

ANALES DE LA UNIVERSIDAD DE VALENCIA

VOL. XXVI - CURSO 1952-53

CUADERNO IV - MEDICINA

MIGUEL FERNANDEZ FRESNEDA

NUEVAS APORTACIONES EXPERIMENTALES
A LA MICROQUIMIA ALCALOIDEA EN
MEDICINA LEGAL



SECRETARIADO DE PUBLICACIONES
INTERCAMBIO CIENTIFICO Y EXTENSION UNIVERSITARIA
(UNIVERSIDAD DE VALENCIA)

INTRODUCCION

A pesar de que el Laboratorio, en estos últimos años sobre todo, ha contribuido de un modo palmario a la resolución de los problemas médico-legales que la justicia plantea, son numerosos todavía los que quedan por resolver. Incluso parece que la solución de cada problema trae como consecuencia el planteamiento de otros nuevos, por aparecer en lontananza horizontes hasta entonces insospechados.

El progreso científico e industrial, por otra parte, hace que de modo continuo irrumpan en el mercado nuevos fármacos, nuevas drogas, y que éstas, por tanto, planteen, o puedan plantear, nuevos problemas médico-legales.

Hemos tratado, en este modesto trabajo que presentamos, de aportar nuestro granito de arena a la solución de uno de los problemas que surgen en el campo de la justicia, para cuya solución requiera ésta de la concluyente ayuda de la Medicina, y más concretamente, de la Medicina Legal; nos referimos a la identificación de los alcaloides en los casos de muerte por intoxicación o envenenamiento.

Largas horas de trabajo de laboratorio dieron como fruto de nuestra labor una nueva aportación al citado problema de la identificación de alcaloides, basada en el estudio de las formas cristalinas que se obtienen con los reactivos que proponemos, y a lo largo del desarrollo de este trabajo, y como sistemática del mismo, haremos un breve recorrido histórico de la intoxicación por alcaloides; sentaremos el concepto de éstos, estableceremos su clasificación; mostraremos la importancia de la microquímica alcaloidea, recopilando unas cuantas de los alcaloides más importantes, y pasaremos a nuestra contribución experimental, con el estudio

MIGUEL FERNANDEZ FRESNEDA

posterior del valor médico-legal de las reacciones, plasmando en un cuadro un esbozo de marcha analítica por microquimias nuestras, finalizando nuestro trabajo en las conclusiones.

No queremos terminar esta introducción sin agradecer públicamente los alientos y la eficaz ayuda que en todo momento nos ha dispensado nuestro maestro el Catedrático de Medicina Legal y Toxicología de la Facultad de Medicina de Valencia, Dr. D. Leopoldo López Gómez, en cuya cátedra hemos realizado este modesto trabajo, que fué nuestra tesis doctoral.

ANTECEDENTES HISTORICOS

Resulta verosímil pensar que las deletéreas cualidades de plantas venenosas deben haber sido conocidas por el hombre prehistórico, así como también debió conocer a sus expensas las mordeduras de animales y de reptiles venenosos.

Ya en la época histórica, los más antiguos escritos que han llegado a nosotros indican un conocimiento de toxicología en las primitivas civilizaciones de Egipto, India y China.

Hay unos ideogramas sumerios de más de 4.000 años antes de Jesucristo que ya nos muestran las propiedades narcóticas de la adormidera.

El papiro *Ebers* (Papyros Ebers, Joachim, Berlín, 1890) hace mención de venenos vegetales y minerales (plomo, antimonio, opio, hiosciamina).

En la farmacopea china *Pen-Tsao* de hace más de 5.000 años se cita la planta Ma-Huang, que no es otra que la ephedra.

En las *Tabletas Médicas de Asiria*, hechas de barro, que formaban parte de la librería del rey Asurbanipal, de Babilonia, se menciona frecuentemente el opio.

En el Museo de Berlín, y en la estela de los enamorados, puede verse a la reina Nefertiti (1375 a. J. C.) ofreciendo al faraón Akenaton el fruto afrodisíaco de la mandrágora.

La *Biblia*, en su Antiguo Testamento, también menciona y alude a la mandrágora. (Véase *Génesis*, cap. XXX, v. 14-16; *Cantar de los Cantares*, 7-14.)

Las traducciones de los primitivos escritos médicos sánscritos contenidos en el *Ayur-Veda* y los comentarios de CHARAKA y SUSHRUTA que han sido traducidos por WISE (*Commentary on the Hindu System of Medi-*

cine, T. A. WISE, Calcutha, 1845) indican un extenso conocimiento de venenos entre los hindúes de aquel tiempo.

En el ciclo judaico se han encontrado símbolos de papáver en las monedas de bronce de Hyrkan, príncipe y sacerdote de la raza de los macabeos.

HERODOTO refiere que los escitas se embriagaban respirando el humo de una especie de cáñamo, cuyas semillas quemaban sobre piedras calentadas al rojo.

PLATÓN afirmaba que la causa que provocaba los éxtasis de las pitonisas era una locura producida por ingestión de drogas excitantes, pues aquéllas se sometían a una especial preparación mascando las hojas del árbol consagrado al dios.

De todo el mundo es conocida la maravillosa descripción que ha legado PLATÓN a la posteridad, de la muerte de Sócrates por la cicuta, mientras sostiene con sus discípulos el sublime diálogo sobre la inmortalidad del alma.

JENOFONTE relata que el uso de los venenos era tan frecuente entre los medas que se convirtió en costumbre el que los coperos probaran el vino antes de presentarlo al rey.

Los médicos de Alejandría, un siglo antes de Jesucristo, ya daban a beber un macerado de mandrágora con vino a los pacientes que debían ser operados con el bisturí o hierro candente, con el objeto de conseguir su insensibilidad.

También en la obra persa *Ikligavat Bade* se indica que la mandrágora ingerida produce tal insensibilidad que permite amputar un miembro sin dolor.

DIOSCÓRIDES recomendaba la administración simultánea de mandrágora y opio, lo que demuestra que ya se conocía, aunque de modo empírico, el efecto de la asociación que modernamente se hace de la morfina y escopolamina.

DIODORO, de Sicilia, dice que las mujeres de Tebas poseían como preciado secreto la composición de las *nepentes* (*ne*, privador, y *penthos*, pena).

HOMERO cita también las *nepentes*, y VIREY, al estudiar a qué especie se refería HOMERO al citar las *nepentes*, dice que parece ser el *Hyosciamus Datura*.

NUEVAS APORTACIONES EXPERIMENTALES

TEOFRASTRO conoció el opio y lo cita en su célebre obra titulada *Historia de las plantas*, con el nombre de *meconion*.

HIPÓCRATES nos cuenta la intoxicación de la hija de Pausanias por comer un hongo crudo.

PLINIO en su *Historia Natural* dice que la raíz de *aquimenea* macerada con vino produce una bebida que da lugar a intensas alucinaciones. Esta *aquimenea* se ha llegado a identificar con el cáñamo indiano.

En la época de Claudio y Nerón tenemos a la célebre envenenadora Locusta, que, al servicio de Nerón, era la encargada de cometer toda suerte de asesinatos. El veneno de Locusta era a base de acónito y cicuta. Se le atribuye, entre otras, la muerte del emperador Claudio, mediante hongos venenosos, y la de su hijo Británico. Galba, sucesor de Nerón, murió por igual procedimiento.

Los antiguos utilizaban el acónito para destruir animales dañinos, y a esta propiedad alude el nombre de la variedad *Aconitum Lycoctonum* o acónito matalobos.

La Edad Media, pródiga en hechiceros que lo mismo suministraban elixires de juventud que filtros de amor, es un palpable ejemplo del conocimiento de las cantáridas y la belladona. Conocían también en ese tiempo, aunque como droga rara, el opio, dándose el nombre de *Theriaca* o *Turiaga* a electuarios ricos en opio.

En la Edad Moderna, los brujos profesionales y los desdichados que acudían a los aquelarres y pretendían tener tratos con el demonio, son un ejemplo más de intoxicación por drogas. Los brujos ayunaban cada quince días, y estas abstinencias terminaban con repetidas libaciones de licores en los que habían macerado cañamones y cabezas de adormidera machacadas, que trastornaban sus mentes. En los aquelarres quemaban en un pebetero mezclas resinosas con semillas secas de beleño, que rodeaba de una densa humareda aquel lugar. Para dirigirse a los aquelarres, los infelices iniciados tenían que embadurnarse el cuerpo con una grasa que facilitaban los brujos, compuesta de acónito, belladona y estramonio en un excipiente graso. Como se ve, todo se reducía a alucinaciones producidas por las drogas de que estaba la grasa saturada, que se absorbían por vía cutánea, y por las emanaciones de los pebeteros, que se absorbían por vía pulmonar.

Antes del descubrimiento de América ya conocían los indígenas desde remotos tiempos los efectos excitantes generales y anestésicos sobre la

mucosa gástrica de la coca, lo que les permitía hacer grandes marchas sin comer. Conocían y usaban, asimismo, del curare para emponzoñar las flechas; les eran familiares las alucinaciones y magníficas visiones coloreadas de la mescalina (*peyolt* entre los indígenas) y sabían del poder antitérmico y curativo sobre ciertas fiebres de la corteza de quina.

Los indios del Yucatán consideraban al tabaco como un dios y en sus cruentas ceremonias lo quemaban absorbiendo su humo por la boca y narices hasta quedar sumidos en completa embriaguez.

En otras partes del mundo también eran conocidos los efectos de determinadas drogas, y así, el chino LI-SHI-SHANG hablaba en el año 1578, en su libro de «Materia Médica», del opio como una droga «que cura, pero mata como un sable».

Entre las tribus indígenas de las costas occidentales del Africa, Golfo de Guinea y en el viejo Calabar era muy conocida la acción tóxica de las semillas del *Phisostigma venenosum*, que eran empleadas por los jefes de tribu como veneno de prueba en caso de delito.

El tristemente célebre «Viejo de la Montaña», cuyo verdadero nombre era *Hassan-Ibn-Sabbah-Homairi*, que llegó a ser jefe de los ismaelitas y que fundó en el castillo de Alamut, en el Kuhistán, una secta de adeptos, tramando diabólicas y temerarias empresas, empleaba el cáñamo indiano en sus secuaces, los cuales, intoxicados, obedecían ciegamente las órdenes de su jefe por atroces que fuesen las enormidades que ordenase.

Los indígenas de Goa se embriagaban con licores en los que habían macerado semillas de *Datura Stramonium* o hierba del Diablo, quedando en sopor unas veces y acometiéndoles en otras un delirio furioso con alucinaciones.

Los aborígenes de Java embadurnaban las puntas de sus flechas con el jugo del *Upas Tienté*, liana de la familia de las estrícneas.

Las damas italianas harto conocían las propiedades midriáticas de la atropina, que empleaban como secreto de tocador por encontrarse más bellas, circunstancia que ha valido pasara a la posteridad el nombre de belladona unido al de *Atropa*, símbolo de la toxicidad de dicha planta por ser, según la mitología griega, la parca Atropos la encargada de cortar el hilo de la vida.

Adentrándonos en la Edad Contemporánea vemos multiplicarse en todas las naciones el uso de los venenos vegetales, ya con fines terapéuticos, ya, por desgracia, con fines suicidas u homicidas, y son tantos los casos, que

NUEVAS APORTACIONES EXPERIMENTALES

la enumeración de los mismos sobrepasaría con mucho la finalidad que pretendemos, que no es otra que la de mostrar cómo las propiedades tóxicas de las plantas son conocidas desde remotos tiempos.

El desarrollo científico de la Humanidad, la difusión e intercambio de ideas, hace que la Ciencia progrese rápidamente y que la fase empírica que hemos expuesto, no satisfaga a los estudiosos que emplean sus esfuerzos en arrancar los secretos de la Naturaleza.

Así, vemos cómo se van extrayendo de las plantas sus principios activos obteniéndolos en forma pura y cómo, durante lo largo del siglo XIX, se van sucediendo los descubrimientos de estos principios. Vayan unos cuantos de éstos como muestra de lo dicho.

En el año 1816 se aísla del opio la morfina. PELLETIER y MAGENDIE aíslan en 1817 la emetina; poco después, en 1819, se aíslan la estricnina y la brucina; al año siguiente, en 1820, PELLETIER y CAVENTOU logran aislar la quinina. POSSELT y REIMANN consiguen en 1828 aislar la nicotina. ROBIQUET, en 1832, aísla la codeína. En la segunda mitad del siglo se aísla la cocaína en 1860; la efedrina, en 1887; la muscarina, en 1896; culminando el progreso científico en el año 1895, en el que, por primera vez, se obtiene por síntesis un alcaloide, siendo la cicutina el primero que fué sintetizado.

Al propio tiempo que se van aislando los principios activos se estudian sus propiedades físicas, químicas, farmacológicas y toxicológicas; se les identifica, en una palabra.

Todos estos adelantos son otras tantas armas que ya pueden ponerse al servicio de la justicia, puesto que, por la rápida ojeada que hemos dado a la Historia, hemos visto cómo gran número de seres pagaron con su vida la malevolencia de sus contemporáneos y, lógicamente, debemos pensar que otro gran número de seres sucumbieron por ignorancia, y concluiremos, también por lógica, que algunos crímenes de la antigüedad quedaron impunes por no poderse demostrar la causa de la muerte.

Ya la Justicia echó a faltar en algunos casos un informe pericial que diera luz sobre la naturaleza real de la muerte y por eso la Constitución Carolina de 1532 dice en su artículo 149: «Antes de la inhumación de un individuo, muerto a consecuencia de un acto de violencia cualquiera,

será examinado detenidamente por los cirujanos para que éstos den informe.»

Con todo, en los casos de muerte por principios vegetales, tuvieron aún que transcurrir más de 300 años hasta que el belga STAS, en el célebrimo "*affaire*" Bocarmé, imaginó en el año 1850 su método de extracción de alcaloides de las vísceras, con el que pudo demostrar el primer caso de que se tiene noticia de muerte criminal por nicotina.

Con el adelanto de la Ciencia y con los últimos descubrimientos se van separando de las plantas distintos principios activos, que no tienen nexos entre sí, como son las toxo-albúminas, principios hemolíticos, glucósidos, etc., y se engloba una serie de cuerpos afines con el nombre común de alcaloides.

ALCALOIDES: CONCEPTO, CLASIFICACION

El concepto de alcaloide, no hace muchos años era éste: «Substancias vegetales de naturaleza básica con un nitrógeno engarzado en un anillo cíclico y muy tóxicas.»

Esta definición ha tenido que irse modificando en virtud de nuevos hallazgos y consideraciones.

