

LA QUININA, EL SÍMBOLO DE LA XXII OLIMPIADA IBEROAMERICANA DE QUÍMICA-2017

Quinine, the symbol of the XXII Ibero-American Chemistry Olympiad-2017

Javier Nakamatsu, Patricia Gonzales Gil*

La quinina, presente en la corteza de la quina (Cinchona) que es originaria de los Andes sudamericanos, es uno de los medicamentos naturales que ha salvado más vidas en toda la historia de la humanidad. Su importancia económica como tratamiento contra la malaria generó la búsqueda de una ruta para su síntesis, lo cual promovió, a su vez, el desarrollo de la síntesis orgánica y marcó el inicio de la química orgánica industrial. La quinina, tan vinculada no solo a la historia del Perú sino a la de la síntesis orgánica, fue resaltada en la XXII Olimpiada Iberoamericana de Química-2017

Palabras clave quinina, síntesis orgánica, productos naturales

Quinine, present in the bark of the cinchona tree, native to the South American Andes, is one of the natural medicines that has saved more lives in the history of humanity. Its economic importance, as a treatment for malaria, generated a search for its synthetic route. This promoted the development of organic synthesis and marked the beginning of industrial organic chemistry. Quinine, a compound so connected not only with the history of Peru but also with that of organic synthesis, was highlighted in the XXII Ibero-American Chemistry Olympiad-2017.

Keywords: quinine, organic synthesis, natural products

El alcaloide quinina fue elegido como el símbolo de la XXII Olimpiada Iberoamericana de Química (OIAQ) que se realizó en Lima en el 2017 debido a su importancia mundial como medicamento y a su estrecha relación con el Perú. El descubrimiento de este compuesto despertó tan gran interés que, indirectamente, dio lugar al nacimiento de la química orgánica industrial, como se verá más adelante. La elucidación de la compleja estructura química de la quinina y de las rutas sintéticas para fabricarla en el laboratorio sirvió para elaborar las preguntas del área de orgánica de esta competencia (Figura 1).

EL DESCUBRIMIENTO DE LA CURA DE LA MALARIA

La quinina es un compuesto químico que se encuentra en la corteza del árbol de la quina (*Cinchona*, Figura 2), que crece naturalmente en Sudamérica, principalmente en

Venezuela, Colombia, Ecuador, Perú y Bolivia, por lo general, entre los 1200 y 3000 m.s.n.m. La corteza de la quina es uno de los medicamentos naturales más importantes de la farmacopea y fue el primer remedio efectivo utilizado para combatir la malaria, una enfermedad que dieztaba la población europea en los siglos XV-XVIII. Aun hoy en día, la malaria es una enfermedad muy extendida a nivel mundial. En el 2016 afectó a 216 millones de personas, de las cuales 445 000 murieron, con lo que ocupó el sexto lugar entre las mayores causas de muerte en los países con bajos recursos¹.

Si bien se sabe que la corteza de la quina (también llamada árbol de calenturas) era conocida por las culturas precolombinas, no se utilizó para combatir la malaria pues esta enfermedad fue traída por los europeos y luego por los esclavos provenientes de África. Durante la época del virreinato del Perú, alrededor de 1630, Pedro Leyva, un cacique indígena de Loja (hoy Ecuador), utilizó la infusión de la corteza para

* Los autores, doctores en química y bioquímica, respectivamente, son investigadores y profesores de química de la PUCP, integrantes del Comité Permanente de la Olimpiada Peruana de Química y miembros organizadores de la XXII Olimpiada Iberoamericana de Química, OIAQ-2017.

Contacto: javier.nakamatsu@pucp.pe y pgonzales@pucp.edu.pe

1. "World malaria report 2017". World Health Organization, Geneva, 2017. (📄)



Figura 1. Logo (izquierda) y medalla de bronce (derecha) de la XXII Olimpiada Iberoamericana de Química mostrando la molécula de quinina. El logo y la medalla fueron diseñados por Evelyn Salazar.

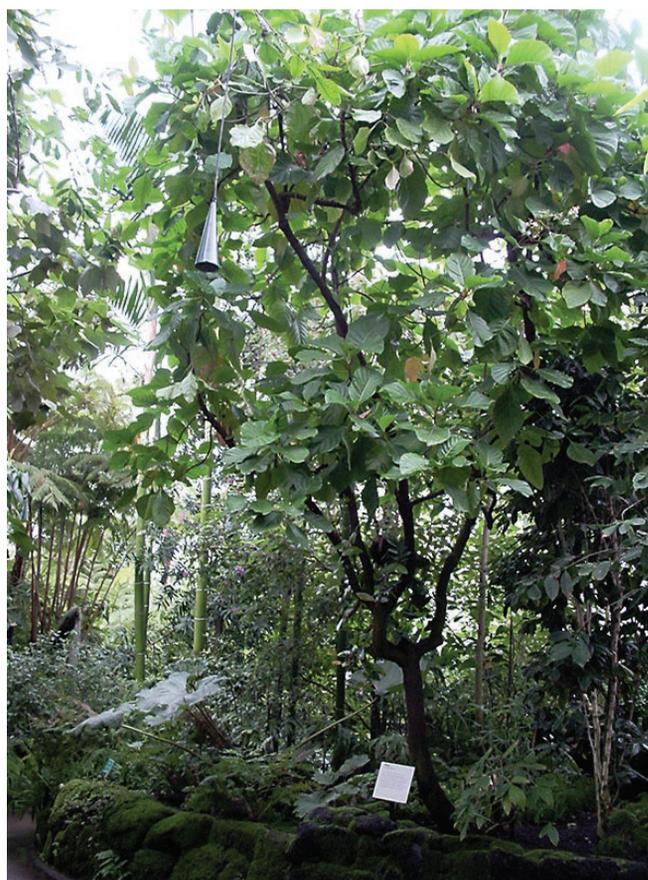


Figura 2. (arriba, izquierda), antigua imagen de las hojas de cinchona en un libro de Alexander von Humboldt de 1808; (arriba, derecha) una imagen actual del árbol de la quina (*Cinchona officinalis*) en el Enid A. Haupt Conservatory del jardín botánico de Nueva York. (abajo) fragmentos de corteza del árbol de la quina. Fuentes: (arriba, izquierda) Von Humboldt, A. y Bonpland, A.: “Plantes équinoxiales recueillies au Mexique : dans l’île de Cuba, dans les provinces de Caracas, de Cumaná et de Barcelone, aux Andes de la Nouvelle Grenade, de Quito et du Pérou, et sur les bords du rio-Negro de Orénoque et de la rivière des Amazones.” Tomo 1. F. Schoell: Paris, 1808. (arriba, derecha.) página web del New York Botanical Garden; (abajo) página web de la Farmacia-Museo Aramburu (Plentzia, España).



