

Dr. JULIUS SCHWYZER

LA FABRICACIÓN DE LOS ALCALOIDES

615.32
S415f

LA CASA DE ESPAÑA EN MEXICO

La Fabricación de los Alcaloides

DE LOS ALCALOIDES

Queda hecho el depósito que marca la ley.
Copyright by la Casa de España en México.

Impreso y hecho en México
Printed and made in Mexico

por

FONDO DE CULTURA ECONOMICA

Primera Edición

Primera edición española, 1941

La Fabricación de los Alcaloides

Queda hecho el depósito que marca la ley.
Copyright by *La Casa de España en México.*

Impreso y hecho en México
Printed and made in Mexico

por

FONDO DE CULTURA ECONOMICA

Pánuco, 63

DR. JULIUS SCHWYZER

LA FABRICACION DE LOS ALCALOIDES

Versión española

de

ANTONIO MADINAVEITIA



LA CASA DE ESPAÑA EN MEXICO

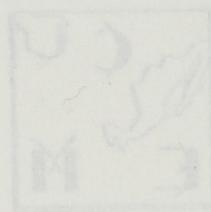
615.32
5415f

101749

LA FABRICACION DE LOS ALCALOIDES

Por el doctor D. ANTONIO MADRIGAL
Profesor de Farmacología y Toxicología en la Universidad de Madrid

ANTONIO MADRIGAL



LA CASA DE ESPAÑA EN MEXICO
ASIMONOS ARTELES DE GONZA

1921
man
19-1-26

NOTA DEL TRADUCTOR

Existe tal vez un error en la forma de enseñar la química de los alcaloides en muchas de nuestras Universidades. Para una parte importante de los alumnos pasan a ser estas substancias solamente una serie de fórmulas complicadas que llenan media pizarra, que cuesta mucho aprender de memoria para olvidarlas al día siguiente y que para la mayor parte dicen muy poco de las propiedades de estos compuestos. El libro de Schwyzer puede servir para corregir esta deformación pedagógica; puede decirse que no existen en él fórmulas; trata de enseñar la fabricación de los alcaloides como lo haría con cualquier otro producto natural. Y no cabe duda que el alumno que una vez en su vida ha obtenido sulfato de quinina partiendo de la corteza, ha hecho una labor más útil para su formación química que el que aprendió de memoria la fórmula de la quinina.

Este libro puede ser de gran utilidad para la formación de los químicos en un país como éste en el que la variedad de climas y el costo de la vida hacen posible la producción de muchas de las materias primas para la fabricación de alcaloides. Es en América Central donde se han descubierto los quinos y sería fácil en estas tierras implantar la producción de la corteza de quino cultivado. El opio se puede producir a un precio no superior al que tiene en los países clásicos de origen. Teniendo además en cuenta las muchas plantas de alcaloides que crecen de modo espontáneo en el país, es indudable que antes de mucho se ha de establecer en él la fabricación de estas substancias; será para ello de utilidad encontrarse con un plantel de jóvenes preparados.

Se podrá objetar que el libro no es de una gran novedad. Desde que apareció no ha cambiado mucho la química de los alcaloides, y el

manejo de él se ha ido generalizando más y más en los laboratorios de química farmacéutica. Puede prestar buenos servicios en los laboratorios de enseñanza; las operaciones que en él se describen han sido estudiadas en todos sus detalles y nunca fallan si se siguen exactamente las instrucciones, hecho de gran importancia pedagógica. La fabricación industrial está lo suficientemente detallada para que pueda servir de base para el estudio de esta industria; teniendo naturalmente en cuenta los nuevos aparatos de que hoy se dispone y los disolventes utilizables que en América produce la industria petrolera.

Se ha procurado en la traducción conservar en todo el carácter del libro aun a riesgo de que a veces pueda parecer machacón por su insistencia en los detalles.

Creo que La Casa de España en México hace un buen servicio a la formación de la juventud química poniendo a su alcance este libro que tan útil ha sido en otros países. —A. M.

México, 1941

PROLOGO

No existe hasta ahora ningún libro que describa con detalle la fabricación de los principales alcaloides. Con los capítulos que siguen trato de llenar este hueco, procurando siempre no describir más que la obtención de productos cuya fabricación he dirigido durante muchos años.

No puede por lo tanto considerarse mi libro como una obra completa. No es tampoco una enciclopedia de los alcaloides, sino solamente una introducción a la fabricación de los más importantes. Está destinado ante todo a los estudiantes de Química y Farmacia. Para llegar a ser un buen director de fábrica hay que entrenarse ya durante los años de estudio, practicando por lo menos alguno de los métodos, difíciles y pesados a veces, que emplea la industria. Así evita el joven universitario que a su entrada en la fábrica se encuentre con que el mozo de laboratorio y el maestro de taller tienen cada uno en su trabajo, más experiencia que él.

Siempre que es posible, antes del método industrial, doy una descripción del ensayo de laboratorio con todos los detalles necesarios. El estudiante debe de ejercitarse en varios ensayos, sobre todo en las extracciones que con frecuencia son complicadas. Solamente después de efectuar a conciencia el ensayo de laboratorio podrá estudiar con provecho el método industrial.

Aparte del futuro técnico, también tiene el farmacéutico interés en saber cómo se producen en la industria los alcaloides más importantes que está manejando todos los días.

Me he abstenido de describir a fondo los caracteres analíticos y los métodos de determinación cuantitativa de los productos cuya

fabricación se estudia. No sería más que una repetición inútil de los excelentes datos que se encuentran en el Handbuch der Pharmazeutischen Praxis de Hager y en la Pharmazeutischen Chemie de Schmidt.

En cambio describo con todo detalle en la parte general la organización técnica de una fábrica de alcaloides, así como su contabilidad de fabricación. Dada la creciente competencia que existe tanto en esta como en otras ramas de la industria química, no se puede insistir bastante sobre la importancia de este capítulo químicotécnico.

Los diseños no son planos de construcción, sino esquemas que permiten al estudiante ver cómodamente lo fundamental de cada aparato.

JULIUS SCHWYZER

La corteza de fabricación que se cultiva en grandes proporciones desde hace unos cuarenta años en Java y Ceilán, contiene una proporción elevada de quinina—por término medio, 5 a 8% calculada en sulfato, juntamente con pocos alcaloides secundarios; 2 a 5%. Han desalojado totalmente las cortezas de América Central y del Sur, que contienen poca quinina y una cantidad elevada de alcaloides secundarios. Esta circunstancia hace que en Inglaterra y los Países Bajos, los productores de la “Fabrikrinde” ejerzan un verdadero monopolio sobre la extracción de la corteza de quina y dicten los precios en el mercado mundial.

Londres y Amsterdam son los mercados de la quina, a pesar de que mucha corteza se extrae ya directamente en Java.

EXTRACCIÓN DE LA QUININA DE CORTEZA PARA FABRICACIÓN Y SU TRANSFORMACIÓN EN SULFATO DE QUININA

Ensayo de laboratorio

2. Como base para los cálculos posteriores, admito una corteza para fabricación con 6% de quinina calculada en sulfato. 250 gr. de corteza se muelen fino con un molinillo de café y se hacen pasar por un tamiz del 7 (*Pharmacopea Helvética*, IV edición), evitando en lo posible pérdidas por dispersión de polvo. Es preferible por lo tanto emplear un tamiz cubierto. El residuo del tamizado se pulveriza en un mortero hasta que toda la corteza pase por el tamiz. Es fundamental para obtener un buen rendimiento en quinina el operar con un polvo de corteza fino.

En una matraz de vidrio Jena o Pyrex de 3.5 l. (A) con cuello corto, se prepara una lechada de cal apagando 60 gr. de cal viva por adición lenta de 600 gr. de agua del grifo, se le añade después 30 gr. de una lejía de sosa al 30%. A esta lechada de cal que se encuentra en el matraz se va agregando el polvo de corteza mezclando cuidadosamente con una espátula de madera hasta tener una papilla espesa lo más homogénea posible.

Por la acción de la lechada de cal quedan libres los alcaloides que se encuentran en la corteza unidos principalmente con el ácido quinotánico, juntamente con cantidades menores de ácido quinovatánico y cafetánico. Sería suficiente la acción del hidrato cálcico si se trata de corteza fresca no reseca. En cortezas muy secas, parte de las membranas celulares son poco permeables a la cal, lo que hace conveniente añadir sosa a la lechada.

La mezcla de corteza y cal se deja reposar 24 horas. Se le añade entonces 1,5 l. de benzol (medido, no pesado) y se calienta todo en baño de maría, a 60 ó 65°. No se debe elevar más la temperatura. Se tapa después el matraz con un corcho de buena calidad bien ajustado, a través del cual se hace pasar un tubo de vidrio de 40 cm. de largo y se agita el contenido caliente durante 20 minutos, poniendo cuidado de que el tubo de vidrio no sea obstruido por la mezcla de corteza y cal. En los momentos de reposo se continúa calentando, pero cuidando siempre de que la temperatura no pase de 65°C. Después de 20 minutos se deja sedimentar, la mezcla de corteza y cal se va al fondo y sobrenada la disolución de quinina en benzol, teñida por el rojo de quina.

3. Después de 10 minutos se decanta, aun en caliente, la capa superior de la masa que hay en el fondo. La disolución bencénica se filtra por papel de filtro previamente humedecido con benzol, a un embudo de separación de dos litros de capacidad. (B). Si por descuido cayere sobre el filtro algo de la mezcla de cal y corteza, se vuelve al matraz A después que toda la disolución bencénica ha pasado por el filtro.

En el embudo de separación B se ha colocado antes de verter la disolución bencénica, 500 gr. de agua destilada más 7 gr. de ácido sulfúrico puro exento de metales. Con esta disolución se extrae la quinina del benzol sacudiendo durante diez minutos; después de decantar se deja caer la disolución acuosa a un vaso de precipitados (C) y el benzol se vuelve al matraz A con la mezcla de cal y corteza. La disolución de quinina se vuelve al embudo de separación B, sin lavar C.

El contenido del matraz se calienta de nuevo a una temperatura máxima de 65° , se le pone el tapón con el tubo de vidrio y se sacude el contenido durante 15 minutos, calentándolo de vez en cuando. Se vuelve a decantar, se vierte la disolución bencénica a través del filtro, nuevamente humedecido con benzol, en el embudo de separación B, se sacude allí con la disolución acuosa acidulada con sulfúrico, y así sucesivamente.

Las extracciones se repiten del mismo modo, mientras que en la mezcla de cal y corteza haya cantidades apreciables de alcaloides de las quinas. Trabajando cuidadosamente se necesita para ello un mínimo de cinco extracciones y un máximo de siete.

El ensayo cualitativo de los extractos bencénicos se efectúa del modo siguiente: en un tubo de ensayo se pone $\frac{1}{4}$ de su volumen de la disolución bencénica a ensayar, se le agrega el mismo volumen de agua y con un frasco cuenta-gotas, 3 ó 4 gotas de ácido sulfúrico diluído (1:10), se cierra el tubo con un buen corcho, se agita energicamente y se dejan separar ambas capas. Se extrae con una pipeta la capa acuosa y se pasa a otro tubo de ensayo en el que se precipitan las bases de la quina con unas gotas de sosa diluída (1:10), mientras se produzca un enturbiamiento lechoso bien marcado hay que continuar con la extracción.

El ensayo descrito es suficientemente sensible para seguir la extracción. No es conveniente sustituir la sosa como precipitante por reactivo de Meyer u otros reactivos de alcaloides, puesto que éstos señalan la presencia de cantidades mínimas de alcaloides cuya extracción no solamente carece de interés práctico, sino que significaría una pérdida inútil de disolventes y de tiempo.

El ensayo de las disoluciones bencénicas no se comienza hasta la cuarta extracción para evitar pérdidas inútiles de sustancia.

4. En el vaso C se encuentran, cuando ha terminado la extracción, el total de la quinina juntamente con los alcaloides secundarios, en forma de bisulfatos, más un pequeño exceso de ácido sulfúrico. Hay que transformarlos en los sulfatos neutros para aislar puro el de quinina.

Para conseguirlo se coloca el vaso de precipitado sobre un trípode

con tela metálica que se puede calentar con un mechero Bunsen. Mejor que con gas es la calefacción en baño de maría. En el vaso de precipitados se instala un agitador mecánico de vidrio. Desde un embudo de llave se hace caer una disolución al 5% de carbonato sódico para controlar la temperatura (fig. 1).

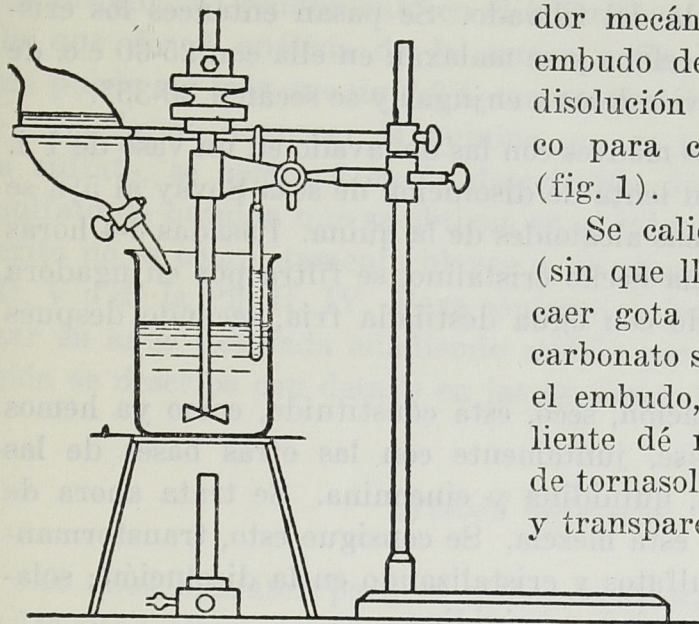


Fig. 1.—Aparato para la neutralización de la disolución de bisulfato de quinina.

Se calienta agitando a 88-90°C (sin que llegue a hervir) y se hace caer gota a gota la disolución del carbonato sódico que se encuentra en el embudo, hasta que el líquido caliente dé reacción neutra al papel de tornasol. El líquido que era rojo y transparente, se enturbia general-

mente durante la neutralización separando partículas de resina. Se acidula ahora débilmente con una o

dos gotas de ácido sulfúrico diluído puro (empleando papel de tornasol como indicador), se añaden 0,5 gr. de carbón para decolorar exento de metales y se agita aun a 88-90°C, un cuarto de hora más, sustituyendo el agua que se evapora por agua destilada.

Mientras tanto se prepara el embudo de filtración en caliente en el que se ha colocado un filtro de pliegues. Por él se pasa la disolución a 90°C rápidamente y se lava con 100 cc. de agua destilada hirviendo, recogiendo los líquidos filtrados en otro vaso de precipitados.

Ya en caliente comienza a separarse en el filtrado el sulfato de quinina en hermosas agujas. Se agita suavemente con una varilla de vidrio hasta que la cristalización se generalice y se deja estar durante la noche en un lugar frío tapado con una placa de vidrio. A

la mañana siguiente se coloca el vaso $1\frac{1}{2}$ - 2 horas en agua de hielo y se vierte después su contenido en una enjugadora de porcelana; se enjugan fuertemente los cristales de color amarillo claro poniendo cuidado de no perder nada del filtrado. Se pasan entonces los cristales a una cápsula de porcelana y se malaxan en ella con 25-30 c.c. de agua destilada helada, volviéndolos a enjugar y se secan a $30-35^{\circ}$.

5. Se reúnen las aguas madres con las de lavado en un vaso de 1 l. de contenido y por adición lenta de disolución de sosa Sovay al 5% se precipitan en ellas los demás alcaloides de la quina. Pasadas 3-4 horas cuando el precipitado se ha hecho cristalino, se filtra por enjugadora pequeña y se lava a fondo con agua destilada fría, secando después a $30-35^{\circ}$.

El producto de enjugación, seco, está constituido, como ya hemos indicado, por quinina base, juntamente con las otras bases de las quinas, como cinconidina, quinidina y cinconina. Se trata ahora de aislar pura la quinina de esta mezcla. Se consigue esto, transformando todas las bases en bisulfatos y cristalizando en la disolución; solamente cristalizan los de quinina y quinidina.

Se disuelven tres partes en peso de la mezcla de bases seca en una parte en volumen de ácido sulfúrico puro de 50°Bé . Según la riqueza de la corteza extraída, el peso de la mezcla de bases será de 5 a 10 gr. Supongamos, para poner un ejemplo, que sea de 6.3 gr., la pondremos en una cápsula de porcelana de 30-50 c.c. y desde una bureta le añadiremos exactamente 2,1 c.c. de ácido sulfúrico puro de 50°Bé . Se calienta entonces la capsulita a baño de maría hasta que todo se disuelva. Se deja enfriar después hasta que comience a formarse una capa de cristales, entonces se revuelve una vez con agitador de vidrio y se deja reposar durante la noche. A la mañana siguiente se lleva la torta cristalina a una enjugadora pequeña, se enjuga a fondo y, sin lavar con agua, se seca a una temperatura inferior a 33° . Si se sobrepasa esta temperatura eflorescen los cristales.

Las aguas madres contienen además de los alcaloides secundarios y otras impurezas, indicios de quinina que se puedan despreciar en una experiencia de laboratorio.

Se obtiene, por lo tanto, la cantidad principal de quinina en forma de sulfato, el resto en forma de bisulfato. Para calcular el rendimiento hay que notar que la parte de bisulfato corresponde a 0.8 partes de sulfato. El rendimiento en el laboratorio debe ser de 92 a 95% de lo que da el análisis de la corteza. En la instalación industrial no puede ser más que un 2-3% menor que el que señala el análisis.

La forma de pasar la quinina que se ha aislado como bisulfato a sulfato, se aclarará en la descripción del método industrial. El sulfato de quinina que se obtiene en el laboratorio por el método descrito no es completamente blanco y no cumple con las exigencias del D. V o de la Ph. H. IV. Para conseguirlo hay que volverlo a cristalizar en agua destilada añadiendo carbón para decolorar. Esta operación se describe con detalle en las secciones 17, 18 y 19.

Método industrial

6. Los aparatos para el método industrial son de dimensiones tales que lo que representaban gramos en el ensayo de laboratorio, son aquí kilogramos. El molino de café se sustituye por uno de martillos (fig. 2).

Cuatro barras cuadradas de acero—la cruz— que giran con una velocidad de 1500–2000 vueltas por minuto proyectan el material a moler contra una parrilla cilíndrica compuesta por un gran número de barras con aristas vivas. Un tamiz, no señalado en la figura, separa el polvo fino de la fibra que vuelve al molino. Las barras lo mismo las de la cruz que las de la parrilla se desgastan mucho y hay que renovarlas con frecuencia. El molino

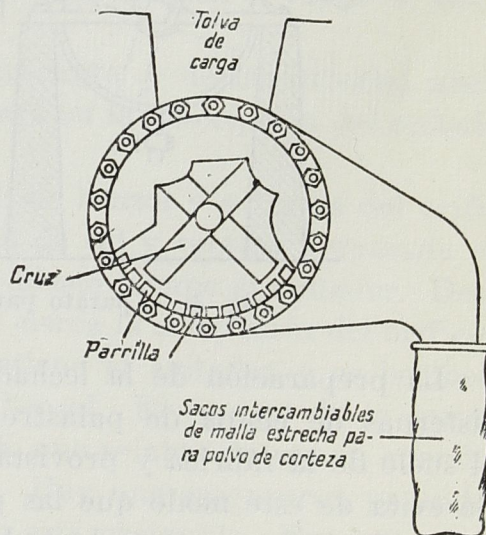


Fig. 2.—Molino de martillos.

la fábrica, vertiendo poco a poco la lechada sobre el polvo y volteando con palas. Este trabajo es muy molesto y es recomendable el empleo de una máquina mezcladora con carga y descarga automática como las que proporciona la casa Seeman en Berlín y en París.

El extractor de capacidad de 3,500 l. que se emplea para extraer con benzol la mezcla de cal y corteza, puede verse en la figura 3 en su corte longitudinal y transversal. Está construido de chapa de hierro fuerte, y se encuentra sólidamente trabado con el suelo y los soportes del local. El árbol A, de mucha sección, lleva cuatro brazos sujetos por racords de tubos. De este modo son fáciles de cambiar con frecuencia, e incluso ocurre que se rompan durante la operación. El tamiz fino T de alambre de latón que es fácilmente intercambiable protege al refrigerante de obstrucción por polvo de corteza. El doble fondo en la parte inferior del aparato, sirve para calentar con vapor su contenido. A la salida de vapor del doble fondo no hay válvula; se calienta por lo tanto con vapor fluyente lo que no produce presión. De este modo se está seguro de que nunca se sobrecalentará el contenido del extractor. Se puede calentar con vapor directo de la caldera pero se puede también utilizar para esta calefacción el vapor de escape p.e. de una máquina de vapor.

La función del filtro F, del refrigerante, y de las diversas alargaderas y llaves del aparato se explicará en la descripción del método de fabricación.

7. Se bombean al extractor 400 l. de benzol y a través del orificio de hombre se hace llegar la mezcla de cal y corteza preparada el día precedente, haciendo funcionar al mismo tiempo el agitador. Después de que se ha cargado la mezcla se cierra la compuerta del orificio de hombre, se abre la llave H, se detiene el agitador y se bombea el resto de la cantidad necesaria de benzol. El control de la carga del benzol se efectúa por la llavecita K que se abre de vez en cuando hasta que se vea salir por ella benzol. Hay que asegurarse, pasando un alambre de hierro, que la llave no está obstruida. En cuanto se alcanza el nivel se cierra la llave de llegada de benzol, se pone en movimiento el agitador y se inicia la calefacción hasta que comiencen a sentirse calientes los tubos que conducen del extractor al refrige-

rante. Se cierra entonces el vapor y se deja correr el agitador otros 20 minutos más, parándolo luego.

Se reposa un cuarto de hora y se hace salir entonces la disolución clara de benzol a través de la llave J y del filtro F al cilindro de lavado del que se tratará más adelante. El filtro F se construye generalmente de cobre, pero puede hacerse también de hierro o de aluminio. Está formado por dos hemisferios (fig. 4) que retienen con tornillos de presión una placa horadada. Sobre ella se ha fijado un lienzo filtrante y sobre éste se coloca una capa de papel de filtro humedecido con benzol, que se retiene lastrándola con trozos de peder-

nal secos, para evitar que se mueva por la corriente del líquido que la atraviesa.

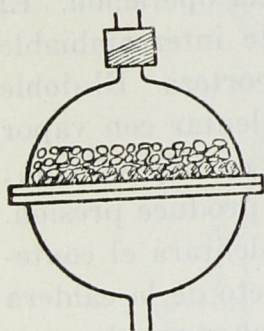


Fig. 4.—Filtro cerrado (Filtro esférico o lenticular).

Después de lavar en el cilindro de lavado la disolución bencénica con agua sulfúrica se pasa el disolvente exento de quinina al depósito de benzol para volverlo a bombear al extractor en el que se pone de nuevo en marcha el agitador y se calienta con vapor hasta que comiencen a estar calientes los tubos que conducen al refrigerante. Se cierra el vapor, se continúa agitando 20 minutos más, se deja reposar 10 minutos y la capa bencénica clara se vuelve a pasar al cilindro de

mezcla. Repitiendo en esta forma la extracción hasta que señale su fin el control que ya se ha descrito en la experiencia de laboratorio.

8. Después de separar las últimas disoluciones bencénicas, hay que privar a la mezcla de cal y corteza del benzol que aún contiene. Para ello se abre el orificio de hombre y se vierten 500-600 litros de agua en el extractor. Se cierra la tapa del orificio de hombre y la llave H que da paso al refrigerante de reflujo, se abre la llave W, se pone el agitador en marcha y se calienta. Al poco tiempo comienza a desprenderse el benzol que se condensa en el refrigerante E, y después de separarlo del agua que arrastra en el separador G pasa al depósito de benzol.

Lleva bastante tiempo la eliminación de los últimos restos de benzol. Se acelera en lo posible introduciendo vapor directo sobre el nivel

de la mezcla de cal y corteza, cuyo vapor arrastra al refrigerante los vapores del disolvente. No se puede pasar directamente vapor de agua por la mezcla de cal y corteza porque se produce una cantidad abundante de espuma que estorba mucho. El vapor directo entra por la llave L. Cuando la entrada se obstruye por partículas de mezcla arrastradas se limpia con un alambre de hierro a través de la llave U.

Para controlar si la eliminación del benzol es total se abre la llavecita M del extractor y se ve si huele aún a benzol el vapor que sale por ella. Si huele hay que continuar el arrastre. Como veremos en seguida es indispensable la eliminación a fondo de este disolvente.

La pérdida de benzol por kg. de sulfato de quinina producido no debe ser superior a 2,5 o 3 kg.

Cuando ha terminado la expulsión del benzol se cierra la entrada de vapor, se abre el orificio de hombre, y a través de la llave de 3 pulgadas V que se encuentra en el fondo del extractor se hace caer en una carretilla la mezcla aún caliente de cal y corteza. Este producto se tira porque carece de valor.

Se efectúa después la limpieza del extractor. Un obrero se mete dentro y limpia las paredes con un chorro de agua, el agitador y el tamiz T con cepillo de raíz. Observa además si el tamiz no tiene algún roto en cuyo caso hay que substituir la parte estropeada. Durante toda la limpieza tiene que estar otro obrero de guardia en el orificio de hombre. No abandonará por ningún motivo esta guardia hasta que salga el hombre que se encuentra en el interior del extractor. Puede suceder que por falta de atención o por un descuido, no haya sido totalmente eliminado el benzol y que en el extractor existan aún gases de este disolvente. El obrero que ha entrado en él sufriría en este caso los efectos de la borrachera del benzol si permanece mucho tiempo dentro; es una especie de delirio en cuyo estado resultaría difícil sacarlo. Esta borrachera es muy perjudicial para la salud y puede incluso producir la muerte. La guardia en el orificio de hombre debe de auxiliar al que está dentro en el momento en que sale si no se encuentra bien. Es conveniente tener a mano un cilindro de oxígeno.

9. Nos queda aún por tratar del tapón de corcho que cierra una tubuladora corta del extractor. Su papel es el de una válvula de seguridad lo más sencilla posible que funcionará sin falta siempre que la alargadera en que se encuentra sea lo suficientemente corta para que no se pueda tapar por debajo del corcho por salpicaduras de polvo de cal y corteza. Los polvos de drogas y de cortezas tienen la propiedad desagradable de producir fácilmente obstrucciones en el refrigerante que resisten mucha presión. Un manómetro sería una garantía si se observase continuamente, una válvula de seguridad se puede obstruir con la misma

facilidad que el refrigerante y no funcionar en el momento de peligro. Por eso debe de llevar todo aparato en el que se toman obstrucciones en los tubos o en el refrigerante una alargadera de no más que 3 cm. cerrada por un tapón de corcho o, cuando la clase de los líquidos lo consientan, de caucho.

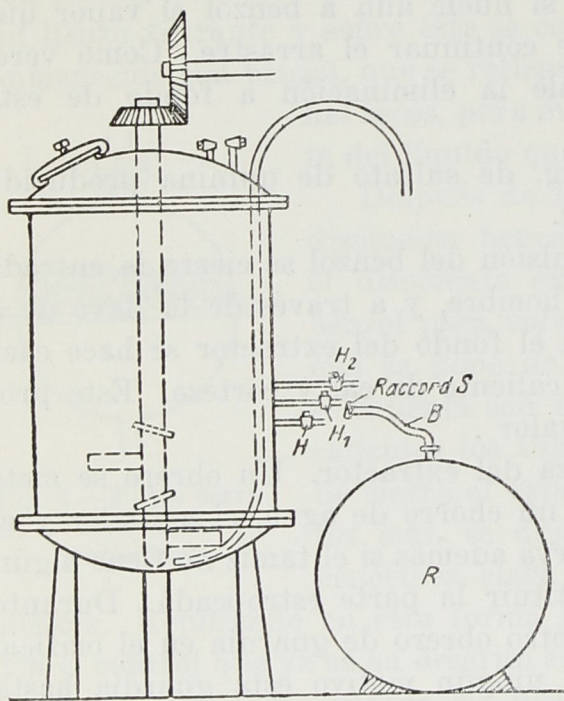


Fig. 5.—Cilindro lavador para quinina.

10. Hemos indicado ya cómo la disolución bencénica de la quinina pasa cada vez del extractor al cilindro de lavado para ceder allí al agua, sulfúrica el alcaloide que lleva disuelto.

El aparato representado en la fig. 5 es de un contenido de 2,000–2,200 l. y está construido en fundición es-

maltada. Su carga se efectúa por un orificio de hombre, la mezcla de la disolución bencénica y el agua acidulada se consigue con un agitador tifón (Taifunrührer). Las llaves H, H₁, H₂ de plomo endurecido sirven para hacer salir el benzol lavado; de las dos llaves de fundición roja que se encuentran en la tapa, sirve la una para dejar salir el aire, la otra para hacer llegar aire a presión, el tubo curvo para hacer pasar la disolución de quinina a la caldera de neutralización por medio de aire comprimido.

En el cilindro lavador se encuentra el agua destilada y el ácido

sulfúrico puro (véase 3). A esta mezcla se hace llegar la disolución bencénica del primer tratamiento. Se cierra entonces la tapa del orificio de hombre sin atornillarla fuerte, se abre la llave de ventilación, y se pone el agitador en movimiento durante 15 minutos. Se deja reposar durante 10 minutos y se asegura de que el benzol ha perdido toda la quinina disuelta utilizando la prueba de laboratorio descrita en 2. Se ve entonces cuál es el grifo más bajo de H, H₁, H₂ por el que sale disolución bencénica; ese es el que se une por medio del racord S y el tubo de plomo B con el depósito del benzol R del cual se vuelve a bombear este disolvente al extractor para proceder a la segunda extracción.

De este modo se lavan con la misma agua sulfúrica en el cilindro lavador todos los extractos bencénicos procedentes de una carga de cal y corteza que queda libre de alcaloides. Después del último lavado hay que separar bien ambas capas. Se deja salir por el grifo inferior algo de disolución acuosa juntamente con el benzol. Se conserva esta mezcla de ambas capas para pasarla al cilindro lavador en el próximo tratamiento. Es esto preferible a que pasase agua con el benzol y fuera con él en la próxima carga al extractor. Después de esta separación se lleva la disolución de bisulfato de quinina a la caldera de neutralización (sección 11).

El depósito de benzol a donde pasa el disolvente del cilindro de lavado así como del separador que hay después del condensador del extractor (véase sección 3) es un cilindro horizontal de chapa de hierro con una cabida de varios metros cúbicos. Una pequeña bomba centrífuga hace el trasiego de él al extractor. Estas bombas funcionan con muy poco consumo de energía, pero generalmente dejan pronto de cerrar bien. Se instala la bomba de modo que el benzol, que comienza a perder después de algún tiempo de uso, vuelva sin pérdidas al depósito R. El trasiego de líquidos inflamables como el benzol con aire a presión o vacío está excluido por el peligro de formación de mezclas explosivas con aire. Por el mismo motivo se efectúa toda la circulación del benzol en un sistema de aparatos cerrados.

11. La caldera de neutralización cuyo esquema se ve en la figura 6 tiene una cabida de 1,000 l. y lo mismo que el cilindro lavador

es de fundición esmaltada. Su agitador da 35-40 vueltas por minuto. Se puede calentar por medio de un baño de agua por el que pasa

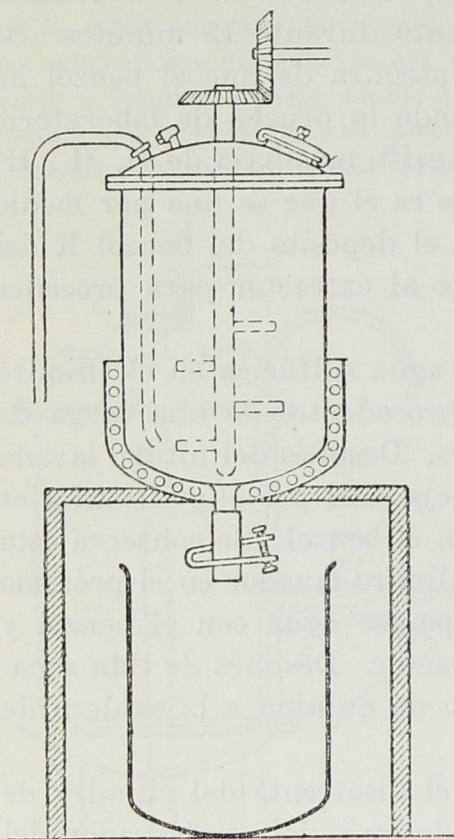


Fig. 6.—Caldera de neutralización.

una espiral de vapor. La alargadera de vaciamiento en el fondo de la caldera lleva un tubo de caucho de la mejor calidad, cerrado por una pinza de tornillo. La llave de la tapa sirve para hacer llegar el aire a presión. La caldera se encuentra colocada en alto y debajo de ella se sitúa siempre una marmita esmaltada, que puede ser también substituída por

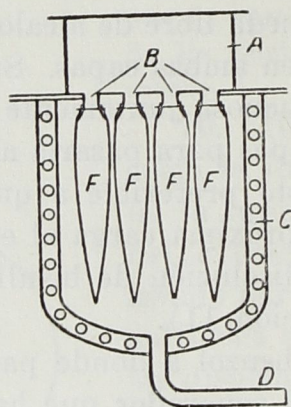


Fig. 7.—Filtro de bolsas cerrado.

una cuba de madera, ambas de la misma capacidad de la caldera. Se está así a seguro de pérdidas de sustancias si ocurriera un accidente en el tubo de goma o en la pinza.

12. Después de haber terminado la operación en el cilindro lavador se hace pasar por presión de aire la disolución de bisulfato de quinina a la caldera de neutralización, se pone en marcha el agitador, se calienta a 88-90°C. y se procede a la neutralización con una disolución de carbonato sódico exento de metales pesados como se ha descrito ya en la sección 4. Cuando se ha alcanzado la neutralidad al papel de tornasol se vuelve a acidular con ácido sulfúrico diluído puro hasta que el líquido esté justamente ácido al tornasol como se ha descrito en la experiencia de laboratorio, se añaden 200 gr. de carbón

para decolorar, se agita 20 minutos a $88-90^{\circ}$ y se deja sedimentar a esta temperatura.

Durante la sedimentación se atornilla bien la tapa del orificio de hombre y por medio de aire a presión se hace pasar la parte clara de la disolución al cristizador (véase sección 13). El resto que queda en la caldera se saca por la alargadera del fondo y se pasa al filtro (fig. 7).

Este permite filtrar de prisa en caliente. Es de hierro esmaltado. La parte superior sujeta por tornillos A lleva una serie de bocas B B, a las cuales se sujetan unas bolsas de franela fuerte F F. Estas están rodeadas por el baño de agua C calentado por un serpentín de vapor, de modo que la disolución filtrada por las bolsas de franela sale caliente por D.

Se recoge en una marmita esmaltada de 100 l. de contenido en la que cristaliza. Se agita con una varilla de vidrio gruesa hasta que comience la cristalización, lo que sucede pronto.

13. Como ya se ha dicho, la cantidad principal de la disolución se pasa con presión de la caldera de neutralización al cristizador. Es éste una caldera abierta esmaltada con doble fondo de 800-1,000 l. de contenido, que lleva un agitador con un número de revoluciones máximo de 15 por minuto. El doble fondo sirve para enfriar la disolución con agua fría. Se mantiene en movimiento el agitador hasta que se haya producido una masa cristalina bastante espesa. Se deja después cristalizar durante la noche.

14. A la mañana siguiente se procede a la separación de los cristales bien sea en una centrífuga plomada o en una enjugadora de gres. Yo prefiero la enjugadora de gres porque en ella las aguas madres no se ponen en contacto con metales. Los cristales bien enjugados o centrifugados se ponen en una marmita esmaltada tarada, se les añade su peso de agua destilada, se malaxan con las manos hasta obtener una masa homogénea y se vuelven a enjugar o a centrifugar.

Así se obtiene el "sulfato bruto" de quinina.

15. Se reúnen las aguas madres del sulfato bruto con las aguas de lavado en una marmita esmaltada y con una disolución diluída de carbonato sódico se precipitan con cuidado las bases libres. Cuan-

do no precipita más—lo que se comprueba en tubo de ensayo con una muestra filtrada de la disolución—se deja estar algunas horas en reposo. Entonces se cuegan las bases que ya están en forma cristalina y la masa bien escurrida se lleva a la centrífuga o a la enjugadora y se seca a 30–35°C.¹

16. Para separar la quinina de las bases secas se transforman en sus bisulfatos haciendo que cristalice el de quina como ya se ha explicado en la experiencia de laboratorio (sección 5) con la diferencia de usarse una marmita esmaltada en lugar de una cápsula de porcelana. En la operación industrial se repite además dos veces esta precipitación; es decir, las aguas madres de la primera cristalización de bisulfato se vuelven a precipitar con carbonato sódico para recuperar las bases, se cuegan, enjugan o centrifugan y secan. Estas bases precipitadas dos veces se transforman en bisulfatos, pero siempre por separado, nunca juntas con las bases de la primera precipitación que son mucho más ricas en quinina. Generalmente se obtiene una segunda cristalización de bisulfato de quinina. Se ha separado esta base de la droga.

Las aguas madres de la segunda cristalización de bisulfato se pueden elaborar a cinconidina, quinidina, cinconina.² Estos residuos así como las resinas de quina se precipitan, se emplean muchas veces para la fabricación de licores “higiénicos” y aperitivos.

El bisulfato de quinina obtenido, húmedo, como sale de la enjugadora o la centrífuga se añade a una nueva carga de disolución de bisulfato de quinina en la caldera de neutralización (sección 6) antes de comenzar en ella la calefacción y la neutralización.

17. Nos queda por describir la transformación del sulfato de quinina bruto en sulfato puro. Del sulfato bruto tal como procede de la centrífuga o de la enjugadora se toma una muestra media que pasa al laboratorio para determinar su humedad. Se disuelve luego

¹ Entiende el técnico por colar (*aufbeuteln*) un precipitado, separarlo del líquido en que se encuentra haciéndolo pasar por filtros de tela de hilo o de algodón estrechos y largos en forma de saco que se sujetan en marcos de madera “mangas”.

² Para ello puede consultarse por ejemplo la *Enciclopedia de la industria química* de Ullmann, t. II, pp. 246 y 247 (edición alemana).

en 30 veces su peso de agua destilada calculado con respecto al material seco. Se efectúa la disolución en una caldera esmaltada de la misma construcción que la de neutralización (fig. 6) en la que se pone el agitador en movimiento. En cuanto se ha conseguido la disolución se añade 1% del peso del material seco de carbón para decolorar exento de metales, se agita otros 20 minutos a 90°C (la disolución tiene que estar débilmente ácida al tornasol) y se deja sedimentar un cuarto de hora. Con aire comprimido se hace pasar la disolución clarificada a los cristalizadores. Pero para estar completamente seguro de que se halla perfectamente clara se hace pasar por el filtro (fig. 7), también por él se cuela el sedimento descargado por el tubo de caucho del fondo de la caldera.

La disolución filtrada del sulfato puro tiene que ser perfectamente clara o todo lo más ligeramente amarilla. Esto no se consigue más

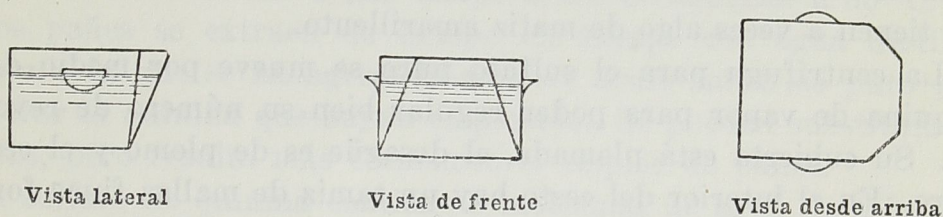


Fig. 8.—Marmitas de cristalización para sulfato de quinina puro.

que evitando como hemos visto todo contacto de las disoluciones de sulfato y de bisulfato con metales. No se debe nunca “azulear” las disoluciones fuertemente coloreadas de quinina ni de ningún otro alcaloide.

18. La cristalización del sulfato puro se efectúa en la cámara de cristalización, un local aislado, bien ventilado, al que no tiene acceso el aire de la fábrica ni el de los molinos. En esta cámara se encuentra una cisterna plana de chapa de hierro “el refrigerador” de 40 cm. de alto y unos 5 m. de largo por 2 m. de ancho, por la que circula el agua de refrigeración alrededor de las marmitas de cristalización. Son estas recipientes de fundición esmaltada de 25–30 l. de cabida y de una forma que puede apreciarse en la figura 8.

Junto al refrigerador está montada la centrífuga.

La disolución clara y caliente del sulfato puro, tal como sale de los filtros, pasa a través del muro de la cámara de cristalización para ir a los cristalizadores. En el muro de esta cámara hay una pequeña ventana para que el personal de cristalización pueda entenderse con el que sirve el filtro. Se revuelve a mano el contenido de cada marmita con una varilla de vidrio hasta que comience la cristalización. Tan pronto como se ha producido una masa flúida de cristales se cesa con la agitación. De este modo se va cargando una marmita después de otra agitando siempre hasta que la cristalización comience. Se deja que ésta se complete durante la noche en las marmitas mientras circula el agua en el refrigerador.

