

La quinina. Historia y Síntesis

David Amurrio D.

Departamento de Servicios de Laboratorio
Universidad Católica Boliviana San Pablo
Cochabamba, Bolivia
e-mail: amurrio@ucbcba.edu.bo

Introducción

(6-Methoxy - quinolin-4-yl) - (5-vinyl-1-aza - bicyclo[2.2.2]oct-2-yl) - methanol: nombre técnicamente correcto aunque poco acogedor para uno de los alcaloides más importantes en la medicina: la quinina (Figura 1). Nacida de la corteza de la quina, hermoso árbol nativo de los bosques húmedos andinos, la quinina pasó a ser, por más de tres siglos, la única sustancia disponible para tratar la malaria, terrible enfermedad que aún hoy en día afecta a más de 200 millones de personas y deja un saldo de aproximadamente un millón de decesos anuales [11]. Declarada la sustancia que más alivio ha aportado al sufrimiento humano [12], la quinina empezó a ser desplazada hace un par de décadas con la introducción de compuestos sintéticos, aunque marcó recientemente su retorno cuando aparecieron las primeras manifestaciones de resistencia a los fármacos modernos. Largamente perseguida como objetivo a ser obtenido por síntesis, recién cedió a los esfuerzos de la comunidad científica cuando G. Stork de la Universidad de Columbia [10] anunció la primera síntesis estereo selectiva este pasado mes de mayo. Celebramos este nuevo hito para revisar su historia y comentar la estrategia sintética utilizada.

Historia de la quinina y la quinina en la historia

Más que una presentación exhaustiva de hechos históricos, remontaremos el curso del tiempo tocando al azar diversos hitos, importantes algunos, triviales los demás, en una manera no muy distinta del curso de los grandes ríos amazónicos que los quineros recorrían en búsqueda de la mágica corteza. Su origen se pierde en la bruma de las leyendas [2]. Cuentan que la condesa del Chinchón esposa del Virrey de Lima fue salvada del terrible mal por una infusión de corteza de quina. Agradecida, se dedicó a distribuir la corteza entre los enfermos, encomendando posteriormente esta tarea humanitaria a los jesuitas que vieron así incrementado su poder en el nuevo mundo y la introdujeron posteriormente en Europa como "*Pulvis jesuitici*". Lo cierto es que

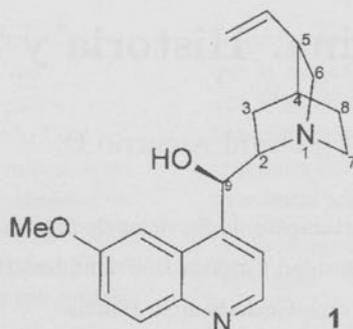


Figura 1: La Quinina.

la primera referencia histórica de administración de corteza de quina a un enfermo de paludismo ocurre en 1630 en la persona de López de Cañizares, corregidor de Loja. La leyenda sin embargo persistió y en 1753 Linneo creó el género *Cinchona* en memoria de la condesa pero introduciendo así un error ortográfico. El conocimiento que los pueblos originarios tenían sobre las propiedades de la quina ha sido muy debatido en el pasado aunque no satisfactoriamente resuelto, lo cierto es que las cortes europeas percibieron tempranamente la importancia de las exploraciones científicas, razón por la cual encontramos al gran explorador y descubridor de la quina en el Alto Peru: Don Tadeo Haenke en América en 1776 por encargo de Carlos IV [6]. Muchos años después se sabría que las quinas bolivianas descritas por Haenke tenían el mayor contenido del alcaloide. Un cuarto de siglo después, extractos y tinturas de corteza de quina estaban presentes en la mayor parte de las farmacopeas europeas: la capacidad de curar el paludismo, endémico en zonas tropicales, fue uno de los factores que posibilitaron la expansión del colonialismo europeo en Africa y Asia.