La adrenalina, de constitución química tan parecida a la hordenina y contenida en las suprarrenales y la colina, que aunque se encuentra en el reino vegetal se halla también en distintos órganos animales, son cuerpos que reúnen las características de los alcaloides vegetales y existen, sin embargo, en los órganos animales.

También en tejidos animales en vías de desintegración y putrefacción se originan unas sustancias nitrogenadas básicas: las ptomainas, llamadas también alcaloides cadavéricos, que reúnen las circunstancias químicas de la definición alcaloidea.

Otra parte de la anterior definición de alcaloide —«Con un nitrógeno engarzado en un anillo cíclico»— resulta algo incierta, ya que en la adrenalina, hordenina y efedrina no está incluido en la parte cíclica ($-\text{N}=\text{}$); ni tampoco en la colina ni en la muscarina ($\equiv\text{N}=\text{}$).

La toxicidad, finalmente, no puede considerarse característica de todos los alcaloides; pues si bien la mayoría, a dosis de unos miligramos, son mortales; otros, como la quinina, hordenina, teobromina, etc., a dosis mucho mayores, no tienen peligro alguno.

Alcaloide sería, pues, *“aquella sustancia vegetal o animal con nitrógeno básico generalmente cíclico y, por lo común, de gran toxicidad”*. (VELÁZQUEZ.)

Ultimamente, la industria está produciendo en grandes cantidades y vendiendo en el mundo entero unos cuerpos sintéticos —las aminas simpaticomiméticas—, cuyo parecido químico con la efedrina y adrenalina, así como la similitud de sus efectos son tales, que no dudamos habrán de incluirse entre los alcaloides.

Los alcaloides son en su mayoría sólidos, hay otros, líquidos, como la pilocarpina, peletierina, cicutina, nicotina, duboisina, colina y esparteína.

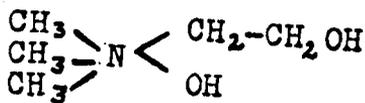
Unos alcaloides llevan oxígeno en sus moléculas; otros, carecen de él. Se ha querido relacionar su estado físico con la constitución química, y así se decía que los alcaloides sin oxígeno eran líquidos, y sólidos, los que le tenían. Esto es inexacto a todas luces.

De entre los alcaloides líquidos, la esparteína, cicutina y nicotina, no tienen oxígeno, y, en cambio, le tienen la peletierina, pilocarpina, duboisina y colina.

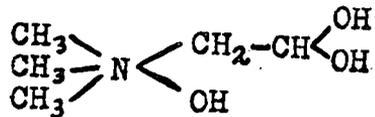
Hay, además, alcaloides sólidos que carecen de oxígeno, como por ejemplo los términos superiores de los derivados piperidínicos (a partir de la cicutina).

Con arreglo a su composición química pueden clasificarse los alcaloides en distintos grupos. Utilizamos para este fin la clasificación de KARRER, levemente modificada por nosotros.

1.º *Bases acíclicas*: Colina, muscarina, etc.

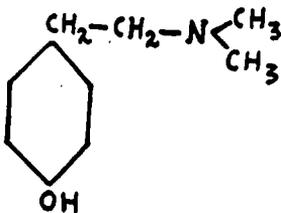


Colina

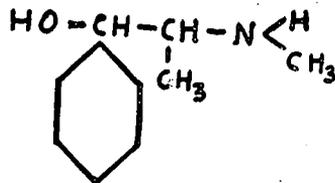


Muscarina

2.º *Aminas aromáticas*: Hordenina, efedrina, etc.



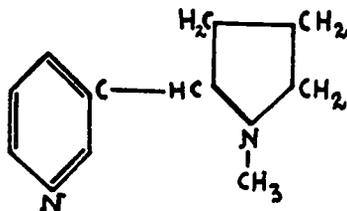
Hordenina



Efedrina

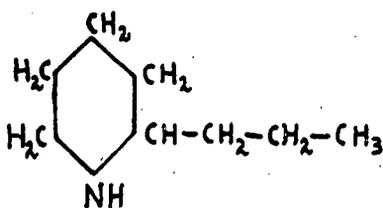
NUEVAS APORTACIONES EXPERIMENTALES

3.º Bases pirr6licas: Nicotina, higrina, etc.

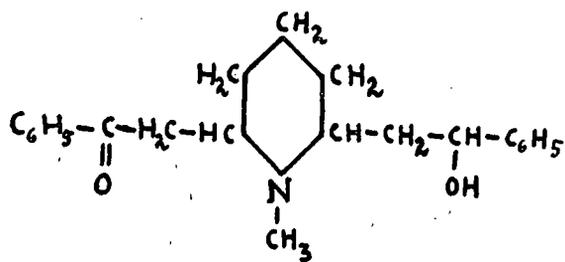


Nicotina

4.º Bases pir6dicas: Cicutina, lobelina, arecolina, etc.

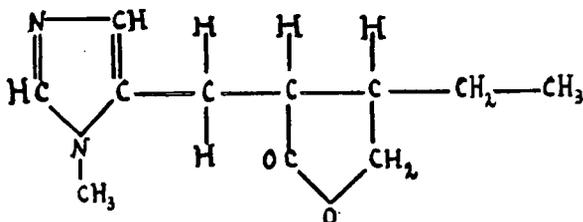


Cicutina



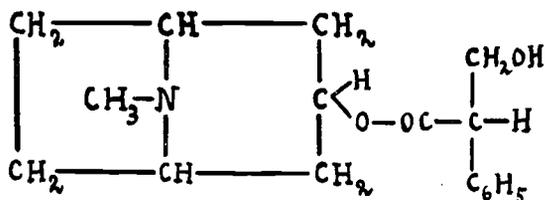
Lobelina

5.º Derivados de la glioxalina: Pilocarpina.

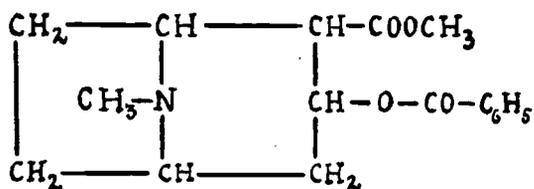


Pilocarpina

6.º Derivados pirrolídicos y piperídicos condensados: Grupo tropano, atropina, cocaína, escopolamina, etc.

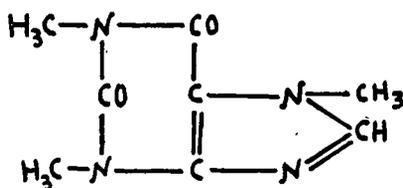


Atropina

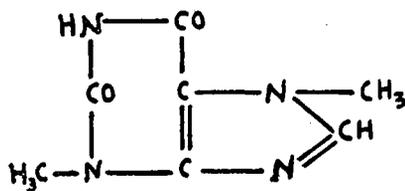


Cocaína

7.º Derivados de la purina: Cafeína, teobromina, etc.



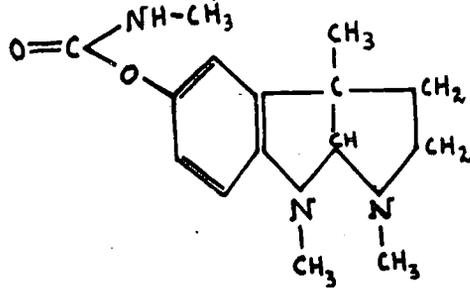
Cafeína



Teobromina

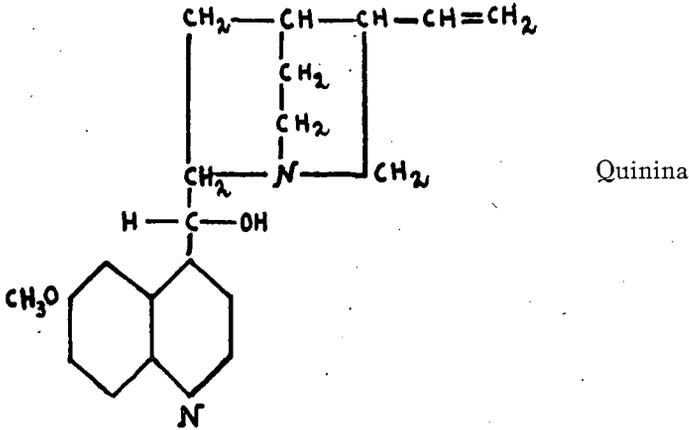
NUEVAS APORTACIONES EXPERIMENTALES

8.º *Derivados indólicos: Eserina.*



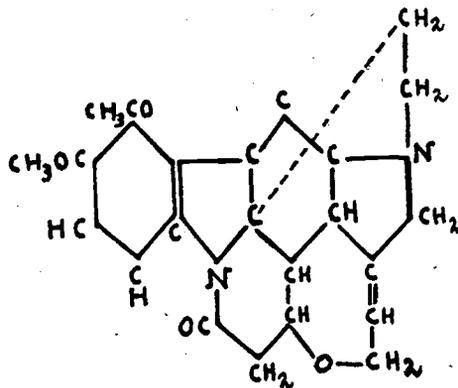
Eserina

9.º *Bases quinoleicas: Quinina, estricnina, brucina.*

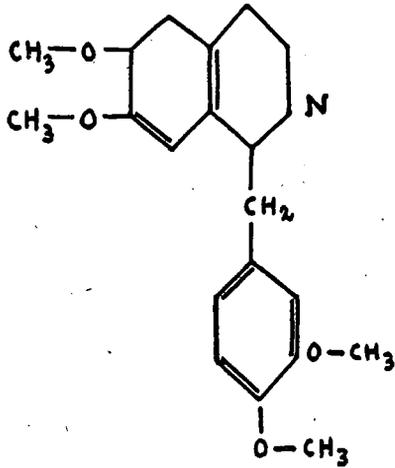


Quinina

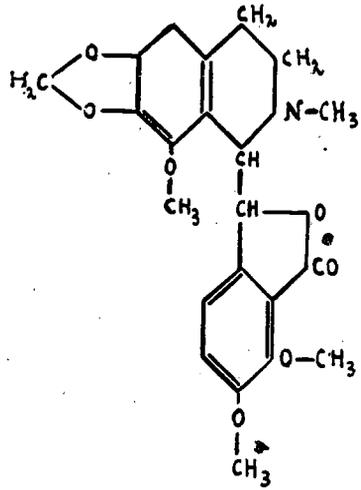
Brucina



10.º Bases isoquinoleicas: Papaverina, narcotina, hidrastina, etc.

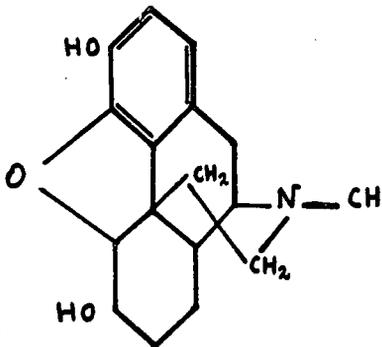


Papaverina

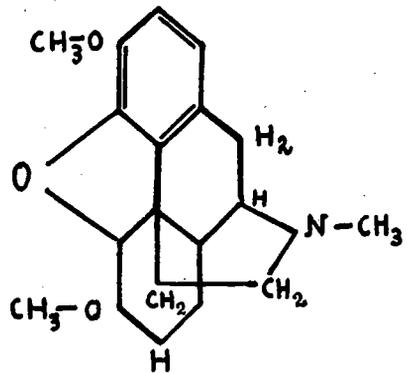


Narcotina

11.º Alcaloides fenantrénicos: Morfina, tebaína, codeína, etc.



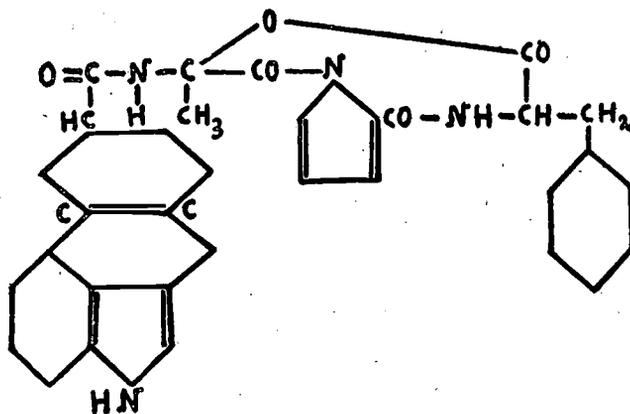
Morfina



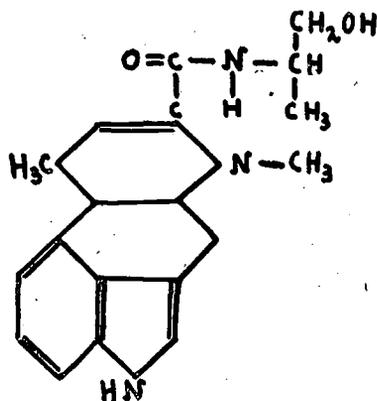
Tebaina

NUEVAS APORTACIONES EXPERIMENTALES

12.º Derivados del ácido lisérgico: Ergotamina, ergobasina, etc.



Ergotamina



Ergobasina

Químicamente los alcaloides tienen todos un carácter común, que es el poseer un nitrógeno básico, ya sea cíclico o no.

La posesión del nitrógeno básico común confiere a los alcaloides un sabor amargo pronunciado (carácter organoléptico común). Como carácter físico común señalaremos que las bases de los alcaloides son liposolubles, siendo escasa su solubilidad en el agua.

Por poseer el nitrógeno básico tienen los alcaloides una porción de reacciones generales, cuyo fundamento no es siempre el mismo.

CHARLES C. FULTON ha estudiado esta cuestión y ha sintetizado el mecanismo de estas reacciones en los siguientes apartados:

a) Combinándose con reactivos básicos que liberen el alcaloide de su combinación con el ácido correspondiente y dejando libre la base alcaloidea.

b) Reaccionando con oxiácidos de ciertos elementos generalmente metaloides, pertenecientes a los grupos IV, Vb, VIa y VII de la Tabla Periódica.

c) Por halogenación.

d) Formando sales dobles o complejos con ciertos metales (grupos B de la Tabla Periódica y VIII); haluros, cianuros, thiocianuros y nitritos.

e) Uniéndose con ciertos compuestos orgánicos especialmente ácidos.

De todas estas reacciones tienen, para nuestro objeto principal, interés dos grupos: uno, constituido por los reactivos yódicos que precipitan yoduros de alcaloides más o menos complejos, y el otro, lo forman unos cuantos ácidos que dan con ellos precipitados insolubles, siendo los más utilizados los ácidos tánico, pícrico, fosfotúngstico, fosfomolibdico, silicotúngstico, cloroáurico, cloroplatínico, etc., etc.

