

54. R. FUSCO, V. ROSNATI, F. BOVET-NITTI, D. BOVET. — **Qualche considerazione sul tema: struttura chimica e attività nei curari di sintesi. (\*)**

**Riassunto.** — I curari di sintesi oggi conosciuti appartengono a due serie principali: l'una comprende i derivati aromatici ed eterociclici, la cui struttura è collegata più o meno strettamente al modello della d-tubocurarina, unico rappresentante naturale di cui sia perfettamente nota la costituzione; l'altra racchiude i derivati alifatici, che si possono ricondurre al modello della succinilcolina, la cui molecola è in stretta relazione strutturale con un altro prodotto naturale di fondamentale interesse biologico: l'acetilcolina.

Col moltiplicarsi degli esempi di composti sintetici ad attività curarica si è oggi in possesso di un materiale sperimentale sufficientemente vasto da permettere di ricavare qualche regola sulle relazioni tra struttura chimica e azione curarica.

Ai dati ricavati dalla letteratura e quelli dedotti dalle precedenti ricerche degli Autori, si aggiungono varie altre osservazioni ancora inedite.

Dei fattori strutturali vengono particolarmente passati in rassegna ed esaminati nei loro riflessi farmacologici i seguenti: numero e distanza degli azoti quaternari; natura dei gruppi uniti agli atomi di azoto; ramificazione della catena e presenza di determinate funzioni (estere, etere, tioetere, carbonile, ecc.) in prossimità degli azoti.

**Résumé.** — Les curares de synthèse actuellement connus appartiennent à deux séries principales: l'une comprend les dérivés aromatiques et hétérocycliques dont la structure se rattache plus ou moins étroitement au modèle de la tubocurarine, seul produit naturel dont la constitution soit entièrement connue; l'autre réunit les dérivés aliphatiques qui peuvent être rattachés au modèle de la succinylcholine. Ce composé est en rapport étroit avec une autre substance naturelle d'un intérêt fondamental: l'acetylcholine.

Les nombreux exemples de produits de synthèse d'activité curarisante qui ont été récemment décrits fournissent aujourd'hui un matériel expérimental suffisamment vaste pour qu'il soit possible de tirer quelques lois sur les rapports entre la structure chimique et l'activité curarisante;

---

(\*) Presentato al VI Congresso Nazionale di Chimica e XXIII Congrès de Chimie Industrielle - Milano, 17-23 settembre 1950.

aux donnés que fournit la littérature et aux conclusions que l'on peut tirer des précédentes recherches des Auteurs viennent s'ajouter différentes observations encore inédites. Parmi les facteurs de structure particulièrement significatifs qui appellent ces propriétés pharmacologiques, les suivants sont passés en revue: nombre et distance des azotes quaternaires, nature des groupes fixés aux atomes d'azote, ramification de la chaîne et présence de fonctions déterminées (ester, ether, thioether, carbonyle, etc.) dans le voisinage des fonctions aminées.

**Summary.** — The synthetic curare compounds known so far belong to two main series: one contains the aromatic and heterocyclic compounds, the structure of which is more or less closely related to d-tubocurarine, the only natural representative, the structure of which is already perfectly known; the other contains the aliphatic derivatives, the model of which is represented by succinicholine. This compound is in close relation with another natural substance of fundamental interest, namely acetylcholine.

As numerous synthetic curare compounds are known today, the experimental material at our disposal is large enough to trace certain rules about the relations between chemical structure and curare-like action.

New and unpublished observations are added to the data reported in the literature and deduced from the previous observations of the authors.

The structural factors, which have been studied particularly and examined as to their pharmacological consequences are the following: number and distance of the quaternary N atoms; type of the groups on the N atom; ramification of the chain and presence of certain groups (ester, thioether, carbonyl, etc.) in the proximity of the N atoms.

**Zusammenfassung.** — Die heute bekannten synthetischen Curarepraeparate gehören zwei Hauptgruppen an: die eine umfasst die aromatischen und heterocyclischen Derivate, deren Struktur mehr oder weniger eng mit dem Modell des d-Tubocurarin, des einzigen chemisch genau bekannten Naturprodukts, verwandt ist, die andere die aliphatischen Derivate, die man auf das Modell des Succinylcholin zurückführen kann, hier ist die Strukturverwandtschaft mit einem anderen ausserordentlich wichtigen biologischen Naturprodukt, nämlich mit dem Acetylcholin, augenfällig.

Da es heute zahlreiche Beispiele synthetischer Stoffe mit Curare-Wirkung gibt, sind wir im Besitze genügender Unterlagen, um Regeln

der Beziehungen zwischen der chemischen Struktur und dem Curareeffekt erkennen zu können.

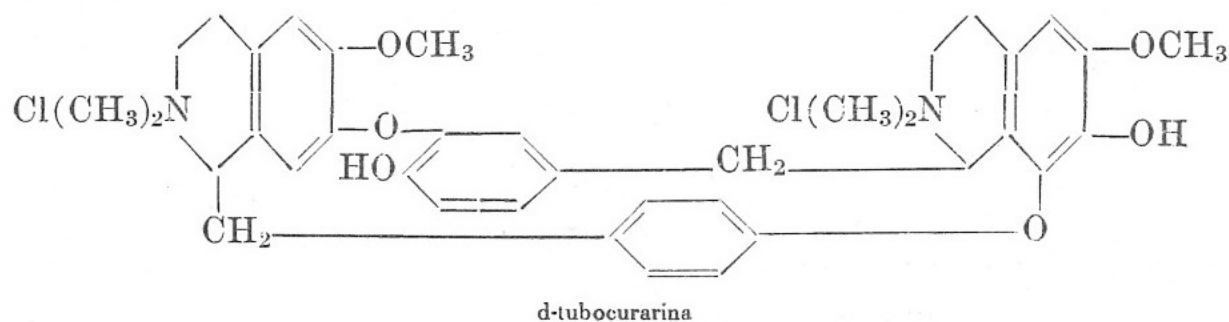
Die Literaturangaben und die vorausgegangenen Untersuchungen der Verfasser werden durch verschiedene noch unveröffentlichte Ergebnisse bereichert.

