DEL ALQUITRÁN A LA ASPIRINA. UN CAMINO DE SERENDIPIAS

Luis Pardillo Vela 25 de mayo 2023

La hulla es un carbón natural que tratado a temperaturas superiores a 800°C y en ausencia de aire, se obtienen tres productos principales: coque, gas de coquería y alquitrán de hulla. El coque es un carbón de alto poder calorífico, que es muy utilizado como combustible en metalurgia y siderurgia. El gas de coque fue utilizado para el alumbrado y como combustible en las casas, pero ha sido sustituido por el gas natural. **Y nos queda un producto de desecho**, **el alquitrán de hulla**, un residuo líquido muy viscoso de color negro o marrón oscuro y con olor a mezcla de humo y naftalina.

Hacia la mitad del s. XIX la química, en su conjunto, estaba avanzando mucho, pero lo que era la química orgánica estaba dando sus primeros pasos. El primero lo dio Wholer en 1826, al obtener artificialmente la urea, demostrando con ello que las sustancias biológicas se podían sintetizar en un laboratorio, en contra de la creencia de que solo los seres vivos podían crearlas. Digamos que ahí empezó el interés por sintetizar nuevos productos orgánicos.

Y el alquitrán de hulla ofrecía un enorme almacén de productos orgánicos. Y, claro, los químicos intentaron encontrar provecho del mismo.

Entre 1826 y 1842, tres alemanes y un ruso, sintetizaron cuatro sustancias que llamaron respectivamente, ctystallin, cyanol, aniline y bencidam.

Pero en 1843, el alemán, **August von Hofmann**, demostró que esas cuatro sustancias eran en realidad la misma, y que finalmente se denominó como anilina (fenilamina).

La anilina tuvo desde entonces múltiples aplicaciones como base para la fabricación de tintes, herbicidas, medicamentos, perfumes o barnices.

Fue un producto tan importante que las compañías BASF (1865), actualmente la empresa química más grande del mundo, y AGFA (1866) tuvieron su origen como fabricantes de anilina, de hecho, en sus acrónimos, dos de sus siglas corresponden a las iniciales de Fabrica de Anilina.

¡Pues bien! En 1856 el inglés Williams Perkins, que contaba con tan sólo 18 años, oyó unos comentarios de su profesor, que era precisamente August von Hofmann, sobre la conveniencia de preparar la quinina artificialmente, ya que éste fármaco contra la malaria era muy demandado y sólo se podía extraer de la **corteza de la quina,** un árbol que solo se daba en los países andinos. El joven **Perkins** que había instalado un modesto laboratorio en su casa, se puso manos a la obra y trató de sintetizar la quinina experimentando con un derivado obtenido del alquitrán de hulla, **la ya comentada anilina**, pero solo obtuvo una papilla casi sólida y negruzca que nada tenía que ver con la quinina que quería sintetizar. A pesar de la decepción por el resultado de su experimento decidió agregarle alcohol para diluirla y, entonces, se produjo una increíble transformación, el alcohol adquirió un intenso y bello color púrpura.

Perkins, fascinado por el resultado probó las soluciones obtenidas y observó que teñían las telas como la púrpura que usaban los emperadores romanos. Perkins había sintetizado el primer colorante artificial, que patentó como *púrpura de anilina o mauveina*, y que tuvo un pronto y grandioso éxito entre los fabricantes textiles, y al que los modistos franceses denominaron “mauve” es decir malva en castellano. Al

cumplir 36 años vendió su fábrica de colorantes, ya era suficientemente rico y se dedicó a la investigación pura con la que descubrió otros colorantes e incluso perfumes con base en el alquitrán de hulla …. pero… la quinina que quería sintetizar Perkins tuvo que esperar nada menos que 88 años hasta que en 1944 la sintetizara un superdotado, **Robert Woodward**, doctor en química a los 20 años, profesor en Harvard desde los 24 años, y premio Nobel de Química a los 48 años.

El hallazgo del tinte de Perkins, hizo evidente que valía la pena seguir investigando no solo con la anilina sino con todos los componentes del alquitrán de hulla.

En 1886, Kussmaul, profesor del departamento de medicina interna de la Universidad de Estrasburgo, estaba investigando algunos posibles remedios para resolver el problema de las lombrices intestinales probando químicos derivados del alquitrán de hulla, porque conocía sus propiedades antisépticas en la piel, así que quería ver qué efectos tenían **dentro del cuerpo** y encargó a sus dos ayudantes, Arnold Cahn y Paul Hepp, que trataran a los pacientes con un derivado muy presente en el alquitrán de hulla, el naftaleno, también conocido como alquitrán blanco o naftalina; esas bolas blancas que se usan para evitar las polillas en los armarios.

