

se emplean como la quinina. Pero en las bases de MORGENROTH existen en primer término las propiedades antibacteriales y antiparasitarias ya presentes en los alcaloides de la quinina; la optoquina es activa contra los neumococos, la eucupina y la vuzina son fuertes desinfectantes para las infecciones provenientes de heridas y, p. ej., activas contra los flemones gaseosos. Es todavía dudoso el empleo, protegido por la *Pat. N.* 1615843, de soluciones de sales de ácidos grasos de alcaloides de la quinina solubles en bencina, como protectores contra la polilla para géneros de lana.

Bibliografía: KEMPSKI, *Der Fiebertindenbaum*. Berlín 1923. — HENRY, *Plant Alkaloide*. Londres 1924. — SCHWYZER, *Die Fabrikation der Alkaloide*. Berlín 1927. Korte Berichten Departement van Landbouw, Nijverheid en Handel Buitenzorg. Verslag Gouv. Kina-Ondern. Tjinjroen, Weltevreden 1916-1918. Herm. Emde

ALCALOIDES DEL OPIO. Véase también sección III, tomo 4, páginas 269 y 296. El *opio* se obtiene de las plantas vivas de *Papaver somniferum* L, por incisiones que se hacen en sus cápsulas (cápsulas de adormideras) (figura 7).

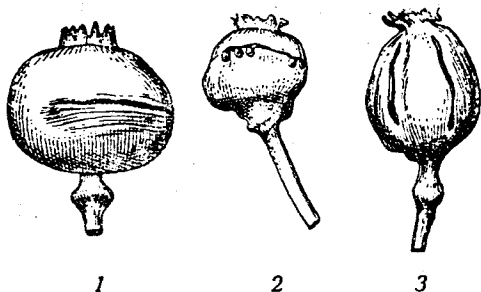


Fig. 7. — Obtención del opio de las cápsulas de adormideras por cortes practicados en ellas, según THOMS.

1 y 2 corte horizontal, 3 corte vertical; 1 permite ver las rayas del cuchillo con el que se ha recogido el opio, en 2 se ven las gotas de opio.

La adormidera se ha cultivado desde la antigüedad hasta nuestros días en muchas regiones tropicales y subtropicales de Asia y Europa para la obtención del opio; los frutos verdes maduran después de quitarles el opio y proporcionan semillas de adormidera exentas de opio, que por su contenido de albúmina y aceites grasos tienen un considerable valor alimenticio.

Se han hecho diversas investigaciones para obtener directamente alcaloides por extracción de las cápsulas de adormideras verdes o de la planta entera, para evitar el paso por el opio. Pero de esta manera el rendimiento era menor; la influencia de las heridas producidas por

los cortes en las cabezuelas verdes de adormideras parece actuar ventajosamente sobre la producción de alcaloides de la planta viva (THOMS).

En Hungría está en explotación una pequeña fábrica que para la obtención de alcaloides emplea las adormideras frescas enteras (sin raíces) después de la floración, pero todavía antes de la madurez (KOPP, *Heil- und Gewürzpflanzen* 12, 60 [1929]).

El cultivo de adormideras para la obtención del opio sólo es remunerador en regiones en que el trabajo es muy barato. Las principales regiones productoras de opio están en China, India, Persia, Asia Menor y sureste de Europa (Macedonia). Para la fabricación de alcaloides sirve ante todo el opio de Asia Menor (plazas comerciales Esmirna, Istambul y Salónica) y una parte del opio de Persia y de la India, pero éste es sólo accesible prácticamente por determinadas firmas inglesas. El opio restante, especialmente el índico (de Bengala) y chino, se elabora para opio de fumar, para lo cual, p. ei., en Batavia existe una gran fábrica del Estado.

Para uso terapéutico y para la preparación de alcaloides el opio se comercia en panes de formas irregulares con pesos de 0,15-1,5 Kg. Estos panes de opio van envueltos con hojas de adormidera. Se expiden en cajas de madera planas revestidas de hoja de zinc soldada; los espacios intermedios se rellenan con frutos de *Rumex*. El peso del opio en cada caja es de 70-75 Kg.

Para fines medicinales el opio desecado a 60° debe contener cuanto menos 12 % de morfina $C_{17}H_{19}O_5N$. Antes de la expedición se comprueba este contenido. Para la fabricación el opio se trata según el contenido de morfina, casi siempre ajustándose a los métodos de análisis establecidos por determinadas Farmacopeas como *D. A.* 366. Los análisis periciales se ajustan casi siempre a los del DR. GILBERT, Hamburgo, o del DR. HARRISON, Londres.

Los métodos de análisis de GILBERT y HARRISON no se han publicado. Los resultados del análisis pericial generalmente son un poco más elevados que los de las Farmacopeas, pero con una cuidadosa fabricación los rendimientos se corresponden. Para la crítica de la determinación de la morfina en el opio véase E. STUBER y B. KLJATSKIKINA, *Arch. Pharmaz.* 268, 209 [1930].

Sólo los géneros de las últimas cosechas son de entero valor para la fabricación de alcaloides. Los géneros viejos endurecidos y secos, que además a menudo están enmohecidos, son de difícil extracción y con frecuencia de poco contenido.

Análisis. *Determinación de la morfina en el opio.* Véase tomo 4, página 300, en donde se expone el método del D. A. 5. El del D. A. 6 es como sigue: Se empaстан 3,5 g de opio, medianamente pulverizado, con 3,5 cm³ de agua, la mezcla se pasa con agua a un matracito y después se le añade agua hasta un peso de 31,5 g. Se deja durante una hora sacudiendo frecuentemente, se filtra por un filtro de pliegues seco de 8 cm de diámetro, a 21 g del filtrado ($\approx 2,44$ g de polvo de opio), se añade, evitando sacudir fuertemente, 1 cm³ de una mezcla de 17 g de amoníaco al 10 % y 83 g de agua y se filtra en seguida por un filtro de pliegues seco de 8 cm de diámetro recogiendo el filtrado en un matracito. A 18 g del filtrado (≈ 2 g del polvo de opio) se añaden removiendo 5 cm³ de éter acético y 2,5 cm³ de la mezcla amoniacal. Entonces se agita durante 10 minutos el matracito tapado, se añaden 10 cm³ de éter acético y se deja durante $\frac{1}{4}$ de hora revolviendo ligeramente de vez en cuando. Se separa lo más completamente posible la capa de éter acético que se filtra con un filtro de 7 cm de diámetro y al líquido acuoso que queda en el matraz se agregan todavía 5 cm³ de éter acético, se agita durante unos instantes y se vierte la capa de éter acético sobre el filtro anteriormente usado. Después de haberse escurrido el líquido etéreo, se deja secar en el aire el filtro, después se vierte en este filtro la solución acuosa, sin cuidar de retirar los cristales adheridos a las paredes del matracito, y el filtro así como el matracito se enjuagan tres veces con 2,5 cm³ de agua saturada con éter. Cuando el matracito está enteramente escurrido y el filtro ya no gotea, se desecan ambos a 100°, se disuelven los cristales de morfina en 10 cm³ de ácido clorhídrico $n/10$, la solución se vierte en un matracito, después se lavan cuidadosamente con agua filtro, matracito y tapones y finalmente se diluye la solución hasta unos 50 cm³. Después de añadir dos gotas de solución de rojo de metilo, se valora con lejía potásica $n/10$. 1 cm³ de ácido clorhídrico $n/10$ corresponde a 0,028515 g de morfina.

Preparados de opio. Según acuerdos internacionales, las Farmacopeas indican como Opium pulveratum (Pulvis opii P. J.) un polvo de opio desecado cuanto más a 60°, que por mezcla con una cantidad de 6 p. de lactosa y 4 p. de almidón de trigo se lleva a un contenido de 10 % de morfina.

Opium concentratum es una solución de los alcaloides todos del opio en forma de cloruros, llevada a una concentración de 48-50 % de morfina con clorhidrato de morfina; el *pantopón* (ROCHE) es un preparado semejante. Para su preparación véase D. A. 6, pág. 501.

