

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO  
ESCUELA NACIONAL DE CIENCIAS QUIMICAS

ESTUDIO DE LOS ALCALOIDES DE LA  
IPECACUANA DEL VALLE DE MEXICO  
CON APLICACION ESPECIAL DE LA CROMATOGRAFIA



TESIS

que para su examen profesional de  
química farmacéutica bióloga,  
presenta la alumna

MARTHA SCHWARZ

México, D. F., Julio de 1949



Universidad Nacional  
Autónoma de México



**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.

**A mis padres.**

**A mis maestros y compañeros.**

**A los Sres. Oúsmicos de los  
Laboratorios "Hormona," S. A.**

## **ESTUDIO DE LOS ALCALOIDES DE LA IPECACUANA DEL VALLE DE MEXICO CON APLICACION ESPECIAL DE LA CROMATOGRAFIA**

La actual guerra mundial y sus consecuencias han cambiado completamente el aspecto industrial de los países. México es uno de los más afectados por estos cambios, pues su industria ha estado basada en gran parte en la importación y exportación. La industria química y la farmacéutica han trabajado en su mayor parte con materias primas importadas del extranjero. Esto era natural, ya que el transporte era relativamente fácil y seguro y los precios hacían costear la fabricación de productos medicinales o químicos con materias importadas.

La ipecacuana, objeto de estudio de esta tesis, solía traerse de la América del Sur, especialmente del Brasil a un costo no muy elevado. El Brasil exportaba la mayor parte a Europa y a los Estados Unidos de América en donde se extraía el alcaloide principal de la planta, la emetina, que México compraba al estado puro, cristalizado. Antes de la guerra, el precio de la emetina importada de Alemania era aproximadamente de 600.00 pesos por kilo. Ahora cuesta diez veces más, o sea de 6,000 a 7,000 pesos.

De aquí se comprenden las grandes ventajas que México pudiera obtener, al preparar la emetina en el país mismo, siendo el alcaloide muy utilizado en las preparaciones medicinales.

Este trabajo ha tenido dos finalidades:

- 1.) Obtener y cuantear los alcaloides de la ipecacuana extranjera para compararla con la del país.
- 2.) Determinar, si las plantas mexicanas que están en el comercio bajo el nombre de "ipecacuana", efectivamente tienen los mismos alcaloides que la extranjera y si las cantidades son suficientes para su explotación.

## CAPITULO I.

### Métodos de extracción de los alcaloides totales

La obtención de las plantas necesarias para su estudio tropieza con bastantes dificultades. Desde luego se ha obtenido raíz de ipecacuana entera y en polvo, procedente de América del Sur. Esta raíz tiene las características indicadas en las botánicas: 0.3 a 0.5 cm., de espesor, color gris obscuro, olor casi nulo, sabor amargo y las estrangulaciones características de este grupo de raíces. Probablemente se trate del *Cephaelis ipecacuana* Rich.

La Farmacopea Nacional y otros libros, como el Humboldt y Bonpland hablan de una planta mexicana, encontrada por Vicente Cervantes en el Valle de México y que no es una rubiácea sino una violácea, designada con el nombre de *Ionidium poligalifolium*. De esta planta se ha perdido el rastro.

En el mercado de la Merced y en algunas casas comerciales se venden raíces con el nombre de "ipecacuana" y que han sido objeto de estudio de este trabajo, que según dicen, proceden del Valle de México.

Estas raíces son de color café grisáceo, 0.2 a 0.5 cm. de espesor y presentan estrangulaciones transversales profundas, que no abarcan toda la circunferencia de la raíz; su olor y sabor son nulos, a diferencia de la planta extranjera que, como se ha dicho, es amarga, el corte histológico, visto al microscopio con aumento seco débil, presenta una capa suberosa oscura con células irregulares, después una capa parenquimatosa, amarillo clara con células poligonales y médula más oscura; los haces libero-leñosos se presentan como pequeños conglomerados de color café.

Hay varios métodos para extraer los alcaloides totales de la ipecacuana, pero la mayoría se basan en el agotamiento del polvo alcalinizado por medio de un disolvente apropiado y después de eliminado el disolvente, se disuelve el residuo con un ácido diluido,

del que se precipitan los alcaloides de nuevo por un álcali.

Se citan los siguientes métodos de extracción más importantes:

**Método de Remington:** La ipecacuana finamente molida se mezcla con amoníaco y se agota con éter; operación que puede hacerse ya sea en un Soxhlet, hirviendo con refrigerante a reflujo o simplemente en embudo de separación. Del éter se extraen los alcaloides con ácido diluido y éste casi neutralizado con sosa se agita con éter o cloroformo para eliminar las impurezas. En la solución ácida se tienen los alcaloides totales. Remington tiene, asimismo, un método para separar los diferentes alcaloides, que se describirá en otro lugar.

El método de Remington se ha seguido como lo indica el libro y con la variante de usar como procedimiento de extracción la percolación y como disolvente, en un caso el éter, indicado en el método y en otro, el alcohol de 80°. Otra variante consistió en tratar el líquido alcohólico obtenido por la percolación, con acetato de plomo pulverizado y disuelto en la menor cantidad de agua. Esta operación se continúa hasta precipitación total de taninos y otras materias extrañas. Entonces se trata la solución por ácido sulfhídrico para precipitar el plomo, y finalmente el sulfhídrico excedente se elimina haciendo burbujear una corriente de aire. Este método no da buen resultado, pues el acetato de plomo precipita también la mayor parte de los alcaloides, que se pierden en esta forma y no se pueden cuantear.

