

Historia de la Química

El origen de *Syntex*, una enseñanza histórica en el contexto de ciencia, tecnología y sociedad

Felipe León Olivares

Escuela Nacional Preparatoria, Plantel 1 "Gabino Barreda". Universidad Nacional Autónoma de México.
Tel: 5653-5485; Fax: 5489-4937; E-mail: felipeleon@correo.unam.mx

Recibido el 12 de octubre del 2000; versión revisada aceptada el 9 de abril del 2001

Resumen. Este trabajo describe cómo la empresa *Syntex* realizó una verdadera revolución mundial en el campo de la síntesis orgánica de hormonas esteroidales, convirtiendo la diosgenina en progesterona, cortisona, testosterona y anticonceptivos. Para efectuar esas transformaciones sintéticas, Russell E. Marker llevó a cabo investigaciones químicas, entre 1939 y 1942, utilizando como materia prima vegetal la "cabeza de negro" y luego el "barbasco", especies endémicas de México. Se describen diferentes factores que influyeron para que dicha empresa figurara como un verdadero monopolio mexicano. Posteriormente, se exponen las posibles causas para la pérdida de una empresa tan importante en el desarrollo industrial independiente de México. El papel de *Syntex* en el contexto de la interacción de la ciencia, la tecnología y la sociedad representa una enseñanza histórica para las nuevas generaciones de estudiantes e investigadores.

Palabras clave: *Syntex*, diosgenina, Russell E. Marker, progesterona, barbasco, ciencia, tecnología, sociedad.

Abstract. This work describes how the company *Syntex* carried out a real world-wide revolution in the organic synthesis of steroidal hormones, making progesterone, cortisone, testosterone and contraceptives from diosgenin. To perform these synthetic transformations Russel E. Marker made several chemical research, between 1932 and 1942, using as vegetal raw material the "black's head" and the "barbasco", endemic species of Mexico. Several factors that made of this company a real Mexican monopoly are described. Afterwards, the possible causes for the loss of this important company in the independent industrial development of Mexico are exposed. The role of *Syntex* in the context of the interaction of science, technology and society represents an historical lesson for the new generations of students and researchers.

Keywords: *Syntex*, Russell E. Marker, diosgenin, progesterone, barbasco, science, technology, society.

Russell E. Marker y la revolución en la síntesis de las hormonas esteroides

En la década de los treinta del siglo XX, los procesos químicos para obtener progesterona eran muy complejos, razón por la cual el costo de la progesterona era de 80 dólares el gramo, ya que la producción era limitada y por lo mismo los precios muy elevados. A pesar de esta situación las compañías europeas mantenían el control tecnológico dominando el mercado internacional de estos productos, por ese tiempo el uso terapéutico de estos compuestos crecía y por tanto también la demanda. Por esta razón, las filiales en Estados Unidos tuvieron un especial éxito comercial motivando así a una mayor actividad de investigación. Por ejemplo, las compañías *Upjohn* y *Parke-Davis* fomentaron un extenso programa de investigación a través de un sistema de becas. Así fue que el químico Russell E. Marker de la Universidad Estatal de Pennsylvania, inició sus estudios sobre las hormonas esteroides [1].

Marker planteó que el punto clave en la industria de las hormonas esteroides estaba en la materia prima y con esta hipótesis prestó atención a las plantas como fuente principal

de esteroides. Con este interés, Marker inició sus investigaciones en una sapogenina aislada de la sarsaparilla (*Smilax aristolochiaefolia*), conocida como sarsapogenina. Posteriormente, Marker transformó esta última en pregnenolona.

De la misma manera, empleó dicho procedimiento usando un extracto de *Dioscorea tukamoro*. Esta transformación de productos naturales a progesterona, constituyó toda una revolución en la síntesis orgánica de hormonas esteroides, dicho proceso se conoce con el nombre de "Degradación de Marker" [1, 2, 3, 4]; esta se logró de la siguiente manera: la diosgenina se degradó a diacetato de pseudodiosgenina con anhídrido acético a 200 °C, donde los oxhidrilos de los C₃ y C₂₇ se esterificaron y el anillo F se rompió, la oxidación crómica del diacetato rompe la doble ligadura entre los C₂₀ y C₂₂ y dio como producto la *diosona*. Al someter esta última a una hidrólisis se formó la 16-dehidropregnenolona que por hidrogenación forma la pregnenolona. Finalmente, para obtener la progesterona se realizó una oxidación (Fig. 1). Este proceso químico disminuyó el costo de la progesterona a 18 dólares el gramo. La parte tecnológica estaba resuelta, ahora, el problema era encontrar una materia prima adecuada.