Alcaloides. Como que el opio se trabaja ya desde hace muchos siglos para la obtención de sus alcaloides, se conocen por ello algunos alcaloides que existen sólo en cantidad extraordinariamente pequeña. Los nombres y fórmulas de los 25 alcaloides del opio conocidos hasta el presente son:

Morfina	$C_{17}H_{19}O_3N$	Codamina	$C_{20}H_{22}O_4N$
Codeína	$C_{18}H_{21}O_3N$	Seudopapaverina	$C_{21}H_{23}O_4N$
Neopina	$C_{18}H_{21}O_3N$	Papaveramina	$C_{21}H_{23}O_4N$
Seudomorfina	$(C_{17}H_{19}O_3N)_2$	Xantalina (Papaveraldina)	$C_{20}H_{19}O_5N$
Tebaína	$C_{19}H_{21}O_4N$	Protopapaverina	$C_{19}H_{21}O_4N$
Narcotina	$C_{22}H_{27}O_7N$	Meconidina	$C_{21}H_{27}O_4N$
Gnoscopina (Narcotina rac)	$C_{22}H_{25}O_7N$	Lantopina	$C_{23}H_{25}O_5N$
Oxinarcotina	$C_{22}H_{25}O_8N$	Protopina	$C_{20}H_{19}O_5N$
Narceína	$C_{23}H_{27}O_8N$	Criptopina	$C_{21}H_{23}O_5N$
Papaverina	$C_{20}H_{21}O_4N$	Tritopina	$(C_{21}H_{23}O_5N)_2O$
Laudanosina	$C_{21}H_{27}O_4N$	Rocadina	$C_{21}H_{21}O_4N$
Laudanina	$C_{21}H_{25}O_4N$	Hidrocotarnina	$C_{12}H_{15}O_5N$
Laudanidina	$C_{20}H_{23}O_4N$		

Para la separación de los alcaloides del opio más importantes da F. CHEMNITZ (Pharm. Zentralhalle 68, 307 1927) el siguiente procedimiento que asimismo puede servir como esquema de la fabricación:

El opio triturado en pedazos del grueso de una avellana se extrae con agua a 50° y se prensa. Los turtós de prensado (a) contienen narcotina y papaverina; se tratan con ácido clorhídrico del 1 %; de los extractos clorhídricos filtrados se precipitan las bases con sosa. El extracto acuoso de opio (b) contiene morfina, codeína, tebaína, narceína, un poco de papaverina y narcotina combinadas con los ácidos mecónico y sulfúrico. Por adición de un exceso de solución de sosa se obtiene un precipitado (c), que se lava hasta que el filtrado (d) es incoloro. Se agita el residuo (e) con alcohol del 95 %, después se aspira y se lava con alcohol hasta que el filtrado (f) sea sólo de muy débil color; para 1 Kg de opio se necesita aproximadamente 1 Kg de alcohol. La solución alcohólica (f) contiene codeína, tebaína, papaverina, narcotina y narceína. Se purga del alcohol por destilación. El residuo extrahido con alcohol (e) tratado por ácido acético acuoso da morfina; se precipita en el líquido filtrado por medio de amoníaco (base h) y se depura. El residuo insoluble en ácido acético (g) unido con la narcotina y papaverina de (a) se extrae con 300 cm³ de alcohol caliente por 1 Kg de opio. Después de la filtración se separa narcotina bruta que se depura. El residuo de la evaporación del filtrado alcohólico (f) se agita por cada kilogramo de opio con un litro de ácido clorhídrico al 0,5 %, la solución se filtra y se le añade un exceso de acetato sódico. La papaverina y la narcotina se separan, la tebaína y la codeína y narceína permanecen en solución (k). La papaverina y la narcotina se refinan pasando por el oxalato. De la solución (k) se precipitan con sosa, tebaína y codeína (precipitado l). La narceína permanece disuelta (m). El filtrado (m) se neutraliza con ácido acético y se concentra hasta la separación de acetato sódico; éste se elimina por disolución en agua y la narceína todavía existente se depura por cristalización. El precipitado (l) se disuelve en solución acuosa de ácido acético y se le agrega exceso de ácido tartárico; así cristaliza tartrato de tebaína que se transforma en base de tebaína. Del filtrado alcalinizado con KOH se extrae la codeína con benzol; la codeína se obtiene como rodanuro y por recristalización se purifica como base. Las lejas residuales sodadas resultantes de la fabricación de la morfina pueden trabajarse para la obtención del ácido mecónico, precipitando el meconato de calcio por tratamiento con cloruro de calcio. El meconato de calcio es pardusco y por ello se blanquea con hidrosulfito sódico. En la página 37 damos el esquema del método de separación.

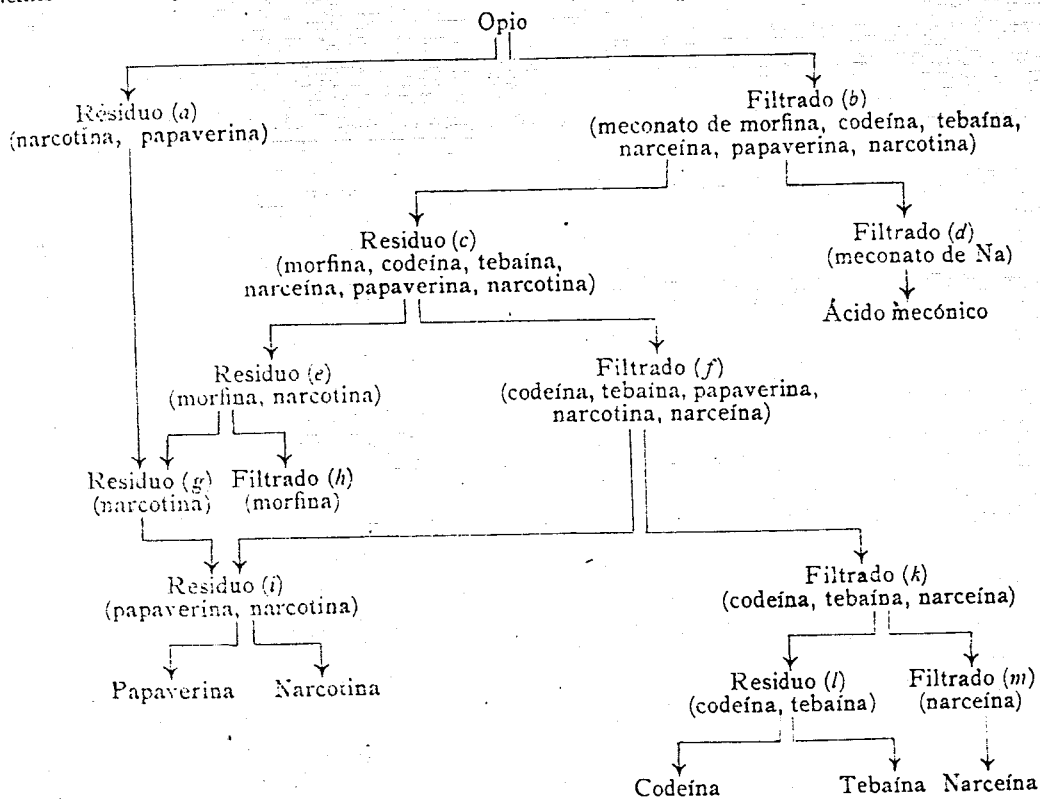
Para otros métodos véase N. PATSUCOW, *Pat. rusa* 127 [1922]; *Chem. Ztrbl.* 1928, I, 1070; J. BYLINKIN, *Pat. rusa* 3381 [1924]; *Chem. Ztrbl.* 1928, I, 1070; S. J. KANEWSKAJA, *Journ. prakt. Chem.* [2] 108, 247 [1924].

