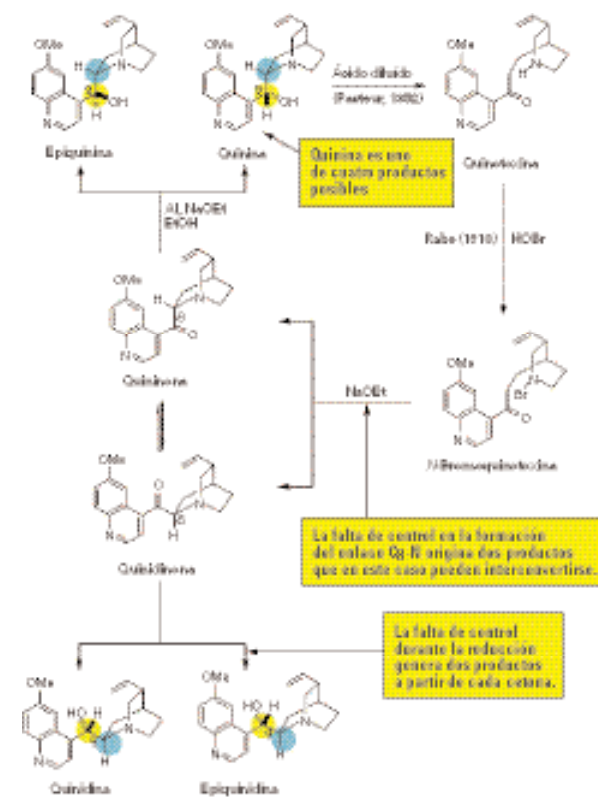


Figura 5. Curso probable de la síntesis de quinina de Paul Rabe a la luz de la química orgánica moderna. En 1918, Rabe publicó su síntesis de quinina a partir de quinotoxina, un producto de la acción de ácidos diluidos sobre quinina dado a conocer medio siglo antes por Louis Pasteur. Esta transcurría por intermedio de *N*-bromoquinotoxina y quinonina. Los círculos amarillos y celestes muestran las diferentes configuraciones de los cuatro posibles productos resultantes de la síntesis.

El rompecabezas: La degradación de quinina para elucidar su estructura

El estudio de los productos naturales enriquece la ciencia, originando nuevos conceptos teóricos y experimentales. Como se ha relatado en varios artículos de CIENCIA HOY numerosos medicamentos surgieron de investigaciones sobre estos productos. En el caso de la quinina, hacia 1880 se hizo evidente que antes de emprender su síntesis se necesitaría conocer detalladamente su estructura y las reacciones químicas en las que podía participar. Este criterio probó ser válido años más tarde, cuando la degradación química de la quinina permitió postular su estructura química, y utilizar las observaciones realizadas en el curso de los estudios estructurales para guiar la estrategia de su síntesis.

La resolución de la estructura química de la quinina demandó algo más de un cuarto de siglo y puso a prueba el ingenio de los más renombrados químicos orgánicos de la época.

El químico ruso Alexander Mikhailovich Butlerov utilizó, en 1879, diversas reacciones químicas para aislar ácido quinínico demostrando que la quinina contenía una quinolina oxigenada, identificada luego por Zdenko Hans von Skraup como una 6-metoxiquinolona. Varios trabajos de Wilhelm Königs publicados a partir de 1880 establecieron que la quinina debería poseer una función alcohólica y que sus dos nitrógenos no estaban unidos a hidrógeno. Además, los grupos de Skraup, Königs y O Hesse demostraron que la quinina contaba con un doble enlace al extremo de una cadena.

Sendas degradaciones (alcalina y oxidativa) permitieron a Königs, A Baeyer y otros deducir el punto de anclaje del sustituyente no aromático a la

quinolina, mientras que Königs fue capaz de obtener meroquineno (meros = parte) en 1894, por degradación con ácido diluido. Esta subestructura monocíclica resultó importante para elucidar la porción no aromática de la quinina.

La quinotoxina, producto obtenido por Pasteur en 1853 al tratar quinina en un medio ligeramente ácido, resultó relevante para entender aspectos químicos de la quinina que serían de extraordinaria importancia en planes sintéticos futuros tales como los concebidos por Uskokovic y Stork. Asimismo, una serie de trabajos publicados por Rohde y von Miller entre 1894 y 1900 sobre quinotoxina sugirieron que la porción no aromática contendría un nitrógeno terciario que formaría parte de una estructura bicíclica.