Como principio activo, la quinina recién fue aislada en 1820 por J. B. Caventou y J. Pelletier, estableciéndose desde entonces como la sustancia más amarga reconocible por la lengua humana: 0.5 ppm: equivalente a poder reconocer una molécula entre 36 millones. La cuantificación del contenido en quinina en la corteza de quina permitió reconocer la superioridad de las variedades bolivianas, llevando a una explotación exagerada de los bosques de quina. Frente a estos hechos, el Mariscal Andrés de Santa Cruz promulgó una ley en 1834 limitando la explotación y extracción de corteza de quina. En esos tiempos, Bolivia era probablemente una de las naciones más prósperas de América del Sur gracias al valor de sus exportaciones de quina y plata. La ley quedó como letra muerta mientras la demanda mundial crecía, las grandes potencias coloniales de la época: Inglaterra, Francia, Holanda buscaban librarse del virtual monopolio que Bolivia y Perú tenían sobre la quina, intentando establecer plantaciones en sus colonias en Africa y Asia (1845). Todas ellas fracasaron. En esos años, actos ilícitos de contrabando de semillas de quina silvestre estuvieron entremezclados con estudios científicos, como testimonio el estudio realizado sobre la compleja taxonomía de las quinas bolivianas por Weddell en 1849. Su trabajo sería completado casi 100 años después por Stanley (1931).

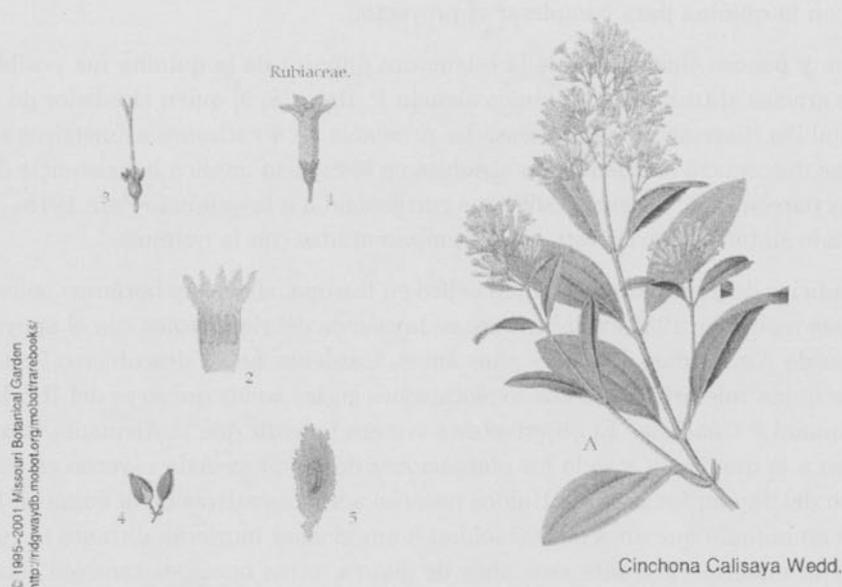


Figura 2: *Cinchona Calisaya* Webb. Extraído de un grabado de H.A. Köhler, *Medicinal Pflanzen*, 1887.

Seguramente fueron sueños de fortuna y grandeza los que animaron al joven W. H. Perkin, de 18 años, a intentar obtener quinina por una vía sintética en 1857. Empresa absurda y condenada al fracaso si consideramos su estructura molecular, pero no considerada imposible para los conocimientos de la época. En vez de quinina, Perkin obtuvo otro producto, de color púrpura, como las vestiduras reales, al cual bautizó como *mauveína*, colorante que le aseguró una fortuna más allá de toda imaginación y que marcó el inicio de la moderna industria química orgánica. Irónicamente, la estructura correcta de la mauveína recién fue establecida en 1994 y publicada en una revista que lleva el nombre del más insigne químico Inglés: W. H. Perkin.

Los embates de las potencias coloniales para poseer la quinina dieron finalmente fruto en 1865 cuando un oscuro súbdito británico, C. Ledger, logró sacar 12 libras de semillas de quina del Alto Beni y las vendió a Holanda. Estas fueron remitidas a la isla de Java donde se establecieron plantaciones. La suerte hizo que las semillas recolectadas por el sirviente de Ledger: Manuel Incra Mamani correspondieran a variedades de alto rendimiento (~10%). Para 1876 el contenido de quinina en las cortezas estaba en 13.25% y en 1930 el sudeste asiático estaba realizando el 90% de la producción mundial estimada en 1 millón de libras de quinina extraída de la nueva variedad bautizada *Cinchona Ledgeriana* [4].

Cuando el empresario francés F. de Lesseps inició la construcción del Canal de Panamá en 1883 no se imaginaba que un año después la malaria y la fiebre amarilla estarían cobrando la vida de 200 trabajadores cada mes. A pesar de la quinina el proyecto entró en quiebra cinco años después. Cuando los Estados Unidos retomaron el proyecto, adoptaron medidas preventivas contra la fiebre amarilla y la malaria, y

contaron con la quinina para completar el proyecto.