19. A la mañana siguiente se centrifuga el sulfato puro. Hay que darle la forma del producto comercial. El sulfato de quinina se presenta en el comercio en haces de agujas cristalinas sumamente ligeras, que tienen a veces algo de matiz amarillento.

La centrífuga para el sulfato puro se mueve por medio de una máquina de vapor para poder regular bien su número de revoluciones. Su cubierta está plomada, el desagüe es de plomo y el cesto de cobre. En el interior del cesto hay un tamiz de mallas finas formado por la unión 8-10 piezas de tela metálica de latón. Las aguas madres centrifugadas no tienen que pasar en esta centrífuga por un filtro de tela, sino que pasan solamente por este filtro elástico de tela metálica. Se hace girar el cesto muy lentamente, a lo más 50 revoluciones por minuto. Mientras gira con lentitud se vierte en su interior el contenido de 3-6 marmitas de cristalización, según el tamaño de la centrífuga. Antes de verter el contenido de cada una se ablanda la masa cristalina agitando con una espátula de madera o una varilla de vidrio resistente de modo de obtener una papilla que se vierte fácilmente en la centrífuga que gira con lentitud. A través de la malla de latón pasa el agua madre fácilmente a pesar del reducido número de revoluciones sin que se aplaste la masa cristalina puesto que la fuerza centrífuga es demasiado poco intensa para destrozarse los cristales. Se gira con el número de revoluciones señalado hasta que no pase más agua madre. Entonces se aumenta lenta-

mente hasta alcanzar el máximo. Como los cristales están privados de la mayor parte de agua madre, existen tal número de huecos llenos de aire que la fuerza centrífuga correspondiente a la velocidad mayor no los aplasta, puesto que no pesa sobre ellos el agua madre. Puede decirse que a la velocidad elevada se eliminan los últimos restos de agua madre no por presión sino porque se "soplan".

Después de detener la centrífuga se separa el sulfato de quinina en forma de trozos muy ligeros constituídos por agujas enfieltradas, que se desprenden de la tela metálica. En la misma cámara de cristalización se colocan estos trozos en las bandejas de desecado que se han traído previamente de la cámara de secado amontonándolas en la de cristalización. En cada bandeja de desecación se coloca un paño de algodón o de lino del ancho de la bandeja, pero de una longitud doble. Se coloca el sulfato sobre un largo del paño y se cubre la torta con el otro largo. Las bandejas preparadas de este modo pasan al secadero donde se secan a una temperatura no superior a 35° C.

Los paños se extraen de tiempo en tiempo con agua destilada caliente a la que se ha agregado algo de ácido sulfúrico puro para recuperar la quinina que hayan empapado. Se pueden substituir por el filtro, pero resulta más económico el empleo de paños.

El sulfato de quinina contiene 8 moléculas de agua de cristalización, y las farmacopeas exigen que tenga 15-16% de agua. Es cuestión de práctica el alcanzar este punto en el secado. No se debe de secar con exceso, porque los cristales comienzan a eflorescer.

La torta desecada se parte con la mano en trozos más pequeños que se empacan en cajas de hojalata con forro de papel o en frascos de cristal. En todas sus partes debe de satisfacer las exigencias de las farmacopeas. Puede suceder que después de una sola cristalización no satisfaga las referentes a alcaloides secundarios. En este caso habrá que proceder a una segunda cristalización en disolución débilmente acidulada con sulfúrico, y no en medio neutro. Se pierde algo de sulfato en esta operación pero se obtiene el producto puro porque los alcaloides secundarios quedan en las aguas.

El agua madre de la recrystalización contiene indicios de metales, procedentes de la centrífuga cuyo empleo desgraciadamente es in-

evitable. Se precipitan en ella las bases en la forma ya descrita, se purifican pesando por el bisulfato y éste se vuelve a la fabricación añadiéndolo en la caldera de neutralización.

20. De lo descrito se ve que para una producción de 15 kgr. de sulfato de quinina por carga es ya necesaria una instalación bastante importante. Se puede aumentar el rendimiento sin aumento notable del trabajo comprando exclusivamente cortezas con 8 y más por ciento de sulfato de quinina. Pero la compra exclusiva de cortezas tan ricas presenta muchas dificultades.

En las grandes fábricas de quinina se trabaja con una serie de extractores que funcionan en contracorriente, de forma que el benzol se pone en contacto con dos o más cargas de cal y corteza antes de venir a dejar su alcaloide en el cilindro de lavado. No resulta recomendable un aumento notable del volumen de los extractores. En cambio se pueden aumentar sin riesgo al doble la capacidad de los demás aparatos.

Por término medio cada 1,000 habitantes consumen al año 1 kgr. de sales de quinina calculadas como sulfato. En países palúdicos el consumo es mucho mayor, siendo menor en países sanos. Para elaborar una carga con los aparatos descritos se necesitan por lo menos dos días trabajando con un solo turno. Una instalación de este tipo tendría una producción media diaria de 8 kgr. o una producción anual de 2,400 kgr. de sulfato de quinina. Para atender al consumo anual medio de un país de 40 millones de habitantes serían necesarios por lo tanto un mínimo de 17 extractores. Los demás aparatos habría que aumentarlos en la misma proporción.

Sería de desear que otros países, además de Inglaterra y Holanda, introdujeran en sus colonias el cultivo del quino para poder emanciparse del monopolio anglo-holandés de la corteza de fabricación.

21. En la fabricación de la quinina hay que contar con un factor que produce muchos gastos. Es la dermatitis de la quina, una enfermedad que ataca antes o después a un tanto por ciento elevado de los empleados y los trabajadores. Se caracteriza por una irritación dolorosa acompañada de comezón que se presenta primeramente en la mucosa de los ojos, de la nariz y de los genitales extendiéndose después por todas las regiones con piel sensible, como las axilas y las corvas. La curación es a veces muy larga y carga naturalmente sobre la fábrica. La receptibilidad para esta dermatitis varía mucho de unos individuos a otros, con frecuencia se presenta en individuos rebosantes de salud. Las personas muy receptivas lo mejor es alejarlas de la fabricación. Es notable la intensidad con que esta receptividad se presenta a veces. A distancia importante de la instalación de quinina y sin tener ningún contacto directo ni con la corteza ni las disoluciones les ataca la enfermedad a algunas personas.

22. Cerraré el capítulo de la extracción de la quinina con algunos fundamentos del método descrito.

La agitación durante la extracción con benzol de la mezcla de cal y corteza es inevitable. Necesita aparatos caros de construcción robusta y consume mucha energía. Pero es un dato de experiencia que solamente cargas muy reducidas se pueden extraer sin agitación. Con cargas grandes, sin agitación, nunca se está seguro de que el disolvente penetra por todas partes tratándose sobre todo de una masa pastosa como la que constituye la mezcla de cal y corteza.

La eliminación de la quinina de la disolución bencénica tiene que hacerse precisamente pasando por el bisulfato con neutralización posterior con carbonato sódico. Se pudiera pensar en el lavado con solamente la mitad de la cantidad de ácido en caliente. Dada la poca solubilidad del sulfato de quinina en agua, habría que calentar a 90°C . Pero a esta temperatura se produciría una destilación del benzol y a la disolución acuosa pasarían no solamente los alcaloides, sino las resinas y el rojo de quina que les acompañan en la disolución bencénica. Además esto representaría calentar varias veces y durante mucho tiempo la disolución acuosa de quinina lo que produce la resinificación parcial del alcaloide. Todo calentamiento de una disolución de quinina—como en general de la mayor parte de los alcaloides—disminuye la calidad y la cantidad del producto. No se calienta más que cuando es indispensable, y entonces en el menor tiempo posible. Las repetidas destilaciones de benzol provocarían además pérdidas de este disolvente.

Se pudiera también pensar en evitar la separación de la quinina de los alcaloides secundarios en las aguas madres. En primer lugar se puede proponer el volver sencillamente las aguas madres a la fabricación por lo menos durante algún tiempo. Por este procedimiento se enriquecerían de tal modo los alcaloides secundarios que probablemente ya a la segunda carga, pero con seguridad a la tercera, el producto obtenido no satisfaría las exigencias de las farmacopeas. Se pudiera también concentrar las aguas madres para obtener una segunda cristalización de sulfato sin necesidad del rodeo por el bisulfato. Pero para concentrar esta disolución diluída habría que calentar, lo que tendría como consecuencia una resinificación parcial como ya hemos indicado. Incluso por concentración en el vacío se resinifican las disoluciones de quinina si bien menos que al aire.

En la literatura, incluso en la más moderna, se señalan como disolvente en la fabricación de la quinina el petróleo y los aceites ligeros. Es verdad que antes se usaban. Hoy, por lo menos en Europa, ya no se emplean. Estos disolventes son ciertamente más baratos que el benzol. Pero mientras que éste se recupera cuantitativamente por destilación de la mezcla de cal y corteza; se estaba obligado antes a conservar después de la extracción durante semanas la masa de cal y corteza en enormes tinajas de madera o en pozos para que se fuera separando el petróleo o los aceites ligeros que se recogían en la superficie del líquido. De esta

forma no se podía recuperar nunca todo el disolvente, y en realidad su empleo resultaba más caro que el del benzol. Cuando se trabaja cerca de un poblado resulta difícil deshacerse de estos productos saturados de petróleo.

23. Cálculos.

100 kgr. de sulfato de quinina consumen:

- 102% de la cantidad teórica de corteza
- 2,000 kgr. de carbón
- 200 kgr. de benzol.
- 4 kgr. de carbón para decolorar exento de metales
- 40 kgr. de ácido sulfúrico puro
- 25 kgr. de sosa Solvay
- 200 horas de trabajo
- 50 francos oro de consumo de electricidad
- 150 francos oro de gastos generales.

El sulfato de quinina tiene por fórmula $(C_{20}H_{24}N_2O_2)H_2SO + 8 H_2O$.

Su peso molecular es de 890 y su punto de fusión 205° . Su contenido en quinina es de 72,8%, tiene 16,2% de agua de cristalización. Es soluble en 800 partes de agua a $15^\circ C$ y en 25 partes a $100^\circ C$.

Forma conglomerados de cristales en agujas que eflorescen con facilidad; de color blanco y sabor fuertemente amargo.

CLORHIDRATO DE QUININA

Ensayo de laboratorio

24. En una cápsula de porcelana o de esmalte de 3 l. de cabida se ponen:

- 1,5 l. de agua destilada
- 57 gr. de cloruro bórico
- 20 gr. de cloruro sódico puro.

La adición de cloruro sódico aumenta la facilidad de cristalización del clorhidrato de quinina.

Se calienta en baño de vapor de 60–70°C y se agita hasta disolución. En cuanto ésta se ha conseguido, se añaden lentamente 200 gr. de sulfato de quinina D. A. V., se agita algún tiempo y deja posar 5 minutos. Entonces se filtran dos muestras de líquido decantado en dos tubos de ensayo y se añade a la una disolución de cloruro bárico, a la otra ácido sulfúrico. Las farmacopeas no admiten ni precipitación ni siquiera enturbiamiento con ácido sulfúrico diluído, con cloruro bárico admiten todo lo más una ligera opalescencia. Si una de las dos muestras no da el resultado apetecido se corrige la disolución añadiendo algo de cloruro bárico o de sulfato de quinina.

En cuanto el ensayo da resultado satisfactorio, se añaden 2 gr. de carbón para decolorar exento de metales, se calienta a 80°C y se agita a esta temperatura durante 20 minutos. Mientras tanto se ha calentado un embudo de agua caliente con su filtro, a través del cual se filtra la disolución del clorhidrato a una segunda cápsula de porcelana, lavando después el filtro con 100 c.c. de agua destilada caliente.

El filtrado claro se pone débilmente ácido al papel de tornasol por adición de ácido clorhídrico diluído puro, y se agita con una varilla de vidrio hasta que comience la cristalización dejándolo después en reposo durante la noche. A la mañana siguiente se ha separado el clorhidrato de quinina en forma de agujas sedosas muy bien formadas, que se recogen en enjugadora poniendo cuidado de no apretarlas mucho. Se seca a 35°C. El rendimiento es de 150 gr. si se ha efectuado la cristalización en frío.

En la industria se efectúa esta operación en un aparato que corresponde en su construcción a la caldera de neutralización (fig. 6) juntamente con el filtro (fig. 7). De las aguas madres se precipitan las bases con disolución diluída de carbonato sódico y se vuelven a la fabricación de sulfato.

La fórmula del clorhidrato de quinina es $C_{20}H_{24}N_2O_2 \cdot HCl + 2 H_2O$. Peso molecular 396,5. Punto de fusión 156°C. Es soluble en 34 partes de agua fría, sumamente soluble en agua hirviendo. Los cristales del clorhidrato son mayores que los del sulfato y ocupan por esto menos lugar. El consumo de este producto es muy grande.

BROMHIDRATO DE QUININA

25. La carga en la experiencia de laboratorio está compuesta por :

- 2 l. de agua destilada
- 56 gr. de bromuro de bario
- 8 gr. de cloruro sódico puro.

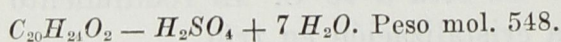
A esto se añade :

- 150 gr. de sulfato de quinina
- 1,5 gr. de carbón para decolorar exento de metales.

La elaboración corresponde a la del clorhidrato lo mismo en el ensayo de laboratorio que en la operación industrial.

En su aspecto se parecen mucho ambas sales. La fórmula del bromhidrato de quinina es $C_{20}H_{24}N_2O_2 - HBr + H_2O$. Peso molecular, 423. Peso de fusión, $152^{\circ}C$. Soluble en 50 partes de agua fría y 1 parte de agua hirviendo.

BISULFATO DE QUININA

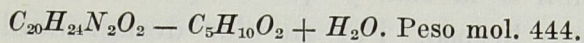


26. Ya hemos visto cómo se produce esta sal con la mezcla de bases obtenida por precipitación de las aguas madres del sulfato de quinina (véase 5). Se seca una cierta cantidad del bisulfato obtenido de este modo con las aguas madres el sulfato, y está ya listo para la venta.

Si se está obligado a transformar sulfato puro en bisulfato, se disuelven 10 partes de sulfato de quinina en 10 partes de agua destilada a $70^{\circ}C$, se añaden 6,85 partes de ácido sulfúrico de peso específico 1,11 (con 16% de H_2SO_4) y se cristaliza como se ha descrito antes.

El bisulfato de quinina se presenta en forma de un polvo blanco formado por cristales más o menos gruesos.

VALERIANATO DE QUININA



27. Cristales bien formados en forma de placas del sistema rómbico de color amarillento y olor a valeriana, soluble en 100 partes de agua caliente y 5 partes de alcohol. La sal libre de agua de cristalización funde a 90°C.

Ensayo de laboratorio

Se comienza por obtener quinina base a partir de sulfato de quinina D. A. V., que contenga la menor cantidad posible de alcaloides secundarios, porque éstos dificultarían la cristalización del valerianato de quinina e incluso pudieran hacerla imposible. Si se carece de sulfato de quinina muy puro se purifica pasando por el bisulfato.

Para obtener la base se disuelven 100 gr. de sulfato de quinina en 1,5 l. de agua destilada en una cápsula de porcelana o una marmita esmalta de 5 l. de capacidad, añadiendo 26 gr. de ácido sulfúrico puro de 66°Bé y agitando al mismo tiempo. A esta disolución se añade poco a poco, agitando, la de 230 gr. de disolución de amoníaco puro de 22°Bé en 1,5 l. de agua destilada. Es cómodo el prepararse uno mismo la disolución de amoníaco puro haciendo borbotear por agua destilada el amoníaco gaseoso puro que se vende en cilindros de acero.

Luego de esperar por lo menos 4 horas se enjuga la base y se lava hasta que las aguas de lavado den reacción neutra al tornasol. Se seca después a 30°C.

El ácido valeriánico que se emplea tiene que ser lo más puro posible lo mismo que la base. Es difícil de conseguir en el mercado ácido valeriánico puro, y cuando se consigue, su precio es elevado. Lo mejor es rectificarse su ácido cuidadosamente en un matraz de vidrio con una columnita de perlas de vidrio, añadiendo al ácido antes de la destilación 2% de su peso de bicromato y la cantidad correspondiente de ácido sulfúrico. Si es necesario se repite la rectificación con bicro-

mato y ácido sulfúrico. No se debe de emplear más que un producto con punto de ebullición exacto, incoloro y transparente incluso después de exposición a la luz, y que se pueda destilar sin dejar un residuo de aspecto breoso. Por su olor desagradable y permanente no se puede destilar ni en el laboratorio ni en el local de la fábrica porque los productos adquirirían este olor. Lo mejor es disponer una instalación para esta destilación al aire libre bajo un tejadillo.

La disolución de la quinina base y la cristalización se efectúa en un local reservado para este uso que debe de tener una temperatura lo más homogénea posible y carecer de polvo, p.e. una bodega. Se disuelve la base en 100 c.c. de alcohol de 95% y se neutraliza exacta-

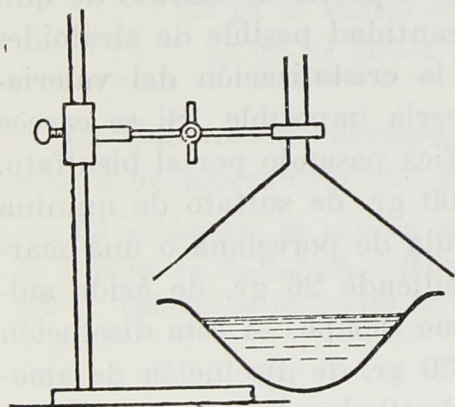


Fig. 9.—Instalación para la cristalización del valerianato de quinina.

mente con una disolución al 14,5% de ácido valeriánico en agua destilada. Se necesitan aproximadamente 175 gr. de una disolución de 25 gr. de ácido en 150 gr. de agua. Hay que operar exactamente a estas diluciones. Se filtra por un filtro de pliegues en una cápsula de porcelana de 500 c.c. y se deja cristalizar tapando con una campana de vidrio de forma que no pueda caer polvo, pero que deje circular el aire para la lenta evaporación del alcohol (fig. 9).

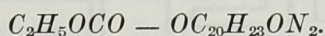
El alcohol se evapora con una parte del agua lentamente, y aproximadamente al cabo de un mes se consiguen cristales. Unos 14 días después de abandonada la disolución se siembra con un cristal de valerianato de quinina bien formado.

28. En la fábrica se substituye la cápsula de porcelana del laboratorio por grandes marmitas esmaltadas o cápsulas de gres, la rectificación del ácido valeriánico se efectúa en una caldera de cobre con columna de perlas de vidrio y refrigerante descendente de vidrio. Las marmitas de cristalización se tapan con cubiertas de madera, que llevan debajo listones gruesos para que pueda evaporarse el alcohol poco a poco.

La fabricación exige en todas sus partes la más cuidadosa exactitud y mucha práctica, por lo que el producto alcanza un precio elevado en el mercado dejando un amplio margen de ganancia.

Rendimiento: 30 partes de valerianato por 40 partes de sulfato. De las aguas madres finales se recupera la quinina en la forma conocida.

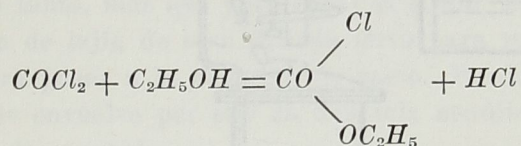
ETILCARBONATO DE QUININA, EUQUININA



Peso mol. 396.—Punto de fusión 91–92°C, según la farmacopea japonesa 95°C.—Drusas y plaquitas nacaradas formadas por agujas blancas, finas y largas enfieltradas. Soluble en alcohol, éter, benzol y cloroformo.

29. Muchos enfermos de fiebre soportan mal a la larga el sabor amargo que dejan las sales de quinina. Se consigue evitar este inconveniente administrándoles compuestos de quinina insípidos. Los dos representantes más importantes de este grupo son el etilcarbonato de quinina (Euquinina) y el carbonato de quinina (Aristoquina).

30. El etilcarbonato de quinina se forma por reacción entre la quinina base y el clorocarbonato de etilo. Este último se obtiene haciendo pasar gas fosgeno por alcohol absoluto:



La descripción de esta fabricación no entra en realidad dentro de los límites de este libro. Pero como la fabricación del etilcarbonato de quinina solamente es rentable si se fabrica uno mismo su clorocarbonato de etilo, expondremos aquí esta obtención. No es necesario en este caso explicar el método de laboratorio.

El aparato (véase fig. 10) se instala en un local aislado de la fábrica que disponga de un ventilador para expulsar los gases, o en el patio de la fábrica.

La caldera de hierro A de paredes no demasiado espesas y que en su interior está plomada, de 50 l. de capacidad, se encuentra dentro de una cuba de madera para poderla enfriar exteriormente con agua de hielo. El agitador plomado con movimiento mecánico da 45 vueltas por minuto. La caldera de hierro B también plomada y de 75 l. de capacidad tiene un agitador que se mueve a mano.

31. Se pone en A 13 kgr. de alcohol absoluto, que también habrá que fabricárselo si la operación ha de ser económica. Su fabricación se da por conocida.

Se enfría con agua de hielo o mejor con una mezcla frigorífica a una temperatura máxima de 5°C y se comienza a hacer llegar fosgeno que se encuentra en la botella de acero P. Este pasa primeramente por el frasco lavador de vidrio W en el que se ha puesto algo de ester clorocarbónico, y llega por los orificios del tubo de plomo M al fondo de A bajo el alcohol enfriado. La reacción es exotér-

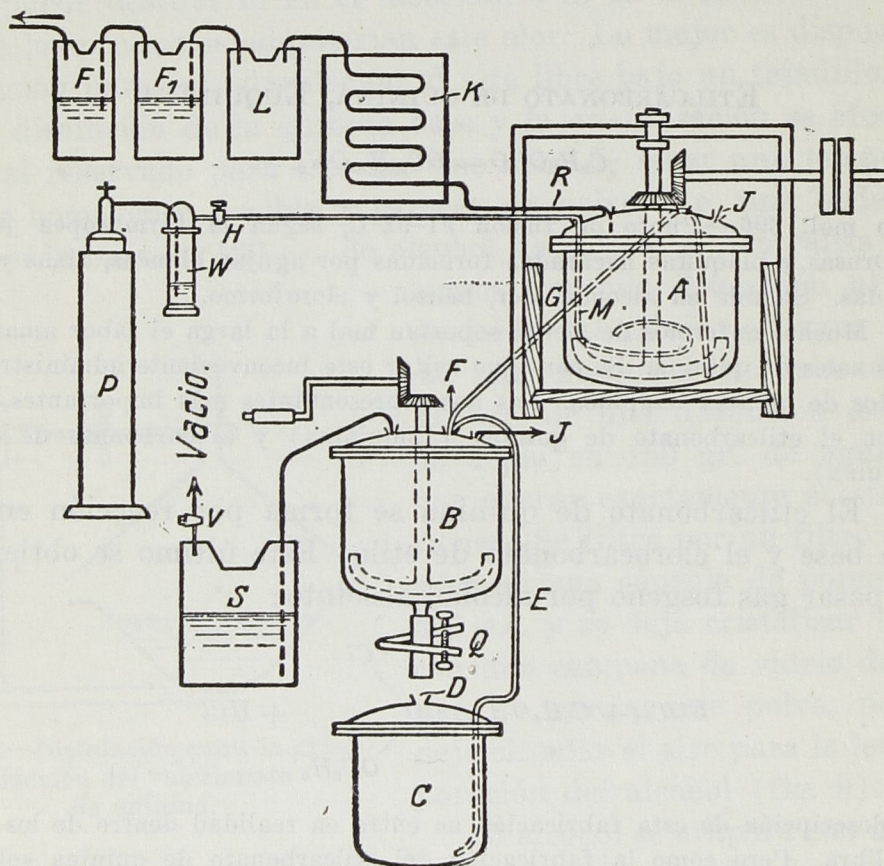


Fig. 10.—Aparato para el clorocarbonato de etilo.

mica y no se puede hacer llegar el fosgeno más que lentamente para que la temperatura no pase nunca de 10°C .

La llegada de la cantidad necesaria de fosgeno, 24 kgr., exige por esto cerca de dos días. Mientras está llegando hay que enfriar todo el tiempo. El control del peso del fosgeno se consigue pesando la bomba P.

El clorhídrico que se desprende en la reacción pasa por el refrigerante de reflujo K compuesto por una espiral de plomo, por el frasco de Woulff o turil L de gres de 30 l. vacío y por los dos frascos de Woulff o turiles de gres FF₁ de 30 l., estos últimos llenos hasta la mitad con sosa al 5%. Los tubos de entrada

en F y F₁ no se sumergen en el líquido más que 2 cm. todo lo más. Hay que cambiar todos los días la lejía diluída de F y F₁.

Al calcular la carga hay que tener cuidado de emplear algo menos de la cantidad teórica de fosgeno. Se hace esto para evitar que al final quede fosgeno en el clorocarbonato y porque el clorhídrico que se desprende siempre arrastra algo de alcohol.

32. Después de terminar el paso del fosgeno se agita aún 2 horas en A y se pasa el éter impuro al recipiente de lavado B. Es conocida la acción irritante del ester clorocarbónico sobre todas las mucosas y en especial sobre los ojos (gas lacrimógeno). Hay que tomar muchas precauciones cuando se manipulan grandes cantidades de este producto. No es aconsejable por este motivo el hacer por aire a presión el trasvase de A a B. La presión del aire puede hacer saltar un tapón o una estopada, los gases lacrimógenos salen al local y obligan a la fuga a los hombres que sirven el aparato.

Se opera por ello del siguiente modo: Se cierra en B la pinza de presión Q y la alargadera J, ésta última por un tapón de caucho. Se cierra además la llave H en el frasco lavador W. En cambio se abre la alargadera J de la tapa de A. Abriendo ligeramente la llave V de la conducción del vacío se produce una débil succión en B. Esto hace que comience a pasar el éter impuro a través del sifón de plomo G de A a B. Se confirma viendo pasar el líquido por trozo de tubo de vidrio que por medio de tubo de goma se intercala en el sifón de plomo G. En cuanto comienza a pasar el éter se quita el tapón de la alargadera J de B y se cierra la llave de vacío V. El ester impuro pasa por el sifón de A a B. El vacío no sirve, por lo tanto, más que para cebar el sifón. El frasco de Woulff S, lleno hasta un quinto de lejía de sosa diluída sirve para retener el clorhídrico y el fosgeno que pudiera pasar a la máquina de vacío. Puede suceder que el vacío rompa este frasco. Se envuelve por ello en una tela metálica para evitar que los cascotes puedan herir al personal.

33. El ester impuro se lava en B dos veces con 30 l. de agua cada una. El agua se vierte por J con un embudo, se agita durante 10 minutos y se deja decantar 5 minutos, vaciando entonces la caldera de lavado por el fondo (tubuladura de plomo, tubo de caucho y pinza de presión de madera). Primeramente fluye el ester que se recoge en un calderín plomado C de 50 l. Para ello se coloca un filtro en la alargadera D. Se pone cuidado de que no caiga nada del producto al suelo. Si esto sucediera, se lava con mucha agua. Caso de operar en local cerrado se pone en marcha el ventilador mientras dura la operación.

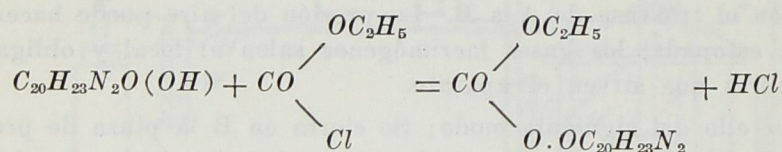
Después del ester fluye el agua que se recoge en cubos de gres o frascos de Woulff y se vierte en una parte de la fábrica donde no pueda ocasionar molestias. Se lava con agua la caldera B y se vuelve a succionar a ella el ester que se encuentra en el calderín C. Para conseguirlo se separa de la alargadera F que se en-

cuentra en la tapa de B, en cambio se ajusta en ella el tubo de carga E. Se hace algo el vacío en B hasta que haya pasado todo el ester.

Se vuelve a repetir la operación del lavado con 30 l. de agua helada y se recoge el ester en botellas de vidrio de no más de 5 l. de cabida. Se seca en ellas agitando con 150 gr. de cloruro cálcico fundido por cada 5 kgr. de ester, decantando cuidadosamente al día siguiente. Se obtiene un rendimiento de 24-25 kgr. de ester clorocarbónico.

Las calderas plomadas A, B, y C se atacan mucho y es conveniente el tener una reserva para cada una.

34. La transformación de la quinina en etilcarbonato se efectúa según la ecuación:



Se ha descrito ya la obtención de la quinina base con motivo del valerianato de quinina. Se diferencia solamente en este caso en que hay que secar el producto hasta una humedad máxima de 0,5%. El hidrato de quinina precipitado se seca primeramente de 50-60° y después de 100-125°C, lo que se consigue en el laboratorio en un armario estufa en la industria se puede efectuar en una caldera esmaltada con doble fondo que se calienta con vapor. De 5 partes de sulfato de quinina se obtienen 3,5 partes de base anhidra.

35. La esterificación de la base como muchas reacciones de esta clase, como mejor se consigue es con su disolución bencénica.

En el laboratorio se emplea el aparato esquematizado en la figura 11. Un matraz redondo de 2 l. con cinco bocas, la central tiene 3 cm. de diámetro, alrededor se encuentran 4 de 1,5 cm. de diámetro. Por la central se hace pasar el agitador de vidrio con cierre neumático de mercurio; las otras cuatro llevan: un refrigerante de reflujo, un embudo de bromo, un termómetro y un tapón de corcho. La calefacción se consigue por un baño de agua.

En el matraz se disuelven 60 gr. de quinina base anhidra en 600 gr. de benzol. La primera ha de estar lo más exenta posible de alcaloides secundarios, el segundo ha de destilar en un intervalo no superior a 4° y en su destilación no debe de dejar residuos breosos.

Se calienta agitando a 70°C . Cuando la disolución es total y se ha alcanzado la temperatura, conservando ésta, se hace caer lentamente desde el embudo de bromo 12 gr. de ester clorocarbónico y se continúa agitando aún otra media hora. Se neutraliza entonces, agitando, el ácido clorhídrico engendrado por la reacción, añadiendo cal apagada pulverulenta, obtenida por adición cuidadosa de agua a cal viva de mármol y secando el producto después. Se necesitan de 6–8 gr. de polvo de cal. La reacción ha terminado tan pronto como una gota de la disolución bencénica no dé reacción ácida al papel tornasol húmedo.

Continuando la agitación a 70°C se hacen caer otros 12 gr. de ester, se sigue agitando otra media hora y se neutraliza el clorhídrico formado con polvo seco de cal apagada.

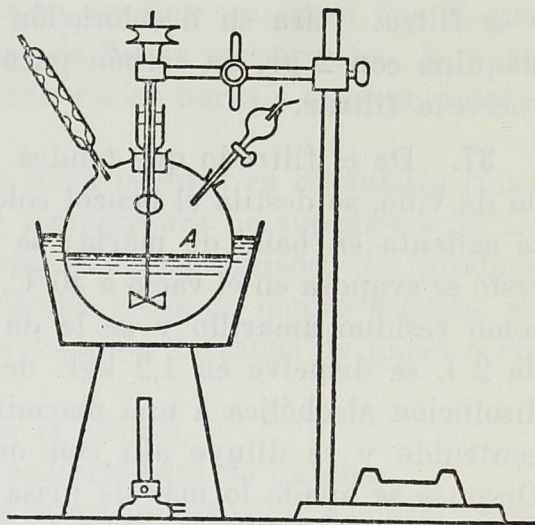


Fig. 11.—Aparato de laboratorio para la Euquinina.

Se vuelven a agregar en las mismas condiciones otros 12 gr. durante una hora y ya no se neutraliza. Por filtro de pliegues se filtra la disolución bencénica separada del cloruro cálcico formado, recogiéndola en un embudo de llave de 2,5 l. de capacidad, en el que se agita durante 10 minutos con una disolución de carbonato sódico al 2%. Al principio de la agitación hay que poner cuidado por el desprendimiento de anhídrico carbónico. Después de la separación de las capas se deja salir la acuosa y se prueba si es claramente alcalina. Caso de no serlo hay que repetir la operación.

36. En la disolución bencénica ligeramente amarilla se encuentra disuelto el etilcarbonato de quinina y a veces algo de quinina base que no ha reaccionado. Se separa esta última agitando con una disolu-

ción de ácido acético al 2% y se repite esta operación mientras una muestra de la disolución acética dé precipitado de base al añadirle sosa. De la disolución acética diluída de quinina se recupera ésta precipitándola como base con carbonato sódico diluído.

La disolución bencénica que se ha agitado con acético se vuelve a sacudir con sosa al 2% y después una vez con agua destilada. Se deseca luego con 10 gr. de cloruro de calcio puro durante 24 horas y se filtra. Para su decoloración se sacude durante 2 horas en la máquina con 2 gr. de carbón para decolorar exento de metales y se vuelve a filtrar.

37. De el filtrado que tendrá todo lo más un ligero color amarillo de vino, se destila el benzol colocándolo en un matraz de 2 l. que se calienta en baño de maría; se destilan así $\frac{4}{5}$ del disolvente, el resto se evapora en el vacío a 40°C . Queda el etilcarbonato de quinina como residuo amarillo y se le da forma comercial. En un matraz de 2 l. se disuelve en 1,2 kgr. de alcohol puro de 95%, se pasa la disolución alcohólica a una marmita esmaltada o de gres de 10 l. de contenido y se diluye allí con un litro de agua destilada de 60° . Después se añade lo más de prisa posible 5,5 l. de agua destilada a 60° , se agita con una varilla de vidrio no más que 5 segundos y se utiliza la misma varilla para detener rápidamente el movimiento del líquido lechoso, se cubre el recipiente y se deja en reposo durante la noche. A la mañana siguiente se encuentra el etilcarbonato de quinina en forma de agujas enfieltradas que llenan todo el líquido. Puede suceder que sobre la superficie del líquido se haya separado algo de etilcarbonato en forma de una costra amarillenta. Esto es debido a los siguientes motivos: Que el agua con que se diluye el alcohol sea demasiado fría, que se haya vertido el agua demasiado lentamente, que se haya agitado demasiado tiempo después de agregar el agua.

La costra que pudiera haberse formado se recoge, se enjuga aislada del resto, se seca y se pesa. En la fabricación se emplea para añadirse a la próxima carga. Hay que advertir que trabajando bien no se forman costras.

Las agujas cristalinas se recogen en una enjugadora que tenga por lo menos 0.5 l., separándolas del líquido lo que hace que se enfieltren. Para conseguirlo mejor no se abre la llave de vacío más que muy poco mientras se vierte la masa y no se comprime nunca sobre el material. Cuando el producto no gotee más con un vacío suave, se va aumentando éste progresivamente y al final se "airea" durante 2-3 horas pero siempre sin prensar la masa. Naturalmente entre la torta y los bordes de la enjugadora se produce un canal por el que pasa el aire que no se debe de tratar de llenar por presión. A pesar de ello se consigue enjugando durante varias horas a separar prácticamente todo el líquido.

Cuando se ha conseguido esto se corta la torta en rebanadas finas de brillo nacarado. Se secan a una temperatura no superior a 35°C. Una temperatura superior produciría un enrojecimiento del producto. Estas capas muy ligeras de cristales secos de bonito aspecto, se empaquetan como están en cajas de hojalata forradas de papel o en frascos de boca ancha.

Del líquido enjugado se rectifica el alcohol.

El rendimiento es de 66 gr. de etilcarbonato de quinina.

El principal carácter de pureza es su punto de fusión. El de 95°, que pide la farmacopea japonesa no se consigue más que con una quinina prácticamente exenta de alcaloides secundarios. El etilcarbonato de quinina ha de ser insípido. Ha alcanzado un consumo importante tanto en Europa como en América pero sobre todo en el Japón.

38. Método industrial: Para la carga industrial se puede multiplicar por ciento todas las cantidades señaladas para el método de laboratorio.

Para la reacción de la quinina con el ester clorocarbónico se emplea una caldera esmaltada, con agitación, con doble fondo y tapadera de 200 l. de capacidad que se coloca en alto. La calefacción del doble fondo no se efectúa con vapor directo, sino con agua que calienta un serpentín de vapor. La tapa lleva un orificio de hombre, una alargadera para soportar un embudo de dos litros, otra para dejar pasar el termómetro, otra para añadir la cal apagada, y una última para el aire a presión. Sobre el aparato hay montado un pe-

queño refrigerante de reflujo con tubo de plomo, y un tubo de descarga esmaltado sirve para descargar la caldera. Como filtro para la disolución bencénica sirve uno del sistema de la figura 7 (sección 12), pero sin doble fondo.

Las distintas operaciones de lavado con carbonato de sosa, ácido acético diluído y agua, así como la separación de agua y el decolorado con carbón se efectúan en un segundo aparato esmaltado con agitación y baño de agua caliente. En lugar del refrigerante de reflujo lleva éste un serpentín descendente de cobre, cuyo recipiente va unido a la conducción de vacío. En lugar de tubo de descarga por presión lleva en el fondo una alargadera de descarga con tubo de vidrio y tapón de corcho como se ve en la figura 22 (sección 90). Para la filtración se emplea un filtro como el que se acaba de indicar. La disolución bencénica separada y filtrada se recoge en un calderín de presión esmaltado del que se vuelve a pasar por aire comprimido a la caldera de lavado.

La mezcla de la disolución alcohólica de etilcarbonato de quinina con agua a 60°C se efectúa en dos marmitas esmaltadas de 500 l. cada una. Lo mismo que en el ensayo de laboratorio se comienza por diluir la disolución alcohólica con su volumen de agua a 60° . Después se vierte de una vez la cantidad principal. Para cada marmita hacen falta 275 l. Se tiene preparada la cantidad necesaria para ambas marmitas en cuatro recipientes de gres de 70–80 l. cada uno. A una voz de mando vierten de golpe ocho trabajadores (dos cada recipiente) el agua en la marmita esmaltada. Se mezcla durante algunos segundos con un remo de madera, se consigue con el mismo remo que el líquido quede tranquilo inmediatamente y se deja estar por la noche.

La enjugadora de gres para el etilcarbonato de quinina tiene una cabida de 100 l.

Del líquido enjugado se recupera el alcohol en la columna de destilación.

La pérdida de benzol por kgr. de etilcarbonato de quinina es en la fabricación de 3,5–4 kgr., la pérdida de alcohol 1–1,4 kgr.

ALCALOIDES DEL OPIO

39. El opio es el latex desecado de las cápsulas de adormideras no maduras. Contiene más de 20 alcaloides diversos de los que los principales son: Morfina, Codeína, Narcotina, Papaverina, Tebaína y Narceína. De todos, es la morfina el que se encuentra en mayor proporción y el valor comercial del opio depende de su riqueza en este alcaloide. Además de los alcaloides, el opio contiene una mezcla de diversas sustancias: caucho, grasas, resinas, colorantes, goma, azúcar, albúminas, sales inorgánicas, ácidos orgánicos y agua en proporciones variables.

Países productores de este artículo comercial de gran importancia son: Macedonia, Asia Menor, Persia e India. Es verdad que la adormidera se da bien en otras muchas regiones, pero la explotación del opio solamente es rentable en países de jornales sumamente bajos.

A la fábrica llega el opio en panes de forma irregular con un peso de 150 gr. hasta 1,5 kgr. Estos panes están envueltos en hojas de adormidera y se envían desde los países de origen en cajas planas de madera con forro soldado de zinc, dentro de la cual vienen sobre frutos de rumex. El peso neto por caja suele ser de 70-75 kgr.

Los mercados del opio se encuentran en Salónica, Constantinopla, Esmirna y desde la guerra también Sofía. Se necesitan compradores cautos y experimentados para este producto cuya venta se efectúa según las normas comerciales de Oriente. No se debe de comprar nunca más que con arreglo al análisis de "peso natural", es decir, el contenido en morfina del producto tal como se presenta sin tener en cuenta la humedad. Muchos comerciantes proponen la venta con arreglo al contenido en morfina del opio seco a 60°C, como señalan las farmacopeas antiguas y alguna de las modernas. El contrato en esta forma no es aceptable para el fabricante puesto que la humedad del opio es distinta en cada caja. Los comerciantes serios venden con arreglo al análisis "Harrison" del peso natural de la droga. Hay que tener, sin embargo, en cuenta que el Laboratorio Harrison de Londres encuentra siempre valores de morfina 0,5% superiores a los

que dan los métodos de las farmacopeas. No se conoce el método de análisis "Harrison".

La toma de muestra del opio en los países de origen no se puede hacer más que por personas de plena confianza; lo mejor es tomarla por medio de un tubo perforado como los que se emplean para muestras del queso de Gruyère. La muestra media se malaxa fuertemente para mezclarla, se envuelve en papel de pergamino y después en papel de estaño. A veces se prefiere poner la muestra y las dos contra-muestras en frascos pequeños de boca ancha que se tapan con corcho y lacran. Una fábrica que trabaje en opio tendrá que hacer muchas determinaciones de morfina. Para acelerar el trabajo se toma para la extracción la cantidad doble de opio de la que señala la farmacopea, y, naturalmente, también el doble de agua y se hace luego la precipitación con vez y media la cantidad de precipitante. Así se obtiene rápidamente la cantidad de filtrado necesario para la segunda precipitación.