En 1906, Königs consolidó el conocimiento estructural adquirido, en 1907 Rabe y J Hoerlin demostraron la presencia de una función alcohólica secundaria, estableciendo su ubicación al obtener quinonina por oxidación y, finalmente, en 1908 Rabe sugirió la estructura correcta de la quinina. Estudios simultáneos permitieron proponer la estructura de los restantes alcaloides de la quina y su estereoquímica. Este conocimiento resultó clave para acometer cualquier empresa en pos de la síntesis, ya que al contar con cuatro carbonos asimétricos, solo una de las 16 estructuras posibles (2⁴) correspondería a la quinina natural.

La resolución de la estereoquímica de quinina en relación a quinidina, cuyo iniciador fue Pasteur en 1852, es un ejemplo de este esfuerzo. Estudios de la degradación de estas sustancias

demonstraron, a fines del siglo XIX, que la quinina y la quinidina deben poseer idéntica estereoquímica en C₃ y C₄ ya que ambas generaban quinotoxina. Ello fue confirmado por Rabe al obtener el mismo meroquineno por degradación de los dos alcaloides, y evidenció además que los sustituyentes de C₃ y C₄ en el meroquineno deberían encontrarse del mismo lado del plano molecular. Esta hipótesis fue demostrada concluyentemente por Prelog recién en 1944.

Estos resultados permitieron demostrar que la quinina y la quinidina difieren solamente en la configuración de C₈ y C₉. Se observó que únicamente la segunda puede formar un éter cíclico mediante una unión carbono-oxígeno entre el alcohol secundario y el doble enlace, lo que permitió establecer la configuración de C₈ en este alcaloide y concluir que la quinina presenta una configuración opuesta en ese centro. La configuración de C₉ fue resuelta definitivamente recién en 1932 y Prelog quien también demostró que C₃ posee la configuración absoluta *R* en quinina y quinidina. Con toda esta información fue posible escribir estructuras de quinina y quinidina con las configuraciones absolutas en sus cuatro centros asimétricos.

Lecturas sugeridas

TURNER RB y WOODWARD RB, 1953, 'The Chemistry of the Cinchona Alkaloids', *The Alkaloids*, Vol. 3, Capítulo 16, Manske RHF (ed), Academic Press, Nueva York.

de metilo (figura 6). Merced al logro de Prelog, y asumiendo la validez de las conclusiones de Rabe resultaba aceptable pensar que la elaboración del derivado de homomeroquineno equivaldría a contar con una ruta sintética hacia quinina.

El desafío principal que planteaba la síntesis del derivado requerido consistía en lograr la correcta incorporación de las cadenas laterales diferentemente sustituidas, que debían estar dispuestas *cis* (del mismo lado del ciclo nitrogenado). La originalidad del enfoque de Woodward radicó en visualizar que el esqueleto básico de homomeroquineno podría obtenerse desde una isoquinolina, para

cuya elaboración existían protocolos generales desde principios de siglo.

En la práctica, estas ideas resultaron algo más difíciles de concretar que lo previsto y la conversión de 7-hidroxisoquinolina en el éster etílico de homomeroquineno propuesto (figura 7), lograda en colaboración con William von Eggers Doering, requirió de alrededor de 20 etapas discretas. Finalmente, el 11 de abril de 1944, Woodward y Doering obtuvieron 30mg de *d*-quinotoxina sintética. En plena guerra mundial, este acontecimiento tuvo su eco en la prensa popular; el *New York Times* exaltó el logro el 4 de mayo con un título de tapa: 'Synthetic Quinine Produced, Ending

