

Apuntes de Toxicología:

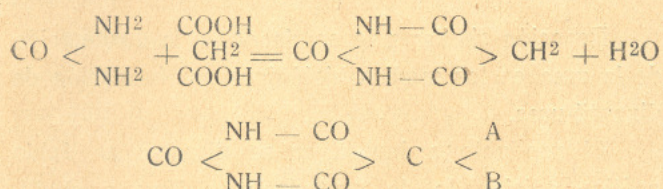
Los Barbitúricos

Por la Srta. Clelia Dotta Viglietti

Profesora Agregada de Toxicología

(SEGUNDA PARTE)

En el residuo obtenido al evaporar el disolvente, cualquiera que sea el método utilizado para la extracción del tóxico, convenientemente purificado, se procederá a la identificación de los barbitúricos, compuestos ácidos procedentes de la sustitución de radicales, a los dos átomos de H del grupo metilénico (CH²) de la malonilurea.



Desde el punto de vista toxicológico, nos interesan diversos derivados: algunos en que los radicales A y B son iguales, derivados simétricos; otros en que A es diferente de B, asimétricos.

Derivados bisustituídos simétricos:

Veronal,	en que	A = B = C ² H ⁵
Proponal,	en que	A = B = C ³ H ¹⁷
Dial,	en que	A = B = C ³ H ⁵

Derivados bisustituídos asimétricos:

Rutonal,	A = C H ³	B = C ⁶ H ⁵
Gardenal o luminal,	A = C ² H ⁵	B = C ⁶ H ⁵
Soneryl o Neural,	A = C ² H ⁵	B = C ⁴ H ⁹
Amital,	A = C ² H ⁵	B = C ⁵ H ¹¹
Allil - isopropil barbitúrico	A = C ³ H ⁵	B = C ³ H ⁷

que es asociado al piramidón, bajo el nombre de allonal. Existen otros derivados que nos irán interesando, a medida que su uso se haga más frecuente.

En realidad, este capítulo de la toxicología moderna, que se abre poco después del uso del veronal en medicina (1903) y era todavía tímidamente estudiado en el año 1920, forma un amplio tema de trabajo diez años más tarde, en que en el Laboratorio de Toxicología de París, he visto hacer al profesor Kohn-Abrest, sistemáticamente en vísceras,

orinas y medicamentos, la investigación de estos derivados, cuya moda en las intoxicaciones suicidas había ya ganado París, para extenderse más tarde en todos los ambientes, incluso el nuestro.

La psiquis de los enfermos sometidos a este tratamiento, que pone en sus manos cantidades notables de estos tóxicos, no ha contribuido menos, para que se multipliquen las intoxicaciones, tanto suicidas como accidentales, adquiriendo real interés el estudio toxicológico de estos cuerpos.

Y desde el punto de vista de la interpretación de los resultados de los análisis, adquieren nueva importancia estos compuestos al señalar Kohn Abrest, Vallan y Capus, en Enero de 1930, que en el curso de la putrefacción cadavérica de los compuestos barbitúricos, se forma ácido isosulfocianico. Dada la relación existente entre este ácido y el ácido cianhídrico (trabajos de Chelle), el interés de esta manifestación es innegable. Y es por ello, que vemos orientarse en ese sentido nuevos estudios, y mientras Vitte en Abril del mismo año, encuentra los mismos resultados en las vísceras de un intoxicado por un barbitúrico; es decir, transformación post-mortem de derivados de la malonilurea en sulfo cianatos, trabajos de Orella (Revista de la Facultad de Ciencias Químicas de la Plata, Tomo X, año 1935) y los de Montesi realizados en 1937 (indicados por Buzzo, 1938), niegan la formación de este compuesto.