Hay que señalar además que la compra del opio no se efectúa bien más que durante una determinada época del año. En seguida después de la cosecha, en agosto y septiembre compran los comerciantes el producto. Es entonces cuando está más barato. Para octubre o noviembre el precio ha aumentado en un 20-80% y se mantiene a esta altura hasta la próxima cosecha, mientras que el precio de los alcaloides del opio no siguen este alza más que parcialmente y con retraso. Esto es debido a que las fábricas, lo mismo que los comerciantes, compran en agosto y septiembre todo lo que necesitan hasta la próxima cosecha. Se comprende que esta industria requiera un capital flotante importante para poder prosperar.

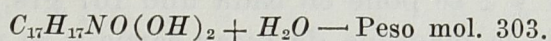
En el comercio libre no se encuentra más que opio macedónico o del Asia Menor, con un contenido de morfina entre 9 y 14% referido al peso natural. El opio persa y sobre todo el de la India, con un contenido en morfina de solamente 6-8% son prácticamente inaccesibles para casas no inglesas. Hablamos siempre del producto que se compra en las fábricas para obtención de alcaloides. El opio que despacha el farmacéutico se ha rebajado ya al contenido que

exige la farmacopea haciendo mezclas que generalmente se efectúan en el mismo país de origen.

Se debe comprar siempre producto de la cosecha reciente y nunca panes duros y secos. Estos últimos están con frecuencia enmohecidos en el interior. Además, el opio duro se extrae muy mal. Ambos motivos producen pérdidas en la fabricación.

Como falsificaciones del opio se han señalado piedras, perdigones, trozos de hierro ocultos en el centro del pan.

M O R F I N A



40. Forma la morfina, con una molécula de agua de cristalización, agujas traslúcidas incoloras o prismas rómbicos que pierden su agua de cristalización a 110° y funden a 230°. Es soluble en 5,000 partes de agua fría, 500 partes de agua a 100° y 13 partes de alcohol hirviendo.

Debido a su grupo $\begin{array}{c} -N- \\ | \\ CH_3 \end{array}$ es una base fuerte y forma con los ácidos sales características. Contiene, además de un oxhidrilo fenólico que se puede alcoholar, un grupo alcohólico que se deja acetilar lo mismo que el oxhidrilo fenólico.

Después de la quinina, es la morfina el alcaloide más importante. Se emplea en gran cantidad en forma de sales y también como base libre. Con respecto al consumo, está a la cabeza el clorhidrato de morfina, le siguen mucho más atrás el sulfato, el acetato, otras sales y la base libre.

Aun mayor importancia tiene como primera materia para la fabricación de sus derivados, sobre todo para la síntesis de su éter metílico, la codeína, cuyo consumo es en la actualidad de más del doble que el de la morfina; además de la obtención de la etilmorfina, la diacetilmorfina, la apomorfina y toda una serie de productos importantes.

EXTRACCIÓN DE LA MORFINA Y SU TRANSFORMACIÓN EN CUBOS DE CLORHIDRATO DE MORFINA

Ensayo de laboratorio

41. 1 kg. de opio de la última cosecha se corta en trozos de unos 50 grs. con un cuchillo de acero inoxidable (p.e. acero "Apollo") y estos trozos se hacen pasar por una máquina de picar carne previamente humedecida con agua.

Se colocan en fila seis vasos de paredes gruesas de 1,5 l. de contenido que se utilizarán como batería de extracción, se numeran con etiquetas o con lápiz para vidrio de 1-6.

En los vasos 1 y 2 se pone en cada uno 167 grs. de la papilla de opio procedente de la máquina de picar carne y se mezclan bien con 500 grs. de agua de 25-30°C. Esto resultará con frecuencia difícil de hacer en el laboratorio. Se pone cuidado de que la temperatura ambiente no baje mucho de 20°. Durante el día se agita de vez en cuando con una varilla de vidrio y se deja reposar por la noche.

A la mañana siguiente, es decir, a la segunda mañana de extracción, se separa la disolución del residuo por medio de dos enjugadoras de porcelana *a* y *b*. La disolución da con facilidad espuma; hay que poner cuidado de que no haya pérdidas por la succión. Los dos filtrados, pardo oscuro, se pasan a una marmita esmaltada *A* de 5 l. de cabida.

Se vuelven a los vasos 1 y 2 los residuos de ambas enjugadoras, se le añaden de nuevo 500 grs. de agua de 25-30°C a cada uno y durante el día se agita varias veces.

La tercera mañana de extracción se vuelven a enjugar los contenidos de los vasos 1 y 2. Mientras tanto se pone en los vasos 3 y 4, 167 grs. de papilla de opio en cada uno. El extracto mucho más claro procedente de la enjugadora *a* se pone al vaso 3, el de la *b* al 4 mezclando con ellos el opio fresco. Los residuos de filtración vuelven a los vasos 1 y 2 en los que se mezclan por tercera vez con 500 grs. de agua caliente cada uno. Se continúa la extracción según el esquema

siguiente, en el que *B* significa un vaso de paredes resistentes de 5 l. y *C* uno de 3 l.

4ª mañana: Vasos 3 y 4: Se enjuga: Disolución *a* *A*; residuo *a* 3 y 4.

„ 1 y 2: „ „ : „ 3 y 4; „ „ 1 y 2.
(con agua fresca)

5ª mañana: „ 3 y 4: „ „ : „ 5 y 6; residuo *a* 3 y 4.
(con nuevo opio)

„ 1 y 2: „ „ : Disolución 3 y 4; residuo *a* 1 y 2.
(con agua fresca)

6ª mañana: „ 5 y 6: „ „ : „ *A*; residuo *a* 5 y 6.

„ 3 y 4: „ „ : „ 5 y 6; „ „ 3 y 4.

„ 1 y 2: „ „ : „ 3 y 4; „ „ 1 y 2.
(con agua fresca)

7ª mañana: „ 5 y 6: „ „ : „ *C*; residuo *a* 5 y 6.

„ 3 y 4: „ „ : „ 5 y 6; „ „ 3 y 4.

„ 1 y 2: „ „ : „ 3 y 4; „ „ *B*

8ª mañana: „ 5 y 6: „ „ : „ *C*; residuo *a* 5 y 6.

„ 3 y 4: „ „ : „ 5 y 6; „ „ 3 y 4.
(con agua fresca)

9ª mañana: „ 5 y 6: „ „ : „ *C*; residuo *a* 5 y 6.

„ 3 y 4: „ „ : „ 5 y 6; „ „ *B*

10ª mañana: „ 5 y 6: „ „ : „ *C*; residuo *a* 5 y 6.

(con agua fresca)

11ª mañana: „ 5 y 6: „ „ : „ *C*; residuo *a* *B*

Se preguntará qué necesidad hay de efectuar en el laboratorio la extracción por este método algo complicado, cuando se podría extraer el kilogramo de opio seis veces, cada una con 3 litros de agua. Ciertamente el resultado sería bueno, pero el volumen de la disolución alcanzaría 14–15 l. Para las operaciones ulteriores, las lejías de extracción de 1 kg. de opio deben de tener un volumen de 2 l., todo lo más de

2,5 l. La concentración en el laboratorio de lejías de opio no es una operación sencilla, como podremos convencernos en seguida. Es, por lo tanto, importante tenerlas desde el principio lo más concentradas posible, lo que solamente se consigue trabajando según el principio de la contracorriente.

Además considero como un excelente ejercicio para los estudiantes el practicar una vez con éxito en el laboratorio la extracción en contracorriente. En las fábricas se encuentra con mucha frecuencia no solamente maestros de taller y obreros para los que ésta resulta difícil, sino químicos que sufren toda clase de confusiones en las extracciones por este sistema, con la consiguiente pérdida desagradable de tiempo y material.

Antes de describir la elaboración de las lejías de opio les señalaré lo que sucede con los residuos de opio recogidos en el vaso *B* (véase esquema). Contiene este producto la mayor parte de la narcotina y hay que conservarlos para la obtención de este alcaloide. Extraídos y húmedos se enmohecerían rápidamente al aire. Cada porción, procedente de 334 grs. de opio, que van pasando a *B* en el transcurso de la extracción se ponen con 800 grs. de agua y se acidula con ácido clorhídrico comercial hasta reacción marcadamente ácida al rojo Congo. En el capítulo de narcotina veremos cómo se elaboran estos residuos que quedan ya protegidos contra el desarrollo de mohos.

42. Tenemos unos dos litros de lejías de opio concentradas, de color pardo oscuro, en la marmita *A* y otros 2 l. más claras y diluídas en el vaso *C*. Ya hemos señalado que el volumen de la lejía procedente de 1 kg. de opio ha de ser, para la operación ulterior, de 2 l. todo lo más de 2,5 l. Es necesario por lo tanto concentrar a temperatura baja la lejía de *C* hasta el volumen de 200 a 300 c.c. Pero las lejías diluídas de opio dan espuma de un modo muy desagradable. Se opera por ello del modo siguiente:

El matraz de fondo redondo *R* de vidrio de Iena o Pyrex de 750 c.c. de contenido (Fig. 12) tiene cinco bocas, la central lleva un embudo de llave de 0,5 l. de capacidad. La primera de las bocas laterales que son más estrechas, deja pasar al tubo capilar *b* con extremidad doblada en el fondo del matraz, de forma que el aire que

sale por él pase siempre por la disolución. A través de la segunda boca lateral, se introduce el capilar *C*, que termina sobre la superficie del líquido y cuya extremidad no está doblada. Las otras dos bocas llevan el termómetro y el tubo de salida que une con el refrigerante descendente y el recipiente. La calefacción se efectúa por medio de un baño de agua caliente.

Se pone en *R* unos 300 c.c. de la lejía de opio diluída procedente del vaso *C*, se abre la comunicación con el vacío y se calienta de 55-60°.

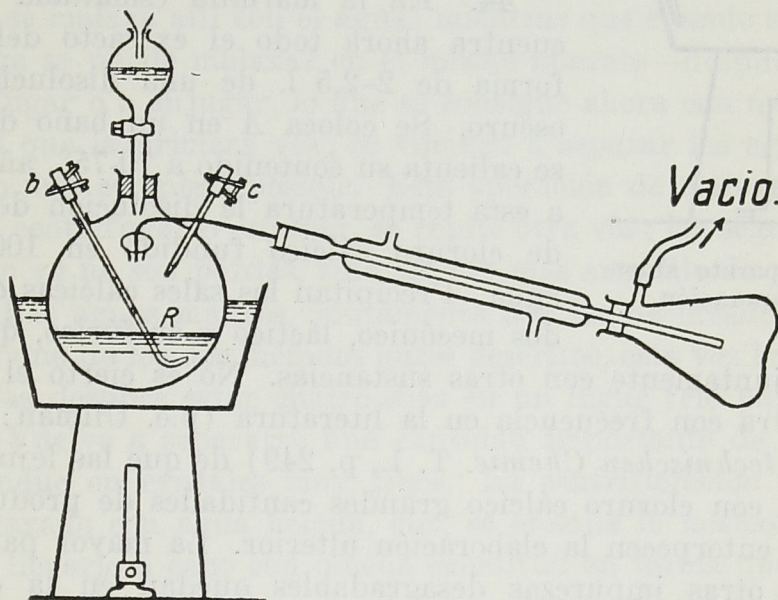


Fig. 12.—Aparato de Laboratorio para concentración de vacío.

Las burbujas de espuma que se producen al comienzo de la operación se rompen por el aire que entra por el capilar *C*; naturalmente esto hace que se pierda una parte del vacío, pero es indispensable al comienzo de la destilación. Conforme aumenta la concentración, disminuye la tendencia a formar espuma y ésta termina por desaparecer totalmente. El agua que se evapora se va sustituyendo por disolución que se hace caer poco a poco desde el embudo de llave, hasta que toda la disolución del vaso *C* se haya reducido a unos 300 c.c. en el matraz *R*. Se agrega entonces a la cantidad principal que se encuentra en la marmita esmaltada *A*.

43. Si se carece de práctica de concentración en vacío de líquidos que dan espuma, se puede efectuar la operación del modo siguiente:

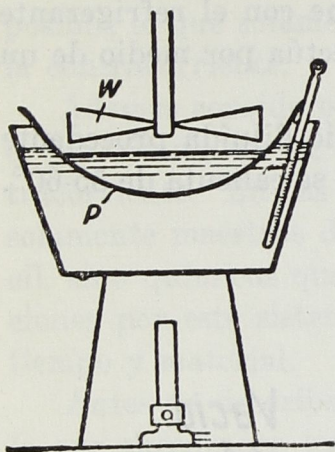


Fig. 13.—Aparato abierto de evaporación.

La lejía a concentrar se coloca en una cápsula porcelana *P* (Fig. 13) y se concentran calentando con un baño de agua cuya temperatura no pasará de 60° . Las paletas *W* de aluminio producen al girar una corriente de aire que acelera mucho la operación.

44. En la marmita esmaltada *A* se encuentra ahora todo el extracto del opio en forma de 2–2,5 l. de una disolución pardo oscuro. Se coloca *A* en un baño de agua y se calienta su contenido a $70-75^{\circ}$, añadiéndole a esta temperatura la disolución de 100 grs. de cloruro cálcico fundido en 100 grs. de agua. Precipitan las sales cálcicas de los ácidos mecónico, láctico y sulfúrico, que se van al fondo juntamente con otras sustancias. No es cierto el dato que se encuentra con frecuencia en la literatura (p.e. Ullman: *Enzyklopädie der technischen Chemie*. T. I., p. 249) de que las lejías de opio precipiten con cloruro cálcico grandes cantidades de productos resinosos que entorpecen la elaboración ulterior. La mayor parte de las resinas y otras impurezas desagradables quedan en la disolución juntamente con el clorhidrato doble de morfina y codeína que se ha formado, la sal de Gregory.

Después de 48 horas se decanta cuidadosamente la disolución del precipitado, se lleva éste a la enjugadora y se lava en ella con la menor cantidad posible de agua (cuando más 400 c.c.) hasta que esté libre de alcaloides. Se hace el ensayo añadiendo amoníaco diluído que no debe de producir más que una ligera opalescencia.

45. La disolución unida a las aguas de lavado (en conjunto 2,5–3 l.) se concentra a 500 c.c. a una temperatura que no pase de 60° , sea en el vacío o en el aparato abierto de concentración (Fig. 13). Se deja después dos días cristalizar en frío. Se separa cristalina la sal de Gregory. La papilla de cristales en grano fino, a poder ser,

se separa por centrifugación en una centrífuga de laboratorio en lugar de enjuagarla, se consigue mejor de este modo eliminar de los cristales finos el agua madre oscura que es bastante viscosa. Si no se dispone de centrífuga de laboratorio, no queda más remedio que enjuagar. De un modo o de otro se procura eliminar el agua madre de la manera más completa posible. La torta húmeda de la centrífuga o la enjugadora cuyo peso es de unos 100 grs. se reparte de un modo homogéneo en $\frac{3}{4}$ de su peso de agua destilada helada—si se trata de torta de enjugadora se pasa a una cápsula de porcelana y se malaxa allí con el agua; mientras que cuando se opera con centrífuga se puede malaxar en el mismo aparato—después se vuelve a centrifugar o a enjuagar, lo que se consigue ahora con mucha mayor facilidad que la primera vez; se vuelven a separar las aguas madres del modo más completo posible. Esta operación de malaxar con agua helada y centrifugar o enjuagar, se repite otra vez; las segundas aguas de lavado ya no son pardas, sino todo lo más amarillo de vino.

46. Las aguas madres, juntamente con las de lavado, se concentran por uno de los dos métodos antes descritos, esta vez hasta 300 c.c. dejándolas después estar cuatro días en un lugar frío para que cristalicen. Vuelve a separarse una cantidad importante de sal de Gregory aunque en cristales muy finos. La centrifugación o enjugado y el malaxado con agua helada, etc., se efectúa lo mismo que antes; hay que llevarlo a cabo con mucha exactitud en forma que las segundas aguas de lavado salgan también en este caso con color amarillo y no pardo.

Las aguas madres de la segunda cristalización de la sal de Gregory están formadas por un líquido muy viscoso de color pardo casi negro. Contienen aun aproximadamente 20% de la morfina y codeína extraídas del opio, además de una parte de la narcotina y la totalidad de los demás alcaloides. Se reúnen en una botella de litro con las aguas de lavado de la segunda cristalización y se le pone una etiqueta con M.S.G. Su elaboración ulterior se tratará más adelante.

47. La sal de Gregory aislada se encuentra en forma de un polvo cristalino húmedo que contiene por cada 10 partes de morfina $\frac{1}{2}$ de codeína. La separación de ambos alcaloides se efectúa disolviendo la

sal húmeda que pesa 120–150 grs. en 10 veces su peso de agua destilada en una cápsula de porcelana de 3 l. Se puede calentar ésta con un baño de agua y su contenido se agita con un agitador de vidrio que gira a sesenta vueltas por minuto. Se calienta, agitando, a 60°C. Cuando se ha conseguido la disolución, continuando la agitación y manteniendo la temperatura de 60°C, se hace caer lentamente desde un embudo de llave amoníaco puro al 5% hasta que el líquido dé con fenolftaleína una coloración roja persistente. Hay que poner cuidado en apreciar exactamente este punto. Basta un pequeño exceso de amoníaco para que vuelva a disolverse la morfina precipitada, además por oxidación al aire en medio alcalino se altera pardeando. Se necesitan 100–150 c.c. de la disolución amoniacal.

El agitador mecánico no produce espuma molesta como ocurre si se agita a mano. Se opera a 60°C porque a esta temperatura se separa la morfina bien cristalizada. El hacer caer gota a gota la disolución diluída de amoníaco y el ensayar continuamente con papel de fenolftaleína (tocando con una varilla de vidrio) permite una precipitación exacta y cuantitativa. No se debe sustituir nunca el ensayo con fenolftaleína por la nariz. Cuando el líquido huele a amoníaco, se ha añadido un exceso de este reactivo.

48. Después de precipitar con amoníaco se deja enfriar. Toda la morfina ha precipitado como base en forma de cristales amarillentos, mientras que la codeína permanece en la disolución en forma de clorhidrato doble de amonio y codeína. Se recoge la morfina por enjugación y se lava con agua destilada. El filtrado se conserva juntamente con las aguas de lavado (C. L.) para la obtención de la codeína que se describirá más adelante.

49. La morfina base húmeda se coloca en una cápsula de porcelana de 0,5 l. y se disuelve en el doble de su peso de agua añadiendo poco a poco ácido clorhídrico puro exento de hierro y calentado a 90°C en baño de vapor. La disolución debe de presentar reacción débilmente ácida al rojo Congo. Se agrega 1,5 gr. de carbón para decolorar exento de hierro, se digiere durante media hora de 90–95° y se filtra por filtro de pliegues en embudo de agua caliente, recogiendo el filtrado en un vaso de porcelana en donde pronto comienza

a separarse el clorhidrato de morfina en forma de haces de agujas blancas. Se lava el filtro con 50 c.c. de agua destilada caliente, se agita durante 1-2 minutos el contenido del vaso de porcelana y se deja estar en frío durante la noche para que se complete la cristalización. A la mañana siguiente se enjuga, se amasa la torta de filtración con su peso de agua destilada helada, se vuelve a enjugar y se seca en la estufa a 35°.

El clorhidrato de morfina que se ha obtenido así es blanco y se presta ya para su transformación en la forma comercial de cubos. Se guarda mientras tanto en un frasco de boca ancha y se le pone una etiqueta con M. C. W. Mientras tanto se aísla y purifica tanto la morfina que queda en sus aguas madres claras y las aguas de lavado, como la que se encuentra en las aguas madres pardo oscuras de la sal de Gregory que hemos denominado M.S.G. (véase sección 46).

50. El principio de este aislamiento y purificación es el siguiente: Se precipita la morfina base, se enjuga y lava con agua fría. La base, sobre todo la procedente de las aguas madres pardas de la sal de Gregory, se encuentra mezclada con toda una serie de compuestos orgánico e inorgánicos. Constituyen los primeros: resinas, grasas, colorantes, alcaloides como narcotina, tebaína y papaverina; los segundos están representados por diversas sales e hidrato cálcico. Esta mezcla se trata varias veces por acetona en la cual la morfina base es casi insoluble. La acetona disuelve la mayor parte de los compuestos orgánicos y deja como residuo la morfina base y la mayor parte de los compuestos inorgánicos. Si dispusiéramos de un buen disolvente para morfina base la separación sería relativamente sencilla; pero no es este el caso. Es verdad que la morfina se disuelve en 13 partes de alcohol hirviendo y por enfriamiento se separa la mitad de la base en forma cristalina. Pero la experiencia prueba que este método no es aplicable en la industria. En todos los demás disolventes orgánicos se disuelve la morfina menos que en el alcohol. Esto hace que para su purificación haya que recurrir a un rodeo. Se transforma la morfina en un derivado fácilmente soluble en los disolventes orgánicos y que cristaliza bien de ellos; una vez purificado se transforma de nuevo en morfina. Este derivado es la diacetilmorfina que se purifica bien

por cristalización de acetona y que por eliminación de ambos grupos acetilo regenera morfina pura.

51. Trataremos primeramente el aislamiento y purificación de la morfina base que se encuentra en las aguas madres oscuras (M.G.S.) de la sal de Gregory. Se diluyen con cuatro veces su volumen de agua, se filtran de los trocitos de resina que puedan haber precipitado, se lava el filtro y después de reunir al filtrado las aguas de lavado, se precipita la morfina por el método que se ha descrito en la sección 47. Se separa la base, juntamente con una cantidad importante de otras sustancias, en forma de un precipitado pardo. Se deja decantar durante la noche, a la mañana siguiente se separa el líquido pardo transparente y se pasa el precipitado a la enjugadora. Se enjuga tan a fondo como se pueda, lo que requiere medio día. La torta se pasa a una cápsula de porcelana en la que se malaxa cuidadosamente con el doble de su peso de agua, y se enjuga de nuevo. Esta operación se repite hasta que las aguas de lavado sean color amarillo claro, para lo que se suelen necesitar 2-3 lavados y un tiempo de medio a un día.

Se procede entonces a la purificación con acetona. Tiene ésta que ser pura y por lo menos de la calidad que se emplea en la fabricación de la pólvora sin humo. Sobre todo no debe de contener aceites de acetona lo que se ensayará antes de su empleo. En lugar de acetona se puede emplear metil-etilcetona la cual es más pura, algo más barata y tiene un olor más agradable que la acetona.

La torta enjugada lo más a fondo posible se malaxa en una cápsula de porcelana a mezcla homogénea con el doble de su peso de acetona o metil-etilcetona. Se vuelve a filtrar por la enjugadora, lo que ocurre con una rapidez grande. La lejía oscura que pasa contiene cantidades muy grandes de resinas y otras impurezas. Se repite la operación y se reúnen ambos líquidos en una botella que se señala "Lejías acetónicas I". Siguen 3-4 lavados con cantidades menores de acetona, las lejías resultantes son mucho más claras que las primeras, se guardan como "Lejías acetónicas II". Antes de continuar la purificación se ensaya la cantidad de sustancias disueltas en la acetona que filtra. 5 c.c. se evaporan en un vidrio de reloj tarado. Mientras el residuo pese más de 0,1 gr. hay que continuar el lavado.

En el capítulo de Narcotina se tratará de la elaboración de las lejías acetónicas I y II.

Durante el lavado con acetona nunca se enjuga a seco la torta (con excepción del último tratamiento) porque si no se hace muy duro y se dificulta su desmenuzamiento en el seno del disolvente. El éxito del lavado con acetona depende fundamentalmente de un buen reparto de los cristales en el líquido. El color de la torta pasa del pardo a un gris claro. Se seca después en la estufa de 35–40°.

52. La purificación de la morfina de las aguas madres claras del clorhidrato de morfina para cubos (véase el final de la sección 49) se efectúa del mismo modo. Para precipitar con amoníaco no se diluye. Basta lavar una sola vez con agua la torta de cristales y una a dos veces con acetona o metil-etilcetona. El agua disuelve algo de colorante, la acetona una traza de resina y algo de narcotina y papaverina. Se seca después la base. Su purificación es más sencilla, pero también indispensable. Para su transformación en diacetilmorfina podemos reunir, en la prueba de laboratorio, las bases procedentes de las lejías de morfina claras y oscuras. Es cierto que las segundas contienen muchas más sustancias inorgánicas que las primeras, pero no importa mucho.

La mezcla de bases impuras que se encuentran en forma de trocitos gris claros bastante duros se reducen a polvo en un mortero de porcelana. Su peso suele ser de 40–60 gr.

53. Se mezcla en un matraz Iena o Pyrex de 750 c.c.

1 parte de morfina impura, polvo seco.

2 y $\frac{1}{2}$ partes de anhídrido acético, con un contenido mínimo de 85% en anhídrido.

3 partes de benzol anhidro.

Se produce la reacción subiendo la temperatura del líquido. Se calienta en un embudo de Babo tres horas a reflujo y se deja enfriar. Por la dilución del anhídrido acético con benzol se consigue una acetilación rápida y total. Sin la adición de benzol se correría el riesgo de que en una parte de la morfina solamente uno de los oxhidrilos fuera acetilado. Se obtendría una mezcla de mono y diacetilmorfina

que dificultaría mucho la cristalización. En general se puede decir que la dilución con benzol (anhidro) facilita en casi todos los casos de acetilación y sobre todo la hace cuantitativa.

Después de fría, se filtra la disolución bastante oscura por un filtro sin pliegues y se lava bien el residuo con benzol anhidro. Este residuo está formado por los compuestos inorgánicos que acompañaban a la morfina.

Se reúnen la disolución con los benzoles de lavado y se destila este disolvente en un matraz con termómetro hasta que éste señale $110-112^{\circ}$, enfriando entonces. Mientras tanto se monta un vaso de vidrio de paredes gruesas o un barreño de gres de 6 l. de contenido con agitador mecánico de vidrio y se ponen en él 2 l. de agua corriente, a la cual se vierte después de frío el contenido del matraz de destilación lavándolo dos veces con 100 grs. de agua cada una.

Agitando se precipita la base de la diacetilmorfina con sosa Solvay. Primeramente se agrega ésta en polvo hasta que el desprendimiento de anhídrido carbónico comienza a disminuir. Después se agrega disolución de carbonato sódico hasta que la diacetilmorfina precipitada deje de redisolverse. Las primeras porciones del precipitado forman una masa parda pegajosa que se separa por filtración de la disolución, se seca aislada a 35° y se cristaliza aparte de acetona o metil-etilacetona. El peso de esta primera diacetilmorfina sucia es de 5-6 grs. De su filtrado claro se precipita con disolución de carbonato sódico y agitando el resto de la base en trocitos de color amarillo claro, se enjuga, lava en la enjugadora hasta eliminar el carbonato sódico y el acetato, y se seca. Para la purificación de esta diacetilmorfina amarillo clara se necesita todo lo más dos cristalizaciones de tres veces su peso en acetona o metil-etilcetona, mientras que para los 5-6 grs. que precipitaron antes serán necesarias tres cristalizaciones.

Se comienza por cristalizar este producto más impuro. Sus aguas madres oscuras se pueden tirar. Los cristales obtenidos se unen con la masa principal del producto impuro y se cristaliza todo junto. El producto obtenido es aún amarillo y hay que volverlo a cristalizar para tenerlo completamente puro. Las aguas madres hay que con-

centrarlas en el laboratorio (a un tercio de su volumen) y dejarlas cristalizar de nuevo, repitiendo esta operación mientras se obtienen cristales. En la industria este trabajo es más sencillo y cuantitativo, porque se pueden emplear siempre las aguas madres para cristalizar nuevas cargas.

La transformación de la diacetilmorfina en su clorhidrato que con el nombre de Heroína ha adquirido mucha importancia, se describirá en un capítulo especial (sección 63).

54. La diacetilmorfina pura con un peso de 40 a 50 grs. se transforma en clorhidrato de morfina puro. En una cápsula de porcelana tarada, de un litro, se pone el producto con 10 veces su peso de agua destilada, se calienta en baño de vapor hasta 90° y se disuelve a esta temperatura añadiendo ácido clorhídrico puro, exento de hierro, hasta reacción marcadamente ácida al rojo Congo. Se mantiene la disolución 10–12 horas a la temperatura de $85\text{--}95^{\circ}\text{C}$ sustituyendo el agua que se evapora por nueva agua destilada. Se hidrolizan los grupos acétilos por la acción del ácido clorhídrico, el ácido acético puesto en libertad así como el exceso de ácido clorhídrico se van marchando con el vapor de agua y queda una disolución amarillo claro de clorhidrato de morfina puro. Se le agregan 0,5 gr. de carbón para decolorar, se reduce su peso por evaporación en baño de vapor a 2 y $\frac{1}{2}$ veces el de la diacetilmorfina elaborada y se filtra en caliente a través de un filtro de pliegues que se encuentra en un embudo de agua caliente, recogiendo el producto en un vaso de porcelana. El filtro de pliegues se lava con 30 c.c. de agua destilada caliente. En el vaso de porcelana cristaliza el clorhidrato de morfina blanco y puro. A la mañana siguiente se enjuga, se malaxa con su peso de agua destilada helada, se enjuga de nuevo y se seca.

A las aguas madres unidas con las de lavado se añaden unas gotas de ácido clorhídrico, hasta reacción francamente ácida al papel de rojo Congo, se le agrega 0,5 gr. de carbón para decolorar exento de metales, se concentra en baño de vapor a 90° hasta $\frac{1}{5}$ de su volumen, filtra, deja cristalizar, enjuga, malaxa con agua helada, enjuga de nuevo y seca. Hay que señalar que esta concentración de las aguas madres

solamente se efectúa en el laboratorio a efectos del cálculo del rendimiento.

En la industria se emplean estas lejías en lugar de agua para disolver nuevas cargas de sal de Gregory antes de precipitar la morfina base. Para tener en el laboratorio una idea aproximada del rendimiento, no queda más camino que concentrarlas para producir nuevas cristalizaciones.

55. Obtención de cubos: Hemos transformado ya 92-95% de la morfina contenida en el opio en clorhidrato puro; una parte procede del producto que denominamos M.C.W. (véase sección 49), otra es la que acabamos de ver. Según el contenido del opio tratado, pesará 100-140 grs. Se disuelve en cuatro veces su peso de agua destilada añadiendo unas gotas de ácido clorhídrico puro hasta reacción ácida al rojo Congo y calentando en baño de vapor se digiere durante media hora con 1-1,5 grs. de carbón para declorar exento de metales.

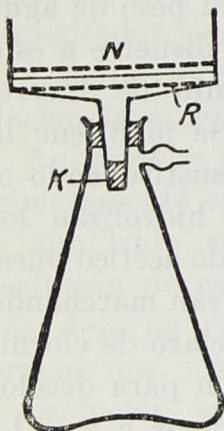


Fig. 14.—Aparato de laboratorio para cubos de morfina.

Mientras tanto se monta el aparato de cubos como está representado en la figura 14.

La enjugadora de porcelana *M* tiene un contenido de 750-800 c.c. Su tubo de salida está cerrado herméticamente por el tapón de caucho *K*. Se elige una enjugadora en la que el espacio *R* debajo del piso horadado sea lo menor posible, puesto que en nuestra experiencia va a ser espacio perdido. Se cubre el fondo como siempre con un trozo redondo de tela de algodón; lastrándola con una tela metálica de aluminio puro o un redondel de aluminio horadado. No es muy bueno el aluminio para manejar sales de morfina con ácidos minerales. Si se dispusiera de una placa de porcelana horadada, sería preferible.

La enjugadora *M* se coloca suavemente sobre el matraz de succión, de forma que se pueda levantar fácilmente sin hacer fuerza.

A una temperatura de 85-90° se filtra la disolución de clorhidrato de morfina a través de un filtro de pliegues, recogiendo el líquido en la enjugadora, se lava el filtro con 50 c.c. de agua destilada ca-

liente. El líquido no puede pasar y cristalizará en la enjugadora después de algún tiempo. Se agita suavemente con una varilla de vidrio trazando 8 hasta que comience la cristalización; se pone entonces durante la noche en un lugar frío para que la cristalización se complete.

56. A la mañana siguiente se levanta suavemente la enjugadora del matraz de succión, se quita el tapón de caucho *K*, se une bien la enjugadora con el matraz y se hace un vacío todo lo más de 30 cm. que se puede aumentar después de 1-2 horas. Se succiona durante todo un día ¡sin tocar nunca a la torta de la enjugadora! Naturalmente, ésta se separará de los bordes y el principiante tendrá tendencia a comprimirla ligeramente. Sería una falta grave. La torta tiene que quedar compacta y por este motivo no se toca nunca. Es cierto que esto prolonga el tiempo de succión—un día, como ya hemos señalado—pero esto no le hace. Se succiona hasta que no pasa una gota de la disolución.

La torta, completamente blanca, no presenta grietas si se ha trabajado bien. Después de totalmente enjugada se separa la enjugadora y se vuelca sobre una mesa, encima de un papel blanco, sobre el que queda la torta. Con un cuchillo de acero inoxidable se corta en tiras de un ancho aproximado de 1,5 cm. que se secan a 35°. Esto dura 2-3 días, y las tiras se cubren durante este tiempo de una eflorescencia muy ligera de color amarillo o rosa, que se separa después de secar raspándolas con el cuchillo de acero inoxidable.

57. Se procede entonces a cortar las tiras en cubos por medio del aparato esquematizado en la figura 15.

La chapa de aluminio *A* de 12 cm. de largo por 10 cm. de ancho lleva por dos lados el borde *b b* de 2 cm. de alto. La ranura *S* se encuentra a una distancia de 1,3 cm. del borde *b*.

Se sujeta tensa la cuerda de acero *St* (p.e. una cuerda de violín *E*) entre dos pinzas de un soporte y se lastra con un peso el pie del soporte. Se coloca sobre *A* una tira de morfina raspada de eflorescencias de forma que se apoye sobre *b* en su largo y sobre *b*, en su base. Con la cuerda de acero *St* se corta a través de la ranura *S* la tira en forma de barra cuadrangular y ésta luego en cubos de 1-1,2 cm.

de arista. Se resbala de abajo a arriba con A contra la cuerda de acero apretando muy poco, ésta corta el clorhidrato de morfina como si fuera manteca.

Los cubos obtenidos son sumamente ligeros y blancos y satisfacen todas las exigencias de las farmacopeas.

En el laboratorio se consigue un 40% del clorhidrato de morfina en forma de cubos. En la industria se alcanza el 50-60%. Los residuos se pueden disolver de nuevo y elaborarlos otra vez a cubos. En la industria se utilizan con frecuencia para obtener derivados de morfina.

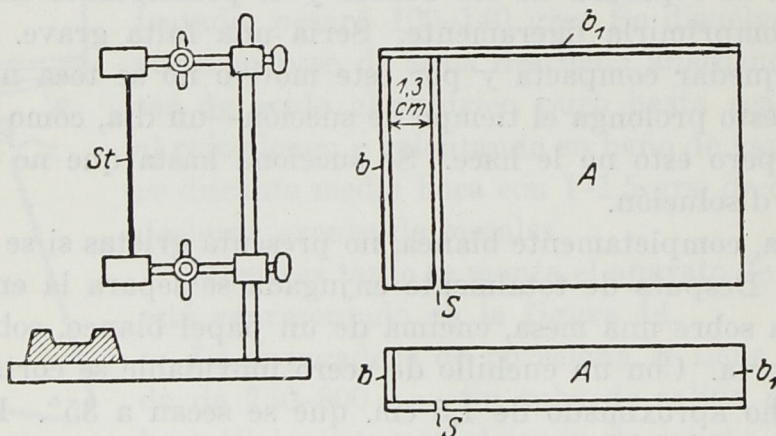


Fig. 15.—Aparato de Laboratorio para cortar los cubos de morfina.

En el cálculo de rendimiento en la experiencia de laboratorio se suman los valores siguientes:

1.—El peso del clorhidrato de morfina, del que se obtienen los cubos.

2.—La morfina que queda en las aguas madres de la última cristalización; naturalmente sin las aguas madres de los cubos.

3.—El pequeño residuo de la cristalización de la diacetilmorfina.

En el laboratorio se deben obtener en forma de clorhidrato el 92-94% de la morfina que existe en el opio. En una fábrica bien dirigida se obtiene 97-98%.

58. Purificación de la codeína natural: Hemos puesto de lado 75-80% de la codeína contenida en el opio en forma de disolución de clorhidrato de amonio y codeína en la disolución denominada C.L. (véase sección 48), 20-25% quedan en las últimas aguas madres de la sal de Gregory, su obtención de aquí sería demasiado complicada y no rentable. Bien sea al vacío o en el aparato descrito en la sección 13, se evapora la disolución C.L. hasta un volumen de 80 c.c. Calentándola después a 80° se le añaden 25 grs. de lejía de sosa pura al 30%. El clorhidrato de amonio y codeína se descompone con desprendimiento de amoníaco.

Después de frío se vierte en un embudo de llave de 0,5 l. y se extrae la codeína sacudiendo tres veces con 50 grs. de cloroformo cada una. Aquí se ve si la sal de Gregory se enjugó o centrifugó bien y se maxaló cuidadosamente después con agua; si se ha hecho así, el primer extracto clorofórmico será amarillo oscuro, o todo lo más pardo claro.

Los extractos clorofórmicos reunidos se vuelven al embudo de llave vacío y se sacuden en él con 40 c.c. de ácido sulfúrico puro diluído (1:10).

Hay que conseguir lo más rápidamente posible la separación de ambas capas porque el sulfato de codeína es poco soluble y precipita pronto. Si es preciso se diluye más con agua destilada. La disolución de codeína se digiere durante media hora a 90°C con 0,2 grs. de carbón para decolorar, exento de metales, y se filtra por un filtro de pliegues pequeños.

Si la disolución de sulfato de codeína es amarillo clara, se precipita en ella entre 40 y 50° el alcaloide por adición de sosa pura exenta de hierro al 10%, se deja enfriar, enjuga, lava y seca a 30-40°.

Caso de que la disolución tratada por carbón sea aún amarillo oscura o parda, se pasa a unos 50° a un embudo de llave de 200 c.c.; se le superpone 40 grs. de benzol, se alcaliniza con lejía de sosa pura, se sacude y después de separar las capas, se extrae la bencénica con 40 c.c. de ácido sulfúrico diluído al 1:10 y se vuelve a tratar como antes con carbón para decolorar. Será entonces la disolución lo suficientemente clara para precipitar en ella la codeína base.

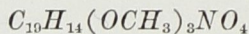
El contenido en codeína natural varía mucho de unas calidades de opio a otras; está entre 0,5 y 1,2%. Por lo tanto, el rendimiento en este alcaloide es muy distinto. Ya hemos señalado que no se puede obtener más del 80% de la codeína en forma lucrativa.

La transformación de la base en su forma comercial y en las sales de este alcaloide que se emplea en terapéutica, se tratará en el capítulo de la codeína sintética.

59. Tenemos que tratar aún de la composición de la disolución que resulta al precipitar el resto de morfina de las aguas madres de la sal de Gregory (véase sección 51). Llevan disueltas además de un resto de codeína natural, la narceína y una pequeña parte de la papaverina. De ella se puede obtener según los datos de la literatura (Ullmann, Schmidt, Hager) la narceína. Se añade para lograrlo acetato de plomo mientras se produzca una precipitación, se filtra, se precipita el plomo en el filtrado con gas sulfhídrico, se filtra de nuevo, se añade al filtrado un exceso de amoníaco, se concentra a temperatura reducida hasta que comience a producirse una nata de cristales. Dejando estar algún tiempo para completar la cristalización, se separa la narceína de un modo bastante cuantitativo.

Es dudoso que sea lucrativa la obtención del alcaloide por este camino.

NARCOTINA



Peso molecular 413. Punto de fusión 176°. Agujas largas, incolores, brillantes, solubles en alcohol, acetona, benzol.

60. La narcotina es el tercer alcaloide del opio que hay que aislar para que la elaboración del opio sea rentable. Apenas si tiene aplicaciones terapéuticas, pero es la primera materia para obtener productos de gran valor como la cotarnina, estipticina, hidrastinina y la narceína sintética.

Su cantidad en el opio varía entre 5 y 8%, en término medio un 6%. Como base terciaria forma sales poco características con

los ácidos, por lo que un tercio de este alcaloide se encuentra en las "lejías acetónicas I y II" (véase sección 51).

La lejía acetónica II se concentra por destilación hasta 60 c.c. Se filtra a través de un filtro pequeño un matraz de Erlenmeyer en donde cristaliza durante la noche. Al día siguiente se filtran los cristales amarillo oscuro de narcotina bruta y se purifican por cristalización de 4 veces su peso de acetona. Después de dos cristalizaciones son totalmente blancos y funden a 175-176°.

También de la lejía acetónica I, de color oscuro, se puede obtener una cantidad importante de narcotina. Se le agrega ácido clorhídrico hasta reacción ácida al rojo Congo y se destila entonces totalmente la acetona. El líquido que queda, rico en resinas, se diluye con agua a dos o tres veces su volumen y se le añade sal de cocina. Se separa una resina negra que se tira porque carece de valor. Neutralizando lentamente el líquido claro con carbonato sódico, precipitan nuevas cantidades de resina. Estas contienen bastante narcotina. En la industria se disuelven en una nueva carga de lejía acetónica I; en el laboratorio se puede tirar.

Después de la separación de esta segunda cantidad de resina, queda un líquido bastante claro del que precipita el carbonato sódico una mezcla pulverulenta que se enjuga y seca; de ella se obtiene narcotina pura por cristalización de acetona.