**Método de Hager:** 12 gs. de polvo de ipecacuana se agitan varias veces en un recipiente con tapón esmerilado con 90 gs. de éter y 30 gs. de cloroformo. A los 5 minutos de agitación se añaden 10 cc. de amoníaco y se agita a menudo durante media hora, después se añaden 10 cc. de agua y se agita hasta que el polvo se aglomere. Se decantan 100 gs. de la solución clara que equivalen a 10 gs. del polvo, puesto, que se considera, que el agua y el amoníaco han sido absorbidos por la droga y los alcaloides han pasado en su totalidad a la capa éter-clorofórmica que sobrenada. Este líquido se trata con 25, 15 y 10 cc. de ácido clorhídrico al 1% en un embudo de separación, hasta que la reacción de Meyer resulte negativa. La solución ácida acuosa se regresa al embudo de separación y se agota con porciones sucesivas de éter-cloroformo (2:3) hasta que unas gotas de la solución agitada, evaporada y recuperada con HCl al 1% no den turbiedad con el reactivo de Meyer.

La solución éter-clorofórmica se destila y el residuo se seca a baño-maría hasta peso constante. El peso dará los alcaloides totales contenidos en 10 gs. de droga.

Si se desean titular los alcaloides, se disuelve el residuo en 5cc. de alcohol, se añade agua hasta ligera turbidez y se titula con HCl 0.1-N y hematoxilina como indicador. 1cc. del ácido equivale a 0.0254 gs. de alcaloide. Se obtienen valores ligeramente más bajos, que los gravimétricos.

El método descrito por Hager da muy buenos resultados. Se ha practicado además de la manera mencionada con cantidades mayores que las indicadas y como variantes se han introducido la desengrasada de la droga no alcalinizada, con éter. El polvo se seca después y el éter utilizado para desengrasar, no da la reacción de Meyer, de manera que no existe el peligro de anastar parte de los alcaloides al efectuar el desengrasado. También se ha hecho la extracción en Soxhlet con refrigeración enérgica para evitar una evaporación excesiva del disolvente. Otra manera es, hacer la extracción como indica Hager, pero agregando nuevas porciones de éter-cloroforno, después de decantar la primera, hasta que gotas de la solución, evaporadas y recuperadas con HCl diluido ya no den la reacción de Meyer. En esta forma no hay necesidad de operar sobre el líquido medido ya que se han extraído los alcaloides de toda la cantidad de polvo pesado. Por último se exprime la droga en un lienzo y con los líquidos concentrados un poco, se sigue el procedimiento de Hager.

**Método de Kunz-Krause:** (Obra de Klein). El polvo de la corteza desengrasada con éter y secada, se agota con alcohol; el alcohol se elimina y el extracto que queda se trata con cloruro de hierro, en cantidad de 10-13% del peso original del polvo, para precipitar los taninos. La mezcla así obtenida, se trata con sosa concentrada, hasta reacción alcalina fuerte, la mezcla se seca a baño-maria y después de pulverizarlo se trata con alcohol caliente hasta agotamiento. Después de desalojar el alcohol, se obtiene la emetina impura, que se disuelve en ácido sulfúrico diluido y con amoníaco se procede a una precipitación fraccionada. Se disuelve el precipitado en éter de petróleo a ebullición, del que se separa la emetina por enfriamiento, como sustancia blanca, amorfa. Este método separa desde un principio la emetina. Klein describe también un método de obtención para la cefelina que se verá más adelante.

El método anterior se ha practicado en dos diferentes formas: el extracto alcohólico se dividió en dos; la diferencia consistió en filtrar la primera mitad después de agregarle el cloruro férrico y la otra mitad no se filtró. Se nota, que en el primer caso, al filtrar después de agregado el cloruro férrico, se pierde la mayor parte de los alcaloides, a tal grado, que no conviene seguir adelante con

el método. En la otra mitad se obtiene un rendimiento sumamente bajo de emetina. En este método se pierde parte del material, ya que se presentan dificultades, como es la de pulverizar el residuo alcalinizado que es bastante córneo.

**Método de Courtois:** La raíz de ipecacuana finamente pulverizada, se mezcla con sosa al 1/3, en cantidad tal, que el producto final quede pulverulento. Se agota el polvo entre 60 y 70°C con 8 veces su peso de una mezcla de 1 parte de benzol y 5 de gasolina y se repite el tratamiento 5 o 6 veces hasta agotamiento completo. La solución benzólica se agita con  $H_2SO_4$  0.1-N pasando los alcaloides al estado de sulfatos. Se decanta y se trata con amoníaco en ligero exceso que precipita los alcaloides que se disuelven por agitación en éter. Los licores etéreos se destilan concentrando a 300 o 400cc por kg. de polvo y se agitan con NaOH 0.2-N que disuelve solamente los alcaloides de función fenólica (cefelina y psicotrina). Las otras bases quedan en el éter. La solución acuosa sódica A y la etérea B son tratados separadamente para aislar los diferentes alcaloides.

Este método se practica utilizando una vez el Soxhlet para la extracción y otra vez refrigerante de reflujo. Como disolvente, se substituyó en una ocasión la gasolina por el éter de petróleo de alto punto de ebullición (66°). No dió resultados satisfactorios.

En la obra de Skinner se citan métodos de cuanteo en el extracto fluido de ipecacuana. Existe un método de extracción mecánico y otro manual que no se describirán en este trabajo.

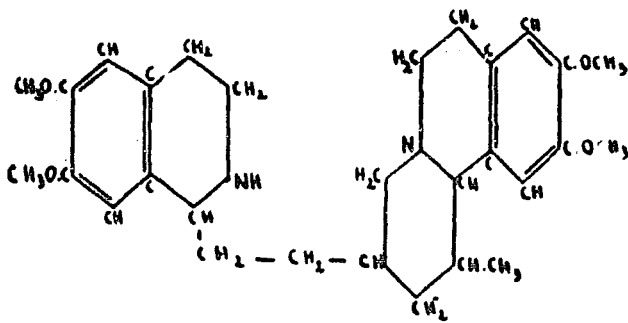
La Farmacopea Mexicana cita un ensayo de alcaloides de la ipecacuana, que es una variante del método de Hager.

