

DEGRADACION DE COCAINA: ALTERNATIVA PARA OBTENER DERIVADOS TROPANICOS

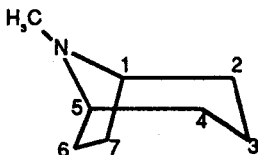
Rafael Sala Rey, Ana Pastor de Abram*

La cocaína es una sustancia con grandes perspectivas como producto de partida para la producción de compuestos de núcleo tropánico de reconocida actividad farmacológica.

El presente trabajo está orientado a la derivatización química de la cocaína. Se ha logrado obtener e identificar dos compuestos de núcleo tropánico: la ecgonina, producto de hidrólisis total de la cocaína, y la tropinona, resultante de la oxidación decarboxilativa de la ecgonina.

INTRODUCCION

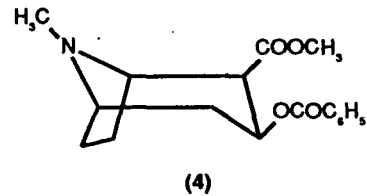
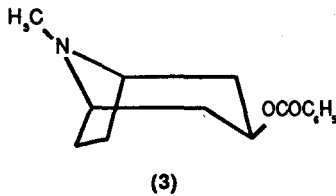
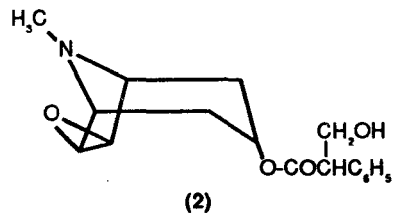
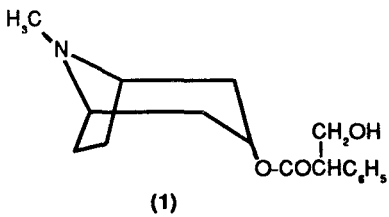
El esqueleto básico de los alcaloides del tropano entre los que se incluye la cocaína, es el azabicyclo [3.2.1] octano [1].



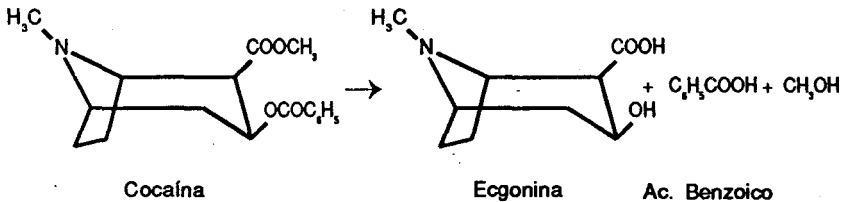
* PUCP, Departamento de Ciencias, Sección Química

Se presentan en la naturaleza como ésteres de amino-alcoholes. Algunos ejemplos conocidos (y sus aplicaciones) son:

- (1) Atropina: midriático, anticolinérgico.
- (2) Escopolamina: anticolinérgico, tranquilizante del S.N.C.
- (3) Tropacocaína: anestésico local espinal.
- (4) Cocaína: estimulante del S.N.C. midriático, anestésico local.

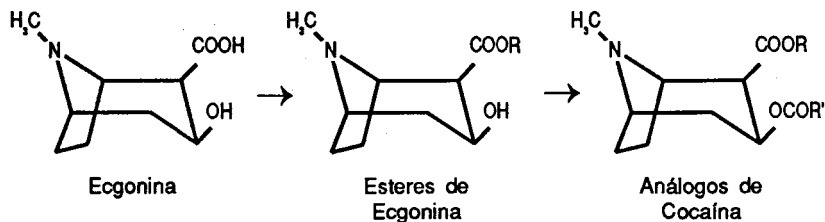


El objetivo de este trabajo consiste en obtener compuestos de núcleo tropánico derivatizando cocaína. La primera etapa consiste en la obtención de la ecgonina por hidrólisis total de la cocaína.