Fabricación de los alcaloides del opio. Para la fabricación el alcaloide principal es la morfina, luego sigue la codeína y más distanciados narcotina, papaverina, tebaína y narceína. Los restantes alcaloides del opio carecen de interés industrial. Es importante en primera línea el conocimiento del contenido de morfina, pero es también necesario el del contenido en codeína y narcotina.

Sobre la determinación analítica de estos tres alcaloides véase GSELL y MARSCHALL, *Ztschr. analyt. Chem.* 53, 673 [1914]; ANELER, *Arch. Pharmaz.* 253, 130 [1920]; ANNETT y BOSE, *Analyst* 47, 387 [1922]; 48, 53 [1923]. Para análisis industriales de todos los alcaloides, del azúcar y del aceite en el opio: J. NATH, RAKSHIT, *Analyst* 51, 491 [1926]. Crítica de los métodos de determinación de los alcaloides: A. JERMSTAD, *Disertación*. Basilea 1930; LAJOS DAVID, *Berg. Ungar. Pharm. Ges.* 2, 103 [1926]. Determinación de la morfina en el opio y otras substratos: V. MACRÉ, *Bull. Soc. chim. France* [4] 67, 129 [1929].

En todas las suertes de opio la morfina es el alcaloide que existe en cantidad mayor, 3-23 % (por término medio 10 %), luego siguen la narcotina 4-10 % (6 %), papaverina 0,5-1 % (1 %), codeína 0,2-0,8 % (0,3 %), tebaína 0,2-0,5 % (0,2 %) y narceína 0,1-4 % (0,2 %). Cuanto más hacia el sur se encuentran las regiones que suministran el opio tanto más rico es el correspondiente opio en alcaloides metilados. A consecuencia de ello el opio

indico y el p rsico contiene sensiblemente más codeína y tebaína que el opio turco; el contenido de codeína en el opio indico puede subir hasta 6 %. El opio, además de alcaloides y humedad contiene gomas, sustancias grasas y c reas, sustancias pécticas y albuminoides, ácidos, resinas, colorantes, etc. Los alcaloides son solubles en agua y van combinados con los ácidos sulfúrico, láctico y mec nico (el contenido medio de ácido mec nico es de 4 %); sin embargo, la narcotina y la papaverina son bases tan débiles, que sus sales se descomponen hidrolíticamente en el agua, de modo que sólo se disuelven parcialmente en ella. La morfina como base fenolada, es también soluble además en solución acuosa de álcalis cáusticos, pero es precipitada por el amoníaco. El aire actúa sobre la morfina como sobre otras bases fenoladas, oxid ndola cuando est  en soluciones alcalinas; la oxidación es favorecida por el hierro. Por ello en la fabricación de la morfina se evitan en lo posible los álcalis cáusticos y el hierro.



Los procedimientos para la fabricación de los alcaloides a partir del opio se basan en los trabajos de ROBERTSON, GREGORY (*A.* 7, 262 [1833]), ANDERSON (*A.* 86, 180 [1853]), PLUGGE (*Arch. Pharmaz.* 225, 343 [1887]), KAUDER (*Arch. Pharmaz.* 228, 419 [1890]) y HESSE (*A.* 153, 47 [1870]).

1. *Extracción.* Los panes de opio se cortan en rebanadas de unos 50 g de peso, por medio de cuchillos, sin or n, movidos mecánicamente; se humedecen con un poco de agua caliente y luego se agitan con agua a 50-60  en una máquina mezcladora, p. ej. la de WERNER y PFLEIDERER, hasta formar una pasta clara. Para 1 parte de opio se necesitan aproximadamente 3 partes de agua. Al salir del mezclador la pasta de opio se lleva a un recipiente de presión aislado contra el calor y provisto de mecanismo de agitación y allí se agita todavía durante 3 horas. Después se comprime en un filtro-prensa de madera con perfecta instalación de desagüe y se lixivia con agua a 55-60 ; en las instalaciones antiguas los panes exprimidos se volvían a prensar en prensas hidráulicas.

Las lejías concentradas se transforman luego en alcaloides del opio, las diluidas se utilizan para el empastado de nuevas cantidades de opio.

Los turtós de prensa contienen todavía junto como alcaloides algo de narcotina y de papaverina y se almacenan para transformarlos luego ocasionalmente en narcotina y papaverina con las cantidades recogidas en la fabricación siguiente. (Véase Alcaloides secundarios en la página 40.)

2. *Morfina bruta*. La solución acuosa concentrada de opio, contiene morfina, codeína y alcaloides secundarios, entre los cuales están todavía un poco de narcotina y papaverina. Se lleva a 60-65° con vapor directo, por cada 100 Kg de opio de que se ha partido se añaden 8 Kg de solución concentrada de cloruro cálcico también a 60° y se abandona durante dos días. Durante este tiempo se separan meconato y sulfato de calcio, así como impurezas coloreadas. Se saca la lejía límpida, se centrifuga el precipitado y se cubre con agua hasta que esté exento de alcaloides. Las lejías reunidas y aguas de loción se condensan en el vacío hasta un número de litros que corresponda al de kilogramos de opio de que se ha partido. Como que las lejías al iniciarse la condensación producen abundante espuma, el aparato de evaporación al vacío no sólo debe estar provisto de espumador, sino que los evaporadores deben vigilarse bien. El *conc.* de consistencia siruposa se deja cristalizar durante dos días en un sitio fresco; de esta manera se separa una mezcla de clorhidratos de morfina y de codeína (sal de GREGORY). Se separan por centrifugación en centrifugas de ebonita sin hierro y se cubren dos veces, a lo más tres, con la menor cantidad posible de agua, hasta que el agua que se escurre no sea ya parda y sí solamente tenga todavía color amarillo.

Las aguas madres y aguas de lavado, de varias veces, reunidas se concentran nuevamente hasta consistencia siruposa y luego dan una segunda pero más profundamente teñida cristalización de sal de GREGORY, que después es elaborada. En sus aguas madres queda todavía el 20 % de la morfina y codeína extraídas del opio y otros numerosos alcaloides secundarios. Se elaboran luego para la obtención de alcaloides secundarios. Las cantidades residuales de morfina que entonces se obtienen vuelven a pasar a la explotación de morfina bruta.

La sal de GREGORY contiene por cada 100 p. de morfina 5-10 p. de codeína. Se disuelve en diez veces su cantidad de agua y en un agitador se precipita la morfina a 60°, añadiendo amoníaco en cantidad exactamente medida de manera que se consiga una justa reacción alcalina permanente con respecto a la fenoltaleína. Después de enfriar la morfina se separa por centrifugación y se cubre con agua; de las lejías y aguas de loción se obtiene luego la codeína.

La morfina bruta húmeda separada por centrifugación se disuelve en un peso doble de agua destilada, a la que se añade una cantidad tal de ácido clorhídrico puro, exento de hierro, que la solución presente débil reacción ácida frente al congo, se trata durante 1/2 hora con 1 % de carbón decolorante y todavía caliente se filtra por bolsas de fieltro. Se deja cristalizar en recipientes esmaltados y se centrifuga en centrifugas de ebonita sin hierro. El clorhidrato de morfina casi incoloro se trabaja en forma de los cubos usuales en el comercio o en preparados. De las aguas madres y aguas de lavado se precipita la base de morfina con amoníaco y de las lejías amoniacaes se obtienen las cantidades de morfina que tienen disueltas, por extracción con benzol o con toluol-cresol, en recipientes sacudidores o extractores.

De las lejías oscuras de sal de GREGORY se separan a menudo resinas al diluir con agua. Se expulsan por filtración con adición de carbón decolorante y de las lejías clarificadas y diluidas se precipita la morfina tal como se ha dicho antes por medio de amoníaco a 90°. La morfina así precipitada está fuertemente coloreada; se decolora por extracción con acetona o mejor con metiletilcetona, y después se depura por cristalización pasando por el clorhidrato. Las lejías que contienen acetona se trabajan después para la obtención de la narcotina. Las porciones de morfina de color obscuro se depuran pasando

por la diacetilmorfina, en el caso de que la depuración pasando por el clorhidrato no baste.