Tanto con los reactivos yódicos como con los ácidos, los precipitados que conceden los alcaloides pueden ser amorfos o cristalinos, e, incluso siendo amorfos, algunos, mediante técnicas apropiadas, son susceptibles de cristalizar, hecho éste de gran importancia en Medicina Legal.

IMPORTANCIA DE LA MICROQUIMIA

El verdadero caballo de batalla desde el punto de vista médico-legal, en los casos de muerte por alcaloides, ha sido y es, la demostración palpable y sin lugar a dudas de ningún género, del alcaloide objeto de la peritación.

Este problema ha tratado de resolverse por distintos medios según las épocas, y así, tenemos que uno de los medios que se ha utilizado y aún se utiliza es el estudio botánico y microscópico de hojas, raíces, semillas, etc. de las plantas, con objeto de poder identificar los residuos que puedan hallarse en tubo digestivo, y por tanto, los principios activos causantes de la muerte.

Otro procedimiento, el más utilizado, es el químico, en el cual, mediante una serie de reacciones químicas y por los colores que concedan, identificar el alcaloide investigado.

También se utilizan procedimientos biológicos, bien sea en animales completos, como la rana, ratoncillo, paloma, perro, peces (*Gasterosteus Leivurus*; trabajos de LÓPEZ LOMBA, etc.), bien en los órganos de los animales, ya aislados o formando parte integrante de los mismos, sirviéndonos del ojo del gato para comprobar las propiedades midriáticas de algunos alcaloides; de la propia lengua humana para comprobar el característico *picotement* de la aconitina; de la cola de la lagartija para el estudio de los alcaloides que actúan sobre la contracción muscular, etc.

De grandísimo interés médico-legal es el estudio de las constantes físicas de los cuerpos problema: solubilidad, punto de fusión, evaporación, formas cristalinas, estudio de los espectros de absorción, fluoroscopia, etcétera, etc.; constantes éstas que son, en ocasiones, el único procedimiento de que disponemos para identificar un cuerpo.

Los medios arriba citados para la identificación de los alcaloides, como el estudio de los caracteres botánicos de las plantas, los procedimientos químicos y los biológicos no están exentos de crítica, pues, si bien es cierto que prestan grandes servicios a la Ciencia y a la Justicia, no es menos cierto que son procedimientos incompletos. Así, por el estudio de los esporos o semillas podremos identificar un hongo, aunque solo dispongamos de fragmentos, o las habas del Calabar, pero en caso de intoxicación medicamentosa este procedimiento no puede ser utilizado.

Las reacciones químicas son de las más útiles de que disponemos, pero también son incompletas: en primer término, porque no hay ninguna reacción química específica de un alcaloide. Las reacciones químicas son específicas de los núcleos químicos o de los radicales a él engarzados, pero no del alcaloide considerado en su totalidad. En segundo término, porque hay unos cuantos alcaloides que no dan ninguna reacción química satisfactoria, y, así, en una de las marchas de investigación alcaloidea más completa de que disponemos, la imaginada por el profesor FRANK BAMFORD, el último grupo, el VII de esa marcha, está integrado por cuerpos para cuya diferenciación e identificación se tiene que recurrir al estudio de las formas cristalinas obtenidas con distintos reactivos, porque, como dice el citado Profesor de modo bien explícito... «no satisfactory colour reactions are known».

Los procedimientos biológicos, que tienen la ventaja de ser muy sensibles, no son ellos solos de por sí suficientes para individualizar los alcaloides porque algunos de ellos tienen una misma acción, por ejemplo, los alcaloides tropáceos atropina, escopolamina, hiosciamina tienen los tres acción midriática, como asimismo también la tiene la cocaína. El entumecimiento que sobre la lengua produce la aconitina no es exclusivo de este alcaloide; también dan entumecimiento la delphinina y la veratrina. Recordamos a este respecto que en el caso Lamson, ocurrido en Inglaterra, el perito T. Stevenson fué preguntado respecto a la diferencia entre aconitina, veratrina y delphinina cuando se ponen en contacto con la lengua. Tuvo que contestar que hay escasas diferencias, de apreciación puramente personal, y, por tanto, nada demostrativas.

Otro inconveniente que tienen los procedimientos biológicos es que hay animales de experimentación sobre los cuales no tienen efecto determinados tóxicos, para los que, sin embargo, es muy sensible el hombre.

Párrafo aparte merecen por su importancia las *ptomainas*, una de las

NUEVAS APORTACIONES EXPERIMENTALES

causas de error más importantes en la investigación médico-forense de los alcaloides.

Las *ptomaínas* se originan por la putrefacción de las albúminas; como se originan en condiciones anaerobias son poco oxigenadas y muy básicas, y presentan los caracteres físicos, químicos y biológicos de los alcaloides.

Ya GAUTIER en el pasado siglo señaló que la putrefacción de la albúmina daba lugar a sustancias venenosas. Con todo, su conocimiento se debe a los trabajos del profesor SELMI, de la Universidad de Bolonia (1870). Tales estudios tuvieron su comienzo en la causa por la muerte del General Gibonne, en cuyo cadáver habían encontrado los peritos delfinina. SELMI, en su contraperitación encontró en las vísceras una sustancia que presentaba algunos de los caracteres de la delfinina, pero que no podía identificarse totalmente con ella. Pacientes investigaciones le llevaron a poder demostrar que en los procesos de putrefacción animal se desarrollaban ciertas sustancias con los caracteres de los alcaloides. A estas sustancias les llamó *ptomaínas* (de ptoma, cadáver).

Estas *ptomaínas*, en la investigación médico-forense de los alcaloides son, como dijimos antes, una de las más importantes y frecuentes causas de error. En efecto, dan reacciones de coloración idénticas a los alcaloides, conceden con los animales reacciones biológicas parecidas, dan también cristales con los reactivos generales de los alcaloides, y para poderlas separar e identificar hay que recurrir a los medios químicos, biológicos y físicos conjuntamente, ya que si dan una o dos reacciones químicas, biológicas y cristalinas jamás dan, simultáneamente, todas las reacciones químicas, biológicas y microcristalinas de un alcaloide con el que pudieran confundirse.

* * *

A lo largo de las líneas que preceden creemos haber demostrado la insuficiencia de los procedimientos botánicos, químicos y biológicos en investigación alcaloidea. Hay, pues, que completarlas con otros métodos. Y de entre ellos le concedemos primordial importancia a los microquímicos por ser de fácil ejecución y cuyos resultados resuelven de un modo rotundo el problema de la individualidad de los alcaloides.

No bastan, como hemos dicho, las reacciones químicas para resolver este problema (Grupo VII de la marcha de BAMFORD), y estas dificultades se incrementan aun más cuando se trata de alcaloides con el mismo núcleo

(alcaloides tropáceos) o cuando se trata de isómeros (quinina, quinidina), puesto que entonces las reacciones químicas son las mismas, las biológicas también (todos los tropáceos son midriáticos), y para individualizarlos no hay más remedio que recurrir al estudio de sus formas cristalinas, como procedimiento que nos resuelve de plano las dificultades que surgen en la investigación de estos cuerpos.

Y si dejamos momentáneamente los alcaloides y fijamos nuestra atención en los barbitúricos, vemos que los puntos de fusión y *el estudio de las formas cristalinas* son dos puntales inamovibles para diferenciar los distintos miembros de ese grupo.

Otra ventaja que tiene la microcristalización sobre los demás procedimientos es el de conservar un medio objetivo demostrativo, que podemos remitir al Juez y puede agregarse al sumario, bien obteniendo microfotografías o tratando de conservar los cristales mediante inclusiones, a semejanza de lo que hacen DELGADO ROIG y FRANCO HERNÁNDEZ con los cristales de hematina.

Queda, por último, descartado el error de apreciación personal que surge cuando se trata de reacciones coloreadas, puesto que la apreciación cromática no es idéntica en todas las personas, pudiendo esta causa en ocasiones inducir a equivocación.

MICROQUIMIAS DESCRITAS

Además de las razones apuntadas en el apartado anterior, una de las causas que pueden hacer sospechar la importancia de la microquímica es la de considerar el número de investigadores que consumieron horas en la tarea de aportar un dato más en favor de las microcristalizaciones y el número de éstas descrito.

A continuación exponemos una recopilación de las más importantes microquimias descritas, obtenidas con los alcaloides más conocidos, para la obtención de las cuales sus autores han empleado diferentes técnicas. Unas veces la solución del alcaloide es clorhídrica, otras acética, en ocasiones alcohólica, otras etérea. Con sólo reposo y tiempo se obtienen unas veces los microcristales, con la sublimación se consiguen en otras; manipulando convenientemente el precipitado amorfo obtenido con los reactivos podremos también obtener microcristales; otras veces para la obtención de los derivados cristalizados hay que recurrir a procedimientos más complejos, tales como el descrito por CHASTAING y BARILLOT para la morfina... No vamos aquí a pasar revista a las diferentes técnicas de microcristalización empleadas. A los artículos originales citados en la Bibliografía nos remitimos, para aquellos interesados en estas cuestiones que deseen reproducirlas.

Tal vez quien nos lea encuentre a faltar en esta recopilación alguna microquímica. Hemos intentado ser lo más completo posible, pero las dificultades bélicas y post-bélicas, algunas ya felizmente superadas, por las que hemos pasado en los últimos años, nos han impedido consultar directamente publicaciones sobre la materia, de cuya existencia tenemos noticia, pero que no hemos querido citar porque no llegaron a nosotros. Valga,

MIGUEL FERNANDEZ FRESNEDA

empero, nuestro buen deseo en tratar de reunir lo que ha estado a nuestro alcance.

En la relación que a continuación exponemos, hemos marcado con un asterisco unas cuantas microquimias obtenidas por nosotros y que no hemos leído hayan sido nunca publicadas, por lo que estimamos son originales.

ACONTINA

* Acido crómico	Nitrato sódico
Acido dilitúrico	Nitrato de plata
Ácido fluorhídrico	Perclorato sódico
Bicromato potásico	Permanganato potásico
* Bromato potásico	Sublimación + ácido diluido
Bromo + alcohol	Sulfocianuro amónico
Bromuro potásico	* Sulfocianuro potásico
Carbonato sódico	Yodoaurato potásico
Cloruro mercúrico	Yodobismutato potásico
Cloruro oro	Yodocadmio potásico
Cloruro potásico	* Yoduro de cadmio
Cromato potásico	Yoduro potásico

APOMORFINA

* Acido crómico	* Yoduro potásico
-----------------	-------------------

ARECOLINA

* Bromoaurato potásico	Yodobismutato potásico
Cloruro mercúrico	Peryodato potásico
Cloruro de oro	

ATROPINA

Acido crómico	* Bromato potásico
Acido pícrico	Canforato de guayacol
Alcalinos	Cloruro mercúrico
Alizarin sulfonato sódico	Cloruro de oro
Sol. de bromuro en BrH	Cloruro de platino

NUEVAS APORTACIONES EXPERIMENTALES

Cloruro de sodio	Yodobismutato potásico
Evaporación sols. bencina	Yodocadmiato potásico
* Ferrocianuro potásico	Yodomercuriato potásico
Sol. yodo-yodurada	Yoduro de plomo
Sublimación + ácido diluído	* Yoduro potásico
Yodoaurato potásico	

BERBERINA

* Acido bromhídrico	* Cloruro calcio
* Acido clorhídrico	Cloruro mercúrico
* Acido crómico	* Cloruro de oro
* Acido nítrico	* Cloruro sódico
* Acido perclórico	Cuprisalicilato sódico
Acido pícrico	Ferrocianuro potásico
* Acido picrolónico	* Percloruro hierro
* Acido sulfúrico	Peryodato potásico
* Acido tricloroacético	Sol. yodo-yodurada
* Bicromato potásico	* Sulfito potásico
* Bromato potásico	* Yoduro de oro
* Bromuro potásico	* Yoduro potásico
Carbonato plata amoniacal	* Yoduro de cadmio
* Clorato potásico	

BRUCINA

Acido crómico	Cloruro platino
Acido perclórico	Evaporación
Acido pícrico	Fluosilicato
Acido yodosalicílico	Ferrocianuro potásico
Alcalinos	Nitroprusiato sódico
Bicromato potásico	Sesquicloruro de rhodio y sodio
Carbonato plata amoniacal	Sublimación + ácido diluído
Cianuro plata y potasio	Sulfocianuro potásico
Cianuro platino y potasio	Thiosulfato plata y sodio
Cincofeno	Titanofluoruro
Cloruro iridio y potasio	Yodoantimoniato potásico
Cloruro mercúrico	Yodoaurato potásico

MIGUEL FERNANDEZ FRESNEDA

Yodobismutato potásico	Yoduro de zinc y potasio
Yodocadmiato potásico	Sol. yodo-yodurada
Yodomercuriato potásico	Zirconiofluoruro
* Yoduro potásico	

CAFEINA

Agua de bromo	Ferrocianuro potásico
* Bromato potásico	Nitrato de plata
* Bromoaurato potásico	Sol. yodo-yodurada
Carbonato plata amoniacal	Sublimación
Cianuro mercurio	Yodobismutato potásico
Cloruro mercúrico	Yodocadmiato potásico
Cloruro oro	Yodomercuriato potásico
Cloruro paladio	Yoduro plomo
Cloruro platino	* Yoduro potásico
Evaporación	

CICUTINA

Acido clorhídrico	Agua de cloro
Acido fosfórico + evaporación	Cloruro mercúrico
Acido fluorhídrico	Cloruro oro
Acido pícrico	Cloruro platino
Acido picrolónico	Sol. cloranilo en benceno
Acido sulfúrico + evaporación	Yodocadmiato potásico
Agua de bromo	Yodomercuriato potásico

CINCONIDINA

* Acido crómico	Titanofluoruro
Acido pícrico	Yodocadmiato potásico
Aurosulfito	* Yoduro cadmio
Cuprisalicilato sódico	* Yoduro potásico
Ferrocianuro potásico	Zirconiofluoruro
Fluosilicato	

NUEVAS APORTACIONES EXPERIMENTALES

CINCONINA

Acido pícrico	Platinocianuro potásico
Acido Yodosalicílico	Sulfocianuro potásico
Alcalinos	Tintura yodo
Aurosulfito	Titanofluoruro
Cloruro cadmio	Yodobismutato potásico
Cuprisalicilato sódico	Yodocadmiato potásico
Evaporación	* Yoduro cadmio
Ferrocianuro potásico	Yodomercuriato potásico
Fluosilicato	* Yoduro potásico
Peryodato potásico	Zirconiofluoruro

COCAINA

Acido crómico	Cloruro mercurio y potasa
Acido perclórico	Cloruro platino
Acido pícrico	* Ferrocianuro potásico
Acido silicotúngstico	Permanganato potásico
Bicromato potásico	Potasa
* Bromuro oro	Sol. yodo-yodurada
Bromuro de plomo	Yodobismutato potásico
Carbonato plata amoniacal	Yodocadmiato potásico
Cincofeno	Yodomercuriato potásico
Cloruro oro	Yoduro de plomo

CODEINA

Acido pícrico	Fluosilicato
Acido picrolónico en sol. alcohol	Ferrocianuro potásico
Canforato de guayacol	Sulfocianuro potásico
Cianógeno gaseoso	Tintura yodo
Cianuro plata y potasio	Titanofluoruro
Carbonato sódico	* Yoduro potásico
Cloruro mercurio	Yodoaurato potásico
Cloruro oro	Yodobismutato potásico
Crist. Chastaing y Barillot	* Yoduro cadmio
Evaporación	Yodocadmiato potásico

MIGUEL FERNANDEZ FRESNEDA

Sol. yodo-yodurada Zirconiofluoruro
Yoduro zinc y potasio

EFEDRINA

Acido pícrico Cloruro platino
Acido dilitúrico Nitrate mercúrico
Cloruro mercúrico Thiocianato potásico
Cloruro oro Yodobismutato potásico,

EMETINA

Solución etérea de yodo da precipitado soluble en acetona, de donde
cristaliza.