tratar a pacientes con malaria debido a sus propiedades para combatir la fiebre.^{2,3} El éxito de este medicamento fue luego difundido por los sacerdotes jesuitas en el siglo XVII, por lo que en esos tiempos se le conoció como la “corteza de los jesuitas” o “corteza del Perú”. Sin embargo, la aceptación de este remedio contra la malaria en Europa tuvo muchos detractores inicialmente, en algunos casos debido a su asociación con los jesuitas y en otros por la comercialización de otras cortezas por mercaderes inescrupulosos o por la extracción de otras especies de cinchona con bajo contenido del compuesto activo⁴. Aunque existen historias disímiles sobre si fue el XIV virrey del Perú (1629-1639) o su esposa, la condesa de Chinchón, quien salvó su vida gracias a esta corteza, se relaciona a ellos el nombre científico de la quina: Cinchona. Podemos encontrar un relato sobre este acontecimiento en “Los polvos de la condesa” (Ricardo Palma, 1872)⁵:

“Atacado de fiebres un indio de Loja llamado Pedro de Leyva bebió, para calmar los ardores de la sed, del agua de un remanso, en cuyas orillas crecían algunos árboles de quina. Salvado así, hizo la experiencia de dar de beber a otros enfermos del mismo mal, cántaros de agua, en los que depositaba raíces de cascarilla. Con su descubrimiento vino a Lima y lo comunicó a un jesuita, el que, realizando la feliz curación de la virreina, prestó a la humanidad mayor servicio que el fraile que inventó la pólvora.

Linneo, tributando en ello un homenaje a la virreina condesa de Chinchón, señaló a la quina el nombre que hoy le da la ciencia: Chinchona.

En cuanto al pueblo de Lima, hasta hace pocos años conocía los polvos de la corteza de este árbol maravilloso con el nombre de polvos de la condesa.”

Dada la extensión de la distribución geográfica afectada por la malaria y la alta mortalidad asociada a esta enfermedad, se considera que la corteza de la cinchona es el medicamento que ha salvado o aliviado al mayor número de vidas⁶.

Por la importancia que la corteza de la quina adquirió a nivel mundial, en 1825, este árbol fue incorporado en el diseño del segundo escudo nacional del Perú como el representante de los recursos naturales provenientes de la flora del país. Si bien el diseño del árbol cambió, su simbolismo se mantuvo en el tercer escudo nacional creado en 1950 y que



Figura 3. Escudo nacional del Perú de 1825 (arriba) y 1950 (abajo) (Imágenes de dominio público, Wikimedia Commons). (📄)

2. Revelo, J.: “El médico aborigen Pedro Leiva y la quina”, en “El cóndor, la serpiente y el colibrí, la OPS /OMS y la salud pública en el Ecuador del siglo XX”. Fierro, R.; Hermida, C.; Granda, E.; Jarrín, H.; López R. (editores), Editorial Trazos, Quito, 2002. pp 40-42.
3. Naranjo, P. “Pedro Leiva y el secreto de la quina” *Revista Ecuatoriana de Medicina*, 1979, 15 (6), 393-402. (📄)
4. Meshnick, S. R.; Dobson, M. J. “The History of Antimalarial Drugs”, en Rosenthal, P.J. ed. “Antimalarial Chemotherapy: Mechanism

- of Action, Resistance and New Directions in Drug Discovery”, Humana Press, Totowa, 2001. pp 15-16. (📄)
5. Palma, R. “Los polvos de la condesa” en Tradiciones Peruanas – segunda serie. Montaner y Simón, Barcelona, 1893.
6. Honigsbaum, M.; Willcox, M. “Cinchona”, en “Traditional Medicinal Plants and Malaria”, Willcox, M.; Bodeker, G.; Rascanaivo, P., (eds). CRC Press, Boca Raton, 2005. pp 22-37. (📄)

se utiliza hasta el día de hoy (Figura 3).

Dada la importancia de esta corteza como única cura para la malaria en ese entonces, las potencias europeas pugaban por tener acceso y control sobre este recurso. Por ello, el explorador inglés Clements Markham, junto con Richard Spruce, fueron encomendados por la corona británica para recolectar diversas especies de quina en las montañas de Ecuador, Perú y Bolivia (Figura 4). En 1860 se realizó el primer traslado de semillas y plantas vivas desde el Perú a

Inglaterra. El propósito final de la misión fue cultivar las plantas en el Kew Gardens y llevarlas a la India y otras colonias inglesas, donde se establecieron grandes plantaciones para la producción de la corteza de la quina que, luego de 20 años de su introducción, superaron las 200 toneladas anuales⁷.

7. Williams, D. "Clements Robert Markham and the Introduction of the Cinchona Tree into British India, 1861" *The Geographical Journal*, 1962, 128, 431-442 (📄)

DATOS INTERESANTES SOBRE LA QUININA

- La quinina, también ha sido administrada para evitar calambre muscular y la artritis así como fármaco abortivo. Además de su uso medicinal, es utilizada como saborizante del agua tónica (consumida inicialmente como profiláctico contra la malaria).