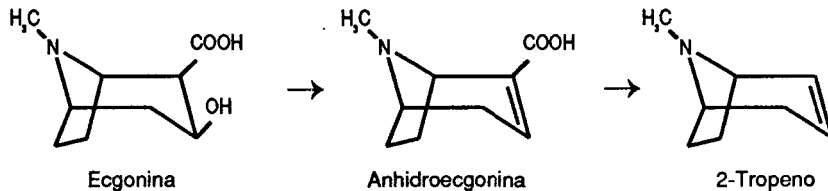


La molécula de ecgonina presenta tres grupos funcionales: una amina terciaria (formando el puente), un ácido carboxílico (C2) y un alcohol secundario (C3). La ecgonina puede derivatizarse de las siguientes formas:

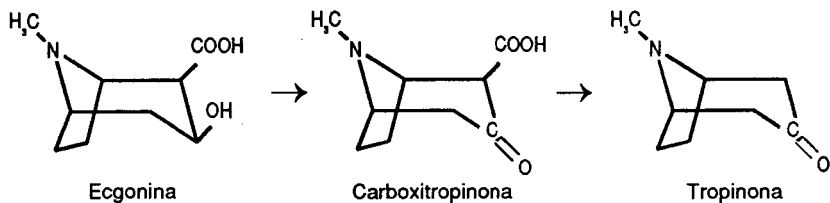
(1) Reesterificación, obteniéndose análogos a la cocaína. Esta reacción fue trabajada por Garro y Pastor [2], obteniendo el éster etílico de ecgonina:



(2) Deshidratación del alcohol secundario con o sin decarboxilación:



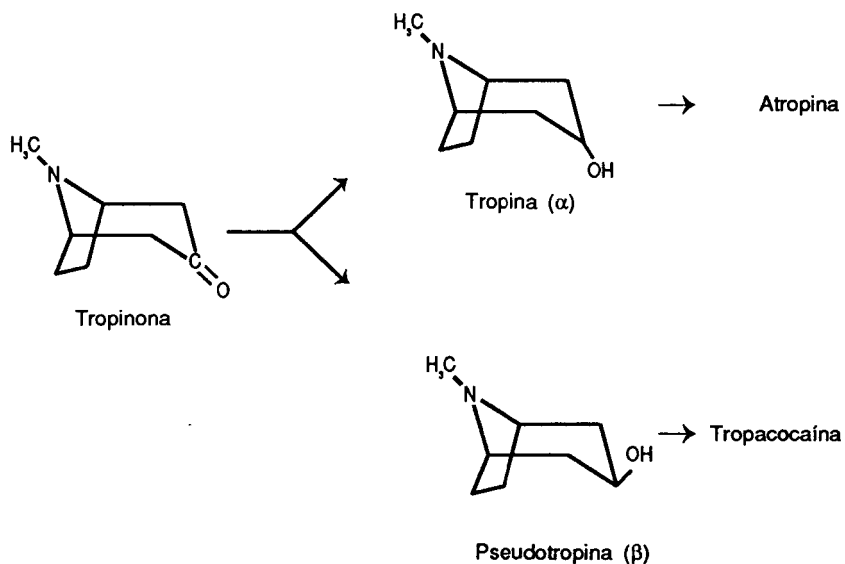
(3) Oxidación del alcohol secundario, obteniendo una carboxicetona susceptible a decarboxilación:



Esta última reacción produce la tropinona, compuesto base para la producción de otras moléculas de núcleo tropánico. La obtención de tropinona de esta manera fue desestimada en décadas pasadas por el desarrollo de otros métodos alternativos para producir núcleos tropánicos, e.g. la síntesis de Robinson, donde se produce tropinona por condensación en una sola etapa de aldehído succínico, metilamina y la sal cálcica del ácido 1, 3-aceton-dicarboxílico [3]. Sin embargo, la obtención de tropinona a partir de ecgonina es una alternativa atractiva debido a la fácil obtención de esta última a partir de la cocaína.

