



6
UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES
"CUAUTITLAN "

"SINTESIS, CARACTERIZACION Y PROPIEDADES DE
ALGUNAS DROGAS DE ABUSO. ESTUDIO MONOGRAFICO"

T E S I S

Que para obtener el Título de

Q U I M I C O

p r e s e n t a

RICARDO ROMERO RAMOS

Cuautitlán Izcalli, Estado de México

1984



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

INDICE

I. Introducción.	<u>1</u>
II. Clasificación de las drogas.	<u>3</u>
1. Referencias.	
III. Marihuana.	<u>6</u>
1. Introducción.	
2. Descripción de la planta.	
3. Compuestos importantes: propiedades físicas y químicas.	
4. Extracción.	
5. Separación y obtención.	
6. Síntesis.	
a) Δ^9 THC y Δ^8 THC.	
b) CBD.	
7. Métodos de identificación.	
a) Observación microscópica.	
b) Reacciones coloridas.	
c) Formación de derivados.	
8. Métodos cromatográficos.	
a) Cromatografía en papel.	
b) Cromatografía en capa fina.	
c) Cromatografía de gases.	
d) Cromatografía líquida.	
9. Espectroscopía.	
a) Espectroscopía ultravioleta.	
b) Espectroscopía infrarroja.	
c) Espectroscopía de resonancia magnética nuclear.	
10. Referencias.	
IV. Cocaína.	<u>51</u>
1. Introducción.	
2. Descripción de la planta.	
3. Nombres comunes.	
4. Compuestos importantes: propiedades físicas y químicas.	
5. Extracción.	
6. Síntesis.	
7. Métodos de identificación.	
a) Análisis de grupo funcional.	
b) Reacciones de precipitación.	
c) Reacciones coloridas.	
8. Métodos cromatográficos.	
a) Cromatografía en papel.	
b) Cromatografía en capa fina.	
c) Cromatografía de gases.	
d) Cromatografía líquida.	

9. Espectroscopía.
 - a) Espectroscopía ultravioleta.
 - b) Espectroscopía infrarroja.
 - c) Espectroscopía de resonancia magnética nuclear.
10. Referencias.

V. Morfina y heroína.

81

1. Introducción.
2. Descripción de la planta.
3. Recolección, extracción y preparación.
4. Compuestos importantes: propiedades físicas y químicas.
5. Síntesis.
6. Métodos de identificación.
 - a) Reacciones coloridas.
 - b) Formación de cristales.
7. Métodos cromatográficos.
 - a) Cromatografía en papel.
 - b) Cromatografía en capa fina.
 - c) Cromatografía de gases.
 - d) Cromatografía líquida.
8. Espectroscopía.
 - a) Espectroscopía ultravioleta.
 - b) Espectroscopía infrarroja.
 - c) Espectroscopía de resonancia magnética nuclear.
9. Referencias.

VI. Anfetaminas.

114

1. Introducción.
2. Compuestos importantes: propiedades físicas y químicas.
 - a) Anfetamina.
 - b) Dextroanfetamina.
 - c) Metanfetamina.
3. Síntesis.
 - a) Anfetamina.
 - b) Metanfetamina.
4. Métodos de identificación.
 - a) Reacciones coloridas.
5. Métodos cromatográficos.
 - a) Cromatografía en papel.
 - b) Cromatografía en capa fina.
 - c) Cromatografía de gases.
 - d) Cromatografía líquida.
6. Espectroscopía.
 - a) Espectroscopía ultravioleta.
 - b) Espectroscopía infrarroja.
 - c) Espectroscopía de resonancia magnética nuclear.
7. Referencias.

VII. Benzodiazepinas.

136

1. Introducción.
2. Compuestos importantes: propiedades físicas y químicas.
 - a) Diazepam.
 - b) Clordiazepóxido.
3. Síntesis.
 - a) Clordiazepóxido.
 - b) Diazepam.
4. Métodos de identificación.
 - a) Reacciones coloridas.
5. Métodos cromatográficos.
 - a) Cromatografía en papel.
 - b) Cromatografía en capa fina.
 - c) Cromatografía de gases.
 - d) Cromatografía líquida.
6. Espectroscopía.
 - a) Espectroscopía ultravioleta.
 - b) Espectroscopía infrarroja.
 - c) Espectroscopía de resonancia magnética nuclear.
7. Referencias.

VIII. Meprobamato.

155

1. Introducción. Propiedades físicas y químicas.
2. Síntesis.
3. Métodos de identificación.
 - a) Electrodo de membrana selectivo.
4. Métodos cromatográficos.
 - a) Cromatografía en papel.
 - b) Cromatografía en capa fina.
 - c) Cromatografía de gases.
5. Espectroscopía.
 - a) Espectroscopía infrarroja.
 - b) Espectroscopía de resonancia magnética nuclear.
6. Referencias.

IX. Barbitúricos.

164

1. Introducción.
2. Compuestos importantes: propiedades físicas y químicas.
 - a) Fenobarbital.
 - b) Secobarbital sódico.
3. Síntesis.
 - a) Fenobarbital.
 - b) Secobarbital.
4. Métodos de identificación.
 - a) Reacciones coloridas.
5. Métodos cromatográficos.
 - a) Cromatografía en papel.
 - b) Cromatografía en capa fina.
 - c) Cromatografía de gases.

- d) *Cromatografía líquida.*
- 6. *Espectroscopía.*
 - a) *Espectroscopía ultravioleta.*
 - b) *Espectroscopía infrarroja.*
 - c) *Espectroscopía de resonancia magnética nuclear.*
- 7. *Referencias.*

X. *Metacualona.*

185

- 1. *Introducción. Propiedades físicas y químicas.*
- 2. *Síntesis.*
- 3. *Métodos de identificación.*
- 4. *a) Formación de cristales.*
 - b) *Reacciones coloridas.*
- 4. *Métodos cromatográficos.*
 - a) *Cromatografía en papel.*
 - b) *Cromatografía en capa fina.*
 - c) *Cromatografía de gases.*
 - d) *Cromatografía líquida.*
- 5. *Espectroscopía.*
 - a) *Espectroscopía ultravioleta.*
 - b) *Espectroscopía infrarroja.*
 - c) *Espectroscopía de resonancia magnética nuclear.*
- 6. *Referencias.*

XI. *Conclusión.*

197

INTRODUCCION

Existe una gran variedad de drogas con un potencial importante para hacer uso indebido de ellas, las cuales están sujetas a restricciones especiales no sólo con respecto a su prescripción, sino también en cuanto a su posesión y consumo.

El uso y/o abuso de las drogas es universal, y se da en cualquier estrato social, generando riesgos que pueden representar problemas legales, psicológicos, sociológicos y el factor intrínseco a las drogas como tal, que es el de agente terapéutico.

El abuso de drogas no puede caracterizarse en términos tan simples y precisos. Se han llegado a establecer juicios para distinguir entre aceptable o inaceptable el uso de una amplia variedad de éstas, ya sea en términos de bienestar del individuo, debido a la toxicidad, o en términos de los peligros a la sociedad en general, por el desorden de la conducta del individuo drogado.

En los países desarrollados, la actividad policial para la identificación de drogas de abuso, va más allá de la simple medición cualitativa y cuantitativa de las mismas, ya que genera

y ha generado importantes investigaciones sobre múltiples aspectos relacionados a ella.

Es importante hacer notar que es precisamente la química, una de las ciencias en las que se apoya la Criminalística para establecer los criterios sobre la responsabilidad en los delitos contra la salud.

En nuestro país, se han hecho esfuerzos para generar personal profesional altamente capacitado que incurriere en esta área tan importante.

Este trabajo pretende servir como base para establecer criterios de identificación, reuniendo los métodos de análisis más frecuentemente usados, los cuales van desde las pruebas químicas más sencillas hasta los métodos físicos más elaborados que nos facilitan la identificación y cuantificación de las drogas, de este modo se considera que la actividad pericial en nuestro país se verá notablemente mejorada mediante el uso de métodos de análisis más precisos y seguros.

El trabajo intenta ordenar la bibliografía especializada, además de los aspectos de síntesis y propiedades de las drogas de mayor importancia, que son susceptibles de abuso. La lista incluye: la marihuana, benzodiazepinas, cocaína, heroína y morfina, meprobamato, metacualona, anfetaminas y barbitúricos.

CLASIFICACION DE LAS DROGAS

Se han sugerido muchas clasificaciones para las drogas, pero debido a la multiplicidad de criterios, se considera innecesario intentar clasificarlas siguiendo uno sólo de ellos (1).

Las clasificaciones más comunes son las que se basan en los siguientes criterios: históricos, químicos, según los efectos, según las consecuencias en la conducta, según el comportamiento social y el medio ambiente del toxicómano, otros en base a la farmacología clínica, y otros analizan el estado subjetivo al que conduce el abuso de drogas.

La clasificación más completa dada la unificación de criterios que acuno, es la que sugiere el Centro de Estudios de Salud Mental de México, D.F., la cual involucra aspectos jurídicos, farmacológicos, psiquiátricos y sociales. Conforme a ella, las drogas se dividen en tres grupos:

- 1. Estuporificantes.*
- 2. Psicotrópicos.*
- 3. Volátiles inhalables.*

Las drogas consideradas en este trabajo, están clasificadas dentro de los dos primeros grupos y presentan las siguientes subdivisiones:

1. ESTUPEFACIENTES

A) Derivados del opio:

- a) Naturales: morfina, codeína.
- b) Semisintéticos: heroína, pentazocina, etc.

B) Derivados de la coca: cocaína.

2. PSICOTRÓPICOS

A) Psicolépticos:

- a) Hipnóticos: barbitúricos, metacualona.
- b) Ansiolíticos: meprobamato, benzodiazepinas.
- c) Neurolépticos: fenotiacinas, butirofenonas, reserpínicos, tiosantenos.

B) Psicoanalépticos:

- a) Psicoestimulantes: anfetaminas, cafeína.
- b) Antidepresivos: imao, tricíclicos.

C) Psicodislépticos: LSD₂₅, psilocina, psilocibina, mezcalina, tetrahidrocannabinol.

3. VOLATILES INHALABLES

- A) Cementos plásticos.
- B) Solventos comerciales.
- C) Gasolina y otros combustibles.

REFERENCIA

1. Cárdenas de O.O. Toxicomanía y narcotráfico: aspectos legales. México. Fondo de Cultura Económica. (1974).

MARIHUANA (Cannabis sativa L.)

HISTORIA

Las primeras referencias sobre marihuana aparecen en un trabajo de farmacia escrito por el emperador chino Shen-neng cerca del año 2 730 a. de C., posiblemente 2 000 años antes de que la planta se extendiera hasta India. Y es en este país donde la marihuana ha sido mayormente cultivada, evaluada y usada; siendo por eso que a la marihuana le fue dado el nombre botánico de Cannabis indica o de la India, (que representa una de sus variedades) antes que "Cannabis de China". La literatura de la India está repleta de referencias sobre la planta de cáñamo y al menos por 2 000 años la marihuana ha sido usada en medicina, con propósitos recreacionales y como "soporte de la pobreza".

De la India, el uso de la marihuana se extendió al Medio Este y a otros países que bordean el Mar Mediterráneo incluyendo a Grecia; en el siglo V a. de C., Herodoto registró que los ciudadanos de algunos pueblos se hacían su ropa de las fibras de cáñamo y que también habían en ellos situaciones de alegría o júbilo cuando totaban las semillas de la planta e inhalaban los vapores que los intoxicaban.

Pasaron muchos siglos antes de que el uso de la marihuana se extendiera al oeste de Europa donde aparentemente fue intro-

ducida por la tropa de Napoleón al retornar de Egipto.

No está claro cómo ni cuándo la marihuana llegó a América, pero por el siglo XIX era usada en una gran proporción en México, América Central y América del sur siendo hasta los comienzos del siglo XX cuando se introdujeron cantidades significativas a los Estados Unidos de América.

En las dos últimas décadas, se ha extendido su uso entre la gente sea cual sea su estrato social, cultural y económico, siendo el fenómeno a nivel mundial. El cáñamo se cultiva más con el fin de obtener productos con propiedades psicotrópicas alucinógenas que para obtener sus fibras, sobre todo las variedades Cannabis sativa L. y Cannabis indica.

DESCRIPCION DE LA PLANTA

La Cannabis sativa L. o planta de cáñamo indio se da en una variedad extraordinaria de climas y suelos, aunque necesita calor para su crecimiento; no requiere de mucho cuidado. La siembra se realiza en primavera con el suelo caliente y húmedo y se recolecta en pleno verano a los tres o cuatro meses; una planta madura varía en altura de uno hasta tres metros dependiendo de la calidad de la semilla y de las condiciones de crecimiento. Las hojas son partidas en varios segmentos y tienen los bordes aserrados.

Hay plantas masculinas y plantas femeninas. Las masculinas

son más endebles, tienen las flores en racimos axilares o terminales muy flojos; en cambio, las flores de las plantas femeninas se agrupan en densos glomérulos siempre axilares. El fruto es un aquenio gris-pardo que sirve de alimento a los pájaros.

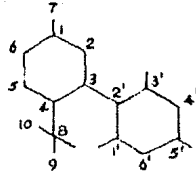
PRINCIPALES CONSTITUYENTES DE CANNABIS: PROPIEDADES FISICAS Y QUIMICAS

Los nombres de las drogas y preparados que se derivan de la Cannabis se cuentan por cientos, siendo muchos de ellos característicos del país y aún de las comunidades concretas. Los dos vocablos castellanos más frecuentes para designar a las drogas del Cannabis son *hachís* y *marihuana*; tanto uno como el otro se usan vulgarmente para designar la resina de la planta como el vegetal seco y triturado en sus partes con mayor contenido de principios activos.

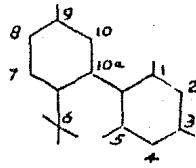
La marihuana se bebe o se come, pero fundamentalmente se fuma. La resina de la Cannabis contiene sustancias conocidas como *cannabinoles* y que son derivados del 2-(2-isopropil-5-metil pentil)-5-pentil resorcinol.

Los derivados se nombran con respecto a monoterpenos sustituidos aunque es más común nombrarlos como *dibenzopiranos* sustituidos.

Numeración de monoterpenos:



Numeración de dibenzopiranos:



Los cuatro cannabinoles más importantes son:

Cannabidiol (CBD)

Cannabinol (CBN)

(-)-trans⁹tetrahidrocannabinol (Δ^9 THC o Δ^1 THC)

(-)-trans⁸tetrahidrocannabinol (Δ^8 THC o Δ^{1-6} THC)

(-)- TRANS Δ^9 TETRAHIDROCANNABINOL (Δ^9 THC o Δ^1 THC)

Casi todas las propiedades psicomiméticas se asocian con el Δ^9 THC que es el componente activo que se encuentra en mayor cantidad en muestras de marihuana (90% de THC's). El Δ^8 THC forma cristales aceitosos y es isomerizado fácilmente por áci-

cos a $\Delta^8\text{THC}$.

su punto de fusión al vacío es de 64.5-65.5°C. su punto de ebullición es de 155-157°C a 0.05 mm de Hg de presión. Presenta una rotación específica de $[\alpha]_D^{25} -150^\circ$ en CHCl_3 . Absorbe la luz a una $\lambda_{\text{máx}}$ de 278 nm (E, 2040), 282 nm (E, 2075) y 300 nm (E, 040).

(-) TRANS Δ^8 TETRAHIDROCANNABINOL ($\Delta^8\text{THC}$ o $\Delta^1-6\text{THC}$)

Es también un constituyente activo de la marihuana; puede existir hasta en un 10% del contenido total de tetrahidrocannabinoles. Es un aceite que presenta una rotación específica de $[\alpha]_D^{25} -260^\circ$ en etanol. Absorbe luz a una $\lambda_{\text{máx}}$ de 209 nm (E, 4100), 276 nm (E, 1330) y 283 nm (E, 1390) en etanol.

CANNABIDIOL (CBD)

Es un componente precursor biogénico (36) más importante en la Cannabis sativa L. son cristales alargados blancos extraídos con éter de petróleo; tiene punto de fusión de 66-67°C; una rotación específica $[\alpha]_D^{27} -125^\circ$ en etanol (B). Es soluble en etanol, éter etílico, benceno y cloroformo. Insoluble en agua e hidróxido de sodio al 10%. El KMnO_4 lo oxida hasta el ácido- α -hexanoico. Los reactivos de $\text{NH}_3\text{-AgNO}_3$ y Fehling son reducidos lentamente en caliente. En presencia de trazas es convertido a THC.

Puede obtenerse una resina amarillo pálido con un punto de ebullición de 187-190°C, y una rotación específica $[\alpha]_D^{28} -119^\circ$ (1).

CANNABINOL (CBN)

Son cristales de forma oval con un punto de fusión de 76-77°C. Tienen un punto de ebullición de 185°C a 0.05 mm de Hg; su rotación específica es de $[\alpha]_D^{20} -148^\circ$ en etanol. Es soluble en metanol, etanol y álcalis; es insoluble en agua (8).

Las preparaciones de Cannabis varían en el contenido de cannabinoles. Esta variación es el resultado de varios factores tales como el clima, el suelo, el modo de preparación, el tiempo de almacenamiento, etc.

Por muchos años se han hecho responsables de la actividad de la Cannabis a una mezcla de tetrahidrocannabinoles no identificados. Esta creencia es contraria a lo expuesto por el trabajo sintético de Adams y Todd (5) quienes, por ejemplo, sintetizaron uno de ellos como intermediario en la síntesis de CBN, y que ha probado ser activo en animales de laboratorio y paralelamente en el hombre. El mismo Adams (4) descubre que las isomerizaciones ácidas de CBN dan mezclas de THC's activos.

Con el hecho de que diferentes THC's o mezclas de isómeros mostraron actividad, se puede aceptar la creencia de que la

actividad de la Cannabis se debe a una mezcla de isómeros; pero según la opinión de Gaoni (14), la actividad se debe en gran medida y casi exclusivamente al Δ^9 THC. Taylor y colaboradores (36) opinan que en vista de la fácil isomerización es posible que los efectos fisiológicos debidos al fumar hachís, que ahora se atribuyen al isómero Δ^9 , podrían deberse al isómero Δ^8 .

Hively (18) reporta un isómero activo del THC que es el Δ^{1-6} THC o Δ^8 THC en una proporción de 1:10 en relación al Δ^1 THC o Δ^9 THC.

La mayoría de las muestras de Cannabis analizadas muestran baja concentración del isómero Δ^{1-6} THC. Algunas muestras tienen hasta una relación de 1:100 o aún menos con respecto al Δ^1 THC.

Para obtener los cannabinoles importantes, se realizan extracciones con disolventes como éter de petróleo principalmente, etanol, benceno y metanol; las extracciones realizadas con benceno y metanol han demostrado contener sustancias inactivas y de las extracciones hechas con éter de petróleo y etanol se obtienen fracciones activas, siendo la extracción con etanol específica para CBN y CBD.

EXTRACCION CON ÉTER DE PETRÓLEO PARA LOS CANNABINOLES

De una extracción particular realizada por Gaoni y Mechoulam (14), se separan dos fracciones: la fracción ácida es

Inactiva; de la fracción neutra se aislaron compuestos activos.

Los compuestos activos se separaron por cromatografía en columna empleando tres medios: (a) Florisil, (b) alúmina lavada con ácido y (c) alúmina conteniendo 12% de nitrato de plata.

Las fracciones obtenidas son:

- 1. Mezcla de ceras y materiales no cannabinoides.*
- 2. Cannabicinol.*
- 3. CBD.*
- 4. Δ^1 THC o Δ^9 THC.*
- 5. CBN.*
- 6. Cannabigerol.*
- 7. Cannabicromono.*
- 8. Constituyentes polares y polímeros.*

Mechoulaz refiere una tabla de rendimiento de cannabinoles activos (d):

	<u>rendimiento (a)</u>	<u>Rf (b)</u>	<u>Tiempo de retención (c)</u>
CBD	3.74(1.4)(2.5)	0.58	5'40''
Δ^8 o Δ^{1-6} THC	no detectados	0.57	7'10''
Δ^9 o Δ^1 THC	3.30(1.4)(3.4)	0.51	7'52''
CBN	1.50(0.3)(1.2)	0.47	10'12''

(a) Expresados como por ciento de hachís; determinación por cromatografía en fase vapor; los números entre paréntesis se refieren a otros lotes.

(b) Cromatoplaacas de sílica gel. Elución con éter de petróleo-éter etílico (4:1).

(c) En columnas al 2% de OV-17 sobre Chromosorb Q; el flujo de nitrógeno de 30 ml/min y la temperatura de la columna 235 °C.

(d) La tabla incluye además otros cannabinoles neutros naturales pero no se consideró su importancia.

Es importante notar que con el calentamiento de los cannabinoides o cannabinoles inactivos (al fumar), los ácidos se descarboxilan para dar el cannabinoide neutro correspondiente, por tanto, es necesario considerar las formas ácidas de los THC's, que en algunas preparaciones de hachís pueden constituir del 1 al 3%.

SEPARACION Y OBTENCION DEL Δ^9 THC (14)

El Δ^9 THC se obtiene por cromatografía repetida de fracciones enriquecidas. Después de concentraciones y diluciones con éter y pentano se obtiene Δ^9 THC, que es un aceite incoloro, que se colorea rápidamente al contacto con el aire, en ausencia de disolvente, dando un tinte violáceo manteniendo sus propiedades

espectrales y analíticas, así como su actividad biológica.

SEPARACION Y OBTENCION DEL CBN (14)

Este constituyente se obtiene por cromatografía de fracciones crudas que contienen Δ^9 THC y CBN pero es más fácil obtenerlo en forma de acetato.

SEPARACION Y OBTENCION DE Δ^8 THC (18)

A una extracción con éter de petróleo de una muestra de marihuana se le corre una cromatografía en columna y por una elución con benceno se obtiene una fracción la cual contiene los 4 cannabinoles importantes, los cuales se separan al correr una cromatografía sobre CaSiO_3 -nitrato de plata (5:1) usando benceno como disolvente de elución.

El $\text{trans-}\Delta^8$ THC se obtiene también de la fracción fenólica por cromatografía de partición. La fase estacionaria es la N,N -dimetilformamida sobre celita y la fase móvil ciclohexano saturado con N,N -dimetilformamida.

El Δ^8 THC no se forma durante la extracción de la marihuana con éter de petróleo, como lo demuestran los extractos de éter de muestras de marihuana de 2 ó 3 años que sólo contienen Δ^9 THC.

SEPARACION Y OBTENCION DE CBD

De la fracción fenólica monclonada en el inciso anterior, (18) se puede obtener el CBD con la diferencia de que la elución

en la columna se hace con éter etílico, pero manteniendo como adsorbente el ác. silícico-nitrato de plata (5:1).

SINTESIS

$\Delta^9\text{THC}$ y $\Delta^8\text{THC}$

Razdan (32) reporta una entrada a los cannabinoles por vía de los derivados del carano que proveen una síntesis estereoespecífica en una sola etapa dando como productos (-) $\Delta^8\text{THC}$ y (-) $\Delta^9\text{THC}$, y con un pequeño cambio en las condiciones experimentales da como producto $\Delta^9\text{THC}$.

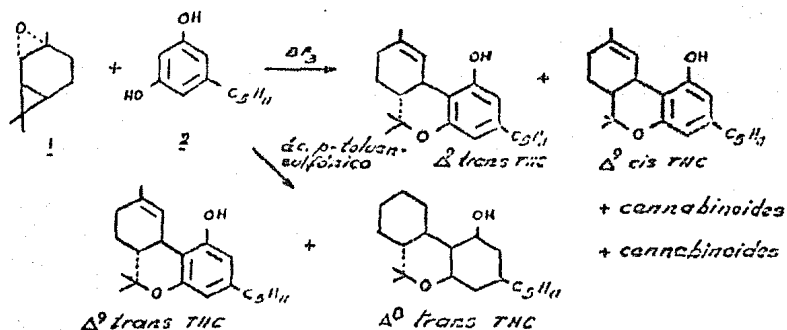
El procedimiento consiste en hacer reaccionar el óxido (+) -trans 2 careno 1 con una cantidad equimolecular de olivetol 2 en presencia de ác. p-toluensulfónico en benceno.

Por análisis cromatográfico gas-líquido, la mezcla de reacción muestra contener 23% de $\Delta^8\text{THC}$, 7% de $\Delta^9\text{THC}$ y el resto de otros compuestos cannabinoides y compuestos sin reaccionar. A la mezcla se le hizo una cromatografía sobre sílica gel y elución con la mezcla hexano-benceno (60:40), seguido por otra cromatografía, ahora sobre Florisil y elución con la mezcla éter-éter de petróleo (2:98) y dió (-) $\Delta^8\text{THC}$ con una pureza óptica de cerca del 95%.

Por otro lado, se ha encontrado que en la reacción de condensación anterior, si la relación molar del óxido (+) trans 2 careno se incrementa, los productos que se obtienen en mayor cantidad

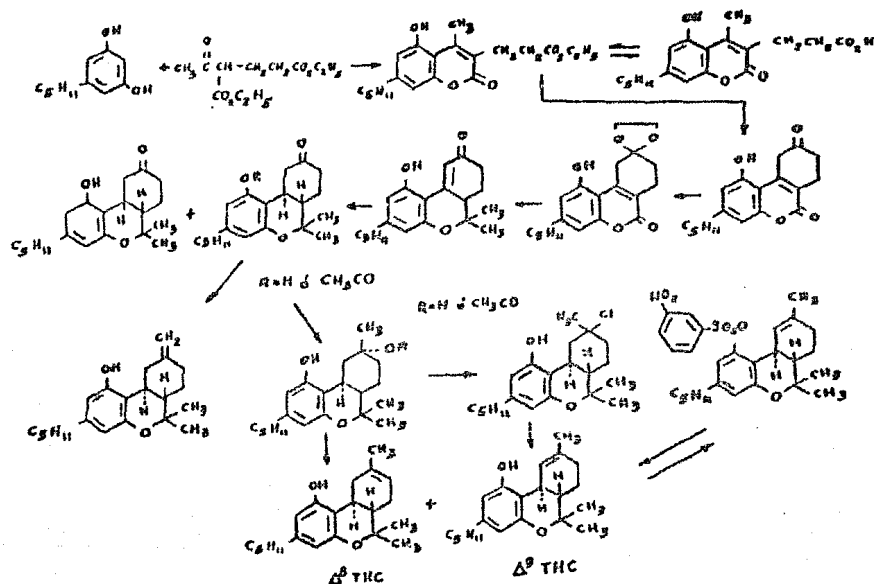
son el Δ^9 -trans THC y el Δ^9 -cis THC junto con otros productos, pero no se forma Δ^8 THC. Se obtienen similares resultados si se adiciona 1% de éterato de trifluoruro de boro en cloruro de metileno a una relación equimolecular de los compuestos 1 y 2. Al producto de reacción se le hace una cromatografía sobre Florisil y se eluye con una mezcla éter-éter de petróleo (2:98); se obtiene Δ^8 -trans THC y Δ^9 -cis THC (60:40). Esta fracción se separa por cromatografía en fase vapor y da (-) Δ^9 THC con una pureza óptica mayor del 60%. De este modo se completa la síntesis en una sola etapa del Δ^9 THC ópticamente activo.

Esquema de reacción:



Fahrenholtz (12) reporta un procedimiento en varias etapas para obtener *dl*- Δ^9 o Δ^1 THC y *dl*- Δ^8 y otros THC's partiendo de la condensación del olivetol y el dietil cotoglutarato en presencia de oxicloriguro de fósforo.

Esquema de reacción:

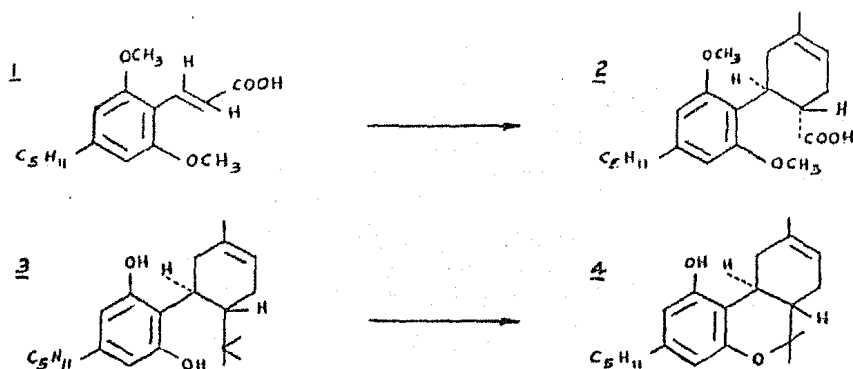


Jen (20) reporta una síntesis total de (-) Δ^8 THC, la cual implica la resolución óptica de un intermediario racémico. Es importante hacer notar que el ác. cinámico (uno de los reactivos) 1 deberá tener la configuración anti.

El aducto racémico 2 de ác. cinámico e isopreno, se redissuelve por cristalización fraccionada de sus sales diastereoisoméricas (+) 1,1'-naftiletilenamina de hexano. La unión del producto (-) 2 con yoduro de metilmagnesio a 165°C demetila el anillo dimetoxibenceno convirtiendo el carboxilo a un grupo 2-hidroxipropilo dando el triol 3 y después por destilación y filtración en benceno a través de Al_2O_3 da el 47% de rendimiento de una goma de la cual

se separa el (-) Δ^8 THC 4.

El enantiómero no natural (+) 2 se convierte, con las reacciones mencionadas anteriormente, de (-) 2 a (+) 4 el cual es cromatográficamente y espectrográficamente idéntico a (-) 4.



Mechoulam (28) propone una síntesis estereoespecífica de (-) Δ^9 y (-) Δ^8 THC la cual parte de un derivado del pineno por las siguientes razones:

(a) el tamaño del puente dimetilmetileno da control estereoquímico a la reacción y,

(b) el α -pineno ópticamente puro está disponible en las modificaciones (+) y (-).

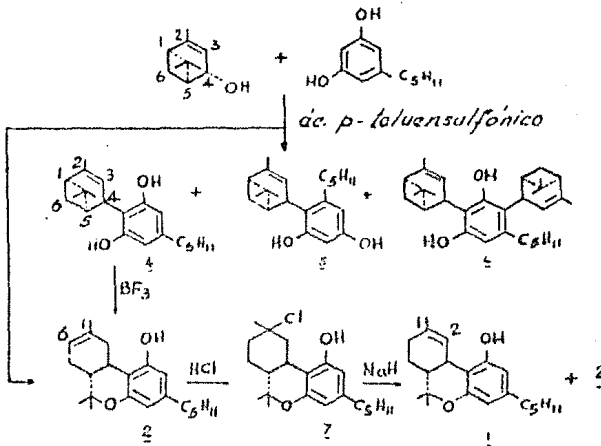
El (-) verbenol* se condensa con olivetol en cloruro de metileno en presencia de ác. p-toluensulfónico para dar una mezcla de tres compuestos acíclicos que se pueden separar por cromatografía sobre Florisil. El producto en mayor cantidad (45%) es el 4-trans (1-olivetil) pineno 4. El isómero 5 es más polar y se obtiene en 20%. El compuesto 6 es el menos polar de la mezcla (15%). El tratamiento de (-) 4 con otolato de trifluoruro de boro en cloruro de metileno a temperatura ambiente por 10 minutos da (-) 2 con un rendimiento de 85% y con una pureza óptica de 97%.

El (-) Δ^8 THC 2 se puede obtener directamente y con un rendimiento del 35% por la condensación de (-) verbenol con olivetol usando como catalizador otolato de trifluoruro de boro en lugar de ác. p-toluensulfónico.

El (-) Δ^8 THC se convierte parcialmente en (-) Δ^9 THC por adición de cloruro de hidrógeno a un doble enlace y eliminación subsiguiente usando el procedimiento de Fahrenholtz (11).

*preparado a partir de (-) α pineno.

Esquema de reacción:



Fahrenholtz (11) propone una síntesis para obtener el di- Δ^9 THC y di- Δ^8 THC. Por conducto de la condensación de von Pechmann, el olivetol 1 y el diéster α -acetooglutarato 2 en presencia de oxiclورو de fósforo dan la coumerina 3, que por una reacción con hidruro de sodio da la ciclización 4.

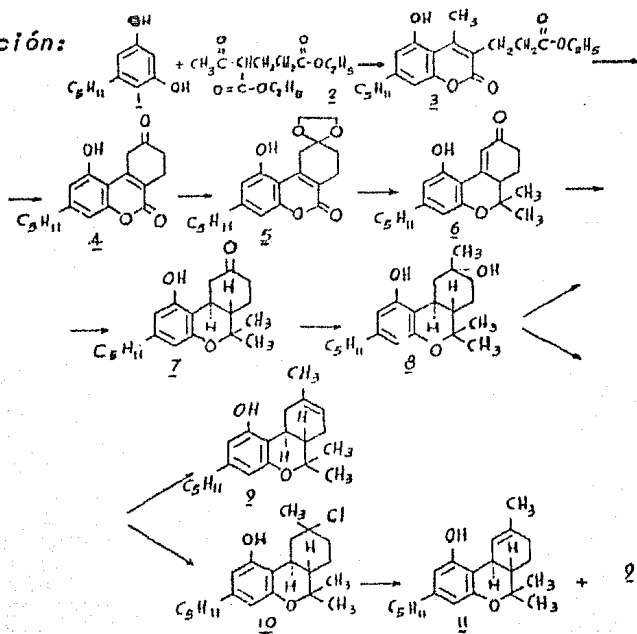
El compuesto 4 se convierte al cetal 5, este compuesto mediante un tratamiento con yoduro de metil magnesio y una hidrólisis da 6. La reducción de 6 con litio en amoniaco líquido en frío da transacetona 7. La conversión de 7 a su óter de tetrahidro piranilo seguido por tratamiento con yoduro de metil magnesio y subsecuente remoción del grupo protector del carbinol 8.

La deshidratación de B con ác. p-toluensulfónico como catalizador en reflujo de benceno da un 90% de rendimiento de di-^BTHC 9, como aceite viscoso.

El tratamiento de una solución de ác. acético del alcohol B con reactivo de Lucas da un derivado clorado que por deshidrocloración con hidruro de sodio da un rendimiento cuantitativo de 74% de 1-⁹THC y 26% de 1-^BTHC.

Un tratamiento para dar el derivado m-nitrobenzensulfonato de 1-⁹THC e hidrólisis posterior da 84% del derivado di-⁹THC.