El problema complica las deducciones analíticas, por cuanto la presencia del ácido sulfocianico, puede ser atribuida, ya a una intoxicación cianhídrica, ya a una medicación barbitúrica. No podemos llegar por ahora a conclusiones definitivas, como dice muy bien Desodt en su tesis, pues sobre ' casos estudiados, encuentra ácido sulfocianico solamente en dos, y se inclina a atribuir a éste, otro origen, recordando las palabras de Marcel Paget: "Compuestos biológicos momentáneamente enmascarados a su reactivo habitual".

* *

Los barbitúricos se presentan en los residuos

suficientemente purificados, bajo forma de pequeños cristales o de polvos micro-cristalinos.

Su solubilidad, débil en agua fría es un poco mayor en el agua caliente; en los alcalis su solubilidad es muy grande; (soda al 1/10, amoníaco y carbonato de sodio.)

En los disolventes orgánicos es variable: insolubles en el éter de petróleo, poco solubles en alcohol frío o caliente, cloroformo, etc., se disuelven muy bien en éter sulfúrico, éter acético y acetona.

Se subliman muy fácilmente a una temperatura generalmente inferior a la de fusión.

El punto de fusión puede ser estudiado en el barbitúrico libre o en algunos de sus derivados.

Entre las propiedades químicas interesan:

La coloración que dan con: Sales de cobalto, ácido sulfúrico y formol o ac. salicílico, ácido sulfovanílico, nitrito y naftol B., etc.

La precipitación que se obtiene con: Compuestos orgánicos; con sales metálicas, de mercurio y de plata; y los precipitados cristalinos puestos en libertad con un ácido de las combinaciones salinas.

* *

REACCIONES DE COLORACION

Se obtienen coloraciones variables con el ácido sulfúrico, el ácido sulfúrico formolado (reacción de Ekkert), el ácido sulfúrico y aldehído salicílico (Ekkert), con nitrito de sodio y naftol B (Fuehert-Black) ácido sulfúrico, nitrato de potasio, nitrito de sodio y fenol o naftol B. (Ranwez y Genot), con reactivo sulfovanílico (Lagarce), etc.

Se obtiene una coloración constante con todos los barbitúricos con las sales de cobalto. Por eso es muy utilizada en toxicología la reacción de Parri que consiste en tratar el problema con $\frac{1}{2}$ cm³ de alcohol, una gota de solución de nitrato de cobalto al 10 % y una gota de amoníaco al 1/10. Se obtiene coloración malva, cuya intensidad no tiene relación con la concentración del barbitúrico.

Una modificación de ésta es la reacción de Paget-Desodt, que consiste en tratar la solución alcohólica de barbitúrico, con una gota de nitrato de cobalto a 10 % y una gota de cianuro de potasio N/10 Agitar, añadir una gota de amoníaco diluido al 1/10. Coloración que varía del rosa al rojo grosella, según la concentración de la solución ensayada.

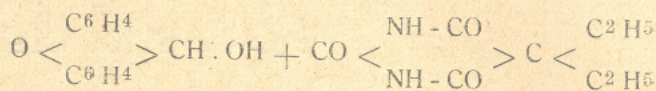
Hemos comprobado que la coloración es más estable que la que da la reacción de Parri; en cuanto a la sensibilidad es prácticamente la misma, 5 á 8 mg. para el veronal, gardenal y dial.

* *

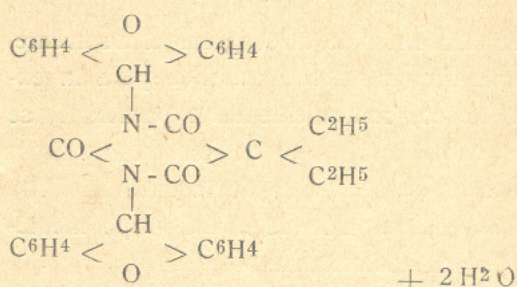
REACCIONES DE PRECIPITACION

Fabre, basándose sobre el hecho de que los

átomos de H de los grupos (NH) colocados entre dos carboxilos son fácilmente substituidos por los metales monovalentes, pensó que estos átomos entrarían fácilmente en reacción con los oxhidrilos muy móviles del xantydrol, para formar derivados xantilados con eliminación de agua.