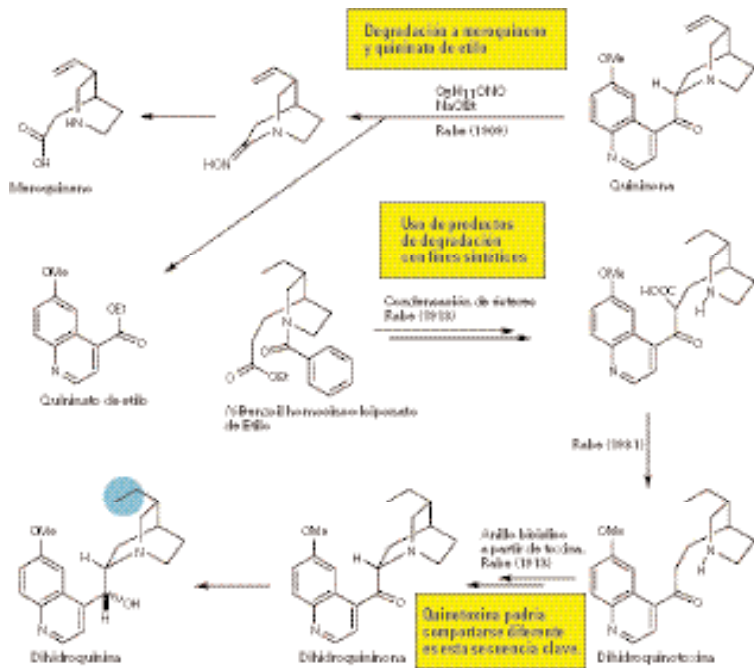


Figura 6. Contribuciones de Paul Rabe y sus colaboradores a la síntesis total de quinina. Rabe condujo la degradación de quinina con nitrato de amilo a meroquineno y quininato de etilo (1909) y luego empleó este último en la reacción de condensación de ésteres de Rabe desarrollada en 1913, como etapa clave para efectuar la síntesis total de dihidroquinina, publicada en 1931. En la secuencia se hace uso de la ciclación de dihidroquinotóxina a dihidroquinina, transformación análoga a la descrita por el propio Rabe en 1918. Dihidroquinina carece del doble enlace terminal característico de quinina (en celeste).

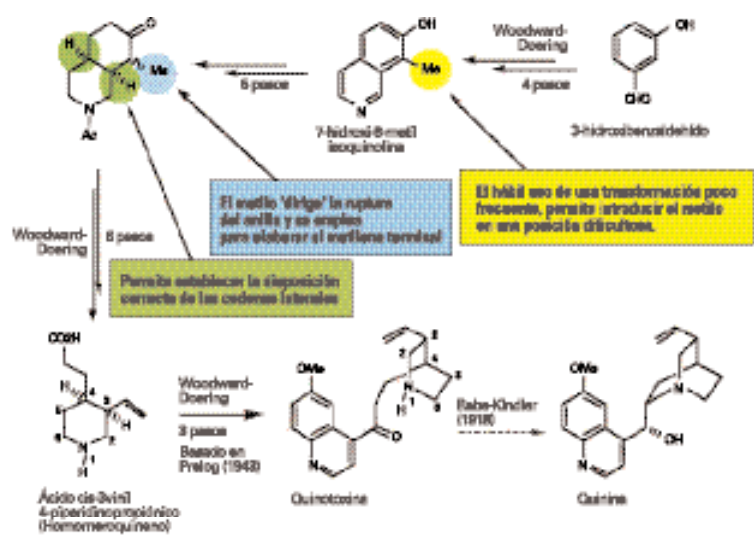


Figura 7. Aportes de Woodward-Doering a la síntesis total de quinina. La obtención de homeroquineno por intermedio de una isoquinolina y su posterior transformación en quinotóxina.

Century Search ('Se produjo quinina sintética culminando un siglo de búsqueda'), remarcando en la nota que se había duplicado la altamente complicada arquitectura de molécula de quinina... lo cual representaría uno de los más importantes logros del siglo. La revista *Science News Letter* aclamó triunfalmente el hito vital para el esfuerzo de la guerra, recalando que se había hecho sin la ayuda de un árbol.

La buena nueva fue comentada en el *Oregon Journal*, mediante una caricatura mostrando la química sintética en el ropaje de un soldado aliado luchando frente a la pérdida de petróleo, caucho y quinina, como así también en la revista *Life* bajo el título 'Quinine: Two Young Chemists End a Century's Search by Making Drug Synthetically from Coal Tar' ('Quinina: Dos jóvenes químicos culminan un siglo de investigaciones elaborando la droga sintéticamente a partir de alquitrán de carbón').

De haberse concretado a escala industrial, la síntesis de quinina de Woodward-Doering habría resultado casi 200 veces más cara que el producto natural. Sin embargo, académica y científicamente esta síntesis representó un hito difícil de igualar en su tiempo, ya que a pesar de su complejidad fue llevada a cabo utilizando metodologías convencionales, al alcance de cualquier químico de la época; Woodward la completó a los 27 años, capturando tanto la admiración como la imaginación pública. Por este y muchos otros logros destacados, obtuvo el premio Nobel de Química en 1965 y es considerado uno de los fundadores de la química orgánica sintética moderna.