Esquema de reacción:



Taylor y colaboradores (38) describen una síntesis simple en una etapa del $dl-\Delta^8$ 3,4-trans THC 3 que es la modificación racémica de uno de los principios fisiológicamente activos de la marihuana y de dos isómeros adicionales, $dl-\Delta^9$ 3,4-cis THC 4 y $dl-\Delta^8$ 3,4-cis THC 5.

Los compuestos citral 7 y olivetol 8 se hacen reaccionar en presencia de una solución de benceno y eterato de trifluoruro de boro. Al hacerse una extracción con álcali diluido y una cromatografía sobre Florisil y elución con benceno, resulta el compuesto 6.

Una elución con hexano-éter etílico (95:5) da una resina, la cual se separa por una cromatografía en fase vapor, en $dl-\Delta^8$ 3,4-cis THC 5 y $dl-\Delta^8$ 3,4-trans THC 3.

Cuando la condensación del citral con el olivetol se lleva a cabo bajo condiciones medianamente ácidas, el primer compuesto eluido de la columna de Florisil es el $dl-\Delta^9$ 3,4-cis THC 4 y algo de $dl-\Delta^9$ 3,4-trans THC 1.

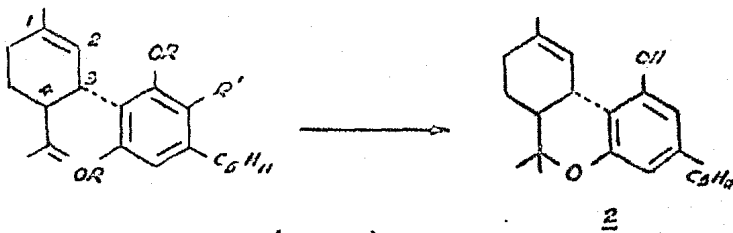
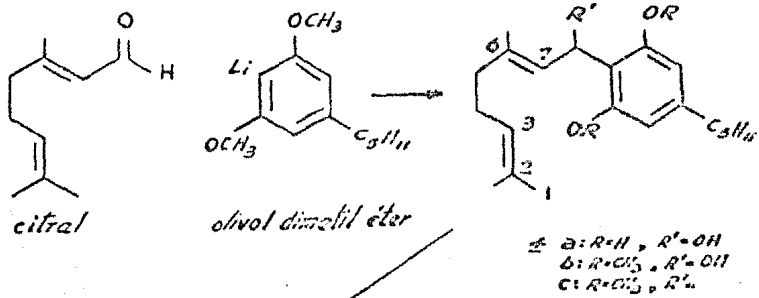
Ocurren isomerizaciones cuando las condiciones de condensación varían: el $dl-\Delta^9$ 3,4-cis THC se isomeriza a $dl-\Delta^8$ 3,4-cis THC con éterato de trifluoruro de boro; el $dl-\Delta^9$ 3,4-trans THC se isomeriza a $dl-\Delta^8$ 3,4-trans THC bajo condiciones medianamente ácidas.

La separación del Δ^9 -trans THC y el Δ^9 -cis THC no es posible por cromatografía en columna. La separación por cromatografía en fase vapor no es posible tampoco debido a la fácil isomerización térmica de $dl-\Delta^9$ 3,4-trans THC al $dl-\Delta^8$ 3,4-trans THC.

CBD

Mechoulam y Gaoni (27) reportan una síntesis para obtener dl -CBD y el $dl-\Delta^9$ 3,4-trans THC. Hacen reaccionar citral con el derivado de litio dimetil éter olivetol en piridina con *ác.p*-toluensulfónico. El producto de reacción se cromatografía sobre alúmina y se obtienen fracciones similares en polaridad a las del CBD dimetil éter. Por una recromatografía de las fracciones sobre alúmina y nitrato de plata (10%) se obtuvo dl -CBD dimetil éter con bajo rendimiento.

Por calentamiento del derivado dimetil éter con yoduro de metil magnesio da el di-CBD con alto rendimiento.



- 1 a: R=R'=H {dl CBD}
 b: R=H, R'=COOH
 c: R=CH₃, R'={CBD dimetil éter}

METODOS DE IDENTIFICACION

La *Cannabis* representa la droga de abuso que con mayor frecuencia es sometida para identificación en los laboratorios de criminalística. No existe un criterio definido en cuanto a la metodología para emplearse en la identificación de muestras conteniendo *Cannabis*; dichas muestras llegan a existir en preparaciones diversas como: *hashís*, preparaciones de la planta seca, confituras, etc. (21)

La utilización de uno o más métodos de análisis nos dan una alta resolución.

OBSERVACION MICROSCOPICA

La identificación microscópica positiva de la marihuana en una muestra particular, se basa en la observación de la presencia de ciertos rasgos histológicos y morfológicos característicos y diagnósticos de la *Cannabis sativa* L. (35)

Algunos criterios de diagnóstico podrían no ser adecuados dado que la marihuana comunmente se encuentra adulterada con una gran variedad de plantas tales como el tabaco, la lavanda, la néboda y el orégano. Las últimas tres especies y algunos miembros de la familia de las mentas (Labiatae) contienen pelos glandulares que, especialmente cuando se muelen y fragmentan, se pueden confundir con los pelos glandulares típicos de la marihuana (40). Debido a esto, puede concebirse que una muestra sospechosa de contener marihuana pueda identificarse erróneamente como tal. Segolman (26) ha desarrollado un método microscópico basado en reacciones histoquímicas para identificar y detectar marihuana y consiste en aclarar con hidrato de cloral y teñir con azul rápido que colorea las glándulas que contienen THC. La prueba llamada RIM combina el método microscópico con la técnica de cromatografía en capa fina para desarrollar un procedimiento cualitativo simple y fácil.

El criterio actual de identificación de *Cannabis* al microscopio comprende la presencia de tricomas cortos con cistolitos, tricomas largos en el revés además de tricomas glandulares pluricelulares. (19)

REACCIONES COLORIDAS

Reacción con la sal B de azul rápido:

De Faubert Maunder (19) estudió la especificidad de la reacción con la sal B de azul rápido (diazotato de o-dianisidina). Trató más de 200 extractos con éter de petróleo de plantas secas con el reactivo descrito; encontró que la nuez moscada y una corteza que la cubre llamada macís dan prueba positiva. El lúpulo y la damiana dan color similar al producido por la Cannabis (21). El color se debe a la reacción de acoplamiento para la sal B del azul rápido con fenoles (23).

Esta prueba es fácil de llevarse a cabo, no requiere medidas especiales de conservación.

Esta reacción permite visualizar las manchas sobre placas de cromatografía en capa delgada. El CBD da un color naranja; CBN violeta; Δ^9 THC rojo (8).

Reacción de Duquenoise y Hegm con la modificación de Levine:

Esta reacción de color se desarrolla sobre un extracto o sobre la muestra colocada directamente en un tubo de ensayo. Algunos tipos de café fresco, nuez moscada y grosella pueden producir pruebas falsas positivas (21). El reactivo de Duquenoise (etanol, vainillina y acetaldehído) produce un color violeta al adicionar ác. clorhídrico. Una fracción de cloroformo extrae el color formado.

Esta reacción sólo es útil para pruebas de depuración. Las pruebas en muestras adulteradas pueden dar resultados negativos. Las muestras concentradas deben diluirse para una mejor resolución (33).

El CBD da color verde cambiando lentamente a violeta; el CBN da color azul; Δ^9 THC da azul verde cambiando rápidamente a violeta; el Δ^8 THC da color violeta (8).

Reacción de Baum (30):

se puede considerar como una reacción específica pero únicamente cuando resulta positiva, ya que nos muestra la existencia de CBD. El problema de utilizar esta reacción se encuentra en que el CBD no existe en algunas muestras o se encuentra en concentraciones mínimas.

Si la reacción resulta negativa, significa que el CBD no está presente en la muestra.

La reacción consiste en la oxidación del CBD para formar una mezcla de quinonas. Los compuestos resultantes dan una coloración violeta. El reactivo es una solución etanólica de hidróxido de potasio.

Reacción de Ghamrawy (30):

No se considera específica debido a que una gran variedad de plantas son capaces de producir reacciones positivas. Po-

dría considerarse como una reacción complementaria. se produce un color púrpura que al enfriarse y diluirse con agua cambia a azul.

FORMACION DE DERIVADOS CANNABINOIDEOS

Los procedimientos de identificación de compuestos cannabinoideos tienen como alternativa la formación de derivados, los cuales nos pueden informar más precisamente sobre las características y estructura del compuesto cannabinoideo, o bien, a partir del derivado obtener el compuesto cannabinoideo en su forma pura.

Adams (2) al obtener el aceite rojo purificado de Cannabis, prepara cristales del derivado 3,5-dinitrobenzoato de CBD en un rendimiento del 47%; el derivado 3,5-dinitro fenil uretano de CBD dando un compuesto cristalino en forma de agujas con un punto de fusión de 221-222°C.

Gaoni y Mechoulam (14) preparan los derivados de Δ^9 THC como 3,5-dinitrobenzoato, pero es un compuesto que no puede inducirse a la cristalización, $[\alpha]_D -71^\circ$, y como 3,5-dinitrofenil uretano precipita como impureza el derivado de CBN, p.f. 233-235 °C; presentándose dos tipos de cristales, unos corresponden al derivado en sí, p.f. 113-115 °C y otros a la amida del compuesto p.f. 145-146 °C.

También se han preparado derivados de compuestos cannabinoil

doos en la forma de acetato (14) como el acetato de CBN, p.f. 76-77 °C. El p-toluen sulfonato de CBD, p.f. 81-83 °C fue preparado por Gaoni y Mechoulam.

METODOS CROMATOGRAFICOS

CROMATOGRAFIA EN PAPEL

La cromatografía en papel es una de las técnicas cromatográficas más simples y de las más antiguas. Yin Po (39) desarrolla un sistema para identificar marihuana, tetrahidrocannabinol, hashís y derivados. El método es muy sencillo, obteniéndose una buena separación de los principales constituyentes de la marihuana usando como revelador una solución de la sal B Kg Ko azul .

El desarrollo es ascendente y se lleva aproximadamente 5 horas. Existen variaciones en los disolventes usados en cuanto a su polaridad.

CROMATOGRAFIA EN CAPA FINA

La cromatografía en capa fina de los extractos de Cannabis se ha empleado para aislar y determinar varios constituyentes de la resina de cáñamo, para examinar la composición de Cannabis de orígenes variados (23, 24), para propósitos forenses y toxicológicos (7). Con respecto a la técnica empleada, existe variedad en la preparación de la cromatoplasa, en el sistema

multicomponente de disolventes (7) y en el hecho de usar ciertos disolventes que favorecen la separación de cannabinoides (15), y en la posibilidad de usar como disolvente simple un hidrocarburo aromático (15).

La confiabilidad del método se incrementa notablemente cuando se corre en forma paralela un testigo conocido de cannabinoides y se emplea como revelador sal B del azul rápido*.

Mobarak (31) utiliza cromatoplaques cubiertas con sílica gel; dos sistemas de elución que son el n-pentano-diétil éter (9:1) y n-pentano-acetona (9:1). Como reactivos de detección el reactivo HMBT** y la sal B del azul rápido. El reactivo HMBT es menos sensitivo que la sal B del azul rápido, aunque permite distinguir con claridad el grupo diol. El hexano eluye los cannabinoides más importantes y algunos no tanto como cannabidivarina (CBDV), propil cannabicromeno (CBC-C₃), Δ^9 tetrahydrocannabinol (Δ^9 THCV) y cannabivarina (CBV).

En apoyo a la técnica histoquímica, segeiman (35) utiliza la cromatografía en capa fina de una muestra tratada con hidrato de cloral (para descarboxilación de cannabinoides ácidos) aplicada sobre placas de sílica gel y usando como revelador la

*solución alcalina de cloruro de o-dianisidin tetrazolio.

**Clorhidrato de 2-hidrazono-2,3-dihidro-5 metil benzotiazol y solución de sulfato cálcico amoniacal en ác. sulfúrico diluido.

sal B del azul rápido; se puede revelar y caracterizar por sus colores y los valores de R_f los mayores constituyentes que son Δ^9 THC, CBD y CBN. La solución de hidrato de cloral extrae efectivamente los mayores compuestos cannabinoides de la marihuana.

street (37) utiliza la cromatografía en capa fina como apoyo a la cromatografía de gases. El sistema que usa es el de Korte y Sieper (23) que varía esencialmente en capas de sílica gel impregnadas de dimetilformamida y utilizando como reactivo de detección la sal B del azul rápido.

Caddy y Fish (7) utilizaron cromatoplaques de sílica gel impregnadas con una solución amortiguadora de citrato o de amortiguadora de ftalato impregnadas con nitrato de plata. De los dos sistemas, el que tiene mejor resolución es el segundo en el cual los cannabinoides están más claramente separados. Al parecer el alto poder resolutivo del segundo sistema se debe a que los iones plata forman complejos π como en el caso de los ésteres de ácidos insaturados. Dicha formación de complejos decrece en el siguiente orden: dos dobles enlaces > un doble enlace > un sistema aromático. Los valores de R_f son 0.61-0.63 para el CBN, 0.48-0.50 para el CBD y 0.13-0.15 para el Δ^9 THC.

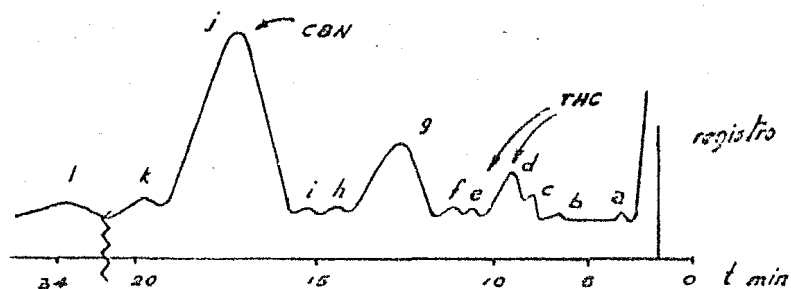
La ventaja de las placas de sílica gel impregnadas con ni-

trato de plata sobre el método alternativo, se basa en la capacidad de resolver los THC's de los compuestos relacionados biológicamente a pesar de los compuestos farmacológicamente inactivos CBD y CBN.

Grlie (15) desarrolla una técnica altamente sensible para separaciones rápidas y detección de cannabinoides por medio de placas de sílica gel impregnadas con dietilamina o dipropilamina y usando tolueno o xileno como disolvente; de este modo se conjuntan la presencia de álcali como separador y el uso de un solo disolvente. En comparación con otras técnicas reportadas presenta mayores ventajas en cuanto a sensibilidad, rapidez, simplicidad de equipo y preservación de registro. Los valores de R_f son 0.52 para el CBD, 0.40 para el THC y 0.21 para el CBN con el xileno como disolvente.

CROMATOGRAFIA DE GASES

Desde 1961 Kingston y Kirk (22) trabajaron con la identificación química de la marihuana y con la separación de los componentes de la resina mediante cromatografía gas-líquido con una fase plástica líquida no polar de silicón. El extracto con éter de petróleo que se inyectó se obtienen seis fracciones, una de las cuales corresponde al CBN y otras dos presumiblemente a isómeros del THC. La columna tiene una longitud de 1.5 m, y la temperatura de operación es de 250 °C y el helio es el gas acarreador.



Lornor (26) analizó a los constituyentes que se encuentran en mayor cantidad en la marihuana tratando un extracto de éter de petróleo con diazometano. Los metil ésteros formados se cromatografiaron obteniéndose principalmente el del ác. cannabidiólico el cual se ha postulado como el precursor biológico del CBD y del THC. El sistema cromatográfico está compuesto por una goma de ciano óxil silicón impregnada en Chromosorb 17 para dar una concentración de 0.5%. La temperatura de operación de la columna es de 160° C. Cabe hacer notar que el CBD, THC y CBN no formaron los derivados metilados, únicamente el ác. cannabidiólico.

Contenido relativo de cannabinoides:

Marihuana:

<u>Componente</u>	<u>t_R</u>	<u>Hachís</u>	<u>Aceite rojo</u>	<u>América</u>	<u>Africa</u>	<u>Tailandia</u>
CBD	10.6	G	G	—	P	P
THC	14.6	G	G	G	G	G
Ac. CBDiólico.	17.4	—	—	P	P	G
CBN	28.4	M	M	M	P	M

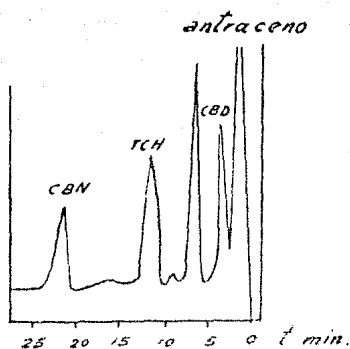
G = Grande
M = Mediano
P = Pequeño

Davis (9) y colaboradores estudiaron cromatográficamente la marihuana y reportan que el THC es una mezcla de isómeros cuyas estructuras difieren en la posición del doble enlace alicíclico y en las propiedades ópticas y estéricas. El empaque de la columna es de SE-30 al 3% sobre Chromosorb W; la longitud de la columna es de 2 m, con una temperatura de operación de 212° C. El gas acarreador es el helio. El análisis cromatográfico del extracto de benceno de las hojas y sumidades floridas muestra la presencia de CBD, CBN y THC y por las condiciones de operación el ác. cannabidiólico se descarboxila a CBD.

street (37) muestra la ventaja del uso de la cromatografía gas-líquido para identificar la droga en mezclas que contienen, por ejemplo, tabaco, encontrando que por inyección de anhídrido butírico o hexanoico junto con un extracto de Cannabis (disuelto en tolueno), se obtiene una buena resolución de los ésteres sobre columnas de SE-52 sobre Chromosorb G; siendo el resultado la ocurrencia de cambios en el tiempo de retención. La columna tiene una longitud un poco menor a 2 m, la temperatura de operación de la columna es de 230° C y el gas acarreador es el nitrógeno.

Para diferenciar los picos del cromatograma, se separan las tres fracciones y se sigue un procedimiento alterno consistente en la reinyección por separado con anhídrido butírico o bien el empleo de cromatoplaques empleando el sistema de Korte y Sioper (24).

Heaysman y colaboradores (17) fundamentan la separación de los componentes de un extracto de la planta, en el uso de fases estacionarias más polares como es el caso del Carbowax 20M sobre Chromosorb G en una concentración del 1% en una columna de 1.21 m operada a 230° C. Este sistema se complementa con el de Korte y Sioper ampliándolo a una escala preparativa por extracción de constituyentes (identificados por sus colores con la sal B del azul rápido) para usarlos como estándares. Estos fueron usados para establecer la identidad de cada pico cuando se usa la columna de Carbowax 20M, los tiempos de retención relativos con respecto a un patrón interno y la linealidad de la respuesta del detector para cada compuesto. El principal aporte de Heaysman y colaboradores es la obtención de cannabinoles como trimetil silil éteres. La obtención de dichos derivados se logra a una temperatura menor que la necesaria para los compuestos originales y como consecuencia aumenta la vida de operación de la columna.



Cuando se analizan muestras de origen y contenido desconocido, el sistema cromatográfico empleado por Heaysman y colaboradores ha cumplido satisfactoriamente.

Harvey y Paton (16) emplearon el mismo procedimiento que Heaysman al usar derivados trimetilsilados separándolos en una columna de SE-30 al 3% sobre Gas-Chrom Q, la longitud de la columna es de 1.82 m, operada en el ámbito de 100-320 °C. El nitrógeno es el gas acarreador.

Junto con los trimetilsilil derivados, Harvey y Paton investigan los siguientes derivados tri-n-alkil silanos: trietil, tri-n-propil, tri-n-butyl y tri-n-hexil silanos que se encuentra que tienen buenas propiedades cromatográficas y son estables haciéndolos más adecuados al trabajo cuantitativo.

Harvey y Paton utilizan la espectrometría de masas combinada con la técnica de cromatografía gas-líquido.

Mobarak y colaboradores (31) utilizan también la combinación del cromatógrafo de gases con el espectrómetro de masas. Utiliza una columna de OV-1 al 1% sobre Chromosorb W.

CROMATOGRAFIA LIQUIDA

La cromatografía líquida de alta presión la emplean Lee Chan y colaboradores (25) para analizar drogas de abuso como el THC que es el compuesto fisiológicamente activo de la marihuana; el sistema consiste en un gradiente en la columna de Corasil II o Supelcosil- ATF 250 que han resultado ser muy confiables. Principalmente se emplea este método para efectuar una purificación primaria antes de la identificación espectral. El cromatógrafo empleado es el Noster-Faust (Perkin-Elmer) con una columna de acero inoxidable y un detector ultravioleta. En este tipo de cromatografía es importante la preparación de los disolventes: en este caso los disolventes empleados son ciclohexilamina, metanol y ciclohexano en columna de Corasil II y Alúmina Woelm B/B en cuatro condiciones diferentes de disolvente y columna.

El THC tiene tiempo de retención relativo de 1.2 en la columna de Corasil II y el disolvente ciclohexilamina al 0.22% en ciclohexano (el tiempo de retención relativo de 1.0 indica 5.91 min). El índice de retención relativa de la misma droga es de 1.38 en la columna de Alúmina con el mismo disolvente (el tiempo de retención relativo de 1.0 indica 2.56 min).

Utilizando las mismas columnas se pueden emplear otros dos tipos de disolventes pero los resultados no son buenos para drogas con pequeños tiempos de retención en los sistemas mencionados en el párrafo anterior.

Si se forma un gradiente de concentración en la columna de Corasil II y los disolventes etanol, dioxano y ciclohexilamina en Skelly B, se puede proveer una buena separación para el THC de otras drogas. El THC tiene un tiempo de retención relativo de 0.42 (el tiempo de retención relativo de 1.0 indica 8.86 min).

Es necesario obtener, al menos, dos tiempos de retención relativos característicos en dos sistemas diferentes para una muestra de droga desconocida antes de que pueda ser hecha la identificación.

ESPECTROSCOPIA

Los compuestos cannabinoideos de la marihuana han sido sometidos a estudios espectroscópicos tales como ultravioleta, infrarrojo y resonancia magnética nuclear.

Dichos espectros y sus interpretaciones han resultado ser importantes en cuanto a que proporcionan información sobre la estructura molecular (10).

ESPECTROSCOPIA ULTRAVIOLETA

La observación de luz ultravioleta es causada principalmente por la excitación electrónica; el espectro proporciona información limitada sobre la estructura de la molécula.

Mechoulam y Gaoni (27) analizaron, por medio de la espectroscopía UV, al Δ^9 THC sintetizado, encontrando que es idéntico al Δ^9 THC natural. Reportan una $\lambda_{\text{máx}}$ en etanol de 271 nm con un coeficiente de extinción molar de 1160 y una $\lambda_{\text{máx}}$ en etanol de 277 con una E de 1020.

Hively y colaboradores (18) reportan valores de $\lambda_{\text{máx}}$ en etanol de 238 (E, 1390), 276 nm (E, 1330) y 209 nm (E, 41 000) para el compuesto sintetizado Δ^{1-6} THC.

El análisis espectroscópico sirvió a Adams y colaboradores (3) para establecer que el doble enlace en el anillo terpénico del CBD no es conjugado ni con el grupo metileno terminal ni con el núcleo aromático. Por tanto, las posiciones probables para el doble enlace son Δ^9 , Δ^8 , Δ^7 , descartándose posteriormente esta última.

Clarke (8) sólo menciona que los espectros de absorción en el ultravioleta de los cannabinoides más importantes en una muestra en etanol son:

CBD con un máximo en 278 nm

CBN con un máximo en 285 nm

Δ^9 THC y Δ^8 THC con un máximo en 278 y 283 nm

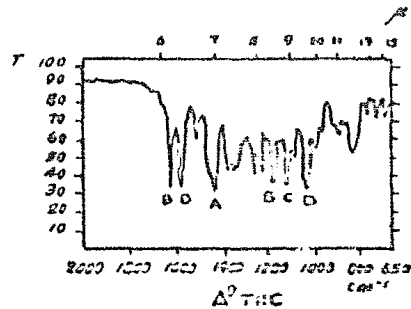
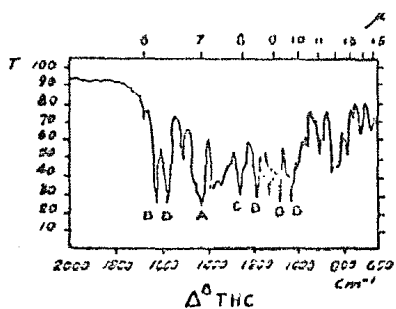
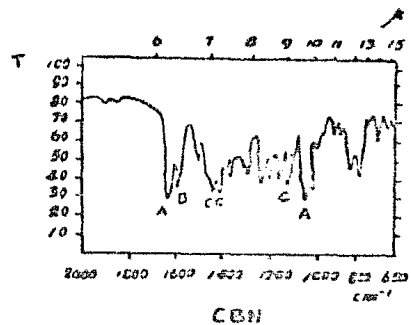
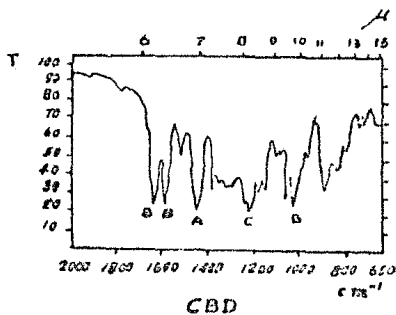
ESPECTROSCOPIA INFRARROJA

La absorción en la región infrarroja se debe a vibraciones moleculares de una u otra naturaleza; el espectro es generalmente complicado y contiene muchos picos de absorción, de los cuales relativamente pocos pueden ser interpretados con un alto grado de certeza.

El espectro de absorción infrarrojo de una película delgada muestra que los principales picos son (B):

	(A) cm^{-1}	(B) cm^{-1}	(C) cm^{-1}
CBD	1440	1020 ó 1085 ó 1630	1210
CBN	1050 ó 1620	1580	1030 ó 1122 ó 1400 ó 1430
Δ^9 THC	1420	1040 ó 1180 ó 1580 ó 1620	1130
Δ^8 THC	1420	1030 ó 1080 ó 1180 ó 1580 ó 1620	1260

Los espectros de los cuatro compuestos se muestran a continuación:



ESPECTROSCOPIA DE RESONANCIA MAGNETICA NUCLEAR

El espectro de resonancia magnética nuclear de un compuesto, debido a transiciones nucleares del espín, puede ser interpretado totalmente y proporcionar información sobre el número, naturaleza y vecindad de todos los protones de la molécula.

Los espectros de RMN del cannabidiol (29) y de su derivado dinitrobenzoato muestran la presencia de 3 protones olefínicos solamente. Dos de estos son los protones del grupo metileno terminal, mientras que el tercero está en el doble enlace del anillo alicíclico. La presencia de un protón solamente en el doble enlace excluye la estructura propuesta de Δ^5 .

Es de especial interés en el espectro de RMN para el CBD, la señal de 3.85 ppm y en 3.58 ppm de su óter. En ambos compuestos el área de esta señal corresponde a un protón, y se asigna al hidrógeno fijado en la posición C-3. El protón del C-3 aparece su espín con el protón del C-4 y la matriz aparece con un doblete ($J=cps$).

El signo encontrado en 3.85 ppm para el CBD se mueve hacia 2,60 ppm, y es enmascarado por las señales de los dos protones adicionales α al grupo fenilo.

Espectro RMN del cannabidiol:

	<u>C₂-H</u>	<u>C₉-H</u>	<u>C₃-H</u>	<u>10 y 7 metilos</u>	<u>w-metilo</u>
CBD	5.59(s)	4.66,4.58(s)	3.85(ba)(d)	1.8,1.68(s)	0.88(t)
	(1)	(2)	(1)	(6)	(3)

Los espectros se determinan en un espectrómetro Varian A-60 en deuterocloroformo ($CDCl_3$) usando un patrón interno de tetrametilsilano (TMS). Los números entre paréntesis denotan el número de protones, determinados por integración de áreas.

s= singulente

d= doblete

t= tríplete

ba= banda ancha

La siguiente tabla muestra los espectros confirmativos de los tetrahidrocannabinoles (12) tomados por un espectrómetro Varian A-60. Los valores están dados en ppm relacionados al patrón interno de TMS. Los constantes de acoplamiento están dadas en cps (ciclos por segundo).

Tipo de protón	δ Δ^1 TMC o Δ^2 TMC		δ $\Delta^1(\delta)$ TMC o Δ^6 TMC	
	en CDCl ₃	en CCl ₄	en CDCl ₃	en CCl ₄
aromático	6.28(d, J=2)(1)	6.13(d, J=2)(1)	6.27(d, J=2)(1)	6.08(d, J=2)(1)
	6.13(d, J=2)(1)	5.97(d, J=2)(1)	6.08(d, J=2)(1)	5.88(d, J=2)(1)
olefínicos	6.32(ba)(1) C-10	6.26(ba)(1) C-10	5.40(ba)(1) C-8	5.32(ba)(1) C-8
C-10a H	3.18 (ba, d)(1)	3.13 (ba, d)(1)	3.22(ba, d)(1)	3.13 (ba, d)(1)
C-9 CH ₃	1.68 (s)	1.65 (s)	1.70 (s)	1.65 (s)
C-6 (CH ₃) ₂	1.40 (s)	1.37 (s)	1.37 (s)	1.30 (s)
	1.08 (s)	1.05 (s)	1.10 (s)	1.05 (s)
W-Cl ₃	0.88 (t) (3)	0.88 (t) (3)	0.88 (t) (3)	0.88 (t) (3)

A continuación se presentan los espectros de RMN de tetrahidrocannabinoles determinados en un espectrómetro Varian A-60 en una solución de CDCl₃ (38). Los valores están dados en ppm (partes por millón) relacionados al TMS como estándar interno.

<u>Tipo de proton</u>	Δ^1 3,4 trans o Δ^9 3,4 trans	Δ^6 3,4 trans o Δ^8 3,4 trans
aromático	6.12 (d) (1) 6.32 (d) (1)	6.12 (d) (1) 6.32 (d) (1)
olefínico (C-2 o C-6)	6.42 (ba) (1)	5.45 (ba) (1)
C-3	3.14 (ba, d) (1)	3.25 (ba, d) (1)
CH ₃ -olefínico	1.65 (s) (3)	1.70 (s) (3)
gem dí-CH ₃	1.08 (s) (3) 1.38 (s) (3)	1.11 (s) (3) 1.38 (s) (3)
W-CH ₃	0.88 (t) (3)	0.88 (t) (3)

Archer y sus colaboradores (6) han efectuado análisis conformacionales mediante la RMP de los compuestos Δ^9 THC, Δ^8 THC y CBN.

Datos obtenidos del espectro de RMP del Δ^9 THC y Δ^8 THC:

<u>Resonancia</u>		<u>THC</u>	<u>⁸ THC</u>
OH	δ	(4.87) _s [4.85] ba, s	(4.81) _s [4.90] ba, s
H ₂	δ	(6.15) [6.69] d	(6.11) [6.69] d
	J	1.8	1.8
	Δ	-0.54	-0.58
H ₄	δ	(6.29) [6.57] d	(6.30) [6.57] d
	J	1.8	1.8
	Δ	-0.28	-0.27
6B-CH ₃	δ	(1.14) [1.43] s	(1.37) [1.41] s
	Δ	-0.02	-0.04

<u>Resonancia</u>		Δ^9 THC	Δ^8 THC
6 α -CH ₃	δ Δ	(1.09)[1.11]s -0.02	(1.09)[1.13]s -0.04
H ₃			(5.45)[5.45]ba, s 0.00
9-CH ₃	δ Δ	(1.69)[1.69]ba, s 0.00	(1.70)[1.69]ba, s +0.01
H ₁₀	δ J Δ	(6.33)[7.06]t 1.17 -0.73	
H _{10α}	δ J Δ		(3.22)[3.83]dd 17.0, 4.0 -0.16
H _{10α}	δ J Δ	(3.22)[3.55]ba, d 10.9 -0.33	(2.70)[2.99]dt 10.5, 10.5, 5.0 -0.29
ϕ CH ₃	δ J Δ	(2.46)[2.50]t 7.8 -0.04	(2.45)[2.50]t 7.8 -0.05
ϕ (CH ₂) _n CH ₂	δ J Δ	(0.89)[0.76]t 6.0 +0.13	(0.87)[0.77]t 6.0 +0.10

s = singlete

d = doblete

t = triplete

ba = banda ancha

dd = doblete de dobletes

dt = doblete de triplete

El desplazamiento que se encuentra registrado en parentesis y corchetes corresponde a los desplazamientos medidos en CDCl_3 y $\text{C}_5\text{D}_5\text{N}$, respectivamente. Todos los desplazamientos se obtienen a 220 MHz y teniendo como patrón interno al TMS. La concentración de las muestras es de $5 \pm 1\%$ en relación peso-volumen en todos los casos. Las constantes de acoplamiento en CDCl_3 y

$${}^{13}\text{C}_5\text{D}_5\text{N} \quad [\Delta = \delta_{\text{CDCl}_3} - \delta_{\text{C}_5\text{D}_5\text{N}}]$$

REFERENCIAS

1. Adams R., Hunt G. y Clark J.H. J. of the American Chem. Soc. 62, 196 (1940).
2. Adams R., Pease D.C. y Clark J.H. J. of the American Chem. Soc. 62, 2194 (1940).
3. Adams R. J. of the American Chem. Soc. 62, 2566 (1940).
4. Adams R. J. of the American Chem. Soc. 63, 2209 (1941).
5. Adams R. y Todd. Harvey Lect. 37, 168 (1942).
6. Archer R.A., Boyd D.B., De Marco P.V., Tyminski I.J. y Allinger N.L. J. of the American Chem. Soc. 92, 5200 (1970).
7. Caddy B. y Fish F. J. of Chromatogr. 31, 584 (1967).
8. Clarke E.G.C. Isolation and Identification of Drugs. Inglaterra. Pharmaceutical Press. (1969).
9. Davis, Farmilo y Osadchuck . Anal. Chem. 35, 751 (1963).
10. Dyer J. Aplicaciones de espectroscopía de absorción en compuestos orgánicos. México. Pronico-Hall Internacional (1963).
11. Fahrenholtz K.E., Lurie M. y Kierstead R.W. J. of the American Chem. Soc. 89, 2079 (1966).
12. Fahrenholtz K.E., Lurie M. y Kierstead R.W. J. of the American Chem. Soc. 89, 5934 (1967).
13. De Faubert M. J. Ass. Publ. Anal. 7, 24 (1969).
14. Gaoni Y. y Mechoulam R. J. of the American Chem. Soc. 93, 217 (1971).
15. Grlie L. J. of Chromatogr. 48, 562 (1970).
16. Harvey D.J. y Paton W.D.M. J. of Chromatogr. 109, 73 (1975).
17. Heaysman L.T., Walker E.A. y Lewis D.T. Analyst 92, 450 (1967).
18. Hively R.L., Mosher W.A. y Hoffmann F.W. J. of the American Chem. Soc. 88, 1832 (1966).

