



PONTIFICIA
ACADEMIA
SCIENTIARVM

COMMENTARII

VOL. II

N. 58

G. B. MARINI - BETTOLO

RECIENTES PROGRESOS EN EL ESTUDIO
DEL CURARE Y DE LOS ALCALOIDES
DE MENISPERMACEAE Y LOGANIACEAE



PONTIFICIA
ACADEMIA
SCIENTIARVM

COMMENTARIJ

Vol. II - N. 58

pag. 1-28

RECIENTES PROGRESOS EN EL ESTUDIO DEL CURARE Y DE LOS ALCALOIDES DE MENISPERMACEAE Y LOGANIACEAE. (*)

G.B. MARINI-BETTOLO

Académico Pontificio

SUMMARIUM — Ex recentioribus investigationibus ethnographicis, chemicis, pharmacologicis circa curarum et circa alcaloidas Menispermacearum et Loganiacearum Auctor deducit quid de pharmacologicis earum proprietatibus iam affirmari possit.

INTRODUCCIÓN

En un congreso de farmacología y sobre todo cuando este se desarrolla en América Latina, es imposible no hablar de curare y sustancias curarizantes y de las plantas que se usan en la elaboración de los curares que contienen los principios activos curarizantes.

Además, se puede decir, que en este momento es más que nunca necesario un examen completo y crítico de los resultados más recientes sean etnográficos, botánicos, químicos y farma-

(*) Relatado en el Simposium sobre Sustancias naturales en el IV Congreso Latino Americano de Farmacología y Terapéutica - Caracas 11 de julio de 1972.

cológicos, porque los adelantos de estos últimos años han contribuido a modificar, tal vez en forma importante, nuestros conocimientos sobre el problema.

Los resultados de nuestros conocimientos sobre este tema ha formado objeto en 1957 de un simposio, donde fueron discutidos todos los aspectos del problema, lográndose así a tener un cuadro completo y crítico de la situación en aquel momento [1].

Desde entonces no se ha publicado una reseña completa que abaricara todos los aspectos del problema, fuera de li algunos trabajos importantes sobre los aspectos químicos [2, 3].

La reunión de Rio, a pesar que se puede considerar fundamental por haber aclarado por la primera vez los aspectos más distintos del curare y de las sustancias curarizantes, ha dejado muchas incertidumbres y dudas sobre la composición de los curares, la posibilidad de transformaciones químicas substanciales durante su elaboración, sobre la estructura química de varios alcaloides, sobre el papel de los alcaloides terciarios, sobre el uso de algunas plantas menos comunes como la *Malouetia*, el límite de la distribución geográficas de las especies botánicas curarizantes, y si queremos tomar en consideración los efectos del curare, sobre el mismo mecanismo de la curarización.

Hoy, después de casi quince años se pueden dar algunas respuestas a una parte por lo menos de estas interrogativas.

ETNOGRAFIA

Los estudios de BOEHM en el 1895 [4] han llevado a una clasificación etnográfica del curare que tiene además un sensible paralelismo con una posible clasificación basada sobre la composición química.

Es sabido que según el origen geografico, el curare se ela-

bora con el empleo de planta distintas y se guarda generalmente en recipientes distintos [5].

Si consideramos las inmensas distancias que dividen las tribus indias que elaboran el curare, por ej. del Mato Grosso a la Guyana, y la diversificación de la flora segun el habitat particular, es verdaderamente notable considerar la unitariedad de la acción fisiológica del preparado conseguida tal vez con sustancias muy diferentes.

Los tres tipos fundamentales de curare son los curares en *tubos* o *tubocurares* (que son conservados en cañas de bambu) formados de concentrados de extractos de *Menispermaceae*, sobre todo de *Chondodendron*; el *curare de calabaza*, elaborado de plantas del género *Strychnos*, y el curare en tarros de barro o *pot-curare*, que resulta preparado de una mezcla de *Strychnos* y de *Chondodendron*.

En los tres casos el curare, constituido por un concentrado espeso y negro, se conserva en sus respectivos recipientes, para emplearlo, cuando es necesario, para envenenar las puntas de las flechas.

Otro razgo común a estos curares es que se elaboran empleando no solo *Strychnos* o *Chondodendron* sino también varias otras plantas y tal vez organos de animales.

En 1964 BIOCCHA [6] encontró en el sur de Venezuela, en la region del Cerro de la Neblina, un grupo de indios, Yanoama, que elaboraban el curare en forma totalmente distinta de los tres tipos clásicos: ellos usaban corteza, secada al fuego y pulverizada de una sólo planta, que se comprobò que era un *Strychnos*, aunque no determinado, que sometían a una sólo extracción, en un embudo hecho con una hoja de planta, con agua hirviente.

El percolado, que contiene así sólo los alcaloides solubles y de una sólo planta, se concentra directamente con el calor y se usa una vez que haya adquirido consistencia suficiente para envenenar las flechas.

Este tipo de curare se conserva sólo en las puntas de las

flechas mismas y representa otro tipo etnográfico de curare que se quiso indicar con el nombre de « curare de percolación ».

La importancia científica de este tipo de preparación radica en el hecho que es la más completa demostración del empleo directo de los alcaloides de *Strychnos* como curare, sin necesidad de complicadas elaboraciones, fruto sobre todo de una leyenda.

En efecto, en este caso se pudo en efecto comprobar la misma actividad biológica, referida a la unidad de peso sea para el curare que para el extracto hecho en laboratorio de la misma planta empleada para la preparación [7].