Die Strukturfaktoren, die aufgezählt und im Bezug auf ihre pharmakologische Bedeutung gewürdigt werden, sind die folgenden: Anzahl und Entfernung der quaternären Stickstoffatome, Natur der am Stickstoff sitzenden Gruppen, Verzweigungen der Kette und Anwesenheit bestimmter (Aether-, Esther-, Thioaether-, Carbonyl-, etc.). Funktionen in der Nähe des Stickstoffatoms.

Le nostre ricerche nel campo dei curari di sintesi sono già state in parte rese note sui periodici di chimica, farmacologia, e sopra un numero speciale dei Rendiconti dell'Istituto Superiore di Sanità (1-9). In questa nota intendiamo esaminare un particolare aspetto del vasto problema, considerando le relazioni tra struttura chimica e attività curarica, con speciale riguardo alla serie dei prodotti da noi preparati e studiati, includendovi i risultati delle nostre ultime ricerche ancora inedite.

Questo esame ci porta a riconoscere l'esistenza di interessanti regolarità che potranno guidare gli studi futuri verso ulteriori progressi.

Non è fuori luogo rifarci dapprima brevemente ad alcuni cenni storici, ricordando come già nel 1946, prendendo come modello la tubocurarina, di cui KING aveva da poco stabilita la costituzione, e spogliandone



la complessa struttura dei suoi elementi meno essenziali, si era giunti (10) a prodotti sintetici ad alta attività curarica, sempre più semplici.

La strada seguita si dimostrò feconda: riunendo due nuclei chinolinici ad azoto quaternario con una catena alifatica di opportuna lunghezza, comprendente due funzioni eteree, si giunse rapidamente a sostanze ad attività elettiva molto vicina a quella dell'alcaloide naturale.

La tappa successiva fu la constatazione che i nuclei eterociclici non erano indispensabili per l'attività della molecola, che si conserva inalterata anche negli eteri ossidi alchilenici degli amminofenoli ad azoto quaternario.

Da questo punto le ricerche si vanno sempre più distaccando dal modello naturale: si giunge così al 2559 F., primo curaro di sintesi che sia stato introdotto nella pratica chirurgica (Flaxedil, Sincurarina) <sup>(11)</sup> la cui struttura è derivabile concettualmente dagli eteri-ossidi degli amminofenoli, ma contiene importanti elementi nuovi che forniranno lo spunto alle ricerche successive: gli atomi di azoto sono stati infatti trasportati dal nucleo sulle catene laterali; si hanno tre funzioni ammoniche quaternarie, anziché due sole, infine, cosa assai notevole, è presente l'aggruppamento caratteristico della colina.

A questo punto erano giunte le ricerche, quando nel 1948 gli studi venivano da noi ripresi presso il Laboratorio di Chimica Terapeutica dell'Istituto Superiore di Sanità.

Riallacciandosi alla struttura del 2559 F. e degli eteri di coline con polifenoli, ci ponemmo il quesito del ruolo giocato dalla funzione eterea, presente nella tubocurarina e in quasi tutti i curari fino allora preparati. Fu allora sintetizzata una serie di esteri formati dalle coline con acidi aromatici policarbossilici, nei quali la funzione estere veniva a sostituirsi alla funzione etere-ossido e che mostravano una discreta attività. Questi risultati ci indussero a preparare i corrispondenti esteri alifatici dagli acidi  $\alpha$ - $\omega$ -dicarbossilici. Con la sperimentazione di questa serie, che mostrò subito di possedere termini altamente attivi, si conclude la graduale evoluzione dal complesso modello aromatico-eterociclico della tubocurarina e dei primi curari di sintesi alle molecole lineari di struttura molto semplici degli esteri alifatici di colina. Tale evoluzione è schematicamente illustrata dalla Tabella I.

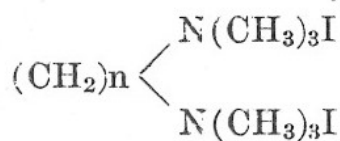
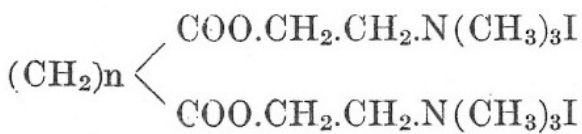
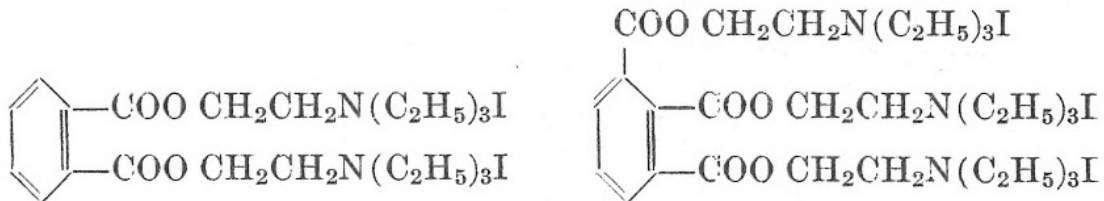
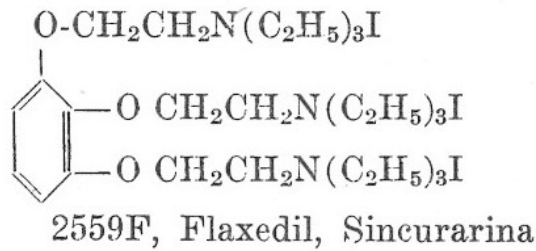
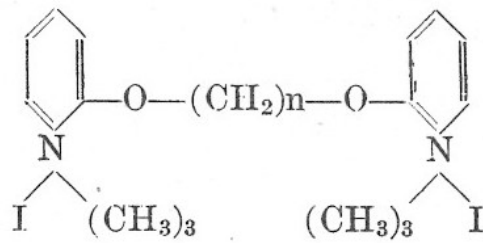
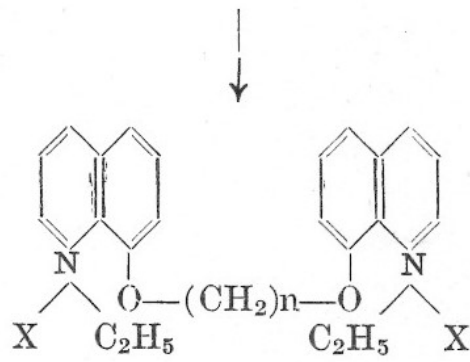
Contemporaneamente a queste ricerche, altre venivano svolte in Inghilterra, dove BARLOW, ING <sup>(12)</sup> e PATON, ZAIMIS <sup>(13)</sup> descrivevano un'altra serie di curari attivissimi rispondenti alla struttura alifatica ancor più semplice di polimetilendiammoni.