19. Huges R.B. y Warner. J. of the Forensic sci. 23, 304 (1978).
20. Jen T.Y., Hughes G.A. y Smith H. J. of the American Chem. Soc. 89, 4551 (1967).
21. Jiménez H.R. "Problemática de la identificación forense de CANNABIS SATIVA L." simposio internacional sobre actualización en Marihuana. México 1978. Centro Mexicano de Estudios en Salud Mental (1979).
22. Kingston y Kirk. Anal. Chem. 33, 1794 (1961).
23. Korte F. y sieper H. J. of Chromatogr. 13, 90 (1964).
24. Korte F. y sieper H. J. of Chromatogr. 14, 178 (1964).
25. Lee Chan M., Whetsell C. y Mc Chesney J.D. J. of Chromatographic science. 12, 512 (1974).
26. Lerner. science. 140, 175 (1963).
27. Mechoulam R. y Gaoni Y. J. of the American Chem. Soc. 87, 3273 (1965).
28. Mechoulam R. J. of the American Chem. Soc. 89, 4552 (1967).
29. Mechoulam R. y Shvo Y. Tetrahedron 19, 2073 (1963).
30. Medina A.M. Tesis.
31. Mobarak Z., Bieniek D. y Korte F. Forensic sci. 11, 189 (1978).
32. Negro J.L. Drogas. España. Alhambra (1979).
33. Pitt G.G. J. of Forensic sci. 19, 693 (1974).
34. Razdan R.K., Handrik G.R. J. of the American Chem. Soc. 92, 6061 (1970).
35. Segelman A.B. J. of Chromatogr. 82, 151 (1973).
36. Segelman A.B. J. Pharm. Sci. 62, (1973).
37. Street H.V. J. of Chromatogr. 48, 291 (1970).
38. Taylor E.C., Lenard K. y Shvo Y. J. of the American Chem. Soc. 88, 367 (1966).
39. Win Po U. Forensic sci. 11, 165 (1978).
40. Youngken S. Textbook of pharmacognosy. E.U.A. Blakiston (1950).

COCAINA

HISTORIA

La coca ha sido cultivada desde tiempos remotos en América; el propósito de su consumo era y es obtener vigor y fuerza y no sentir hambre por períodos prolongados. Las primeras referencias aparecen cerca del año 2500 a. de C. en la costa norte de Perú. Otro uso de la coca parece haber sido como anestésico local en las operaciones de trepanación en el antiguo Perú, y se extiende a toda la parte occidental de Sudamérica, donde ha servido como fuente principal de fuerza para trabajar en tierras altas (3 000 m o más sobre el nivel del mar) a agricultores, mineros y constructores. Se tienen referencias del uso de la coca en Colombia en los ídolos monolíticos de San Agustín que aparecen con las mejillas distendidas, típicas de una persona que mastica hojas de coca (años 500 a. de C., a 300 d. de C.). En el período clásico, 200 a 800 d. de C. la coca se usó en ceremonias rituales de los incas encontrándose una progresión continua en el uso en el período post-clásico y hasta la conquista por Francisco Pizarro en 1532 (21).

Cuando los conquistadores españoles se abrieron camino hacia el interior del Perú, vieron que la planta de la coca era culti-

vada y muy estimada por los nativos (B) y que estaba estrechamente relacionada con las costumbres religiosas locales. Era costumbre ofrecer hojas de coca a los dioses, masticarlas durante las ceremonias religiosas, y hasta poner algunas en la boca de los muertos para asegurarles un buen recibimiento en el otro mundo.

Los españoles no creían en los efectos maravillosos que producía la planta debido principalmente a la función de la coca en las ceremonias religiosas. Un sínodo celebrado en Lima llegó al extremo de prohibir el consumo de la coca porque, en su opinión, era pagano y pecaminoso, pero los conquistadores reconocieron que la coca ayudaba a los indios en el trabajo duro por lo que favorecieron su uso y cultivo, distribuyéndose nuevamente coca a los mineros, tres o cuatro veces al día y concediéndoles cortos períodos de descanso en el trabajo para que las masticaran.

En Europa, la primera persona que recomendó la coca fue el doctor Monardes en 1569 alabándola por los efectos contra el hambre y la fatiga. La planta fue llevada hasta mediados del siglo XVIII. Los efectos fisiológicos y terapéuticos (21) fueron estudiados desde principios del siglo XIX por varios científicos como Mantegazza que presenta informes de varios casos de aplicación. Aschenbrandt experimenta con soldados alemanos a los que administra cocaína y les proporciona resistencia o incrementa la energía.

Freud menciona el uso de la coca con fines terapéuticos en algunos de sus escritos, como para aliviar casos de debilidad digestiva, para tratar la morfinomanía y el alcoholismo, como un antihistamínico y como un anestésico tópico. Pero su principal uso es como estimulante que él considera menos dañino que el alcohol pero más fuerte (8).

Hubo opiniones contrarias a las expresadas por Freud y otros científicos, como la de Lewin en 1924 que estudia los casos de cocaínomanía o sea la posibilidad de formaciones de hábito que puede llegar al consumo de dosis muy grandes de las hojas o del alcaloide.

En general el cocaínismo se ha manifestado en ambientes degradados como lo manifiesta Herman Hesse en el "Lobo Estepario" (1927).

En la actualidad, la cocaína controlada legalmente se utiliza como anestésico y la no controlada es manejada en el mercado de tráfico en las altas capas sociales de todo el mundo porque es una droga cotizada a muy alto precio.

DESCRIPCION DE LA PLANTA

La cocaína es un alcaloide derivado de las hojas de la planta de coca; la primera clasificación de la planta fue en 1692, nombrándola mamacoca. En 1749 Antoine de Jussieu clasificó la coca boliviana dentro de la familia Malpighiaceae. Esta clasi-

ficación la cambió Lino, quien puso a la coca dentro de su propia familia Erythroxyleae y el género Erythroxylum. En 1786, Lamark dió para las más importantes especies el nombre Erythroxylum coca.

Existen cerca de 200 especies conocidas del género Erythroxylum. La Erythroxylum coca es la principal fuente de obtención de cocaína (1), aunque el alcaloide se encuentra distribuido en algunas variedades como E. lucidum, E. coca variedad spruceanum (E. truxillense) y E. novororatense.

El arbusto de coca es natural de los bordes occidentales de las montañas de los Andes, aunque también crece en lugares como Ceylán, India y algunas regiones de Africa.

La Erythroxylum coca es un arbusto que varía de 1.8 a 4 m de altura. sus hojas son pecioladas y ovales, sus dimensiones son de 2.5 a 7.5 cm de largo y de 1.5 a 4 cm de ancho (15). su superficie inferior muestra dos líneas características, una a cada lado de la nervadura central.

NOMBRES COMUNES

Existe una gran variedad de nombres comunes para la cocaína, refiriéndose al género femenino de la planta ("she", "la dama blanca", "girl", etc.) o a su alto costo económico ("the rich man's drug"). Los vocablos castellanos más comunes para designar la droga son cocaína y coca. El polvo de cocaína es admi-

nistrado por inhalación principalmente, aunque también se inyecta o se toma en algún tónico o bebida refrescante.

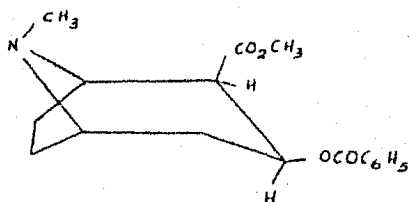
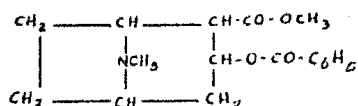
COMPUESTOS QUÍMICOS IMPORTANTES

Los alcaloides totales que contienen las hojas de coca pertenecen a cuatro grupos (7):

1. *Cocaínas verdaderas: cocaína y cinnamoylcocaína.*
2. *Pseudo tropoínas.*
3. *Acilcegoninas: benzoylcegonina.*
4. *Higrinas.*

Los compuestos que se someten a consideración legal son la cocaína, sus sales y derivados y la ceconina (ya que a partir de esta sustancia se puede sintetizar la cocaína) y alguna sustancia que sea derivado de la ceconina.

La cocaína es un compuesto miembro de la familia de los alcaloides del tropano. La cocaína es un éter de la γ -tropina, siendo sus nombres y estructura química la siguiente: 8-azabicyclo [3,2,1] octano -2 óx. carboxílico, 3 benzoyloxi- β -metil, metil éster [R - (exo-exo)] o benzoylcegonina metil-éster o metil benzoyl- β -cegonina o 2 β carbomatoxi-3 α -benzoxitropano.



Se han mencionado a dos científicos como los primeros en aislar la cocaína. Es Niemann en 1860 quien describe la operación que permite aislar un alcaloide de la coca, y lo bautiza con el nombre de cocaína (8). También se menciona el nombre de Wöhler (en cuyo laboratorio trabajó Niemann) quien en 1862 aisló la cocaína de las hojas de coca (21).

Los cristales de cocaína son del sistema monoclinico, de color blanco, ligeramente volátiles; tiene un punto de fusión de 96-98°C. Su solubilidad es de 1 en 1300 partes de agua, 1 en 7 de etanol, 1 en 4 de éter etílico y 1 en 0.5 de cloroformo (3).

La cocaína presenta una rotación específica de $[\alpha] -16.2^\circ$ en CHCl_3 .

La cocaína se emplea más extensamente como clorhidrato, el cual es un polvo cristalino blanco higroscópico con un punto

de fusión de 200-202°C (3) y soluble 1 en 0.5 partes de agua, 1 en 4.5 de etanol y 1 en 18 de cloroformo; casi insoluble en éter etílico. Tiene una rotación específica de $[\alpha] -71.95^\circ$ en solución acuosa.

El contenido total de alcaloides (1) de la hoja de E.coca varía de 0.5 a 1.5%, pero se ha reportado que hojas obtenidas en Java contienen de 1 a 2.5%. También se ha reportado que las hojas de E.coca de Bolivia pueden contener del 70 al 80% de cocaína, mientras que las de Perú sólo presentan más o menos al 50%. El contenido de alcaloides de las hojas de coca disminuye durante su almacenamiento y prácticamente desaparece si éste es mayor de siete meses.

Liebermann y Glasel (21) han aislado la d-pseudococaína de las hojas de coca, probablemente producida por la acción del álcali sobre cocaína. La cinchonococaína se aisló de las hojas de coca de Java y resulta ser idéntica a una sustancia obtenida por el tratamiento de ecgonina con el anhídrido clásmico, seguido por esterificación con metanol.

La benzococgonina se aisló de las hojas de coca de Perú solamente y se encontró que el éster de metil ecgonina se encuentra presente sólo en las hojas de coca de Java, mientras que la tropacocaína está presente tanto en las hojas de coca del Perú como de Java.

EXTRACCION

Desde la época en que Niemann (8) y Wöhler (21) aislaron la cocaína (1860), la técnica de extracción no ha variado en gran medida. Aynlian y colaboradores (1) analizaron el contenido de cocaína en algunas especies de Erythroxylum. El procedimiento de extracción consiste en la maceración de la muestra molida con una solución al 10% de cloroformo amoniacal durante 24 hs. Las soluciones se filtran y secan en sulfato de sodio anhidro y se emplean para un análisis cuantitativo posterior.

Manske (7) resume un método de extracción de hojas de coca, las cuales se pulverizan y se les hace una extracción con ácido sulfúrico diluido hasta que la muestra presenta una ligera opalescencia con reactivo de Mayer. Se consideran suficientes tres extracciones. Se combinan los extractos y los alcaloides se precipitan con carbonato de sodio o carbonato de calcio y se disuelven en un disolvente no polar. La extracción de los alcaloides se realiza con ácido sulfúrico al 10%. En esta solución, el total de alcaloides se calcula como cocaína. El ácido sulfúrico con que se realiza la extracción deberá estar en exceso. La solución ácida se hierve de 12 a 24 hs., para hidrolizar los alcaloides presentes. La solución se enfría, se filtra y se extrae con tolueno o queroseno para remover ácidos orgánicos. La fase acuosa se trata con carbonato de potasio hasta un pH ligeramente ácido; se destila al vacío hasta obtener un residuo denso, el cual se diluye con alcohol de 10 a 15 veces su

volumen; se filtra. El filtrado se concentra y por enfriamiento se cristaliza el sulfato de l-ecgonina. El proceso continúa con una modificación estructural para pasar de la l-ecgonina a cocaína.



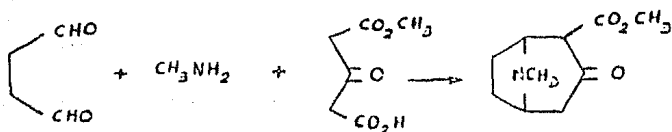
Otro método consiste en mezclar las hojas de coca pulverizadas con una solución diluida de carbonato de sodio o calcio y el total de los alcaloides se extrae con queroseno. Los alcaloides se extraen con ác. clorhídrico, y se precipitan con hidróxido de amonio o por concentración de la solución ácida y cristalización de los clorhidratos.

Por lo tanto, la l-ecgonina se puede obtener concentrando las fracciones de ác. clorhídrico y calentando a ebullición por varias horas; deben removerse los ácidos orgánicos por filtración o extracción con queroseno o tolueno, concentrando los licores madres y cristalizando la l-ecgonina con alcohol o éter etílico. Una variación a este método es por la hidrólisis de los alcaloides totales en metanol y ác. sulfúrico o clorhídrico, y de este modo se obtiene directamente el metil éster de la ecgonina.

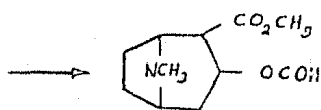
Rosemont (23) sugiere un método de purificación de cocaína. Una vez obtenidos los alcaloides crudos, se disuelven en agua caliente, la cual contiene la mitad de su peso de ác. naftalén- β -sulfónico. Se filtra la solución, se enfría formándose precipitado, y se decanta la solución. De la solución clara se precipita la cocaína pura con hidróxido de amonio. El ác. naftalén- β -sulfónico se precipita de los licores madres con ác. clorhídrico después de la concentración. El residuo decantado se puede hidrolizar para obtener l-ecgonina.

SINTESIS

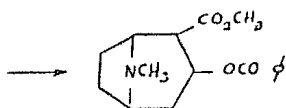
Willstätter y colaboradores completaron la síntesis total de la cocaína en 1923 (21). La reacción consiste en una condensación de succinaldehído, metilamina, y la sal potásica del monometil β ceto glutarato, siendo el producto de reacción el metil 2-carbomatoxitropinona:



El cetoéster se reduce con amalgama de sodio para dar una mezcla de metiltropan-3- α -2 carboxilato (mezcla diásteromérica):



Estos se convierten a una mezcla de benzoatos, los cuales se separan por cristalización fraccionada:



El benzoato más soluble es el de la (+) cocaína, que se obtiene como la sal del bitartrato.

El l-isómero de la base liberada ha mostrado ser idéntico en todos los aspectos al alcaloide natural.

La síntesis propuesta por Willstätter no ha sido mejorada, a no ser por el desarrollo de una preparación mejor de la sal del monometil β-cetoglutarato, el cual da un rendimiento total entre 30 y 60 % (6).

Preobrashevski (6) presenta una síntesis del compuesto 2-carbomoxitropinona que puede convertirse posteriormente a l-cocaína; reporta la síntesis de la tropinona usando el ác. β-cetoglutarico en lugar del éster para dar tropinona como producto intermedio, el cual se trata con sodio, potasio y dimetil carbonato en un reflujo de benceno o xileno para dar el 2-carbomoxitropinona con un 75% de rendimiento.

MÉTODOS DE IDENTIFICACION

La cocaína es una droga de abuso sometida a identificación forense, aunque no existe un criterio definido en cuanto a la metodología para identificación. Los métodos analíticos involucran técnicas como las reacciones de desarrollo de color y de precipitación hasta sistemas más sofisticados.

ANÁLISIS DE GRUPO FUNCIONAL

Es posible identificar los grupos benzóilos de la cocaína y la benzoilecgonina por la formación de derivados cromóforos. La interferencia principal puede deberse a los ésteres naturales de los otros alcaloides de la coca.

La cocaína reacciona con el cloruro de hidroxilamonio e hidróxido de sodio seguido por el perclorato férrico, la reacción produce una coloración rojo-púrpura característica del derivado hidroximato férrico. Los alcaloides tipo éster pueden interferir.

Se puede efectuar una reacción de transesterificación del grupo benzóilo de la cocaína por calentamiento con ácido sulfúrico obteniéndose el metiléster del ácido benzoico que es volátil y puede identificarse por su olor característico. Por reacción con el hidróxido de potasio metanólico se forma el metilbenzoato (9).

Existe una reacción llamada de Vitali (4) la cual consiste en la nitración del núcleo aromático del éster de benzofilo de los alcaloides. Esta etapa es seguida por la alcalinización de los productos de reacción. Para la cocaína, la nitración conduce a los m-dinitro derivados, los cuales reaccionan con acetona e hidróxido de potasio para formar derivados azules o púrpuras dependiendo de las condiciones de nitración, la cual se lleva a cabo en presencia de ác. sulfúrico; el límite de detección está entre 4 y 10 mg de cocaína.

REACCIONES DE PRECIPITACION

La cocaína, al igual que otros alcaloides, es todavía precipitada por reactivos específicos para pruebas selectivas o para localización en pruebas cromatográficas.

Clarke y Williams (5) emplean el yoduro de plomo para precipitar cristales característicos de soluciones de cocaína. Fulton (21) describe el uso de un reactivo modificado de yoduro de plomo, el cual se aplica al residuo seco; esta técnica proporciona una diferenciación típica entre los cristales de cocaína, benzoflecgonina y ecgonina.

Los autores anteriores (5) resumen que puede identificarse la cocaína por medio de su reacción con cloruro de oro (III) que es selectivo; la benzoflecgonina precipita en cristales de forma característica y la ecgonina precipita con bromuro de oro (III).

El cloruro de platino (11) también reacciona específicamente con cocaína y es usado frecuentemente por químicos forenses (21).

Existen otras reacciones de cristalización (21) como la utilización del ácido pícrico que casi no es empleado porque dicho ácido precipita por sí mismo y con otros alcaloides. El permanganato de potasio también forma cristales característicos con cocaína, pero la técnica es muy tediosa y complicada y la concentración de cocaína debe ser muy grande.

PRUEBAS COLORIDAS

La cocaína forma precipitados con la sal de Reinecke y con los tiocianatos (26), los cuales son solubles en disolventes orgánicos, formando soluciones coloridas que pueden usarse en determinaciones espectrofotométricas.

El tiocianato de cobalto es el reactivo mejor conocido para detección de cocaína y otros alcaloides por colorimetría (26). Por un control adecuado al medio de reacción se puede incrementar la selectividad de la prueba para la cocaína. Winek y Eastly (29) han evaluado el uso de este reactivo en pruebas, pero concluyen que dichas pruebas deben ir apoyadas por procedimientos confirmatorios.

METODOS CROMATOGRAFICOS

CROMATOGRAFIA EN PAPEL

La descomposición hidrolítica de la cocaína ocasiona la formación de la benzoilecgonina y la ecgonina. Es importante tener en cuenta que ambos compuestos son intermedios en la producción de cocaína y la benzoilecgonina se asocia con la cocaína en las hojas de coca.

Majlát y Bayer (13) proponen un sistema cromatográfico en papel para determinar la pureza de la cocaína y los sales de cocaína, principalmente el clorhidrato. Para la separación de cocaína, benzoilecgonina y ecgonina proponen el sistema de disolventes de metil etil cetona-dimetil formamida-agua (2:1:1) como el más adecuado. El tiempo de desarrollo es de 15 a 16 hs., en esta técnica ascendente y el reactivo revelador es el de Dragendorff seguido por ác. sulfúrico 0.05N dando colores encarnados. Se han propuesto otros sistemas de disolventes como la metil etil cetona-agua-piridina-glicol monometil éter-ligroina, pero existen inconvenientes en la separación de ecgonina. Los valores de R_f son 0.90, 0.81 y 0.50 para el clorhidrato de cocaína, benzoilecgonina y ecgonina respectivamente.

CROMATOGRAFIA EN CAPA FINA

La cromatografía en capa fina es un procedimiento muy usado para la separación de cocaína de algunas otras sustancias relacionadas.

Misra y colaboradores (16) describen la aplicación de la cromatografía en placas de fibra de vidrio impregnadas de sílica gel. Esta técnica ofrece ventajas en cuanto a velocidad y resolución. Los compuestos se localizan y se revelan con reactivo de iodo yodo platinico y con reactivo de Ludy Tongor; se pueden emplear varios sistemas de elución, el que separa la cocaína de sus congéneres está compuesto por bencono-acetato de etilo-metanol-hidróxido de amonio conc. (80:20:1.2:0.1). Los valores de R_f son 0.98 para la cocaína y 0.64 para el metil éster de la ecgonina.

Chandra Dutt y Teng Poh (2) han propuesto el uso de la ninhidrina como reactivo revelador. La ninhidrina produce una amplia variedad de colores, los cuales son característicos para cada tipo de droga. Del mismo modo se prueban varias temperaturas. Las placas se impregnan con sílica gel y se activan a 100°C por 1 hora; se usa una fase móvil compuesta por acetato de etilo-metanol-hidróxido de amonio conc. (170:20:10). Después de realizarse la cromatografía, se revela con reactivo de ninhidrina y se llevan las placas a la estufa a 80° , 120° y 160°C , observándose para el clorhidrato de cocaína un color beige a 120°C y un color café pálido a 160°C , con un R_f de 0.67.

CROMATOGRAFIA DE GASES

La cromatografía gas-líquido permite un procedimiento más específico como alternativa a los métodos clásicos. El soporte más utilizado es el Gas-Chrom Q y como fase estacionaria

OV-17; sin embargo, se pueden utilizar una serie de fases estacionarias de las cuales las más usadas son los siliconos.

Greenwood y Guppy (10) proponen una columna de 1 m empacada con silicón OV-17 al 3% sobre Gas-Chrom Q usando como gas acarreador el argón para operar a 270°C. Se puede determinar la cocaína junto con otra droga siempre y cuando tengan buena resolución para este sistema. No reportan tiempos de retención.

Aynilian y colaboradores (1) proponen una columna de 1.8 m empacada con OV-101 al 5% sobre Gas-Chrom Q empleando helio como gas acarreador para operar a 215°C. El tiempo de retención relativo para la cocaína es de 0.46 y el tiempo para el estándar interno es de 7.32 min (tetrametilolilono).

Moffat y colaboradores (18) utilizan la fase SE-30, OV-17 y la DEGS sobre Chromosorb G (5) quedando concentraciones al 2%, 5% y 1% respectivamente. Las longitudes de la columna varían de 1 a 2 m y operan a 350°C las dos primeras y 190°C la última. Las dos primeras fases son las que más se adecúan al trabajo de análisis de drogas básicas del tipo de la cocaína y son fases no polares; por otro lado en las fases polares como la DEGS, su rango de temperatura para operación es mucho menor. Los índices de retención para la cocaína en las dos primeras fases son: 2180 y 2625 respectivamente y para la fase polar DEGS, 3429.

Moore (19) propone un sistema para detectar los productos de hidrólisis de la cocaína misma. Los productos de la hidrólisis, ecgonina y benzoilecgonina se hacen reaccionar con N,O-bis(trimetilsilil) acetamida para dar los derivados: sililecgonina y sililbenzoilecgonina que poseen propiedades cromatográficas aceptables; la reacción se lleva a cabo en la columna de vidrio de 1.2 m que está compuesta de OV-101 sobre Chromosorb W-HP al 10% y nitrógeno como gas acarreador y opera a 180-260°C. Se obtiene una buena resolución para el clorhidrato de cocaína, la sililecgonina y la sililbenzoilecgonina con los tiempos de retención de 19.7, 6.7 y 22.2 minutos respectivamente. Si se usa la fase estacionaria OV-1 al 3% se obtiene una menor resolución.

Javaid y colaboradores (11) reportan un método basado en la formación de fluoroderivados, los cuales se separan en columnas de 1.8 m de OV-1 al 3% y al 5% usando como acarreador al nitrógeno; y son detectados por un detector de captura de electrones. La cocaína primero se reduce con tetrahidruro de litio y aluminio y luego se acila con anhídrido pentafluoropropiónico. La benzoilecgonina se acila y por tanto se puede determinar cocaína, benzoilecgonina y ecgonina, con una buena resolución. Para la columna de OV-1 al 5%, los tiempos de retención en minutos son 4.2, 12.5 y 15.6 para la cocaína a 160°C, ecgonina a 160°C y benzoilecgonina a 200°C. Para la columna de OV-1 al 3% los tiempos de retención en minutos para las mismas drogas son 1.8, 6.0 y 5.8 respectivamente.

Mc Linden y Stenhouse (14) usan la cromatografía de gases de un modo similar a como lo hace Moffat (17) en su columna OV-1 logrando resultados que concuerdan. Utilizan la columna de vidrio de 1.8 m con OV-17 y OV-101 al 5% sobre Chromosorb W. El estudio está apoyado en la técnica de capa fina y los datos obtenidos para varios sistemas son registrados en una computadora. En la columna de OV-101 el índice de retención de la cocaína es 2240 y en la columna de OV-17 2620 obteniéndose respuesta en el detector ultravioleta a 293 nm.

Zoccolillo (30) describe la preparación y el uso de una columna de vidrio de 1.8 m empacada con esferas de vidrio de callosa recubiertas con dodecil benzensulfonato de sodio y sucesivamente con capas de dos fases estacionarias, la primera es polar (Carbowax 20M o FFAP) y la siguiente no polar (Aplozon L o SP-525). Las características cromáticas de la fase no polar SP-525 son las responsables de los altos valores de los tiempos de retención para drogas con anillos como la cocaína. El gas portador es el nitrógeno y la temperatura de operación de la columna es 240°C. El tiempo de retención es de 10.92 minutos y el patrón de referencia es el n-octacosano con un tiempo de retención de 1.0.

En general las columnas más usadas en cromatografía son del tipo SE-30 y OV-17 para cocaína y otras drogas y del tipo OV-225, OV-101 y OV-25 se sugieren para la separación de la cocaína de los derivados silados (21).

Se ha desarrollado otro tipo de fases estacionarias como las poliamidas (Poli-A-103), pero no se han establecido resultados aceptables para la detección de la cocaína.

CROMATOGRAFIA LIQUIDA:

La cromatografía líquida de alta presión es una de las técnicas más efectivas para la separación de mezclas complejas y tiene la ventaja de su alta sensibilidad y versatilidad además de que los compuestos no volátiles y no estables a determinada temperatura pueden analizarse también como es el caso de los alcaloides de alto peso molecular.

Verpoorte y Svendsen (27) reportan el uso de la cromatografía líquido-sólido, la columna de 30 cm de longitud y 2 mm de diámetro interno se empaqueta con Merckosorb sí60. La temperatura de la columna se mantiene en 20°C y el flujo se logra con presiones de 50-250 kg/cm². La cocaína muestra tiempos de retención característicos para seis sistemas de disolventes:

Cloroformo-metanol : 9:1 - 3.4 min

8:2 - 2.1 min

7:3 - 3.9 min

Diétil éter-metanol: 8:2 - 3.2 min

7:3 - 2.0 min

6:4 - 2.9 min

Lee Chan y colaboradores (12) proponen un sistema de cromatografía

tografía líquida con el cual analizan una gran variedad de drogas de abuso. Los experimentos preliminares establecen que el sistema se ve favorecido cuando se incluye una amina en el sistema disolvente como la ciclohexilamina. Las columnas son de Corasil II y Alumina Woelm B-18. Es necesario obtener al menos dos tiempos de retención característicos en dos sistemas diferentes para una muestra desconocida antes de que pueda ser hecha la identificación. La cocaína presenta los siguientes tiempos de retención relativos: en la columna de Corasil III con el solvente ciclohexilamina al 0.2% en ciclohexano es 1.0 (5.91 min) y con el solvente metanol al 1.5%, ciclohexilamina al 0.2%, en ciclohexano es 1.0= 4.14 min. En la columna de Alumina con el primer solvente es 0.69 (1.0= 2.56 min) y con el segundo es 0.72 (1.0= 2.46 min).

Cuando se emplea un sistema de gradiente, se obtiene una mejor resolución. El gradiente consiste en: (a) etanol al 0.5%, dioxano al 1.25% y ciclohexilamina al 0.2% en hexano, (b) etanol al 10%, dioxano al 20% y ciclohexilamina al 1.2% en hexano. El tiempo de retención para la cocaína es de 0.35 (1.00= 8.85 min).

La columna tiene una longitud de 1 m y un diámetro interno de 4.6 mm.

Wheeler (28) hace un estudio de un sistema cromatográfico de alta resolución con la finalidad de desarrollar y evaluar los materiales con que se empaquetan las columnas capaces de dar dife-

rentes separaciones de drogas básicas bajo las condiciones de un mismo disolvente. Tales columnas son la de sílica, sílica modificada con enlaces mercaptopropil y la modificada con el ác. n-propil sulfónico. El eluyente empleado es el compuesto por metanol-hidróxido de amonio 2M-nitrato de amonio 1M (27:2:1) más 50 mg de sulfito de sodio por litro de disolvente. El autor no reporta valores de tiempo de retención para la cocaína. La columna tiene una longitud de 25 cm y un diámetro interno de 5 mm.

ESPECTROSCOPIA

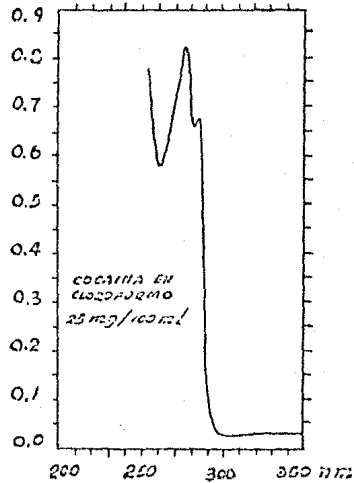
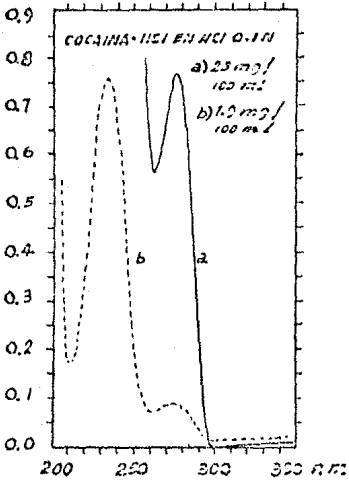
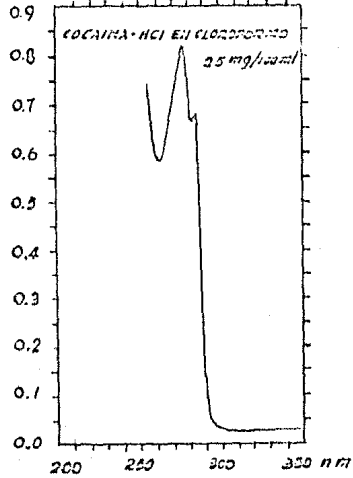
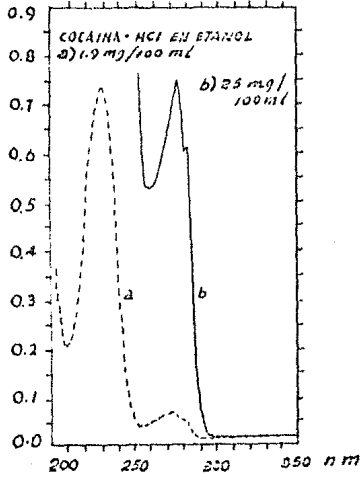
La cocaína y compuestos derivados han sido sometidos a estudios espectroscópicos tales como ultravioleta, infrarrojo y la resonancia magnética nuclear. Dichos espectros y sus interpretaciones han resultado ser importantes en cuanto a que proporcionan información sobre la estructura molecular y se pueden utilizar como patrones para la identificación confirmativa de drogas como la cocaína.

ESPECTROSCOPIA ULTRAVIOLETA

La espectroscopía ultravioleta de la cocaína presenta los picos de absorción a 233 nm (E 1%, 1 cm, 470), 275 nm (E 1%, 1 cm, 38), y un punto de inflexión a 281 nm, del alcaloide disuelto en ác. sulfúrico 0.1N (3).

La base disuelta en etanol presenta picos a 230, 274 y 281 nm (22), Nakamura y Parker (22) reportan que el pico a 274 nm se puede usar para cuantificar el alcaloide a concentraciones por encima de 5 mg.

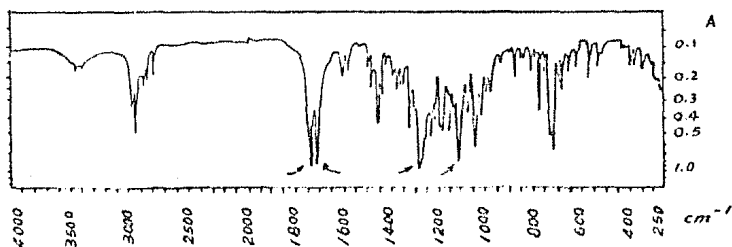
El espectro UV de la cocaína se muestra en las sig. figuras:



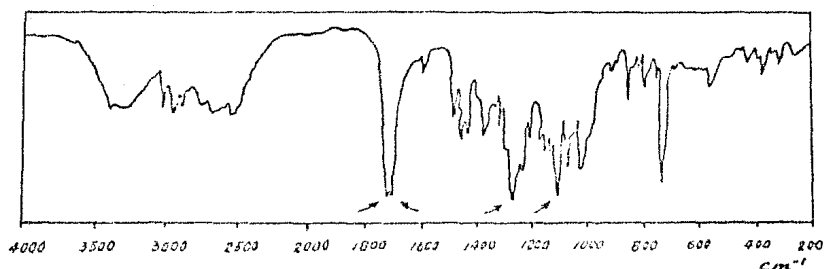
El espectro de la tropococaína es similar al de la cocaína al igual que la cinamoilcocaína. El espectro de la cinamoilcocaína presenta un máximo de absorción a 260 nm y esto hace que interfiera con la absorción de la cocaína a 275 nm, no así con la absorción de la cinamoilcocaína a 232 nm (20). Moore resume que las soluciones de cocaína que contienen cinamoilcocaína muestran una inflexión cerca de los 300 nm, lo cual no está presente en las soluciones de cocaína pura (20).