La destrucción de cocaína podría realizarse mediante su hidrólisis total hasta ecgonina, la cual no es narcótica y es, por consiguiente, más fácilmente manipulable.

En una primera etapa, la derivatización de tropinona se dirigiría básicamente a obtener dos derivados: la atropina y la tropacocaína. Ambas sustancias se obtienen por esterificación de sus correspondientes ácidos de la tropina producida por reducción de la tropinona, reacción que ya ha sido estudiada [4].



PROCEDIMIENTO Y OBSERVACIONES

Como producto de partida se utilizó cocaína base al 92% de pureza de las siguientes características:

P.f. 98°C. Soluble en éter. cloroformo, acetona. Insoluble en agua.

Reacción: positiva con reactivos de precipitación para alcaloides: Wagner, Mayer, Dragendorff, Hager y sal de Reinecke.

Espectro UV: - 233 nm ($\pi - \pi^*$ grupo benzofilo)
 - 275 nm ($n - \pi^*$ grupo ceto)

Espectro IR (cm^{-1}): - 2900 estiramiento CH.
 - 1735 y 1708 estiramiento CO (dos bandas).
 - 1280 y 1115 vibración CO.
 - 720 benceno monosustituído.

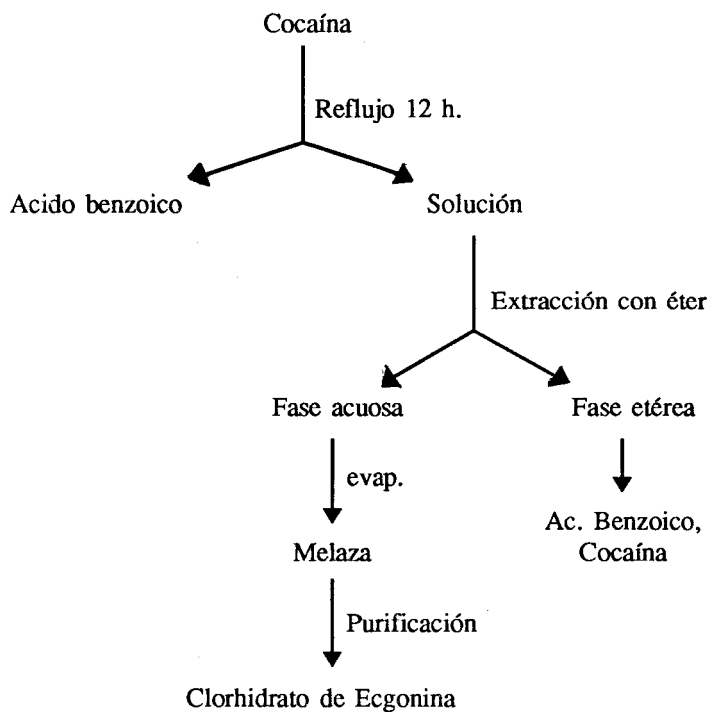
Los datos del RMN- ^1H se ven en la tabla 1.

TABLA 1: Datos del espectro RMN- ^1H de la cocaína

δ (ppm)	Multiplicidad	Integración	Asignación
1,50 - 2,00	m	5	H6, H6', H7, H7', H4
2,20	s	3	N-CH ₃
2,43	t	1	H4
3,03	m	1	H2
3,28	m	1	H5
3,55	m	1	H1
3,73	s	3	O-CH ₃
5,30	q	1	H3
7,45	m	1	p-C ₆ H ₅
7,53	m	2	m,m-C ₆ H ₅
8,11	d	2	o, o-C ₆ H ₅

La primera etapa consiste en la hidrólisis total de la cocaína para producir ecgonina (pag. 136).