## CAPITULO II.

### Los principales alcaloides

Los principales alcaloides de la ipecacuana son: la emetina:  $C_{29}H_{40}O_4N_2$ , la cefelina:  $C_{28}H_{34}O_4N_2$  y la psicotrina:  $C_{29}H_{36}O_4N_2$ . Además de éstos, se encuentran la 0-Methylpsicotrina:  $C_{27}H_{38}O_4N_2$  y la emetamina:  $C_{29}H_{36}O_4N_2$  o  $C_{30}H_{36}O_{4.4}N_2$  en cantidades tan pequeñas, que no se tratarán en este trabajo.

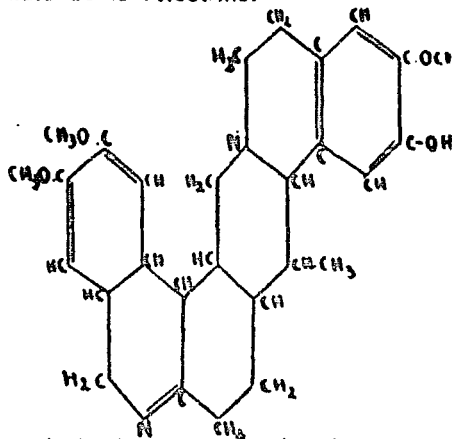
Las fórmulas estructurales de los tres alcaloides principales están a discusión, aceptándose las dos siguientes para emetina, tomadas del "Traité de Pharmacie Chimique" de Courtois.



**Emetina**

- Hydrochlorur
- Hydrobromur
- Nitrat de I
- Sulfat de I
- Cloroplanir

Fórmula de la Psicotrina:



**Cefelina**

- Hydrochlorur
- Hydrochlorur
- Hydrobromur

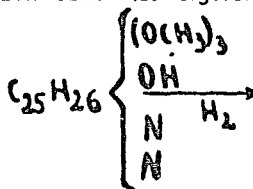
**Psicotrina**

- Hydroiodur
- Nitrat de I
- Sulfat de I
- Oxalat ac

**OMetilpsico**

- Sulfat de
- Monohidrat
- Hydrobromur
- Hydrooxalat
- Picrat de C

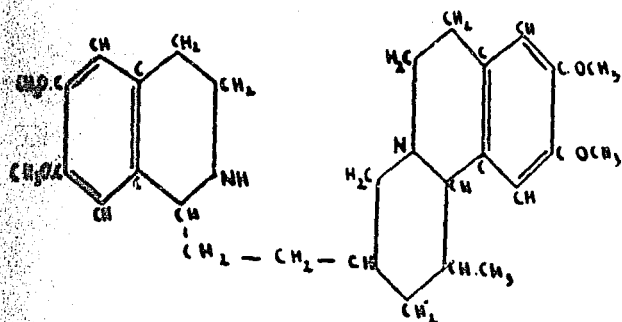
Estos alcaloides pueden sufrir las siguien a otro:



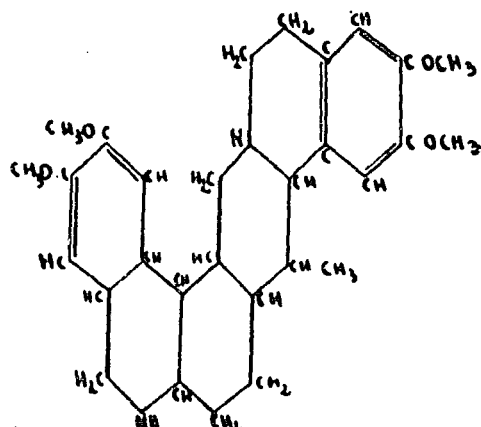
Psicotrina

**Emetamina**

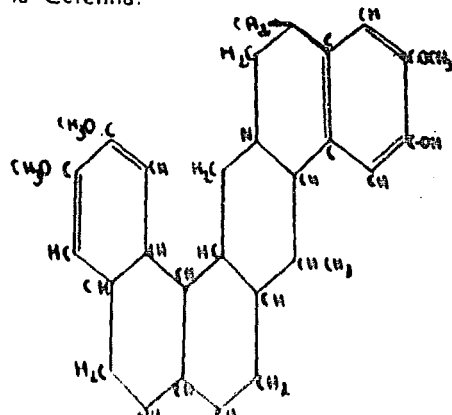
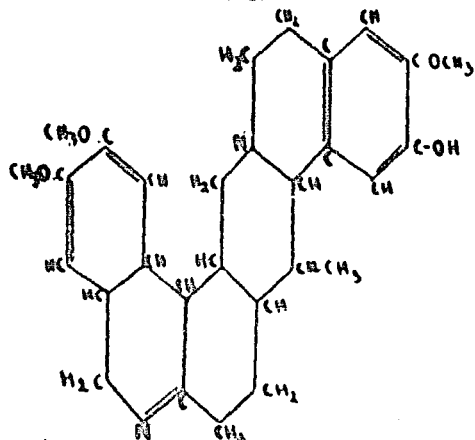
- Hydrobromur
- Hydrooxalat
- Hydrochlorur
- Hydroiodur
- Nitrat de I
- Picrat de I



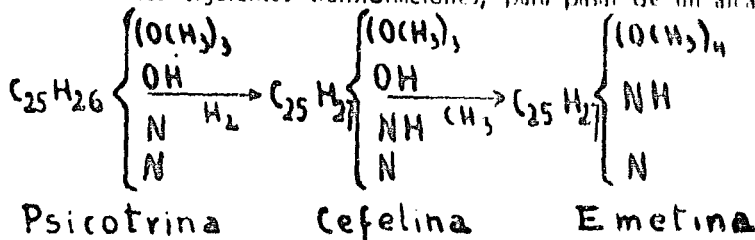
Fórmula de la Psicotrina:



Fórmula de la Cefelina:



Estos alcaloides pueden sufrir las siguientes transformaciones, para pasar de un alcaloide a otro:



Psicotrina

Cefelina

Emetina

NOMBRE	FORMULA	PUNTO DE FUSION	Poder Rotatorio $[\alpha]_D^{20}$
<b>Emetina</b>	$C_{20}H_{10}O_4N_2$	74°	-25.8a -32.7° (alcohol 50°)
Hidrocloruro de E.	B.2HCl.7H <sub>2</sub> O	235-255°	+11a +27° (agua) +53° (HCl)
Hidrobromuro de E.	B.2HBr.4.6 H <sub>2</sub> O.	250-260°	+12 a +15 2° (agua)
Hidroyoduro de E.	B.2HI.3H <sub>2</sub> O.	235-238°	
Nitrato de E.	B.2HNO <sub>3</sub> .3H <sub>2</sub> O. 2HNO <sub>3</sub>	188-245°	
Sulfato de E.	B.2H <sub>2</sub> SO <sub>4</sub> .7H <sub>2</sub> O.	205-245°	
Cloroplaninato de E.		253-265°	
<b>Cefelina</b>	$C_{20}H_{10}O_4N_2$	115-116°	- 43.4°(cloroformo)
Hidrocloruro de C.	B.2HCl.7H <sub>2</sub> O.	345-270°	+25 a +29.5° (agua)
Hidrocloruro ácido de C.		84-86°	
Hidrobromuro de C.	B.2HBr.7H <sub>2</sub> O.	266-293°	
<b>Psicotrina</b>	$C_{15}H_{10}O_4N_2.4H_2O$	120-138	
Hidroyoduro de P.	B.2HI.	200-222	
Nitrato de P.	B.2HNO <sub>3</sub> .H <sub>2</sub> O.	184-187°	
Sulfato de P.	B.2H <sub>2</sub> SO <sub>4</sub> .3H <sub>2</sub> O.	214-217°	+ 19.9 (agua)
Oxalato ácido de P.	B.2HC <sub>2</sub> O <sub>4</sub> .4.5 H <sub>2</sub> O	140-145°	
<b>OMetilpsicotrina</b>	$C_{15}H_{10}O_4N_2$	123-124	+ 12° (alcohol seco)
Sulfato de O M	B.H <sub>2</sub> SO <sub>4</sub> .7H <sub>2</sub> O	147	+5.41° (agua)
Monohidrato de O M	B.H <sub>2</sub> SO <sub>4</sub> .H <sub>2</sub> O		+ 48.0° (agua)
Hidrobromuro de O M	B.2HBr.4H <sub>2</sub> O	150-156	+ 45.2° (agua)
Hidrooxalato de O M	B.2HC <sub>2</sub> O <sub>4</sub> .3.5H <sub>2</sub> O	150-152	
Picrato de O M		147-175	
<b>Emetamina</b>	$C_{20}H_{10}O_4N_2$	150-154	+ 11.6° (alcohol seco)
Hidrobromuro de Em	B.HBr.2H <sub>2</sub> O	210-225	+ 24.3a - 22° (agua)
Hidrooxalato de Em	B.2H <sub>2</sub> C <sub>2</sub> O <sub>4</sub> .3H <sub>2</sub> O	172°	+ 6.1 (agua)
Hidrocloruro de Em	B.2HCl.8.5H <sub>2</sub> O	77-80°	+ 12.5° (agua)
Hidroyoduro de Em		208-274°	
Nitrato de Em	B.2HNO <sub>3</sub> .2H <sub>2</sub> O	165-166	
Picrato de Em		147-173	

## TABLA DE SOLUBILIDADES

Alcaloides	Alcohol	Eter	Cloroforme	Benceno	Petróleo	Agua	Alcális	Acetona
Emetina	may soluble	may soluble	may soluble	menos soluble	menos soluble	poco soluble		
Hidroyoduro de E.						poco soluble		
Sulfato de E.						may soluble		
Cefelina	may soluble	menos soluble	may soluble			insoluble	soluble	
Prisetrina	may soluble	poco soluble	may soluble	poco soluble		poco soluble		soluble
Sulfato de P.						may soluble		

### FORMAS CRISTALINAS Y AMORFAS DE LOS ALCALOIDES

**Emetina:** polvo blanco amorfo, sensible a la luz, la cual lo amarillea. Da precipitados con el yoduro de potasio, yodo-mercuriato de potasio, yodo-bramutato de potasio y ácido pírico.

**Hidrocloruro de emetina:** se separa del agua caliente en agujas algodonosas incoloras, del agua fría en prismas gruesas transparentes. (De soluciones saturadas frías.)

**Hidrobromuro de emetina:** agujas largas, delgadas, incoloras. (Del agua)

**Hidroyoduro de emetina:** del alcohol o del agua en agujas sedosas en forma de rosetas.

**Sulfato de emetina:** agujas blancas algodonosas.

**Cloroplatinato de emetina:** amorfo.

**Cefelina:** agujas incoloras. Es precipitable por los reactivos usuales de los alcaloides, semejante a la emetina.

**Hidrocloreuro de cofelina:** prismas gruesas

**Hidrocloreuro ácido de cofelina:** de soluciones muy ácidas en agujas finas.

**Hidrobromuro de cofelina:** del ácido hidrobromico diluido en prismas incoloros.

**Sulfato de cofelina:** Hidroyoduro y Nitrato son amorfos.

**Psicotrina:** Se le obtiene por extracción de las aguas madres de la emetina y la cefelina con cloroformo o por recristalización de la acetona o alcohol. Prismas grandes, amarillentos, con fluorescencia azul pálida.

**Hidroyoduro de psicotrina:** del ácido hidroyódico diluido cristaliza en agujas amarillas microscópicas

**Nitrato de psicotrina:** del agua cristaliza en agujas sedosas incoloras.

**Sulfato de psicotrina:** del agua cristaliza en escamas amarillo pálidas.

**Oxalato ácido de psicotrina:** agujas casi incoloras.

Para la identificación de los alcaloides se hace uso de reactivos, que en su mayor parte son generales para todos los alcaloides y solamente algunos son especiales por los de la ipecacuana

El reactivo de Beuchardat contiene yodo y yoduro de potasio y agua, y en soluciones neutras o ligeramente alcalinas da precipitado color café; el reactivo de Meyer, compuesto de nitrato de mercurio, yoduro de potasio y agua da en las soluciones clorhídricas de alcaloides un precipitado blanco o un filamento amorfo. El reactivo de Dragendorff contiene sulfato de bismuto, ácido clorhídrico, yoduro de potasio y agua y produce un precipitado rojo-anaranjado. Otros reactivos generales son el de Erdmann, que consta de ácido nítrico, ácido sulfúrico y agua, el de Marquis, solución de formalina en ácido sulfúrico y el de Lalor, que es una solución sulfúrica de selenio de amonio.