Otro aspecto etnográfico interesante y no resuelto eran las observaciones de BIOCCHA [8] confirmadas por LAZZARINI PECKOLT [9], de que algunos curares eran más activos — siempre respecto al peso seco — de los extractos de las correspondientes plantas como si durante la elaboración se realizara una potenciación del producto.

MARINI-BETTOLO, GALEFFI y CARPI [10] en un estudio químico y farmacológico sobre muestras de curare y de las plantas que respectivamente habían sido empleadas para su elaboración, pudieron demostrar que en el caso de *Chondodendron* (Menispermaceae) los alcaloides extraídos del correspondiente tubo-curare son cien veces más activos que los de la madera de *Chondodendron*. Si se someten a metilación exhaustiva los dos productos, la actividad curarizante de los alcaloides obtenidos del curare no varía, mientras que aumenta sensiblemente en el caso de los extraídos de *Chondodendron*.

En el caso de curare de calabaza los alcaloides tienen la misma actividad curarizante que los de *Strychnos*, actividad que no se modifica, en los dos casos, por metilación.

Eso significa que en el caso de *Chondodendron* los alcaloides bis benzil-isoquinoleínicos pueden aumentar su actividad por procesos de metilación, que pueden manifestarse durante la elaboración del curare, mientras eso no se manifiesta en el caso de los alcaloides indólicos de *Strychnos*. Eso se debe al

hecho que los primeros son metilables y los segundos presentan ya una metilación completa.

Otra observación etnológica es la escasa actividad curarizante de los alcaloides de *Strychnos castelneana*, planta descrita por DE CASTELNAU por ser el ingrediente más importante el curare Ticuna [11], el más conocido por las experiencias de Fontana en Italia en el siglo XVIII [12] y sucesivamente por Claude Bernard en Francia.

Las investigaciones sobre *S. castelneana* han permitido aislar alcaloides cuaternarios, escasamente activos que no justifican la notable actividad del curare Ticuna [13].

Disponiendo de una muestra original de DE CASTELNAU, conservada en el museo etnológico de Viena [14], ha sido posible demostrar la presencia de abundantes alcaloides de *Chondodendron* junto con los de *Strychnos*, siendo los primeros responsables principales de la actividad curarizante.

QUÍMICA

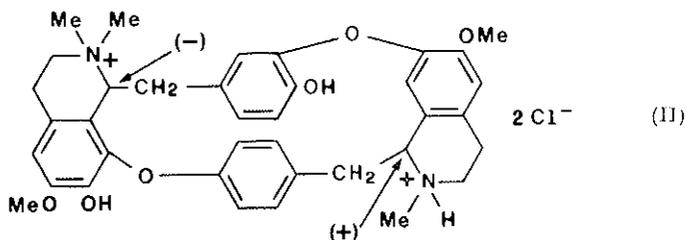
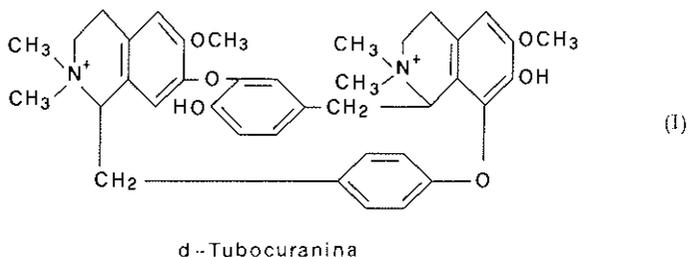
Los conocimientos químicos sobre los alcaloides del curare y de *Chondodendron* y *Strychnos* han tenido notables adelantos en estos últimos años, tal vez tan importantes como para causar un nuevo enfrentamiento de todo el problema farmacológico.

Alcaloides de tubocurare y de Chondodendron

Los estudios fundamentales sobre alcaloides de *Chondodendron* han sido desarrollados entre 1932 y 1935 por KING [15] y sucesivamente por WINTERSTEINER y DUTCHER [16].

El alcaloide más importante de este grupo, la d-tubocurarina ahora más correctamente indicada como (+)tubocurarina, actúa como curarizante en la concentración de 0.15 mg/kg, posee según KING [15] la estructura de una molécula dime-

rica bis-benzil-isoquinoléinica asimétrica, con dos grupos cuaternarios (I), uno en cada hemi-molécula:



Esta fórmula que ha constituido la base de las teorías farmacológicas más adelantadas sobre la acción curarizante y el bloqueo de la transmisión neuromuscular, hace dos años ha revelado ser inexacta.

Un estudio de las propiedades químico-físicas, confirmado por reacciones de demolición, permite establecer sin duda alguna la siguiente fórmula (II) que contiene respecto a la precedente un solo grupo amónico cuaternario y uno aminico terciario en vez que dos grupos amónicos cuaternarios [17] la diferencia de un solo grupo CH₃ entre las dos fórmulas, es fundamental respecto a las teorías farmacológicas.

El error se debe al hecho que el análisis químico elemental da resultados aceptables, entre el límite de error experimental, para las dos fórmulas, y a que, hace treinta y cinco años no se disponía de métodos físico-químico tan perfeccionados como los espectros de Masa y de RMN.

Otros alcaloides de *Chondodendron* han sido también reinvestigados en estos últimos años y aclarados algunos detalles de estructura como en el caso de la curina y isochondodendrina [18].

Aunque hasta ahora no existan datos en la literatura, el producto semisintético, obtenido por metilación de la (+)tubocurarina o sea la dimetil-tubocurarina, mantendría la fórmula propuesta, con dos grupos amónicos cuaternarios, y los grupos hidroxilos completamente metilados, lo que está también de acuerdo con el método de preparación.