Los dos artículos titulados 'The Total Synthesis of Quinine' ('La síntesis total de quinina') de 1944 y 1945 –una comunicación preliminar el primero y un trabajo completo con una detallada parte experimental el segundo– sugirieron que Woodward y Doering fueron los primeros en sintetizar quinina. Utilizando terminología actual, el trabajo de Woodward-Doering representaría una *síntesis formal* de quinina, al recorrer el camino desde los materiales de partida hasta quinotóxina, aceptando que la secuencia establecida por Rabe y Kindler en 1918 completaría la síntesis. Lamentablemente, esta premisa en la que se basó Woodward para titular su trabajo resultó no ser del todo correcta: no fue quinina lo que estos químicos sintetizaron. Presumiblemente, por las carencias padecidas en la Alemania de la primera guerra mundial, el poco detallado procedimiento dado a conocer por Rabe en 1918 para convertir quinotóxina en quinina no fue examinado detalladamente, como lo reconoció el propio Rabe años después. En efecto, estudios posteriores demostraron que utilizando esa estrategia Rabe difícilmente pudo haber obtenido quinina con los recursos a su alcance.

Seis milenios de malaria en una breve historia

El conocimiento de la malaria data desde los orígenes de las antiguas civilizaciones. Se la menciona describiendo sus síntomas en antiguos textos chinos, hindúes y egipcios. Homero la cita en *La Ilíada*, mientras que Aristófanes, Aristóteles, Platón y Sófocles se refieren a ella. La enfermedad es mencionada por Hipócrates, quien observa que su incidencia es mayor en las estaciones lluviosas. La prematura muerte de Alejandro el Magno a los 33 años ha sido considerada por algunos como causada por la malaria.

La enfermedad afectó particularmente al imperio romano, donde se la llamaba 'fiebre romana'. Era tan conocida y difundida en la Europa renacentista que Shakespeare la señala en una de sus obras. Curiosamente, no hay referencias a la enfermedad en escritos precolombinos mayas y aztecas. Posiblemente la enfermedad provenga de las junglas africanas, donde aún persiste, y su diseminación se produjo acompañando grandes migraciones humanas, incluyendo el tráfico de esclavos.

Actualmente, alrededor de 500.000.000 de personas están expuestas a la malaria endémica. Unos 2.500.000 de seres humanos mueren anualmente a causa de ella de los cuales 1.000.000 son niños. El incremento del tráfico aéreo internacional ocasiona esporádicos casos en zonas libres de malaria.

Durante siglos la lucha se hizo a ciegas pero, como se describe más abajo, desde fines del siglo XIX se sabe que los agentes causales de la enfermedad son protozoarios del género *Plasmodium* (*vivax*, *falciparum*, *malariae* y *ovale*) y que la misma se transmite por la picadura de la hembra del mosquito *anopheles*. Dentro del organismo humano (y de otros animales), el plasmodio desarrolla diversos estadios de su ciclo de vida; en uno de ellos causa la ruptura masiva, sincrónica de glóbulos rojos

que contienen una de las formas del parásito. Este fenómeno se produce periódicamente y causa debilitamiento del enfermo y fiebres intermitentes, que constituyen las principales manifestaciones clínicas de la enfermedad. Aparentemente, la quinina es efectiva contra el parásito porque incrementa la acidez dentro de él, interrumpiendo su ciclo vital. Además, su efecto febrífugo ayuda a sobrellevar los picos de fiebre que son típicos de la malaria y que pueden causar la muerte. Algunos parásitos viables se alojan en el organismo humano fuera del alcance de la droga produciendo recurrencias de la enfermedad a pesar del tratamiento.

El descubrimiento de la corteza de quina en el siglo XVII permitió desarrollar tratamientos eficaces. En 1696 Morton presentó la primera descripción clínica detallada de la malaria y de su tratamiento con corteza de quina. Este tratamiento reemplazaba el anterior que consistía en el suministro de purgantes y bebidas alcohólicas con extractos vegetales y en la práctica de sangrías.

En 1717, Giovanni Lancisi asoció la enfermedad con vapores venenosos producidos durante inundaciones, de donde surgió el término malaria (mal aire) y en 1740 Horace Walpole introdujo este vocablo en la lengua inglesa al describir: *a horrid thing called the mal'aria that comes to Rome every summer and kills one (una horrible cosa llamada la malaria que viene a Roma cada verano y lo mata a uno)*.

El aislamiento de quinina y las experiencias médicas posteriores de Magendie y Maillot marcaron el inicio del tratamiento racional y específico de malaria. En 1880, Charles Louis Alphonse Laveran identificó el agente causante de la malaria humana al observar cómo este destruía los glóbulos rojos sanguíneos, mientras que la hipótesis del mosquito como agente

transmisor fue formulada científicamente en 1882 y en 1885 Camillo Golgi identificó los plasmodios *vivax* y *malariae*, mientras que Sakharov en 1889 y los médicos Ettore Marchiafava y Angelo Celli en 1890 identificaron al *Plasmodium falciparum*.