- En 1852 la quinina fue calificada como "la sustancia más potente para polarizar la luz" por W. Herapath, esto dio lugar a que más adelante se pudieran fabricar filtros de luz compuestos por cristales de sulfato de yodoquinina (herapatita) embebidos en nitrocelulosa²³. Woodward participó en este desarrollo colaborando con la empresa Polaroid¹⁶.

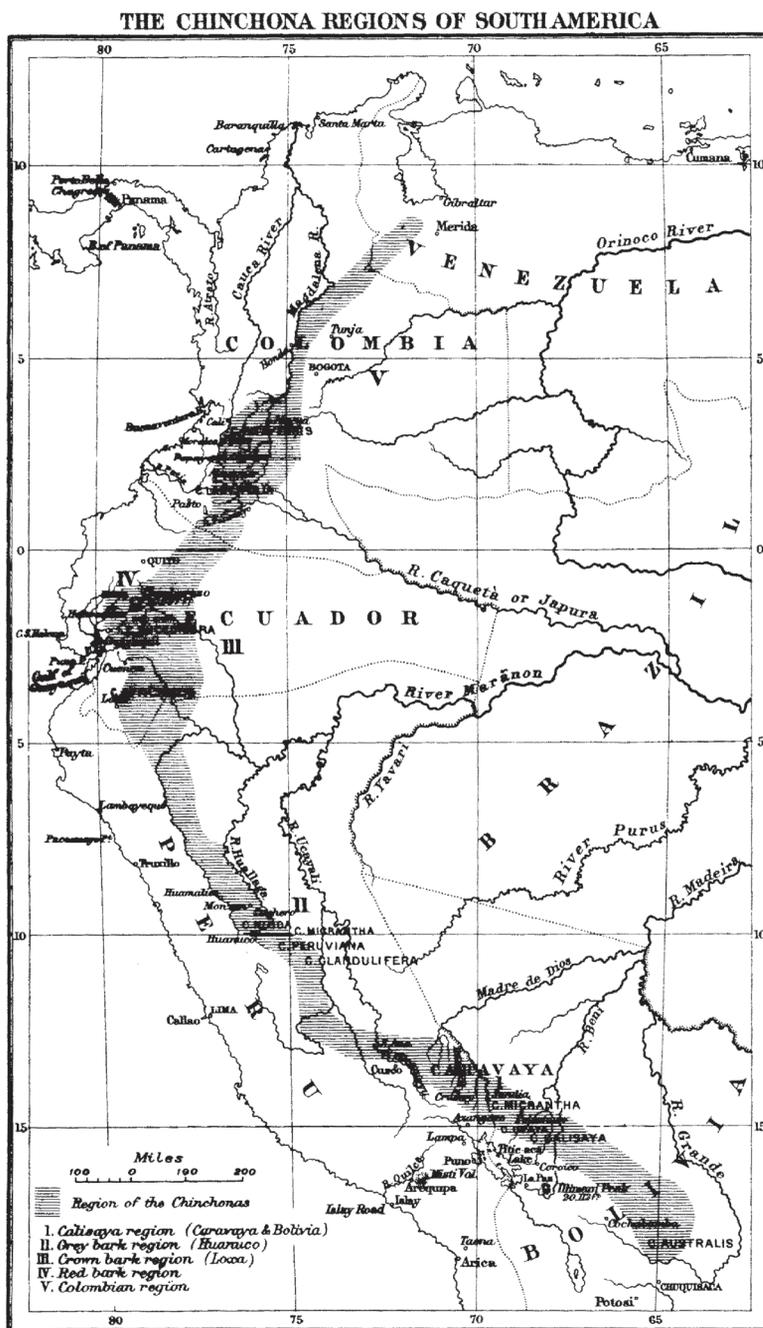


Figura 4. Territorios explorados por Markham en 1859-1860 para acopiar plantas y semillas de diversas variedades de quina. Reproducido de referencia 7: Williams, D., Clements Robert Markham and the Introduction of the Cinchona Tree into British India, 1861. *The Geographical Journal*, 1962, 128 (4), 431-442. Obtenido por medio de JSTOR. (📄)

ESTRUCTURA QUÍMICA DE LA QUININA

En 1810, el portugués Gomes logró aislar una mezcla de cristales de alcaloides de la corteza de la quina. Diez años después, los químicos franceses Joseph Caventou y Pierre Pelletier lograron aislar el compuesto activo de la corteza de la quina, lo que permitió su producción industrial para ser destinado especialmente a los soldados y colonos europeos en varias partes del mundo. Hasta ese momento, toda

la quinina utilizada como medicamento provenía de la corteza de los árboles que crecían en Sudamérica⁸.

Los primeros estudios de la estereoquímica de la quinina fueron realizados por Louis Pasteur en 1852 quien determinó que era levógira. La fórmula molecular correcta de la quinina, $C_{20}H_{24}N_2O_2$, fue determinada por Adolph Strecker en 1854⁹. En esa época no existían las técnicas espectroscópicas que utilizamos en la actualidad, por lo que la elucidación

8. Turner, R. B.; Woodward, R. B. "The Chemistry of the Cinchona Alkaloids" *The Alkaloids: Chemistry and Physiology*, 1953, 3, 1-63. (📖)