ESPECTROSCOPIA INFRARROJA

La espectroscopía infrarroja se emplea principalmente para las muestras puras de cocaína, los picos característicos se encuentran a las longitudes de onda de 1275, 1700 y 1728 ó 1106cm^{-1} en pastillas de bromuro de potasio. Se requirieron 2 mg para producir un espectro adecuado (21).

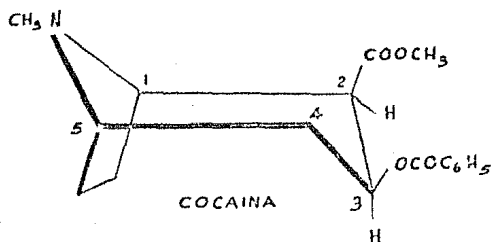


Siegel y Cormier (22), en su estudio completo de la estructura de la cocaína utilizan la espectroscopía infrarroja obteniendo muy buena resolución.



ESPECTROSCOPIA DE RESONANCIA MAGNETICA NUCLEAR

La aplicación de la espectroscopía de resonancia magnética protónica en los problemas configuracionales y conformacionales se basa en la correlación de valores de las constantes de acoplamiento entre protones vecinales y el ángulo de torsión entre el enlace carbono-hidrógeno (25).



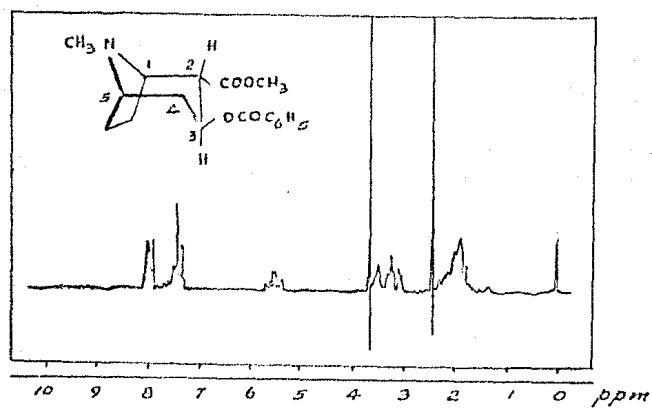
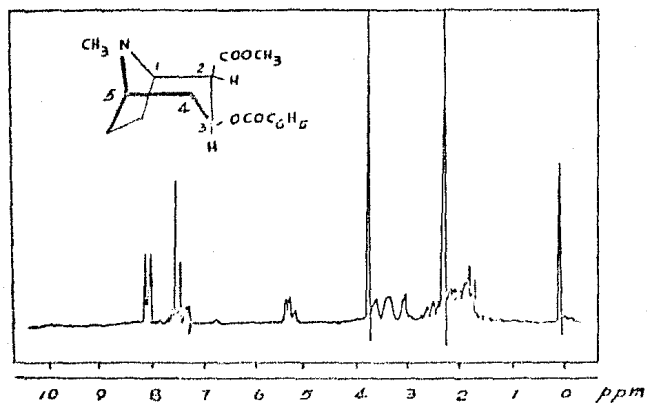
En el caso de las cocaínas, son importantes por el análisis tres acoplamientos protón-protón. Uno entre los protones de C_2 y C_3 y dos entre el protón de C_3 y los dos protones de C_4 . Debido a la presencia de un sustituyente metoxicarbonilo en C_2 y un sustituyente benzóiloxi en C_3 , se ha originado una diferencia en la sustitución química para los protones en C_5 y C_3 del núcleo del tropano.

A continuación se presenta una tabla comparativa de datos de un espectro de RMN de cocaína y otros derivados :

Compuesto	Disolvente	Valores de δ en ppm						Constantes de acop.			
		H ₁	H ₂	H ₃	H ₅	CH ₂	CH ₃	J ₂₋₃	J ₃₋₄ ax	J ₃₋₄ ec	J ₁₋₂
Benzoato de tropina	CCl ₄	3.08	----	5.25	3.08	2.25	----	----	5	1-2	----
Benzoato de pseudo tropina	CDCl ₃	3.22	----	5.28	3.22	2.33	----	----	9.8	7.5	----
Cocaína	CDCl ₃	3.95	3.03	5.27	3.27	2.21	3.71	6.0	11.6	6.0	3
Pseudococaína	CECl ₃	3.50	3.25	5.58	3.25	2.41	3.63	10.4	10.4	6.8	3
Alcococaína	CDCl ₃	3.65	2.82	5.67	3.17	2.25	3.76	1-2	5	1-2	3
Allopseudo-cocaína	CDCl ₃	3.50	3.15	5.65	3.15	2.33	3.53	5	5	1-2	----

El espectro de resonancia magnética nuclear se obtiene con un espectrómetro Varian A-60. Los compuestos se disolvieron en deuterocloroformo al 10% (P/V) y se usó como estándar interno al tetrametilsilano (25).

Siegel y Cormier(24) investigan la conformación de la cocaína y emplean la espectroscopía de resonancia magnética nuclear como una técnica de caracterización. Se puede diferenciar de su diastereoisómero la pseudococaína, El multiplete cerca de δ 5.5 se asigna al protón axial en C₃. Las diferencias observadas para los dos multipletes a los diferentes valores de las constantes de acoplamiento axial-ecuatorial y axial-axial de los protones de C₂ y C₃ de los diastereoisómeros. El mismo efecto de diferentes constantes de acoplamiento se manifiesta en el multiplete que aparece cerca de δ 3.1. Los multipletes cerca de δ 2.0 para los protones metilánicos son una consecuencia de la orientación axial contra ecuatorial de los sustituyentes carbonatoxi.



Los espectros de resonancia magnética se hicieron en un espectrómetro Varian EM-360 en soluciones de deuteriocloroformo y el tetrametilsilano como estándar interno.

REFERENCIAS

1. Aynilian G.H., Duke J.A., Genter W.A. y Farnsworth N.R. J. of Pharm. Science 63, 1938 (1974).
2. Chandra Dutt M. Teng Poh T.J. J. of Chromatogr. 195, 133 (1980).
3. Clarke E.G.C. Isolation and Identification of Drugs. Inglaterra. Pharmaceutical Press (1969).
4. Clarke E.G.C. The Forensic Chemistry of Alkaloids. The Alkaloids. Vol. 12 Manske R.H.F. y Holmes H.L. EUA. Academic Press (1960).
5. Clarke E.G.C. y Williams M.J. Pharm. Pharmacol. 7, 255 (1955).
6. Findlay S.P. J. of Org. Chem. 22, 1385 (1957).
7. Fodor G. The Tropic Alkaloids. The Alkaloids vol. 6 Manske R.H.F. y Holmes H.L. EUA. Academic Press. (1960).
8. Freud S. Escritos sobre la cocaína. España. Anagrama (1980).
9. Grant F.W., Martin W.C., Quackbush P.W. Bull. Narcotics 27, 33 (1975).
10. Greenwood N.D. y Guppy I.W. Analyst 99, 313 (1974).
11. Javaid J.I., Dekirmenjian H., Brunngraber E.G., Davis. J.M. J. of Chromatogr. 110, 141 (1975).
12. Lee Chan M., Whotsell C. y Mc Chesney J.D. J. of Chrom. Science 12, 512 (1974).
13. Majlát P. y Bayer I. J. of Chromatogr. 20, 187 (1965).
14. Mc Linden V.J. y Stenhouse A. J. of Chromatogr. 13, 71 (1979).
15. Medina A.M. Tesis.
16. Misra A.L., Pontani R.B. y Mulé S.J. J. of Chromatogr. 81, 167 (1973).
17. Moffat A.C. J. of Chromatogr. 113, 69 (1975).
18. Moffat A.C., Stead A.H. y Smalldon K.V. J. of Chromatogr. 90, 19 (1974).
19. Moore J.M. J. of Chromatogr. 101, 215 (1974).
20. Moore J.M. J. Assoc. of Agric. Chem. 56, 1199 (1973).

21. Nulé S.J. Cocaine: Chemical, Biological, Clinical, social and Treatment Aspects. EUA. CPC Press (1976).
22. Nakamura G.R. y Parker G.B. J. of Chromatogr. 52, 107 (1970).
23. Rosemont H.J. Suisse de Pharm. Abril 29 (1929).
24. Siegel J.A. y Cormier R.A. J. of Forensic sci. 25, 357 (1980).
25. Sinnema A. Recueil 87, 1027 (1968).
26. Stanier C. Il Farmaco. 29, 118 (1974).
27. Verpoorte R. y Svendsen B. J. of Chromatogr. 100, 227 (1974).
28. Wheals B.B. J. of Chromatogr. 187, 65 (1980).
29. Winek C.L. y Eastly T. Clin. Toxicol. 8, 205 (1975).
30. Zoccolillo L. J. of Chromatogr. 178, 311 (1979).

OPIO
(MORFINA Y HEROINA)

INTRODUCCION (7)

La adormidera o amapola son los nombres populares de la Papaver somniferum una planta cultivada para extraer el opio.

Las cualidades de la amapola como narcótico analgésico (compuesto que disminuye el dolor) son conocidas desde hace muchísimos años. Los registros sumerios en Mesopotamia hacia los años 5 000 a 4 000 a. de C., hacen referencia a la amapola; existen también referencias médicas del opio por los asirios. Los escritos de Homero en Grecia indican que se usó cerca del año 900 a. de C. Hipócrates (400 a. de C.) hizo extensivo el uso de las plantas medicinales incluyendo el opio. Los romanos empezaron a hacer uso del opio durante sus conquistas del este del Mediterráneo. Galeno (130-200 d. de C.) se entusiasmó con las virtudes del opio y sus libros fueron suprema autoridad durante cientos de años. El arte de la medicina fue preservado por la civilización Islámica que siguió a la declinación del gran imperio romano; el opio fue introducido por los árabes a Persia, China e India.

Paracelso (1493-1541) introdujo el láudano que es una moderna tintura de opio. Le Mort (1702) pudo controlar la diarrea combinando alcanfor con tintura de opio.

El opio se comía en sus primeras formas de utilización y casi estuvo relegado a fines terapéuticos durante muchos años; el paso a ser fumado no se dió hasta el siglo XVIII, cuando se popularizó el tabaco americano y se comprobó que la inhalación de los gases de la combustión de la mezcla opio-tabaco proporcionaban efectos desconocidos y agradables.

Hasta el siglo XIX el opio sirvió un tanto como panacea médica ya que había pocas alternativas en la terapia del dolor. Los opiáceos se conseguían en una variedad grande de medicinas de patente, eran fáciles de conseguir sin prescripción y eran usadas por todas las clases sociales.

Después de la invención de las agujas hipodérmicas y su empleo para administrar opiáceos, se produjo un gran número de adictos sobre todo entre soldados en la guerra civil estadounidense.

Los opiáceos se identificaron después, más como herramienta criminal que como terapia médica. En este siglo, el uso y la adicción de estos narcóticos es un problema mundial.

DESCRIPCION DE LA PLANTA

La Papaver somniferum es una planta generalmente herbácea cultivada en climas subtropicales. Germina muy pronto, dando un tallo cubierto de pelos muy suaves que pronto se ramifica en tres o cuatro ramitas acabadas en cabezas ovoides.

sin embargo, la adormidera que se prefiere para el cultivo no es una raza pura sino un híbrido entre el Papaver somniferum var. album y una forma gris violeta, por lo que los pétalos tienen color lila grisáceo pálido (19). Las plantas se cultivan en campos pequeños, en lugares soleados en las llanuras y valles. Se siembran las semillas en tandas sucesivas desde septiembre hasta abril, para evitar pérdidas por heladas o sequías. Florecen durante fines de mayo y principios de junio, y entre junio y julio las cápsulas (generalmente son de cinco a ocho en cada planta) alcanzan su madurez.

RECOLECCION Y PREPARACION (EXTRACCION) (19)

Mientras las cápsulas están todavía verdes o empiezan a tomar un tinte amarillo, se hacen incisiones en su pared cuidando de no penetrar el lóculo, de lo que resultaría pérdida de opio e impediría que maduraran las semillas. La incisión corta la pared a través de los vasos lactíferos y como estos vasos se ramifican y anastomosan por todos los tejidos del floema de la pared de la cápsula, el látex de una área grande de cápsula exuda en gotas pequeñas a lo largo de los bordes de las incisiones y se seca parcialmente en el aire.

Para las incisiones se emplean cuchillos afilados característicos; en la cápsula las incisiones pueden hacerse en el plano ecuatorial o verticalmente y el número varía entre una y siete. La operación se puede repetir cada tres días hasta la extenuación de la cápsula. Los pétalos de las flores pueden servir para envolver el opio bruto.

El látex al estar expuesto a la luz, cambia su color a café oscuro, en esta transformación pierde humedad y se oxida con el aire.

En los fumaderos que todavía existen en Africa y Asia, se usa la goma llamada "chandú" que es mucho más refinada y que ha perdido el 50% de su peso en operaciones de purificación (14).

COMPUESTOS IMPORTANTES

De aproximadamente 20 o más alcaloides encontrados en el opio (y que constituyen el 25% en peso del opio) sólo unos pocos son farmacológicamente activos. Los constituyentes más importantes del opio son: morfina (10-20%), papaverina (1%), codeína (0.5%), y tebaina (0.2%). De los compuestos anteriores, la papaverina es farmacológicamente distinta de los narcóticos analgésicos. Los narcóticos naturales con acciones similares a la morfina se denominan comúnmente opiáceos al igual que los derivados semisintéticos.

Existen derivados semisintéticos, los cuales se obtienen

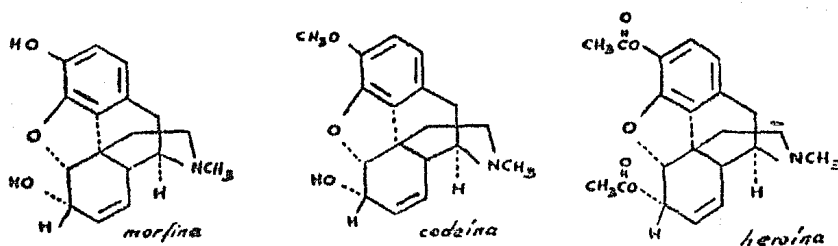
modificando la estructura de las moléculas de morfina y codeína. El más importante de ellos es la heroína o diacetilmorfina.

A continuación se presenta una tabla con la comparación entre morfina y heroína:

	<u>Efecto analgésico relativo*</u>	<u>Efecto relativo en adictos*</u>	<u>Duración de la acción en una dosis promedio en horas</u>
Morfina	100	100	3-4
Heroína	200-300	260	2-4

Del mismo modo existen compuestos completamente sintéticos llamados comunmente opioides, con la estructura semejante al total o parcial de la molécula de morfina. La mayoría de estos compuestos son hasta 100 veces más poderosos como analgésicos que la morfina.

La estructura de la morfina y sus homólogos codeína y heroína se presentan a continuación:



*El efecto analgésico del sulfato de morfina y su capacidad para suprimir la abstinencia en adictos se califica con 100.

MORFINA

7,8, dihidro-4,5-epoxi-3,6-dihidroxi-N-metilmorfinano, es el principal alcaloide del opio. La base anhidra de la morfina consiste de pequeños prismas rómicos; el monohidrato es un polvo blanco cristalino. El punto de fusión de la fase anhidra es 254°C con descomposición; el punto de fusión del monohidrato es de 254° a 256°C con descomposición.

Es soluble 1 en 5000 partes de agua, 1 en 400 partes de agua caliente, 1 en 250 partes de etanol, 1 en 1500 partes de cloroformo y es casi insoluble en éter etílico. La solubilidad puede variar de acuerdo al método de preparación y al estado cristalino.

El acetato de morfina es un polvo amorfo o cristalino; es soluble 1 en 2.5 partes de agua, 1 en 100 partes de etanol e insoluble en éter.

El clorhidrato de morfina es un compuesto incoloro en forma de agujas brillantes o un polvo cristalino blanco; es soluble 1 en 23 partes de agua y 1 en 100 partes de etanol pero insoluble en éter etílico.

El sulfato de morfina son cristales blancos aciculares, masas cúbicas o polvo cristalino con un punto de fusión de 250°C con descomposición; soluble 1 en 21 partes de agua y 1 en 1000 de etanol; insoluble en éter y cloroformo; cuando se expone al aire

pierde gradualmente agua de cristalización.

El tartrato de morfina son cristales pequeños incoloros aciculares y florecientes; solubles 1 en 10 partes de agua y 1 en 1000 partes de etanol; casi insoluble en éter y cloroformo (5).

HEROINA

La heroína o diacetilmorfina son cristales con un punto de fusión de 171°-173°C (5); soluble en cloroformo, benceno y etanol caliente, y prácticamente insoluble en agua, soluciones diluidas de ácidos y álcalis.

El clorhidrato tiene un punto de fusión de 231°-232°C y es soluble en agua y etanol.

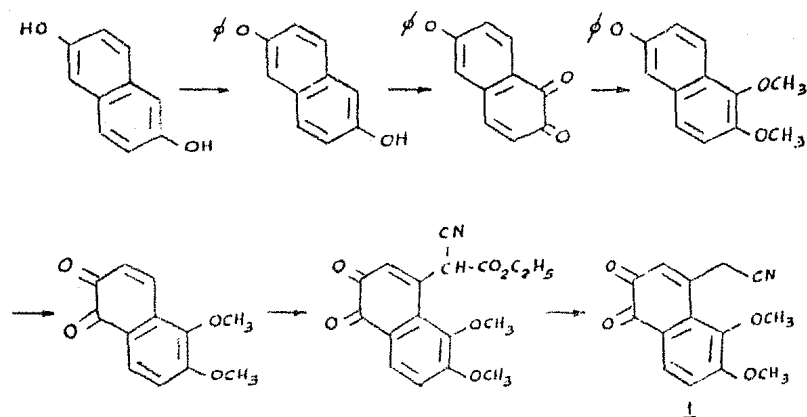
El metilioduro son agujas que funden a 252°C con descomposición.

SINTESIS

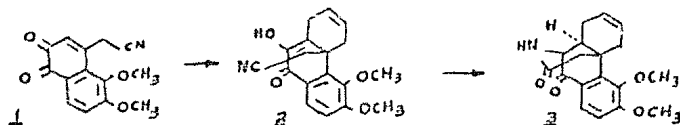
MORFINA

Gates y Tschudi (8) son los primeros en completar la síntesis de la morfina en 1952.

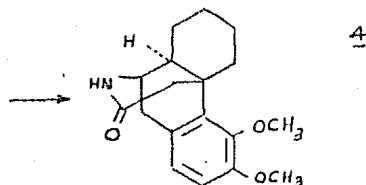
El reactivo del cual parte la síntesis es el 5,6-dimetoxi-4-clanometil-1-2, naftoquinona preparado a partir de 2,6-dihidroxi-naftaleno en una secuencia de 10 etapas con un rendimiento total del 20%:



La adición de butadieno al compuesto 1 da un compuesto tricyclico 2 y que por reducción da un compuesto 3, el cual tiene la estructura básica de la morfina.

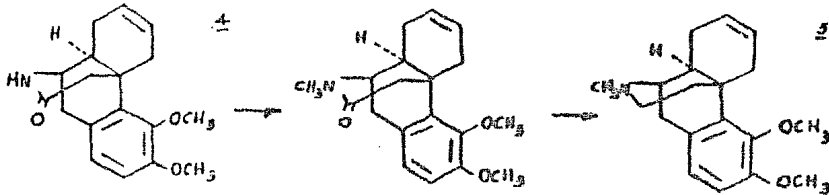


La función cetónica en 3 se remueve mediante una reducción Wolf-Kishner a una temperatura de 150°-155°C en la cual no se llevará a cabo la demetilación.

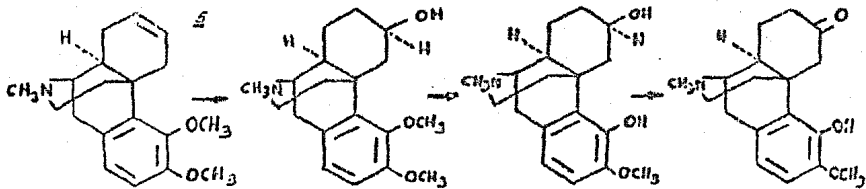


4 produce un complejo N-metilado por reacción de hidruro de

sodio con yoduro de metilo y en seguida ocurre una reducción con hidruro de litio y aluminio del grupo amida 4.

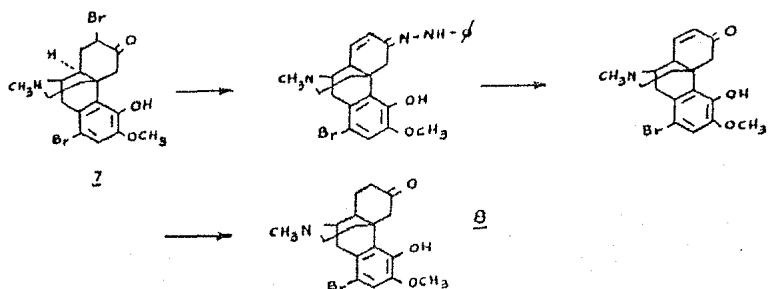


El compuesto 5 es un opiáceo, el metil éter di- β - Δ^6 -dihidro-deoxicodéina. La demetilación del compuesto 5 en el C_{14} se realiza por calentamiento con ác. sulfúrico diluido y una posterior oxidación nos da 6, β -dihidroxitobainona.

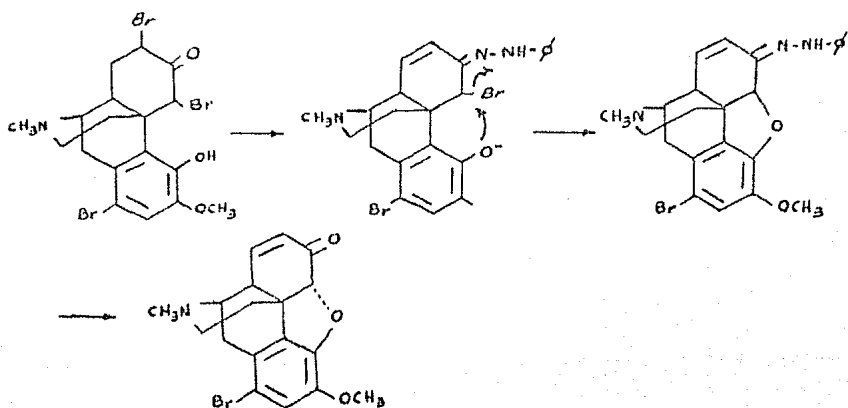


El siguiente paso es la obtención de un compuesto dibromado el cual da lugar, por una reacción posterior, a un compuesto con C-14 invertido. La dibromación de 6 da el compuesto 7 el cual se transforma, en tratamiento con dinitrofenilhidrazina en ác. acético a 1-bromotobainona 2,4 dinitrofenil hidrazona en la cual se lleva a cabo la inversión catalizada por ácido. Una

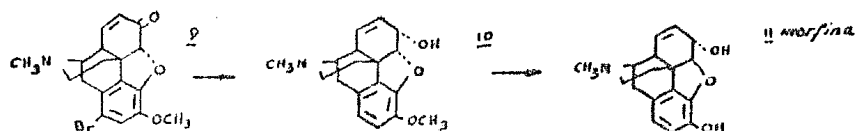
hidrólisis con acetona-ác. clorhídrico da el *l*-bromotebainona, el cual se reduce sobre platino al *l*-bromodihidrotobainona *β*.



Para continuar con la síntesis es necesario cerrar el anillo con el oxígeno e introducir un doble enlace en conjugación con el grupo ceto; esto se consigue por dibromación de *β*, seguido por un tratamiento del compuesto tribromado con 2,4-dinitrofenilhidrazina en ác. acético y calentando con piridina; se obtiene el *l*-bromocodeinona dinitrofenilhidrazina. Este compuesto puede hidrolizarse a *l*-bromo codeinona *γ* con acetona-ác. clorhídrico.



La reducción enérgica con hidruro de litio y aluminio del carbonilo da la formación del alcohol. La codeína 10 producida es demetilada a la morfina 11.



La demetilación de la codeína es corroborada experimentalmente por Rapoport y sus colaboradores (15) así como también la correlación entre las síntesis de morfina y tebaína.

También ha sido posible la conversión de la tebaína a morfina; Elad y Ginsburg (6) reportan la síntesis de 1-dihidrotobainona y de ahí parten para convertirla en morfina.

HEROINA

La diacetilmorfina o heroína se prepara por disolución de la morfina en piridina y anhídrido acético en la misma proporción (4). La mezcla de reacción se deja reposar a temperatura ambiente y en la obscuridad por 6 horas; posteriormente, la mezcla se diluye con agua y se extrae la diacetilmorfina con benceno. La solución de benceno se lava con agua; el exceso de agua se retiene sobre cristales de sulfato de sodio anhidro.

El benceno se evapora a sequedad en un baño de vapor, prolongándose el calentamiento hasta que los vapores de piridina se escapan.

El residuo se disuelve en ác. sulfúrico 1N y se extrae con cloroformo para remover las impurezas; el cloroformo se evapora y obtenemos la diacetilmorfina libre.

METODOS DE IDENTIFICACION

METODOS CLASICOS

Hasta tiempos recientes las pruebas de color y de formación de cristales eran las típicas para identificar alcaloides. Dichas pruebas son antiguas, siendo la del color la más vieja de las dos.

La prueba del color tiene la gran ventaja de ser rápida y simple y es la adecuada para procedimientos rutinarios. Hay pocas pruebas de color específicas pero algunas tienen la ventaja de detectar satisfactoriamente el grado de pureza a partir de una muestra con gran parte de impurezas. Es recomendable aplicar otra prueba para propósitos confirmatorios.

La prueba de Marquis y la de Vitali son usadas como parte de un procedimiento de rutina.

La reacción de Marquis se lleva a cabo en placas de porcelana colocando una porción de muestra y humedeciendola con el reactivo, el cual se hace añadiendo una gota de solución de formaldehído al 40% a un ml de ác. sulfúrico concentrado. La prueba puede hacerse directamente sobre el extracto de cloroformo alcalino o sobre un cromatograma ya sea de papel o de capa fi-

na. Los colores que dan los extractos siempre se tornan oscuros, a diferencia de los obtenidos de materiales puros.

La reacción de Vitali se lleva a cabo colocando una microgota de solución prueba en un cristal opalescente, permitiendo la evaporación, a continuación se añade una microgota de *ác. nítrico fumante* y se evapora a sequedad en baño de agua. Después de enfriarse, el residuo se humedece con una microgota de solución de hidróxido de potasio en etanol. Existen tablas en las cuales se ven los colores característicos de los alcaloides con estos reactivos. La morfina da un color amarillo al añadir el *ác. nítrico fumante* y anaranjado cuando se agrega al residuo de la solución de hidróxido de potasio en etanol. La heroína da un color amarillo tenue con el primer reactivo y un color anaranjado con el segundo.

Existe una reacción colorida tanto para el opio como para sus derivados, es la reacción de Meckos. Se procede de manera similar que para la prueba de Marquis. Los reactivos son *ác. selenioso* y *ác. acético glacial*; las tonalidades en la coloración varían entre verde y azul.

La morfina reacciona con molibdato de amonio (5) para dar un compuesto púrpura que pasa a azul y luego a verde y con vanadato de amonio para dar un color azul-grisáceo.

Velapoldi y Wicks (18) han realizado un trabajo muy intere-

sante en el cual se reporta el empleo de 11 reactivos para identificar presuntos narcóticos y drogas de abuso. Dichos reactivos también reaccionan con algunos adulterantes y los colores son enlistados. Los mismos autores desarrollan tres marchas de análisis para drogas desconocidas con los mismos 11 reactivos; mediante dichos procedimientos podemos hacer una identificación presuntiva de drogas de abuso.

A continuación se presenta un resumen de los colores desarrollados con diferentes reactivos. Dichos colores se comparan visualmente con los estándares o cartas de color de la ISCC-NBS*.

<u>Compuesto</u>	<u>Reactivo</u>	<u>Color desarrollado</u>
Heroina HCl	Tiocianato de cobalto II	Azul verdoso fuerte.
	Reactivo de Froehde	Rojo púrpura subido.
	Reactivo de Mandelin	Café rojizo de ligero a moderado.
	Reactivo de Mecke	De olivo moderado a verde olivo fuerte.
	Ac. nítrico	Amarillo pálido.
Morfina	Cloruro férrico	De anaranjado fuerte a anaranjado rojizo brillante.
	Reactivo de Froehde	Rojo púrpura fuerte.
	Reactivo de Mandelin	De anaranjado rojizo

*Inter-society Color Council-National Bureau of standards.

<u>Compuesto</u>	<u>Reactivo</u>	<u>Color desarrollado</u>
		fuerte, a café rojizo moderado, a café rojizo fuerte.
	Reactivo de Marquis	Púrpura rojizo fuerte.
	Reactivo de Mecke	De azul verdoso subido a verde azulado fuerte.
	Ac. nítrico	De anaranjado rojizo, a anaranjado, a a- marillo anaranjado brillante.
Opio	Tiocianato de cobalto II	Verde obscuro.
	Reactivo de Froehde	De rojo obscuro, a ca- fé rojizo obscuro, a café olivo obscuro.
	Reactivo de Mandelin	Café olivo claro.
	Reactivo de Marquis	De café rojizo moderado a café rojizo obscuro.
	Reactivo de Mecke	De café olivo obscuro, a olivo grisáceo obs- curo, a negro olivo.
	Ac. nítrico	De anaranjado rojizo fuerte, a anaranjado subido, a amarillo verdoso ligero.

FORMACION DE CRISTALES

Las pruebas de formación de cristales son más específicas que las pruebas de color pero se necesitan materiales lo más puros posibles y mayor cuidado al trabajarlos. La sensibilidad de dichas pruebas cae en el ámbito de microgramos y por tanto pueden ser complemento de pruebas de cromatografía en capa fina o en papel. La información obtenida por dichas pruebas es por si misma importante.

Con la morfina en una solución de yoduro de potasio y cadmio se observan unos cristales formando un disco de agujas muy finas y con una solución de triyoduro de potasio forman placas.

METODOS GROMATOGRAFICOS

CROMATOGRAFIA EN PAPEL

La cromatografía en papel se ha empleado con éxito para analizar muestras de opio y compuestos derivados.

Clarke (5) resume una serie de sistemas para la cromatografía en papel de la heroína y la morfina consistentes en utilizar papel impregnado con una solución al 5% de citrato de sodio diácido y posterior secado a temperatura ambiente por 1 hora. La cámara no se equilibra previamente. Los disolventes empleados son el ác. cítrico (4.8 g) en agua (130 ml) y completar el volu-

men a 1 litro con n-butanol. El desarrollo es ascendente y se lleva a cabo en 5 horas aproximadamente; los reactivos de localización son el yodoplatinato de potasio y la luz ultravioleta. Los valores de Rf son de 0.33 y 0.14 para la heroína y la morfina respectivamente. La morfina se puede revelar además con verde de bromo cresol y reactivo de Marquis.

Otro sistema consiste en utilizar papel impregnado con solución de tributirina al 10% en acetona y secado al aire. El disolvente empleado es el buffer de acetato (pH 4.58). La cámara se equilibra por 15 minutos a 95°C. El desarrollo es ascendente y se lleva a cabo en un tiempo de 15 a 20 minutos; el reactivo de localización es el yodoplatinato de potasio. Los valores de Rf son 0.84 y 0.88 para la heroína y la morfina respectivamente.

El tercer sistema varía en el disolvente con respecto al segundo, en este caso se usa el buffer de fosfato (pH 7.4) y la cámara se equilibra por 15 minutos a 86°C. El reactivo de localización es el yodoplatinato de potasio y los valores de Rf son 0.12 y 0.81 para la heroína y la morfina respectivamente.

CROMATOGRAFIA EN CAPA FINA

Esta cromatografía ha sido de las técnicas más usadas después de la cromatografía en papel y es un buen método para la separación e identificación de los constituyentes del opio.

Van Welsum (17) prepara un sistema de disolventes con la

siguiente composición: cloroformo-dietiléter-metanol-hidróxido de amonio (75:25:5:1). Utiliza placas recubiertas con sílica gel G y después calentadas para su activación. La morfina y la heroína se logran separar adecuadamente de una muestra obtenida regularmente en el mercado ilícito. Una prueba preliminar con una solución de ác. sulfúrico formaldehído permite el reconocimiento de los dos compuestos de interés, ambos dan un color púrpura. Al secarse las placas se ilumina con luz ultra violeta a 366 nm y la morfina muestra una área de fluorescencia azul. Para obtener los valores de R_F se trata la placa con una solución de ác. sulfúrico-etanol y subsecuentemente con yodoplatinato de potasio; la morfina da un color azul (R_F 0.18) y la heroína da azul oscuro (R_F 0.79).

Un compuesto, el 6-monoacetilmorfina es un producto de degradación de la heroína en las muestras del mercado ilícito; dicho compuesto presenta la misma coloración que la heroína excepto en su valor de R_F que es de 0.54 para el sistema.

Chandra Dutt y Teng Poh (2) (3) basan el método de identificación de heroína y morfina entre otras drogas, por formación de complejos con ninhidrina, después de una cromatografía en capa fina. La investigación muestra que si los compuestos como la morfina y la heroína reaccionan con la ninhidrina en la placa cromatográfica, se calienta a dos temperaturas diferentes y luego se desarrolla el color; los colores que aparentemente están sobrepuestos, se separan en bandas y manchas disgregadas que

forman un perfil único para cada compuesto.

El sistema de disolventes usado es el cloroformo y etanol al 95% (5:1) y las placas se cubren con sílica gel 60 F₂₅₄. Los valores de R_f se calculan tomando como patrón la p-nitroanilina. El siguiente esquema muestra los perfiles de color de los complejos de ninhidrina.