Considerando l'importanza dell'acetilcolina quale mediatore della trasmissione neuromuscolare, non può apparire solo una coincidenza fortuita il fatto che una massima attività curarica spetti, tra i vari esteri di colina al succinato, di formula doppia, meno due atomi di idrogeno, dell'acetilcolina <sup>(14)</sup>.

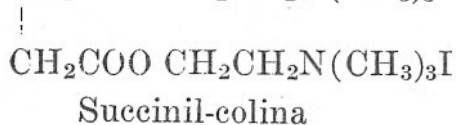
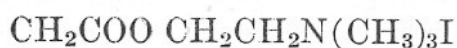
Seguendo l'evoluzione delle nostre ricerche, ci orientammo successivamente allo studio delle variazioni funzionali alla struttura della succinilcolina; l'abolizione di una delle due funzioni estere, sostituita da un gruppo metilenico, ci forniva un curaro di elevata attività ed un ulteriore incremento di attività fu conseguito in un isomero della succinilcolina, il 436 I. S., nel quale le due funzioni estere hanno una disposizione rovesciata, rispetto alla succinilcolina.

T A B E L L A I

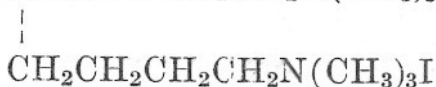
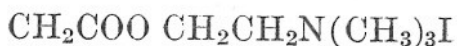
d-TUBOCURARINA



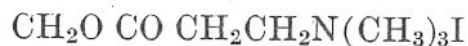
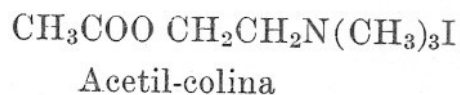
T A B E L L A II



370 I. S. D.H.D: (\*) 0,2 mg/kg. (3)



383 I. S. 0,2 mg. (4)



436 I. S. 0,10 mg (4)

Risultati non meno degni di interesse ci vennero offerti dai nostri ultimi studi sugli effetti della ramificazione e della presenza di determinate funzioni nella molecola. In queste esperienze, come esporremo dettagliatamente più avanti, abbiamo talora riscontrato un'azione rinforzante, ma più spesso un effetto deprimente sull'azione curarica, che poteva giungere fino alla abolizione totale, in qualche caso anche per variazioni molto tenui della struttura.

\* \* \*

Venendo ora ad abordare più direttamente il tema di questa esposizione, possiamo attualmente riunire intorno a pochi capisaldi le nostre osservazioni sulle relazioni tra struttura chimica e attività nelle sostanze dotate di proprietà curarizzanti. Questi sono:

- a) numero delle funzioni azotate quaternarie;
- b) distanza tra le stesse;
- c) natura dei sostituenti agli atomi di azoto;
- d) effetto della ramificazione nella catena di collegamento;
- e) effetto di determinate funzioni organiche presenti nella catena di collegamento.

E' opportuno premettere ancora che per ragioni di confrontabilità esprimeremo l'attività dei vari prodotti con la dose « Head-drop » secondo HOLADAY, equivalente al numero di mg., riferiti al kg. di peso corporeo. che, iniettati nel coniglio, provocano il primo sintomo della curarizzazione, con un rilasciamento dei muscoli della nuca e la conseguente caduta della testa dell'animale.

\* D.H.D. = Dose head-drop nei conigli per via endovenosa in mg/kg.

a) *Numero delle funzioni azotate quaternarie.*

Come già accennato nella parte introduttiva, i primi successi nella sintesi di sostanze curariche vennero conseguiti prendendo a modello l'alcaloide naturale.

Fin dal 1947 si poté stabilire il principio fondamentale secondo il quale i composti la cui molecola comporti due o più funzioni ammoniche quaternarie, sono suscettibili di manifestare proprietà curariche elettive.

Ancor oggi questo principio, in connessione con quello che stabilisce l'esistenza di una distanza ottimale tra gli atomi di azoto portatori della carica positiva, costituisce la base di partenza di gran parte delle ricerche sulla sintesi di nuovi curari.

E' opportuno peraltro osservare che il numero delle funzioni ammoniche quaternarie sembra giocare un ruolo diverso nella serie aromatica e arilalifatica da un lato e in quella puramente alifatica dall'altro.

Dagli esempi finora noti si può dedurre che nella serie alifatica l'optimum di attività è raggiunto con due azoti quaternari, essendo i monoquaternari scarsamente attivi in generale e i tri- e tetra-quaternari ancora meno attivi dei mono. Questa affermazione è documentata da numerosi esempi, alcuni dei quali sono riportati nella Tabella III (3-14-15).

Particolare rilievo merita l'inattività della tricarballycolina, di struttura tanto simile alla succinilcolina.

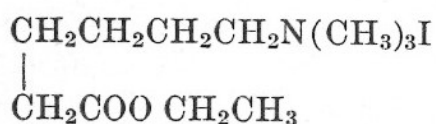
Più complessi ci appaiono i rapporti nella serie aromatica e arilalifatica. Nella serie degli eteri di coline dei fenoli, si nota un graduale aumento dell'attività curarica col numero delle funzioni quaternarie, culminante col termine trisostituito, derivato dal pirogallolo, il 2559 F., già citato. Qualitativamente dello stesso ordine sono i fenomeni che si osservano nella serie degli esteri delle coline con gli acidi policarbossilici aromatici. Un ulteriore aumento delle funzioni ammoniche quaternarie non sembra tradursi in un incremento di attività, almeno nella serie arilalifatica recentemente sintetizzata da FUNKE ed ENGELER (16), che comprende termini con quattro e con cinque funzioni ammoniche quaternarie (Tabella IV).