La larga y penosa elucidación de la estructura química de la quinina fue posible en gran parte gracias al trabajo del químico alemán P. Rabe [8, 9] quien alrededor de 1907 exploró también diversas vías sintéticas. La presencia de 4 carbonos asimétricos sobre los cuales se desconocía la orientación absoluta en el espacio implica la existencia de 16 estructuras parecidas de las cuales sólo una correspondía a la quinina. Para 1918, Rabe había logrado sintetizar varias estructuras emparentadas con la quinina.

Ante indicios de un próximo estallido bélico en Europa, el célebre botánico boliviano M. Cárdenas realizó en 1937 exploraciones en la cuenca del río Coroico con el apoyo del Kinabureau de Amsterdam [1]. Tres años antes, Cárdenas había descubierto 2 nuevas especies de quina mientras realizaba exploraciones en las zonas quineras del Río Bopi, Mapiri, Tipuani y Challana. El objetivo esta vez era impedir que la Alemania Nazi tuviese acceso a la quinina. Cuando las plantaciones de quina en Asia cayeron en manos del Imperio del Japón, los Estados Unidos pasaron a ser rescatistas de la quina en Bolivia, lo que no impidió que unos 60.000 soldados americanos murieran durante la guerra a causa de la malaria. Durante esos años de guerra, otras opciones también estaban siendo exploradas y en 1944 R. B. Woodward (premio Nobel de Química 1965) y W. E. Doering [13] lograron sintetizar estructuras relacionadas con la quinina. La prensa de la época, quizás traumatizada por la caída de las plantaciones de quina en el oriente, quizás deseando confundir al enemigo, difundió incorrectamente la noticia de que se había logrado sintetizar quinina, información que después se infiltró en textos, tratados y enciclopedias. Se tuvo que esperar la década de 1970 para constatar que investigadores de la multinacional Hoffmann-La Roche [5] habían obtenido mezclas sintéticas de quinina y epímeros derivados de la quinidina, otro alcaloide presente en la corteza pero sin las propiedades de la quinina. La estrategia empleada por estos investigadores adolecía de una falta de estereoselectividad en los carbonos C-8 y C-9 (Figura 1). Los últimos años del milenio transcurrieron en la búsqueda de nuevas aplicaciones para la quinina. Así, en 1980, B. Sharpless (premio Nobel de Química 2001) utiliza la quinina como ligando e inductor asimétrico en la síntesis de dióxidos asimétricos [7]. La metodología en parte desarrollada por Sharpless se conoce hoy como catálisis asimétrica y la reacción que inventó con la quinina está entre los primeros ejemplos publicados. En la década de los 90 se descubre la utilidad de la quinina como bloqueador del canal de potasio en sistemas biológicos y abre nuevas perspectivas para tratar males como el glaucoma y el mal de Parkinson. Al caer el telón de la historia sobre el milenio encontramos que la quinina se cotizaba todavía a 2.70 \$US la onza y seguía siendo extraída de la corteza de la quina. El nuevo milenio trajo consigo la primera síntesis de la quinina [10].

Primera síntesis estereoselectiva total de la quinina

La síntesis orgánica moderna, no sólo busca reproducir la conectividad de los elementos que constituyen una estructura molecular, sino también reproducir la orientación absoluta de la molécula en el espacio. La dificultad propia a este enunciado reside en el hecho de que un carbono asimétrico (aquel que posee cuatro sustituyentes diferentes)

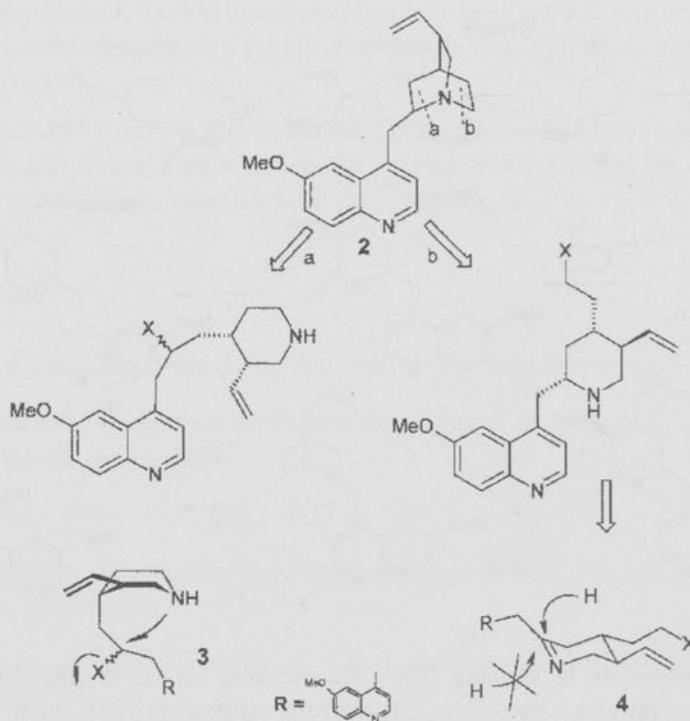


Figura 3: Análisis retrosintético [10].

