

---

## NOTA SOBRE AMINOXIDO DE ATROPINA

---

JUAN XIRAU P.  
Laboratorio Lauzier, México, D. F.

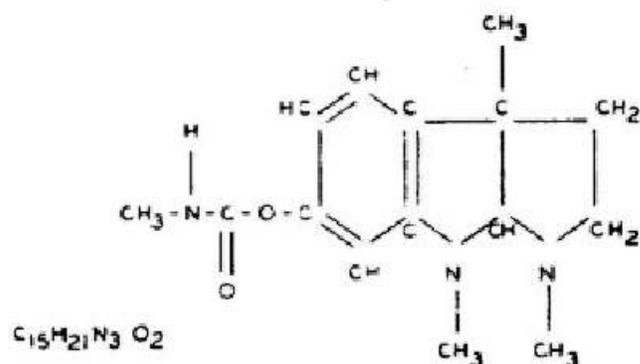
### ANTECEDENTES

De los estudios realizados se ha llegado a la conclusión de que los alcaloides pueden derivar por decarboxilación y no muy profunda modificación molecular de ciertos aminoácidos heterocíclicos productos a su vez de degradación de los prótidos.

En efecto, los alcaloides del grupo isoquinólico (hidrastina, morfina, emetina) derivan de la tirosina por intermedio de la tiamina. Los del grupo del indol (fisostigmina o eserina, estriquina, etc.) del triptófano, así como los del grupo de la quinolina (quinina y demás alcaloides de las quininas). Los del grupo de la piridina (nicotina) de la lisina... Quedan no obstante muchos alcaloides (los del grupo del tropano, los de la glioxima, los del grupo indeterminado, acónito) cuya relación con los aminoácidos no ha sido bien establecida, como tampoco ha sido determinado claramente el hecho de sí los alcaloides aparecen en el curso de la degradación de los prótidos o por el contrario durante la síntesis de los mismos. Se contradicen en efecto las teorías y los hechos, pues mientras Chaze sostiene que en el tabaco p. ej. las semillas maduras no contienen alcaloides sino que éstos aparecen durante la germinación en los granos de aleurona en vía de digestión, que la nicotina se volatiliza por la epidermis a través de las cutículas como una esencia y que los alcaloides de las quininas se excretan por la corteza que se exfolia, es decir en estos casos se trataría de simples productos de excreción, Lutz ha dicho que en ciertas condiciones los alcaloides pueden ser utilizables como fuente de nitrógeno por algunos hongos; por otra parte, las propiedades farmacodinámicas notables de muchos alcaloides, propiedades que parecen depender de una acción directa sobre el protoplasma, no pueden relegarse al olvido. A este propósito se ha formulado muchas veces la pregunta de sí los alcaloides intervendrían en los vegetales asegurando discretamente ciertas correlaciones funcionales como hace la adrenalina – verdadero alcaloide animal – en los mamíferos. En otras palabras, ¿no podrían tener los alcaloides, como dijeron Delezenne y Polonowski una acción hormonizante?

### LOS GENALCALOIDES

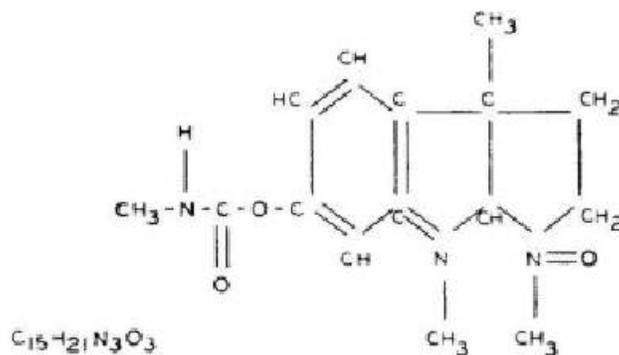
Desde los trabajos de Pinner (1) y los de Auerbach (2) y Wollfenstein, estudiando la acción de los peróxidos sobre la nicotina y que les permitieron señalar la existencia de un compuesto N-óxido en este alcaloide hasta los de M. y M. Polonowski (3) que llegaron al descubrimiento y preparación de los derivados de este tipo de muchos alcaloides, estos estudios han quedado relegados a un semiolvido a pesar de que parece evidente su interés, tanto desde un punto de vista químico-biológico como terapéutico. En efecto, T. A. Henry (4) cuyo libro puede considerarse quizás como lo mejor que se haya escrito recientemente sobre alcaloides, apenas hace mención de dichos derivados.



**Fórmula de la eserina.**

Polonowski y Nitzberg (5) consiguieron aislar del *Haba del Calabar* –*Physostigma venenosum*– un alcaloide cuya constitución confirmada por la síntesis corresponde a la del N-óxido de eserina.