9. Strecker, A. "Untersuchungen über die Constitution des Chinins" *Justus Liebigs Ann. Chem.*, 1854, 91, 155-170. (📖)

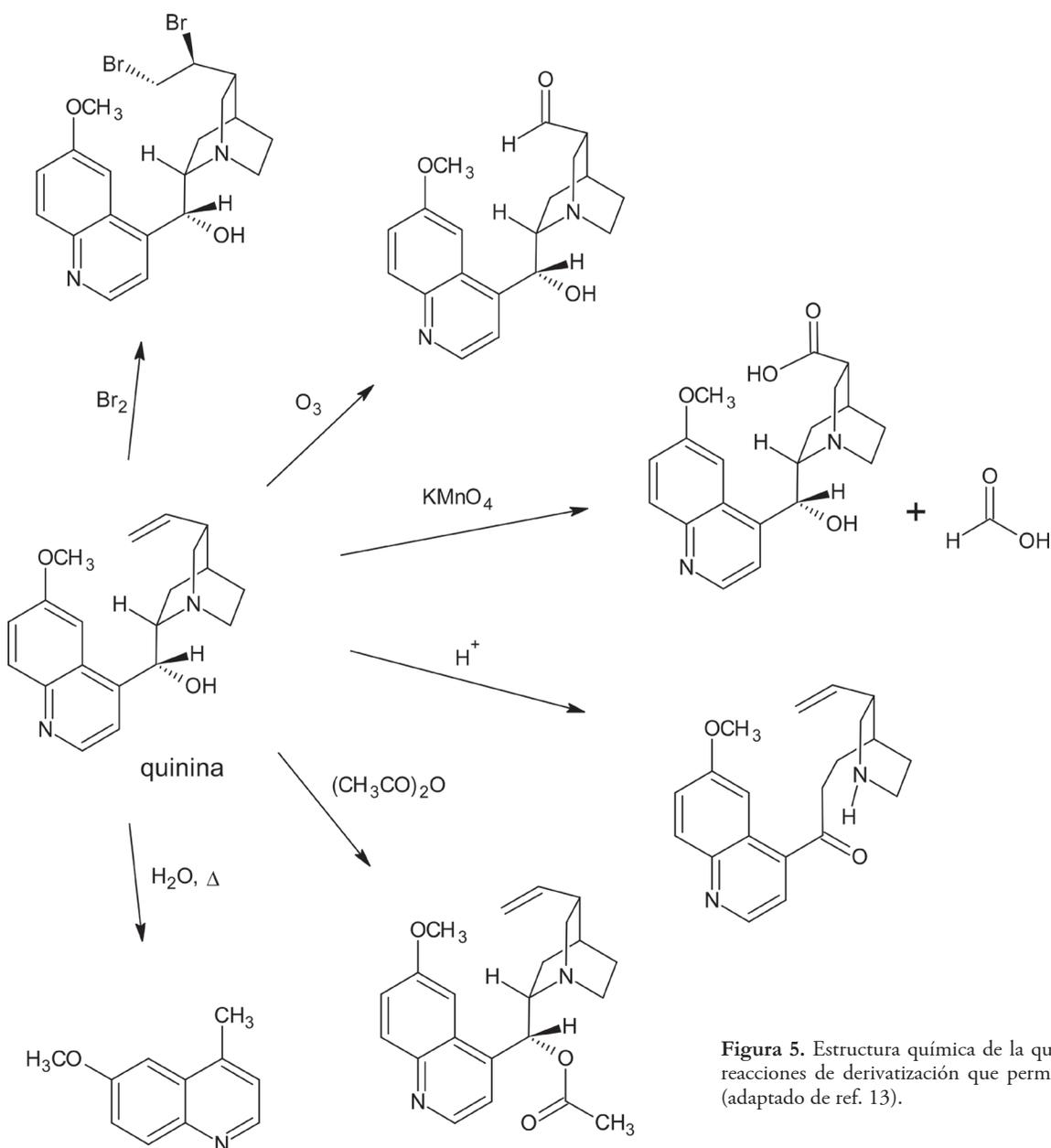


Figura 5. Estructura química de la quinina y algunas de las reacciones de derivatización que permitieron su elucidación (adaptado de ref. 13).

ción de las estructuras químicas se hacía a partir de múltiples derivatizaciones y degradaciones, lo cual requirió el trabajo de muchas personas a lo largo de muchos años. Recién en 1907 se logró conocer cómo estaban conectados los átomos en esta tan deseada molécula.¹⁰ (Figura 5). Los grupos funcionales presentes en la quinina pudieron ser identificados, por ejemplo, por la adición cuantitativa de bromo y haluros de hidrógeno que indicaron la existencia de un doble enlace C=C, el cual se verificó que era terminal porque la reacción con permanganato de potasio dio lugar al ácido fórmico además de otro ácido carboxílico. Por otro lado, se comprobó también la existencia de un grupo hidroxilo, que pudo ser acetilado con anhídrido acético y también convertido a cloruro con PCl_5 en cloroformo. La identificación de los productos del rompimiento por fusión alcalina de la quinina permitió obtener información importante acerca de la estructura del esqueleto quinolinico. Una de las preguntas del área de química orgánica de la XXII Olimpiada Iberoamericana de Química retó a los estudiantes a plantear el resultado de algunas de las derivatizaciones mencionadas (figura 5¹¹). La dificultad de esta pregunta queda reflejada en que solo dos participantes la resolvieron completamente mientras que el resto tuvo muchas dificultades para hacerlo, como puede verse en la figura 6.

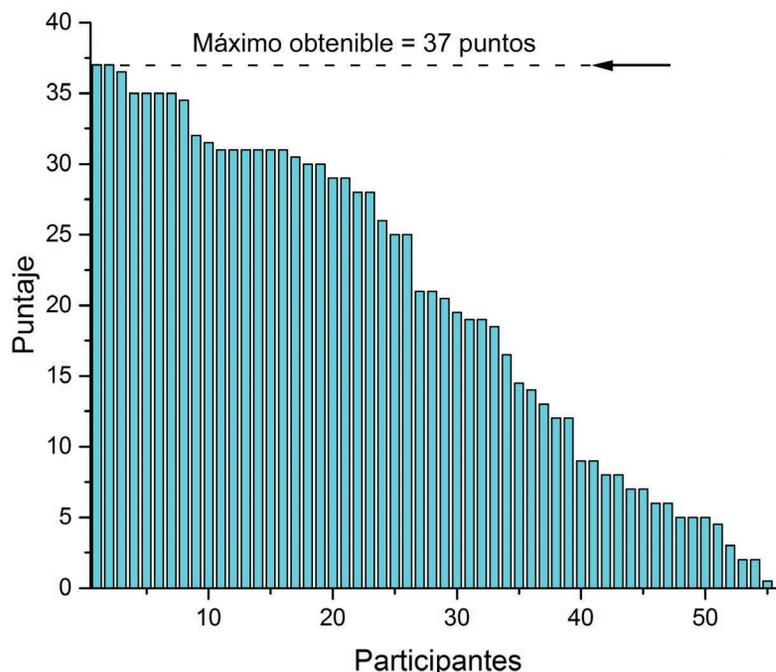


Figura 6. Puntajes obtenidos por los participantes de la XXII OIAQ en la pregunta número 5, centrada en las diferentes reacciones de la quinina. Se puede observar que solo dos estudiantes obtuvieron el puntaje completo y que esta pregunta sirvió para hacer una buena separación entre los contendientes.