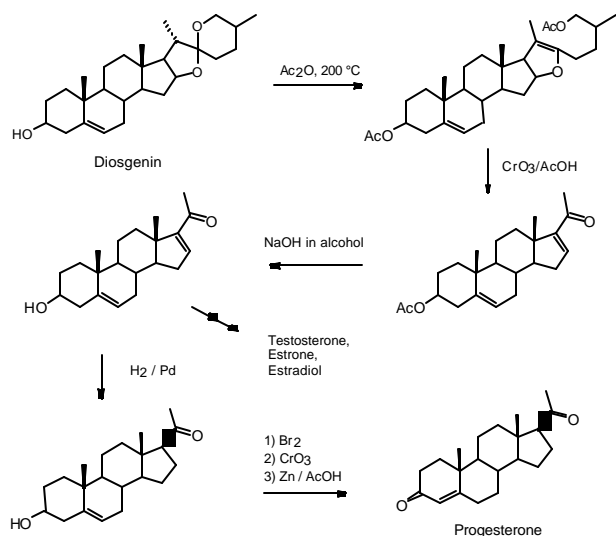


Fig. 1. La degradación de Marker, descrita por el mismo autor [2, 3] y reportada posteriormente [1, 4, 5].

El origen de Syntex

Con el interés comercial, Marker llegó a México en 1941 en busca de una especie de *Dioscorea* que crecía en Veracruz, el material vegetal conocido como “cabeza de negro” (*Dioscorea mexicana*). Posteriormente, en las siguientes expediciones colectó otra dioscorea conocida como “barbasco” (*Dioscorea composita*, Hemsl), de mayor importancia comercial por su contenido en diosgenina [6]. La muestra de “cabeza de negro” la procesó en los laboratorios *Parke-Davis*, sugiriéndole a la empresa que patentara y explotara comercialmente esta nueva técnica de producción en México. Sin embargo, el presidente de la compañía se mostró renuente por el inicio de la Segunda Guerra Mundial. Para fines de 1942, Marker decidió explotar personalmente el proceso. Finalmente, en 1943, puso fin a todos sus proyectos con la Universidad de Pennsylvania.

Para 1943, se presentó en una compañía mexicana llamada Laboratorios Hormona, S.A., que trabajaba extractos glandulares de hormonas de fuentes animales. Los directivos de dicha empresa, Emeric Somlo y Federico Lehmann de inmediato reconocieron la importancia del descubrimiento de Marker y lo convencieron de unirse a ellos para establecer una compañía que industrializara la hormona. La nueva compañía se llamó *Syntex*, S.A., fundada en la ciudad de México el 21 de enero de 1944, bajo el acuerdo de que Somlo y Lehmann contribuirían con el capital inicial, las instalaciones y la organización de ventas y que la contribución de Marker sería la tecnología.

Durante este año, Marker produjo algunos kilogramos de progesterona, cantidad que resultó suficientes para empezar a influir en el mercado mundial. Un año más tarde, Marker abandonó la empresa, dejando tras él una sustancia, la progesterona, que haría famoso el nombre de Syntex. En esta situación, ni Somlo ni Lehmann conocían el método de Marker y la producción de progesterona se detuvo [7, 8, 9].

Syntex, vanguardia mundial de la industria de los esteroides

El sustituto de Marker fue George Rosenkranz, un químico formado en el Instituto Tecnológico Federal de Suiza (ETH) en Zürich. Entre sus colaboradores se encontraban Esteban Kaufmann y Juan Pataki [4], más algunos investigadores mexicanos como Jesús Romo, Octavio Mancera, Enrique Batres, Juan Berlín, José Iriarte, Carlos Casas Campillo y Luis E. Miramontes. A través de estos investigadores *Syntex* mantuvo una estrecha colaboración con el Instituto de Química de la UNAM, recién formado en 1941 [10].