<u>Compuesto</u>	<u>Color de la mancha antes de correr la cromatografía a 100°C.</u>	<u>Color después de la cromatografía.</u>	<u>R_f</u>
clorhidrato de heroína	nada/azul	banda azul-gris mancha azul.	0.57 1.45
clorhidrato de heroína	a 160°C gris-café	manchas púrpuras que no aparecen consistentemente, mancha amarillo-anaranjado, manchas rosas que no aparecen consistentemente.	0.44 0.63 0.94
clorhidrato de morfina	nada/azul	banda púrpura-gris, banda púrpura-gris.	0.23 0.96

<u>Compuesto</u>	<u>Color de la mancha antes de correr la cromatografía a 100°C.</u>	<u>Color después de la cromatografía.</u>	<u>Rf</u>
Clorhidrato de morfina	a 160°C gris	mancha púrpura, banda anaranjado-café, mancha violeta-café. 1.39	0.34 0.58

CROMATOGRAFIA DE GASES

De las últimas técnicas cromatográficas con aplicación en la identificación de alcaloides es la cromatografía gas-líquido. Como en las técnicas para determinar otras drogas, existen también numerosos sistemas en los cuales varía el material soporte, la fase móvil y el tipo de detector.

Yamaguchi y sus colaboradores (10) fueron los primeros en utilizar la cromatografía de gases para separar los alcaloides de la morfina usando una columna empacada con SE-30 al 1% en Gas Chrom P y una temperatura de operación de 185°C. La morfina tiene en ese sistema, un tiempo de retención de 1.17 usando como estandar la codeína.

Brochmann, Hanssen y Svendsen (10) reportan que dadas las propiedades fenólicas de la morfina, heroína y dos derivados monoacetilados de la morfina que causan una gran absorción, es

casi imposible realizar un trabajo cuantitativo. Para prevenir estos efectos, la morfina se convierte a su derivado trimetil silado. La extracción del total de alcaloides de la morfina se hace en resinas de intercambio catiónico ácido y luego la separación de los alcaloides fenólicos y no fenólicos por una resina de intercambio aniónico básico.

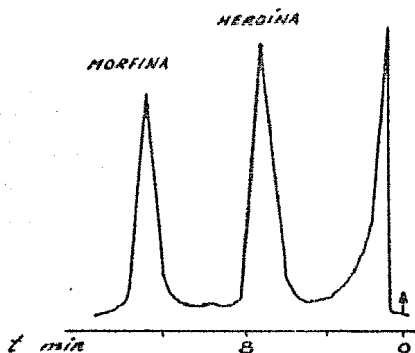
El trabajo fundamental consiste en determinar la cantidad de morfina en diferentes muestras de opio y comparar los resultados obtenidos por otros investigadores por diferentes métodos.

Greenwood y Guppy (9) desarrollan un método de determinación de drogas nitrogenadas básicas, como las derivadas de la morfina, por medio de una cromatografía de gases. El sistema consta de una columna empacada al 3% del OV-17 en Gas-Chrom Q y mantenida a temperaturas entre 200° y 270°C de acuerdo a la droga que se trate. En una evaluación preliminar se ve que este sistema tiene un gran poder resolutivo.

Moffat y colaboradores (12) realizan un trabajo muy completo en cuanto a utilizar diferentes fases estacionarias, con diferentes polaridades y la morfina presenta en este caso un índice de retención muy reproducible en las columnas de baja polaridad como en el SE-30 y el OV-17. Como soporte se emplea el Chromosorb G.

Zoccolillo (22) reporta las ventajas de utilizar columnas de cromatografía empacadas con perlas de vidrio y revestidas con

dodecilsulfonato de sodio. Como fases estacionarias se empleó el FFAP al 0.02% y el SP 525 al 0.06%, se nota que las columnas empacadas con FFAP son térmicamente más estables a 250°C mientras que las de Carbowax 20M no lo son. La heroína muestra un tiempo de retención a 240°C de 15.45, bastante diferente a la morfina que es de 26.66 tomando como patrón al n-octacosano.



La figura anterior nos muestra un cromatograma de la morfina y la heroína resueltos en una columna de vidrio empacada con perlas revestidas con 0.04% de DBS de sodio, 0.02% de FFAP y 0.06% de SP-525 usando como gas acarreador el nitrógeno. La temperatura es de 240°C y la temperatura del inyector es de 250°C.

Narayanaswami y colaboradores (13) presentan un estudio que involucra la técnica de silación de los constituyentes del opio. La columna está empacada con UCV-9B al 3.8% sobre Gas Chrom Q operada isotérmicamente a 235°C para morfina. El agente silante es el N,O-bis(trimetilsilil)acetamida.

McLinden y Stenhouse (11) utilizan la cromatografía de

gases con columnas de OV-17 y OV-101 al 3% sobre Chromosorb W. El estudio está apoyado en la técnica de capa fina y los datos obtenidos para varios sistemas son registrados en una computadora. Estos autores no reportan los valores de R_f .

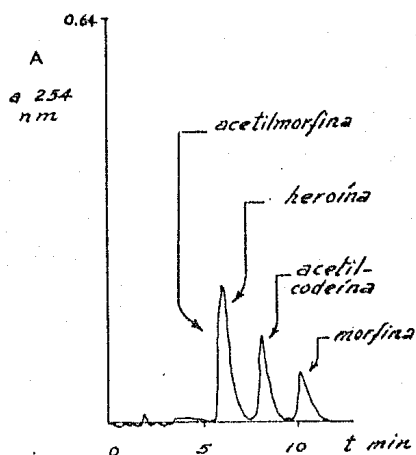
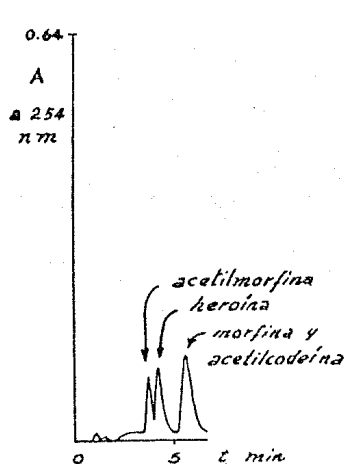
CROMATOGRAFIA LIQUIDA

Para la separación o identificación de alcaloides del opio también se ha desarrollado la técnica de la cromatografía líquida, al cual presenta cierta ventaja sobre la de gases por su alta sensibilidad y versatilidad.

Verpoorte y svendsen (19) reportan la cromatografía líquida de alta velocidad para la morfina y la heroína usando cromatografía líquido-sólido. La columna empleada por ellos es de acero inoxidable y empacada con Mercksorb Si 60. La temperatura de operación es de 20°C y las velocidades de flujo se obtienen con presiones de 50 a 250 kg/cm². Para la morfina y heroína se prueban sus diferentes sistemas de disolventes, en cada uno de ellos, el tiempo de retención está muy diferenciado con relación a otros alcaloides siendo mayor para la morfina el sistema cloroformo-metanol (9:1) con 8.6 y para la heroína 2.3. El detector que se emplea es el ultra violeta.

Reuland y Trinler (16) utilizan con propósitos de identificación de muestras la cromatografía líquida de alta resolución. La fracción con la heroína se colecta y se obtiene en seguida su espectro infrarrojo. La columna de acero inoxidable se em-

para con Partisil-10 ODS. La detección se hace por espectrofotometría ultravioleta. La fase móvil consiste en mezclas de acetonitrilo y agua con solución de carbonato de amonio para asegurar tener las posibles drogas acompañantes de la heroína como bases libres. La fracción que contiene a la heroína se recoge y se le da un tratamiento especial para obtener su espectro infrarrojo. A continuación se presenta un cromatograma de una muestra de heroína y sus contaminantes más comunes usando una fase móvil de acetonitrilo-agua, (60:40) y otra gráfica con la relación (70:30) de la misma fase móvil.



En ninguno de los dos sistemas se logran buenas resoluciones para separar la heroína de los otros compuestos, sin embargo la relación (60:40) parece ser la más aceptable, hasta ahora.

Aramaki y colaboradores (1) han utilizado polímeros porosos producidos en Japón expresamente para la cromatografía líquida. La morfina ha podido ser separada por una columna del copolíme-

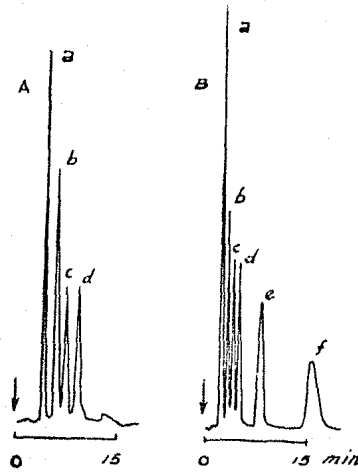
ro estireno-divinilbenceno usando como eluyente una solución de acetonitrilo-agua.

La columna es de acero inoxidable y la detección de las fracciones se hace a 254 nm en el ultravioleta. El polímero no pierde eficiencia durante aproximadamente dos años. La morfina puede cuantificarse en una muestra de opio por comparación de muestras conocidas. Haciendo varias pruebas y cambiando la concentración de acetonitrilo se presenta la siguiente figura, la cual muestra la dependencia de la retención sobre la composición del disolvente y también indica que se encuentran mejores resoluciones a bajas concentraciones de acetonitrilo.

La figura representa una muestra de alcaloides que eluye con acetonitrilo al 60% en hidróxido de amonio 0.02M a 60°C. La curva A se corre con 1 ml/min y la curva B a 2 ml/min de velocidad de fluido. Los picos corresponden a:

- a) morfina
- b) codeína
- c) papaverina
- d) yohimbina
- e) narcotina
- f) reserpina

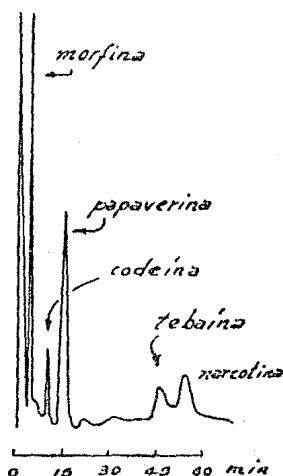
La detección se efectúa a 254 nm con 0.16 unidades de absorbancia.



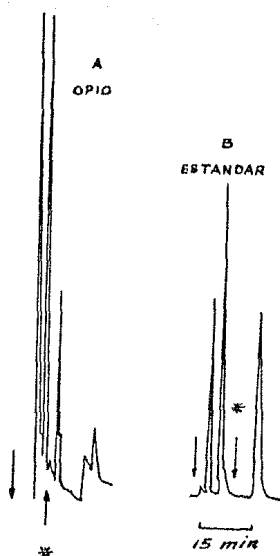
A continuación se muestra la figura que representa la elución de los alcaloides con acetonitrilo al 37% en hidróxido de amonio 0.025M a 65°C. La velocidad del flujo es 1 ml/min; el ámbito de detección es de 0.08 unidades de absorbancia.



La figura siguiente muestra el cromatograma de un extracto de opio seco a una concentración de 14.2 mg por ml de acetonitrilo al 50%. Como eluyente se utilizó el acetonitrilo al 40% en hidróxido de amonio 0.019M a 65°C. La velocidad del flujo es de 1 ml/min; el ámbito de absorbancia es de 0.64 a 7 minutos hasta 0.08 unidades.

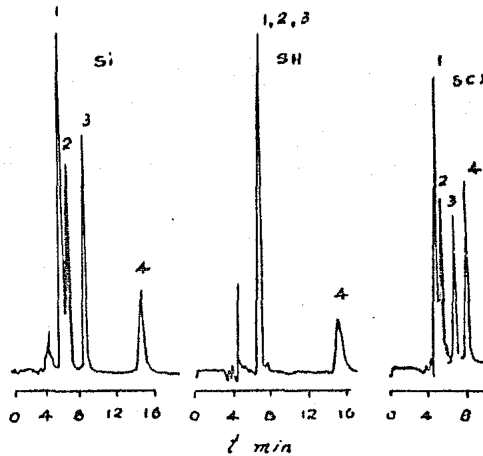


La siguiente figura muestra la comparación entre un extracto de opio seco a una concentración de 13.4 mg por ml de acetonitrilo al 50% (A) y una muestra estándar de sulfato de morfina, clorhidrato de papaverina y narcotina (B). En ambos se usó el eluyente acetonitrilo al 60% en hidróxido de amonio 0.035M con una velocidad de flujo de 1 ml/min. El ámbito de detección es de 0.32 unidades de absorción hasta el asterisco y luego de 0.16.



Wheals (21) propone el uso de tres materiales para empacar las columnas de cromatografía líquida y realizar con efectividad el análisis de las drogas como la morfina y la heroína. El material original es la sílica que sufre modificaciones químicas para hacer derivados trialcóxisilanisados, glicidoxipropílicos y clorosilanisados. Las columnas estudiadas con mayor profundidad son la de sílica (a), la de sílica que tiene el enlace mercaptopropilo (b) y la de sílica con una cadena alifática catiónica (c). En la separación de mezclas que contienen morfina y sus derivados (diacilmorfina y monoacilmorfina) se pueden emplear las columnas (a) y (c) que son las más resolutivas. La siguiente figura muestra los tres cromatogramas donde la fase móvil es la mezcla: metanol-hidróxido de amonio 2M-nitrato de

amonio 1M (27:2:1) más 50 mg de sulfito de sodio por litro de disolvente. Se detecta por espectroscopía ultravioleta a 254 nm. En dicha figura se muestra la separación de heroína (1), monoacetilmorfina (2), morfina (3) y estricnina (4). La columna está empacada con sílica, mercaptopropil-sílica y una intercambiadora catiónica fuerte alifática. La velocidad de flujo es de 2 ml/min.



ESPECTROSCOPIA

ESPECTROSCOPIA ULTRAVIOLETA (5)

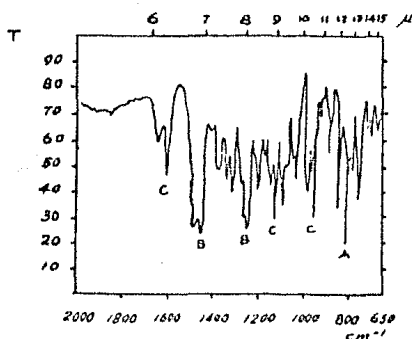
El espectro de absorción ultravioleta de la morfina en etanol presenta un máximo en 287 (E, 55) y un mínimo en 263 nm (E, 22); en hidróxido de sodio 0.1N se presentan máximos a 250.5 (E, 255) y 296 nm (E, 116); en ác. sulfúrico, un máximo en 284 (E, 43.4) y una inflexión en 284 nm.

El clorhidrato de morfina y el sulfato de morfina en agua, presentan un máximo en 285 nm (E, 41) y un mínimo en 261 nm.

El espectro de absorción ultravioleta de la heroína en etanol, presenta un máximo a 281 nm y un mínimo en 255 nm; en ác. clorhídrico 0.1N, un máximo a 278 nm (E 1%, 1cm, 39); en hidróxido de sodio 0.5N un máximo a 298 nm y un mínimo a 278 nm; en ác. sulfúrico 0.1N un máximo a 279 nm (E 1%, 1cm, 52) y una inflexión cerca de 275 nm.

ESPECTROSCOPIA INFRARROJA

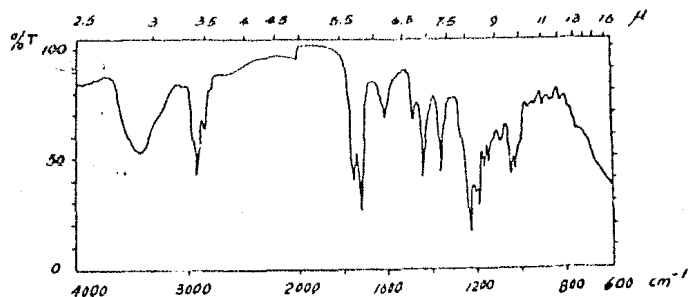
El espectro de absorción en el infrarrojo de la morfina en una pastilla de bromuro de potasio tiene los picos principales en λ 805, B 1243 ó 1448, C 945 ó 1118 ó 1475 cm^{-1} (5).



Para obtener el espectro de absorción infrarrojo de la heroína se requiere que el compuesto esté presente en un estado muy puro. Como se ha manifestado, la heroína, y en general todas

las drogas de abuso son adulteradas o diluidas, haciendo de ellas un proceso difícil, sin embargo, mediante la resolución de los cromatogramas tales como los propuestos por Rouland y Trinler (16) se logra una buena separación de la heroína.

La fracción colectada se trata para formar una tableta de bromuro de potasio que registra el siguiente espectro.



ESPECTROSCOPIA DE RESONANCIA MAGNETICA NUCLEAR

Clark (4), obtiene el espectro de resonancia magnética nuclear de la morfina y la heroína disueltas en una mínima cantidad de cloroformo deuterado, siendo necesario añadir sulfóxido de dimetilo para efectuar una solvatación.

El mismo autor menciona que el procedimiento de identificación requiere que la heroína esté presente en un estado puro si se quiere obtener un espectro válido, ya que se encuentra adulterada con una gran variedad de sustancias que hacen del procedimiento de aislamiento de la heroína, tedioso y tardado. Por

todo lo anterior, Clark se manifiesta por el uso de la cromatografía de gases para identificar dichas sustancias.

REFERENCIAS

1. Aramaki K. J. of the American Chem. soc. 52, 1963 (1980).
2. Chandra Dutt M. y Teng Poh T. J. of Chromatogr. 195, 133 (1980).
3. Chandra Dutt M. y Teng Poh T. J. of Chromatogr. 200, 263 (1981).
4. Clark B.S. J. of Forensic sci. 22, 418 (1977).
5. Clarke E.G.C. Isolation and Identification of Drugs. Inglaterra. Pharmaceutical Press (1969).
6. Elad D. y Ginsburg D. J. of the American Chem. soc. 76, 312 (1954).
7. Encycloepadia Brittanica.
8. Gates M. y Tschudi G. J. of the American Chem. Soc. 78, 1380 (1956).
9. Greenwood N.D. y Guppy I.W. Analyst 99, 313 (1974).
10. Gudzinowics B.J. Gas Chromatographic Analysis of Drugs and Pesticides. EUA. Wiley (1969).
11. Mc Linden V.J. y Stenhouse A. Forensic sci. 13, 71 (1979).
12. Moffat A.C., Stead A.H. y Smalldon K.W. J. of Chromatogr. 90, 19 (1974).
13. Narayanaswami K. Forensic sci. 14, 181 (1979).
14. Negro J.L. Drogas. España. Alhambra (1979).
15. Rapoport H., Lovell H. y Tolbert B. J. of the American Chem. Soc. 73, 5900 (1951).
16. Reuland D.J. y Trinlor W.A. Forensic sci. 11, 195 (1978).
17. Van Welsum R.A. J. of Chromatogr. 76, 237 (1973).
18. Velapoldi R.A. y Wicks S.A. J. of Forensic sci. 20, 636 (1975).
19. Verpoorte R. y Svendsen B. J. of Chromatogr. 100, 227 (1967).
20. Wallis T.E. Manual de Farmacognosia. México. Continental (1966).
21. Wheals B.B. J. of Chromatogr. 187, 65 (1980).
22. Zoccolillo L. J. of Chromatogr. 178, 311 (1979).

ANFETAMINAS

INTRODUCCION

En términos generales, un estimulante (13) puede definirse como una droga que excita algunas funciones corporales; de este modo, los estimulantes incluyen la mitad de todas las drogas conocidas (hormonas, psicodélicos, catárticos, etc.). Una definición más estricta refiere a los estimulantes como agentes que excitan el sistema nervioso central; por otra parte, la estimulación del sistema nervioso central es un estado mental asociado con el aumento en la percepción y elevación de ánimo.

De entre los estimulantes, las anfetaminas son las drogas más comunmente prescritas y las más susceptibles de abuso.

Las anfetaminas han sido usadas para aliviar la depresión, la fatiga, para tratar las alteraciones en la conducta de niños hiperquinéticos, la obesidad y algunas otras alteraciones psíquicas.

En 1938 se reportó por primera vez la capacidad de la anfetamina para producir psicosis de paranoia, esto fue un poco después de su introducción como estimulante del sistema nervioso central.

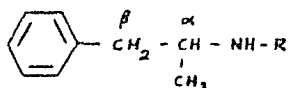
La metilamfetamina se usó muy extensamente durante la Segunda Guerra Mundial de tal modo que se constituyó en un serio problema social como lo fue en su momento el uso de la amfetamina.

La administración crónica (13) de cantidades máximas toleradas de estimulantes como las amfetaminas no crean dependencia física en el hombre, este hecho representa como tal, la consideración de ser droga psicológicamente reforzador y tiene el más grande potencial para su abuso.

La dependencia psicológica que crean está de manifiesto en ciertos patrones de uso como el de autoadministrarse continuamente a intervalos irregulares y crear estados de intoxicación diariamente y en forma compulsiva.

COMPUESTOS IMPORTANTES

El término genérico, amfetaminas, se aplica al grupo de drogas que tienen la estructura derivada de la β -fenilisopropilamina.



AMFETAMINA R = H

METANFETAMINA R = CH₃

AMFETAMINA (5)

La amfetamina o (+) - α -metilfeniletilamina o 2 amino 1

fenilpropano, es un líquido incoloro, ligeramente volátil, el cual absorbe CO_2 del aire para formar un compuesto volátil. El punto de ebullición de la anfetamina es 200-203 °C; es soluble 1 en 50 partes de agua y muy soluble en etanol, éter etílico y cloroformo.

El fosfato de anfetamina es un polvo cristalino el cual se descompone cerca de los 300 °C y se sinteriza cerca de los 150 °C; es muy soluble en agua, ligeramente soluble en etanol y casi insoluble en éter etílico y cloroformo.

El sulfato de anfetamina es un polvo blanco que tiene un punto de fusión con descomposición cerca de los 300 °C; es soluble 1 en 9 partes de agua y 1 en 515 de etanol e insoluble en éter etílico y cloroformo.

El picrato y el clorhidrato tienen puntos de fusión similares, 143 y 145-147 °C respectivamente.

DEXTROANFETAMINA

La dextroanfetamina (+)-fenil isopropilamina o (+) -metilfenil etilamina, es un compuesto isómero de la anfetamina. Es extremadamente difícil distinguir entre dextroanfetamina y anfetamina; el análisis de las sustancias debe hacerse por polarimetría de los cristales formados con solución de bromuro platínico. Los cristales de la dextroanfetamina son fuertemente birrefringentes y los de la anfetamina sólo son débilmente.

La dextroanfetamina es un líquido (5) con un punto de ebullición de 102°C a 16 mm de Hg de presión y 80°C a 10 mm de Hg de presión. Presenta una rotación específica de $[\alpha]_D^{15} + 35.6^\circ$, un índice de refracción $n_D^{20} 1.4704$.

El fosfato de dextroanfetamina (5) es un polvo cristalino blanco; es soluble 1 en 20 partes de agua; ligeramente soluble en etanol y prácticamente insoluble en éter y cloroformo.

El sulfato de dextroanfetamina es un polvo cristalino blanco con un punto de fusión cerca a 300°C; es soluble 1 en 9 partes de agua y 1 en 800 de etanol; insoluble en éter.

METANFETAMINA (5)

La metanfetamina o (+)-N α dimetilfeniletilamina o fenilmetilaminopropano es un líquido incoloro con un punto de ebullición de cerca de 214°C; es ligeramente soluble en agua; miscible en etanol, éter y cloroformo.

El clorhidrato de metanfetamina es un polvo cristalino blanco con un punto de fusión de 172 a 174°C con una rotación específica en una solución acuosa al 5% de +16° a +18°; es soluble 1 en 2 partes de agua, 1 en 4 de etanol y 1 en 5 de cloroformo; casi insoluble en éter.

SINTESIS

Hartung y Munch (7) reportan la síntesis de la anfetamina

y de otras aminas por hidrogenación catalítica. Se hace reaccionar la fenil propanolamina con ác. clorhídrico concentrado a una temperatura entre 110 y 115°C por cuatro horas; la solución se enfría en un baño de hielo con sal dando el clorhidrato de 1-fenil-1-cloro-1 amino-2propano el cual se filtra, se seca y se recristaliza a partir de etanol. El rendimiento es del 48% aproximadamente, los cristales tienen un punto de fusión de 201°C. El cloruro orgánico parece ser muy lábil y una recristalización posterior da un producto con aún menos cloro.

Por agitación del compuesto clorado disuelto en etanol con un catalizador de paladio en una atmósfera de hidrógeno, el cloro es reemplazado completamente por hidrógeno; la amina resultante es obtenida como clorhidrato. El punto de fusión de la sal es de 144-147°C.

El método más comúnmente empleado con el propósito de sintetizar la metanfetamina es la reacción Leuckart (8), la cual se inicia con la metil benzilcetona 1, la metilamina 2 y el ác. fórmico 3 o la N-metil formamida 4; todo esto produce como intermedio el N-formilmetanfetamina 5. La hidrólisis del último con un ácido fuerte como el ác. clorhídrico produce la metanfetamina 6.

METODOS DE IDENTIFICACION

REACCIONES COLORIDAS

Velapoldi y Wicks (16) han presentado un reporte de Investigación de reacciones de drogas con reactivos típicos y posibles interferencias en pruebas rápidas. A los colores producidos les han asignado números y descripciones correspondientes a patrones de la ISCC-NBS.*

La benzfetamina reacciona con una serie de reactivos dando los siguientes colores:

Tiocianato de cobalto (11): de un color verdoso brillante a azul verdoso fuerte.

Reactivo de Mandelin: de un amarillo verdoso brillante a un verde amarillento ligero.

Reactivo de Marquis: de un anaranjado fuerte, a un anaranjado intenso, a un café rojizo fuerte, a un café rojizo intenso.

Reactivo de Mecke: amarillo verdoso ligero.

La d-anfetamina reacciona con:

Reactivo de Mandelin: de un amarillo intenso, a un olivo ligero, a un verde moderado a un azuloso moderado.

Reactivo de Marquis: de anaranjado fuerte, a un anaranjado rojizo fuerte, a un café rojizo fuerte.

** Inter-society Color Council-National Bureau of Standards*

El clorhidrato de d-metanfetamina reacciona con los mismos reactivos que la d-anfetamina produciendo los siguientes colores:

Reactivo de Mandelin: verde amarillo moderado.

Reactivo de Marquis: de anaranjado fuerte, a un anaranjado rojizo vívido, a un café rojizo fuerte, a un café rojizo intenso, a un café rojizo oscuro.

Para muestras obtenidas del tráfico, se obtiene la dextroanfetamina al 5% diluida con lactosa; esta muestra reacciona con reactivo de Marquis produciendo un color anaranjado oscuro. Una muestra de dextroanfetamina al 100% obtenida del mismo modo, reacciona con el reactivo de Marquis y produce un color café rojizo oscuro.

MÉTODOS CROMATOGRAFICOS

CROMATOGRAFIA EN PAPEL

Clarke (5), resume un sistema de cromatografía en papel para las anfetaminas. Dicho sistema consiste en utilizar papel previamente tratado con solución al 5% de citrato diácido de sodio y secado a 25°C por una hora. El disolvente empleado es una mezcla de 4.8 g de ác. cítrico en 130 ml de agua y 870 ml de n-butanol; no es necesario equilibrar previamente la cámara. El desarrollo es ascendente y se lleva a cabo en un tiempo de 5 horas.

La anfetamina se revela con yodoplatinato de potasio o verde de bromocresol y tiene un R_f de 0.51 al igual que la dextro-anfetamina.

La metanfetamina se localiza con luz ultravioleta y se puede revelar con yodoplatinato de potasio, verde de bromocresol, reactivo de Marquis y ninhidrina, y tiene un R_f de 0.56.

CROMATOGRAFIA EN CAPA FINA

Brown y colaboradores (1) realizan un procedimiento en el cual el sulfato de anfetamina y el clorhidrato de metanfetamina son extraídos a partir del polvo obtenido de las tabletas; la extracción se realiza con hidróxido de amonio conc. y después etanol al 95%. El sobrenadante es corrido en una cromatografía en capa fina. Las placas están cubiertas con sílica gel y calentadas a 105°C por 60 minutos para su activación; el sistema de disolventes es el acetato de etilo-n-propanol-hidróxido de amonio conc. (40:30:3); el revelador es el yodoplatinato de potasio, el dimetilamino benzaldehido y la luz ultravioleta a 254 nm. Los R_f para el clorhidrato de metilanfetamina es de 0.37 y para el sulfato de anfetamina 0.49 y dan color azul con el yodoplatinato de potasio.

Van Welsum (15) desarrolla un procedimiento simplificado para la determinación de drogas obtenidas del tráfico. Las placas son cubiertas con sílica gel y calentadas a 110 °C por 2 ho-

ras para activarlas; el sistema de disolventes está constituido por cloroformo-éter etílico- metanol-hidróxido de amonio al 25% (75:25:5:1) para el sulfato de dextroanfetamina y el clorhidrato de dl-metanfetamina, se utiliza como revelador el yodoplatinato de potasio que da un color azul y tiene como Rf 0.58 y 0.50 respectivamente.

Chandra Dutt y Teng Poh (3) sugieren el uso de la ninhidrina como agente revelador en las cromatografías en capa fina. Las cromatoplasmas están cubiertas con sílica gel y son activadas a 100°C por una hora. El sistema de disolventes está compuesto por acetato de etilo-metanol-hidróxido de amonio conc.(170:20:10). La ninhidrina puede utilizarse como revelador para una gran variedad de drogas, entre las cuales se encuentran el sulfato de anfetamina y el clorhidrato de metanfetamina. Después de rociar la cromatoplasma con ninhidrina al 10% en etanol al 95%, se llevan a temperaturas de 80, 120 y 160°C. A 80°C, el sulfato de anfetamina desarrolla un color rosa-violeta; a 120°C, café-grisáceo y a 160°C café-rojizo; el Rf para este compuesto es de 0.49. A 80°C, el clorhidrato de metanfetamina desarrolla un color púrpura-rosa, a 120°C, gris, y a 160°C café con un Rf de 0.38.

La ninhidrina tiene un gran potencial para usarse en este tipo de casos porque forma diversos complejos coloridos con este tipo de drogas utilizando diferentes temperaturas.

Los mismos autores (4) han utilizado la ninhidrina de modo

tal que no se produzcan combinaciones de color como el método anterior, es decir, se observó que para varios compuestos los colores producidos en los cromatogramas no son colores puros sino combinaciones. Ahora se hacen reaccionar los compuestos con ninhidrina, se calientan a dos diferentes temperaturas y luego se desarrolla la cromatografía y al parecer las manchas separadas obtenidas forman un perfil único para cada compuesto. Para el sulfato de anfetamina se obtiene el siguiente perfil después de la reacción con ninhidrina a 100°C (café pálido) y el desarrollo de la cromatografía: una banda roja (Rpna 0.30), una mancha púrpura (Rpna 0.53), una mancha anaranjada (Rpna 1.29) y una mancha púrpura (Rpna 1.36). El mismo compuesto y la misma reacción pero a 160°C (café-rojizo) muestra el siguiente perfil: una banda roja (Rpna 0.36), una mancha púrpura (Rpna 0.55), una mancha amarilla (Rpna 0.81), una mancha rosa (Rpna 0.92) y una mancha violeta-anaranjado (Rpna 1.41). Los valores de Rpna están referidos al Rf de la p-nitroanilina que es de 0.5 de tal modo que provee un amplio ámbito de valores de Rf para las manchas. El sistema de disolventes empleados es una mezcla de cloroformo y etanol (5:1).

CROMATOGRAFIA DE GASES

Moffat y colaboradores (12) han empleado 8 diferentes fases estacionarias las cuales muestran un amplio ámbito de polaridad y son de uso común. Para la identificación de drogas básicas se recomiendan ampliamente las fases de baja polaridad como la SE-30 y la OV-17, para el caso de drogas de bajo peso molecular se re-

comienza la fase DEGS/KOH. La cromatografía se lleva a cabo en un cromatógrafo Perkin Elmer F11 o en un Pye Model 104; las fases estacionarias están soportadas sobre Chromosorb G y la longitud de la columna es de 1 ó 2 metros. A continuación se presentan los sistemas cromatográficos estudiados.

<u>Columna</u>	<u>Fase estacionaria soportada en Chromosorb G</u>	<u>Longitud de la columna (m)</u>	<u>Temp.máx. de operación(°C)</u>
1. SE-30	SE-30 al 2%	2	350
2. Apiezon L/KOH	Apiezon L al 2% + KOH al 5%	2	300
3. OV-17	OV-17 al 5%	1	350
4. Carbowax 20M/KOH	Carbowax 20M al 1% + KOH al 5%	1	230
5. Carbowax 20M	Carbowax 20M al 1%	1	230
6. CDMS	CDMS al 1%	2	230
7. DEGS/KOH	DEGS al 1% + KOH al 5%	1	190
8. DEGS	DEGS al 1%	2	190

Los índices de retención de las drogas que nos ocupan se presentan en el siguiente cuadro:

	1	2	3	4	5	6	7	8
Anfetamina	1110	1136	1300	1475	1587	1694	1507	1729
Metilanfetamina	1170	1182	1340	1461	1590	1635	1400	1687

El mismo Moffat (11) ha establecido la preferencia por la fase SE-30 para el análisis de drogas haciendo un estudio esta-

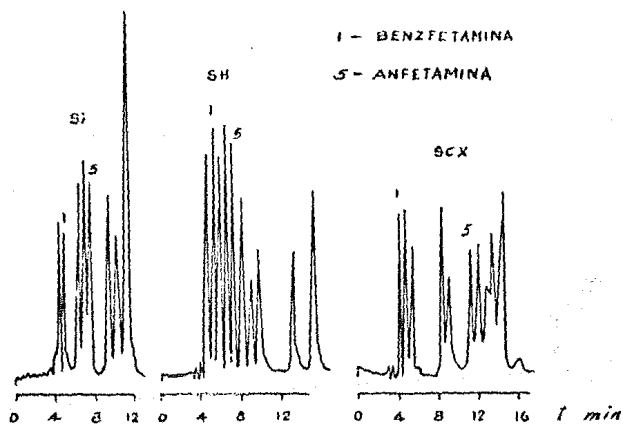
dístico (11 laboratorios) de mediciones de índices de retención encontrando para la anfetamina una medida de 1150 con una desviación estándar de 19.4 y un coeficiente de variación de 1.7. La temperatura media usada para la anfetamina es de 100°C, la longitud de columna varía entre 2 y 1.5 m, el soporte es Chromosorb G en su mayoría aunque también se utiliza el Chromosorb W, Celite, Diatomite CQ y HP Chromosorb W.