En 1891, Dimitri Leonidovich Romanowsky describió tinciones para identificar los parásitos y Paul Ehrlich descubrió una débil actividad antimalárica en el colorante azul de metileno; en 1894 sir Patrick Manson formuló detalladamente la hipótesis de que los mosquitos transmiten malaria; en 1897 sir Ronald Ross demostró la presencia de oocistos del parásito en el tejido intestinal de hembras de anofeles y, en 1898, Giovanni Batista Grassi demostró que los anofeles son los transmisores de la malaria humana.

El descubrimiento del insecticida DDT y su uso masivo desde 1950 hicieron pensar que se controlaría definitivamente el mosquito y con ello la malaria, pero esto demostró no ser cierto; las masivas dosis de DDT utilizadas provocaron cambios ecosistémicos notables que llevaron a prohibir el uso del insecticida sin haber logrado extinguir al mosquito.

Si bien se conoce el ciclo de vida del parásito desde 1948, recién entre 1976 y 1982 se formularon teorías sobre las causas de episodios periódicos de remisión de la enfermedad. Esta continúa siendo un flagelo mundial y se espera que nuevas estrategias permitan al ser humano volcar a su favor el curso de esta larga batalla. Recientes publicaciones de la secuencia y análisis funcional de los genomas de *Plasmodium falciparum* y *P. Yoelii* [*Nature* 419, 498-542 (2002)] y del mosquito vector *Anopheles gambiae* [*Science* 298, 129-149 (2002)], deberían facilitar el desarrollo de nuevas drogas, insecticidas, vacunas y posiblemente mosquitos transgénicos incapaces de albergar al parásito.

Analizada la secuencia de Rabe a la luz de la química orgánica moderna se puede concluir que, de haber sido efectiva, hubiera dado lugar a quinina y a otros tres diastereoisómeros (figura 5), por carecer de control estereoquímico sobre los enlaces formados, es decir, sobre la configuración de los centros asimétricos que se hubieran generado. Para una apropiada valora-

ción del merecimiento del logro de Woodward-Doering, es importante señalar que a mediados del siglo XX los químicos orgánicos no disponían de metodologías de control estereoquímico en reacciones conducentes a estereoisómeros, por lo que el control configuracional durante la síntesis no constituía gran preocupación y ese detalle pasó inadvertido en su época.