La mayor parte de la narcotina queda en el marco del opio después de la extracción. Se encuentra este mezclado con 5 veces su peso de agua y ácido clorhídrico en el vaso de paredes gruesas B (véase la sección 41). Se enjuga la disolución y se extrae por segunda vez el residuo con 5 veces de agua y ácido clorhídrico hasta reacción ácida al rojo Congo, durante 24 horas. El ácido acético disolvería menos resinas que el clorhídrico, pero su empleo en la fábrica resulta demasiado caro. Se vuelve a enjugar y se hace una tercera extracción con agua clorhídrica. Las lejías de extracción reunidas se concentran a 1/6 de su volumen a una temperatura máxima de 70° C.,

al vacío o con el aparato de la figura 13. De la disolución pardo-clara se precipita al alcaloide con sosa Solvay en un vaso de paredes resistentes con agitador mecánico interior. Agitando a mano se produce mucha espuma. El carbonato se agrega al comienzo en polvo, al final en disolución.

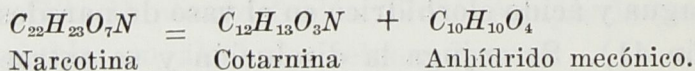
Se deja posar el precipitado durante la noche. Solamente se posa bien si se ha producido en una disolución bastante concentrada. De disoluciones diluídas precipita en polvo tan fino que se necesitan varios días para que se pose. Este es el motivo por el que se deba precipitar siempre la narcotina de disoluciones concentradas.

El precipitado se lava con agua por decantación 4-5 veces; es decir, hasta que las aguas de lavado no tengan color. Se enjuga la narcotina impura, seca a 40-45° y se cristaliza de acetona en la forma ya descrita, 2 ó 3 veces, según el grado de pureza.

El rendimiento total de narcotina completamente blanca de punto de fusión de 175-176° varía, naturalmente, según el contenido en el opio. Por término medio es de un 4%.

COTARNINA $C_{12}H_{13}O_3N$, Y ESTIPTICINA

61. Se puede considerar la narcotina como el meconato de cotarnina. Esta última se produce por la acción de sustancias oxidantes.



Como agente oxidante se emplea el ácido nítrico por ser el más barato. Pero se puede también conseguir con bicromato y otros oxidantes.

La descomposición de la narcotina se efectúa en un vaso de precipitados de 750 c.c., que lleva un agitador mecánico de vidrio. El

vaso se coloca en un baño de agua y se calienta dentro de él a 46-48° una mezcla de 265 c.c. de agua destilada y 89 grs. de ácido nítrico concentrado y puro. A esta temperatura se va haciendo caer 40 grs. de narcotina pura. Hay que esperar a que se disuelva cada porción antes de agregar otra; se tardará en disolver todo el alcaloide 1-1½ hora. Después se continúa agitando otras 3 horas a la misma temperatura. El producto es una disolución amarillo parda en la que hay algunos grumos. Se enfría exteriormente con agua y se deja durante la noche en un lugar fresco.

A la mañana siguiente se enfría con agua de hielo a 5-6° y se filtra a esta temperatura por un filtro de papel endurecido, de papel de amianto o por lana de vidrio. El filtrado se neutraliza, manteniendo la temperatura de 5-6° con carbonato sódico totalmente exento de hierro (se emplea tornasol como indicador) y se vuelve a filtrar.

El filtrado se enfría con mezcla frigorífica a 2-3° y se precipita la cotarnina impura por adición de 95 grs. de lejía de sosa exenta de hierro al 25%, dejando estar después 2-3 horas entre 2 y 3°. La cotarnina precipita lentamente con color amarillo en el seno del líquido oscuro y se sedimenta en el fondo.

Después de este tiempo se enjuga a 2-3° la masa por un redondel de papel endurecido, se lava a fondo con agua destilada helada hasta eliminar todo indicio de lejía de sosa y se seca la cotarnina amarilla a la temperatura del cuarto: nunca calentándola.

El rendimiento en cotarnina impura es de 19-20 grs.

62. Se ha visto en la obtención de la cotarnina impura que se opera siempre a temperaturas bajas, porque ya una temperatura media produce en el producto transformaciones desagradables. Desgraciadamente es inevitable el calentar en la descomposición de la narcotina.

Es consecuencia también de la sensibilidad de la cotarnina al calor el que no se pueda purificar la cotarnina impura por cristalización de ningún disolvente; por cuidado que se ponga en la calefac-

ción, se pierden 75-80% del producto. Solamente se puede conseguir su purificación pasando por su clorhidrato, la estipticina.

Se mezcla en un matraz de Erlenmeyer de 300 c.c. 20 grs. de co-tarnina impura con 25 grs. de alcohol absoluto. Se consigue disolución completa, pero póngase cuidado de no favorecerla por calefacción. Al contrario, se enfría el matraz introduciéndolo en agua y hielo; a la disolución fría se añade gota a gota desde un frasco cuentagotas, ácido clorhídrico alcohólico al 30%; después de la adición de cada gota se agita bien la mezcla y con una varilla de vidrio se prueba la reacción en papel rojo Congo. Solamente trabajando lentamente y con mucho cuidado, se asegura el éxito de la operación. Al añadir el ácido clorhídrico se produce calor que hay que neutralizar por el enfriamiento exterior. En el capítulo del clorhidrato de diacetilmorfina (Heroína) (sección 64) se describirá la preparación del ácido clorhídrico alcohólico.

Hay que buscar exactamente el punto de neutralización, evitando lo mismo una falta que un exceso de ácido. Cuando la reacción al rojo Congo es justamente ácida, debe de estar todo disuelto; si no fuera así, se añadirá alcohol absoluto hasta disolución total, se vuelve a probar con papel de rojo Congo y si la reacción ácida ha desaparecido por la adición de nueva cantidad de alcohol, se añade alguna gota más de ácido clorhídrico alcohólico.

Se mezcla entonces el contenido del matraz con 125 grs. de acetona pura enfriada con hielo y se raspa con una varilla. Pronto cristalizan agujas muy bien formadas de estipticina. Se enfría entonces con mezcla frigorífica de hielo y sal hasta -10° y se mantiene el matraz dos horas a esta temperatura. Mientras tanto se enfría bien en la nevera una enjugadora de porcelana. En ella se enjugan después de las 2 horas la estipticina fría y se lava con acetona a -10° . Trabajando a esta temperatura, el rendimiento es prácticamente cuantitativo. En cambio a la temperatura ambiente, éste no es más que de una tercera parte del teórico.

Las agujas amarillo claras se secan a la temperatura del cuarto.

Disolviéndolas en agua destilada fría y precipitada con lejía de sosa pura exenta de hierro, después de enfriar a 2-3° se puede obtener de ella una cotarnina casi pura que da por el método descrito una estipticina casi totalmente blanca.

La estipticina es fácilmente soluble en agua; tiene un consumo importante como hemostático.

La cotarnina pura es la primera materia para la hidrastinina sintética. Se transforma en hidrocotarnina que pasa a hidrohidrastinina, la cual da por oxidación hidrastinina.

CLORHIDRATO DE DIACETILMORFINA (HEROÍNA)

$C_{17}H_{17}(C_2H_3O)_2NO_3HCl$. Punto de fusión 230°.

Agujas incoloras o polvo cristalino blanco. Fácilmente soluble en agua.

63. La obtención de la diacetilmorfina base se trató ya en la purificación de la morfina que precipita de las aguas madres de la sal de Gregory (sección 53). Su obtención a partir de base pura precipitada de clorhidrato de morfina purificado es tanto más sencilla que basta una sola cristalización de acetona para su purificación.

Falta por describir la transformación de la base en su clorhidrato soluble en el agua. 40 grs. de base pura de diacetilmorfina se disuelven en 120 grs. de acetona o metil-etilacetona calentado en baño de vapor; la disolución se filtra por un filtro de pliegues a un matraz de Erlenmeyer de 300 c.c. donde se deja cristalizar durante la noche en completa tranquilidad y a una temperatura de menos de 10°. La diacetilmorfina se separa en forma de cristales grandes que se adhieren a las paredes del matraz. A la mañana siguiente se decanta el agua madre ligeramente amarilla (L. H.) de los cristales; quedan estos últimos adheridos a las paredes del matraz. Dejándoles en el mismo se añaden 60 grs. de acetona pura, se calienta en baño de vapor. No se disuelven todos los cristales, pero esto es justamente lo

que se busca. Es necesario que quede diacetilmorfina sin disolver en la disolución hirviendo para que el rendimiento en clorhidrato sea cuantitativo. Se separa el matraz del baño de vapor y deja enfriar su contenido a 50°. A esta temperatura se le añade el ácido clorhídrico alcohólico bien concentrado (30-35% HCl); también en este caso como en la estipticina, la adición se efectúa gota a gota desde un frasco cuentagotas, tocando continuamente en un papel, de rojo Congo. Se ha conseguido la neutralidad tan pronto como el papel se tiña de azul. Hay que determinar con exactitud este punto, por lo que la operación de neutralización lleva media hora y aun más. No se puede hacer tampoco más de prisa porque la reacción es exotérmica y hay que mantenerse siempre bajo el punto de ebullición de la acetona; no debe en cambio bajar la temperatura de 50°. La diacetilmorfina base que estaba sin disolverse al comienzo de la operación, lo hace totalmente con la adición de ácido clorhídrico. Hacia el final de la operación comienzan a separarse ya en caliente cristales blancos, bastante densos del clorhidrato.

Cuando se ha alcanzado el punto de neutralización, se agita enfriando el matraz en el chorro del agua y se deja por la noche en calma en un lugar frío. A la mañana siguiente se enjuga, lava con acetona, seca a 35°, pulveriza y pasa por tamiz de malla fina.

En el laboratorio, el rendimiento es de un 90% de la teoría. En cambio en la industria no difiere más que en 2-3% del teórico porque allí se emplea el agua madre de los cristales de la base *L.H.* para cristalizar más base y el agua madre del clorhidrato se diluye con la mitad de su volumen de agua destilada, se destila la acetona y el residuo acuoso se elabora a clorhidrato de morfina como se ha descrito en la sección 54.

64. Tal vez sea conveniente señalar sucintamente la obtención de ácido clorhídrico alcohólico. Se pone en un matraz ácido clorhídrico comercial y desde un embudo de llave se hace caer ácido sulfúrico concentrado, también comercial. (Nunca se hará la operación al revés, porque pudiera producir accidentes graves, sobre todo cuando se opera en grande). El cloruro de hidrógeno desprendido se

hace pasar primeramente por dos frascos lavadores con ácido sulfúrico concentrado, después se recibe en alcohol absoluto. La disolución se efectúa con fuerte desprendimiento de calor, por lo que hay que refrigerar constantemente con agua de hielo el matraz en el que se encuentra el alcohol. Se regula la entrada de cloruro de hidrógeno en forma que pueda estar asegurada la refrigeración. Por eso dura mucho la operación; varias horas cuando en el laboratorio se trata de obtener 200-300 c.c. de ácido clorhídrico alcohólico.

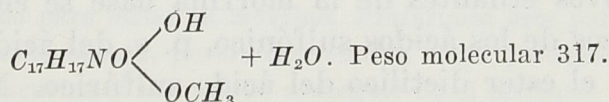
La manipulación del clorhídrico alcohólico al 30-35% requiere ciertas precauciones. Produce quemaduras dolorosas en la piel y sus vapores irritan las mucosas. No se debe preparar nunca una cantidad grande de una vez. Se conserva en lugar frío en botella con tapón esmerilado de un contenido no grande.

Es necesaria la concentración elevada en ácido clorhídrico porque el alcohol estorba de un modo notable la cristalización en acetona del clorhidrato de diacetilmorfina. Se emplea siempre acetona nueva en esta transformación de base en clorhidrato o se utiliza la que ha sido privada de alcohol por rectificación.

65. Con el nombre de Heroína ha adquirido el clorhidrato de diacetilmorfina un empleo grande como sucedáneo de la cocaína; tiene además un papel importante en el comercio ilegal de estupeficientes.

Los suplementos de varias farmacopeas le señalan un punto de fusión de 230° y aun más alto. Una heroína de este punto de fusión solamente se puede obtener con una morfina base muy pura, totalmente libre de alcaloides secundarios. En el comercio se exige rara vez un punto de fusión tan elevado de los envíos de heroína.

CODEÍNA, METILMORFINA



Cristales rómbicos, incoloros, a veces grandes. Solubles en 118 partes de agua fría y 15 partes de agua hirviendo. Es también soluble en amoníaco acuoso; en cambio, casi insoluble en lejía de sosa o de potasa, las que se pueden emplear para separala de su clorhidrato.

66. Como ya se ha indicado, el empleo terapéutico de la codeína sobrepasa con mucho al de la morfina; puede decirse que hoy es del doble. Hemos visto que el opio contiene una pequeña cantidad de este alcaloide. Casi toda la codeína del comercio es producto sintético fabricado con morfina.

Es reducido el número de reactivos metilantes que se pueden emplear para la metilación de la morfina base. De los ésteres metílicos de los ácidos inorgánicos, solamente los del sulfúrico dan buenos resultados. Como agente metilante realmente bueno no se ha encontrado hasta ahora más que el clorhidrato de tetrametilfenilamonio, que es probablemente el que se emplea en todas las fabricaciones de codeína.

No describiré ningún ensayo de laboratorio para la obtención de codeína. Naturalmente, es posible hacerlo a pesar de lo molesto que resulta operar con un autoclave esmaltado con agitación interna, en parte a presión elevada. Pero como ejercicio para estudiantes no se presta esta experiencia. La operación industrial se describirá en su debido lugar.

CLORHIDRATO DE ETILMORFINA, DIONINA

$C_{17}H_{17}NO(OH)OC_2H_5$, $HCl + 2H_2O$. Punto de fusión impreciso 120° .

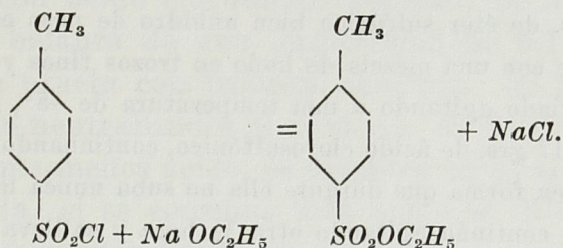
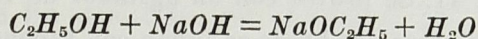
Polvo blanco cristalino.

67. Hace ya bastantes años que se utiliza en terapéutica la etilmorfina en forma de clorhidrato, pero no ha alcanzado nunca la importancia de la codeína.

Como reactivos etilantes de la morfina base se emplean bien sea los ésteres etílicos de los ácidos sulfónico, p. e. del ácido paratoluolsulfónico, o mejor el ester dietílico del ácido sulfúrico. No entra dentro

de los límites de este libro la descripción de los métodos de obtención de estas sustancias. Sin embargo, son productos difíciles de conseguir en el mercado, o si se consiguen es a precios que hacen irrentable su empleo. Describiré por esto someramente la obtención de ambos.

68. *Paratoluolsulfonato de etilo* El paratoluolsulfocloruro que se encuentra en el comercio se purifica fundiéndolo repetidas veces bajo agua en una cápsula de porcelana. Cada vez que está fundido se agita fuertemente y se tiran las aguas de lavado después de sólido. Se separan cuidadosamente las últimas aguas de lavado y en un vaso de precipitados de 300 c. c. se ponen 100 grs. del producto lavado de este modo con 45 grs. de alcohol etílico de 95%. El contenido del vaso se enfría exteriormente con una mezcla frigorífica hasta -5° . Cuando se ha alcanzado esta temperatura se deja caer lentamente desde un embudo de llave, lejía de sosa al 45-50%, agitando con una varilla de vidrio o un termómetro.

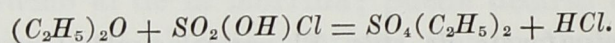


La temperatura de la mezcla reaccionante no debe pasar nunca de 0° lo que se consigue enfriando bien y agregando muy lentamente la lejía de sosa. Se continúa la adición de lejía de sosa hasta que aparezca un ligerísimo exceso de álcali libre. El ensayo se hace con papel de curcuma o de tiazol.

Después de terminada la reacción se vierte la masa en un embudo de separación de 0,5 l. en el que hay 200 grs. de agua de hielo. Se sacude con ésta, se separa después de algunos momentos de reposo el ester impuro y se vuelve a sacudir una o dos veces con agua helada, dejando secar el ester durante 24 horas sobre cloruro cálcico fundido. Finalmente se destila en un vacío de 10 m. m.

En lugar del ester paratolmolsulfónico se pueden emplear ésteres etílicos de otros ácidos sulfónicos para etilar la morfina. Preferimos éste porque su primera materia es relativamente barata, puesto que resulta como producto de desecho en la fabricación de la sacarina y es fácil de conseguir en el mercado.

69. Sulfato de dietilo: Este producto se engendra lo mismo que el sulfato de dimetilo por reacción del anhídrido sulfúrico sobre el alcohol etílico. Pero en este caso el rendimiento no es satisfactorio. De un modo mucho más elegante y con rendimiento casi cuantitativo se obtiene por la siguiente reacción:

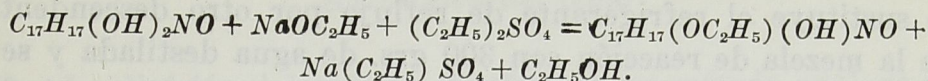


El mecanismo de esta doble descomposición entre el éter sulfúrico y la clorhidrina sulfúrica no ha sido estudiado científicamente hasta ahora, que yo sepa. Seguramente se produce ya en frío un producto de adición que se descompone después dando clorhídrico y sulfato neutro de etilo cuando se eleva la temperatura.

Se emplea un matraz redondo de 500 c. c. con 5 tubuladuras como hemos visto ya en la sección 35, fig. 11. Se provee con un agitador de vidrio, un termómetro y un embudo de llave. Las otras dos bocas se tapan con tapones de corcho. Se ponen en el matraz 74 grs. de éter sulfúrico bien anhidro de peso específico 0,720 y se enfría exteriormente con una mezcla de hielo en trozos finos y sal. Cuando el éter sulfúrico se ha enfriado agitando a una temperatura de -8° , se comienza a hacer gotear lentamente 117 grs. de ácido clorosulfónico, continuando con la agitación. Se regula esta adición en forma que durante ella no suba nunca la temperatura a más de -4° . Después se continúa agitando otra $\frac{1}{2}$ hora y se lleva el matraz a un baño de agua en el que se va calentando lentamente. El gas clorhídrico se desprende en gran cantidad y se recoge en un matraz donde se hace llegar sobre agua. Cuando ha cesado el desprendimiento de clorhídrico, se vierte el ester impuro una vez frío a un embudo de separación de 750 c. c. en el que se han colocado previamente 150 grs. de hielo machacado. Se extrae esta mezcla con hielo sacudiéndola con benzol dos veces, se emplean 250 grs. de este disolvente para la primera y 150 grs. para la segunda. La disolución bencénica se lava con agua hasta eliminación total de los ácidos, lo que requiere 3-4 tratamiento y se deseca sobre sulfato cúprico anhidro. Después se destila el benzol, y el ester impuro que queda se purifica por destilación en un buen vacío de 5-10 m.m. Pasa primeramente benzol que se separa. Si el vacío no es suficiente, se descompone el ester durante la destilación.

Trabajando exactamente se obtiene un rendimiento de 90-95% de la teoría.

70. La etilación de la morfina base se efectúa según la reacción siguiente:



Conocemos ya la obtención de la morfina base, así como la del sulfato de dimetilo.

La obtención del etilato de sodio se efectúa por disolución en alcohol de sodio metálico cortado previamente en tiras finas. En un matraz de un litro con cuello largo se pesan 400 grs. de alcohol al 96% y se disuelven en él 33 grs. de sodio metálico. Mientras se agita el matraz se le pone un tubo de refrigerante. La temperatura no debe pasar de 50°. Si es necesario se enfría exteriormente con agua. Cuando todo el sodio se ha disuelto, se enfría a 20° y se toman 50 grs. para valorarlos con ácido clorhídrico normal. Se efectúa la pesada en una pequeña balanza de una sensibilidad de 0,1 gr. No es necesaria una pesada exacta con balanza analítica. 50 grs. de la disolución deben de ser neutralizados por 64 c.c. de ácido clorhídrico normal. Si se consume menos ácido, se disuelve en el alcohol la cantidad de sodio calculada; si se consume más ácido se diluye la disolución con la cantidad correspondiente de alcohol.

71. Para etilar la morfina se emplea un matraz de un litro con 5 tubuladuras que lleva un agitador de vidrio con cierre de mercurio, un refrigerante de reflujo, un termómetro, un embudo de llave y un tapón de corcho. El matraz se puede calentar con un baño de agua. Se carga con:

100,3 grs. de morfina base.

75 „ de alcohol de 95%.

108 „ de disolución valorada de etilato sódico.

Se calienta a 70-80°, se pone el agitador en marcha y desde el embudo de llave se hace caer lentamente una disolución de 54 grs.

de sulfato de dietilo en 110 grs. de alcohol. Se continúa después agitando $1\frac{1}{2}$ a 2 horas a $70-80^{\circ}$.

Se sustituye el refrigerante de reflujo por otro descendente, se diluye la mezcla de reacción con 300 grs. de agua destilada y se destila el alcohol. El residuo de destilación, una vez frío, se alcaliniza con lejía de sosa pura exenta de hierro, precipita la dionina mientras que la morfina se mantiene en disolución. Se pasa toda la masa a un embudo de separación de 1,5-2 l. y se extrae la dionina base sacudiendo tres veces con 350 grs. de benzol cada una.

De la disolución acuosa se recupera la morfina no alterada acidulándola con ácido clorhídrico puro y precipitando la base con amoníaco puro diluido en la forma ya descrita.

Los extractos bencénicos reunidos se sacuden con 400 c.c. de ácido sulfúrico puro diluido (1:10) y separan ambas capas antes de que comience a cristalizar el sulfato de dionina. Si es necesario se diluye con agua destilada. La disolución de sulfato de dionina se digiere media hora a 90° con 1,5 grs. de carbón para decolorar exento de hierro, se filtra por filtro de pliegues y lava con 30 c.c. de agua destilada caliente. La disolución amarillo clara, juntamente con las aguas de lavado se deja enfriar a 50° y precipita luego en ella la dionina base blanca por adición de disolución diluida de carbonato potásico puro exento de hierro. Después de frío se enjuga, se lava a fondo con agua destilada y se seca a 40° . El rendimiento es de 85-90% de la teoría. El resto se recupera en forma de morfina no alterada. En lugar de emplear sulfato de etilo se pudiera etilar del mismo modo con toluolsulfonato de etilo. Pero la reacción con el sulfato neutro de etilo marcha mejor.

Para transformar la dionina base en su clorhidrato se disuelve una parte de la base en 3 partes de alcohol absoluto caliente y se neutraliza a esta temperatura exactamente con ácido clorhídrico alcohólico (véase heroína). También aquí hay que trabajar lentamente y con mucho cuidado para encontrar el punto exacto de neutralidad. Se separan pronto cristales blancos finos.

ELABORACIÓN INDUSTRIAL DE LOS ALCALOIDES DEL OPIO

Extracción del Opio

72. La división del opio se efectúa por un método análogo al que hemos visto emplear en el laboratorio. El cuchillo de acero inoxidable para cortar es ahora un cuchillo grande para queso. La máquina de picar carne correspondiente es mucho mayor y la acciona un motor.

73. La extracción se efectúa en 6 extractores. Tienen que ser seis para que la pérdida por extracción de un material tan caro no sea superior a 2 por mil.

El recipiente de extracción A, hecho de aluminio (véase fig. 16) tiene 400 l. de cabida. La altura de sus bordes no debe de ser superior a 50 cm. para que se pueda llegar cómodamente con las manos hasta el fondo. Lleva un piso perforado de aluminio cubierto de una tela metálica de latón. El espacio muerto para la extracción R. que se encuentra debajo del piso filtrante debe de ser lo menor posible. Un tubo de aluminio con una llave de bronce *H* hace la unión con el recipiente de vacío y presión *B* de 320 l. de contenido, construido también de chapa de aluminio resistente.

Su tapa lleva un orificio de hombre, un manómetro para vacío y presión, una tabuladura con tapón de caucho que sirve de válvula de seguridad, una llave para vacío y otra para aire a presión. Un tubo para salida del líquido a presión llega hasta el fondo del recipiente. Arriba, en la pared lateral, la llave *E* sirve para dejar salir el aire.

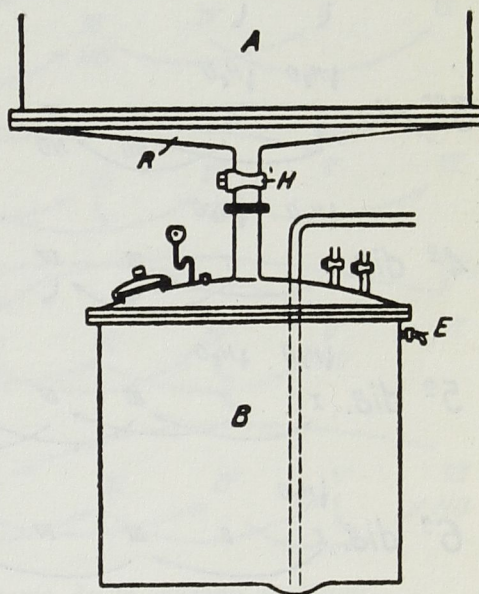
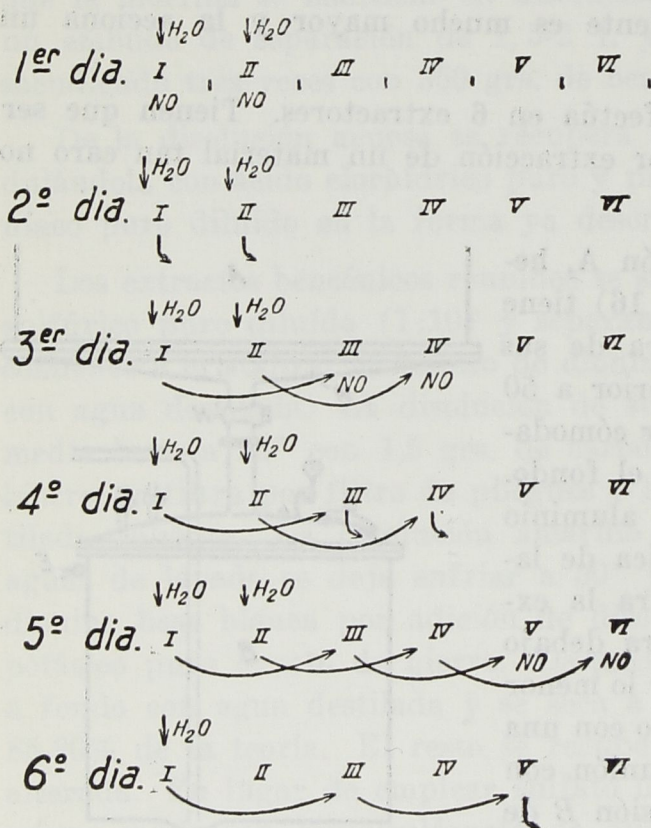


Fig. 16.—Extractor de opio.

La carga máxima de un extractor es de 80 kgs. de opio, éste se tritura en la máquina de picar carne y pasa a A en donde se desmenuza a mano con agua o con la lejía. La llave H se encuentra cerrada, naturalmente. Los nodulillos resinificados del opio fresco se desmenuzan cuidadosamente a mano. El opio hay que interponerlo bien con el líquido durante mucho tiempo. Este último llena el extractor hasta el borde.



Esquema de la puesta en marcha.
A partir del día 7 comienza la marcha continua.

A la mañana siguiente se abren las llaves H y E y se deja pasar la disolución a B. Cuando ya no pasa casi nada más, se cierra la llave E y haciendo el vacío se succiona durante varias horas el líquido que haya quedado en A. Se cierra entonces la llave H y dando presión de aire se hace salir el líquido de B.

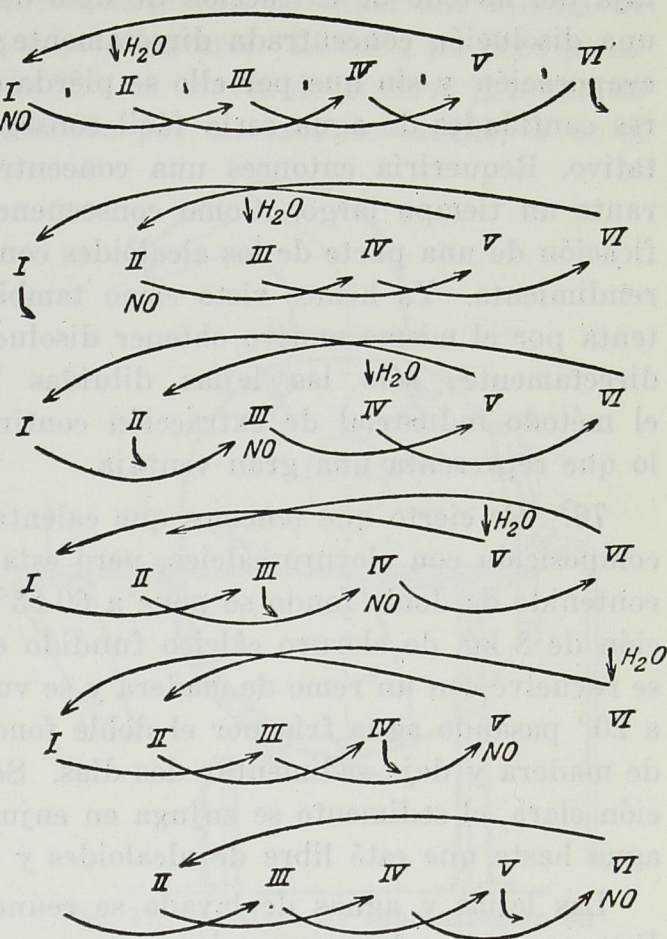
La batería de extractores se montará siempre que se pueda en un local especial en el que no descienda la temperatura por debajo de los 25° ni en los días más fríos del año. Ya he señalado antes lo mal que va la extracción en frío.

74. Adjunto tienen un esquema de la puesta en marcha de una batería de extractores y más adelante encontrarán otro para su marcha continua. I, II, III, IV, V, VI son los números de los extractores. N.O. significa, la carga de nuevo opio. $\uparrow H_2O$ significa el ma-

laxado con agua fresca, $\rightarrow$ la separación de lejía concentrada de la circulación. Las flechas horizontales señalan el camino de las disoluciones.

El transporte de la lejía por aire a presión se efectúa por tubos de caucho largos que se pueden enchufar al tubo metálico de salida de lejía que lleva cada extractor. La instalación requiere mucho vacío, pero es preferible este gasto a una pérdida en el rendimiento en los alcaloides caros del opio. Después de terminada la extracción se exprime el opio en una prensa mecánica. La lejía de expresión vuelve a los extractores.

75. Se obtiene por lo tanto diariamente una carga de lejía de opio concentrada destinada a su elaboración ulterior. Se le hace subir por presión a una marmita esmaltada de 300 l. colocada en alto, en donde sedimenta durante la noche. A la mañana siguiente se sifona la lejía trasparente de color oscuro pasándola a un doble fondo de 300 l. de contenido, separándola del poco sedimento de particulillas de opio que han pasado a través de las telas metálicas del fondo de los extractores. Este pequeño depósito se pone en una manga de tela de algodón; la lejía que escurre se une a la otra y el residuo se pone en el extractor que tiene la lejía más concentrada.



Esquema de la marcha continua.

La disolución de opio está lo suficientemente concentrada para que sus derivados de morfina y codeína den directamente sal de Gregory por doble descomposición con cloruro cálcico. Esta es la ventaja del método de extracción de opio descrito, que permite obtener una disolución concentrada directamente; es decir, sin necesidad de evaporación y sin que por ello se pierda en rendimiento. Con mayores cantidades de agua sería fácil conseguir un rendimiento cuantitativo. Requeriría entonces una concentración de la disolución durante un tiempo largo. Como consecuencia, se produciría la resinificación de una parte de los alcaloides con la consiguiente pérdida de rendimiento. Ya hemos visto cómo también en el laboratorio se intenta por el mismo motivo obtener disoluciones concentradas de opio directamente; sólo las lejías diluídas hay que evaporarlas. En el método industrial de extracción continua no hay lejías diluídas, lo que representa una gran ventaja.

76. Es cierto que tenemos que calentar ahora para la doble descomposición con cloruro cálcico, pero esta calefacción dura poco. El contenido de doble fondo se pone a 60-65° y se le añade una disolución de 8 kg. de cloruro cálcico fundido en 8-10 l. de agua caliente, se revuelve con un remo de madera y se vuelve a enfriar rápidamente a 20° pasando agua fría por el doble fondo. Se cubre con una tapa de madera y deja sedimentar dos días. Se sifona entonces la disolución clara, el sedimento se enjuga en enjugadora de gres, se lava con agua hasta que esté libre de alcaloides y se tira.

Las lejías y aguas de lavado se reúnen y se concentran a 40 l. Esta operación de evaporación con su consecuente calentamiento es inevitable.

Por los motivos ya expuestos, se lleva a cabo en un vacío lo más fuerte posible, no de menos de 30 mm. y una temperatura no mayor a 50°; se efectúa además en un aparato esmaltado. La sal de Gregory es sal de un ácido inorgánico. Las sales de ácidos minerales de la morfina y la codeína son tan sensibles a todos los metales (salvo los nobles) que desde esta fase hasta el final hay que hacer la elaboración de ambos alcaloides en hierro esmaltado, gres, o vidrio.

77. La figura 17 representa el aparato esmaltado para concentración en el vacío:

La caldera A contiene la disolución que se va a concentrar. Se calienta en un baño de agua con serpentín de vapor sin válvula de retención para que no pueda sobrecalentarse. El baño no debe pasar nunca de 60° , ni el líquido de 50° . A través de la llave E hecha de bronce, se hace entrar la disolución por un tubo de caucho. V es el vacuómetro. H es una llavecita de bronce a través de la cual se puede soplar aire a la espuma, si ésta amenaza vomitar. L y L₁ son miras para observar la marcha de la destilación. A través de la mira posterior, a un lado de la caldera, se ilumina el interior con una lámpara eléctrica. La disolución concentrada se hace salir quitando el tapón de caucho que existe en el fondo de la caldera. El vacío se consigue por una bomba rotatoria. Tanto la caldera como los tubos de unión son de fundición esmaltada.

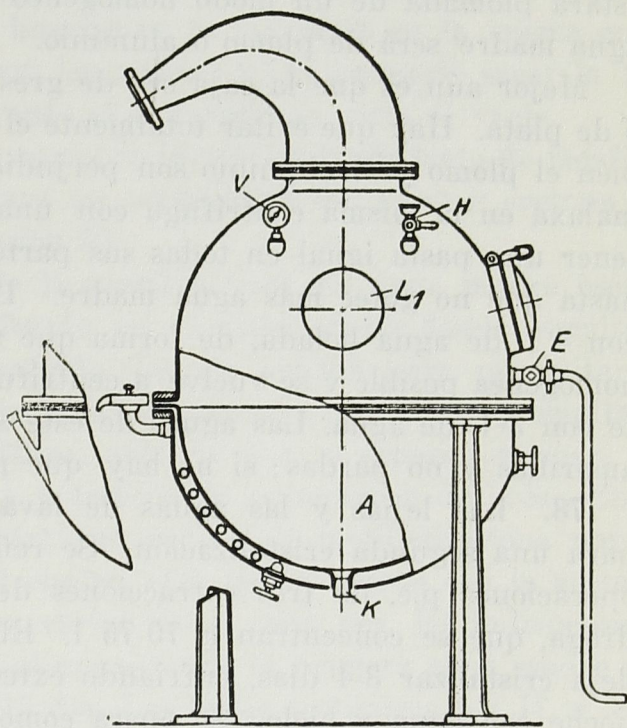


Fig. 17.—Aparato de concentración en el vacío.

Se comienza la evaporación con no más de 100 l. de disolución. Da mucha espuma hasta que se ha alcanzado una cierta concentración; entonces comienza a disminuir la espuma lo que hace ya innecesario el maniobrar con la llave H. Desde este momento se va sustituyendo el agua que se evapora por nuevas cantidades de disolución que deben entrar poco a poco. A partir de este momento no se abre más la llave H para poder trabajar con todo el vacío. El baño de agua que rodea a A no estará más que tibio. Un obrero práctico en Alcaloides.—6

la evaporación en vacío concentra en 3-4 horas, a 40 l. la disolución procedente de 80 kg. de opio.

La cristalización de la sal de Gregory de estos 40 l. de disolución siruposa dura dos días en un lugar frío. La separación de los cristales del agua madre no se hace nunca en la industria con enjugadora, sino en una centrífuga del mayor número de revoluciones posible. El cesto, de 1 m. de diámetro, debe de ser de ebonita, la caja estará plomada de un modo homogéneo y el tubo de salida para el agua madre será de plomo o aluminio.

Mejor aún es que la caja sea de gres y el tubo de salida de gres o de plata. Hay que evitar totalmente el hierro y el cobre, pero también el plomo y el aluminio son perjudiciales. La torta cristalina se malaxa en la misma centrífuga con una paleta de madera para obtener una pasta igual en todas sus partes y se vuelve a centrifugar hasta que no gotee más agua madre. Después se vuelve a malaxar con 4 l. de agua helada, de forma que se obtenga una masa lo más homogénea posible y se vuelve a centrifugar. Esta operación se repite con 3 l. de agua. Las aguas de este segundo lavado deben de ser amarillas y no pardas; si no hay que proceder a un tercer lavado.

78. Las lejías y las aguas de lavado, reunidas, se concentran para una segunda cristalización. Se reúnen para ello las de varias operaciones p.e. de tres extracciones de opio; es decir, 240 kg. de droga, que se concentran a 70-75 l. El líquido oscuro y viscoso se deja cristalizar 3-4 días, enfriando exteriormente durante la última noche con agua y hielo. Se opera como hemos visto antes para separar y lavar los cristales que se presentan ahora en polvo muy fino; esta segunda cristalización se elabora por separado.

79. La separación de la morfina y la codeína por precipitación de la primera con amoníaco en la disolución de sal de Gregory (véase secciones 47 y 48 del ensayo de laboratorio) se efectúa en un doble fondo abierto, esmaltado, con agitador también esmaltado que gira a 45 vueltas por minuto. Lo mejor es elaborar cada vez 25-30 kgs.; la operación se efectúa lo mismo que en el ensayo de laboratorio.

El enjugado y lavado de la morfina base con agua destilada, se lleva a cabo en una enjugadora de gres, la base húmeda se disuelve

en agua destilada y ácido clorhídrico puro, exento de metales, la decoloración se efectúa con carbón para decolorar exento de hierro, la filtración de la disolución caliente y la cristalización del clorhidrato puede tener lugar en un aparato como el de la figura 6 (véase sección 11) y un filtro esmaltado como el de la figura 7 (véase sección 12). El aparato tiene un contenido de 100-150 l.

Se deja cristalizar el clorhidrato de morfina en una marmita esmaltada y se enjuga en enjugadores de gres. El malaxado con agua del producto enjugado puede hacerse en la industria en la misma enjugadora mezclándolo bien con las manos; no es necesario sacar la torta. Naturalmente que durante el malaxado se corta el vacío.

De las aguas madres y aguas de lavado de clorhidrato de morfina, se precipita la base y se lava en enjugadora con agua y acetona como se ha descrito en la sección 52.

80. La precipitación de la morfina base del agua madre oscura de la sal de Gregory se efectúa en el mismo doble fondo esmaltado con agitador también esmaltado que ha servido para precipitar la morfina en la disolución de la sal de Gregory; antes de precipitarla se diluye con agua y se filtra, caso de que se separen resinas. Se enjuga y malaxa con agua y acetona en enjugadora de gres. En la industria es muy recomendable el empleo de metil-etilcetona porque sus vapores no molestan al obrero, cosa que sí sucede con la acetona. El malaxado a mano lleva varias horas cada vez. Es indispensable el hacerlo a conciencia. La eliminación de la primera agua madre por filtración a vacío lleva 1-1½ día. Las lejías acetónicas I y II se conservan en bombonas. La pulverización de la base privada de resinas y muy bien seca, se efectúa en un molino de bolas de porcelana.

81. En la industria se acetila por separado, para su transformación en diacetilmorfina; la morfina base, casi pura, que se obtiene de las aguas madres del clorhidrato de morfina y la base impura muy cargada de compuestos inorgánicos que precipita de las lejías oscuras de la sal de Gregory; a diferencia de lo que se hace en el laboratorio en donde hemos visto acetilar juntos ambos productos.

La acetilación se efectúa en un aparato esmaltado, figura 18.

La retorta A de 300 l. de cabida lleva en su tapa un orificio de

hombre M. La alargadera C con un tapón de caucho y un termómetro que señale hasta 150 ó 200°. El refrigerante K es de gres y está unido con la salida de la retorta con un mastic de cemento. También pudiera ser de aluminio (con 99,8% de aluminio metálico). En la alargadera del fondo de la retorta hay un tapón de caucho dos veces horadado, por cuyos orificios pasan al interior de la retorta los tubos de vidrio *R* y *R*₁. Estos tubos tienen un diámetro interior de 8-10 mm. y están cerrados en su extremo exterior por dos taponcitos de caucho o mejor de corcho. *R* se introduce 4-5 cm. en la retorta. *R*₁ aboca al ras del fondo. El recipiente de presión *B* de 250 l. lleva un orificio de hombre *M*₁ de 15 cm. de diámetro, la llave *H*₁ para entrada del aire a presión, la alargadera *D* cerrada por un tapón de caucho, o mejor de corcho, y el tubo de presión, *E*. Este se prolonga al exterior por el tubo *F* que puede ser de aluminio.