Por otro lado, el análisis cromatográfico de la anfetamina y la metanfetamina como derivados de la trifluoroacetamida ha resultado un procedimiento muy usado, como lo demuestran Budd y Leung (2), debido a las excelentes propiedades cromatográficas y la excelente separación de los derivados en columnas como la OV-17 al 3% y la SE-30 al 3% también. El problema principal consiste en que otro tipo de aminas como la efedrina y la fentermina tienen una estructura similar a la anfetamina y metanfetamina. La eliminación de las interferencias se logra utilizando la columna de OV-225 al 3%, aunque ésta sólo separe regularmente las dos anfetaminas. Se ha probado la utilización de las columnas de SP-2510-DA al 2% y de SP-1240-DA al 1%, estas columnas eliminan las posibles interferencias con las aminas similares a la anfetamina y el patrón de n-propilamfetamina. La fase estacionaria se encuentra soportada en Supelcoport; los tiempos de retención en minutos se presentan a continuación:

	Tiempo de retención	
	<u>1</u>	<u>2</u>
Anfetamina	6.3	5.7
Metanfetamina	4.3	3.8
n-Propilamfetamina	5.9	4.3

CROMATOGRAFIA LIQUIDA

Para la caracterización de drogas básicas *Wheals* (17) prepara tres tipos de empaque para la columna donde se separan varias drogas básicas utilizando un disolvente simple. Las tres columnas estudiadas son las de sílica pura, la modificada con enlace mercaptopropil y la modificada con el ác. n-propilsulfónico. El eluyente empleado es el compuesto por metanol-hidróxido de amonio 2M-nitrato de amonio 1M (27:2:1) más 50 mg de sulfito de sodio por litro de disolvente y una velocidad de flujo de 2 ml/min. La detección se realiza con un detector de ultravioleta a 254 nm. La columna tiene una longitud de 25 cm y un diámetro interno de 5 mm. Cada intervalo es de 4 min.

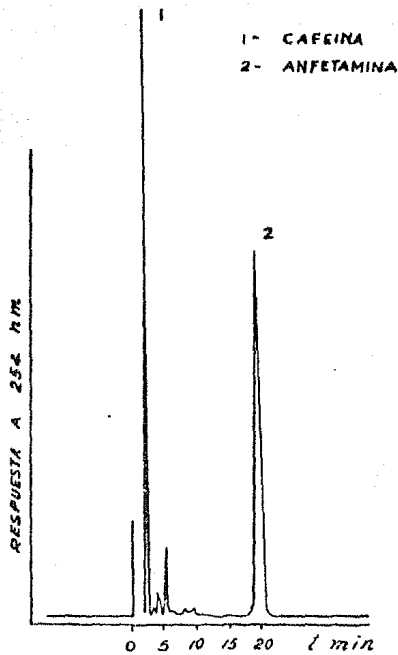


Uno de los mayores problemas asociados con el análisis por el método de cromatografía líquida de alta presión es la incapacidad para detectar ciertas sustancias que no absorben o tienen bajas absorptividades molares en la región del espectro ultravioleta. La metanfetamina y la anfetamina caen en esta categoría. Taylor Noggle (14) elimina el problema de la detectabilidad haciendo derivados del fenilsotiocianato que son fáciles de formar, muy estables y no higroscópicos.

Para preparar los derivados, se requiere extraer la amina, de la base diluida, en cloruro de metileno y añadiéndolo el fenilsotiocianato y evaporando a sequedad. El residuo es disuelto en metanol y está listo para la cromatografía.

Las separaciones se realizan en una columna de octadecilsilano. La fase móvil está compuesta por metanol, agua y ácido acético.

La siguiente figura muestra la separación de derivados del fenilsotiocianato de algunas aminas como la anfetamina y metanfetamina. La composición de la fase móvil es metanol-agua-ácido acético (45:54:1) la velocidad de flujo es de 2 ml/min; el detector ultravioleta se ajusta a una longitud de onda de 254 nm. Dicho cromatograma se realiza en fase reversa.



Lee Chan y colaboradores (10) utilizan la cromatografía líquida de alta presión para analizar muestras de drogas de abuso. Las columnas son de Corasil II y Alumina Woelm B-18. Es necesario obtener al menos dos tiempos de retención característicos en dos sistemas diferentes antes de hacer una identificación. Para la metanfetamina y la dextroanfetamina los índices de retención relativos son 1.11 y 1.18 (1 es 8.86 min). El sistema cromatográfico está más ampliamente descrito en los capítulos referentes a marihuana y benzodiazepinas.

ESPECTROSCOPIA

ESPECTROSCOPIA ULTRAVIOLETA

Las muestras obtenidas en una separación cromatográfica, son sujetas a un estudio espectrofotométrico por radiaciones ultravioleta. La mayoría de los aparatos de cromatografía de gases tienen adaptados detectores con luz ultravioleta y la radiación a 254 nm se emplean también en la detección de manchas en cromatografía de capa fina o papel.

Clarke (5) recopila una serie de datos de absorción para la anfetamina y la metanfetamina.

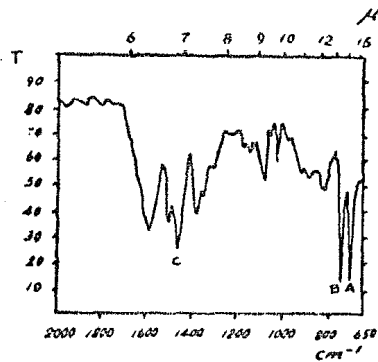
El espectro de absorción de la anfetamina en ác. sulfúrico 0.1 N presenta un máximo a 251.5 nm (E 1%, 1 cm, 5.5), otro en 257 nm (E 1%, 1 cm, 15) y otro en 263 nm (E 1%, 1 cm, 8). Otras dos sustancias como son la peptidina y la fenetilamina tienen espectros de absorción similares a la anfetamina por lo que sería indispensable una separación por cromatografía.

La metanfetamina en ác. sulfúrico 0.1 N tiene un máximo en 251.1 nm (E 1%, 1 cm, 8), 257 nm (E 1%, 1 cm, 10) y 263 nm (E 1%, 1 cm, 8) y una inflexión a 266 nm; el clorhidrato de metanfetamina en agua tiene un máximo a 251 nm (E 1%, 1 cm, 8), 257 nm (E 1%, 1 cm, 10), 263 nm (E 1%, 1 cm, 8), un máximo en 226.5, 254 y 261 nm.

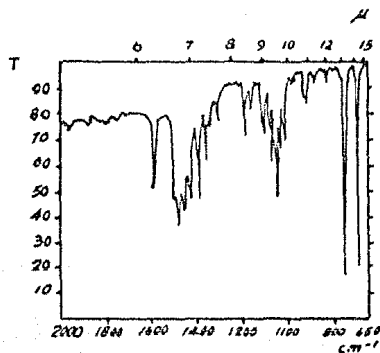
ESPECTROSCOPIA INFRARROJA

A continuación se presentan los espectros de absorción de la anfetamina y la metanfetamina (5).

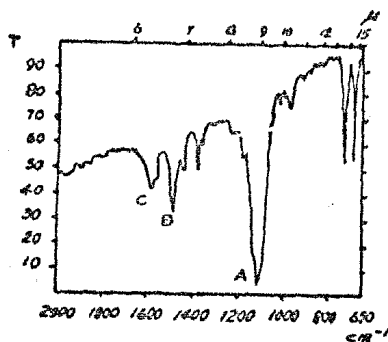
La anfetamina en una película líquida tiene sus picos de absorción principales: A 695, B 737 y C 1452 cm^{-1} .



El espectro infrarrojo de la metanfetamina en la forma de clorhidrato en una pastilla de bromuro de potasio, presenta los picos principales en A 747, B 698 y C 1475 cm^{-1} .



El sulfato de dextroanfetamina (5) en una pastilla de bromuro de potasio, presenta tres picos de absorción: en A 1118, B 1495 y C 1582 cm^{-1} .



ESPECTROSCOPIA DE RESONANCIA MAGNETICA NUCLEAR

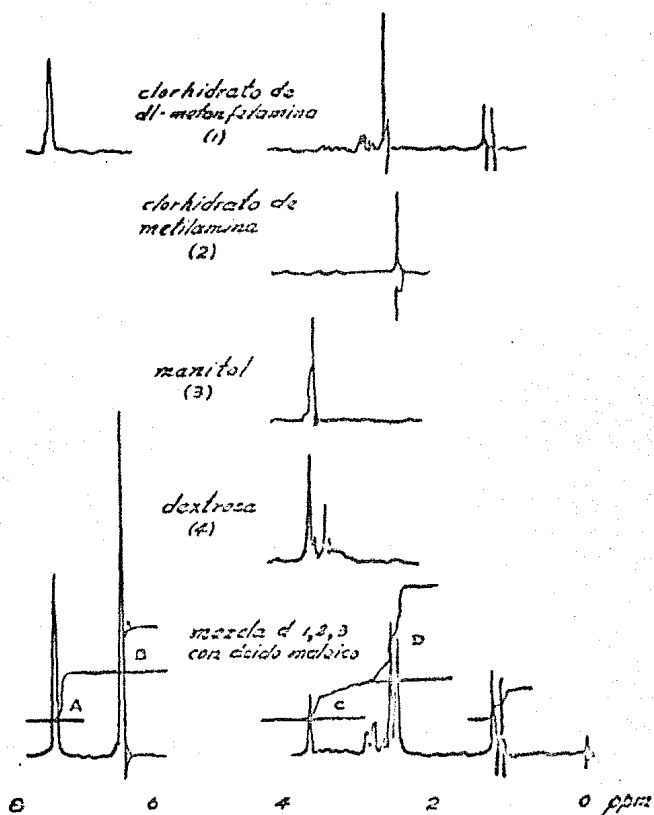
Este tipo de estudios, proporciona información sobre el número, naturaleza y vecindad de todos los protones de la molécula.

La identificación y la determinación de los componentes de pastillas tóxicas decomisadas que contienen anfetaminas es posible realizarla por medio de un estudio estructural por resonancia magnética nuclear. Kram (8) utiliza estos estudios espectroscópicos para identificar el di-clorhidrato de metanfetamina y otras sustancias que sirven como excipientes, sean productos de descomposición o impurezas.

Para el análisis cuantitativo de la muestra, se disuelven porciones conocidas de muestra y ác. maléico en agua deuterada. El espectrómetro de RMN a 60 MHz da un espectro que se muestra en la figura, la cual muestra un fenilo (5H) cerca de 7.3 ppm; un metino (1H), 3.64 ppm; metileno (2H) cerca de 3 ppm; N-metilo (3H), 2.69 ppm; y un C-metilo (3H), 1.26 ppm. Una sugerencia para la determinación del dl-clorhidrato de metanfetamina se basa en la medición comparativa de la señal del fenilo con aquél resultado del C-H (6.64 ppm) del ác. maléico que se escoge como estándar interno.

El clorhidrato de metilamina se detecta por su contribución en 2.65 ppm y esto se confirma por espectroscopía infrarroja.

Las regiones de absorción en A y D reflejan cada una contribución de 5 hidrógenos del clorhidrato de metanfetamina, por lo que la absorción neta causada por el clorhidrato de metilamina podría determinarse por la sustracción de A y D. La contribución de la dextrosa o el manitol a la región C se puede obtener por sustracción de A/5, para corregir por la contribución del metinil del clorhidrato de metanfetamina.



El mismo Kram y Kruegel (9) reportan resultados de estudios espectroscópicos para la anfetamina en tetracloruro de carbono y el clorhidrato de anfetamina en agua douterada.

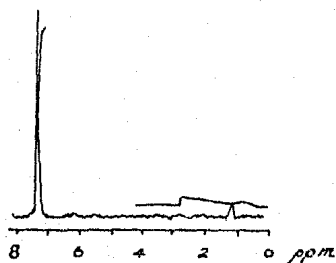
Los picos de absorción para el clorhidrato de anfetamina muestran un doblete del metilo α a 1.29 ppm, una señal a 2.9 del CH_2 , un multiplete del CH a 3.64 ppm y una señal del fenilo a

7.37 ppm.

La anfetamina libre muestra un doblete del metilo α a 1.06, una señal a 2.5 para el CH_2 , un multiplete del CH a 3.06 y una señal del fenilo a 7.2.

Elvidge y colaboradores (6) usan el agua tritiada y un catalizador de platino para analizar drogas por resonancia magnética nuclear del tritio. Los resultados muestran que el procedimiento de intercambio permite la incorporación satisfactoria del tritio en posiciones aromáticas estables en el anillo bencénico.

El espectro de la anfetamina en D_2O se realiza a 96 MHz y se usa tetrametil silano como patrón. La figura siguiente muestra una señal del hidrógeno aromático-meta en 7.40 ppm, del hidrógeno aromático-para a 7.33 ppm y una señal para CH_2 a 2.86 ppm y para el CH_3 a 1.24 ppm.



REFERENCIAS

1. Brown J.K., Shepazian L. y Griffin G.D. J. of Chromatogr. 64, 129 (1972).
2. Budd R.D. y Leung W.J. J. of Chromatogr. 179, 355 (1979).
3. Chandra Dutt M. y Teng Poh T. J. of Chromatogr. 195, 133 (1980).
4. Chandra Dutt M. y Teng Poh T. J. of Chromatogr. 200, 257 (1981).
5. Clarke E.G.C. Isolation and Identification of Drugs. Inglaterra. Pharmaceutical Press (1969).
6. Elvidge J.A. Jones J.R., Saljoughian M. J. of Pharm. Pharmacol. 31, 508 (1979).
7. Hartung W.H. y Munch J.C. J. of the American Chem. Soc. 53, 1875 (1931).
8. Kram T.C. J. of Forensic Sci. 22, 508 (1977).
9. Kram T.C. y Kruegel A.V. J. of Forensic Sci. 22, 40 (1977).
10. Lee Chan M., Whetsoll C. y Mc Chesney J.D. J. of Chrom. Science. 12, 512 (1974).
11. Moffat A.C. J. of Chromatogr. 113, 69 (1975).
12. Moffat A.C., Stead A.H. y Smalldon K.W. J. of Chromatogr. 90, 19 (1974).
13. Mulé S.J. Chemical and Biological Aspects of Drug Dependence. EUA. Editado por Mule S.J. y Brill H. CRC Press (1971).
14. Taylor Noggle P. J. Assoc. Off. Anal. Chem. 63, 702 (1980).
15. Van Welsum R.A. J. of Chromatogr. 78, 237 (1973).
16. Velapoldi R.A. y Wicks S.A. J. of Forensic Sci. 20, 636 (1975).
17. Wheals B.B. J. of Chromatogr. 187, 65 (1980).

BENZODIAZEPINAS

INTRODUCCION

Las benzodiazepinas son empleadas principalmente en el tratamiento de la ansiedad y son el clorodiazepóxido y el diazepam. Ambos compuestos se emplean en una gran variedad de condiciones clínicas, incluyendo estados convulsivos y los desórdenes neuromusculares y cardiovasculares. Además de usarse para moderar el síndrome de abstinencia y ayuda en la rehabilitación de alcohólicos, así como en la sedación de enfermos en las etapas pre y post-operativa (4).

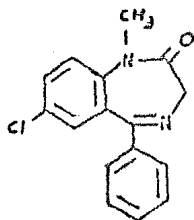
Los efectos laterales más comunes son la somnolencia y la disminución de la coordinación muscular y se ha observado que provoca náusea, constipación, dolor de cabeza y manchas en la piel.

Las benzodiazepinas producen dependencia psicológica que está asociada a diversos patrones como es el uso regular con largos intervalos de abstinencia y el uso compulsivo crónico sin intervalos libres. El uso prolongado de estas drogas puede causar dependencia física (11).

COMPUESTOS IMPORTANTES

DIAZEPAM (2)

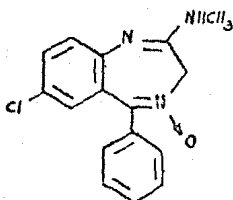
El diazepam o 7-cloro-1, 2-dihidro-1 metil-2-oxo-5 Fenil-3 H, 1, 4, benzodiazepina presenta la siguiente estructura:



Es un polvo cristalino que tiene un punto de fusión de 131.5 a 134.5°C; es insoluble en agua y muy soluble en cloroformo.

CLORDIAZEPOXIDO (2)

El 7-cloro-2-metil amino-5 fenil-3 H-1,4-benzodiazepina-4-óxido o clordiazepóxido presenta la siguiente estructura:



Es un polvo cristalino que tiene un punto de fusión de 236°C; es muy soluble en agua.

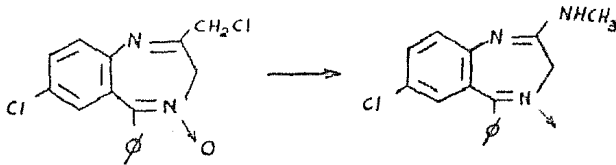
El clorhidrato del clordiazepóxido (Librium) es un polvo cristalino blanco, sensible a la luz y tiene un punto de fusión con descomposición a 212-218°C; es soluble 1 en 10 partes de agua

y 1 en 40 de etanol; casi insoluble en éter etílico y cloroformo.

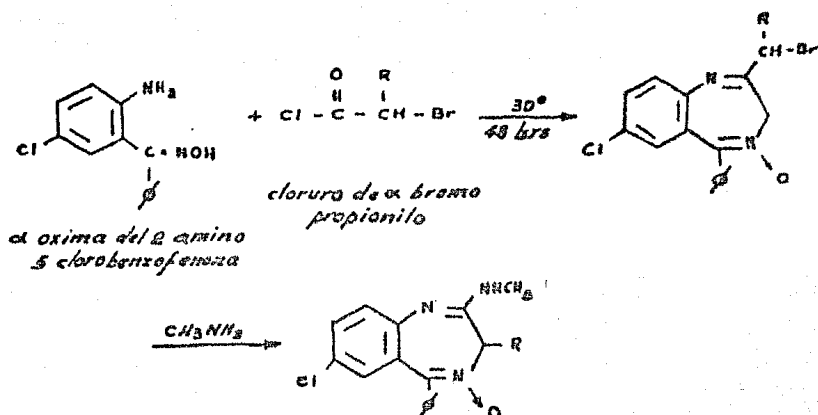
SINTESIS

CLORDIAZEPOXIDO

Stornbach y Reeder (13) proponen un procedimiento para sintetizar el clordiazepóxido a partir de una solución al 25% de metilamina en metanol que se agrega al 6 cloro-2 clorometil-4-fenil quinazolina 3-óxido. La mezcla se enfría a 30°C con agitación por 15 horas. El precipitado obtenido se aparta. La mezcla de reacción se somete a destilación al vacío y se obtiene otra fracción de producto que ya junto con la primera se re-cristaliza en etanol. El rendimiento de la reacción es del 82%.



Con otras aminas primarias se han preparado una serie de homólogos que también tienen propiedades ansiolíticas y de relajante muscular; otra forma de prepararse está indicada en el siguiente esquema:



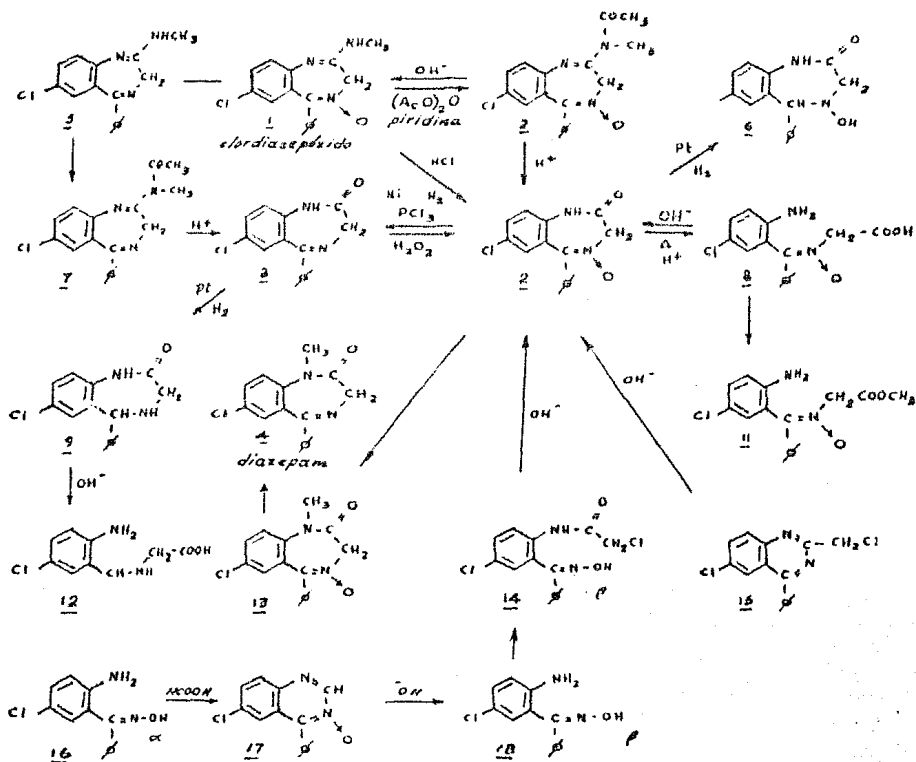
El clordiazepóxido puede obtenerse también como clorhidrato, fosfato, bisulfato y como un derivado monoacetilado.

DIAZEPAM

Sternbach y Reeder (14) proponen también la conversión de clordiazepóxido a diazepam por medio de una serie de reacciones, las cuales consisten en la degradación del clordiazepóxido 1 con ác. clorhídrico diluido o por la hidrólisis del clorhidrato derivado para obtener la lactama 2. El tratamiento de la lactama con tricloruro de fósforo o la hidrogenación (con níquel como catalizador), remueve el oxígeno del N-óxido y da un rendimiento muy cuantitativo de la desoxilactama 3.

La lactama 2 es posible sintetizarla por otros métodos.

El diazepam puede por lo tanto obtenerse por sustitución de la desoxilactama 3 en la posición 1 por un grupo metilo 4.



MÉTODOS DE IDENTIFICACION

PRUEBAS DE COLOR

El clordiazepóxido en presencia de ác. sulfúrico-formaldehído da un color amarillo; en la prueba de molibdato de amonio, da un color anaranjado mate, y en la prueba de Vitali da color café y amarillo tenues. Las reacciones anteriores tienen una gran sensibilidad (2).

En las pruebas de formación de cristales, el clordiazepóxido forma rosetas densas con los reactivos de yoduro de plomo y carbonato de sodio, siendo más sensible la reacción con el último compuesto.

El diazepam con el reactivo de yoduro de potasio y cadmio da como resultado un cúmulo de prismas formados durante 12 horas aproximadamente; con yoduro de potasio mercuríco forma rosetas irregulares formadas durante este mismo lapso.

MÉTODOS CROMATOGRAFICOS

CROMATOGRAFIA EN PAPEL

Clarke (2) propone un sistema para separar e identificar drogas como las benzodiazepinas por medio de la cromatografía en papel, que como se ha mencionado con anterioridad es un método muy simple.

El clordiazepóxido ha sido separado e identificado sobre papel previamente tratado con una solución de citrato de sodio y secado a temperatura ambiente. El disolvente empleado es una mezcla de 4.8 g de ác. cítrico en 130 ml de agua y 870 de n-butanol, procurando mantener este disolvente con una gravedad específica de 0.843 a 0.844. El desarrollo es ascendente y ocurre en un tiempo de 5 horas. El reactivo revelador es el yodoplatinato de potasio y el verde de bromo-cresol y se puede determinar la localización con luz ultravioleta ($R_f = 0.82$); el diazepam

también ha sido separado e identificado por este sistema ($R_f=0.89$) y además por el propuesto por Street (15) usando papel impregnado con una solución al 10% de tributirina en acetona y secado al aire. El disolvente es una solución amortiguadora de acetato ($pH = 4.58$) con la cual se satura la cámara por 15 minutos a $95^\circ C$. El desarrollo es ascendente y tarda de 15 a 20 minutos; el reactivo revelador es el yodoplatinato de potasio, se puede detectar con luz ultravioleta ($R_f = 0.26$).

Taha Aly y Abd El-Kader (16) utilizan un sistema de disolventes de tolueno-metanol-hidróxido de amonio concentrado (90:10:0.5). El desarrollo es ascendente y tarda de 20 a 30 minutos; el reactivo revelador es el cloranil al 1% en benceno, seguido por calentamiento a $105-110^\circ C$ por 5 minutos desarrollando un color café para ambas drogas, el cual es muy estable en papel (el cloranil reacciona con las moléculas terminales N-alquílicas del diazepam y el clordiozepóxido para formar aminoquinonas).

CROMATOGRAFIA EN CAPA FINA

McLinden y Stenhouse (7) proponen un sistema cromatográfico con una buena resolución para el clordiazepóxido y el diazepam. Dicho sistema se fundamenta en la utilización de la cromatografía en capa fina, la cromatografía gas-líquido y la espectrofotometría ultravioleta. Este sistema utiliza tres tipos de disolventes: el primero consiste en una mezcla de cloroformo-metanol (90:10), el segundo metanol-hidróxido de amonio (100:1.5) y el tercero cloroformo-acetona (90:10). El segundo y el ter-

cero han resultado más resolutivos para el clordiazepóxido y el primero y el tercero para el diazepam. Estos autores no reportan los valores de Rf.

Taha Aly y Abd El-Kader (16) también emplean la cromatografía en capa fina muy selectiva para drogas N-alquil derivadas; esto se logra utilizando cloranil al 0.2% como agente revelador, el cual oxida selectivamente y produce derivados aminoquinonas. El sistema de disolventes empleado es metanol-hidróxido de amonio conc. (100:1.5) (Rf del clordiazepóxido 0.67 y Rf del diazepam 0.75).

Wouters y colaboradores (19) han desarrollado un sistema de identificación de benzodiazepinas a partir del producto o la mezcla de productos (19 benzodiazepinas) ya que si se examinan los derivados hidrolizados (benzofenonas), estos en ocasiones son los mismos para varias benzodiazepinas y esto dificulta la identificación. El procedimiento consiste en la utilización de tres fases móviles y cromatoplaques de marca registrada y otras preparadas en el laboratorio con sílica gel; como revelador se utilizan lámparas de luz ultravioleta. El clordiazepóxido no es muy fácil que migre con el sistema A compuesto por tolueno-n-hexano-dietilamina (55:36:9) pero migra con la fase móvil B compuesta por acetato de etilo-dietilamina-etanol (95:3:2). El diazepam migra fácilmente en la fase móvil A. Se concluye que para este tipo de tratamiento, no existen diferencias significativas entre el uso de cromatoplaques de marca registrada y preparadas.

Los valores de R_f para el clordiazepóxido y el diazepam en el sistema A y con cromatoplaques preparadas son 0.04 y 0.39 respectivamente y para el sistema B con el mismo tipo de cromatoplaques son 0.17 y 0.66. Se ha hecho una revisión de la literatura para encontrar fases móviles que separen benzodiazepinas con buena resolución, pero se ha encontrado que las mezclas de dos o más componentes no son, a menudo, completamente resueltas (19).

Como se mencionó anteriormente, se puede realizar una cromatografía en capa fina a los derivados de la hidrólisis ácida de benzodiazepinas, pero este no es un método específico debido a que diferentes benzodiazepinas pueden dar la misma benzofenona y algunas benzodiazepinas no dan productos de hidrólisis (19). Roets y Hogmartens (12) realizan un procedimiento para separar 9 benzofenonas obtenidas por tratamiento con ácido de 19 benzodiazepinas por cromatografía en capa fina. Después de la hidrólisis se purifican las benzofenonas y resulta que la 2-amino-5 cloro benzofenona es la derivada del clordiazepóxido y de otras benzodiazepinas como oxazepam, clorazepato y desmetil-diazepam; y la 2-metilamino-5 clorobenzofenona es la derivada del diazepam y otras como comazepam, temazepam, cetazolam y medazepam.

Se emplean una serie de fases móviles y cromatoplaques preparadas en el laboratorio; para la detección de las manchas, se emplea una lámpara ultravioleta que se aplica después de secar la placa a 120°C por 5 minutos.

La fase móvil A compuesta por cloruro de metileno-cloroformo (1:1) tiene una buena resolución para las benzofenonas del clordiazepóxido (Rf 0.38) y del diazepam (Rf 0.55). Para este sistema es importante utilizar disolventes de buena calidad. La fase móvil B, que es cloroformo, presenta resultados similares para las benzofenonas. El benceno, que constituye la fase móvil C, es el más ampliamente usado y se obtiene una mejor resolución en relación a las otras fases móviles. El derivado del clordiazepóxido presenta un Rf de 0.30 y el derivado del diazepam Rf de 0.56.

Chandra Dutt y Teng Poh (3) emplean como revelador ninhidrina al 10% en solución etanólica y temperaturas de reacción de 100 y 160°C que sirven como base para la identificación de compuestos desconocidos. Las placas de cromatografía son de plástico. El sistema de disolventes está compuesto por cloroformo-etanol (5:1). Los valores de Rf para las drogas están referidos a la p-nitro anilina. Los estándares de las drogas se colocan junto con una cierta cantidad de ninhidrina y se corre la cromatografía; el clordiazepóxido no presenta color a temperatura ambiente y a 100°C tiene una combinación de colores amarillo-violeta, después de desarrollarse la cromatografía, presenta una banda púrpura con un Rf-pna de 0.27; el diazepam no presenta color a temperatura ambiente y a 100°C tiene un color beige, después de desarrollarse la cromatografía presenta una mancha amarilla con un Rf-pna de 1.47.

Los complejos de ninhidrina a 160°C son: para el clordiazepóxido antes de la cromatografía, una combinación anaranjado-café y después de la cromatografía, una combinación de colores anaranjado-amarillo con un R_f - p_n de 0.94; para el diazepam antes de la cromatografía, una combinación café-púrpura y después de la cromatografía una combinación de anaranjado-café con un R_f - p_n de 1.41.

CROMATOGRAFIA DE GASES

Moffat (10) ha desarrollado un sistema cromatográfico gas-líquido en el cual la fase estacionaria es la SE-30 al 2-2.5%, que es una fase de baja polaridad y es de las más usadas en el análisis de drogas. El soporte empleado en las separaciones generalmente es el Chromosorb G y la columna es de vidrio; el gas acarreador es el argón. El sistema cromatográfico está asociado al sistema de espectrometría de masas. El índice de retención en este sistema para el clordiazepóxido no es reproducible debido a que sufre descomposición y decrecerá con el incremento de droga inyectada en la columna; sin embargo los índices de retención señalados para el clordiazepóxido son 2790 y 2500, 2460 y 2300 para los mayores productos de descomposición. Para el diazepam el índice de retención es 2410.

Moffat y colaboradores (9) desarrollan varios sistemas cromatográficos utilizando varias fases estacionarias soportadas en Chromosorb G; desde las poco polares como SE-30 al 2% hasta las más polares DEGS al 1% con longitudes de columna de 1 ó 2 m de

los cromatógrafos Perkin Elmer o Pye. El clordiazepóxido eluye en SE-30, Apiezon L/KOH y OV-17 es decir en fases no polares y semipolares con índices de retención de 2780, 3164 y 3140 respectivamente. El diazepam eluye en SE-30 y OV-17 con índices de retención de 2407 y 2930 respectivamente.

Barazi y Bonini (1) reportan la determinación cromatográfica de once benzodiazepinas utilizando 5 fases estacionarias, OV-17, OV-101, OV-25, OV-210, OV-225 al 2% sobre Chromosorb W las dos primeras y sobre Chromosorb Q las tres últimas y siendo el nitrógeno el gas acarreador. La fase OV-225 es la única capaz de separar correctamente las once benzodiazepinas; en las otras fases ocurren interferencias como en la OV-101 donde el tetrazepam y el diazepam tienen similares tiempos de retención, 12:50 min y 12:34 min respectivamente, en la OV-210 el clobazam y el clordiazepóxido también tienen similares tiempos de retención, 13:48 min y 13:54 min respectivamente.

CROMATOGRAFIA LIQUIDA

La cromatografía líquida de alta presión la emplea Lee Chan y colaboradores (6) como un método de separación de drogas de abuso en un tiempo de 30 a 40 minutos; el sistema consiste en un gradiente en la columna de Corasil II o Supelcosil-ATF 220 que han resultado ser muy confiables. Principalmente se emplea este método para efectuar una purificación primaria antes de la identificación espectral. El cromatógrafo empleado es el Nestor-Faust (Perkin Elmer) con una columna de acero inoxidable y un detector

ultravioleta. En este tipo de cromatografías es importante la preparación de los disolventes; los disolventes empleados son ciclohexilamina, metanol y ciclohexano en columnas de Corasil II y Alumina Woelm B 18 en cuatro condiciones diferentes de disolvente y columna.

El diazepam tiene un tiempo de retención relativo de 1.33 en la columna de Corasil III y el disolvente ciclohexilamina al 0.22% en ciclohexano (el tiempo de retención relativo de 1.0 indica 5.91 min). El índice de retención relativo de la misma droga es 3.54 en la columna de Alumina con el mismo disolvente (el tiempo de retención relativo de 1.0 indica 2.56 min).

Se pueden emplear otros dos tipos de disolventes pero se ve que para drogas con pequeños tiempos de retención son preferibles los disolventes mencionados en el párrafo anterior.

Si se forma un gradiente de concentración en la columna de Corasil II y los disolventes etanol, dioxano y ciclohexilamina en Skelly B, se puede proveer una buena separación de drogas entre ellas el diazepam con un tiempo de retención relativo de 0.59 y el clordiazepóxido 1.02 (el tiempo de retención relativo de 1.0 indica 8.86 min).

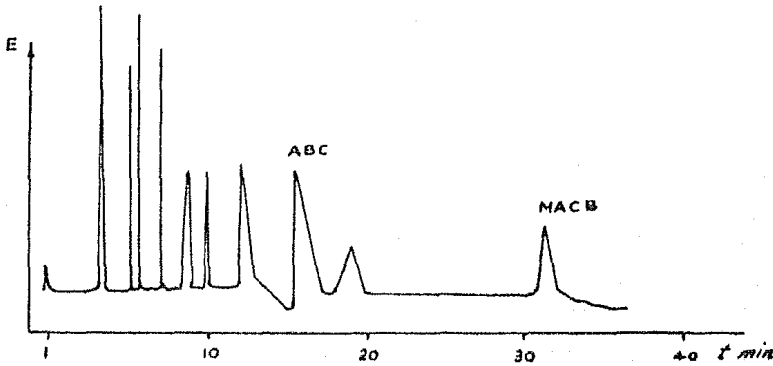
Villet y colaboradores (17) han desarrollado dos métodos cromatográficos para la separación, identificación y determinación de benzodiazepinas. Los métodos consisten en la utilización de una micro-cromatografía en capa fina sobre cromatoplaques de sílica

gel y una cromatografía líquida de alta presión utilizando una columna de acero inoxidable con Lichrosorb SI 60 y como fase móvil el sistema de disolventes ciclohexano-etanol-n-butanol-hidróxido de amonio al 25% (80:20:10:0.4). El clordiazepóxido y el diazepam tiene un Rf de 0.40 y 0.50 y un tiempo de retención de 36 y 30 respectivamente.