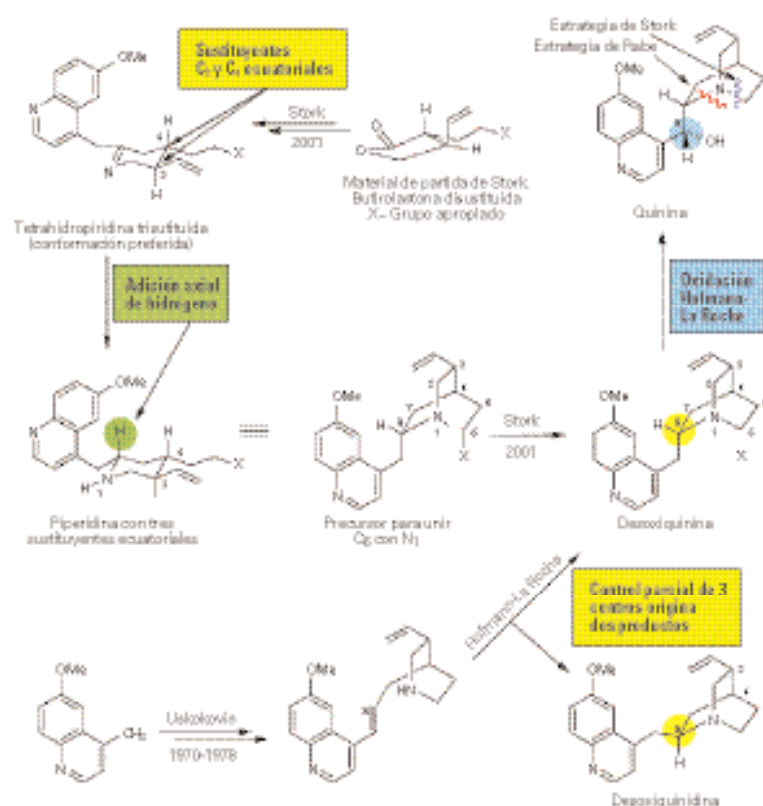


Figura 8. Relación entre las síntesis totales de quinina de Uskokovic y Stork. El grupo de Uskokovic (abajo) publicó en la década de 1970 una serie de trabajos que culminaron con el reporte de la síntesis total de quinina con control estérico en C₃, C₄ y C₉. La falta de control en la formación de la unión C₈-N₁ condujo a la obtención de dos productos: desoxiquinina y desoxiquinidina. Este grupo desarrolló un protocolo para la introducción controlada del alcohol secundario en C₉, que fue luego utilizado por Stork en su síntesis. El enfoque no tradicional de Stork consistió en elaborar desoxiquinina mediante la formación del enlace clave C₆-N₁ en un precursor piperidínico de configuración definida en C₃, C₄ y C₈. Stork accedió a dicho precursor mediante la apropiada selección del material de partida y una serie de transformaciones químicas que incluyeron la adición axial de hidrógeno a un enlace C=N. Arriba y a la derecha se muestran las diferencias conceptuales entre las estrategias sintéticas de Uskokovic y Stork.

La síntesis de quinina es examinada desde una perspectiva industrial

Recién en la década de 1960, investigadores de la compañía farmacéutica Hoffmann-La Roche dirigidos por Milan Uskokovic, estudiando la síntesis de alcaloides de quina demostraron que el protocolo de Rabe resultaría inapropiado para sintetizar quinina, a

Robert Burns Woodward, uno de los padres de la química orgánica sintética moderna. En plena segunda guerra mundial desarrolló una ingeniosa síntesis formal de quinina que le valió reconocimiento mundial.



menos que fuera sometido a modificaciones sustanciales. Este grupo escrutó todas las secuencias de síntesis previas y desarrolló un nuevo esquema sintético siguiendo una estrategia similar a la de Woodward-Doering, empleando homomeroquineno como intermediario pero dotando a la secuencia de mayor control estérico. Es así que hasta 1970, cuando los resultados de Uskokovic comenzaron a publicarse, no existía un protocolo confiable para las últimas etapas de la síntesis de quinina.

A pesar de los avances de Uskokovic, algunas etapas tenían control estereoquímico parcial. En una de ellas se obtenía mezcla en partes iguales de desoxiquinina y desoxiquinidina; a partir de los derivados individuales estos investigadores lograron introducir la función alcohólica secundaria exclusivamente en C₉ con la estereoquímica correcta, generando respectivamente quinina y quinidina, esta última una importante droga para el tratamiento de los trastornos del ritmo cardíaco. Por estas y otras contribuciones, Uskokovic fue declarado 'inventor del año' en 1994.

Uskokovic produjo varias síntesis totales de quinina, ninguna de las cuales resultó ser completamente estereoselectiva por carecer en su tiempo de las herramientas sintéticas necesarias para lograr ese objetivo; sin embargo, empleando estrategias diseñadas por Uskokovic y colaboradores en la década de 1970, dos grupos lograron sendas síntesis totales estereocontroladas de quinina, las que fueron publicadas a principios de 2004.

En el siglo XXI se concreta la primera síntesis total estereoselectiva de quinina... tras más de 50 años de incubación

Los conceptos de control estérico, incipientes en 1944, evolucionaron en las décadas siguientes. En 1946 Gilbert Stork efectuó progresos en la elaboración de intermediarios hacia quinina, con cierto grado de control sobre los sustituyentes. Sin embargo, pasaron muchos años hasta que él y sus colaboradores pudieron publicar su trabajo 'The First Stereoselective Total Synthesis of Quinine' (La primera síntesis total estereoselectiva de quinina), aparecido en 2001.

Durante 80 años, los químicos orgánicos enfocaron la síntesis de quinina siguiendo la estrategia de formación del sistema quinuclidínico originalmente concebida por Rabe. Empleando métodos y conceptos modernos de síntesis orgánica así como resultados previos de indudable valor en el diseño de su estrategia, Stork realizó un drástico cambio de enfoque. Así, mientras Rabe, Woodward, Prelog y Uskokovic pensaron que la síntesis del producto natural podría alcanzarse efectuando la unión clave C₈-N₁,

Stork eligió realizar la unión C₆-N₁ como llave de entrada a la quinuclidina (figura 8) y combinar esta transformación con la introducción controlada del alcohol secundario desarrollada por Uskokovic.