Alcaloides de curare de calabaza y de Strychnos

Una notable contribución al estudio de la química de los alcaloides del curare se debe después de los trabajos de H. WIELAND a los de KARRER y SCHMID y de sus colaboradoras de la escuela de Zürich [3].

Por otra parte BOVET y MARINI-BETTOLO y colaboradores en Roma [19] han desarrollado un estudio sistemático sobre gran número de especies de *Strychnos* americanas aislando y caracterizando un gran número de alcaloides. Ese trabajo ha sido posible gracias a la colaboración de DUCKE, ilustre botánico brasileño, y luego de KRUKOFF que se puede considerar el mayor conocedor de la flora amazónica [20].

En este período BATTERSBY [21] en Inglaterra, BOEKELHEIDE [22] en Estados Unidos, COMIN en Argentina [23] y DENOËL en Liège [24] se han dedicado a investigar algunos aspectos de la química de los alcaloides curarizantes de *Strychnos*.

La disponibilidad de nuevos métodos de separación, como

la distribución en contracorriente — que ha sido aplicada con gradiente de pH a la separación de complejas mezclas de alcaloides de *Strychnos* [25]) —, y métodos cromatográficos preparativos, ha permitido obtener cantidades suficientes de alcaloides para investigar su estructura con métodos físico-químicos modernos.

Así se puede decir que desde el Simposio sobre Curare en el 1958 en Río, cuando KARRER anunciaba la existencia [26] en *Strychnos* de alcaloides dimericos cuya fórmula era todavía incierta, se ha hecho un gran camino.

Desde entonces se han publicado una serie de resultados sobre la química de los alcaloides de *Strychnos*, que han sido también objetos de reseñas generales [2, 3, 19, 27], a las cuales vamos a referirnos debido al interés que las características químicas de estas sustancias pueden presentar.

Quisiera, sin embargo, hacer un cuadro general de los resultados más importantes logrados en este campo, para poder enfocar mejor el aspecto farmacológico del problema.

Los alcaloides curarizantes pertenecen a dos grupos fundamentales el de la C-toxiferina y de la C-curarina [28].

Estos son alcaloides diméricos, caracterizados por dos grupos amónicos cuaternarios en cada hemimolécula.

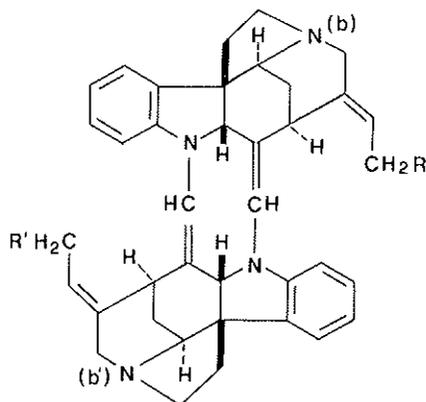
Sin embargo, los alcaloides cuaternarios monoméricos como la mavacurina y las macusinas presentan escasa actividad curarizante.

En los curares se han encontrado además, provenientes de las plantas que han sido empleadas para su elaboración, alcaloides terciarios diméricos, y alcaloides monoméricos terciarios que están íntimamente relacionados con los correspondientes compuestos curarizantes.

Todos los alcaloides son derivados indólicos, que se pueden clasificar en dos grupos fundamentales, el de la estricnina-aldehído de WIELAND-GUMLICH (o también la correspondiente 18-desoxi-aldehído de W. G.) y los del yoimbano-corinanteína.

Alcaloides indólicos diméricos cuaternarios

Los compuestos de este grupo se pueden relacionar con el C-alcaloide K (del grupo de la C-curarina) y la C-toxiferina, que difieren prácticamente por un grupo OH:



C-Toxiferina I

$R=R' = OH$

$b=b' = ^+CH_3$

Nor-dihidro-toxiferina

$R=R' = H$

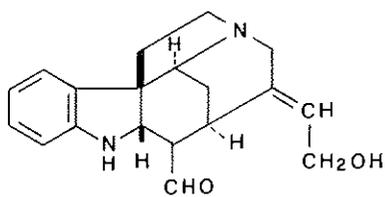
C-dihidro-toxiferina
(C-alcaloide K)

$R=R' = H$

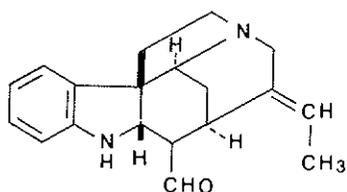
$b=b' = ^+CH_3$

La notable actividad biológica de estas sustancias, se debe a la presencia de la doble función cuaternaria en la molécula a una distancia de 10-14 Å.

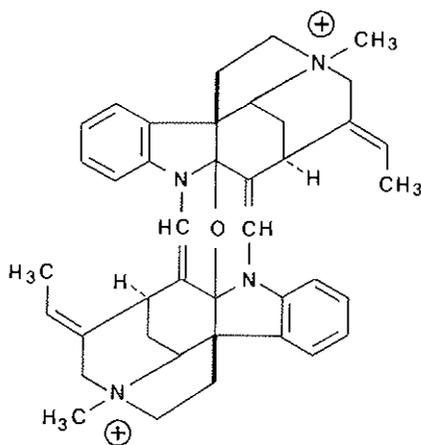
Se puede imaginar que estos alcaloides, como se ha comprobado por vía sintética [28] pero no biogenética [29], tienen su origen en derivados terciarios monoméricos, que se pueden encontrar en las mismas plantas, o sea del aldehído de W. G. y de la nordihidro-fluorocurarina (18-desoxi-aldehído de WG:) por doble condensación de SCHIFF:



aldehído de W.G.

nor-dihidrofluorocurarina
(18-desoxi-aldehído de W.G.)