3. *Depuración de la morfina pasando por la diacetilmorfina.* Un recipiente esmaltado (300 litros) que pueda calentarse con vapor, con capitel destilatorio que vaya unido a un refrigerante de arcilla, se llena con 30 Kg de base de morfina bien molidura y enteramente seca, 75 Kg de anhídrido acético y 120 Kg de benzol anhidro, se agita con una espátula de madera hasta que el calor mismo de la reacción haga hervir el contenido, se cierra luego el capitel destilatorio y por destilación con vapor directo se separan 30-40 litros de benzol. Durante la noche se deja enfriar y sedimentar, la solución se filtra a través de franela en un segundo aparato destilatorio análogo y se separa el benzol por destilación, hasta lograr que la temperatura de destilación sea de 110-112°. Después se deja enfriar nuevamente y la solución se transvasa a una caldera de 700 litros de cabida que contiene 300 litros de agua, y que está provista de un agitador esmaltado que puede dar 35-40 revoluciones por minuto. Después se precipita la base de diacetilmorfina con sosa, que primero, mientras dura el fuerte desarrollo de ácido carbónico, se añade en forma sólida y después en solución saturada. Sin embargo, no se precipita de una vez toda la diacetilmorfina, sino que se efectúa una precipitación previa de 2 a 3 Kg, con la cual van todas las impurezas y luego se deseca y se cristaliza. El precipitado principal se centrifuga y se deseca a calor moderado, después se cristaliza en aparatos esmaltados o de aluminio, empleando acetona o mejor metiletilcetona. Para ello se necesitan, por 100 p. de diacetilmorfina bruta 340 p. de acetona o de metiletilcetona y 1 p. de carbón decolorante; la solución caliente se filtra por filtros de bolsa cerrados calentables. Las lejías cetónicas se utilizan para la cristalización de diacetilmorfina oscura y finalmente se concentran hasta el punto que pueda todavía lograrse una nueva cristalización.

4. *Morfina pura.* La diacetilmorfina así depurada se transforma como sigue, en clorhidrato de morfina puro. La diacetilmorfina pura y diez veces su cantidad de agua destilada se calientan a 90° en un recipiente esmaltado de dobles paredes, se les añade ácido clorhídrico hasta fuerte reacción ácida con respecto al congo y se mantienen 10-12 horas a 85-90°, y durante este tiempo se substituye el agua evaporada con agua destilada. Después de agregar 1% de carbón decolorante calculado sobre la diacetilmorfina, se concentra sobre el baño de vapor hasta un cuarto del volumen primitivo, se filtra en caliente por un filtro de bolsa calentado y se deja cristalizar en recipientes esmaltados. Las lejías madres y agua que se recogen por centrifugación se emplean para la disolución de nuevas cantidades de sal de GREGORY, antes de la precipitación de la morfina base.

Pero la cantidad más importante de clorhidrato de morfina puro, a pesar de los datos contrarios de la bibliografía, se obtiene directamente a partir de la sal de GREGORY y no pasado por la diacetilmorfina.

5. *Clorhidrato de morfina puro en cubos.* Los cubos se han afianzado de tal manera como forma comercial del clorhidrato de morfina que las otras formas pueden considerarse como no comerciables.

En recipientes A (fig. 8) de dobles paredes calentables por vapor, de 30 litros de capacidad, se disuelven en caliente 5 Kg de clorhidrato de morfina en 20 litros de agua destilada, se añade ácido clorhídrico hasta débil reacción ácida con respecto al congo y se digiere durante $\frac{1}{4}$ de hora con 30 g de carbón decolorante exento de metales. Después se filtra por el embudo T con un filtro de pliegues en el recipiente esmaltado B, regulando la entrada de líquido por medio de la pinza Q; la solución debe ser incolora. El recipiente esmaltado B debe estar refrigerado por un baño de agua W, alimentado con agua fría. El fondo cribador S en B está cubierto con un tejido filtrante. Encima de él queda el clorhidrato de morfina, en forma de una pasta muy voluminosa, muy finamente cristalizado. Terminada la cristalización las aguas madres son aspi-

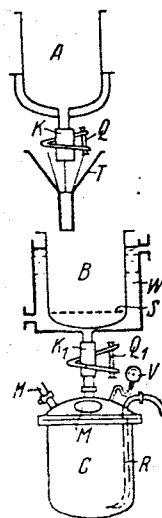


Fig. 8. — Aparato para la elaboración de cubos de morfina según SCHWYZER.

radas hacia el recipiente *C* por medio del vacío; para ello al principio sólo se emplea un vacío ligero y pasadas algunas horas se intensifica. Al cabo de 1 $\frac{1}{2}$ a 2 días las aguas madres han pasado completamente a *C* y en *B* queda una torta cristalina ligeramente ligada. Las aguas madres se utilizan en lugar de agua para la transformación de la base de morfina pasando por el clorhidrato de morfina. Luego se separa el recipiente *B* de la llave de caucho *K* y del baño de agua *W* y la torta se lava cuidadosamente sobre una mesa que se cubre con un tejido limpio. La torta se secciona con un gran cuchillo de acero sin orín, las secciones se desecan a calor débil sobre una banda, después se raspa con un cuchillo sin orín, ya que la superficie superior no es enteramente blanca, y finalmente se corta en cubos en un aparato cortador. Los cubos se empaquetan en recipientes de vidrio, o bien, especialmente para grandes cantidades, en cajas de hoja de estaño, envueltas en papel.

Para la preparación de clorhidrato de morfina en cubos se puede también proceder interrumpiendo la cristalización de una solución acuosa concentrada de clorhidrato de morfina y llevando el clorhidrato pastoso separado a un aparato escurridor. Después de escurrido el clorhidrato de morfina forma una torta muy ligera y bien trabada.

No es apenas posible obtener más del 60 % de la producción en forma de cubos; los desperdicios se utilizan para la obtención de preparados como codeína o diacetilmorfina, o se cristalizan como clorhidrato.

6. *El rendimiento total de morfina*, calculado sobre la cantidad de opio de que se ha partido, en las instalaciones bien conducidas asciende cuando menos al 98 %; existen también instalaciones que consiguen el 100 %.

Alcaloides secundarios. Codeína y papaverina. Las aguas madres de la sal de GREGORY contienen, junto al clorhidrato de morfina codeína que permanece disuelto, principalmente narcotina y papaverina. En una doble caldera esmaltada que puede calentarse con vapor se diluye con aprox. igual cantidad de agua, se calienta a 35-40° y se neutraliza exactamente con lechada de cal empleando tornasol. Precipita una mezcla de papaverina y narcotina, de la que se obtiene papaverina pura (véase pág. 41). Las lejías se acidulan débilmente con ácido clorhídrico, se agitan en una caldera agitadora con aprox. $\frac{1}{4}$ del peso del opio de que se ha partido, de cloroformo, y se le añade un fuerte exceso de amoníaco. La codeína se disuelve en el cloroformo, la morfina se reparte en suspensión y se separa filtrando. Las lejías residuales se extraen por segunda vez con cloroformo, se liberan de los últimos restos de morfina en la extracción con toluol-cresol y finalmente se desechan.

Codeína bruta. La morfina bruta así obtenida vuelve a pasar a la instalación de obtención de morfina; la codeína se obtiene junto con la sal de GREGORY y pasa a la instalación de obtención de codeína, que prepara la principal cantidad de codeína por metilación de la morfina (pág. 41).

Después de la separación de la morfina de la sal de GREGORY la codeína permanece disuelta. La solución se concentra en el vacío y a 80° se precipita con lejía concentrada de sosa. En la centrifuga se separa la codeína bruta y las aguas se agotan con cloroformo o alcohol butílico; las lejías alcalinas extractadas se desechan.