ESCOPOLAMINA

Acido pícrico Ferrocianuro potásico
* Bromato potásico Sol. en $\text{SO}_4\text{H}_2 + \text{ClH}$
* Bromoaurato potásico Peryodato potásico
Cloruro oro * Yoduro potásico

ESERINA

Acido pícrico Cloruro oro
Alizarín sulfonato sódico Sol. etérea de yodo

ESPARTEINA

Acido pícrico Sol. etérea yodo
* Cianuro de mercurio Sol. yodo-yodurada
Cincofeno * Yoduro potásico
Cloruro oro * Yodoaurato potásico
Cloruro mercúrico Yodobismutato potásico
Cloruro platino Yodocadmiato potásico
Ferrocianuro potásico Yodomercuriato potásico
Peryoduro Zirconiofluoruro

NUEVAS APORTACIONES EXPERIMENTALES

ESTRICNINA

Acido crómico	Nitroprusiato sódico
Acido pícrico	Perclorato potásico
Acido picrolónico	* Persulfato potásico
Acido peryódico y evaporación	Polisulfuro amónico
Acido yodosalicílico	Sol. yodo-yodurada
Alcalinos	Sol. alcohólica yodo
Bicromato potásico	Sublimación + H ₂ O o NH ₃ o ácido diluído
Carbonato plata amoniacal	Sulfoarseniato sódico
Cianuro mercúrico	Sulfocianuro potásico
Cianuro plata y potasio	Thiosulfato plata y sodio
Cianuro platino y potasio	Titanofluoruro
Cloruro férrico	* Yoduro potásico
Cloruro mercúrico	* Yoduro de cadmio
Cloruro oro	Yoduro de plomo
Cloruro platino	Yodoaurato potásico
* Cloruro potasio	* Yodoantimoniato potásico
* Cloruro sodio	Yodobismutato potásico
Cloruro iridio y potasio	Yodocadmiato potásico
Canforato guayacol	* Yoduro cobalto y potasio
Evaporación	Yodomercuriato potásico
Ferricianuro potásico	* Yoduro plata y potasio
Ferrocianuro potásico	Yoduro zinc y potasio
Fluosilicato	Zirconiofluoruro
* Fosfato sódico	
Glicerofosfato sódico	

HEROINA

Acido pícrico	Cloruro platino
Alizarín sulfonato sódico	Fosfato sódico
Bórax	NH ₄ OH
Bromoaurato potásico	Peryodato potásico
Cianuro potásico	Picrato sódico
Carbonato sódico	Yodobismutato potásico
Cloruro oro	Yodocadmiato potásico
Cloruro mercúrico	Yodomercuriato potásico

MIGUEL FERNANDEZ FRESNEDA

HIDRASTININA

Acido pícrico	Ferrocianuro potásico
* Acido crómico	Permanganato potásico
* Bromoaurato potásico	* Yodoaurato potásico
* Cloruro mercúrico	* Yoduro cadmio
Cloruro oro	* Yoduro potásico

HIOSCIAMINA

Acido pícrico	Sol. yodo-yodurada
* Bromoaurato potásico	Sublimación + H ₂ O
* Bromato potásico	Tintura yodo
Cloruro mercúrico	Yodocadmiato potásico
Cloruro oro	* Yoduro potásico
Ferrocianuro potásico	

LOBELINA

* Acido crómico	Alfa-antraquinonmonosulfonato potásico
-----------------	--

MORFINA

Acido pícrico	Fluosilicato
Acido yodosalicílico	Protocloruro paladio
Alcalinos	Sol. alcohólica de 1.3.4. dinitroclorobenceno
Anisol y evaporación	Sulfocianuro potásico
* Bromato potásico	Sublimación + H ₂ O o ácido dil.
Carbonato plata amoniacal	Titanofluoruro
Cianuro cobre y potasio	Yodobismutato potásico
Cianuro plata y potasio	Yodocadmiato potásico
Cianuro platino y potasio	* Yoduro de cadmio
Cloruro mercúrico	Yodomercuriato potásico
Cristales de Chastaing y Barillot	Yoduro cloro y zinc
Evaporación	* Yoduro potásico
Cloruro oro	Zirconiofluoruro
Cloruro platino	
Ferrocianuro potásico	

NUEVAS APORTACIONES EXPERIMENTALES

MESCALINA

Acido cloroáurico	Cloruro mercúrico
Acido cloroplatínico	* Ferrocianuro potásico
Acido fosfórico	Sol. yodo-yodurada
Acido perclórico	* Tintura yodo
Acido pícrico	Yodobismutato potásico
* Bromoaurato potásico	* Yoduro oro
* Bromato potásico	* Yoduro potásico
Cloruro oro	

NARCEINA

Acido pícrico	Sol. yodo-yodurada
Bicromato potásico	Tintura yodo
Cloruro platino	Yodoaurato potásico
Cuprisalicilato sódico	Yodobismutato potásico
Evaporación	Yodocadmiato potásico
Ferrocianuro potásico	* Yoduro potásico
Sublimación + H ₂ O	Yoduro zinc y potasio

NARCOTINA

Acetato sódico	* Piridina
Alcalinos	Sublimación
Cianuro plata y potasio	Titanofluoruro
Cloruro mercúrico	Yodobismutato potásico
Cloruro platino	Yodomercuriato potásico

NICOTINA

Acido dilitúrico	Cianuro mercúrico
Acido cromohidroxitrithiocianato-diamínico	Cristales de Roussin
Acido pícrico	Ferrocianuro potásico
Cloro	Silicotungstato Na + ClNa
Cloruro mercúrico	Sulfocianuro platino y K
Cloruro oro	Yodocadmiato potásico
Cloruro platino	Yodomercuriato potásico

MIGUEL FERNANDEZ FRESNEDA

PAPAVERINA

Acetato sódico	Sublimación + acetona
Acido citronicotínico	Sol. yodo-yodurada
Acido pícrico	Yodoaurato potásico
Cianuro plata y potasio	Yodocadmiato potásico
* Cloruro mercúrico	* Yoduro cadmio
Cloruro oro	Yodomercuriato potásico
Cuprisalicilato sódico	Yoduro zinc y potasio
Evaporación	

PELETIERINA

* Bromato potásico	* Ferrocianuro potásico
* Bromoaurato potásico	

PICROTOXINA

Acido pícrico	Cloruro platino
---------------	-----------------

PILOCARPINA

Acido pícrico	Nitrito cobre y plomo
* Bromoaurato potásico	Peryodato potásico
Cloruro mercúrico	* Yodoaurato potásico
Cloruro oro	Yodobismutato potásico
Ferrocianuro potásico	* Yoduro potásico

QUINIDINA

Acido crómico	Cloruro oro
Acido pícrico	Cuprisalicilato sódico
Aurosulfito	Hidroferrocianuro potásico
Bicarbonato sódico	Fluosilicato
Bicromato potásico	Evaporación
* Bromato potásico	Titanofluoruro
* Bromoaurato potásico + alcohol	* Yoduro potásico
y reposo	Yoduro de zinc y potasio
Cianuro platino y potasio	Zirconiofluoruro

NUEVAS APORTACIONES EXPERIMENTALES

QUININA

- | | |
|------------------------|-------------------------------|
| * Acido crómico | Sulfocianuro potásico |
| Acido canfosulfónico | Thiosulfato plata y sodio |
| Acido yodosalicílico | Tintura yodo (Cr. herapatita) |
| Alcalinos | Titanofluoruro |
| Aurosulfito | Yodobismutato potásico |
| Bicromato potásico | Yodomercuriato potásico |
| Canforato de guayacol | * Yoduro cadmio |
| Cincofeno | Yoduro plomo |
| * Cloruro mercúrico | * Yoduro potásico |
| Cuprisalicilato sódico | Yoduro zinc y potasio |
| Ferrocianuro potásico | Zirconiofluoruro |
| Fluosilicato | |

TEBAINA

- | | |
|--|------------------|
| Acido pícrico | Titanofluoruro |
| Cloruro platino | NH.OH |
| Evaporación | Hidróxido sódico |
| Fluosilicato | Zirconiofluoruro |
| Sublimación + H ₂ O y evaporación | |

TEOBROMINA

- | | |
|------------------------|-----------------------------|
| * Bromato potásico | Sol. yodo-yodurada potásica |
| * Bromoaurato potásico | Sol. yodo-yodurada sódica |
| Cloruro oro | Sublimación |
| Evaporación | Yodobismutato potásico |
| Ferrocianuro potásico | * Yoduro potásico |
| Nitrato plata | |

SOLANINA

- | | |
|-------------------|-----------------------------|
| Acido pícrico | Sublimación + ácido diluído |
| Cloruro mercúrico | |

CONTRIBUCION EXPERIMENTAL

Decíamos en la introducción que la presente Memoria era el fruto de muchas horas de trabajo en el laboratorio. Durante ellas fuimos comprobando experimentalmente las microquimias alcaloideas clásicas y modernas y estudiamos el mecanismo de las mismas. Resultado de nuestro estudio ha sido la elección de nuevos reactivos, cuya acción se extiende a gran número de alcaloides y cuyas cristalizaciones poseen individualidad suficiente para la caracterización de los mismos. En las páginas que siguen, constituyendo el núcleo de nuestra aportación experimental a la microquimia de los alcaloides, vamos a estudiar, aisladamente, estos reactivos, su fundamento y acción, y describiremos las formas cristalinas que conceden con los alcaloides estudiados. Finalmente, en un grupo heterogéneo, añadiremos unas nuevas cristalizaciones, aun no descritas, que hemos logrado obtener con ciertos reactivos propuestos por otros autores para la identificación de determinados alcaloides.

Los alcaloides con los que hemos trabajado son los siguientes:

Aconitina, apomorfina, arecolina, atropina, berberina, brucina, caféina, cinchonidina, cinconina, cocaína, codeína, efedrina, emetina, eserina, escopolamina, esparteína, estricnina, hidrastinina, hiosciamina, lobelina, mescalina, morfina, narceína, narcotina, nicotina, papaverina, picrotoxina, peletierina, pilocarpina, quinidina, quinina, tebaina, teobromina, veratrina y yohimbina. Es decir, un total de treinta y cinco alcaloides.

Los reactivos que hemos utilizado, y cuyos resultados expondremos a continuación, son los siguientes:

Yoduro potásico.

Yoduro de cadmio.

Acido crómico.

Bromoaurato potásico.

Bromato potásico.

Por último, en el grupo heterogéneo citado, se incluyen: la piridina, cloruro sódico, ácido sulfúrico, yodoaurato potásico y el ácido picrolónico.

El presente trabajo carecería de interés si a él no se acompañasen las microfotografías de las diversas formas cristalinas obtenidas, ya que la sola descripción verbal de las mismas, resulta siempre insuficiente y con el peligro de la confusión, y siendo así, esta deficiencia quedará suplida con la presentación de las correspondientes fotografías, lo cual es la mejor descripción que de las microquimias se puede hacer.

Unas breves palabras sobre la técnica fotográfica seguida en todos nuestros casos. Además de la microcámara correspondiente, hemos utilizado microscopio Leitz con objetivo apocromático de 16 mm. y ocular periplanático de 8x, lo que, según la escala de la casa constructora, concede un aumento de 95. Ahora bien, en el positivo de la fotografía se han duplicado las dos dimensiones del eje de coordenadas del negativo, con lo que el aumento es cuatro veces mayor, por lo que el tamaño último de las fotografías es de 380 aumentos con relación a los microcristales obtenidos.

En algún caso, y para dar una visión de conjunto de las cristalizaciones, hemos empleado pequeños aumentos, pero estos casos se especificarán más adelante al hacer la descripción de las formas obtenidas.

REACTIVO PRIMERO: YODURO POTASICO

Decíamos al finalizar el apartado II de este trabajo que los alcaloides, por su nitrógeno básico, poseen una porción de reacciones generales, de entre las cuales hemos de resaltar en este momento el grupo constituido por los reactivos yódicos.

A lo largo de las líneas del apartado precedente salta a la vista el gran número de microquimias que se obtienen con los yoduros. Estos son sales complejas integradas por dos iones: el anión, que tiene como ión central un metal —que es distinto en cada reactivo— unido por valencias de coordinación con átomos de yodo, y el catión, constituido casi con exclusividad por el potasio. Personalmente hemos empleado en algunos casos el sodio, obteniendo el mismo resultado.

NUEVAS APORTACIONES EXPERIMENTALES

Las sales complejas de yodo más comunmente utilizadas como reactivos son las siguientes: yodoaurato potásico, yodobismutato potásico, yodocadmio potásico, yodomercuriato potásico y yodozincato potásico. Empleando las técnicas comunes para la obtención del yodobismutato potásico, hemos utilizado otras sales de yodo y obtenido igualmente microquimias con el yoduro de cobalto y potasio, con el de antimonio y potasio y con el de plata y potasio. Estamos convencidos de que otros yoduros dobles también producirán resultados análogos.

Ahora bien; en todas las microquimias obtenidas con estos reactivos, vemos entran constantemente los elementos yodo y potasio, mientras que el metal que constituye el ion central del complejo es distinto en cada reactivo, lo que lleva a concluir que el dicho metal tiene importancia secundaria en tanto que la combinación del yodo con el catión la tiene primordial.