También la nor-dihidrotoxiferina, que se ha encontrado frecuentemente en estos últimos años en varias especies de *Strychnos*, puede considerarse un precursor de la C-Curarina [30], por cuaternarización primero de los nitrogénos N,N b,b'), y luego por oxidación en el anillo de ocho términos



C-curarina

Además de estos compuestos existen en los curares y en las plantas un gran número de otros alcaloides cuaternarios de

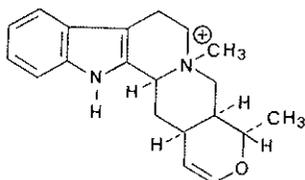
los cuales hasta ahora no se ha podido establecer la estructura química por no disponer cantidades suficientes [31].

Entre estos las guaicurarinas, alcaloides de color amarillo y probablemente bases de anhidronio, las solimoesinas, las guianinas, etc.

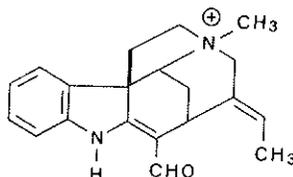
Alcaloides indólicos monoméricos monocuaternarios

En este grupo se pueden considerar varios derivados indólicos que se pueden clasificar según la estructura química.

La fluorocurarina por ejemplo pertenece, al grupo de la curarina y posee un sólo grupo cuaternario.



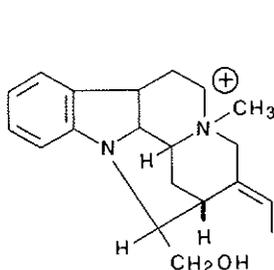
Melinonina A



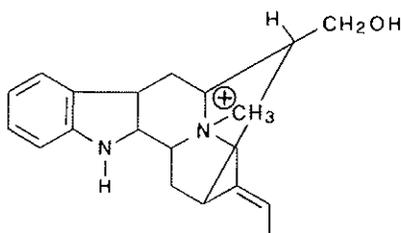
C-Fluorocurarina

La melinonina A, la mavacurarina [32] y las macusinas [33] pertenecen al grupo de la corinanteina-yoimbano y han sido encontradas frecuentemente en las especies americanas.

La mavacúrina, se ha encontrado también en especies asiáticas: todas poseen un sólo grupo amónico cuaternario



C-Mavacurarina



Macusina B

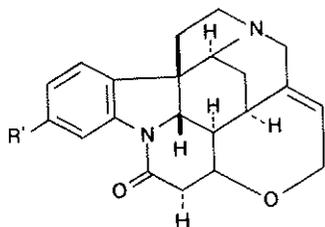
Los alcaloides monoméricos monocuaternarios no tienen sino una muy modesta acción curarizante como había sido comprobado desde ya hace años por WASER [34].

Alcaloides terciarios monoméricos

En los últimos diez años se han obtenido un gran número de datos sobre la química de los alcaloides terciarios de *Strychnos* que se pueden considerar presentes, por el método de preparación, en varios curares como alcaloides secundarios, que todavía ejercen una actividad farmacológica típica.

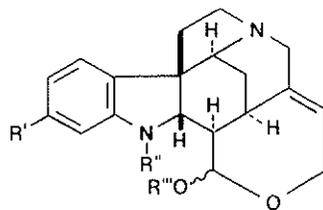
Los métodos de separación preparativa, actualmente disponibles han permitido en estos últimos años separar y establecer la estructura de un gran número de alcaloides indólicos terciarios, biogénicamente relacionados entre sí y con los alcaloides cuaternarios.

El hallazgo más inesperado ha sido el haber encontrado por primera vez en *Strychnos* de América, en particular en *Strychnos panamensis* de Guatemala, estricnina y brucina, ya consideradas típicas de las especies asiáticas de *Strychnos*, junto con otros alcaloides terciarios y biscuaternarios [35]).



$R' = \text{OCH}_3$; α -colubrina

$R' = \text{H}$; estricnina

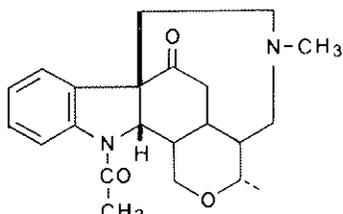


$R = R'' = R''' = \text{H}$; aldehído de W.G.

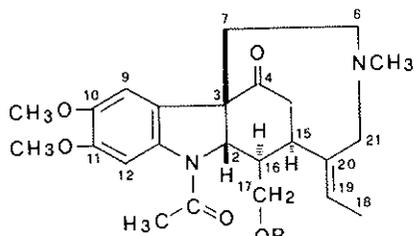
$R = R''' = \text{H}$; $R'' = \text{COCH}_3$; diabolina

En otras especies de *Strychnos*, como *S. tabascana* [36], *S. brasiliensis* [23], *S. jobertiana* [37], *S. romeu-belenii* [38]

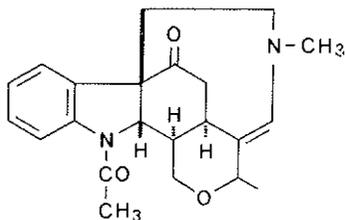
se han encontrado varios alcaloides terciarios monoméricos que se pueden clasificar según su estructura química en los grupos de la estricnina, diabolina, aldehído 18-desoxi de WG, tabascanina, espermostricnina, estricnosplendina y estricnobrasilina.



estricnobrasilina



R = H: tabascanina



isosplendina

Estas sustancias que se parecen mucho a otras extraídas de plantas africanas poseen una notable actividad farmacológica que está siendo investigada.