puede existir bajo dos formas reticulares: estructuras idénticas salvo en lo que concierne a su orientación absoluta, resultando una ser equivalente a la imagen en el espejo de la otra (equivalente a la relación que existe entre una mano derecha y una mano izquierda). En el caso de la síntesis de la quinina, la principal dificultad reside justamente en la existencia de 4 centros asimétricos (Figura 1: C-2, C-4, C-5, C-9). Cada uno de estos centros puede existir independientemente como su imagen reticular, dando lugar a la existencia posible de $2^4 = 16$ diastereo-isómeros, todos salvo uno con propiedades diferentes a la quinina.

Técnicamente, resulta muy difícil inducir una configuración absoluta en cada centro asimétrico en forma independiente de modo que la síntesis de estructuras complejas requiere que se implementen estrategias estereoquímicas donde un centro asimétrico induce la existencia de otros centros asimétricos en forma estereo-controlada.

Resultados previos [13] indicaron la posibilidad de inducir la conformación absoluta en C-9 por oxidación de la deoxyquinina 2 (Figura 3). Un análisis retrosintético [3] entre las opciones *a* y *b* (Figura 3) demuestra que la vía clásica "*a*" postulada previamente [13, 5] adolece de una pésima estereo selectividad puesto que en la etapa de transición el grupo vinilo inductor está alejado del centro de reacción 3. La vía "*b*", en cambio, aunque aparentemente más compleja, permite un excelente estereo control al formar un ciclo con 3 sustituyentes en posición ecuatorial 4.

La síntesis completa está resumida en la Figura 4. En ella podemos constatar cómo