Codeína pura a partir del opio. De los extractos clorofórmicos se retira la codeína con ácido sulfúrico al 10 %, se concentra, se decolora a 90° con carbón decolorante activo y se deja cristalizar el sulfato de codeína. Las lejías madres se transforman asimismo en codeína pura pasando por la base libre y el sulfato; partiendo de 100 Kg de opio se obtiene así aprox. 0,5 Kg de base pura.

Narcotina pura. La narcotina se recoge en la descrita separación parcial de los alcaloides en las lejías cetónicas (véase pág. 38). Se recupera la acetona por destilación y la narcotina después de la eliminación de las impurezas resinosas se cristaliza en acetona o metiletilcetona. Se obtiene también narcotina de los turtós de opio prensado después de su extracción con agua. Estos turtós se empapan en un bote de madera con tres a cuatro veces su cantidad de ácido clorhídrico al 0,5 %, y se agitan hasta tener una pasta no muy espesa; la mezcla debe presentar marcada reacción ácida con respecto al congo. La papilla se exprime en un filtro-prensa de madera y se extrae enteramente con agua. La narco-

tina se precipita de las aguas con sosa; se depura, como se ha dicho, por cristalización en alcohol o acetona. La narcotina se transforma casi siempre en cotarnina y estipticina, para lo cual debe ser muy pura.

Extracción con toluol-cresol de todas las aguas residuales. Todas las lejías acuosas que resultan en la fabricación después de la precipitación de los alcaloides, contienen todavía en disolución algo de morfina, casi siempre también narcotina y en ocasiones codeína. Estos alcaloides se obtienen de la gran cantidad de estas lejías. Procédese lo mismo que en los alcaloides de la quina por extracción continua, pero con una mezcla de 90 % de toluol y 10 % de cresol. Los alcaloides extraídos se recogen en ácido sulfúrico diluido. El extracto acuoso ácido se libera del toluol por destilación con vapor directo y del cresol con vapor indirecto, después se clarifica y se decolora en lo posible con carbón activo. Por alcalinización con lechada de cal (fenolftaleína) se separa la narcotina, a veces con un poco de papaverina; de las lejías resultantes precipita morfina la adición de amoníaco. Después de separada la morfina se puede ocasionalmente extraer codeína por medio de benzol o cloroformo.

Papaverina pura. La mezcla de papaverina bruta y narcotina, que resulta en diversas etapas del proceso de fabricación, se deseca a temperatura mediana. De ella se obtiene el resto de morfina por digestión con lejías sódica o potásica fuertes, que se separan y después de neutralizar pasan a la extracción con toluol-cresol. El residuo se lava bien, se disuelve en ácido acético diluido y se le añade solución concentrada de oxalato neutro de potasa. La papaverina se separa en forma de oxalato y por cocción o con solución de potasa se transforma en la base o con solución de cloruro de calcio en el clorhidrato. La solución del clorhidrato se decolora con carbón activo y la base se precipita con amoníaco; las aguas madres pasan después a la extracción con toluol-cresol. Para la preparación de clorhidrato puro de papaverina se disuelve 1 p. de la base en 3 p. de alcohol de 90 %, se decolora con carbón activo, se filtra y se neutraliza con ácido clorhídrico alcohólico, después de lo cual se separa el clorhidrato. De las lejías alcohólicas diluidas con agua se recupera el alcohol por destilación, y la papaverina por precipitación con amoníaco.

Preparación de los alcaloides del opio a partir de otros de menos valor. *Codeína a partir de morfina.* La codeína es idéntica a la morfina hasta el hidroxilo fenólico que en la codeína es metilado, pero en la morfina es libre (véase constitución). Así la codeína se prepara por metilación de la morfina y precisamente en grandes cantidades; se calcula que para fines terapéuticos se consume el triple de codeína que de morfina.

El mejor medio metilizante para tal objeto es hidróxido feniltrimetilamónico, según D. R. P. 247180 (C. H. BOEHRINGER SOHN) mejorada por W. RODIONOW (*Bull. Soc. chim. France* [4] 39, 305 [1926]).

El hidróxido feniltrimetilamónico necesario para la fabricación se prepara a partir del cloruro trimetilfenilamónico (de dimetilnilina y cloruro de metilo en solución de alcohol metílico a 4 Atm. [120°]) y etilato sódico (de sodio y alcohol), pero según RODIONOW (véase antes) substituye con ventaja al cloruro, el toluolsulfonato de dimetilnilina de más fácil preparación y más estable, en solución alcohólica, y por filtración se elimina del toluolsulfonato de sodio separado; a la solución de base de amonio se añade una solución alcohólica de morfina, se hierva aprox. 1 hora, se acidula después con ácido acético y se expulsa la dimetilnilina con vapor de agua: así, después de añadir lejía sódica a la solución acética, se obtiene codeína con un rendimiento de 94-95 %.

Como que esta variante de la metilación todavía no se emplea, para la metilación de la morfina se procede industrialmente como sigue, según la D. R. P. 247150:

Un autoclave esmaltado, calentable con vapor y que pueda agitarse se llena con 10 p. de base de morfina desecada y 7 p. de alcohol de 96 %, se disuelve después de calentar cuidadosamente y se añaden 10 p. de etilato de sodio y 6 p. de cloruro trimetilfenilamónico, se agita hasta que todo esté disuelto, se cierra y se calienta a 120° (4 Atm.). Se deja así durante 1 hora y después se enfría muy rápidamente, haciendo pasar agua por la envuelta de vapor. El obscuro

contenido del autoclave se purga de alcohol en un aparato destilatorio emplomado, se diluye con 10 p. de agua y la dimetilanilina se elimina con vapor.

Queda una solución acuosa de codeína con 5-7 % de clorhidrato de morfina. En un aparato agitador emplomado se añaden ahora 40 p. de benzol, se alcaliniza con sosa cáustica, y la base de codeína se recoge en el benzol, mientras que la morfina permanece en la solución primitiva. La codeína se obtiene de la solución benzólica por medio de ácido sulfúrico y luego se depura pasando por el sulfato (véase la pág. 40). El rendimiento asciende a 91-95 % de la morfina empleada. La morfina no modificada precipita de las lejías alcalinas por medio de amoníaco y se transforma por una nueva metilación. La codeína base se trabaja principalmente para convertirla en fosfato de codeína, mucho menos en clorhidrato o en forma de base libre.

Etilmorfina. La etilmorfina (*dionina*, Merck) corresponde a la codeína, sólo que en substitución del grupo metoxilo contiene el grupo etoxilo. Se prepara por etilación de la morfina con ester etil-p-toluolsulfónico. Se fabrica en mucha menos cantidad que la codeína.

En una caldera agitadora que pueda calentarse, provista de refrigerante de reflujo, se mezclan 3 Kg de morfina base, 1 mol. de etilato sódico en solución alcohólica y 2 Kg de alcohol de 95 %. Sobre el conjunto se dejan caer lentamente agitando 2,1 Kg de ester etil-p-toluolsulfónico, disuelto en 4 Kg de alcohol. Luego se lleva a 70-80° y se deja a esta temperatura durante 2 horas y agitando. Luego se destila la mayor parte de alcohol, el resto, después que se ha diluido cuidadosamente con agua, se alcaliniza con lejía de sosa y se separa de la morfina no alterada, de análogo modo a como se ha descrito para la codeína.

Apomorfina de la morfina. La apomorfina es un producto de transposición ácido de la morfina. No es ningún somnífero, pero sí un emético sólo y se emplea en pequeña cantidad.

En un autoclave se calientan durante 2-3 horas a 140-150°, 1 p. de morfina con 10 p. de ácido clorhídrico al 25 %, después de enfriar se agrega un pequeño exceso de bicarbonato sódico y se agita el líquido lo más rápidamente posible y con exclusión de aire, con éter o cloroformo. Al extracto se añade un poco de ácido clorhídrico *conc.* hasta débil reacción ácida en presencia del congo, de esta manera se separa cloruro de apomorfina en bonitos cristales. Se recrystalizan en agua; en el aire se colorean fácilmente de verde.