Kucera (5) diseña y usa una columna corta de microboro en cromatografía líquida obteniendo eficiencias muy altas. La aplicación de estas columnas se puede extender a la separación de benzodiazepinas. La columna tiene una longitud de 50 cm y un diámetro de 1 mm y se empaqueta con Partisil 10. La fase móvil consiste en los disolventes metanol-acetato de etilo-heptano (5:10:85); la ventaja de este sistema es que es muy económico con respecto al consumo de la fase móvil, del material con que se empaqueta, el tamaño de muestra y además representa una manera muy económica de optimizar los platos teóricos por unidad de tiempo.

Violon y Verduyze (18) han usado la cromatografía líquida de alta resolución para analizar benzofenonas, que como ya se mencionó son productos de la hidrólisis de las benzodiazepinas. El análisis consiste simplemente de la hidrólisis ácida de la muestra y la inyección en la columna empaquetada con Lichrosorb RP-8. La fase móvil es metanol-agua (1:1). El producto de hidrólisis del clordiazepóxido es el 2-amino-5-clorobenzofenona que presenta un tiempo de retención relativo de 1.265 y del diazepam es el 2-metil amino-5-clorobenzofenona que presenta un tiempo de

retención relativo de 2.958. Como estándar interno se emplea el camazepam con un tiempo de retención relativo de 1 (11 min 20 seg).



ESPECTROSCOPIA

ESPECTROSCOPIA ULTRAVIOLETA

Las muestras obtenidas en una operación cromatográfica son la mayoría de las veces sujetas a un estudio espectrofotométrico por radiaciones ultravioleta.

Clarke (2) recopila una serie de máximos de absorción para las benzodiazepinas.

El clordiazepóxido en hidróxido de sodio 0.1 N tiene un máximo cerca de 243 nm (E 1%, 1 cm, 1000) y otro en 260 nm (E 1%, 1 cm, 1080). En ác. sulfúrico 0.1 N tiene un máximo a 245 nm (E 1%, 1 cm, 1100) y a 306 nm (E 1%, 1 cm, 310).

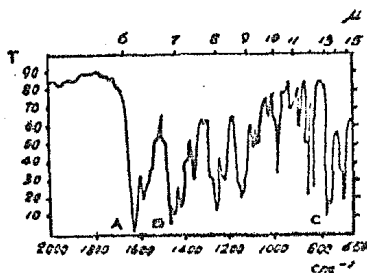
El clorhidrato de clordiazepóxido en ác. clorhídrico 0.1 N tiene un máximo a 246 nm (E 1%, 1cm, cerca de 1020) y a 308 nm (E 1%, 1cm, cerca de 292).

El espectro de absorción del diazepam en ác. clorhídrico 2 N presenta un máximo cerca de 242 nm y cerca de 287 nm y un mínimo cerca de 262 nm. En ác. sulfúrico 0.1N presenta 3 máximos, a 241 nm (E 1%, 1 cm, 1402), 284 nm (E 1%, 1 cm, 700) y 359 nm (E 1 %, 1 cm, 170).

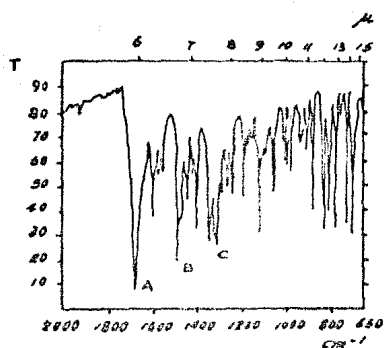
ESPECTROSCOPIA INFRARROJA

A continuación se presentan los espectros infrarrojos del clordiazepóxido y del diazepam (2).

El clordiazepóxido en una pastilla de bromuro de potasio presente los picos principales en A 1625, B 1458 y C 760 cm^{-1} .

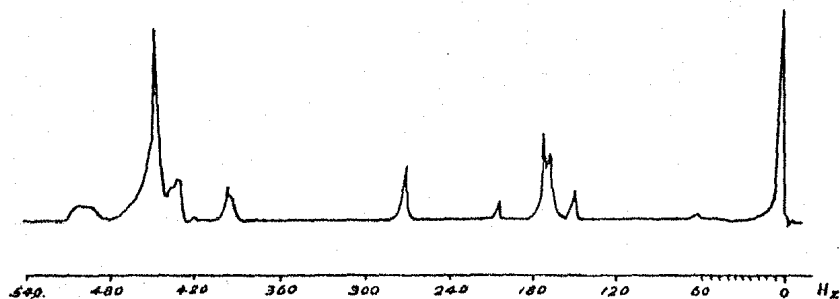


El espectro infrarrojo del diazepam en una pastilla de bromuro de potasio presenta los picos principales en A 1681, B 1484 y C 1313 cm^{-1} .

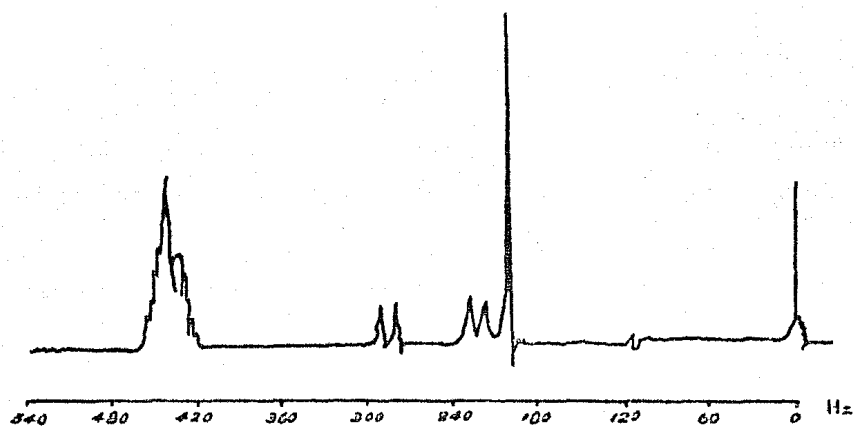


ESPECTROSCOPIA DE RESONANCIA MAGNETICA NUCLEAR

Mac Donald y colaboradores (7) reportan el espectro de RMN del clordiazepóxido en sulfóxido de dimetilo y con el tetrametilsilano como estándar interno. El carbono unido al fenilo presenta un singulete en δ 2.57; las estructuras resonantes de los carbonos 6 y 8 presentan un multiplete en δ 2.70; el carbono 3 presenta un singulete en δ 5.6 lo mismo que el carbono 9 en δ 3.24. En el carbono 2, el metilo de la amina presenta un doblete en δ 7.21 y el protón de la amina en el mismo carbono un doblete en δ 1.94.



El mismo Mac Donald y colaboradores (7) reportan el espectro del diazepam en C_6D_6 y tetrametilsilano como estándar interno. El carbono 1 presenta un singuleto debido al metilo en $\delta 6.62$; el carbono 3 presenta un singuleto en $\delta 5.19$.



REFERENCIAS

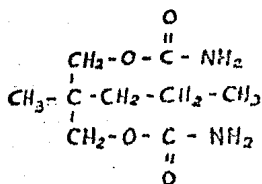
1. Barazi S. y Bonini M. J. of Chromatogr. 202, 473 (1980).
2. Clarke E.G. Isolation and Identification of Drugs. Inglaterra. Pharmaceutical Press (1969).
3. Chandra Dutt M. y Teng Poh T. J. of Chromatogr. 200, 267 (1981).
4. Encyclopaedia Brittanica.
5. Kucera P. J. of Chromatogr. 198, 93 (1980).
6. Lee Chan M. Whetsell C., Mc Chesney J.D. J. of Chrom. science 12, 512 (1974).
7. Mac Donald A., Michaelis A.F. y Senkowski. Clorodiazepoxide and Diazepam. Analytical Profiles of Drug Substances vol. 1. EUA. Editado por Florey K. Academic Press (1972).
8. Mc. Linden V. y Stenhouse. Forensic sci. 13, 71 (1979).
9. Moffat A.C., Stead A.H. y Smalldon K.W. J. of Chromatogr. 90, 19 (1974).
10. Moffat A.C. J. Chromatogr. 113, 69 (1975).
11. Muló S.J. Chemical and Biological Aspects of Drug Dependence. EUA. Editado por Muló S.J. y Brill H. CRC Press (1971).
12. Roets E. y Hoogmartens J. J. of Chromatogr. 194, 262 (1980).
13. Sternbach L.H. y Reeder E. J. of Organic Chem. 26, 1111 (1960).
14. Sternbach L.H. y Reeder E. J. of Organic Chem. 26, 4936 (1961).
15. Street H.V. Acta Pharmacologica et Toxicologica 19, 312 (1962).
16. Taha Aly M. Abd El-Kader M.A. J. of Chromatogr. 177, 405 (1980).
17. Villet A., Alary A. y Coeur A. Talanta 27, 659 (1980).
18. Violon C. y Vercauysse A. J. of Chromatogr. 189, 94 (1980).
19. Wouters J. Roets E., Hoogmartens J. J. of Chromatogr. 179, 381 (1979).

MEPROBAMATO

INTRODUCCION

El meprobamato es un tranquilizante que actúa principalmente para disminuir la tensión y la ansiedad. Este tipo de droga se considera que no tiene efectos laterales pero el problema consiste en la dependencia física que pueda causar (2); La dependencia psicológica está asociada a ciertos patrones de uso (8) como el de la administración diaria con largos períodos libres, el uso crónico compulsivo con cortos o ningún período libre.

El meprobamato es un propanodiol, el 2-metil-2 propil 1,3-propanodiol dicarbamato o 2,2-di-(carbamoxiloximetil) pentano.



Es un polvo cristalino blanco o granular con agregados cristalinos (1) con un punto de fusión de 103 a 107°C; es soluble 1 en 240 partes de agua, 1 en 7 de etanol y 1 en 70 de éter etílico.

SINTESIS

Ludwig y Piech (3) proponen un procedimiento para la preparación de 1,3-propanodiolos 2,2disustituídos y la posterior preparación del dicarbamato.

El metil-n-propil-1,3-propanodiol se prepara por condensación del formaldehído con 2-metil valeraldehído. El 1,3-propanodiol se obtienen por reducción del éster malónico con hidruro de litio y aluminio.

El dicarbamato se prepara a partir de una solución de fósgeno en tolueno a una temperatura de -10°C , la cual se hace reaccionar con otra solución de 2metil-2propil-1,3propanodiol y antipirina en cloroformo, de tal modo que la temperatura de reacción se mantenga entre -5 y 0°C . La mezcla de reacción se deja para que lentamente se adecue a la temperatura ambiente, dejando que la mezcla permanezca en estas condiciones por 12 horas. El clorhidrato de antipirina se remueve por filtración y el clorocarbonato se convierte directamente a la amida al tratar el filtrado con amoníaco gaseoso y enfriamiento moderado. La amida se separa por filtración y se recrystaliza con agua caliente.

Para obtener el derivado clorocarbonado, se concentra el filtrado de tolueno y cloroformo y se destila a presión reducida.

En el caso en que los derivados del dicarbamato permanezcan en solución después del tratamiento con amoníaco, la amida

se obtiene por evaporación del disolvente tolueno-cloroformo bajo presión reducida.

El dicarbamato se recristaliza de agua caliente y se reporta con un rendimiento del 90%.

METODOS DE IDENTIFICACION

ELECTRODO DE MEMBRANA SELECTIVO

La descomposición con álcali (11) y con ácido (12) de soluciones de meprobamato ha resultado un método muy sensible y fácil de operar y de costo muy bajo.

El meprobamato se descompone en amoníaco gaseoso, carbonato de sodio y un diol al calentarse con una solución 1 N de NaOH por lo que se puede usar un electrodo de membrana selectivo al gas CO_2 para determinar el CO_2 desprendido del Na_2CO_3 en la descomposición. El procedimiento consiste en mezclar 200mg de muestra con 10 ml de NaOH 1 N y hervir por 90 minutos. La solución resultante se hace ligeramente alcalina y se diluye a 250 ml. se toma una alícuota de 50 ml y se le añade 5 ml de solución buffer de citrato (pH 4.5) y se incuba por 30 minutos a 20°C . Finalmente se determina el potencial con un electrodo selectivo al gas CO_2 . Alternativamente se establece una curva de calibración para diferentes concentraciones de CO_2 (el electrodo selectivo de CO_2 es marca Orion modelo 95-02).

Por otra parte el meprobamato se descompone en NH_4Cl , CO_2 y un diol cuando se calienta con ác. clorhídrico, por lo tanto puede utilizarse un electrodo selectivo al gas NH_3 para hacer determinaciones. El procedimiento consiste en mezclar 200 mg de muestra y 20 ml de ác. clorhídrico al 20% y hervir por dos horas. A la solución resultante se le ajusta el pH a 6.5 y se diluye a 100 ml, una alícuota de 2 ml se diluye a 100 ml con agua. Se toma una alícuota de 50 ml y se le añade 1 ml de NaOH 10M y se incuba a 20°C por 30 minutos. Finalmente se sumerge el electrodo selectivo de amoníaco y se mide el potencial. Por medio de una curva de calibración se pueden leer las concentraciones de NH_3 .

MÉTODOS CROMATOGRAFICOS

CROMATOGRAFIA EN PAPEL

Clarke (1) resume dos sistemas para separar e identificar el meprobamato por medio de la cromatografía en papel.

El primer sistema consiste en utilizar como disolvente hidróxido de amonio-pentanol (1:9) en una cámara no saturada previamente. El desarrollo es ascendente y se lleva a cabo en 5 horas aproximadamente. El meprobamato se localiza por reacción con el ác. clorhídrico-furfural, el cual produce manchas de color púrpura a azul-negra sobre fondo verde pálido o gris. El meprobamato tiene un R_f de 0.86.

El segundo sistema (1) consiste en utilizar papel impregnado con una solución al 40% de ác. oléico en acetona y secado a temperatura ambiente. El disolvente es ác. acético glacial-agua (1:1) y unas gotas de ác. oléico. La cámara no se satura. El meprobamato se localiza con ác. clorhídrico-furfural, siendo el Rf de 0.71.

Street (10) propone un sistema constituido por papel previamente tratado con una solución de tributirina en acetona al 10% y secado al aire. El disolvente es una solución buffer de acetato (pH 4.58). El desarrollo es ascendente y tarda entre 15 y 20 minutos. La cámara se equilibra por cerca de 15 minutos a 95°C. El revelador es el ác. clorhídrico-furfural; el Rf para el meprobamato es 0.64.

CROMATOGRAFIA EN CAPA FINA

Medina (5) utiliza una placa de vidrio con soporte de sílica gel F₂₅₄ y como disolvente acetato de etilo-benceno-hidróxido de amonio (60:35:5) y cloroformo saturado con amoniaco-metanol (18:1); como revelador para el meprobamato el p-dimetilaminobenzaldehido al 5% en una mezcla de ác. ortofosfórico-metanol (1:1) que da un color amarillo; los Rf para el meprobamato son 0.14 y 0.21 para los dos disolventes.

CROMATOGRAFIA DE GASES

Moffat (6) desarrolla el sistema cromatográfico gas-líquido en el cual la fase estacionaria es la SE-30 del 2 al 2.5% sobre

Chromosorb G en una columna de vidrio. El sistema está acoplado a un sistema de espectrometría de masas. El índice de retención para el meprobamato es de 1790.

Mc Linden y Stenhouse (4) emplean las fases OV-101 y OV-17 al 3% sobre Chromosorb W. El nitrógeno es el gas acarreador y el sistema está acoplado a un detector ultravioleta. El meprobamato presenta un índice de retención de 1800 en la OV-101 y de 2200 en la OV-17 y una absorción en el ultravioleta a 50 nm.

Clarke (1) resume el uso de dos sistemas para la separación del meprobamato. El primero consiste en la fase SE-30 al 1% sobre Chromosorb W en una columna de vidrio; el gas acarreador es nitrógeno y el meprobamato tiene un tiempo de retención de 1.01 relativo a la difenhidramina. El segundo consiste en la fase Apiezoⁿ L al 10% sobre Chromosorb W utilizando argón o nitrógeno como acarreador; el tiempo de retención para el meprobamato es 2.3 relativo al barbital.

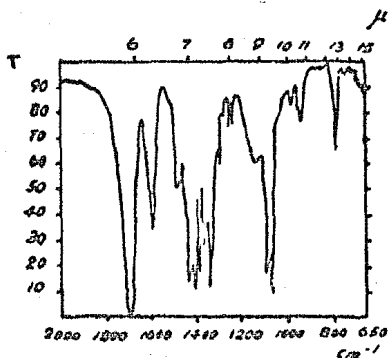
Moffat y colaboradores (7) han empleado 8 diferentes fases estacionarias las cuales muestran un amplio ámbito de polaridad y son de uso común. Para la identificación del meprobamato emplean tanto fases polares como no polares a diferentes condiciones de operación (mencionados en una tabla en el capítulo de anfetaminas). Para el meprobamato, los índices de retención en las 8 fases estacionarias son:

<u>Columna</u>	<u>Indice de retención</u>
SE-30	1790
Apiezon L/KOH	_____
OV-17	2185
Carbowax 20M/KOH	1941
Carbowax 20M	1981
CDMS	1803
DEGS/KOH	_____
DEGS	2199

ESPECTROSCOPIA

ESPECTROSCOPIA INFRARROJA

El meprobamato en una pastilla de bromuro de potasio tiene tres picos principales (1): A 1638, B 1069 y C 1408 cm^{-1} .



ESPECTROSCOPIA DE RESONANCIA MAGNETICA NUCLEAR

El espectro de RMN del meprobamato es presentado por Rulon (9) utilizando un patrón interno de dimetilsulfóxido (DMSO) y tetrametilsilano (TMS) a 60 MHz los picos de absorción caracte-

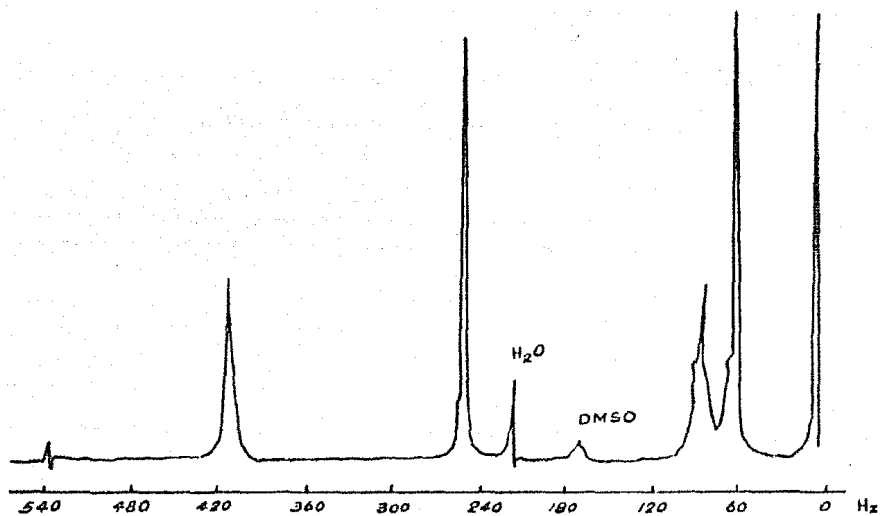
rísticos son en:

$\delta 0.9$ para el H_3-C-C

$\delta 1.3$ para el $C-CH_2-C$

$\delta 3.8$ para el $C-CH_2-O$

$\delta 0.3$ para el $C-NH_2$



REFERENCIAS

1. Clarke E.G.C. Isolation and Identification of Drugs.
Inglaterra. Pharmaceutical Press (1969).
2. Enciclopedia Brittanica.
3. Ludwig B.J. Piech E.C. J. of the American Chem. Soc.
73, 5779 (1951).
4. Mc Linden V.J. y Stonhouse A.M. Forensic Sci.
13, 71 (1979).
5. Medina A.S. Tesis.
6. Moffat A.C. J. of Chromatogr. 113, 69 (1975).
7. Moffat A.C., Stead A.H. y Smalldon K.W. J. of Chromatogr.
90, 19 (1974).
8. Mul6 S.J. Chemical and Biological Aspects of Drug Dependence.
EUA. Editado por Mul6 S.J. y Brill H. CRC Press (1971).
9. Rulon S.P. Meprobamate. Analytical Profiles of Drug Substances.
vol. 1 EUA. Editado por Florey K. Academic Press (1972).
10. street H.V. Acta Pharmacologica et Toxicologica. 19, 312
(1962).
11. Tagami S. Chem. Pharm. Bull. 27, 1820 (1979).
12. Tagami S. Chem. Pharm. Bull. 28, 2642 (1980).

BARBITURICOS

INTRODUCCION

Los barbitúricos pertenecen a las drogas sedantes hipnóticas (2) que actúan para reducir la tensión o para inducir el sueño dependiendo de las dosis usadas. El efecto sedativo se produce cuando se emplean en pequeñas dosis, y el efecto hipnótico cuando se emplean dosis mayores.

Antes de que se empezaran a emplear los barbitúricos como drogas hipnóticas, se emplearon sustancias como el hidrato de cloral, paraldehído, hidrato de amileno y sulfometano y no fue sino hasta 1903 que se sintetizó al barbital y en 1912 se hizo popular el uso del fenobarbital. Se continuó con una serie de drogas derivadas del ác. barbitúrico hasta aproximadamente 1950 cuando se sintetizan otros tipos de drogas como los ansiolíticos (meprbamato y benzodiazepinas).

La duración de la acción de un derivado del ác. barbitúrico se asocia con sus cambios estructurales (13) (por ejemplo, la sustitución de un azufre o un oxígeno en la posición 5 de la molécula) un incremento en las características liposolubles se asocia con un decremento en la duración de la acción, con incremento en la degradación metabólica y algunas veces un incremento en

la potencia hipnótica.

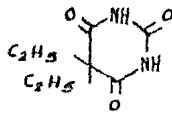
De los barbitúricos más ampliamente usados son el pentobarbital, fenobarbital, secobarbital. El secobarbital actúa rápidamente para inducir el sueño pero su acción no es prolongada, el pentobarbital actúa dentro de los 30 minutos siguientes a su administración, induce el sueño y mantiene un estado de somnolencia por toda una noche (aunque se ha visto que puede producir reacciones de euforia); el fenobarbital es el barbitúrico de acción lenta que se usa más ampliamente, tiene los efectos más prolongados.

La administración continua de barbitúricos, ocasiona dependencia física del tipo alcohol-barbiturato (13). La inducción a este tipo de dependencia, requiere grandes dosis de alcohol o barbituratos, administrados con tal frecuencia que el centro de coordinación nerviosa nunca este completamente libre de droga.

Por otro lado es frecuente que el uso de los barbitúricos a intervalos irregulares, o hasta el punto de continua intoxicación, o el uso diario regular con largos períodos libres, o el uso crónico compulsivo ocasione dependencia psicológica.

COMPUESTOS IMPORTANTES

El ác. barbitúrico (malonilútera ó 2,4,6 trioxo hexahidro pirimidina) pertenece a una clase de compuestos orgánicos llamada diureidos que se encuentra en su forma ceto o onólica.



Los barbitúricos (5) son derivados del ác. barbitúrico, en el cual se reemplazan los hidrógenos del átomo de carbono de la posición 5 por grupos alquil, aril o alicíclicos. son ácidos débiles y forman sales de calcio y sodio solubles.

FENOBARBITAL (5)

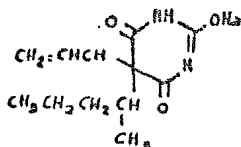
El fenobarbital o fenobarbitona o ác. 5 etil-5 fenil barbitúrico presenta la siguiente estructura:

Es un polvo cristalino con un punto de fusión de 174 a 177°C; es soluble 1 en 1000 partes de agua, 1 en 15 de etanol, 1 en 40 de éter etílico y 1 en 50 de cloroformo.

El fenobarbital sódico es un polvo blanco higroscópico; soluble en agua 1 en 3 partes y 1 en 25 de etanol, insoluble en éter etílico y cloroformo.

SECOBARBITAL SÓDICO (6)

El secobarbital sódico o ác. 5 alil 5 (1-metilbutil) barbitúrico es un polvo blanco higroscópico de sabor amargo muy soluble en agua, soluble en alcohol y practicamente insoluble en éter etílico, su estructura es la siguiente:



Tiene un punto de fusión como ác. libre de 98-100°C y como derivado p-nitro bencilo de 163°C.

SINTESIS**FENOBARBITAL**

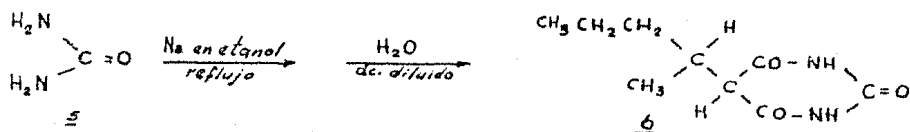
Chamberlain y colaboradores (3) proponen un método para sintetizar ácidos 5,5-alquil fenil barbitúricos entre ellos el fenobarbital a partir de la condensación del fenil acetonitrilo con dietilcarbonato y utilizando sodamida como agente condensante en éter etílico anhidro con agitación continua y reflujo; el producto de reacción es el cianofenil acetato de etilo. Se deben cuidar estas condiciones de reacción o de lo contrario se obtendrá otro producto de reacción.

La etilación del ciano fenil acetato de etilo se lleva a cabo con la reacción en éter etílico anhidro y alambre de sodio,

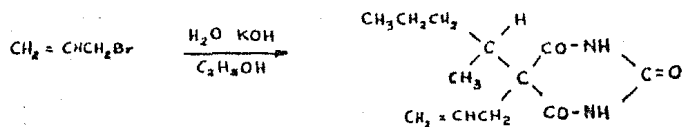
se agrega gota a gota con agitación el ciano fenil acetato de etilo y reflujo que se mantiene por 12 horas o más hasta completar la reacción. El exceso de sodio se destruye agregando alcohol metílico y éter etílico para reemplazar el que se haya perdido. Se añade el yoduro de etilo gota a gota con agitación y se refluja por cuatro días. La reacción se completa cuando la mezcla no se muestra alcalina al papel tornasol; para asegurar la acidez se agregan unas gotas de ác. sulfúrico al 20% y agua para disolver el yoduro de etilo y causar la separación de la capa etérea. La capa etérea contiene el cianoetil fenil acetato de etilo que se destila bajo presión reducida.

El siguiente paso a la condensación del cianoetil fenil acetato de etilo con urea para la formación del ác. 5,5 etil fenil-4-imino barbitúrico; una solución de sodio en etanol se hace reaccionar con el cianoetil fenil acetato de sodio y la urea. La mezcla se agita y se refluja por 8 horas; se destila el alcohol y se extrae con éter etílico el acetato que no reacciona. La solución acuosa se acidifica con ác. clorhídrico obteniéndose un precipitado blanco como producto de reacción.

Por hidrólisis con ác. clorhídrico, el ác. 5,5 etil fenil imino barbitúrico se convierte en el ác. 5,5 etil fenil barbitúrico el cual se obtiene como un producto blanco cristalino al enfriar la solución de reacción.



El siguiente paso es la formación del ác. propil metil carbinil alil barbitúrico 8 por adición de bromuro de alilo 7 a una solución acuosa de etanol y KOH de 6. La mezcla se agita de 2 a 3 días, se concentra, y se enfría para separar el compuesto viscoso 8. El compuesto 6 que no reacciona se extrae en benceno.



Al adicionar éter de petróleo precipita una masa aceitosa del compuesto 8, la cual se endurece cuando se seca.

Para obtener el secobarbital sódico, se añade una solución de NaOH a una solución alcohólica de 8 en proporción equimolecular. La solución filtrada se evapora al vacío obteniéndose el secobarbital sódico en forma sólida.

METODOS DE IDENTIFICACION

REACCIONES COLORIDAS

Velapoldi y Wicks (20) reportan el uso de una serie de reactivos para la identificación presuntiva de barbitúricos entre otras drogas de abuso.

El fenobarbital y los barbitúricos en general, reaccionan específicamente en la prueba de Dille-Koppanyi; los colores desarrollados son registrados por la ISCC-NBS en sus catálogos de colores. Con el reactivo de Dille-Koppanyi modificado, el fenobarbital da un color púrpura encendido a un color púrpura oscuro, con el reactivo de Marquis da un color amarillo-anaranjado pálido, amarillo o café amarillento obscuro; con el reactivo de Zwikker da un color púrpura encendido.*

El pentobarbital y el secobarbital dan los mismos colores con los reactivos mencionados anteriormente.

METODOS CROMATOGRAFICOS

CROMATOGRAFIA EN PAPEL

Clarke (5) propone varios sistemas para la separación e identificación de barbituratos por medio de la cromatografía en papel.

**Inter-society Color Council-National Bureau of Standards.*

Uno de los sistemas consiste en utilizar el papel previamente tratado con ortofosfato trisódico al 10% y secado por calentamiento. El disolvente empleado es el dicloruro de etileno. El desarrollo puede ser descendente y se lleva a cabo en 1 hora y media aproximadamente o ascendente y se lleva a cabo en 10 ó 20 minutos. No es necesaria la saturación de la cámara. El revelador es la luz ultravioleta (245 nm) donde los barbitúricos se muestran como manchas oscuras y si se aplican una pequeña cantidad de fluoresceína en agua-acetona, las manchas se notan con fluorescencia amarilla, lo que las hace más visibles. Los valores de R_f referidos al amilobarbital son: para el fenobarbital 0.09, para el pentobarbital 1.16 y para el secobarbital 0.52.

Otro sistema para separar e identificar barbitúricos consiste en utilizar papel sumergido en una solución del 20 al 30% de formamida en acetona por 10 ó 15 minutos y secado al aire. El disolvente empleado es una mezcla de hidróxido de amonio 5 N - benceno-cloroformo (6:3:13). El desarrollo es descendente y se puede llevar a cabo en un tiempo de 2 a 2 horas y media. La cámara se satura con una solución de formamida en acetona del 20 al 30%. El revelador es el nitrato de plata, el cual produce manchas blancas. Los valores de R_f son: para el fenobarbital 0.07, y para el pentobarbital 0.41; en este sistema no existe una buena separación entre el fenobarbital y el barbital debido a que sus valores de R_f son muy semejantes (0.07 y 0.06).

Otra variación en el sistema consiste en utilizar como disolvente el petróleo ligero. La cromatografía es descendente llevándose a cabo durante 12 horas o durante 4 horas dependiendo de la porosidad del papel. La cámara se satura con una solución de etanol en agua al 60% por 24 horas. Los valores de R_f relativos al quinalbarbital son 0.10 y 0.70 para el fenobarbital y el pentobarbital respectivamente.

street (16) propone un sistema combinado en el cual la cromatografía en papel separa el grupo de barbituratos y el posterior análisis por cromatografía gas-líquido permite separar individualmente los barbituratos. El procedimiento utiliza la celulosa del papel filtro no tratado como fase estacionaria y agua a 95°C como fase móvil. El desarrollo tarda aproximadamente 10 minutos y el R_f del grupo de barbituratos es 0.8. El área del papel impregnado con barbituratos se coloca a reflujos por cerca de 5 minutos con acetona y entonces el contenido se procede a su análisis por cromatografía gas-líquido.

CROMATOGRAFIA EN CAPA FINA

Clarke (5) resume varios sistemas cromatográficos. El primero de ellos consiste en la utilización del disolvente acetona-cloroforno (1:9) sobre placas de vidrio cubiertas con sílica gel G. La cámara se satura con el disolvente y se corre la cromatografía ascendente. Los reactivos de localización son la fluoresceína que produce manchas rosadas, el nitrato mercurioso que produce manchas oscuras, el permanganato de potasio que produce manchas

amarillo-cafés sobre fondo púrpura y el reactivo de Zwikker, el cual produce manchas rosas o verdes. Los valores de Rf son 0.24 y 0.83 para el fenobarbital y el pentobarbital respectivamente.

El segundo sistema tiene como disolvente el ác. acético glacial-benceno (1:9) y no es necesario el equilibrio. El desarrollo es ascendente y el reactivo de localización es el nitrato mercurioso el cual produce manchas blancas sobre fondo gris. Los valores de Rf son 0.36, 0.40 y 0.49 para el fenobarbital, el pentobarbital y el secobarbital. Se puede hacer una variación en el sistema disolvente con hidróxido de amonio-benceno-dioxano (5:75:20) y las mismas condiciones de equilibrio y localización. Los valores de Rf son 0.26, 0.49 y 0.52 para el fenobarbital, el pentobarbital y el secobarbital.

Van Welsum (19) prepara un sistema de disolventes con la siguiente composición: cloroformo-dietiléter-metanol-hidróxido de amonio (75:25:5:1). Utiliza placas recubiertas con sílica gel G calentadas para su activación. El fenobarbital se logra separar adecuadamente de una muestra obtenida del mercado ilícito. Las placas al secarse son tratadas con una solución de ác. sulfúrico-etanol a partes iguales y en seguida se tratan las placas con cloruro de difenil carbazona mercurio (11), los colores para los barbitúricos no están definidos; el Rf del fenobarbital es 0.33.

Tzaw Huang y Tsung Wang (18) reporta la utilización de capas

de poliamida para la identificación de barbitúricos. Las capas se preparan rociándoles solución buffer (pH 10.6) de carbonato de sodio-borato de sodio y secándolas. En los cromatogramas se utilizan hasta 7 sistemas de disolventes; los cromatogramas tardan en desarrollarse entre 60 y 150 minutos. El reactivo revelador es la fluorescencia en solución alcalina. Las manchas se observan de color violeta sobre fondo amarillo fluorescente. Al utilizar un solo disolvente no se logra una buena separación por lo que se hace necesario el uso de otro u otros sistemas disolventes. Por otro lado se obtienen los mismos resultados si la capa de poliamida se encuentra soportada sobre poliéster o sobre una placa de vidrio. A continuación se presenta un cuadro de resultados con los 7 sistemas disolventes:

Sistemas de disolventes:

	1	2	3	4	5	6	7
Fenobarbital	0.57	0.55	0.43	0.33	0.37	0.48	0.47
Pentobarbital	0.65	0.71	0.70	0.61	0.72	0.67	0.71
Secobarbital	0.74	0.76	0.65	0.61	0.84	0.70	0.74

Disolventes:

1. Cloroformo-dietil éter-ác. acético glacial (4:1:0.05).
2. n-Hexano-dietil éter-ác. acético glacial (1:1:0.01).
3. Dietil éter-n-hexano-cloroformo-ác. acético glacial (2:1:1:0.05).
4. Ciclohexano-dietil éter-ác. acético glacial (1:1:0.01).