En 1945 se restableció la producción y las exportaciones de *Syntex*, alcanzando el primer lugar en productos farmacéuticos del ramo, lo que motivó que el gobierno mexicano empezara a establecer medidas de control para la exportación de cualquier materia prima vegetal que con saponinas esteroides. Por su parte, Rosenkranz desarrolló un proceso químico semejante al de Marker para producir otras hormonas, como la testosterona y la desoxicorticosterona. Así fue que varios descubrimientos produjeron el punto decisivo para que la industria de las hormonas esteroides en México llegara a desplazar al monopolio europeo y estadounidense, siendo fundamental el hecho de disponer de abundante materia prima, es decir, del “barbasco” especie endémica que era muy abundante en México [11].

Para 1949, se incorporó a *Syntex* Carl Djerassi un químico formado en la Universidad de Wisconsin que procedía de *CIBA*, donde coordinó un grupo de investigación con el tema de síntesis de estrona, estradiol y cortisona [12]. En 1950, el único productor de la cortisona era *Merck*, su fuente era la bilis de buey; sin embargo, su producción era muy limitada. Por ese tiempo *Syntex* obtuvo la cortisona a partir de la diosgenina [13], de manera paralela también sintetizaron la cortisona [14] a partir de la hecogenina extraída del sisal (*Agave sisalana*). La carrera por la síntesis de la cortisona la ganó *Syntex* antes que el grupo de Fieser, en Harvard [15], y el de Woodward, en el Converse Memorial Laboratory [16]. Sin embargo, la compañía mexicana no explotó el procedimiento porque apareció, una alternativa mediante un método microbiológico descubierto en los laboratorios *Upjohn*, el cual resultaba más rentable. Quizás, la venta más importante para *Syntex* fue la de 1951, por diez toneladas de progesterona a 1.75 dólares el gramo, entre otras ventas muy considerables [17]. En el mismo año, *Syntex* logró sintetizar la prednisona y prednisolona, compuestos con más potencia en sus propiedades antiinflamatorias que las hormonas naturales respectivas [8].

Existen diversos derivados que pueden sintetizarse a partir de la diosgenina; sin embargo, el grupo de sustancias conocidos como compuestos-19-nor que son particularmente importantes. En 1951, Djerassi, Miramontes y Rosenkranz obtuvieron la 19-nor-progesterona a partir de la diosgenina [18, 19]. A consecuencia de esta síntesis se procedió a elaborar los derivados 19-nor de los esteroides y fue posible la síntesis de la *noretindrona* [20], por Luis E. Miramontes, cuya patente se encuentra en el Salón Nacional de la Fama de In-

ventores de Akron, Ohio, Estados Unidos, a un lado de Pasteur, Diesel y Planck entre otros destacados científicos [12]. Con este compuesto la empresa entró al mercado de anticonceptivos orales. Posteriormente, en 1956, el compuesto se patentó (norethindrone, U.S. Pat. 2,744,122), transformándose en la primera especialidad farmacéutica de *Syntex* [8]. Estas fueron las investigaciones más sobresalientes de *Syntex*, que contribuyeron a aumentar su renombre en el medio científico y el de la industria de hormonas esteroides. Finalmente, vino una etapa de transición de empresa nacional a transnacional, motivada por las condiciones internas de *Syntex*, la política industrial del estado mexicano y la estrategia de las empresas industriales.