Este descubrimiento (hasta entonces no sabía que ninguno de los N-óxidos estudiados existiese en estado natural) planteó el problema del origen de estos derivados y por tanto el papel que pueden desempeñar en las relaciones entre los alcaloides y los prótidos.



**Fórmula de la geneserina.**

Según los autores, en la edificación de la molécula alcaloídica el aminóxido se forma en primer lugar, dando ulteriormente y por reducción el alcaloide. Y es curioso e interesante que el aminóxido de eserina tiene propiedades análogas a la eserina pero su toxicidad es mucho menor. Un estudio a fondo de la cuestión ha demostrado que este hecho no es excepcional y actualmente podemos admitir que la creación de una función aminóxido, por fijación de un oxígeno sobre el nitrógeno terciario de una molécula de alcaloide, conduce a la obtención de un producto que presenta propiedades terapéuticas análogas a las del alcaloide pero con una toxicidad muy disminuida. El hecho ha

sido comprobado experimentalmente sobre los N-óxidos de los alcaloides con un nitrógeno terciario metilado (eserina-geneserina, atropina-genatropina, hiosciamina-genhiosciamina, morfina-genomorfina) o no metilado (estricnina-genostricnina, cinchonina-genocinchona, etc.)

Ninguno de estos compuestos N-óxidos – siguen los autores – se reduce en el curso de la digestión o en el circulatorio, sino solamente en presencia de ciertas células electivas ricas en diastasas reductoras (reductasas).

Estas razones, por una parte, y para recordar por otra su origen biogénico en el organismo vegetal llevaron a M. y M. Polonowski a proponer el término genérico de *Genalcaloides* para designar estos compuestos y para cada aminóxido en particular el prefijo *gen* unido al nombre de la base.

Los genalcaloides tienen, como hemos dicho, propiedades análogas a las de los alcaloides respectivos. Pueden valorarse por pesada en forma de silicotugstato o volumétricamente por mercurimetría según el método de Ionesco-Matiu (6). Sus espectros de absorción ultravioleta son muy parecidos a los de los alcaloides de que provienen (7). No obstante mientras los alcaloides tienen una acción inhibitoria de la fluorescencia de la uranina – fluoresceína sódica – los genalcaloides no poseen dicha propiedad (8). Esta diferencia de actividad podría quizás explicar, según C. Achard y sus colaboradores (9), la distinta toxicidad de estos dos grupos de derivados. Su descubrimiento, el hecho de que aparezcan preformados en las plantas (de la misma manera que la geneserina se encuentra en el Haba del calabar, la genhiosciamina se halla en la belladona), su toxicidad tan disminuida ¿no podría ser un paso más que ayudara a esclarecer el problema de la síntesis o de la degradación de que hemos hablado al principio?

Parece evidente que proseguir estos estudios sería de interés especial para contribuir a dilucidar el papel tanto de los alcaloides como el de sus N-óxidos en la fisiología vegetal, pero... no es éste el camino que las circunstancias –no siempre se las puede sujetar a nuestra voluntad– nos han permitido seguir sino otro mucho más modesto y desde este punto de vista tan sólo dejamos planteado el problema para desviarlo hacia el fin que se propone este ligero estudio.

#### EL CLORHIDRATO DE AMINÓXIDO DE ATROPINA

Desde un punto de vista fisiológico y terapéutico, este derivado posee propiedades análogas a las de la atropina pero con una toxicidad unas 200 veces disminuida. En efecto, la dosis mínima mortal de sulfato de atropina es de 0,0016 gr/kg (10) y la dosis terapéutica de 0,00025-0,001 gr (11), mientras que la dosis mínima mortal de clorhidrato de aminóxido de atropina es de 0,310 gr/kg (12) y la terapéutica de 0,0005-0,01 gr (13). La relación entre las dosis mínimas mortales de ambos productos indica claramente que el clorhidrato de aminóxido de atropina es unas 200 veces menos tóxico que el sulfato de atropina; por tanto y puesto que la dosis terapéutica es de doble a diez veces mayor, al inyectar p. ej. 6 miligramos del primero se obtienen efectos terapéuticos análogos a los que se obtendrían inyectando 3 miligramos de sulfato de atropina (lo que no es prácticamente posible) y sin ningún peligro de reacciones tóxicas.