SÍNTESIS QUÍMICA DE LA QUININA

Luego del aislamiento y purificación de la quinina y de que se demostrara su eficacia para curar la malaria, se produjo una demanda insatisfecha tanto de la corteza como del compuesto activo purificado, sobre todo por los países que tenían colonias en zonas afectadas por esa enfermedad. Se estudiaron otras especies cercanas a la cinchona y se aislaron otros alcaloides con la esperanza de encontrar otras posibles curas contra la enfermedad. Sin embargo, no se obtuvieron resultados positivos: la única forma para curar la malaria era con la quinina.

En 1856, el estudiante de 18 años William H. Perkin intentó preparar quinina (cuando la estructura era aún desconocida) por la dimerización y oxidación de la alilitoluidina ($\text{C}_{10}\text{H}_{13}\text{N}$) pues, según él, este compuesto solo se diferencia-

ba de la quinina por los elementos de dos equivalentes de agua (Figura 7). Cabe mencionar que, en ese momento, la lógica de la síntesis orgánica era guiada únicamente por el número de átomos ya que no se había desarrollado aún el concepto de estructuras ni se sabía de la tetravalencia del carbono. Si bien estos primeros intentos por sintetizar quinina fueron un fracaso, al final resultaron en la formación de un producto de color morado al que se llamó mauveína, el primer colorante sintético. Y así, su producción en gran escala, conocido como proceso Perkin, fue el inicio de la industrialización de la química orgánica¹².

En 1918, Rabe y Kindler publicaron la conversión de la quinotoxina en quinina, basándose en estudios previos iniciados en 1911¹³. Estas publicaciones fueron muy escuetas por lo que, más adelante, algunos investigadores pusieron en duda que realmente obtuvieran la quinina por la ruta reportada que, además, no fue selectiva y produjo una serie de estereoisómeros (Figura 8).

10. Rabe, P. "Zur Kenntnis der Chinaalkaloide. VII. Mitteilung: Über ein neues Oxydationsprodukt des Cinchonin" *Ber. Dtsch. Chem. Ges.*, **1907**, *40*, 3655-3658.

11. Kaufman, T. S.; Rúveda, E. A. "The quest for Quinine: those who won the battles and those who won the war" *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2005**, *44*, 854-885. (📄)

12. Perkin, W. H. "The origin of the coal-tar colour industry, and the contributions of Hofmann and his pupils" *J. Chem. Soc. Trans.*, **1896**, *69*, 596-637. (📄)

13. Rabe, P.; Kindler, K. "Über die partielle Synthese des Chinins. Zur Kenntnis der China-Alkaloide XIX" *Ver. Dtsch. Chem. Ges.*, **1918**, *51*, 466-467.

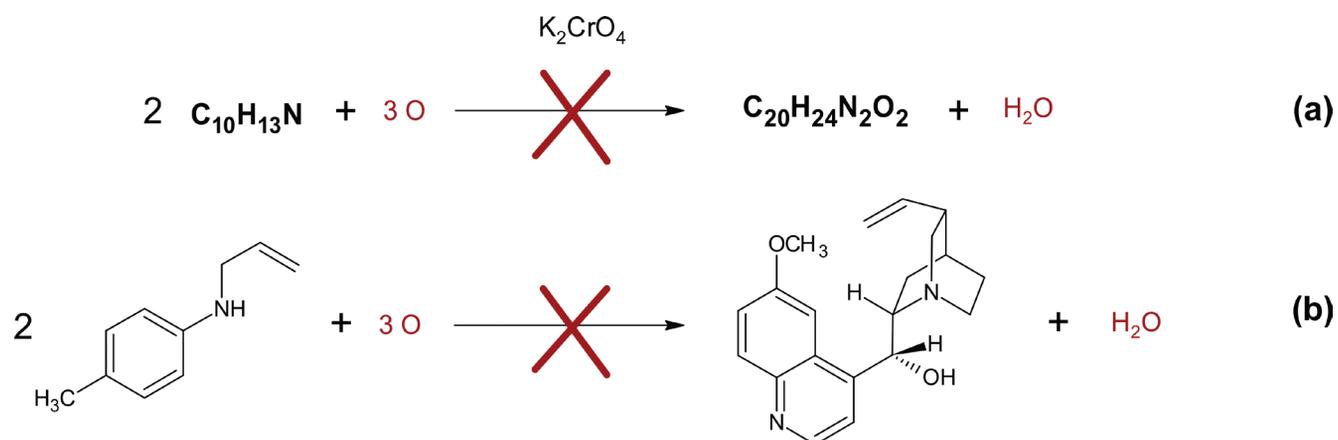


Figura 7. (a) Primer intento de síntesis de la quinina por Perkin, basado en fórmulas globales (nótese el número de átomos en ambos lados de la reacción), (b) y representación de la síntesis pretendida en base al reactivo de partida (aliloluidina) y el producto esperado (quinina).