La maggior complessità di rapporti nella serie aromatica, rispetto alla alifatica, è probabilmente riconducibile alla maggiore complessità di disposizioni spaziali che questa consente. Anche il confronto delle attività dei vari isomeri di posizione non permette per ora di trarre deduzioni di valore generale.

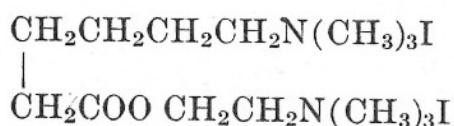
b) *Distanza tra le funzioni quaternarie.*

E' ancora nella serie alifatica che ci è possibile riconoscere l'esistenza di rapporti abbastanza definiti tra attività curarica e distanza tra i due

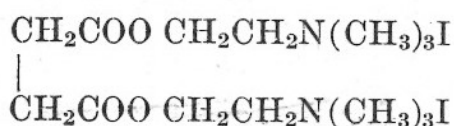
TABELLA III



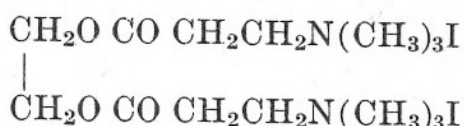
384 I. S. D.H.D.: 5 mg/kg. (4)



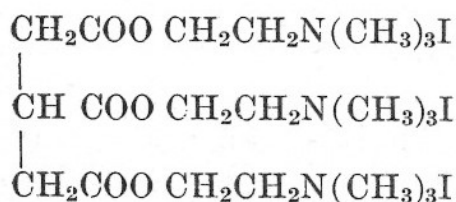
383 I. S. 0,2 mg. (4)



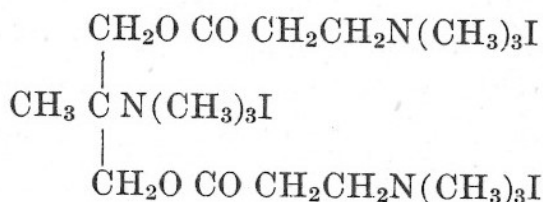
Succinilcolina 370 I. S.  
0,2 mg. (3)



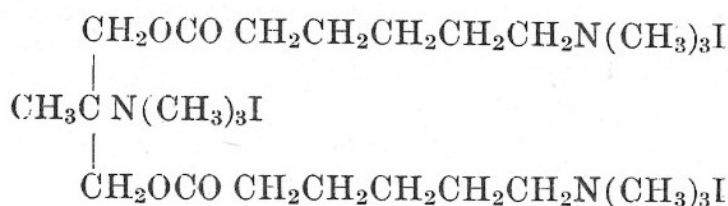
436 I. S. 0,10 mg. (4)



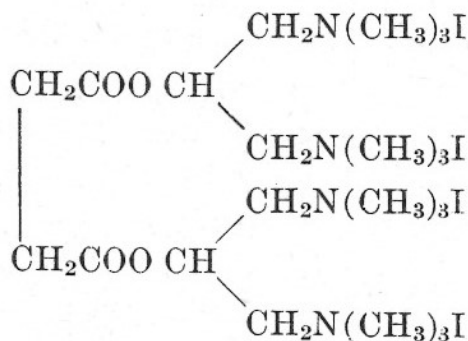
665 I. S. inattivo sino a 50 mg. (15)



555 I. S. 60 mg. (15)

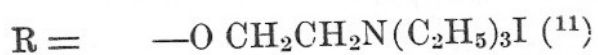


624 I. S. 7 mg. (15)



744 I. S. inattivo fino a 100 mg. (15)

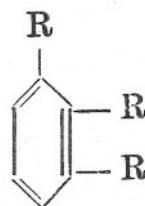
TABELLA IV



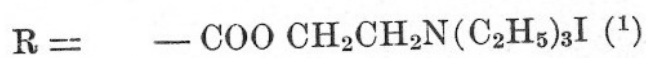
D.H.D. 10 mg/kg.



3,5 mg



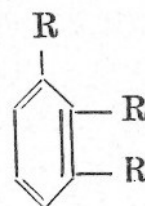
2559 F.  
0,5 mg.



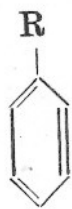
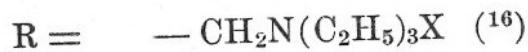
304 I. S.  
60 mg.



302 I. S.  
3 mg.



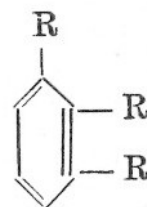
343 I. S.  
2 mg.



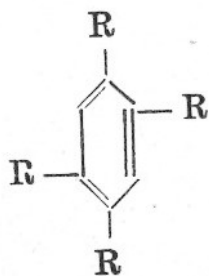
12 mg.



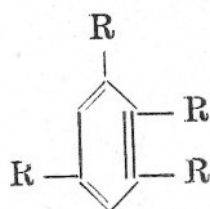
2,5 mg.



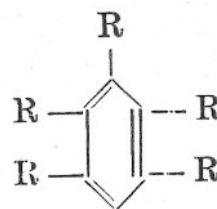
2,5 mg.



15 mg.



1,5 mg.



3 mg.

TABELLA V

Distanza fra i due gruppi quaternari (*)	$\begin{array}{c} \text{N(CH}_3\text{)}_3\text{I}^{(13)} \\ \diagup \\ (\text{CH}_2)_n \\ \diagdown \\ \text{N(CH}_3\text{)}_3\text{I} \end{array}$			$\begin{array}{c} \text{COO CH}_2\text{CH}_2\text{N(CH}_3\text{)}_3\text{I}^{(3)} \\ \diagup \\ (\text{CH}_2)_{n'} \\ \diagdown \\ \text{COO CH}_2\text{CH}_2\text{N(CH}_3\text{)}_3\text{I} \end{array}$
2	n=2	> 104	mg/kg.	
3	3	> 40	»	
4	4	161	»	
5	5	81	»	
6	6	42	»	
7	7	13,5	»	
8	8	0,9	»	n' = 0 409 I. S. 75 mg/kg.
9	9	0,22	»	1 326 I. S. 2 »
10	10	0,13	»	2 370 I. S. 0,2 »
11	11	0,23	»	3 406 I. S. 0,5 »
12	12	0,53	»	4 410 I. S. 0,5 »
13	13	0,86	»	5 404 I. S. 3,0 »
—				— —
16				8 408 I. S. 5,0 » (convulsioni)

(\*) Numero dei gruppi (—CH<sub>2</sub>—, —CO—, —O—) che costituiscono la catena lineare.

azoti quaternari. Considerando delle catene lineari ramificate, alle estremità delle quali si trovino i due azoti quaternari, sia che quelle siano formate da soli gruppi metilenici, come nelle diammonioparaffine, sia che comprendano anche gruppi —CO— e atomi di ossigeno, come in quella da noi studiata degli esteri alifatici di coline, si constata un graduale aumento dell'attività curarica col crescere della lunghezza della catena, fino al raggiungimento di un massimo, seguito da un graduale declino per un ulteriore allungamento (Tabella V).

