

Anales

DE LA

ASOCIACION DE QUIMICA Y
FARMACIA DEL URUGUAY

(REVISTA)



DIRECCION Y ADMINISTRACION
Avda. AGRACIADA 1464 (Piso 13)
MONTEVIDEO (Uruguay)

Investigaciones sobre los Principios Tóxicos del Hongo Mata - moscas: Amanita Muscaria Fries ex Linneo en el Uruguay (1)

por

FERNANDO ROSA - MATO

Perito-Químico del Laboratorio Químico
Dirección de Higiene de la Alimentación

Comprobada la existencia en el Uruguay, del hongo Mata-Moscas; Amanita Muscaria Fries ex Linneo, identificadas sus formas y variedades, efectuada la parte experimental que hemos desarrollado en "Estudios sobre hongos tóxicos en el Uruguay" (1935), debíamos abordar el estudio químico - toxicológico.

Con respecto, a si se debe considerar el hongo mata-moscas como venenoso, debemos decir que no puede afirmarse de su toxicidad, sino efectuando los ensayos correspondientes, pues debemos recordar que de esta especie son muy conocidas las experiencias de Nencki y Berlinerblau, sobre los hongos Siberianos, de las que quedó demostrado que no contenían muscarina.

Sin embargo en otras regiones de Rusia, los paisanos utilizan la Amanita muscaria para preparar un brebaje que les produce embriaguez y puede ocasionarles trastornos más graves, la llamada locura muscariniana.

Vemos que debidos a factores aún no determinados, se han citado: condiciones del suelo, clima, época de recolección, etc., estos hongos no son tóxicos sin que hasta ahora se conozca la causa que pudiera explicar la ausencia del principio tóxico.

Indudablemente algunos de dichos factores son determinantes del hecho, aunque existen opiniones muy autorizadas que no creen en dichos factores, Jossierand (1932).

Se le denomina mata-moscas, por el efecto tóxico que ocasiona a las moscas cuando se posan en sus sombreros, y todos los autores citan este hecho como particular para la Amanita muscaria.

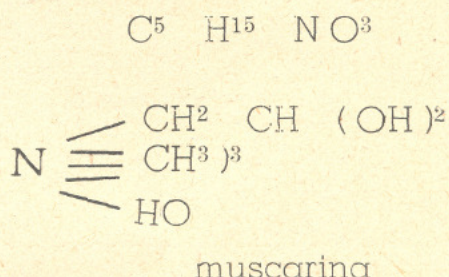
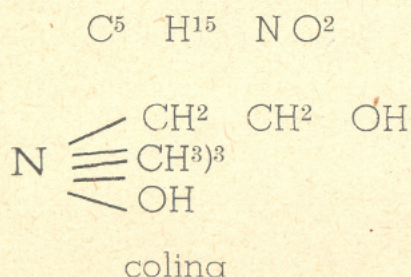
Hemos tenido oportunidad de observarlo en el mes de Junio del año 1935; efectuando el estudio de grandes cantidades de hongos mata-moscas, junto a una ventana que daba un poco de sol, algunas moscas vinieron buscando el calor, se posaron sobre los hongos y sin que en ese momento pensáramos efectuar dicha experiencia,

(1) Presentado a la Primera Reunión de las Sesiones Químicas Rioplatenses (Montevideo, 1940).

nos sorprendió encontrarnos con moscas caídas en la mesa de trabajo, algunas estaban solamente adormecidas, al tocarlas levantaban vuelo, otras quedaron muertas al dejarlas largo rato sobre sombreros viscosos.

ESTUDIOS SOBRE LA MUSCARINA

En 1869, Schmiedeberg y Kopp lograron aislar del hongo mata-moscas; *Amanita muscaria* Fr. ex Linneo un alcaloide que denominaron muscarina, así como otras sustancias en particular la colina y dada su fórmula de constitución la relacionaron como un producto de oxidación de ésta; es decir una oxicolina.



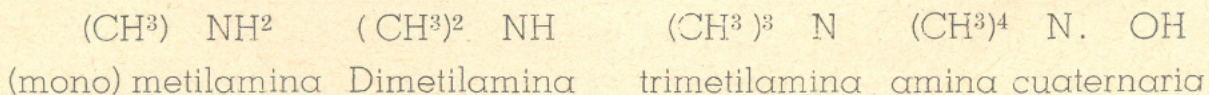
Kobert comprobó también la presencia de muscarina en otras especies de hongos, unos pertenecientes al género *Amanita*, *A. pantherina*, otros al género *Boletus*, *Russula*, etc.