Esta elección redujo el problema a controlar la configuración de un solo centro en un ciclo de tetrahidropiridina, dos de cuyos sustituyentes ya se encuentran en la favorable posición ecuatorial. El intermediario

La evolución de la terapia antipalúdica. Vigencia de quinina

La quinina fue durante cuatro siglos el único remedio antimalárico eficaz. A pesar de la constante aparición de nuevas drogas con indicaciones específicas, la quinina aún se emplea para casos severos de la enfermedad y ante cepas del plasmodio resistentes a otras drogas antimaláricas. La *plasmocina* (1928) y *acriquina* (1930) fueron de los primeros antimaláricos sintéticos. Luego se desarrolló *atabrina* (Mepacrina), tratando de hacer coincidir en una molécula rasgos estructurales de la quinina y del azul de metileno. La *atabrina* fue empleada particularmente en el sudeste asiático durante la segunda guerra mundial; es un buen agente antimalárico pero tiene algunos efectos colaterales, por ejemplo, tiñe de amarillo la piel de los enfermos.

Finalizada la guerra apareció la *cloroquina* (Aralen), que es efectiva tanto para prevenir como para curar todas las formas de malaria. Lamentablemente, el desarrollo de cepas resistentes restringió su uso. También se emplearon

combinaciones de *pirimetamina* con Dapsona (Maloprim) o *sulfadoxina* (Fansidar), pero las numerosas cepas resistentes y los efectos colaterales observados condenaron estas combinaciones al desuso en vastas regiones del planeta.

En 1946 se lanzó *proguanil* (Clorguanida, Paludrina) como preventivo. Su empleo continúa vigente en algunos países y en 1998 se elaboró una costosa combinación de *proguanil* con *atovaquona* (Malarona) que constituye una excelente asociación preventiva y paliativa. La *mefloquina* (Lariam) que guarda semejanza estructural con la quinina fue introducida durante la guerra de Vietnam. Su empleo ha declinado debido a la aparición de resistencia y efectos colaterales indeseables.

Durante la década de 1980 se incorporó el *Halofantrín*, pero noticias sobre de casos de resistencia y efectos colaterales están haciendo declinar su uso. Hacia mediados de esa década se comenzaron a utilizar en

embargo, con sus 400 años de documentada actividad antimalárica, es muy probable que la quinina continúe gozando por un tiempo razonable de inusual protagonismo en el grupo selecto de moléculas sencillas al servicio incondicional de la restauración de la salud humana.



Figura III. Serie de seis sellos postales de la República de Ruanda conmemorativos del sesquicentenario del aislamiento de quinina, emitidos en 1970. Izquierda, arriba: Planta usada como antimalárico en la medicina tradicional china; el empleo de estas drogas no está autorizado en Europa y América y, aunque pueden asociarse con *mefloquina* para mejorar su actividad, ya comienzan a producirse casos de resistencia. La batalla contra la malaria está muy lejos de ser ganada. Sin duda, las próximas décadas mostrarán la aparición de nuevas y más poderosas drogas para combatir el flagelo; sin

Lecturas sugeridas

BUTLER A y HENSMAN T, 2000, 'Drugs for the Fever', *Education in Chemistry*, 151, 152 y 158.
DRONSFIELD A, 2001, 'Malaria Prevention - The Lariam Controversy', *Education in Chemistry*, 9.

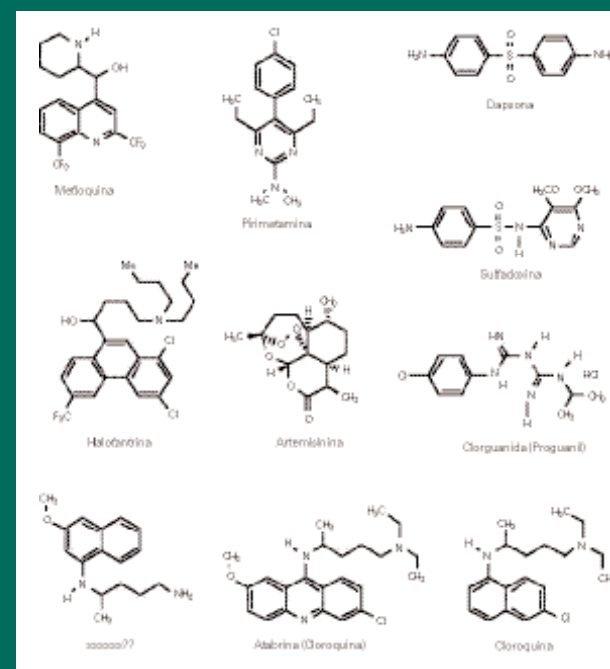


Figura II. Diversidad estructural de los recursos farmacológicos para el combate de la malaria.

tetrahidropiridínico de Stork requiere la favorable incorporación de un hidrógeno axial y, una vez colocados todos los sustituyentes del ciclo nitrogenado en posición ecuatorial, resulta relativamente sencillo formar la quinuclidina conducente a desoxiquinina. El conocido paso de introducción específica del alcohol secundario requerido culmina esta elegante secuencia sintética produciendo (-)-quinina.