Les parecerá insólito que les dieran a tomar naftalina, pero en esa época los médicos no dudaban en probar casi cualquier cosa en seres vivos para ver que ocurría, y a lo largo de esta charla aparecerán muchos casos más.

Total, que la naftalina no tuvo ningún efecto en los gusanos, pero para su sorpresa, algunos de los pacientes que tenían fiebre habían disminuido su temperatura después de tomar lo que le habían dado. Investigaron por qué unos pacientes bajaron la temperatura y otros no, y encontraron que los que bajaron la fiebre habían tomado de un pedido a una farmacia que había cometido un error de etiquetado y en lugar de naftalina habían ingerido acetanilida, otro derivado del alquitrán de hulla que se usaba en la industria de los tintes.

Por suerte, ese error, que cuanto menos podría haber intoxicado a los pacientes, descubrió que la acetanilida bajaba la fiebre y también tenía propiedades analgésicas, por lo que se comercializó con el nombre de ***antifebrina***.

La compañía Bayer que había sido fundada por Friedrich Bayer en 1865, era un líder mundial en colorantes, pero había una gran demanda de fármacos para los dolores, y claro estaba que quien encontrara el mejor medicamento para ello le esperaba una fortuna. Y en Bayer, había un químico joven y ambicioso llamado Carl Duisberg, que decidió investigar para obtener un fármaco que calmara el dolor.

Las bodegas de la compañía Bayer estaban llenas de productos químicos extraídos del alquitrán de hulla, entre ellos nitrofenol, y Duisberg se dispuso a ver qué podía conseguir con él. Y en 1887 obtuvo la 4-etoxiacetanilida, con propiedades analgésicas y antipiréticas y menor toxicidad que la acetanilina que salió al mercado como ***fenacetina***.

Las ganancias fueron excelentes y Bayer decidió crear un departamento específico para la obtención de fármacos (la Bayer que conocemos). **Y otra sustancia que les interesó mucho fue el ácido salicílico,** cuyas propiedades para aliviar la fiebre y como

antirreumático se usaron desde la antigüedad tomando infusiones de la corteza del sauce (salix). Esta sustancia se podía obtener a partir de las cortezas de sauce o sintetizarlo fácilmente a partir del fenol obtenido del alquitrán de hulla.
Sin embargo, aunque el ácido salicílico era muy efectivo para la fiebre, era muy amargo e irritante para el estómago.
Arthur Eichengrün, químico del nuevo departamento de medicamentos de Bayer, buscó la forma de cambiar la molécula del ácido salicílico para que siguiera funcionando como antipirético pero que fuera menos irritante para el estómago.
Eichengrün trató el ácido salicílico con anhídrido acético y obtuvo el ácido acetilsalicícico. Las primeras pruebas, no ensayos clínicos, sino entrega de la sustancia a diversos médicos para que la probasen en sus pacientes, demostraron que el ácido acetilsalicílico era notablemente más eficaz contra la fiebre y el dolor que el ácido salicílico y mucho menos dañino para el estómago y sin el fuerte amargor.
Arthur Eichengrün llamó al ácido acetil-salicílico *Aspirina* y fue patentada por Bayer con ese nombre el 6 de marzo de 1899.
¡Pero! esta historia está incompleta, faltan muchos detalles. **Así que volvamos de nuevo un poquito atrás.**
Las modificaciones químicas simples como pasar del ácido salicílico al acetilsalicílico, dejaron claro que se podían mejorar medicamentos ya conocidos. Inspirado por esto, otro químico del equipo de Bayer, **Felix Hoffmann**, usó morfina, **el poderoso analgésico extraído de la amapola del opio, pero que presentaba problemas de adicción** y probó la misma reacción que Arthur Eichengrün para ver qué pasaba. El resultado de la reacción fue la formación de la diacetilmorfina (aunque el químico inglés **Charles Romley Wright** ya la había sintetizado, pero no llegó a darle uso).
Tanto la aspirina como la diacetilmorfina , fueron enviadas al jefe de pruebas, **Heinrich Dreser**, quien rápidamente rechazó una de ellas porque era peligrosa.
Irónicamente, la que rechazó fue la aspirina, porque según él podría ser cardiotóxica.
Pero le encantó la diacetilmorfina a la que llamó heroína, y la llamó así porque los primeros en probarla (empleados de la compañía) dijeron que se sentían pletóricos y heroicos tras tomarla. Con el respaldo de Dreser, la heroína terminaría comercializada por Bayer en todo el mundo.
La heroína se comercializó como un remedio muy eficaz para la tos con el nombre de ***Heroin***. Y, naturalmente, poco a poco su venta fue creciendo de forma fabulosa. El equipo de Bayer había producido todo lo contrario de lo que pretendía, resultó que la diacetilmorfina (heroína) era una versión mucho más adictiva que la morfina.
Entre tanto... Eichengrün, molesto porque su aspirina, había sido rechazada, comenzó de forma particular a realizar pruebas con él mismo y con un pequeño grupo de médicos y un dentista de Berlín que convenció para que la probaran con sus pacientes.
En su informe, el dentista dijo: *"Se la di a uno de mis pacientes que tenía fiebre. Para mi asombro, me dijo que el ácido acetilsalicílico le alivió el dolor de muelas".*
Eichengrün había creado claramente algo nuevo, no solo eliminaba el amargor y la irritación estomacal del ácido salicílico, sino que además superaba su poder analgésico.