Como reactivos especiales de alcaloides de la ipecacuana tenemos el reactivo de Frohde, que es ácido sulfomaldéico, el reactivo de Mandelin o sea ácido sulfomaldéico, también se usa como reactivo el cloruro de hierro, el reactivo de Millón, acetato de mercurio y otros. El reactivo de Frohde tiene la particularidad de reaccionar con los alcaloides solamente cuando éstos se encuentran al estado sólido. Con soluciones de alcaloides no se desarrolla coloración alguna.

Los alcaloides dan con estos reactivos las siguientes reacciones:

La emetina se disuelve en el reactivo de Fröhde con coloración verde esmeralda y en el Mandelin con coloración verde olivo que pasa a verde puro.

La cefelina en solución alcohólica da con el cloruro de hierro primero una coloración café rojiza, luego verde azulada. Con ácido sulfomolibdico da color rojo-café, luego azul y por último verde, que se decolora al cabo de algunas horas. Con ácido sulfovanádico da color verde olivo permanente, con el reactivo de Millón a temperatura ordinaria color violeta, que pasa por todos los colores hasta el café obscuro. Con acetato de mercurio al 2% da al calentar coloración violeta que se va obscureciendo hasta tomar un tinte café-grisáceo obscuro.

La psicotrina con el cloruro de hierro toma primero coloración café-rojiza y más tarde se precipitan copos de color negro-azulado. El clorhidrato de psicotrina da con el cloruro de hierro coloración azul.

La base del alcaloide se disuelve en ácido sulfomolibdico con coloración azul.

De todas estas características, como puntos de fusión, solubilidades, reacciones y formas cristalinas, se puede uno valer para llevar a cabo la caracterización de los diferentes alcaloides, si éstos se encuentran en cantidades suficientes.

### CAPITULO III

#### Cuanteo de los principales alcaloides

La cantidad de alcaloides totales varía notablemente en las diferentes clases de ipecacuanas. Como promedio se cita para las plantas suramericanas 2.07 a 2.9% de alcaloides totales, pero puede subir hasta 4% y según algunos autores aún hasta 7%. En estas especies comerciales 1.5% sería el promedio de contenido de emetina y 0.5% de cefelina. Los demás alcaloides están en cantidades muy pequeñas.

En la obra de Klein existen los siguientes datos:

Emetina: 1.35%, cuando el total es de 2.7%. (Carr, Pyman, Hesse.)

Cefelina: alrededor de 0.25%.

Psicotrina: muy pequeñas cantidades. Según Hager: 0.1 a 0.2%.

O-Metylpsicotrina: más o menos 0.015 a 0.035%.

Emetamina: 0.002 a 0.006%.

Mientras que Courtois da el cuadro siguiente:

	MINAS		Grosso	JOSORE	CARTAGENA	
	I	II			I	II
Emetina	1.31	1.00	1.62	1.03	0.61	1.13
Ipecamina	0.53	0.36	0.53	0.25	0.22	0.32
Hidroipecamina						
Cefelina	0.60	0.62	0.52	0.45	0.74	0.81
Psicotrina	0.06	0.05	0.06	0.04	0.05	0.06

Los valores están dados en porcientos.

Según la Farmacopea Mexicana la ipecacuana del país tiene la mitad del contenido de alcaloides que la extranjera, por lo que se debería administrar la doble dosis.

Para el cuanteo de los alcaloides más importantes se han descrito varios métodos. Según el método descrito por Remington, al tratar la solución acuosa, que contiene los alcaloides, por la sosa, se precipita la emetina, mientras que la cefelina, siendo una base fenólica, queda en solución.

La emetina se separa por extracción con éter y después de purificación se convierte en hidrocioruro. La cefelina en la solución alcalina se precipita tratándola primero con ácido y luego con amoníaco. Este alcaloide puede convertirse después en emetina por metilación, por ejemplo con sulfato de metilo o hidróxido de fenil-trimetilamonio. Por este procedimiento se aumenta el rendimiento fundamentalmente.

En su "Traité de Pharmacie Chimique", describe Courtois, que después de haber extraído los alcaloides con éter y concentrado el líquido, se agita con sosa 0.2-N que disuelve completamente los alcaloides de función fenólica: cefelina y psicotrina. Las otras bases quedan en el éter. La solución acuosa sódica A y la etérea B se tratan separadamente para aislar los diferentes alcaloides.

El licor alcalino A se neutraliza por ácido clorhídrico y luego se alcaliniza con amoníaco. Precipitan los alcaloides. Tratando con éter se disuelve solamente la cefelina, quedando la psicotrina insoluble. Por evaporación del éter se obtiene la cefelina cristalizada en largas agujas.

La solución etérea B se adiciona de una solución del ácido oxálico en éter, que precipita los alcaloides al estado de oxalatos. Se disuelven en agua caliente y se le añade una solución de bromuro de sodio hasta ligero enturbiamiento. Después de dos horas de reposo se forman cristales constituidos por una mezcla de bromhidrato de emetina y de bromhidrato de hidroipecamina, mientras que la ipecamina queda en solución y es precipitada por amoníaco. Se purifica el alcaloide por disolución en ácido acético diluido, seguida de una nueva precipitación por el amoníaco. Se lava y se seca a 30°.

La mezcla de bromhidratos de emetina y de hidroipecamina se disuelve en agua; el bromhidrato de emetina cristaliza primero, mientras que la hidroipecamina, muy soluble, queda en las aguas madres; es fácil preparar las bases respectivas por un tratamiento semejante al indicado para la ipecamina.