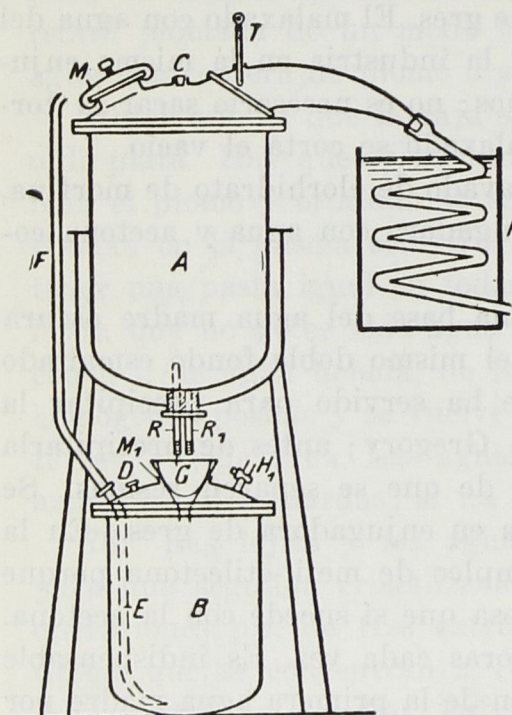


Fig. 18.—Aparato para acetilar.

caros y la fragilidad de esta aleación hace que su manejo sea difícil.

82. A través del orificio de hombre se carga en el aparato.

30 kg. de morfina base molida a polvo fino y perfectamente seca.

75 kg. de anhídrido acético.

120 kg. de benzol anhidro.

Se agita 3-5 minutos con un remo de madera. Se produce una fuerte elevación de temperatura que puede llegar hasta a hacer hervir al benzol. Se cierra la tapa del orificio de hombre M de la caldera; se deja en cambio abierto el M₁ de B.

Se habrá observado que en la industria se emplea una cantidad mayor de benzol que en el laboratorio. Se comprenderá en seguida el porqué. Se calienta la retorta hasta el punto de ebullición del benzol y en un período de 3 horas se destilan 30-40 l. del disolvente a una bombona. Representa este el exceso de benzol que se emplea en la operación industrial. No se pone al aparato refrigerante de reflujo porque para tenerlo además del refrigerante descendente, necesitaríamos dos llaves, y las llaves de bronce como las de cualquier otro metal, se estropean en pocas semanas por la acción del anhídrido acético (lo mismo que por el ácido); las llaves de gres son difíciles de montar en este aparato. La solución más sencilla es la que hemos visto.

Se deja enfriar y sedimentar en reposo durante la noche. A la mañana siguiente se abre en A la tapa del orificio de hombre, se pone el embudo acanalado de vidrio G en M, y se quita el taponcito del tubo de vidrio R. La disolución clara vierte al montajugos B. Cuando esto ha terminado, se pone una bolsa de franela en el embudo acanalado G en forma que no sobresalga del borde del embudo. Se quita el taponcito de R, de modo que el sedimento caiga en la bolsa y se filtre. Finalmente se lava la retorta A con una parte del benzol destilado al mismo tiempo que el residuo filtrado en la bolsa de franela. Después de la filtración y el lavado se vuelven a poner los taponcitos en los tubos R y R se cierra el orificio de hombre M, del montajugos B y la alargadera D, se prolonga F con un trozo de tubo de goma y con aire a presión se vuelve a A la disolución clara.

Se cierra de nuevo el orificio de hombre M y se destila de A el benzol hasta que el termómetro T señale $110-112^{\circ}$, dejando enfriar durante la noche. El benzol destilado se priva de ácido sacudiéndolo con disolución de carbonato sódico, se rectifica y se seca.

A la mañana siguiente se pasa a través de R, la disolución clara a B, lava A muy bien con agua y se seca todo el interior calentando suavemente con vapor el doble fondo.

Del montajugos B se pasa la disolución a una marmita esmaltada de 700 l. con agitador esmaltado que da 35-40 vueltas por minu-

to. En esta marmita se han colocado ya 300 l. de agua fría antes de que llegue la disolución de la diacetilmorfina. La precipitación de la base en esta marmita con agitación se efectúa de un modo análogo a la experiencia de laboratorio; el producto se enjuga en enjugadora de gres y se seca.

83. La cristalización de la diacetilmorfina de acetona o metiletilcetona puede efectuarse en un cristalizador de aluminio.

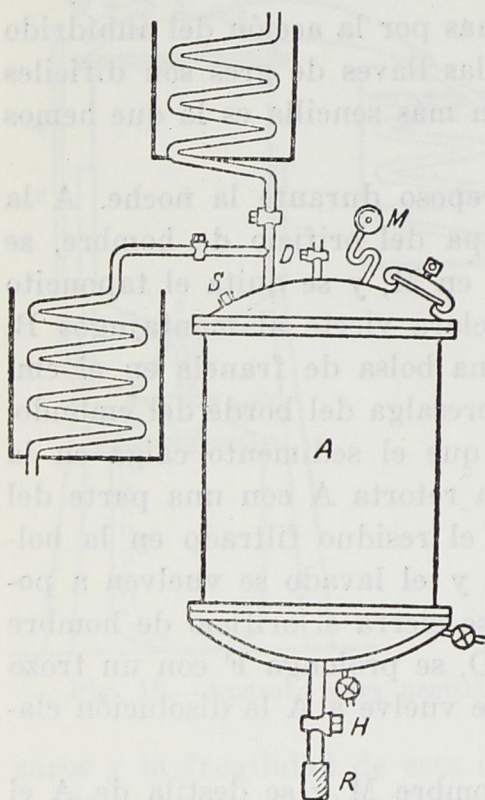


Fig. 19.—Aparato de cristalización.

Cristalizaciones de este tipo se efectúan con frecuencia en las fábricas de alcaloides en aparatos de aluminio o de hierro esmaltado. Describiré uno de estos aparatos a base del esquema de la fig. 19. Calentando con vapor por medio de un fondo doble o un serpentín, se disuelve en A el producto a cristalizar en el disolvente con el refrigerante de reflujo abierto. Esta disolución del producto bruto es una operación sencilla. Mucho más difícil resulta la filtración de la disolución caliente. A veces, sobre todo en la segunda y tercera cristalización, contiene pocas impurezas y pasa con facilidad por el filtro.

Entonces se adapta por medio del racord R, un filtro cerrado como el de la fig. 4 (sección 7) que recibe el líquido de A. Si es necesario un filtro de este tipo, puede ser calentado por vapor. Se obtiene un líquido relativamente claro que pasa con toda facilidad sobre todo si se da algo de presión al aparato haciendo entrar aire por D. No hay más que vigilar que los tornillos de presión del filtro cierren bien.

Si contiene en cambio la disolución muchas impurezas desagradables, como resinas pegajosas, entonces la superficie pequeña de un filtro de este tipo se obstruye pronto y al poco tiempo se ve uno obligado a desmontar y vaciar el filtro, a lavarlo y a cambiar el tejido filtrante. Esta operación produce siempre pérdidas desagradables cuando se opera con disolventes orgánicos. No es fácil el aumento de la superficie filtrante porque entonces sería difícil el hacer el filtro estanco.

Lo que va mejor en estos casos es el filtro de la fig. 7 (sección 12). Se emplea un filtro con 8-10 bolsas de franela, estrechas y largas que dan una superficie filtrante bastante importante.

84. Un ejemplo de estas dificultades se encuentra en la filtración de la disolución acetónica de diacetilmorfina, que contiene cantidades importantes de cuerpos resinosos negros en suspensión muy fina. Para nuestro objeto es suficiente un aparato como el de la fig. 19 con una caldera de 160 l. de capacidad. Se disuelven en ella 25 kgs. de diacetilmorfina impura en 85 kgs. de acetona o metiletilacetona añadiendo 250 grs. de carbón decolorante. El papel de este último, más que el de decolorar la disolución es el de retener las partículas de resina. Se filtra por un filtro de bolsas construido en aluminio como la fig. 7, se coloca la tapa A cada vez después de verter el líquido y se calienta cuidadosamente el filtro con agua caliente. De este modo se consigue esta filtración que sería imposible llevar a cabo con un filtro de pequeña superficie filtrante. Cuando se ha terminado se lava el aparato y el filtro con 8 l. de acetona caliente.

Las aguas madres de la segunda cristalización, cuya filtración en caliente es muy fácil, se emplean para cristalizar producto bruto y las de la tercera cristalización para efectuar la segunda. De las lejías oscuras procedentes de la primera cristalización se destilan $\frac{2}{3}$ de la acetona a través del refrigerante descendente del aparato de cristalización y se dejan enfriar para que cristalicen. Esta operación se repite varias veces mientras se consigan cristales de diacetilmorfina. Entonces se diluye con su volumen de agua la lejía casi negra, se rectifica de ella el último resto de acetona y se tira el residuo.

La diacetilmorfina se cristaliza en marmita esmaltada descubierta, se enjuga, se malaxa con acetona, etc.; todo en enjugadora de gres.

85. Para la transformación de la diacetilmorfina en clorhidrato de morfina (véase sección 54) se emplea también en la industria agua destilada. Si se empleara agua corriente, la cantidad de cenizas del clorhidrato sería demasiado elevada. Como aparato para esta operación se emplea un doble fondo esmaltado con desagüe inferior

que está cerrado por un tubo de caucho y una pinza de presión. La filtración de la disolución de clorhidrato de morfina obtenida para separarla del carbón decolorante se efectúa por un filtro de bolsas (fig. 7); la cristalización en una marmita esmaltada. Como ya se ha señalado en la sección 54, las aguas madres y aguas de lavado de esta cristalización se emplean en la industria para disolver nuevas cargas de sal de Gregory, antes de precipitar la morfina base.

86. Para la obtención industrial de cubos de morfina se emplea el aparato esmaltado representado en la fig. 20.

En el doble fondo esmaltado *A* de 30 l. de capacidad se disuelven en caliente 5 kgs. de clorhidrato de morfina en 20 l. de agua destilada. La disolución caliente se acidula débilmente al rojo Congo con ácido clorhídrico y se digiere durante $\frac{1}{4}$ de hora con 30 grs. de carbón para decolorar exento de metales.

Se filtra entonces a través de un filtro de pliegues colocado en el embudo de vidrio *T* a la caldera esmaltada de 30 l. *B*, abriendo la pinza de presión 2 que se encuentra en el tubo de caucho *K*.

El piso filtrante esmaltado *S* está cubierto con una lona filtrante que en este caso, a diferencia de la operación en el laboratorio, se mantiene bien en su posición sin necesidad de lastrarla.

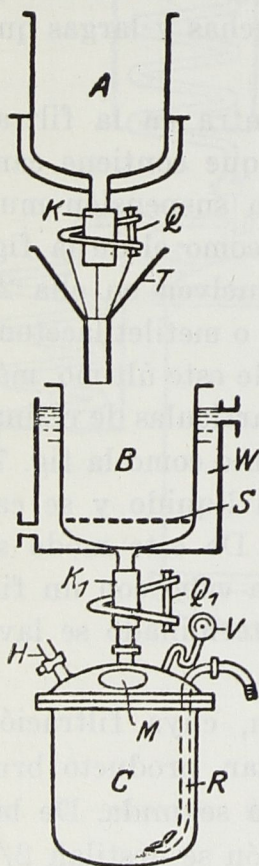


Fig. 20.—Aparato industrial para cubos de morfina.

El calderín *B* se enfría con el baño de agua *W* por el que circula agua fría. En *B* cristaliza la disolución clara.

La succión del agua madre a la caldera esmaltada *C* de 25 l. se efectúa abriendo la pinza de presión 2, que cierra el tubo de caucho *K*, después de haber cerrado el orificio de hombre *M*, así como el tubo de presión esmaltado *R*, es último con un tapón de caucho. El vacío se abre muy poco y hasta que pasen dos horas no se abre del todo.

No se debe emplear un aparato mayor que el señalado aquí para que sea fácil de manejar. Para una producción mayor se emplearán varias instalaciones.

87. Se trabaja de un modo análogo al método de laboratorio. La separación total de la lejía madre de los cristales blancos como la nieve dura aún más que allí, 1 y 1/2 a 2 días. Volveremos a repetir que durante la evacuación no hay

que tocar a la torta. Cuando ésta está casi seca después del tiempo transcurrido se separa el calderín *B* del tubo de caucho *K*, y el baño de agua *W*. Se vuelca sobre una mesa cubierta con un paño limpio, de forma que la torta caiga sobre él. Para cortarla se utiliza un cuchillo grande para queso, de acero inoxidable. El secado de las lonchas de morfina

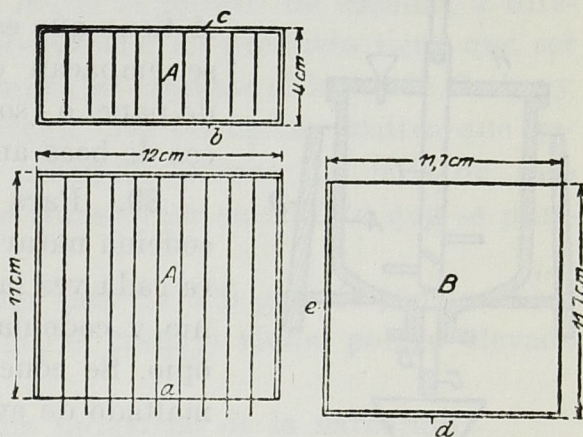


Fig. 21.—Aparato industrial para cortar tubos de morfina.

se efectúa sobre bandejas cubiertas con paños del doble de longitud de la bandeja, como el sulfato de quinina (véase sección 19).

La lejía madre separada se saca con presión de la caldera *C* y se utiliza en lugar de agua destilada para disolver en forma de clorhidrato la quinina base precipitada de la sal de Gregory y cristalizar el clorhidrato. Debido a la concentración que produce la corriente de aire que provoca la acción tan prolongada del vacío, en el agua madre que se encuentra en *C* cristaliza una cantidad importante de

clorhidrato. Se disuelven estos cristales en algunos litros de agua destilada caliente y se pasa con presión esta disolución.

88. Se raspan superficialmente con un cuchillo las lonchas de morfina y se cortan en cubos en el aparato diseñado en la fig. 21.

A es un caja cuadrangular de acero inoxidable o aluminio que está abierta por el lado A. En su tapa están fijados a distancia de 1,2 cm. 9 cuchillas de acero muy afiladas. Entre el piso C de la Caja y el extremo de las cuchillas queda una distancia de 1,5 mm. de modo que pueda pasar por debajo la chapa cuadrada de acero B. Se cortan las tiras al tamaño de B y se colocan sobre él apoyándolas en

los bordes d y e y se pasa por los dos lados libres por debajo de las cuchillas de acero. Por el primer paso se cortan las lonchas en tiras cuadrangulares, por el segundo en cubos. A tiene que estar muy bien fijado. Los cubos se empacan en cajas de hojalata forradas de papel o (sobre todo en Inglaterra) en frascos de boca ancha.

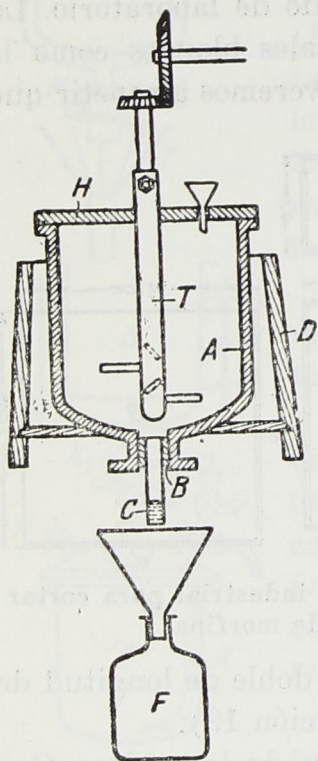


Fig. 22.—Aparato de extracción de gres.

89. Para el aislamiento industrial de la codeína natural vamos a admitir que se elabora cada vez la disolución de sal doble de amonio y codeína correspondiente a 400 kgs. de opio. Se concentra a 30-32 l. en aparato esmaltado de evaporación en el vacío (fig. 17), se calienta después en cápsula de gres sobre baño de vapor a 70-80° y a esta temperatura se añade un exceso de álcali en forma de 10 kgs. de lejía de sosa pura al 30%. Es conveniente disponer de un tiro especial para eliminar los vapores de amoníaco.

90. Al día siguiente se extrae la masa de reacción en el aparato de la fig. 22 tres veces con 25 kgs. de cloroformo cada una. Se ensaya el contenido del tercer extracto clorofórmico evaporando una muestra en vidrio de reloj y si es necesario se efectúa

una cuarta extracción. La lejía alcalina, una vez extraída, se tira y el aparato se lava bien.

Está compuesto este extractor por un recipiente de gres cuyo orificio de salida está tapado por un corcho horadado; a través de él pasa un tubo de vidrio cerrado a su extremo por un corcho. La cuba de madera D protege el recipiente de gres. El agitador helicoidal de madera resistente da 250 vueltas por minuto. La tapa de madera H lleva un embudo de carga de vidrio o de gres.

El extracto clorofórmico obtenido como se indicó antes, se vuelve al recipiente A que ha sido lavado y se extrae con 16 l. de ácido sulfúrico puro diluído (1:10). La disolución sulfúrica de codeína se digiere en marmita esmaltada calentada sobre baño de vapor a 90° 1/2 hora con 30 grs. de carbón decolorante exento de metales, se filtra por un filtro de pliegues grandes a otra marmita esmaltada y en ella se deja cristalizar por la noche el sulfato de codeína, a diferencia de como se opera en el laboratorio. El producto tiene que ser completamente blanco, lo que siempre se consigue si la sal de Gregory ha sido bien lavada en la centrífuga. De las aguas madres que generalmente son amarillentas, se precipita la base con lejía de sosa diluída, se extrae con benzol y se transforma en sulfato que se purifica con carbón.

En general no se suele obtener más de 500 grs. de codeína base de 100 kgs. de opio. Sin embargo, el trabajo rinde por lo elevado del precio de este producto.

91. Aislamiento y purificación industrial de la narcotina:

Se destila la acetona o la metil-etilcetona de las lejías acetónicas I y II en un aparato de destilación esmaltado; se dejan separar las resinas en una marmita esmaltada. Para la recrystalización de acetona se utiliza el aparato de aluminio de la fig. 19. En este caso se puede utilizar en lugar del filtro de bolsas con calefacción (fig. 7) un filtro cerrado (fig. 4).

Los residuos de opio se malaxan con agua clorhídrica en cubas de maderas colocadas 6-7 m. sobre piso de la fábrica. Se emplea la cantidad de agua justamente necesaria para obtener una papilla líquida. Se necesitan 3-4 partes de agua por 1 de opio extraído y pren-

sado. Se acidula hasta reacción marcada al rojo Congo y se deja estar la mezcla dos días agitando de vez en cuando con un remo de madera. Abriendo la llave de bronce que se encuentra en el fondo de la cuba se deja llegar por un tubo de ebonita a un filtro-prensa con cámaras de madera que se encuentran en el suelo de la fábrica. La papilla de opio tiene que ser homogénea y flúida para evitar obstrucciones. La carga del filtro-prensa por cuba colocada en alto es preferible al empleo de bomba para dar presión. Las cámaras de la prensa se llenan de un modo más homogéneo y sin dejar huecos, lo que permite un mejor lavado del marco.

Los lienzos de la prensa se atacan mucho. Son caros y se pueden hacer durar más cubriéndolos de tejido de yute. La filtro-prensa montada así no será elegante, pero representa una economía importante.

Se procura ahorrar agua en el lavado del marco para obtener la lejía de narcotina lo más concentrada posible. De la lejía y las aguas de lavados juntas se toma una muestra media de 1 l. y se precipita en el laboratorio con carbonato sódico para ver si el precipitado de narcotina sedimenta bien. Si no fuera así, habría que concentrar en la fábrica la mezcla de lejías y aguas de lavado en el aparato esmaltado de la fig. 17.

Se precipita en cuba de madera y se lava por decantación hasta eliminación casi total de cloruros. Finalmente se recoge en filtro de bolsas, se enjuga, seca y se purifica por 2-3 cristalizaciones de acetona, como ya se ha descrito.

92. Para la fabricación de cotarnina hemos de multiplicar por 100 las cantidades señaladas en la descripción de la prueba de laboratorio. La descomposición de la narcotina se efectúa en una caldera de porcelana de 100 l. de capacidad y paredes delgadas con agitador mecánico de vidrio o de gres. La caldera se coloca en una cuba de madera en donde se puede enfriar con agua de hielo o mezcla frigorífica. La filtración de la disolución nítrica se efectúa por lana de vidrio colocada en un embudo de vidrio grande. También la neutralización con bicarbonato y la precipitación con lejía de sosa se efectúa en el calderín de porcelana de paredes finas. El gres no sirve

para este aparato porque los recipientes de gres no se pueden hacer con paredes lo suficientemente finas para refrigeración exterior.

La transformación industrial de cotarnina en estipticina se efectúa exclusivamente en el laboratorio. En lugar de matraces de Erlenmeyer de 300 c.c. se emplean matraces redondos de 5 l. de vidrio de Iena de paredes espesas o de vidrio Pyrex. Se pueden emplear cargas de 500 grs. de cotarmina por matraz, empleando 4 matraces. Se asegura una producción diaria de 2 kgs. de estipticina, lo que ya es una cantidad muy respetable de este alcaloide. Además, trabajando con recipientes relativamente pequeños es mucho más fácil enfriar lo mismo con agua de hielo que con mezcla frigorífica. El frasco cuentagotas que se empleaba en la experiencia en pequeño para añadir el ácido clorhídrico alcohólico, se sustituye aquí por un frasco con tapón esmerilado. Se enjuga en enjugadoras de laboratorio de gres que se enfrían teniéndolas 12 horas en el refrigerador.

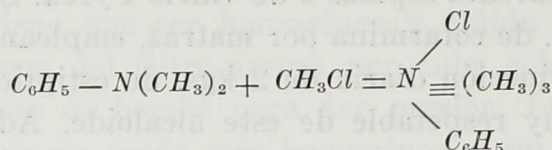
93. También se efectúa de un modo análogo la transformación de diacetilmorfina en su clorhidrato. En un matraz de 5 l. se disuelven 800 grs. de diacetilmorfina base pura en 2,5 grs. de acetona pura, se filtra en caliente a través de un filtro de pliegues a otro matraz y se deja en él cristalizar durante la noche en un lugar frío y en calma completa. Se hacen cada vez 2, 4 ó 6 cristalizaciones de este tipo. La diacetilmorfina se separa en forma de cristales grandes, duros, que quedan adheridos a las paredes del matraz.

A la mañana siguiente se decanta el agua madre de los cristales sin separar éstos del matraz. Se añade a los cristales en el matraz 2,5 kgs. de acetona y se disuelve calentando en baño de vapor. La disolución es casi incolora. Se vierte en caliente en un segundo matraz con cristales y se calienta de nuevo a ebullición. No se disuelven todos los cristales, que es lo que se busca, como ya se ha señalado en la experiencia de laboratorio (véase sección 63) para conseguir un rendimiento lo más cuantitativo posible.

Se deja enfriar a 50° y se va añadiendo lentamente clorhídrico alcohólico, también aquí, desde una botella con tapón esmerilado. La neutralización de un matraz de 5 l. lleva 1- 1-1/2 hora. El pasarse perjudica tanto a la cantidad como a la calidad del producto.

El resto del trabajo se efectúa como en la experiencia en pequeño.

94. Antes de describir la fabricación de la codeína sintética, tenemos que ocuparnos de la obtención del cloruro de trimetilfenilamonio que se emplea para metilar la morfina base. Se obtiene éste calentando a presión dimetilamilina con cloruro de metilo.



Se emplea un autoclave con vaso interior esmaltado de 100 l. de contenido que ha sido probada a 40 atmósferas. Sobre la construcción y empleo de autoclaves da datos tan completos H. E. Fierz en su libro de Química de colorantes que considero una repetición innecesaria el exponer aquí la instalación y puesta en marcha de uno de estos aparatos, tanto más cuanto que el empleo de presión elevada es una operación que pocas veces se usa en la fabricación de alcaloides. Solamente señalaré que hay que poner cuidado que no caiga lubricante de la caja de estopa al autoclave porque impurificaría el material.

Se carga el autoclave con:

- 10 kgs. de dimetilamilina.
- 4 „ de alcohol absoluto.
- 4,5 „ de cloruro de metilo.¹

Se cierra y se calienta lentamente a 100-120°. La presión sube a 25 atmósferas, sobre todo si hay exceso de cloruro de metilo. Se hace marchar el agitador 1/2 día. Conforme se va efectuando la reacción la presión va cayendo. Después se deja enfriar el autoclave.

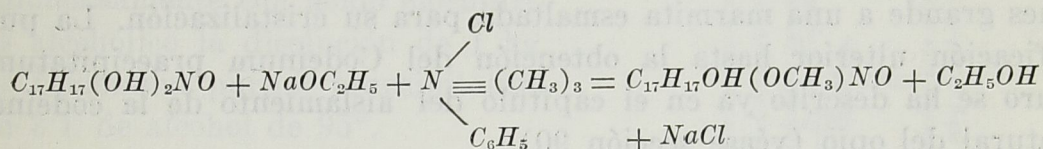
A la mañana siguiente se abre. Su contenido está formado por una papilla de cristales blancos bien formados, se les hace gotear en una manga de lona y se escurren bien por centrifugación. Se secan en seguida a 50-60° y aún calientes se guardan en frascos bien cerrados. Sirven para ello los frascos con cierre de caucho que se emplean

¹ Sobre el método para cargar el cloruro de metilo consúltese el libro de Fierz.

para conservas de frutas. Hay que llenarlos rápidamente porque los cristales son muy higroscópicos. El rendimiento es de 12,5-13 kgs.

95. Ya se ha tratado en la obtención de la dionina en pequeño (véase sección 71) de la obtención y la valoración del etilato sódico. Como recipiente para hacer la disolución en grande se emplea una botella cilíndrica de chapa gruesa de zinc de 20 l. de contenido con dos tubuladuras, de las cuales una sirve para llenar el alcohol y el sodio y la otra para conectar un tubo de refrigerante de vidrio.

Ya sabemos cómo se obtiene la morfina base seca, de modo que no tenemos que describir más que su metilación. Esta se efectúa según las ecuaciones siguientes:



Se carga el autoclave con:

10 kgs. de morfina base.

7 „ de alcohol.

11,5 „ de disolución de etilato sódico (Véase sección 71).

y mezcla bien con una varilla de vidrio al mismo tiempo que se calienta suavemente. Se añade entonces 6,5 kgs. de clorhidrato de trimetilfenilamonio, se cierra el autoclave y se calienta lentamente hasta una presión de 4 atmósferas. Se corta el vapor, se agita aún 1 hora y deja enfriar por la noche.

A la mañana siguiente se abre el autoclave; al contenido, bastante oscuro, se añaden 20 l. de agua destilada y se pasa toda la masa de reacción a un aparato de destilación esmaltado en donde se elimina primeramente el alcohol. Después se añade ácido sulfúrico diluido hasta reacción ácida al tornasol, se agregan 60 l. de agua y se destila hasta que una prueba del destilado dé con agua una disolución clara. La separación de la dimetilanilina se efectúa en un gran embudo de separación de vidrio.

El aparato de destilación contiene la codeína con una pequeña cantidad de morfina. Su contenido se pasa al aparato de fig. 22, se le añaden 40 l. de benzol y se alcaliniza con lejía de sosa exenta de

hierro. Se extrae la codeína y separa ambas capas después de una prolongada sedimentación. La extracción con benzol se repite otras tres veces con cantidades decrecientes de disolvente. En la disolución acuosa queda la morfina, se acidula con ácido clorhídrico y precipita la base con amoníaco. La cantidad de morfina recuperada es de 500-700 grs.

Los extractos bencénicos reunidos se vuelven al aparato de extracción donde se les sacude con 40 l. de ácido sulfúrico puro diluído (al 1:10). La disolución sulfúrica de codeína se digiere durante $\frac{1}{2}$ hora a 90° con 100 grs. de carbón para decolorar exento de metales en un doble fondo esmaltado y se filtra a través de un filtro de pliegues grande a una marmita esmaltada para su cristalización. La purificación ulterior hasta la obtención del Codeinum praecipitatum puro se ha descrito ya en el capítulo del aislamiento de la codeína natural del opio (véase sección 90).

El rendimiento es de 91-93% de la morfina empleada. El resto se recupera casi totalmente en forma de morfina no alterada.

La codeína se emplea cristalizada en forma de base libre, o como fosfato, o también como clorhidrato.

96. Transformación en codeína cristalizada: 3 kgs. de Codeinum purum praecipitatum, 1 l. de alcohol de 95° y 5 c.c. de disolución acuosa de SO_2 se ponen en un matraz de vidrio de Iena o Pyrex de 6-7 l. de contenido. Calentando lentamente al baño de vapor se disuelve todo. Después de haberlo agitado fuertemente, se hace caer en el centro del matraz 1,2 l. de agua caliente. Se deja estar 10 minutos y se vierte el contenido en cápsulas planas de porcelana que se colocan en una estufa a 40° , dejándolas allí durante un día. Al día siguiente se decanta la disolución hidroalcohólica de la que se precipita por adición de agua la codeína que no ha cristalizado. Se recoge por filtración, seca y emplea para una nueva cristalización. La mayor parte de la codeína ha cristalizado en las cápsulas de porcelana en forma de costras cristalinas duras. Se rompen apretándolas con una espátula de porcelana, se lavan con algo de alcohol y secan a $30-40^{\circ}$. Las aguas de lavado se utilizan para una nueva carga.

97. Fosfato de codeína $C_{18}H_{21}NO_3, H_3PO_4 + 2H_2O$. Peso molecular 433. Polvo cristalino, blanco.

Para su obtención se disuelve en frío 1 kg. de Codeinum purum praecipitatum en 4 l. de alcohol de 95° y se vierte en esta disolución bien enfriada 650 grs. H_3PO_4 al 50% y 550 c.c. de agua destilada. Casi inmediatamente se separan los cristales finos, blancos.

98. Clorhidrato de codeína $C_{18}H_{21}NO_3, HCl + 2H_2O$. Aguja cristalinis blancas.

Precipita en forma de cristales blancos muy finos si se neutraliza cuidadosamente con ácido clorhídrico alcohólico la disolución de 1 kg. de Codeinum purum praecipitatum en 3 l. de alcohol de 95°.

99. La dionina, como la heroína, la estipticina y otros alcaloides, tiene un consumo relativamente pequeño por lo que no es rentable hacer grandes instalaciones que cuestan mucho, para la obtención de estos productos. Casi siempre se obtiene la dionina en el laboratorio así como el ester etílico que sirve para su preparación. Cargas de 2 kgs. de este alcaloide son ya importantes.

Siempre que es posible se utiliza para su obtención parte de los aparatos para codeína.

Se emplea principalmente el aparato de la figura 23 de 30 l. de contenido. Esta capacidad es el máximo, porque cuanto mayor sea más difícil resulta enfriarlo a temperaturas bajas. Si es preciso, se prefiere cargar dos o varios de esta capacidad que uno solo grande. La caldera esmaltada lleva un orificio de hombre y una serie de tubuladuras; el agitador da 150 vueltas. Se emplean refrigerantes de vidrio para el reflujo y la destilación. La cuba de madera que envuel-

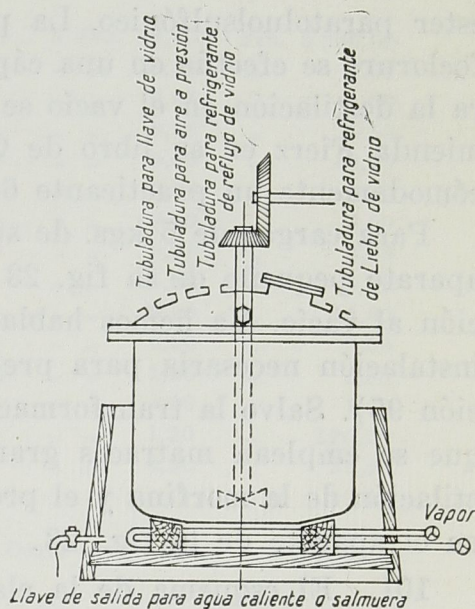


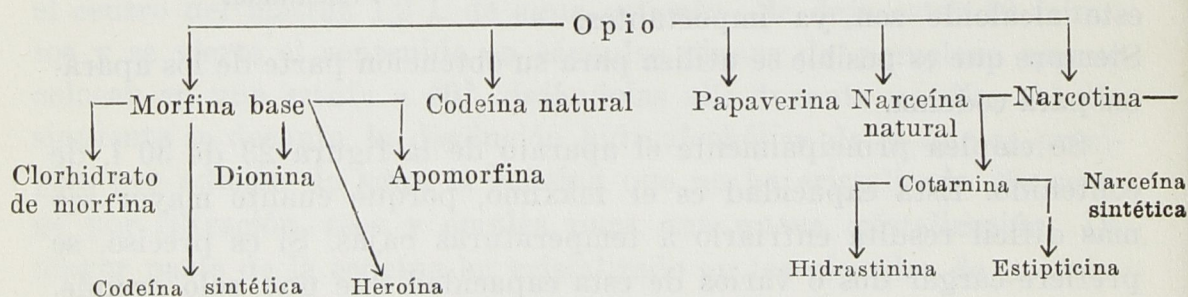
Fig. 23.—Aparato de reacción esmaltado.

ve al aparato con serpentín de calefacción y llave de desagüe, sirve para calentar o para enfriar el aparato. Este sirve para eliminar disolventes orgánicos, para extraer con ellos, para lavar con agua. La separación de capas se consigue por medio de un sifón que lleva en su extremo un tubo de caucho y una pinza de presión; este sifón se ceba dando aire comprimido a la caldera; naturalmente, este mismo sifón sirve para vaciar el aparato cuando terminó la reacción.

100. En este aparato se pueden obtener cargas de 6-8 kgs. de ester paratoluolsulfónico. La purificación previa del paratoluolsulfocloruro se efectúa en una cápsula de gres en el baño de vapor. Para la destilación en el vacío se utiliza el aparato de vidrio que recomienda Fierz en su libro de Química de colorantes. Con él destila cómodamente un practicante 6-8 kgs. de ester por día.

Para cargas de 5 kgs. de sulfato de dietilo se emplea también al aparato pequeño de la fig. 23 y un aparato de vidrio para destilación al vacío. Ya hemos hablado en el capítulo de la codeína de la instalación necesaria para preparar el etilato sódico (véase la sección 95). Salvo la transformación de la base en clorhidrato, para lo que se emplean matraces grandes de vidrio, toda la operación de etilación de la morfina y el proceso de lavado consecutivo, se efectúa en el aparato de la fig. 23.

101. El esquema de la elaboración del opio, según las descripciones anteriores es como sigue:



No he descrito la obtención de cuatro de los alcaloides señalados: papaverina, narceína, apomorfina e hidrastinina, de los cuales los

dos primeros son de un empleo reducido, mientras que los dos últimos se emplean bastante. Falta la descripción de esta fabricación porque me falta en ella una abundante experiencia técnica.¹

102. Es instructivo el considerar los precios de producción de los alcaloides del opio. Los señalo a continuación para dos de ellos tal como estaban a mediados del año 1924:

Elaboración de 100 kgs. de opio con 11% de morfina base a clorhidrato de morfina, codeína natural y narcotina.

100 kgrs.	Opio con 11% morfina base.....	a Frs. 52,00	Frs. 5 200,00
10	„ Acido clorhídrico puro.....	„ „ 0,35	„ 3,50
20	„ Acido clorhídrico comercial.....	„ „ 0,05	„ 1,00
10	„ Amoníaco al 20/22%.....	„ „ 0,35	„ 3,50
3	„ Pérdida de acetona.....	„ „ 3,50	„ 10,50
80	„ Hielo	„ „ 0,08	„ 6,40
10	„ Cloruro cálcico fundido.....	„ „ 0,60	„ 6,00
20	„ Sosa Solvay.....	„ „ 0,18	„ 3,60
3	„ Lejía de sosa pura de 36° Bé....	„ „ 1,20	„ 3,60
5	„ Anhídrido acético.....	„ „ 3,00	„ 15,00
0,5	„ Pérdida de cloroformo.....	„ „ 6,00	„ 3,00
1	„ Pérdida de benzol.....	„ „ 1,00	„ 1,00
250 grs.	„ Carbón para decolorar.....	„ „ 4,00	„ 1,00
100 horas	„ de trabajo.	„ „ 1,20	„ 120,00
500 Kgrs.	„ Carbón.....	„ „ 6,50	„ 32,50
	Energía eléctrica.		„ 20,00
Costo bruto, Frs.			5.430,60

Se obtienen:

12,8 Kgrs.	Clorhidrato de morfina....	a Frs. 550.	Frs. 7,040
0,5	„ Codeína natural.....	„ „ 738	„ 369
4,0	„ Narcotina.....	„ „ 120	„ 480
Precios de venta. Frs.			7.889,00
Costo bruto.			„ 5.430,60
Ganancia bruta.			„ 2.458,40

¹ Señalaré que la cotarnina se somete a la reducción electroquímica en disolución sulfúrica, dando hidrocotarnina. Esta se transforma en hidrohirstastinina calentándola a 115-120° con la disolución amilalcohólica de sodio. Con bicromato sódico y ácido sulfúrico se oxida después a hirstastinina.

Sobre la obtención de papaverina, narceína y apomorfina, se encuentran datos en el manual de Hager y en la **Química Farmacéutica** de Schmidt.

Elaboración de 100 kgs. de opio con 11% de morfina base a codeína sintética y cotarnina o estipticina.

100 kgrs.	Opio con 11% morfina base	a Frs. 52,00	Frs. 5 200,00
10	„ Acido clorhídrico puro.....	„ „ 0,35	„ 3,50
20	„ Acido clorhídrico comercial.....	„ „ 0,05	„ 1,00
10	„ Amoníaco al 20/22%.....	„ „ 0,35	„ 3,50
4	„ Pérdida de acetona.....	„ „ 3,50	„ 14,00
120	„ Hielo	„ „ 0,08	„ 9,60
10	„ Cloruro cálcico fundido.....	„ „ 6,60	„ 6,00
20	„ Sosa Solvay	„ „ 0,18	„ 3,60
5	„ Sosa cáustica pura.....	„ „ 1,60	„ 5,00
10	„ Lejía de sosa pura de 36° Bé	„ „ 1,20	„ 12,00
5	„ Anhídrido acético	„ „ 3,00	„ 15,00
0,5	„ Pérdida de cloroformo	„ „ 6,00	„ 3,00
0,5	„ Carbón para decolorar.....	„ „ 4,00	„ 2,00
3,5	„ Cloruro de metilo	„ „ 7,00	„ 24,50
1	„ Sodio	„ „ 3,00	„ 3,00
10	„ Pérdida de benzol.....	„ „ 1,00	„ 10,00
10	„ Pérdida de alcohol.....	„ „ 2,00	„ 2,00
140 horas	de trabajo.....	„ „ 1,20	„ 168,00
500 Kgrs.	Carbón.....	„ „ 6,50	„ 32,50
	Energía eléctrica.....	„	„ 20,00
Costo bruto. Frs.			5.556,20

Se obtienen:

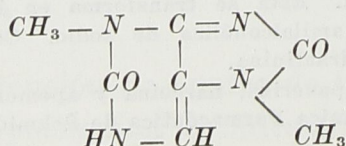
11,3 Kgrs.	Codeína base.....	a Frs. 738.	Frs. 8,339,40
2,0	„ Cotarnina o estipticina.. „ „	380,00	„ 760,00
Precios de venta Frs.			9,099,40
Costo bruto.			„ 5.556,20
Ganancia bruta.			„ 3.534,20

En la parte general haremos consideraciones sobre la importancia de estos números.

TEOBROMINA

$C_5H_2 (CH_3)_2 N_4 O_2$. Punto de fusión 290 a 295°. Peso molecular, 180.

103. Como dimetilxantina tiene la siguiente constitución:



Forma un polvo cristalino constituido por agujas rómbicas incoloras de sabor amargo, soluble en 1 700 partes de agua fría y 150 de agua caliente, en 4 300 partes de alcohol frío y 430 de caliente, así como en 150 partes de cloroformo caliente. Se disuelve con bastante facilidad en alcohol acuoso. Se combina con dificultad con los ácidos, fácilmente con los álcalis.

Primera materia para este alcaloide es en primer lugar la cascarilla del cacao, que contiene 0,7 a 1,2% de él, así como la torta de presión de las fábricas holandesas de cacao, en las que se obtiene por expresión la manteca de cacao de productos de desecho. Las tortas que quedan en las prensas hidráulicas contienen la totalidad de las alcaloides.

La cascarilla del cacao es muy voluminosa y es natural que se piense en pulverizarla antes de introducirla en los extractos. Se consigue esto bien en un molino de Krupp-Gruson—no en un molino de martillos—el volumen de la cáscara se reduce así a un tercio del primitivo. Sin embargo, esta molienda es inútil porque al humedecerse el polvo con el líquido extractivo se hincha hasta el volumen primitivo. La extracción va además mucho más de prisa con la cáscara sin moler, porque el polvo de la molida obstruye el filtro.

Ensayo de laboratorio

104. Se emplea como primera materia la cascarilla de cacao que se produce en gran cantidad como desperdicio en las fábricas de cacao y de chocolate.