Unido esto a la consideración de que el yoduro potásico concede una de las más conocidas microquimias de la aconitina, llevó por lógica a nuestro ánimo el convencimiento de que el yoduro potásico *solo*, también nos proporcionaría microcristales con otros alcaloides.

Con esta meta trabajamos durante largo tiempo con un buen número de alcaloides, disolviéndolos en distintos solventes, empleándolos en diferentes diluciones y utilizando, por otra parte, concentraciones distintas de yoduro potásico. Después de numerosas tentativas obtuvimos, por fin, resultados positivos y, por consiguiente, cristales, y una vez uniformada la técnica la hemos repetido con facilidad considerable número de veces, comprobando las microquimias que son características de cada alcaloide por ofrecerse siempre en igual forma.

Técnica. — Con respecto a la técnica utilizada hemos partido de soluciones al 1 % del alcaloide, utilizando como solvente agua clorhídrica al 20 %. En algún caso hemos precisado de concentraciones del alcaloide superiores al 1 %, pero estos casos concretos ya los indicaremos más adelante al describir las formas obtenidas. De no especificar nada, queda sobreentendido que la concentración es al 1 %. Esto es aplicable también a las demás microquimias obtenidas, sea cual fuere el reactivo utilizado.

Por la otra parte, la solución de yoduro potásico que mejores resultados nos ha dado y con la que definitivamente hemos trabajado, ha sido la solución saturada. Con objeto de eliminar posibles causas de error debidas

a las relativamente frecuentes impurezas que lleva el yoduro, hemos utilizado el yoduro potásico *Merck*, purísimo cristalizado «para análisis», que nos confiere completa seguridad.

En todos nuestros casos hemos operado de idéntica manera. En un vidrio de reloj hemos puesto unas gotas de la solución clorhídrica del alcaloide y un par de gotas de la solución saturada de yoduro potásico, poniendo el mismo vidrio de reloj sobre la platina del microscopio y hemos pasado a observar.

En unos casos los cristales aparecen casi instantáneamente; en otros, tardan unos minutos; otros, unas horas, y alguno, hasta tres días. Ya especificaremos en cada caso particular.

Resultados. — Con los alcaloides descritos, y utilizando como reactivo el yoduro potásico *solo*, hemos obtenido microquimias con algo más de la mitad de ellos; concretamente con 21 alcaloides. En el resto de los casos no se obtiene nada o sólo precipitados amorfos.

Los alcaloides con los que hemos obtenido microcristales son los siguientes:

Aconitina, apomorfina, atropina, berberina, brucina, cafeína, cinconidina, cinconina, codeína, escopolamina, esparteína, estricnina, hidrastinina, hiosciamina, mescalina, morfina, narceína, pilocarpina, quinidina, quinina y teobromina.

Con la obtención de estas microcristalizaciones quedaba, pues, objetivamente demostrada la conclusión teórica a que habíamos llegado y que nos sirvió de hipótesis de trabajo.

Aunque, como dijimos antes, no vamos a hacer una descripción cristalográfica de los cristales, haremos, sin embargo, algunos comentarios acerca de los mismos.

Aconitina. — Nos hemos limitado a comprobar la microquimia ya descrita. Da primero un enturbiamiento que no tarda en cristalizar en las conocidas tabletas. (Véase fig. 1.)

Apomorfina. — Da al poco tiempo unos pequeños prismas rectangulares con tendencia a reunirse en grupos. (Fig. 2.)

Atropina. — A las dos horas ya se ven las tabletas rectangulares de forma rómbica de color marrón oscuro. (Fig. 3.)

Brucina. — A los pocos minutos, estrellas muy densas formadas por

agujas finas que, conforme va pasando el tiempo, aumentan de tamaño. (Fig. 5.)

Cafeína. — Aunque pueden verse antes, a las veinticuatro horas es como mejor se observan unas láminas cristalinas de bordes escalonados, que semejan, vagamente, alas de mariposa, en las que se observan estrías verticales. (Fig. 6.)

Cinconidina. — Entre 24-48 horas aparecen unos cristales alargados y ramificados desde un punto central. (Fig. 7.)

Cinconina. — Da un precipitado amorfo que cristaliza muy lentamente. A los tres días pueden verse unas estrellas formadas por agujas muy ramificadas que forman plumeros. En la microfotografía que presentamos puede verse entre las agujas de la cinconidina un cristal cúbico de yoduro potásico. (Fig. 8.)

Codeína. — Este alcaloide requiere concentraciones mínimas del 2 %. En estas condiciones da en poco tiempo agujas finas agrupadas por un extremo, semejando las hojas de una palmera. Tenemos que hacer notar que la microfotografía que presentamos es un verdadero hallazgo, ya que lo habitual es que haya muchas palmeras, con lo que las ramas de una se imbrican con las de las otras de tal modo que, al poco tiempo, sólo se ve una red de mallas tupidas. (Fig. 10.)

Escopolamina. — También requiere este alcaloide concentraciones mínimas del 2 %. A las veinticuatro horas se ven unos prismas alargados. (Fig. 11.)

Esparteína. — A las veinticuatro horas, láminas cristalinas arborescentes. (Fig. 12.)

Estricnina. — Inmediatamente, agujas finas, incoloras, con tendencia a reunirse formando estrellas. A las cuarenta y ocho horas han desaparecido las primitivas agujas, viéndose masas cristalinas rojizas erizadas de agujitas. (Fig. 13.)

Hidrastinina. — Inmediatamente, precipitado amorfo en el que se ven aparecer, al poco tiempo, núcleos de cristalización del que nacen agujas que se entrecruzan formando mallas tupidas. (Fig. 14.)

Hiosciamina. — A las veinticuatro horas, agujitas finas agrupadas formando masas pilosas. (Fig. 15.)

Mescalina. — A las veinticuatro horas ya se ven, a simple vista, grá-

ciles formaciones arborescentes de color verde, cuya visión de conjunto presentamos en una microfoto a pocos aumentos. A mayores aumentos se ve que estas formaciones arborescentes están formadas por reunión de finas agujas. (Figs. 16 y 17.)

Morfina. — A la hora ya se ven láminas cristalinas rojas, alargadas, de bordes irregulares, que confluyen en un núcleo. (Fig. 18.)

Narceína. — Estrellas aisladas formadas por agujas recurvadas dando la sensación de ruedas en movimiento. A la media hora ya se pueden ver. (Fig. 19.)

Pilocarpina. — A las veinticuatro horas, formaciones cristalinas en forma de clavos, que, según se agrupan, simulan cruces, sierras y espinas de pescado. (Fig. 20.)

Quinidina. — Prismas rectangulares alargados que parten de un núcleo central. A la hora ya se ven. En la microfotografía que presentamos se ve medio núcleo. (Fig. 21.)

Quinina. — Enturbiamiento inmediato, y antes de la hora se ven agujas aisladas. Utilizando la quinina a grandes concentraciones se ven unas láminas cristalinas transparentes superpuestas. (Figs. 22 y 23.)

Teobromina. — Prismas alargados de color marrón oscuro. Se ven en un par de horas. (Fig. 24.)

Intencionadamente hemos dejado para el final la descripción de los cristales de *Berberina*, puesto que este alcaloide tiene espontánea tendencia a cristalizar en soluciones ácidas o en las que exista ión cloro, por lo que, para obtener estas microquimias, hay que disolverla en agua destilada. Da primeramente un precipitado y antes de media hora se ven finas agujas reunidas en forma de estrella. (Fig. 4.)

Otra advertencia queremos hacer respecto al tiempo de cristalización de los alcaloides: Las condiciones de la investigación no nos han permitido verificar observaciones en el tiempo que hubiéramos querido, por lo que si una microquimia no nos daba resultados positivos en el espacio de unas cuatro o cinco horas, hasta el día siguiente no podíamos hacer su observación microscópica, por lo que el tiempo que señalamos en algunos alcaloides de veinticuatro horas es el tiempo máximo, sin que nos quepa duda de que los mismos resultados se hubieran obtenido a las dieciocho o a las doce horas.

REACTIVO SEGUNDO: YODURO DE CADMIO

En las sales complejas de yodo vimos cómo el yodo está unido a un metal, formando el anión, y el potasio forma el catión correspondiente. Acabamos de ver cómo las sales simples, en nuestro caso concreto el yoduro potásico, concedían microcristalizaciones. Quedaba ahora por ver la acción de otras sales yódicas simples, que estuvieran formadas por yodo y un metal sin intervención del potasio, que en nuestro concepto debían, asimismo, dar cristales, y quedaba también por comprobar si había diferencia entre los resultados que diera la sal simple yodo-metal y los que diera la sal compleja yodo-metal-potasio.

Debido a la insolubilidad en el agua de los yoduros de bismuto, mercurio, plomo, platino, etc., es decir, de los correspondientes a los reactivos generales de alcaloides que para solubilizarlos requirerán la adición de yoduro potásico, obteniéndose así los reactivos de DRAGENDORFF, de MEYER, SELMI, etc., fijamos nuestra atención en el yoduro de cadmio, que sí que es soluble. Hacemos hincapié en que no se trata del yoduro doble de cadmio y potasio o reactivo de Marmé, harto conocido, sino del yoduro de cadmio solo, sin potasio.

Trabajando siempre con los mismos alcaloides, con los anteriormente citados, obtuvimos muchos precipitados amorfos; en algunos casos no obtuvimos absolutamente nada y nos dieron cristales los siguientes alcaloides: aconitina, berberina, cinchonidina, cinchonina, codeína, estriquina, hidrastinina, morfina, papaverina y quinina.

La técnica en estos casos empleada fué la de agregar al vidrio de reloj, donde colocamos unas gotas de la solución clohídrica del alcaloide, unos cristallitos de yoduro de cadmio, poniendo luego el mismo vidrio de reloj sobre la platina del microscopio, pasando a observar.

Empleando el yodocadmiato potásico o reactivo de Marmé con estos alcaloides, y utilizando la misma técnica, logramos unos cristales superponibles en todo a los obtenidos con el yoduro de cadmio solo. No vemos, pues, la ventaja en estos casos concretos de utilizar la sal doble cuando la simple concede iguales resultados.

Hay que señalar, sin embargo, que utilizando el reactivo de Marmé, según la técnica de HERNANDO y PESET, son diferentes las formas cristali-

nas obtenidas, lo que nos obliga, en materia de microcristalización, a seguir «ad pedem literæ» las técnicas tal y como las expusieron sus respectivos autores si queremos tengan valor médico legal los resultados de los trabajos que realicemos.

Como en el reactivo anterior, haremos un comentario de las formas cristalinas obtenidas con el yoduro de cadmio:

Aconitina. — Cristalización inmediata de numerosas láminas cuadrangulares transparentes, que, con el tiempo, van desapareciendo. (Fig. 25.)

Berberina. — Ha de emplearse disuelta en agua destilada. Da un precipitado inmediato que, poco a poco, deja ver estrellas constituídas por finas agujas iguales a las que se obtienen con el yoduro potásico. (Fig. 26.)

Cinconidina. — A los pocos minutos empiezan a verse numerosas agujas que se agrupan típicamente semejando un cañaveral. (Fig. 27.)

Cinconina. — Precipitado inmediato en el que a las veinticuatro horas pueden verse cristales aislados, prismáticos reunidos y algunos maclados. (Fig. 28.)

Codeína. — La cristalización es completa a los pocos minutos en forma de prismas reunidos, varios de ellos por una de sus bases. (Fig. 29.)

Estricnina. — Cristalización rápida de agujas que se reúnen sobre un eje formando barbas de pluma. (Fig. 30.)

Hidrastinina. — Precipitado inmediato que, en unos minutos, cristaliza en prismas delgados reunidos en formaciones arborescentes. (Fig. 31.)

Morfina. — Al depositar la partícula de yoduro de cadmio sobre la solución alcaloidea se ve cómo de esta misma partícula nacen agujas finas transparentes en todas direcciones. (Fig. 32.)

Papaverina. — Cristalización rápida de numerosas láminas pequeñas, muy regulares, de forma cuadrada o rómbica. (Fig. 33.)

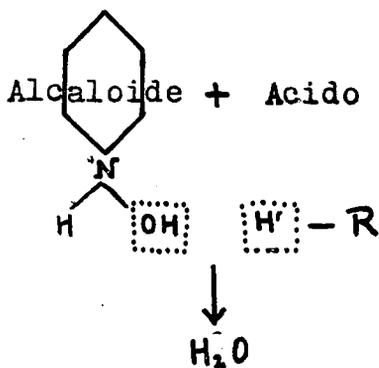
Quinina. — Inmediato precipitado que cristaliza al cabo de una hora en láminas cristalinas alargadas cuadrangulares. (Fig. 34.)

REACTIVO TERCERO: ACIDO CROMICO

Después de trabajar con los yoduros y de haber comprobado los cristales que conceden el yoduro potásico y el yoduro de cadmio, siguiendo nuestra marcha de investigación, pasamos a trabajar con otro grupo de reactivos de los que son comunes a los alcaloides debido al nitrógeno básico que estos poseen. Nos referimos a los ácidos.

Conforme ya es sabido, las bases de los alcaloides dan, con los ácidos, sales de alcaloides.

Según puede verse en el siguiente esquema, el nitrógeno básico y trivalente de un alcaloide en solución acuosa se hidroliza y reacciona después con el ácido, desprendiéndose una molécula de agua y resultando la sal.



Si en lugar de un ácido empleamos una sal disociable, se obtienen los mismos resultados.

Repasando las microquimias recopiladas, expuestas en el apartado IV veremos que en las mismas se ha empleado el cromato potásico y el bicromato potásico. De este hecho, y de las consideraciones anteriormente expuestas, concluimos que si el cromato y el bicromato potásico producían microcristales, el ácido crómico forzosamente debía también de concederlas.

Con esta convicción nos pusimos a trabajar en este sentido e hicimos reaccionar el ácido crómico con los alcaloides que ya hemos citado ante-

riormente, y que son con los que hemos trabajado, obteniendo microcristales con los siguientes :

Aconitina, apomorfina, cinconidina, estricnina, hidrastinina, lobelina y quinina.

La técnica utilizada fué semejante a las anteriores. En un vidrio de reloj colocamos unas gotas de la solución clorhídrica del alcaloide. A éstas agregamos un par de gotas de la solución de ácido crómico al 5 % y pasamos a observar. Dan al principio un precipitado que no tarda en cristalizar.

Señalemos como excepción la lobelina. Este alcaloide requiere, para obtener el cromato correspondiente, una concentración de ácido crómico muy superior a la citada. Los mejores resultados los hemos obtenido añadiendo a la solución clorhídrica del alcaloide el ácido crómico en sustancia y en grandes cantidades.

Como hicimos con los reactivos anteriores, haremos también en éste un ligero comentario de las formas cristalinas que conceden cada uno de los alcaloides ya citados con el ácido crómico.