El método de Klein separa desde un principio la emetina, disolviéndolo en éter de petróleo hirviendo de donde precipita por enfriamiento. Para la separación de la cefelina, se precipita el extracto alcohólico de la raíz de ipecacuana con acetato de plomo básico, se concentra el filtrado después de haber eliminado el plomo y el residuo se recoge con ácido diluido, tratando luego la solución con álcali y éter. La emetina pasa al éter, mientras que la cefelina permanece en la solución alcalina, de donde se puede poner en libertad, separándola así de la emetina.

Como trabajo práctico se han hecho diez determinaciones por el método de Hager o sus variantes, de los cuales 6 corresponden a la ipecacuana extranjera y 4 a la del país. Como alcaloides totales se obtuvieron los siguientes resultados:

**Ipecacuana Extranjera:**

2.33%

2.95 „

2.65 „

3.28 „

2.50 „

2.55 „

---

16.56 : 6-2.76%

**Ipecacuana Mexicana:**

0.15%

0.20 „

0.19 „

0.20 „

---

0.74 : 4-0.19%

**Promedio de Alcaloides totales.**

**Promedio de alcaloides totales.**

Cuanteando la emetina en la ipecacuana suramericana se encontraron los valores: 0.5%, 0.73% y 0.97% y para la cefelina: 0.28%, 0.20% y 0.45%. La psicotrina no se ha cuanteado por encontrarse en cantidades sumamente pequeñas, lo mismo que los demás alcaloides. La separación se llevó a cabo tomando en cuenta las diferentes solubilidades y controlando con los puntos de fusión

y el reactivo de Fröhde. Para la emetina se han encontrado los siguientes puntos de fusión:

de 74 a 80°

de 73 a 74°

de 72 a 78°

y para la cefelina:

de 110 a 120°

de 114 a 116°

de 110 a 118°

La emetina se ha obtenido cristalizada como bromhidrato de 0.035g de la base del alcaloide resultaron 0.040g de bromhidrato de emetina. Al microscopio se ven agujas largas, incoloras, a veces reunidas en rosetas. Su punto de fusión está entre 245 y 250°.

En la ipecacuana mexicana no se llevó a cabo la separación, debido a la reducida cantidad de alcaloides contenidos en ella.

Además de los métodos descritos por Hager, que se llevaron a la práctica, se ensayaron dos veces los métodos de Courtois, dos veces el de Klein y cuatro veces el de Remington. Estos ensayos también se hicieron con el objeto de separar los diferentes alcaloides, lo que se logró sólo cualitativamente, ya que en el curso del método, sobre todo al tratar de obtener los alcaloides puros cristalizados, se perdió parte del material. Otra dificultad consiste en las solubilidades, que no son absolutas y muchas veces se obtienen una mezcla de alcaloides, en vez de obtener uno puro.

## CAPITULO IV

### Estudio cromatográfico de los alcaloides

El método cromatográfico, fundado por M. Tswett consiste en principio en filtrar la solución para analizar, a través de un tubo que contiene un adsorbente adecuado. Lavando con el disolvente se desarrolla un cromatograma con zonas coloridas más o menos marcadas. Se ha practicado este método sobre todo con colorantes de la carotina y con clorofila, pero según opinión de Tswett, quien ha trabajado con resultados positivos en otras substancias, debe existir una serie de compuestos químicos, coloridos o incoloros que obedecen a las mismas leyes.

La elección del adsorbente es de suma importancia, ya que de ella depende el éxito de toda separación. Hasta ahora se ha experimentado con óxido de aluminio, carbonato de calcio y azúcar. Han tenido buen resultado las mezclas como talco-azúcar; óxido de aluminio-tierra de infusorios etc. El medio debe ser completamente homogéneo para evitar que el cromatograma resulte borrado.

Fujio Hayashi describe el uso del carbón de sangre para separar diferentes anticárcos. En vez de tierra de infusorios, que es de costo elevado en Europa, se ha estado usando el óxido de aluminio activado, preparado por métodos especiales.

El aparato original de Tswett consiste en un frasco de 3 litros, conectado a un manómetro y que sirve como receptáculo de presión. Al frasco está conectado un tubo bastante ancho en el que se produce cierta presión por medio de una pera de hule que se puede aislar herméticamente del resto del aparato mediante una pinza de Mohr. El tubo muestra reparte la presión y presenta varios apéndices en los que están conectados los aparatos de filtración, consistentes en receptáculos cilíndricos terminados en forma de alargada-

dera de 30 a 40 mm., de largo y de 2 a 3 mm., de diámetro. El embudito de filtración se conecta al tubo grueso mediante un tapón que cierre perfectamente, un tubo de vidrio y un pedazo de tubo de hule y por medio de pinzas de Hoffmann se puede aislar cada embudo de separación del aparato.

Este aparato se usa para la adsorción de pequeñas cantidades de soluciones. Para cantidades mayores se recomienda usar un tubo más largo conectado a un matraz de vacío.

Como medio adsorbente se puede usar una substancia pulverizada insoluble en el disolvente. Debe asegurarse en cada caso, que las substancias no sufran alteración por el adsorbente. Este debe ser lo más finamente pulverizado posible y completamente seco. La parte inferior del tubo de adsorción se obstruye con un tapón denso de algodón, luego se llena al adsorbente y se comprime con un bien ajustado émbolo de madera. En la obra de Klein se describe como largo de la columna 4 a 5 cm. El aparato usado para este trabajo consistió de un tubo de 20 a 25 cm. de largo por 1.5 a 2 cm. de diámetro, que una vez cargado con el adsorbente bien comprimido, se conecta mediante tapones de hule apropiados al matraz de vacío. El extremo superior del tubo también se obstruye con una capa de algodón. El vacío se hace durante un minuto antes de pasar la solución, lo que ayuda a comprimir la columna. Se humedece el adsorbente con el disolvente y se pasa la solución problema. Cuando ya ha bajado casi todo el líquido, se lava con el disolvente puro, lo que sirve para revelar el cromatograma. Eliminado el disolvente de la columna, se desaloja el adsorbente del tubo de vidrio y se divide en las zonas necesarias para su análisis posterior.