La batería de extracción está compuesta por seis vasos de vidrio o de gres de 6 l. de cabida, en cada una de las cuales se carga un kilo de cascarilla. Se mezclan las cáscaras de los dos primeros vasos cada uno con 3,5 l. de agua corriente y lechada de cal procedente de 100 gr. de cal viva, se mezcla bien con una varilla de vidrio gruesa o un palo y se deja reposar durante la noche. A la mañana siguiente se filtra por dos enjugadoras de laboratorio de gres. El filtrado se conserva en un recipiente de gres de 50 l. de capacidad. Los residuos se vuelven a pasar a los vasos 1 y 2 y se les vuelve a agregar a cada uno 3,5 l. de agua y la lechada de cal procedente de 10 gr. de cal viva. Se mezcla bien y se vuelve a dejar reposar por la noche. Al segundo día se filtran. Los residuos se vuelven a los vasos 1 y 2 donde se les pone otros 3,5 l. de agua con la lechada de 10 gr. de cal viva. Los filtrados pasan con nueva cáscara a los vasos 3 y 4, añadiéndoles lechada de 100 gr. de cal viva, agitando; se dejan reposar por la no-

che. Se prosigue de esta manera la extracción siguiendo las normas que se señalaron en la sección 41 con la diferencia que las cáscaras frescas reciben lechada de 100 gr. de cal viva por kgr. de producto y en las extracciones sucesivas se añade solamente la lechada de 10 gr. de cal.

De este modo se obtienen unos 40 l. de una disolución parda que contiene la teobromina en forma de compuesto cálcico juntamente con resinas y un colorante pardo violeta. Esta disolución hay que concentrarla a 2,5 l., esta concentración tiene que ser precisamente en el vacío porque si se trata de efectuarla a presión corriente la alcalinidad de la cal provoca descomposiciones desagradables con desprendimiento de aminas. No es preciso que el aparato de destilación sea de vidrio; puede también ser de cobre, de aluminio o de hierro. En laboratorios con instalación moderna se podrá disponer de un aparato metálico de esta clase. Donde no se disponga de él habrá que montar uno de vidrio como el descrito en la sección 42, fig. 12. La capacidad del matraz será por lo menos de 5 l. El peligro que hay al comienzo de que se vomite la espuma desaparece conforme aumenta la concentración.

Se dejan enfriar los 2,5 l. de disolución pardo violeta. Mientras tanto se apagan 450 gr. de cal viva con 1,25 l. de agua y se mezcla íntimamente la cal apagada con la disolución concentrada de teobromina impura. La cal precipita las resinas y el colorante. La mezcla se enjuga a fondo en una enjugadora de laboratorio de gres. Sobre la enjugadora queda una torta compuesta de las impurezas y cal, en el filtrado pasa disuelta la sal cálcica de la teobromina. La torta se malaxa bien con 1,25 l. de agua en una cápsula grande de porcelana y se vuelve a filtrar. Se repite esta operación con la misma cantidad de agua y después se puede tirar la torta.

El filtrado unido a las aguas de lavado se concentra a 800 c.c. en el vacío y se pasa a un vaso de vidrio, en el que se enfría exteriormente con agua y hielo a 8-10° C. A esta temperatura se precipita la teobromina añadiendo lentamente ácido clorhídrico comercial, y se deja estar por la noche en la nevera. A la mañana siguiente se enjuga la teobromina impura de color pardo claro y se lava con agua desti-

lada helada hasta desaparición del cloro y del calcio en las aguas de lavado. Concentrando en el vacío el filtrado y las aguas de lavado hasta un volumen de 300 c.c. se obtiene a veces una segunda cristalización de teobromina. En la fábrica se pasa ésta a los extractores con la nueva carga de cascarilla.

105. Hay que purificar la teobromina bruta que se ha obtenido. Se pudiera hacer por sublimación, pero esta operación exigiría un aparato complicado sobre todo teniendo en cuenta que su temperatura de sublimación es alta puesto que es de 290° .

Un método que se empleaba antes y tal vez se emplee aún es el siguiente:

Se pone en una cápsula de porcelana 50 gr. de teobromina bruta con 50 gr. de agua y calentando en baño de agua se disuelve el alcaloide añadiendo poco a poco lechada de cal. Hay que evitar el poner cal en exceso. Bajo la vitrina o al aire libre se añade una papilla de 10 gr. de polvos de gas, se mezcla bien y deja en reposo por la noche. A la mañana siguiente se vuelve a calentar, se digiere con 5 gr. de carbón para decolorar, se filtra por embudo de agua caliente y se lava con agua hirviendo. Del filtrado frío se precipita la teobromina con ácido clorhídrico puro.

Hoy tenemos un método de purificación mucho más elegante. Si se disuelve teobromina en sosa y se precipita con ácidos minerales u orgánicos se observa que precipita juntamente con todas las impurezas. Se ha buscado un ácido que precipite el alcaloide sin precipitar los impurezas que le acompañan. Este ácido es el carbónico. Se mezcla la teobromina con siete veces su peso de agua destilada fría y se disuelve agitando y añadiendo cuidadosamente la cantidad calculada de sosa pura. Hay que evitar un exceso de álcali porque estorbaría luego en la precipitación. De una botella de acero se hace pasar anhídrido carbónico hasta precipitación total de teobromina que se separa con color amarillo claro. A la mañana siguiente se enjuga y se lava con agua destilada helada hasta que pase incolora.

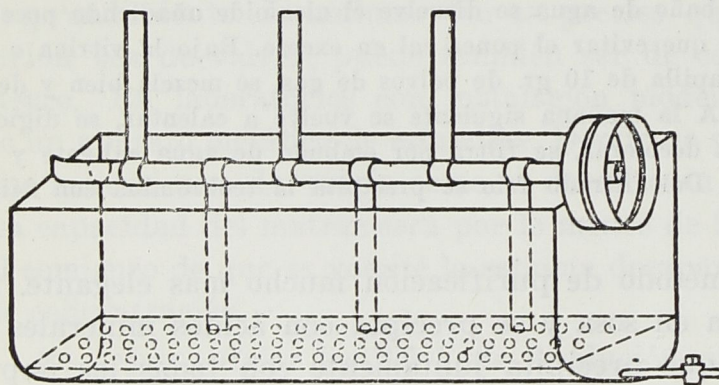
Se repite la purificación. Algunos indicios de carbonato cálcico que pudieran aparecer en la segunda disolución amarillo clara se eliminan por filtración, antes de volver a precipitar con anhídrido carbónico la teobromina que ahora se separa incolora. Se seca a temperatura suave, pulveriza y pasa por el tamiz VI del D.A.B.V. El producto completamente blanco tiene todos los caracteres que le asignan

las farmacopeas. El rendimiento varía con la riqueza en alcaloide de la cascarilla; en término medio es de 0,8-1% referido a aquélla.

Método industrial

Hay que multiplicar por 1000 las cifras de la experiencia de laboratorio.

106. Como extractores se emplean artesas de chapa o de madera de 6 000 l. cada una con agitador horizontal y tamiz en el suelo como se ve en la fig. 24.



Nº 24.—Artesa de extracción para teobromina.

Las artesas están ligeramente inclinadas hacia el desagüe. Cuando están hechas de madera, llevan a una altura de 10-15 cm. del fondo abovedado un emparrillado también cubierto por una lona de

saco resistente. El agitador da 40 revoluciones por minuto. Más sólidos que las artesas de madera son las de chapa de hierro con doble fondo con orificios que va recubierto de una tela metálica de latón.

Ya hemos señalado en la fabricación de la quinina que para mezclar drogas con cal son preferibles los agitadores con eje horizontal puesto que se trata de remover una mezcla muy densa y difícil de agitar.

Se comienza por dejar entrar el agua en la artesa de extracción. Después se pone el agitador en marcha y se hace llegar la lechada de cal. Esta se prepara en una cisterna de plancha que se encuentra en un plano superior a las artesas, y por un tubo de caucho se hace llegar a la artesa correspondiente. Después de que la mezcla de agua y cal se ha efectuado se agrega a paladas la cascarilla de cacao continuando con la agitación.

Se deja salir la disolución a un montajugos de chapa. Se envía por aire a presión el líquido a una cuba de madera que sirve de depósito de este líquido que hay que concentrar en el vacío. Las disoluciones diluídas pasan directamente del montajugos a la artesa correspondiente para su enriquecimiento.

Hay que notar que el agitador de la artesa se pone en movimiento solamente para amasar las cascarillas secas y frescas. La mezcla de las cascarillas húmedas con lejías diluídas por medio del agitador no es ni conveniente, ni fácil de hacer. Sobre las cascarillas húmedas extraídas una vez se añade en cada nueva extracción la lechada de cal de 10 Kgr. de cal viva y se llena la artesa con la legía correspondiente o al final con agua.

El modo de efectuar una extracción continua en general se ha aclarado ya en la sección 74. No vale la pena el exprimir las cascarillas terminadas de extraer. Se tiran directamente de la artesa como desperdicios.

Se obtienen diariamente unos 3000 l. de lejía de los extractores que hay que concentrar a 400 l. y unos 1000 l. de disolución de teobromina bruta (después de la purificación previa con lechada de cal) que hay que concentrar a 150 l. Un aparato de destilación en el vacío de chapa de hierro de 1500-2000 l. puede hacer este trabajo. Su construcción corresponde al descrito en la sección 77, fig. 17, pero en este caso no es necesario el esmaltado.

La mezcla de la lejía concentrada una vez con la lechada de cal se efectúa en cuba de madera con agitador de 100 l. de cabida. Esta instalada unos 7 m. sobre el piso de la fábrica. Su contenido pasa a un filtroprensa de cámaras de 200-300 l. de capacidad, con dispositivo de lavado y cámaras de madera o de fundición. Se lava con la menor cantidad posible de agua y se vuelve a concentrar el filtrado, esta vez a 150 l.

La disolución concentrada se enfría a 8-10° en una marmita esmaltada se precipita en ella la teobromina bruta con ácido clorhídrico comercial y al día siguiente se enjuga en enjugadora de gres y se lava hasta eliminación total del calcio.

Para la precipitación con carbónico se utiliza una batería de turiles de gres con descarga inferior.

En estos turiles se coloca la disolución de la teobromina sodada, y se hace borboteear en ellos el ácido carbónico en serie. Así se ahorra ácido carbónico. En lugar de turiles se pueden emplear con ventaja aparatos de chapa de hierro de construcción semejante.

La teobromina se seca en armario de vapor y los filtrados de la precipitación vuelven a las artesas de extracción.

Los aparatos descritos son suficientes para una producción diaria de 8-10 kgr. de teobromina. Esto sería muy poco y daría un beneficio mínimo. La mayor parte de las fábricas productoras de teobromina elaboran múltiplos de esta cantidad.

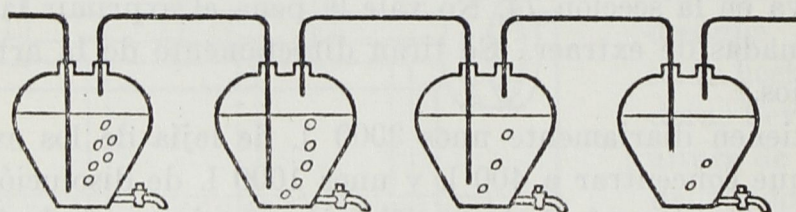


Fig. 25.—Batería para la precipitación con gas carbónico.

Como ejemplo de los cambios de precios que puede provocar en la fabricación una sola mejora, servirá el caso siguiente:

El año 1912 oscilaban los precios del kgr. de teobromina entre 65 y 75 Frs. Se extraía entonces con alcohol de 70-80% y se consumía una cantidad importante de este producto. En el transcurso de pocas semanas cayó a la mitad el precio de la teobromina. Se había descubierto que el alcohol no es necesario y se puede sustituir con ventaja por lechada de cal.

El costo bruto de 100 kgr. de teobromina se establecía en 1924 como sigue:

12	toneladas de cascarilla de cacao.....	a	Frs.	75,	Frs.	900,
2,5	toneladas de cal viva.....	"	"	60,	"	150,
80	kgrs. lejía de sosa pura de 36°Bé....	"	"	1,20	"	96,
70	" de gas carbónico.....	"	"	,80	"	56.
150	" ácido clorhídrico comercial.....	"	"	,05	"	7,50
200	" de hielo.....	"	"	,08	"	16,
220	horas de trabajo.....	"	"	1,08	"	264,

3 toneladas de carbón.....	„ „	65,	„	195,
Fuerza eléctrica.....			„	50,
Costo bruto.				Frs. 1734,5
Valor de 100 kgrs. de teobromina.....		Frs.	3600,	
Costo bruto.		„	1734,50	
Ganancia bruta.				Frs. 1865,5

La importancia mayor de la teobromina está en sus sales complejas con diversos ácidos orgánicos, entre los que se encuentra en primer lugar la teobromina salicilato de sosa que se emplea con el nombre de Diuretina.

107. Teobromina salicilato de sosa, se presenta en forma de un polvo amorfo, blanco, inodoro, que se disuelve en caliente en menos de la mitad de su peso de agua. Esta disolución se mantiene clara cuando se enfría. En teoría contiene 44,2% de salicilato de sosa y 55,8% de teobromina sodada ó 49,7% de teobromina.

Para su obtención se disuelve en un doble fondo esmaltado 40 partes de hidrato sódico purísimo (*Natrium hidricum depurat. alcohol*) en 200 partes de agua destilada, se añaden 180 partes de teobromina y se disuelve calentando; a esta disolución se la agrega otra de 160 partes de salicilato de sosa en 150 partes de agua. Hay que hacer notar que todas las primeras materias han de ser muy puras, sobre todo la sosa si se quiere que la diuretina no salga coloreada.

La disolución obtenida, que tiene que ser incolora, se concentra en un doble fondo hasta 550 a 600 partes y se completa de secar por uno de los métodos siguientes:

1. En un armario de desecación de vacío en que se haga por lo menos 700 mm. de vacío, se calienta a 60-70° en cápsulas de vidrio o de porcelana de superficie lisa. No es trabajo fácil la separación de las costras blancas de diuretina que quedan pegadas a las paredes y su pulverización ulterior.

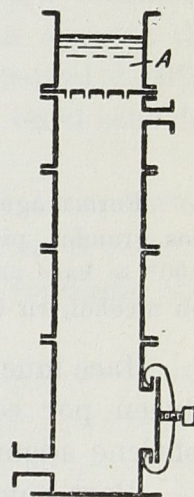


Fig. 26. — Torre de desecación.

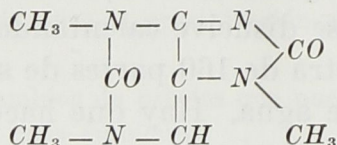
2. En una torrecilla de desecación como la figura 26. La disolución se coloca en el recipiente de gres A. Pasa de allí a través de unos orificios del fondo de 1-1,5 mm de diámetro cayendo en chorros finos a lo largo de la torrecilla de 6-8 m de altura y 40-50 cm. de diámetro, formada por tubos aislados de gres, por la que pasa de bajo a arriba una corriente de aire caliente. El producto secado así se recoge en forma de filamentos del fondo de la torre, se terminan de desecar si es necesario en el armario y se pulverizan después con facilidad.

108. Recientemente parece que se utiliza la teobromina como primera materia para la fabricación de la cafeína. Esto sería comprensible por la gran cantidad de cascarilla de cacao que se encuentra en el mercado, y mientras que el consumo de teobromina no es ilimitado, no se encuentran en exceso las primeras materias para la fabricación de la cafeína.

CAFEÍNA

$C_8H_{10}N_4O_2 + H_2O$. Peso molecular 212. Punto de fusión 225° .

109. La cafeína o trimetilxantina tiene la siguiente fórmula de constitución:



Forma agujas blancas, largas y flexibles que se enfieltran engendrando trozos grandes, pierde con facilidad al aire parte de su agua de cristalización y a 100° se hace anhidra. Soluble en 80 partes de agua fría y 2 de agua hirviendo, en alcohol, en 9 partes de cloroformo y en 1300 partes de éter.

Hace mucho que se obtiene la cafeína de las flores del té que se producen por condensación de los humos que da el té al tostarlo; se obtiene además del polvo que resulta como residuo en tamizado del té. Pero como éste último material se utiliza también en el Oriente para la fabricación de "briquetas de té", no son suficientes las primeras materias indicadas para satisfacer el consumo creciente de cafeína. Carezco de experiencia práctica en la elaboración de los residuos del té. Según la Química farmacéutica de Schmidt se mezclan

con agua y lechada de cal, se extraen con agua fría siguiendo el método descrito en la obtención de teobromina, se concentra la disolución en el vacío, se enfría bien para provocar la separación de diversas impurezas, se filtra y se concentra más para conseguir la cristalización de agua.

Una pequeña parte del consumo de cafeína se cubre por las fábricas de café descafeinado.

110. Hace unos diez años se descubrió que el hollín de los tostaderos de café contiene hasta un 20% de cafeína, en término medio 8-12%. Para su valoración sirve bien el método señalado por el Codex francés para la determinación de cafeína en la nuez de cola. Hollín de café puro obtenido de buenas clases de grano sin aditamentos, sobre todo en tostaderos con calefacción eléctrica, es fácil de extraer. En cubas de extracción de madera se le puede sacar con facilidad el alcaloide fácil de elaborar después. Desgraciadamente muchos hollines de café procedentes de clases inferiores o de café tostado con aditamentos se encuentran impurificados por resinas solubles en el agua. Las lejías de extracción son muy oscuras en este caso y las impurezas disueltas dificultan la cristalización del alcaloide puro. Estos hollines impuros hay que extraerlos con un aparato de Soxhlet con benzol, o mejor con una mezcla de 80% de benzol y 20% de alcohol, y la primera cristalización hay que efectuarla en el seno de este líquido.

La cafeína base se puede cristalizar de agua caliente en aparatos de aluminio dando unas agujas magníficas. Se presenta en el comercio en trozos sumamente ligeros de 6-10 cm. de arista formado por agujas enfieltradas.

El consumo creciente de este alcaloide hace posible que su fabricación como se indica al tratar de la teobromina, es decir, partiendo de cascarillas de cacao, adquiera mucha importancia en el porvenir. Tratando con sulfato de metilo una disolución alcohólica de sodio-teobromina se obtiene con facilidad cafeína.

La cafeína se emplea en terapéutica como base libre, se emplea también mucho como Cafeína-Benzoato sódico soluble en el agua,

además, como Cafeína-Salicilato sódico, y como Citrato de cafeína. La obtención de estas sales es semejante a la de la Diuretina. (véase sección 107).

C O C A Í N A

$C_{17}H_{21}NO_4$. Peso molecular 303. Punto de fusión 98° .

111. La cocaína es una base monovalente, que calentada con agua o mejor con ácidos o álcalis se descompone dando ácido benzoico, alcohol metílico y l-ecgonina. Cristaliza de alcohol en prismas monoclinos grandes, incoloros, de sabor amargo. Es soluble en 700 partes de agua fría, 10 partes de alcohol frío, 4 partes de éter, 0,5 de cloroformo. Se disuelve además en acetona, éster acético y benzol.

Se obtiene la cocaína bien sea de las hojas de coca o de la cocaína bruta procedente de las colonias. La patria de la coca es el Perú, pero desde hace mucho tiempo se cultiva también en Bolivia, y desde hace algunos decenios en Ceilán, Java y el Camerón. Las hojas jóvenes contienen hasta 2% de alcaloide, las viejas todo lo más 1%. Antes de empacarlas hay que desecarlas a fondo porque se descomponen muy pronto si contienen humedad.

Su comercio se efectúa por unidades (precio de 0,5 kgr.), y análisis del contenido en alcaloides; valoración de cocaína bruta hecha por Harrison de Londres o Gilbert de Hamburgo. Hay que hacer notar que en estos análisis se valora no solamente la cocaína o benzoilmetilecgonina, sino también la isotropilecgonina, de forma que el fabricante tiene que tratar esta última al mismo tiempo que la cocaína. Esto está justificado porque se puede transformar en cocaína.

Sin embargo esta transformación requiere trabajo y reactivos, por lo que es preferible emplear hojas de coca o cocaína bruta con un contenido elevado en cocaína y lo más reducido posible en isotropilecgonina. La cocaína bruta de Java contiene muchos alcaloides secundarios y poca cocaína natural. En Holanda se elabora esta cocaína bruta degradándola totalmente hasta ecgonina y efectuando con ella la síntesis de la cocaína como se describirá más adelante.

Ensayo de laboratorio

112. La extracción de las hojas de coca se presta poco para una práctica de laboratorio, se describirá más adelante en el método industrial.

En vaso de vidrio de paredes gruesas se disuelve 100 gr. de cocaína bruta comercial en ácido sulfúrico puro de 5%. La disolución tiene que ser total, si no se ha efectuado después de agitación prolongada, se añadirá algo mas de ácido.

La disolución clara se enfría por enfriamiento exterior a 5° ó menos. A esta temperatura se efectúa la destrucción por permanganato potásico de las impurezas que acompañan a la cocaína. Hay que señalar que durante toda esta operación la temperatura no debe pasar nunca de 5°. A una temperatura superior no solamente se oxidan las impurezas sino también la cocaína. Se hace caer lentamente la disolución concentrada de permanganato desde un embudo de llave agitando continuamente y vigilando la temperatura. Se prosigue con la adición hasta que la disolución permanezca por lo menos 5 minutos de color rojo claro. Se neutraliza entonces con amoníaco diluído y se precipita la base con una lejía filtrada de sosa Solvay al 5%. Esta adición hay que hacerla lentamente por el desprendimiento de carbónico. El precipitado se apelmaza formando una torta que se hace pronto muy dura.

Esta torta se pasa a un mortero de porcelana amplio y en él se tritura a polvo lo más fino posible. Se ensaya de vez en cuando la alcalinidad del agua en la que se tritura el precipitado. Pudiera suceder que esta alcalinidad desapareciese en el transcurso de la trituración, en este caso se agrega una nueva cantidad de lejía filtrada de carbonato de sosa. El precipitado triturado de color pardo oscuro, se enjuga y lava con poca agua destilada helada. Las aguas madres y las aguas de lavado se extraen una vez con éter puro para privarlas de los últimos restos de cocaína.

Con el mismo éter se sacude después el precipitado seco, repitiendo la extracción con nuevas porciones de éter hasta que una prueba filtrada no contenga ya alcaloides (se evapora una muestra en vidrio de reloj).

Se filtra del peróxido de manganeso y se concentra la disolución a 400 c.c. Debe de hacerse esto a primera hora de la mañana. Se ha preparado antes un aparato de cristalización con agitador; un vaso de vidrio de paredes gruesas con la superficie interior lo más lisa

posible en cuyo interior se ha instalado un agitador de vidrio, y que se coloca en una cápsula con mezcla frigorífica. Se ponen en el vaso los 400 c.c. de la disolución concentrada y se dejan cristalizar agitando y enfriando. Se forman así cristales pequeños que se enjugan y lavan con facilidad. Si se dejara cristalizar en reposo se formarían contra las paredes cristales sumamente duros que no se podrían separar sin peligro de romper el vaso. Se deja estar por la noche en la nevera, se enjuga a la mañana siguiente, se cubren una vez con poco éter limpio helado y se secan a 25–30°.

Aguas madres y éter de lavado se concentran a 100–150 c.c. y se cristalizan como antes. Se repite esta operación mientras se obtengan cristales.

Todos los cristales de cocaína obtenidos se vuelven a oxidar, a extraer con éter y a cristalizar como se ha indicado antes. Se obtienen así 80–90% de la cocaína como base pura.

113. De la lejía final de todas las cristalizaciones se evapora el éter en un matraz de Erlenmeyer pequeño y se eliminan los últimos restos al vacío. Los aceites resultantes contienen los residuos de cocaína y toda la isoatropilegonina. Se añaden 50 c.c. de éter de petróleo y se mueve hasta mezcla perfecta del éter de petróleo con el aceite. Se disuelve la cocaína mientras que la isoatropilegonina queda sin disolverse. Se filtra y lava con éter de petróleo. De la disolución se precipita la cocaína lentamente y con precaución por adición de clorhídrico alcohólico concentrado, el clorhidrato formado separa directamente del éter de petróleo por disolución en agua destilada, la disolución acuosa se precipita añadiendo cuidadosamente amoníaco hasta neutralización, y después disolución de carbonato sódico filtrada. Se continúa luego el tratamiento como en el caso de la cocaína bruta.

Transformación de la isoatropilegonina en cocaína: 1 parte de los aceites filtrados de la disolución de éter de petróleo, se trata con 5 partes de agua y 1,5 de clorhídrico concentrado en un matracito de vidrio de Jena o Pyrex. Se pone sobre el matraz un tubo largo como refrigerante y se calienta en baño de aceite dentro de la vitrina, hasta que una muestra filtrada después de fría no dé precipitado con

amoníaco. La hidrólisis de isoatropílegonina lleva a veces 20 horas. Cuando ha terminado se deja enfriar a 50° y —siempre en la vitrina— se vierte el contenido en una cápsula de porcelana en la que se deja enfriar. El ácido isoatrópico que flotaba hasta entonces como un aceite se cuaja en torta cristalina que se puede eliminar. La disolución acuosa previamente filtrada por lana de vidrio se concentra en baño de arena hasta cristalización. Se deja que ésta termine durante la noche y a la mañana siguiente se enjuga y lava con poca agua destilada helada. Las aguas madres juntamente con las agua de lavado se concentran hasta masa cristalina espesa. Esta se trata tal como está, es decir sin previa filtración por 4 veces su peso de alcohol absoluto y se deja durante la noche en la nevera. Por la mañana se enjuga de nuevo y lava con algo de alcohol absoluto frío.

De este modo se ha obtenido en forma de clorhidrato la mayor parte de la ecgonina no perdiendo más que algunas unidades por ciento. Los cristales se secan y se transforman del siguiente modo en metilecgonina: En un frasco de cuello estrecho se pone 1 parte de clorhidrato de ecgonina seco con 2 partes de alcohol metílico puro (no debe de contener más de 1 % de acetona) y bajo la vitrina de tiro se hace pasar por la mezla una corriente viva de clorhídrico seco. El líquido se calienta fuertemente y todo se disuelve. Se deja enfriar en corriente de clorhídrico y se destila el alcohol metílico. El residuo se cristaliza de alcohol absoluto.

La benzoilación de la metilecgonina puede efectuarse directamente por cloruro de benzoilo o por ácido benzoico y oxiclорuro de fósforo. Este segundo método da tan buenos resultados como el primero y es más económico.

Por el primer sistema se calienta en un matracillo de Jena o Pyrex, colocado en un baño de aceite a 120° , una mezcla íntima de partes iguales de metilecgonina y cloruro de acetilo. La agitación no es necesaria. Se mantiene la temperatura a 120° hasta que cese totalmente el desprendimiento de clorhídrico, lo que dura en la experiencia de laboratorio media hora, en la industria mucho más tiempo. Se deja posar en el baño de aceite a 100° durante 5 minutos. Se vierte entonces la masa fundida, clara, de cocaína que sobre-

nada en 1 l. de disolución filtrada de carbonato sódico al 5 %, agitando continuamente. La cocaína precipita como masa desmenuzada de color amarillo. El poco de sedimento que había en el matracito se vierte en una porción reducida de disolución de carbonato, precipita de color pardo y a veces oleoso. Su purificación hay que efectuarla por separado.

El precipitado amarillo se tritura con agua en un mortero a polvo lo más fino posible, y se ensaya si el agua con la que se tritura continúa teniendo reacción alcalina. Si esto es así, se añade más

disolución de carbonato. Se enjuga y lava en la enjugadora hasta eliminación del cloro, se seca y se cristaliza de alcohol en la forma ya descrita. Del mismo modo se procede con el precipitado pardo, pero en la industria pasa éste a la oxidación juntamente con la cocaína bruta.

En la segunda forma de benzoilación se calienta a 120° la mezcla de 1 parte de metilecgonina y 0,8 partes de ácido benzoico obtenida en un mortero, y a esta temperatura se hace caer lentamente

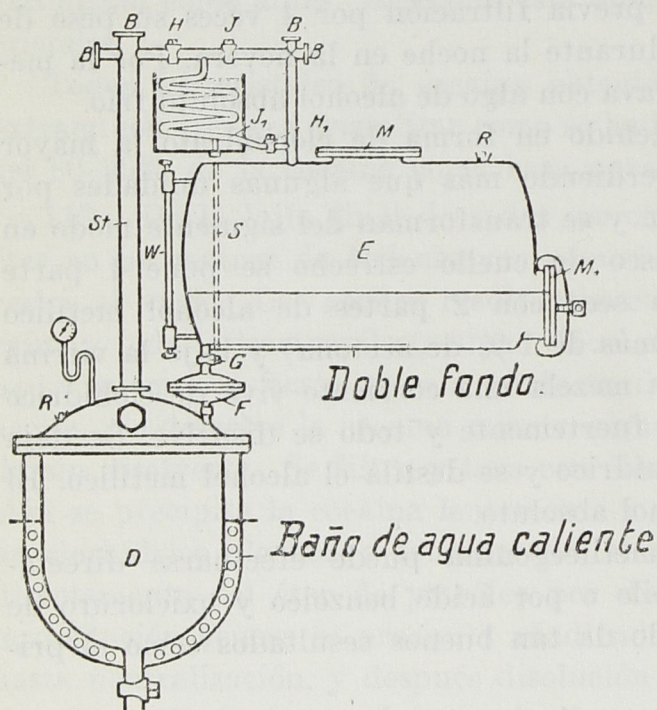


Fig. 27.—Aparato de extracción para drogas.

0,3 partes de oxiclورو de fósforo recogiendo sobre agua el clorhídrico desprendido.

114. Método industrial: Trataremos en primer lugar la extracción de las hojas de coca. Se reducen, por medio del molino de martillos a un polvo grueso que se humedece con lechada de cal. Como extractor se emplea el representado en la fig. 27.

El cilindro horizontal de hierro forjado *E* sirve para recibir la droga a extraer, que se carga por el agujero de hombre *M*, y se vacía cómodamente por *M*, cuando ha terminado la extracción. La disolución pasa a través de la chapa horadada *S* que lleva un filtro fino de latón. El nivel *W* permite apreciar la altura que ocupa el disolvente, y el doble fondo que lleva la caldera sirve para eliminar las últimas porciones del líquido de extracción una vez que ésta ha terminado. El filtro cerrado *F* de cobre o de aluminio corresponde en su construcción al de la fig. 4, sección 7.

La caldera de destilación *D*, tiene que ser necesariamente esmaltada. Para la extracción de la cocaína no sería esto indispensable, se pudiera emplear también calderas de cobre o de aluminio. Pero este aparato de extracción se emplea también a veces para obtener otros alcaloides entre los que se encuentran algunos sumamente sensibles, como la eserina, la yohimbina, la berberina, la atropina y otros. Estos no soportan en forma de sales—ni aun las de los ácidos orgánicos débiles—el contacto con ningún metal no noble. La caldera de destilación hay que calentarla con agua caliente, nunca con vapor directo. Generalmente las extracciones se hacen con éter. Cuando se emplean líquidos de extracción de punto de ebullición más alto como por ejemplo el benzol, hay que calorifugar el tubo ascendente *St*. Para que su altura no sea excesiva se construye el refrigerante *K*, de tubo de hierro estirado o de cobre, lo más bajo posible, para lo que tendrá que ser de un diámetro relativamente grande. Tiene que poderse hacer rápidamente y con comodidad la revisión de los tubos por los que destila el disolvente. Para ello son todos rectos. De tiempo en tiempo se quitan los tapones *BB*, y pasando un alambre de cobre se asegura que los tubos no están obstruidos. *D* y *E* llevan, ya se ha indicado antes, en lugar de válvulas de seguridad tubuladoras cerradas con buenos tapones de corcho. El no tomar esta precaución puede provocar accidentes graves si los tubos se obstruyen por polvo de droga.

La caldera de extracción horizontal *E*, es muy apropiada cuando se trata de extraer un alcaloide de cantidades relativamente grandes de droga con un disolvente tan volátil como el éter sulfúrico.

Las hojas de coca, por ejemplo, ocupan un volumen muy grande con relación al alcaloide que de ellas se obtiene. Esto ocurre aun más en otros alcaloides caros como la yohimbina y la eserina. El aparato empleado para estos productos ha de reunir las dos condiciones fundamentales:

1. Pequeña pérdida del disolvente empleando cierres de diámetro reducido.

2. Destilación rápida del disolvente así como carga y descarga rápidas de la droga, principalmente facilidad en la descarga.

El aparato esquematizado llena todas estas condiciones hasta donde se pueden satisfacer en la industria. La tapadera del agujero de hombre tiene un diámetro reducido, lo más 40 cm. de diámetro mayor. No es un inconveniente el que *M*, tenga que ser estanco para el disolvente líquido. El éter se escapa por juntas mal cerradas lo

mismo que sea en forma líquida o gaseosa. La droga extraída se puede vaciar cómodamente a una carretilla y el extractor se lava con facilidad.

Para los cilindros de extracción verticales existen también las dos condiciones señaladas antes.

El orificio de hombre reducido, de la forma *a*, es verdad que evita la pérdida de disolvente,

pero la extracción de la droga agotada se hace muy difícil. Este inconveniente se evita en la forma *b* con cesto de extracción mecánica, con el cual se puede eliminar muy bien la droga agotada. Pero debido al enorme diámetro de la junta del agujero de hombre que aquí es más bien una tapadera, las pérdidas de disolvente son muy grandes, sobre todo si se emplea éter sulfúrico. Se pudiera evitar este inconveniente construyendo el cilindro de extracción muy alto y por lo tanto de un diámetro menor. Pero entonces llega mal el disolvente a todas las partes de la droga.

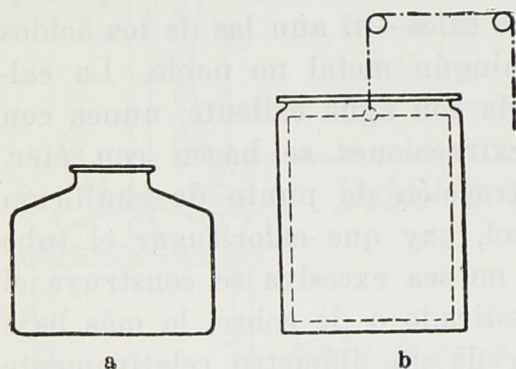


Fig. 27. a y b.

Un especialista en extracciones preferirá siempre una caldera horizontal para la operación de Solxhleth.

Durante el verano hay que enfriar tanto el refrigerante *K* como el doble fondo del cilindro *E* con agua helada cuando se hacen extracciones con éter sulfúrico o ligroína.

La eliminación del disolvente que queda en la droga agotada se efectúa llenando de agua el cilindro de extracción y calentando el doble fondo, cambiando las llaves *HH* y *JJ*, que van al refrigerante.

115. La cocaína se extrae con éter. En la retorta se recibe en ácido acético diluído. Para evitar toda calefacción innecesaria se saca de la caldera la disolución acética de cocaína después de haber destilado 2-3 veces el éter. En general después de 6-8 extracciones están agotadas las hojas de coca.

De la disolución de acetato de cocaína se precipita el alcaloide bruto por adición de disolución de carbonato de sosa. La elaboración de la base precipitada se efectúa por el método que hemos visto para la cocaína bruta.

La carga inicial en la fábrica es de 10-15 kgr. de cocaína bruta. La oxidación con permanganato y la precipitación posterior se efectúa en una marmita esmaltada con agitador que se encuentra colocada en una cuba de madera destinada a recibir el agua de hielo o mejor una mezcla frigorífica. Al precipitar se recoge la torta de la disolución. Primeramente se parte en pequeños trozos pegándole con un martillo dentro de un barreño de madera con paredes interiores lisas. Estos trozos se cargan con agua en un molino de bolsas de porcelana, donde se muele a polvo fino.

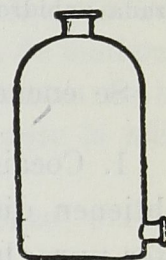


Fig. 27 c.

La extracción con éter se efectúa en varios frascos con tubuladura en el fondo de 12-15 l. de contenido.

Estas botellas son más manejables y menos frágiles que los embudos de separación. Para una carga son suficientes 4 a 5 de estas botellas.

La concentración de la disolución de cocaína se efectúa convenientemente en el aparato de la fig. 23. En el mismo aparato se cristaliza con agitación y enfriamiento exterior. También en la ope-

ración en grande se procura por agitación mientras se efectúa la operación el obtener cristales pequeños, evitando el que se formen contra el esmalte, su separación perjudicaría a éste, caso de no preferirse disolverlos de nuevo en éter. El esmalte para esta cristalización debe de ser lo más liso posible.

La transformación de la isoatropilecgonina en cocaína se efectúa en grande lo mismo que en la experiencia del laboratorio; se emplean matraces grandes de vidrio de Jena o Pyrex.

116. El empleo medicinal de la cocaína se efectúa casi exclusivamente en forma de

Clorhidrato de cocaína: Punto de fusión 183° , calentando lentamente el producto purísimo. Soluble en 0,75 partes de agua fría, insoluble en alcohol absoluto y en éter. De su disolución acuosa concentrada se separa en agujas con dos moléculas de agua de cristalización, que pierden fácilmente. De alcohol cristalizada anhidro.

Se encuentra en el comercio en dos formas cristalinas:

1. Cocain hydrochloric D. A. B. V. laminillas brillantes que se obtienen disolviendo cocaína base pura en cuatro veces su peso de éter puro, la disolución se neutraliza muy cuidadosamente con clorhídrico alcohólico hasta reacción exactamente neutra al rojo congo, se enfría a -15° manteniendo esta temperatura durante 2-3 horas, se filtra por enjugadora fría y se seca a 40° .

2. Cocain hydrochloric en forma cristalina: Se disuelve la base en alcohol de 90° y se opera como arriba. Esta forma se emplea de preferencia en los países anglosajones.

NOTA: Para evitar las disposiciones legales contra el uso indebido de la cocaína, se emplea en licores en lugar de una adición de cocaína, el extracto de hojas de coca. Así p. e. el licor "Mariani" no es otra cosa que un extracto aromatizado de hojas de coca.

YOHIMBINA

$C_{22}H_{28}N_2O_3$. Punto de fusión 234° .

Agujas blancas solubles en alcohol, éter y cloroformo, poco solubles en benzol. Es una base terciaria.

Se emplea en forma de:

Clorhidrato de yohimbina; $C_{22}H_{28}N_2O_3 - HCl$. Punto de fusión hacia 300° . Es difícilmente soluble en agua y alcohol fríos, se disuelve más fácilmente caliente.

Constituye la primera materia la corteza de yohimbo procedente del Africa occidental.

Ensayo de laboratorio

118. Se muele 1 kgr. de corteza de yohimbo lo más finamente posible en un molino de café, cosa que resulta difícil por lo correoso de la droga. Para poner en libertad el alcaloide se humedece el polvo con una disolución al 7% de carbonato sódico. Lo mejor es hacerlo con una regadera mientras se mezcla el polvo con una espátula de madera. La humedad tiene que ser tal, que comprimiendo una muestra en la mano, al abrir ésta vuelva a disgregarse. Se observa durante la adición calentamiento de la mezcla.

La extracción del alcaloide se puede efectuar con benzol o éter sulfúrico; es sin embargo más conveniente este último. Si no se dispone de un Soxhlet de laboratorio lo suficiente grande se puede sustituir del siguiente modo. Análogamente a la extracción de la quinina en el laboratorio, se pasa el polvo de corteza, al día siguiente de haber humedecido con disolución de carbonato sódico, a un matraz de 3 litros de capacidad y se cubre con 1,5 litros de éter. Después de una o dos horas se separa por decantación de la disolución amarilla del resto de la corteza y en un matraz de 1,5 l., en el que se han puesto 40 gr. de ácido oxálico y 400 gr. de agua. Se destila el éter en un baño de agua caliente. Durante la destilación del éter se prepara un segundo extracto etéreo de la corteza. Se repite la extracción hasta que se obtenga un líquido totalmente incoloro por extracción con éter. El producto se va recibiendo en la cantidad primitiva de di-

solución de ácido oxálico. Son suficientes seis a siete extracciones. Sea cualquiera su construcción, el aparato tiene que ser de vidrio. La yohimbina es un alcaloide sumamente sensible, ya en forma de oxalato toma tinte amarillento en contacto con los metales que no hay forma de quitárselo después.

Se obtiene la totalidad de los alcaloides de la corteza de yohimbo como oxalatos en forma de disolución acuosa amarillo oscura, que se pasa por un filtro de pliegues. La disolución clara se trata en un vaso de paredes gruesas con agitador 2-3 horas con 30 gr. de polvo de cinc, la reacción tiene que conservarse ácida hasta el final. El agitador será rápido y helicoidal para que mantenga bien el cinc en suspensión. Después de este tiempo se filtra por filtro de pliegues la disolución que se ha aclarado mucho por tratamiento por cinc, recogién-dola en un embudo de separación. Se le añaden 200 c. c. de éter, se precipita el alcaloide por disolución de carbonato sódico y, sacudiendo, se extrae con el éter. En cuanto se decantan ambas capas se separa la acuosa que se desecha.