En 1886, Brieger obtiene la muscarina en la carne de pescado putrefacto, comprobadas la existencia de colina, debe admitirse como producto resultante de ésta; la muscarina sería entonces uno de los productos denominados ptomaínas; pero dada la íntima conexión con las aminas biógenas hemos creído de interés hacer una revisión de éstas y establecer dichas relaciones.

Se denominaron aminas biógenas a los compuestos nitrogenados, generalmente sencillos y bien definidos, que se obtenían por síntesis de carácter básico los que en su mayoría, aunque no en su totalidad, derivaban de las proteínas o de los aminoácidos que forman parte integral de las proteínas.

Las aminas se originan por sustitución en el amoníaco (NH_3) o en hidrato de amonio ($\text{NH}_4 \text{OH}$) de uno o más átomos de hidrógeno por radicales alcohólicos, Rondoni (1935) 197.

Estos compuestos biológicos en los vegetales son productos intermedios, básicos del metabolismo, que pueden obtenerse como sales y también en forma cristalina, a menudo con acción fisiológica y farmacológica intensa.

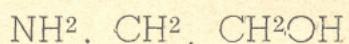


A las animas del organismo se les denominó proteinógenas, pero como hemos dicho no todas derivan de las proteínas, puede

ser que deriven algunas de los fosfátidos o de los ácidos nucleínicos; por lo tanto es más oportuna la denominación de Guggenheim en "Die biogenen Amine" (1920) que las denomina aminas biógenas, que no prejuzga su origen y comprende todos los compuestos nitrogenados de carácter básico y con ciertas propiedades comunes relativas a solubilidad, precipitabilidad, etc.

En la clasificación del autor, encontramos en el grupo de las Alcanolaminas, la colina y la muscarina.

La alcanolamina más sencilla es el alcohol aminoetílico o colamina:



del cual la colina es un derivado por metilación completa.

Estas dos bases están unidas en forma de esterres con el ácido glicerofosfórico cuando contribuyen a constituir la molécula de los fosfátidos, separándose en la descomposición de éstos, constituyendo un ejemplo de animas no proteinógenas, sino lipógenas, no estando excluido el origen proteico de las mismas.

Kögl F., Duisberg H., y Erxleben H. (1931) han abordado el estudio de las muscarina, asignándole como composición química un Nitrito de colina.

MICO - ATROPINA

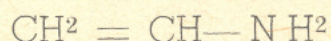
El hongo mata-moscas: *Amanita muscaria* Fr. ex L. contiene además otro principio de acción antagónica a la muscarina que se le ha denominado Mico-atropina, cuya acción tóxica es innegable y sobre cuya estructura no se tienen datos precisos.

Antes de referirnos a las muscarinas sintéticas, hemos de tratar otros compuestos derivados de la colina.

Por deshidratación de la colina se obtiene una base cuaternaria nueva, la neurina, conteniendo una función etilénica.

Esta deshidratación difícil y quizás imposible para el químico, es producida con facilidad por ciertas bacterias en condiciones especiales.

La base fundamental de la cual deriva la neurina por metilación es la vinilamina.

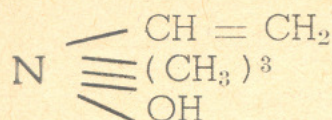


Con la metilación completa de los aminoácidos se llega a un grupo de derivados cuaternarios del amonio cuyo representante más sencillo es la betaína, que se llaman en conjunto betaínas que están relacionadas genéticamente con la colina y que se encuentran muy difundidos en el reino vegetal.

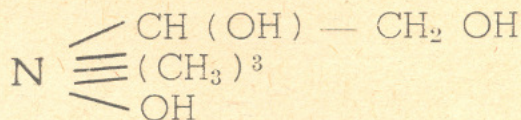
La betaína se extrae de la remolacha (*Beta vulgaris*), se le ha encontrado también en los hongos.

MUSCARINAS SINTETICAS

En 1877, Schmideber y Harnack obtienen artificialmente por oxidación de la neurina, por medio del ácido nítrico, un producto, que se debe considerar como una oxineurina.