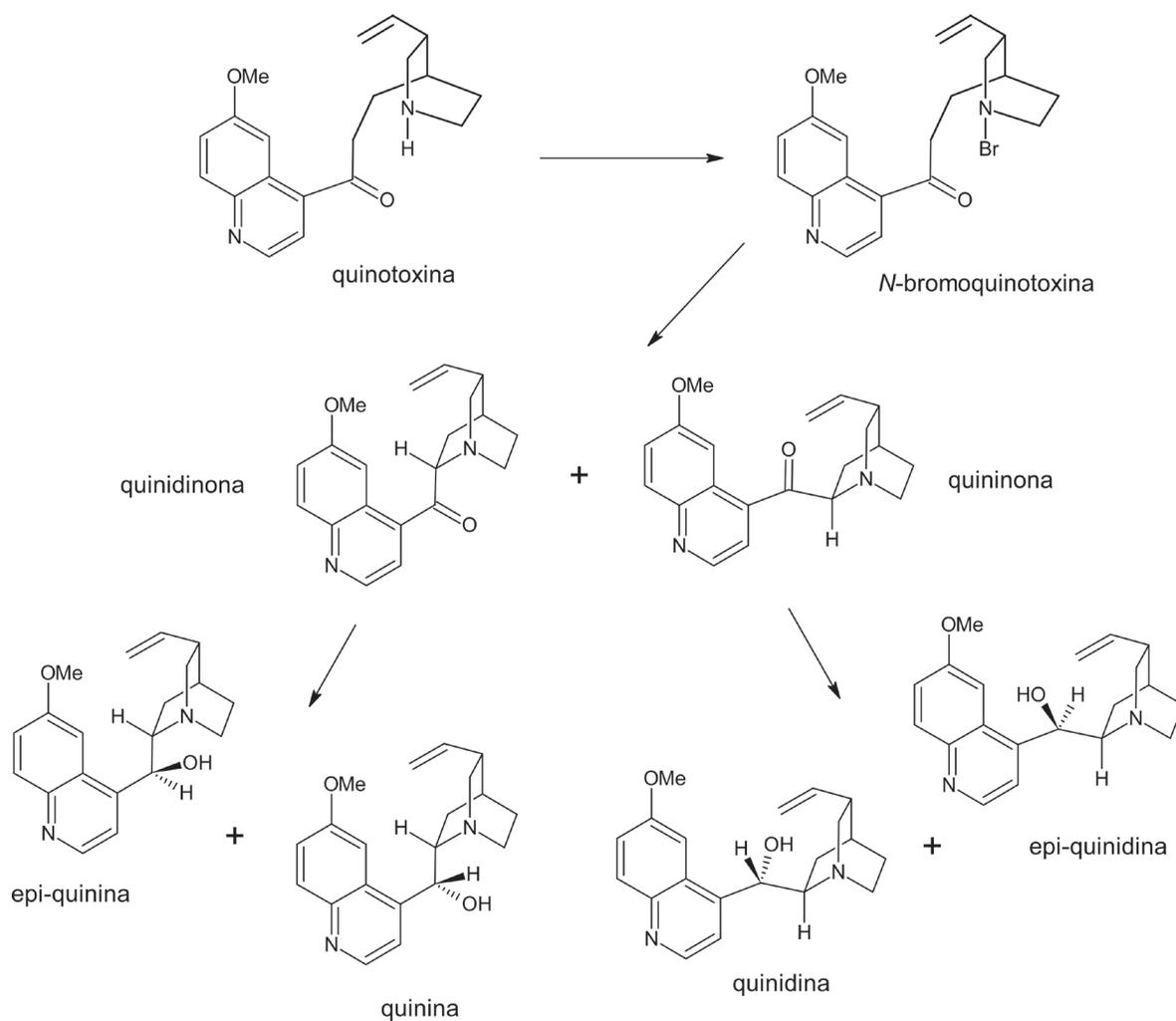


Figura 8. Conversión de quinotoxina a quinina por Rabe y Kindler en 1918 (modificado de referencia 13).

En 1944, Woodward y Doering^{14,15}, ambos de 27 años en ese entonces, reportaron la primera síntesis formal de la quinina basándose en las rutas parciales publicadas por Rabe y Kindler. Este logro, dada la gran importancia de este

medicamento para combatir la malaria a nivel mundial, fue considerado como una gran hazaña de la química orgánica sintética y alcanzó una gran difusión que rebalsó el ámbito académico. Medios masivos como las revistas Life, Reader's Digest, Science News, Time, Newsweek y The New Yorker,