De la disolución eterea hay que precipitar los alcaloides del yohimbo con clorhídrico alcohólico. Es esta una operación que hay que efectuar con todo cuidado. Al comienzo no se deben de agregar más que 1-1,5 c. c. de la disolución ácida cada vez. Se produce con cada adición un enturbiamiento que al agitar el embudo de separación se resuelve en una masa resinosa. Cuanto menor sea el enturbiamiento tanto menos ácido se agregará la próxima vez. Hay que encontrar el punto de precipitación total. Si se pasa uno, añadiendo un exceso de ácido clorhídrico, se ha perdido la mayor parte de la yohimbina. Hay que tomarse tiempo para esta operación. Cuando ha terminado, quedan todos los alcaloides adheridos a las paredes del embudo de separación en forma de resina pardo clara, y el éter es amarillo claro y transparente.

Se deja escurrir este lo más completamente posible y se añade a la resina que queda en el embudo 200 c. c. de acetona o de metiletilcetona. Se agita con energía, los alcaloides secundarios se disuelven con color amarillo pardo en el disolvente, mientras que el clorhidrato de yohimbina queda en forma de polvo insoluble. Para lograr la separa-

ción total se requieren en laboratorio sacudir 1-2 horas. Se separa así las resinas que estaban pegadas a las paredes resolviéndose en impurezas que se disuelven con color pardo y clorhidrato de yohimbina que flota en forma de polvo blanco. Cuando ha terminado la operación se separa éste último por filtración, lava a fondo en la enjugadora con acetona o metiletilcetona y seca a 30-40°. El rendimiento en producto completamente blanco es de 0,8-1,0 % de la corteza.

119. Método industrial.—Se muele la corteza en un molino de martillos, lo mismo que la corteza de quina. Dada la consistencia fibrosa del material y su toxicidad este trabajo es difícil.

Al estudiar la cocaína se ha descrito en la sección 114 el aparato que se emplea para la extracción con benzol o con éter, siguiendo todas las precauciones que se han señalado allí para los alcaloides sensibles. La caldera de destilación tiene que ser precisamente esmaltada y calentada con agua y no con vapor directo.

La decoloración de la disolución oxálica con polvo de cinc se efectúa en el aparato esmaltado de la fig. 23, sección 99. El agitador elicoidal se pone a 150 hasta 250 vueltas. La precipitación con disolución de sosa y extracción con éter se efectúa en botellones con tubuladura en la base como se ha descrito para la cocaína. (Véase sección 115). En estas mismas botellas se efectúa también la precipitación con alcohol clorhídrico y la disolución en acetona o metiletilcetona. Esta dura en la industria más que en el laboratorio, 5-8 horas, por lo que se dispone un aparato de agitación capaz para varios botellones de este tipo.

Una carga industrial significa la elaboración de 50-100 kgr. de corteza de yohimbo.

BASES DEL STRYCHNOS ¹

120. Estrienina $C_{21}H_{22}N_2O_2$. Peso molecular 334. Punto de fusión 260° con descomposición. Prismas rómbicos solubles en 7000 partes de agua fría y 2500 partes de agua hirviendo dando un líquido de reacción alcalina, en 150

¹ En el estudio de los alcaloides que siguen suprimiré la descripción del ensayo de laboratorio, por que tanto ellos mismos son sumamente venenosos y no parece recomendable su manejo en el laboratorio, en donde entran muchas personas.

partes de alcohol frío y 12 partes de alcohol de 90 % hirviendo, casi insoluble en éter, 100 partes de benzol disuelven 0,6 partes, 100 partes de cloroformo disuelven 15 partes de la base.

121. *Brucina* $C_{23}H_{26}N_2O_4 + 4H_2O$. Peso molecular 466. Punto de fusión de la base anhidra 178°. Tablas moneclinas de sabor amargo y reacción alcalina, solubles en 320 partes de agua fría y 150 partes de agua hirviendo, fácilmente soluble en alcohol y cloroformo. La brucina es mucho menos venenosa que la estricnina.

122. La primera materia para estos dos alcaloides es la *nuez vómica*, *Strychnos Nux vomica*, que crece desde la India hasta Australia. Su diámetro es de unos 2 cm. y su espesor de unos 6 mm. Además de los alcaloides contiene 3 a 4 % de grasa y hasta 10 % entre azúcares y albúminas.

123. *Método industrial*.—Como ya hemos indicado los alcaloides de la nuez vómica no son totalmente insolubles en el agua. Todas las disoluciones y aguas de lavado tienen que volver a la fabricación.

Hay que comenzar por ablandar la nuez vómica antes de triturarla, debido a su consistencia correosa. Se prepara lechada de cal en la forma que ya se ha descrito en la quinina y en la teobromina, y se ponen con ella las nueces en una cisterna de chapa, que se calienta a 80-90°, con un serpentín de vapor. Se mantiene durante un día esta temperatura, con lo que las nueces se van hinchando. Se elimina entonces el agua de cal que se utiliza para apagar una nueva carga de cal viva.

Las nueces ablandadas se muelen en un molino "Excélsior", o mejor se pasan por unos cilindros acanalados, reduciéndolas a un polvo de unos 5 mm. de grano, y se extraen después en el siguiente aparato que es muy ingenioso. Como líquido extractor se emplea benzol o toluol.

124. El cuerpo de extracción de chapa de hierro *E* se llena con el disolvente hasta algo más que el piso horadado, después de cerrar la válvula *V*. El piso horadado está cubierto con una tela metálica de latón de malla espesa que está lastrada con virutas metálicas desengrasadas. La disolución bencénica tiene que pasar totalmente transparente por este filtro. Se desatornilla la regadera *B* y se sigue cargando benzol en *E* al mismo tiempo que el polvo de las nueces ablandadas, de forma que durante la carga sea siempre el nivel del benzol

superior al del polvo de nueces. Después de cargar hasta un cierto nivel se vuelve a poner la regadera y se cierra el agujero de hombre *M*.

En el lavador *W*, cuyas paredes llevan un plomado continuo, se coloca la cantidad calculada de ácido sulfúrico al 3-4 %, es decir, para cada 100 kgr. de nueces 1 hasta 1,2 kgr. H_2SO_4 . Su nivel ha de verse por la mirilla de vidrio espeso *S*.

Se comienza por dejar algún tiempo en contacto el disolvente con la droga en *E*. Después comienza su circulación. Debajo de la válvula *V* hay un ensanchamiento esférico al que van soldados una serie de tubos de plomo, por lo menos 4. Estos tubos conducen al cilindro de lavado sobre cuyo fondo abocan. Cuando se abre la válvula *V* fluye por ellos la disolución extractiva y atraviesa el ácido sulfúrico diluido al que cede el alcaloide que lleva. El benzol o el toluol libres ya de alcaloide fluyen a través del

tubo grueso *D* al depósito *R*, de donde una bomba centrífuga lo sube a *R* de aquí vuelve a *E*, cayendo por la regadera sobre la nuez vómica.

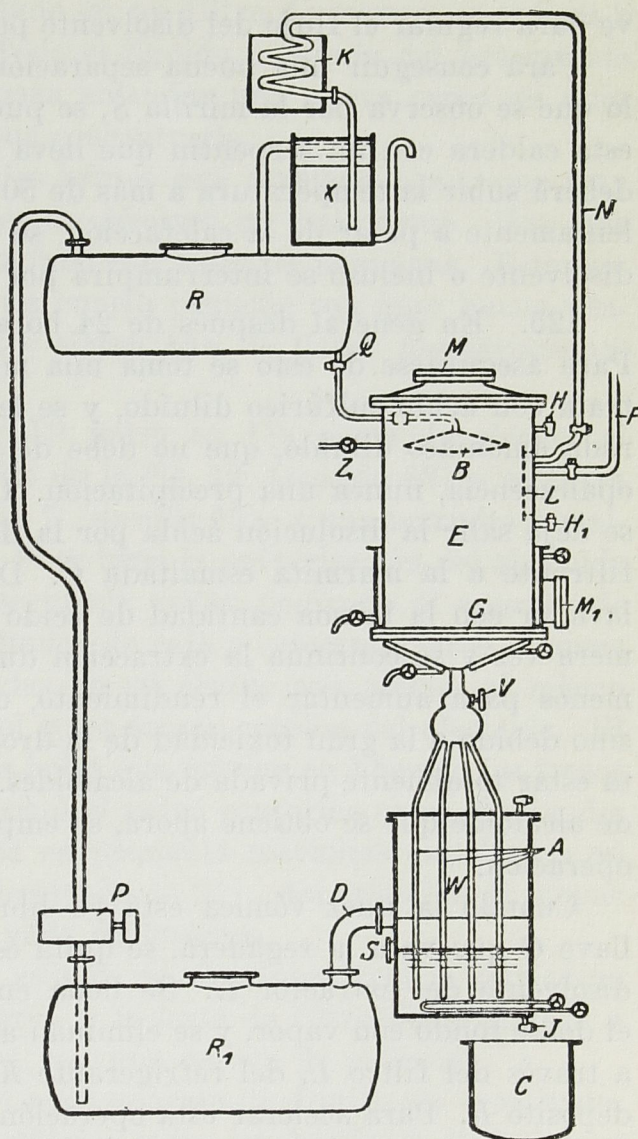


Fig. 28.—Aparato de extracción para nuez vómica.

Siempre debe de cubrir las nueces el disolvente en *E*. El tubo de nivel *F* al que llega la disolución a través del filtro metálico *L*, que se encuentra en el interior del extractor, permite este control que sirve para regular el flujo del disolvente por la regadera *B*.

Para conseguir una buena separación de las capas en el lavador, lo que se observa por la mirilla *S*, se puede calentar algo el fondo de esta caldera con un serpentín que lleva vapor indirecto. Pero nunca deberá subir la temperatura a más de 50°, si la separación se produce lentamente a pesar de la calefacción, se disminuirá la circulación del disolvente o incluso se interrumpirá por algún tiempo.

125. En general después de 24 horas las nueces están extraídas. Para asegurarse de esto se toma una muestra de la solución, que se trata con ácido sulfúrico diluído, y se le añade a la capa ácida separada amoníaco diluído, que no debe de producir más que una ligera opalescencia, nunca una precipitación. Cuando se ha conseguido ésto se deja salir la disolución ácida por la llave *J* a través de una manga filtrante a la marmita esmaltada *C*. Después se vuelve a llenar el lavador con la misma cantidad de ácido sulfúrico diluído que la primera vez y se continúa la extracción durante otro día. Esto se hace menos para aumentar el rendimiento, cosa que apenas se consigue, sino debido a la gran toxicidad de la droga que no se puede tirar hasta estar totalmente privada de alcaloides. La disolución acuosa, ácida, de alcaloide que se obtiene ahora, se emplea como ácido en una nueva operación.

Cuando la nuez vómica está ya libre de alcaloides, se cierra la llave *Q* que va a la regadera, se quita ésta y se deja escurrir todo el disolvente del extractor *E*. Se llena entonces con agua, se calienta el doble fondo con vapor, y se eliminan así los últimos restos de benzol a través del filtro *L*, del refrigerante *K* y del separador de agua al depósito *R*. Para acelerar esta operación se inyecta vapor directo por la llave *Z* por encima del nivel del agua y de la nuez vómica, estos vapores ayudan a arrastrar a los del disolvente. Después se saca la masa de nuez extraída por el agujero de hombre lateral *M*. Nota: En el disolvente se va acumulando la grasa y otros productos de la nuez vómica, y hay que destilarlo de vez en cuando.

126. De la disolución acuosa que se encuentra en la marmita esmaltada *C* se precipitan los alcaloides con disolución filtrada de carbonato sódico al 3 %, y se deja decantar durante la noche. Al día siguiente se recoge el precipitado en un filtro de manga, se enjuga o centrifuga y seca a 30-40°. Todo el líquido separado del precipitado se utiliza en lugar de agua para ablandar una nueva carga de nuez vómica.—Si sobra lejía hay que concentrarla.

La mezcla seca de alcaloides brutos está formada por trozos muy duros que resultarían difíciles de disolver en esta forma. Hay que molerlos a polvo fino en un molino con bolas de porcelana. Este molino se encuentra aislado en un cuarto pequeño con muy buena ventilación, y los hombres que los sirven han de llevar necesariamente máscara de protección.

127. Se disuelve 1 parte del polvo en 1½ parte de alcohol al 50 % en el aparato de aluminio de la fig. 19. (sección 83) y se filtra por un filtro como el de la fig. 7 (sección 12), a una marmita esmaltada de 25-30 l. de contenido. Si se teme la pulverización del alcaloide seco por su gran toxicidad, se puede evitar poniendo al aparato de aluminio para disolver un agitador de reja y colocando en él algunas bolas de madera dura lastradas en su centro con plomo, al mismo tiempo que se añade el alcohol y los trozos gruesos del alcaloide. El agitador de reja arrastra a las bolas que muelen en húmedo los trozos de alcaloide disolviendo el alcohol el polvo conforme se va formando.

La cristalización se efectúa en pequeñas marmitas esmaltadas en locales cuya temperatura no descienda de 25°. Así cristaliza la mayor parte de la estricnina y casi nada de brucina.

A la mañana siguiente se enjuga en el mismo local la estricnina bruta en una enjugadora de gres, y la torta de filtración se prensa a fondo, sin lavarla previamente, con una prensa de palanca.

Las aguas madres se llevan a un aparato de destilación esmaltado, se acidulan en él con ácido sulfúrico puro, se destila el alcohol y el residuo se pasa a una marmita esmaltada para que cristalice el sulfato de brucina bruta.

123. Se transforma la estricnina bruta en su sulfato. Sirve bien para esto un aparato como el de los cubos de morfina, fig. 20 (sección

86), con la diferencia que cada recipiente tiene una cabida de 50-80 l. en lugar de 30 l. que tenía en el caso de la morfina. Se pone en *A* 1 parte de estriénina base con 4 partes de agua destilada y se añade calentando ácido sulfúrico puro diluído, hasta que se obtenga una disolución clara ácida al rojo Congo. Se le añade 1% del contenido en alcaloide de carbón para decolorar exento de metales y después de agitarlo durante algún tiempo a 80-90° se pasa por un filtro de pliegues colocado a *B*, donde se deja cristalizar agitando y enfriando exteriormente al comienzo. A la mañana siguiente se pone en función el vacío en *C* para enjugar, apretándose la torta (a diferencia de la morfina) y se lava con agua destilada helada. En la lejía que pasa a *C* se precipita la base con disolución de carbonato sódico diluída, se recoge en filtro de manga, se enjuga, se seca y conserva hasta reunir una cierta cantidad de estas bases residuales. Contienen algo de brucina y hay que purificarlas por cristalización de alcohol.

La torta de sulfato de estriénina se vuelve a cristalizar si es necesario, de 5 partes de agua destilada. Las aguas madres de esta segunda cristalización se emplean en lugar de agua para disolver la torta de estriénina bruta procedente de la prensa. Generalmente después de la segunda cristalización el sulfato de estriénina está exento de brucina. Si no es así hay que volverlo a cristalizar. Para determinar el contenido en brucina en la estriénina se precipita la base con disolución de carbonato sódico, se filtra y tritura el precipitado con ácido nítrico. La estriénina pura da una disolución amarillenta, si contiene brucina es de color rojo.

La transformación del sulfato de estriénina puro en la base para obtener las sales corrientes de este alcaloide, así como la purificación del sulfato impuro se efectúa siempre en el aparato que se acaba de describir semejante al que se utiliza para los cubos de morfina.

129. *Strichnin purum praecipitatum*.—Se disuelve en *A* sulfato de estriénina en 10 veces de agua destilada caliente, se neutraliza con disolución de carbonato sódico filtrada hasta reacción débilmente ácida al tornasol, se hierve con algo de carbón para decolorar exento de metales, se filtra a *B* a través del filtro de pliegues, enfriando

exteriormente, se precipita con disolución diluída de carbonato sódico, se enfría totalmente, enjuga y seca.

130. *Strichnin purum cryst.*—Se disuelve en *A* sulfato de estriénina en 8 partes de alcohol al 30% calentando, se añade algo de carbón para decolorar, se neutraliza $\frac{1}{4}$ de hora después con amoníaco diluído hasta reacción neutra al tornasol, se filtra a *B*, enfriando exteriormente se alcaliniza fuertemente con amoníaco, se añade algo de disolución de bisulfito y se deja cristalizar. Al día siguiente se separan los cristales del agua madre, se acidula esta última con ácido sulfúrico, se destila el alcohol y precipita la estriénina en el residuo de destilación.

131. *Nitrato de estriénina:* $C_{21}H_{22}N_2O_2 - HNO_3$. Peso molecular 397. Se pone en *A* 1 parte de estriénina base con 5 partes de agua destilada y se añade muy lentamente 90% de la cantidad calculada de ácido nítrico al 15%; se agrega disolución de ácido tartárico hasta reacción débilmente ácida al tornasol, después 1% del peso del alcaloide en carbón para decolorar exento de metales, se hierve y filtra a *B*, donde se deja cristalizar. Debe de hacerse esto a una temperatura no inferior a 30°. Se separan después los cristales del agua madre por succión al vacío. Lo fundamental en esta transformación es que las lejías contengan un exceso de base y no de ácido nítrico porque si no los cristales saldrían de color pardo.

El nitrato de estriénina es un excitante administrado en pequeñas dosis; se emplea en inyecciones subcutáneas y también en pomadas. Para la destrucción de alimañas se encuentra en el comercio un nitrato de estriénina que está constituido por una mezcla de partes iguales de nitrato de estriénina y sulfato de brucina.¹

Strychnin bisulfuricun.—Se disuelve en *A* 2 kgr. de sulfato de estriénina en 12 kgr. de agua destilada, se alcaliniza débilmente al tornasol con amoníaco, se añaden 280 gr. de ácido sulfúrico concentrado puro diluído con 820 gr. de agua destilada, después 10 gr. de carbón para decolorar, se hierve y filtra a *B*, donde se cristaliza con refrigeración exterior agitando al principio con una varilla de vidrio.

¹ Se encuentra estriénina en algunos licores aperitivos, como p.e. en el "Fernet Branca".

Después de dejar estar dos días se enjuga, seca y tamiza. En las aguas madres se vuelve a precipitar la base.

132. *Strychnin sulfuricum neutrale*.—En A se disuelve sulfato de estrienina en 6 partes de agua destilada, se agrega amoníaco hasta reacción débilmente ácida, se añade carbón para decolorar, hierve, filtra a B y deja cristalizar dos días. El tratamiento final de los cristales y el agua madre es como en la preparación anterior.

133. *Brucin sulfuric, purum*.—Sulfato de brucina bruto se disuelve en A con 8 partes de agua destilada, se alcaliniza con disolución de carbonato sódico hasta reacción débilmente alcalina al tornasol, se acidula después con ácido sulfúrico diluído puro hasta reacción ácida al rojo Congo, se hierve con carbón para decolorar, se filtra a B, se añade algo de disolución de bisulfito y se deja cristalizar.

Rendimiento: De 1 000 kgr. de nuez vómica se obtienen unos 15 kgr. de brucina y 9 kgr. de brucina; pero estas proporciones no son constantes.

BERBEBINA

$C_{20}H_{18}O_4N - OH$. Peso molecular 355.

134. La berberina es una base cuaternaria con propiedades colorantes (amarilla). Se emplea en forma de sulfato en las hemorragias de la matriz, contra la malaria, y como medicamento cardíaco.

La primera materia para su fabricación es la corteza de berberi, *Cortex Berberidis radicis*, que crece espontáneo en casi toda Europa y en el Asia occidental. Cuando se compra hay que poner cuidado de que le den a uno solamente corteza. Hay proveedores que envían madera en lugar de corteza, cuya elaboración no presenta interés por su pequeño contenido en alcaloide. También la madera de raíz contiene menos alcaloide que la corteza.

El material se muele en un molino de martillos, y se extrae con alcohol absoluto en el aparato descrito en la sección 114; el extracto de 200 kgr. de berberis se concentra a 50 l. Contiene juntamente con el alcaloide muchos componentes resinosos. Se separa precipitando el primero con clorhídrico alcohólico. La adición del ácido se efectúa muy lentamente, se agita algún tiempo después de cada pequeña adi-

ción de ácido, y toma la reacción con papel de rojo Congo. Operando así, se vuelven a disolver en alcohol las resinas que precipitan en el primer momento. Si se efectúa en cambio rápidamente la adición de ácido las resinas envuelven el clorhidrato de berberina precipitado, haciendo difícil y con pérdida de substancia la purificación ulterior. Se continúa la adición de ácido en la forma descrita hasta reacción ácido al rojo Congo, se deja estar hasta la mañana siguiente, y se enjuga entonces. Los cristales que se recogen están impurificados por resina procedente de la corteza. Se pesa la torta y se pone en un mortero de bolas de porcelana con su peso de alcohol absoluto y se muele unas cuantas horas. Se enjuga entonces y la torta se vuelve a tratar en la misma forma con alcohol tantas veces como sea necesario para obtener un filtrado alcohólico totalmente incoloro.

El clorhidrato bruto obtenido se cristaliza de 15 veces su peso de agua añadiendo carbón para decolorar exento de metales.

Sulfato de berberina. $C_{20}H_{17}NO_4 - H_2SO_4$. Peso molecular 433. Poco soluble en agua y alcohol.

Para obtenerlo se disuelve la berberina base en alcohol absoluto y se le agrega una mezcla de 1 parte de ácido sulfúrico puro y 2 partes de alcohol hasta reacción ácida al rojo Congo. El sulfato de berberina se separa en forma de cristalitos amarillos.

ESERINA.—FISOESTIGMINA

$C_{15}H_{21}N_3O_2$. Peso molecular 275. Punto de fusión 102° .

135. Se presenta en forma de plaquitas cristalinas blancas, a veces reunidas en grumos. Es poco soluble en el agua, muy soluble en alcohol, éter y cloroformo. Por la acción de la luz y del aire se colorean pronto de rojo tanto la eserina base como sus sales. La sal más estable es el salicilato. Se emplea en la epilepsia, en el tétanos y sobre todo en muchas enfermedades de los ojos. La eserina se obtiene de:

Haba del Calabar, *Physostigma*, espontánea en el África occidental. Contiene aproximadamente 0,1% de alcaloide.

Dada su gran toxicidad, al molerla en el molino de martillos hay que redoblar las precauciones ya citadas para casos análogos.

Las habas molidas se mezclan con su mismo peso de paja fina y esta mezcla se humedece con una disolución al 10% de bicarbonato sódico exento de metales. Se humedece hasta tal punto que un puñado del polvo se apelotone por la presión de la mano, pero se suelte tan pronto como esta presión cese.

Se extrae con éter en el aparato tantas veces citado de la fig. 27 (sección 114). Hay que tener en cuenta que la eserina es no sólo sumamente sensible a la luz y al aire, sino que tampoco soporta temperaturas elevadas o el contacto con metales, sobre todo hierro. Todas las precauciones indicadas en la sección 114 hay que tomarlas de un modo especial para este alcaloide. Cada extracto aislado tan pronto como ha sido concentrado a algunos litros en la caldera de destilación, se separa para que el alcaloide se caliente el menor tiempo posible. Si se fabrica con frecuencia eserina es ventajoso el construir un aparato de extracción especial para este alcaloide, en que fuera de la caldera de destilación de hierro esmaltado todas las demás partes que se han de poner en contacto con la disolución del alcaloide están construídas de aluminio de 99,8%, totalmente exento de hierro.

Los extractos reunidos se concentran en baño de agua caliente hasta que comiencen a aparecer estrías en la disolución. Entonces se detiene la destilación, se diluye de nuevo con algo de éter después de frío hasta obtener una disolución transparente, y se elimina el agua que haya podido separarse.

Después se sacude la disolución con ácido acético puro al 10% hasta agotamiento del alcaloide. Para 100 kgr. de habas del Calabar es suficiente uno o dos litros. La disolución acuosa acética se lleva a una botella con tapón de corcho horadado y agitador de vidrio y se mezcla allí con carbón para decolorar exento de metales (2 gr. por cada 100 kgr. de habas extraídas), se agita el contenido de la botella durante dos a tres horas. Se filtra por un filtro de pliegues y se le añade al filtrado una disolución de anhídrido sulfuroso para su decoloración ulterior.

Caso de que a pesar de esta operación la disolución fuese aun coloreada, se pone en una botella para sacudir con tubuladura en el fondo y se le agrega éter purísimo, que no deje ningún residuo en

la evaporación. Se precipita el alcaloide con una disolución de bicarbonato sódico químicamente puro, se extrae agitando con el éter y se separa ambas capas. De la etérea se vuelve a extraer la eserina con ácido acético al 10% y se decolora la disolución acuosa acética como ya se indicó. No será entonces más que ligeramente amarillenta y de ella se puede precipitar la eserina con bicarbonato químicamente puro, se enjuga, se lava con agua destilada y se seca totalmente sobre ácido sulfúrico concentrado en desecador de vacío de vidrio topacio.

136. El producto no es aún completamente blanco. Su purificación ulterior se efectúa pasando por el sulfato. 100 gr. de eserina base bruta totalmente seca se mezclan con 5 c.c. de alcohol absoluto de una riqueza alcohólica no menor a 99,9%, enfriando exteriormente a -15° . Si no se produce disolución completa se añade algo más de alcohol absoluto. A la disolución a -15° se le agrega otra también a -15° de algo menos que la cantidad necesaria de ácido sulfúrico puro para neutralizar la eserina base, con dos partes de alcohol absoluto. Al líquido resultante se agrega seis veces su volumen de acetona anhidra pura, exenta de aceite de acetona, también fría a -15° y se siembra con algunos cristales de sulfato de eserina manteniendo siempre la temperatura a -15° . En estas condiciones la cristalización es casi cuantitativa. Para tener éxito en la operación es fundamental emplear la menor cantidad de alcohol absoluto posible puesto que estorba en la cristalización, y el trabajar a una temperatura lo más baja posible, porque a temperatura ordinaria no cristaliza casi nada. Se deja durante dos o tres horas a -15° y se enjuga entonces en una enjugadora de porcelana que se ha mantenido durante un día en la nevera, se lava con acetona a -15° y se seca en los desecadores de vacío de vidrio topacio que ya se han descrito. Se obtiene así un sulfato de eserina totalmente blanco con rendimiento casi cuantitativo. Las aguas madres se destilan añadiendo agua destilada al final de la destilación; el alcohol y la acetona se separan cuidadosamente por rectificación. De los residuos acuosos oscuros que quedan en la destilación se aísla y purifica el alcaloide como ya se ha descrito.

137. El sulfato de eserina puro se transforma en eserina base cristalizada y pura, si primeramente se precipita la base en la disolución del sulfato en la forma conocida, enjuga, lava bien y seca totalmente. Después se disuelve a 30°C . en la cantidad justamente necesaria de éter purísimo. Este éter no debe dejar trazas de residuo de evaporación, y estar recién destilado sobre sodio metálico. Se enfría la disolución etérea a -15° en una cápsula de porcelana plana que se cubre con un embudo de vidrio para protección contra el polvo, como se ha descrito en el ensayo de laboratorio para valerianato de quinina (véase sección 27), después de 2 ó 3 horas se siembra con algunos cristales de eserina, a los que se ve crecer mientras se evapora lentamente el éter siempre a -15° .

138. *Salicilato de eserina*.—Soluble en 150 partes de agua fría y 12 partes de alcohol frío. Punto de fusión 190° . Se obtiene mezclando disoluciones etéreas (en éter absoluto) de eserina base y ácido salicílico, hasta conseguir reacción neutra al tornasol; se separa en forma de agujas que se enjugan y secan al vacío en un desecador de vidrio topacio como ya se ha descrito.

Señalaremos una vez más que la eserina es enormemente sensible a temperaturas elevadas, acción de la luz y trazas de metales, sobre todo hierro (coloración roja). Además de todas las precauciones ya descritas, se utilizará para trabajar con este alcaloide un local donde no llegue toda la luz del día, que hay que mantener sumamente limpio y bien ventilado.

Las sales de eserina llegan al mercado en tubos de vidrio oscuro cerrados a la lámpara.

VERATRINA

139. La veratrina está constituída por una mezcla de varias bases. Por esto, la masa blanca y amorfa carece de un punto de fusión exacto, varía entre 145° y 155° . Su polvo irrita ya en proporciones muy reducidas las mucosas y los ojos de un modo violento, por esto cuando se opera con polvo de veratrina no se debe nunca dejar de ponerse gafas, guantes y máscara para respirar. Las mismas precauciones se tomarán cuando se trabaja con la materia prima:

Semillas de cebadilla.—Son pardo oscuras y brillantes, con una superficie rugosa de 10×2 mm. Su polvo irrita como la veratrina. Se muelen o lo que es mejor se aplastan entre rodillos giratorios, se hume-

decen con disolución de carbonato sódico y se extraen con éter como la cocaína o la eserina. Los extractos reunidos contienen junto con la veratrina cantidades importantes de grasas y aceites, además de mucílagos y colorantes, de estos últimos unos son solubles en el agua y otros en el éter. Esto es lo que determina el método de elaboración.

La disolución etérea se sacude en frío con ácido sulfúrico puro al 5%. Se sustituye el agitador tifón por un agitador corriente de brazos que dé 25 vueltas por minuto. Si se agitara con demasiada fuerza o se sacudiera se producirían fácilmente emulsiones difíciles de deshacer. Las grasas, los aceites y una parte del colorante quedan en el éter, mientras que a la disolución ácida pasan la veratrina, los mucílagos y otra parte del colorante.

Se separan ambas capas después de dejarlas sedimentar varias horas, y la disolución acuosa se vuelve a lavar en el mismo aparato varias veces con éter puro, hasta que éste quede incoloro, es decir, que no se lleve más colorante; después se trata durante varias horas con 1% de carbón para decolorar exento de metales, y se filtra por un filtro de pliegues grande. La disolución filtrada vuelve al aparato de extracción, se le pone encima una capa de éter puro, y agitando en frío se precipitan los alcaloides con amoníaco diluído; conforme precipiten los va disolviendo el éter. Esta operación debe de efectuarse muy lentamente. Se añade en pequeñas porciones el amoníaco diluído y se ensaya después de cada adición si han precipitado ya todos los alcaloides. Un exceso de amoníaco o su adición precipitada produciría una coloración parda a la veratrina que ya no se le puede quitar. Por el mismo motivo debe de ser diluída la disolución de amoníaco, de 3-4%.

Se separan las capas y se repite la purificación pasando el alcaloide a disolución acuosa por nuevo tratamiento de la disolución etérea con ácido sulfúrico diluído; la disolución ácida se vuelve a desengrasar con éter, se decolora con carbón, y alcalinizando con amoníaco se pasa de nuevo el alcaloide al éter.

La disolución etérea clara e incolora de la veratrina se concentra en baño de agua caliente y se pasa a cápsulas planas de vidrio para su cristalización. Conforme se va evaporando el disolvente se separa

el producto en forma de copos blancos. Finalmente se enjuga, seca a no más de 40° para obtener el producto comercial. Rara vez se emplea la veratrina en forma de sus sales.

El rendimiento es de un 4-5% de la cebadilla. Para llenar el producto, debido a lo muy irritante que es, se emplean con frecuencia cajas de carga de Robert, con lo cual se evita que los obreros se pongan en contacto con él.

GENERALIDADES

140. Se ha visto por lo descrito que la fabricación de alcaloides es una industria complicada que hay que vigilar cuidadosamente. La responsabilidad del director es grande, no solamente por lo elevado del precio de las primeras materias y los productos elaborados, sino por lo delicado del trabajo.

Como en toda empresa industrial tendrá una dirección técnica y una dirección comercial ambas con conocimiento del negocio, y trabajando las dos en íntima colaboración.

Supongamos que el director comercial conozca bien su oficio y sepa aprovechar favorablemente las ocasiones de compra y de venta, encontrando para los productos elaborados mercado con buena ganancia, y que a pesar de todo el negocio no rinda bien. Desgraciadamente el caso no es raro.

A la administración le quedan dos caminos: O la liquidación que va necesariamente unida a una pérdida de capital, o la fusión con otra empresa de la misma índole, que marche económicamente bien, con una reorganización técnica llevada a cabo por el director de la empresa con la que se ha efectuado la fusión; puesto que en las condiciones antes señaladas hay que buscar la falla en la dirección técnica.

141. Se presenta la pregunta de ¿qué condiciones necesita un director técnico para hacer la empresa rentable? Son tres las que precisa:

1. Perfecto conocimiento de los métodos empleados.
2. La capacidad de tener siempre y en todas partes la vigilancia de sus fabricaciones,

3. Un gran espíritu de responsabilidad.

La primera propiedad se alcanza con el estudio y la práctica. Las otras dos tienen que ser innatas, aunque una autoeducación puede hacer mucho en este sentido.

Comenzaremos por tratar el primer punto, es decir, los muchos detalles de los métodos que un jefe de fabricación tiene que llevar en la masa de la sangre.

142. Si el rendimiento desempeña un papel fundamental en todo proceso químico industrial, es importantísimo en la fabricación de los alcaloides.

Tenemos un ejemplo en el precio de costo de los alcaloides del opio en la sección 102. Vemos allí que en la elaboración de 100 kgr. de opio a cloruro mórfico, codeína natural y narcotina, el precio del opio a mediados del año 1924 fué, aproximadamente, de 5 200 Frs. por 100 kgr., mientras que el costo de todos los demás materiales, la mano de obra, el carbón para la caldera, la electricidad, importan 230,10 Frs., es decir, 4.5% del precio del opio, y solamente 2,9% del precio de venta de los productos obtenidos. Salta a la vista la gran importancia del rendimiento. Se ha citado en la sección 57, que en una fábrica bien llevada se obtiene 97 hasta 98% de la morfina contenida en el opio en forma de clorhidrato. Es cierto que el director de fabricación no garantizará a la dirección comercial un rendimiento de más del 95% para quedar a cubierto de posibles accidentes.

La ganancia bruta importaba en la época indicada con un rendimiento de 97-98% del teórico en cloruro mórfico 2 458,90 Frs. por cada 100 kgr. de opio extraído. Para establecer la ganancia neta hay que restar de esto los gastos generales—empaquetado, salarios, dietas, gastos de oficina y viajes, entretenimiento de aparatos y edificios, contribuciones, etc. Estos gastos no representan hoy en día en una instalación de alcaloides menos de 18% del precio de venta. Importarían, por lo tanto, en nuestro caso 1 420 Frs., con lo que se nos pone la ganancia neta por extracción de 100 kgr. de opio en 1 038,90 Frs.

Es indispensable para esto que el director de fabricación produzca en forma vendible:

12,8	kgr.	de	cloruro	mórfico
0,5	„	„	codeína	natural
4,0	„	„	narcotina	

Supongamos que en lugar de 12,8 kgr. de clorhidrato de morfina no se obtengan más que 10,8 kgr. El rendimiento sería siempre del 84% del teórico pero se habría perdido el valor de 2 kgr. de clorhidrato de morfina, es decir, 1 100 Frs., y la fabricación de opio trabajaría con una pequeña pérdida. La situación es análoga en otros alcaloides.

143. Un buen químico de alcaloides no debe de olvidar nunca la sensibilidad de los productos que maneja a los agentes químicos y físicos.

La primera condición para alcanzar el rendimiento necesario está en la elección del aparato conveniente. Esto es muy difícil en la fabricación de alcaloides. El material de que está construido el aparato dependerá del estado en que se encuentre el alcaloide en la respectiva fase de la fabricación. Una disolución de quinina base en benzol no se altera por ningún metal, de modo que se puede hacer la extracción de la corteza de quina en recipientes de hierro sin que peligre la calidad del producto final. Lo mismo es cierto para la yohimbina y otros alcaloides que se extraen en aparatos de hierro o de cobre. El que la caldera de destilación del aparato de extracción de la fig. 27 sea esmaltada, no es debido a que el alcaloide no se encuentre allí en forma de base, sino a la presencia de oxalatos y acetatos. La teobromina se extrae en forma de su compuesto soluble de calcio en recipientes de madera, pero se pueden construir los extractores de metal. Se puede extraer la cafeína del hollín de café en forma de base en recipientes de madera o de metal. El meconato de morfina no sufre ninguna alteración durante su extracción del opio por estar en contacto con aluminio o con latón, porque el ácido mecónico es de muy poca acidez. En cambio el hierro sería perjudicial en este caso. Muchas veces se pueden cristalizar también en recipientes de metal bases de alcaloides, se emplean aparatos de aluminio para cristalizar de acetona la narcotina, y la diacetilmorfina, o la cafeína

Otra cosa es el problema de disoluciones neutras o aun más, ácidas, de los alcaloides que se encuentran en forma de sales de ácidos inorgánicos, o de ácidos orgánicos fuertes como el acético o el oxálico. En este caso hay que eliminar los metales, fuera de los metales nobles en cuyo empleo naturalmente no se puede pensar. Se utiliza exclusivamente fundición esmaltada, gres, porcelana y algunas veces madera o vidrio. En estos casos hay que evitar también las llaves de bronce y sustituirlas por tubos de caucho con pinzas de presión. Las sales más sensibles de ácido inorgánico son precisamente las de los alcaloides que más se emplean, la quinina y la morfina.

Hemos visto en la sección 19 que en la purificación del sulfato de quinina es inevitable el empleo de una centrífuga y se ha de obtener la sal en la forma corriente en el mercado; no se podrá por lo tanto evitar que el agua madre de los cristales puros se ponga en contacto con partes metálicas. La lejía que se obtiene está coloreada y contiene indicios de metal. Si se volviera a la fabricación se produciría un enriquecimiento metálico. Se obtendría un sulfato de quinina no limpio con un tinte ligeramente pardo, para eliminar el cual sería necesaria una nueva cristalización añadiendo mayor cantidad de carbón para decolorar que la corriente, lo que tendría como consecuencia pérdida de sustancia. Por eso se recupera siempre la quinina de estas aguas madres pasando por bisulfato para suprimir así los indicios de metal.

El aparato para obtener cubos de morfina dibujado en la fig. 20, sería indudablemente mucho más sólido y fácil de manejar, si se pudiera construir de aluminio y poner llaves de bronce en lugar de tubos de caucho con pinzas de presión. Es cierto que también así se obtendrían cubos blancos, pero las aguas madres serían de un color pardo sucio y la morfina que contienen habría que purificarla por cristalización, lo que llevaría consigo pérdida de sustancia.

144. Una fábrica de alcaloides es siempre un buen cliente de los fabricantes de hierro esmaltado. Generalmente se trata siempre con el mismo proveedor, conviniendo con él la reparación y esmaltado rápido de los aparatos que se estropean. Se tiene también una reserva de piezas esmaltadas. Son casas de confianza para aparatos esmal-

tados: J. Vögele, de Mannheim; de Dietrich, de Niederbronn (Alsacia), y Danto-Rogeat, de Lyon.

Un buen procedimiento para prolongar la vida de los esmaltes, consiste en dar varias manos de silicato de sosa diluído a los que se reciben nuevos, dejándolos secar varios días a temperatura ambiente entre mano y mano. Porque ocurre con frecuencia que el esmalte tiene orificios capilares no visibles a simple vista. Por ellos penetra el ácido corroyendo el hierro, lo que hace saltar el esmalte antes de tiempo. La protección con silicato citada ha dado buenos resultados en la práctica.

Siempre que sea posible se evitarán aparatos esmaltados con fondo plano, pues los bordes de éste representan un punto débil para el esmalte. Otro punto débil suele ser la arista viva del borde superior del aparato, aunque ésta se evita siempre que no tiene que llevar una tapa adaptada.

Para vaciar marmitas esmaltadas abiertas y de doubles fondos no se utilizarán nunca recipientes metálicos.

Las disoluciones se vacían de ellos con uno o varios sifones de vidrio como los diseñados en la fig. 29.

La varilla de madera *H* se sujeta al extremo más corto del sifón con dos anillos de goma o con bramantes. Se apoyará en el fondo del recipiente a vaciar mientras que el extremo del sifón queda sobre el precipitado, ya sea carbón para decolorar o un sedimento formado. Se vuelve hacia arriba el extremo de la rama larga del sifón que lleva al final un trozo de tubo de caucho *K*, se absorbe por éste con la boca, se cierra *K* con los dedos o una pinza de presión, con precaución se baja *K* sin mover *H*, cuando está bajo se abre fluyendo el líquido claro. Para estar seguro de que por el sifón no pasan partículas del sedimento se cuela el líquido sifonado por una manga

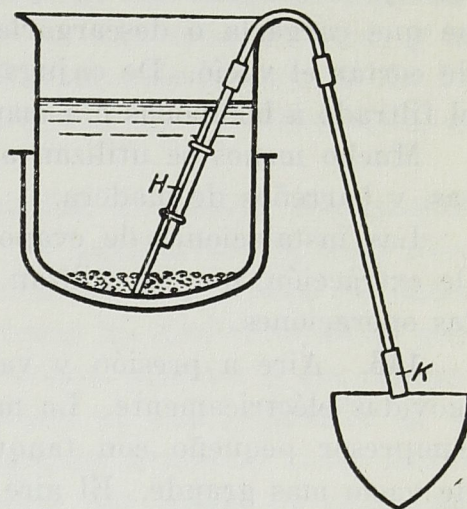


Fig. 31.—Sifón.

de franela. El sedimento se saca luego con recipientes de madera. Así se opera por ejemplo en la precipitación de la diacetilmorfina bruta por disolución de carbonato sódico (véase sección 82).

145. Juntamente con los aparatos esmaltados se emplea en una fábrica de alcaloides un número considerable de enjugadoras de gres. La fijación sobre ellas de los paños filtrantes se consigue de preferencia con cordones de amianto. Las enjugadoras se instalan sobre bases cementadas de 70-80 cm. de altura para que el obrero pueda trabajar cómodamente de pie junto a la enjugadora, cuando tiene que cargarla o descargarla, o que malaxar la sustancia después de cortar el vacío. De enjugadoras instalas en alto es cómodo pasar el filtrado a bombonas o a marmitas.