Con el veronal forma este compuesto



Reacción similar a la empleada en la dosificación de la urea en los medios biológicos por formación de dixantil-urea.

El producto a investigar se disuelve en ácido acético adicionado de xantydrol; se lleva a ebullición algunos instantes y se obtiene por enfriamiento un precipitado cristalino.

Se puede tomar el punto de fusión de estos cristales después de recrystalización.

Las sales de mercurio precipitan los barbitúricos.

El nitrato mercurioso da un precipitado blanco que luego pasa al gris. Kohn Abrest que considera ésta la mejor reacción, agota el residuo a examinar en agua, filtra, trata por un exceso (10 gotas por centímetro cúbico) de solución al 1 % de nitrato mercurioso. La reacción debe hacerse en medio ácido.

El reactivo de Millon da un precipitado blanco o gris. La disolución del residuo se hace en alcohol o acetona.

El cloruro mercúrico precipita solamente los compuestos barbitúricos que tienen un radical allilo. Se debe emplear un exceso de HgCl₂ y calentar.

El sulfato neutro de mercurio da inmediatamente en frío, con la solución acuosa de todos los barbitúricos, un precipitado blanco gelatinoso soluble en HCl ó NaCl.

El sulfato ácido de mercurio o reactivo de Denigés, precipita las diversas ureidas. Fleury aconseja la dosificación del gardenal midiendo por el método cianoargentométrico el Hg desaparecido en esta reacción.

Las sales de plata reaccionan también con los

barbitúricos.

El precipitado que se obtiene mediante la acción del nitrato de plata amoniacal es de naturaleza cristalina. Reacción de Van Itallie y Van den Ween).

* *

MICROCRISTALOSCOPIA

Además de la reacción de Van Italie y Van der Ween en que obtendremos cristales prismáticos, la reacción de Paget-Desodt nos permite observar bellos pinceles arborescentes, evaporando sobre una lámina porta-objetos una solución acetónica de veronal.

Los barbitúricos dan combinaciones salinas con los alcalís, disolviéndose en ellos muy fácilmente. Gracias a su insolubilidad en el agua se les puede regenerar de estas soluciones, acidulándolas suficientemente. En estas condiciones, se presentan bajo forma de cristales o agrupamientos cristalinos netamente diferenciados de una especie a otra.

Denigés, utilizando su procedimiento general para obtención de cristales, trata el producto con una gota de amoníaco, y después de disolución agre-

ga una gota de ácido sulfúrico al 1/10.

Observa: el veronal en láminas rectangulares aisladas o agrupadas, el luminal en finas granulaciones esferoides de una duración efímera, y a las que suceden agrupamientos cristalinos redondos, que no tardan en presentar el aspecto de una castaña de la India o de ciertas formas de lactosazonas; el soneril en largas agujas generalmente afiladas en su extremidad y divergiendo de un centro; el dial en láminas exagonales, habitualmente regulares, aisladas o superpuestas a la manera del colesterol hidratado; el allilisopropilmalonilurea en láminas exagonales alargadas o pequeños rombos, forma que se observa también en el allonal, junto al piramidón, que se puede caracterizar, con el ácido pícrico por formación de haces de prismas amarillos, alargados, radiando más o menos regularmente alrededor de un centro.

* *

REACCION BIOLOGICA

Schoops, busca la acción hipnótica, introduciendo bajo la piel o la cavidad peritoneal de un conejo, sangre u orina del enfermo.

NUEVA DIRECCION:

Comunicamos a nuestros lectores que, a partir del 1º de Setiembre, la correspondencia, canje, etc., debe dirigirse así: ..

ASOCIACIÓN DE ESTUDIANTES DE QUÍMICA

CASILLA DE CORREO 198

Montevideo. URUGUAY

La redacción de "Ph"



Agradecerá todas las observaciones y sugerencias que quieran formularle los estudiantes y demás lectores, respecto al material científico, gremial, etc., contenido en la revista.