14. Woodward, R. B.; Doering, W. E. "The total synthesis of quinine" *J. Am. Chem. Soc.*, **1944**, *66*, 849-849. (📄)

15. Woodward, R. B.; Doering, W. E. "The total synthesis of quinine" *J. Am. Chem. Soc.*, **1945**, *67*, 860-874. (📄)

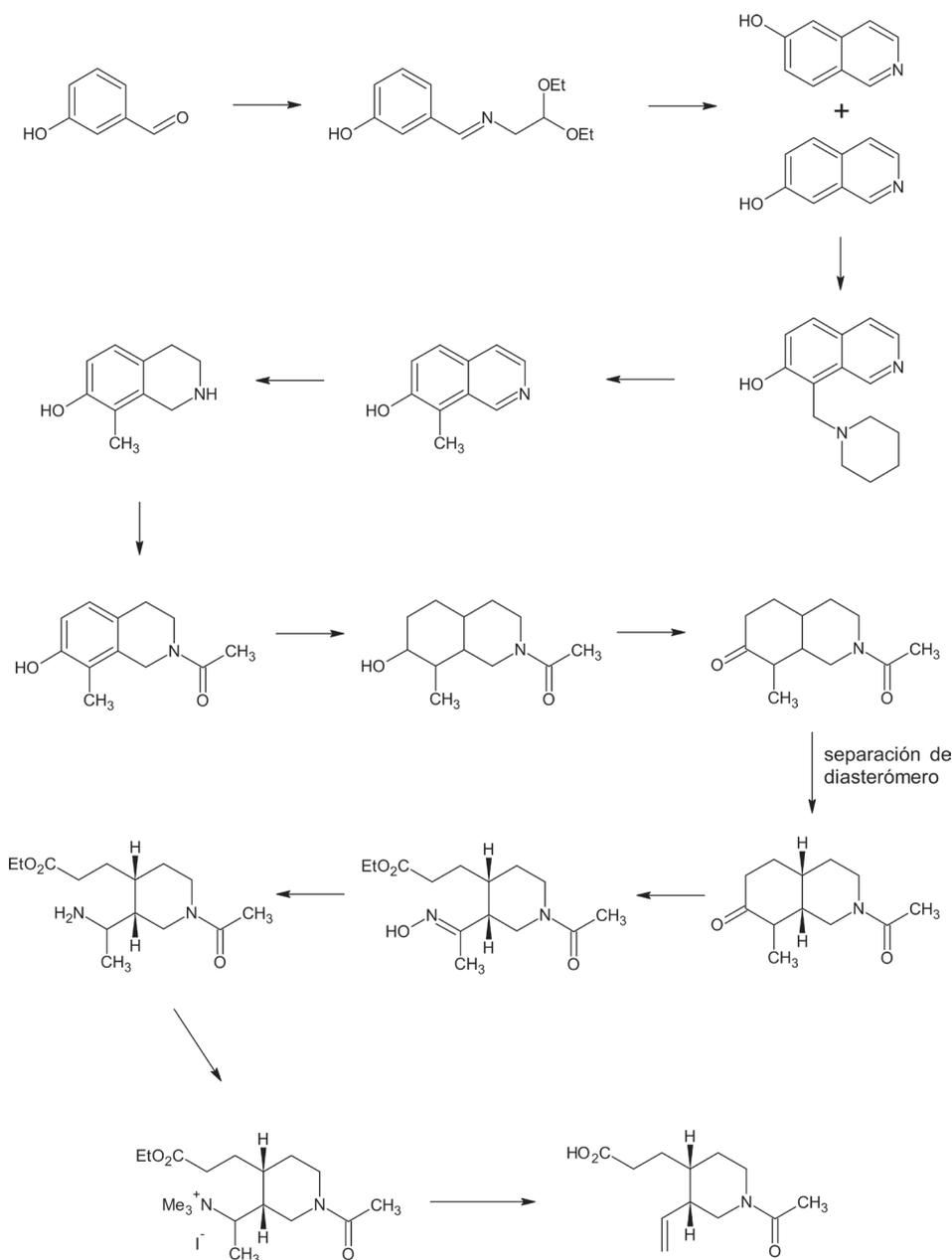


Figura 9. (esta y siguiente página) Síntesis total de la quinina, muestra las rutas complementarias de Rabe y Kindler y de Woodward y Doering (tomado de Kaufman y Rúveda¹¹).

entre otras, resaltaron que a partir de ese momento se podría producir quinina en cantidades industriales a partir de derivados del carbón (principal fuente de compuestos orgánicos en esa época) y que no se dependería más del árbol de la cinchona¹⁶. Como se puede apreciar en la figura 9, la síntesis

completa de la quinina a partir de compuestos orgánicos simples es muy larga y compleja, incluye la formación de isómeros en varias de las etapas y da bajos rendimientos. Esto ha impedido la fabricación industrial de quinina sintética hasta el día de hoy.

16. Seeman, J. I. "The Woodward-Doering/Rabe-Kindler total synthesis of Quinine: Setting the record straight" *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2007, 46,