Syntex, un ejemplo de interacción entre ciencia, tecnología y sociedad

¿Cómo fue que *Syntex* logró crear una tecnología que le permitiera desarrollar un monopolio de producción de hormonas esteroides en México y, por ende, controlar el mercado internacional? El éxito de *Syntex*, radicó primero en la capacidad tecnológica de vanguardia que generó el cambio de proceso de materia prima animal a vegetal. Para esto, se requirió de una visión empresarial como la de Somlo y Lehmann, quienes reconocieron la trascendencia de los hallazgos de Marker, en quien reconocieron una gran capacidad para la síntesis orgánica y la rentabilidad del proceso químico basado en la explotación del barbasco. Somlo y Lehmann entendieron con toda claridad que para sostener una industria de este tipo era indispensable contar con recursos humanos de primera calidad, para generar la innovación del conocimiento. El hecho de agrupar a científicos como Rosenkranz, Kaufmann, Djerassi, Romo, Mancera, Zaffaroni, Sondheimer, Miramontes, le permitió a *Syntex* mantener una infraestructura científica que sostuvo a la empresa en los primeros lugares del mercado internacional. Así, el papel fundamental de la investigación en el futuro de la industria fue claro y sus estrategias consolidaron su posición e inversión. De manera paralela, fue fundamental el hecho de contar con un centro de formación de recursos humanos como el Instituto de Química de la UNAM [21-26], para proveer la infraestructura científica a mediano plazo, manteniendo el contacto de los científicos con una industria propia. El caso de *Syntex*, nos obliga a reflexionar sobre el compromiso social del investigador con su país de origen, que quizás en los científicos extranjeros podría no existir, pero los investigadores formados en México constituyeron la base para una infraestructura de recursos humanos ligados a un sector productivo del país, como es el caso de Jesús Romo, Luis E. Miramontes, José Iriarte y otros químicos formados en México [21-26].

Por otra parte, *Syntex* en su etapa inicial contó con el apoyo del Estado, a través de decretos ejecutivos que aplicaban impuestos prohibitivos a la exportación de las hormonas elaboradas por las otras compañías y que negaban los permisos forestales necesarios para coleccionar y transportar el

rizoma del barbasco. El apoyo estatal proporcionó a *Syntex* disposición exclusiva de la materia prima óptima para sus operaciones industriales logrando simultáneamente la protección de los recursos naturales y su explotación racional para beneficio del país. De esta forma, fue posible desarrollar una industria independiente. Finalmente, el hecho de que las investigaciones tecnológicas estuvieran insertadas en necesidades industriales, en un sector productivo, y además estratégico, fue notorio en la sociedad, como lo muestra el impacto en la industria químico-farmacéutica [26]. Con estas características *Syntex*, fue pionera y líder en la industria de los esteroides.

Conclusiones

El caso de *Syntex* es una lección de la historia, dentro del contexto de Ciencia, Tecnología y Sociedad, porque muestra las posibilidades de realizar aportaciones a la ciencia y la tecnología, y por su articulación entre la ciencia que se practicaba en el país y los sectores productivos, en este caso del Instituto de Química de la UNAM y *Syntex*. La ciencia es hoy por hoy el motor del desarrollo económico, por lo tanto, la investigación científica debe insertarse en la problemática nacional y en los sectores productivos. Seguir postergando la interrelación entre investigación científica y los problemas nacionales implicaría nuestra postración definitiva. Por esta razón, es destacable la relación de la ciencia y la tecnología con otros sectores; así, la vinculación entre el sistema de Ciencia y Tecnología, el Estado, las instituciones de educación superior y las actividades de producción de bienes y servicios (sistema económico) representan la base sobre la cual es necesario sustentar una estrategia autónoma de desarrollo científico y tecnológico, autonomía que, entre otras cosas, supone la capacidad de establecer relaciones independientes de todos estos participantes con el exterior. Por su parte, el Estado debe fijar políticas de prioridad que permitan formular los programas específicos a fin de que la comunidad científica pueda participar en la solución de los problemas del desarrollo nacional, y la ciencia se mantenga ligada al aparato productivo y a los recintos universitarios. Finalmente, los investigadores deben tener una conciencia social y un verdadero compromiso con su nación, por encima de todo, se debe reflexionar sobre lo que implica planear una política científica nacional.

Agradecimientos

El autor desea agradecer al Dr. Guillermo Aullet por permitirle el acceso a su archivo personal sobre historia de la ciencia en México.