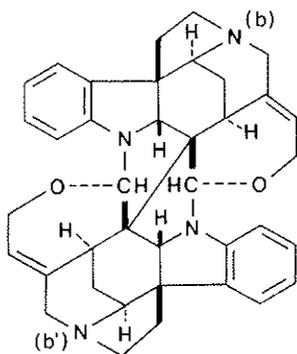
Alcaloides terciarios diméricos

Los alcaloides terciarios diméricos están representados sobre todo por la nor-dihidrotoxiferina, particularmente abun-

dante en *S. pseudoquina* [30] pero seguramente presente en otras plantas.

Es muy probable que éste alcaloide esté presente en las plantas más frecuentemente de lo que indican los resultados. En efecto, es sumamente sensible a la acción de los ácidos, y si la extracción y siguiente concentración se hace en presencia de ácido acético, no se encuentra más est producto sino sus productos de transformación.

Otros alcaloides terciarios son las Caracurinas II y V aisladas por KARRER y SCHMIDT [39] de *Strychnos toxifera* de Venezuela.



Caracurina II

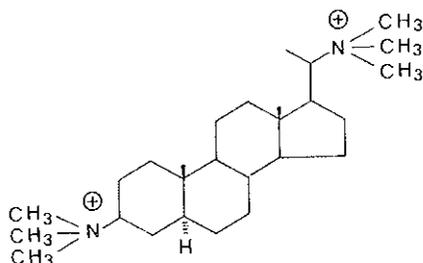
Alcaloides de Apocynaceas

Los etnógrafos han considerado desde muchos años el género *Malouetia* (Apocynaceas) como plantas empleadas para la elaboración del curare en la región de la hyleia.

Se debe a las investigaciones de JANOT y colaboradores [40] el aislamiento y la determinación de la estructura química del principio activo curarizante de *Malouetia bequartiana* de Venezuela.

Esta sustancia resulta ser un alcaloide esteroidal, relacionado químicamente con la estructura del pregnano, que se encuentra también en los alcaloides irehdiamina de *Hollarrhena*, planta Asiática y de la Funtumina, presente en el género *Funtumia*, típico de Africa.

Además la malouetina posee en posición 3-17 del sistema esteroídico dos grupos amínicos cuaternarios, que se pueden considerar responsables de su acción curarizante:



FARMACOLOGÍA

El resultado más notable de las recientes investigaciones es seguramente la nueva fórmula de la (+)tubocurarina [17].

En efecto, es sobre las relaciones entre actividad curarizante y estructura química que BOVER adelantó en 1946 [41] sobre la base de la fórmula dimérica bicuaternaria de la tubocurarina de KING [15] la teoría que para conseguir actividad curarizante era preciso tener una molécula dimérica con dos grupos amínicos cuaternarios.

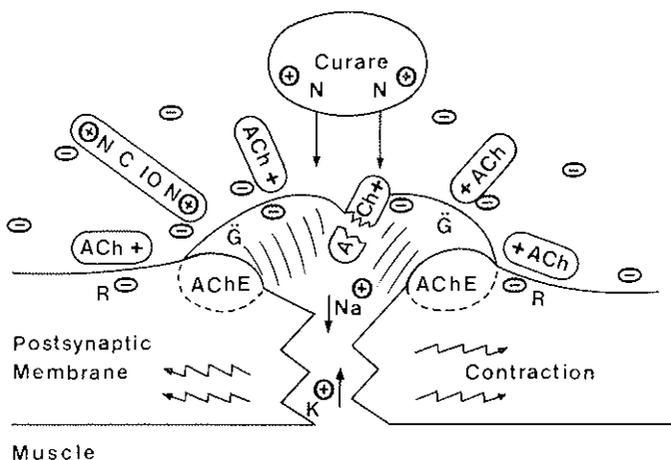
Sobre esta hipótesis se sintetizó un gran número de productos con doble y aún triple función amónica cuaternaria, llegando se a preparar sustancias sintéticas de gran importancia práctica, que dominan actualmente como coadyuvantes en la anestesia, como son la galamina y la succinilcolina.

Además con esta hipótesis se ha abierto a la investigación química y farmacológica un nuevo camino que ha llevado a la síntesis de otros compuestos también importantes en la clínica quirúrgica.

No es posible tratar aquí ni aun brevemente de estas sustancias porque excede de nuestro tema: se pueden reenviar los interesados a las numerosas reseñas completas y exhaustivas que se han publicado en estos últimos años [41].

A la hipótesis estructural de BOVER siguieron poco después las teorías de WASER [43] y de NACHMANSON [44] las cuales adelantaban sobre la base de la estructura del receptor colinérgico el mecanismo para explicar la acción de bloqueo sobre la transmisión neuro-muscular del receptor colinérgico de los compuestos biamónicos cuaternarios.

Sobre la base de estas consideraciones se puede adelantar la hipótesis que la (+)tubocurarina, podría bloquear dos receptores colinérgicos, separados por una distancia de 12-14 Å, impidiendo así la fijación de acetilcolina, con una acción competitiva sobre los mismos receptores que bloquean la migración del K^+ y del Na^+ en la sinapsis neuromuscular.