Señalemos como carácter común a las microquimias obtenidas con este reactivo el ser rápidas y obtenerse en un tiempo de hasta quince minutos.

Aconitina. — Agujas ligeramente ramificadas, formando estrellas. (Figura 35.)

Apomorfina. — Agujas ramificadas agrupadas irregularmente o aisladas. (Fig. 36.)

Cinconidina. — Agujas recurvadas reunidas en ramos. (Fig. 37.)

Estricnina. — Diminutas láminas exagonales que, por hundimiento de los lados, adoptan, en ocasiones, la forma de estrellas superponiéndose a veces semejando rosetas. (Fig. 38.)

Hidrastinina. — Prismas alargados, naciendo de un tronco común, que se ramifican en formaciones arborescentes. (Fig. 39.)

Lobelina. — Cristalizaciones filiformes, sutiles, que nacen de un núcleo y se extienden, ramificándose, semejando algas de río. (Fig. 40.)

Quinina. — Agujas gruesas, independientes, que se entrecruzan en red de amplias mallas. (Fig. 41.)

REACTIVO CUARTO: BROMO AURATO POTÁSICO

Examinando, aunque sea someramente, la microquímica espermática, veremos cómo los reactivos que en ella se utilizan son los mismos de que nos servimos en microquímica alcaloidea, aunque hayan sido descritos por otros autores y tengan, por tanto, nombres distintos.

Así, el ácido pícrico o reactivo de POPOFF ha sido aplicado a la microquímica espermática por BARBERIO, con cuyo nombre es conocido. Se emplean también las soluciones yodo-yoduradas: BOUCHARDAT WAGNER en alcaloides; FLORENCE, en esperma; se utilizan igualmente el yoduro de oro, ácido fosfomolibdico, fosfotúngstico, yoduro de cadmio, yodobismutato potásico, cloruro de oro, etc., etc.

Analizando las causas que motivan las microcristalizaciones espermáticas nos encontramos que son debidas a la acción de los distintos reactivos sobre la colina y la espermina, productos éstos resultantes del desdoblamiento del esperma.

Ya dijimos que la colina, por su nitrógeno básico, se ha clasificado entre los alcaloides, y, en efecto, en la clasificación de KARRER figura en el grupo primero entre las bases acíclicas.

Pues bien; de todo esto se deduce que cualquier reactivo general de los alcaloides podrá ser empleado en la microquímica del esperma y también su recíproca, esto es, que todo reactivo que se emplee en la microquímica del esperma y que tenga por objeto combinarse con la colina, podrá, igualmente, ser aplicado a las microcristalizaciones alcaloideas.

Con esta hipótesis de trabajo, y dirigiendo nuestras investigaciones en este sentido, fijamos la atención en el tribromuro de oro, empleado por DE DOMINICIS en la microquímica del esperma, y lo hicimos reaccionar con los alcaloides que ya hemos citado anteriormente. Los resultados fueron francamente halagadores, obteniéndose bellísimas cristalizaciones todas ellas de color rojo oscuro.

Para la obtención del bromuro de oro seguimos la misma técnica que PÉREZ VILLAMIL emplea para conseguir el yoduro de oro (que también empleó en microquímica espermática), con la natural salvedad de utilizar bromuro potásico en lugar del yoduro.

Los alcaloides que nos concedieron cristalizaciones han sido los siguientes:

tes: arecolina, cafeína, cocaína, escopolamina, hidrastinina, hiosciamina, mescalina, peletierina, pilocarpina, quinidina y teobromina.

La técnica utilizada en estos casos ha sido igual a la microquímica descrita con el yoduro de cadmio. En el vidrio de reloj, donde estaba la solución clorhídrica del alcaloide, hemos agregado un par de gotas del bromoaurato potásico, hemos colocado el mismo vidrio de reloj sobre la platina del microscopio y pasado luego a observar. Para la quinidina hemos modificado esta técnica, pero más adelante expondremos con pormenores el «modus faciendi».

Como hemos hecho antes con las otras microquímicas, haremos también en ésta una breve indicación de cada una de las formas cristalinas obtenidas:

Arecolina. — Este alcaloide requiere, para conceder microquímicas, una concentración del 10 %. Da primero un precipitado; luego, sobre el fondo del vidrio, se ven gotas oleosas; a las veinticuatro horas se observan unos bellísimos cristales rojos, que semejan formaciones coraliformes. (Fig. 42.)

Cafeína. — Da cristales instantáneamente. Finas agujas agrupadas en forma de sol, y otras, en gavilla de espigas. (Fig. 43.)

Cocaína. — Precipitado que, a los pocos minutos, deja ver agujas dentadas partiendo de un núcleo de cristalización. (Fig. 44.)

Escopolamina. — Primeramente da un precipitado que, al poco tiempo, deja ver unas agujas que parten de un núcleo. Con el tiempo se van ensanchando formando láminas irregulares, predominando las dentadas. No es infrecuente ver las agujas agrupadas en formaciones arborescentes. (Fig. 45.)

Hidrastinina. — Precipitado que a las pocas horas deja ver unas formaciones cristalinas que semejan hojas de helecho. (Fig. 46.)

Hiosciamina. — Después de breve fase de precipitado amorfo da unos cristales de tamaño desigual que son láminas que se agrupan en formaciones semejanado algas, o bien, en otras ocasiones, quedan libres. (Fig. 47.)

Mescalina. — Antes de media hora da láminas cristalinas de contornos dentados irregularmente que, con el tiempo, acaban por redisolverse. (Fig. 48.)

Peletierina. — Presenta este alcaloide pleomorfismo cristalino según la

concentración. Concentrado da inmediatamente unas láminas grandes, agrupadas por un extremo, que semejan hojas. A la concentración que ordinariamente usamos en este trabajo, da unos diminutos cristales que, con tiempo, se alargan algo, semejando rectángulos irregulares y que ordinariamente permanecen asilados, o bien, como en la fotografía que presentamos, se agrupan en formaciones arborescentes, semejando un abeto. (Fig. 49.)

Pilocarpina. — Casi instantáneamente da gran número de agujas finas y largas que se entrecruzan en malla tupida. (Fig. 50.)

Quinidina. — Da precipitado amorfo que, a las veinticuatro horas, deja ver unas formaciones cristalinas circulares que recuerdan la sección de un tronco de árbol y que se agrupan en pequeño número. Los cristales que se ven en la microfotografía que presentamos están obtenidos disolviendo el precipitado amorfo primitivo en alcohol absoluto y dejando evaporar incompletamente, con lo que se consiguen agujas finas reunidas en forma de abanico. La fotografía está obtenida sobre fondo negro e iluminada con epiiluminación. (Fig. 51.)

Teobromina. — Rápidamente da cristales que en el primer momento son agujas en un todo iguales a las que se obtienen con la cafeína, pero que a poco se van ensanchando, ramificando y dentando, con lo que la visión final es diferente de la primitiva, ya que semejan vagamente erizos de mar. A las veinticuatro horas se ven masas cristalinas sin agujas ni dientes de ninguna clase, mientras que la cafeína sigue con su primitiva forma de agujas. (Fig. 52.)

REACTIVO QUINTO : BROMATO POTASICO

Continuando nuestras investigaciones con las sales de bromo, fijamos nuestra atención en el procedimiento que, según WITTHAUS, empleaba WORMLEY en el pasado siglo para la obtención de microcristales; nos referimos a la solución acuosa de ácido bromhídrico saturada con bromuro potásico.

Si estudiamos este reactivo, veremos cómo el bromhídrico al disociarse, existiendo en el medio de disociación bromuro potásico, da lugar a una solución bromo-bromurada superponible a la tan conocida y usada solución yodo-yodurada o reactivo de Lugol.

Si en el reactivo de Lugol lo fundamental es el yodo, podemos igualmente concluir que en el reactivo de WORMLEY lo fundamental es el bromo.

Así pues, dedujimos que, disponiendo de otro reactivo que liberase bromo, obtendríamos igualmente microcristalizaciones.

Claro es que utilizando el bromo metaloide no es necesario usar reactivos que liberen bromo, pero la facilidad de manejo de las sales es muy superior al manejo del bromo líquido, por lo que estimamos preferible utilizar dichas sales.

Por analogía a lo ya descrito con los reactivos yódicos en los que aun siendo el yodo el elemento capital se han utilizado diferentes sales, dirigimos nuestras miras a los diferentes compuestos de bromo, decidiéndonos finalmente a utilizar los bromatos, que en contacto con el ácido clorhídrico liberan bromo, elemento que, en nuestro concepto y como ya hemos dicho más arriba, debía, con los alcaloides, concedernos cristales.

Nos decidimos, pues, por el bromato potásico, y con la finalidad ya expuesta y siguiendo nuestra técnica, a la solución clorhídrica del alcaloide, agregamos unos cristallitos de bromato potásico y, efectivamente, conseguimos microquimias. Es conveniente que en estas microcristalizaciones, la solución clorhídrica en que se disuelve el alcaloide sea al 10 % en lugar de utilizarla al 20 %, puesto que en este último caso la brusca liberación del bromo, además de producir un burbujeo que dificulta la visión microscópica, puede resultar algo molesta para el observador.

De los alcaloides ya enumerados, nos concedieron microcristales los

NUEVAS APORTACIONES EXPERIMENTALES

siguientes : aconitina, atropina, berberina, cafeína, escopolamina, hiosciamina, mescalina, morfina, peletierina, quinidina y teobromina.

Estas microquimias tienen todas la característica común de ser rápidas y obtenerse como máximo en unos dos o tres minutos. Igualmente, estos cristales tienen también la propiedad de disolverse con el tiempo. Hubiéramos querido hacer en las microquimias de este reactivo, como hicimos antes con las de los otros, una descripción, aunque hubiera sido sencilla, de las formas cristalinas que concede con los alcaloides, pero a fuer de sinceros hemos desistido de este deseo, ya que algunos de estos alcaloides, sobre todo los tropáceos, presentan un evidente polimorfismo, lo que nos ha obligado a desistir de este deseo. Observando al microscopio un vidrio de reloj en donde esté llevándose a cabo la reacción, vemos cómo nacen los cristales, cómo se presentan en formas distintas y cómo estas formas van modificándose. Las fotografías que presentamos muestran un aspecto de la reacción de cada uno de los alcaloides que nos han concedido cristales.

Para obtener el bromato de quinidina modificamos la técnica en el sentido de disolver en alcohol absoluto el precipitado amorfo que nos concedió, dejamos evaporar en cámara húmeda y nos concedió bellos cristales, que fotografiamos sobre fondo negro y con aumento de cuatro diámetros para dar una mejor visión del conjunto. (Fig. 61.)

GRUPO HETEROGÉNEO

En plena marcha de investigación quisimos, además, comprobar microquimias de las ya descritas por otros autores y tratamos de hacerlas extensivas a otros alcaloides. Trabajamos así con el yoduro de oro, comprobando las microquimias que concede; con el cloruro de oro, con el cloruro de platino, ferrocianuro potásico, ferricianuro potásico, sulfocianuro potásico, permanganato potásico, cianuro de mercurio, percloruro de hierro, cloruro mercúrico, etc., etc.

Interminables páginas llenaríamos con la detallada relación de todas nuestras tentativas y de todos los resultados positivos y negativos que obtuvimos.

De todas estas tentativas y de otras que hicimos, señalemos como cierre de nuestras aportaciones el hecho, a nuestro parecer, curioso de obtener cristales con la *narcotina*, utilizando como reactivo la piridina, y el ver cómo el clorhidrato de estricnina concede cristales con el cloruro sódico.

Siguiendo la técnica acostumbrada y ya descrita, a la solución clorhídrica del alcaloide (en este caso, la narcotina) agregamos unas gotas de piridina, poniendo el vidrio de reloj donde se ha practicado esta reacción, sobre la platina del microscopio y pasamos a observar.

En el primer momento se produce un enturbiamiento que a poco deja ver unos cristales que se presentan, bien como agujitas agrupadas semejando borlas o, también, en forma de agujas sueltas o emparejadas. En las microfotografías que presentamos podemos ver las dos modalidades indicadas. (Véanse las figuras núms. 64 y 65.)

La estricnina, en solución clorhídrica, produce unas agujas grandes, rectas, sin agrupación alguna, cuando ponemos en su solución cloruro sódico. (Fig. 66.)

Las otras microquimias de esta última aportación nuestra, las constituyen unas curiosísimas agujas curvas, formando ovillos, que da el sulfato de berberina o, mejor dicho, la berberina disuelta en agua destilada cuando la hacemos reaccionar con el ácido sulfúrico. (Fig. 67.) Otras microquimias de este grupo heterogéneo son los cristales que obtuvimos y cuyas microfotografías presentamos, de yodoaurato de esparteína y el picrolo-

NUEVAS APORTACIONES EXPERIMENTALES

nato de estricnina, cristales, estos últimos, que vienen a dar una demostración palpable a la afirmación antes sentada de que en materia de microquímica hay que atenerse estrictamente a la técnica que cada autor describa, puesto que, según SALVADOR PASCUAL, el reactivo de BUENDÍA y DOMÍNGUEZ RODIÑO, o sea el ácido picrolónico, da con la estricnina un «precipitado cristalino en forma de tabletas rectangulares». Nosotros lejos de obtener tabletas rectangulares, hemos obtenido agujas agrupadas de forma que semejan los dibujos del sol. (Para estas dos últimas microquímicas véanse las Figs. 68 y 69.)

VALOR MEDICO-LEGAL DE LAS REACCIONES

En este capítulo vamos a estudiar la valoración de las reacciones descritas en los apartados precedentes, cuyos resultados hemos presentado junto con las fotografías correspondientes.

El primer punto que consideraremos es el de las *causas de error* que pueden surgir en las reacciones microquímicas.

Una vez verificada la extracción alcaloidea por cualquiera de los procedimientos STAS-OTTO, DRAGENDORFF, GADAMER, etc., etc.; realizadas las reacciones generales de alcaloides con resultado positivo y puesto en contacto la solución clorhídrica del alcaloide problema con uno de los reactivos estudiados, tres posibilidades pueden surgir :

- 1.º Que no ocurra nada.
- 2.º Que dé un precipitado amorfo que con el tiempo siga siendo amorfo.
- 3.º Que cristalice, bien primaria, bien secundariamente.

El primer caso, es decir, el resultado negativo, carece de valor médico-legal y por él no puede deducirse nada. Este hecho puede depender de :

- a) Que sea un alcaloide no estudiado.
- b) Que sea un alcaloide estudiado de los que no reaccionan con nuestros reactivos.
- c) Que la concentración del alcaloide sea tan baja que no llegue a reaccionar.