Esta reacción se probó en medio básico, $Ba(OH)_2$ y $NaOH$, y en medio ácido. La hidrólisis con el primero no dio buenos resultados, mientras que con el segundo obtuvimos el producto deseado pero con escaso rendimiento. La hidrólisis en medio ácido probó ser la mejor. Su procedimiento es el siguiente:



Se obtuvo una melaza, cuyo espectro IR hacía suponer que se trataba de ecgonina como clorhidrato en su mayor parte. La purificación posterior por recristalización produjo clorhidrato de ecgonina de las siguientes características:

P. f. 244-46°C. Soluble en agua, metanol y etanol caliente, insoluble en acetona, éter y cloroformo.

No presenta absorción en el UV (200-900 nm).

Espectro IR (cm⁻¹): -2500 a 3550, banda ancha (ácido carboxílico, alcohol, puentes de hidrógeno).

-1705, intensa, CO de ácido carboxílico.

-1230, vibración CO.

-1180, estiramiento CN.

-Desaparición de bandas aromáticas (720).

Los datos de RMN-¹H del clorhidrato de ecgonina se muestran en la tabla 2.

TABLA 2. Datos del espectro RMN-¹H de la ecgonina

δ (ppm)	Multiplicidad	Intensidad	Asignación
2,00 - 2,60	m	6	H6,H6', H7,H7', H4,H4'
2,85	s	3	N-CH ₃
3,30	dd	1	H2
4,03	m	1	H5
4,20	m	1	H1
4,54	m	1	H3

Se observa, respecto al RMN de la cocaína, la desaparición de las señales aromáticas, así como el corrimiento a campo más alto de los protones H1, H2, H5 y el metilo amínico; los otros protones se encuentran como un multiplete entre 2 y 2.55 ppm, lo que se explica por la variación del grupo éster de la cocaína a ácido carboxílico en la ecgonina así como la transformación del éster aromático en alcohol secundario.

Una vez obtenida la ecgonina, el siguiente paso es la oxidación de ésta con el fin de obtener tropinona. Dado que la molécula de ecgonina contiene un grupo carboxilo en el carbono adyacente al que soporta el grupo hidroxilo,

su oxidación produce una carboxicetona que decarboxila para producir tropinona.

El problema consiste en controlar las condiciones de reacción de tal manera que el alcohol secundario se oxide a cetona y promueva la decarboxilación. Sin embargo, en condiciones energéticas el agente oxidante produce la ruptura del anillo, generando productos no deseados como los ácidos ecgonínico o tropínico. Por otro lado, condiciones muy suaves no oxidarían al alcohol ni provocarían la decarboxilación y por tanto la formación del producto deseado.

Se probaron dos métodos de oxidación, ambos con ácido crómico como agente oxidante. El primero en dos fases a temperatura ambiente y el segundo en medio acético a temperatura moderada.

Oxidación en dos fases:

El método propuesto por H.C. Brown [5] consiste en agregar solución de ácido crómico en ácido sulfúrico, sobre una disolución etérea del alcohol secundario. El éter protege a la cetona de una mayor oxidación; el método reporta rendimientos elevados y productos de alta pureza epimérica. La reacción se lleva a cabo a temperatura ambiente y la recuperación del producto es sencilla.

Para el clorhidrato de ecgonina no se tuvieron buenos resultados, pues la ecgonina no es soluble en éter, además de que el proceso de decarboxilación requiere mayor energía.

Oxidación en una fase:

Se utiliza como medio de reacción una solución tampón de acetato de sodio en ácido acético glacial, donde también se disuelve el alcohol a reaccionar. El agente oxidante es una mezcla de ácido crómico en ácido sulfúrico-ácido acético añadido en porciones durante el transcurso de la reacción, que se realiza a temperaturas entre 70 y 80°C para favorecer la decarboxilación, la cual se evidencia por burbujeo de los gases producidos durante la reacción sobre solución de hidróxido de bario.