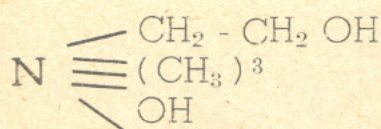


neurina

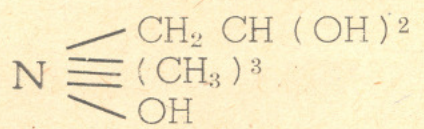


oxineurina

Partiendo de la colina, obtenemos, por oxidación, es decir tratando su cloruro o cloroplatinato por el ácido nítrico, la pseudomuscarina o muscarina sintética.



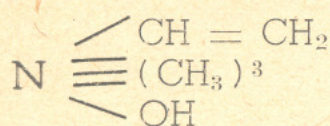
colina



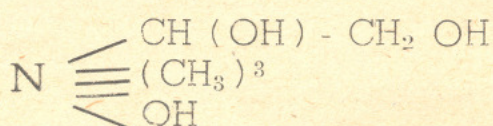
pseudomuscarina

La colina también se prepara sintéticamente por la unión del óxido de etileno $\text{C}^2\text{H}^4\text{O}$, trimetilamina $\text{N} (\text{CH}_3)^3$ y agua H^2O .

La isomuscarina de Bode y Schmidt tiene propiedades tóxicas muy diferentes de la muscarina del hongo mata-moscas.

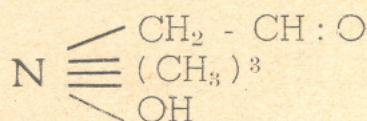
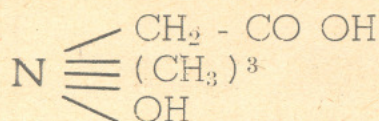


neurina



isomuscarina

J. Berlinerblau en 1884, efectúa la síntesis de los aldehidos de la betaína y obtiene una cuarta muscarina, que es un aldehido-betaína.



Nothnagel G., en 1893 obtiene diversos compuestos isomeros de la muscarina y sienta que la muscarina natural, la obtenida por oxidación de la neurina, así como el aldehido-betaína y la isomus-

sarina, son productos diferentes, aunque muy próximos desde el punto de vista químico. Las diferencias se comprueban bien respecto de su toxicidad y acción fisiológica.

OBTENCION DE LA MUSCARINA

La forma habitual de obtención es al estado de cloro-aurato y cloroplatinato..

Kögl F., Duisberg y Erxleben H., (1931) se propusieron obtener un método mejor para la obtención de la muscarina pura, operaron sobre hongo total prensado el material y el extracto alcohólico lo evaporaron a jarabe por destilación al vacío según el método Schmalfuß-Janssen. La descripción total del método se encuentra en el trabajo citado.

Tal como se le obtiene generalmente se presenta como un jarabe sin olor, ni sabor, incoloro cuando es puro, de reacción fuertemente alcalina.

Es soluble en el agua y en el alcohol, poco soluble en el éter y en el cloroformo.

No puede ser extraída de las soluciones acuosas, por la bencina, benzeno y el éter de petróleo.

CARACTERIZACION

Dadas la dificultades que ofrecen cada uno de los métodos usados para la caracterización y obtención de la muscarina, optamos por un método cualitativo sencillo, preconizado por Barthe, L., en Toxicología química (1918).

Soluciones empleadas:

Solución A. — Maceración durante $\frac{1}{2}$ hora de hongo fresco en agua destilada, en concentración del 30 %.

Solución B. — Cocimiento durante $\frac{1}{2}$ hora de hongo fresco en agua destilada de igual concentración.

Solución C. — Cocimiento durante $\frac{1}{2}$ hora de hongo total desecado y pulverizado en concentración que corresponde al 30 % de hongo fresco.

Estas mismas soluciones en suero fisiológico fueron las empleadas en la experimentación animal.

Método de Barthe:

100 c. c. del macerado o del cocimiento, filtrado, son reducidos a 20 c.c. por evaporación al baño-maría hirviendo. El residuo es adicionado de 5 volúmenes de alcohol (100 c.c.) a 95°.

El residuo filtrado es adicionado de una gota de HCl al 1/10 efectuándose las reacciones generales de los alcaloides.