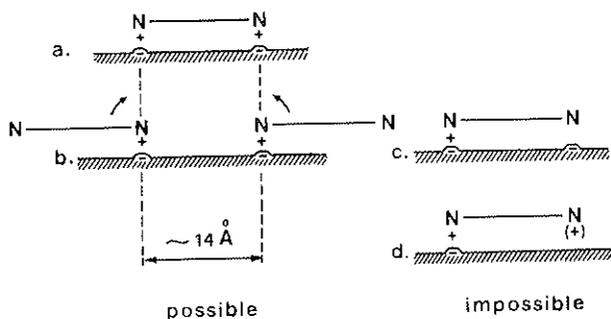
Mecanismo bioquímico de la curarización (WASER 1970).

Para conseguir este efecto es necesario la presencia en una misma molécula des dos grupos amónicos cuaternarios distantes entre sí de 12-14 Å.

La interacción es también dependiente de la forma de la molécula, así es necesaria una configuración particular para que los grupos básicos puedan actuar sobre los grupos aniónicos de los receptores.

En efecto, la (-)tubocurarina no tiene particular actividad curarizante a diferencia de su isómero óptico (+)tubocurarina.

La interacción entre una molécula de (+)tubocurarina y los receptores se puede esquematizar como sigue según WASER [43].

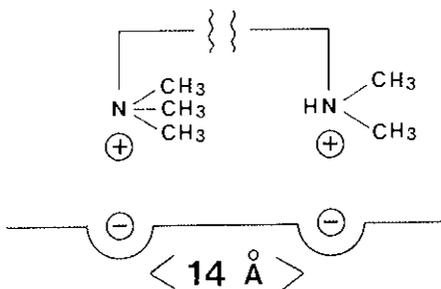


Interacción de moléculas biscuaternarias y monocuaternarias con el receptor aniónico (WASER 1959).

Los resultados obtenidos con las sustancias curarizantes sintéticas como las previsiones de BOVER [5 b] y de WASER [34] que también los alcaloides curarizantes de *Strychnos* tenían que ser bicuaternarios como en efecto fué demostrado [26] eran todas confirmaciones a ésta hipótesis.

Sin embargo aún la estructura actual de la (+)tubocurarina (pag. 6, formula II) permite explicar con el mismo mecanismo la teoría de la acción curarizante.

Siendo necesario el contemporáneo bloqueo de dos receptores colinérgicos vecinos, se puede pensar que esto sea también posible con una molécula dimérica que tenga un grupo amónico cuaternario y un grupo aminico terciario, que pueden actuar según el mecanismo:



La única diferencia con la anterior fórmula está representada por un grupo amínico terciario que está en lugar del segundo grupo amónico cuaternario. También en este caso el « bonding » entre los grupos catiónicos de la molécula del alcaloide y los grupos aniónicos del receptor es posible, por la naturaleza básica del grupo amínico terciario, que aún sea parcialmente dissociado con un pK de 9-12, tiene capacidad para combinarse con el receptor, mientras que el grupo amínico cuaternario actúa como base fuerte totalmente dissociada.

Si se metila completamente la (+)tubocurarina se obtiene la dimetil-tubocurarina, que por su manera de preparación tiene seguramente dos grupos amónicos cuaternarios, además de haberse metilado el grupo hidroxilo. Esta sustancia como es sabido tiene una actividad curarizante diez veces superior a la de la (+)tubocurarina.

De esta manera se explica más lógicamente el aumento de actividad que no se justificaba por la sola metilación de los hidroxilos.

También así se explica la potenciación de los alcaloides de curare de *Chondodendron* por metilación exhaustiva, como anteriormente observado [11] y se puede considerar probable la trasmetilación durante la elaboración del curare de *Chondodendron*.

Esta hipótesis, quizás demasiado simplicística, tiene que integrarse con la del factor estérico o espacial.

En efecto si con la (+)tubocurarina es posible una acción curarizante debida a un doble « bonding » con el receptor colinérgico, lo mismo no se verifica con moléculas menos pesadas. Así ensayando a varios curares sintéticos de la serie alifática los mono-amino terciarios mono-cuaternarios tienen muy escasa actividad curarizante.

Por lo tanto para determinar la acción curarizante hay que tomar en cuenta no solo las funciones químicas de la molécula sino también su estructura molecular.

Se explica en esta forma la diferencia de acción de los leptocurares y de los paquicurares aún frente a un factor espacial.

Es posible por lo tanto concluir que la necesidad en una molécula del doble grupo cuaternario — porqué los compuestos monocuaternarios monoméricos son sólo escasamente activos — ha sido una de las intuiciones más importantes y fructuosas de la farmacología moderna, que otros resultados recientes justifican completamente.

La farmacología de los nuevos alcaloides de *Strychnos* y del curare de calabaza lamentablemente no es muy amplia, sobre todo debido a la escasez de sustancias necesarias para los ensayos biológicos y no permiten un cuadro completo.

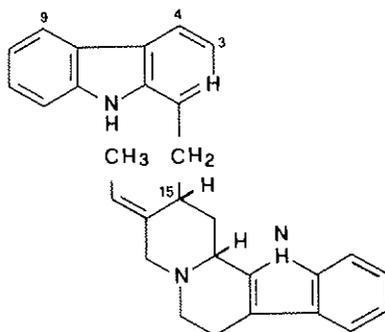
Sin embargo existen algunos datos que una mayor disponibilidad del material podría llevar informaciones valiosas.

LEONARD [46] pudo estudiar la macusina B, que según los resultados parece tener una acción farmacológica parecida

a la de los alcaloides del cornezuelo. Además esta sustancia actúa sobre los receptores α y β e inhibe competitivamente la 5-hidroxi-triptamina.