A este propósito es muy interesante el trabajo del Dr. C. Fonseca, extensamente estudiado y aplicado en el Hospital General de México y ampliamente presentado en la tesis del Dr. Anaya Rivera, su colaborador (14). En la parte que nos interesa para nuestro estudio dice "Se pensó en la atropina, pero la dosis máxima que se puede inyectar sin provocar accidentes (se trata de la raquianestesia) de 1/4 de miligramo excita el parasimpático. La dosis útil de 2 miligramos resulta tóxica así como la de 3 a 5 miligramos por la vía bucal. En cambio es posible inyectar de 6 a 10 miligramos de clorhidrato de aminóxido de atropina (en un tiempo no mayor de 2 horas) sin que se produzcan manifestaciones tóxicas de ninguna clase."

#### QUIMICA

El clorhidrato de aminóxido de atropina es un polvo blanco, cristalino –prismas hexagonales– sedoso, de punto de fusión 192-193°C, estable, soluble en agua -pH 6-6'5 y en alcohol. Insoluble en éter y cloroformo. La base libre es un polvo blanco sumamente higroscópico.

En la parte analítica con que terminamos este trabajo y en el cuadro siguiente, se exponen algunas reacciones características del clorhidrato de aminóxido de atropina en comparación con las que da el clorhidrato de atropina. Su examen nos revela unas diferencias bastante notables entre la forma de reaccionar de estos derivados. Las

reacciones son del tipo de *reacción a la gota* y algunas de ellas de una sensibilidad extraordinaria. Se practicaron en forma estándar empleando soluciones de las sales al 5/1000. Para cada cc. de la solución de 1 a 3 gotas del reactivo.

Reactivo	Clorhidrato de atropina.Sol. 5/1000.		Clorhidrato de genatropina.Sol. 5/1000	
	Reacción		Reacción	
Meyer.....	Ptdo. amarillo, verdoso cristalino con el tiempo, soluble en caliente		Ptdo. en forma de gotas oleosas, amarillo débil, soluble en caliente.	
Dragendorf.....	Ptdo. rojo obscuro muy abundante en el seno, de un líquido anaranjado. Insoluble caliente		Ptdo. menos abundante, color caoba formando masas resinosas. Insolubles en caliente.	
Hager.....	Ptdo. en forma de escamas brillantes, amarillo verdosas. Insoluble en caliente.		Ptdo. Amarillo intenso, con tendencia a formar glóbulos o rosetas. Insoluble en caliente.	
Aloy.....	Ptdo. muy ligero en el seno de un líquido amarillo.		Líquido amarillo sin precipitado.	
Lepage.....	Ptdo. color salmón poco abundante.		Ptdo. Castaño oscuro en el seno de un líquido amarillo.	
Cloruro de oro.....	Ptdo. cristalino, amarillo, abundante.		No da Ptdo. cristalino sino gotas oleosas poco abundantes, de color amarillo claro.	
Froede.....	No da Ptdo. Ligera coloración amarilla.		Ni Ptdo. ni coloración.	
Kerbosch.....	Ptdo. amarillo poco abundante en el seno de un líquido amarillo.		Ptdo. color rojizo en el seno de un líquido amarillo.	
Klein.....	Ptdo. amarillo en forma de esponjas en el seno de un líquido amarillo.		Ptdo. color caoba que se adhiere al cristal en el seno de un líquido anaranjado.	
Schaer.....	No da precipitado. Ligera coloración verdosa.		Ni Ptdo. ni coloración.	

#### BIBLIOGRAFÍA

1. – Pinner Ber. t, XXVI p. 292 y 769, 1893
2. – Auerbach. Ber. t. XXXIV p 241, 1091.
3. – Max et Michel Polonowski. C. P. t. CLXXXI p, 877, 1925. id. id. J. P. C. +, III p. 323, 1926.
4. – T. A. Henry. The plant alkaloids Filadelfia 1939.
5. – Polonowski y Nitzberg. B. S. S. t. XXXV p, 365, 1924.
6. – M. y M. Polonowski y J. Cappelane. J. P. C. t, 14 p 328, 1931.
7. – V. Brustier y P. Blanc B. S. C. t, 1 p, 702, 1934.
8. – A. Boutaric. C. R. t, 196 p. 1757, 1933. U. P. t, 75 p, 4, 1934.
9. – C. Achard. A. Boutaric. J. Bouchard. C. R. t, 201, p. 629, 1935.
10. – Sollman. Farmacology, 1943.
11. – Sollman Pharmacolngy, 1943.
12. – Surmont et Polonowski. Bull. Ac. Med. t. XCV p, 370,1926.

Surmont et Polonowski. B. S. P, t, XXXIII p, 683,01926 y Trabajos realizados en animales. Laboratorios Lauzier. México 1945.

13. – Lebeau et Courtois. Traité de Pharmacie Chimique Paris 1938.

14. – Anaya Rivera. "Contribución al estudio de la Raquianestesia". México, D.F. 1938.