E' interessante osservare che nelle due serie la distanza ottimale coincide sensibilmente e può valutarsi a 12-14Å nei modelli delle molecole stirate.

Il fatto che questa lunghezza coincida col doppio dell'estensione della acetilcolina, può nascondere un preciso significato biologico.

Questa distanza, secondo le concezioni attuali, corrisponderebbe alla disposizione dei gruppi attivi alla superficie delle proteine, normalmente sensibili all'azione della acetilcolina.

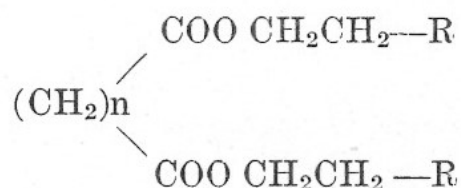
Comprensibili ragioni rendono i rapporti ben più complessi nella serie aromatica e arilalifatica, non permettendo di ricavare allo stato attuale alcuna conclusione.

c) *Natura dei sostituenti agli atomi di azoto.*

Una terza considerazione generale può essere fatta sulla natura dei sostituenti legati agli atomi di azoto quaternario e sull'influenza che essi esercitano sull'attività curarica.

Le osservazioni più sistematiche sono fatte sui gruppi alchilici, metile ed etile, in varie serie di curari sintentici (Tabella VI). Si è potuto sta-

TABELLA VI (3)



n	R = —N(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> I	—N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> I	—N(C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> ) <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> I	—N(C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> ) <sub>3</sub> I
1	D.H.D. : 2 mg/kg.			15
2	0,2	0,8	15	12
3	0,5			20
4	0,5	0,5	10	10

TABELLA VII (1)

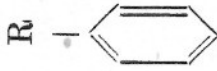
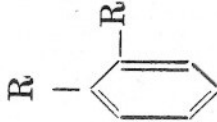
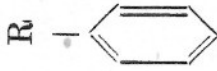
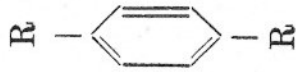
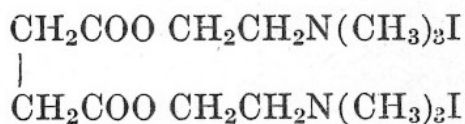
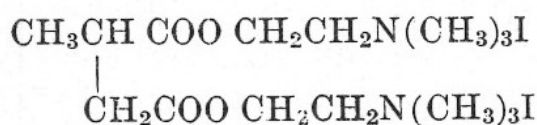
R = --COO CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> N(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> I D.H.D.		50 mg/kg.	25	40	7	13
						
R = --COO CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> N(C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> ) <sub>3</sub> I »		60	7	18	3	3
						

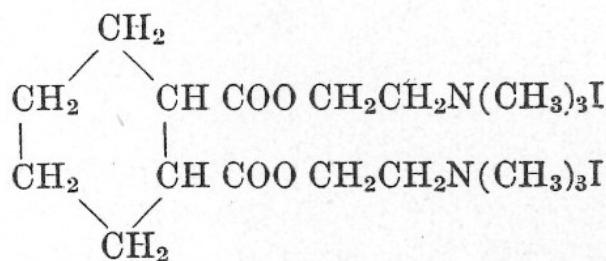
TABELLA VIII



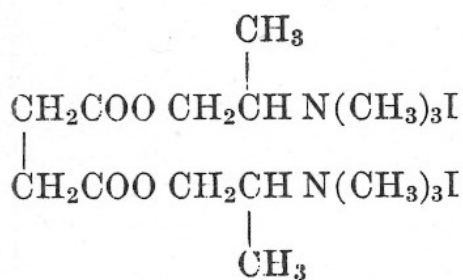
Succinilcolina 370 I. S.  
D.H.D.: 0,2 mg/kg. (3)



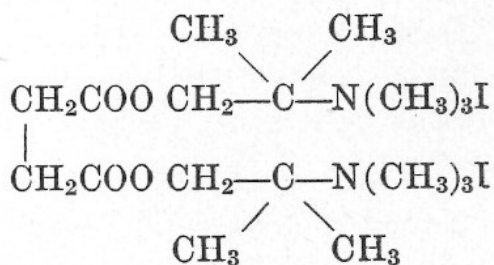
390 I. S. 2 mg. (3)



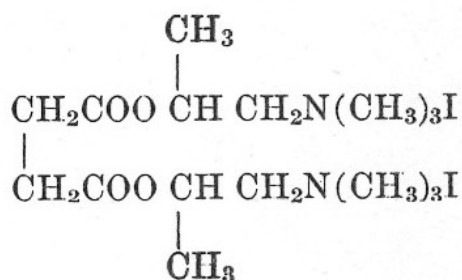
398 I. S. 25 mg. (3)



519 I. S. 1 mg. (5)



535 I. S. 3 mg. (5)



484 I. S. 50 mg. (5)

bilire in proposito una regola che finora non presenta eccezioni: nella serie alifatica i prodotti più attivi sono dati dalla sostituzione di tre gruppi metilici a ciascun atomo di azoto, mentre in quella aromatica tale

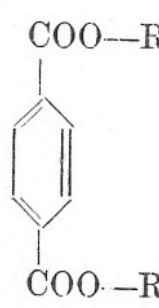
primato spetta ai trietilici (Tabella VII). In quelle serie in cui sono stati studiati anche i termini a sostituenti misti (succinil- e adipil-colina), si è visto che la sostituzione di un solo metile con un etile diminuisce di poco l'attività, mentre l'introduzione di un secondo etile fa cadere bruscamente l'attività allo stesso livello del derivato trietilico. Non è stato finora verificato se lo stesso fenomeno si realizzi in senso inverso nella serie aromatica.