Bibliografía

1. Lehmann, P. A.; Bolívar, A.; Quintero, R. *Rev. Soc. Quím. Méx.* **1970**, *14*, 133-144.
2. Marker, E. R.; Rohrmann, E. S. *J. Am. Chem. Soc.* **1940**, *62*, 518-520.
3. Marker, E. R.; Tsukamoto, T.; Turner, D.L. *J. Am. Chem. Soc.* **1940**, *62*, 2525-2532.
4. Rosenkranz, G. *Steroids* **1992**, *57*, 409-417.
5. Lehmann, F. A.; Bolívar, A.; Quintero, R. *J. Chem. Ed.* **1973**, *50*, 195-199.
6. Marker, E. R.; Wagner, R.B.; Ulshafer, P.; Wittbecker, E.; Goldsmith, P. J.; Ruof, C.H. *J. Am. Chem. Soc.* **1943**, *65*, 1199-1209.
7. Applezweig, N. *Drugs and cosmetic industry* **1953**, *73*, 754-755, 851-857.
8. *Una Corporación y una Molécula. Historia de la Investigación en Syntex*. Impresión de Litoarte FF. CC. de Cuernavaca 683. Laboratorios Syntex. México, D.F. **1967**.
9. Lehmann, P.A. *Steroids* **1992**, *57*, 403-408.
10. (a) García, H. *Historia de una Facultad: Química*, 1916-1983. Facultad de Química, UNAM, México, **1985**.
(b) Delgado, G. *Chem. Eng. News* **2000**, *78*, April 17, p. 6.
11. Impulsora Nacional de Barbasco, S.A. *Antecedentes, evolución y situación actual de barbasco en México*, **1993**.
12. Djerassi, C. *Steroids made it possible*, American Chemical Society. Washington, DC, **1990**.
13. Rosenkranz, G. G.; Pataki, J.; Djerassi, C. *J. Am. Chem. Soc.* **1951**, *73*, 4055-4056.
14. Djerassi, C.; Ringold, H.; Rosenkranz, G. *J. Am. Chem. Soc.* **1951**, *73*, 5513-5514.
15. Heymann, H.; Fieser, L.F. *J. Am. Chem. Soc.* **1951**, *73*, 4054-4055.
16. Woodward, R.B.; Sondheimer, F.; Taub, D. *J. Am. Chem. Soc.* **1951**, *73*, 4057-4062.
17. Applezweig, N. *Rev. Soc. Quím. Méx.* **1979**, *23*, 162-169.
18. Miramontes, L.; Rosenkranz, G. y Djerassi, C. *J. Am. Chem. Soc.* **1951**, *73*, 3540-3541.
19. Djerassi, C.; Miramontes, L.; Rosenkranz, G. *J. Am. Chem. Soc.* **1953**, *75*, 4440-4442.
20. Djerassi, C.; Miramontes, L.; Rosenkranz, G.; Sondheimer, F. *J. Am. Chem. Soc.* **1954**, *76*, 4092-4094.
21. Sandoval, A.; Miramontes, L.; Rosenkranz, G.; Djerassi, C. *J. Am. Chem. Soc.* **1951**, *73*, 990-999.
22. Herrán, J.; Rosenkranz, G.; Sondheimer, F. *J. Am. Chem. Soc.* **1954**, *76*, 5531-5536.
23. Djerassi, C.; Rosenkranz, G.; Iriarte, J.; Berlin, J.; Romo, J. *Am. Chem. Soc.* **1951**, *73*, 1523-1527.
24. Mancera, O.; Miramontes, L.; Rosenkranz; Sondheimer; Djerassi, C. *J. Am. Chem. Soc.* **1953**, *75*, 4428-4429.
25. Sandoval, A.; Miramontes, L.; Rosenkranz; Djerassi, C.; Sondheimer, F. *J. Am. Chem. Soc.* **1953**, *75*, 4117-4118.
26. Romo, J.; Romero, M.; Djerassi, C.; Rosenkranz, G. *J. Am. Chem. Soc.* **1951**, *73*, 990-991.
26. Herrera, A. *Ciencia y política en América Latina*. Siglo. XXI, **1979**.

Nota editorial

La creación y desarrollo de la industria mexicana de los esteroides y su incidencia a nivel mundial han sido reconocidos recientemente como un suceso sobresaliente en la historia de la química, y la Ciudad de México ha sido designada como un sitio histórico para esta ciencia [1, 2].

1. Raber, L. *Chem. Eng. News* **1999**, *77*, October 25, 78-80; Raber, L. *Rev. Soc. Quím. Méx.* **1999**, *43*, 235-237.
2. Free, H. *Rev. Soc. Quím. Méx.* **1999**, *43*, 238-240.