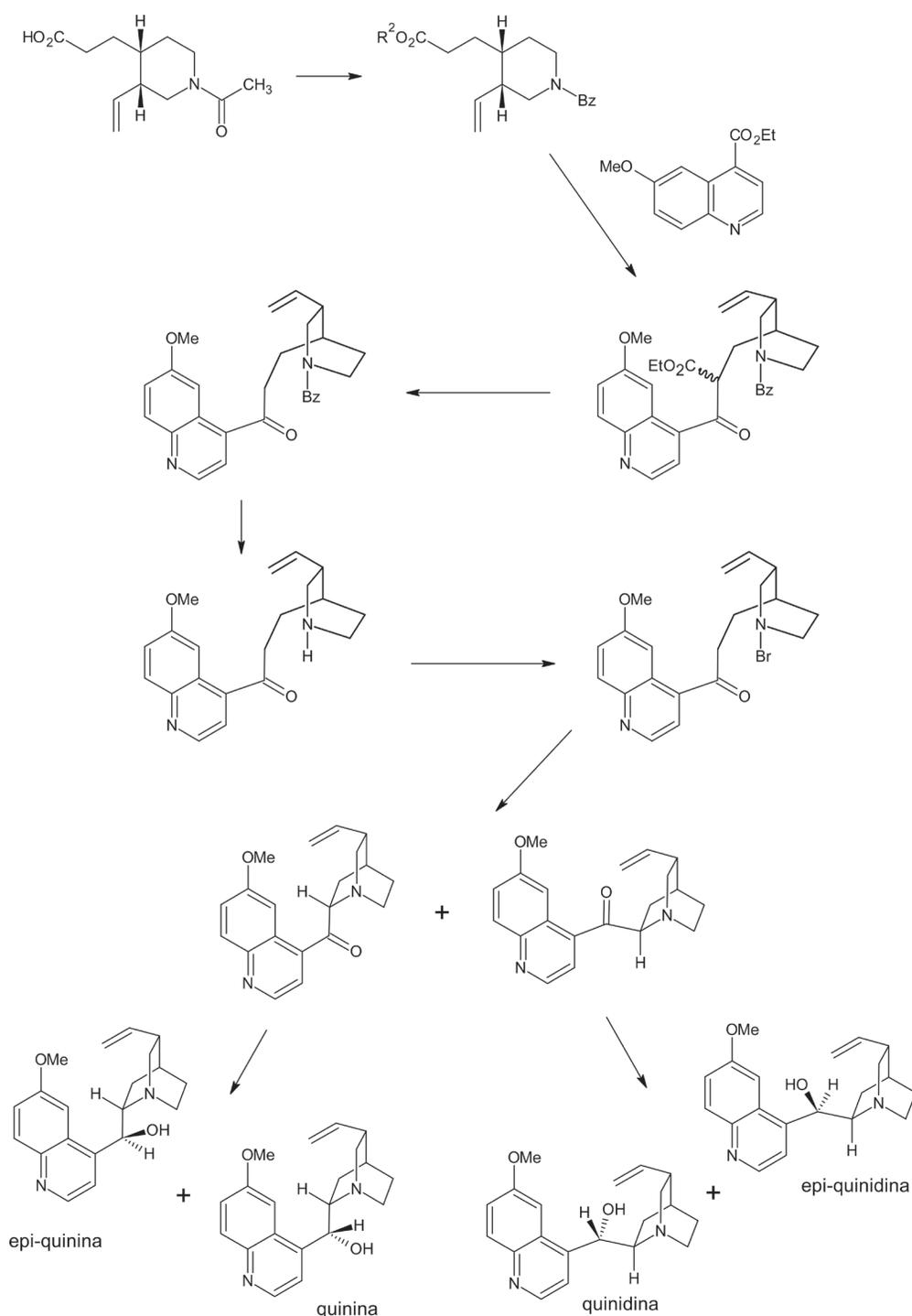


Figura 9. (continuación)

Por muchos años se produjeron cuestionamientos sobre si el trabajo de Woodward y Doering era realmente la síntesis completa de la quinina debido a las dudas sobre lo reportado por Rabe y Kindler en 1918. Esta controversia fue resuelta recién en 2008 cuando Smith y Williams¹⁷ lograron reproducir la transformación de quinotoxina a quinina según fue publicado originalmente utilizando métodos y técnicas similares a los de la época, es decir, sin técnicas modernas de aislamiento o separación cromatográfica.

La quinina es uno de los compuestos “clásicos” cuya síntesis ha sido revisada y re-estudiada múltiples veces por los químicos orgánicos sintéticos. Destacan las síntesis desarrolladas por Grethe y colaboradores¹⁸ que lograron una síntesis selectiva y las de Stork y colaboradores¹⁹, quienes reportaron la primera síntesis total estereoselectiva de la quinina.

Como puede ver el lector, la quinina ha sido un compuesto extremadamente importante en el desarrollo de la química orgánica como la conocemos hoy en día. A nivel médico, si bien la Organización Mundial de la Salud ya no recomienda el uso de la quinina como primera línea de acción para el tratamiento de la malaria, se sigue utilizando en muchos casos.

SITUACIÓN ACTUAL DE LA QUINA: EN PELIGRO DE EXTINCIÓN

Luego de haber llegado hasta este punto, seguramente el lector se ha hecho ya una idea de la enorme importancia del árbol de la quinina, además del significado especial que tiene este árbol para el Perú. Cuesta trabajo creer, entonces, que la quinina se encuentra actualmente en peligro de extinción²¹. En cierta medida, esto es producto de la depredación que sufrió por muchos años para obtener la muy codiciada quinina, pero también se debe a tala ilegal que existe en los países de nuestro entorno para expandir la frontera agrícola y a una gran falta de información. La quinina es tan poco conocida en el Perú actualmente que muchos de los lectores de nuestro país deben haber notado más de una vez a un peruano referirse al árbol de nuestro escudo como “el árbol de la quinina”.

En noviembre de 2018, la Pontificia Universidad Católica del Perú (PUCP) recibió una donación de tres ejemplares de *Cinchona officinalis*, procedente de Cajamarca²². Se espera que estos árboles puedan ser cultivados en el vivero de la PUCP y en un jardín a espaldas del edificio Dintilhac, en el campus principal. Con algo de esfuerzo y de suerte, tal vez en algunos años podamos tener todavía a este árbol emblemático en nuestra universidad.

Recibido: 22 de noviembre de 2018

Aceptado en su forma final: 15 de marzo de 2019

BIBLIOGRAFÍA ESENCIAL

Kaufman, T. S.; Rúveda, E. A. “The quest for Quinine: those who won the battles and those who won the war” *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2005**, *44*, 854-885. (📄)

Greenwood, D. “The quinine connection” *J. Antimicrob. Chemother.* **1992**, *30*, 417-427. (📄)

- 1379-1413. (📄)
17. Smith, A. C.; Williams, R. M. “Rabe rest in peace: Confirmation of the Rabe–Kindler conversion of d-quinotoxine into quinine: Experimental affirmation of the Woodward–Doering formal total synthesis of quinine” *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2008**, *47*, 1736-1740. (📄)
18. Grethe, G.; Lee, H. S.; Mitt, T.; Uskokovic M. R. “Total synthesis of Cinchona alkaloids. 4. Syntheses via quinuclidine precursors” *J. Am. Chem. Soc.*, **1978**, *100*, 589-593. (📄)
19. Stork, G.; Niu, D.; Fujimoto, A.; Koft, E. R.; Balkovec, J. M.; Tata, J. R.; Dake, G. R. “The First Stereoselective Total Synthesis of Quinine” *J. Am. Chem. Soc.*, **2001**, *123*, 3239-3242.

20. World Health Organization. “Guidelines for the treatment of malaria”, 3a ed. **2015**. Disponible en línea en (acceso: diciembre de 2018). (📄)
21. Riepl, M. “Quina, el casi extinto árbol medicinal del escudo de Perú que pocos patriotas conocen e inspiró el gin tonic”, BBC Mundo, julio **2017**. (acceso: diciembre de 2018). (📄)
22. Palmieri, F. “El árbol de la quinina llegó a la PUCP”. Punto Edu (online), noviembre **2018**. (acceso: diciembre de 2018). (📄)
23. Knowles, K. M. “Herapathite-the first man-made polarizer” *Philosophical Magazine Letters*, **2009**, *89*, 745-755. (📄)