5. *n*-Hexano-*n*-butanol-ác. acético glacial (4:1:0.05).
6. Cloroformo-metil etil cetona-ác. acético glacial (9:1:0.05).
8. Cloroformo.

CROMATOGRAFIA DE GASES

Moffat (12) ha desarrollado un sistema cromatográfico gas-líquido en el cual la fase estacionaria es la SE-30 al 2-2.5% que es una fase de baja polaridad. El soporte empleado en las separaciones generalmente es el Chromosorb G en una columna de vidrio y el acarreador es el argón. El sistema está acoplado a un espectrómetro de masas. El fenobarbital tiene un índice de retención de 1950, el pentobarbital de 1750 y el secobarbital de 1780.

Brochman-Hanssen y Svendsen (1) proponen la separación cromatográfica de barbitúricos sobre diversas fases líquidas como el Apiezon del 1 al 2% soportado sobre Chromosorb W y usando como acarreador el argón.

Parker y Kirk (14) afinan la técnica cromatográfica utilizando la fase SE-30 al 5% sobre polvo de ladrillo refractario. El fenobarbital presenta un tiempo de retención de 20.1 min, el pentobarbital de 8.8 min y el secobarbital de 9.7 min. La utilización de estas condiciones se puede extender al análisis de microcantidades de barbitúricos.

CROMATOGRAFIA LIQUIDA

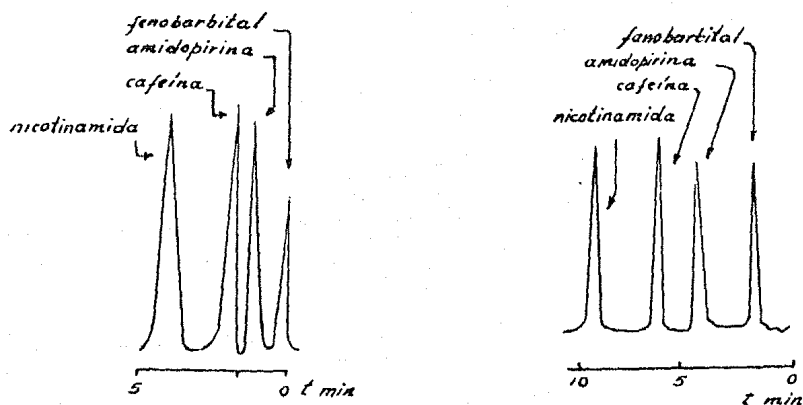
Lee Chan y colaboradores (11) han empleado la cromatografía líquida de alta presión para la separación de drogas de abuso en un tiempo de 30 a 40 minutos; el sistema consiste en un gradiente en la columna de Corasil II o Supelcosil-ATF 230. El cromatógrafo Nester-Faust (Perkin Elmer) contiene una columna de acero inoxidable acoplado a un detector ultravioleta. Los disolventes empleados son ciclohexilamina, metanol y ciclohexano en columnas de Corasil II y Alumina Woelm B 18 en 4 condiciones diferentes de disolvente y columna.

El fenobarbital tiene un tiempo de retención de 3.47 en la columna de Corasil II y el disolvente metanol 1.5% y ciclohexilamina 0.2% en ciclohexano y el secobarbital 1.48 en las mismas condiciones (el tiempo de retención relativo de 1.0 indica 8.85 min).

si se emplea un gradiente en la columna de Corasil II para separar drogas más polares; el gradiente de disolventes consiste en etanol 0.5% , dioxano 1.25%, ciclohexilamina 0.2% en hexano y etanol 10 %, dioxano 20%, ciclohexilamina 1.2% en hexano.

Gimet y Filloux (9) describen un método para separar alcaloides sobre una columna de sílica gel. El mismo sistema puede aplicarse al análisis de compuestos como los barbitúricos.

Thomas y colaboradores (17) pretenden la optimización de un análisis cromatográfico en base al uso de dos tipos de disolventes y un soporte de sílice (Spherosil XOA 600 Normatom). Los disolventes empleados son el isooctano-óxido de diisopropilo (1:1) y el metanol-óxido de diisopropilo (1:1). La eficiencia de la columna resulta mayor cuando la longitud y el diámetro de la columna son de 10 x 0.6 cm y la velocidad del flujo de 120 ml/h. se acopla un detector de ultravioleta a 254 nm: a continuación se presenta una figura comparativa entre los dos tipos de columnas empleadas.



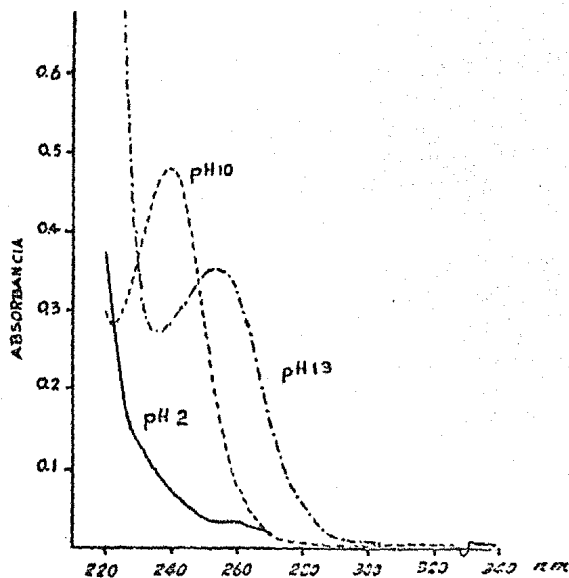
ESPECTROSCOPIA

ESPECTROSCOPIA ULTRAVIOLETA

Clarke (5) recopila unos máximos de absorción para los barbi-

túricos: el *p*-hidróxifenobarbital en solución a pH 10 presenta un máximo a 244 nm y en solución de pH 13 un máximo de 249 nm.

Elvidge (8) reporta valores de absorción máxima para el fenobarbital a diferentes valores de pH, obteniendo para pH 10, 240 nm y para pH 13, 256 nm.

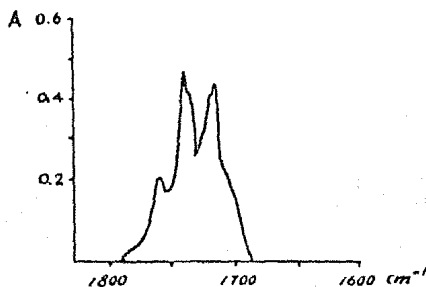


Comer (6) reporta un máximo de absorción para el fenobarbital sódico al 0.0013% en una solución de hidróxido de sodio al 0.003%; dicho valor es 241 nm (E 17, 1cm, 362).

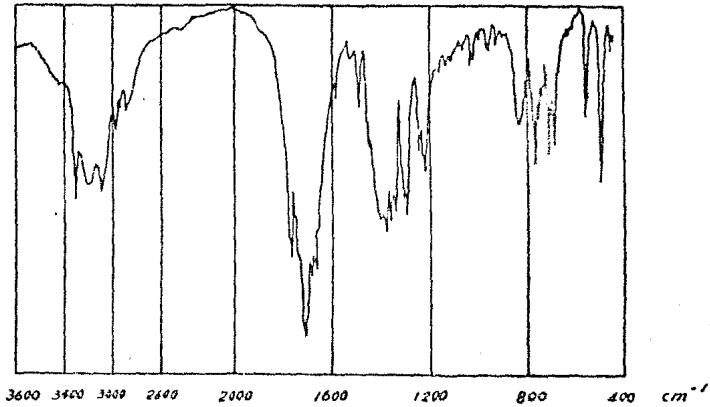
ESPECTROSCOPIA INFRARROJA

Guerin y colaboradores (10) reportan el espectro de absor-

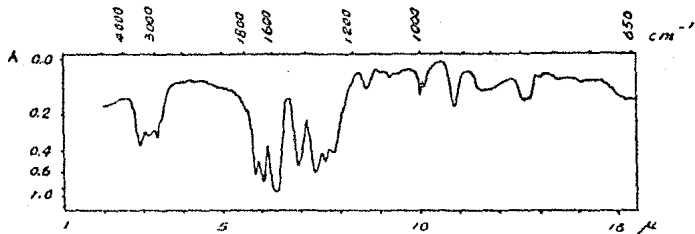
ción en el infrarrojo para el fenobarbital en CH_2Cl_2 mostrando un pico de absorción en 3365 cm^{-1} debido al enlace N-H y tres picos en 1762 , 1740 y 1714 cm^{-1} debidos a los grupos carbonilos.



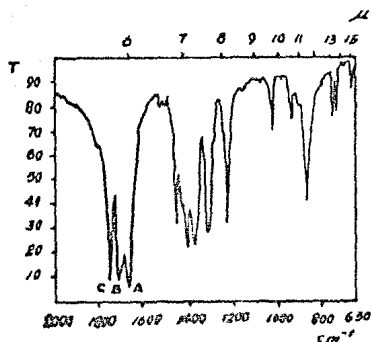
Chao y colaboradores (4) reportan el espectro infrarrojo del fenobarbital en una pastilla de KBr. Presenta picos de absorción entre 3080 y 3220 cm^{-1} debido al estiramiento del enlace N-H, en 1710 y 1770 cm^{-1} debido al estiramiento C=O, en 1500 y 1590 cm^{-1} por vibraciones del esqueleto aromático, entre 1250 y 1450 cm^{-1} por estiramiento del enlace C-N de la amida, en 830 cm^{-1} por deformación de N-H y por último en 720 y 770 cm^{-1} por deformación fuera del plano del enlace C-H del fenilo monosustituído.



El espectro de absorción en el Infrarrojo del secobarbital es reportado por Comer (6). El espectro presenta una banda en 3200 cm^{-1} debido al enlace N-H y uno en 1650 cm^{-1} cuando el átomo de carbono dialquí sustituido acarrea el grupo butilo.



El espectro de absorción en el Infrarrojo del pentobarbital en pastilla de KBr es reportado por Clarke (5) y muestra los picos de absorción en A 1685, B 1719 y C 1744 cm^{-1} .

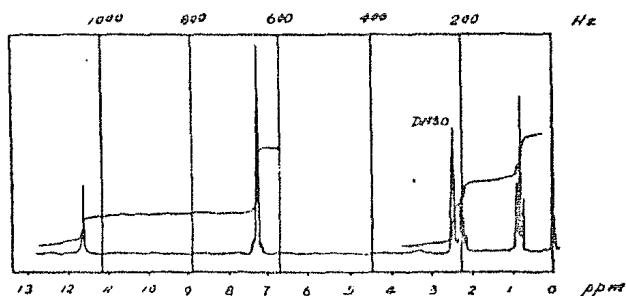


ESPECTROSCOPIA DE RESONANCIA MAGNETICA NUCLEAR

Elvidge y colaboradores (7) usan el agua tritiada y un catalizador de platino para analizar drogas por resonancia magnética nuclear del tritio. Los resultados muestran que el procedimiento de intercambio permite la incorporación satisfactoria del tritio en posiciones aromáticas estables. El espectro del fenobarbital en CDCl_3 se realiza a 96 MHz y se usa tetrametilsilano como patrón interno. La figura siguiente muestra una señal del hidrógeno aromático meta en 7.43 ppm y de 7.37 ppm para el hidrógeno aromático para.

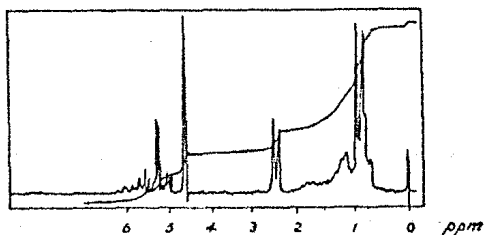


Chao (4) reporta el espectro de RMN para el fenobarbital en sulfóxido de dimetilo y se muestra a continuación.



Se caracteriza por tener un triplete para el grupo metilo en 0.8 ppm, un cuarteto para el grupo CH_2 en 2.2 ppm y dos singuletes para el grupo fenilo en 7.3 ppm y para el grupo N-H en 11.6 ppm.

Comer (6) reporta el espectro de RMN para el secobarbital sódico, el cual presenta un triplete en 0.9 ppm debido al metilo terminal del radical butilo, un doblete en 0.96 ppm debido al metilo que sustituye un hidrógeno del butilo, un multiplete en 1.3 ppm por los hidrógenos de la cadena alifática, un doblete en 2.68 ppm para el CH_2 del alilo y un multiplete en 4.9 a 5.8 ppm para el grupo $\text{CH}_2=\text{CH}$.



REFERENCIAS

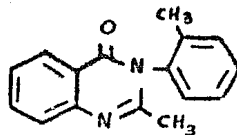
1. Brachmann-Hansen E. y Svendsen A.B. J. Pharm. Science. 51, 318 (1962).
2. Cárdenas de O.O. Toxicomanía y Narcotráfico: aspectos legales. México, Fondo de Cultura Económica (1974).
3. Chamberlain J.S., Chap J.J. Spauling L.B. J. of American Chem. Soc. 57, 352 (1935).
4. Chao H.K.C. Phenobarbital. Analytical Profiles of Drug Substances vol. 7. EUA. Editado por Florey K. Academic Press (1972).
5. Clarke E.G.C. Isolation and Identification of Drugs. Inglaterra. Pharmaceutical Press (1969).
6. Comer I. sodium secobarbital. Analytical Profiles of Drug Substances vol. 1 EUA. Editado por Florey K. Academic Press (1972).
7. Elvidge J.A., Jones J.R., Saljoughian M. J. of Pharm. Pharmacol. 31, 509 (1979).
8. Elvidge W.F. J. of Pharm. Pharmacol. 13, 219 (1940).
9. Gimet R. y Filloux A. J. of Chromatogr. 177, 333 (1979).
10. Guerin J., Dumas J.M. y sandorfy C. Can. J. of Chem. 58, 2080 (1980).
11. Lee Chan M., Whetsell C. y Mc Chesney J.B. J. of Chrom. Science 12, 512 (1974).
12. Moffat A.C. J. of Chromatogr. 113, 69 (1975).
13. Mulé S.J. Chemical and Biological Aspects of Drug Dependence. EUA. Editado por Mulé S.J. y Brill H. CRC Press (1971).
14. Parker K.D. y Kirk P.L. Anal. Chem. 33, 1378 (1961).
15. Patente EUA. 1,954, 429 (1934).
16. street H.V. J. of Chromatogr. 48, 291 (1970).
17. Thomas J.P., Brun A., Bounine J.P. Analisis 8, 265 (1980).
18. Tzaw Huang J. y Tsung Wang K. J. of Chromatogr. 31, 587 (1967).
19. Van Welsun R.A. J. of Chromatogr. 78, 237 (1973).
20. Velapoldi R.A. y Wicks S.A. J. of Forensic Sci. 20, 636 (1975).

METACUALONA

INTRODUCCION

La metacualona está clasificada como un hipnótico (1) junto con los barbitúricos. Actúa para reducir la tensión o para inducir el sueño. Su abuso causa severos estados de depresión. La dependencia psicológica que causa está asociada a ciertos patrones de uso (10) como el de la administración diaria con largos períodos libres y el uso crónico compulsivo con cortos o ningún período libre; sin embargo el problema más grave que se presenta es cuando llega a causar dependencia física.

La metacualona pertenece a la serie de las quinazolinonas, el 2 metil-3-o-tolil 4 (3H) quinazolinona:



Es un polvo blanco cristalino (2) con un punto de fusión de cerca de 115°C. Es insoluble en agua y soluble en etanol, éter etílico y cloroformo.

El clorhidrato de metacualona es un polvo blanco cristalino

con un punto de fusión de 255 a 265°C (3). Es insoluble en agua; soluble en etanol y éter etílico.

SINTESIS

Kacker y Zaheer (5) sintetizan la serie de 4 quinazolonas obtenidas por el método de Grimmel y colaboradores (4) que consiste en la preparación del ác. *N*-acetil antranílico por acción del anhídrido acético sobre el ác. antranílico suspendido en benceno. La preparación de la metacualona continúa con la condensación de partes equimoleculares de ác. *N*-acetil antranílico y de *o*-toluidina disuelta en tolueno seco. Una cierta cantidad de tricloruro de fósforo disuelta también en tolueno se agrega por goteo durante 15 minutos. El contenido del matraz se pone a reflujo en baño de aceite a 130-135°C durante 2 horas; posteriormente, la mezcla de reacción se alcaliniza con una solución de carbonato de sodio y el tolueno se remueve por destilación con vapor. Los subproductos de reacción (anilina y *o*-nitroanilina) se aíslan por filtración y tratando el producto de reacción con cloruro de hidrógeno seco en solución etérea o alcohólica para obtener como sólidos otros subproductos (*o*-toluidina). La metacualona se regenera tratando los clorhidratos con hidróxido de amonio diluido y frío y se recristaliza de alcohol etílico. El clorhidrato de metacualona se prepara por adición de ác. clorhídrico y precipita, dando un punto de fusión de 248-250°C (5) con un rendimiento total del 48%.

MÉTODOS DE IDENTIFICACION

FORMACION DE CRISTALES

Clarke (2) presenta dos pruebas para la formación de cristales de la metacualona. La primera consiste en la adición de solución de permanganato de potasio que con la metacualona da unos cristales en forma de láminas aserradas.

La segunda consiste en la adición de una solución de carbonato de sodio para formar un cúmulo de prismas.

REACCIONES COLORIDAS

Velapoldi y Wicks (14) reportan el uso de reactivo de Mandelin para la identificación presuntiva de la metacualona entre otras drogas de abuso. Los colores desarrollados son registrados en la ISCC-NBS*. Para la reacción de la metacualona con reactivo de Mandelin se observa un color anaranjado-rojo obscuro o fuerte.

MÉTODOS CROMATOGRÁFICOS

CROMATOGRAFIA EN PAPEL

Clarke (2) resume varios sistemas para la separación e identificación de la metacualona por medio de la cromatografía en papel.

Uno de los sistemas consiste en utilizar papel previamente tratado con una solución al 5% de citrato de sodio y secado a

*Inter-society color Council-National Bureau of standards.

temperatura ambiente por una hora. El disolvente empleado es una solución de ác. cítrico en agua y n-butanol (1.3:8.7) si es necesario se agrega agua para mantener una gravedad específica de 0.843a 0.844. El desarrollo es ascendente y tarda aproximadamente 5 horas. No es necesaria la saturación en la cámara. Los reveladores pueden ser la luz ultravioleta a 254 nm o el vapor de yodo. La metacualona tiene un Rf de 0.94.

Otro sistema (12) es el constituido por papel previamente tratado con una solución de tributirina en acetona al 10% y secado al aire. El disolvente es una solución buffer de acetato (pH 4.58). El desarrollo es ascendente y tarda entre 15 y 20 minutos. La cámara se equilibra por cerca de 15 minutos a 95°C. El revelador es la luz ultravioleta; el Rf para la metacualona es 0.06; puede haber variación en el disolvente (buffer de fosfatos, pH 7.4) y en la temperatura de saturación (86°C), lo cual ocasiona que el Rf para la metacualona sea de 0.04.

CROMATOGRAFIA EN CAPA FINA

Mc Linden y Stenhouse (7) proponen un sistema cromatográfico para la metacualona. Dicho sistema se fundamenta en la utilización de la cromatografía en capa fina, la cromatografía gas-líquido y la espectrofotometría ultravioleta. Este sistema utiliza tres tipos de disolventes: el primero consiste en una mezcla de cloroformo-metanol (90:10), el segundo, metanol-hidróxido de amonio (100:1.5) y el tercero, cloroformo-acetona (90:10). Los dos

primeros sistemas son más resolutivos para la metacualona. Los autores no reportan los valores de R_f .

sunshine (13) presenta un procedimiento general, el cual utiliza la capa de sílica gel G y como disolvente el hidróxido de amonio-metanol (1.5:100). La cámara se equilibra durante una hora. El desarrollo es ascendente y se lleva a cabo en 30 minutos aproximadamente. La metacualona se localiza con yodo platinato de potasio acidificado y tiene un R_f de 0.70.

Daenens y Van Booven (3) realizan un estudio muy completo para la identificación de quinazolinonas en el mercado ilícito. Entre otras técnicas emplean la cromatografía en capa fina utilizando la capa de sílica gel G y los disolventes iso octano-benceno-dietilamina (25:5:5:2) y ciclohexano-dioxano-acetona-dietilamina (25:5:5:1) donde la metacualona tiene valores de R_f de 0.32 y 0.44 respectivamente. También utiliza la capa de polvo de celulosa (Macherey-Nagel & Co., Düren) (MN-Poligram CEL 300) y como disolvente hexano-dietilamina (98:2), la metacualona tiene un R_f de 0.87. Para los tres casos los reveladores pueden ser yodo platinato de potasio o reactivo de Dragendorff.

CRONATOGRAFIA DE GASES

Moffat (8) ha desarrollado un sistema cromatográfico gas-líquido en el cual la fase estacionaria es la SE-30 del 2 al 2.5% que es una fase poco polar y es de las más usadas para el análisis de drogas. El soporte cromatográfico está acoplado al sis-

tema de espectrometría de masas. El índice de retención para la metacualona es 2180.

Mc Linden y Stenhouse (7) emplean las fases OV-101 y OV-17 al 3% sobre Chromosorb W. El nitrógeno es el gas acarreador y el sistema está acoplado a un detector ultravioleta. La metacualona presenta un índice de retención de 2150 en la OV-101 y de 2820 en la OV-17 y una absorción de 233 nm.

Daenens y Van Boven (3) para la identificación de quinazolinonas emplean la columna de OV-101 al 25% en Gas Chrom Q y la OV-17 al 3% sobre Gas Chrom Q. El gas acarreador es el nitrógeno. Los tiempos de retención relativos a la codeína son 0.52 en la OV-101 y 0.53 en la OV-17.

Zoccolillo (15) describe la preparación y el uso de una columna de cromatografía empacada con esferas de vidrio de cal-sosa recubiertas con bencen sulfonato de sodio y sucesivamente con capas de dos fases estacionarias, la primera es polar (Carbowax 20M o FFAP) y la siguiente es no polar (Apiezon L o SP 525). Las características aromáticas de la fase no polar SP-525 son las responsables de los altos valores de los tiempos de retención para drogas como la metacualona. El tiempo de retención es de 13.83 en relación al n-octacosano; la temperatura de operación para esta columna es de 240°C.

Moffat y colaboradores (9) han empleado 8 diferentes fases

estacionarias, las cuales muestran un amplio ámbito de polaridad y son de uso común. Para la identificación de la metacualona emplean tanto las fases polares como no polares a diferentes condiciones de operación (mencionadas en una tabla en el capítulo de anfetaminas). Para la metacualona, los índices de retención en las 8 fases estacionarias son:

<u>Columna</u>	<u>Índice de retención</u>
SE-30	2095
Aplezon L/KOH	2182
OV-17	2553
Carbowax 20M/KOH	3050
Carbowax 20M	3227
CDMS	—
DEGS/KOH	2746
DEGS	3630

CROMATOGRAFIA LIQUIDA

Lee Chan y colaboradores (6) separan drogas de abuso por cromatografía líquida de alta presión entre ellas a la metacualona en un tiempo de 30 a 40 minutos. El sistema consiste en un gradiente en la columna de Corasil IIo Supelcosil-ATF 230. Este método se emplea principalmente para efectuar una purificación primaria antes de la identificación espectral. El cromatógrafo empleado es el Nester-Faust (Perkin Elmer) con una columna de acero inoxidable y un detector ultravioleta. Los disolventes empleados son: Ciclohexilamina 0.2%, etanol 0.5% y dioxano

1.25% en hexano para Skelly B en la columna de Corasil II, se puede proveer una buena separación para drogas como la metacualona que tiene un tiempo de retención relativo a 0.37 (el tiempo de retención relativo de 1.00 indica 8.86 min).

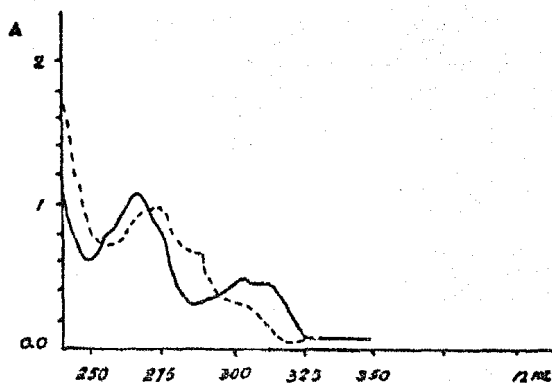
ESPECTROSCOPIA

ESPECTROSCOPIA ULTRAVIOLETA

Las muestras de metacualona obtenidas en cromatografía son sujetas al estudio espectrofotométrico la mayoría de las veces.

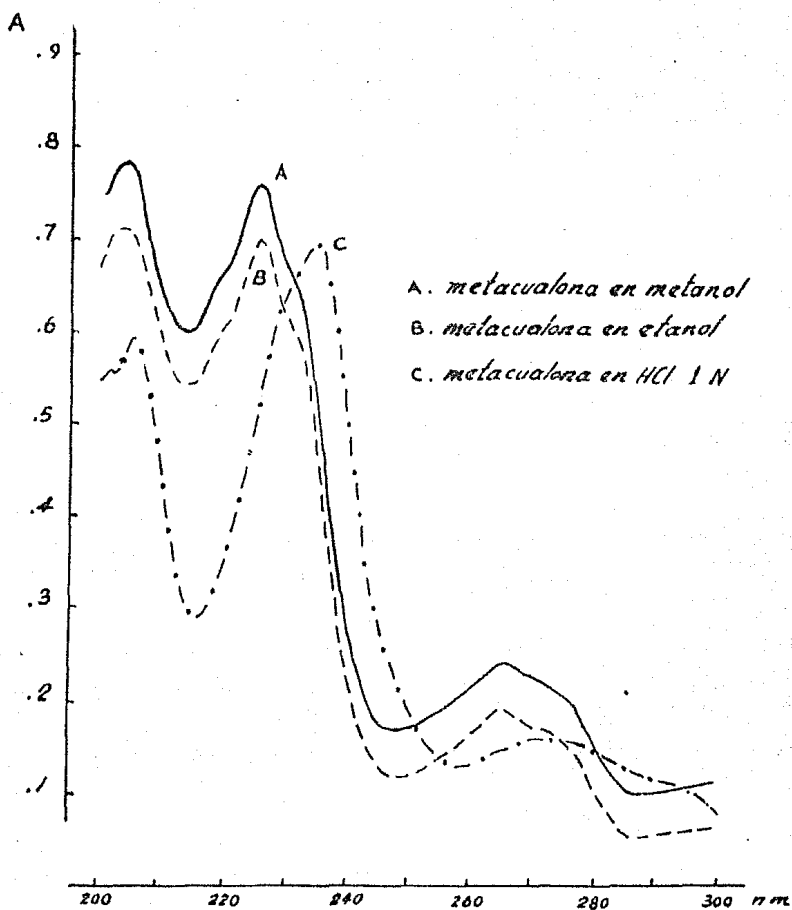
La metacualona en etanol tiene máximos en 225, 263, 304 y 316 nm (2); en ác. clorhídrico tiene un máximo de absorción cerca de 234 nm (E 1%, 1cm, 1280 a 1340) y cerca de 269 nm (E 1%, 1cm, 290 a 320).

Daenens y Van Boven (3) reportan la absorción de la molécula de metacualona por medio de radiaciones ultravioleta. La metacualona en etanol en medio alcalino tiene valores de absorbancia (E 1%, 1cm) en 225 nm (1452), 264 nm (365), 304 nm(151) y 315 nm (132). La línea punteada, muestra el espectro de la metacualona en una muestra acidificada con ác. sulfúrico 6N.



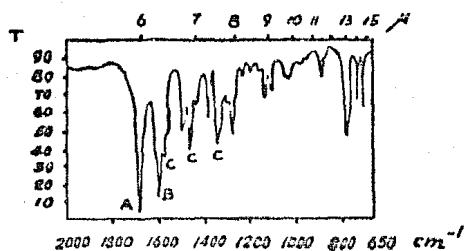
Patel (11) reporta diversos valores de absorción en el ultravioleta para la metacualona en 4 diferentes medios; a continuación se presenta una tabla con valores de absorción:

<u>solvente</u>	<u>$\lambda_{\text{máx.}}$ (nm)</u>	<u>$\lambda_{\text{mín.}}$ (nm)</u>	<u>$\frac{0.1\%}{\text{E l cm}}$ do máx.</u>
Metanol	225.5	214.0	140.9 (35.26×10^3)
	265	249	38 (9.51×10^3)
Etanol	225.5	214	139.6 (34.94×10^3)
	al 95%	265	249
HCl (1N)	235	215.5	133 (33.42×10^3)
	≈ 270	258.5	30.8 (7.71×10^3)
HCl (0.1N)	234.5	215.5	133.4 (33.39×10^3)
	≈ 270	257.5	31.4 (7.88×10^3)



ESPECTROSCOPIA INFRARROJA

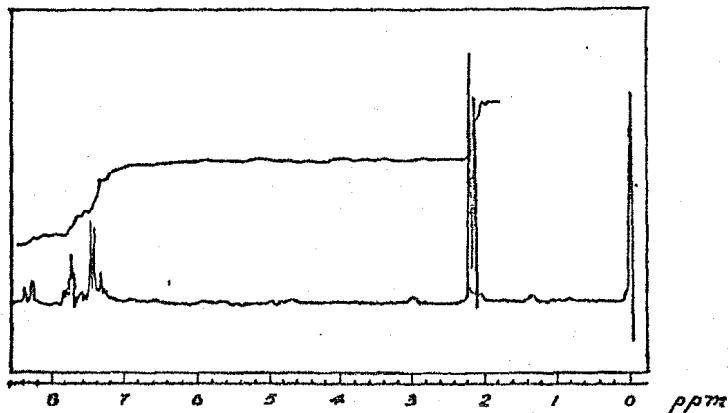
Daenens y Van Boven (3) registran el espectro infrarrojo de la metacualona en una pastilla de bromuro de potasio. Dicho espectro presenta picos característicos de absorción en: A 1682, B 1590, C 1335 ó 1465 ó 1565 cm^{-1} .



ESPECTROSCOPIA DE RESONANCIA MAGNETICA NUCLEAR

Daenens y Van Boven (3) registran el espectro de resonancia magnética nuclear de la metacualona. La metacualona presenta dos singletes para los grupos metilo del anillo quinazolinona y del toliil en 2.1 y 2.18 ppm. Los protones en el ámbito de 7 a 8.4 muestran un multiplete como resultado del traslape de los protones de los dos anillos fenólicos. La referencia es el tetra metil silano.

A continuación se presenta un espectro de RMN de la metacualona en CCl_4 obtenido por Patel (11); dicho espectro tiene las mismas características que el obtenido por Daenens y Van Boven.



REFERENCIAS

1. Cárdenas de O.O. Toxicomanía y Narcotráfico: aspectos legales. México Fondo de Cultura Económica (1974).
2. Clarke E.G.C. Isolation and Identification of Drugs. Inglaterra. Pharmaceutical Press (1969).
3. Daenens P. y Van Boven M. J. of Forensic Sci. 23, 552 (1976).
4. Grimmel J. J. of the American Chem. Soc. 68, 542 (1949).
5. Kacker I.K. y Zaheer S.H. J. of Indian Chem. Soc. 28, 344 (1951).
6. Lee Chan M., Whetsell C. y Mc Chesney J.B. J. of Chrom. Science. 12, 512 (1974).
7. Mc Linden V. y Stenhouse A. Forensic Sci. 13, 71 (1979).
8. Moffat A.C. J. of Chromatogr. 113, 69 (1975).
9. Moffat A.C., Stead A.H. y Smalldon K.W. J. of Chromatogr. 90, 19 (1974).
10. Mulé S.J. Chemical and Biological Aspects of Drug Dependence. E.U.A. Editado por Mulé S.J. y Brill H. CRC Press (1971).
11. Patel D.M. Methaqualone. Analytical Profiles of Drug Substances, vol. 4 E.U.A. Editado por Florey K. Academic Press (1972).
12. Street H.V. Acta Pharmacologica et Toxicología 19, 312 (1962).
13. Sunshine I. American J. of Clinical Pathology. 40, 576 (1963).
14. Velapoldi R.A. y Wicks S.A. J. of Forensic Sci. 20, 636 (1975).
15. Zoccolillo L. J. of Chromatogr. 178, 311 (1979).

CONCLUSION

La actividad pericial en materia de identificación de drogas de abuso es fundamentalmente un auxiliar de los órganos encargados de la impartición de justicia. Dicha actividad consiste en proveer, para su aplicación, conocimientos y pruebas científicas para resolver algunos de los problemas que plantea la administración de justicia.

Esta monografía contribuye en forma manifiesta a las funciones del perito químico, y la factibilidad de utilizar los métodos recopilados en este trabajo dependen de varios factores:

- 1. con relación a la muestra a analizar. La cantidad de muestra utilizada varía para cada uno de los métodos, siendo preciso establecer el tamaño para cada uno de los análisis, generalmente se utilizan cantidades que van desde los microgramos hasta los miligramos.*
- 2. con relación al equipo del laboratorio. Es obvio que la disponibilidad del equipo mencionado a través de la monografía (IR, UV, RMN, Cromatografía, etc.) favorece notablemente las funciones del perito, aunado esto a los*

conocimientos firmes en el campo de la química.

Un análisis crítico de cada una de las técnicas mencionadas, es necesario para poder establecer criterios de identificación:

- 1. Reacciones coloridas. Es una técnica relativamente simple aunque los resultados deben ir apoyados en procedimientos confirmativos.*
- 2. Formación de cristales. Es una técnica relativamente simple y los resultados dependen de la confirmación con patrones establecidos y de las condiciones de reacción.*
- 3. Cromatografía en papel y capa fina. son técnicas muy reproducibles y continuamente aparecen sistemas que implementan la eficiencia del método.*
- 4. Cromatografía de gases. Es una técnica compleja y costosa, que nos da resultados muy confiables.*
- 5. Cromatografía líquida. Es una técnica compleja y costosa pero muy sensible, también nos da resultados confiables.*
- 6. Espectroscopía. Los resultados son seguros; son técnicas instrumentales complejas y costosas, esto aparece co-*

mo una limitante en el análisis y la determinación de las drogas.

Debido a que no se trata de un trabajo de carácter experimental sino de la recopilación de generalidades y métodos de identificación de algunas drogas, que coadyuvan al establecimiento de criterios científicos para un mayor desarrollo de las Ciencias Penales en esta área, se puede concluir que este trabajo cumple con los objetivos que se expusieron de una manera más amplia al inicio de éste.