Hidrastrinina (tomo 4, pág. 291) a partir de la narcotina.

1. **Oxidación de la narcotina a cotarnina.** La narcotina se desdobla por oxidación en ácido opiánico y cotarnina.

A una mezcla de 265 Kg de agua y 89 Kg de ácido nítrico puro, que se calienta a 46-48°, se añaden agitando 40 Kg de narcotina pura, con la precaución de aguardar a que se disuelva la parte añadida. Después se agita todavía unas horas a 46-48°, se enfría al día siguiente a 5-6°, se filtra por lana de vidrio, se neutraliza en presencia del tornasol empleando sosa exenta de hierro y a la más baja temperatura posible se precipita la cotarnina bruta con unos 95 Kg de lejía de sosa al 20 % exenta de hierro. Se centrifuga, se cubre hasta eliminación del álcali con agua destilada, se transforma en el clorhidrato y se depura por cristalización en alcohol/acetona. El clorhidrato de cotarnina se emplea con el nombre de *estipticina* como agente hemostático.

2. **Hidrocotarnina a partir de la cotarnina.** La cotarnina se reduce electrolíticamente a hidrocotarnina.

El recinto catódico se llena con una solución de 4-5 Kg de cotarnina en 20-25 Kg de ácido sulfúrico al 20 %. Se electroliza a 24-25° durante 24 horas con 35-40 Amp., después con 20-25 Amp., y finalmente todavía con menos, según la intensidad del desarrollo de hidrógeno. La reducción queda terminada después de 1600 Amp. hora (48 horas); la solución de hidrocotarnina debe ser incolora o cuando más débilmente amarillenta. Se precipita con amoníaco a 10-15°, se centrifuga y se deseca en el vacío a la temperatura ordinaria.

3. **Hidrohidrastrinina a partir de la hidrocotarnina.** La transformación se verifica por reducción con sodio.

Se calienta a 115° una mezcla de 1 Kg de sodio metálico y 10 Kg de parafina y en pequeñas porciones se añade una solución de 1 Kg de hidrocotarnina en 7 Kg de alcohol amílico durante el tiempo en que la temperatura permanece a 115°. Cuando todo el sodio se ha consumido, la mezcla se vierte a través de una fina rejilla metálica de bronce en una mezcla de 10 Kg de hielo y 10 Kg de agua, se agita fuertemente y durante la noche se deja en reposo. Después se separa el

alcohol amílico que contiene la hidrohídrastinina, se lava el agua con un poco de alcohol amílico y de éste se obtiene la base con ácido sulfúrico diluido. Del extracto ácido se separa el alcohol amílico por arrastre con vapor directo, se alcaliniza, se recoge la base con éter, la solución etérea se deseca sobre cloruro de calcio, el residuo de la destilación se purga de los últimos indicios de éter y alcohol amílico en el vacío y se deja cristalizar en la mezcla refrigerante. Se depura pasando por el bromhidrato.

4. *Hidrastinina a partir de la hidrohídrastinina.* Por oxidación se obtiene hidrastinina a partir de la hidrohídrastinina.

A una solución de 1,05 Kg de bicromato sódico en 6,7 Kg de agua, calentada a 80°, se deja caer lentamente, agitando, una solución de 500 g de hidrohídrastinina en 3,45 Kg de ácido sulfúrico al 20 %. Terminada la oxidación se deja enfriar, se centrifuga el sulfato separado, después se libera la base con lejía sódica, se recoge en cloroformo, la solución cloroformica se deseca sobre cloruro de calcio, se filtra y se neutraliza empleando tornasol con ácido clorhídrico alcohólico. El clorhidrato de hidrastinina precipita entonces en cristales que se separan y desecan.

Además de los productos de transformación de los alcaloides del opio antes citados se encuentran también en el comercio otros (descritos algunos en la sección VI), como *enormorfina* (alilmorfina), *paramorfano* (dihidromorfina), *eucodal* (dihidroxicodeinona), *dicodid* (dihidrocodeinona), *dilaudid* (dihidromorfina), *paracodina* (bitartrato de dihidrocodeína), *paralaudina* (diacetildihidromorfina), *acedicon* (acetil-dimetilo-dihidrotebaina); véase HERZOG, *Arch. Pharmaz.* 268, 269 [1929] y otros. Son de importancia secundaria. En cambio se fabricaron en gran cantidad para el comercio de estupefacientes ciertos esteres de morfina, como *dipropionilmorfina*, *acetilpropionilmorfina*, *benzoilmorfina*, hasta que en su lugar como consecuencia de las exigencias cambiantes de la ley apareció la *bencilmorfina*, que aunque en realidad es un éter como la codeína se desdobra fácilmente en morfina, es decir, que es una máscara adecuada para la morfina.

Empleo de los alcaloides del opio y de sus derivados. La morfina es un alcaloide narcótico con actividad sobre todos los órganos, principalmente del sistema nervioso central. Las dosis pequeñas excitan los centros nerviosos, aceleran la respiración y el pulso. Las dosis elevadas, después de producir un estado de excitación más o menos largo, paralizan los centros nerviosos, quitan toda sensación de dolor y llevan al sueño después de disminuir la actividad cardíaca. El inadecuado consumo de morfina conduce a la morfomanía con graves perjuicios para todo el organismo. La dosis más elevada de clorhidrato para una sola vez es de 0,01 g, la dosis máxima diaria es de 0,02 g. La *apomorfina* no es un somnífero, sino solamente un vomitivo (emético) activo ya a dosis de pocos miligramos. La *codeína* es un hipnótico y sedante mucho más débil y menos venenoso que la morfina; influencia la secreción bronquial y contiene la irritación causada por la tos; dosis única del fosfato 0,075 g, dosis diaria 0,30 g. La *tebaina* es un narcótico con fuerte acción convulsiva, análogamente a la esticnina. Es el alcaloide del opio más tóxico y es muy poco usado en terapéutica. La *papaverina* actúa como calmante en los calambres musculares; la mayor dosis única es de 0,2 g, la mayor dosis diaria es de 0,6 g. La *narcotina* se emplea contra las neuralgias, pero apenas se usa; dosis 0,1-0,25 g varias veces al día. La *narceína* posee débil acción calmante, se usa raramente; dosis 0,01-0,1 g. *Diaceilmorfina* (*heroína*) tiene simultáneamente la fuerte acción de la morfina y de la codeína, se emplea análogamente a la morfina como estupefaciente, casi siempre con fines eróticos. La mayor dosis aislada es la de 0,005 g, la mayor dosis diaria es de 0,015 g, según determinadas farmacopeas el doble.

Propiedades de los alcaloides del opio

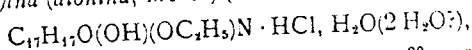
Morfina, base libre, $C_{17}H_{19}O_3N$, P. F. 254°, del alcohol con 1 H₂O, solubilidad diversa según las propiedades físicas (PRESCOTT, *Journ. Amer. chem. Soc.* 29, 405 [1907]), p. ej., en alcohol hirviendo 1:30-1:36, en frío 1:210-1:300; casi insoluble en benzol, en agua fría 1:100, fácilmente soluble en lejías potásica y sódica, poco soluble en amoníaco líquido (1:117 $d=0,97$), difícil-

mente soluble en cloroformo y éter. $[\alpha]_D^{23} = -130,9^\circ$ en alcohol metílico, -70° en exceso de alcalí. Base monovalente; punto isoelectrico $p_H = 9,1$ (azul de bromotimol).