La primera posibilidad de este grupo es digna de tenerse en cuenta, ya que requerirá un estudio previo e identificación de ese alcaloide.

La segunda posibilidad apenas merece que se le dedique espacio para comentarla, ya que si no reacciona con nuestros reactivos, no dejará de

conceder alguna microquímica de las propuestas por otros autores, y por las mismas se llegará a su identificación.

En el caso de que el alcaloide se halle muy diluído y por ello no nos conceda cristales, poniendo un vidrio de reloj al baño maría y depositando en él gotas de la solución alcaloidea, siempre podremos enriquecer el residuo hasta que nos dé resultados positivos.

El caso segundo, es decir, aquél en que el cuerpo problema sólo concede con el reactivo un precipitado amorfo, que con el tiempo sigue siendo amorfo, ya tiene interés positivo, pero de este sólo resultado no podemos deducir ningún hecho concreto. Claro es que si manipulando este precipitado siguiendo las técnicas de PESET ALEXANDRE, HERNANDO y PESET, y ESPINÓS GIBERT obtuviéramos cristales, su estudio nos daría, sin género de duda, la identificación del alcaloide problema. Esta técnica la hemos empleado en el caso del bromato y bromoaurato de quinidina.

El caso tercero, o sea, en el caso de que al hacer la reacción obtengamos cristales, el interés médico-legal asciende al máximo y el estudio de las formas cristalinas nos permite resolver importantes problemas; pero antes de dejarnos llevar por el entusiasmo tendremos que eliminar las siguientes causas de error:

- | | | |
|-----------------------|----|---|
| A) No alcaloideas ... | { | a) Que los cristales sean del reactivo. |
| | b) | Que sean de sustancias ajenas al alcaloide. |
| B) Alcaloideas | { | a) Causas intrínsecas al mismo alcaloide. |
| | b) | Que sean de un alcaloide no estudiado. |

La primera posibilidad apenas tiene en nuestro caso más que un interés teórico. En la práctica no hay confusión posible. Basta recordar que el yoduro potásico, el yoduro de cadmio y el bromato potásico cristalizan en el sistema regular, dando cristales cúbicos transparentes. (En la fotografía que presentamos con el número 8 se ven dos cristales del reactivo, uno en la periferia y otro entre las agujas del alcaloide cristalizado. Claramente se ve que la confusión no es posible.)

El bromoaurato potásico da cristales de color rojo coral, grandes, visibles y manipulables a simple vista, también del sistema regular.

Los cristales de ácido crómico, tan conocidos como los de yoduro potá-

NUEVAS APORTACIONES EXPERIMENTALES

sico, no tienen punto de contacto con las microquimias que nos ha concedido.

Por lo demás, basta hojear las adjuntas microfotografías para notar la no semejanza de ninguna microquimia con los cristales de los reactivos, no obstante lo cual el perito que maneje reactivos microquímicos debe estar familiarizado con la forma de los cristales que el reactivo pueda conceder por sí solo. Con esta premisa, nos ratificamos en la afirmación anteriormente establecida de que tal posibilidad apenas tiene más que un interés teórico, ya que en la práctica no cabe la confusión.

El segundo apartado, es decir, que los cristales hayan sido concedidos por sustancias ajenas a los alcaloides, encierra posibilidades interesantes que en la práctica pericial, si hemos realizado una marcha correcta de STAS-OTTO, queda limitada a la existencia de las ptomaínas.

Ya en el apartado III de este trabajo hicimos mención de estos cuerpos, que se originan por la putrefacción de las albúminas, y del célebre error en la causa del General Gibonne, punto de partida de los trabajos de SELMI.

Quisimos, por nuestra parte, ver hasta qué punto influían en nuestros resultados como causa de error las ptomaínas, y para ello tomamos primeramente vísceras y músculos de conejo que troceamos cuidadosamente, pusimos en una cápsula y dejamos entrar en putrefacción en cámara húmeda para evitar su desecación. Una vez en plena putrefacción las vísceras, hicimos una extracción siguiendo la técnica de STAS-OTTO y el residuo clorhídrico del éter alcalino lo hicimos reaccionar con los reactivos generales de alcaloides, Popoff, Dragendorff, Mayer, etc., obteniendo precipitados amorfos. Dispusimos en vidrios de reloj unas gotas de la solución clorhídrica de las ptomaínas y, añadiendo los distintos reactivos que hemos estudiado, obtuvimos igualmente precipitados amorfos, pero *no* obtuvimos cristales de ninguna clase.

En vista de estos resultados y para ratificar los mismos, procedimos por segunda vez a la producción de ptomaínas, a cuyo fin nos proveímos de trozos de vísceras, esta vez humanas, que previamente troceadas dispusimos como anteriormente. Una vez descompuestas, otro STAS-OTTO nos dió como resultado final una solución clorhídrica que también precipitaba los reactivos generales de alcaloides y que hecha reaccionar con nuestros reactivos tampoco nos dió cristales. Estas dos tentativas con resultado negativo nos autorizan a pensar que con los reactivos que estudiamos no

existe el temor de que los cristales que se obtengan sean debidos a las ptomaínas.

Prosiguiendo el estudio del valor médico-legal de las reacciones, seguimos considerando el apartado 3.º, es decir, el caso en que obtengamos cristales. Hemos descartado dos posibles causas de error —que los cristales sean del reactivo y que sean debidos a las ptomaínas— y ahora vamos a considerar los cristales obtenidos con el alcaloide y sin ninguna sustancia interfiriente.

En este último caso existen dos posibilidades que de no tenerlas presente podrían inducir a error. La primera, que hay alcaloides con polimorfismo cristalino, circunstancia ésta que puede depender de la naturaleza del reactivo, ya que la tendencia a tal polimorfismo es más acusada en unos que en otros, especialmente con el bromato potásico; y a la concentración del alcaloide en la solución problema. Efectivamente, en las fotografías que presentamos vemos cómo las figuras 8 y 9, correspondientes a la cinchonina, así como las figuras 22 y 23, pertenecientes a la quinina, tienen aspecto distinto, hecho debido a su diferente concentración.

Esta causa de error, no obstante, se salva, como ya decíamos a propósito de la cristalización espontánea de los reactivos, estando el perito avezado a conocer las distintas cristalizaciones que puede dar cada alcaloide.

Apenas merece que salvemos el hecho de que la desigual agrupación de las unidades cristalográficas puedan dar a primera vista la impresión de tratarse de formas diferentes, circunstancia ésta que no resiste a un breve estudio.

Finalmente puede acontecer que los cristales obtenidos no los podamos identificar por pertenecer a un alcaloide no estudiado. Como dijimos anteriormente, nuestro trabajo se ha basado en una serie de 35 alcaloides, únicos que han podido estar a nuestro alcance. Evidentemente del gran número de los restantes alcaloides, algunos pueden conceder cristales con estos reactivos. No perdemos la esperanza de completar en el futuro estos estudios microquímicos, incorporando a los resultados que hemos conseguido los nuevos hallazgos que se pudieran lograr.

* * *

Salvadas estas causas de error a las que hemos pasado somera revista, queda en pie el valor positivo de identificación que tienen las microquimias, valor que queda realzado por la rapidez y sencillez con que se consiguen.

NUEVAS APORTACIONES EXPERIMENTALES

Obtenidos los cristales, siguiendo las normas que hemos dado anteriormente y repitiéndolas reiteradamente siempre en las mismas condiciones, hemos obtenido formas cristalinas idénticas en todos los casos, de modo, que una vez familiarizados con las imágenes cristalinas la identificación del alcaloide ha sido cuestión de una ojeada por el microscopio.

Con objeto de afirmar estos resultados, en variadas ocasiones hemos rogado a nuestros compañeros de laboratorio que de la serie de tubos de ensayo donde teníamos las soluciones de alcaloides, colocaran en ausencia nuestra unas gotas en vidrios de reloj. Unas sencillas manipulaciones posteriores y una breve visión por el microscopio nos permitieron resolver en poco tiempo la incógnita. Igualmente, y después de haber conseguido nosotros cristales, rogábamos a cualquier compañero nuestro que identificara el alcaloide, dándole como únicos medios auxiliares el nombre del reactivo empleado y la colección de microfotografías. Tras breve búsqueda llegaban con rapidez a individualizar el alcaloide.

Es innegable, pues, la trascendencia de estos hechos, que permiten con una fácil microquímica resolver un problema de gran importancia en Medicina Legal y aun debemos añadir a favor de las microquímicas un hecho ya expuesto anteriormente, es decir, la individualización de los alcaloides isómeros y de los que tienen en un mismo núcleo que o no se logra o sólo con dificultad mediante las reacciones químicas y biológicas, bastando en cambio una sencilla microquímica para resolver tan arduo problema.

ESQUEMA DE MARCHA ANALITICA

Decíamos en el capítulo precedente que para comprobar el valor de las microquimias como medio de identificación de un alcaloide, en ocasiones, rogábamos a cualquier compañero de Laboratorio que de la serie de tubos de ensayo donde teníamos las soluciones alcaloideas, colocara en ausencia nuestra unas gotas en vidrios de reloj para que nosotros y por sólo microquimias las identificáramos.

Probábamos un reactivo ; si el resultado era negativo eliminaba un grupo de alcaloides ; si se obtenía precipitado amorfo el problema quedaba en pie, pero con limitación de las incógnitas, y si daba cristales, el estudio de la forma cristalina nos conducía a sentar una probabilidad objeto de ulteriores comprobaciones o afirmar rotundamente la presencia de determinado alcaloide.

Con el sucesivo empleo de los otros reactivos iba limitándose de análoga manera el grupo de alcaloides incógnita, hasta llegar a obtener la microquimia característica del alcaloide problema capaz de identificarlo.

Todo ello nos condujo a un esquema de marcha sistemática de investigación de alcaloides por su microquimia, basada en nuestros reactivos, que por no conseguir cristales con todos los alcaloides, nos vimos obligados a ampliar con reactivos ya propuestos por otros autores.

La marcha empleada ha sido la siguiente :

Disponíamos una serie de vidrios de reloj y en cada uno de ellos colocábamos unas gotas de la solución alcaloidea problema, haciéndolas luego reaccionar con los reactivos que a continuación se indican en el siguiente orden :

MIGUEL FERNANDEZ FRESNEDA

- 1.º Reactivos yódicos: Yoduro potásico, yoduro de cadmio.
- 2.º Acido crómico.
- 3.º Reactivos brómicos: Bromato potásico, bromoaurato potásico.
- 4.º Reactivos clorados: Cloruro mercúrico, cloruro oro, cloruro platino.
- 5.º Ferrocianuro potásico.

Con esta serie de reactivos conseguimos microquimias características de casi todos los alcaloides estudiados y de muchos de ellos varias cristalizaciones que dan más fuerza afirmativa a la identificación alcaloidea, de tal modo que de la probabilidad se llega a la seguridad. Quedan últimamente por identificar la emetina y la yohimbina, que requieren reacciones especiales para ellos. (Véanse págs. 30 y 36.)

El fruto de toda esta labor queda recogido en el cuadro que adjuntamos y con el que pretendemos dar al estudioso en estos asuntos una pauta para que siguiéndola pueda identificar microquímicamente uno cualquiera de los treinta y cinco alcaloides en él recogidos.

	IK	I ₂ Cd	CrO ₄ H ₂	Br-O ₃ K	Br ₃ Au	Cl ₂ Hg	Cl ₃ Au	Cl ₄ Pt	[Fe(CN) ₆]K ₄
Aconitina	Cr.	Cr.	Cr.	Cr.		Cr.			
Apormofina	Cr.		Cr.						
Arecolina					Cr.	Cr.	Cr.		
Atropina.	Cr.			Cr.		Cr.		Cr.	Cr.
Berberina	Cr.	Cr.	Cr.	Cr.		Cr.			Cr.
Brucina	Cr.		Cr.			Cr.	Cr.		Cr.
Cafeína	Cr.			Cr.	Cr.	Cr.	Cr.	Cr.	Cr.
Cinconidina	Cr.	Cr.	Cr.						Cr.
Cinconina	Cr.	Cr.							Cr.
Cocaína					Cr.	Cr.	Cr.	Cr.	Cr.
Codeína	Cr.	Cr.				Cr.	Cr.		Cr.
Efedrina.						Cr.	Cr.	Cr.	
Emetina									
Eserina							Cr.		
Escopolamina	Cr.			Cr.	Cr.		Cr.		
Espartefna	Cr.					Cr.	Cr.	Cr.	Cr.
Estricnina	Cr.	Cr.	Cr.			Cr.	Cr.	Cr.	Cr.
Hiosciamina	Cr.			Cr.	Cr.	Cr.	Cr.	Cr.	Cr.

NUEVAS APORTACIONES EXPERIMENTALES

	IK	I ₂ Cd	CrO ₄ H ₂	BrO ₃ K	Br ₃ Au	Cl ₂ Hg	Cl ₃ Au	Cl ₄ Pt	[Fe(CN) ₆]K ₄
Hidrastinina	Cr.	Cr.	Cr.		Cr.	Cr.	Cr.		Cr.
Lobelina			Cr.						Cr.
Mescalina	Cr.			Cr.	Cr.	Cr.	Cr.		Cr.
Morfina	Cr.	Cr.		Cr.		Cr.	Cr.		Cr.
Narceína	Cr.								Cr.
Narcotina						Cr.		Cr.	
Nicotina						Cr.	Cr.	Cr.	Cr.
Papaverina.		Cr.				Cr.	Cr.		
Picrotoxina.				Cr.				Cr.	
Peletierina				Cr.	Cr.				Cr.
Pilocarpina.	Cr.				Cr.	Cr.	Cr.		Cr.
Quinidina	Cr.		Cr.	Cr.	Cr.		Cr.		
Quinina	Cr.	Cr.	Cr.			Cr.			Cr.
Tebaina								Cr.	
Teobromina.	Cr.			Cr.	Cr.		Cr.		Cr.
Veratrina.								Cr.	
Yohimbina.									Cr.

Estimamos que con ser interesante haber logrado ampliar con cinco series de reactivos la actual microquímica de alcaloides, es de un alto valor en el campo toxicológico legal el haber conseguido plasmar en el cuadro expuesto las más interesantes microquímias que resuelven un caso concreto de peritación médico-legal.