d) *Effetto della ramificazione nella catena di collegamento.*

Altre importanti regolarità si riscontrano quando si prende in esame l'effetto delle ramificazioni sulla attività curarica. Noi abbiamo studiato a questo proposito particolarmente la serie degli esteri alifatici e aromatici delle coline. Le conclusioni a cui siamo giunti si possono così riassumere: la ramificazione con gruppi alchilici, comunque si applichi, porta nella serie alifatica ad una diminuzione dell'attività curarica. Partendo dal modello della succinilcolina, basta l'introduzione di un metile per ottenere con l'estere di colina dell'acido metilsuccinico, un composto dieci volte meno attivo; ancor più marcata è la diminuzione di attività nell'estere esaidroftalico di colina che è circa cento volte meno attivo. In altri esempi è stato studiato l'effetto della sostituzione di metili nella catena colinica. Qui si osserva un fenomeno affatto inatteso; mentre l'introduzione di un metile in  $\alpha$  a ciascun atomo di azoto non influenza molto l'attività, la metilazione in  $\beta$  annulla praticamente ogni attività curarica (Tabella VIII).

Ben diversa è l'influenza che le stesse sostituzioni provocano nella serie dei tereftalati di coline (Tabella IX): qualitativamente gli effetti sono assai

TABELLA IX

	$\left. \begin{array}{l} \\ \\ \\ \\ \\ \\ \end{array} \right\}$	$R = -CH_2CH_2N(C_2H_5)_3I$	302 I. S.	D.H.D.:	3 mg/kg. (1)
		$-CH(CH_3)CH_2N(C_2H_5)_3I$	491 I. S.		1 » (5)
		$-CH_2CH(CH_3)N(C_2H_5)_3I$	622 I. S.		1 » (5)
		$-CH_2CH_2N(CH_3)_3I$	320 I. S.		7 » (1)
		$-CH(CH_3)CH_2N(CH_3)_3I$	495 I. S.		5 » (5)
		$-CH_2CH_2N(CH_3)_3I$			

meno pronunciati che nella serie alifatica e quantitativamente hanno segno opposto. Così i tereftalati di  $\alpha$  e di  $\beta$ -metilcolina hanno la stessa attività e sono, rispetto al tereftalato di etocolina, circa tre volte più attivi.

Vogliamo ricordare a proposito di questi singolari effetti di ramificazione, un fenomeno analogo che si verifica per l'acetilcolina: l'introduzione di un metile in  $\alpha$  deprime molto l'attività muscarinica mentre in  $\beta$  l'esalta considerevolmente.

e) *Effetto della funzione estere.*

Benchè la funzione estere non sia presente nella molecola dei curari naturali e neppure in quella di molti curari sintetici, tuttavia esistono buone ragioni per pensare che essa eserciti sull'attività curarica — che è principalmente dovuta alla presenza degli azoti quaternari — una particolare azione coadiuvante, riconducibile ad una certa affinità del gruppo —COO— per determinati gruppi attivi delle proteine interessate. A questa conclusione si giunge esaminando l'influenza esercitata sull'attività dalle variazioni da noi apportate sulla molecola della succinilcolina, che rappresenta nella nostra concezione il modello ideale.

Da queste nostre esperienze siamo giunti alla conclusione che le sole variazioni che non deprimono l'attività curarica sono quelle che, rispettando la distanza tra gli atomi di azoto, rispettano pure la presenza di almeno una funzione estere. Infatti, i soli prodotti di attività paragonabile a quella della succinilcolina sono il 377 I.S. che altro non è che la succinilcolina meno due atomi di idrogeno, il 383 I. S. dove una delle due funzioni estere è stata sostituita da un metilene, il 436 I. S. che potrebbe definirsi una succinilcolina rovesciata e che ha un'attività doppia della succinilcolina (Tabella X).

TABELLA X

$\begin{array}{c} \text{CH}_2\text{COO CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_3\text{I} \\   \\ \text{CH}_2\text{COO CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_3\text{I} \end{array}$	$\begin{array}{c} \text{CH}_2\text{OCO CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_3\text{I} \\   \\ \text{CH}_2\text{OCO CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_3\text{I} \end{array}$
<p>Succinilcolina    370 I. S. D.H.D.: 0,2 mg/kg. <sup>(3)</sup></p>	<p>436 I. S.        0,10 mg. <sup>(4)</sup></p>
$\begin{array}{c} \text{CH COO CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_3\text{I} \\    \\ \text{CH COO CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_3\text{I} \end{array}$	$\begin{array}{c} \text{CH}_2\text{CH}_2 \text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_3\text{I} \\   \\ \text{CH}_2\text{COO CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_3\text{I} \end{array}$
<p>377 I. S.        0,5 mg <sup>(3)</sup></p>	<p>383 I. S.        0,2 mg. <sup>(4)</sup></p>

Risulta pure della massima importanza agli effetti dell'attività il fatto che la funzione estere occupi la giusta posizione nella catena (Tabella XI): se infatti la spostiamo di un posto verso gli azoti, allungando la catena dell'acido bicarbossilico e accorciando quella dell'aminoalcol, otteniamo l'adipilformocolina (590 I. S.), isomera della succinilcolina, e molto meno attiva di questa (25-30 volte). Una diminuzione di attività, per quanto meno pronunciata, si osserva anche allontanando la funzione estere dagli atomi di azoto (ad es. si confronti l'attività dell'adipato di colina 410 I. S. e del succinato di omocolina 667 I. S.). Se l'accostamento della funzione estere agli azoti è ancora più pronunciata, come negli esteri 427 I. S. e 433 I. S., si osserva l'abolizione completa di ogni attività curarica. Di questo particolare e interessante fenomeno vedremo altri esempi subito dopo.