Reactivo de Bouchardart:	Negativa.
R. de Brouardel y Botumy:	Azul de Prusia.
R. de Mayer:	Precipitado cristalino.
Yoduro de potasio y bismuto:	Presipitado cristalino
Bicloruro de mercurio:	Precipitado cristalino.
Acido pícrico en sol. saturada:	Cristalización amarilla, no precipita.
Agua de Bromo:	Precipitación amarilla, que se redisuelve luego poco a poco incoloro.

INVESTIGACION TOXICOLOGICA

No puede utilizarse el método Stas-Otto para la extracción de la muscarina por ser ésta poco soluble en el éter y en el cloroformo, como se ha dicho..

En cambio puede utilizarse el método Brieger (1886).

CONCLUSIONES:

1.º — En el Uruguay los hongos correspondientes a la especie: *Amanita muscaria* Fr.ex Linneo así como sus formas y variedades, contienen como principio tóxico bien definido un alcaloide, la muscarina, aislada por primera vez en 1869 por Schmiderberg y Kopp.

2.º — En la experimentación animal se ha comprobado la índole muscariniana de la intoxicación producida por el hongo mata-moscas y en los casos de intoxicación accidental humana el síndrome provocado por estos hongos, ha correspondido al denominado mico-atropínico, ocasionado por una substancia tóxica (micoatropina) y sobre cuya constitución química no se tienen datos precisos.

BIBLIOGRAFIA

- Autenrieth Warren.** — Detention of Poissins. Sixth Edition. Blakiston. Philadelphia (1928).
- Brieger, L.** — Investigaciones sobre Ptomainas. III. Berlín (1886).
- Dujarric de la Riviere, R. et Hiem, R.** — Les poissons des Amanites mortelles. Masson ed. Paris (1933), 24 fig. 3 planches.
- Guggenheim.** — Die Biogenen Amine. J. Springer (1920).
- Josserand, M.** — A propos des expériences de M. le Dr. Wiki sur la toxicité de "Sarcosphaera coronaria" Jacq-Bull. Soc. Linn. de Lyon. Le. Année N° 5 Lyon (1932) 77-79.
- Klein, G.** — Hanbuck de Pflazzanalyse. J.-Springer Wien (1927).
- Kölg, F., Duisberg.** — Hund Erleben, H. Untersuchungen über Pilzgifte. I Uber das Muscarin. I. Ibid.Band. 489. Heft-2 Berlín (1931).
- König, J.** — Chemie der Menschlichen Nahrungs und Genussmittel. Vierte Auflage II Band. Berlín (1904).
- Lewin, L.** — Traité de Toxicologie. Traduit et anoté par Pouchet G. Paris (1903) 928-934.
- Mackinnon, Juan.** — Intoxicación colectiva por *Amanita muscaria*.—Arch. Urug. de Med. Cirug. y Esp. XII. 6 Montevideo (1938) 677-801 lám.

- Munilla, A. Rosa-Mato F. y Buño, W.** — Estudios sobre hongos tóxicos del Uruguay. Arch. Soc. Biol. VI. 3 Montevideo (1935) 141-159 y Public. del Dpto. Científ. del Min. de Salud Pública. (1935) 311-322.
- Rondoni, P.** — Compendio de Bioquímica. 4a. ed. Ed. Labor, Barcelona (1935).
- Rosa-Mato, F.**, Observaciones sobre *Amanita muscaria* (L.) Pers. — Arch. Soc. Biol. VI. N° 2 Montevideo (1935a), 85-93.
- Posición del médico práctico frente a las intoxicaciones por hongos del Uruguay. Arch. Urug. de Med. Cirug. y Esp. VIII. N° 3 Montevideo (1935b) 348-349.
- Observaciones sobre *Amanita muscaria* Fr.ex Linneo en el Uruguay.—Actas y trabajos de la Primera Reunión Sudamericana de Botánica. Vol. II. Río de Janeiro. (1938).
- Hongos comestibles y venenosos.—Physis (Revista de la Soc. Ar. de C. Naturales.) XVIII. Buenos Aires (1939) 395-414.4 fig.
- Schmiedeberg und Kopp.** — Das Muscarin Leipzig (1869).
- Schmiedeberg et Harnak.** — Synthese de la muscarine. Crem. Centr. Bl. VII (1877).
- Zellner, J.** — Chemie de Hoheren Pilze. Leipzig (1907).