El aislamiento del producto se logra por destilación a presión reducida de la mezcla reaccionante, luego se redisuelve en agua y se basicifica a pH 10

cuidando de evitar la precipitación del hidróxido de cromo (III). Se extrae con cloroformo y el extracto se evapora a sequedad obteniéndose tropinona cruda en un rendimiento de aproximadamente 20%.

Se intentó la purificación de tropinona por métodos cromatográficos no obteniendo resultados satisfactorios. Se logró purificar mediante sublimación al vacío hasta obtener cristales incoloros de las siguientes características:

P. f. 38°C. Soluble en éter, cloroformo, acetona, alcoholes, agua.

Reacción positiva con los reactivos de Dragendorff, Mayer, Wagner, sal de Reinecke y Hager (con este último forma cristales amarillos identificados como picrato de tropinona).

Espectro UV, absorción anómala de grupo cetónico a 231 nm, atribuida a la presencia del par libre del nitrógeno del grupo amino.

Espectro IR (cm⁻¹): -2950, 2895 y 2803 estiramientos CH del anillo y CH₃ amínico.

-1700 absorción fuerte, cetona cíclica.

-1215 y 1115, estiramiento C-N y NCH₃.

Los datos del RMN -¹H se ven en la tabla 3. Se observa un corrimiento de señales hacia campo más bajo (respecto a la ecgonina), debido a la desaparición de los grupos carboxilo y alcohol. Los protones H4 y H2 se encuentran a campo más alto debido a su posición respecto al grupo cetónico lo que les confiere mayor acidez. El espectro obtenido es coincidente con el reportado en la literatura.

TABLA 3. Datos del espectro RMN-¹H de la tropinona

δ (ppm)	Multiplicidad	Integración	Asignación
1,40 - 2,00	m	4	H6, H6', H7, H7'
2,10 - 2,35	m	4	H2, H2', H4, H4'
2,42	s	3	N-CH ₃
3,40	m	2	H1, H5

CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

La hidrólisis de cocaína se da mejor en medio ácido que en medio básico, se obtuvo un rendimiento elevado de clorhidrato de ecgonina (93%).

La oxidación decarboxilativa de la ecgonina produjo tropinona en un rendimiento relativamente bajo (20%), sin embargo se recomienda continuar investigando esta reacción a fin de optimizar métodos y rendimientos.

La purificación de tropinona fue eficazmente desarrollada mediante sublimación al vacío; los métodos cromatográficos no dieron buenos resultados.

Se recomienda la obtención a escala piloto de ecgonina y tropinona, así como la reducción de tropinona a nivel de laboratorio.

Es estimable intensificar la investigación en la obtención de derivados tropánicos utilizando la cocaína como materia base, explotando de esta manera el potencial químico de esta sustancia.

AGRADECIMIENTOS

A las instituciones y personas que hicieron posible la ejecución de este trabajo, en especial a la Empresa Nacional de la Coca por proporcionarnos las condiciones necesarias para la ejecución de la primera etapa y al Comité Nacional de Alimentos, Medicamentos y Drogas por su apoyo y supervisión a lo largo de la investigación.

BIBLIOGRAFIA

1. Sala Rey, R.F.: "Contribución a la obtención de derivados tropánicos a partir del éter metílico del ácido 3-(benzoiloxi)-8-metil-8-azabicyclo [3.2.1] octano-2-carboxílico, Tesis para optar el grado de Bachiller en Ciencias con Mención en Química, PUCP-Lima. 1989.
2. Garro Gálvez, J.M., Pastor de Abram, A. "Cocaína: avances en su investigación", no publicado.
3. Robinson, R. (1917). *J. Am. Chem. Soc.*, **111**, 762.

4. Beckett, A.H., Harper, N.J., Balon, A.D.J., Watts, T.H.E. (1959) *Tetrahedron*. **6**,319-39.
5. Brown, H. C., Garg, C. P., Liu, K. T. (1971) *J. Org. Chem.*, **36**, 387.