Para la sociedad, y por su retraso en la carrera por satisfacer la demanda de quinina, es improbable que esta síntesis constituya una fuente alternativa para proveer el producto natural, como lo reconociera el mismo Stork: *El valor de la síntesis no tiene nada que ver con el valor comercial de quinina, es como la solución de un antiguo teorema: favorece el avance de la ciencia.* Para los autores del trabajo, este logro posiblemente entrañe la merecida satisfacción de haber triunfado con holgura en un terreno donde tantos y durante tanto tiempo intentaron lo mismo con éxito esquivo.

A pesar de que la síntesis orgánica ha evolucionado a pasos agigantados durante el último medio siglo, gracias a la disponibilidad de nuevas metodologías, reactivos, herramientas analíticas más sensibles y técnicas digitales que permiten visualizar estructuras y predecir sus propiedades, la síntesis de productos naturales continúa siendo un desafío para el ingenio y la tenacidad de los químicos orgánicos, tal como lo resumiera Woodward: *La estructura conocida pero inaccesible representa para el químico lo que para otras personas la montaña sin escalar, el mar sin cartografiar, el campo sin cultivar, el planeta ignoto... El*

singular desafío que la síntesis química presenta a la imaginación creativa y a unas manos expertas garantiza su existencia mientras los seres humanos sigan escribiendo libros, pintando cuadros e inventando cosas bellas o prácticas, o ambas cosas a la vez. CH



Edmundo A Rúveda
Doctor en Farmacia y Bioquímica, UBA.
Profesor titular d.e. Departamento Química Orgánica, Facultad de Ciencias Bioquímicas y Farmacéuticas, Universidad Nacional de Rosario e Investigador Superior Contratado de CONICET en el Instituto de Química Orgánica de Síntesis-IQUIOS- (CONICET-UNR).
eruvada@fbioyf.unr.edu.ar



Teodoro S Kaufman
Doctor, Universidad Nacional de Rosario.
Profesor Asociado d.e. Departamento Farmacia, Facultad de Ciencias Bioquímicas y Farmacéuticas, Universidad Nacional de Rosario e Investigador Independiente de CONICET en el Instituto de Química Orgánica de Síntesis-IQUIOS- (CONICET-UNR).
tkaufman@fbioyf.unr.edu.ar

Lecturas sugeridas

BALL P, 2001, "What a Tonic", *Chemistry in Britain*, octubre, p. 26-29. Disponible en: http://www.chemsoc.org/chembytes/ezone/2001/ball_oct01.htm

BENFEY TO y MORRIS PJT (eds.), 2001, 'Quinina', en *Robert Burns Woodward: Architect and Artist in the World of Molecules*, The Chemical Heritage Foundation, Filadelfia, capítulo 7, p. 57.

BOWDEN ME y BENFEY TO, 1992, 'First Reactions-A Synthesis and Analysis', *Robert Burns Woodward and the Art of Organic Synthesis*, Beckman Center for the History of Chemistry, EEUU, p. 21.

ROUHI MA, 'Quinine Revisited, Early Efforts to Synthesize Quinine Make a Complex Story, the Historical Record Shows', *Chem. Eng. News*, 7 de mayo de 2001. Disponible en <http://pubs.acs.org/cen>

STORK G, NIU D, FUJIMOTO A, KOFT ER, BALKOVEC JM, TATA JR y DAKE GR, 2001, 'The First Stereoselective Total Synthesis of Quinine', *J. Am. Chem. Soc.*, 123, 3239-3242 y referencias allí citadas.

Para una mejor comprensión de algunos términos químicos, ver:

GARRAHAN PJ y TESTONI JE, 1992, 'Vida y simetría especular', *Ciencia Hoy*, 17, 64; ídem, 1992, 20, 1.

KAUFMAN TS, COLOMBO MI y RÚVEDA EA, 1992, 'Ciencia y arte de construir moléculas', *Ciencia Hoy*, 18, 48-57.

Todas las publicaciones consignadas se hallan disponibles en IQUIOS.