CONCLUSIONES

- 1.^a Las reacciones químicas no bastan para demostrar inequívocamente la individualidad de los alcaloides.
- 2.^a Los métodos que conceden mayores seguridades son los que se valen del estudio de las constantes físicas.
- 3.^a De estas constantes propugnamos el estudio de las formas cristalinas por la sencillez de ejecución y la precisión de sus resultados.
- 4.^a El estudio de las formas cristalinas permite la individualización del alcaloide que las forma.
- 5.^a Tal individualización permite no sólo la fácil diferenciación de los alcaloides con igual núcleo, sino hasta la de los isómeros.
- 6.^a Además de las microquimias descritas hasta el día, proponemos las que en nuestras manos se han obtenido con los reactivos yódicos, bromatos, bromoauratos y ácido crómico.
- 7.^a La identificación microquímica de los alcaloides en el momento presente constituye la máxima garantía en los peritajes toxicológico-legales.
- 8.^a La microquimia alcaloidea, además de su especificidad, tiene la ventaja de la objetividad y de permitir obtener una prueba gráfica.
- 9.^a El cuadro que presentamos, en el que se resumen las microquimias de nuestra marcha de investigación de alcaloides, facilitará en todo momento la identificación de un alcaloide de los estudiados.

BIBLIOGRAFIA

1. AUTENRIETH : *Reconocimiento de venenos*. Barcelona, 1908.
2. AVILA MATA, M. : *Tóxicos y Toxicomanías*. Granada, 1932.
3. BALTHAZARD, V. : *Manual de Medicina Legal*. Barcelona, 1933.
4. BLAS, L. : *Química de los venenos*. Barcelona, 1941.
5. BAMFORD FRANK : *Poisons, their isolation and identification*. London, 1951
6. BARTHE, L. : *Toxicologie Clinique*. París, 1918.
7. BAYARD, ENRIQUE : *Elementos de Medicina Legal*. Madrid, 1844.
8. BUZZO : *Toxicología*. Buenos Aires, 1945.
9. DALLA VOLTA, A. : *Trattato di Medicina Legale*. Milano, 1938.
10. DRAGENDORFF : *Manuel de Toxicologie*. París, 1873.
11. ESPINOS GIBBERT, D. : *La microquímica de los yodobismutatos alcalóidicos y sus aplicaciones a la investigación químico-legal de los alcaloides*. Tesis doctoral, 1926.
12. FONZES-DIACON : *Toxicologie*. París, 1924.
13. FRESSENIUS, REMIGIO : *Tratado de Análisis. Química cualitativa*. Valencia, año 1885.
14. GADAMER, J. : *Lehrbuch der chemischen Toxicologie*. 1909.
15. GLAISTER, JOHN : *Medical Jurisprudence & Toxicology*. Edimburgh, 1945.
16. HELWIG : *Der Mikroskop in der Toxicologie*. 1865.
17. KARRER, PABLO : *Tratado de Química Orgánica*. Barcelona, 1949.
18. KOBERT : *Lehrbuch der Intoxicationen*. 1903.
19. KOHN-ABREST : *Precis de Toxicologie*. París, 1934.
20. LEWIN : *Traite de Toxicologie*. París, 1903.
21. LORENZO VELÁZQUEZ, B. : *Terapéutica con sus fundamentos de Farmacología Experimental*. Barcelona, 1950.
22. LUCAS, A. : *Forensic Chemistry and Scientific criminal investigation*. London, 1945.
23. MANNHEIM, EMILIO : *Química Toxicológica*. Barcelona, 1915.
24. MATA, PEDRO : *Tratado de Medicina y Cirugía Legal*. Madrid, 1867.
25. OGIER y KOHN-ABREST : *Traite de Chimie Toxicologique*. París, 1924.

MIGUEL FERNANDEZ FRESNEDA

26. PASCUAL, SALVADOR: *Prácticas de Toxicología*. Madrid, 1925.
27. PÉREZ ARGILES, V.: *Toxicología Especial*. Zaragoza, 1943.
28. PÉREZ ARGILES, V.: *Nuevas orientaciones para el estudio de la marcha analítica alcalóidica*. Tesis doctoral, 1932.
29. POPOFF: *Emploi de l'acide picrique pour la détermination des alcaloïdes végétaux en Toxicologie*. En «Le Laboratoire de Toxicologie», par P. Brouardel et J. Ogier. París, 1891.
30. SABALITSCHKA, T.: *Análisis Químico-toxicológico*. Barcelona, 1926.
31. SMITH, SYDNEY: *Forensic Medicine*. London, 1945.
32. STARKENSTEIN-ROST-POHL: *Toxicologie*. Berlín, 1929.
33. VRY y VALSER: *Zeitschrift für analytischen chemie*. II, pág. 79.
34. WITTHAUS, R. A., y BECKER: *Medical Jurisprudence. Forensic Medicine and Toxicology*. New York, 1896.
35. WOODS, ARTHUR: *Dangerous Drugs*. Yale University Press, 1931.
36. GERHARD BACHMANN: *Identificación microquímica de alcaloides*. «Pharm. Zeitung», 84, 305-6, 1948.
37. BECKMANN, HANNS: *Microcristalización de alcaloides*. «Pharm. Zeitung», 74, 28-9, 1929.
38. BRUNO, S.: *Identificación de la aconitina*. (Univ. Bari., Italia.) «Boll. soc. ital. biol. sper.», 27, 266-8, 1951.
39. CUMMING, W. M., y BROWN, D. J.: *Hidroferro e hidroferricianuros de alcaloides*. «J. Soc. Chem. Ind.», 47, 84-6. T. 1928.
40. CARRERO NINE, NARCISO, y PESET LLORCA, V.: *Microquímica de los yodoauratos alcalóidicos*. «Crónica Médica», septiembre, 1945.
41. COVELLO, MARIO, y CAPONE, ANTONIO: 3 y 5 yodosalicilatos de alcaloides. «Ann. Chim. Applicata», 38, 123-32, 1948.
42. DENIGES, M. G.: *Nueva reacción de la cocaína aplicable a su investigación microcristalina*. «Bull. Trav. Soc. Pharm. Bordeaux», septiembre, 1912.
43. DENIGES, M. G.: *El perclorato sódico, reactivo general para la microquímica*. «Bull. Trav. Soc. Pharm. Bordeaux», enero, 1917.
44. DENIGES, GEORGES: *Identificación microcristalográfica de la morfina*. «Bull. Trav. Soc. Pharm. Bordeaux», 89, 3-5, 1951.
45. DENIGES, GEORGES: *Identificación microcristaloscópica de la heroína y diosmina*. «Bull. Trav. Soc. Pharm. Bordeaux», 165-7, 1950.
46. EGGER, IVÁN: *Una doble sal de papaverina y ácido nicotínico fácilmente soluble*. Swiss., 271, 519, Jan., 16, 1951.
47. FALCÓ, FEDERICO: *Contribución al estudio de los complejos bromurados para la identificación de metales y alcaloides*. «Rev. Facultad Quím. ind. y agric.» (Universidad Nac. Litoral Sta. Fe, Argentina), 15-16, núm. 26, 48-50, 1946-47.
48. FAVERO, F., y NOVAH, ELISA: *Reacción de D. Von Klobusitzky para reconocimiento de las sales de estricnina*. «Boletim do Instituto Oscar Freire», Sao Paulo (Brasil), vol. II, abril, 1935.
49. FISCHER, R., y PAULUS, W.: *Determinación microquímica de la cicutina y nicotina*. «Mikrochemie», 17, 356-60, 1935.

NUEVAS APORTACIONES EXPERIMENTALES

50. FULTON, CHARLES C. : *La identificación de la atropina con el reactivo de Wágner.* «J. Assoc., Official Agr. Chem.», 12, 312-17, 1929.
51. FUSCO, DELIO : *Algunas sales alcalóidicas del ácido canfosulfónico.* «Boll. Chim. Farm.», 74, 585-7, 1935.
52. GUILLAUME, A. : *Silicotungstato de pilocarpina y de pseudo peletierina. Estimación de estos alcaloides.* «Bull. Sci. Pharmacol.», 34, 151-5, 1927.
53. GLYCART, C. K. : *Estudio sobre métodos microquímicos para (la identificación de) alcaloides.* «J. Assoc. Official Agr. Chem.», 13, 1.315-8, 1930.
54. GLYCART, C. K. : *Estudio sobre métodos microquímicos para (la identificación de) alcaloides.* «J. Assoc. Official Agr. Chem.», 14, 316-19, 1931.
55. HAYRIYE-AMAL : *Esteres guayacólicos del ácido d-canfórico y sus derivados.* «Rev. Faculte Sciencies Univ. Istambul», 8-A, 224-52, 1943.
56. HERNANDO, T., y PESET ALEIXANDRE, J. : *Microquímica de los yodocadmiatos alcalóidicos.* «Rev. Clínica», Madrid, t. I, núm. 6, 15 marzo 1909.
57. HERCELLES, O. : *Análisis microquímico de algunos alcaloides.* «Boletín del Ministerio de Fomento», Lima, 1908.
58. HERRERO DUCLOUX, E. : *Algunas reacciones microquímicas de la mescalina.* «Revista de Farmacia», Buenos Aires, 74, 87-89, 1931.
59. HOFMAN, RUDOLF : *Dos nuevas reacciones microquímicas para la identificación de la nicotina en presencia de piridina y sus derivados.* «Mikrochemie», 4, 56-6, 1931.
60. JANOT, MAURICE MARIE, y CHAIGNEAU, MARCEL : *Fluosilicatos de alcaloides.* «Compt. Rend. Acad. Scienc.», 227, 982-83, 1948.
61. JANOT, MAURICE MARIE, y CHAIGNEAU, MARCEL : *Zirconio-fluoruros de alcaloides.* «Compt. Rend. Acad. Scienc.», 227, 1.402-3, 1948.
62. JANOT, MAURICE MARIE, y CHAIGNEAU, MARCEL : *Titanofluoruros de alcaloides.* «Comp. Rend. Acad. Scienc.», 229, 69-71, 1949.
63. L. KEENAN, GEO : *La microquímica de algunos alcaloides importantes.* «Chemist Analyst», 39, 33-5, 1950.
64. L. KEENAN, GEO : *La microquímica de algunos alcaloides importantes.* «Chemist Analyst», 39, 52-6, 1950.
65. L. KEENAN, GEO : *La microquímica de algunos alcaloides importantes.* «Chemist Analyst», 39, 79-87, 1950.
66. L. KEENAN, GEO : *La microquímica de algunos alcaloides importantes.* «Chemist Analyst», 40, 4-9, 11-14, 1951.
67. KLYACHKINA, B. A., STRUGATZKII, M. K., y MERLIS, V. M. : *Silicotungstato de cocaína.* «Byull Nauch Issledovatel Khim Farm. Inst.», 193, 268-74, 1932.
68. KOFFER, A. : *Determinación microquímica de la cafeína y teobromina.* «Mikrochemie», 15, 319-30, 1934.
69. KUDRZYCKA, BIELOSZABSKA, F. W. : *Una nueva reacción microquímica para la cicutina.* «Wiadomosci Farm.», 59, 618, 1932.
70. TSIANG, KUEN y BROWN, E. D. : *Efedrina, su aislamiento e identificación desde el punto de vista toxicológico.* «J. Am. Pharm. Assoc.», 16, 294-6, 1927.

MIGUEL FERNANDEZ FRESNEDA

71. KUTIAK, A. : *Microsublimación de drogas conteniendo cafeína y teobromina.* «Pharm. Monatsh.», 15, 212-13, 1934.
72. LUCAS, G. H. W. : *Reacciones cristalinas como medio de identificación de alcaloides.* «Can. J. Research», 28-B, 37-42, 1950.
73. MASSATSCH, C. : *Identificación de algunos alcaloides y anestésicos oficinales.* «Pharm. Zeitung», 83, 210-12, 1947.
74. MINGOIA, Q. : *Aurosulfitos y aurotiosulfatos de bases orgánicas.* «Gazz. Chim. ital.», 61, 458-66, 1931.
75. OSSATINSKY PORTNOY, E. : *Identificación de alcaloides por microcristalización.* Anales químico-farmacéuticos en «Rev. Quím. Farm.», Santiago de Chile, núm. 35, 21-4, 1945.
76. POURCHET CAMPOS, M. A., y JAMIL ZEITUNI : *Cristales microscópicos de alcaloides con el reactivo de Mayer.* «Anais Faculdade Farm. Odontol.», Univ. Sao Paulo, 7, 197-207, 1949.
77. PÉREZ VILLAMIL : *Las cristalizaciones argentícas en microquímica.* Archivo Medicina Legal, Lisboa, v. IV, núms. 3 y 4, 1933.
78. PESET ALEIXANDRE, J. : *Microquímica de los yodomercuriados alcalóidicos.* Comunicación al Congreso de la Asociación Española para el progreso de las Ciencias. Zaragoza, 1908.
79. PESET ALEIXANDRE, J. : *Microquímica de los cloroaurados alcalóidicos.* «Annales Medecine Legal», 1908.
80. RABEGA, CONSTANTINO : *Cuprisalicilato sódico y cuprisulfosalicilato sódico como reactivo para algunos alcaloides.* Acad. Rep. Populare Române. «Bul. Stiint.», A. 1, 479-84, 1949.
81. ROSENTHALER, L. : *Peryodatos como formas cristalinas características.* «Mikrochem. Emich. Festschr.», 259-9, 1930.
82. ROSENTHALER, L. : *Sobre la identificación de los compuestos orgánicos.* «Pharm. Acta Helv.», por «J. Pharm. Belg.», 175, 1942.
83. SÁNCHEZ GUISANDE, L. : *Estudio sobre el empleo del perclorato de sosa en análisis químico toxicológico.* Archivo Medicina Legal, Lisboa, 1927.
84. SÁNCHEZ, JUAN A. : *Un nuevo método de determinación del cincofeno.* «Semana Médica», Buenos Aires, 7, 834-6, 1931.
85. TERCINET, ANDRE : *La acción del thiosulfato doble de plata y sodio en ciertos alcaloides.* Faculte Sciences Lyon. «Bull. Soc. Chim.», 11, 500-4, 1948.
86. WFFELIC, O. F. : *Acido dilitúrico como reactivo microquímico para alcaloides.* (Pharm. Lab. Utrecht, Holland.) «Chemical Weekblad», 41, 101-3, 1945.
87. WILLIAMS, G. D., y FULTON, CH. C. : *Identificación microscópica de la heroína.* «An. J. Pharm.», 105, 436-40, 1933.
88. VAN ZIJP, C. : *Aplicación microquímica de la solución yodo-yodurada potásica y yodo-yodurada sódica.* «Pharm. Weekblad», 71, 1.075-87, 1934.
89. FULTON, CH. C. : *Los agentes precipitantes para alcaloides.* «Amer. J. Pharm.», 104, 244, 1932.
90. MARTINI, ARDOINO : *Una nueva reacción microquímica sensible para la cocaína.* «Mikrochemie», 12, 11, 1932.