En los alcaloides de *S. castelneana* se nota una acción curarizante que está precedida, por una acción de tipo nicotínico con hipertensión potenciada además por atropina [13].

Es interesante aquí recordar que hace unos meses Angenot ha encontrado un veneno para flechas en Africa con acción curarizante preparado por *Strychnos usambarensis*.



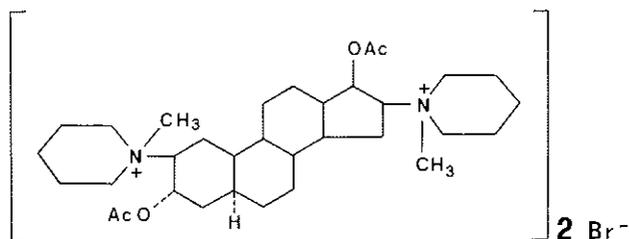
Un principio activo, la usambarensina aislado y determinado por ANGENOT y BISSET [47] ha demostrado ser un nuevo tipo de molécula indólica dimérica, pero tiene solo acción atropínica, siendo la acción curarizante del veneno debida a la presencia en este de C-dihidro-toxiferina. Esta es la primera vez que se establece la presencia de un alcaloide bicuaternario en *Strychnos* africanas.

* * *

La elevada acción curarizante de la malouetina ha inducido a varios químicos a sintetizar nuevos compuestos sobre este modelo, con acción curarizante.

Varios compuestos han sido sintetizados y estudiados bajo el aspecto farmacológico [48]: entre estos el que se ha empleado en clínica el bromuro de pacuronio, que es esteróide nitrogenado con dos grupos piperidínicos cuaternarizados al nitrógeno en 3 y 17.

Esta sustancia conocida como bromuro de pacuronio [49] tiene las mismas propiedades de los curares, descritos por BOVER [50] como paquicurares, que actúan como inhibidores de la acetil-colina y no como depolarizantes, caracterizados generalmente por moléculas complejas como la C-curarina, en oposición con los leptocurares como la succinilcolina y el decamétonio [51] que actúan como inhibidores depolarizantes.



Los resultados prácticos logrados del conocimiento de la química y de la farmacología, antes del curare y luego de los principios activos de las plantas de las cuales se elaboran los curares, han resuelto en casi veinticinco años de investigaciones algunos de los problemas más difíciles de los coayudantes de la anestesia quirúrgica.

Eso se debe sobre todo al haber encarado el estudio de un problema que se presentaba como puramente teórico en forma interdisciplinaria, antes entre etnógrafos y botánicos, luego entre botánicos y químicos y químicos y farmacólogos.

A pesar de estos resultados no hay que considerar que

todos los aspectos de la química y de la farmacología de los alcaloides de *Strychnos* y de *Chondodendron*, como la de otras plantas curarizantes, hayan sido aclarados.

Por lo tanto es necesario proceder en este camino estudiando con métodos siempre más adelantados los aspectos aún no esclarecidos de este problema, que esperamos puedan llevar, en un próximo futuro, a nuevos conocimientos útiles.

BIBLIOGRAFIA

- [1] BOVET D., BOVET-NITTI F. & MARINI-BETTOLO G.B., *Curare and Curare like Drugs*. Elsevier, Amsterdam 1959.
- [2] BATTERSBY A.R. & HODSON H.F., in «The Alkaloids», Edited by Manske, 8, 515, (1965); Academic Press (New York), 11, 189-204 (1968), *ibid.*
- [3] MARINI-BETTOLO G.B., *Les alcaloïdes tertiaires des Strychnos*. Bull. Soc. Pharm., Nancy, 80, 6 (1969); *Alcaloïdes quaternaires des Strychnos et Curares: Farmaco. Ed. Sc.*, 25, 150 (1970).
- [4] BOEHM R., Abhandl. Kgl. Sächs. Ges. Wiss., 22, 201, (1895); 42, 1 (1897).
- [5] VELLARD J., L'Histoire du Curare, Gallimard, Paris 1965.
- [5b] BOVET D. & BOVET-NITTI F., Rend. Ist. Sup. Sanità, 12, 3 (1949).
- [6] BIOCCA E., *Viaggi tra gli Indi*. CNR, Roma 1966.
- [7] BIOCCA E., BOVET D., GALEFFI C. e MARINI-BETTOLO G.B., Rend. Acc. Naz. Lincei (8), 34 (1965).
- [8] LAZZARINI-PECKOLT O., Rev. Soc. Brasil. Quím., 19, 109 (1950).
- [9] BIOCCA E. & IPPOLITO M., Atti Acc. Naz. Lincei (8), 2, 272 (194).
- [10] MARINI-BETTOLO G.B., GALEFFI C. & CARPI A., Ann. Ist. Sup. Sanità, 3, 378 (1967).
- [11] DE CASTELNAU F., *Expedition de l'Amérique du Sud*. Paris 1851.
- [12] MARINI-BETTOLO G.B., *Storia del Curaro*. in «Idee sull'America Latina», Edizioni Nuova Antologia, Roma 1970.
- [13] DELLE MONACHE F., CORIO E., ROSSI-CARTONI C., A. & MARINI-BETTOLO G.B., Lloydia, 33, 279 (1970).
- [14] BAUER W., Baessler Arch. N.F., 13, 207 (1965).
- [15] KING H., J. Chem. Soc., 1381 (1935).
- [16] WINTERSTEINER O. e DUTCHER J.D. Science, 97, 467 (1943); WINTERSTEINER O., in «Curare and Curare like Drugs», loc. cit. pag. 153.
- [17] EVERETT J., LOWE L.A. & WILKINSON S., Chem. Comm. 1020 (1970).