Mucho menos se utilizan aparatos como centrífugas, filtro, prensas, y barreños de madera.

Las instalaciones de evaporación en el vacío, de cristalización y de extracción, que se utilizan tanto, se han descrito en cada una de las operaciones.

146. Aire a presión y vacío se consigue con bombas rotatorias movidas eléctricamente. Lo mejor es instalar con independencia un compresor pequeño con tanque de aire comprimido y una bomba de vacío mas grande. El aire que entra en el compresor pasa antes por un filtro que lo priva de polvo. El consumo de aire comprimido es muy reducido, es en cambio importante el de vacío.

147. La duración de cada aparato es muy distinta, lo que hay que tener en cuenta para su amortización. Los extractores de hierro pueden durar 10-15 años, los aparatos de cobre o de aluminio hasta 10 años siempre que no se utilicen para la destilación de ácido acético. Las filtroprensas y las centrífugas duran 4-7 años, mientras que los aparatos esmaltados y los motores eléctricos se inutilizan con frecuencia en poco tiempo.

148. Una instalación de alcaloides consume mucha agua destilada. En muchos casos —como en la extracción del opio— es suficiente el agua de condensación de los aparatos calentados con vapor. Se reúne la que producen todos los aparatos de este tipo en un montajugos de hierro o de cobre enterrado en el suelo. De aquí se envía

por aire a presión a depósitos de madera colocados en alto en los que se deja decantar varios días antes de emplearla. Aun entonces será conveniente cerciorarse de que está exenta de hierro antes de emplearla.

En cambio para la cristalización final de las sales de los alcaloides no se debe de emplear agua de condensación. Se utiliza para ello exclusivamente agua destilada pura preparada exprefeso.

149. El consumo de vapor es mínimo en relación con el precio de los productos elaborados. La evaporación sin vacío es casi siempre imposible dada la sensibilidad de los alcaloides al calor, y el precio de la evaporación es despreciable en relación con el de los productos elaborados. No hay más excepción que la elaboración de la teobromina.

150. Se secan los alcaloides en estufas de madera con calefacción por vapor y circulación de aire. Se instalan en un local libre de polvo que no tome aire de la fábrica, en el que debe de haber además suficiente espacio para acondicionar los productos secos, pulverizarlos, tamizarlos, darles forma de cubos, pesarlos y empacarlos.

Los armarios de desecación en el vacío no son utilizables en la mayoría de los casos. Casi todos los alcaloides tienen un cierto número de moléculas de agua de cristalización que señala en cada caso la farmacopea, sería muy difícil secarlos en el vacío hasta este punto preciso. Productos como el clorhidrato de morfina en tiras o la cafeína en trozos perderían además su forma si se secan en el vacío. El consumo de vapor para secar es ínfimo, puesto que el secado se efectúa siempre a temperaturas que se diferencian poco de la ambiente.

151. El laboratorio se compone de dos secciones, la analítica y la sintética. La primera está instalada como cualquier laboratorio analítico. La sintética no solamente sirve para el estudio, como ocurre en otras fábricas, sino que hay que utilizarlo también para fabricación. Ya hemos visto como hay toda una serie de alcaloides caros como la heroína, la dionina, la codeína, la yohimbina, la cotarnina, la estipticina y otros se fabrican total o parcialmente en el laboratorio técnico.

Por este motivo el local habrá de ser amplio y cómodo, y tendrá agua, vapor, transmisión mecánica, vacío, aire a presión y naturalmente también gas. Es incluso conveniente tener dos conducciones distintas para el vacío, una servida por la instalación de vacío general de la fábrica y otra independiente que se utiliza para destilar a presión reducida y que está servida por una bomba rotatoria pequeña; así se consigue tener un vacío bastante constante para la destilación. En cambio el vacío para las enjugadoras de un laboratorio se consiguen con la tubería general de la fábrica. Todo un frente del local está ocupado por una mesa amplia cubierta de plomo, en uno de cuyos extremos se encuentran empotrados los baños de agua caliente fabricados de cobre (véase fig. 30).

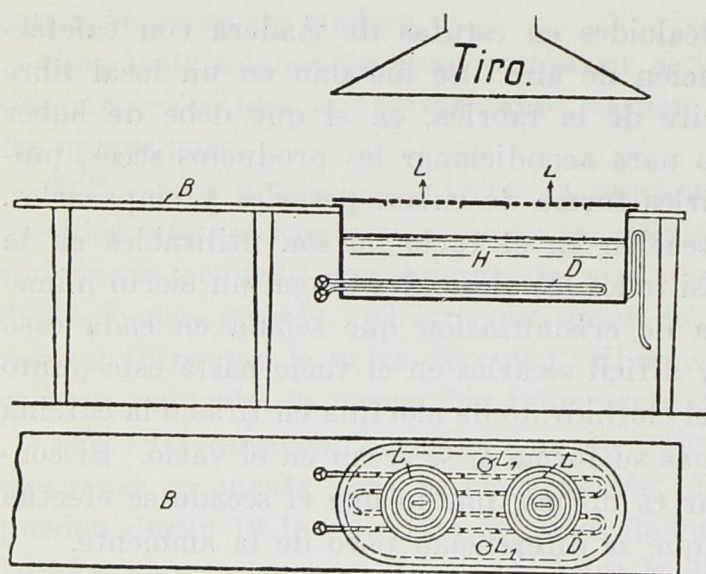


Fig. 32.—Baño de agua caliente.

H es un baño de agua caliente alargado u ovalado empotrado en la mesa. El encontrarse así lo pone a una altura cómoda para el trabajo. El nivel constante del agua en el baño se regula a unos 20 cm. sobre el fondo. Se calienta con vapor directo por una espiral de cobre con orificios. Las aberturas redondas *L L* de 40 cm. de diámetro llevan una serie de anillos de cobre

superpuestos que se envuelven con tela de algodón, sobre los que se colocan para calentarlos matraces redondos, "Erlenmeyer", cápsulas de porcelana, marmitas, etc. Para eliminar disolventes orgánicos se coloca el matraz directamente en el agua. Los pequeños orificios *L₁ L₁* de 4 cm. de diámetro, sirven para calentar tubos de ensayo

y para eliminar disolventes orgánicos en vidrios de reloj. Sobre el baño de agua caliente se encuentra una campana de tiro, colocada de manera que no estorbe en el trabajo.

Sobre la mesa de plomo se instalan además 1-2 enjugadoras de gres para laboratorio, 1 ó 2 aparatos de agitación cerrados de hierro esmaltado como la fig. 23 (sección 99), y si es necesario algunos otros aparatos de fabricación en pequeño.

A lo largo de la otra pared del laboratorio se instala una vitrina de tiro amplia, un armario de desecar de madera con calefacción por vapor y circulación de aire, una nevera, y sobre una mesa un aparato de vidrio para destilación al vacío instalado de un modo permanente.

152. Los locales de una instalación de alcaloides tienen que estar bien ventilados. Esto es sobre todo importante para aquellos en que se pulveriza y tamiza los alcaloides terminados, donde se cortan los cubos de morfina, etc. Hay que instruir bien a los operarios sobre el peligro de los productos con que trabajan. Se ahorra así mucho en indemnizaciones por enfermo y se evitan casos de muerte. Para evitar conflictos con las autoridades hay que vigilar mucho para que los trabajadores o los empleados no sustraigan productos que puedan pasar después al comercio ilegal.

153. Lo mismo que para el empleo de aparatos convenientes, hay que estudiar en cada caso la clase de productos que conviene emplear. En la descripción de cada una de las fabricaciones se señaló ya las condiciones que tienen que llenar en cada caso las primeras materias. Solamente consideremos aquí las condiciones de los productos secundarios.

154. Hay casos en que la pureza industrial es suficiente. Así se extrae la narcotina de los residuos del opio con ácido clorhídrico comercial y se precipita luego el alcaloide de la disolución con sosa Solvay corriente. El hierro que se introduce así en la narcotina bruta se elimina después por su cristalización de acetona, y se obtiene puro este alcaloide que además es poco sensible.

Sin embargo, es este uno de las pocas excepciones a la regla de que los productos auxiliares en la fabricación de los alcaloides tienen que ser totalmente puros. Su precio no representa nada con respecto

al del alcaloide para cuya obtención se emplean. Cuando por el empleo de productos auxiliares industriales se introducen impurezas como indicios de metales o resinas, no se pueden eliminar estas más que con una pérdida en alcaloide. Lo que se pierde vale fácilmente 10-20 veces más que la diferencia de precio del producto industrial al químicamente puro.

155. Los ácidos y las lejías alcalinas que se empleen serán exentas de metales, la disolución de amoníaco se la preparará uno mismo. La acetona tiene que estar ante todo exenta de aceite de acetona, no contendrá tampoco alcohol sobre todo cuando se emplee en la transformación de alcaloides en sus clorhidratos. El benzol, el cloroformo, y el éter sulfúrico no deben de dejar residuo de evaporación.

156. Hay que dedicar un capítulo especial al carbón para decolorar que se emplea en la fabricación de los alcaloides. Tiene que estar absolutamente exento de metales, sobre todo de hierro. No es esto corriente en los productos comerciales, por lo que casi siempre habrá que purificarlo digiriéndolo con ácido clorhídrico diluido y lavado después con agua destilada. Un carbón para decolorar que contenga hierro produce más daño que bien. Las sales de alcaloides "decoloradas" con él dan cristales de color rojo ladrillo. Cuando el corhidrato de morfina se maltrata así no se puede purificar más que pasando por la diacetilmorfina.

No hay que olvidar nunca que el carbón para decolorar elimina de la disolución no solamente impurezas, sino una cantidad importante de alcaloide. Para convencerse se puede hacer la siguiente experiencia: Se pone en un tubo de ensayo 1 c.c. de las últimas aguas madres de la sal de Gregory, un líquido espeso de color pardo oscuro, se diluye con 8 c.c. de agua y se calienta la disolución con 1,5-2 gr. de carbón para decolorar y se filtra. El filtrado es casi incoloro. Todas las impurezas han sido absorbidas por el carbón. Pero no solamente estas sino también los alcaloides. Nos convencemos de ello añadiendo amoníaco que apenas si produce un ligero enturbiamiento.

Es por lo tanto importante emplear el carbón para decolorar con precaución y sobre todo limitándose a lo estrictamente necesario, 0,5-1% del peso del alcaloide suele ser suficiente. En los casos en

que no es eficaz se renuncia a su empleo. Actúa bien en disolución débilmente ácida por ácidos inorgánicos, su acción en medio neutro es mucho menos marcada, y carece de efecto en medio alcalino. En disoluciones de alcaloides en disolventes orgánicos es su acción decolorante escasa o nula. Pero cuando estas disoluciones contienen resinas en suspensión fina la adición de carbón facilita su filtración. De todos modos nunca se debe añadir carbón de un modo irreflexivo, sino solamente en casos en que la experiencia haya demostrado su utilidad; y aun entonces no se añadirá más que la cantidad menor posible. "Excesos" de carbón para decolorar van siempre acompañados por una pérdida importante de alcaloide.

157. Tienen mucha importancia las temperaturas a las que se calientan las disoluciones de alcaloides y la temperatura a que se concentran sus disoluciones. Deberán de ser siempre lo más bajas posible. Los aparatos de evaporación en el vacío se calentarán siempre por agua caliente y nunca por vapor directo, la misma precaución se tomará con los aparatos para cristalización de disoluciones de alcaloides sensibles en ácidos inorgánicos, tal como sucede con la quinina y la morfina. También los embudos para filtración en caliente como el señalado en la sección 7 se calentarán con agua caliente y no con vapor a presión.

Para convencerse del valor de estas precauciones que enseña la práctica puede hacerse la siguiente experiencia: Se disuelven 50 gr. de sulfato de quinina puro colocado en una cápsula de porcelana en 1.5 l. de agua destilada calentando a 85° en baño de agua caliente y se deja enfriar por la noche. A 15° cristalizan 45-47 gr. de sulfato de quinina. En una segunda cápsula de porcelana se calienta la misma cantidad de sulfato de quinina con la misma cantidad de agua en baño de aceite a la ebullición substituyendo el agua evaporada por agua destilada y manteniéndola así durante 8 horas. Se va produciendo en el borde del líquido una costra resinosa que va aumentando. Después de las 8 horas se disuelve la resina amarilla por adición de una pequeña cantidad de ácido sulfúrico puro y se deja cristalizar también a 15°. Se obtienen solamente 40-42 gr. Indudablemente la diferencia entre las dos experiencias representa la quinina

que se ha resinificado. Pero la resinificación provoca no solamente una pérdida directa en el rendimiento, sino que hace perder también por dificultar la cristalización. A temperaturas elevadas se resinifican la mayor parte de los alcaloides, no solamente en contacto del aire sino también en atmósfera cerrada e incluso en el vacío.

La calefacción por agua caliente en lugar de vapor evita también otra pérdida posible por sobrecalentamiento acompañado de ebullición tumultuosa y derrame del líquido.

De lo descrito se puede deducir la gran cantidad de pequeños detalles técnicos intervienen en la rentabilidad de una fábrica de alcaloides. Se comprenderá ahora que solamente una larga práctica puede proporcionar la primera de las condiciones necesarias para un buen director de fabricación.

158. La segunda condición es que debe conservar en todo momento el control absoluto de toda la fábrica. Esto es mucho más difícil que lo que pudiera creer el principiante. El director tiene que saber cuantitativa y cualitativamente lo que ocurre en cada momento en cada taller. No puede dejar de inspeccionar ninguna fase de la fabricación. Su contabilidad técnica tiene que ser clara y exacta. El peso de las primeras materias se controla y se apunta, se hace de ellas un análisis doble y se registran también los resultados.

159. Daré como ejemplo una visión de una extracción de quinina. El molinero apunta en un libro la cantidad de corteza que recibe para moler. El peso lo controla él mismo, el contenido en quinina se lo da el laboratorio. Se controla regularmente si el polvo de corteza es lo suficientemente fino. Si no es así taerá cuenta apartar las últimas fibras correosas y volverlas al molino con una nueva carga de corteza. Hay que evitar pérdidas en forma de polvo. No solamente disminuyen el rendimiento, sino que son perjudiciales para la salud de los obreros. Una o dos veces al mes se revisará el interior del molino y se substituirán por nuevas las barras de acero desgastadas.

El molinero pasa al maestro de extracción la corteza molida, este tiene que anotar el peso recibido y su contenido en quinina y poner cuidado de que la corteza sea del grano de polvo conveniente.

El ensayo de las disoluciones bencénicas del extractor se efectúa por el practicante, el director de fabricación decide cuando la extracción ha terminado. De tiempo en tiempo toma personalmente una prueba del extractor y la lleva al laboratorio donde él mismo ensaya la quinina. El personal de los extractores no tiene siempre los mismos intereses que el director y que la fábrica, sobre todo cuando cobra una prima de producción. Busca entonces terminar lo más pronto posible las cargas aunque esto vaya en contra del rendimiento. Una de sus trampas consiste en diluir la disolución bencénica de quinina que para su análisis se saca del extractor, con benzol exento de quinina, para asegurarse de que el director dará por terminada la extracción. Hechos como este ocurren con frecuencia en todas las instalaciones y el director no los puede descubrir más que haciendo de vez en cuando ensayos de control efectuados personalmente. Se asegurará con frecuencia que los extractores se cargan cada vez hasta la llave *K* (sección 3) y que la masa filtrante del filtro *F* se cambia con la suficiente frecuencia para que la disolución bencénica filtre rápidamente. Debe tomar con frecuencia muestras del benzol extraído con aguas sulfúricas en el cilindro de lavado (fig. 5) para cerciorarse de que ha sido bien lavado de la quinina. De tiempo en tiempo controlará personalmente el interior de uno de los extractores dados como limpios por el personal que los sirve. Cada semana hará un inventario del benzol (cosa que se logra con un poco de practica en 5-10 minutos) para conocer la pérdida de benzol por kilogramo de quinina. Pondrá cuidado de que no se retiren nunca los recipientes de seguridad de debajo de las calderas de neutralización. Puede parecer esto una advertencia supérflua. Pero en realidad no lo es. Sucede a veces que un operario busca un recipiente para poner en él una disolución cualquiera, y sin pensar mucho toma el primero que encuentra. Si ocurre después un desgracia con el tubo de caucho de la caldera de neutralización y se vierte su contenido, sucederá que no se tiene ningún recipiente a mano para recogerlo. Y el responsable de la pérdida no es el obrero sino el director de fabricación.

Controlará también regularmente si los filtros de manga y los paños filtrantes de las enjugadoras han sido bien lavados. La vigilancia

de la neutralización en la caldera de neutralizar, la determinación de la cantidad de agua en las tortas de las enjugadoras y de la centrifuga, y la purificación de la quinina de las aguas madres del bisulfato podrá encargárselo a un practicante de confianza. Este vigilará también las operaciones de cristalización y analizará el sulfato de quinina ya terminado.

160. Es de gran importancia la contabilidad técnica. Daremos a continuación una idea de como se lleva en una instalación pequeña o mediana de alcaloides. En una fábrica más importante se lleva por especialistas en la materia y su descripción saldría de los límites de este libro.

De la contabilidad de la fábrica tiene que poderse deducir de un modo claro:

1. Las entradas de materias primas y productos auxiliares.
2. Los jornales empleados.
3. La energía consumida.
4. El consumo de vapor.
5. El consumo de agua.
6. Los gastos especiales efectuados.
7. La cantidad de producto elaborado que se ha entregado.

El director técnico no tiene que ocuparse del precio de las materias primas y de los productos auxiliares. Su labor se limita a conseguir el mejor rendimiento posible partiendo de una cantidad determinada de materia prima con los menores gastos de transformación posibles.

El director de fabricación llevará los libros siguientes:

1. Libro de entradas para materias primas y productos auxiliares: Se emplea como tal un cuaderno en octava para copias con páginas numeradas, un cuaderno de vales. Las copias pasan como recibos al almacenista. El director de fabricación pasa todas las semanas los datos de este libro así como los de todos los demás libros auxiliares a las rúbricas correspondientes del libro principal de fabricación. En las hojas copiadas se pone con lápiz de color la nota "Pasado al L. F. página..." Hay que señalar mucho que en cada vale no se debe de anotar más que un solo producto. Esto permite a la

oficina comercial clasificar los vales en series correspondientes a cada producto. Con frecuencia se tienen varios libros de vales de diversos colores, p.e. azul para materias primas, rojo para productos secundarios, blanco para gastos especiales, etc.

Muestra de páginas del libro de vales.

El departamento de quinina recibe del almacén:

5,000 kgs. de corteza de quina
7,88%.

Pasado el 10. IX. L.F. página 3.
7. IV. 1926. Firma.

El departamento de alcaloides del opio recibe del almacén:

10 Bombonas de acetona "calidad
para pólvora".
600 kgs.

Pasado el 16. IX. L.F. página 28.
12. IV. 1926. Firma.

En una fábrica de alcaloides grandes recibirá el director todos los productos del almacén de la fábrica. No debe de pedir exclusivamente la cantidad necesaria para el gasto de un día, sino que será mejor que pida lo que necesite para algunos días. Así se ahorra tiempo en el taller y en el almacén. Para conservar los géneros que pide del almacén general dispone el director de un pequeño almacén junto a las instalaciones. Debe de tener este muros sólidos, y una puerta fuerte de hierro de la que guardarán la llave el director y sus ayudantes de confianza.

2. Libro de jornales: Para cada obrero se lleva un libro de horas y jornales. Se utiliza una libreta en octavo que llena todos los días el encargado. El director de fabricación (en grandes instalaciones el calculador) pasa cada 14 días un extracto al libro de fabricación.

Modelo de libro de horas del obrero B.:

1. IV.	Número total de horas.....	8	
	Para alcaloides del opio.....		5
	Para yohimbina.....		3
2. IV.	Número total de horas.....	8	
	Para alcaloides del opio.....		4
	Para teobromina.....		4

3. Libro de fuerza: Al jefe de cada sección, p. e. de la quinina, de los alcaloides del opio, etc., se le entrega un libro de fuerza, un cua-

dermo en octavo en el que apuntará el número de horas durante las que se han gastado fuerza y para qué objeto. Como se conoce el consumo en kilowatios de cada uno de los aparatos, será fácil controlar el gasto con los datos del contador. También el libro de fuerza se pasa cada 8 ó 14 días a libro de fabricación.

Modelo de libros de fuerza.

1. IV.	Extractores de opio.....	6 Horas
	Aparato de cubos.....	8 „
	6 Enjugadoras para alcaloides opio.....	5 „
	Centrífuga para sal de Gregory.....	3 „
	Agitador para codeína.....	4 „
	Molino para corteza de quina.....	7 „

4. Libro de carbón: Circula en la fábrica un libro general de carbón en el que el fogonero inscribe como entrada el consumo diario para calefacción de las calderas, y el director de fabricación su consumo como salida. Naturalmente las cifras de entradas y de salidas habrán de casar. Por el tipo de la fabricación, el director no puede más que calcular de un modo aproximado el reparto del carbón; lo deducirá de la superficie de calefacción de cada uno de los aparatos que consumen vapor. No se puede nunca alcanzar una exactitud grande. Con lo elevado del precio de los alcaloides y el relativamente pequeño consumo de vapor en su fabricación, tiene poca importancia, el que se atribuya a un producto o a otro una cantidad mayor o menor de carbón. Lo que sí es indispensable es el repartir entre todos el consumo total del carbón.

Muestra del libro de carbón que circula entre los jefes de taller:

	Consumo del fogonero en la caldera kgr.	Consumo de las secciones.			
		Quinina kgr.	Alc. opio kgr.	Teobromina kgr.	Yohimbina kgr.
1. IV.	2 200	1 500	300	300	100
2. IV.	2 000	1 400	400	200	—

El carbón necesario para la calefacción del laboratorio, oficinas, y almacén generalmente no se cuenta aparte sino que se reparte entre el consumo de las secciones de la fábrica.

5. El consumo de gas que salvo raras excepciones carece de importancia, y que además no lo suele efectuar más que en el laboratorio se reparte a ojo entre las secciones. Cuando hay un consumo importante, p.e. para calefacción de un autoclave, se instala un contador especial y se anotan sus lecturas.

6. El gasto de agua tiene muy poca importancia y como el gas se reparte a ojo entre las fabricaciones.

7. Gastos especiales: Se entienden por tales:

A. Aparatos pequeños como matraces, embudos, material de gres y de porcelana, marmitas esmaltadas pequeñas, cuchillos para el opio y para los cubos, remos para agitar, etc.

B. Paños para filtrar, papel de filtro y masa filtrante, tapones de corcho y goma, tubos de vidrio, tamices, etc.

C. Todas las reparaciones de los aparatos.

A los gastos especiales se les da entrada en un libro auxiliar, Libro de G. E., e inmediatamente se les da salida en la sección correspondiente, pasándolos al libro de fabricación en la sección que les corresponde.

Naturalmente tienen que corresponderse las cifras de entradas y salidas de gastos especiales; la cifra de entradas se pasará al libro de fabricación. En general no se hace inventario de los aparatos que figuran como G. E.; se registra su costo ya directamente como gasto. Es éste el mejor método para todos los aparatos que están expuestos a un desgaste rápido.

Para determinar los gastos especiales se llevan dos libros auxiliares. El primero para gastos especiales *A* y *B* se lleva como el libro de entradas de primeras materias y productos auxiliares, con la diferencia de que en los G. E. se anotan los precios y se pasan luego al libro de fabricación, mientras que en las primeras materias y productos auxiliares solamente se anotan las cantidades como ya se ha señalado.

Ejemplo de libro de vales para gastos especiales.

	El almacén da:	Frs.		El almacén da:	Ffs.
16. IV.	100 m. Lienzo p. filtrar	180	18. IV.	10 cacerolas esmaltadas	40
	Repartidos en:			Repartidos en:	
	Quinina Frs. 75 L.F.	P. 6		Quinina Frs. 20 L.F.	P. 6
	Alc. Opio „ 80 L.F.	P. 34		Alc. Opio „ 20 L.F.	P. 34
	Cocaína „ 25 L.F.	P. 80			

Las fábricas de alcaloides de mayor importancia tienen sus talleres de reparación propios, en los que hay carpintería, taller mecánico, incluso calderería. Cuando hay que hacer una reparación, el director de fabricación envía juntamente con el aparato a reparar una nota de orden al director de taller. Este último lleva para su taller una contabilidad semejante a la de las instalaciones químicas, y devuelve el aparato con una nota de entrega; en ésta se especifican por separado los gastos de material y de mano de obra. El director de fabricación anota estos datos en la copia de su orden al taller y de aquí la pasa después al libro de fabricación. Cuando no se dispone de taller de reparaciones propio, en la copia de la factura de la casa que haya hecho la reparación.

Ejemplo del libro de reparaciones.

5. IV	A la cerrajería para reparación:	7. IV	Recibido de la cerra- jería:	
	3 Válvulas de vapor.		Reparación de 3 válvulas de vapor.	
	Para alc. del opio L.F.		Material Frs. 2.—	Frs. 7
	p. 17.		Jornales „ 5.—	
	Firma.		Frs. 7.—	
			Firma.	

8. Entrega de productos terminados: La entrega en el almacén de productos terminados se efectúa con hojas de entrega con numeración correlativa (Cuaderno con calco). En cada hoja de entrega no se debe de inscribir más que un solo artículo. Lo mismo que en

las hojas para primeras materias y productos secundarios se pueden emplear aquí también hojas de distintos colores para los diferentes productos: pardo para quinina, gris para alcaloides del opio, etc. Se pasa al libro de fabricación con fecha de la entrega y número de la hoja de entrega.

9. El libro de fabricación: Se emplea para él un libro sólido bien encuadernado, de 30 × 38 cm., con índice. Para cada fabricación se dedica una serie de páginas dobles, según su importancia. Lleva una serie de columnas en las que se van pasando de un modo regular los extractos de los libros auxiliares; a un lado las entradas, al otro las entregas.

Libro de Fabricación, página izquierda.

Sulfato de Quinina.

Fecha	Corteza Quina		Benzol kgr.	H ₂ SO ₄ kgr.	Sosa Solway kgr.	Sosa Cáustica kgr.	Carbón para decolorar kgr.	Carbón toneladas	Agua m ³	Kilowatt	Jornales	Gastos espe- ciales Frs.
	kgr.	%										

Libro de Fabricación, página derecha.

Sulfato de Quinina. Entregas.

Fecha	Nr. de la nota de entrega	Al almacén	Para Clorhidrato	Para Bromuro	Para Bisulfato	Para Valerianato	Para Euquinina	Observaciones

El número de columnas depende del de productos auxiliares que se necesitan en cada fabricación. Para la corteza de quina, la cascarrilla de cacao o la corteza de yohimbo de las que no se obtiene más que un solo alcaloide, hacen falta pocas columnas; se necesitarán en

cambio muchas para el opio del que se obtienen morfina, codeína natural y narcotina. En las salidas habrá que diferenciar entre los productos que pasan al almacén para su venta (hay que anotar para estos el número de la hoja de entrega) y los que se emplean dentro del mismo departamento para su transformación en otros derivados; p. e. sulfato de quinina para hacer clorhidrato, bisulfato, etc. Naturalmente para el cálculo de rendimientos se tendrá en cuenta la suma de los productos obtenidos.

Un libro de fabricación bien llevado dá una idea clara de la marcha de la fábrica. Se ve en él sin más la cantidad de primeras materias y productos secundarios consumidos así como la carga por jornales, vapor, etc. Después de efectuar el inventario se podrán hacer los cálculos sin dificultad. Sobre todo en un período largo de fabricación tiene un valor grande este libro, bastará comparar distintos espacios de tiempo para poderse hacer cargo sin más de las mejoras o retrocesos en la fabricación.

161. Manejando productos tan caros como los alcaloides es conveniente hacer por lo menos cada trimestre un balance de primeras materias, productos auxiliares y sustancias ya elaboradas, pudiendo así cerrar un capítulo del libro de fabricación. El director de fabricación no dejará de hacer también un inventario rápido cada vez que tenga pocos residuos en forma de lejías u otros residuos, estos inventarios rápidos le permitirán saber si va a alcanzar el rendimiento esperado. Solamente así conservará el control sobre su fabricación y mantendrá su autoridad sobre sus subordinados.

La media de los cálculos para cada período de fabricación es lo que se llama cálculo normal, del que diferirán más o menos cada uno de los cálculos, sobre todo por las distintas condiciones de trabajo en las diversas épocas del año. El cálculo normal pasa a la sección comercial como base para el cálculo del precio del producto a vender. Dentro de la fábrica sirven para ver el rendimiento de los diversos períodos de trabajo.

162. En una fabricación de importancia es natural que el director de fabricación no pueda hacer todo este trabajo. Tiene como colaboradores otros químicos y practicantes. La institución de los practicantes tiene con frecuencia una

importancia grande para el rendimiento del químico. Con frecuencia rinde el practicante mejores servicios que el químico de formación académica. Se ve esto de un modo especial en la fabricación de los alcaloides. Esta gente que se ha formado en su juventud trabajando como mancebos de farmacia, ayudantes de droguería o en una farmacia de hospital, han pasado por un aprendizaje mucho más duro que los alumnos de las escuelas superiores. Han tenido que aprender a conciencia las principales operaciones del análisis y la síntesis, y a la soldadura que han adquirido se une con frecuencia la inteligencia natural y responsabilidad profesional. He conocido en mi carrera practicantes capaces de llevar a cabo rápidamente y con gran precisión la valoración más delicada de alcaloides al mismo tiempo que se les podía confiar la síntesis de alcaloides raros como heroína, cotarina, estrienina, dionina, etc.

163. La tercera condición que hemos señalado como necesaria para un jefe de fabricación es el sentido de la responsabilidad. Este se manifiesta sobre todo al cerrar el año.

Al llegar a este momento un jefe técnico concienzudo procurará llevar a producto final todas aquellas sustancias que se encuentran en forma de productos intermedios, y las aguas madres las pondrá en forma fácil de analizar. Su inventario anual será claro e indudable si durante el transcurso del año ha estado bien al corriente de la fabricación por medio de inventarios parciales y una contabilidad meticulosa. No podrá haber una duda en los números puesto que solamente se encontrará en forma medio terminada una cantidad muy pequeña del rendimiento anual. Alteraciones en la fabricación se encuentran señaladas en el *L. F.* y podrán explicar pequeñas diferencias en las ganancias.

Muy distinto será el inventario para un director inepto o descuidado. Se encontrará con que tiene un cantidad crecida de residuos en cubas, marmitas y bombonas y habrá de "suponer" un contenido de alcaloides a estos residuos para equilibrar en cierto modo su balance.

Una dirección comercial cuidadosa no aceptará un inventario en esta forma, sino que exigirá que se elaboren todos los residuos para transformarlos en productos vendibles. El director de fabricación se podrá defender aduciendo que "que no es posible la elaboración inmediata de todos los residuos porque dificultaría la fabricación en marcha". No queda entonces a la gerencia más solución que detener en

los talleres correspondientes la fabricación en marcha, y exigir que antes de volverla a emprender se elaboren separadamente todos los residuos. Una fábrica que extraiga diariamente 100 Kgr. de opio tiene una producción anual de alcaloides de 2-3 millones Frs. según que produzca principalmente morfina ó codeína, dionina y heroína. Y esto no son las cifras de producción de una fábrica importante de alcaloides. Si al director de fabricación le faltan 15% de los alcaloides esperados y pretende que los tiene en precipitados, lejías y otros residuos, se trata de una suma de 300,000-450,000 Frs. cuya existencia vale la pena de investigar. Si resulta que de los residuos se puede recuperar la mitad de lo que falta, será ya un resultado beneficioso; pero también entonces será la pérdida importante.

164. Se habrá notado que en esta parte especial he dado mucha importancia a la descripción de las extracciones. El motivo está en que las instalaciones de alcaloides solamente son rentables si se hacen sus extracciones. Las instalaciones de extracción son con mucho las más caras de esta industria y su manejo la parte más molesta de la fabricación. Esto lleva aún hoy a los químicos y a los comerciantes a la idea de comprar los productos de la extracción de otras fábricas que se dedican a hacerlos, actuando como comerciantes intermediarios. Cabría comprar estos productos a medio elaborar y transformarlos con beneficio en otros ya terminados; p. e. transformar sulfato de quinina en clorhidrato, valerianato o etilcarbonato, o clorhidrato de morfina en codeína, diacetilmorfina, etc.

Esta idea es falsa. Las fábricas de alcaloides obtienen hoy ellas mismas todos estos productos y no tienen ningún interés en que otras fábricas químicas vengan a hacerles la competencia. Veamos en algunos ejemplos como lo pueden evitar.

Todas las grandes instalaciones de alcaloides producen ahora además de clorhidrato de morfina, dionina, heroína, y apomorfina. Por convención entre ellas ponen el precio de la morfina tan alto con relación al de sus derivados que no trae cuenta fabricar estos empleando la morfina como primera materia, lo que hace la vida imposible a una fábrica que carezca de instalación para extraer el opio. Lo mismo ocurre con la fabricación de derivados de la quinina partiendo de sul-

fato de quinina en lugar de corteza de quina, con la fabricación de sales de teobromina partiendo de ésta en lugar de cascarilla de cacao, y con todos los demás alcaloides.

Hace veinte años era aun rentable la fabricación de euquinina con sulfato de quinina, de codeína con clorhidrato de morfina y otras por el estilo. Trabajaban en ello una serie de fabricantes que carecían de instalaciones de extracción. Hoy no pueden seguir fabricando con éxito económico más que los que parten de la primera materia correspondiente, es decir los que pueden disponer del capital necesario para adquirir las costosas instalaciones y comprar grandes cantidades de primeras materias caras. Para hacerse una idea basta señalar que el costo de una instalación de extracción para producir solamente 20 Kgr. de sulfato de quinina al día es por lo menos de 200,000 Frs. (sin contar la instalación de calderas y los edificios de fábrica) mientras que el de la maquinaria para transformar la misma cantidad de sulfato de quinina en euquinina no es superior a 20,000 Frs.

INDICE ALFABETICO

- Acetona, calidad para la fabricación de la pólvora: 56.
Acero "Apollo": 48.
Acido carbónico, como precipitante de la teobromina: 103, 106.
Acido clorhídrico, alcohólico, preparación: 70.
Acido clorosulfónico: 74.
Acido quinotánico: 74.
Acido quinovatánico: 13.
Acido valeriánico, purificación: 13.
Agitador tifón: 22, 91.
Agua destilada, consumo: 140.
Aire a presión: 140.
Alcaloides de la quina: 12.
Aparatos, duración de los: 140.
Apomorfina: 98.
- Balance anual: 155.
Baño de agua caliente: 142.
Bases del Strychnos: 121.
Benzoilación con ácido benzoico y oxiloruro de fósforo: 113.
Benzoilación con cloruro de benzoino: 113.
Benzol, borrarera de: 21.
Benzol, depósito de extracción de quinina: 23.
Berberina: 128.
Brucina: 122.
Brucin sulfuric. purum: 128.
- Cafetánico, ácido: 13.
Café, hollín de: 109.
Cafeína: 108.
Cafeína-benzoato sódico: 109.
Cafeína-salicilato sódico: 110.
- Cafeína, citrato: 110.
Cálculos normales: 154.
Carbón para decolorar, su purificación: 144.
Cascarilla de cacao: 101.
Cebadilla, semilla: 132.
Centrífuga para sal de Gregory: 82.
Centrífuga para sulfato de quinina puro: 27, 28.
Cine en polvo como decolorante de disoluciones: 120.
Cinconidina: 16.
Cinconina: 16.
Clorocarbonato de etilo, fabricación: 37.
Cloruro de metilo: 94.
Cocaína bruta: 110.
Cocaína, clorhidrato: 118.
Codeína, propiedades: 110.
Codeína, clorhidrato: 97.
Codeína, clorhidrato de amonio y: 54.
Codeína, fosfato: 97.
Codeína natural, obtención en el Laboratorio: 63.
Codeína sintética: 71.
Codeína sintética, fabricación: 94, 95, 96.
Consumo de agua: 151.
Contabilidad industrial: 148.
Corteza de berberi: 128.
Corteza de quina: 11.
Cotarnina, fabricación: 92, 93.
Cotarnina, obtención en el Laboratorio: 66.
Cristalización, departamento para el sulfato de quinina puro: 27.

Dermosis por quinina: 30.
 Diacetilmorfina, fabricación: 83.
 Diacetilmorfina, obtención en el Laboratorio: 56.
 Diacetilmorfina, obtención del clorhidrato: 93.
 Dimetilanilina: 94.
 Dionina, fabricación: 97.
 Dionina, obtención en el Laboratorio: 72.
 Diuretina, véase Teobromina-Salicilato sódico.

Egonina: 113.
 Enjugadoras de gres, su instalación: 140.
 Entrega de productos terminados: 152.
 Eserina: 129.
 Eserina, salicilato: 132.
 Eserina, sulfato: 132.
 Esmalte, su conservación: 139.
 Esquema de la elaboración total del opio: 98.
 Esquema de marcha continua de la extracción del opio: 79.
 Esquema de puesta en marcha de la extracción del opio: 78.
 Estipticina, fabricación: 92, 93.
 Estipticina, obtención en el Laboratorio: 67.
 Estricnina, nitrato: 127.
 Estricnina, bisulfato: 127.
 Estricnina, fabricación: 122.
 Estricnina, propiedades: 121.
 Estricnina, purum crist.: 127.
 Estricnina, purum praecipitatum: 126.
 Estricnina, sulfato neutro: 128.
 Estricnina, sulfuric purum: 128.
 Etilato sódico, obtención: 75.
 Etilmorfina, véase Dionina.
 Enquinina, véase Etilcarbonato de quinina.

Flores de té: 108.

Gas, consumo: 151.
 Gastos especiales: 151.
 Gregory, sal de: 52, 82.

Haba de Calabar: 129.
 Heroína, fabricación, véase diacetilmorfina, su transformación en clorhidrato.
 Heroína, obtención en el Laboratorio: 70, 71.
 Heroína, propiedades: 69.
 Hidrastinina: 64, 69.
 Hojas de coca, extracción industrial: 114.
 Hojas de coca, propiedades: 110.

Inventario: 155.
 Isoatrópico, ácido: 113.
 Isoatropilegonina: 112.

Lactatos de alcaloides: 52.
 Laboratorios Gilbert: 110.
 Laboratorios Harrison: 45.
 Laboratorio, su instalación: 141.
 Lavado del extractor de quinina: 21.
 Libro de entradas de materias primas y auxiliares: 148.
 Libro de jornales: 149.
 Libro de fabricación: 153.
 Libro de fuerza: 150.
 Libro de reparaciones: 152.

Máquina de picar carne: 48, 77.
 Meconatos de alcaloides: 52.
 Metilegonina: 113.
 Metiletilecetona: 56.
 Metilmorfina, véase Codeína.
 Molino de martillos: 17.
 Morfina, propiedades: 47.
 Morfina, rendimiento de Laboratorio: 62.

Narceína sintética: 60.
 Narcotina, propiedades y obtención en el Laboratorio: 60.
 Nuez vómica, propiedades: 122.

Opio: 45.
 Opio, alcaloides de: 45.
 Opio, su extracción industrial: 77.

Papaverina: 45.
 Paratoluolsulfonato de etilo: 73.

Precios de coste de los alcaloides del opio: 99.

Prensa de palanca: 79.

Quinina: 11.

Quinina base, obtención: 35.

Quinina, bisulfato: 34.

Quinina, bromhidrato: 34.

Quinina, clorhidrato: 32.

Quinina, dermosis por: 30

Quinina, etilcarbonato: 37.

Quinina, extracción en el Laboratorio: 12.

Quinina, extracción industrial: 17.

Quinina, sulfato bruto: 25.

Quinina, sulfato, cálculos: 32.

Quinina, sulfato, propiedades: 34.

Quinina, valerianato: 35.

Resina de quina: 26.

Resinificación de disoluciones de alcaloides: 32, 145.

Rojo de quina: 13.

Sulfato de etilo, obtención en el Laboratorio: 74.

Sulfato de etilo, fabricación: 98.

Teobromina, costo: 107.

Teobromina, fabricación: 104.

Teobromina, obtención en el Laboratorio: 101.

Teobromina, propiedades: 100.

Teobromina, salicilato sódico: 107.

Trimetilfenilamonio, cloruro, fabricación: 95.

Vacío: 140.

Vapor, consumo en industria de alcaloides: 141.

Veratrina: 132.

INDICE GENERAL

	Pág.
Quinina.....	11
Extracción de la quinina de la corteza para fabricación y su transformación en sulfato de quinina.....	12
Clorhidrato de quinina.....	33
Bromhidrato de quinina.....	34
Bisulfato de quinina.....	34
Valerianato de quinina.....	35
Etilcarbonato de quinina, Euquinina.....	37
Alcaloides del opio.....	45
Morfina.....	47
Extracción de la morfina y su transformación en cubos de clorhidrato de morfina.....	48
Narcotina.....	64
Cotarnina y Estipticina.....	66
Clorhidrato de diacetilmorfina (Heróina).....	69
Codeína, Metilmorfina.....	71
Clorhidrato de etilmorfina, Dionina.....	72
Elaboración industrial de los alcaloides del opio.....	77
Teobromina.....	100
Cafeína.....	108
Cocaína.....	110
Yohimbina.....	119
Bases del Strychnos.....	121
Berberina.....	128
Eserina.—Fisoestigmina.....	129
Veratrina.....	132
Generalidades.....	135
Indice alfabético.....	159