TABELLA XI

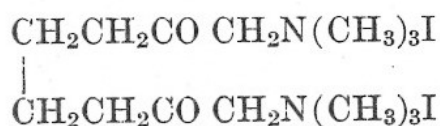
$\begin{array}{c} \text{CH}_2\text{CH}_2\text{COO CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_3\text{I} \\   \\ \text{CH}_2\text{CH}_2\text{COO CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_3\text{I} \end{array}$	$\begin{array}{c} \text{CH}_2\text{CH}_2\text{COO CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_3\text{I} \\   \\ \text{CH}_2\text{CH}_2\text{COO CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_3\text{I} \end{array}$
590 I. S.	D.H.D.: 5 mg/kg. (15)
$\begin{array}{c} \text{CH}_2\text{CH}_2\text{COO CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_3\text{I} \\   \\ \text{CH}_2\text{CH}_2\text{COO CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_3\text{I} \end{array}$	$\begin{array}{c} \text{CH}_2\text{COO CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_3\text{I} \\   \\ \text{CH}_2\text{COO CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_3\text{I} \end{array}$
410 I. S.    0,5 mg. (3)	667 I. S.    2 mg. (5)
$\begin{array}{c} \text{CH}_2\text{O CO CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_3\text{I} \\   \\ \text{CH}_2\text{O CO CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_3\text{I} \end{array}$	$\begin{array}{c} \text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCO CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_3\text{I} \\   \\ \text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCO CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_3\text{I} \end{array}$
427 I. S.    inattivo (4)	433 I. S.    inattivo (4)

f) *Effetto di altre funzioni organiche nella catena di collegamento* (Tabella XII).

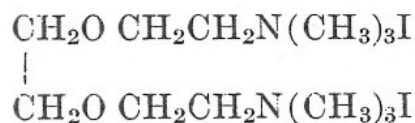
Un'azione simile alla funzione estere ci si poteva attendere dalla funzione carbonilica chetonica. Noi l'abbiamo per ora potuta verificare solo per le posizioni  $\beta$  rispetto agli azoti, dove il —CO— abolisce quasi completamente l'azione curarica (439 e 438 I. S.). Troviamo qui un interessante parallelismo con l'effetto esercitato dalla funzione —COO— nella stessa posizione.

Sull'influenza della funzione eterea nei curari alifatici possediamo un solo dato: il dietero etilenico della colina (742 I. S.) che è scarsamente

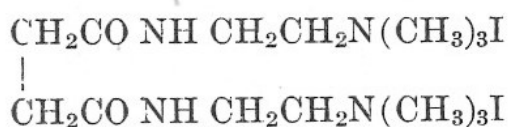
TABELLA XII (15)



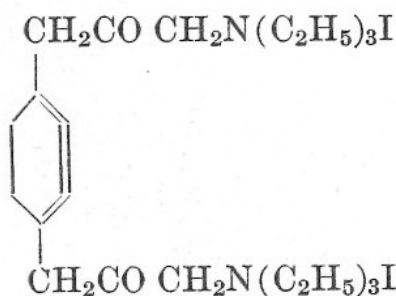
439 I. S. inattivo sino a 10 mg.



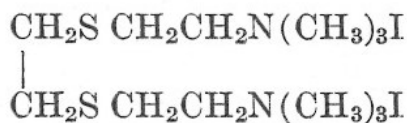
742 I. S. D.H.D.: 60 mg/kg.



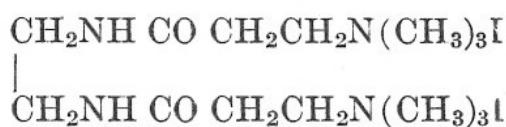
865 I. S. 25 mg.



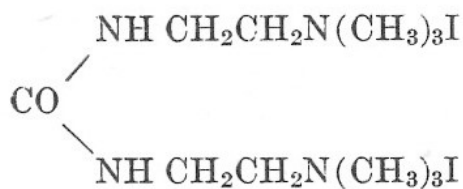
438 I. S. inattivo  
sino a 10 mg.



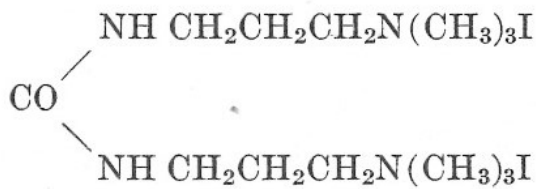
627 I. S. 1 mg.



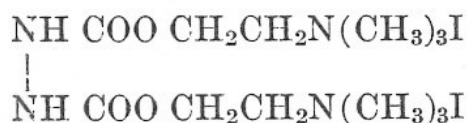
749 I. S. inattivo  
sino a 100 mg.



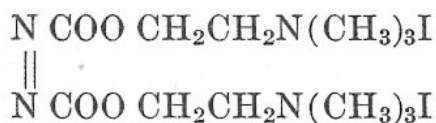
735 I. S. inattivo sino a 50 mg.



736 I. S. curarizzazione  
tardiva a 100 mg.



771 I. S. inattivo.



772 I. S. 60 mg  
(convulsioni)

attivo (60 mg.), mentre il corrispondente tioetere (627 I. S.) agisce già alla dose di un milligrammo manifestando così la stessa attività dell'ottametilenbistrimetilammonio.

In altri prodotti abbiamo esaminato l'effetto della funzione ammidica sull'attività curarica. L'ammide 865 I. S. deriva dalla sostituzione delle due funzioni estere della succinilcolina con due funzioni ammidiche: essa è però dotata di scarsa attività curarica. Ancor meno attiva è l'urea 736 I. S., mentre prive d'azione curarica sembrano essere tanto l'ammide 749 I. S. (che corrisponde all'estere attivissimo 436 I. S.) quanto l'urea 735 I. S.

Si può così concludere che la funzione ammidica e quella ureidica esercitano un'azione sfavorevole sull'attività curarica.

Una sostanziale conferma dell'effetto sfavorevole esplicito dalle funzioni azotate nella catena di collegamento risulta pure dal confronto delle attività degli esteri di colina 771 e 772 I. S. concettualmente riferibili alla succinilcolina.

### *Conclusioni.*

Considerato nel suo insieme, il dominio delle sostanze curarizzanti appare oggi singolarmente ampio. Tra i prodotti naturali, sappiamo che ne esistono di appartenenti a varie classi chimiche:

La tubocurarina, alcaloide riferibile alla serie bisbenzilisochinolinica.

La curarina, di struttura non ancora interamente decifrata, in cui per altro si sa esservi una sola funzione ammonica quaternaria.