Las sales de morfina cristalizan bien y en las soluciones acuosas tienen reacción neutra empleando el tornasol y el anaranjado de metilo. — *Sulfato*, $B_2 \cdot H_2SO_4 \cdot 5 H_2O$ ($B = C_{17}H_{19}O_3N$), se descompone a unos 250° , soluble en agua, 1:15,3 a 25° , 1:0,6 a 80° , en alcohol 1:465 a 25° , 1:187 a 60° . $[\alpha]_D^{15} = 100,47 + 0,96c$ en agua. — *Clorhidrato*, $B \cdot HCl + 3 H_2O$, solubilidad en el agua 1:17,2 a 25° , 1:0,5 a 80° y en alcohol 1:42 a 25° , 1:35,5 a 60° . $[\alpha]_D^{15} = 100,67 + 1,14c$ en agua $-111,5$ a 25° en alcohol absoluto, anhidro en alcohol metílico, $[\alpha]_D^{27} = 95,90$ para $c = 2,0$ en agua. *Acetato*, $B \cdot CH_3 \cdot CO_2H + 2 H_2O$, punto de descomposición 200° , soluble en agua 1:21,6 a 25° , en cloroformo 1:480 a 25° , $[\alpha]_D = -77^\circ$ en agua, $-100,4^\circ$ en alcohol absoluto.

Apomorfina, base libre, $C_{17}H_{17}O_3N$, fácilmente soluble en cloroformo y éter, menos soluble en alcohol, poco soluble en agua, fácilmente soluble en los álcalis cáusticos, muy oxidable tomando coloración verde. — *Clorhidrato*, $C_{17}H_{17}O_3N \cdot HCl$, soluble en agua y alcohol (90°), 1:40 a 15° . $[\alpha]_D^{20} = -50^\circ$ en agua.

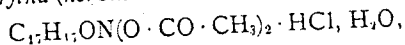
Clorhidrato de etilmorfina (dionina, Merck) (*D. R. P.* 102634, 107255, 108075),



P. F. 122-123°, soluble en agua 1:12 a 15° , en alcohol 1:22. $[\alpha]_D^{20} = -92^\circ$ para $c = 2$ en agua.

Clorhidrato de etilmorfina (peronina-Merck, D. R. P. 91513), $C_{17}H_{17}O(OH)(OCH_2 \cdot C_6H_5)N \cdot HCl$, soluble en agua 1:133 a 15° , apenas soluble en alcohol. $[\alpha]_D^{20} = -60^\circ$ en agua.

Clorhidrato de diacetilmorfina (heroína-Merck, morfina, diaformo, diamorfina),



P. F. 231-233°, soluble en agua 1:2, en alcohol (90°) 1:11, insoluble en éter. $[\alpha]_D^{20} = -150^\circ$ en agua.

P. F. de la base libre 170° , $[\alpha]_D^{20} = -176^\circ$ en alcohol absoluto.

Codeína, base libre, $C_{18}H_{21}O_3N$, *P. F.* 155° , del agua con 1 H_2O , soluble en agua 1:120 a 25° , 1:59 a 80° , en amoníaco líquido 1:68 a $15,5^\circ$, en éter 1:12,5 a 25° , 1:0,92 a 60° , en cloroformo 1:0,66 a 25° , en anisol 1:6,5 a 16° , en benzol 1:10,4, difícilmente soluble en los álcalis cáusticos. $[\alpha]_D = -137,7^\circ$ en alcohol, $-111,5^\circ$ en cloroformo. — *Clorhidrato*, $B \cdot HCl \cdot 2 H_2O$, es anhidro a 120° , soluble en agua 1:26 a 15° , $[\alpha]_D^{22,5} = -108,2^\circ$ en agua. — *Sulfato*, $B_2 \cdot H_2SO_4 \cdot 5 H_2O$, punto de descomposición 278° , es anhidro a 100° , soluble en agua 1:30 a 15° , en alcohol 1:1,035 a 25° , $[\alpha]_D^{15} = -101,2^\circ$ en agua. — *Fosfato*, $B \cdot H_3PO_4 \cdot 1,1 \frac{1}{2}$ ó 2 H_2O , *P. F.* 235° (descomponiéndose), soluble en agua 1:2,25 a 25° , 1:261 en alcohol a 25° .

Tebaina, base libre, $C_{19}H_{21}O_3N$, *P. F.* 193° , fácilmente soluble en alcohol, cloroformo, benzol, menos soluble en éter, casi insoluble en agua, algo soluble en amoníaco y agua de cal, $[\alpha]_D^{15} = -218,6^\circ$ en alcohol. — *Clorhidrato*, $B \cdot HCl \cdot H_2O$, soluble en agua 1:15,8 a 70° , $[\alpha]_D = -168,32-2,33 c$.

Papaverina, base libre, $C_{20}H_{21}O_4N$, *P. F.* 147° , insoluble en agua, soluble en alcohol caliente o cloroformo, poco soluble en alcohol frío o en éter, ópticamente inactivo. — *Clorhidrato*, $B \cdot HCl$, *P. F.* 231° , soluble en agua 1:37 a 18° . — *Bioxalato*, $B \cdot C_2H_2O_4$, *P. F.* 199° , casi insoluble en alcohol.

Narcotina, base libre, $C_{22}H_{23}O_7N$, *P. F.* 176° , casi insoluble en agua, soluble en alcohol de 85 %. 1:100, en éter 1:166 a 16° , fácilmente soluble en benzol, éter y ácido acético glacial, insoluble en álcalis cáusticos fríos o amoníaco, soluble en álcalis cáusticos calientes y en lechada de cal, $[\alpha]_D = -207,35$, $[\alpha]_D = -198^\circ$ en cloroformo, $+50^\circ$ en ácido clorhídrico al 1 %. (ANNETT, *Trans. Chem. Soc.* 123, 378 [1923]). Las sales se descomponen hidrolíticamente en el agua.

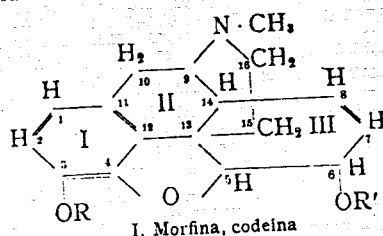
Narcofina (meconato de morfina y narcotina, *D. A. 6*), $[(C_{17}H_{19}O_3N)(C_{22}H_{23}O_7N)]C_2H_3O_2 + 4 H_2O$, *P. F.* $90-95^\circ$, contiene un 30 % de morfina y un 43 % de narcotina, soluble en agua aproximadamente 1:12, en alcohol aprox 1:23. Las soluciones tienen reacción ácida con respecto al tornasol. El acetato sódico precipita de las soluciones acuosas de narcofina, narcotina como base libre, *P. F.* $174-176^\circ$.

Narceína, base libre, $C_{23}H_{27}O_8N \cdot 3 H_2O$, *P. F.* 170° ó $140-145^\circ$ (anhidra), soluble en alcohol de 80 % 1:945 a 15° , en agua 1:1285 a 13° , mejor en caliente, soluble formando sal en los álcalis y amoníaco. — *Clorhidrato*, $B \cdot HCl \cdot 3$ ó $5 \frac{1}{2} H_2O$.

Ácido mecónico (ácido 3-oxi- γ -pirondicarbónico, ácido oxiquelidónico), $C_9O_4H_4 + 1$ ó $3 H_2O$, *P. F.* 150° (anhidro), soluble en agua 1:100 a 15° , 1:4 a 100° , ácido extraordinariamente fuerte, casi tanto como el ácido sulfúrico, da con cloruro férrico una coloración característica parda hasta rojo de sangre.

Constitución de los alcaloides del opio. Según las antiguas investigaciones de VON-GERICHTEN, KNORR, PSCHORR y FREUND (compendiadas por GULLAND y ROBINSON, Soc. 123, 980 [1923]) la morfina y los alcaloides que la acompañan, codeína y tebaína, son derivados de una hidrogenación parcial del fenantreno, al cual va encadenado un anillo isoquinólico en una forma de difícil interpretación.