Estos informes llegaron de nuevo al jefe de pruebas, Heinrich Dreser, el que inicialmente la había rechazado, y autorizó más pruebas. En 1899, un año después de que Bayer introdujera heroína se empezó a comercializar la aspirina y se convirtió en uno de los medicamentos más exitosos a nivel mundial.

Y todo fue gracias a los químicos que experimentaron con los productos de un desecho industrial: el alquitrán de hulla, un potingue negro que se usó para impermeabilizar techos, conservación de estructuras de madera o capa base del asfaltado.

NOTAS FINALES.

Los nazis borraron a **Arthur Eichengrün** de la historia del descubrimiento de la aspirina porque era judío, y asignaron todo su descubrimiento a **Felix Hoffmann.** En mayo de 1944 Eichengrün fue deportado al Gueto de Theresienstadt donde estuvo hasta el final de la Segunda Guerra Mundial. En 1999 el farmacéutico **Walter Sneader** descubrió la publicación original de Eichengrün y decidió investigar el asunto, accediendo a los archivos de Bayer con permiso de la empresa. En su estudio Sneader concluye que el descubridor fue Arthur Eichengrun, pero en la bibliografía aparecen tanto uno como el otro, más Hoffman por lo comentado, pero lo más equilibrado es reconocer que la aspirina fue desarrollada como resultado del trabajo conjunto de Arthur Eichengrün y Felix Hoffmann.

En 1900 cuando se iniciaron las campañas publicitarias de la Heroína, incluyeron la recomendación de la heroína contra la tos y las afecciones respiratorias de los niños. Como es lógico, pronto empezaron a aparecer casos de niños que parecían haberle pillado el gustillo al jarabe y simulaban tener tos. En 1913, al hacerse evidentes los síntomas de adicción, Bayer suspendió la producción de heroína salvo para usos médicos restringidos. En los Estados Unidos se estableció en 1914, un control sobre el uso de opiáceos, permitiendo el uso de la heroína únicamente con fines terapéuticos. Diez años después, en 1924, el Congreso de Estados Unidos prohibió su uso, venta, importación o fabricación. Bayer detuvo la producción de forma total en mayo de 1940.

¿Y qué fue de la acetanilida (antifebrina) y la fenacetina? La acetanilida y la fenacetina aparte de problemas hepáticos y renales provocan metahemoglobinemia, disminuyendo el transporte de oxígeno en la sangre. Ambos están retirados en la mayoría de los países. Pero en 1946, Julius Axelrod se descubrió que la fenacetina y la acetanilida debían sus efectos beneficiosos al paracetamol (acetaminofén) que se formaba como metabolito en el organismo, es decir, que el cuerpo elaboraba paracetamol a partir de la acetanilida o la fenacetina. Por ello, para evitar los problemas de metahemoglobinemia que provocaban ambas se sintetizó directamente el paracetamol como fármaco. Aun así, el paracetamol puede dar problemas hepáticos si se toma en exceso.

Y un último apunte sobre la aspirina: además de bajar la fiebre y bloquear el dolor, es un agente antiplaquetario, lo cual significa que impide que las células sanguíneas denominadas «plaquetas» se adhieran unas a otras y formen coágulos. Es por eso que hay gente mayor de 50 años que toma pequeñas cantidades de aspirina o adiro diariamente, para reducir el riesgo de sufrir un ataque al corazón o accidentes cerebrovasculares. **En 2020 se consumieron más de 215 millones de aspirinas al día, producidas en 8 fábricas en todo el mundo, pero el 100% del ácido acetilsalicílico necesario para la fabricación de todas esas aspirinas se produce en Langreo (Asturias), en una fábrica de Bayer que, curiosamente, nació en una antigua planta de tratamiento de carbón**.