Le eritrine, curari attivi per via orale, di struttura policiclica non interamente conosciuta, chimicamente definibili come ammine terziarie monoazotate.

La breve rivista che abbiamo fatto ci mostra che i prodotti sintetici, essi pure molto variati, si possono ricondurre a due tipi principali (17).

Nel primo, indubbiamente più eterogeneo, riuniremo tutti i derivati aromatici, arilalifatici ed eterociclici, caratterizzati da una o più strutture anulari, a molecola generalmente articolata. Noi consideriamo tutti questi prodotti del tipo tubocurarina.

All'altro tipo, che si ricollega al modello della succinilcolina, ascriviamo tutti i curari del tipo alifatico, caratterizzati da una struttura lineare assai semplice.

Le ricerche effettuate in questo campo presentano un duplice interesse.

Dal lato pratico forniscono al chirurgo nuovi prodotti di grande attività, privi di azioni secondarie e capaci di esplicare la loro azione per tempi anche molto brevi, come è richiesto in particolari interventi.

Dal lato teorico permettono di meglio esplorare i ricettori delle pro-

teine sensibili alla acetilcolina. E' infatti oggi generalmente ammessa la ipotesi che l'acetilcolina si fissi sulle proteine contemporaneamente tramite la sua funzione azotata e la sua funzione estere. L'effetto curarizzante sarebbe quindi in definitiva la conseguenza di una competizione tra la molecola del curaro e quella dell'acetilcolina sugli stessi ricettori proteici.

Si può allora pensare che anche per le molecole curariche questo attacco competitivo ai ricettori proteici possa avvenire, contemporaneamente o separatamente, ai luoghi di fissazione della funzione quaternaria positiva e della funzione estere.

Noi potremmo in tal modo spiegarci: la varietà dei prodotti che esercitano questa particolare azione farmacodinamica, l'elevata attività dei composti che più rassomigliano alla succinilcolina e la diminuzione graduale di attività in rapporto con quelle variazioni strutturali che ostacolano il perfetto adattamento delle funzioni organiche  $-N\leq$  e  $-COO-$  ai luoghi dei ricettori, ossia dei denti della chiave al meccanismo della serratura.

Il cointeressamento della funzione estere all'azione curarica non può sorprendere, quando si pensi all'importanza di questa funzione in altri campi della farmacologia come nei prodotti muscarinici, anestetici, spasmolitici, la cui azione è pure collegata con un effetto colinergico. Queste nuove concezioni potranno probabilmente schiudere nuovi ampi orizzonti alle future ricerche.

#### BIBLIOGRAFIA

(<sup>1</sup>) R. FUSCO, G. PALAZZO, S. CHIAVARELLI, D. BOVET, Gazz. chim. ital., 78, 511, (1948). D. BOVET, F. BOVET-NITTI, S. GUARINO, V. G. LONGO, Rend. Istituto Sup. Sanità Numero speciale sui Curari di sintesi, 12, 81, (1949).

(<sup>2</sup>) R. FUSCO, S. CHIAVARELLI, G. PALAZZO, D. BOVET, Gazz. chim. ital. 78, 951 (1948).

(<sup>3</sup>) FUSCO, G. PALAZZO, S. CHIAVARELLI, D. BOVET, Gazz. chim. ital. 79, 129 (1949). D. BOVET, F. BOVET-NITTI, S. GUARINO, V. G. LONGO, M. MAROTTA, Rend. Istituto Sup. Sanità (loco cit.) 12, 106, (1949).

(<sup>4</sup>) R. FUSCO, G. PALAZZO, S. CHIAVARELLI, D. BOVET, Gazz. chim. ital. 79, 836, (1949).

(<sup>5</sup>) V. ROSNATI, Gazz. chim. ital. 80, 663, (1950).

(<sup>6</sup>) F. BOVET-NITTI, Rend. Istituto Sup. Sanità (loco cit.), 12, 138 (1949).

(<sup>7</sup>) V. G. LONGO, Rend. Istituto Sup. Sanità (loco cit.) 12, 158 (1949).

(<sup>8</sup>) S. GUARINO, Rend. Istituto Sup. Sanità (loco cit.) 12, 237 (1949).

(<sup>9</sup>) M. MAROTTA, Rend. Istituto Sup. Sanità (loco cit.) 12, 242 (1949).

(<sup>10</sup>) D. BOVET, S. COURVOISIER, R. DUCROT, J. HORCLOIS, C. R. Ac. Sc. Paris, 223, 597 (1946).

- (<sup>11</sup>) D. BOVET, F. DEPIERRE, Y. DE LESTRANGE, C. R. Ac. Sc. Paris, 225, 74, (1947).  
(<sup>12</sup>) R. B. BARLOW, H. R. ING, Brit. J. Pharmacol. Chemother, 3, 298 (1948).  
(<sup>13</sup>) W. D. M. PATON e E. J. ZAIMIS, Brit. J. Pharmacol. Chemother, 4, 381 (1949).  
(<sup>14</sup>) Questo risultato fu confermato a breve distanza di tempo anche da J. WALKER, J. Chem. Soc., 44, 193 (1950) e da A. PHILLIPS, J. Am. Chem. Soc., 71, 3264 (1949).  
(<sup>15</sup>) Gazz. chim. ital. 81, (1951) in corso di pubblicazione.  
(<sup>16</sup>) A. FUNKE, C. O. ENGELER, Bull. Soc. Chim. 340 (1950).  
(<sup>17</sup>) Oltre alle classi qui trattate, è opportuno ricordare alcune sostanze ad attività curarica che non rientrano nei tipi discussi. Ci riferiamo in particolare ai sali di polimetilendisolfonio  $X(CH_3)_2 S-(CH_2)_n -S(CH_3)_2X$  preparati da J. WALKER (loc. citato), di notevole interesse teorico perchè mostrano che la presenza di atomi di azoto non è indispensabile all'esplicazione di un'attività curarica. Non meno interessante si presenta la serie di dialchilamminoalchilenamminochinoni preparata recentemente da CAVALITO, SORIA e HOPPE [J. Am. Chem. Soc. 72, 2661 (1950)], nei quali compaiono termini di attività discreta recanti una sola funzione quaternaria.
-