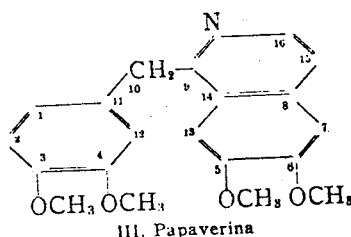
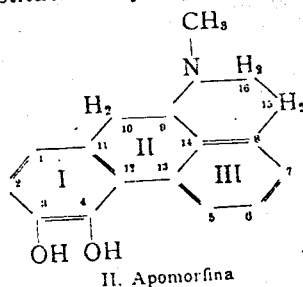
Según los completos trabajos de ROBINSON (Mem. and Proc. Manchester Soc. 1924/25, número 10; Soc. 127, 908 [1926]) y SCHÖPF (A. 452, 211 [1927] y 458, 148 [1927]) tienen la constitución I, en la cual para la morfina vale R y $R' = H$, para la codeína $R = CH_3$, $R' = H$, tebaína R y $R' = CH_3$, además para la tebaína en el núcleo III valen las dobles ligaduras 6/7 y 8/14 en lugar de la 7/8.



Así en estos tres alcaloides del opio uno de los tres átomos de oxígeno existe como eteróxico, el otro como oxígeno fenólico y el tercero como grupo alcohólico secundario. Sólo en la morfina el grupo fenólico es libre, en cambio en la tebaína y codeína está metilado. En la tebaína está también metilado el oxígeno 6, que en la morfina y codeína es libre.

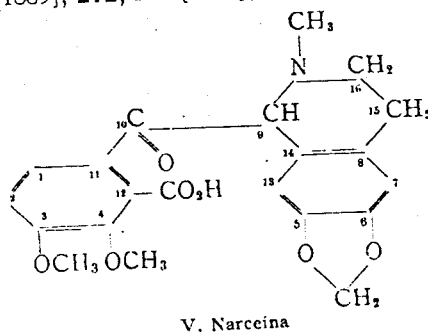
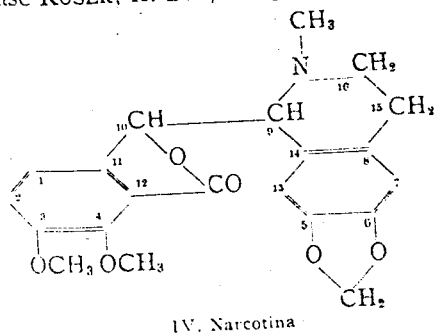
Sobre la configuración de estos tres alcaloides genuinos del opio véase SCHÖPF, A. 452, 222 y 254 [1927]; 483, 163 [1931] y EMDE, *Helv. Chim. Acta* 13, 1035 [1930].

Apomorfina es el producto de descomposición ácida de la morfina, según PSCHORR tiene la constitución II y la papaverina la III.



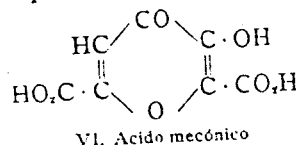
La *papaverina* ha sido repetidamente sintetizada: PICTET y GAMS, *Compt. rend. Acad. Sciences* 149, 210 [1909]; MANNICH, *Arch. Pharmaz.* 253, 181 [1915] y 265, 1 [1927]; ROSENEMUND B. 46, 1034 [1913]; pero la síntesis no se ha introducido industrialmente, porque la extracción del opio resulta más barata.

La *narcotina* tiene la constitución IV, y la *narceína*, próxima a ella, la constitución V (véase ROSER, A. 249, 156 [1888]; 254, 334, 351 [1889]; 272, 221 [1893]).



El ácido meconíco posee la constitución VI, en ella vuelve a presentarse como en los alcaloides de la morfina un átomo de oxígeno eteróxico.

Estadística. La cantidad principal de opio no se gasta para fines terapéuticos sino como estupefaciente. En 1929 el consumo mundial para fines medicinales fué el siguiente: opio medicinal 49,6 t, morfina 9,74 t, heroína 0,79 t y codeína 9,74 t.



El precio para el opio con 11,5 % de morfina fué en 1928 de 18-20 sh por libra inglesa; en 1929, 23-30.

Se encontrarán otros datos en *Chemische Ind.* 54, 179 [1931].

Bibliografía: TSCHIRCH, *Handbuch der Pharmakognosie*. — JERMSTAD, *Das Opium*. Leipzig 1922. — HENRY, *Plant Alkaloids*. Londres 1924. — SCHWYZER, *Fabrikation der Alkaloide*. Berlin 1927. — F. WRATSCHKO, *Fabrikation der Opiumalkaloide und ihre Derivate*. Pharmaz. Presse. Viena 1926, 190.

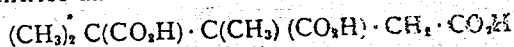
Herm. Emde

ALCANFOR. *Alcanfor del Japón, alcanfor de laurineas*; véase en sección III, tomo 4, página 302.

Es 1,7,7-trimetil-diciclo-1,2,2-heptanona-(2), conocido ya en la antigüedad y usado primitivamente en China como desinfectante y calmante; corresponde en su constitución a la fórmula adjunta. Fué establecida en 1893 por BREDT y confirmada por KOMPPA (*B.* 36, 4332 [1903]; 41, 4470 [1908]; *A.* 370, 209 [1909]) por una síntesis completa, lo que ya antes se había logrado según una síntesis parcial — por destilación de la sal de calcio o de plomo del ácido homocanfórico — (HALLER, *Bull. Soc. chim. France* [3] 15, 324 [1896]; BREDT y v. ROSENBERG, *A.* 289, 5 [1896]). Existe alcanfor en forma levógira, dextrógira e inactiva. El alcanfor ordinario es dextrógiro. El obtenido artificialmente a partir del aceite de trementina es casi siempre inactivo o débilmente dextrógiro o levógiro.

Propiedades. El alcanfor ordinario es una masa granoso-cristalina, semibrillante cuya característica más conocida es su penetrante olor. Su sabor es ardiente, algo amargo, posteriormente fresco. Cristaliza trigonalmente y se sublima con extraordinaria facilidad. *P. F.* 175-176°; refinado pasando por la combinación semicarbazónica 178-179°; *P. E.* 209-209°; D_{20}^{25} 0,9853; $[\alpha]_D^{25} + 44^\circ$ (en solución alcohólica al 20 %). El alcanfor es poco soluble en agua, algo más en frío que en caliente. Para su disolución son necesarias 500-1000 p. de agua. El ácido clorhídrico concentrado o el ácido sulfúrico lo disuelven fácilmente, y de esta solución puede separarse inalterado al añadir agua. Los disolventes orgánicos lo disuelven fácilmente. Los pequeños pedazos giran vivamente sobre agua pura (danza del alcanfor); cantidades mínimas de grasa impiden dicho movimiento. La propiedad industrial más importante del alcanfor es su facultad de formar con la nitrocelulosa una solución sólida.

Las *reacciones químicas del alcanfor* son objeto de una bibliografía extraordinariamente rica, cuyo crecimiento, incluso después de su síntesis, no ha llegado aún a término. Aquí sólo podemos mencionar las reacciones más comunes. La reducción con hidrógeno en presencia de níquel da los alcoholes borneol e isoborneol (Schering, *D. R. P.* 213154), lo mismo que la acción del sodio en solución alcohólica (BECKMANN, *Journ. prakt. Chem.* [2] 55, 35, 1897). El tratamiento con sodio en solución etérea da una combinación sódica de la que por descomposición con agua pueden separarse alcanfor, borneol, isoborneol y un poco de alcanfor-pinacona (*P. F.* 157-158°) (BECKMANN, *D. R. P.* 42458; *B.* 22, 912 [1889]; 27, 2348 [1894]; *A.* 292, 1 [1896]; *Journ. prakt. Chem.* [2] 55, 35 [1897]). La oxidación del alcanfor con ácido nítrico da los ácidos canfórico (I), canfónico (II), canforónico,



y una serie de otros productos entre los cuales está el ácido dimetilmalónico. Calentando con álcalis por encima de 350° se obtiene el ácido canfólico (III) y un poco del estereoisómero (?) ácido isocanfólico