- [18] HAYNES L.J., HERBERT E.J. & PLUMMER J.R., J. Chem. Soc. (C), 615, (1966).
- [19] BOVET D. & MARINI-BETTOLO G.B., Sel. Pap. Ist. Sup. Sanità, 1, 26 (1956).
- [20] KRUKOFF B.A. « Species of American Strychnos, VII » N.Y. Botanical Garden Memoirs, 12, 1 (1965).
- [21] BATTERSBY A.R., Quarterly Reviews, 91 (1961).
- [22] CEDER O., CRABBS T., KAWAZOE Y., KNOWLES R.N. and BOEKELHEIDE V., Tetrahedron Lett., 26, 1 (1960).
- [23] IWATAKI I. & COMIN J., Tetrahedron, 27, 2541 (1971).
- [24] DENOEL A., JAMINET F., PHELIPPOT E. & DALLEMAGNE M.J.: Arch. int. Physiol, 59, 341 (1951).
- [24b] ANGENOT L., Ann. pharm. franc., 29 353 (1971).
- [25] GALEFFI C., CIASCA RENDINA M.A., MIRANDA DELLE MONACHE E., VILLAR DEL FRESNO A. & MARINI-BETTOLO G.B. J. Chrom., 45, 407 (1969).
- [26] HARPER P., *Alkaloids of Calabash Curare and Strychnos*, in « Curare and Curare like Drugs », ibidem. pag. 125.
- [27] MARINI-BETTOLO G.B., *Contribution à l'étude des alcaloïdes des Strychnos du Brésil*, in « Arthur Stoll's Festschrift », Birkhauser, Basel, 1957.
- [28] BERNAUER K., BERLAGE F., VON PHILIPSBORN W., SCHMID H. & KARRER., Helv. Chim. Acta, 41, 2243 (1958).
- [28b] SCHMID H., Sc. Ak. Med. Wiss., 22, 145 (1967).
- [29] SCHLATTER Ch. et al., Helv. Chim. Acta, 52, 776 (1969).
- [30] DELLE MONACHE F., POCE TUCCI A. & MARINI-BETTOLO G.B., Tetrahedron Lett. 2009 (1969).
- [31] MARINI-BETTOLO G.B., *Curarizing Alkaloids of Strychnos*, in « Curare and Curare like Drugs », ibid. pag. 138.
- [32] HESSE M., VON PHILIPSBORN W., SCHUMAN D., SPITTELER G., SPITTELER M., FRIEDMAN H., TAYLOR W., SCHMID H. & KARRER P., Helv. Chim. Acta., 47, 878 (1964).
- [33] BATTERSBY AR., BRINCK R., HOBSON H.F. and YEOWELL D.A., J. Chem. Soc., 1848 (1960).
- [34] KEBBLE J., SCHMID H., WASER P. & KARRER P., Helv. Chim. Acta, 36, 114 (1953).
- [35] MARINI-BETTOLO G.B., CIASCA M.A., GALEFFI C., KRUKOFF B.A. & BISSET N.G., Phytochemistry, 11, 381 (1972).
- [36] GALEFFI C., CIASCA RENDINA, M.A. MIRANDA DELLE MONACHE E. & MARINI-BETTOLO G.B., Farmaco Ed. Sc., 26, 1100 (1971).

- [37] DELLE MONACHE F., CORIO E. & MARINI-BETTOLO G.B., Ann. Ist. Sup. Sanità, 3, 564 (1967).
- [38] MARINI-BETTOLO G.B., MIRANDA DELLE MONACHE E., ERAZO GIUFFRÀ S. & GALEFFI C., Gazz. Chim. Ital., 101, 971 (1971).
- [39] ASMIS H., SCHMID H. & KARRER P., Helv. Chim. Acta, 37, 1983 (1954).
- [40] JANOT M.M., LAMIE F. & GOUTAREL R., Ann. Pharm. France, 18, 673 (1960); JANOT M.M., KHUONG-HUU Q., YASSI J. & GOUTAREL R., Bull. Soc. Chim. France 787 (1964).
- [41] BOVET D., COURVOISIER S., DUCROT R. & HORCLOIS J., C.R. Ac. Sc. Paris, 223, 597 (1946).
- [42] BOVET D., *Neuromuscular blocking agents*, in press.
- [43] WASER P.G., *Curare and Cholinergic receptors in the motor end plate*, in «Curare and Curare like agents», *ibid.*, pag. 217; WASER P.G., *Molecular properties of Drug receptors*, in «Ciba Symposium on Drug receptors», Churchill, London, 1970.
- [44] NACHMANSON D., *Vitamins and Hormones*, 3, 337 (1945).
- [45] SUNLAKE, *Progress in Medicinal Chemistry*, 3, 1-51 (1963).
- [46] LEONARD B.E., J. Pharm. & Pharmacol., 17, 566 (1965).
- [47] ANGENOT L. & BISSET N.G., J. Pharm. Belg., 584 (1971).
- [48] LEWIS J.J., MARTIN-SMITH M., MOIR T.C. & ROSS H.A., J. pharm. Pharmac. 19, 502 (1967).
- [49] BUCKETT W.R., MAJORIBANKS C.E.B., MARWICK F.A. e MORRISON M.B., Br. J. Pharmac. Chemoter., 32, 671 (1968).
- [50] BOVET D., *Rapports entre constitution chimique et activité pharmacodynamique*. . . in «Curare and Curare like agents», *ibidem*, pag. 25.
- [51] ZAIMIS E., J. Physiol. (London) 112, 176 (1951).