Cuando las zonas están muy claramente limitadas, se puede llevar a cabo una separación cuantitativa, pero esto sucede en raros casos. Algunas veces es bueno examinar los cromatogramas con rayos ultravioletas, para observar las coloraciones o fluorescencias que se producen.

Con la ipecacuana del país se han hecho cromatografías en varios medios de adsorción. Del polvo alcalinizado se extrajeron los alcaloides con alcohol de 80° haciendo primero una tintura al 1 por 10, que se pasó por permutita bien pulverizada. El cromatograma presenta una zona estrecha color café claro y seis zonas amarillas de color casi uniforme.

La tintura concentrada al 1 por 1 se pasa por óxido de aluminio en un tubo más estrecho y corto que los usados para las demás cromatografías. Se presentan tres zonas mal limitadas: una

café clara, otra amarilla y la tercera rosada. Usando como adsorbente el carbonato de calcio, también se distinguen tres zonas: una incolora, otra café clara y la última rosada. Para revelar los cromatogramas se usó el alcohol de 60°.

Con la tintura de ipecacuana extranjera se hicieron ensayos sobre carbonato de calcio. Las tinturas diluidas al 1 por 2.5 y 1 por 5 presentan tres zonas, siendo en el primer caso la coloración más intensa: zona casi blanca, zona débilmente morada y zona café clara.

Las diluciones al 1 por 10 y 1 por 20 de la misma tintura, presentan cromatogramas semejantes, disminuyendo la intensidad de las coloraciones con las diluciones.

Examinando los tubos con luz ultravioleta bajo lámpara de cuarzo y usando un fondo oscuro, se observa lo siguiente:

#### IPECACUANA MEXICANA:

Adsorción en carbonato de calcio.

Zonas: (de arriba abajo).

1. amarilla.
2. verde con fluorescencia.
3. gris.
4. blanco.

Adsorción en permutita.

Zonas:

1. blanca.
2. verde con fluorescencia muy ligera.

Adsorción en óxido de aluminio.

Zonas:

1. blanca.
2. amarilla.
3. verde con fluorescencia.
4. verde sin fluorescencia.

#### IPECACUANA EXTRANJERA:

Adsorción en carbonato de calcio.

Dilución al 1 por 2.5.

Zonas:

1. fluorescencia verde.
2. gris.
3. verde claro sin fluorescencia.
4. blanco.

Dilución al 1 por 5.

Zonas:

1. verde grisáceo.
2. verde con fluorescencia.
3. gris.
4. blanco.

Dilución al 1 por 10.

Zonas:

1. gris verde.
2. verde con fluorescencia muy ligera.
3. blanco.

Dilución al 1 por 20.

Zonas.

1. verde gris.
2. verde claro.
3. blanco.

La columna de carbonato de calcio, en la que se había hecho la adsorción de tintura de ipecacuana extrajera a la dilución de 1 por 5, se extrajo del tubo, empujándola con una varilla de vidrio y se dividió en tres partes. Estas se hirvieron separadamente con alcohol, para extraer los alcaloides en caso de existir en el adsorbente. Las porciones alcohólicas fueron evaporadas y recuperadas con ácido clorhídrico diluido. Tratados con el reactivo de Meyer, en la solución correspondiente a la parte superior de la columna no se presentó reacción alguna, en la correspondiente a la región media, una reacción muy ligera y habla reacción intensa en el líquido perteneciente a la parte inferior del tubo. Esto significa, que la intensidad de las coloraciones y fluorescencias que se presenta por tratamiento con los rayos ultravioletas no están en relación con la cantidad de alcaloides contenidos en el cromatograma, en cambio, las zonas que se distinguen a simple vista, si pueden dar algún indicio, ya que generalmente la zona mas oscura corresponde a la parte inferior del tubo. Por otro lado, es probable, que no se trate de una adsorción de los alcaloides, sino simplemente de una retención del liquido en el tubo, porque si se sigue lavando la columna de carbonato de calcio con la solución reveladora, los alcaloides pasan integros al matraz de vacío.

En este líquido que se filtró a través de la columna, se pueden cuantear los alcaloides, evaporando una cantidad determinada de él y recogiendo con una cantidad media de ácido clorhídrico décimonormal. Se diluye con agua y el ácido que no se ha combinado con los alcaloides se retitula con sosa décimonormal en presencia de rojo de metilo que se decolora. Multiplicando los centí-

metros cúbicos que resultaron de la diferencia entre el ácido y la sosa, por el equivalente correspondiente a los alcaloides, se obtiene la cantidad de ellos en el líquido en que se ha hecho la operación.

Se preparó una tintura con 40 gs. de polvo de ipecacuana extranjera y 100 cc. de alcohol de 80°, quedando la proporción de 1 por 2.5. 60 cc. de esta solución se pasaron por el tubo con carbonato del calcio, lavado luego con 20 cc. de alcohol de 80°. 10 cc. de la solución que pasa, se evaporan y se recogen con 10cc. de HCl 0.1-N y 100 cc. de agua. De esta solución se toman para tres titulaciones 30 cc. de líquido cada vez, que corresponden a 0.818 gs. del polvo y contienen 3.1509 cc. de HCl. En las titulaciones se gastaron 2.2, 2.3 y 2.3 cc. de NaOH que promediados y normalizados dan 2.23 cc. La diferencia entre el HCl y la NaOH es de 0.9135 cc. Según los datos tomados de la obra de Skinner, 1cc. de HCl 0.1-N equivale a 0.024 gs. de alcaloides, resultando entonces 0.02282 gs. en los 30 cc. de solución sobre los cuales se ha trabajado. Si se considera un promedio de 2.7% de alcaloides en el polvo usado, en los 30 cc. de líquido habrán 0.02208 gs. de alcaloides. Como se ve, los valores se corresponden sensiblemente.