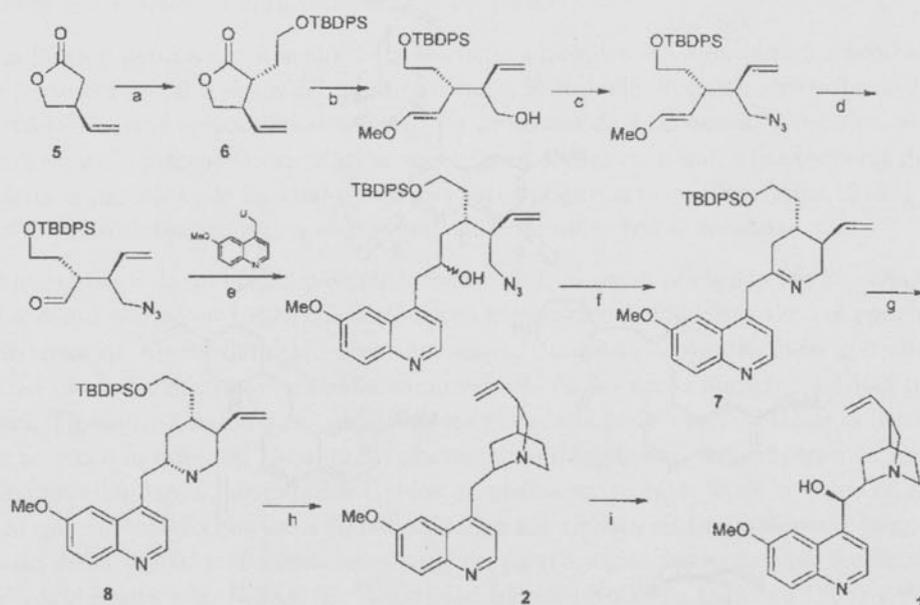


Figura 4: Síntesis de la Quinina [10]. Condiciones: a) (1) $\text{Et}_2\text{NH}/\text{AlMe}_3$, (2) $\text{TBS-Cl}/\text{Imidazole}/\text{DMF}$, (3) $\text{LDA} - 78^\circ\text{C}$, $\text{ICH}_2\text{CH}_2\text{OTBDPS}$, (4) PPTS (0.3 eq.), EtOH , 12h, reflujo xileno 8 – 10h. b) (1) DIBAL-H , -78°C , (2) $\text{Ph}_3\text{P}=\text{CHOMe}$. c) $\text{PH}_3\text{P}/\text{DEAD}$, $(\text{PhO})_2\text{P}(\text{O})\text{N}_3$. d) 5N HCL , $\text{THF}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$. e) $\text{THF}-78^\circ\text{C}$, NaHCO_3 aq f) (1) DMSO , $(\text{ClCO})_2$, NEt_3 (2) Ph_3P , THF , reflujo. g) NaBH_4 , MeOH/THF . h) (1) $\text{HF}/\text{CH}_3\text{CN}$ (2) $\text{MsCl}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (3) CH_3CN , reflujo. i) (1) NaH/DMSO (2) O_2 .

un único centro asimétrico en la estructura **5** induce la existencia de otros centros asimétricos en forma controlada. Dicho control puede realizarse explotando detalles del mecanismo de transformación o por medio de un control sobre el sustrato que entonces retiene información estereoquímica crítica (absoluta o relativa) en uno o varios centros estereoquímicos.

La síntesis completa está resumida en la Figura 4. En ella podemos constatar como un precursor sencillo **5**, caracterizado por tener un único centro cuya estereoquímica absoluta está definida, puede llegar a inducir los tres centros asimétricos restantes de manera estereo-controlada, proceso que pasamos a detallar a continuación.

La creación del segundo centro asimétrico puede observarse en la transformación de la estructura **5** en **6**, constatándose que el sustituyente original en **5** obliga al nuevo sustituyente en **6** a ubicarse del otro lado del plano adoptado por el ciclo de la lactona. Una serie de transformaciones relativamente sencillas se encadenan, realizando la apertura del ciclo original y transformando los diferentes grupos funcionales hasta llegar a la estructura **7**, etapa previa a la inducción del tercer centro asimétrico.

La transformación de **7** en **8** sólo requiere de la adición de hidrógeno al doble enlace de la imina en **7**. Dicha adición podría realizarse tanto desde una posición superior como inferior al plano definido por el doble enlace. La adición superior pronosticada y obser-

vada en la estructura **8** ha sido explicada previamente (Figura 3, estructura **4**) y explota la mayor estabilidad energética propia de ciclos de seis carbonos con sustituyentes en posición ecuatorial.

La creación del cuarto y último centro asimétrico puede observarse en la transformación de la estructura **2** en **1**, inducción previamente reportada [5] completando así la primera síntesis estereoselectiva total de la quinina.

Referencias

- [1] M. Cárdenas. *Memorias de un Naturalista*. Ed. Don Bosco, La Paz, 1972.
- [2] M. Cárdenas. *M. Manual de Plantas Económicas de Bolivia*. Ed. Los Amigos del Libro, Cochabamba, 1989.
- [3] E.J. Corey. *Chem. Soc. Rev.*, 17(111), 1988.
- [4] M. Frontaura. *Descubridores y Exploradores de Bolivia*. Ed. Los Amigos del Libro, La Paz, 1971.
- [5] G. Grethe, H.S. Lee, T. Mitt, y M.R. Uskokovic. *J. Am. Chem. Soc.*, 100(589), 1978. y ref. cit.
- [6] T. Haenke. *Introducción a la Historia Natural de la Provincia de Cochabamba y Circunvecinas*. Ed. Los Amigos del Libro, Cochabamba, 1974.
- [7] R.A. Johnson y K.B. Sharpless. En *Catalytic Asymmetric Synthesis, Ojiwa, I.*, Weinheim, 1993. Ed. VCH.
- [8] P. Rabe, E. Ackerman, y W. Schneider. *Ber.*, 40(3655), 1907.
- [9] P. Rabe y K. Kindler. *Chem. Ber.*, 51(466), 1918.
- [10] G. Stork, R.A. Niu, A. Fujimoto, E.R. Koft, J.M. Balkovec, J.R. Tata, y G.R. Dake. *J. Am. Chem. Soc.*, 123(3239), 2001.
- [11] WHO. Report 2000. En *World Health in Statistics*.
- [12] M.E. Wolff, editor. *Burger's Medicinal Chemistry and Drug Discovery*. John Wiley, New York, 5ta. edición, 1997.
- [13] R.B. Woodward y W.E. Doering. *J. Am. Chem. Soc.*, 66(849), 1944.