En la siguiente operación se diluyeron 40 cc. de la solución anterior a 80 cc. quedando la concentración al 1 por 5. A 13 cc. de solución evaporada se añadieron 20 cc. de HCl 0.1-N y 150 cc. de agua. (Anteriormente se lavó también aquí la columna con 20 cc. de alcohol de 80°) 30 cc. de esta solución corresponden a 0.688 gs. de polvo y a 4.1296 cc. de HCl. El promedio de las tres titulaciones con NaOH da 3.4155 cc. y la diferencia de ambos es de 0.7141 cc. Multiplicado por 0.024 se obtiene 0.01714 gs. de alcaloides. Teóricamente los 0.688 gs. de polvo contienen 0.01857 gs. de alcaloides.

En la tercera determinación la dilución quedó al 1 por 10, y se evaporaron 30 cc. Añadiendo 20 cc. de HCl y 200 de agua, 30 cc. de esta solución equivalen a 0.409 gs. de polvo y a 3.859 cc. de HCl, para los que se usaron 2.6037 cc. de NaOH. la diferencia es de 0.5822 cc. que corresponde a 0.01397 gs. de alcaloides, mientras que a los 0.409 gs. de polvo corresponde 0.01104 gs. Probablemente la diferencia que se presenta aquí entre los dos resultados se debe a la mayor dilución que da datos más inexactos. Pero aún así existe semejanza entre los dos datos.

Tratándose de cromatografías de colorantes, si se extrae el adsorbente, se le raya a lo largo y se aplica un reactivo específico

en las zonas coloridas, se obtiene la reacción característica. Haciendo lo mismo en la columna de carbonato de calcio en la que se adsorbió tintura de ipecacuana extranjera, y utilizando el reactivo de Frohde, se obtiene resultado negativo.

## CAPITULO V.

### Conclusiones

Para corroborar los resultados obtenidos con la ipecacuana mexicana, se ha experimentado en conejos, para observar en ellos el efecto de la droga, 150 gs. de ipecacuana alcalinizada se hirvieron durante una hora con 150 cc. de agua. La solución resultante es muy mucilaginosa y no es posible filtrarla; hay que prensar el polvo y pasar el líquido por una manta; se vuelve a hervir y se añade una quinta parte en volumen de alcohol.

El mismo polvo que queda después de la expresión, se calienta a reflujo con alcohol durante cuatro horas. Se filtra y se exprime el polvo. La tintura se evapora y se recoge con 80 cc. de alcohol.

De esta tintura se administran a un conejo por vía oral, (valiéndose de una sonda), 1 cc. por kilogramo de peso. Lo mismo se hace con la solución acuosa y de esta misma solución se inyecta por vía intramuscular 0.5cc. por kilogramo de peso a un tercer conejo. Estas cantidades están calculadas de tal modo, que si la planta tuviera el contenido alcaloídico especificado en las obras, los animales presentarían trastornos de gravedad e inclusive pudieran morir. Los animales de experimento tratados por vía oral presentan en la primera hora un aspecto algo decaído, permanecen inmóviles con los ojos cerrados, las orejas caídas, etc. Pero al cabo del tiempo señalado se restablecen completamente, mientras que el conejo tratado por vía intramuscular no presenta alteración alguna.

Estos hechos junto con los valores sumamente bajos que se obtuvieron para los alcaloides totales en la ipecacuana mexicana, demuestran que la planta vendida con este nombre y que procede del Valle de México, no se puede usar en substitución de la planta extranjera, ni aún a doble dosis. Tampoco es conveniente para fines industriales, pues la extracción de los alcaloides no costea.

Desde luego es muy probable que las plantas que crecen en el interior del país, Guanajuato, Oaxaca, Guerrero, etc., y que se han tratado de obtener sin éxito, contengan un porcentaje de alcaloides mucho más elevado.

Los métodos de extracción usados dan resultados buenos, sobre todo el descrito por Hager, siempre y cuando se tenga la seguridad de que la primera extracción ha sido completa. La separación de los alcaloides presenta dificultades, porque las solubilidades no son absolutas y muchas veces se obtienen mezclas de alcaloides. De las sales cristalinas sólo se obtiene fácilmente el bromhidrato.

Respecto al método cromatográfico, se ha visto, que utilizando los absorbentes citados, especialmente el carbonato de calcio y partiendo de una tintura, el cromatograma no queda bien definido. En cambio es un buen método para purificar los alcaloides, pues gran parte de las materias colorantes quedan retenidas. Usando una columna más pequeña y delgada, se tiene un método nuevo de cuanteo volumétrico, rápido y fácil, pues el líquido filtrado es lo suficientemente puro para cuantear en él directamente los alcaloides. Un cuanteo por este medio se puede llevar a cabo, con la experiencia adecuada, en media hora, tiempo muy corto, si se compara con los demás métodos de cuanteo. Además el líquido filtrado se presta para efectuar en él la separación de las diferentes alcaloides.

En suma, el trabajo con la ipecacuana del país puede tener gran interés en el momento en que se encuentre una planta en México, cuyo contenido en alcaloides haga costear su extracción industrial, con lo que se daría un paso más hacia la independencia económica del país.

## BIBLIOGRAFIA

- Remington's Practice of Pharmacy.**
- Hagers Handbuch der Pharmaceutischen Praxis.**
- Skinner:** Methods of Analysis of the Association of Official Agricultural Chemists.
- Courtois:** Traité de Pharmacie Chimique.
- Molinari:** Química General y aplicada a la Industria
- Hoffer:** Handbuch der experimentellen Pharmakologie
- T. A. Henry:** The Plant Alkaloids.
- Farmacopea Mexicana.**
- M. Martínez:** Botánica.
- Humboldt y Bonpland:** Nova Genera et Species Plantarum.
- Fieser:** Experiments in Organic Chemistry.
- G. Klein:** Handbuch der Pflanzenanalyse.
- Journal of the American Pharmaceutical Association.** Juni 1941: Vol. XXX. No. 6.
- Herbario del Instituto de Biología de México.**
- Zechmeister-Cholnoky:** Chromatographie.